

1 **Suoliaivoakseli – suolistomikrobiston ja hermoston välinen moninainen yhteys**

2 Marko Kalliomäki¹, Sofia Käyhkö², Minja Mykkänen², Erika Isolauri³, Tuire Lähdesmäki⁴

3

4 ¹Apulaisprofessori (tenure track), lastengastroenterologi; TY Kliininen laitos, lastentautioppi;
5 TYKS Lasten ja nuorten toimiala

6 ²LK; TY Kliininen laitos, lastentautioppi

7 ³Professori; TY Kliininen laitos, lastentautioppi

8 ⁴LT, lastenneurologian kliininen opettaja; TY Kliininen laitos, lastenneurologia; TYKS Lasten ja
9 nuorten toimiala

10

11 Yhteyshenkilö

12 Marko Kalliomäki

13 TYKS Lasten ja nuorten toimiala

14 PL52

15 20521 Turku

16 Puh. 02-313 0229

17 marko.kalliomaki@utu.fi

18 Artikkelin merkkimäärä: 19973

19

1 Tiivistelmä

2

3 - Suolistomikrobiston häiriö, dysbioosi, liitetään allergiaan, tulehduksellisiin

4 suolistosairauksiin, lihavuuteen ja moniin muihin tarttumattomiin sairauksiin.

5 - Suoliaivoakseli on suolistomikrobiston, immuunijärjestelmän, enteroendokriinisen

6 järjestelmän, enteerisen hermoston ja keskushermoston muodostama toiminnallinen

7 kokonaisuus.

8 - Mikrobisto vaikuttaa koe-eläimillä suoliaivoakselin kautta keskushermon kehittymiseen ja

9 toimintaan. Ihmisillä tutkimuksia on tehty vasta vähän.

10 - Suoliaivoakselin toiminnan arvioidaan olevan häiriintynyttä esimerkiksi autismissa sekä

11 aktiivisuuden ja tarkkaavaisuuden häiriössä.

12 - Yleisten ravitsemus- ja liikuntasuositusten noudattaminen tukee suolistobakteeriston

13 monimuotoisuutta ja vaikuttanee suotuisasti myös suoliaivoakselin toimintaan.

14

15

16

17

18

19

20

21

22

1 **Johdanto**

2

3 Suolistomikrobiston tasapainon häiriö, dysbioosi, liitetään **monien yleistyvien, immunologisten ja**
4 **tulehduksellisten mekanismeiden käynnistyttyjen** sairauksien syntyyn (1). Näihin kuuluvat mm.
5 allergiset sairaudet, tulehdukselliset suolistosairaudet, tyypin I diabetes ja lihavuus. Erityisesti
6 ennen syntymää ja pian sen jälkeen tapahtuvalla mikrobialtistuksella arvioidaan olevan
7 pitkäkestoisia vaikutuksia immuunivasteiden ja aineenvaihdunnan ohjelmoitumiseen (2).

8 Yhdessä paikallisen tulehdusvasteen kanssa dysbioosi lisää suoliston läpäisevyyttä mikrobeille ja
9 niiden tuottamille ja muokkaamille aineille. Tämä ylläpitää osaltaan poikkeavaa systeemistä
10 tulehdusvastetta (1–4). Viime vuosina on saatu yhä enemmän kokeellista näyttöä siitä, että nämä
11 dysbioosiin liittyvät suoliston häiriöt saattaisivat olla vaikuttamassa myös neuropsykiatristen
12 sairauksien syntyyn ja kehittymiseen (5,6). Tässä katsauksessa esittelemme suoliaivoakselin sekä
13 neuropsykiatrisia sairauksia, joiden synnyssä akselin häiriintyneen toiminnan **tai mikrobiston**
14 **epätasapainon** ajatellaan olevan keskeistä. ~~Toisaalta häiriö voi olla vain suoliston mikrobistossa, ja~~
15 ~~suoliaivoakseli toimii kanavana häiriön leviämässä. Kanavaa voi hyödyntää myös terapeuttisesti.~~
16 ~~Katsauksessa~~ Käymme läpi myös tutkimuksia, joissa aivojen toimintaan on vaikutettu mikrobistoa
17 tai sen aineenvaihduntatuotteita muokkaamalla, mikä saattaa tulevaisuudessa poikia uusia
18 hoitomahdollisuuksia.

19

20 **Mahasuolikanava on monimuotoinen elinjärjestelmä**

21 Maha-suolikanava **vaikuttaa monin tavoin yksilön** kasvuun ja kehitykseen. Se vastaa nautitun ruoan
22 pilkkoutumisesta ja imeytymisestä ja toimii hyvin tärkeänä immunologistena ja endokriinisenä
23 elinjärjestelmänä. Suolistossa sijaitsee myös enterinen hermosto, joka koostuu hermosoluista ja

1 hermotukisoluista. Hermosoluja on suoliston pitkittäisen ja poikittaisen lihaskerroksen välissä
2 myenteerisessä hermopunoksessa ja limakalvon alaisessa hermopunoksessa. **Hermopäätteitä ja**
3 **hermotukisoluja on löydettävissä läpi koko suoliston seinämän; niitä on myös limakalvon alaisessa**
4 **tukikudoksessa.** Maha-suolikanavan hermosolut, joita arvioidaan olevan satoja miljoonia,
5 huolehtivat suoliston motoriikasta ja muodostavat elimistön laajimman aistielimen (7).

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

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

14

15 **Mikrobisto vaikuttaa keskushermoston kehittymiseen ja toimintaan**

16 Suolistomikrobiston vaikutusta keskushermostoon on toistaiseksi tutkittu enimmäkseen koe-
17 eläimillä. Mikrobittomien hiirien aivojen rakenteessa ja toiminnassa on todettu lukuisia
18 poikkeavuuksia verrattuna mikrobeja sisältävässä kasvu ympäristössä **kasvaneisiin** hiiriin.
19 Mikrobeilla on osoitettu olevan vaikutusta mm. stressihormonien ACTH:n ja kortisolin eritykseen,
20 mikroglia solujen toimintaan, veri-aivoesteen läpäisevyyteen, prefrontaalisen aivokuoren,
21 hippokampuksen ja mantelitumakkeen kehittymiseen, aivojen välittäjäaineiden eritykseen
22 (erityisesti serotonerginen järjestelmä) ja synapsien toimintaan (5,6). Koe-eläinten suoliston
23 mikrobiston muokkaus vaikuttaa mm. muistiin ja oppimiseen, käytökseen, ahdistuneisuuteen,
24 ruokahaluun, hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaiskuori-akselin (HPA-akseli) toimintaan sekä kivun

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

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

9 Nämä esimerkit osoittavat, **että jopa yksittäisillä bakteerikannoilla voidaan vaikuttaa**
10 **suolistomikrobistoon ja sitä kautta keskushermon kehittymiseen ja toimintaan sekä**
11 **käyttäytymiseen. Lisäksi tutkimukset tuovat esiin ruokavalion vaikutuksen mikrobistoon ja**
12 **suoliaivoakselin toimintaan.**

13

14 **Mikrobiston vaikutus keskushermostoon välittyy suoliaivoakselin kautta**

15 Enteerisen hermoston lisäksi suoliston ja aivojen välillä on monimuotoinen hermostollinen ja
16 humoraalinen suoliaivoakseliksi kutsuttu yhteys (kuva 1). Tässä järjestelmässä suolistomikrobeilla,
17 niiden nukleiinihapoilla ja muilla rakenneosasilla sekä aineenvaihduntatuotteilla, metabolomilla,
18 arvioidaan olevan aivan keskeinen asema. **Jo mikrobien keskinäinen viestintä vaikuttaa suoliston**
19 **toimintaan** (5,6).

20 Probiootit ovat terveen suoliston hyödyllisiä bakteereita, joiden on osoitettu edistävän suoliston
21 puolustusvasteiden kypsymistä, muokkaavan ravinnon antigeeneja haitattomiksi, tasapainottavan
22 immuunireaktioiden välittäjäaineiden tuotantoa sekä hillitsevän tulehdusvastetta (10). Probiootit
23 aktivoivat mikrobien rakenneosasia tunnistavia reseptoreja ja tuottavat välittäjäaineita, joilla on

1 vaikutusta mm. suolistoepiteeliin ja mikrobien keskinäiseen viestintään. Probiotit vaikuttavat myös
2 suoliston epiteelisolujen läpäisevyyteen ja epiteelillä olevien enteroendokriinisten solujen sekä
3 immuunijärjestelmän solujen, sileälihassolujen ja suoliston hermopäätteiden toimintaan (10).

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

10

11 **Enteroendokriiniset solut erittävät suolistohormoneja ja hermoston välittäjäaineita**

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

18 Kiertäjähermo on tärkein suoliston ja aivojen välinen hermostollinen yhteys. **Viestit kulkevat**
19 **molempiin suuntiin, mutta pääsuunta on suolistosta aivoihin.** Osa enteroendokriinisistä soluista,
20 esimerkiksi enterokromafiinisolut, erittävät myös hermovälittäjäaineita kuten serotoniinia. Suurin
21 osa elimistön serotoniinista tuotetaan suolistossa aminohappo tryptofaanista. Serotoniini
22 vaikuttaa mm. suoliston paikalliseen eritystoimintaan ja peristaltiikkaan. Tämän lisäksi se aktivoi
23 keskushermostoa kiertäjähermon välityksellä. **Vaikutus kohdistuu** mm. mielialaan, muistiin,
24 seksuaalitoimintoihin, vireystilaan ja aggression säätelyyn. Serotoniini ei itse läpäise veri-

1 aivoestettä, mutta suoliston mikrobien tuottama tryptofaani lisää serotoniinisynteesiä
2 keskushermostossa. Serotoniinin pitoisuuden pienentymistä on pidetty biokemiallisena perustana
3 mm. masennuksen synnylle (11–13).

4

5 **Suolistomikrobiston tuottamat ja ravinnosta muokkaamat aineet vaikuttavat hermoston** 6 **toimintaan**

7 Asetaatti, butyraatti ja proprionaatti ovat lyhytketjuisia rasvahappoja (short chain fatty acids,
8 SCFAs), joita mikrobien aineenvaihdunta tuottaa ravinnon kuidusta paksusuolella (14). Näillä
9 rasvahapoilla on moninaisia vaikutuksia suoliston motiliteettiin, erityistoimintaan ja
10 immuunijärjestelmään (14). Ne vaikuttavat myös keskushermostoon, sekä suoraan että välillisesti
11 (14), muun muassa lisäämällä enterokromafiinisolujen serotoniinisynteesiä (15). Kokeellisessa
12 työssä suolistobakteerien tuottama asetaatti lisäsi nälkähormoni greliinin ja haiman tuottaman
13 insuliinin erityistä, mikä lisäsi koe-eläimien ruokahalua ja aiheutti niille lopulta metabolisen
14 oireyhtymään liittyvän lihavuuden (16). Näin ei käynyt eläimillä, joilla kiertäjähormonin toiminta
15 estettiin. Toisaalta seuraukset olivat yhtä vakavat, kun terveille hiirille siirrettiin sairastuneiden
16 hiirten ulostetta (16). Tämä paitsi tukee ajatusta lihavuudesta infektioautina (4), myös osoittaa, että
17 suolistobakteereilla pystytään vaikuttamaan aivojen toimintaan. Vaikutukset voivat olla
18 samansuuntaisia myös ihmisillä, kuten myöhemmin kuvaamamme tutkimukset osoittavat.

19 Kun ymmärtää, kuinka monimuotoinen vaikutus suolistomikrobistolla on aivojen kehitykseen ja
20 toimintaan, on helppo ymmärtää, että vaikutuksia on myös päinvastaiseen suuntaan. Signaalit
21 välittyvät stressaavissa tilanteissa ja muissa tunnekuohuissa aivoista autonomisen hermoston ja
22 hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaiskuori-akselin kautta suolistolle (kuva 1). Tällä autonomisen
23 hermoston aktivaatiolla on merkittäviä vaikutuksia suoliston limakerrokseen, epiteelisolujen
24 läpäisevyyteen, erityistoimintaan ja immuunipuolustukseen – eli mikrobien elinympäristöön (6).

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

5

6 **Kehitykselliset neuropsykiatriset sairaudet ja suoliaivoakseli**

7 Autismikirjon häiriöt

8 Ihmisen kehityksellisissä neurobiologisissa häiriöissä on osoitettu sekä suoliston mikrobiston että
9 keskushermoston immunologisten mekanismien poikkeavuuksia. Autismi, jonka esiintyvyys on n. 1
10 %, on teollisuusmaissa yksi nopeimmin yleistyvistä kehityshäiriöistä. Syynä tähän pidetään paitsi
11 diagnostiikan tehostumista, myös ympäristötekijöitä. **Perinataalista dysbioosia on esitetty yhdeksi**
12 **keskeisistä epigeneettisistä tekijöistä sairauden taustalla. Toisaalta autismin geneettiseen taustaan**
13 **arvellaan kuuluvan sekä keskushermoston että enterisen hermoston kehittymiseen liittyviä genejä**
14 (17). Dysbioosi on yhdistetty niin ikään MECP2-geenivirheen aiheuttamaan Rettin oireyhtymään,
15 joka on vaikea, etenevä autismikirjon häiriö (18).

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

23 Autismikirjon häiriöissä ns. autistinen triadi ilmenee poikkeavuuksina vastavuoroisessa kontaktissa

1 ja kommunikaatiossa, käyttäytymisen erityispiirteinä ja rajoittuneina kiinnostuksen kohteina.
2 Liitännäissairauksina esiintyy älyllisen kehityksen häiriöitä ja unihäiriöitä, mutta myös maha-
3 suolikanavan vaivoja. Yleisimmin suolistovaivat ovat toiminnallisia kuten ripulia, ummetusta,
4 oksentelua, närästystä ja vatsakipuja. Niiden esiintyvyyden on todettu korreloivan myös
5 autismitieteen oireiston vaikeusasteeseen (22). Suolisto-oireiden ajatellaan osaltaan lisäävän potilaan
6 käytöshäiriöitä ja koko perheen kokemaa henkistä ja taloudellista rasitetta (23).

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

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

18

19 Aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriö

20 Aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriö (ADHD) on lasten yleisin neuropsykiatrinen häiriö. Sitä
21 esiintyy noin 5 %:lla lapsista. Geneettisen alttiuden lisäksi oireiston syntyyn arvioidaan vaikuttavan
22 gestatioiän (26), varhaisen stressin (27) sekä äidin elintapojen (28). ADHD:n liitännäisoireiden
23 kirjo ja vaikeusaste vaihtelevat yksilöstä toiseen, minkä arvellaan johtuvan erilaisista etiologisista
24 profiileista(29).

1 ADHD:n ydinoireet, hyperaktiivisuus, impulssiivisuus ja tarkkaamattomuus aiheutuvat
2 dopaminergisen ja noradrenergisen hermojärjestelmän säätelemien prefrontaalisen aivokuoren ja
3 tyvitumakkeisiin kuuluvan aivojuovion (corpus striatum) poikkeavasta toiminnasta. Mikrobisto
4 säätelee aivoperäisen hermokasvutekijän (BDNF) määrää, jonka taas on osoitettu korreloivan
5 ADHD-oireiden kanssa (30). On siis perusteltua ajatella, että mikrobisto ja suoliaivoakseli voivat
6 vaikuttaa välillisesti oireiden syntyyn, vaikka aihetta ei ole vielä tutkittu yhtä laajasti kuin
7 autismissa (29).

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

13

14 **Mikrobistoa muokkaamalla voitaneen vaikuttaa myös ihmisen suoliaivoakselin toimintaan**
15 Hiirten ja ihmisten aivojen ja suoliston rakenteet ja biokemiallinen toiminta eroavat selvästi
16 toisistaan, mikä vaikeuttaa koe-eläintutkimuksista saatujen tulosten merkityksen arviointia
17 ihmisellä. Lisäksi ihmisten elinympäristöt ovat hyvin yksilöllisiä, toisin kuin koe-eläimillä, joiden
18 oloja pystytään kontrolloimaan tarkasti (6). Ihmisten suolistomikrobisto onkin hyvin
19 monimuotoinen ja yksilöllinen. Tämä vaihtelevuus on suurin haaste ihmisellä tehtävissä
20 tutkimuksissa (1). Yksilön perimän, iän, elintapojen ja ympäristön vaikutuksia suolistomikrobistoon
21 ja näiden keskinäisiä voimasuhteita tunnetaan vielä huonosti. Siksi myös normaalin
22 suolistomikrobiston määrittäminen on vaikeaa (1). Tämä on syytä pitää mielessä tutustuttaessa
23 ihmisillä tehtyihin suoliaivoakselin toimintaan liittyviin tutkimuksiin.

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

4 Ylipainoisilla aikuisilla tehdyssä tutkimuksessa puolestaan erään lyhytketjuisen rasvahapon,
5 inuliiniin esteröidyn proprionaatin, nauttiminen ennen ateriaa vaikutti seerumin
6 kylläisyshormonien pitoisuuksiin ja vähensi testiaterialla syödyn ruoan määrää merkittävästi.
7 Tämän lisäksi valmisteella oli lumevalmisteeseen verrattuna suotuisa vaikutus painonkehitykseen 6
8 kuukauden käytössä (33). Normaali-painoisilla miehillä saman rasvahappovalmisteeseen käyttö vähensi
9 merkittävästi paitsi testiaterialla syödyn ruoan määrää, myös testihenkilöiden kokemaa houkutusta
10 runsasenergisiiin ruokiin. Lisäksi näiden ruokien aiheuttama palkitsemisvaste aivoissa pieneni, mikä
11 kertoo keskushermoston kautta välittyvästä ruokahalun säätelystä (34).

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

18

19 Yhteenveto

20 Suoliaivoakseli kuvaa toiminnallista kokonaisuutta, jonka muodostavat suolistomikrobisto,
21 suoliston immuunijärjestelmä, suolen endokriininen järjestelmä, enteerinen hermosto ja
22 keskushermosto. Koe-eläimillä tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet suolistomikrobiston keskeisen
23 vaikutuksen keskushermoston kehittymiseen ja toimintaan. Ensimmäiset ihmisillä tehdyt
24 tutkimukset tukevat osittain koe-eläimillä tehtyjä havaintoja. Mikrobiston muokkaaminen saattaakin

1 tulevaisuudessa tarjota uuden keinon vaikuttaa aivojen toimintaan. Lisätutkimuksia kuitenkin
2 tarvitaan „ ennen kun varmempia päätelmiä aihepiiristä voidaan tehdä.

3 Joka tapauksessa yleisten ravitsemus- ja liikuntasuositusten noudattaminen ovat omiaan edistämään
4 monimuotoista suolistomikrobistoa ja näin ollen todennäköisesti myös suoliaivoakselin normaalia
5 toimintaa (36,37) .

6

7

8 **Viitteet**

9

- 10 1. Salonen A. Ihmisen mikrobiomit. *Duodecim* 2013;129:2341-8.
- 11 2. Rautava S. Lapsen varhaisen mikrobikontaktin terveystvaikutukset. *Duodecim*
12 2015;131:2099-106.
- 13 3. Buhner S, Buning C, Genschel J ym. Genetic basis for increased intestinal permeability in
14 families with Crohn's disease: role of CARD15 3020insC mutation? *Gut* 2006;55:342-7.
- 15 4. Isolauri E. Voiko lihavuus olla infektioauti? *Duodecim* 2016;132:1655-61.
- 16 5. Sharon G, Sampson TR, Geschwind DH, Mazmanian SK. The central nervous system and
17 the gut microbiome. *Cell* 2016;167:915-32.
- 18 6. Mayer EA, Tillisch K, Gupta A. Gut/brain axis and the microbiota. *J Clin Invest*
19 2015;125:926-938
- 20 7. Obata Y, Pachnis V. The effect of microbiota and the immune system on the development
21 and the organization of the enteric nervous system. *Gastroenterology* 2016;151:836-844.
- 22 8. Buffington SA, Di Prisco DV, Auchtung TA, Ajami NJ, Petrosino JF, Costa-Mattioli M.
23 Microbiological reconstitution reverses maternal-diet induced social and synaptic deficits in
24 offspring. *Cell* 2016;165:1762-77.

- 1 9. Bercik P, Park AJ, Sinclair D ym. The axiolytic effect of *Bifidobacterium longum* NCC3001
2 involves vagal pathways for gut-brain communication. *Neurogastroenterol Motil*
3 2011;23:1132-9.
- 4 10. Ganesh BP, Versalovic J. Luminal conversion and immunoregulation by probiotics. *Front*
5 *Pharmacol* 2015;6:269.
- 6 11. Mace OJ, Tehan B, Marshall F. Pharmacology and physiology of gastrointestinal
7 enteroendocrine cells. *Pharmacol Res Persect* 3;2015:e00155.
- 8 12. de Lartigue G. Role of the vagus-nerve in the development and treatment of diet-induced
9 obesity. *J Physiol* 2016;594:5791-815.
- 10 13. Kennedy PJ, Cryan JF, Dinan TG, Clarke G. Kynurenine pathway metabolism and the
11 microbiota-gut-brain axis. *Neuropharm* 2017;112:399-412.
- 12 14. Koh A, De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Bäckhed F. From dietary fiber to host
13 physiology: short-chain fatty acids as key bacterial metabolites. *Cell* 2016;165:1332-46.
- 14 15. Reigstad CS, Salomonson CE, Rainey JF ym. Gut microbes promote colonic serotonin
15 production through an effect of short-chain fatty acid on enterochromaffin cells. *FASEB J*
16 2015;29:1395-403.
- 17 16. Perry RJ, Peng L, Barry NA ym. Acetate mediates a microbiome-brain- β -cell axis to
18 promote metabolic syndrome. *Nature* 2016;534:213-7.
- 19 17. Kraneveld AD, Szklany K, de Theije CG, Garssen J. Gut-to-brain axis in autism spectrum
20 disorders: central role for the microbiome. *Int Rev Neurobiol* 2016;131:263-87.
- 21 18. Strati F, Cavalieri D, Albanese D ym. Altered gut microbiota in Rett syndrome. *Microbiome*
22 2016;4:41.
- 23 19. Fung TC, Olson CA, Hsiao EY. Interactions between the microbiota, immune and nervous
24 systems in health and disease. *Nature Neuroscience* 2017;20:145–55.

- 1 20. Kushak RI, Winter HS, Buie TM, Cox SB, Phillips CD, Ward NL. Analysis of duodenal
2 microbiome in autistic individuals: association with carbohydrate digestion. *J Pediatr*
3 *Gastroenterol Nutr* 2017;64:e110-e116.
- 4 21. Navarro F, Liu Y, Rhoads JM. Can probiotics benefit children with autism spectrum
5 disorders? *World J Gastroenterol* 2016;22:10093-102.
- 6 22. Adams JB, Johansen LJ, Powell LD, Quig D, Rubin RA. Gastrointestinal flora and
7 gastrointestinal status in children with autism – comparisons to typical children and
8 correlation with autism severity. 2011, *BMC Gastroenterol* 2011;11:22
- 9 23. Buie T, Fuchs GJ 3rd, Furuta GT ym. Recommendations for evaluation and treatment of
10 common gastrointestinal problems in children with ASDs. *Pediatrics*. 2010;125 Suppl
11 1:S19-29
- 12 24. Sandler RH, Finegold SM, Bolte ER ym. Short-term benefit from oral vancomycin
13 treatment of regressive-onset autism. *J Child Neurol* 2000;15:429-35.
- 14 25. Kang DW, Adams JB, Gregory AC ym. Microbiota transfer therapy alters gut ecosystem
15 and improves gastrointestinal and autism symptoms: an open-label study. *Microbiome* 2017;
16 Jan 23;5:10.
- 17 26. Sucksdorff M, Lehtonen L, Chudal R ym. Preterm birth and poor fetal growth as risk factors
18 of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2015;136:599-608.
- 19 27. Lehtola S, Tuulari JJ, Karlsson L, Parkkola R, Karlsson H, Scheinin NM. Miten varhainen
20 stressi vaikuttaa aivojen kehitykseen? *Duodecim* 2016; 132:1345-51
- 21 28. Borre YE, O’Keeffe GW, Clarke G, Stanton C, Dinan T, Cryan JF. Microbiota and
22 neurodevelopmental windows: implications for brain disorders. *Trends Mol Med* 2014; 20;
23 9; 509-18
- 24 29. Cenit MC, Nuevo IC, Codoñer-Franch P, Dinan TG, Sanz Y. Gut microbiota and attention
25 deficit hyperactivity disorder: new perspectives for a challenging condition. *Eur Child*
26 *Adolesc Psych* 2017; Mar 13.

- 1 30. Corominas-Roso M, Ramos-Quiroga JA, Ribases M ym. Decreased serum levels of brain-
2 derived neurotrophic factor in adults with attention-deficit hyperactivity disorder. *Int J*
3 *Neuropsychopharmacol* 2013;16:1267-75.
- 4 31. Rios-Hernandez A, Alda JA, Farran-Codina A, Ferreira-Garcia E, Izquierdo-Pulido M. The
5 Mediterranean diet and ADHD in children adolescents. *Pediatrics*. 2017 Feb;139(2). pii:
6 e20162027. doi: 10.1542/peds.2016-2027
- 7 32. Tillisch K, Labus J, Kilpatrick L ym. Consumption of fermented milk product with probiotic
8 modulates brain activity. *Gastroenterology* 2013;144:1394-401.
- 9 33. Chambers ES, Viardot A, Psichas A ym. Effects of targeted delivery of proprionate to the
10 human colon on appetite regulation, body weight maintenance and adiposity in overweight
11 adults. *Gut* 2015;64:1744-54.
- 12 34. Byrne CS, Chambers ES, Alhabeeb H ym. Increased colonic proprionate reduces
13 anticipatory reward responses in the human striatum to high-energy foods. *Am J Clin Nutr*
14 2016;104:5-14.
- 15 35. Pärtty A, Kalliomäki M, Wacklin P, Salminen S, Isolauri E. A possible link between early
16 probiotic intervention and the risk of neuropsychiatric disorders later in childhood: a
17 randomized trial. *Ped Res* 2015;77:823-28.
- 18 36. Tilg H, Moschen AR. Food, immunity, and the microbiome. *Gastroenterology*
19 2015;148:1107-19.
- 20 37. Estaki M, Pither J, Baumeister P ym. Cardiorespiratory fitness as a predictor of intestinal
21 microbial diversity and distinct metagenomic functions. *Microbiome* 2016;4:42.
- 22
23
24
25
26

1 **English Summary**

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

13

14

15 Marko Kalliomäki, MD, PhD, Adjunct professor; University of Turku and Turku University
16 Hospital; marko.kalliomaki@utu.fi

17 Sofia Käyhkö

18 Minja Mykkänen

19 Erika Isolauri

20 Tuire Lähdesmäki

21

22 Kieliasusta vastaa: Marko Kalliomäki

23

24

25

1 **Kuvateksti**

2

3 Kuva 1. Kaavakuva suoliaivoakselistä. Suoliaivoakseli yhdistää toiminnallisesti suoliston
4 mikrobiston (1), suolen epiteelisolukon (2) mukaanlukien enteroendokriiniset solut (3), suolen
5 immuunijärjestelmän (4) ja enteerisen hermoston (5) vagushermon (6), spinaalihermojen ja
6 verenkierron kautta keskushermostoon. Keskushermoston tuottavat välittäjäaineet ja hormonit
7 vaikuttavat mm. hypothalamus-aivolisäke-lisämunuaisakselin (7, 8) kautta edellä mainittuihin
8 mahasuolikanavan suoliaivoakselin osatekijöihin. On huomioitava, että osa viestinnästä tapahtuu
9 vain tiettyjen osatekijöiden, esimerkiksi mikrobiston ja immuunijärjestelmän, välillä, kun taas osa
10 viestinnästä kulkee mikrobistosta aina keskushermostoon asti.

11

12