

Diplomarbeit

**Potenzial mikrobiombasierter Therapien bei  
Autismus-Spektrum-Störung**

eingereicht von

**Anja Maria Fasching**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde**

**(Dr<sup>in</sup>. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt am

**Lehrstuhl für Pharmakologie**

unter der Anleitung von

Ass.-Prof. Priv.-Doz. Dr.med.univ. Florian Reichmann, PhD

Graz, 13.02.2026

## **Eidesstattliche Erklärung**

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.

Graz, am 13.02.2026

Anja Maria Fasching eh.

## Danksagungen

An erster Stelle möchte ich mich bei meinem Betreuer Herrn Ass.-Prof. Priv.-Doz. Dr.med.univ. Florian Reichmann, PhD bedanken. Mit großer Geduld, fachlicher Kompetenz und wertvollen Anregungen hat er mich während der gesamten Entstehung dieser Arbeit unterstützt.

Ein besonderes Dankeschön gilt auch meinen Freund\*innen, die mir während der Studienzeit mit viel Verständnis, Motivation und schönen gemeinsamen Momenten zur Seite standen.

Von ganzem Herzen möchte ich mich bei meiner Familie bedanken. Besonders meine Eltern, Erwin und Anita, waren während meiner gesamten Studienzeit eine unverzichtbare Stütze. Durch ihre Unterstützung und ihren Rückhalt haben sie mir dieses Studium überhaupt erst ermöglicht. Ohne euch wäre dieser Weg so nicht möglich gewesen. Danke für alles.

## Zusammenfassung

**Hintergrund:** Die Forschung zur Darm-Gehirn-Achse hat in den letzten Jahren zu einem verbesserten Verständnis möglicher Pathomechanismen neuropsychiatrischer Erkrankungen beigetragen, einschließlich der Autismus-Spektrum-Störung. Die Ätiologie dieser Erkrankung ist multifaktoriell, bis heute nicht vollständig geklärt und es steht keine kausale Therapie zur Verfügung. Da viele Menschen mit ASS auch an gastrointestinalen Beschwerden leiden, stellt sich die Frage, ob durch Modulation des Mikrobioms gastrointestinale sowie autismspezifische Symptome beeinflusst werden können. Ein besseres Verständnis darüber könnte zur Entwicklung neuer Therapieansätze beitragen. Zu den im Vordergrund der Forschung stehenden Modulationsmöglichkeiten des Mikrobioms zählen der Einsatz von Probiotika, Präbiotika und Synbiotika sowie die Durchführung von Stuhltransplantationen.

**Material und Methoden:** Im Rahmen dieser Diplomarbeit wurde eine systematische Literaturrecherche über PubMed durchgeführt. 14 Studien, die den Effekt von Probiotika, Präbiotika, Synbiotika oder FMT auf autismspezifische Symptome untersuchten, wurden eingeschlossen und analysiert.

**Ergebnisse:** Von den 14 eingeschlossenen Studien untersuchten 7 Studien nur Probiotikamischungen oder einzelne probiotische Stämme, während 2 Studien die Verabreichung von Präbiotika allein evaluierten. Eine Studie prüfte die Kombination von Probiotikum und Präbiotikum (Synbiotika). In 2 Studien wurden Probiotika in Kombination mit weiteren Substanzen (Oxytocin, Rinderkolostrum) untersucht. Weitere 2 Studien befassten sich mit der fäkalen Mikrobiota-Transplantation. Die Wirksamkeit von probiotischen und synbiotischen Interventionen zeigte eine erhebliche Heterogenität. In einigen Studien wurden signifikante Verbesserungen erreicht, meist aber nur in spezifischen Subkategorien und nicht insgesamt auf den Schweregrad der ASS. In den Studien zu Präbiotika konnten keine signifikanten Verbesserungen gastrointestinaler Symptome erzielt werden. Hinsichtlich sozialer Fähigkeiten zeigte nur eine der beiden Studien signifikante Effekte. Die randomisiert kontrollierten Studien zur FMT ergaben ebenfalls uneinheitliche Ergebnisse. Nur eine Studie zeigte

signifikante Verbesserungen der GI-Symptome und der autismusbezogenen Symptome.

**Diskussion:** Mikrobiombasierte Interventionen zeigen eine unterschiedliche Wirksamkeit bei insgesamt guter Sicherheit. Eine ausgeprägte methodische Heterogenität sowie geringe Stichprobengrößen der bisherigen Studien zeigen, dass in Zukunft größere Studien mit standardisierten Bewertungsskalen und längerer Nachbeobachtungszeit erforderlich sind.

## **Abstract**

**Background:** In recent years, research on the gut-brain axis has contributed to an improved understanding of possible pathomechanisms of neuropsychiatric disorders, including autism spectrum disorder. The etiology of this disorder is multifactorial, not yet fully understood, and there is no causal therapy available. Since many people with ASD also suffer from gastrointestinal complaints, the question arises as to whether gastrointestinal and autism-specific symptoms can be influenced by modulating the microbiome. A better understanding of this could contribute to the development of new therapeutic approaches. The main areas of research into possible ways of modulating the microbiome include the use of probiotics, prebiotics, and synbiotics, as well as the administration of stool transplants.

**Materials and methods:** As part of this thesis, a systematic literature search was conducted using PubMed. A total of 14 studies investigating the effects of probiotics, prebiotics, synbiotics, or FMT on autism-specific symptoms were selected and analyzed.

**Results:** Of the 14 studies included, 7 studies examined only probiotic mixtures or individual probiotic strains, while 2 studies investigated prebiotics alone. One study evaluated the combination of probiotics and prebiotics (synbiotics) and 2 examined probiotics in combination with other substances (oxytocin, bovine colostrum). Two additional studies explored the effects of fecal microbiota transplantation. The effectiveness of probiotic and synbiotic interventions showed considerable heterogeneity. Significant improvements were achieved in some studies, but mostly only in specific subcategories and not overall in terms of the severity of ASD. In studies investigating prebiotics, no significant improvements in gastrointestinal symptoms were found. Regarding social skills, only one of the two studies observed significant effects. The randomized controlled trials on FMT also reported inconsistent results. Only one study showed significant improvements in GI symptoms and ASD symptoms.

**Discussion:** Microbiome-based interventions show varying degrees of effectiveness with overall good safety. Significant methodological heterogeneity and small sample sizes in previous studies indicate that larger studies with standardized assessment scales and longer follow-up periods will be necessary in the future.

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen .....	1
Abbildungsverzeichnis.....	3
Einleitung.....	4
Autismus-Spektrum-Störung.....	4
Ätiologie und Risikofaktoren.....	6
Diagnostik .....	6
Therapie .....	7
Gastrointestinales Mikrobiom.....	10
Zusammensetzung und Funktion .....	10
Dysbiose .....	12
Darm-Gehirn-Achse .....	14
Probiotika, Präbiotika und Synbiotika .....	15
Stuhltransplantationen .....	17
Forschungslücke .....	19
Material und Methoden.....	20
Ergebnisse .....	24
Probiotika.....	24
Präbiotika.....	31
Fäkale Mikrobiota Transplantation.....	33
Diskussion .....	35
Probiotika.....	35
Präbiotika.....	38
FMT .....	39
Schlussfolgerung .....	41
Kritische Reflexion .....	41
Implikationen für Theorie und Praxis .....	42
Ausblick und Anregungen für weiterführende Arbeiten.....	42
Literaturverzeichnis .....	44

## Abkürzungen

5-HT	5-Hydroxytryptamin
6-GSI	Six-item gastrointestinal Severity Index
ABA	Applied Behavior Analysis
ABAS-II	Adaptive Behavior Assessment System – Second Edition
ABC	Abberant Behavior Checklist
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung
ADI-R	Autism Diagnostic Interview-Revised
ADOS-2	Autism Diagnostic Observation Schedule – Second Edition
ADOS-CSS	Autism Diagnostic Observation Schedule Calibrated Severity Score
ASD	Autism Spectrum Disorder
ASS	Autismus-Spektrum-Störung
ATEC	Autism Treatment Evaluation Checklist
Autism ABC	Autism Behavior checklist
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BF839	Stamm von <i>Bacteroides fragilis</i>
Bzw.	beziehungsweise
CAP	Cholinergic Anti-inflammatory Pathway
CARS	Childhood Autism Rating Scale
CGI	Clinical Global Impression
CNTNAP2	Contactin-associated protein-like 2
CSI	Classroom SCERTS Intervention
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
EIBI	Early Intensive Behavioral Intervention
ENS	Enterisches Nervensystem
FMT	Fäkale Mikrobiota-Transplantation
FOS	Fructooligosaccharide
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
GI	gastrointestinal
GIH	Gastrointestinal History
GOS	Galactooligosaccharide
GSRS	Gastrointestinal Symptom Rating Scale
ICD-11	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems – 11th Revision
ISAPP	International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics
<i>L. plantarum</i>	<i>Lactobacillus plantarum</i>
<i>L. reuteri</i>	<i>Lactobacillus reuteri</i>
M-CHAT	Modified Checklist for Autism in Toddlers
<i>MTHFR</i>	Methylentetrahydrofolat Reduktase
NCBI	National Center for Biotechnology Information

NGI	Non-gastrointestinal
NSAR	Nicht-steroidale Antirheumatika
OXTR	Oxytocinrezeptor
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory
PRAS-ASD	Parent-Rated Anxiety Scale for ASD
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
PS128	Stamm von <i>Lactobacillus plantarum</i>
QoLA	Quality of Life in Autism Questionnaire
QPGS-RIII	Questionnaire on Pediatric Gastrointestinal Symptoms-Rome III Version
RBS-R	Repetitive Behavior Scale – Revised
RCT	Randomized Controlled Trial
RITA-T	Rapid Interactive Screening Test for Autism in Toddlers
SCERTS	Classroom Social Communication Emotional Regulation and Transactional Support
SCFA	Short-Chain Fatty Acids
SCQ	Social Communication Questionnaire
SNAP-IV	Swanson, Nolan and Pelham Rating Scale - IV. Edition
SNPs	Single Nucleotide Polymorphism
SRS	Social Responsiveness Scale
SRS-2	Social Responsiveness Scale – Second Edition
SRS-T	Social Responsiveness Scale – Taiwan Edition
SSRI	Selective Serotonin Reuptake Inhibitors
VDR	Vitamin-D-Rezeptor
ZNS	Zentrales Nervensystem

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Zusammensetzung des Mikrobioms im menschlichen Gastrointestinaltrakt. Zu sehen sind die wichtigsten Taxa mit ihrer relativen Verteilung. Firmicutes haben mit 60% den größten Anteil, gefolgt von jeweils über 10% Actinobacteria und Bacteroidetes. ....	11
Abbildung 2 PRISMA Flussdiagramm zur Auswahl der in dieser Arbeit berücksichtigten randomisierten kontrollierten Studien zu mikrobiombasierten Interventionen bei der Autismus-Spektrum-Störung von Jänner 2014 – Dezember 2024. Insgesamt wurden 534 Studien identifiziert. ....	22

## **Einleitung**

In den letzten Jahren ist durch die Forschung zur Darm-Gehirn-Achse eine neue Zielvariable in der Therapie von neuropsychiatrischen Erkrankungen entstanden. Krankheiten, die in diesem Kontext untersucht werden, sind zum Beispiel Depressionen, Angststörungen, Alzheimer und auch die Autismus-Spektrum-Störung. Es gibt zunehmend Hinweise darauf, dass Veränderungen des Mikrobioms einen positiven Einfluss auf diese Erkrankungen haben könnten (1-3). Daraus ergibt sich ein neuer potenzieller Ansatzpunkt zur Behandlung. Bei der Autismus-Spektrum-Störung sind vor allem gastrointestinale Beschwerden als Komorbidität beobachtbar. In einer Metaanalyse von 2023 wurde für Magen-Darm-Probleme bei Menschen mit ASS eine Prävalenz von 39% angegeben. Dazu zählen Ausscheidungsstörungen (29%), spezifische Magen-Darm-Störungen (21%) sowie Nahrungsmittelunverträglichkeiten (13%) (4). Therapieversuche mittels Probiotika, Präbiotika oder auch Stuhltransplantationen wurden bereits seit vielen Jahren im Tiermodell untersucht und zeigten positive Ausblicke vor allem hinsichtlich der Verbesserung des Sozialverhaltens (5-8). Diese neuen Therapieinterventionen könnten somit das Darmmikrobiom verändern und in weiterer Folge sowohl die gastrointestinale Beschwerdesymptomatik als auch die Schwere der ASS verbessern. Ziel dieser Arbeit ist es, den aktuellen Stand der Studien zu Interventionen wie Probiotika, Präbiotika, Synbiotika oder FMT bei Menschen mit ASS zu erheben und deren potenzielle Wirksamkeit zu evaluieren.

## **Autismus-Spektrum-Störung**

Als Autismus-Spektrum-Störung bezeichnet man eine komplexe neuropsychiatrische Entwicklungsstörung, die eine breite Spannweite an Symptomen und Verhaltensauffälligkeiten einschließt. Die Kernsymptome der ASS umfassen Schwierigkeiten in der Interaktion, Sprache sowie Kommunikation und können konzentrierte Interessen sowie repetitive Verhaltensmuster aufweisen (9). Die ASS zählt zu den Entwicklungsstörungen, da die Symptome meist innerhalb der ersten drei Lebensjahre auftreten (10). Eine Metaanalyse aus 2020 ergab ein mittleres Alter von 60 Monaten zum Zeitpunkt der Diagnose (11). Dennoch besteht die Möglichkeit, dass ASS auch im Erwachsenenalter diagnostiziert werden kann

(12). Vor allem bei milder Ausprägung der Symptome, können diese nicht immer konkret zugeordnet werden, weshalb die abschließende Diagnosestellung einen erheblich längeren Zeitraum in Anspruch nehmen kann (13). Aufgrund der Komplexität und Heterogenität der Merkmale von autistischen Personen spricht man heute von der Autismus-Spektrum-Störung, in der sämtliche Unterformen und Ausprägungsstärken enthalten sind. Bekannte Subtypen wie das Asperger-Syndrom, frühkindlicher Autismus und atypischer Autismus sowie weitere Formen werden seit der Verwendung des DSM-5 nicht mehr als eigenständige Subtypen abgegrenzt, sondern in Schweregrade eingeteilt (9).

In vielen Fällen gehen mit der ASS weitere Komorbiditäten einher. Dazu zählen insbesondere Schlaf-Wach-Probleme, Magen-Darm-Störungen, Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS), Angststörungen und Adipositas (4). Es konnte beobachtet werden, dass gastrointestinale Beschwerden bei Kindern mit ASS häufiger auftreten als bei neurotypischen Kindern (14). Neuere Metaanalysen schätzen die Prävalenz von Menschen mit GI-Beschwerden (gastrointestinalen Beschwerden) jeden Alters mit ASS auf 39% und bei Kindern mit ASS auf 55% (4, 15). Die gastrointestinalen Symptome umfassen beispielsweise Durchfall, Verstopfung, Bauchschmerzen sowie Blähungen (14). Behandlungsversuche mit standardisierten Medikamenten zeigten allerdings ein schlechteres Therapieansprechen bei Personen mit ASS im Vergleich zu neurotypischen Personen. Folglich stellen GI-Komorbiditäten eine Herausforderung in der Behandlung dar (16). Mehrere Studien weisen auf einen Zusammenhang zwischen der Schwere der gastrointestinalen Symptome und der Ausprägung der ASS-Symptome hin (17, 18).

In den letzten Jahren zeichnete sich eine Zunahme in der Prävalenz von Autismus ab. 2022 wird die Prävalenz von ASS weltweit auf 1% aller Kinder geschätzt. Das Verhältnis Jungen/Mädchen beträgt dabei 4,2. ASS tritt also im männlichen Geschlecht in etwa viermal häufiger auf (19).

## Ätiologie und Risikofaktoren

Die genaue Ätiopathogenese der ASS ist noch nicht ausreichend verstanden. Aktuelle Forschungen deuten auf ein multifaktorielles Geschehen hin, das vor allem durch genetische Prädispositionen und Umwelteinflüsse bestimmt wird. In Zwillingsstudien konnte gezeigt werden, dass genetische Faktoren eine größere Rolle spielen als Umwelteinflüsse (20). Studien über mögliche Umweltfaktoren liefern unterschiedliche und teils widersprüchliche Ergebnisse (21). Vermutete Umweltfaktoren sind unter anderem das Alter der Eltern, Medikamenteneinnahme, Toxinexposition oder Infektionen der Mutter während der Schwangerschaft (22). Perinatale und neonatale Risikofaktoren sind Frühgeburtlichkeit, Komplikationen im Rahmen der Geburt durch Hypoxie oder neonatale Infektionen (23).

Genetische Analysen ermöglichen die Identifizierung von Genen, die mit einem erhöhten Risiko für ASS in Verbindung gebracht werden können. Im Vordergrund dieser Forschung steht die Isolierung von Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNPs). Bis jetzt bekannte Gene sind unter anderem *CNTNAP2* (Contactin-associated protein-like 2), *MTHFR* (Methylentetrahydrofolat Reduktase), *OXTR* (Oxytocinrezeptor) und *VDR* (Vitamin-D-Rezeptor), von denen gewisse Polymorphismen ein erhöhtes genetisches Risiko für ASS aufweisen (24). In einer Studie von Sandin et al. (2017) wird die Heritabilität von ASS auf 83% geschätzt (25).

## Diagnostik

Zur standardisierten Diagnostik der ASS stehen die ICD-11 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) und das DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) zur Verfügung.

### ICD-11

In der ICD-11 werden folgende Kernelemente definiert: beeinträchtigte soziale Interaktion, Sprache sowie Kommunikation und begrenzte, stereotype Interessen, Aktivitäten sowie Verhaltensweisen. Die zeitlichen Kriterien setzen voraus, dass Symptome in der Entwicklungsphase, vor allem in der frühen Kindheit erstmals erkennbar werden (26).

## **DSM-5**

Das Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5) ist ein Leitfaden der American Psychiatric Association, welcher verwendet wird, um psychiatrische Störungen zu diagnostizieren. Mit der Einführung des DSM-5 wurde Autismus erstmals als Spektrum dargestellt und fasste zuvor getrennte Diagnosen unter dem Begriff Autismus-Spektrum-Störung zusammen. Die wesentlichen diagnostischen Kriterien sind Defizite der sozialen Kommunikation und Interaktion, die sich persistent darstellen. Es zeigt sich ein Mangel an Verständnis von Beziehungen, ungewöhnlicher Körpersprache, Unflexibilität im Verhalten oder ritualisierte Verhaltensmuster bis hin zur Nonverbalität. Dabei handelt es sich um Beispiele, die das breite Spektrum erläutern sollen, jedoch keine Vollständigkeit aufweisen (9).

Zur Diagnostik und Einschätzung der Ausprägung bieten sich außerdem eine große Anzahl von Bewertungsskalen, Interviews, Fragebögen sowie Checklisten an. Das Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R) ist ein halbstrukturiertes Interview mit Eltern und kommt am häufigsten in Klinik und Forschung zur Diagnostik bei Kindern zur Anwendung. Ebenso häufig wird der Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS-2) verwendet oder auch beide ergänzend. Hierbei handelt es sich um Verfahren, welche zuvor primär für die Forschung konzipiert und erst später in die klinische Diagnostik ausgeweitet wurden (27). Ein Screeningtool ist unter anderem die Modified Checklist for Autism in Toddlers (M-CHAT), das mithilfe eines Elternfragebogens ermöglicht, ein erhöhtes Risiko für das Vorliegen einer ASS abzuschätzen (28). Es gibt noch viele weitere Tools, die beispielsweise in Studien genutzt werden wie CARS (Childhood Autism Rating Scale), SCQ (Social Communication Questionnaire) und RITA-T (Rapid Interactive Screening Test for Autism in Toddlers) (29-31).

## **Therapie**

Es gibt derzeit eine Vielzahl an Therapieoptionen für die Autismus-Spektrum-Störung, die je nach Ausprägungsstärke und Komorbidität variiert und individualisiert werden müssen. Eine endgültige Heilung gibt es jedoch zum aktuellen Zeitpunkt nicht. Im Zentrum der Therapie steht daher die Reduktion

einzelner Symptome und die spezifische Förderung der Entwicklung ab Kindesalter. Laut AWMF-Leitlinie ist die Voraussetzung für eine Therapie eine genaue Diagnostik und detaillierte Erhebung aller Einschränkungen und Komorbiditäten sowie die Erfassung des Entwicklungsstandes. Ein frühzeitiger Therapiebeginn sollte dabei neben der Abklärung anderer ursächlicher Erkrankungen im Vordergrund stehen (32).

Psychosoziale Interventionen können im Rahmen von spielartigen Trainings zur Förderung sozialer Interaktion angewandt werden. Wichtig dabei ist vor allem die Miteinbeziehung der Eltern in die Therapiekonzepte. Die Therapie sollte angepasst an das Alter, die individuellen Stärken und Schwächen erfolgen und ausschließlich durch ausgebildete Therapeut\*innen begleitet werden. Verhaltenstherapeutische Interventionen im Rahmen von Gruppentrainings konnten in Metaanalysen moderat positive Effekte in der sozialen Kompetenz zeigen (33). Ein etablierter Therapieansatz ist die angewandte Verhaltenstherapie (ABA), deren Ziel es ist, alltagsrelevante Fähigkeiten zu erlernen und bestehende Verhaltensdefizite zu verringern (34). Es stehen auch Ansätze wie computerbasierte oder virtuelle Trainings zur Verfügung, die helfen können, emotionale Fähigkeiten zu verbessern (35). Insgesamt gibt es Hinweise darauf, dass jede Art der Verhaltenstherapieintervention einen großen Nutzen in der Behandlung von ASS hat (36). Eine Form der ABA ist die frühe intensive Verhaltenstherapie (EIBI), die auf den Prinzipien der angewandten Verhaltensanalyse beruht. Ziel ist es, durch frühe Intervention die Kernsymptome von ASS zu mindern und die Entwicklung zu fördern. Die Behandlung ist zeitaufwendig und erstreckt sich teilweise über mehrere Jahre, stellt jedoch eine gut untersuchte Therapieform dar. Die anhand der Reynell-Skalen erfassten Sprachveränderungen, sowohl im rezeptiven als auch expressiven Bereich, zeigten in Metaanalysen eine signifikante Verbesserung. Bezogen auf soziale Interaktion und Kommunikation konnte jedoch kein Effekt beobachtet werden (32, 37).

Um soziale Fertigkeiten zu stärken können außerdem kognitive Verhaltenstherapien in Verbindung mit sozialen Interventionen durch Lehrende an Schulen eingesetzt werden. Besonders hervorzuheben ist in diesem Zusammenhang eine Studie von Wood et al. (2014). In dieser kam man zum

Ergebnis, dass sich die Interaktion zwischen den Kindern mit ASS und anderen Kindern im Laufe der Therapie verbesserte (38). Eine weitere Studie zeigte ebenfalls positive Ergebnisse durch individuelle Förderung in der Schule anhand der CSI (Classroom SCERTS Intervention) (39).

Neben Untersuchungen zu kognitiven Verhaltenstherapien gab es auch medikamentöse Therapieversuche mit Psychopharmaka. Antipsychotika, Antiepileptika und Antidepressiva bewirkten dabei keine Verbesserung der sozialen Interaktion, jedoch zeigten sich positive Effekte bei Komorbiditäten wie ADHS (Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung) oder Angststörungen (40-42).

Die Behandlung von psychischen Begleitstörungen wie aggressivem Verhalten und genereller Reizbarkeit, umfasst in erster Linie psychosoziale Interventionen auf Basis der angewandten Verhaltensanalyse. Im Vordergrund stehen dabei Elterntrainings. Bei durch das Verhalten verursachter Belastung der nahestehenden Menschen kann eine medikamentöse Therapie der Kinder erwogen werden (32). Auch wenn eine gute Wirksamkeit durch die Antipsychotika Risperidon und Aripiprazol gezeigt werden konnte, sollte die Anwendung aufgrund des Nebenwirkungsprofils nicht dauerhaft erfolgen (43). Die Medikamente Methylphenidat und Atomoxetin zeigen eine gute Effektivität, wenn ADHS als Komorbidität vorliegt (40, 41). Atomoxetin und Elterntraining in Kombination führen zu besseren Effekten als Elterntraining und ein Placebo oder Atomoxetin allein (44, 45). Bei Angststörungen sollte zunächst eine psychosoziale Intervention in Form von Gruppentherapien oder Einzelsitzungen für maximal 3 Monate erfolgen, erst bei unzureichendem Ergebnis sollte eine zusätzliche Behandlung mit SSRI erwogen werden (32).

Die Behandlung von gastrointestinalen Beschwerden wie Obstipation und Diarrhö sollten gemäß der S3-Leitlinie der AWMF bei Personen mit ASS ebenso wie bei neurotypischen Personen erfolgen (32).

## Gastrointestinales Mikrobiom

Als Mikrobiom bezeichnet man die Gesamtheit der Mikroorganismen, die auf und in einem Körper vorkommen, zum Beispiel auf der Haut, in der Mundhöhle und mit noch viel höher Zahl im Darm. Zum Darmmikrobiom zählen vor allem Bakterien, Viren, Pilze und Archaeen. Beginnend mit dem Kontakt des mütterlichen Mikrobioms während der Geburt, entwickelt sich im Laufe der ersten Lebensjahre das gastrointestinale Mikrobiom eines Menschen. Der Kontakt bei der Geburt ist essenziell für die Entwicklung des Immunsystems (46). Auch bereits die Geburtsart beeinflusst die Beschaffenheit des Mikrobioms durch den ersten extrauterinen Kontakt mit Mikroorganismen der Mutter (47). Die genaue Zusammensetzung des Mikrobioms variiert von Mensch zu Mensch und kann sich im Laufe des Lebens durch externe Faktoren wie Ernährung und Medikamenteneinnahme verändern (48, 49).

### Zusammensetzung und Funktion

Der obere Gastrointestinaltrakt bis hin zum Übergang von Dünndarm in Dickdarm ist im Verhältnis zum Dickdarm relativ keimarm. Grund dafür ist der niedrige pH-Wert und die Peristaltik des Magens sowie die schnelle Passage im Dünndarm. Diese Gegebenheiten ermöglichen keine stabile Besiedlung mit Bakterien. Erst nach der Bauhin-Klappe, welche den Übergang von Dünndarm in Dickdarm definiert, sind  $10^{11}$  bis  $10^{12}$  Bakterien/mm Darminhalt feststellbar (50). Der Großteil der Bakterien im Dickdarm umfasst obligate Anaerobier, das heißt, sie überleben ohne Sauerstoff in ihrer Umgebung zu benötigen. Zu den häufigsten Bakteriengruppen im menschlichen Dickdarm zählen:

- Firmicutes: Zu dieser Gruppe zählen Gattungen wie *Lactobacillus* und *Clostridium*. Ihre Aufgaben umfassen die Fermentation von unverdaulichen Kohlenhydraten, auch bekannt als Ballaststoffe. Bei diesem Prozess werden unter anderem kurzkettige Fettsäuren produziert (SCFAs), welche eine erhebliche Rolle als Energiequelle für Darmepithelzellen und bei der Immunstimulation einnehmen (51).

- Bacteroidetes: Eine dominante Gattung in dieser Gruppe bilden *Bacteroides*, deren Funktion in der Verdauung komplexer Moleküle liegt und die eine wichtige Rolle zur Immunregulation beiträgt (51).
- Actinobacteria: Zur Gruppe der Actinobacteria gehört unter anderem die Klasse der Bifidobakterien, welche häufig als Probiotika eingesetzt werden. Eine wesentliche Aufgabe der Actinobacteria ist die Aufrechterhaltung der Darmbarriere durch die Herstellung von SCFAs (52).
- Proteobacteria: Zu dieser Gruppe gehören einige opportunistische Krankheitserreger, aber auch viele Bakterien, die Teil einer gesunden Darmflora sind und zur Kohlenhydratverdauung, Regulation des Immunsystems sowie Abwehr gegen Krankheitserreger beitragen (46, 50, 51).

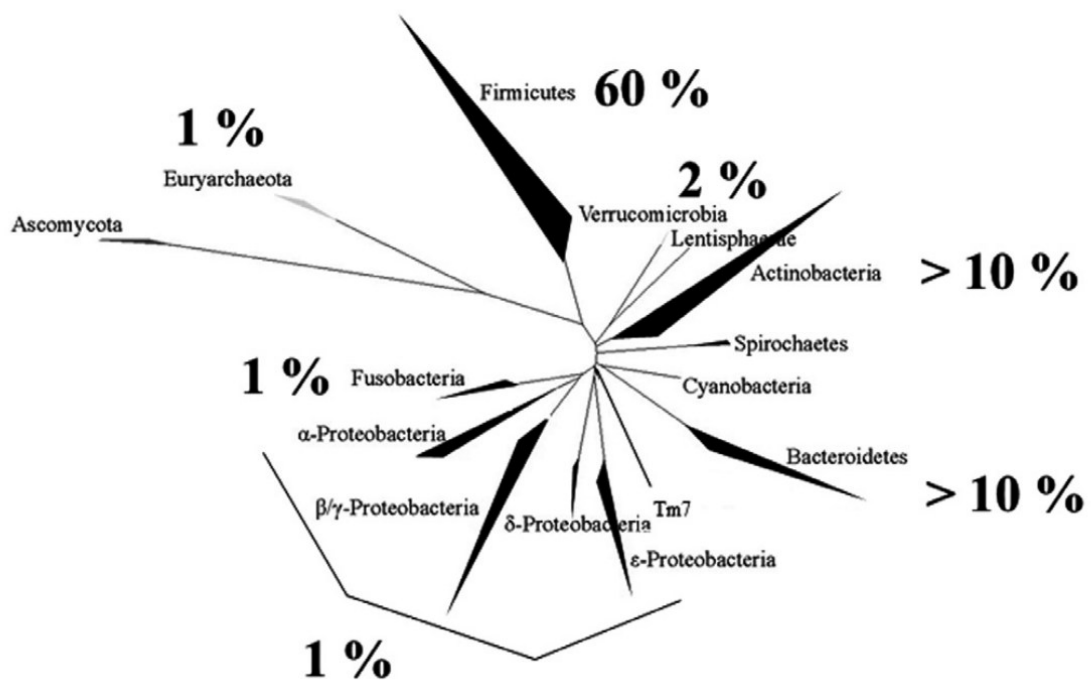


Abbildung 1: Zusammensetzung des Mikrobioms im menschlichen Gastrointestinaltrakt. Zu sehen sind die wichtigsten Taxa mit ihrer relativen Verteilung. Firmicutes haben mit 60% den größten Anteil, gefolgt von jeweils über 10% Actinobacteria und Bacteroidetes.

Es wird angenommen, dass das Darmmikrobiom eines Menschen über 1000 Arten beinhaltet (53). Nur rund 1% des Darmmikrobioms wird von aeroben, also sauerstoffabhängigen Bakterien wie *Escherichia coli* (*E. coli*), Enterokokken und Laktobakterien gebildet (50). Auch wenn sie nur einen sehr kleinen Teil des

Mikrobioms im Darm ausmachen, ist ihr Vorkommen essenziell für das Gleichgewicht im Darm. Aerobe Bakterien verbrauchen den restlichen Sauerstoff im Dickdarm, damit ein anearobes Milieu entstehen kann (54). Eine weitere Funktion des Darmmikrobioms besteht in der Produktion von Menachinon, besser bekannt als Vitamin K<sub>2</sub>. Lange wurde angenommen, dass ein Großteil des benötigten Vitamin-K<sub>2</sub>-Bedarfs durch Darmbakterien gedeckt wird, allerdings zeigen neuere Studien, dass das produzierte Vitamin K<sub>2</sub> kaum im Dickdarm aufgenommen werden kann (55).

## Dysbiose

Dysbiose bezeichnet eine gestörte Zusammensetzung von Mikroorganismen. Faktoren, die eine Dysbiose fördern können, sind vielfältig. Die Einnahme von Antibiotika wirkt nicht selektiv auf schädliche Bakterien, sondern beeinflusst auch physiologisch nützliche Mikroorganismen und führt dadurch zu einer Reduktion der Diversität des Darmmikrobioms (56). Weitere häufig genutzte Medikamente wie nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) und Protonenpumpeninhibitoren können ebenfalls die Bakterienvielfalt negativ beeinflussen (57). Die Ernährung ist grundlegend beteiligt an der Zusammensetzung der Bakteriengruppen. Große Mengen von tierischen Proteinen steigern die relative Menge an *Bacteroides*, fettreiche Ernährung fördert die relative Häufigkeit von Firmicutes. Durch eine übermäßige Aufnahme von Proteinen werden jedoch auch mehr toxische Substanzen wie Sulfid, Ammoniak und Stickoxid erzeugt, welche erheblichen Einfluss auf das Darmmikrobiom haben. Auch eine ballaststoffarme Ernährung kann die Zusammensetzung der Bakterien negativ beeinflussen (57). Stress und Krankheit schwächen die Darmbarriere und verursachen in weiterer Folge eine Veränderung der Immunantwort (58). Häufig ist bei einer Dysbiose zu beobachten, dass fakultativ anaerobe Bakterien wie Enterobacteriaceae häufiger, obligat anaerobe Bakterien seltener vorkommen (46). Wenn vor allem Bakterien zunehmen, die im Gesunden eigentlich in kleiner Menge vorliegen, wie Enterobacteriaceae, können pathologische Folgen auftreten. Dies kann geschehen, wenn durch Entzündungen Veränderungen des oxidativen Milieus vorliegen (59).

Eine vorliegende Dysbiose kann zur Schädigung der Darmschleimhaut führen. Zur Aufrechterhaltung der Darmbarriere sind Darmbakterien, die Schleimschicht und das darunter liegende Epithel, welches durch Proteinkomplexe wie Tight Junctions verbunden ist, verantwortlich (60, 61). Es gibt Untersuchungen, die bei Menschen mit ASS eine gestörte Darmpermeabilität feststellen konnten (62, 63). Bei einer erhöhten Darmpermeabilität können somit Antigene und pathogene Erreger in die Blutbahn gelangen (60). Die erhöhte Durchlässigkeit steht im Verdacht, auf Autoimmun- und Entzündungsreaktionen Einfluss zu nehmen. In einer Studie von Fiorentino et al. (2016) wurde gezeigt, dass bei 75% der Darmbiopsien bei ASS-Patient\*innen eine verringerte Expression von Tight-Junction Komponenten nachgewiesen werden konnte. Zusätzlich zeigte sich eine gesteigerte Konzentration von Komponenten, die Poren bilden und somit die Darmdurchlässigkeit erhöhen (64). Dieser Mechanismus der erhöhten Darmpermeabilität wird von einigen Forschern\*innen auch als „Leaky-Gut“ bezeichnet. Es ist jedoch wichtig, „Leaky-Gut“ als Bezeichnung für die geschwächte Darmbarriere bei Krankheiten wie ASS nicht mit dem umstrittenen Konzept des Leaky-Gut-Syndroms in alternativmedizinischen Kreisen zu verwechseln. Letzteres ist ein Erklärungsversuch, mit aktuell geringer wissenschaftlicher Evidenz, die eine Vielzahl von Symptomen und Erkrankungen auf die erhöhte Durchlässigkeit des Darms zurückführt, ohne diese tatsächlich zu messen (65).

Bei Kindern mit ASS zeigten sich in mehreren Studien Unterschiede in der Zusammensetzung des Darmmikrobioms im Vergleich zu neurotypischen Kindern. In einigen Studien konnten geringere Mengen an *Bifidobacterium* bei Kindern mit ASS gemessen werden (17, 66, 67). Weiters zeigte sich bei Kindern mit ASS eine erhöhte Anzahl von Stämmen wie Proteobakterien und Bacteroidetes im Vergleich zu neurotypischen Kindern. Häufige Gattungen waren unter anderem *Klebsiella*, *Prevotella*, *Sutterella* und *Haemophilus* (68). Eine Metaanalyse von 2022 ergab, dass die Ergebnisse von Analysen des Darmmikrobioms jedoch stark von Faktoren wie Alter, Geschlecht und Vorhandensein gastrointestinaler Symptome abhängig sind (69).

## Darm-Gehirn-Achse

Als Darm-Gehirn-Achse wird die komplexe, bidirektionale Kommunikation zwischen Magen-Darm-Trakt und dem zentralen Nervensystem (ZNS) bezeichnet. Darmmikrobiom und Gehirn interagieren miteinander und beeinflussen sich gegenseitig. Es wird angenommen, dass die Kommunikation aus 3 wesentlichen Signalwegen besteht. Sie erfolgt über das Nervensystem, das Immunsystem und das Hormonsystem. Diese Systeme interagieren auch untereinander, sodass ein komplexes Zusammenspiel entsteht (70). Die Grundmechanismen gelten als anerkannt, wobei die molekularen Interaktionen, die dieser Kommunikation zugrunde liegen, bis zu diesem Zeitpunkt noch nicht vollständig erforscht sind. Besonders in Tierstudien konnte die Relevanz des Darmmikrobioms für Verhaltensveränderungen nachgewiesen werden (71, 72).

Zur neuronalen Kommunikation gehören vor allem der Nervus vagus und das enterische Nervensystem (ENS). Der Nervus vagus stellt als parasympathisches Verbindungsglied ein zentrales Element der Darm-Gehirn-Achse dar. Über efferente Fasern reguliert er Funktionen wie Motilität, Sekretion und Perfusion des Darms und über afferente Fasern leitet er sensorische Signale an das Gehirn weiter. Es gibt Hinweise darauf, dass er durch Aktivierung des sogenannten cholinergen antiinflammatorischen Signalwegs (CAP) Entzündungsreaktionen hemmen kann. Außerdem ist es Darmbakterien möglich, durch eine veränderte Serotoninsynthese oder durch Metabolite wie SCFAs die Aktivität des Nervus vagus zu verändern und somit die Signalübertragung an das Gehirn zu modulieren (73, 74).

Zu den an der endokrinen Kommunikation beteiligten Substanzen zählt insbesondere 5-HT (5-Hydroxytryptamin), auch als Serotonin bekannt. Dieses fungiert sowohl als Hormon als auch als Neurotransmitter und wird der essenziellen Aminosäure Tryptophan synthetisiert. 95% des Serotonins werden von Nervenzellen des Darms, sogenannten enterochromaffinen Zellen, hergestellt. Serotonin hat zahlreiche Aufgaben im Gastrointestinaltrakt, darunter Beeinflussung der Darmmotilität und viszerale Schmerzempfindung. Über afferente Nervenbahnen des Nervus vagus und des Rückenmarks, ist Serotonin auch bei der Auslösung von Übelkeit und Erbrechen beteiligt (75). Nicht nur im GI-

Trakt trägt Serotonin zur normalen Physiologie bei, sondern auch im ZNS. Dort sind veränderte Serotoninspiegel mit Stimmungslage, Aggressivität sowie Veränderungen des Sozialverhaltens assoziiert (76). In Studien gab es Anhaltspunkte, dass Darmbakterien über den sogenannten Kynurenin-Stoffwechsel den Abbau von Tryptophan modulieren könnten. Dies könnte zu einer veränderten Verfügbarkeit von Tryptophan für die Serotoninsynthese führen, während gleichzeitig vermehrt neuroaktive Metabolite entstehen. Diese Veränderungen wirken sich schließlich nicht nur auf das enterisch Nervensystem aus, sondern auch auf das ZNS und die Immunantwort (77). In Studien zeigt sich auch, dass bei über 25% der Menschen mit ASS ein erhöhter Serotoninwert im Vollblut nachweisbar ist (78). Aufgrund der Konkurrenz zwischen dem Kynureninweg und der Serotoninsynthese um Tryptophan ist es möglich, dass eine Hyperserotonämie bei einem größeren Anteil von Menschen mit ASS vorliegt als bislang angenommen (79).

SCFAs sind Stoffwechselprodukte von Bakteriengattungen wie *Bacteroides*, *Clostridium* und *Streptococcus*, die zahlreiche Funktionen auf die Gehirnentwicklung haben (80). SCFAs sind in der Lage die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden und Einfluss auf die frühe Gehirnentwicklung zu nehmen. Dies geschieht über die Modulation der Produktion von Neurotransmitter wie beispielsweise Serotonin (81). In einer Studie an keimfreien Mäusen zeigte sich eine abgeschwächte Immunantwort, die mit Defekten der Mikroglia assoziiert war. Mikroglia sind Immunzellen des ZNS, die wesentlich an der zellulären Immunabwehr beteiligt sind. Durch eine vierwöchige Verabreichung von Mikrobiota konnte die Funktion wieder teilweise hergestellt werden. Vor allem SCFAs scheinen die Mikroglia-Homöostase regulieren zu können (82).

Die hier exemplarisch dargestellten Mechanismen verdeutlichen, dass gezielte Eingriffe durch Modulation des Mikrobioms einen weitreichenden Effekt auf die Darm-Gehirn-Achse haben können.

## **Probiotika, Präbiotika und Synbiotika**

Zu den Interventionen, die auf eine Veränderung des Mikrobioms abzielen, zählen Probiotika, Präbiotika und Synbiotika. Die ISAPP (International Scientific

Association for Probiotics and Prebiotics) definiert Probiotika als „lebende Mikroorganismen, die, wenn sie in ausreichender Menge verabreicht werden, dem Wirt einen gesundheitlichen Nutzen bringen“ (83). Zu Probiotika zählen auch Hefen, wobei insbesondere die Bakteriengattungen *Lactobacillus* und *Bifidobacterium* sowohl in kommerziellen Produkten als auch in der Forschung am häufigsten Verwendung finden. Lebensmittel, welche reichlich Probiotika enthalten sind unter anderem Joghurt und andere fermentierte Nahrungsmittel (84).

Eine weitere Strategie zur Modulation des Mikrobioms stellt der Einsatz von Präbiotika dar. Darunter sind Bestandteile zu verstehen, welche sich positiv auf das Wachstum bestimmter Bakterien auswirken. Im engeren Sinne werden damit Kohlenhydrate und Ballaststoffe gemeint, es gibt jedoch auch nicht-kohlenhydrathaltige Substanzen wie Polyphenole, die laut ISAPP Kriterien zu den Präbiotika gezählt werden. Klassische Vertreter der Präbiotika sind vor allem Inulin, Fructooligosaccharide (FOS) und Galactooligosaccharide (GOS) (85).

Die Gruppe der Synbiotika stellen eine Kombination aus Prä- und Probiotika dar, die entweder jeweils den Definitionen entsprechend kombiniert werden, oder so zusammengesetzt sind, dass sie synergistisch wirken. Daher kann zwischen komplementärem oder synergistischem Synbiotikum unterschieden werden (86).

In den letzten Jahren hat sich auch der Begriff Psychobiotika etabliert. Dieser umfasst sowohl Prä- als auch Probiotika und wird vor allem in solchen Kontexten verwendet, in denen eine modulierende Wirkung auf psychiatrische Erkrankungen diskutiert wird (87). Diese Wirkung könnte unter anderem darauf zurückzuführen sein, dass zahlreiche Bakterien nachweislich in der Lage sind Neurotransmitter wie GABA oder Serotonin freizusetzen (88).

Allen gemein ist die Fähigkeit, Einfluss auf das Darmmikrobiom auszuüben. Dieser Aspekt spielt nicht nur in der Forschung zur Darm-Gehirn-Achse eine wichtige Rolle, sondern macht diese Konzepte auch im Zusammenhang mit der Erforschung therapeutischer Strategien bei ASS relevant.

## Stuhltransplantationen

Bei der fäkalen Mikrobiota-Transplantation (FMT), auch als Stuhltransplantation bekannt, handelt es sich um eine Therapie, die bei gestörtem Darmmikrobiom zum Einsatz kommen kann. Der Stuhl von gesunden Spender\*innen wird dabei in den Gastrointestinaltrakt von Patient\*innen mit Erkrankungen eingeführt, die von einer Veränderung des Darmmikrobioms profitieren würden. Der verwendete Stuhl stammt dabei von Spender\*innen, die zuvor gründlich untersucht werden müssen. Ausschlusskriterien sind zum Beispiel Infektionskrankheiten, da eine Übertragung auf Empfänger\*innen nicht ausgeschlossen werden kann. Wenn sichergestellt ist, dass alle erforderlichen Kriterien erfüllt sind, kann der gespendete Stuhl aufbereitet werden. Je nach Verabreichungsweg unterscheidet sich die Aufbereitung (89). Möglichkeiten der Verabreichung sind die Einbringung via Duodenalsonde oder Magensonde, sowie über einen rektalen Einlauf oder mittels Koloskopie (90). Eine weniger invasive Methode stellt die Verwendung von oral verabreichten Kapseln dar, die gefriergetrockneten Stuhl enthalten (91). Aktuell scheint die bevorzugte Verabreichung rektal per Koloskopie oder oral per Kapsel zu sein (92).

Erfolgreich angewendet wird die FMT bereits seit vielen Jahren bei *Clostridium difficile*-Infektionen. In einer 2013 veröffentlichten Studie wurde die Wirkung von Stuhltransplantationen bei Patient\*innen mit *Clostridium difficile*-Kolitis untersucht. Sie erhielten aufbereiteten Stuhl als Duodenalinfusion in Kombination mit einer Vancomycinbehandlung und einer Darmlavage. Die Studie wurde vorzeitig abgebrochen, da 13 von insgesamt 16 Patient\*innen nach der ersten Infusion nicht mehr unter Durchfall litten und somit eine rasche Genesung erzielt werden konnte (93). Auch in späteren Studien konnte die positive Wirkung von Stuhltransplantationen bei *Clostridium difficile*-Infektionen nachgewiesen werden (94-96). Heutzutage wird bei Patient\*innen mit mehrfach rezidivierenden *Clostridium difficile* Infektion, welche auf wiederholte Behandlung durch Antibiotika nicht mehr ansprechen, die Durchführung einer Stuhltransplantation in Kombination mit Antibiotika empfohlen (97).

Die Einsatzmöglichkeiten der FMT sind vielseitig. Erforscht werden die Effekte sowohl bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen als auch bei primär nicht

gastrointestinalen Erkrankungen, die aber häufig mit einer Veränderung des Darmmikrobioms einhergehen, wie Fettleibigkeit, Parkinson, Autoimmunerkrankungen und die Autismus-Spektrum-Störung. (98) In mehreren offenen Studien konnte eine Verbesserung der autismusspezifischen Symptome und der GI-Symptome durch FMT erzielt werden (91, 99).

## Forschungslücke

Die im vorangegangenen Kapitel beschriebenen mikrobiombasierten Interventionen wurden in den letzten Jahren zunehmend im Zusammenhang mit der Autismus-Spektrum-Störung untersucht. Ein erheblicher Teil der bisherigen Forschung basiert auf präklinischen Arbeiten, die theoretische Wirkmechanismen und mögliche therapeutische Ansatzpunkte aufzeigen. In Tiermodellen konnte gezeigt werden, dass der gezielte Einsatz von Probiotika mit Veränderungen im Sozialverhalten assoziiert ist (5, 6, 8, 100). Auch für Präbiotika, Synbiotika und Stuhltransplantationen finden sich in Tiermodellen Hinweise auf ein mögliches therapeutisches Potential, insbesondere im Zusammenhang mit der Modulation des Darmmikrobioms und der Darm-Gehirn-Achse (101, 102). Diese Erkenntnisse bilden eine wichtige Grundlage für die Weiterentwicklung von Interventionen, erlauben jedoch noch keine abschließenden Aussagen zur Wirksamkeit beim Menschen. In den vergangenen Jahren ist daher ein wachsendes Interesse an klinischen Studien am Menschen zu beobachten, die den Einsatz mikrobiombasierter Interventionen bei ASS untersuchen. Diese Studien machen jedoch bislang nur einen vergleichsweise geringen Teil der Forschung aus.

Durch die Analyse randomisierter kontrollierter Studien (RCTs) kann eine fundierte Einschätzung der Wirksamkeit mikrobiombasierter Interventionen bei der Autismus-Spektrum-Störung ermöglicht und deren klinische Relevanz näher beleuchtet werden. Andere Studienformen, wie offene Studien oder Beobachtungsstudien, liefern zwar wertvolle Hinweise, sind jedoch heterogener und unterliegen stärkerem Bias.

Vor diesem Hintergrund wurden in der vorliegenden Arbeit randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) an Menschen, die in den letzten 10 Jahren publiziert wurden, herangezogen, um das Potenzial mikrobiombasierter Therapien im klinischen Kontext bei ASS zu untersuchen.

## Material und Methoden

In dieser Arbeit wurde mittels Literaturrecherche ein Überblick zum Thema *mikrobiombasierte Therapien bei Autismus-Spektrum-Störung* erarbeitet. Zur primären Gewinnung von passenden Studien diente vor allem die Datenbank PubMed des National Center for Biotechnology Information (NCBI).

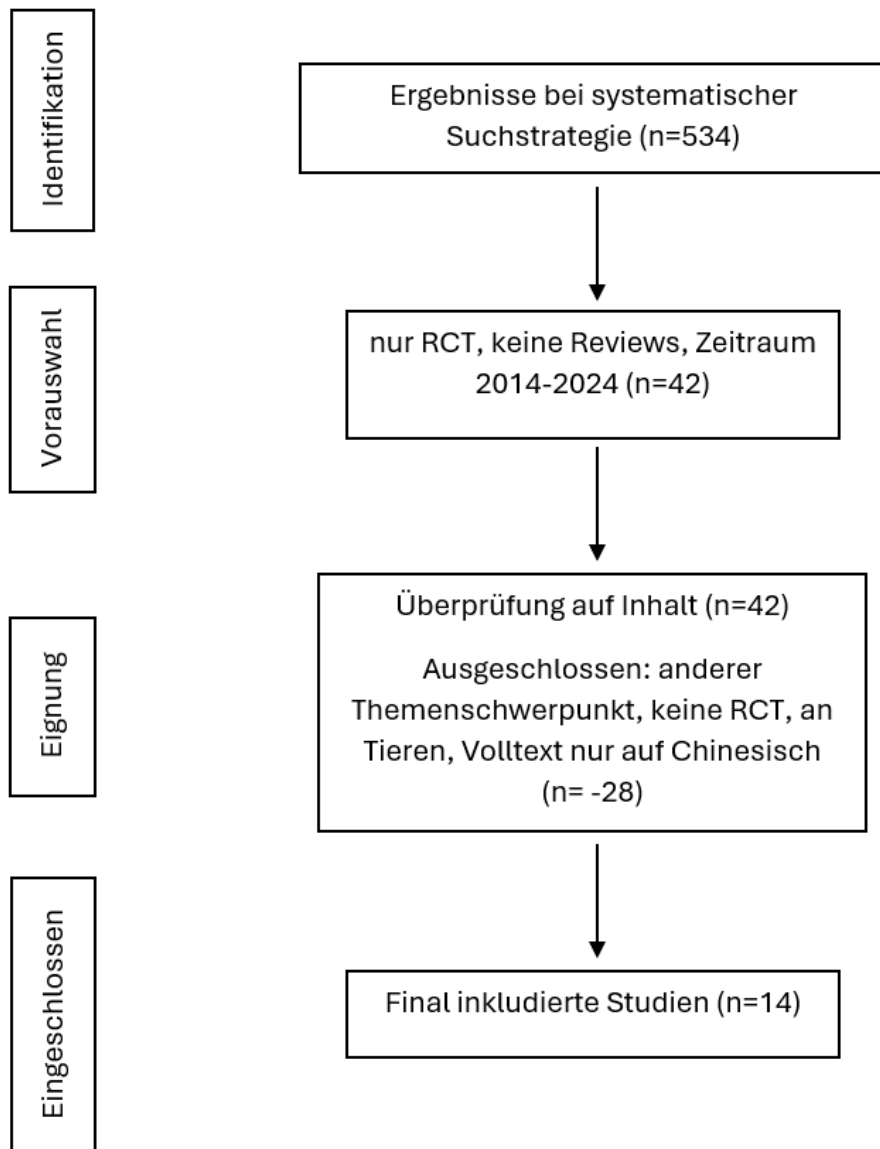
Vorgehen der Literaturrecherche in PubMed:

Trotz der vergleichsweise jungen Forschung in diesem Bereich fand sich eine große Zahl von Studien und Übersichtsarbeiten. Um die Suchergebnisse gezielt einzugrenzen, wurde die unten aufgelistete systematische Suchstrategie unter Verwendung von Mesh-Terms sowie freien Schlagwörtern durchgeführt. MeSH-Terms beziehen bei der Suche gleichzeitig weitere Synonyme und Unterbegriffe mit ein. Dieses Vorgehen ermöglicht es, beispielsweise bei dem MeSH-Term „autism spectrum disorder“ auch Schlagwörter wie „autistic disorder“ und die Abkürzung „ASD“ zu inkludieren. Da jedoch nicht alle relevanten Begriffe einem MeSH-Term zugeordnet sind, wurde die Suche zusätzlich durch freie Schlagwörter ergänzt.

Als Einschlusskriterien wurden ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien definiert, welche die Wirkung mikrobiombasierter Therapien bei Menschen untersuchten. Diese Studienform wurde gewählt, da sie den höchsten Evidenzgrad zur Beurteilung der Wirksamkeit klinischer Interventionen bietet und eine bessere Vergleichbarkeit der Ergebnisse ermöglicht. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 10 Jahre begrenzt (Jänner 2014 bis Dezember 2024). Studien, die nach Dezember 2024 publiziert wurden, fanden keine Berücksichtigung.

Ausgeschlossen wurden Studien, die nicht an Menschen durchgeführt wurden, kein randomisiertes kontrolliertes Studiendesign aufwiesen oder außerhalb des definierten Zeitraums (Jänner 2014 bis Dezember 2024) publiziert wurden. Ebenso ausgeschlossen wurden Arbeiten, deren Volltext nicht in englischer oder deutscher Sprache verfügbar war, sowie Übersichtsarbeiten und andere sekundäre Studienformen.

Manche Studien erwähnen die Schlagwörter Probiotika, Präbiotika oder FMT nicht explizit im Titel oder Abstract, was die Suche erschwert. Daher wurden bei der Suchstrategie auch Schlagwörter von häufig verwendeten Bakteriengattungen wie *Lactobacillus* und *Bifidobacterium* ergänzt. Viele dieser Kriterien können zwar durch die Verwendung von Filtern in der Suche berücksichtigt werden, jedoch sind insbesondere neuere Studien häufig noch nicht der richtigen Kategorie zugeordnet. Aus diesem Grund wurde auf den Filter „human“ verzichtet, da sonst Studien ausgeblendet werden, die zwar an Menschen durchgeführt wurden, nicht jedoch dieser Kategorie explizit zugeordnet sind. Um auch randomisierte kontrollierte Studien anzuzeigen, die bei der Verwendung des Filters „RCT“ fehlen könnten, wurden stattdessen Suchbegriffe wie *randomized[tiab]* beigefügt. Zusätzlich wurde durch den Ausschluss von Review-Artikeln mittels NOT review[pt] sichergestellt, dass ausschließlich Primärstudien berücksichtigt werden. Die Suchergebnisse wurden anschließend systematisch hinsichtlich dieser Kriterien überprüft und zusätzlich bewertet, inwieweit sie zur Beantwortung der Forschungsfrage geeignet sind.



**Abbildung 2 PRISMA Flussdiagramm zur Auswahl der in dieser Arbeit berücksichtigten randomisierten kontrollierten Studien zu mikrobiombasierten Interventionen bei der Autismus-Spektrum-Störung von Jänner 2014 – Dezember 2024. Insgesamt wurden 534 Studien identifiziert.**

*("autism spectrum disorder"[mesh] OR autis\*[tiab]) AND ("probiotics"[mesh] OR "prebiotics"[mesh] OR probiotic\*[tiab] OR prebiotic\*[tiab] OR psychobiotic\*[tiab] OR synbiotic\*[tiab] OR "fecal microbiota transplantation"[mesh] OR "faecal microbiota transplantation"[tiab] OR FMT[tiab] OR lactobacill\*[tiab] OR bifido\*[tiab])*

*AND*

*(randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR "controlled trial"[tiab] OR "clinical trial"[pt]) NOT review[pt]*

*Filter: Von 2014-2024*

Durch diese Suchmethode wurden schließlich 14 Studien gefunden, die den zuvor genannten Kriterien entsprechen. Im folgenden Kapitel Ergebnisse werden diese Studien näher beleuchtet.

Für die Recherche zu Grundlagen des gastrointestinalen Mikrobioms, der Autismus-Spektrum-Störung und der Darm-Gehirn-Achse wurden neben Primärstudien aus Pubmed auch Reviews aus PubMed, Google Scholar, Leitlinien sowie Fachzeitschriften herangezogen. Als nützliche Funktion erwies sich auch Similar Articles, um verwandte Artikel zu finden. Zur Erleichterung der Literaturverwaltung wurde das Zitierprogramm EndNote21 verwendet.

## Ergebnisse

Sieben dieser ausgewählten Studien untersuchten Probiotika, darunter waren 4 Studien, die Einzelstämme analysierten und 3 Studien die Probiotikamischungen verwendeten. Eine Studie widmete sich der Kombination aus Probiotikum und Präbiotikum und 2 Studien ergänzten die Verabreichung von Probiotikum durch andere Substanzen. Ebenfalls 2 Studien untersuchten die Wirkung von fäkaler Mikrobiota Transplantation.

## Probiotika

2019 untersuchten Arnold et al. die Wirkung einer Probiotikamischung namens Visbiome bei Kindern mit ASS. Visbiome enthält 4 Stämme von *Lactobacillus* (*Lactobacillus casei*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus acidophilus* und *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus*), 3 Stämmen von Bifidobakterien (*Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis* und *Bifidobacterium breve*) sowie einen Stamm von *Streptococcus thermophilus*. Die Studienkohorte umfasste 13 Kinder im Alter von 3-12 Jahren mit ASS, die zudem unter Angstzuständen und GI-Symptomen litten. Nur 10 der Kinder schlossen die Studie ab. Diese Crossover-Studie bestand aus jeweils 8 Wochen Placebo- oder Probiotikabehandlung, dazwischen lag eine dreiwöchige Auswaschphase. Die Lebensqualität wurde anhand des PedsQL (pediatric quality of life inventory) für GI-Beschwerden und die autismusbezogenen Symptome anhand des PRAS-ASD (parent-rated anxiety scale for ASD) gemessen, wobei letzterer die emotionale Stabilität und Ängstlichkeit bewertete. Aufgrund der kleinen Stichprobengröße wurden in dieser Studie die Ergebnisse anhand von Effektstärken bewertet.

Für den primären Endpunkt PedsQL zeigte sich im allgemeinen Modell eine mittlere Effektstärke ( $d=0,49$ ), während der Vergleich von Woche 8 mit den Ausgangswerten eine größere Effektstärke ( $d=0,79$ ) ergab. Das sekundäre Ergebnismaß PRAS-ASD wies eine Effektstärke von  $d=0,07$  auf. Insgesamt deuten diese Werte auf eine stärkere Verbesserung gastrointestinaler Symptome in der Probiotikaphase im Vergleich zur Placebophase hin. Es zeigte sich außerdem, dass der Effekt der Probiotikabehandlung während der dreiwöchigen

Auswaschphase bis Woche 11 aufrecht blieb. Die Verbesserung im PedsQL von Woche 11 gegenüber dem Ausgangswert war unter der Probiotikabehandlung um  $d=0,67$  größer als unter Placebo, obwohl zwischen Woche 8 und 11 keine Behandlung stattfand. Eine Mikrobiomanalyse zeigte keine Veränderung der Zusammensetzung des Mikrobioms, jedoch wurde eine signifikante positive Korrelation ( $p=0,022$ ) zwischen der relativen Häufigkeit von *Lactobacillus* und dem PedsQL-Score für GI-Symptome festgestellt (103).

Eine Studie von Santocchi et al. (2020) untersuchte die Wirkung von Vivomixx an 85 Kindern über einen Zeitraum von 6 Monaten. Es handelte sich hierbei um dieselbe Probiotikamischung wie zuvor bei Arnold et al. (2019). In der EU wird das Präparat Vivomixx genannt, in den USA Visbiome. Die beiden Studien unterscheiden sich nicht nur in ihrer Stichprobengröße, sondern auch hinsichtlich Dosierung, Zeitraum und primären Endpunkten. Zu Beginn wurden die Kinder in 2 Gruppen geteilt: mit (GI-Gruppe) und ohne (NGI-Gruppe) gastrointestinale Symptome. Im Anschluss wurden alle Kinder randomisiert und doppelblind für 6 Monate mit jeweils Probiotikum oder Placebo behandelt. Insgesamt wurden somit 4 Untergruppen erstellt. Als primäres Ergebnismaß wurde der Autism Diagnostic Observation Schedule Calibrated Severity Score (ADOS-CSS) gewählt, der den Schweregrad von Autismus beurteilt.

In der Probiotikagruppe sank der Score bei 45,2% der Probanden und in der Placebogruppe bei 28,1%, was einer Abnahme des Schweregrades entspricht. Die Unterschiede vom Ausgangswert waren jedoch nicht statistisch signifikant ( $p=0,16$ ). In einer Sekundäranalyse wurden die Untergruppen genauer betrachtet. In der Gruppe ohne gastrointestinale Beschwerden zeigte sich mit Probiotika eine signifikante Verbesserung ( $p=0,026$ ) der autismusspezifischen Symptome gemessen am Gesamt-ADOS-CSS. In der GI-Gruppe traten nach der Behandlung mit Probiotika signifikant weniger gastrointestinale Symptome auf (6-GSI:  $p=0,0191$ ; Gesamt-GSI:  $p=0,0416$ ; Stuhlgertuch  $p<0,001$ ; Blähungen:  $p=0,0187$ ). Zudem wurden signifikante Verbesserungen der adaptiven Fähigkeiten und der multisensorischen Verarbeitung in der Probiotikagruppe beobachtet ( $p=0,0104$ ) (104).

In einer weiteren randomisierten, doppelblinden Crossover-Studie von Guidetti et al. (2022) wurden die Auswirkungen von Probiotika im Vergleich zu Placebo bezogen auf gastrointestinale Symptome und Verhaltenssymptome untersucht. Die Kinder waren zwischen 2 und 16 Jahren alt, wobei 61 Proband\*innen die Studie abschlossen. Die Probiotikamischung enthielt unter anderem *Lactiplantibacillus plantarum* und 5 Stämme von *Bifidobacterium longum*. Die Gabe von Probiotika bzw. Placebo erfolgte über 3 Monate mit einer zweimonatigen Auswaschphase und anschließendem Wechsel auf Probiotika oder Placebo. In dieser Studie erfolgte außerdem eine Stuhlanalyse, die die Alpha- und Beta-Diversität untersuchte. Bei der Alpha-Diversität wird die mikrobielle Vielfalt innerhalb einer Probe ermittelt, während die Beta-Diversität die Unterschiede in der Zusammensetzung zwischen verschiedenen Proben oder Gruppen aufzeigt. Bezüglich der Alpha-Diversität konnten weder zwischen den Behandlungsphasen noch über die Zeit signifikante Unterschiede festgestellt werden. Die Beta-Diversität veränderte sich innerhalb der Behandlungsphase signifikant zwischen T0 und T1 ( $p=0,019$ ), während in der Placebophase keine signifikante Veränderung beobachtet wurde ( $p=0,628$ ). In den klinischen Parametern zeigte die Studie eine signifikante Verbesserung gastrointestinaler Symptome (Durchfall:  $p=0,05$ , Bauchschmerzen:  $p=0,05$ ), der rezeptiven Sprache ( $p=0,03$ ) sowie unangepassten Verhaltensweisen ( $p=0,05$ ) (105).

Während die bisher genannten Studien jeweils ein Probiotikum mit mehreren Bakterienarten und Stämmen untersuchten, konzentrierten sich Liu et al. (2019) auf die Wirkung von *Lactobacillus plantarum* PS128 allein. Liu et al. (2016) haben bereits zuvor die psychotrope Wirksamkeit von *L. plantarum* PS128 in einem Mausmodell untersucht (106). Eine weitere Tierstudie bestätigte, dass PS128 autistisches Verhalten verbessern kann (107). Aufbauend auf diesen Ergebnissen wurde 2019 während einer vierwöchigen, doppelblinden RCT an 71 Jungen im Alter von 7-15 Jahren die Verabreichung von PS128 im Vergleich zu Placebo untersucht.

In primären Endpunkten zeigten sich keine signifikanten Verbesserungen (ABC-T:  $p=0,53$ ; SRS:  $p=0,63$ ; CBCL:  $p=0,53$ ). Erst in sekundär explorativen Analysen wurden für einzelne Untergruppen signifikante Werte beobachtet. So zeigte sich

durch die Einnahme von PS128 eine Verbesserung der SRS-Gesamtpunktzahl nach 4 Wochen ( $p=0,04$ ). Der SNAP-IV (Swanson, Nolan and Pelham Rating Scale IV. Edition) ergab eine Reduktion für Impulsivität ( $p=0,04$ ), trotziges Verhalten ( $p=0,045$ ) und der Gesamtwerte ( $p=0,01$ ). In einer stratifizierten Analyse nach Alter (7-12 Jahre) zeigte sich, dass diese Effekte besonders bei jüngeren Proband\*innen ausgeprägt waren. In der Placebogruppe wurde keine Besserung beobachtet. Scores zur Bewertung der Schwere der ASS-Symptome (ABC-T und SRS) ergaben keinen signifikanten Unterschied (108).

Eine Bakterienart namens *Limosilactobacillus reuteri* (*L. reuteri*) wurde von Mazzone et al. (2024) untersucht. *Limosilactobacillus* ist eine neue taxonomische Beschreibung einer Bakteriengattung, die früher zur *Lactobacillusgruppe* gezählt wurde (109). *L. reuteri* zeigte bereits in früheren Studien, dass es soziale Defizite im Mausmodell umkehren kann. Dieser Effekt trat unabhängig von anderen Darmbakterien auf und wurde über den Nervus vagus vermittelt (110). An der sechsmonatigen, placebokontrollierten Studie von Mazzone et al. (2024) nahmen 43 überwiegend männliche Kinder teil. Als primärer Endpunkt wurde der Schweregrad der ASS-Kernsymptome gemessen am ADOS-2 gewählt.

In diesem zeigte sich keine signifikante Verbesserung ( $p=0,99$ ). Signifikante Effekte traten ausschließlich in sekundären Endpunkten auf. Im SRS-Gesamtwert zeigte sich eine signifikante Verbesserung ( $p=0,031$ ), insbesondere im Bereich der sozialen Kommunikation ( $p=0,005$ ), jedoch nicht hinsichtlich sozialer Motivation ( $p=0,160$ ) oder des Verständnisses mentaler Zustände ( $p=0,378$ ). Die Analyse der Mikrobiomzusammensetzung als weiteres primäres Studienziel ergab keine signifikanten Veränderungen der Alpha- oder Beta-Diversität (111).

Auch Schmitt et al. (2023) untersuchten die Anwendung von *L. reuteri* im Vergleich zu Placebo. Sie verwendeten dabei eine Kombination von *L. reuteri*, Sephadex und Maltose, die sich SB-121 nennt. Sephadex ist ein Trägersystem aus biokompatiblen, semipermeablen Mikropartikeln auf Dextranbasis. Diese Struktur ermöglicht die Anheftung der Bakterien in Form eines Biofilms an der Partikeloberfläche, wodurch ihre Stabilität während der gastrointestinalen Passage erhöht wird. Daran gebundene Bakterien zeigen außerdem eine gesteigerte

Säureresistenz sowie eine verbesserte Adhäsion an Darmepithelzellen, was die Wirksamkeit bei oraler Verabreichung unterstützen kann (112). Die Intervention wurde an 15 Kindern über 4 Wochen angewandt. Im Anschluss folgten eine zweiwöchige Auswaschphase und ein Wechsel der Behandlung für weitere 4 Wochen.

Während der Behandlungsphase zeigte sich eine signifikante Verbesserung der adaptiven Fähigkeiten ( $p=0,03$ ), die in der Placebophase nicht beobachtet wurde. Adaptive Fähigkeiten umfassen praktische und soziale Fertigkeiten, die eine Person benötigt, um Alltagsanforderungen selbstständig zu bewältigen. In weiteren Endpunkten wie dem ABC-Score und dem CGI wurden keine relevanten Unterschiede im Vergleich zur Placebophase berichtet (113).

Die Wirksamkeit von BF839, ein Stamm von *Bacteroides fragilis*, wurde von Lin et al. (2024) über einen Zeitraum von 4 Monaten an 57 Kindern in einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie untersucht. Zuvor konnte derselbe Stamm bereits in einem Mausmodell für ASS eine Verbesserung von stereotypen, kommunikativen und ängstlichen Verhaltensweisen aufzeigen (114). Als primärer Endpunkt wurde die Autism Behavior Checklist gewählt. Sekundäre Endpunkte umfassten unter anderem CARS, SRS und GSRS.

In der Behandlungsgruppe zeigte sich nach 4 Monaten Intervention eine signifikante Verbesserung der Subskala Körper- und Objektgebrauch in der Autism Behavior Checklist (ABC) im Vergleich zur Placebogruppe ( $p=0,026$ ). Wie auch Liu et al. (2019) beobachteten, war dieser Effekt bei Kindern unter 4 Jahren ausgeprägter. In dieser Altersgruppe verbesserte sich der ABC-Score für Körper- und Objektgebrauch signifikant gegenüber dem Ausgangswert ( $p=0,001$ ). Im SRS-Score und GSRS-Score ließen sich keine signifikanten Verbesserungen beobachten. Bei Proband\*innen mit einem CARS-Baselinerwert  $\geq 30$  zeigten sich signifikante Verbesserungen gegenüber Placebo im CARS (Childhood Autism Rating Scale;  $p=0,044$ ), im ABC-Gesamtwert ( $p=0,0047$ ) und im GSRS (Gastrointestinal symptom rating scale;  $p=0,014$ ). Die Effekte traten insbesondere bei Kindern mit stärker ausgeprägten Ausgangssymptomen auf (115).

Wang et al. (2020) untersuchten in einer zweistufigen Studie zunächst an 50 Kindern Veränderungen von Neurotransmittern, kurzkettigen Fettsäuren (SCFAs) sowie die Zusammensetzung des Darmmikrobioms im Vergleich zu neurotypischen Kindern. Neurotransmitter wurden im Plasma gemessen und SCFAs in Stuhlproben. Im Anschluss erfolgte an den 26 Kindern mit ASS aus der Entdeckungsphase die doppelblinde Verabreichung eines aus 4 Stämmen bestehenden Probiotikums in Kombination mit Fructooligosacchariden (FOS) im Vergleich zu Placebo. Die verwendeten Bakterienstämme waren *Bifidobacterium infantis* Bi-26, *Lactobacillus rhamnosus* HN001, *Bifidobacterium lactis* BL-04 und *Lactobacillus paracasei* LPC-37. Bei FOS handelt es sich um einen präbiotischen Ballaststoff, der vor allem das Wachstum von Bifidobakterien fördert. Der ASS-Schweregrad wurde anhand der ATEC (Autism Treatment Evaluation Checklist) erfasst und die gastrointestinalen Beschwerden anhand des 6-GSI (GI-Severity Index). Die Daten wurden jeweils zu Beginn, nach 30 Tagen, nach 60 Tagen und nach 108 Tagen erhoben. Bis zur letzten Auswertung nach 108 Tagen waren noch 7 Kinder in der Interventionsgruppe und 4 in der Placebogruppe.

In der Interventionsgruppe zeigte sich eine zeitabhängige Reduktion des ATEC-Gesamtwertes, die ab Tag 60 signifikant war (Tag 30:  $p=0,16$ ; Tag 60:  $p=0,04$ ; Tag 108:  $p=0,009$ ). Der 6-GSI Wert ergab bereits ab dem ersten Messzeitpunkt signifikante Verbesserungen in der Probiotika+FOS-Gruppe, nicht jedoch in der Placebogruppe (Tag 30:  $p=0,002$ ; Tag 60:  $p=0,001$ ; Tag 108:  $p<0,001$ ).

In der Mikrobiomanalyse wurde in der Interventionsgruppe eine signifikante Verschiebung der Beta-Diversität beobachtet, während dieser Effekt in der Placebogruppe ausblieb. Die Alpha-Diversität in der ASS-Gruppe näherte sich im Verlauf den Werten der gesunden Kontrollgruppe an. Es zeigte sich zudem eine Zunahme von Bifidobacteriales und *Bifidobacterium longum* sowie eine Abnahme mit Dysbiose assoziierter Gattungen wie *Clostridium*. Vor der Intervention wiesen Kinder mit ASS im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant reduzierte Stuhlkonzentrationen von Acetat ( $p<0,001$ ), Propionat ( $p<0,05$ ) und Butyrat ( $p<0,05$ ) auf. Nach der Probiotika+FOS-Intervention stiegen diese SCFAs signifikant an und näherten sich den Kontrollwerten an, während in der Placebogruppe keine derartigen Veränderungen beobachtet wurden. Außerdem waren vor der Intervention in der ASS-Gruppe die Serotoninspiegel im Plasma

signifikant erhöht ( $p < 0,05$ ) und die Kynureninspiegel verringert ( $p < 0,001$ ). Nach der Intervention kam es zu einer Normalisierung dieser Parameter (116).

Kong et al. (2021) untersuchten an 35 Kindern die Wirkung von *L. plantarum* PS128 im Vergleich zu einem Placebo über einen Zeitraum von 28 Wochen. Ab der 16. Woche wurde die Intervention in beiden Gruppen durch die Gabe von Oxytocin, in Form eines intranasalen Sprays, ergänzt. Als primäre Ergebnismaße wurden die Social Responsiveness Scale (SRS), eine Skala die vor allem soziale Interessen und Interaktion bewertet, und die Aberrant Behavior Checklist (ABC) gewählt. Sekundäre Ergebnismaße waren Biomarker-Analysen, GI-Schweregrad sowie eine Gesamteinschätzung der Funktionsänderung, die CGI-Skala (clinical global Impression).

In der Gruppe, die Probiotika und Oxytocin verabreicht bekommen hatten, zeigten sich im ABC- und SRS-Score positive Trends, jedoch keine signifikante Verbesserung (ABC:  $p = 0,077$ ; SRS:  $p = 0,26$ ). In den Gruppen mit Probiotika allein oder Placebo + Oxytocin waren leichte Verbesserungen der globalen Funktionsfähigkeit (CGI) erkennbar, während die Gruppe mit Probiotika + Oxytocin eine signifikante Verbesserung der CGI im Vergleich zur Kontrollgruppe erreichte ( $p < 0,05$ ). Gastrointestinale Symptome veränderten sich in allen Behandlungsgruppen im Vergleich zur Placebogruppe nicht signifikant (117).

In einer RCT von Sanctuary et al. (2019) wurde an 11 Kindern ein Probiotikum (*Bifidobacterium infantis*) in Kombination mit Rinderkolostrum in Form eines Pulvers getestet. Die Kontrollgruppe erhielt nur das Rinderkolostrum. Die Verwendung von Rinderkolostrum basiert auf der Annahme, dass es die epitheliale Regeneration fördert, die Darmbarriere stärkt und insgesamt die Zusammensetzung des Mikrobioms und auch das Immunsystem moduliert (118). Nach einer fünfwöchigen Verabreichung erfolgte eine zweiwöchige Auswaschphase mit anschließendem Wechsel der Behandlung, sodass beide Interventionen von allen Teilnehmenden durchlaufen wurden. Zur Erfassung der GI-Symptome wurden zwei Fragebögen, die GIH (Gastrointestinal History) und QPGS-RIII (Questionnaire on Pediatric Gastrointestinal Symptoms-Rome III Version) sowie die Bristol-Stool-Skala als Stuhlprotokoll verwendet. Das Verhalten

wurde anhand der ABC (Abberent Behavior Checklist), RBS-R (Repetitive Behavior Scale-Revised) und ABAS-II (Adaptive Behavior Assessment System-Second Edition) beurteilt. Nur 8 Proband\*innen wurden in die finale Nachuntersuchung miteinbezogen.

In Bezug auf gastrointestinale Symptome zeigte sich im Behandlungsarm mit Rinderkolostrum eine signifikante Verbesserung der Schmerzen beim Stuhlgang ( $p=0,044$ ) sowie eine Reduktion der Durchfallhäufigkeit ( $p=0,021$ ). Im Kombinationsarm mit Probiotikum und Rinderkolostrum verbesserten sich ebenfalls die Schmerzen beim Stuhlgang ( $p=0,020$ ) und die Stuhlkonsistenz ( $p=0,015$ ). Nach Beendigung der Supplementierung berichteten 7 von 8 Eltern, dass die gastrointestinalen Symptome erneut auftraten. In der Verhaltensbeurteilung zeigte sich nur im Behandlungsarm mit Rinderkolostrum signifikante Verbesserung von stereotypen Verhaltensweisen im Vergleich zum Kombinationsarm ( $p=0,034$ ). Innerhalb des Rinderkolostrum-Arms verbesserten sich mehrere ABC-Subskalen signifikant: Reizbarkeit ( $p=0,003$ ), stereotypes Verhalten ( $p=0,006$ ), Hyperaktivität ( $p=0,007$ ), sowie der ABC-Gesamtscore ( $p=0,006$ ) (119).

## **Präbiotika**

Während die zuvor genannten Studien vorwiegend die Wirkung von Probiotika untersuchten, gibt es auch Forschung zum Einsatz von Präbiotika. Eine dieser Studien stammt von Palmer et al. (2024) und analysiert die Verabreichung von Galactooligosacchariden (GOS) in einer sechswöchigen doppelblinden RCT. Die 41 teilnehmenden Kinder wurden randomisiert der Präbiotika- oder Placebogruppe zugeteilt. Zur Erfassung der autismusbezogenen Symptome wie Sozialverhalten und Lebensqualität wurden die SRS-2 (Social Responsiveness Scale) und der Fragebogen Quality of Life Autism (QoLA) herangezogen. Der QoLA-Fragebogen erfasst die elterliche Lebensqualität (pQOL) bei Familien von Kindern mit Autismus und wurde als primärer Endpunkt der Studie gewählt. Er besteht aus 2 Subskalen. Teil A bewertet die allgemeine Lebensqualität der Eltern, während Teil B den Einfluss der autistischen Verhaltensweisen des Kindes auf die Lebensqualität der Eltern misst. Die gastrointestinalen Symptome wurden mit dem 6-GSI bewertet.

Zwischen der GOS- und der Placebogruppe zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der elterlichen Lebensqualität, weder für Teil A ( $p=0,97$ ) noch für Teil B ( $p=0,32$ ) des QoLA-Fragebogens. Innerhalb der Gruppen verbesserten sich jedoch beide im Vergleich zum Ausgangswert signifikant (Teil A:  $p=0,02$ ; Teil B:  $p<0,001$ ). Für Teil B wurde eine mittlere Effektstärke von  $d=0,43$  festgestellt, was auf eine stärkere Verbesserung in der GOS-Gruppe hinweist. Das Sozialverhalten der Kinder zeigte im Gruppenvergleich keine signifikante Verbesserung ( $p=0,12$ ;  $d=0,42$ ). Auch die gastrointestinalen Symptome, bewertet mit dem 6-GSI, veränderten sich zwischen den Gruppen nicht signifikant ( $p=0,20$ ). Nur in einer Subskala, die den Schweregrad der GI-Symptome erfasst, konnte nach der GOS-Behandlung im Vergleich zur Placebogruppe eine Reduktion erfasst werden. Diese war jedoch nicht signifikant ( $p=0,05$ ).

Eine Analyse des Mikrobioms erfolgte an 33 Kindern, die an der Nachuntersuchung teilnahmen. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der relativen Häufigkeit von *Bifidobacterium* zwischen den Gruppen ( $p=0,001$ ). Die Häufigkeit war in der Interventionsgruppe dreimal höher als in der Kontrollgruppe, die nur Placebo erhielt (120).

In einer Studie von Grimaldi et al. (2018) wurde ebenfalls die Verabreichung von Galactooligosacchariden als Präbiotikum im Vergleich zu Placebo untersucht. Von der gleichen Forschungsgruppe wurde bereits zuvor in einem in vitro Modell deutlich, dass B-GOS zu einem signifikanten Anstieg der Bifidobakterien aller Stuhlproben führten (121). Aufbauend auf diesen Ergebnissen wurden 30 Kinder über einen Zeitraum von 6 Wochen einer Intervention mit B-GOS unterzogen. Zudem wurden auch der Einfluss von Ausschlussdiäten wie gluten- oder kaseinfreie Diäten berücksichtigt. Die Teilnehmer\*innen wurde nach Diätstatus gruppiert und dann innerhalb dieser Gruppen randomisiert. Bereits zu Studienbeginn wiesen Kinder, die eine Ausschlussdiät befolgten, im Vergleich zu Kindern mit regulärer Ernährung signifikant geringere Ausprägungen von Bauchschmerzen ( $p<0,05$ ) sowie Stuhlgangproblemen ( $p<0,001$ ) auf.

Nach der Intervention mit B-GOS verbesserten sich die sozialen Fähigkeiten ( $p<0,05$ ) in der Ausschlussdiätgruppe signifikant, während in der Gruppe mit uneingeschränkter Diät keine entsprechenden Effekte beobachtet wurden.

Hinsichtlich gastrointestinaler Symptome konnten keine signifikanten Verbesserungen festgestellt werden. Im Gruppenvergleich ergaben sich nach der Ausschlussdiät signifikante Unterschiede in der Mikrobiomzusammensetzung zwischen B-GOS und Placebo ( $p < 0,008$ ), wobei insbesondere *Bifidobacterium longum* unter B-GOS häufiger vertreten war ( $p < 0,02$ ). Auch bei Kindern mit regulärer Ernährung kam es nach der Intervention zu signifikanten Veränderungen im Mikrobiom gegenüber der Baseline ( $p < 0,038$ ), wobei positive Assoziationen mit *Bifidobacterium*, *Ruminococcus*, Vertreter der Familie *Lachnospiraceae*, *Eubacterium dolichum* und *Mogibacteriaceae* gefunden wurden. Die mikrobielle Diversität blieb jedoch unverändert (122).

## **Fäkale Mikrobiota Transplantation**

Wan et al. (2024) analysierten die Wirkung einer fäkalen Mikrobiota-Transplantation (FMT) in einer doppelblinden RCT. Insgesamt wurden 113 Kinder randomisiert in 2 Gruppen eingeteilt und erhielten entweder eine oral verabreichte FMT-Kapsel oder ein Placebo. Die Studiendauer betrug insgesamt 17 Wochen. Die Verabreichung erfolgte in stationären Behandlungsphasen in der 1. und in der 5. Woche. Vor der Behandlung erhielten die Kinder eine Elektrolytlösung zur Darmentleerung. Das Ziel war, die Auswirkungen auf autismusspezifische Symptome anhand der SRS-2 (primärer Endpunkt), der Vineland-3 und der Autism Behavior Checklist (sekundäre Endpunkte) zu erfassen. Veränderungen von gastrointestinalen Symptomen wurden in dieser Studie nicht ausgewertet. Die Daten wurden in der 9. Woche und in der 17. Woche erhoben.

Im primären Endpunkt SRS-2 konnte die FMT-Intervention keine signifikante Überlegenheit gegenüber Placebo nachweisen. Innerhalb der FMT-Gruppe sank der SRS-2-Wert von Baseline bis Woche 17 signifikant ( $p = 0,003$ ), während in der Placebo-Gruppe die Veränderung nicht signifikant war ( $p = 0,052$ ). Zwischen den Gruppen bestand kein signifikanter Unterschied. In der Autism Behavior Checklist reduzierten sich die Werte innerhalb beider Gruppen signifikant ( $p < 0,001$ ), nicht jedoch im Gruppenvergleich. In der Vineland-3 Skala zeigte sich im Subbereich Sozialisierung eine signifikante Verbesserung in der FMT-Gruppe im Vergleich zur Placebogruppe nach 17 Wochen ( $p = 0,037$ ). Die Auswertung des Mikrobioms

ergab in der Interventionsgruppe eine signifikant erhöhte Beta-Diversität im Vergleich zur Placebogruppe vom Ausgangswert bis Woche 9 ( $p=0,011$ ) (123).

Eine weitere randomisiert kontrollierte Studie zur Wirksamkeit von FMT führten Wang et al. (2024) durch. Zur Bewertung der Veränderungen von gastrointestinalen und autismusbezogenen Symptomen wurden die GSRS, ADOS-2, CARS, ABC und SRS verwendet. 41 Kinder wurden in 2 Gruppen randomisiert. Die Dauer der Intervention betrug 5 Wochen mit einer vierwöchigen Nachbeobachtungszeit. Die Kinder erhielten bei Wang et al. (2024) die FMT- oder Placebo Kapsel ebenfalls in der 1. und 5. Woche. Zudem erfolgte einen Tag vor der Verabreichung eine medikamentöse Darmentleerung. Nach der Beobachtungszeit zeigte sich eine signifikante Verbesserung des GSRS für gastrointestinale Symptome in der FMT-Gruppe ( $p<0,0001$ ), nicht jedoch in der Placebogruppe. Die ASS-Symptome erreichten im CARS ( $p<0,0001$ ) und im SRS ( $p=0,0002$ ) ebenfalls eine signifikante Verbesserung. Die Aberrant Behavior Checklist (ABC) hingegen zeigte sowohl in der Placebogruppe ( $p=0,034$ ) als auch in der FMT-Gruppe ( $p<0,0001$ ) eine signifikante Verbesserung, welche in der FMT-Gruppe jedoch ausgeprägter war (124).

## Diskussion

Ziel dieser Arbeit ist es, aktuelle Forschungsergebnisse zu mikrobiombasierten Interventionen darzustellen und zu beurteilen, ob sie Verbesserung auf gastrointestinale sowie autismusbezogene Symptome bewirken können.

Die Studien unterscheiden sich teilweise in großen Bereichen. So findet sich eine deutliche methodische Heterogenität. Dosierung, Verabreichungsart und Zeitraum waren meist unterschiedlich.

## Probiotika

Arnold et al. (2019) und Santocchi et al. (2020) verwendeten zwar das gleiche Produkt, jedoch unterschieden sie sich maßgeblich in der Größe, Anwendungsdauer und den primären Endpunkten. Arnold et al. (2019) fokussierten sich in einem Crossover-Design auf gastrointestinale Symptome und Angstverhalten, wohingegen Santocchi et al. (2020) ein Parallelgruppen-Design wählten und den Fokus auf den Autismus-Schweregrad legten. Trotz der Verwendung desselben Produkts, machen Unterschiede im Studiendesign und in den definierten Endpunkten direkte Vergleiche schwierig (103, 104). Arnold et al. (2019) wählten aufgrund der geringen Stichprobengröße Effektstärken, um die Wirkung der Probiotikatherapie abzuschätzen. Dabei zeigten sich mittlere bis hohe Effektstärken zugunsten der Probiotikaphase hinsichtlich Lebensqualität und gastrointestinaler Beschwerden ( $d=0,49-0,79$ ), während andere Bereiche, wie Effekte auf Angst, nur geringe Veränderungen aufwiesen. Auch ohne statistische Signifikanz liefern diese Ergebnisse erste Hinweise auf eine mögliche klinische Relevanz, die in größeren Studien überprüft werden müsste. Obwohl in der Mikrobiomanalyse keine Veränderungen in der Zusammensetzung des Mikrobioms beobachtet werden konnten, wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen der relativen Häufigkeit von *Lactobacillus* und PedsQL-GI festgestellt ( $p=0,022$ ). Dies könnte darauf hindeuten, dass die Wirkung der Probiotikatherapie möglicherweise eher über einzelne Bakterienstämme vermittelt wird. Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass es sich hier lediglich um eine Korrelation handelt und die Ergebnisse aufgrund der kleinen Stichprobengröße nur vorläufig

interpretiert werden können. In der Studie von Santocchi et al. (2020) zeigte sich kein signifikanter Effekt auf den primären Endpunkt ADOS-2, jedoch traten in explorativen Subgruppenanalysen signifikante Verbesserungen auf. Kinder ohne GI-Symptome zeigten Verbesserungen im Autismus-Schweregrad, während Kinder mit GI-Symptomen vor allem gastrointestinale Verbesserungen erfuhren. Dies deutet darauf hin, dass probiotische Interventionen möglicherweise bei spezifischen klinischen Phänotypen besonders wirksam sind (104).

Die Studie von Guidetti et al. (2022), die ebenfalls eine Probiotikamischung verwendete, unterschied sich methodisch durch eine größere Stichprobengröße, längere Anwendungsdauer und eine umfassendere Bewertung. Mehrere der berichteten signifikanten Effekte (Bauchschmerzen, Durchfall und unangepasste Verhaltensweisen) lagen jedoch nahe der statistischen Signifikanzgrenze ( $p=0,05$ ), weshalb die Stärke der Evidenz vorsichtig interpretiert werden sollte. Zudem basierten zentrale Endpunkte auf elternberichteten Fragebögen und subjektiven Skalen, wodurch eine mögliche Verzerrung durch Erwartungseffekte nicht ausgeschlossen werden können (105).

Die Studie von Liu et al. (2019) wies mit einer Interventionsdauer von 4 Wochen eine besonders kurze Laufzeit auf. In den primären Endpunkten wurden keine signifikanten Effekte beobachtet, während in sekundären explorativen Analysen einzelne Untergruppen Verbesserungen zeigten. Diese traten vor allem bei jüngeren Kindern auf, was auf einen möglichen altersabhängigen Effekt der Intervention hinweist. Ähnliche Beobachtungen wurden auch in der Studie von Lin et al. (2024) gemacht (108, 115). Alter könnte somit ein relevanter Einflussfaktor auf die Wirksamkeit probiotischer Interventionen sein, der in den bisherigen Studien nur unzureichend untersucht wurde. Die zugrunde liegenden Mechanismen, die ein stärkeres Ansprechen jüngerer Kinder erklären könnten, sind bislang weitgehend unklar und bedürfen weiterer Forschung.

Mazzone et al. (2024) und Schmitt et al. (2023) untersuchten beide *L. reuteri*. Die Studien unterscheiden sich deutlich hinsichtlich der Stichprobengröße und Interventionsdauer. Mazzone et al. (2024) begleiteten 43 Kinder über 6 Monate, während Schmitt et al. (2023) nur 15 Kinder für 4 Wochen untersuchten. Bei Mazzone et al. (2024) wurden primäre Endpunkte nicht signifikant beeinflusst, während in sekundären Endpunkten Verbesserungen beobachtet wurden (SRS).

Die Studie von Schmitt et al. (2023) zeigte eine signifikante Verbesserung der adaptiven Fertigkeiten, andere Endpunkte blieben jedoch unverändert (111, 113). Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass *L. reuteri* einen positiven Effekt auf soziale Kommunikation oder adaptive Fähigkeiten haben könnte.

Eine deutlich längere Interventionsdauer von 4 Monaten und eine größere Studienkohorte von 57 Kindern fanden sich bei Lin et al. (2024). In ihrer Studie wurde interessanterweise beobachtet, dass Kinder mit anfangs stärker ausgeprägten autismusspezifischen Symptomen (gemessen am CARS) durch die Verabreichung von BF839 eine größere Verbesserung erzielten als jene mit mildereren Symptomen. Diese Verbesserungen betrafen sowohl gastrointestinale (GSRS) wie auch autistische Symptome (ABC-Gesamtwert) (115). Diese Effekte könnten darauf hindeuten, dass die individuelle Ausprägung von Symptomen bei der Bewertung mikrobiombasierter Interventionen berücksichtigt werden sollte. Die Beobachtung, dass jüngere Kinder (<4 Jahren) größere Verbesserungen im ABC-Subscore zeigten, deutet auf einen möglichen altersabhängigen Effekt hin, ähnlich wie in der Studie von Liu et al. (2019).

In der Studie von Wang et al. (2020) zeigte die Intervention mit einem Synbiotikum aus Probiotikum in Kombination mit FOS nicht nur eine Zunahme nützlicher Darmbakterien, sondern auch eine Modulation kurzkettiger Fettsäuren (SCFAs) und von Neurotransmittern im Plasma, darunter Serotonin und Kynurenin. Diese Befunde deuten darauf hin, dass mikrobiombasierte Interventionen potenziell auf Mechanismen der Darm-Gehirn-Achse wirken könnten. Zudem zeigte sich, dass signifikante Verbesserungen der autismusspezifischen Symptome erst im Verlauf der Intervention auftraten, was bedeuten könnte, dass längerfristige Behandlungen möglicherweise erforderlich sind, um messbare Effekte zu erzielen. Ein wichtiger Kritikpunkt an dieser Studie betrifft die geringe Teilnehmergröße bis zum Studienende. Nur 7 Kinder in der ASS-Gruppe und 4 in der Placebogruppe schlossen die Studie nach 108 Tagen ab, was die statistische Aussagekraft einschränkt (116).

Eine wesentliche Limitierung der Studie von Kong et al. (2021) betrifft das Studiendesign. Die Intervention von PS128 in Kombination mit Oxytocin führte zu signifikanten Verbesserungen im CGI im Vergleich zur Placebogruppe, während die Gabe von PS128 vor der Oxytocingabe nur einen positiven Trend zeigte. Da

auch die Placebogruppe nach der Oxytocingabe ähnliche Trends aufwies, lässt sich die Wirkung des Probiotikums nicht eindeutig isolieren. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass PS128 in Kombination mit Oxytocin möglicherweise synergistische Effekte auf die globale Funktionsfähigkeit (CGI) bewirken könnte. Um die spezifische Wirkung von PS128 zu untersuchen, wäre ein zusätzlicher Studienarm erforderlich, in dem das Probiotikum allein mit Probiotikum + Oxytocin und Placebo verglichen werden (117).

Sanctuary et al. (2019) konnten durch die Verabreichung von einem Probiotikum in Kombination mit Rinderkolostrum signifikante Verbesserungen auf gastrointestinale Symptome beobachten, die jedoch auch im Behandlungsarm mit Rinderkolostrum allein auftraten. Interessanterweise waren die Verbesserungen in mehreren Verhaltensparametern (ABC-Gesamtscore sowie Subskalen Reizbarkeit, stereotypes Verhalten und Hyperaktivität) im Behandlungsarm, der ausschließlich Rinderkolostrum erhielt, ausgeprägter als in der Kombinationstherapie. Da eine Monotherapie mit dem Probiotikum nicht untersucht wurde, lassen sich keine Rückschlüsse auf die Wirksamkeit des Probiotikums ziehen und die Effekte können nicht eindeutig von denen des Rinderkolostrums getrennt werden. Die geringe Stichprobengröße von nur 11 Kindern limitiert die statistische Aussagekraft der Ergebnisse. Hervorzuheben ist, dass die dokumentierten Verbesserungen nach Beendigung der Therapie wieder rückläufig waren, was auf eine fehlende Nachhaltigkeit der Effekte hindeutet (119). Insgesamt zeigen die bisher genannten Studien, dass Probiotika mit mehreren Stämmen tendenziell stärkere Effekte auf gastrointestinale Symptome und teilweise auf verhaltensbezogene Parameter haben, während bei Einzelstamm-Probiotika signifikante Ergebnisse überwiegend in sekundären Analysen sichtbar wurden.

## **Präbiotika**

Die Ergebnisse von Palmer et al. (2024), welche Präbiotika allein untersuchten, deuten zwar auf einen potenziellen Nutzen der GOS-Verabreichung hin, erreichten jedoch im Vergleich zur Placebogruppe keine statistische Signifikanz. In einer Mikrobiomanalyse wurde eine dreifach erhöhte relative Häufigkeit von

*Bifidobacterium* in der Interventionsgruppe festgestellt, die statistisch signifikant war (120). Dies unterstreicht, dass Veränderungen des Mikrobioms nicht zwangsläufig mit klinischen Effekten korrelieren. Gleichzeitig könnte dies darauf hindeuten, dass präbiotische Interventionen möglicherweise eine längere Verabreichungsdauer oder größere Stichproben benötigen, um messbare klinische Effekte zu erzielen.

Die Studie von Grimaldi et al. (2018), die ebenfalls die Verabreichung von Galactooligosacchariden im Vergleich zu Placebo untersuchte, berücksichtigte zusätzlich den potenziellen Einfluss von Ausschlussdiäten. Dabei zeigten sich in der Gruppe mit normaler Ernährung keine signifikanten Effekte, während in der Ausschlussdiätgruppe signifikante Verbesserungen beobachtet wurden. Zu beachten ist, dass die Kinder in der Ausschlussdiätgruppe bereits vor der Intervention weniger gastrointestinale Beschwerden als die Vergleichsgruppe aufwiesen, was den direkten Vergleich der Interventionseffekte zwischen den Gruppen erschwert (122). Diese Ergebnisse weisen auf eine mögliche additive oder synergistische Wirkung von Ausschlussdiäten (z.B. glutenfrei) und präbiotischer Intervention hin. Gleichzeitig verdeutlichen sie, dass Ernährungsfaktoren einen relevanten Einfluss auf Studienergebnisse haben können und bei mikrobiombasierten Interventionen als potenzielle Störgrößen berücksichtigt werden sollten.

## **FMT**

Die beiden Studien zur fäkalen Mikrobiota Transplantation (FMT) zeigten unterschiedliche Ergebnisse. In beiden Studien erhielten die Kinder zuvor eine Darmentleerung. Trotz der insgesamt längeren Studiendauer bei Wan et al. (2024) von 17 Wochen war die effektive Interventionszeit in beiden Studien vergleichbar, da die Behandlung jeweils in der 1. und 5. Wochen erfolgte. Wan et al. (2024) konnten im primären Endpunkt SRS-2 keine signifikante Verbesserung gegenüber Placebo nachweisen. In den sekundären Endpunkten wurde lediglich im Subbereich Sozialisierung der Vineland-3 Skala ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der FMT-Gruppe verzeichnet (123). Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass die beobachteten Effekte möglicherweise auf

Placeboeffekte oder andere nicht-interventionelle Faktoren zurückzuführen sind. Wichtig ist hierbei, dass in dieser Studie keine gastrointestinalen Effekte erfasst wurden, sodass mögliche Vorteile der FMT auf GI-Symptome nicht bewertet werden konnten.

Im Gegensatz dazu zeigte die Studie von Wang et al. (2024) signifikante Verbesserungen sowohl gastrointestinaler (GSRS) als auch autismusbezogener Symptome (CARS, SRS) in der FMT-Gruppe. Die ABC-Werte verbesserten sich in beiden Gruppen, jedoch ausgeprägter in der FMT-Gruppe (124). Die unterschiedlichen Ergebnisse könnten mehrere Ursachen haben. Zum einen unterschieden sich die Studien in Teilnehmerzahl und primären Endpunkten, insbesondere der GI-Symptome. Zum anderen wurden unterschiedliche Skalen mit variierender Sensitivität verwendet, was direkte Vergleiche erschwert. Insgesamt zeigen die Ergebnisse, dass FMT potenziell sowohl gastrointestinale als auch verhaltensbezogene Effekte haben kann.

## **Schlussfolgerung**

Zusammenfassend deuten die Ergebnisse dieser Arbeit darauf hin, dass mikrobiombasierte Interventionen bislang keine konsistenten klinischen Effekte zeigen. Dennoch lassen sich über mehrere Studien hinweg ähnliche Trends beobachten und in einzelnen Arbeiten konnten auch statistisch signifikante Verbesserungen verzeichnet werden. Bei der FMT lassen sich zwar positive Effekte vor allem auf soziale Funktionen bei Kindern mit ASS erkennen, die Evidenz für eine klare Überlegenheit gegenüber Placebo ist zu diesem Zeitpunkt jedoch noch begrenzt. Die Ergebnisse dieser Arbeit stehen im Einklang mit weiteren Metaanalysen und Reviews. Auch hier zeigen sich uneinheitliche Ergebnisse (125, 126). Die inkonsistenten Studienergebnisse lassen sich unter anderem durch heterogene Studiendesigns, unterschiedliche Interventionsdauern, teilweise kleine Stichprobengrößen sowie variierende Bewertungsskalen erklären. Zudem deuten die hier analysierten Studien darauf hin, dass individuelle Faktoren einen potenziellen Einfluss auf die Wirksamkeit mikrobiombasierter Interventionen haben könnten. Insbesondere das Alter der Kinder, das Vorliegen gastrointestinaler Symptome, ernährungsbezogene Faktoren sowie die initiale Symptomschwere der Autismus-Spektrum-Störung scheinen potenzielle Faktoren für das Therapieansprechen zu sein. Zukünftige Studien mit größerer Teilnehmeranzahl, längerer Interventionsdauer und standardisierten Studienprotokollen, die objektive und klinisch relevante Endpunkte erfassen, könnten dazu beitragen, die Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu verbessern und klarere Aussagen zur Wirksamkeit mikrobiombasierter Interventionen zu ermöglichen. Längere Nachbeobachtungszeiten könnten zeigen, ob beobachtete Effekte über das Ende der Intervention hinaus anhalten oder eine dauerhafte Einnahme zur Aufrechterhaltung notwendig ist.

## **Kritische Reflexion**

Eine wesentliche Einschränkung dieser Arbeit besteht in der Heterogenität der ausgewählten Studien. Ein Großteil der Studien war zudem durch kleine Stichprobengrößen gekennzeichnet, wodurch die statistische Power begrenzt ist

und sowohl falsch negative Ergebnisse als auch eine Überschätzung von Interventionseffekten nicht gänzlich ausgeschlossen werden können. Darüber hinaus ist zu berücksichtigen, dass die Literatursuche auf eine einzelne Datenbank beschränkt war, wodurch relevante Studien eventuell nicht identifiziert wurden.

## **Implikationen für Theorie und Praxis**

Die Forschung zu ASS, der Darm-Gehirn-Achse und mikrobiombasierten Interventionen stellt ein dynamisch wachsendes Forschungsfeld dar. Auf theoretischer Ebene stützen die Ergebnisse dieser Arbeit die Annahme, dass das Darmmikrobiom eine nicht zu vernachlässigende Rolle bei gastrointestinalen Beschwerden und autistischen Kernsymptomen spielt. Aufgrund der komplexen und bislang nicht vollständig verstandenen Pathophysiologie der Autismus-Spektrum-Störung wird auch in diesem Bereich zusätzliche Forschung notwendig sein, um Interventionen in Zukunft effektiver und zielgerichteter anwenden zu können. Für die klinische Praxis bedeutet dies, dass Präbiotika, Probiotika oder FMT zwar als vielversprechende Therapieansätze gelten, derzeit aber noch weit davon entfernt sind routinemäßig eingesetzt werden zu können.

## **Ausblick und Anregungen für weiterführende Arbeiten**

Zukünftige Studien zu mikrobiombasierten Interventionen bei der Autismus-Spektrum-Störung sollten insbesondere auf eine ausreichende Stichprobengröße achten, da die geringe Teilnehmeranzahl bisher die Aussagekraft der Studien eingeschränkt hat. Auch längere Interventions- und Nachbeobachtungszeiträume wären notwendig, um die Nachhaltigkeit der Effekte zu prüfen. Wie sich auch in der Analyse der hier dargestellten Studien zeigt, gehen Nachweise von Mikrobiomveränderungen nicht zwangsläufig mit klinischen Effekten einher. Das unterstreicht, dass mikrobiologische Befunde stets im Kontext klinischer Endpunkte interpretiert werden sollten. Ein weiterer Aspekt betrifft die Heterogenität der Bewertungsskalen. Durch die große Anzahl an Scores und Checklisten, die teilweise auch auf subjektiven Angaben von Eltern beruhen, wird sowohl die Aussagekraft der Studie als auch die Vergleichbarkeit zwischen

Studien erschwert. Es wäre wünschenswert, in Zukunft standardisierte Protokolle und Bewertungskriterien zu etablieren, um die Vergleichbarkeit und Qualität der Studien zu erhöhen. Darüber hinaus erscheint es sinnvoll, potenzielle Einflussfaktoren systematisch in das Studiendesign zu integrieren. In zukünftigen Untersuchungen könnte gezielt geprüft werden, ob bestimmte Altersgruppen oder Kinder mit höherer initialer Symptomschwere besonders von einer Intervention profitieren.

Abschließend lässt sich sagen, dass das Forschungsfeld um mikrobiombasierte Interventionen aussichtsreich ist. Die bisherigen Ergebnisse zeigen bereits deutliche Hinweise auf positive Effekte auf gastrointestinale Beschwerden sowie autistische Kernsymptome. Erkenntnisse aus aktuellen und zukünftigen Studien werden entscheidend dazu beitragen, gezielte therapeutische Ansätze weiterzuentwickeln und die Rolle des Darmmikrobioms für die Autismus-Spektrum-Störung sowie darüber hinaus für weitere Krankheiten besser zu verstehen.

## Literaturverzeichnis

1. Siripaopradit Y, Chatsirisakul O, Ariyapaisalkul T, Sereemaspun A. Exploring the gut-brain axis in alzheimer's disease treatment via probiotics: evidence from animal studies-a systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol.* 2024;24(1):481.
2. Liu RT, Walsh RFL, Sheehan AE. Prebiotics and probiotics for depression and anxiety: A systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *Neurosci Biobehav Rev.* 2019;102:13-23.
3. Nikolova VL, Smith MRB, Hall LJ, Cleare AJ, Stone JM, Young AH. Perturbations in Gut Microbiota Composition in Psychiatric Disorders: A Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry.* 2021;78(12):1343-54.
4. Micai M, Fatta LM, Gila L, Caruso A, Salvitti T, Fulceri F, et al. Prevalence of co-occurring conditions in children and adults with autism spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2023;155:105436.
5. Miao Z, Chen L, Zhang Y, Zhang J, Zhang H. *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* Probio-M8 alleviates abnormal behavior and regulates gut microbiota in a mouse model suffering from autism. *mSystems.* 2024;9(1):e0101323.
6. Qiu Z, Luo D, Yin H, Chen Y, Zhou Z, Zhang J, et al. *Lactiplantibacillus plantarum* N-1 improves autism-like behavior and gut microbiota in mouse. *Front Microbiol.* 2023;14:1134517.
7. Wang J, Cao Y, Hou W, Bi D, Yin F, Gao Y, et al. Fecal microbiota transplantation improves VPA-induced ASD mice by modulating the serotonergic and glutamatergic synapse signaling pathways. *Transl Psychiatry.* 2023;13(1):17.
8. Guo M, Li R, Wang Y, Ma S, Zhang Y, Li S, et al. *Lactobacillus plantarum* ST-III modulates abnormal behavior and gut microbiota in a mouse model of autism spectrum disorder. *Physiol Behav.* 2022;257:113965.
9. Falkai P, Wittchen H, Döpfner M, Gaebel W, Maier W, Rief W, et al. Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen DSM-5 2. korrigierte Auflage. 2. korrigierte Auflage ed. Göttingen: hogrefe; 2018.
10. Webb SJ, Jones EJ. Early Identification of Autism: Early Characteristics, Onset of Symptoms, and Diagnostic Stability. *Infants Young Child.* 2009;22(2):100-18.

11. van 't Hof M, Tisseur C, van Berckeleer-Onnes I, van Nieuwenhuyzen A, Daniels AM, Deen M, et al. Age at autism spectrum disorder diagnosis: A systematic review and meta-analysis from 2012 to 2019. *Autism*. 2021;25(4):862-73.
12. Kentrou V, Livingston LA, Grove R, Hoekstra RA, Begeer S. Perceived misdiagnosis of psychiatric conditions in autistic adults. *EClinicalMedicine*. 2024;71:102586.
13. Lupindo BM, Maw A, Shabalala N. Late diagnosis of autism: exploring experiences of males diagnosed with autism in adulthood. *Curr Psychol*. 2022:1-17.
14. McElhanon BO, McCracken C, Karpen S, Sharp WG. Gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorder: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2014;133(5):872-83.
15. Gan H, Su Y, Zhang L, Huang G, Lai C, Lv Y, et al. Questionnaire-based analysis of autism spectrum disorders and gastrointestinal symptoms in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Front Pediatr*. 2023;11:1120728.
16. Frye RE, Rossignol DA. Identification and Treatment of Pathophysiological Comorbidities of Autism Spectrum Disorder to Achieve Optimal Outcomes. *Clin Med Insights Pediatr*. 2016;10:43-56.
17. Adams JB, Johansen LJ, Powell LD, Quig D, Rubin RA. Gastrointestinal flora and gastrointestinal status in children with autism--comparisons to typical children and correlation with autism severity. *BMC Gastroenterol*. 2011;11:22.
18. Tomova A, Husarova V, Lakatosova S, Bakos J, Vlkova B, Babinska K, et al. Gastrointestinal microbiota in children with autism in Slovakia. *Physiol Behav*. 2015;138:179-87.
19. Zeidan J, Fombonne E, Scora J, Ibrahim A, Durkin MS, Saxena S, et al. Global prevalence of autism: A systematic review update. *Autism Res*. 2022;15(5):778-90.
20. Tick B, Bolton P, Happé F, Rutter M, Rijdsdijk F. Heritability of autism spectrum disorders: a meta-analysis of twin studies. *J Child Psychol Psychiatry*. 2016;57(5):585-95.

21. Yenkovyan K, Mkhitarian M, Bjørklund G. Environmental Risk Factors in Autism Spectrum Disorder: A Narrative Review. *Curr Med Chem*. 2024;31(17):2345-60.
22. Ng M, de Montigny JG, Ofner M, Do MT. Environmental factors associated with autism spectrum disorder: a scoping review for the years 2003-2013. *Health Promot Chronic Dis Prev Can*. 2017;37(1):1-23.
23. Hisle-Gorman E, Susi A, Stokes T, Gorman G, Erdie-Lalena C, Nylund CM. Prenatal, perinatal, and neonatal risk factors of autism spectrum disorder. *Pediatr Res*. 2018;84(2):190-8.
24. Fang Y, Cui Y, Yin Z, Hou M, Guo P, Wang H, et al. Comprehensive systematic review and meta-analysis of the association between common genetic variants and autism spectrum disorder. *Gene*. 2023;887:147723.
25. Sandin S, Lichtenstein P, Kuja-Halkola R, Hultman C, Larsson H, Reichenberg A. The Heritability of Autism Spectrum Disorder. *Jama*. 2017;318(12):1182-4.
26. ICD-11-Klassifikation 06 Psychische Störungen, Verhaltensstörungen oder neuronale Entwicklungsstörungen Version 01/2023 : Klinisch-praktisch-orientierter Überblick mit Mindmaps und Explikationen zur deutschen Fassung. 3. Auflage ed. Rotterdam: Bookmundo Direct; 2023.
27. Lebersfeld JB, Swanson M, Clesi CD, O'Kelley SE. Systematic Review and Meta-Analysis of the Clinical Utility of the ADOS-2 and the ADI-R in Diagnosing Autism Spectrum Disorders in Children. *J Autism Dev Disord*. 2021;51(11):4101-14.
28. Santos CLD, Barreto, II, Floriano I, Tristão LS, Silvinato A, Bernardo WM. Screening and diagnostic tools for autism spectrum disorder: Systematic review and meta-analysis. *Clinics (Sao Paulo)*. 2024;79:100323.
29. Choueiri R, Garrison WT, Tokatli V, Daneshvar N, Belgrad J, Zhu G, et al. The RITA-T (Rapid Interactive Screening Test for Autism in Toddlers) Community Model to Improve Access and Early Identification of Autism in Young Children. *Child Neurol Open*. 2023;10:2329048x231203817.
30. Moon SJ, Hwang JS, Shin AL, Kim JY, Bae SM, Sheehy-Knight J, et al. Accuracy of the Childhood Autism Rating Scale: a systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol*. 2019;61(9):1030-8.

31. Moody EJ, Reyes N, Ledbetter C, Wiggins L, DiGuseppi C, Alexander A, et al. Screening for Autism with the SRS and SCQ: Variations across Demographic, Developmental and Behavioral Factors in Preschool Children. *J Autism Dev Disord.* 2017;47(11):3550-61.
32. DGKJP, DGPPN. S3-Leitlinie Autismus-Spektrum-Störung im Kindes-, Jugend- und Erwachsenenalter. Teil 2: Therapie. Frankfurt am Main: AWMF online; 02.05.2021.
33. Gates JA, Kang E, Lerner MD. Efficacy of group social skills interventions for youth with autism spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis. *Clin Psychol Rev.* 2017;52:164-81.
34. Eckes T, Buhmann U, Holling HD, Möllmann A. Comprehensive ABA-based interventions in the treatment of children with autism spectrum disorder - a meta-analysis. *BMC Psychiatry.* 2023;23(1):133.
35. Lorenzo G, Lledó A, Pomares J, Roig R. Design and application of an immersive virtual reality system to enhance emotional skills for children with autism spectrum disorders. *Computers & Education.* 2016;98:192-205.
36. Pruneti C, Coscioni G, Guidotti S. Evaluation of the effectiveness of behavioral interventions for autism spectrum disorders: A systematic review of randomized controlled trials and quasi-experimental studies. *Clin Child Psychol Psychiatry.* 2024;29(1):213-31.
37. Reichow B, Hume K, Barton EE, Boyd BA. Early intensive behavioral intervention (EIBI) for young children with autism spectrum disorders (ASD). *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;5(5):Cd009260.
38. Wood JJ, Fujii C, Renno P, Van Dyke M. Impact of Cognitive Behavioral Therapy on Observed Autism Symptom Severity During School Recess: A Preliminary Randomized, Controlled Trial. *Journal of Autism and Developmental Disorders.* 2014;44(9):2264-76.
39. Morgan L, Hooker JL, Sparapani N, Reinhardt VP, Schatschneider C, Wetherby AM. Cluster randomized trial of the classroom SCERTS intervention for elementary students with autism spectrum disorder. *J Consult Clin Psychol.* 2018;86(7):631-44.

40. Sturman N, Deckx L, van Driel ML. Methylphenidate for children and adolescents with autism spectrum disorder. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;11(11):Cd011144.
41. Harfterkamp M, Buitelaar JK, Minderaa RB, van de Loo-Neus G, van der Gaag R-J, Hoekstra PJ. Atomoxetine in Autism Spectrum Disorder: No Effects on Social Functioning; Some Beneficial Effects on Stereotyped Behaviors, Inappropriate Speech, and Fear of Change. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology.* 2014;24(9):481-5.
42. Chugani DC, Chugani HT, Wiznitzer M, Parikh S, Evans PA, Hansen RL, et al. Efficacy of Low-Dose Bupirone for Restricted and Repetitive Behavior in Young Children with Autism Spectrum Disorder: A Randomized Trial. *J Pediatr.* 2016;170:45-53.e1-4.
43. Ghanizadeh A, Sahraeizadeh A, Berk M. A head-to-head comparison of aripiprazole and risperidone for safety and treating autistic disorders, a randomized double blind clinical trial. *Child Psychiatry Hum Dev.* 2014;45(2):185-92.
44. Handen BL, Aman MG, Arnold LE, Hyman SL, Tumuluru RV, Lecavalier L, et al. Atomoxetine, Parent Training, and Their Combination in Children With Autism Spectrum Disorder and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2015;54(11):905-15.
45. Smith T, Aman MG, Arnold LE, Silverman LB, Lecavalier L, Hollway J, et al. Atomoxetine and Parent Training for Children With Autism and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A 24-Week Extension Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2016;55(10):868-76.e2.
46. Suerbaum S, Burchard G, Kaufmann SHE, Schulz TF. *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie.* 9., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage ed. Berlin: Springer; 2020.
47. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(26):11971-5.
48. Scepanovic P, Hodel F, Mondot S, Partula V, Byrd A, Hammer C, et al. A comprehensive assessment of demographic, environmental, and host genetic

associations with gut microbiome diversity in healthy individuals. *Microbiome*. 2019;7(1):130.

49. Rodríguez JM, Murphy K, Stanton C, Ross RP, Kober OI, Juge N, et al. The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life. *Microb Ecol Health Dis*. 2015;26:26050.

50. Brandes R, Lang F, Schmidt RF. *Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie*. 32. Auflage ed. Berlin: Springer; 2019.

51. Afzaal M, Saeed F, Shah YA, Hussain M, Rabail R, Socol CT, et al. Human gut microbiota in health and disease: Unveiling the relationship. *Front Microbiol*. 2022;13:999001.

52. Binda C, Lopetuso LR, Rizzatti G, Gibiino G, Cennamo V, Gasbarrini A. Actinobacteria: A relevant minority for the maintenance of gut homeostasis. *Dig Liver Dis*. 2018;50(5):421-8.

53. Rajilić-Stojanović M, Smidt H, de Vos WM. Diversity of the human gastrointestinal tract microbiota revisited. *Environ Microbiol*. 2007;9(9):2125-36.

54. Dersch P, Rüter C, Schneider E. *Körperflora des Menschen*. In: Fuchs G, editor. *Allgemeine Mikrobiologie*. 11., vollständig überarbeitete Auflage ed: Georg Thieme Verlag KG; 2021.

55. Beulens JW, Booth SL, van den Heuvel EG, Stoecklin E, Baka A, Vermeer C. The role of menaquinones (vitamin K<sub>2</sub>) in human health. *Br J Nutr*. 2013;110(8):1357-68.

56. Bäumlér AJ, Sperandio V. Interactions between the microbiota and pathogenic bacteria in the gut. *Nature*. 2016;535(7610):85-93.

57. Weiss GA, Hennet T. Mechanisms and consequences of intestinal dysbiosis. *Cell Mol Life Sci*. 2017;74(16):2959-77.

58. Alagiakrishnan K, Morgadinho J, Halverson T. Approach to the diagnosis and management of dysbiosis. *Front Nutr*. 2024;11:1330903.

59. Lupp C, Robertson ML, Wickham ME, Sekirov I, Champion OL, Gaynor EC, et al. Host-mediated inflammation disrupts the intestinal microbiota and promotes the overgrowth of Enterobacteriaceae. *Cell Host Microbe*. 2007;2(2):119-29.

60. Dargenio VN, Dargenio C, Castellaneta S, De Giacomo A, Laguardia M, Schettini F, et al. Intestinal Barrier Dysfunction and Microbiota-Gut-Brain Axis:

Possible Implications in the Pathogenesis and Treatment of Autism Spectrum Disorder. *Nutrients*. 2023;15(7).

61. Ulluwishewa D, Anderson RC, McNabb WC, Moughan PJ, Wells JM, Roy NC. Regulation of tight junction permeability by intestinal bacteria and dietary components. *J Nutr*. 2011;141(5):769-76.
62. de Magistris L, Familiari V, Pascotto A, Sapone A, Frolli A, Iardino P, et al. Alterations of the intestinal barrier in patients with autism spectrum disorders and in their first-degree relatives. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;51(4):418-24.
63. Iovene MR, Bombace F, Maresca R, Sapone A, Iardino P, Picardi A, et al. Intestinal Dysbiosis and Yeast Isolation in Stool of Subjects with Autism Spectrum Disorders. *Mycopathologia*. 2017;182(3-4):349-63.
64. Fiorentino M, Sapone A, Senger S, Camhi SS, Kadzielski SM, Buie TM, et al. Blood-brain barrier and intestinal epithelial barrier alterations in autism spectrum disorders. *Mol Autism*. 2016;7:49.
65. Lacy BE, Wise JL, Cangemi DJ. Leaky Gut Syndrome: Myths and Management. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2024;20(5):264-72.
66. Jendraszak M, Gałęcka M, Kotwicka M, Regdos A, Pazgrat-Patan M, Andrusiewicz M. Commercial microbiota test revealed differences in the composition of intestinal microorganisms between children with autism spectrum disorders and neurotypical peers. *Sci Rep*. 2021;11(1):24274.
67. Yang C, Xiao H, Zhu H, Du Y, Wang L. Revealing the gut microbiome mystery: A meta-analysis revealing differences between individuals with autism spectrum disorder and neurotypical children. *Biosci Trends*. 2024;18(3):233-49.
68. Vernocchi P, Ristori MV, Guerrera S, Guarrasi V, Conte F, Russo A, et al. Gut Microbiota Ecology and Inferred Functions in Children With ASD Compared to Neurotypical Subjects. *Front Microbiol*. 2022;13:871086.
69. West KA, Yin X, Rutherford EM, Wee B, Choi J, Chrisman BS, et al. Multi-angle meta-analysis of the gut microbiome in Autism Spectrum Disorder: a step toward understanding patient subgroups. *Sci Rep*. 2022;12(1):17034.
70. Wang Q, Yang Q, Liu X. The microbiota-gut-brain axis and neurodevelopmental disorders. *Protein & Cell*. 2023;14(10):762-75.
71. Desbonnet L, Clarke G, Shanahan F, Dinan TG, Cryan JF. Microbiota is essential for social development in the mouse. *Mol Psychiatry*. 2014;19(2):146-8.

72. Keubler LM, Talbot SR, Bleich A, Boyle EC. Systematic review and meta-analysis of the effect of fecal microbiota transplantation on behavior in animals. *Neurosci Biobehav Rev.* 2023;153:105316.
73. Bonaz B, Sinniger V, Pellissier S. The Vagus Nerve in the Neuro-Immune Axis: Implications in the Pathology of the Gastrointestinal Tract. *Front Immunol.* 2017;8:1452.
74. Browning KN, Verheijden S, Boeckxstaens GE. The Vagus Nerve in Appetite Regulation, Mood, and Intestinal Inflammation. *Gastroenterology.* 2017;152(4):730-44.
75. Costedio MM, Hyman N, Mawe GM. Serotonin and its role in colonic function and in gastrointestinal disorders. *Dis Colon Rectum.* 2007;50(3):376-88.
76. Young SN. The effect of raising and lowering tryptophan levels on human mood and social behaviour. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2013;368(1615):20110375.
77. O'Mahony SM, Clarke G, Borre YE, Dinan TG, Cryan JF. Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. *Behav Brain Res.* 2015;277:32-48.
78. Muller CL, Anacker AMJ, Veenstra-VanderWeele J. The serotonin system in autism spectrum disorder: From biomarker to animal models. *Neuroscience.* 2016;321:24-41.
79. Launay JM, Delorme R, Pagan C, Callebert J, Leboyer M, Vodovar N. Impact of IDO activation and alterations in the kynurenine pathway on hyperserotonemia, NAD(+) production, and AhR activation in autism spectrum disorder. *Transl Psychiatry.* 2023;13(1):380.
80. Lai Y, Dhingra R, Zhang Z, Ball LM, Zylka MJ, Lu K. Toward Elucidating the Human Gut Microbiota-Brain Axis: Molecules, Biochemistry, and Implications for Health and Diseases. *Biochemistry.* 2022;61(24):2806-21.
81. Srikantha P, Mohajeri MH. The Possible Role of the Microbiota-Gut-Brain-Axis in Autism Spectrum Disorder. *Int J Mol Sci.* 2019;20(9).
82. Erny D, Hrabě de Angelis AL, Jaitin D, Wieghofer P, Staszewski O, David E, et al. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Nat Neurosci.* 2015;18(7):965-77.

83. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11(8):506-14.
84. Kok CR, Hutkins R. Yogurt and other fermented foods as sources of health-promoting bacteria. *Nutr Rev*. 2018;76(Suppl 1):4-15.
85. Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, Prescott SL, Reimer RA, Salminen SJ, et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14(8):491-502.
86. Swanson KS, Gibson GR, Hutkins R, Reimer RA, Reid G, Verbeke K, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of synbiotics. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2020;17(11):687-701.
87. Sarkar A, Lehto SM, Harty S, Dinan TG, Cryan JF, Burnet PWJ. Psychobiotics and the Manipulation of Bacteria-Gut-Brain Signals. *Trends Neurosci*. 2016;39(11):763-81.
88. Dinan TG, Stanton C, Cryan JF. Psychobiotics: a novel class of psychotropic. *Biol Psychiatry*. 2013;74(10):720-6.
89. Choi HH, Cho YS. Fecal Microbiota Transplantation: Current Applications, Effectiveness, and Future Perspectives. *Clin Endosc*. 2016;49(3):257-65.
90. Smits LP, Bouter KE, de Vos WM, Borody TJ, Nieuwdorp M. Therapeutic potential of fecal microbiota transplantation. *Gastroenterology*. 2013;145(5):946-53.
91. Li N, Chen H, Cheng Y, Xu F, Ruan G, Ying S, et al. Fecal Microbiota Transplantation Relieves Gastrointestinal and Autism Symptoms by Improving the Gut Microbiota in an Open-Label Study. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2021;11.
92. Ramai D, Zakhia K, Fields PJ, Ofosu A, Patel G, Shahnazarian V, et al. Fecal Microbiota Transplantation (FMT) with Colonoscopy Is Superior to Enema and Nasogastric Tube While Comparable to Capsule for the Treatment of Recurrent *Clostridioides difficile* Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci*. 2021;66(2):369-80.

93. van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, Fuentes S, Zoetendal EG, de Vos WM, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med*. 2013;368(5):407-15.
94. Cammarota G, Masucci L, Ianiro G, Bibbò S, Dinoi G, Costamagna G, et al. Randomised clinical trial: faecal microbiota transplantation by colonoscopy vs. vancomycin for the treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41(9):835-43.
95. Yoon SS, Brandt LJ. Treatment of refractory/recurrent *C. difficile*-associated disease by donated stool transplanted via colonoscopy: a case series of 12 patients. *J Clin Gastroenterol*. 2010;44(8):562-6.
96. Gough E, Shaikh H, Manges A. Systematic Review of Intestinal Microbiota Transplantation (Fecal Bacteriotherapy) for Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2011;53:994-1002.
97. Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20 Suppl 2:1-26.
98. Brandt LJ, Aroniadis OC. An overview of fecal microbiota transplantation: techniques, indications, and outcomes. *Gastrointest Endosc*. 2013;78(2):240-9.
99. Kang D-W, Adams JB, Gregory AC, Borody T, Chittick L, Fasano A, et al. Microbiota Transfer Therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: an open-label study. *Microbiome*. 2017;5(1):10.
100. Mintál K, Tóth A, Hormay E, Kovács A, László K, Bufa A, et al. Novel probiotic treatment of autism spectrum disorder associated social behavioral symptoms in two rodent models. *Sci Rep*. 2022;12(1):5399.
101. Nettleton JE, Klancic T, Schick A, Choo AC, Cheng N, Shearer J, et al. Prebiotic, Probiotic, and Synbiotic Consumption Alter Behavioral Variables and Intestinal Permeability and Microbiota in BTBR Mice. *Microorganisms*. 2021;9(9).
102. Goo N, Bae HJ, Park K, Kim J, Jeong Y, Cai M, et al. The effect of fecal microbiota transplantation on autistic-like behaviors in *Fmr1* KO mice. *Life Sci*. 2020;262:118497.

103. Arnold LE, Luna RA, Williams K, Chan J, Parker RA, Wu Q, et al. Probiotics for Gastrointestinal Symptoms and Quality of Life in Autism: A Placebo-Controlled Pilot Trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2019;29(9):659-69.
104. Santocchi E, Guiducci L, Prosperi M, Calderoni S, Gaggini M, Apicella F, et al. Effects of Probiotic Supplementation on Gastrointestinal, Sensory and Core Symptoms in Autism Spectrum Disorders: A Randomized Controlled Trial. *Front Psychiatry*. 2020;11:550593.
105. Guidetti C, Salvini E, Viri M, Deidda F, Amoruso A, Visciglia A, et al. Randomized Double-Blind Crossover Study for Evaluating a Probiotic Mixture on Gastrointestinal and Behavioral Symptoms of Autistic Children. *J Clin Med*. 2022;11(18).
106. Liu YW, Liu WH, Wu CC, Juan YC, Wu YC, Tsai HP, et al. Psychotropic effects of *Lactobacillus plantarum* PS128 in early life-stressed and naïve adult mice. *Brain Res*. 2016;1631:1-12.
107. Chen CM, Wu CC, Kim Y, Hsu WY, Tsai YC, Chiu SL. Enhancing social behavior in an autism spectrum disorder mouse model: investigating the underlying mechanisms of *Lactiplantibacillus plantarum* intervention. *Gut Microbes*. 2024;16(1):2359501.
108. Liu YW, Liong MT, Chung YE, Huang HY, Peng WS, Cheng YF, et al. Effects of *Lactobacillus plantarum* PS128 on Children with Autism Spectrum Disorder in Taiwan: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients*. 2019;11(4).
109. Zheng J, Wittouck S, Salvetti E, Franz C, Harris HMB, Mattarelli P, et al. A taxonomic note on the genus *Lactobacillus*: Description of 23 novel genera, emended description of the genus *Lactobacillus* Beijerinck 1901, and union of *Lactobacillaceae* and *Leuconostocaceae*. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2020;70(4):2782-858.
110. Sgritta M, Dooling SW, Buffington SA, Momin EN, Francis MB, Britton RA, et al. Mechanisms Underlying Microbial-Mediated Changes in Social Behavior in Mouse Models of Autism Spectrum Disorder. *Neuron*. 2019;101(2):246-59.e6.
111. Mazzone L, Dooling SW, Volpe E, Uljarević M, Waters JL, Sabatini A, et al. Precision microbial intervention improves social behavior but not autism severity:

- A pilot double-blind randomized placebo-controlled trial. *Cell Host Microbe*. 2024;32(1):106-16.e6.
112. Navarro JB, Mashburn-Warren L, Bakaletz LO, Bailey MT, Goodman SD. Enhanced Probiotic Potential of *Lactobacillus reuteri* When Delivered as a Biofilm on Dextranomer Microspheres That Contain Beneficial Cargo. *Front Microbiol*. 2017;8:489.
113. Schmitt LM, Smith EG, Pedapati EV, Horn PS, Will M, Lamy M, et al. Results of a phase Ib study of SB-121, an investigational probiotic formulation, a randomized controlled trial in participants with autism spectrum disorder. *Sci Rep*. 2023;13(1):5192.
114. Hsiao EY, McBride SW, Hsien S, Sharon G, Hyde ER, McCue T, et al. Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders. *Cell*. 2013;155(7):1451-63.
115. Lin CH, Zeng T, Lu CW, Li DY, Liu YY, Li BM, et al. Efficacy and safety of *Bacteroides fragilis* BF839 for pediatric autism spectrum disorder: a randomized clinical trial. *Front Nutr*. 2024;11:1447059.
116. Wang Y, Li N, Yang JJ, Zhao DM, Chen B, Zhang GQ, et al. Probiotics and fructo-oligosaccharide intervention modulate the microbiota-gut brain axis to improve autism spectrum reducing also the hyper-serotonergic state and the dopamine metabolism disorder. *Pharmacol Res*. 2020;157:104784.
117. Kong XJ, Liu J, Liu K, Koh M, Sherman H, Liu S, et al. Probiotic and Oxytocin Combination Therapy in Patients with Autism Spectrum Disorder: A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Pilot Trial. *Nutrients*. 2021;13(5).
118. Chandwe K, Kelly P. Colostrum Therapy for Human Gastrointestinal Health and Disease. *Nutrients*. 2021;13(6).
119. Sanctuary MR, Kain JN, Chen SY, Kalanetra K, Lemay DG, Rose DR, et al. Pilot study of probiotic/colostrum supplementation on gut function in children with autism and gastrointestinal symptoms. *PLoS One*. 2019;14(1):e0210064.
120. Palmer JK, van der Pols JC, Sullivan KA, Staudacher HM, Byrne R. A Double-Blind Randomised Controlled Trial of Prebiotic Supplementation in Children with Autism: Effects on Parental Quality of Life, Child Behaviour,

Gastrointestinal Symptoms, and the Microbiome. *J Autism Dev Disord.* 2025;55(3):775-88.

121. Grimaldi R, Cela D, Swann JR, Vulevic J, Gibson GR, Tzortzis G, et al. In vitro fermentation of B-GOS: impact on faecal bacterial populations and metabolic activity in autistic and non-autistic children. *FEMS Microbiol Ecol.* 2017;93(2).

122. Grimaldi R, Gibson GR, Vulevic J, Giallourou N, Castro-Mejía JL, Hansen LH, et al. A prebiotic intervention study in children with autism spectrum disorders (ASDs). *Microbiome.* 2018;6(1):133.

123. Wan L, Wang H, Liang Y, Zhang X, Yao X, Zhu G, et al. Effect of oral faecal microbiota transplantation intervention for children with autism spectrum disorder: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Transl Med.* 2024;14(9):e70006.

124. Wang L, Yu L, Liu Z, Che C, Wang Y, Zhao Y, et al. FMT intervention decreases urine 5-HIAA levels: a randomized double-blind controlled study. *Front Med (Lausanne).* 2024;11:1411089.

125. He X, Liu W, Tang F, Chen X, Song G. Effects of Probiotics on Autism Spectrum Disorder in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. *Nutrients.* 2023;15(6).

126. Lewandowska-Pietruszka Z, Figlerowicz M, Mazur-Melewska K. Microbiota in Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review. *Int J Mol Sci.* 2023;24(23).