

PERAN PENCITRAAN RADIOLOGI DALAM KAJIAN POROS USUS-OTAK

Rayvita A. N. Meagrata*, Rayvivant I. Robbyersyadaney

Departemen Ilmu Kedokteran Dasar, Universitas Wahid Hasyim, Semarang, Indonesia

*Email korespondensi: r.meagrata@unwahas.ac.id

ABSTRAK

Latar Belakang: Komunikasi antara sistem pencernaan dan sistem saraf pusat (poros usus-otak, *gut-brain axis*) semakin mendapat perhatian dalam beberapa tahun terakhir, terutama karena peran mikrobiota usus terhadap perkembangan dan fungsi otak. Banyak penelitian fokus pada kajian terkait jalur molekuler, imun, dan endokrin yang terlibat dalam poros ini. Sementara itu, untuk mempelajari struktur, fungsi, dan aspek molekuler aktivitas otak dibutuhkan studi menggunakan teknik pencitraan radiologi guna meningkatkan pemahaman tentang poros usus-otak. Tinjauan ini berfokus pada peran pencitraan radiologi dalam kaitannya dengan fungsi dan kondisi yang melibatkan poros usus-otak.

Tujuan: Tinjauan ini bertujuan untuk mengeksplorasi peran pencitraan radiologi pada kajian poros usus-otak.

Metode Penelitian: Artikel yang relevan dalam tinjauan ini diidentifikasi berdasar kata kunci pilihan pada database Cochrane Library, PubMed, dan Springer. Hanya artikel dengan desain *randomized controlled trial* pada 1 Januari 2018 – 1 September 2023 yang disertakan.

Hasil dan Diskusi: *Functional MRI* (fMRI) merupakan modalitas yang paling sering digunakan pada 27 artikel penelitian yang dibahas dalam tinjauan ini. Modalitas tersebut terutama digunakan untuk mengidentifikasi bagian otak yang paling aktif. Modalitas lain yang digunakan berupa *magnetoencephalography* dan PET CT. Subyek penelitian yang dilibatkan cukup beragam dari individu sehat yang menerima intervensi hingga pasien dengan *irritable bowel syndrome*, obesitas, ataupun gangguan kesehatan lainnya.

Simpulan: *In vivo imaging* dalam kajian poros usus-otak dapat dimanfaatkan dalam evaluasi fungsi maupun stuktur anatomi yang berperan sejak penentuan subyek sampai uji penelitian. Studi lebih lanjut terkait poros usus-otak diharapkan dapat menjangkau rentang usia yang lebih luas dan kondisi kesehatan beragam dengan memanfaatkan berbagai modalitas pencitraan radiologi. Studi poros usus-otak pada kondisi prenatal dapat memanfaatkan teknologi fetal MRI.

Kata kunci: poros usus-otak, *gut-brain axis*, pencitraan radiologi, *in vivo imaging*

Pendahuluan

Komunikasi antara sistem pencernaan dan sistem saraf pusat (poros usus-otak, *gut-brain axis*, GBA) berkembang pesat dalam kurun waktu 5 tahun terakhir. Hal ini terutama karena peran mikrobiota usus dalam komunikasi dua arah antara sistem saraf dan sistem pencernaan terhadap perkembangan dan fungsi otak.¹⁻³ Kajian terkait GBA berfokus pada jalur molekuler, imun, dan endokrin yang terlibat dalam poros ini, baik dalam bentuk studi model hewan *germ-free*, pemberian antibiotik, prebiotik dan makanan yang difermentasi, probiotik dan psikobiotik, maupun transplantasi mikrobiota fekal (*fecal microbiota transplant*).^{1,3} Teknik pencitraan radiologi memfasilitasi kajian tentang struktur, fungsi, dan aspek molekuler aktivitas otak yang dibutuhkan untuk meningkatkan pemahaman tentang GBA. Tinjauan ini berfokus pada peran pencitraan radiologi dalam kaitannya dengan fungsi dan kondisi yang melibatkan poros usus-otak.

Metode Penelitian

Data dikumpulkan berdasar panduan *Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA).⁴ Artikel penelitian terkait GBA yang dikaji merupakan artikel yang dipublikasi sejak 1 Januari 2018 hingga 1 September 2023.

Pencarian elektronik dilakukan pada database Cochrane Library, PubMed, dan Springer, tanpa pembatasan bahasa. Kata kunci yang digunakan yaitu *gut brain axis* AND *imaging*.

Kriteria inklusi: (1) desain penelitian berupa *randomized controlled trial*; (2) dipublikasi pada *peer-reviewed journals*; dan (3) melaporkan penggunaan modalitas

radiologi. Kriteria eksklusi: (1) penelitian ganda; (2) penelitian pada hewan; (3) abstrak atau poster konferensi; dan (4) abstrak yang dipublikasi; (5) protokol penelitian yang dipublikasi. Tidak ada pembatasan subyek penelitian yang dikaji.

Semua artikel penelitian diperiksa oleh dua *reviewer* independen. Dari artikel yang ditinjau dicatat nama penulis, tahun penerbitan, karakteristik subyek (usia, kondisi kesehatan), intervensi, dan modalitas radiologi (jenis modalitas, penggunaan).

Hasil

Seleksi literatur

Didapatkan 1028 literatur sesuai kata kunci dari 3 database yang berbeda, sebanyak 15 literatur ganda dikeluarkan dari daftar tinjauan. Kemudian 41 literatur disaring berdasarkan kriteria eksklusi dan inklusi, sehingga menyisakan 27 literatur untuk ditinjau selanjutnya.

Penelitian paling lama dipublikasi pada April 2018, sementara penelitian terbaru dipublikasi pada Agustus 2023. Sebanyak 15 (55,5%) penelitian dilakukan pada individu sehat. Subyek yang diteliti sebagian besar berusia dewasa, beberapa penelitian fokus pada subyek neonatus dan geriatri. Detail literatur yang ditinjau dirangkum pada Tabel 1.

Modalitas pencitraan

Modalitas pencitraan radiologi yang digunakan pada 27 artikel penelitian yang disertakan terdiri dari *magnetoencephalography* (MEG), *magnetic resonance imaging* (MRI), *positron emission tomography* (PET)/ *computed tomography* (CT) *scan*, dan *Gamma camera*. Sebagian besar penelitian (96,2%) menggunakan modalitas MRI

untuk mengukur *outcome*, sebanyak 26 penelitian melaporkan pemeriksaan MRI dicantumkan dalam kriteria eksklusi untuk menyeleksi subyek.

Pada penelitian dengan pemeriksaan MRI kepala, sekuens *blood-oxygen-level dependent* (BOLD) untuk *functional MRI* (fMRI) digunakan dalam 96,2% penelitian. Sekuens lain yang digunakan yaitu T1WI, T2WI, *diffusion tensor imaging* (DTI), *arterial spin labeling* (ASL), dan *fast imaging with steady-state free precession* (*true FISP*). Selain pemeriksaan kepala, dilakukan juga pemeriksaan MRI abdomen.¹⁷

Studi dengan modalitas MEG juga menggunakan MRI sekuens T1WI untuk mengkonfirmasi struktur anatomi otak. Satu penelitian melaporkan penggunaan *Gamma camera* berupa *scintigraphy* untuk mengukur waktu paruh pengosongan gaster, retensi gaster pada menit 120, waktu transit oro-caecal, dan waktu transit *colonic/whole-gut*.¹²

Pembahasan

Studi-studi yang mengkaji GBA berfokus pada proses fisiologis mekanisme komunikasi dua arah GBA serta faktor-faktor yang mempengaruhi aktivitasnya, baik pada subyek sehat maupun sakit.^{2,3} Mekanisme komunikasi yang terjadi pada GBA meliputi metabolisme *hepar* dan *vesica biliaris*, respons imunomodulator, sistem inervasi, enteroendokrin, dan pensinyalan metabolit mikroba. Sementara faktor-faktor yang mempengaruhi aktivitas GBA antara lain pola makan, gangguan hereditas dan epigenetik, lingkungan, obat-obatan, olahraga, cara persalinan, perilaku kognitif dan sosial, stres, ketakutan, serta asupan makanan.³ Radiologi memfasilitasi topik-topik kajian melalui *neuroimaging*

maupun *non-neuroimaging* pada berbagai rentang usia subyek.

Neuroimaging

Studi terkait mekanisme komunikasi GBA melalui jalur inervasi terutama difasilitasi oleh pencitraan otak dengan modalitas utama MRI.^{3,29} MRI dapat digunakan baik pada studi preklinis maupun studi manusia. Untuk memeriksa struktur, fungsi, dan sifat metabolik otak.^{3,29,30} Sekuens BOLD pada fMRI digunakan untuk memetakan dan mempelajari dasar saraf kognisi otak yang sehat maupun yang disfungsi. Pemeriksaan fMRI dapat dilakukan dengan meminta subyek melakukan tugas yang menargetkan proses kognitif tertentu maupun *resting-state* fMRI yang mengukur fluktuasi spontan di otak pada keadaan istirahat untuk memvisualisasi aktivitas saraf dasar di wilayah tertentu.³⁰

Morfometri otak dapat dilakukan pada sekuens T1 dan T2. Dengan metode *voxel-based morphometry* (VBM), dapat diperiksa ukuran densitas dan volume *substantia grisea*, perbedaan jenis sel, maupun *dendritic harbouring*.³¹

Sekuens DTI yang berasal dari *diffusion weighted imaging* (DWI) dapat mengukur derajat dan arah difusi air yang memungkinkan visualisasi detail mikrostruktur *substantia alba in vivo*.^{29,30} Sekuens DWI lain yang dapat memvisualisasi mikrostruktur yaitu *neurite orientation dispersion and density imaging* (NODDI) dan *ActiveAx*, keduanya lebih spesifik memvisualisasi perubahan mikrostruktur otak dibanding DTI.^{29,32}

Sekuens ASL merupakan salah satu teknik MR *perfusion weighted imaging*. ASL digunakan untuk mengukur *baseline cerebral blood flow* (CBF) secara langsung

menggunakan darah arteri sebagai *tracer* endogen.^{15,23,31}

Tabel 1. Rangkuman literatur yang ditinjau.

Referensi	Usia (tahun)	Kondisi kesehatan	Intervensi	Modalitas pencitraan	Penggunaan modalitas
Wang et al., 2018(5)	27.00 ± 1.60	Sehat	Rifaximin	MRI, MEG	Ukur <i>outcome</i>
Bagga et al., 2018(6)	20–40	Sehat	Probiotik	MRI,	Ukur <i>outcome</i>
Zhao et al., 2018(7)	22–45	IBS	<i>Electroacupunct ure</i>	MRI (T1, fMRI)	Ukur <i>outcome</i>
Meyer-Gerspach et al., 2018(8)	21–31	Sehat	Probiotik		fMRI
Bagga et al., 2019(9)	20–40	Sehat	<i>Intragastric glucose load, intravenous exendin9-39</i>	MRI (T1, DTI, fMRI)	Ukur <i>outcome</i>
Iven et al., 2019(10)	18–60	Sehat	<i>Intragastric quinine-hydrochloride</i>	MRI (fMRI)	Ukur <i>outcome</i>
Wang et al., 2019(11)	18–50	Sehat	Probiotik	MRI, MEG	Ukur <i>outcome</i>
Fox et al., 2019(12)	18–65	Sehat	Konsumsi cokelat secara teratur	PET/CT, <i>Gamma camera (scintigraphy)</i>	Ukur <i>outcome</i>
Jacobs et al., 2021(13)	18–70	IBS	CBT	MRI (T1, rs-fMRI, DTI)	Ukur <i>outcome</i>
Steidel et al., 2021(14)	18–65	Sehat	Stimulasi nervus vagus	MRI Abdomen (<i>True FISP</i>)	Ukur <i>outcome</i>
Kahleova et al., 2021(15)	30–70	DM tipe II	Hamburger; sandwich vegan	MRI (fMRI, ASL)	Ukur <i>outcome</i>
Laurila et al., 2021(16)	18–65	Obesitas	<i>Secretin Human</i>	[18F]FDG	Ukur <i>outcome</i>
Wu et al., 2022(17)	18–55	IBS	<i>Fructan</i>	PET/CT, MRI MRI (fMRI)	Ukur <i>outcome</i>
Asaoka et al., 2022(18)	65–89	<i>Mild Cognitive Impairment</i>	Probiotik <i>Bifidobacterium breve</i>	MRI, T1	Ukur <i>outcome</i>
Carlman et al., 2022(19)	18–65	Sehat	Probiotik	MRI (T1, fMRI)	Ukur <i>outcome</i>
Beckers et al., 2022(20)	18–65	Sehat	Capsaicin	MRI (fMRI)	Ukur <i>outcome</i> , seleksi subyek
Rode et al., 2022(19)	18–65	Sehat	Probiotik	MRI (T1, fMRI)	Ukur <i>outcome</i>
Iven et al., 2022(21)	18–60	Sehat	Fruktosa	MRI (fMRI)	Ukur <i>outcome</i>
Benson et al., 2023(22)	18–50	Sehat	Lipopolisakarida	MRI (fMRI)	Ukur

Referensi	Usia (tahun)	Kondisi kesehatan	Intervensi	Modalitas pencitraan	Penggunaan modalitas
Yamanbaeva et al., 2023(23)	≥18	Depresi ringan	Suplemen diet	MRI (DTI, rs-fMRI, ASL)	Ukur <i>outcome</i>
Fluitman et al., 2023(24)	≥65	Sehat	Peningkatan <i>intake</i> protein	MRI (T1, fMRI)	Ukur <i>outcome</i>
Darcey et al. 2023(25)	18–45	Obesitas	Diet kalori	MRI (fMRI), PET	Ukur <i>outcome</i>
Pawlik et al., 2023(26)	18–45	Sehat	<i>Bacterial endotoxin</i>	MRI (T1, fMRI)	Ukur <i>outcome</i> , seleksi subyek
Sometti et al., 2021(27)	22–49	Sehat	Rifaximin	MRI (fMRI, MRI Abdomen)	Ukur <i>outcome</i>
Sun et al., 2023(28)	18–65	Sehat	Sekretin	[18F]FDG PET/CT	Ukur <i>outcome</i>

MEG memungkinkan studi aktivitas otak dengan merekam medan magnet yang dihasilkan oleh aktivitas listrik saraf. Pemeriksaan ini dapat merekam aktivitas otak secara langsung dan non-invasif dengan resolusi temporal yang sangat tinggi (dalam milidetik). MEG tidak terpengaruh oleh masalah yang disebabkan oleh proses intermediet seperti *neurovascular coupling* pada fMRI.³³

Modalitas pencitraan molekuler seperti PET dapat memfasilitasi adanya proses biologis pada tingkat molekuler dan seluler. PET menggunakan radioligan intravena dengan afinitas pengikatan tinggi terhadap molekul target. *Tracer* [18F]FDG digunakan untuk mengukur tingkat metabolisme glukosa regional. Sementara *tracer* [15O]H₂O (*water* PET) digunakan untuk mengukur *regional cerebral blood flow* (rCBF) yang dapat digunakan pada studi awal selama stimulasi usus.³¹ Kualitas visualisasi perfusi otak dengan PET *scan* lebih baik dibanding ASL MRI.³⁴

Dibanding PET, fMRI memberikan gambaran yang lebih jelas serta dapat diulang beberapa kali karena kurangnya

paparan radiasi. *Water* PET memerlukan siklotron, sehingga jumlah fasilitas yang dapat melakukan pemeriksaan ini terbatas. Beberapa informasi seperti pencitraan neurotransmitter hanya dapat diakses melalui PET, tetapi tingginya biaya, terbatasnya ketersediaan ligan yang relevan, dan kompleksitas penelitian.^{31,34} Namun, PET-CT *scan* memiliki sensitivitas pemeriksaan yang lebih tinggi dibanding MRI dan tidak terlalu bergantung pada variasi konsentrasi zat aktif biologis yang dimasukkan dalam aliran darah dari waktu ke waktu.¹²

Pilihan modalitas pencitraan molekuler lain yang dapat dilakukan adalah MRS. Perubahan metabolik yang sering kali mendahului perubahan anatomi melatarbelakangi studi dengan MRS pada kajian GBA. MRS dapat memberikan informasi tentang substrat metabolik dan neurobiologis otak, seperti glutamat/glutamin (Gly) dan asam γ -aminobutirat (GABA).^{30,31} Selain MRS, neurometabolit juga dapat dikaji melalui pemeriksaan *chemical exchange saturation transfer* (CEST) MRI.³⁵

Studi tentang deposit besi otak dapat menjadi alternatif pada kajian GBA. Kadar besi pada otak cukup tinggi, zat besi juga secara aktif terlibat dalam berbagai proses metabolisme, serta stres oksidatif yang dimediasi zat besi berhubungan dengan degenerasi sistem motorik dan gangguan kognitif. Teknik MRI untuk pemetaan visual dan kuantitatif besi otak antara lain *R* relaxometry*, *MR phase imaging*, *susceptibility weighted imaging (SWI)*, dan *quantitative susceptibility mapping (QSM)*.³⁰

Non-neuroimaging

Selain digunakan pada pemeriksaan MRI otak janin, sekuens true FISP rutin digunakan pada pemeriksaan abdomen dan pelvis.^{36,37} True FISP dapat digunakan untuk menentukan fungsi motorik gaster melalui pengukuran gastric motility index.¹⁴

Studi *scintigraphy* gastrointestinal dapat memberikan penilaian motilitas gastrointestinal. *Scintigraphy* merupakan standar referensi pengukuran langsung pengosongan lambung. Dibandingkan dengan metode radiografi, *scintigraphy* melibatkan paparan radiasi yang rendah dan menggunakan makanan yang umum dikonsumsi dibanding barium atau penanda radiopak non-fisiologis lainnya.^{38,39}

Modalitas radiologi yang dapat dimanfaatkan dalam kajian GBA tidak terbatas pada modalitas yang diuraikan dalam tinjauan ini. Dengan kelebihan dan kekurangannya, modalitas radiologi dapat digunakan pada berbagai rentang usia dan kondisi subyek penelitian.

Bakteri dan mikroorganisme dapat berpindah dalam jumlah kecil dari ibu ke bayinya yang dapat mempengaruhi komposisi mikrobiota awal

pascakelahiran.³ Namun penelitian yang menggunakan pemeriksaan radiologi pada subyek prenatal belum pernah dilaporkan. Penelitian yang sedang berjalan melaporkan pengukuran *outcome* berupa volume jaringan otak, morfologi korteks, dan perhitungan cedera substansia alba pada neonatus preterm menggunakan MRI T1-T2,⁴⁰ serta penggunaan MRI ekstremitas inferior, *liver transient elastography*, dan *endothelial function ultrasound* sebagai pengukuran *outcome* pada subyek dewasa.⁴¹ Modalitas radiologi juga dapat digunakan pada studi dengan hewan coba, tetapi tidak diuraikan pada tinjauan ini.

Penutup

In vivo imaging dalam kajian GBA dapat dimanfaatkan dalam evaluasi fungsi, struktur anatomi, maupun metabolisme yang berperan sejak penentuan subyek sampai uji penelitian. Studi lebih lanjut terkait poros usus-otak diharapkan dapat menjangkau rentang usia yang lebih luas dan kondisi kesehatan beragam dengan memanfaatkan berbagai modalitas pencitraan radiologi. Hipotesis tentang kolonisasi bakteri *in utero* pada studi GBA dapat dilakukan dengan memanfaatkan teknologi fetal MRI.

Ucapan Terima kasih

Terimakasih penulis sampaikan pada dr. Syarifatul Zahra, M.Gz yang memungkinkan untuk berpartisipasi dalam kegiatan ilmiah Konas Anatomi 2023. Terimakasih kepada dr. Bambang Supriyadi, Sp.Rad untuk kesempatan dan ide-ide yang telah diberikan. Terimakasih juga diberikan kepada Bapak Merry Suwito, Ibu Uciek Sri Umiyati, Ivant, dr.

Ratna Rahayuningtyas untuk dukungan selama penyelesaian karya ini.

Daftar Pustaka

1. De Santis S, Moratal D, Canals S. Radiomicrobiomics: Advancing Along the Gut-brain Axis Through Big Data Analysis. Vol. 403, Neuroscience. Elsevier Ltd; 2019. p. 145–9.
2. Mayer EA, Nance K, Chen S. The Gut-Brain Axis. *Annu Rev Med* [Internet]. 2022 [cited 2023 Oct 22];73:439–53.
3. Cryan JF, O’riordan KJ, Cowan CSM, Sandhu K V., Bastiaanssen TFS, Boehme M, et al. The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiol Rev* [Internet]. 2019 [cited 2023 Oct 21];99(4):1877–2013.
4. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Antes G, Atkins D, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med* [Internet]. 2009 Jul 1 [cited 2023 Oct 29];6(7).
5. Wang H, Braun C, Enck P. Effects of Rifaximin on Central Responses to Social Stress—a Pilot Experiment. *Neurotherapeutics* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2023 Oct 16];15(3):807.
6. Bagga D, Reichert JL, Koschutnig K, Aigner CS, Holzer P, Koskinen K, et al. Probiotics drive gut microbiome triggering emotional brain signatures. *Gut Microbes* [Internet]. 2018 Nov 2 [cited 2023 Oct 16];9(6):486–96.
7. Zhao J meng, Lu J hua, Yin X jun, Wu L yi, Bao C hui, Chen X kui, et al. Comparison of Electroacupuncture and Mild-Warm Moxibustion on Brain-Gut Function in Patients with Constipation-Predominant Irritable Bowel Syndrome: A Randomized Controlled Trial. *Chin J Integr Med* [Internet]. 2018 May 1 [cited 2023 Oct 16];24(5):328–35.
8. Meyer-Gerspach AC, Ly HG, Borgwardt S, Dupont P, Beglinger C, Van Oudenhove L, et al. Endogenous GLP-1 alters postprandial functional connectivity between homeostatic and reward-related brain regions involved in regulation of appetite in healthy lean males: A pilot study. *Diabetes Obes Metab* [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2023 Oct 16];20(10):2330–8.
9. Bagga D, Aigner CS, Reichert JL, Cecchetto C, Fischmeister FPS, Holzer P, et al. Influence of 4-week multi-strain probiotic administration on resting-state functional connectivity in healthy volunteers. *Eur J Nutr* [Internet]. 2019 Aug 1 [cited 2023 Oct 16];58(5):1821–7.
10. Iven J, Biesiekierski JR, Zhao D, Deloosse E, O’Daly OG, Depoortere I, et al. Intra-gastric quinine administration decreases hedonic eating in healthy women through peptide-mediated gut-brain signaling mechanisms. *Nutr Neurosci* [Internet]. 2019 Dec 2 [cited 2023 Oct 17];22(12):850–62.
11. Wang H, Braun C, Murphy EF, Enck P. *Bifidobacterium longum* 1714™ Strain Modulates Brain Activity of Healthy Volunteers During Social Stress. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2023 Oct 16];114(7):1152.
12. Fox M, Meyer-Gerspach AC, Wendebourg MJ, Gruber M, Heinrich H, Sauter M, et al. Effect of cocoa on the brain and gut in healthy subjects: a randomised controlled trial. *Br J Nutr* [Internet]. 2019 Mar 28 [cited 2023 Oct 20];121(6):654–61.
13. Jacobs JP, Gupta A, Bhatt RR, Brawer J, Gao K, Tillisch K, et al. Cognitive behavioral therapy for irritable bowel

- syndrome induces bidirectional alterations in the brain-gut-microbiome axis associated with gastrointestinal symptom improvement. *Microbiome* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2023 Oct 16];9(1).
14. Steidel K, Krause K, Menzler K, Strzelczyk A, Immisch I, Fuest S, et al. Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation influences gastric motility: A randomized, double-blind trial in healthy individuals. *Brain Stimul* [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2023 Oct 16];14(5):1126–32.
 15. Kahleova H, Tintera J, Thieme L, Veleba J, Klementova M, Kudlackova M, et al. A plant-based meal affects thalamus perfusion differently than an energy- and macronutrient-matched conventional meal in men with type 2 diabetes, overweight/obese, and healthy men: A three-group randomized crossover study. *Clin Nutr* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2023 Oct 16];40(4):1822–33.
 16. Laurila S, Sun L, Lahesmaa M, Schnabl K, Laitinen K, Klén R, et al. Secretin activates brown fat and induces satiation. *Nat Metab* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2023 Oct 17];3(6):798–809.
 17. Wu J, Masuy I, Biesiekierski JR, Fitzke HE, Parikh C, Schofield L, et al. Gut-brain axis dysfunction underlies FODMAP-induced symptom generation in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2023 Oct 16];55(6):670–82.
 18. Asaoka D, Xiao J, Takeda T, Yanagisawa N, Yamazaki T, Matsubara Y, et al. Effect of Probiotic *Bifidobacterium breve* in Improving Cognitive Function and Preventing Brain Atrophy in Older Patients with Suspected Mild Cognitive Impairment: Results of a 24-Week Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Alzheimers Dis* [Internet]. 2022 [cited 2023 Oct 16];88(1):75–95.
 19. Carlman HMTE, Rode J, König J, Repsilber D, Hutchinson AN, Thunberg P, et al. Probiotic Mixture Containing *Lactobacillus helveticus*, *Bifidobacterium longum* and *Lactiplantibacillus plantarum* Affects Brain Responses to an Arithmetic Stress Task in Healthy Subjects: A Randomised Clinical Trial and Proof-of-Concept Study. *Nutrients* [Internet]. 2022 Apr 1 [cited 2023 Oct 16];14(7).
 20. Beckers AB, Van Oudenhove L, Weerts ZZRM, Jacobs HIL, Priovoulos N, Poser BA, et al. Evidence for engagement of the nucleus of the solitary tract in processing intestinal chemoreceptive input irrespective of conscious pain response in healthy humans. *Pain* [Internet]. 2022 Aug 1 [cited 2023 Oct 16];163(8):1520–9.
 21. Iven J, Biesiekierski JR, Zhao D, Tack J, Van Oudenhove L. Intra-gastric fructose administration interacts with emotional state in homeostatic and hedonic brain regions. *Nutr Neurosci* [Internet]. 2022 Mar 4 [cited 2023 Oct 17];25(3):581–92.
 22. Benson S, Labrenz F, Kotulla S, Brotte L, Rödder P, Tebbe B, et al. Amplified gut feelings under inflammation and depressed mood: A randomized fMRI trial on interoceptive pain in healthy volunteers. *Brain Behav Immun* [Internet]. 2023 Aug 1 [cited 2023 Oct 16];112:132–7.
 23. Yamanbaeva G, Schaub AC, Schneider E, Schweinfurth N, Kettelhack C, Doll JPK, et al. Effects

- of a probiotic add-on treatment on fronto-limbic brain structure, function, and perfusion in depression: Secondary neuroimaging findings of a randomized controlled trial. *J Affect Disord* [Internet]. 2023 Mar 1 [cited 2023 Oct 16];324:529–38.
24. Fluitman KS, Wijdeveld M, Davids M, van Ruiten CC, Reinders I, Wijnhoven HAH, et al. Personalized Dietary Advice to Increase Protein Intake in Older Adults Does Not Affect the Gut Microbiota, Appetite or Central Processing of Food Stimuli in Community-Dwelling Older Adults: A Six-Month Randomized Controlled Trial. *Nutrients* [Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2023 Oct 17];15(2).
25. Darcey VL, Guo J, Courville AB, Gallagher I, Avery JA, Simmons WK, et al. Dietary fat restriction affects brain reward regions in a randomized crossover trial. *JCI Insight* [Internet]. 2023 Jun 6 [cited 2023 Oct 29];8(12).
26. Pawlik RJ, Petrakova L, Cueillette A, Krawczyk K, Theysohn N, Elsenbruch S, et al. Inflammation shapes neural processing of interoceptive fear predictors during extinction learning in healthy humans. *Brain Behav Immun* [Internet]. 2023 Feb 1 [cited 2023 Oct 17];108:328–39.
27. Sometti D, Ballan C, Wang H, Braun C, Enck P. Effects of the antibiotic rifaximin on cortical functional connectivity are mediated through insular cortex. *Sci Rep* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2023 Oct 16];11(1):4479.
28. Sun L, Laurila S, Lahesmaa M, Rebelos E, Virtanen KA, Schnabl K, et al. Secretin modulates appetite via brown adipose tissue-brain axis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2023 May 1 [cited 2023 Oct 17];50(6):1597–606.
29. Colon-Perez L, Montesinos J, Monsivais M. The future of neuroimaging and gut-brain axis research for substance use disorders. *Brain Res* [Internet]. 2022 Apr 15 [cited 2023 Oct 16];1781.
30. Liu P, Peng G, Zhang N, Wang B, Luo B. Crosstalk Between the Gut Microbiota and the Brain: An Update on Neuroimaging Findings. *Front Neurol* [Internet]. 2019 [cited 2023 Oct 15];10(AUG):883.
31. Kano M, Dupont P, Aziz Q, Fukudo S. Understanding Neurogastroenterology From Neuroimaging Perspective: A Comprehensive Review of Functional and Structural Brain Imaging in Functional Gastrointestinal Disorders. *J Neurogastroenterol Motil* [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2023 Oct 16];24(4):512–27.
32. Zhang H, Schneider T, Wheeler-Kingshott CA, Alexander DC. NODDI: practical in vivo neurite orientation dispersion and density imaging of the human brain. *Neuroimage* [Internet]. 2012 Jul 16 [cited 2023 Oct 22];61(4):1000–16.
33. Gross J. *Magnetoencephalography in Cognitive Neuroscience: A Primer*. *Neuron*. 2019 Oct 23;104(2):189–204.
34. Kameyama M, Murakami K, Jinzaki M. Comparison of [15O] H₂O positron emission tomography and functional magnetic resonance imaging in activation studies. *World J Nucl Med*. 2016 Jan;15(01):3–6.
35. Gao T, Zou C, Li Y, Jiang Z, Tang X, Song X. A Brief History and Future Prospects of CEST MRI in Clinical Non-Brain Tumor Imaging. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2023 Oct 29];22(21).
36. Cai X, Wei X, Chen X, Sun C, Wang T, Tang H, et al. Fetal MRI imaging: a

- brief overview of the techniques, anatomy and anomalies. *Chin J Acad Radiol* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2023 Oct 24];4(4):205–19.
37. Schieda N, Isupov I, Chung A, Coffey N, Avruch L. Practical applications of balanced steady-state free-precession (bSSFP) imaging in the abdomen and pelvis. *J Magn Reson Imaging* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2023 Oct 24];45(1):11–20.
38. Maurer AH. Enhancing Scintigraphy for Evaluation of Gastric, Small Bowel, and Colonic Motility. *Gastroenterol Clin North Am*. 2020 Sep 1;49(3):499–517.
39. Solnes LB, Sheikhabahaei S, Ziessman HA. Nuclear scintigraphy in practice: Gastrointestinal motility. *American Journal of Roentgenology* [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2023 Oct 27];211(2):260–6.
40. Hortensius LM, van den Hooven EH, Dudink J, Tataranno ML, van Elburg RM, Benders MJNL. NutriBrain: protocol for a randomised, double-blind, controlled trial to evaluate the effects of a nutritional product on brain integrity in preterm infants. *BMC Pediatr* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2023 Oct 17];21(1):1–10.
41. Liu D, Zhang Y, Wu L, Guo J, Yu X, Yao H, et al. Effects of Exercise Intervention on Type 2 Diabetes Patients With Abdominal Obesity and Low Thigh Circumference (EXTEND): Study Protocol for a Randomized Controlled Trial. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Jul 12;13:937264.