

**MARKO KALLIOMÄKI**

apulaisprofessori (tenure track),  
lastengastroenterologi  
Turun yliopisto, kliininen laitos,  
lastentautioppi  
TYKS, lasten ja nuorten toimiala

**SOFIA KÄYHKÖ**

LK  
Turun yliopisto, kliininen laitos,  
lastentautioppi

**MINJA MYKKÄNEN**

LK  
Turun yliopisto, kliininen laitos,  
lastentautioppi

**ERIKA ISOLAURI**

professori  
Turun yliopisto, kliininen laitos,  
lastentautioppi

**TUIRE LÄHDESMÄKI**

LT, lastenneurologian kliininen  
opettaja  
Turun yliopisto, kliininen laitos,  
lastenneurologia  
TYKS, lasten ja nuorten toimiala

## Suoli-aivoakseli – mikrobiston ja hermoston monimuotoinen yhteys

- Suolistomikrobiston häiriö liitetään allergian, tulehduksellisten suolistosairauksien, tyypin I diabeteksen, lihavuuden ja monien muiden tarttumattomien sairauksien syntyyn.
- Suoli-aivoakseli on suolistomikrobiston, immuunijärjestelmän, enteroendokriinisen järjestelmän, enterisen hermoston ja keskushermoston muodostama toiminnallinen kokonaisuus.
- Mikrobisto vaikuttaa koe-eläimillä keskushermon kehittymiseen ja toimintaan. Ihmisillä tutkimuksia on tehty vasta vähän.
- Suoli-aivoakselin toiminnan arvioidaan olevan häiriintynyttä esimerkiksi autismissa sekä ADHD:ssä.
- Yleisten ravitsemus- ja liikuntasuosituksen noudattaminen tukee suolistobakteeriston monimuotoisuutta ja vaikuttanee suotuisasti suoli-aivoakselin toimintaan.

Suolistomikrobiston tasapainon häiriö, dysbioosi, liitetään monien yleistyvien, immunologisin ja tulehduksellisin mekanismein käynnistyvien sairauksien syntyyn (1). Erityisesti ennen syntymää ja pian sen jälkeen tapahtuvalla mikrobialtistuksella arvioidaan olevan pitkäkestoisia vaikutuksia immuunivasteiden ja aineenvaihdunnan ohjelmoitumiseen (2).

Dysbioosi lisää yhdessä paikallisen tulehdusvasteen kanssa suoliston läpäisevyyttä mikrobeille ja niiden tuottamille ja muokkaamille aineille. Tämä ylläpitää osaltaan poikkeavaa systeemistä tulehdusvastetta (1–4). Viime vuosina on saatu yhä enemmän kokeellista näyttöä siitä, että nämä dysbioosiin liittyvät suoliston häiriöt saattavat vaikuttaa myös neuropsykiatristen sairauksien syntyyn ja kehittymiseen (5,6).

Tässä katsauksessa esittelemme ensin suoli-aivoakselin ja sitten neuropsykiatrisia sairauksia, joiden synnyssä akselin häiriintyneen toiminnan tai mikrobiston epätasapainon ajatellaan olevan keskeistä. Käymme läpi myös tutkimuksia, joissa aivojen toimintaan on vaikuttettu mikrobistoa tai sen aineenvaihduntatuotteita muokkaamalla. Tällainen muokkaus saattaa tulevaisuudessa poikia uusia hoitomahdollisuuksia.

### Immunologinen, endokriininen ja hermostollinen säätely suolistossa

Maha-suolikanava vaikuttaa monin tavoin yksilön kasvuun ja kehitykseen. Se vastaa nau-

titun ruoan pilkkoutumisesta ja imeytymisestä sekä toimii hyvin tärkeänä immunologisena ja endokriinisenä elinjärjestelmänä. Suolistossa sijaitsee myös enterinen hermosto, joka koostuu hermosoluista ja hermotukisoluista. Hermosoluja on suoliston pitkittäisen ja poikittaisen lihaskerroksen välissä mynteerisessä hermopunoksessa ja limakalvon alaisessa hermopunoksessa. Hermopäätteitä ja hermotukisoluja on löydettävissä läpi koko suoliston seinämän; niitä on myös limakalvon alaisessa tukikudoksessa. Maha-suolikanavan hermosolut, joita arvioidaan olevan satoja miljoonia, huolehtivat suoliston motoriikasta ja muodostavat elimistön laajimman aisti-elimien (7).

Suolistossa, biljoonien bakteerien, sienten, virusten ja arkkien elinympäristössä, sijaitsee myös suurin osa elimistön immuunijärjestelmästä. On arvioitu, että symbioottinen suhde suoliston mikrobistoon kehittyi alkujaan metabolisista syistä. Isäntä sai mikrobien hajo- tustoiminnan avulla lisäenergiaa ruoasta – selvän kilpailuedun erityisesti ravinnon ollessa niukkaa.

Ravinnon energiatehokkuus siis kasvaa mikrobiston toiminnan vaikutuksesta (4). Vuorovaikutus on hyvin tarkkaan säädeltyä, mikä on tärkeää, jotta yhteiselo sujuu rauhaisasti. Syntyy toleranssi, joka kuitenkin sallii immuunijärjestelmän tehokkaan reagoinnin tilanteissa, joissa mikrobi tunkeutuu sen reviirille. Näin tapahtuu esimerkiksi suolistoinfektioissa.

## KIRJALLISUUTTA

- 1 Salonen A. Ihmisen mikrobiomit. *Duodecim* 2013;129:2341–8.
- 2 Rautava S. Lapsen varhaisen mikrobikontaktin terveysvaikutukset. *Duodecim* 2015;131:2099–106.
- 3 Buhner S, Buning C, Genschel J ym. Genetic basis for increased intestinal permeability in families with Crohn's disease: role of CARD15 3020insC mutation? *Gut* 2006;55:342–7.
- 4 Isolauri E. Voiko lihavuus olla infektioauti? *Duodecim* 2016;132:1655–61.
- 5 Sharon G, Sampson TR, Geschwind DH, Mazmanian SK. The central nervous system and the gut microbiome. *Cell* 2016;167:915–32.
- 6 Mayer EA, Tillisch K, Gupta A. Gut/brain axis and the microbiota. *J Clin Invest* 2015;125:926–938.
- 7 Obata Y, Pachnis V. The effect of microbiota and the immune system on the development and the organization of the enteric nervous system. *Gastroenterology* 2016;151:836–844.

## Mikrobisto vaikuttaa keskushermoston kehittymiseen ja toimintaan

Suolistomikrobiston vaikutusta keskushermostoon on toistaiseksi tutkittu enimmäkseen koe-eläimillä. Mikrobittomien hiirien aivojen rakenteessa ja toiminnassa on todettu lukuisia poikkeavuuksia verrattuna mikrobeja sisältävässä kasvuympäristössä kasvaneisiin hiiriin. Mikrobeilla on osoitettu olevan vaikutusta mm. stressihormonien ACTH:n ja kortisolin eritykseen, mikrogliasolujen toimintaan, veri-aivoesteen läpäisevyyteen, prefrontaalisen aivokuoren, hippokampuksen ja mantelitulmakkeen kehittymiseen, aivojen välittäjäaineiden eritykseen (erityisesti serotonerginen järjestelmä) ja synapsien toimintaan (5,6). Suoliston mikrobiston muokaus vaikuttaa koe-eläimillä mm. muistiin ja oppimiseen, käytökseen, ahdistuneisuuteen, ruokahaluun, hypotalamus-aivolisäke-lisämunaiskuoriakselin (HPA-akseli) toimintaan se-

## *Mikrobittomien hiirien aivoissa on todettu lukuisia poikkeavuuksia.*

- 8 Buffington SA, Di Prisco DV, Auchtung TA, Ajami NJ, Petrosino JF, Costa-Mattioli M. Microbiological reconstitution reverses maternal-diet induced social and synaptic deficits in offspring. *Cell* 2016;165:1762–77.
- 9 Bercik P, Park AJ, Sinclair D ym. The axiolytic effect of *Bifidobacterium longum* NCC3001 involves vagal pathways for gut-brain communication. *Neurogastroenterol Motil* 2011;23:1132–9.
- 10 Ganesh BP, Versalovic J. Luminal conversion and immunoregulation by probiotics. *Front Pharmacol* 2015;6:269.
- 11 Mace OJ, Tehan B, Marshall F. Pharmacology and physiology of gastrointestinal enteroendocrine cells. *Pharmacol Res Perspect* 2015;3:e00155.
- 12 de Lartigue G. Role of the vagus-nerve in the development and treatment of diet-induced obesity. *J Physiol* 2016;594:5791–815.
- 13 Kennedy PJ, Cryan JF, Dinan TG, Clarke G. Kynurenine pathway metabolism and the microbiota-gut-brain axis. *Neuropharm* 2017;112:399–412.
- 14 Koh A, De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Bäckhed F. From dietary fiber to host physiology: short-chain fatty acids as key bacterial metabolites. *Cell* 2016;165:1332–46.

kä kivun aistimiseen (5,6). Buffingtonin ym. tutkimuksessa (8) hiiriemon runsasrasvainen ruokavalio tiineyden aikana aiheutti syntyvillä poikasilla autistista käyttäytymistä ja poikkeavuuksia suolistomikrobistossa ja hermoliitosten toiminnassa. Häiriöt olivat korjattavissa antamalla poikasille *Lactobacillus reuteria* (8).

Vastaavasti hiiriltä, joille oli aiheutettu krooninen paksusuolitulehdus, sairauteen liittyvä ahdistusoireilu saatiin loppumaan *Bifidobacterium longum*illa (9). Tämä terapeutinen vaikutus välittyi kiertäjähermon kautta, sillä ahdistuneille hiirille tehty vagotomia esti bifidobakteerin vaikutuksen.

Nämä esimerkit osoittavat, että jopa yksittäisillä bakteerikannoilla voidaan vaikuttaa suolistomikrobistoon ja sitä kautta keskushermoston kehittymiseen ja toimintaan sekä yksilön käyttäytymiseen. Lisäksi tutkimukset tuovat esiin ruokavalion vaikutuksen mikrobistoon ja suoli-aivoakselin toimintaan.

## Vaikutus välittyy suoli-aivoakselin kautta

Enteerisen hermoston lisäksi suoliston ja aivojen välillä on monimuotoinen hermostollinen

ja humoraalinen suoli-aivoakseliksi kutsuttu yhteys (kuvio 1). Tässä järjestelmässä suolistomikrobeilla, niiden nukleiinihapoilla ja muilla rakenneosasilla sekä aineenvaihduntatuotteilla (metabolomi), arvioidaan olevan aivan keskeinen asema. Jo mikrobien keskinäinen viestintä vaikuttaa suoliston toimintaan (5,6).

Probiootit ovat terveen suoliston hyödyllisiä bakteereita, joiden on osoitettu edistävän suoliston puolustusvasteiden kypsymistä, muokkaaavan ravinnon antigeeneja haitattomiksi, tasapainottavan immuunireaktioiden välittäjäaineiden tuotantoa sekä hillitsevän tulehdusvastetta (10). Probiootit aktivoivat mikrobien rakenneosasia tunnistavia reseptoreja ja tuottavat välittäjäaineita, joilla on vaikutusta mm. suolistopeiteeliin ja mikrobien keskinäiseen viestintään. Probiootit vaikuttavat myös suoliston epiteelisolujen läpäisevyyteen ja epiteelillä olevien enteroendokriinisten solujen sekä immuunijärjestelmän solujen, sileälihassolujen ja suoliston hermopäätteiden toimintaan (10).

Suoliston läpäisevyyden lisääntyessä bakteerit ja niiden aineenvaihduntatuotteet pääsevät helpommin kosketuksiin immuunijärjestelmän kanssa. Bakteerien rakenneosaset kuten lipoproteiinit ja lipopolysakkaridit aktivoivat Tollin kaltaisten reseptorien (TLR) ja muiden hahmontunnistusreseptorien kautta tulehdussoluja, mistä seuraa tulehdusvälittäjäaineiden tuotannon lisääntyminen. Verenkiertoon kulkeutuvat tulehdusvälittäjäaineet pääsevät veri-aivoesteen läpi aivoihin, missä ne vaikuttavat neuronien aktivaatioon (5,6).

## Enteroendokriiniset solut erittävät hormoneja ja välittäjäaineita

Enteroendokriinisiä soluja on kuvattu ainakin 10 tyyppiä. Ne erittävät 33:a suolistohormonia, esimerkiksi proteiineja ja rasvoja pilkkovaa kolekystokiiniä sekä ruokahalua sääteleviä peptidi YY:tä, greliiniä ja leptiiniä. Eritystä aktivoivat mm. ravintoaineet, suoliston mekaaninen venytys, mikrobien rakenneosaset ja aineenvaihduntatuotteet (11,12). Suolistohormonit vaikuttavat suoliston ja muun elimistön toimintaan joko paikallisesti (parakriinisesti), verenkierron välityksellä (endokriinisesti) tai hermosolujen ja -päätteiden kautta.

Kiertäjähermo on tärkein suoliston ja aivojen välinen hermostollinen yhteys. Viestit kulkevat molempiin suuntiin, mutta pääsuunta on suo-

- 15 Reigstad CS, Salmonson CE, Rainey JF ym. Gut microbes promote colonic serotonin production through an effect of short-chain fatty acid on enterochromaffin cells. *FASEB J* 2015;29:1395–403.
- 16 Perry RJ, Peng L, Barry NA ym. Acetate mediates a microbiome-brain-β-cell axis to promote metabolic syndrome. *Nature* 2016;534:213–7.
- 17 Kraneveld AD, Szklany K, de Theije CG, Garssen J. Gut-to-brain axis in autism spectrum disorders: central role for the microbiome. *Int Rev Neurobiol* 2016;131:263–87.
- 18 Strati F, Cavalieri D, Albanese D ym. Altered gut microbiota in Rett syndrome. *Microbiome* 2016;4:41.
- 19 Fung TC, Olson CA, Hsiao EY. Interactions between the microbiota, immune and nervous systems in health and disease. *Nature Neuroscience* 2017;20:145–55.
- 20 Kushak RI, Winter HS, Buie TM, Cox SB, Phillips CD, Ward NL. Analysis of duodenal microbiome in autistic individuals: association with carbohydrate digestion. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;64:e110–e116.

listosta aivoihin. Osa enteroendokriinisistä soluista, esimerkiksi enterokromaffiinisolut, erittävät myös hermovälittäjäaineita kuten serotoniinia. Suurin osa elimistön serotoniinista tuotetaan suolistossa aminohappo tryptofaanista. Serotoniini vaikuttaa mm. suoliston paikalliseen eritystoimintaan ja peristaltiikkaan. Tämän lisäksi se aktivoi keskushermostoa kiertäjähormon välityksellä. Vaikutus kohdistuu mm. mielialaan, muistiin, seksuaalitoimintoihin, vireystilaan ja aggression säätelyyn. Serotoniini ei itse läpäise veri-aivoestettä, mutta suoliston mikrobien tuottama tryptofaani lisää serotoniinisynteesiä keskushermostossa. Serotoniinin pitoisuuden pienentymistä on pidetty biokemiallisena perustana mm. masennuksen synnylle (11–13).

### Suolistomikrobiston tuotokset vaikuttavat hermostoon

Asetaatti, butyraatti ja propionaatti ovat lyhyt-ketjuisia rasvahappoja (short-chain fatty acids, SCFAs), joita mikrobien aineenvaihdunta tuottaa ravinnon kuidusta paksusuolella (14). Näil-

lä rasvahapoilla on moninaisia vaikutuksia suoliston motiliteettiin, eritystoimintaan ja immuunijärjestelmään (14). Ne vaikuttavat myös keskushermostoon, sekä suoraan että välillisesti (14), muun muassa lisäämällä enterokromaffiinisolujen serotoniinisynteesiä (15). Kokeellisessa työssä suolistobakteerien tuottama asetaatti lisäsi nälkähormoni greliinin ja haiman tuottaman insuliinin eritystä, mikä puolestaan lisäsi koe-eläimien ruokahalua ja aiheutti niille lopulta metaboliseen oireyhtymään liittyvän lihavuuden (16). Näin ei käynyt eläimillä, joilla kiertäjähormonin toiminta estettiin. Toisaalta seuraukset olivat yhtä vakavat, kun terveille hiirille siirrettiin sairastuneiden hiirten ulostetta (16). Tämä paitsi tukee ajatusta lihavuudesta infektioautina (4), myös osoittaa, että suolistobakteereilla pystytään vaikuttamaan aivojen toimintaan. Vaikutukset voivat olla samansuuntaisia myös ihmisillä, kuten myöhemmin kuvaamamme tutkimukset osoittavat.

Suolistomikrobistolla on siis monimuotoinen vaikutus aivojen kehitykseen ja toimintaan, mutta vaikutuksia on myös päinvastaiseen suuntaan. Signaalit aivoista välittyvät stressaavissa tilanteissa ja muissa tunnekuohuissa suolistolle autonomisen hermoston ja hypotalamus-aivolisäke-lisämunaaiskuoriakselin kautta (kuvio 1). Tällä autonomisen hermoston aktivaatiolla on merkittäviä vaikutuksia suoliston limakerrokseen, epiteelisolujen läpäisevyyteen, eritystoimintaan ja immuunipuolustukseen – eli mikrobien elinympäristöön (6).

Koe-eläimillä tehdyt tutkimukset ovat siis paljastaneet, että suolistomikrobien vaikutukset voivat välittyä aivoihin montaa reittiä. Mikrobien aiheuttamat pysyvät tai pitkäkestoiset muutokset välittäjäaineviestinnässä voivat teoriassa altistaa lopulta myös neuropsykiatristen sairauksien kehittymiselle (5,6).

### Kehitykselliset neuropsykiatriset sairaudet ja suoli-aivoakseli

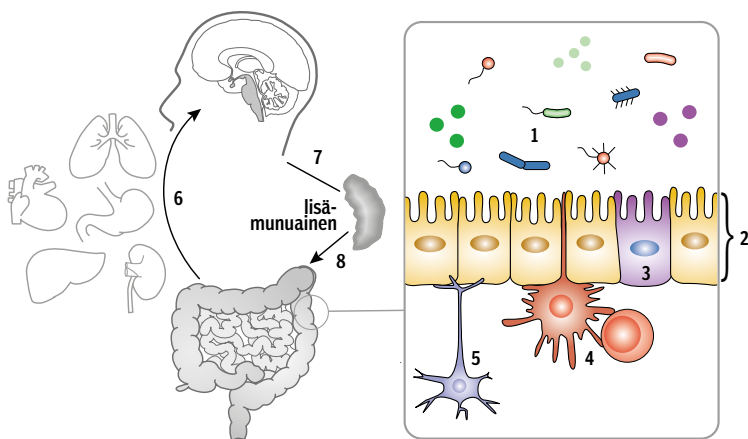
#### Autismikirjon häiriöt

Ihmisen kehityksellisissä neurobiologisissa häiriöissä on osoitettu sekä suoliston mikrobiston että keskushermoston immunologisten mekanismien poikkeavuuksia. Autismi, jonka esiintyvyys on n. 1 %, on teollisuusmaissa yksi nopeimmin yleistyvistä kehityshäiriöistä. Syynä tähän pidetään paitsi diagnostiikan tehostumista, myös ympäristötekijöitä. Perinataalista dys-

#### KUVIO 1.

#### Kaavakuva suoli-aivoakselista.

Suoli-aivoakseli yhdistää toiminnallisesti suoliston mikrobiston (1), suolen epiteelisolukon (2) mukaanlukien enteroendokriiniset solut (3), suolen immuunijärjestelmän (4) ja enterisen hermoston (5) keskushermostoon vagushermon (6), spinaalihermojen ja verenkierron kautta. Keskushermoston tuottamat välittäjäaineet ja hormonit vaikuttavat mm. hypotalamus-aivolisäke-lisämunaaiskuoriakselin (7,8) kautta suolistoon. Osa viestinnästä kulkee mikrobistosta aina keskushermostoon asti, osa vain tiettyjen osatekijöiden, esimerkiksi mikrobiston ja immuunijärjestelmän, välillä.



- 21 Navarro F, Liu Y, Rhoads JM. Can probiotics benefit children with autism spectrum disorders? *World J Gastroenterol* 2016;22:10093–102.
- 22 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.
- 23 Buie T, Fuchs GJ 3rd, Furuta GT ym. Recommendations for evaluation and treatment of common gastrointestinal problems in children with ASDs. *Pediatrics* 2010;125(suppl 1):S19–29.
- 24 Sandler RH, Finegold SM, Bolte ER ym. Short-term benefit from oral vancomycin treatment of regressive-onset autism. *J Child Neurol* 2000;15:429–35.
- 25 Kang DW, Adams JB, Gregory AC ym. Microbiota transfer therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: an open-label study. *Microbiome* 2017;5:10.
- 26 Sucksdorff M, Lehtonen L, Chudal R ym. Preterm birth and poor fetal growth as risk factors of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2015;136:599–608.
- 27 Lehtola S, Tuulari JJ, Karlsson L, Parkkola R, Karlsson H, Scheinin NM. Miten varhainen stressi vaikuttaa aivojen kehitykseen? *Duodecim* 2016;132:1345–51.
- 28 Borre YE, O’Keeffe GW, Clarke G, Stanton C, Dinan T, Cryan JF. Microbiota and neurodevelopmental windows: implications for brain disorders. *Trends Mol Med* 2014;9:509–18.
- 29 Cenit MC, Nuevo IC, Codoñer-Franch P, Dinan TG, Sanz Y. Gut microbiota and attention deficit hyperactivity disorder: new perspectives for a challenging condition. *Eur Child Adolesc Psych* 2017;9:1081–1092.
- 30 Corominas-Roso M, Ramos-Quiroga JA, Ribases M ym. Decreased serum levels of brain-derived neurotrophic factor in adults with attention-deficit hyperactivity disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2013;16:1267–75.
- 31 Rios-Hernandez A, Alda JA, Farran-Codina A, Ferreira-Garcia E, Izquierdo-Pulido M. The Mediterranean diet and ADHD in children and adolescents. *Pediatrics* 2017;2:e20162027.
- 32 Tillisch K, Labus J, Kilpatrick L ym. Consumption of fermented milk product with probiotic modulates brain activity. *Gastroenterology* 2013;144:1394–401.
- 33 Chambers ES, Viardot A, Psychas A ym. Effects of targeted delivery of propionate to the human colon on appetite regulation, body weight maintenance and adiposity in overweight adults. *Gut* 2015;64:1744–54.

bioosia on esitetty yhdeksi keskeisistä epigeeneettisistä tekijöistä sairauden taustalla. Toisaalta autismin geneettiseen taustaan arvelaan kuuluvan sekä keskushermoston että enteerihermoston kehittymiseen liittyviä geenejä (17). Dysbioosi on yhdistetty niin ikään MECP2-geenivirheen aiheuttamaan Rettin oireyhtymään, joka on vaikea, etenevä autismikirjon häiriö (18).

Autististen lasten ja terveiden verrokkien suoliston bakteerikannassa on havaittu eroja useissa tutkimuksissa. Sekä vatsaoireisten että oireettomien autististen lasten ulosteen mikrobisto poikkeaa verrokkien mikrobistosta, mutta bakteerikantojen koostumus on tutkimuksissa vaihdellut (5,17,19). Hiljattain eroja osoitettiin myös pohjukaissuolen bakteeristossa (20). On kuitenkin epäselvää, ovatko kuvatut muutokset autististen oireiden syy, myötävaikuttava tekijä vai kenties seuraus. Stereotyyppinen käyttäytyminen ja rajoittuneet kiinnostuksen kohteet pelkistävät monesti ruokavaliota, ja lisäksi autistiset lapset saavat antibioottihoitoa verrokkeja useammin (21).

Autismikirjon häiriöissä ns. autistinen triadi ilmenee poikkeavuuksina vastavuoroisessa kontaktissa ja kommunikaatiossa, käyttäytymisen erityispiirteinä ja kiinnostuksen kohteiden rajoittuneisuutena. Liitännäissairauksina esiintyy älyllisen kehityksen häiriöitä ja unihäiriöitä, mutta myös maha-suolikanavan vaivoja. Yleisimmin suolistovaivat ovat toiminnallisia kuten ripulia, ummetusta, oksentelua, närästystä ja vatsakipuja. Niiden esiintyvyyden on myös todettu korreloivan autismikirjon oireiston vaikeusasteeseen (22). Suolisto-oireiden ajatellaan osaltaan lisäävän potilaan käytöshäiriöitä ja koko perheen kokemaa henkistä ja taloudellista rasitetta (23).

Yhdeksi toiminnallisia vatsavaivoja selittäväksi tekijäksi on esitetty autismikirjon potilaiden poikkeavaa herkkyyttä myös maha-suolikanavasta tulevalle aisti-informaatiolle. Aiheesta on yksittäisiä tapauselostuksia ja potilaiden vanhempien raportteja, mutta kliinistä tutkimusta on vaikeuttanut potilaiden usein rajoittunut kielellinen kyky sekä se, että autismin diagnostiikkaan ei yleisesti kuulu suolisto-oireiden luokittelu. Kliinisessä koeasetelmassa on kuitenkin todettu, että suun kautta otettu vankomysiini vähentää autismille tyypillisiä käytösoireita, ruoansulatuskanavan oireilua ja jopa parantaa kognitiivista suorituskykyä (24).

Autismin dysbioosihypoteesia tukee myös uusi tutkimus, jossa ulosteensiirrolla oli suotuisa vaikutus autististen lasten käyttäytymiseen ja suolioireisiin (25). Sekä useiden bakteerien määrä että bakteeriston monimuotoisuus kasvoivat siirron jälkeen. On kuitenkin huomioitava, että tutkimus oli avoin, eikä mukana ollut lumevalmistetta saavaa vertailuryhmää.

### Aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriö

Aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriö (ADHD) on lasten yleisin neuropsykiatrisen häiriö. Sitä esiintyy noin 5 %:lla lapsista. Geneettisen alttiuden lisäksi gestaatioiän (26), varhaisen stressin (27) sekä äidin elintapojen (28) arvioidaan vaikuttavan oireiston syntyyn. ADHD:n liitännäis-oireiden kirjo ja vaikeusaste vaihtelevat yksilöstä toiseen, minkä arvelaan johtuvan erilaisista etiologisista profiileista (29).

ADHD:n ydinoireita ovat hyperaktiivisuus, impulsiivisuus ja tarkkaamattomuus. Ne aiheutuvat dopaminergisen ja noradrenergisen hermostojärjestelmän säätötoiminnan heikentymisen ja tyvitumakkeisiin kuuluvaan aivojuovion (corpus striatum) poikkeavasta toiminnasta. Mikrobisto säätelee aivoperäisen hermokasvutekijän (BDNF) määrää, jonka taas on osoitettu korreloivan ADHD-oireiden kanssa (30). On siis perusteltua ajatella, että mikrobisto ja suoli-aivoakseli voivat vaikuttaa välillisesti oireiden syntyyn, vaikka aihetta ei ole vielä tutkittu yhtä laajasti kuin autismissa (29).

Hiljattain julkaistussa tutkimuksessa todettiin, että vähäinen kasvisten, hedelmien ja rasvaisen kalan syöminen sekä runsas sokerin ja virvoitusjuomien kulutus lisäsivät lapsen riskiä sairastua ADHD:hen (31). Tämä tukee epäsuorasti ajatusta ruokavaliosta liittyvän dysbioosin keskeisestä merkityksestä sairauden taustalla. Mahdollisen yhteyden ymmärtämiseksi ja ehkä jopa mikrobistoa muokkaavien hoitojen kehittämiseksi tarvitaan kuitenkin kontrolloituja tutkimuksia.

### Mikrobiston kautta voitaneen vaikuttaa myös ihmisen aivoihin

Hiiren ja ihmisen aivojen ja suoliston rakenteet ja biokemiallinen toiminta eroavat selvästi toisistaan, mikä vaikeuttaa koe-eläintutkimuksista saatujen tulosten merkityksen arviointia ihmisellä. Lisäksi ihmisten elinympäristöt ovat hyvin yksilöllisiä, toisin kuin koe-eläimillä, joiden

- 34 Byrne CS, Chambers ES, Alhabeed H ym. Increased colonic propionate reduces anticipatory reward responses in the human striatum to high-energy foods. *Am J Clin Nutr* 2016;104:5–14.
- 35 Pärtty A, Kalliomäki M, Wacklin P, Salminen S, Isolauri E. A possible link between early probiotic intervention and the risk of neuropsychiatric disorders later in childhood: a randomized trial. *Ped Res* 2015;77:823–28.
- 36 Tilg H, Moschen AR. Food, immunity, and the microbiome. *Gastroenterology* 2015;148:1107–19.
- 37 Estaki M, Pither J, Baumeister P ym. Cardiorespiratory fitness as a predictor of intestinal microbial diversity and distinct metagenomic functions. *Microbiome* 2016;4:42.

oloja pystytään kontrolloimaan tarkasti (6). Ihmisen suolistomikrobisto onkin hyvin monimuotoinen ja yksilöllinen. Tämä vaihtelevuus on suurin haaste ihmisellä tehtävissä tutkimuksissa (1). Yksilön perimän, iän, elintapojen ja ympäristön vaikutuksia mikrobistoon ei vielä tunneta hyvin, kuten ei myöskään näiden tekijöiden keskinäisiä voimasuhteita. Siksi myös normaalin suolistomikrobiston määrittäminen on vaikeaa (1). Tämä on syytä pitää mielessä tutustuttaessa ihmisillä tehtyihin suoli-aivoakselin toimintaan liittyviin tutkimuksiin.

Sellainen on esimerkiksi terveiden naisten aivojen funktionaaliseen magneettikuvantamiseen perustunut tutkimus, jossa 4 viikon probiootin käyttö muutti tunteita ja aistihavaintoja säätelevien aivoalueiden aktiivisuuksia verrattuna lumealtistukseen (32).

Ylipainoisilla aikuisilla tehdyssä tutkimuksessa puolestaan erään lyhytketjuisen rasvahapon,

näiden ruokien aiheuttama palkitsemisvaste aivoissa pieneni, mikä kertoo keskushermoston kautta välittyvästä ruokahalun säätelystä (34).

Omassa, alun perin probiootin tehoa allergian ehkäisyssä selvittäneessä seurantatutkimuksessa (35) havaitsimme, että varhaislapsuuden probiootin käyttöön liittyi merkittävästi vähentynyt riski sairastua lapsuuden aikana autismikirjon häiriöön ja ADHD:hen. Tutkimuksessa probioottia verrattiin lumevalmisteeseen. Vaikka havainto sopii koe-eläimillä tehtyjen tutkimusten tuloksiin (5,6,8), sen arvioinnissa tulee huomioida ADHD:hen ja autismiin sairastuneiden potilaiden pieni määrä koko aineistossa (35).

#### Lopuksi

Suoli-aivoakseli kuvaa toiminnallista kokonaisuutta, jonka muodostavat suolistomikrobisto, suoliston immuunijärjestelmä, suolen endokriininen järjestelmä, enteerinen hermosto ja keskushermosto. Koe-eläimillä tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet suolistomikrobiston keskeisen vaikutuksen keskushermoston kehittymiseen ja toimintaan. Ensimmäiset ihmisillä tehdyt tutkimukset tukevat osittain koe-eläimillä tehtyjä havaintoja. Mikrobiston muokkaaminen saattaa tulevaisuudessa tarjota uuden keinon vaikuttaa aivojen toimintaan. Lisätutkimuksia kuitenkin tarvitaan ennen kun aihepiiristä voidaan tehdä varmempia päätelmiä.

Joka tapauksessa yleisten ravitsemus- ja liikuntasuosituksen noudattaminen on omiaan edistämään monimuotoista suolistomikrobistoa ja näin ollen todennäköisesti myös suoli-aivoakselin normaalia toimintaa (36,37). ●

## Autististen lasten ja terveiden verrokkien suoliston bakteerikannassa on eroja.

inuliinin esteröidyn proprionaatin, nauttiminen ennen ateriaa vaikutti seerumin kylläisyshormonien pitoisuuksiin ja vähensi testiaterialla syödyn ruoan määrää merkittävästi. Tämän lisäksi valmisteella oli lumevalmisteeseen verrattuna suotuisa vaikutus painonkehitykseen 6 kuukauden käytössä (33). Normaali-painoisilla miehillä saman rasvahappovalmisteeseen käyttö vähensi merkittävästi paitsi testiaterialla syödyn ruoan määrää, myös testihenkilöiden kokemaa houkutusta runsasenergiisiin ruokiin. Lisäksi

#### SIDONNAISUUDET

Marko Kalliomäki: Luentopalkkiot (Algol, Verman).  
Sofia Käyhkö, Minja Mykkänen, Erika Isolauri ja Tuire Lähdesmäki: Ei sidonnaisuuksia.

**English summary** | [www.laakarilehti.fi](http://www.laakarilehti.fi) | in english

The gut-brain axis – the multidirectional connection between the gut microbiome and the nervous system

**MARKO KALLIOMÄKI**  
M.D., Ph.D., Adjunct Professor  
University of Turku and Turku  
University Hospital

**SOFIA KÄYHKÖ**  
**MINJA MYKKÄNEN**  
**ERIKA ISOLAURI**  
**TUIRE LÄHDESMÄKI**

# The gut-brain axis – the multidirectional connection between the gut microbiome and the nervous system

Dysbiosis, characterized by an imbalance in the taxonomic composition of the gut microbiota, has been linked to non-communicable diseases such as allergic disease, inflammatory bowel disease and obesity. The gut-brain axis is a multidirectional connection between the gut microbiome, the gastrointestinal immune system, the enteroendocrine system, the enteral neural system and the central nervous system. Through this connection, the gut microbiota also has effects on the development and function of the central nervous system. Correspondingly, central nervous system-derived substances such as neurotransmitters and hormones affect the other components of the gut-brain axis. Autism spectrum disorders and attention deficit hyperactivity disorder are examples of diseases in which the function of the gut-brain-axis is considered disturbed. Nutrition, antibiotics and other microbiome-modulating factors such as probiotics impact the gut-brain axis thus offering potential sources of new tools against non-communicable diseases in the future.