Emilia Lehtinen

Suoli-aivoakseli viestinvälittäjänä suolistomikrobiston ja stressireaktioiden välillä

Syventävien opintojen kirjallinen työ
Syyslukukausi 2025

Emilia Lehtinen

Suoli-aivoakseli viestinvälittäjänä suolistomikrobiston ja stressireaktioiden välillä

Lääketieteen laitos
Syyslukukausi 2025
Vastuuhenkilö: Kati Mokkala

Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.

TURUN YLIOPISTO

Lääketieteellinen tiedekunta

LEHTINEN, EMILIA: Suoli-aivoakseli viestinvälittäjänä suolistomikrobiston ja stressireaktioiden välillä

Syventävien opintojen kirjallinen työ, 31s., 6 liites.

Ravitsemustiede

Lokakuu 2025

Tämä kirjallisuuskatsaus tarkastelee suolistomikrobiston, suoli-aivoakselin ja stressin yhteyksiä, keskittyen mikrobiston ja stressin kaksisuuntaiseen suhteeseen sekä merkitykseen psykologisen hyvinvoinnin taustalla. Katsauksen tavoitteena oli vastata kolmeen tutkimuskysymykseen: (1) mikä on suolistomikrobiston vaikutus koettuun stressiin ja toisaalta stressin vaikutus suolistomikrobistoon, (2) voidaanko suolistomikrobiston koostumukseen vaikuttavilla interventioilla vaikuttaa stressiin sekä (3) miten kattavia johtopäätöksiä nykyisen tutkimustiedon perusteella voidaan tehdä ja mitä tulisi tutkia seuraavaksi. Katsauksen lähtökohtana oli muodostaa kokonaisvaltainen käsitys siitä, kuinka suoli-aivoakseli toimii keskeisenä viestinvälittäjänä suolistomikrobiston ja stressireaktioiden välillä, sekä miten interventioilla voitaisiin vaikuttaa tähän vuorovaikutukseen ja siten lisätä hyvinvointia.

Tutkimusaineisto koostuu PubMed-tietokannasta haetuista kliinisistä sekä satunnaistetuista kontrolloiduista tutkimuksista, jotka käsittelivät stressin ja suolistomikrobiston välistä yhteyttä. Katsaukseen sisällytettiin ainoastaan tutkimukset, jotka oli toteutettu terveillä ihmisillä ja joiden otoskoko ylitti 25 henkilöä. Lisäksi tarkasteluun hyväksyttiin vain vuoden 2018 jälkeen julkaistut tutkimukset, sillä ne edustivat ajantasaisinta ja tutkimuskysymysten kannalta keskeisintä tieteellistä tietoa. Näillä valintakriteereillä aineistoksi muodostui 16 alkuperäistutkimusta, joiden tulokset analysoitiin systemaattisesti.

Keskeiset löydökset osoittivat, että stressin ja suolistomikrobiston välinen vuorovaikutus alkaa jo varhaisessa kehitysvaiheessa ja heijastuu HPA-akselin säätelyyn. Probiootti- ja prebiootti-interventiot tukivat psykologista hyvinvointia lievittämällä stressioireita ja parantamalla unenlaatua, mutta kortisolitasoihin kohdistuvat vaikutukset vaihtelivat tutkimuksittain. Lisäksi mindfulness- ja elämäntapainterventiot muovasivat mikrobiston monimuotoisuutta ja vähensivät stressiä. Tutkimukset korostavat mikrobiston vakauden merkitystä stressin hallinnassa. Toisaalta pitkäaikaisvaikutusten, annostusten ja spesifisten bakteerikantojen vaikutusmekanismien ymmärtäminen on vielä puutteellista. Tulevaisuudessa tarvitaan erityisesti ihmisillä tehtyjä laajoja ja metodologisesti yhtenäisiä tutkimuksia, joissa otetaan paremmin huomioon yksilölliset fysiologiset, ympäristöön ja elämäntapaan liittyvät tekijät. Näin voidaan edistää suolistomikrobistoon vaikuttavien hoitomuotojen käyttöä psyykkisen hyvinvoinnin tukemisessa.

Avainsanat: stressi, HPA-akseli, suolistomikrobisto

LYHENTEET

AAS = the Active Australia Survey = aktiivinen Australia kysely

ACTH = adrenokortikotrooppinen hormonia = kortikotropiini

AQoL-8D = 8-dimension Assessing Quality of Life Questionnaire = 8-ulotteinen elämänlaadun arviointikysely

BDNF = brain-derived neurotropic factor = aivoperäinen hermokasvutekijä

CERAD-K = The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease = Alzheimerin tautia seulova kokonaisuus

CNS = Central Nervous System = keskushermosto

CRH = kortikotropiinia vapauttava hormoni

CSI = the Children's Somatization Inventory = lasten somatisaatioinventaario

DASS = Depression, Anxiety and Stress Scale = masennus, ahdistus ja stressi asteikko

DP = Dairy Product = maitotuote

GABA = Gamma-AminoButyric Acid = gamma-aminovoihappo

GAD = Generalized Anxiety Disorder Assessment = yleistyneen ahdistuneisuushäiriön arviointi

GDS-K = The Korean version of Geriatric Depression Scale = geriatrinen masennus asteikko (korealainen)

GHQ-28 = the 28-item General Health Questionnaire = 28-kohtainen yleinen terveyskysely

GI = gastrointestinal = ruoansulatuskanavaan liittyvä

HPA-akseli = Hypothalamic–Pituitary–Adrenal axis = hypotalamus–aivolisäke–lisämunuaiskuori-akseli

HRV = Heart Rate Variability = sykevälivaihtelu

IBS = Irritable Bowel Syndrome = ärtyvän suolen oireyhtymä

LEIDS-r = the Leiden Index of Depression Sensitivity-Revised test = Leidenin masennusindeksin herkkyystesti

LPS = lipopolysakkaridi

LSE = the Leed's Sleep Evaluation Questionnaire = Leedsin unenarviointikysely

MHC = Short-form Mental Health Continuum Questionnaire = lyhyt mielenterveysjatkumon kyselylomake

PD = Phylogenetic Diversity = fylogeneettinen diversiteetti

PHQ = Patient Health Questionnaire = potilaan terveyskysely

POMS = Profile of Mood States Questionnaire = mielialatilakyselyn profiili

PSQI = Pittsburgh sleep quality index = Pittsburghin unen laadun indeksi

PSS = Perceived Stress Scale questionnaire = koetun stressin kyselylomake

PVN = paraventrikulaarinen tumake

SCFA = Short-Chain Fatty Acids = lyhytketjuiset rasvahapot

SNS = sympatic nervous system = sympaattinen hermosto

SSC = skin-to-skin contact = iho-iho-kontakti

STAI = the Spielberger State-Trait Anxiety Inventory = Spielbergerin tila- ja piirreahdistuskysely

SWLS = the Satisfaction With Life Scale = elämään tyytyväisyyden asteikko

UF = UniFrac

VAS = Visual Analogue Scale = subjektiivisten tuntemusten asteikko

Sisällysluettelo

1 JOHDANTO 2

2 TUTKIMUSKYSYMYKSET 3

3 TAUSTAKIRJALLISUUTTA 3

3.1 Stressi ja HPA-akseli 3

3.1.1 Määritelmät 3

3.1.2 Miten stressiä mitataan? 5

3.2 Suolistomikrobisto 6

3.2.1 Määritelmä 6

3.2.2 Koostumus ja tutkiminen 6

3.2.3 Toiminta ja yhteys terveyteen 8

3.2.4 Suolistomikrobisto elämänkaaren varrella 8

4 TULOKSET ALKUPERÄISKIRJALLISUUDESTA 10

4.1 Hakulausekkeet ja alkuperäistutkimusten rajaus 10

4.2 Tulokset 10

4.2.1 Havainnointitutkimukset 11

4.2.2 Interventiona probiootit ja/tai prebiootit 11

4.2.3 Interventiona meditaatio 14

4.2.4 Muut interventiot 15

5 POHDINTA JA PÄÄTELMÄT 22

5.1 Alkuperäistutkimusten päähavainnot 22

5.2 Kortisolireaktiivisuus 24

5.3 Mahdolliset mekanismit 24

5.4 IBS 27

5.5 Miten löydöksiä voidaan hyödyntää kliinisesti? 27

5.6 Tämänhetkiset stressinhallintamenetelmät? 28

5.7 Katsauksen alkuperäistutkimusten rajoitteet 29

5.8 Mitä pitäisi tutkia seuraavaksi? 30

6 LÄHTEET 32

1 JOHDANTO

Ihmisen suolisto toimii elinympäristönä valtavalle mikrobiyhteisölle, jota kutsutaan suolistomikrobistoksi (Bonfili ym. 2017). Uusien tutkimusmenetelmien kehittyessä ymmärrys suolistomikrobiston ja isännän välisestä vuorovaikutuksesta on syventynyt merkittävästi viime vuosina. Laajat tutkimukset viittaavat siihen, että suolistomikrobistolla on yhteys erinäisiin häiriöihin, kuten diabetes mellitukseen, ateroskleroosiin, verenpainetautiin sekä sydän- ja verisuonitauteihin. Suolistomikrobiston on todettu vaikuttavan myös useiden neurodegeneratiivisten häiriöiden, kuten Alzheimerin taudin ja Parkinsonin taudin, patogeneesiin. Mikrobisto, joka on aiemmin yhdistetty ensisijaisesti ruoansulatukseen, ymmärretään nykyisin elimistön muiden säätelyjärjestelmien olennaisena osatekijänä. (Nagu ym., 2021.)

Viimeaikaiset tutkimukset ovat osoittaneet, että suolistomikrobisto vaikuttaa keskushermoston toimintaan niin kutsutun suoli-aivoakselin kautta. Mikrobistolla on yhteyksiä muun muassa mielialaan, stressivasteeseen ja kognitiivisiin toimintoihin. (Wastyk ym. 2021.) Suoli-aivoakseli koostuu monesta jo itsessään monimutkaisesta järjestelmästä, joten sen tutkiminen ei ole yksiselitteistä. Jo Charles Darwin (1809-1889) näki yhteyden ruuansulatuskanavan ja vahvojen tunteiden välillä. 1950-luvun jälkeen tutkimus suoliston ja aivojen välisistä yhteyksistä on vähitellen lisääntynyt (Cryan ja Dinan 2012), 2000-luvulla suorastaan räjähdysmäisesti.

Suoli-aivoakseli (engl. gut-brain axis) on monimutkainen, kaksisuuntainen viestintäjärjestelmä, joka yhdistää suolistomikrobiston, enteerisen eli ruuansulatuskanavaa ohjaavan hermoston, keskushermoston, endokriinisen järjestelmän ja immuunijärjestelmän. Suoli-aivoakselin toimintaan osallistuvat muun muassa vagushermo, HPA-akseli, suoliston bakteerit ja niiden aineenvaihduntatuotteet, immuunivälittäjäaineet sekä hormonit. Tämä akseli mahdollistaa jatkuvan tiedonvaihdon suoliston ja aivojen välillä ja on keskeinen sekä homeostaasin, eli elimistön sisäisen tasapainotilan, että käyttäytymisen säätelyssä. (Góralczyk-Bińkowska ym. 2022.) Aiheen tutkiminen on erityisen merkityksellistä nyky-yhteiskunnassa, jossa krooninen stressi ja sen aiheuttamat terveysongelmat ovat yleistyneet. Ruuansulatuskanava ja suolisto eivät toimi irrallaan muusta elimistöstä, vaan ovat jatkuvassa vuorovaikutuksessa immuunijärjestelmän ja hermoston kanssa, ja siksi niiden tutkiminen voi avata näkymiä eri terveysongelmien hoitomuotoihin ja ennaltaehkäiseviin toimintamalleihin.

Kirjallisuuskatsauksen lähtökohtana oli muodostaa kokonaisvaltainen käsitys siitä, kuinka suoli-aivoakseli toimii keskeisenä viestinvälittäjänä suolistomikrobiston ja stressireaktioiden välillä, sekä miten interventioilla voitaisiin vaikuttaa tähän vuorovaikutukseen ja siten lisätä hyvinvointia. Ennestään ei ollut olemassa kattavaa koostetta aiheesta, mikä alleviivaa tämän katsauksen merkittävyyttä.

Katsauksessa on käytetty tekoälyn mahdollistamia apukeinoja, tarkalleen Copilot-sovellusta. Tekoälyä on käytetty ainoastaan kielenhuollollisiin seikkoihin, esimerkiksi komennolla ”Miten seuraavan: ”x” voisi ilmaista akateemisesti korrektimmalla tavalla?”, ja yksittäisten sanojen ja ilmausten kääntämiseen englannista suomeksi.

2 TUTKIMUSKYSYMYKSET

Tämän kirjallisuuskatsauksen tavoitteena on selvittää, miten suolistomikrobisto ja stressi liittyvät toisiinsa suoli-aivoakselin kautta.

Tarkemmat tutkimuskysymykset ovat:

1. Mikä on suolistomikrobiston vaikutus koettuun stressiin ja toisaalta stressin vaikutus suolistomikrobistoon?
2. Voidaanko suolistomikrobiston koostumukseen vaikuttavilla interventioilla vaikuttaa stressiin?
3. Miten kattavia johtopäätöksiä nykyisen tutkimustiedon perusteella voidaan tehdä ja mitä tulisi tutkia seuraavaksi?

3 TAUSTAKIRJALLISUUTTA

3.1 Stressi ja HPA-akseli

3.1.1 Määritelmät

Walter Cannonin esittämän homeostaasin konseptin (Cannon 1933) ja Hans Selyen kuvaaman ”yleisen adaptaatio-oireyhtymän” (Selye 1950) mukaan stressi voidaan ymmärtää elimistön

epäspesifiseksi reaktioksi tilanteessa, jossa elimistön homeostaasi on mahdollisesti uhattuna. Tällainen uhka voi syntyä joko ulkoisten tai sisäisten olosuhteiden muutoksesta. Elimistö vastaa uhkaan monin fyysisin ja käyttäytymiseen liittyvin mekanismein, joiden yhteisenä tavoitteena on sopeutuminen stressitekijään. Stressivasteen ilmenemismuodot vaihtelevat merkittävästi yksilöiden välillä, ja niihin vaikuttavat muun muassa geneettinen alttius sekä käytössä olevat selviytymisstrategiat. (Leistner ja Menke, 2020.)

HPA-akseli (hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaiskuori-akseli) on elimistön keskeinen neuroendokriininen säätelyjärjestelmä, joka vastaa stressireaktioiden hallinnasta ja homeostaasin ylläpitämisestä. Se koostuu kolmesta pääkomponentista: hypotalamuksesta, aivolisäkkeestä ja lisämunuaiskuoresta. HPA-akseli aktivoituu vasteena fyysiseen tai psyykkiseen stressiin, minkä seurauksena vapautuu sarja hormoneja, jotka säätelevät muun muassa aineenvaihduntaa, immuunijärjestelmää ja verenpainetta. (Rusch ym. 2023.)

HPA-akselin toiminta käynnistyy hypotalamuksesta, jonka paraventrikulaarinen tumake (PVN) erittää kortikotropiinia vapauttavaa hormonia (CRH) (Kuva 1). CRH stimuloi etuaivolisäkkeen kortikotrooppisia soluja erittämään adrenokortikotrooppista hormonia (ACTH), joka kulkeutuu verenkierron välityksellä lisämunuaiskuoreen. Siellä ACTH stimuloi glukokortikoidien, ihmisillä erityisesti kortisolin, tuotantoa. (Jiang ym. 2018.) Kortisoli on lisämunuaisten, tarkemmin niiden kuorikerroksen zona fasciculata -alueen, erittämä steroidihormoni, joka toimii elimistön tärkeimpänä stressihormonina. Kortisolilla on laaja-alaisia vaikutuksia elimistön fysiologisiin toimintoihin, kuten glukoosiaineenvaihduntaan, sydän- ja verenkiertojärjestelmään ja tulehdusvasteen hillitsemiseen. (Balasamy ym. 2024.)

Korkeat CRH-, ACTH- ja kortisolipitoisuudet estävät omaa eritystään negatiivisen palautesäätelyn välityksellä, mikä ehkäisee liiallista aktivaatiota ja edistää elimistön tasapainotilan palautumista (Kuva 1). Lisäksi HPA-akselin toiminnassa ilmenee vuorokaudenaikaan sidonnaista vaihtelua. Erityisesti kortisolin eritys noudattaa sirkadiaanista rytmiä, jossa sen pitoisuudet ovat suurimmillaan varhain aamulla ja laskevat iltaa kohti. (Rusch ym. 2023.)

Hormonaalisen toiminnan lisäksi HPA-akselin toimintaan osallistuu keskeisesti myös useat keskushermoston alueet, kuten limbinen järjestelmä, erityisesti amygdala ja hippokampus. Nämä alueet säätelevät HPA-akselin vasteita emotionaalisiin ärsykkeisiin ja osallistuvat palautesäätelyyn. Myös autonominen hermosto, sen sekä sympaattinen että parasympaattinen osa, osallistuvat akselin säätelyyn. (Jiang ym. 2018.) HPA-akselin säätely ei ole staattista, vaan muuttuu elämänkaaren aikana ja kokemusten myötä. Sen toiminta ja muutokset kytkeytyvät tiiviisti stressitasapainoon, ja jo

lapsuudessa koetutusta tasapainon järkkymisestä voi seurata pitkälle kantavia vaikutuksia terveyteen. (Stansbury ja Gunnar, 1994.)

Kukaan ei voi välttyä stressiltä elämänsä aikana. Tavallisesti HPA-akseli aktivoituu ärsykkeen myötä, mikä on toivottua, ja auttaa toimimaan stressitilanteen vaatimalla tavalla. Kun ärsyke poistuu, myös HPA-akselin aktivaatio laskee ja keho palaa ylivireydestä takaisin lepotilaan. Termi ”allostaasi” otettiin käyttöön kuvaamaan elimistön fysiologisia vasteita, jotka mahdollistavat sopeutumisen stressaavien tilanteiden aiheuttamiin ympäristön vaatimuksiin (McEwen ja Stellar 1993). Allostaasin säätelyyn osallistuu joukko hormoneja, välittäjäaineita, neurotrofiineja, oksidatiivisen stressin merkkiaineita sekä immuuni- ja tulehdusjärjestelmän signaaleja (McEwen ja Wingfield 2003). Näiden mekanismien lyhytaikainen aktivoituminen voi edistää biologisen tasapainon palautumista. Sen sijaan pitkäaikainen ja jatkuva aktivoituminen on elimistölle haitallista, ja tätä tilaa kutsutaan allostaattiseksi kuormaksi (Kuva 1). Mikäli kuormitus jatkuu hallitsemattomana, se voi johtaa erinäisiin epäsuotuisiin seurauksiin, kuten masennukseen tai sydän- ja verisuonitauteihin. (Misiak ym. 2020.) Tässä kirjallisuuskatsauksessa keskitytään terveen ihmisen stressivasteeseen ja sen yhteyksiin suolistomikrobiston kanssa. Näin valetaan perustaa myös sille, mitä on tärkeää ottaa huomioon hyvinvoinnin ylläpitämistä ajatellen.

3.1.2 Miten stressiä mitataan?

Stressi vaikuttaa terveyteen läpi elämän, mutta tutkijat eivät ole yksimielisiä siitä, millaiset stressin muodot tai piirteet ovat merkityksellisimpiä terveyden ja sairauksien kannalta. Tämä johtuu osittain siitä, että stressi ei ole yksiselitteinen ilmiö, vaan monimutkainen prosessi, jossa yksilölliset ja ympäristötekijät, menneet ja nykyiset tapahtumat, kehon kuormitustilat sekä psykologiset ja fysiologiset reaktiot kietoutuvat toisiinsa. Usein näitä yksittäisiä osatekijöitä kutsutaan yleisesti stressiksi. Kompleksisuutensa takia stressiä on myös vaikea mitata. (Epel ym. 2018.)

HPA-akselin mitattaviin biomarkkereihin kuuluvat kortisoli, ACTH ja brain-derived neurotropic factor (BDNF). BDNF on stressin neurobiologiseen polkuun osallistuva neurotrofiini, jolla on tärkeä rooli glutamatergisten ja GABAergisten synapsien kasvussa, kehityksessä ja plastisuudessa sekä hermosolujen erilaistumisen säätelyssä (Colucci-D'Amato ym. 2020). Kortisolia voidaan mitata syljestä, hiuksista, plasmasta tai virtsasta. (Noushad ym. 2021.) Lisäksi stressiä voidaan mitata autonomisen hermoston, etenkin sen sympaattisen osan (SNS), aktivaation kautta. Tällaisia mitattavia tekijöitä ovat esimerkiksi katekoliamiinit, kuten adrenaliini ja noradrenaliini. Tuoreimmissa tutkimuksissa myös sykevälivaihtelun (HRV) on osoitettu olevan potentiaalinen stressimittari.

(Noushad ym. 2021, Rudics ym. 2025.) Henkilön subjektiivista stressikokemusta voidaan mitata myös kyselylomakkeiden, kuten Perceived Stress Scale (PSS), avulla (Harris ym. 2023).

3.2 Suolistomikrobisto

3.2.1 Määritelmä

Ihmisen suolistoa asuttaa arviolta 10^{14} mikrobia, jotka koostuvat bakteereista, arkeoneista, sienistä ja alkueläimistä. Nämä mikrobit alkavat kolonisoida suolistoa jo syntymässä ja kehittyvät isäntänsä mukana läpi elämän. Tätä mikrobien kokonaisuutta kutsutaan suolistomikrobistoksi (engl. gut microbiota), joka on tuhansien vuosien yhteisevoluution tulos mutualistisesta suhteesta ihmiskehon kanssa. Suolistomikrobiston perimää kutsutaan suolistomikrobiomiksi, ja sen geneettinen sisältö on vähintään satakertainen ihmisen omaan perimään verrattuna. Uusien teknologioiden, kuten DNA-sekvensoinnin, myötä on avautunut mahdollisuus tarkastella tarkemmin suoliston ekosysteemin koostumusta. (Pedroza Matute ja Iyavoo 2023.) Tässä kirjallisuuskatsauksessa keskitytään tutkimuksiin, joissa bakteereiden koostumus on määritetty sekvensoinnin keinoin.

3.2.2 Koostumus ja tutkiminen

Suolistomikrobiston bakteerit luokitellaan taksonomisesti pääjakson, luokan, lahkon, heimon, suvun, lajin ja kannan mukaan. Suolistossa on edustettuna vain muutama pääjakso, ja ne kattavat satoja lajeja. Hallitsevat pääjaksot ovat Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Proteobacteria, Fusobacteria ja Verrucomicrobia, joista Firmicutes ja Bacteroidetes edustavat 90 prosenttia suolistomikrobistosta. Firmicutes-pääjaksoon kuuluu yli 200 eri sukua, kuten *Lactobacillus*, *Bacillus*, *Clostridium*, *Enterococcus* ja *Ruminococcus*. *Clostridium*-suvut muodostavat 95 % Firmicutes-pääjakson edustajista. Bacteroidetes-pääjaksoon sisältyy hallitsevina sukuina muun muassa *Bacteroides* ja *Prevotella*. Actinobacteria-pääjakso on määrällisesti vähäisempi ja koostuu pääasiassa *Bifidobacterium*-suvun bakteereista. (Rinninella ym. 2019.)

Terve suolistomikrobisto on bakteerilajistoltaan monimuotoinen ja toiminnallisesti rikas ekosysteemi, joka tukee ruoansulatusta, ravinteiden imeytymistä, aineenvaihduntaa ja immuunijärjestelmän toimintaa ja säätelyä. Tietyt bakteerisuvut, kuten *Bifidobacterium* ja *Lactobacillus*, liittyvät usein suotuisaan terveyteen, kun taas esimerkiksi *Escherichian* tai *Clostridiumin* ovat pääosin patogeenisiä. Terve mikrobisto tuottaa hyödyllisiä aineenvaihduntatuotteita, kuten lyhytketjuisia rasvahappoja (SCFA), sappihappoja ja tryptofaanimetaboliitteja, jotka muun muassa vahvistavat suoliston limakalvoa ja vaikuttavat immuunivasteisiin. Lisäksi tärkeitä terveyden indikaattoreita ovat suoliston suotuisa pH (5,5–7),

tulehdusmarkkerien vähäisyys, hallittu kaasutuotanto ja resilienssi eli mikrobiomin palautumiskyky. On kuitenkin syytä muistaa, että suolistomikrobisto on yksilöllinen ja dynaaminen, ja esimerkiksi bakteerien terveysvaikutukset voivat vaihdella yksilöstä toiseen. Näin ollen terveen suolistomikrobiston määrittely ei perustu yksittäiseen mittariin, vaan vaatii kokonaisvaltaista ja yksilöllistä arviointia, mikä osaltaan vaikeuttaa pitkäkantoisten johtopäätösten tekoa edes tutkimustiedon lisääntyessä. (Van Hul ym. 2024.)

Suolistomikrobiston koostumuksen selvittämisestä on tullut nopeasti kehittyvä tutkimusala. Tutkimukset liittyen suolistomikrobiston, eri sairauksien ja patogeenisten prosessien yhteyksiin kuin myös ruokavalion ja probioottien rooliin ovat lisääntyneet. Tämän kaiken on mahdollistanut alati kehittyvät tutkimusmenetelmät, joista tärkeimmät ovat 16S rRNA -sekvensointi ja uudempi niin kutsuttu metagenomiikka (whole shotgun metagenomic sequencing). (Durazzi ym. 2021.)

Bakteerien ribosomissa oleva 16S rRNA -geeni on noin 1500 nukleotidin mittainen, ja sen sekvenssissä esiintyy lajikohtaisia eroja, joita hyödynnetään bakteerien tunnistuksessa (Sarangi ym. 2019). Metagenomiikka, jossa sekvensoidaan koko näytteen geneettinen materiaali, antaa 16S -menetelmään verrattuna laajemman kuvan mikrobiston koostumuksesta ja lisäksi sen toiminnallisista ominaisuuksista. Tässä menetelmässä kaikki mikrobiyhteisön DNA pilkotaan pieniksi paloiksi ja sekvensoidaan, mikä tuottaa miljoonia sekvenssejä sekä bakteerien että isäntäsolujen DNA:sta. Tämä mahdollistaa sekä bakteerien tunnistuksen että niiden tuottamien biologisten entsyymien koodausalueiden analysoinnin mahdollistaen siten tietoa mikrobiston koostumuksesta ja metabolisesta potentiaalista samanaikaisesti. Metagenomiikassa on kuitenkin omat haasteensa liittyen erityisesti bioinformatiikkaan ja menetelmä on kalliimpi kuin 16S-sekvensointi. Näistä syistä metagenomiikka ei ole vielä kovin laajasti käytössä suolistomikrobiston tutkimuksessa. (Sarangi ym. 2019.) Tämä havaittiin myös alempana tarkastelluissa alkuperäistutkimuksissa, joista suurimmassa osassa hyödynnettiin nimenomaan 16S rRNA -tekniikkaa.

Mikrobiston koostumusta kuvatessa voidaan käyttää mikrobiston monimuotoisuutta eli diversiteettiä (diversity) ja bakteerien suhteellisia osuuksia (relative abundance). Monimuotoisuutta voidaan mitata kahdella tasolla: alfa-diversiteetillä eli mittaamalla näytteiden sisäistä monimuotoisuutta ja beta-diversiteetillä eli mittaamalla näytteiden välisiä eroavaisuuksia. Alfa-diversiteetin mittarit kuvaavat mikrobiyhteisön rakennetta lajien suhteellisen rikkauden (richness), niiden jakautumisen tai molempien perusteella. Yleisimmin käytettyjä alfa-mittareita ovat esimerkiksi fylogeneettinen diversiteetti (PD), Chao1 ja Simpsonin ja Shannonin indeksit. Beta-diversiteetti kertoo, kuinka eri näytteet eroavat toisistaan tarkastelemalla sekvenssien runsaussuhteita tai pelkkää esiintymistä tai

poissaoloa. Tavallisia beta-diversiteetin mittareita ovat Bray-Curtis -erilaisuus, Jaccard-indeksi ja painottamaton ja painotettu UniFrac (UF). Suhteellinen osuus kuvaa, kuinka yleisiä tietyt bakteerilajit ovat suhteessa koko mikrobiston koostumukseen**.** (Kers ym. 2022.)

3.2.3 Toiminta ja yhteys terveyteen

Suhdetta isännän ja mikrobiston välillä kuvataan nykytiedon valossa mutualistisena, eli molemmat osapuolet hyötyvät toisistaan. Mikrobisto saa ravintoa ja suotuisan elinympäristön, kun taas isäntä saa vastineeksi lukuisia fysiologisia hyötyjä. Suolistomikrobistolla on keskeinen rooli useissa elimistön säätelyjärjestelmissä: se osallistuu muun muassa ravintoaineiden pilkkomiseen ja imeytymiseen, tuottaa lyhytketjuisia rasvahappoja, säätelee suolen liikkuvuutta ja suoliston epiteelisolukon läpäisevyyttä. Lisäksi mikrobisto vaikuttaa immuunijärjestelmän kehitykseen ja toimintaan sekä suojaa elimistöä patogeenisiltä mikrobeilta kilpailemalla elintilasta ja tuottamalla antimikrobisia yhdisteitä. (Wastyk ym. 2021.)

Lyhytketjuiset rasvahapot (short-chain fatty acids, SCFA), kuten butyraatti, asetaatti ja probionaatti, ovat ravintokuiduista suolistomikrobiston fermentoimia metaboliitteja, joilla on monipuolisia vaikutuksia isännän terveyteen. SCFA:t toimivat ensisijaisena energianlähteenä suolen epiteelisoluissa ja edistävät suoliston epiteelin eheyttä muun muassa vahvistamalla tiiviitä liitoksia. Lisäksi ne osallistuvat immuunivasteiden säätelyyn sekä paikallisesti suolistossa että systeemisesti. Merkittävää on myös niiden rooli suoli-aivoakselin toiminnassa: SCFA:t vaikuttavat keskushermoston toimintaan sekä suoraan kulkeutumalla verenkierron kautta aivoihin että epäsuorasti esimerkiksi immuuni- ja endokriinisten mekanismien kautta. SCFA-yhdisteiden on esitetty vaikuttavan muun muassa stressireaktiivisuuteen, mielialaan ja kognitiivisiin toimintoihin. Vaikka eläinkokeet ovat antaneet vahvaa näyttöä SCFA:iden roolista psykologisessa hyvinvoinnissa ja stressinsäätelyssä, tarvitaan tarkempien mekanismien selvittämistä varten lisää ihmisillä tehtyjä tutkimuksia. (Dalile ym. 2019.)

3.2.4 Suolistomikrobisto elämänkaaren varrella

Synnytys on hyvin merkittävä altistus mikrobeille ja etenkin synnytystavalla on tutkitusti merkitystä lapsen mikrobiston ja täten myös suolistomikrobiston kehityksen kannalta. Alateitse syntyvien lasten suolisto kolonisoituu vaginan ja ulosteen bakteereilla, kun taas keisarileikkauksella syntyvät lapset eivät aluksi altistu suoraan äidin mikrobeille, vaan sen sijaan kohtaavat ensin äidin ihon ja sairaalaympäristön mikrobit. Näiden lasten mikrobiston koostumuksen on havaittu häiriintyneen usean kuukauden, jopa vuosien ajaksi keisarileikkauksen jälkeen. (Wiley ym. 2017.)

Äidinmaito on seuraava tärkeä askel lapsen mikrobiston muodostumisessa sen sisältäessä satoja bakteerilajeja kuin myös antimikrobisia yhdisteitä, immunoglobuliineja, sytokiineja, kasvutekijöitä ja leukosyyttejä (Suárez-Martínez ym. 2023). Äidin mikrobiston siirtyminen lapseen tapahtuu kahdella eri mekanismilla: epäsuorasti ja suoraan. Epäsuora siirtyminen tapahtuu äidinmaidon sisältämien tekijöiden, kuten rintamaidon oligosakkaridien (HMO), sekretoorisen IgA:n ja antimikrobisten yhdisteiden, kautta, jotka säätelevät bakteerien kasvua ja aineenvaihduntaa. Suora siirtyminen puolestaan tapahtuu vastasyntyneen altistuessa suoraan äidinmaidon mikrobistolle. (van den Elsen ym. 2019.)

Kiinteään ruokaan siirtyminen avaa mahdollisuudet erilaisille ruokavaliolle. Ruokavaliolla onkin osoitettu olevan suuri painoarvo suolistomikrobistoa ajatellen etenkin varhaislapsuudessa, jolloin mikrobisto vasta muovautuu, mutta myös myöhemmin aikuisuudessa. Ruokavaliokohtaiset mikrobialtistukset johtuvat siitä, että eri mikrobit suosivat erilaisia kasvualustoja. Hiilihydraatit toimivat esimerkiksi hyvänä kasvualustana bakteereille. (Wiley ym. 2017.) Hiilihydraateista etenkin kuidut ovat hyvin oleellisia, sillä suolistomikrobit fermentoivat niistä lyhytketjuisia rasvahappoja, joilla on osoitettu olevan merkittävä rooli suoli-aivoakselin hyvinvoinnissa (Dalile ym. 2019).

Mikrobiston monimuotoisuus lisääntyy ja kehittyy vähitellen kohti vakaata, aikuismaista koostumusta noin 3–5 ensimmäisen elinvuoden aikana. Varhaislapsuudessa mikrobiston kehitystä voivat kuitenkin häiritä useat postnataaliset tekijät, kuten antibioottien käyttö, mikä voi johtaa dysbioosiin eli mikrobiston epätasapainotilaan. Suolistodysbioosin on raportoitu lisäävän riskiä sairastua muun muassa nekrotisoivaan enterokoliittiin sekä joihinkin kroonisiin sairauksiin, kuten ylipainoon, diabetekseen, syöpään, allergioihin ja astmaan myöhemmin elämässä. (Suárez-Martínez ym. 2023.)

Vaikka suolistomikrobiston koostumus on varsin vakaa sen stabilisoiduttua varhaislapsuudessa, on monia tekijöitä, jotka voivat horjuttaa tasapainoa ja saattaa mikrobiston näin ainakin hetkellisesti dysbioosiin. Tälläisiä tekijöitä ovat esimerkiksi stressi, antibioottikuurit, liiallinen hygienia, sairaudet, rokotukset, ruokavalio ja monet muut yksilölliset tekijät, kuten urheilun määrä. Suurin osa näistä on luonnoltaan väliaikaisia, ja niin myös tasapaino palaa vähitellen altistumisen päätyttyä. (Ling ym. 2022, Allen ym. 2018.) Aikuistyyppiselle, stabiilille, mikrobistolle on ominaista varhaislapsuutta suurempi bakteerien monimuotoisuus sekä Firmicutesin ja Bacteroidetesin pääjaksojen valta-asema (Ho ym. 2018).

Suolistomikrobiston on osoitettu olevan hyvin yksilöllinen ja täten myös ikääntyminen vaikuttaa mikrobiston koostumukseen erittäin yksilöllisesti. Lääkityksillä, ruokavalion yksipuolistumisella, kuidun puutteella, liikunnan vähenemisellä ja laitoshoidolla, on osoitettu olevan yhteyksiä ikään liittyviin sairauksiin suolistomikrobiston välityksellä. Tiivistettynä ikääntyminen ja siihen liittyvät elämänmuutokset vaikuttavat suolistomikrobiston koostumukseen ja toisaalta mikrobiston koostumuksen muutokset vaikuttavat ikääntymiseen ja ikään liittyvien sairauksien puhkeamiseen. (Bradley ja Haran 2024).

4 TULOKSET ALKUPERÄISKIRJALLISUUDESTA

4.1 Hakulausekkeet ja alkuperäistutkimusten rajaus

Kirjallisuuskatsaus tehtiin hakulausekkeilla ”(”HPA axis” or ”hypothalamic pituitary adrenal axis”) and ”gut microbio*” ”, ”cortisol and ”gut microbio*” ” ja ”stress and ”gut microbio*” ”. Tietokantana toimi PubMed. Kyseisillä hakulausekkeilla tuli hakutulokseksi PubMedissä noin 150 Clinical Trial / Randomized Controlled Trial -tutkimusta. Tutkimuskysymysteni kannalta relevanteimmat artikkelit oli julkaistu vuoden 2018 jälkeen. Lisäksi rajaukseen otettiin mukaan vain terveillä ihmisillä tehdyt tutkimukset, joiden otoskoko oli yli 25. Näin kirjallisuuskatsaukseen jäi jäljelle 16 alkuperäisartikkelia, joita käsitellään seuraavaksi.

4.2 Tulokset

Kuudestatoista alkuperäistutkimuksesta kolmessa ei ollut interventiota, vaan tutkittiin ilmiötä havainnoivasti. Lopuissa kolmessatoista oli interventio, jona toimi yhdeksässä tutkimuksessa joko probiootti tai prebiootti. Kahdessa tutkimuksessa interventiona toimi mindfulness, yhdessä luonto ja yhdessä muu ravinto: saksanpähkinöiden integrointi ruokavalioon. Kaikki edellä mainitut alkuperäistutkimukset ovat koottuna taulukkoon 1, jossa myös kerrottu erikseen kunkin tutkimuksen tutkimuskysymys, otoskoko, päälöydökset sekä stressin ja suolistomikrobiston koostumuksen tutkimiseen käytetyt olennaisimmat tutkimusmenetelmät. Tutkimusmenetelmistä on enemmän osiossa 3.2.2. Valikoiduissa tutkimuksissa otoskoko vaihteli 27 ja 288 välillä ja populaatio koostui hyvin eri ikäisistä henkilöistä aina vastasyntyneestä ikääntyneisiin.

4.2.1 Havainnointitutkimukset

Havainnointitutkimuksissa tutkittiin mikrobiston ja stressin välisiä yhteyksiä. Alkuperäisiä havainnointitutkimuksia tuli mukaan kolme, joissa tutkittavana olivat äidit ja/tai heidän vastasyntyneet lapset. Näissä tutkimuksissa havaittiin, että stressillä ja suolistomikrobiston koostumuksella on yhteyksiä jo varhaisessa kehitysvaiheessa. Rosin ym. (2021) tutkivat 1kk ikäisten vauvojen mikrobiston koostumuksen yhteyttä kortisolireaktiivisuuteen, eli elimistön kortisolin tuotannon muutokseen, vasteena stressiärsykkeeseen. Tutkimuksessa havaittiin, että alfa-diversiteetti korreloi positiivisesti syljen kortisolireaktiivisuuden kanssa, mikä viittaa mahdolliseen yhteyteen suolistomikrobiston monimuotoisuuden ja stressivasteen välillä. Havaittiin myös, että *Bifidobacterium, Staphylococcus-, Prevotella-* ja *Streptococcus*-bakteerien suurempi suhteellinen määrä sekä Lachnospiraceae ja *Bacteroides*-bakteerien pienempi suhteellinen määrä 1kk iässä saattavat olla yhteydessä kohonneeseen kortisolivasteeseen.

Jahnke ym. (2021) tarkastelivat äitien perinataalisen haavoittuvuuden (”maternal precarity”) yhteyttä 2kk ikäisten imeväisten mikrobiston ja HPA-akselin kehittymiseen. Haavoittuvuutta mitattiin kyselylomakkeilla, joiden osa-alueisiin kuuluivat ruokaturva (food insecurity), alhainen sosiaalinen tuki, masennus ja stressi. Tulokset osoittivat, että äidin kokema stressi oli yhteydessä vauvan suolistomikrobiston matalampaan diversiteettiin sekä ei niin toivottujen *Enterobacteriaceae-* ja *Streptococcaceae*-heimojen suurempaan suhteelliseen osuuteen ja hyödyllisten *Bifidobacterium-* ja *Lachnospiraceae*-heimojen pienempään suhteelliseen osuuteen. Nämä löydökset tukevat ajatusta siitä, että äidin kokema stressi muovaa lapsen mikrobiston ja stressivasteiden kehitystä jopa ennen syntymää kuin myös syntymän jälkeen varhaislapsuudessa.

Eckermann ym. (2024) tutkivat, miten päivittäinen ihokontakti (SSC, ”skin-to-skin contact”) vauvan ja vanhemman välillä 1h verran vauvan ensimmäisen 5 elinviikon ajan, vaikuttaa suolistomikrobiston kehitykseen. Vaikka tutkimuksessa ei mitattu suoraan stressitasoja, SSC voidaan ymmärtää stressiä lievittävänä tekijänä, ja sen havaittiin lisäävän hyödyllisten *Flavonifractor-*, *Lacticaseibacillus-*, *Bacteroides-* ja *Megasphaera*-bakteerien suhteellista määrää ja toisaalta vähentävän *Faecalibacterium-*, *Eubacterium hallii-* ja *Rothia*-bakteerien suhteellista määrää. Lisäksi SSC-ryhmän vauvojen suolistomikrobiston todettiin olevan vakaampi kontrolleihin verrattuna. Näin ollen positiiviset varhaiset vuorovaikutukset voivat edistää suotuisaa mikrobiston kehitystä ja mahdollisesti vahvistaa näin stressinsäätelyjärjestelmiä.

4.2.2 Interventiona probiootit ja/tai prebiootit

Yhteensä yhdeksässä alkuperäistutkimuksessa tarkasteltiin probioottien tai prebioottien vaikutusta suolistomikrobiston kautta psyykkiseen hyvinvointiin ja koettuun stressiin.

Probiootit määritellään eläviksi mikro-organismeiksi, jotka annettuina riittävinä määrinä tuottavat terveyshyötyjä isännälleen (Hill ym. 2014). Ne voivat vaikuttaa suotuisasti suolistomikrobiston tasapainoon, vahvistaa suoliston epiteeliä, estää patogeenisten bakteerien kasvua ja säädellä immuunivastetta. Vaikka probioottien tarkat vaikutusmekanismit eivät ole vielä täysin selvillä, niiden on havaittu edistävän suoliston terveyttä ja olevan hyödyllisiä tasapainoisen suoliston ylläpitämisen ohella myös esimerkiksi tulehduksellisten suolistosairauksien ja ärtyvän suolen oireyhtymän hoidossa. Probiooteilla ja prebiooteilla on yhteinen tavoite suoliston ja siten välillisesti myös psyykkisen hyvinvoinnin tukemisessa, mutta niiden toimintamekanismit eroavat toisistaan. Prebiootit ovat ravintoaineita, jotka valikoivasti hyödyntävät isännän suolistomikrobistoa ja tuottavat terveyshyötyjä. Ne toimivat hyödyllisten bakteerien, kuten bifidobakteerien ja laktobasillien, ravintona ja edistävät näiden kasvua. Myös prebiootit voivat vahvistaa suoliston epiteelin toimintaa ja säädellä immuunivastetta. (Cremon ym. 2018.)

Yhteensä kuudessa alkuperäistutkimuksessa tutkittaville annettiin probioottia. Useassa tutkimuksessa havaittiin, että tietyt probioottikannat voivat lievittää stressin vaikutuksia ja parantaa psyykkistä hyvinvointia esimerkiksi unen kautta. *Lactobacillus gasseri CP2305* -kannan havaittiin ylläpitävän suolistomikrobiston tasapainoa estämällä stressin aiheuttamaa *Bifidobacteriumin* vähenemistä ja haitallisen *Streptococcus*-kannan kasvua. Edellä mainitut muutokset lievittivät kyselylomakkeiden perusteella stressiin liittyviä subjektiivisia oireita, kuten ärtyneisyyttä ja vatsavaivoja sekä paransivat unen laatua. Kortisolitasoissa ei mitattu merkittävää muutosta. (Nishida ym. 2019.) Vastaavasti *Lacticaseibacillus paracasei 207-27* -kannan osoitettiin parantavan unen kestoa ja laatua sekä lisäävän suotuisten bakteerien, kuten *Lactobacillus*, suhteellista osuutta suolistossa. Tämän probiootin vaikutukset lisäsivät myös mikrobiston tuottamia lyhytketjuisia rasvahappoja, joiden uneen toivottujen vaikutusten arvioitiin johtuvan muun muassa positiivisesta korrelaatiosta GABA:n eli gamma-aminovoihapon kanssa. GABA on keskushermoston tärkein estävä välittäjäaine (Petroff 2002), jonka sopivan suuret pitoisuudet on liitetty unen parempaan laatuun. Suuri annos *Lacticaseibacillus paracasei 207-2***7** -kantaa vähensi myös kortisolitasoja viitaten HPA-akselin aktiivisuuden vähenemiseen. (Li ym. 2024.)

Enterococcus faecalis EC-12 -lämmöllä inaktivoidun probiootin osoitettiin vähentävän stressiin liittyviä suolisto-oireita, erityisesti vatsakipuja ja kurinaa akateemisesti stressaantuneilla opiskelijoilla. Ulosteessa havaittiin myös lisääntynyt tryptamiinitaso EC-12-ryhmässä, mikä viittaa siihen, että valmiste saattoi vaikuttaa suoliston toimintaan neuroaktiivisten aineiden, kuten tryptamiinin, kautta. Tryptamiinin on osoitettu vaikuttavan muun muassa lyhytketjuisten rasvahappojen välityksellä suoliston hyvinvointiin, mutta tämän mekanismia ei täysin vielä tunneta.

(Li ym. 2024.) Lyhytketjuisia rasvahappoja tutkittiin GC-MS -menetelmällä, joka on kehitetty havaitsemaan ja kvantifioimaan kymmenen lyhytketjuista rasvahappoa ja niiden esiasteita seerumi- ja virtsanäytteissä (Brignardello ym. 2022). Merkittävää vaikutusta opiskelijoiden koettuun henkiseen stressiin, syljen kortisolitasoihin tai suolistomikrobiston kokonaisdiversiteettiin ei havaittu, mikä alleviivaa lisätutkimusten tarvetta mekanismien selvittämiseksi ja tulosten varmistamiseksi (Li ym. 2024).

Bloemendaal ym. (2021) totesivat, että neljä viikkoa kestänyt monikantainen-probioottikuuri (*Lactobacilli*, *Lactococci* ja *Bifidobacteria*) ei muovannut suolistomikrobiston koostumusta merkittävästi sukutasolla, mutta *Ruminococcaceae_UCG-003* -suvun lisääntyminen yhdistettiin parempaan työmuistin säilymiseen stressitilanteessa, mikä viittaa suolistomikrobiston mahdolliseen rooliin kognitiivisen stressinsietokyvyn tukemisessa. Kim ym. (2021) raportoivat, että 12 viikon kuuri *Bifidobacterium bifidum* BGN4 ja *Bifidobacterium longum* BORI -probiootteja vaikutti suolistomikrobiston koostumukseen vähentämällä tulehdusta aiheuttavien bakteerien, kuten *Eubacterium*, *Allisonella,* Clostridiales ja Prevotellaceae määrää. Lisäksi *Eubacterium* ja Clostridiales osoittivat merkittävän negatiivisen korrelaation seerumin BDNF-tason kanssa vain probioottiryhmässä. Myös kyselylomakkeiden stressipistemäärät alenivat huomattavasti probioottiryhmässä. Näiden löydösten nähtiin liittyvän stressin vähenemiseen sekä parantuneeseen kognitioon ja mielialaan, korostaen edelleen suoli-aivoakselin merkitystä näissä yhteyksissä.

Casertano ym. (2024) tutkivat, voivatko gamma-aminovoihappoa (GABA) ja asetyylikoliinia tuottavat probioottikannat (*Levilactobacillus brevis* P30021 ja *Lactiplantibacillus plantarum* P30025) lievittää neljässä viikossa kognitiivisen suorituskyvyn heikentymistä kohtalaisesti stressaantuneilla terveillä aikuisilla. Kognitiivista suorituskykyä mitattiin CogState Battery -testillä. Positiivisilla vastaajilla eli osallistujilla, joilla probioottihoito paransi useita mittareita, havaittiin merkitsevä lisäys *Lactiplantibacillus* ja *Levilactobacillus brevis* -lajeissa. Vaikka suoranaista parannusta kognitiiviseen suorituskykyyn ei havaittu, eikä suolistomikrobiston kokonaiskoostumus muuttunut, osallistujien taipumus negatiiviseen ajatteluun väheni, mikä viittaa mahdolliseen stressiä lievittävään vaikutukseen suoli-aivoakselin kautta.

Kolmessa tutkimuksessa tutkittaville annettiin prebiootteja. Maitopohjainen tuote (Dairy Product) ei parantanut unen laatua pääanalyysissä, mutta kun spontaanisti unettomuudesta parantuneet henkilöt poistettiin, DP paransi unen laatua 14 päivän jälkeen, vähensi aamukortisolitasoja ja lisäsi suolistomikrobiston bifidobakteereja (Schaafsma ym. 2021). Nämä löydökset viittaavat tutkimuksessa käytetyn maitopohjaisen tuotteen, joka sisältää prebiootteja, hyödyllisyyteen

kohtalaisissa unihäiriöissä. Jackson ym. (2023) niinikään havaitsivat, että prebiooteista oligofruktoosi ja sen yhdistelmä 2'-fukosyylilaktoosin kanssa paransivat mielialaa sekä vähensivät kortisolitasojen vuorokausivaihtelua lievää tai keskivaikeaa ahdistusta ja masennusta kokevilla terveillä aikuisilla. Lisäksi kyseiset prebiootit lisäsivät hyödyllisten suolistobakteerien, kuten *Bifidobacteriumin*, määrää.

Berding ym. (2023) tutkivat laajempaa "psykobiottista" ruokavaliota, joka sisälsi runsaasti prebiootteja ja fermentoituja ruokia. Vähäisempi mikrobiston vaihtelu eli volitaliteetti liittyi suurempaan stressin vähenemiseen, viitaten mikrobiston vakauden merkitykseen psykologisessa hyvinvoinnissa. Virtsametaboliiteissa havaittiin muutoksia tryptofaanimetaboliassa, erityisesti stressiin ja neurotoksisuuteen liittyvän kinoliinihapon vähenemistä. Psykobioottinen ruokavalio siis paransi henkilöiden koettua stressiä ja aiheutti aineenvaihdunnallisia muutoksia suolistomikrobistossa erityisesti henkilöillä, ketkä noudattivat ruokavaliota tarkimmin. Tulokset viittaavat ruokavalion terapeuttiseen potentiaaliin psykologisen hyvinvoinnin tukemisessa, vaatien kuitenkin laajempia ja pidempikestoisempia tutkimuksia.

Johtopäätöksenä voidaan todeta, että sekä probiooteilla että prebiooteilla voidaan vaikuttaa suolistomikrobiston koostumukseen tavoilla, jotka näyttävät tukevan psykologista hyvinvointia muun muassa lievittämällä stressiin liittyviä oireita sekä parantamalla mielialaa ja unenlaatua. Vaikka tulokset ovat lupaavia, tarvitaan edelleen lisää tutkimusta mekanismien ja pitkäaikaisvaikutusten ymmärtämiseksi.

4.2.3 Interventiona meditaatio

Seuraavissa tutkimuksissa asetelma käännettiin toisinpäin eli tutkittiin, miten stressin vähentäminen vaikuttaa suolistomikrobistoon. Alkuperäistutkimuksista kaksi käsittelivät interventiotapana mindfulnessia. Yu ym. (2024) tutkivat kahdeksan viikon rentoutumisharjoitusten vaikutuksia imettävien äitien suolistomikrobistoon ja rintamaidon mikrobistoon sekä heidän imeväistensä suolistomikrobistoon. Interventio sisälsi mindfulness-pohjaista stressinhallintaa, joka vähensi äitien koettua stressiä ja vaikutti suotuisasti heidän ja lasten suolistomikrobiston koostumukseen. Imeväisten alfa-diversiteetti lisääntyi intervention myötä. Vaikka rintamaidon alfa-diversiteetti laski intervention myötä, maidon hyödylliseksi havaitun *Bifidobacteriumin* määrä lisääntyi.

Raman ym. (2023) tarkastelivat intensiivisen Samyama-meditaatioretriitin sekä siihen valmistavan jooga- ja vegaaniruokavaliojakson vaikutuksia suolistomikrobistoon ja metaboliittiprofiileihin aikuisilla osallistujilla. Osallistujilla havaittiin merkittäviä muutoksia suolistomikrobiston koostumuksessa, tarkalleen beta-diversiteetissä, lisääntynyttä hyödyllisten bakteerien, kuten *Lachnospiraceae,* määrää sekä muutoksia tietyissä aineenvaihduntatuotteissa, mikä viittaa

mahdolliseen yhteyteen meditaation, ruokavalion ja suoliston kautta välittyvän hyvinvoinnin välillä. Ulostemetaboliiteissa havaittiin muutoksia veganismin aikana, kuten lisääntynyt iso-butyraatin ja iso-valeraatin määrä, jotka voivat viitata parantuneeseen suoliston tulehdustilaan ja mahdollisiin mielialaa parantaviin vaikutuksiin.

4.2.4 Muut interventiot

Herselman ym. (2022) tutkivat saksanpähkinöiden vaikutusta stressiin ja suolistomikrobistoon yliopisto-opiskelijoilla akateemisen stressin aikana. Saksanpähkinät sisältävät runsaasti esimerkiksi omega-3-rasvahappoja ja polyfenoleja, joilla on esitetty olevan hyödyllisiä vaikutuksia suolistomikrobistoon. Tulokset osoittivat, että säännöllinen saksanpähkinöiden käyttö tuki suolistomikrobiston monimuotoisuutta ja vähensi stressin haitallisia vaikutuksia mielenterveyteen, uneen ja aineenvaihduntaan. Vaikutukset olivat erityisen merkittäviä naisopiskelijoilla.

Shibata ym. (2025) tarkastelivat, kuinka luonnonläheinen varhaiskasvatusympäristö kerran viikossa kuukauden ajan vaikuttaa 5-6-vuotiaiden lasten suolistovaivoihin, syljen kortisoliin ja amylaasiin sekä suolistomikrobiston koostumukseen. Tutkimuksessa havaittiin, että luonnonläheinen ympäristö vähensi lasten suolisto-oireita ja stressihormonitasoja, sekä lisäsi suolistomikrobiston alfa-diversiteettiä verrattuna tavanomaiseen päivähoitoon.

Edellä mainitut tutkimukset viittaavat siihen, että myös muut elämäntapainterventiot kuin pelkät ravintolisät tai minfulness-harjoitukset voivat tukea HPA-akselin ja suolistomikrobiston välistä vuorovaikutusta ja näin edistää psyykkistä hyvinvointia. Ympäristön laatu ja ruokavalion monipuolisuus näyttäytyvät keskeisinä tekijöinä tässä yhteydessä.

Taulukko 1. *Kirjallisuushaun tuottamat stressin ja suolistomikrobiston yhteyksiä koskevat alkuperäistutkimukset, joiden otoskoko yli 25 ja jotka tehty terveillä ihmisillä vuoden 2018 jälkeen (n=16).*

Julkaisu	Tutkimuskysymys	Aineiston koko, tausta ja intervention kesto	Päälöydökset	Olennaiset tutkimus-menetelmät
Rosin ym. 2021. A preliminary study of gut microbiome variation and HPA axis reactivity in healthy infants. *Psychoneuroendocrinology* , 124, p.105046.	Onko vauvan mikrobiston koostumuksessa eroja suhteessa HPA-akselin reaktiivisuuteen?	34 1kk ikäistä vauvaa	- alfa-diversiteetti korreloi positiivisesti kortisoli-reaktiivisuuden kanssa - havaittiin myös, että *Bifidobacterium, Staphylococcus-, Prevotella-* ja *Streptococcus*-bakteerien suurempi suhteellinen määrä sekä Lachnospiraceae ja *Bacteroides*-bakteerien pienempi suhteellinen määrä varhaislapsuudessa saattavat olla yhteydessä kohonneeseen kortisolivasteeseen	16S rRNA, syljen kortisoli
Jahnke ym. 2021. Maternal precarity and HPA axis functioning shape infant gut microbiota and HPA axis development in humans. *PLoS ONE*, 16(5), e0251782.	Miten äidin perinataalinen haavoittuvuus ja HPA-akselin dysregulaatio ovat yhteydessä imeväisen suoliston mikrobiomin koostumukseen ja HPA-akselin toimintaan?	25 äiti-lapsiparia (ikä: 18-50v, 2kk)	- äidin raskauden aikana kokema turvattomuus oli HPA-akselin kautta yhteydessä vauvan suolistomikrobiston matalampaan diversiteettiin, suurempaan patogeenien, kuten *Enterobacteriaceae-* ja *Streptococcaceae*-heimojen, osuuteen sekä vähempään suojaavien bakteerien, kuten *Bifidobacterium-* ja *Lachnospiraceae*-heimojen osuuteen - eroavaisuudet vauvojen suolistomikrobiston bakteerien suhteellisessa runsaudessa olivat yhteydessä eroihin heidän HPA-akselin toiminnassa	16S rRNA, syljen kortisoli, kyselylomakkeet (PSS, PHQ-8)
Eckermann ym. 2024. Daily skin-to-skin contact alters microbiota development in healthy full-term	Miten päivittäinen ihokontakti (SSC) ensimmäisten viiden elinviikon aikana	116 äitiä ja vauvaa (5vk, 1v)	- SSC-ryhmän vauvoilla oli 1 vuoden iässä pienempi *Faecalibacterium-*, *Eubacterium hallii-* ja *Rothia-*bakteerien suhteellinen runsaus sekä	16S rRNA

infants, *Gut Microbes*, 16(1), p. 2295403.	vaikuttaa täysiaikaisten, terveiden vauvojen suolistomikrobistoon?		suurempi *Flavonifractor*-, *Lacticaseibacillus*-, *Bacteroides*- ja *Megasphaera*-bakteerien runsaus verrattuna CAU-ryhmään (care-as-usual) - volatiliteetti oli pienempää SSC-ryhmässä varhaislapsuudessa verrattuna CAU-ryhmän vauvoihin	
Schaafsma ym. 2021. The effect of a whey-protein and galacto-oligosaccharides based product on parameters of sleep quality, stress, and gut microbiota in apparently healthy adults with moderate sleep disturbances: a randomized controlled cross-over study. *Nutrients*, 13(7), p.2204.	Millainen vaikutus maitopohjaisella tuotteella (DP) on unen laatuun, stressiin ja suolistomikrobistoon?	70 aikuista, kaikille lumelääkettä ja interventiota molempia 3vk + 3vk wash-out	- DP ei parantanut unen laatua pääanalyysissä, mutta kun henkilöt, joilla unen laadun parantuminen tapahtui spontaanisti ennen valmisteen nauttimista, poistettiin, DP paransi unen laatua 14 päivän jälkeen, vähensi aamukortisolitasoja ja lisäsi suolistomikrobiston bifidobakteereja	16S rRNA, syljen kortisoli, kyselylomakkeet (PSQI, DASS-42)
Li ym. 2024. Oral supplementation of heat-killed Enterococcus faecalis strain EC-12 relieves gastrointestinal discomfort and alters the gut microecology in academically stressed students, *Beneficial Microbes*, 16(2), pp. 187–199.	Vaikuttaako inaktivoitu *Enterococcus faecalis* -kanta (EC-12) stressin aiheuttamiin vatsavaivoihin ja suolistomikrobiston koostumukseen akateemisesti stressaantuneilla opiskelijoilla?	27 x 20-24v, interventio n=14 + lume n=13, intervention kesto: 1vk	- EC-12-valmiste lievitti stressiin liittyviä ruoansulatusoireita, erityisesti vatsakipua ja kurinaa, mutta sillä ei ollut merkittävää vaikutusta opiskelijoiden koettuun henkiseen stressiin, eikä syljen kortisolitasoihin - EC-12 lisäsi *E. faecalis* -bakteerin osuutta ja vaikutti aineenvaihduntareitteihin, erityisesti aminohappo- ja galaktoosimetaboliaan, mutta ei muuttanut suolistomikrobiston kokonaisdiversiteettiä - ulosteessa havaittiin lisääntynyt tryptamiinitaso EC-12-ryhmässä, mikä viittaa siihen, että valmiste saattoi vaikuttaa suoliston toimintaan neuroaktiivisten aineiden, kuten tryptamiinin, kautta	16S rRNA, syljen kortisoli, visual analogue scale (VAS) -kysely, GC-MS (SCFA)

Kim ym. 2021. Probiotic supplementation improves cognitive function and mood with changes in gut microbiota in community-dwelling older adults: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial, *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 76(1), pp. 32–40.	Vaikuttaako *Bifidobacterium bifidum* BGN4 ja *Bifidobacterium longum* BORI -probiootit kognitiiviseen toimintaan ja mielialaan sekä suolistomikrobiston koostumukseen terveillä ikääntyneillä aikuisilla?	63 x >65v, 2vk wash-out + 12vk interventio, inteventio n=32, lume n=31, intervention kesto: 12vk	- tulehdusta aiheuttavien bakteerien, kuten *Eubacterium*, *Allisonella, Clostridiales* ja *Prevotellaceae* määrä laski probioottiryhmässä - seerumin BDNF-taso oli merkittävästi kohonnut viikolla 12 probioottiryhmässä ja lisäksi *Eubacterium* ja *Clostridiales* osoittivat merkittävän negatiivisen korrelaation seerumin BDNF-tason kanssa vain probioottiryhmässä - henkinen joustavuus parani merkittävästi probioottiryhmässä verrattuna lumelääkeryhmään 12 viikon kohdalla - stressipistemäärät alenivat huomattavasti probioottiryhmässä	16S rRNA, kyselylomakkeet (SWLS, GDS-K, CERAD-K)
Nishida ym. 2019. Health Benefits of Lactobacillus gasseri CP2305 Tablets in Young Adults Exposed to Chronic Stress: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study, *Nutrients*, 11(8), p. 1859.	Miten lämpökäsittelyllä inaktivoidun *Lactobacillus gasseri* CP2305 -tablettien käyttö vaikuttaa terveiden nuorten aikuisten stressiin liittyviin oireisiin, unen laatuun ja suolistomikrobiston koostumukseen?	60 opiskelijaa, interventio n=29, lume n=31, intervention kesto: 24vk	- *Lactobacillus gasseri* CP2305 käyttö lievitti stressiin liittyviä subjektisia oireita, paransi unen laatua ja ylläpiti suolistomikrobiston tasapainoa estämällä stressin aiheuttamaa *Bifidobacteriumin* vähenemistä ja haitallisen *Streptococcus*-kannan kasvua - kortisolitasoissa ei merkittävää muutosta	16S rRNA, syljen kortisoli, kyselylomakkeet (STAI, GHQ-28, PSQI, VAS)
Bloemendaal ym. 2021. Probiotics-induced changes in gut microbial composition and its effects on cognitive performance after stress: exploratory analyses. *Translational Psychiatry*, 11(1), p.300.	Voivatko probioottien (EcologicBarrier, joka sisältää *Lactobacilli*, *Lactococci* ja *Bifidobacteria*) aiheuttamat muutokset suolistomikrobistossa suojata akuutin stressin haitallisilta vaikutuksilta	56 18-40v, interventio n=27, lume=31, interventio n kesto: 4vk	- probioottikuuri ei muovannut suolistomikrobiston koostumusta merkittävästi sukutasolla, mutta *Ruminococcaceae*_UCG-003 -suvun lisääntyminen yhdistyi parempaan työmuistin säilymiseen stressitilanteessa	16S rRNA, Visual Analogue Scales (VAS), seerumin, virtsan ja syljen kortisoli, syke, verenpaine

	kognitiiviseen suorituskykyyn?			
Li ym. 2024. Lacticaseibacillus paracasei 207-27 alters the microbiota-gut-brain axis to improve wearable device-measured sleep duration in healthy adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Food & Function*, 15(21), pp.10732–10745.	Vaikuttaako *Lacticaseibacillus paracasei* 207-27 -probioottivalmisteen käyttö uneen, suolistomikrobiston koostumukseen ja suoli–aivo-akselin toimintaan lievää stressiä kokevilla nuorilla aikuisilla?	120 x 18-35v, kolme ryhmää: matala annos n=40, korkea annos n=40, lume n=40, intervention kesto: 28vrk	- probiootti muutti suolistomikrobiston koostumusta: mm. *Lactobacillus* lisääntyi ja *Blautia* väheni, etenkin matalan annoksen ryhmässä - probiootti lisäsi lyhytketjuisten rasvahappojen (SCFA), kuten asetaatti, propionaatti ja butyraatti, pitoisuuksia ulosteessa - SCFA-pitoisuudet korreloivat positiivisesti GABA:n kanssa - korkea annos probioottia vähensi kortisolitasoja, viitaten HPA-akselin aktiivisuuden vähenemiseen - sekä pieni että suuri annos paransivat merkittävästi unen kestoa lumelääkkeeseen verrattuna	16S rRNA, kyselylomakkeet (PSQI), seerumin kortisoli
Berding ym. 2023. Feed your microbes to deal with stress: a psychobiotic diet impacts microbial stability and perceived stress in a healthy adult population, *Molecular Psychiatry*, 28(2), pp. 601–610.	Vaikuttaako psykobioottinen ruokavalio (sis. prebiootteja) suolistomikrobiston koostumukseen ja toimintaan sekä koettuun stressiin ja mielenterveyteen terveillä aikuisilla?	45 x 18-59v, interventio n=24, kontrolli n=21, intervention kesto: 4vk	- psykobiottinen ruokavalio vähensi koettua stressiä, erityisesti niillä osallistujilla, jotka noudattivat ruokavaliota tarkemmin - vähäisempi suolistomikrobiston volitaliteetti liittyi suurempaan stressin vähenemiseen - immuunijärjestelmässä, suolistomikrobiston koostumuksessa tai HPA-akselissa ei havaittu muutoksia - virtsassa havaittiin muutoksia tryptofaanimetaboliassa, erityisesti stressiin ja neurotoksisuuteen liittyvän kinoliinihapon vähenemistä	WGS, syljen kortisoli, kyselylomakkeet (PSS, PSQI, GI symptom visual analogue scale)
Jackson ym. 2023. Inulin-type fructans and 2'fucosyllactose alter both microbial composition and	Miten kuuri oligofruktoosia ja 2’fukosyllaktoosia,	92 x 18-50v, interveinton kesto: 5vk, jako 4 eri	- oligofruktoosi ja sen yhdistelmä 2’-fukosyylilaktoosin kanssa lisäsivät merkittävästi hyödyllisten	16S rRNA, syljen ja virtsan kortisoli,

appear to alleviate stress-induced mood state in a working population compared to placebo (maltodextrin): the EFFICAD Trial, a randomized, controlled trial. *American Journal of Clinical Nutrition*, 118(5), pp.938-955.	yksinään tai yhdessä, vaikuttavat suoliston mikrobiston koostumukseen ja stressin aiheuttamaan mielialaan verrattuna maltodekstriiniin?	ryhmään, osa sai sokkoutetusti lumetta	suolistobakteerien, kuten *Bifidobacteriumin*, määrää ja paransivat mielialaa sekä vähensivät kortisolitasojen vuorokausivaihtelua lievää tai keskivaikeaa ahdistusta ja masennusta kokevilla terveillä aikuisilla	kyselylomakkeet (PHQ-9, GAD-7)
Casertano ym. 2024. Gaba-producing lactobacilli boost cognitive reactivity to negative mood without improving cognitive performance: A human double-blind placebo-controlled cross-over study. *Brain, Behavior, and Immunity*, 122, pp.256–265.	Voivatko GABA:aa ja asetyylikoliinia tuottavat probioottikannat vaikuttavat kognitiiviseen suorituskykyyn kohtalaisesti stressaantuneilla terveillä aikuisilla, ja miten ne vaikuttavat mielialaan, välittäjäaineiden tuotantoon sekä suolistomikrobiston koostumukseen?	87 aikuista, interventio n=44, lume n=43, intervention kesto: 4vk	- probioottien käyttö paransi kognitiivista reaktiivisuutta negatiiviseen mielialaan vähentämällä toistuvaa negatiivista ajattelua, mutta ei parantanut varsinaista kognitiivista suorituskykyä - positiivisilla vastaajilla (joilla probioottihoito paransi useita mittareita) havaittiin lisäys *Lactiplantibacillus* ja *Levilactobacillus brevis* -lajeissa, joita ei nähty negatiivisilla vastaajilla - merkittäviä eroja suolistomikrobiston kokonaiskoostumuksessa probiootteja ja lumelääkettä saaneiden osallistujien välillä ei havaittu	16S rRNA, kyselylomakkeet (DASS-42, LEIDS-r)
Yu ym. 2024. A stress reduction intervention for lactating mothers alters maternal gut, breast milk, and infant gut microbiomes: data from a randomized controlled trial. *Nutrients*. 16(7):1074.	Miten äidin rentoutumisharjoituksiin perustuva interventio vaikuttaa äidin suoliston, rintamaidon ja vauvan suoliston mikrobistoon ja edelleen stressiin?	38 äitiä ja vastasyntynyttä, interventio n=19, lume n=19, intervention kesto: 8vk	- interventioryhmässä äideillä matalampi koettu stressi 8 viikon kohdalla verrattuna kontrolliryhmään - imeväisten suoliston alfa-diversiteetti lisääntyi 8vk:n aikana verrattuna kontrolliryhmään - vaikka rintamaidon alfa-diversiteetti väheni 8vk:n mennessä, maidon hyödylliseksi havaitun *Bifidobacteriumin* määrä lisääntyi	16S rRNA, kyselylomakkeet
Raman ym. 2023. Isha yoga practices, vegan diet, and participation in Samyama meditation retreat: impact on the	Voiko meditointi (Samyama-retriitti) ja sitä edeltävä vegaaninen, 50% raakaravintoa sisältävä	288 yli 18v, interventio n=265, kontrolliryhmä n=23, meditaatio-	- beta-diversiteetti muuttui (mm. hyödyllinen *Lachnospiraceae* lisääntyi*)* merkittävästi aikapisteiden T2 (juuri ennen Samayaa) ja T3 (3kk	16S rRNA, kortisoli (?)

gut microbiome & metabolome - a non-randomized trial, *BMC Complementary Medicine and Therapies*, 23(1), p. 107.	ruokavalio, vaikuttaa suolistomikrobistoon, aineenvaihduntatuotteisiin, ja sitä kautta tukea stressin ja mielenterveyden säätelyä?	intervention kesto 8vrk, sitä edeltäen 2kk vegaaninen ruokavalio, josta väh. 50% raakaruokaa	Samayan jälkeen) välillä meditaatioryhmässä, mikä viittaa siihen, että joko meditaatio-ohjelma tai vegaaniruokavalio johti mikrobiston koostumuksen muutoksiin - ulostemetaboliiteissa havaittiin muutoksia veganismin aikana, kuten lisääntynyt iso-butyraatin ja iso-valeraatin määrä - tutkimuksessa tehtiin etukäteisoletus, että meditaatio vähentää stressiä, mutta stressin mittaaminen jäi hämäräksi – ilmeisesti mitattiin kortisoli, mutta siitä mainittiin vain yhdessä lauseessa	
Shibata ym. 2025. A randomized controlled trial of environmental richness on gastrointestinal symptoms, salivary cortisol, and gut microbiota in early childhood, *Scientific Reports*, 15(1), p. 8493.	Kuinka luonnonläheinen varhaiskasvatusympäristö vaikuttaa lasten suolistovaivoihin, syljen kortisoliin ja amylaasiin sekä suolistomikrobiston koostumukseen?	130 x 5-6v, interventio 1x/vk 1kk ajan	- luonnonläheinen ympäristö vähensi merkittävästi lasten suolisto-oireita ja kortisolitasoja, sekä lisäsi suolistomikrobiston alfa-diversiteettiä verrattuna tavanomaiseen päivähoitoon	16S rRNA, syljen kortisoli ja amylaasi, kyselylomakkeet (CSI)
Herselman ym. 2022. The effects of walnuts and academic stress on mental health, general well-being and the gut microbiota in a sample of university students: A randomised clinical trial. *Nutrients*, 14(22), p.4776.	Miten akateeminen stressi ja päivittäinen saksanpähkinöiden syöminen vaikuttavat yliopisto-opiskelijoiden mielenterveyteen, yleiseen hyvinvointiin sekä suolistomikrobistoon?	80 x 18-35v, 16vk	- akateeminen stressi heikensi yliopisto-opiskelijoiden mielenterveyttä ja suolistomikrobiston monimuotoisuutta erityisesti naisilla - päivittäinen saksanpähkinöiden käyttö suojasi suolistomikrobiston monimuotoisuutta ja vähensi stressin haitallisia vaikutuksia mielenterveyteen ja aineenvaihduntaan - syljen α-amylaasissa tai plasman kortisolissa ei muutosta	16S rRNA, syljen α-amylaasi, plasman kortisoli, kyselylomakkeet (DASS21, PSS, AQoL-8D, MHC, POMS, AAS, LSE)

5 POHDINTA JA PÄÄTELMÄT

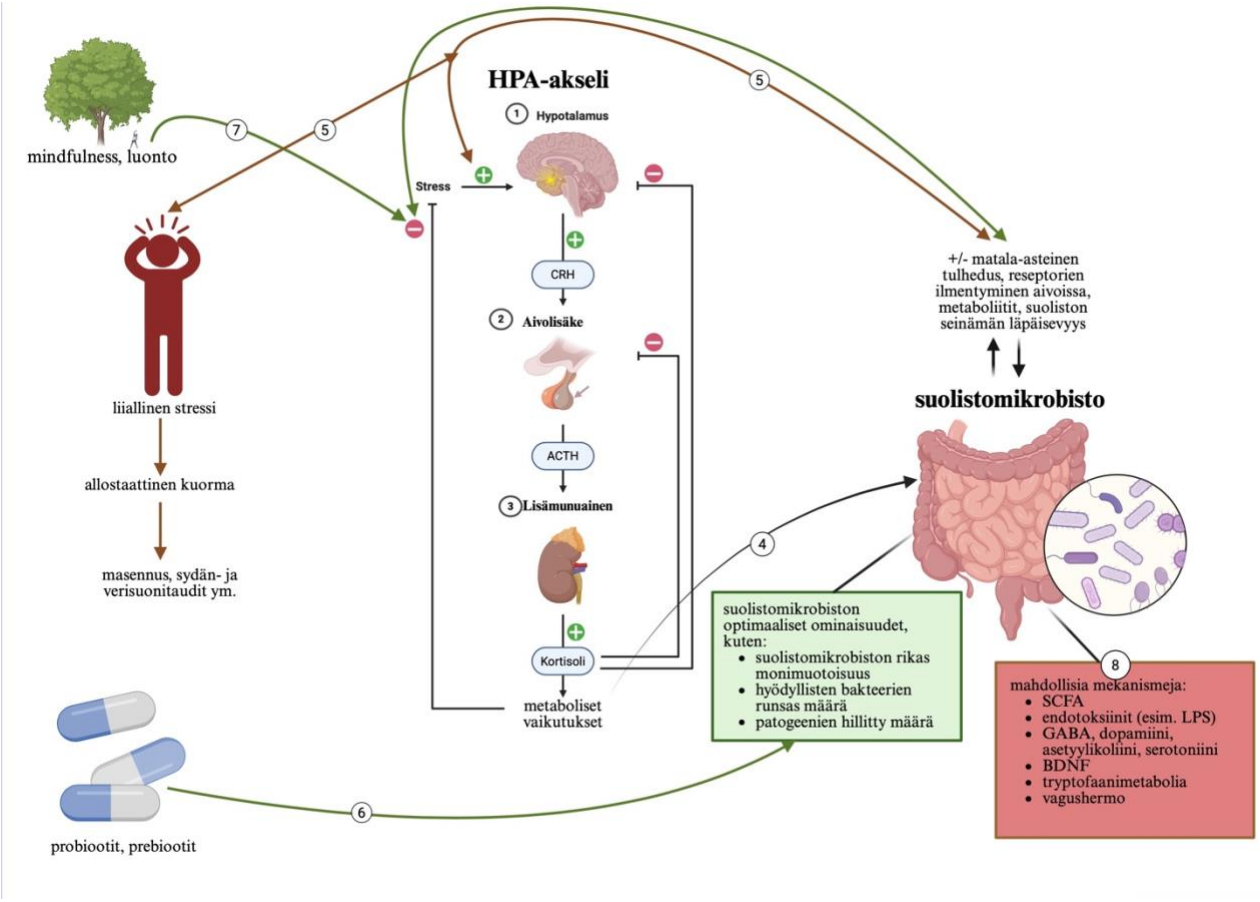
Stressin ja suolistomikrobiston välisen yhteyden tutkiminen on herättänyt kasvavaa tieteellistä kiinnostusta, sillä molempien sekä yhdessä että erikseen tiedetään vaikuttavan keskeisesti yksilön hyvinvointiin. Aihetta pidetään merkityksellisenä erityisesti sen kaksisuuntaisen luonteen vuoksi: mikrobiston tila voi vaikuttaa stressin kokemiseen ja säätelyyn HPA-akselin kautta ja toisaalta psykologinen stressi voi muovata suolistomikrobiston koostumusta. Aihetta käsittelevien tutkimusten kuin myös tämän kirjallisuuskatsauksen motiivina on paitsi lisätä ymmärrystä näiden järjestelmien fysiologisesta vuorovaikutuksesta, myös selvittää, voisiko tätä yhteyttä hyödyntää ennaltaehkäisevänä tai hoitavana keinona psyykkisen kuormituksen hallinnassa. Vaikka alustavat löydökset ovat lupaavia, tutkimuskenttä on vielä suhteellisen nuori, ja mekanismit sekä yksilölliset erot kaipaavat tarkempaa selvitystä ennen kuin tutkimusten havaintoja voidaan hyödyntää kliinisesti.

5.1 Alkuperäistutkimusten päähavainnot

Alkuperäistutkimukset osoittavat, että stressin ja suolistomikrobiston välinen yhteys alkaa muodostua jo varhaisessa kehitysvaiheessa, jopa ennen syntymää. Äidin kokema stressi ja perinataalinen haavoittuvuus liittyivät sekä äidin että vauvan mikrobiston vähemmän suotuisiin koostumuksiin ja häiriintyneeseen HPA-akselin säätelyyn. (Rosin ym. 2021, Jahnke ym. 2021.) Positiiviset varhaiset vuorovaikutukset, kuten ihokontakti, tukivat hyödyllisten bakteerien lisääntymistä ja mikrobiston vakautta, mikä viittaa siihen, että varhaiset vuorovaikutukset voivat muokata edullisesti mikrobiston koostumusta ja edelleen mahdollisesti vahvistaa stressinsäätelyjärjestelmiä (Eckermann ym. 2024).

Probiootti- ja prebiootti -interventioissa tutkittiin, miten pro- ja prebiootit vaikuttavat suolistomikrobiston koostumukseen, stressioireisiin ja unenlaatuun (Schaafsma ym. 2021, Li ym. 2024, Kim ym. 2021, Nishida ym. 2019, Bloemendaal ym. 2021, Li ym. 2024, Berding ym. 2023, Jackson ym. 2023, Casertano ym. 2024). Tietyt probioottikannat, kuten *Lactobacillus gasseri* ja *Lacticaseibacillus paracasei*, ylläpitivät mikrobiston tasapainoa ja vähensivät stressiin liittyviä oireita, vaikkakin vaikutukset kortisolitasoihin vaihtelivat (Nishida ym. 2019, Li ym. 2024). Prebiootit puolestaan lisäsivät bifidobakteerien määrää ja paransivat mielialaa sekä unta (Schaafsma ym. 2021, Jackson ym. 2023). Lisäksi mikrobiston vakauden lisääntyminen liitettiin stressin vähenemiseen (Berding ym. 2023).

Mindfulness-interventiot vähensivät koettua stressiä ja muovasivat suolistomikrobiston monimuotoisuutta sekä metaboliittiprofiileja (Yu ym. 2024, Raman ym. 2023). Muiden elämäntapainterventioiden, kuten saksanpähkinöiden käytön ja luonnonläheisen varhaiskasvatusympäristön, havaittiin tukevan mikrobiston monimuotoisuutta, joka oli yhteydessä stressin haitallisten vaikutusten vähentymiseen. Luonnonläheinen varhaiskasvatusympäristö myös madalsi kortisolitasoja, mutta samaa ei todettu saksanpähkinöiden osalta (Herselman ym. 2022, Shibata ym. 2025).



Kuva 1. Karkea havainnollistava kuva suolistomikrobiston ja HPA-akselin välisistä yhteyksistä. HPA-akseli: 1) stressiärsyke saa hypotalamuksen erittämään CRH (kortikotropiinia vapauttava hormonia), 2) joka saa aivolisäkkeen erittämään ACTH (kortikotropiinia). ACTH stimuloi 3) kortisolin tuottoa lisämunuaisesta, mikä voi muun muassa lisätä 4) suoliston seinämän läpäisevyyttä ja näin mikrobiston haitalliset hajoamistuotteet, kuten LPS, pääsevät helpommin verenkiertoon, mikä lisää matala-asteista tulehdusta, jolla on puolestaan arvioitu olevan HPA-akselia stimuloiva vaikutus. Stressiin suolistomikrobiston välityksellä vaikuttavia tekijöitä: 5) Epätasapainoinen suolistomikrobisto voi lisätä stressiä ja täten allostaattista kuormaa. 6) Probioottien ja prebioottien on osoitettu edistävän suolistomikrobiston optimaalista koostumusta ja toimintaa, mikä voi välillisesti lieventää koettua stressiä. 7) Mindfulness-harjoittelulla ja luonnolla on todettu olevan stressiä vähentäviä vaikutuksia, jotka ulottuvat suolistomikrobiston koostumukseen, joka tukee edelleen suolistomikrobiston hyvinvointia muun muassa lyhytketjuisten rasvahappojen kautta. 8) Todennäköiset mekanismit, joilla mikrobisto muokkaa stressiä liittyvät mm. mikrobien tuottamiin aineenvaihduntatekijöihin. Toisin sanoen kaikki kuvan osa-alueet vaikuttavat jotakin reittiä toinen toisiinsa. Kuva luotu käyttäen BioRender.com.

5.2 Kortisolireaktiivisuus

Rosin ym. (2021) tutkivat vauvojen suolistomikrobiston koostumuksen yhteyttä kehon kortisolireaktiivisuuteen ja totesivat, että alfa-diversiteetti korreloi positiivisesti syljen kortisolireaktiivisuuden kanssa. Havaittu positiivinen korrelaatio tarkoittaa sitä että, mitä korkeampi alfa-diversiteetti, sitä enemmän keho tuotti kortisolia stressitilanteessa. Korkea alfa-diversiteetti viittaa monipuoliseen suolistomikrobistoon, mikä on yleisesti terveyden kannalta hyvä merkki, koska se liittyy muun muassa parempaan vastustuskykyyn ja aineenvaihduntaan. (Van Hul ym. 2024) Kortisolin nousu stressin myötä on normaali ja tarpeellinen reaktio, mikä auttaa kehoa selviytymään uhasta. Jos kuitenkin kortisolireaktiot ovat yliaktiivisia ja jatkuvasti korkeita, se voi pitkällä aikavälillä olla haitallista ja aiheuttaa esimerkiksi ahdistusta, unihäiriöitä ja korkeaa verenpainetta. (Flandreau ym. 2012.) Rosin ym. (2021) tutkimuksessa kortisolireaktio oli, vastoin heidän hypoteesiaan, voimakkaampi heillä, joilla oli korkeampi alfa-diversiteetti, huomioimatta kuitenkaan reaktion vahvuutta**.**

5.3 Mahdolliset mekanismit

Stressin ja suolistomikrobiston välisten yhteyksien tarkat mekanismit ovat edelleen suurelta osin tuntemattomia tai perustuvat vasta alustaviin hypoteeseihin (Kuva 1). Joitakin näistä mekanismeista on kuitenkin tutkittu laajemmin eläinmalleissa, ja osin näitä havaintoja on pyritty soveltamaan myös ihmistutkimuksiin. On kuitenkin tärkeää huomioida, että vaikka eläinkokeissa on saatu lupaavia tuloksia, niiden yleistettävyys ihmiseen edellyttää laajempia ja tarkempia tutkimuksia ihmisillä, sillä suolistomikrobiston koostumus ja toiminta eroavat merkittävästi lajien välillä. (Rusch ym. 2023.) Suolistomikrobisto ja keskushermosto viestivät keskenään useiden rinnakkaisten reittien kautta, joihin kuuluvat muun muassa immuunijärjestelmä, tryptofaaniaineenvaihdunta, vagushermo sekä enteerinen hermosto. Tähän vuorovaikutukseen osallistuvat myös useat mikrobien metaboliatuotteet, kuten lyhytketjuiset rasvahapot, haaraketjuiset aminohapot ja peptidoglykaanit. (Cryan ym. 2019.)

Eräs mekanismi, jonka kautta suolistossa elävien bakteerilajien on epäilty lisäävän stressiä, on bakteerien aiheuttama matala-asteinen tulehdus. Toisaalta stressin on havaittu lisäävän matala-asteista tulehdusta ja muokkaavan suolistomikrobistoa, joten noidankehä on valmis (Kuva 1). Matala-asteinen tulehdus aiheutuu muun muassa gramnegatiivisten bakteerien, kuten *Escherichia*, *Shigella*, *Proteus* ja *Klebsiella*, hajotessa vapautuvan lipopolysakkaridin (LPS) välityksellä. LPS on bakteerien solukalvon rakenneosa, joka toimii endotoksiinina. (Karl ym. 2018, Peirce ja Alviña 2019.) Psykologinen stressi voi lisätä suoliston läpäisevyyttä ja mahdollistaa näin suuremman LPS määrän pääsyn verenkiertoon käynnistämään immuunivasteen. Perifeerinen tulehdus saattaa levitä

keskushermostoon (CNS), missä se voi vaikuttaa psykologiseen hyvinvointiin ja HPA-akselin säätelyyn edistämällä neurotoksiinien synteesiä ja häiritsemällä välittäjäaineiden normaalia toimintaa. (Peirce ja Alviña 2019.) Vastakkaisesti lyhytketjuisten rasvahappojen, kuten butyraatin, on havaittu vähentävän tulehdusta ja oksidatiivista stressiä. Lyhytketjuisia rasvahappoja tuottavat suolistossa muun muassa bakteerisuvut *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Eubacterium*, *Roseburia* ja *Faecalibacterium.* (Karl ym. 2018.) Näitä tarkemmat mekanismit, joilla tulehdus vaikuttaa stressiin ja päinvastoin, ovat vielä varsin epäselviä.

Suolistomikrobisto tuottaa välittäjäaineita, kuten GABAa, dopamiinia, asetyylikoliinia, serotoniinia, sekä neurotrofisia tekijöitä, kuten BDNF, jotka vaikuttavat kognitioon ja stressikokemukseen joko suoraan tai välillisesti (Kim ym. 2021). GABA on keskushermoston tärkein estävä välittäjäaine (Petroff 2002). BDNF on yksi neurotrofiineista, jolla on tärkeä rooli glutamatergisten ja GABAergisten synapsien kasvussa, kehityksessä ja plastisuudessa sekä hermosolujen erilaistumisen säätelyssä (Colucci-D'Amato ym. 2020). Kim ym. (2021) tutkivat *Bifidobacterium bifidum* BGN4 ja *Bifidobacterium longum* BORI -probioottien vaikutusta kognitiiviseen toimintaan, mielialaan sekä suolistomikrobiston koostumukseen iäkkäillä ihmisillä. Tutkimuksessa havaittiin, että probiootit lisäsivät merkitsevästi seerumin BDNF-pitoisuutta. Kim ym. (2021) esittävät, että probioottien avulla lievittynyt suoliston matala-asteinen tulehdus saattaa tukea psyykkistä hyvinvointia BDNF-välitteisen signaloinnin kautta. Tämänkin yhteyden tarkemmat fysiologiset mekanismit ovat kuitenkin toistaiseksi epäselviä.

Gamma-aminovoihapon rooli tuli esille muutamassa katsauksen alkuperäistutkimuksessa (Li ym. 2024, Casertano ym. 2024). Jyrsijöillä tehdyssä tutkimuksessa probioottien käyttö vaikutti GABA-reseptoreihin aivoissa ja vähensi stressin aiheuttamia ahdistus- ja masennusoireita (Bravo ym. 2011). GABA:n toimintaan liittyy keskeisesti myös kymmenes aivohermo eli vagushermo. Vagushermo toimii välttämättömänä viestiväylänä, jonka kautta suolistobakteerit, kuten *Lactobacillus rhamnosus* (JB-1), voivat vaikuttaa GABA-reseptorien ilmentymiseen aivoissa ja siten säädellä stressiin ja tunteisiin liittyvää käyttäytymistä. Toisaalta Vagus-hermon ja enteerisen hermoston kautta välittyvät stressireaktiot muuttavat suoliston liikkuvuutta ja ruoansulatusta, mikä vaikuttaa mikrobistoon muun muassa muuttamalla ravinteiden saatavuutta ja mekaanisia olosuhteita suolistossa (Karl ym. 2018).

Tryptofaanin roolia stressireaktioiden välittäjänä korostettiin osassa alkuperäistutkimuksista (Berding ym. 2023, Van Hul ym. 2024). Tutkimukset viittaavat siihen, että tryptofaani ja sen aineenvaihduntatuotteet ovat keskeisessä asemassa suolistomikrobiston ja aivojen välisessä

vuorovaikutuksessa (Gao ym. 2020). Tryptofaani toimii paitsi proteiinien rakennusaineena, myös lähtöaineena serotoniinin ja kynnureniinien kaltaisille bioaktiivisille yhdisteille. 90% elimistön serotoniinista tuotetaan suolistossa enterochromaffiinisoluissa, kun taas kynnureniinireitti on tärkein tryptofaanin hajotuspolku, erityisesti maksan sekä IDO (indoleamine-2,3-dioxygenase) ja TDO (tryptophan 2,3-dioxygenase) -entsyymien kautta. Kynnureniinijohdannaiset, kuten neuroprotektiivinen KYNA ja neurotoksinen QUIN, voivat ylittää veri-aivoesteen ja osallistua aivojen toiminnan säätelyyn. Stressi ja tulehdukselliset ärsykkeet, kuten kortisoli ja sytokiinit, voivat lisätä TDO- ja IDO-aktiivisuutta, mikä siirtää tryptofaanin metaboliaa serotoniinisynteesistä kynnureniinireitille ja näin vaikuttaa mielialaan ja käyttäytymiseen. Tietyt bakteerit voivat muuntaa tryptofaania serotoniiniksi, tryptamiiniksi tai indolijohdannaisiksi, jotka voivat vaikuttaa suolen ja keskushermoston toimintaan. Myös mikrobien aineenvaihduntatuotteet, kuten SCFA:t, säätelevät IDO-aktiivisuutta ja näin kynnureniinireitin toimintaa. Suolistomikrobiston dysbioosi on yhdistetty muun muassa ahdistukseen, masennukseen ja ärtyvän suolen oireyhtymään, todennäköisesti juuri tryptofaanimetabolian häiriöiden kautta. Kuten myös katsauksen alkuperäistutkimuksista Berding ym. 2023 ja Van Hul ym. 2024 totesivat, suolistomikrobiston muokkaaminen esimerkiksi probiooteilla voi tarjota mahdollisuuden vaikuttaa aivojen toimintaan ja koettuun stressiin tryptofaanin aineenvaihdunnan säätelyn kautta. (Gao ym. 2020.)

Yksilön ruokavaliolla on merkittävä vaikutus suolistomikrobiston koostumukseen ja seinämän läpäisevyyteen. Muun muassa LPS:ää sisältävien bakteerien määrää ja seinämän läpäisevyyttä lisäämällä, ruokavalio vaikuttaa matala-asteiseen tulehdukseen ja tätä kautta koettuun stressiin. (Karl ym. 2018.) Samanlaisia mekanismeja on myös pro- ja prebiooteilla (Peirce ja Alviña 2019), ja voidaankin olettaa että yksi keino, joilla pro- ja prebiootit vaikuttavat stressiin, on matala-asteisen tulehduksen hillitseminen.

Useissa tämän katsauksen alkuperäistutkimuksissa todettiin stressin vaikuttavan suolistomikrobiston koostumukseen, etenkin alfa- ja beta-diversiteettiin. Delgadillo ym. (2025) tutkivat stressin ja suolistomikrobiston yhteyttä ja havaitsivat molemmissa rinnakkaisissa tutkimuksissaan ryhmien välillä merkittäviä eroja beta-diversiteetissä. He epäilivät tämän taustalla olevan sen, että stressaavat tapahtumat voivat muuttaa ja uudelleen järjestää suolistossa eläviä bakteeripopulaatioita, koska stressihormonit, kuten adrenaliini ja noradrenaliini, vaikuttavat mikrobien kasvuun ja kolonisaatioon (Delgadillo ym. 2025). Tätä tarkemmista kokonaiskoostumukseen liittyvistä mekanismeista ei löytynyt vielä tutkimustietoa.

Mekanismit, joilla suolistomikrobisto vaikuttavat stressiin ja päinvastoin, ovat monisyisiä, mikä tekee niiden huomioimisesta haastavaa yhden tutkimuksen puitteissa. Koska mekanismit ovat toistaiseksi myös varsin epäselviä, on haasteellista määrittää, mitä tekijöitä tutkimuksessa olisi syytä mitata, jotta stressin ja suolistomikrobiston yhteydet saataisiin optimaalisesti näkyviin. Tämä vaikeuttaa tutkimusten ja interventioiden suunnittelua. Stressin on kiistatta havaittu vaikuttavan suolistomikrobiston koostumukseen monilla mekanismeilla ja toisaalta suolistomikrobiston koostumuksen havaittu vaikuttavan koettuun stressiin. Kaikkia mieleeni tulevia näkökulmia ei edes vaikuttanut vielä tutkittaneen. Stressaava elämäntilanne esimerkiksi saattaa vaikuttaa ruokavaliovalintoihin ja sitä kautta suolistomikrobistoon, mutta tästä en toistaiseksi löytänyt tutkimuksia.

5.4 IBS

Tämä kirjallisuuskatsaus käsitteli vain terveillä ihmisillä tehtyjä tutkimuksia, mutta raja terveen suoliston ja ärtyvän suolen oireyhtymän (IBS) välillä on hyvin häilyvä. IBS on krooninen, jatkuva tai ajoittain oireileva toiminnallinen gastrointestinaalinen häiriö, jonka on arvioitu esiintyvän noin 3,8-12%:lla maailman väestöstä (Bertin ym. 2024). Oireyhtymän keskeisiä piirteitä ovat vatsakipu tai -epämukavuus, jotka liittyvät ulosteen koostumuksen tai ulostuskertojen muutoksiin ilman merkittäviä rakenteellisia poikkeavuuksia. IBS:n patofysiologiaa ei toistaiseksi tunneta riittävän tarkasti, mutta sen taustalla arvioidaan olevan monimutkaisia vuorovaikutuksia immuunijärjestelmän, hormonien ja hermoston välillä. Viimeisen vuosikymmenen tutkimusten perusteella IBS:n syntyyn voivat vaikuttaa useat tekijät, kuten psykologinen stressi, suolistomikrobiston koostumuksen muutokset tai bakteerien liikakasvu, suoliston immuunijärjestelmän häiriöt ja/tai tulehdus, ruoka-aineallergiat, suolistoinfektiot, geneettiset tekijät sekä varhaiset elämänkokemukset. (Qin ym. 2014.)

IBS:n tutkimus on edistynyt merkittävästi, ja huomiota on alettu kiinnittää erityisesti suoli-aivoaksein, suolistomikrobiston ja tulehdusreaktioiden monimutkaisiin vuorovaikutuksiin. Integroitu lähestymistapa, jossa yhdistetään mikrobiston modulointi, stressinhallinta ja immuunijärjestelmän säätely, näyttäytyy yhä keskeisempänä keinona ärtyvän suolen oireyhtymän hallinnassa. (Kirkik ja Kalkanli Tas 2024.)

5.5 Miten löydöksiä voidaan hyödyntää kliinisesti?

Vaikka alkuperäistutkimukset tarjoavat lupaavia havaintoja suolistomikrobiston ja stressin välisistä yhteyksistä sekä interventioiden mahdollisista hyödyistä psykologisen hyvinvoinnin tukemisessa, vahvojen johtopäätösten tekeminen on toistaiseksi mahdotonta ja siten havaintoja ei voida vielä

hyödyntää kliinisesti. Alkuperäistutkimusteni otoskoot vaihtelivat 27–288 osallistujan välillä. Nämä hyvin pienet otokset rajoittavat tulosten yleistettävyyttä sekä tilastollista voimaa. Lisäksi interventioiden laajuus, kesto ja menetelmät vaihtelivat, mikä vaikeuttaa suoria vertailuja ja vahvojen johtopäätösten tekemistä.

Lukuisissa tutkimuksissa on raportoitu probioottien lieventävän stressioireita, parantavan unen laatua ja/tai muokkaavan suolistomikrobiston koostumusta suotuisammaksi, mutta varsinainen mekanismien ymmärrys on vielä puutteellista. Muun muassa tämän vuoksi probiootit eivät ole vielä saaneet virallista lupaa terveysväittämiin stressin tai psyykkisen hyvinvoinnin tukemisessa. (Sanders ym. 2018.) Tämä korostaa tarvetta laajemmille, kontrolloiduille ja pitkittäistutkimuksille, jotka selvittäisivät vaikutusten kestävyyttä ja kliinistä merkittävyyttä.

Myös mindfulness- ja muut elämäntapainterventiot näyttävät vaikuttavan myönteisesti suolistomikrobiston koostumukseen ja stressivasteisiin, mutta näiden interventioiden vaikutuksia on tutkittu vielä probioottejakin rajoitetummin. Havainnointitutkimukset osoittavat mielenkiintoisia yhteyksiä varhaislapsuuden stressin ja mikrobiston kehityksen välillä, mikä avaa uusia mahdollisuuksia ennaltaehkäisevään työhön, mutta toistaiseksi kliinisiä suosituksia näidenkään perusteella ei voida antaa.

Johtopäätöksenä voidaan todeta, että probioottien, prebioottien ja muiden elämäntapainterventioiden potentiaali stressin ja psyykkisen hyvinvoinnin tukemisessa on lupaava, mutta vielä varsin alustava. Tämän tutkimuskentän kehittyminen vaatii selvästi laajempia ja metodologisesti yhtenäisempiä tutkimuksia, joiden avulla voidaan tarkentaa suosituksia ja mahdollisesti vahvistaa terveysväittämiä.

5.6 Tämänhetkiset stressinhallintamenetelmät?

Käypä Hoidon mukaan tehokkain akuutin stressireaktion ja -häiriön pitkäaikaishoito muodostuu usein psykoterapian ja lääkehoidon yhdistelmästä. Lääkehoito on vaihtoehto silloin, kun psykoterapia ei sovellu tai ei tuota riittävää vastetta, ja se räätälöidään potilaan kokonaistilanteen mukaan. Yhdistelmää voidaan täydentää esimerkiksi liikunnalla, mindfulness-harjoituksilla ja joogalla. (Traumaperäinen stressihäiriö. Käypä Hoito. https://www.kaypahoito.fi/hoi50080.) Katsauksen stressinhallintainterventioista Käypä Hoidossa mainitaan mindfulness, mutta ruokavalion tai suoliston hyvinvoinnin roolia ei oteta esille lainkaan. Tulevaisuudessa stressin hoito voi suolistomikrobiston roolin paremman ymmärryksen myötä kehittyä entistä kokonaisvaltaisemmaksi. Mikrobiston tasapainottamiseen tähtäävät interventiot, kuten probiootti- ja prebioottivalmisteet, muu

ruokavalion säätely sekä esimerkiksi ulosteensiirrot (Margolis ym. 2021), voisivat tulevaisuudessa täydentää psykologisia ja lääketieteellisiä hoitomuotoja.

5.7 Katsauksen alkuperäistutkimusten rajoitteet

Useissa tarkastelluissa alkuperäistutkimuksissa esiintyi rajoitteita, jotka heikentävät löydösten yleistettävyyttä tai tulkintaa. Merkittäväksi haasteeksi nousi toistuvasti pieni otoskoko, joka rajoittaa tilastollista voimaa ja lisää tulosten sattumanvaraisuuden riskiä (Rosin ym. 2021, Jahnke ym. 2021, Berding ym. 2023). Pieni osallistujamäärä heikentää erityisesti fysiologisten muutosten havaitsemista ja voi tehdä löydöksistä luonteeltaan alustavia (Berding ym. 2023).

Stressin mittaamiseen ja kontrollointiin liittyi epävarmuuksia. Muun muassa Rosin ym. (2021) huomauttivat, ettei käytetty fyysinen stressitekijä (kantapääpisto) välttämättä ollut riittävä altistus mikrobiomimuutosten havaitsemiseksi, kun taas Li ym. (2024) totesivat, ettei osallistujien kokema akateeminen stressi ollut yhtenäisesti määritelty. Bloemendaal ym. (2021) puolestaan korostivat, että stressin ja unen laadun arvio perustui itsearviointiin, mikä saattaa johtaa mittausvirheisiin.

On valitettavaa, ettei kaikissa tutkimuksissa otettu riittävästi huomioon ruokavalion roolia sen ollessa yksi oleellisimmista suolistomikrobistoon vaikuttavista tekijöistä (Berding ym. 2021), ja voi siten olla myös yksi oleellinen tekijä mikrobiston ja stressi välisessä yhteydessä. Useissa tutkimuksissa, kuten Raman ym. (2023), Nishida ym. (2019) ja Jackson ym. (2023), ei tutkijoiden mukaan kerätty riittäviä tietoja osallistujien ruokavaliosta tai sen muutoksista intervention aikana, mikä vaikeuttaa löydösten tulkintaa suolistomikrobiston ja aineenvaihduntatuotteiden, kuten lyhytketjuisten rasvahappojen, osalta. Lisäksi useissa tutkimuksissa, esimerkiksi Berding ym. 2023, käytetyt ruokavalion mittausmenetelmät olivat alttiita virheille ja vinoumille. Kahdeksassa tutkimuksessa kuudestatoista ei otettu lainkaan huomioon antibioottien käyttöä tai siitä raportoitiin puutteellisesti.

Biologisen materiaalin keräämiseen liittyvät käytännön haasteet ja puutteet rajoittivat havaintojen tarkkuutta. Esimerkiksi Shibata ym. (2025) ja Yu ym. (2024) raportoivat näytteenottomenetelmien, kuten sylki- ja ulostenäytteet, ajoituksen, standardoinnin ja mahdollisen kontaminaation ongelmista. Jackson ym. (2023) painottivat myös sitä, että korrelaatioiden ja kausaalisuuden välinen ero tulisi ottaa vakavasti huomioon tuloksia tulkittaessa.

Terveystaustaan liittyvät muuttujat jäivät useissa tutkimuksissa vaille riittävää kontrollia. Esimerkiksi äidin mikrobiomia tai ravitsemusta ei mitattu tutkimuksissa, joissa imeväisten mikrobiomi oli keskiössä (Jahnke ym. 2021, Yu ym. 2024). Lisäksi esimerkiksi Shibata ym. (2025) ja Raman ym.

(2023) eivät kontrolloineet kotialueen olosuhteita, osallistujien aikaisempia lääkityksiä tai elämäntapatekijöitä omasta mielestään tarpeeksi.

Lyhyet interventio- ja seuranta-ajat olivat niin ikään yleinen rajoite, mikä saattoi estää pitkäaikaisten vaikutusten havaitsemisen (Berding ym. 2023, Shibata ym. 2025). Tämän lisäksi interventioiden jälkeisten muutosten tutkimatta jättäminen rajoitti mekanismien tarkempaa arviointia (Raman ym. 2023).

Useissa tarkastelluissa tutkimuksissa helppolukuisuus ja rakenteellinen selkeys, etenkin näin noviisin näkökulmasta, olivat puutteellisia, mikä vaikeutti keskeisten metodologisten tietojen, kuten koehenkilöiden taustan ja mittausmenetelmien, tarkastelua. Tiedot esitettiin usein hajanaisesti ja oletettiin lukijan omaavan merkittävää asiantuntemusta aiheesta valmiiksi, mikä näin edellytti varsin mittavaa taustatyötä, jotta esille nousseita havaintoja pystyi ymmärtämään ja suhteuttamaan kirjallisuuskatsauksen tavoitteisiin. Nämä seikat alleviivaavat selkeän ja systemaattisen raportoinnin merkitystä.

Kaiken kaikkiaan, vaikka tutkimukset osoittavat kiinnostavia yhteyksiä suolistomikrobiston ja stressin välillä, niiden rajoitteet korostavat lisätutkimuksen tarvetta suuremmilla ja tarkemmin kontrolloiduilla aineistoilla. Tällöin tulosten luotettavuus ja sovellettavuus käytännön terveydenhuoltoon voisivat parantua merkittävästi.

5.8 Mitä pitäisi tutkia seuraavaksi?

Tarkastellut alkuperäistutkimukset nostavat esiin useita lupaavia havaintoja suolistomikrobiston ja stressin välisistä yhteyksistä, mutta samalla ne paljastavat aukkoja nykyisessä tutkimustiedossa. Probioottien ja prebioottien vaikutuksista psyykkiseen hyvinvointiin on tehty potentiaalisia havaintoja, mutta niiden pitkäaikaisvaikutuksia, optimaalisia annostuksia ja bakteerikantojen spesifisiä vaikutusmekanismeja tulisi tutkia kontrolloiduissa ja toistettavissa tutkimusasetelmissa. Esimerkiksi yksittäisten kantojen, kuten *L. gasseri* tai *L. paracasei* vaikutukset kortisolitasoihin vaihtelivat eri tutkimuksissa, mikä viittaa siihen, että tulosten toistettavuus ja biologinen merkitys on vielä epävarmaa.

Lisäksi tarvitaan enemmän tietoa stressin ja mikrobiston vuorovaikutusta säätelevistä fysiologisista mekanismeista ihmisillä. Vaikka eläinkokeet ovat tuottaneet merkittävää tietoa vagushermoston, GABA:n, tryptofaanimetabolian ja lyhytketjuisten rasvahappojen roolista, näiden reittien toiminta

ihmisillä on vasta alustavasti osoitettu. Myös matala-asteisen tulehduksen ja endotoksiinien vaikutukset olisi syytä selvittää tarkemmin ihmistutkimuksissa.

Tulevaisuudessa tarvitaan siis laajoja, pitkäkestoisia ja metodologisesti yhtenäisiä tutkimuksia, joissa kontrolloidaan kattavasti stressitekijöitä, ravitsemusta, ympäristötekijöitä ja osallistujien terveystaustaa. Tämä mahdollistaisi luotettavampien johtopäätösten tekemisen ja loisi perustaa suolistomikrobistoon kohdistuvien hoitojen hyödyntämiselle psyykkisen hyvinvoinnin tukemisessa.

6 LÄHTEET

1. Allen, J.M., Mailing, L.J., Niemiro, G.M., Moore, R., Cook, M.D., White, B.A., Holscher, H.D. & Woods, J.A. 2018. Exercise alters gut microbiota composition and function in lean and obese humans. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 50(4), pp.747–757. https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001495
2. Balasamy, S., Atchudan, R., Arya, S., Gunasekaran, B.M., Nesakumar, N. & Sundramoorthy, A.K., 2024. Cortisol: Biosensing and detection strategies. *Clinica Chimica Acta*, 562, p.119888. https://doi.org/10.1016/j.cca.2024.119888
3. Belizário J. E.Napolitano M. 2015. Human microbiomes and their roles in dysbiosis, common diseases, and novel therapeutic approaches. *Front*. Microbiol.6:1050. doi:10.3389/fmicb.2015.01050
4. Berding, K., Bastiaanssen, T.F.S., Moloney, G.M., Boscaini, S., Strain, C.R., Anesi, A., Long-Smith, C., Mattivi, F., Stanton, C., Clarke, G., Dinan, T.G. & Cryan, J.F. 2023. Feed your microbes to deal with stress: a psychobiotic diet impacts microbial stability and perceived stress in a healthy adult population, *Molecular Psychiatry*, 28(2), pp. 601–610. doi: 10.1038/s41380-022-01817-y
5. Berding, K., Vlckova, K., Marx, W., Schellekens, H., Stanton, C., Clarke, G., Jacka, F., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. 2021. Diet and the Microbiota-Gut-Brain Axis: Sowing the Seeds of Good Mental Health. *Advances in nutrition (Bethesda, Md.)*, *12*(4), 1239–1285. https://doi.org/10.1093/advances/nmaa181
6. Bertin, L., Zanconato, M., Crepaldi, M., Marasco, G., Cremon, C., Barbara, G., Barberio, B., Zingone, F., & Savarino, E. V. 2024. The Role of the FODMAP Diet in IBS. *Nutrients*, *16*(3), 370. https://doi.org/10.3390/nu16030370
7. Bloemendaal, M., Szopinska-Tokov, J., Belzer, C., Boverhoff, D., Papalini, S., Michels, F., van Hemert, S., Arias Vasquez, A. & Aarts, E., 2021. Probiotics-induced changes in gut microbial composition and its effects on cognitive performance after stress: exploratory analyses. *Translational Psychiatry*, 11(1), p.300. https://doi.org/10.1038/s41398-021-01404-9
8. Bonfili, L., Cecarini, V., Berardi, S., Scarpona, S., Suchodolski, J.S., Nasuti, C. et al., 2017. Microbiota modulation counteracts Alzheimer's disease progression influencing neuronal proteolysis and gut hormones plasma levels. *Scientific Reports*, 7(1), pp.1–21. https://doi.org/10.1038/s41598-017-03080-9
9. Bradley, E. & Haran, J. 2024. The human gut microbiome and aging. *Gut Microbes*, 16(1), 2359677. https://doi.org/10.1080/19490976.2024.2359677
10. Bravo, J. A., Forsythe, P., Chew, M. V., Escaravage, E., Savignac, H. M., Dinan, T. G., Bienenstock, J., & Cryan, J. F. (2011). Ingestion of Lactobacillus strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *108*(38), 16050–16055. https://doi.org/10.1073/pnas.1102999108
11. Brignardello, J., Fountana, S., Posma, J.M., Chambers, E.S., Nicholson, J.K., Wist, J., Frost, G., Garcia-Perez, I. & Holmes, E., 2022. Characterization of diet-dependent temporal changes in circulating short-chain fatty acid concentrations: A randomized crossover dietary trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 116(5), pp.1368–1378. Available at: https://doi.org/10.1093/ajcn/nqab211
12. Casertano, M., Dekker, M., Valentino, V., De Filippis, F., Fogliano, V. & Ercolini, D., 2024. Gaba-producing lactobacilli boost cognitive reactivity to negative mood without improving

cognitive performance: A human double-blind placebo-controlled cross-over study. *Brain, Behavior, and Immunity*, 122, pp.256–265. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2024.08.029

13. Colucci-D'Amato, L., Speranza, L., & Volpicelli, F. (2020). Neurotrophic Factor BDNF, Physiological Functions and Therapeutic Potential in Depression, Neurodegeneration and Brain Cancer. *International journal of molecular sciences*, *21*(20), 7777. https://doi.org/10.3390/ijms21207777

14. Cremon, C., Barbaro, M.R., Ventura, M. & Barbara, G., 2018. Pre- and probiotic overview. *Current Opinion in Pharmacology*, 43, pp.87–92. doi:10.1016/j.coph.2018.08.010

15. Cryan, J.F. & Dinan, T.G., 2012. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nature Reviews Neuroscience*, 13(10), pp.701–712. https://doi.org/10.1038/nrn3346

16. Cryan, J. F., O'Riordan, K. J., Cowan, C. S. M., Sandhu, K. V., Bastiaanssen, T. F. S., Boehme, M., Codagnone, M. G., Cussotto, S., Fulling, C., Golubeva, A. V., Guzzetta, K. E., Jaggar, M., Long-Smith, C. M., Lyte, J. M., Martin, J. A., Molinero-Perez, A., Moloney, G., Morelli, E., Morillas, E., O'Connor, R., … Dinan, T. G. 2019. The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiological reviews*, *99*(4), 1877–2013. https://doi.org/10.1152/physrev.00018.2018

17. Dalile, B., Van Oudenhove, L., Vervliet, B. & Verbeke, K., 2019. The role of short-chain fatty acids in microbiota–gut–brain communication. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 16(8), pp.461–478. https://doi.org/10.1038/s41575-019-0157-3

18. Delgadillo, D. R., Borelli, J. L., Mayer, E. A., Labus, J. S., Cross, M. P., & Pressman, S. D. 2025. Biological, environmental, and psychological stress and the human gut microbiome in healthy adults. *Scientific reports*, *15*(1), 362. https://doi.org/10.1038/s41598-024-77473-9

19. Duodecim. (2025). *Traumaperäinen stressihäiriö (PTSD)*. Käypä hoito -suositus. Saatavilla: https://www.kaypahoito.fi/hoi50080 (viitattu 12.6.2025)

20. Eckermann, H.A., Meijer, J., Cooijmans, K., Lahti, L. & de Weerth, C. 2024 Daily skin-to-skin contact alters microbiota development in healthy full-term infants, *Gut Microbes*, 16(1), p. 2295403. doi: 10.1080/19490976.2023.2295403

21. Epel, E.S., Crosswell, A.D., Mayer, S.E., Prather, A.A., Slavich, G.M., Puterman, E. & Mendes, W.B. 2018. More than a feeling: A unified view of stress measurement for population science. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 49, pp. 146–169. https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2018.03.001

22. Flandreau, E.I., Ressler, K.J., Owens, M.J. & Nemeroff, C.B., 2012. Chronic overexpression of corticotropin-releasing factor from the central amygdala produces HPA axis hyperactivity and behavioral anxiety associated with gene-expression changes in the hippocampus and paraventricular nucleus of the hypothalamus. *Psychoneuroendocrinology*, 37(1), pp.27–38. https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2011.04.014

23. Gao, K., Mu, C. L., Farzi, A., & Zhu, W. Y. 2020. Tryptophan Metabolism: A Link Between the Gut Microbiota and Brain. *Advances in nutrition (Bethesda, Md.)*, *11*(3), 709–723. https://doi.org/10.1093/advances/nmz127

24. Góralczyk-Bińkowska, A., Szmajda-Krygier, D. & Kozłowska, E., 2022. The microbiota–gut–brain axis in psychiatric disorders. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(19), 11245. https://doi.org/10.3390/ijms231911245

25. Gunnar, M. R. & Quevedo, K. 2007. 'The neurobiology of stress and development', *Annual Review of Psychology*, 58, pp. 145–173. https://doi.org/10.1146/annurev.psych.58.110405.085605
26. Harris, K.M., Gaffey, A.E., Schwartz, J.E., Krantz, D.S. & Burg, M.M., 2023. The Perceived Stress Scale as a measure of stress: Decomposing score variance in longitudinal behavioral medicine studies. *Annals of Behavioral Medicine*, 57(10), pp.846–854. Available at: https://doi.org/10.1093/abm/kaad015
27. Herselman, M.F., Bailey, S., Deo, P., Zhou, X.-F., Gunn, K.M. & Bobrovskaya, L., 2022. The effects of walnuts and academic stress on mental health, general well-being and the gut microbiota in a sample of university students: A randomised clinical trial. *Nutrients*, 14(22), p.4776. https://doi.org/10.3390/nu14224776
28. Hill, C., Guarner, F., Reid, G., Gibson, G. R., Merenstein, D. J., Pot, B., Morelli, L., Canani, R. B., Flint, H. J., Salminen, S., Calder, P. C., & Sanders, M. E. 2014. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, *11*(8), 506–514. https://doi.org/10.1038/nrgastro.2014.66
29. Ho, N.T., Li, F., Lee-Sarwar, K.A., Tun, H.M., Brown, B.P., Pannaraj, P.S., Bender, J.M., Azad, M.B., Thompson, A.L., Weiss, S.T., Azcarate-Peril, M.A., Litonjua, A.A., Kozyrskyj, A.L., Jaspan, H.B., Aldrovandi, G.M. & Kuhn, L. 2018. Meta-analysis of effects of exclusive breastfeeding on infant gut microbiota across populations. *Nature Communications*, 9(1), p.4169. https://doi.org/10.1038/s41467-018-06473-x
30. Jackson, P.P., Wijeyesekera, A., Williams, C.M., Theis, S., van Harsselaar, J. & Rastall, R.A., 2023. Inulin-type fructans and 2'fucosyllactose alter both microbial composition and appear to alleviate stress-induced mood state in a working population compared to placebo (maltodextrin): the EFFICAD Trial, a randomized, controlled trial. *American Journal of Clinical Nutrition*, 118(5), pp.938-955. doi:10.1016/j.ajcnut.2023.08.016
31. Jahnke, J.R., Roach, J., Azcarate-Peril, M.A. & Thompson, A.L., 2021. Maternal precarity and HPA axis functioning shape infant gut microbiota and HPA axis development in humans. *PLoS ONE*, 16(5), e0251782. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0251782
32. Jiang, Y., Tang, J., Xie, M., Zhao, J. & Ma, J., 2018. *Introduction to the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: Pathophysiology, diagnosis, and treatment of adrenal disorders*. In: Feingold, K.R., Anawalt, B., Boyce, A. et al. (eds.) Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30057514/
33. Karl, J. P., Hatch, A. M., Arcidiacono, S. M., Pearce, S. C., Pantoja-Feliciano, I. G., Doherty, L. A., & Soares, J. W. 2018. Effects of Psychological, Environmental and Physical Stressors on the Gut Microbiota. *Frontiers in microbiology*, *9*, 2013. https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02013
34. Kers, J.G. & Saccenti, E. 2022. The Power of Microbiome Studies: Some Considerations on Which Alpha and Beta Metrics to Use and How to Report Results, *Frontiers in Microbiology*, 12, p. 796025. https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.796025
35. Kim, C.-S., Cha, L., Sim, M., Jung, S., Chun, W.Y., Baik, H.W. & Shin, D.-M. 2021. Probiotic supplementation improves cognitive function and mood with changes in gut microbiota in community-dwelling older adults: A randomized, double-blind, placebo-

controlled, multicenter trial, *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 76(1), pp. 32–40. doi: 10.1093/gerona/glaa090
36. Kirkik, D., & Kalkanli Tas, S. 2024. Unveiling the intricacies of irritable bowel syndrome. *World journal of gastroenterology*, *30*(44), 4763–4767. https://doi.org/10.3748/wjg.v30.i44.4763
37. Leistner, C. & Menke, A., 2020. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and stress. *Handbook of Clinical Neurology*, 175, pp.55–64. https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64123-6.00004-7
38. Li, J., Terajima, T., Liu, H., Miyata, S., Kambe, J., Makioka-Itaya, Y., Inoue, R., Yamamoto, Y. & Nagaoka, K. 2024. Oral supplementation of heat-killed Enterococcus faecalis strain EC-12 relieves gastrointestinal discomfort and alters the gut microecology in academically stressed students, *Beneficial Microbes*, 16(2), pp. 187–199. doi: 10.1163/18762891-bja00046
39. Li, J., Zhao, J., Ze, X., Li, L., Li, Y., Zhou, Z., Wu, S., Jia, W., Liu, M., Li, Y., Shen, X., He, F. & Cheng, R., 2024. Lacticaseibacillus paracasei 207-27 alters the microbiota-gut-brain axis to improve wearable device-measured sleep duration in healthy adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Food & Function*, 15(21), pp.10732–10745. https://doi.org/10.1039/d4fo01684j
40. Ling, Z., Liu, X., Cheng, Y., Yan, X. & Wu, S. 2022. Gut microbiota and aging. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 62(13), pp.3509–3534. https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1867054
41. Liu, L., Huh, J.R. & Shah, K., 2022. Microbiota and the gut-brain axis: Implications for new therapeutic design in the CNS. *EBioMedicine*, 77, 103908. https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.103908
42. Margolis, K. G., Cryan, J. F., & Mayer, E. A. 2021. The Microbiota-Gut-Brain Axis: From Motility to Mood. *Gastroenterology*, *160*(5), 1486–1501. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.10.066
43. McEwen, B. S., & Stellar, E. 1993. Stress and the individual. Mechanisms leading to disease. *Archives of internal medicine*, *153*(18), 2093–2101
44. McEwen, B. S., & Wingfield, J. C. 2003. The concept of allostasis in biology and biomedicine. *Hormones and behavior*, *43*(1), 2–15. https://doi.org/10.1016/s0018-506x(02)00024-7
45. Misiak, B., Łoniewski, I., Marlicz, W., Frydecka, D., Szulc, A., Rudzki, L. & Samochowiec, J. 2020. The HPA axis dysregulation in severe mental illness: Can we shift the blame to gut microbiota? *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry,* 102, p. 109951. https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.109951
46. Nagu, P., Parashar, A., Behl, T. & Mehta, V. 2021. Gut microbiota composition and epigenetic molecular changes connected to the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Journal of Molecular Neuroscience*, 71(7), pp.1436–1455. https://doi.org/10.1007/s12031-021-01829-3
47. Nishida, K., Sawada, D., Kuwano, Y., Tanaka, H. & Rokutan, K. 2019. Health Benefits of Lactobacillus gasseri CP2305 Tablets in Young Adults Exposed to Chronic Stress: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study, *Nutrients*, 11(8), p. 1859. doi: 10.3390/nu11081859

48. Noushad, S., Ahmed, S., Ansari, B., Mustafa, U.H., Saleem, Y. & Hazrat, H., 2021. Physiological biomarkers of chronic stress: A systematic review. *International Journal of Health Sciences*, 15(5), pp.46–59
49. O'Toole, P.W. & Jeffery, I.B., 2015. Gut microbiota and aging. *Science*, 350(6265), pp.1214–1215. https://doi.org/10.1126/science.aac8469
50. Pedroza Matute, S. & Iyavoo, S., 2023. Exploring the gut microbiota: lifestyle choices, disease associations, and personal genomics. *Frontiers in Nutrition*, 10, p.1225120. https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1225120
51. Peirce, J. M., & Alviña, K. (2019). The role of inflammation and the gut microbiome in depression and anxiety. *Journal of neuroscience research*, *97*(10), 1223–1241. https://doi.org/10.1002/jnr.24476
52. Petroff O. A. 2002. GABA and glutamate in the human brain. *The Neuroscientist : a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry*, *8*(6), 562–573. https://doi.org/10.1177/1073858402238515
53. Qin, H. Y., Cheng, C. W., Tang, X. D., & Bian, Z. X. 2014. Impact of psychological stress on irritable bowel syndrome. *World journal of gastroenterology*, *20*(39), 14126–14131. https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i39.14126
54. Raman, M., Vishnubhotla, R., Ramay, H.R., Gonçalves, M.C.B., Shin, A.S., Pawale, D., Subramaniam, B. & Sadhasivam, S. 2023. Isha yoga practices, vegan diet, and participation in Samyama meditation retreat: impact on the gut microbiome & metabolome - a non-randomized trial, *BMC Complementary Medicine and Therapies*, 23(1), p. 107. doi: 10.1186/s12906-023-03935-8
55. Rinninella, E., Raoul, P., Cintoni, M., Franceschi, F., Miggiano, G.A.D., Gasbarrini, A. and Mele, M.C., 2019. What is the healthy gut microbiota composition? A changing ecosystem across age, environment, diet, and diseases. *Microorganisms*, 7(1), p.14. https://doi.org/10.3390/microorganisms7010014
56. Rosin, S., Xia, K., Azcarate-Peril, M.A., Carlson, A.L., Propper, C.B., Thompson, A.L., Grewen, K. & Knickmeyer, R.C., 2021. A preliminary study of gut microbiome variation and HPA axis reactivity in healthy infants. *Psychoneuroendocrinology*, 124, p.105046. https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2020.105046
57. Rudics, E., Buzás, A., Pálfi, A., Szabó, Z., Nagy, Á., Hompoth, E.A., Dombi, J., Bilicki, V., Szendi, I. & Dér, A., 2025. Quantifying stress and relaxation: A new measure of heart rate variability as a reliable biomarker. *Biomedicines*, 13(1), p.81. Available at: https://doi.org/10.3390/biomedicines13010081
58. Rusch, J.A., Layden, B.T. & Dugas, L.R., 2023. Signalling cognition: the gut microbiota and hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Frontiers in Endocrinology*, 14, 1130689. https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1130689
59. Sanders, M.E., Benson, A., Lebeer, S., Merenstein, D.J. & Klaenhammer, T.R., 2018. Shared mechanisms among probiotic taxa: implications for general probiotic claims. *Current Opinion in Biotechnology*, 49, pp.207–216. https://doi.org/10.1016/j.copbio.2017.09.007
60. Sarangi, A.N., Goel, A. and Aggarwal, R., 2019. Methods for studying gut microbiota: A primer for physicians. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, 9(1), pp.62–73. https://doi.org/10.1016/j.jceh.2018.04.016

61. Schaafsma, A., Mallee, L., van den Belt, M., Floris, E., Kortman, G., Veldman, J., van den Ende, D. & Kardinaal, A., 2021. The effect of a whey-protein and galacto-oligosaccharides based product on parameters of sleep quality, stress, and gut microbiota in apparently healthy adults with moderate sleep disturbances: a randomized controlled cross-over study. *Nutrients*, 13(7), p.2204. https://doi.org/10.3390/nu13072204
62. Seo, D.O. & Holtzman, D.M. 2020. Gut microbiota: From the forgotten organ to a potential key player in the pathology of Alzheimer's disease. *The Journals of Gerontology: Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 75(7), pp.1232–1241. https://doi.org/10.1093/gerona/glz262
63. Shibata, C., Muratsubaki, T., Shibata, S., Aizawa, E., Watanabe, S., Kanazawa, M. & Fukudo, S. 2025. A randomized controlled trial of environmental richness on gastrointestinal symptoms, salivary cortisol, and gut microbiota in early childhood, *Scientific Reports*, 15(1), p. 8493. doi: 10.1038/s41598-025-86618-3
64. Stansbury, K. & Gunnar, M.R., 1994. Adrenocortical activity and emotion regulation. *Monographs of the Society for Research in Child Development*, 59(2–3), pp.108–134
65. Suárez-Martínez, C., Santaella-Pascual, M., Yagüe-Guirao, G. & Martínez-Graciá, C., 2023. Infant gut microbiota colonization: influence of prenatal and postnatal factors, focusing on diet. *Frontiers in Microbiology*, 14, 1236254. https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1236254
66. Van den Elsen, L.W.J., Garssen, J., Burcelin, R. & Verhasselt, V., 2019. Shaping the gut microbiota by breastfeeding: the gateway to allergy prevention? *Frontiers in Pediatrics*, 7, 47. https://doi.org/10.3389/fped.2019.00047
67. Van Hul, M., Cani, P.D., Petitfils, C., De Vos, W.M., Tilg, H. & El-Omar, E.M., 2024. What defines a healthy gut microbiome? *Gut*, 73(11), pp.1893–1908. Available at: https://doi.org/10.1136/gutjnl-2024-333378
68. Wastyk, H.C., Fragiadakis, G.K., Perelman, D., Dahan, D., Merrill, B.D., Yu, F.B., Topf, M., Gonzalez, C.G., Van Treuren, W., Han, S., Robinson, J.L., Elias, J.E., Sonnenburg, E.D., Gardner, C.D. & Sonnenburg, J.L., 2021. Gut-microbiota-targeted diets modulate human immune status. *Cell*, 184(16), pp.4137–4153.e14. https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.06.019
69. Wiley, N.C., Dinan, T.G., Ross, R.P., Stanton, C., Clarke, G. & Cryan, J.F., 2017. The microbiota–gut–brain axis as a key regulator of neural function and the stress response: Implications for human and animal health. *Journal of Animal Science*, 95(7), pp.3225–3246. https://doi.org/10.2527/jas.2016.1256
70. Yu J, Zhang Y, Wells JCK, Wei Z, Bajaj-Elliott M, Nielsen DS, Fewtrell MS. 2024. A stress reduction intervention for lactating mothers alters maternal gut, breast milk, and infant gut microbiomes: data from a randomized controlled trial. *Nutrients*. 16(7):1074. DOI: 10.3390/nu16071074