

SUOLISTOMIKROBISTON
HÄIRIÖIHIN

YHTEYS

AUTISMIKIRJON

Kammonen Maija
Kandidaatintutkielma
Ravitsemustiede
Lääketieteen laitos
Terveystieteiden tiedekunta
Itä-Suomen yliopisto
Elokuu 2020

Itä-Suomen yliopisto, Terveystieteiden tiedekunta
Kansanterveystieteen ja kliinisen ravitsemustieteen yksikkö
Ravitsemustiede
KAMMONEN MAIJA M.: Suolistomikrobiston yhteys autismikirjon häiriöihin
Kandidaatin tutkielma, 26 sivua
Ohjaaja: Dosentti, yliopistonlehtori Anu Ruusunen
Elokuu 2020

Avainsanat: suolistomikrobisto, autismikirjon häiriöt, patofysiologia

SUOLISTOMIKROBISTON YHTEYS AUTISMIKIRJON HÄIRIÖIHIN

Autismikirjon häiriöt (ASD, *autism spectrum disorders*) ovat joukko neuropsykiatrisia sairauksia, joihin liittyy sosiaalisia vaikeuksia, toistuvaa ja epätyypillistä käyttäytymistä sekä erilaisia aistiherkkyksiä. Suolistomikrobiston roolia ASD:n kehittämisessä on kiinnostuttu tutkimaan tarkemmin viime vuosikymmeninä. Tutkimuksissa ASD:tä sairastavien lasten suolistomikrobiston koostumuksesta on löydetty eroja verrattuna terveisiin lapsiin. Lisäksi ASD:hen liittyy tyypillisesti ruuansulatuskanavan vaivoja. Nämä tekijät tukevat ajatusta suolistomikrobiston ja ASD:n välisestä yhteydestä.

Tässä kirjallisuuskatsauksessa pyrittiin kokoamaan tutkimustietoa suolistomikrobiston ja ASD:n välisestä yhteydestä. Tarkoituksena oli selvittää tyypillisiä muutoksia suolistomikrobiston koostumuksessa sekä mahdollisia reittejä ja mekanismeja ASD:hen johtavien muutosten taustalla.

Eläinkokeista saadun näytön mukaan suolistomikrobisto voi olla yksi tekijä ASD:n kehittymisen ja oireiden taustalla. Tiedyt mikrobit ja niiden aineenvaihduntatuotteet pystyvät aktivoimaan tulehdusreaktiota paikallisesti suolistossa sekä systeemisesti koko elimistössä. ASD:ssä mikrobiston koostumuksessa ja aineenvaihduntatuotteissa voi esiintyä muutoksia, mikä yhdessä tulehdusreaktion kanssa voi johtaa suoliston läpäisevyyden lisääntymiseen ja lopulta veriaivoesteiden rakenteen muutoksiin sekä keskushermoston toimintaan. Epäillään, että aivoissa käynnistyy näin tulehdusreaktio, mikä vaikuttaa niiden normaaliin kehitykseen ja toimintaan.

Myös ihmisillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu muutoksia bakteerien aineenvaihduntatuotteiden suhteissa, hermovälittäjäaineiden pitoisuuksissa sekä proteiinien aineenvaihdunnassa. Kuten eläimilläkin, myös ASD-lapsilla on havaittu muutoksia tulehdusreaktioissa niin aivoissa kuin muuallakin elimistössä. Ihmisillä saadut tulokset tukevat näin osaa eläinkokeissa tutkituista teorioista.

Mikäli yhteys suolistomikrobiston ja ASD:n patofysiologian ja oireilun välillä tulevaisuudessa varmistuu, tarjoaa se mahdollisia hoitokeinoja ASD:hen, johon ei toistaiseksi ole toimivaa hoitoa. Tämän hetken näyttöä aiheesta rajoittavat kuitenkin puutteelliset tutkimusasetelmat ja yleisesti vasta alkutekijöissään oleva tutkimus ihmisillä. Tällä hetkellä saatu tieto tarjoaa lupaavia mahdollisuuksia tulevaisuuden hoitoihin, vaikkakin lisää tutkimustietoa aiheesta tarvitaan varmistamaan todelliset syy-seuraus -suhteet.

SISÄLTÖ

1	JOHDANTO	1
2	AUTISMIKIRJON HÄIRIÖT JA SUOLISTOMIKROBISTO	2
2.1	Autismikirjon häiriöt.....	2
2.2	Suolistomikrobisto ihmisen fysiologiassa	3
2.3	Kommunikaatio suoliston ja aivojen välillä	4
3	SUOLISTOMIKROBISTON YHTEYS AUTISMIKIRJON HÄIRIÖIDEN KEHITTYYMISEEN	5
3.1	Suolistomikrobiston koostumus autismikirjon häiriöissä	6
3.2	Muutokset suolistomikrobiston metaboliiteissa.....	7
3.2.1	SCFA	7
3.2.2	Aminohappoaineenvaihdunta ja hermovälittäjäaineet.....	9
3.2.3	Toksiinit.....	10
3.3	Suolistomikrobiston yhteys fysiologisiin muutoksiin.....	11
3.3.1	Lisääntynyt suolen läpäisevyys	12
3.3.2	Immuunijärjestelmän aktivoituminen ja systeeminen tulehdus.....	13
3.3.3	Muutokset keskushermostossa	14
4	AUTISMIKIRJON HÄIRIÖIDEN YHTEYS SUOLISTOMIKROBISTON KOOSTUMUKSEEN.....	16
5	POHDINTA.....	18
6	JOHTOPÄÄTÖKSET	19

1 JOHDANTO

Autismikirjon häiriöt (ASD, *autism spectrum disorders*) ovat monimuotoinen joukko oireiloja, joita yhdistää sosiaaliset vaikeudet, toistuvat ja rajoittuneet käytösmallit sekä erilaiset aistiherkkyudet (Wallace ym. 2019). Autismikirjioon kuuluu hyvinkin erioireisia henkilöitä, joista noin 20 %:lla on myös älyllinen kehitysvamma. Tyypillisesti häiriöihin liittyy myös erilaisia mielenterveyden häiriöitä, uniongelmia sekä erilaisia ruuansulatuskanavan ongelmia. Etiologiaa ASD:n kehittymisen taustalla ei täysin tunneta, mutta esimerkiksi geeneillä ja äidin raskaudenaikaisilla infektioilla arvellaan olevan osansa taudin kehittymisessä. ASD-diagnoosien määrä on kasvanut huomattavasti viime vuosina, mikä voi johtua laajentuneesta taudinkuvan määritelmästä tai yleisesti parantuneesta diagnosoinnista. Muuttuneet ympäristötekijät ovat yksi merkittävä tekijä, jonka arvellaan vaikuttavan ASD-tapausten kasvuun.

Suolistomikrobisto on kiinteä osa ihmisen fysiologiaa ja se on vahvasti vaikuttamassa lapsen normaaliin kehitykseen ja aineenvaihduntaan (Cryan ym. 2019). Tutkimusmenetelmien kehittyminen on avannut uusia mahdollisuuksia tutkia suolistomikrobistoa ja sen vaikutusta erilaisiin psykiatrisiin sairauksiin kuten masennukseen, skitsofreniaan ja ASD:hen. Useissa tutkimuksissa ASD-lapsilla onkin huomattu olevan terveistä verrokeista poikkeava suolistomikrobiston koostumus ja suolikanavan ongelmien olevan tyypillisesti osana taudinkuvaa (Iglesias-Vázquez ym. 2020). Suolistomikrobisto voidaan mieltää tärkeäksi ympäristötekijäksi, jolloin siinä tapahtuvat muutokset voivat vaikuttaa epänormaaliin keskushermoston kehittymiseen sekä ASD:lle tyypillisiin käyttäytymisoireisiin.

Tämän kirjallisuuskatsauksen tarkoituksena on tarkastella suolistomikrobiston ja ASD:n yhteyttä keskittyen erityisesti neurologiseen kehitykseen. Tarkoituksena on luoda laaja kuva suolistomikrobiston mahdollisesta roolista ASD:n patofysiologian taustalla sekä esitellä ja arvioida tutkimusnäyttöä. Koska aihe on laaja, se on rajattu tässä katsauksessa koskemaan lähinnä neurologista kehitystä ja suoli-aivoakselin toimintaa. ASD myös diagnosoidaan tällä hetkellä puhtaasti neuropsykiatrisena sairautena eikä niinkään ruuansulatuskanavan sairautena, joten aiheen tarkastelu diagnostisesti merkittävästä näkökulmasta on mielekästä myös tästä syystä. Artikkelien haussa käytettyjä tietokantoja olivat PubMed, Cochrane Library, UEF Primo, Melinda sekä Medic. Hakulausekkeina käytettiin pääasiassa termejä "autis*" ja "gut microb*". Muina hakusanoina toimivat "gut-brain-axis" sekä "patholog*".

2 AUTISMIKIRJON HÄIRIÖT JA SUOLISTOMIKROBISTO

Seuraavissa kappaleissa määritellään tarkemmin autismikirjon häiriötä, tarkastellaan suolistomikrobiston roolia ihmisen fysiologiassa, sekä käsitellään suolistomikrobiston eri kommunikaatioreittejä aivojen kanssa. Viime vuosikymmeninä suolistomikrobisto on osoittautunut tärkeäksi tekijäksi normaalissa aineenvaihdunnassa ja keskushermoston kehittämisessä (Cryan ym. 2019). Vakuuttavinta näyttöä on saatu eläinkokeissa, joissa suolistomikrobiston vaikutusta on tutkittu mikrobittomilla hiirillä. Myös tiettyjen bakteerikantojen lisääminen tai hävittäminen hiirien suolistosta on aikaansaanut muutoksia käyttäytymisessä, ja osa vaikutuksista on ulottunut pitkälle tulevaisuuteen vaikuttaen hiirien aivojen ja hermoston kehittymiseen. Ihmisaineistoilla tehdyt tutkimukset ovat olleet pääsääntöisesti havainnoivia, mutta eläinkokeiden kanssa samansuuntaista näyttöä on saatu tutkimalla esimerkiksi ihmisten sairastamia bakteeri-infektioita sekä suolistossa esiintyviä mikrobikantoja ja niiden vaikutusta aivojen toimintaan.

2.1 Autismikirjon häiriöt

Autismin kirjon häiriöt eli ASD ovat joukko neuropsykiatrisia oireiloja, joita yhdistävät tunnusomaiset käyttäytymispiirteet (Wallace ym. 2019). Autismikirjoon kuuluu monimuotoinen ryhmä erioireisia henkilöitä, joista osa voi tarvita jatkuvaa tukea läpi elämänsä, kun toiset pärjäävät itsenäisesti. ASD:hen liittyy usein ahdistuneisuutta, levottomuutta ja joskus myös aggressiivista käyttäytymistä. Yhdistävinä kriteereinä diagnoosissa toimivat sosiaaliset vaikeudet, toistuva rajoittunut käytös sekä yli- ja aliherkkydet tietyille ärsykeille. Usein ASD:n yhdistyy myös muita samanaikaishäiriötä, kuten ylivilkkaushäiriötä, uniongelmia, masennusta ja ruuansulatuskanavan oireita. Noin 20 %:lla sairastuneista häiriöön liittyy älyllinen kehitysvamma. Lisäksi ASD diagnosoidaan tyypillisemmin miespuolisilla henkilöillä. ASD:n diagnooseihin kuuluu autismi, Aspergerin oireyhtymä, Rettin oireyhtymä, disintegratiivinen kehityshäiriö sekä epätyypillinen autismi (ICD-10, WHO:n kansainvälinen tautiluokitusjärjestelmä 2019). Tautiluokitus on kuitenkin muuttumassa vuonna 2022 siten, että oireiden eri vaikeusluokat korvaavat nykyiset erikseen nimetyt tautiluokat.

Autismikirjon häiriötä esiintyy noin 1 %:lla Suomen väestöstä eli noin 55 000:lla ihmisellä (Suomen Autismiliitto 2020). Diagnoosien lukumäärä on kasvanut viime vuosina aiempaa

nopeammin niin Suomessa kuin kansainvälisestikin. ASD:n kehittyminen on monen tekijän summa, johon epäillään vaikuttavan geneettiset tekijät sekä useat erilaiset ympäristön riskitekijät, kuten vanhempien korkea ikä, äidin raskaudenaikaiset sairaudet sekä ravinto (Bölte ym. 2019). Geeneillä on selkeä rooli autismin kehittämisessä. Tyypillisesti perimä kuitenkin muuttuu lyhyen aikavälin sisällä hyvin hitaasti, minkä takia autismin esiintyvyyden kasvun syyksi oletetaan muutosta juuri ympäristötekijöissä, kuten suolistomikrobiston koostumuksessa. Autismikirjon henkilöiden suolistomikrobiston koostumuksessa onkin huomattu poikkeamia useissa eri tutkimuksissa (Cao ym. 2013, Iglesias-Vázquez ym. 2020). Lisäksi ASD:ssä esiintyy merkittävästi enemmän ruuansulatuskanavan oireita kuin terveillä verrokeilla, mikä tukee ajatusta poikkeavasta suolen toiminnasta (McElhanon ym. 2014).

2.2 Suolistomikrobisto ihmisen fysiologiassa

Evoluution saatossa suolistomikrobisto on muodostunut merkittäväksi osaksi ihmisen normaalia fysiologiaa (Cryan ym. 2019). Tutkimus suolistomikrobiston parissa on melko uutta, sillä vasta viime vuosikymmeninä on osattu luoda riittävän kehittyneitä ja edullisia molekyylibiologisia tutkimusmenetelmiä suolistomikrobiston luotettavaan kartoittamiseen (Kuczynski ym. 2011). Ihmisen ruuansulatuskanavaa asuttaa tiheä populaatio erilaisia mikrobeja, joista valtaosa on bakteereita (Cryan ym. 2019). Lisäksi suolistomikrobistoon kuuluu vaihteleva joukko sieniä, arkkeja ja viruksia. Ihmisessä olevien mikrobisolujen määrän arvioidaan olevan kymmenkertainen verrattuna ihmisen omien solujen määrään ja siten jopa 99 %:n ihmisen geneettisestä materiaalista kuuluvan todennäköisesti mikrobeille. Näin ollen mikrobisto voidaan mieltää ihmisen toiseksi genomiksi, joka vaikuttaa yksilölliseen terveyteen, sairastumisalttiuteen ja taudinkulkuun.

Suolistomikrobiston lajikirjoon ja koostumukseen vaikuttavat useat eri tekijät (Salonen 2013). Näitä ovat esimerkiksi henkilön ikä, suolen osa, sekä suuri määrä eri ympäristötekijöitä kuten ravinto ja lääkitykset. Suolistomikrobisto kehittyy erityisesti varhaislapsuuden aikana, mutta aikuisuudessa sen arvioidaan pysyvän melko muuttumattomana. Kuitenkin suuret muutokset ravinnossa ja esimerkiksi antibioottikuurit voivat vaikuttaa suolistomikrobiston koostumukseen. Tiheimmän, monipuolisimman ja aineenvaihdunnaltaan merkittävimmän mikrobistopopulaation arvellaan sijaitsevan paksusuolella, jossa jopa 99,9 % ihmisen mikrobistosta sijaitsee.

Eläinmalleilla tehdyissä tutkimuksissa on mikrobeilla osoitettu olevan keskeinen rooli suoliston puolustuksessa ja sen normaalissa toiminnassa, kehon immuunijärjestelmän kehittämisessä, sekä aineenvaihdunnallisena elimenä (Cryan ym. 2019). Bakteerit kilpailevat keskenään ravinnosta ja asuintilasta suolen seinämässä, jolloin ne estävät patogeenisten bakteerien pysyvän asettumisen suolistoon (Borre ym. 2014). Suolistomikrobisto pilkkoo ravintoaineita ja tuottaa aineenvaihdunnassaan molekyylejä, jotka säätelevät suolen seinämän normaaleja toimintoja. Lisäksi mikrobisto vaikuttaa immuunijärjestelmän kehittämiseen säädellen esimerkiksi puolustusjärjestelmän solujen kehittymistä ja normaaleja reaktioita eri ärsykeitä kohtaan. Tarkoituksenmukainen mikrobisto tukee mitä todennäköisemmin myös ihmisen normaalia kehitystä ja aineenvaihduntaa, joten muutokset sen koostumuksessa voivat johtaa useisiin erilaisiin oireisiin tai sairauksiin (Salonen 2013). Näitä ovat esimerkiksi ylipaino ja tyyppin 2 diabetes, sekä uusimpana löytönä neuropsykiatriset sairaudet kuten masennus, skitsofrenia ja ASD.

Suolistomikrobisto on eläinkokeissa osoittautunut olennaiseksi myös keskushermoston kehittämisen kannalta (Cryan ym. 2019). Suolistomikrobiston aineenvaihduntatuotteet säätelevät hermosolujen kasvua ja kehittymistä sekä hermoyhteyksien muodostumista ollen näin olennainen osa erilaisten aivoalueiden kehittymistä. Suolistomikrobisto säätelee veriaivoesteen eheyttä, vaikuttaa aivojen kehitykseen liittyvien geenien aktiivisuuteen sekä säätelee aivojen puolustusjärjestelmän solujen kehittymistä. Suolistossa tuotetaan hermovälittäjäaineita, mutta myös lähtöaineita niiden tuotantoon muualla elimistössä. Keskushermosto kehittyy suolistomikrobiston läsnä ollessa tarkoin säädellyin tapahtumaketjuin, joten muutokset mikrobiston koostumuksessa ja toiminnassa johtavat oletettavasti erilaisiin häiriöihin keskushermoston normaalissa kehityksessä ja toiminnassa.

2.3 Kommunikaatio suoliston ja aivojen välillä

Ruuansulatuskanava on elimistön suurin aistielin (Kalliomäki ym. 2018). Suolen sisäpuolen olosuhteita aistivat jatkuvasti useat eri järjestelmät, kuten suolen erityksestä vastaavat solut, limakalvon immuunisysteemi, sekä suolen puoli-itsenäinen hermojärjestelmä eli enteerinen hermosto. Enteerisen hermoston hermopunos ympäröi suolen pintaa huolehtien sen liikkeistä, eritystoiminnasta ja verenvirtauksesta. Se vastaanottaa viestejä keskushermoston autonomiselta järjestelmältä, mutta pystyy toimimaan osittain myös itsenäisesti ilman, että viestin tarvitsee ensin käydä aivoissa. Vagushermo välittää hermostolliset viestit keskushermoston ja enteerisen

hermoston välillä. Immuunijärjestelmän, limakalvon erittävien solujen ja hermoston lisäksi viestin kulkua säätelee hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaiskuori-akseli (HPA-akseli) ja sen humoraaliset viestimolekyylit. Kaikki nämä kanavat muodostavat yhdessä suoli-aivoakselin. Suoli-aivoakseli toimii kaksisuuntaisena viestikanavana, jolloin signaalit kulkevat suolistosta aivoihin sekä toiseen suuntaan aivoista suolistoon. Suoli-aivoakselin reittejä havainnollistetaan myöhemmin kuvassa 1 (s.11).

Suolistomikrobisto vaikuttaa elimistöön kaikkien suoli-aivoakselin reittien kautta (Cryan ym. 2019). Mikrobisto tuottaa erilaisia aineenvaihduntatuotteita ja neuroaktiivisia yhdisteitä, jotka vaikuttavat suolen seinämän erittäviin soluihin, hermostoon, sekä immuunijärjestelmän soluihin. Osa aineenvaihduntatuotteista voi päästä verenkiertoon joko suoraan suolistosta imeytymällä tai kulkeutumalla sinne porttilaskimon kautta aktivoitujen solujen reittejä suoraan myös suoliston ulkopuolella. Näin mikrobisto voi vaikuttaa paikallisesti suolistossa tai systeemisesti muualla elimistössä joko suorilla tai välillisillä mekanismeilla.

3 SUOLISTOMIKROBISTON YHTEYS AUTISMIRIJON HÄIRIÖIDEN KEHITTYMISEEN

Useissa eri tutkimuksissa on haivattu muutoksia ASD-lasten suolistomikrobiston koostumuksessa verrattaessa sitä terveisiin lapsiin (Iglesias-Vázquez ym. 2020). Onkin epäilty, että kyseessä voisi olla dysbioosi eli epäedullinen muutos suolistomikrobiston lajikirjossa. Suolistomikrobiston dysbioosista puhutaan, kun haitallisia pidettyjen bakteerien määrä on kohonnut ja samanaikaisesti terveydelle edullisia bakteerikantoja on vähemmän. Dysbioosi voi vaikuttaa häiriöihin mikrobiston erittämässä aineenvaihduntatuotteissa ja niiden suhteellisissa määrissä. Näiden muutosten epäillään pitkään jatkuessaan altistavan rakenteellisille ja toiminnallisille muutoksille keskushermostossa ja johtavan lopulta ASD:n kehittymiseen. Esimerkiksi Sharonin tutkimusryhmineen toteuttamassa tutkimuksessa (2019) ASD:tä sairastavan ihmisen suolistomikrobistoa siirrettiin terveille hiirille. Tämä sai aikaan ASD-tyyppisen oireilun hiirien jälkeläisissä. Hiirijälkeläisillä havaittiin muutoksia synapsien toiminnassa sekä useita muutoksia DNA:n ilmentymisessä. Toisaalta myös hiirien hoitaminen eräällä dysbioosin johdosta alentuneella aminohapolla helpotti hiirien ASD-oireita. Tutkimuksen tulokset tukevat näyttöä suoli-aivoakselin merkityksestä ja suolistomikrobiston mahdollisesta vaikutuksesta neurologisten oireiden kehittymiseen. Seuraavissa kappaleissa

käsitellään tarkemmin mahdollista dysbioosia, sen aikaansaamia muutoksia ja näiden mahdollista roolia ASD:n kehittämisessä.

3.1 Suolistomikrobiston koostumus autismikirjon häiriöissä

Ihmisen suolistomikrobiston koostumukseen vaikuttavat useat eri tekijät kuten geenit, ravinto, ympäristö, sairaudet ja lääkitykset. Normaali suolistomikrobisto on tämän vuoksi vaikea määrittää ja yleisimpien suolistobakteerien määrä eroaa jopa 2000-kertaisesti yksilöiden välillä (Salonen 2013). Näin ollen keskitytään yleensä vain ydinmikrobiston määrittämiseen. Aikuisen suolistomikrobisto koostuu tyypillisesti anaerobisista *Firmicutes*- ja *Bacteroides* -pääryhmien edustajista (Aro ym. 2012). Näin näyttäisi olevan myös ASD:ssä, mutta kyseiset pääjaksot ovat enemmän edustettuina ja niiden sisäisissä bakteerisuvuissa on meta-analyysin mukaan suhteellisia muutoksia ASD-lasten ja terveiden verrokkien välillä (Iglesias-Vázquez ym. 2020). Samanlaisia muutoksia on löydetty myös muiden pääjaksojen suvuissa, mikä viittaa suolistomikrobiston dysbioosiin autismikirjon lapsilla. Näistä tärkeimmät muutokset ovat esitettyinä taulukossa 1.

Taulukko 1. ASD-lapsilla esiintyvien bakteerien pääjaksoja ja sukuja, joiden välillä on löydetty eroja terveiden verrokkien välillä (Lucía Iglesias-Vázquez ym. 2020).

Pääjaksot/Suvut	Määrä suolistossa	P-arvo	Tutkimusten määrä
Bacteroidetes	↑	0,002	12
<i>Bacteroides</i>	↑	<0,001	12
<i>Parabacteroides</i>	↑	<0,001	10
Firmicutes	↑	<0,001	11
<i>Faecalibacterium</i>	↑	0,040	12
<i>Clostridium</i>	↑	<0,001	10
<i>Coprococcus</i>	↓	0,004	8
<i>Phascolarctobacterium</i>	↑	0,020	6
Proteobacteria	↑	<0,001	11
Tenericutes	↑	<0,001	7
Actinobacteria	↑	0,360	11
<i>Bifidobacterium</i>	↓	<0,001	12

Tutkimuksia koskien ASD-lasten suolistomikrobiston koostumusta on vielä melko vähän ja ne koskevat lähinnä *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Proteobacteria* ja *Actinobacteria* -pääjaksoja (Iglesias-Vázquez ym. 2020). Myös muissa pääjaksoissa on havaittu eroja ASD-lapsien ja terveiden verrokkien välillä, mutta tutkimusten vähäisyyden vuoksi niistä ei ole toistaiseksi pystytty tekemään tilastollista analyysia. Vaikka Iglesias-Vaguezin ja tutkimusryhmän (2020) meta-analyysissä havaittiin muutoksia etenkin lajitasolla ja saatiin useita tilastollisesti merkitseviä eroja, on siinä esitellyissä alkuperäistutkimuksissa havaittu myös päinvastaisia tuloksia tai ei eroja lainkaan.

Erityisesti *Bacteroides*- ja *Clostridium*- sukujen lisääntyneen määrän epäillään liittyvän ASD:n kehittymiseen ja oireiluun (Iglesias-Vázquez ym. 2020). *Clostridium* -suvun eräiden lajien tiedetään erittävän neurotoksisia yhdisteitä. *Bacteroides* -suku puolestaan ovat normaalisti mukana tuottamassa terveydelle edullisia lyhytketjuisia rasvahappoja (SCFA, *short-chain fatty acid*), mutta ASD:ssä niiden määrä on yhdistetty propionihapon liikatuotantoon. *Bacteroidetes*- ja *Clostridium* -sukujen lisääntynyt määrä vie myös tilaa antioksidatiiviselta *Bifidobacterium*-suvulta, jonka eri bakteerilajien aineenvaihduntatuotteet voivat hillitä patogeenisten bakteerilajien kasvua, suojata suolen seinämää ja säädellä normaaleja tulehdus- ja immuunipuolustusreaktioita.

3.2 Muutokset suolistomikrobiston metaboliiteissa

Muutoksen suolistomikrobiston koostumuksessa voivat välittyä poikkeavina määrinä erilaisia mikrobien erittämiä aineenvaihduntatuotteita. ASD:ssä havainnoituja aineenvaihduntatuotteita ovat esimerkiksi SCFA:t, aminohapot, neuroaktiiviset yhdisteet, sekä bakteerien erittämät toksiinit. Näitä metaboliitteihin liittyviä muutoksia käsitellään tarkemmin seuraavissa kappaleissa.

3.2.1 SCFA

Lyhytketjuiset rasvahapot (SCFA) asetaatti, propionaatti ja butyraatti ovat signaalintimolekyylejä, jotka vaikuttavat geenien luentaan sekä kokonaisvaltaisesti kehon energia-aineenvaihduntaan (Cryan ym. 2019). Suolistomikrobisto tuottaa SCFA:ta fermentoidessaan ravinnon mukana tulevaa kuitua. Näiden aineenvaihduntatuotteiden määrä

säätölee osaltaan mikrobiston elinolosuhteita suolistossa vaikuttaen myös suolen seinämän eheyteen ja sen normaaleihin toimintoihin. Täten muutokset SCFA-pitoisuuksissa voivat johtaa suolen homeostaasin muutoksiin.

SCFA:n vaikutukset voivat olla paikallisia vaikuttaen suolen kuntoon ja toimintaan tai ne voivat välittyä verenkierron välityksellä siirtyvien molekyylien kautta perifeerisissä kudoksissa (Silva ym. 2020). SCFA:n tiedetään sitoutuvan G-proteiinireseptoreihin, joita löytyy useiden eri kudoksien solujen pinnalta. G-proteiinireseptorin aktivoituminen eri soluissa saa aikaan erilaisen vasteen, jolloin reseptorin aktivoituminen esimerkiksi ohutsuolessa saa aikaan ruokahalua säätelevien hormonien erittymisen, kun taas haimassa insuliinin tuotanto lisääntyy. Lisäksi SCFA:t voivat vaikuttaa epigeneettisesti geeniluentaan muokkaamalla geenien histonirakenteita, jolloin geenit voivat aktivoitua tai vaihtoehtoisesti hiljentyä ilman, että geenien emäsjärjestyksessä tapahtuu muutoksia. SCFA:t voivat esimerkiksi sitoutua suolen seinämän soluihin ja vaikuttaa siten niiden toimintaan ja läpäisevyyteen.

G-proteiinireseptorin ja epigeneettisten muokkausten kautta SCFA:n vaikutukset voivat välittyä niin suolistossa, aivoissa kuin periferiassakin (Silva ym. 2020). Suolen seinämässä tapahtuvista muutoksista, kuten lisääntyneestä eritystoiminnasta ja hermovälittäjäaineiden muodostumisesta, kulkee viesti aivoihin. SCFA:t pystyvät myös kulkemaan verenkierron välityksellä systeemisessä verenkiertossa vaikuttaen immuunipuolustuksen solujen erilaistumiseen ja vasta-ainetuotantoon.

Suolistomikrobiston tuottamat SCFA:t ovat usein ajateltu suoli-aivoakselin kommunikaation avainmolekyyleiksi, sillä muutokset niiden määrissä ovat läsnä useissa eri neuropatologisissa sairauksissa (Silva ym. 2020). Niiden tiedetään vaikuttavan esimerkiksi solutasolla mitokondrioiden toimintaan, laajemmin koko kehon energia-aineenvaihduntaan, sekä säätelevän unta ja ruokahalua. ASD:ssä niiden rooli on toistaiseksi epäselvä, sillä osassa tutkimuksissa niiden määrän on havaittu nousseen, kun taas osassa niiden määrä on terveitä verrokkeja alhaisempi. Eräässä hypoteesissa esitetään, että ASD:ssä propionaattia tuottavien bakteerien määrä olisi tavallista korkeampi ja butyraattia tuottavien bakteerien määrä alhaisempi, jolloin niiden suhteellisissa määrissä on havaittavissa eroja terveisiin verrokkeihin verrattuna. Propionihapon kohonnut määrä on yhdistetty niin ASD:hen kuin muihinkin neuropsykiatrisiin sairauksiin, mitä voi olla selittämässä suolistomikrobistossa tapahtuneet muutokset.

3.2.2 Aminohappoaineenvaihdunta ja herm välittäjäaineet

Autismikirjon häiriöihin on yhdistetty tiettyjä muutoksia aminohappoaineenvaihdunnassa ja erilaisten neuroaktiivisten yhdisteiden, kuten herm välittäjäaineiden määrissä (Iglesias-Vázquez ym. 2020). Herm välittäjäaineet välittävät viestejä hermosolujen välillä ollen näin olennaisia aivojen normaalissa toiminnassa. Herm välittäjäaineita tuotetaan elimistössä aminohapoista, jolloin niiden aineenvaihdunta on osin sidonnaista toisiinsa. Suolen seinämän solut tuottavat useita eri neuroaktiivia yhdisteitä ja esimerkiksi suurin osa elimistön serotoniinista tuotetaan juuri suolistossa (Kalliomäki ym. 2018). Vaikutukset voivat olla paikallisia tai kohdistua vagushermon kautta keskushermostoon osallistuen esimerkiksi mielialan, muistin ja aggression säätelyyn. Suolen seinämän solujen lisäksi myös suolistomikrobisto voi tuottaa erilaisia neuroaktiivisia yhdisteitä (Silva ym. 2020). Lisäksi mikrobisto vaikuttaa aivoissa tapahtuvaan välittäjäainesynteesiin esimerkiksi säätelämällä serotoniinin lähtöaineen tryptofaanin aineenvaihduntaa.

ASD-lapsilla on raportoitu olevan normaalista poikkeavaa aminohappoaineenvaihduntaa (Fattorusso ym. 2019). Etenkin tryptofaanin määrän on havaittu olevan koholla ASD-lasten suolistossa. Tryptofaanin lisäksi myös muiden aminohappojen kuten glutationin, homokysteiniinin ja metioniinin määrissä on havaittu muutoksia. Muutokset on yhdistetty poikkeaviin tapahtumiin suolessa tapahtuvissa hapetusreaktioissa ja geenien ilmentymisen säätelyssä. Eräässä tutkimuksessa ASD:n oireista kärsivillä hiirillä havaittiin normaalia alhaisempia määriä tauriinia (Sharon ym. 2019). Hiiriä hoidettiin suurella annoksella kyseistä aminohappoa, mikä helpotti näiden oireita. Näin ollen tiettyjen aminohappojen pitoisuuksilla voi olla vaikutuksia ASD:n oireiden vakavuuteen ja toisaalta niiden lääkekäytöllä voi olla terapeuttisia ominaisuuksia.

Herm välittäjäaineista dopamiinin, gamma-aminovoihapon (GABA) ja glutamaatin aineenvaihdunnassa on havaittu eroja ASD-lasten ja terveiden verrokkien välillä (Iglesias-Vázquez ym. 2020). Serotoniinin pitoisuuksissa lienee kuitenkin eniten raportoituja muutoksia. Suoliston ja verenkierron serotoniinipitoisuuksien on ASD-lapsilla mitattu olevan jopa 25 % korkeampia kuin terveillä lapsilla, mikä voi johtua suoliston korkeammasta tryptofaanipitoisuudesta. Toisaalta ASD-potilaiden aivoissa on todettu samanaikaisesti olevan normaalia vähemmän serotoniinia, mikä voi selittää ASD:n neurologisia oireita (Fattorusso ym. 2019). Suoliston hyperserotomia voi heijastua suoliston toiminnan muutoksiin ja vähäisempiin liikkeisiin, jolloin tryptofaani kulutetaan jo suolen omassa aineenvaihdunnassa. Myös suoliston

paikallinen tulehdusreaktio voi lisätä serotoniinin synteesiä ja siten tryptofaanin käyttöä. Näin aivojen oma serotoniinisynteesi ei saa tarvitsemaansa lähtöainetta. Serotoniinin määrä vaikuttaa aivoissa edelleen muiden välittäjäaineiden kuten dopamiinin tuotantoon ja näin moninaisesti normaaleihin aivotoimintoihin.

Suolistomikrobiston hermovälittäjäaineiden tuotannon häiriintymisessä voi olla mukana vaikuttamassa lukumäärällisesti vähentyneet *Bifidobacterium* -suvun bakteerit sekä suhteellisesti lisääntyneet *Bacteroides*- ja *Clostridium* -sukujen bakteerit (Iglesias-Vázquez ym. 2020). Eräät *Bifidobacterium* -lajit tuottavat aineenvaihdunnassaan GABA:a joka liittyy läheisesti glutamaatin aineenvaihduntaan. Glutamaatti on aivojen pääasiallinen eksitatorinen välittäjäaine, jonka matala määrä on joissakin tutkimuksissa yhdistetty tyypillisiin ASD:n käytösoireisiin ja siten sen voidaan ajatella liittyvän myös osana ASD:n patofysiologiaa (Horder ym. 2018). Lisäksi *Bacteroides*- ja *Clostridium* -suvun bakteerit tuottavat tryptofaaniaineenvaihdunnassaan serotoniinia, mikä voi olla yhteydessä ASD:ssä havaittuun korkeaan serotoniinin määrään.

3.2.3 Toksiinit

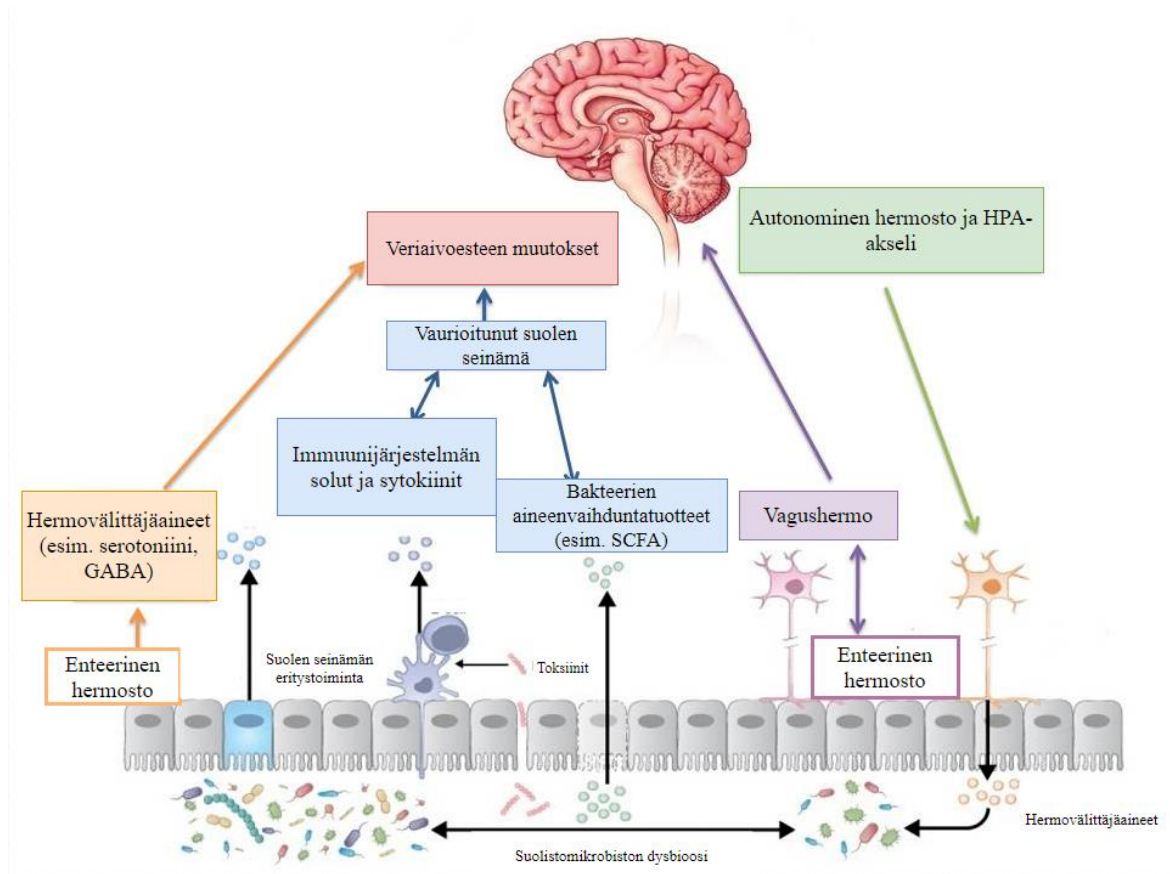
Clostridium -suvun tiettyjen lajien tiedetään muodostavan toksisia itiöitä, jotka voivat päästä verenkiertoon ja kulkeutua aivoihin, jossa ne edistävät tulehdusta. Samoin eräät kyseisen suvun aineenvaihduntatuotteet on yhdistetty ASD:n toistuvaan käyttäytymiseen ja ruuansulatuskanavan oireisiin. *Clostridium* -suvun lisäksi gram-negatiivisten *Bacteroides* -suvun bakteerien määrä on myös ASD:ssä suhteellisesti korkeampaa. Gram-negatiivisten bakteereiden solukalvolta tiedetään irtoavan lipopolysakkarideja, jotka ovat tulehdusreaktioita aktivoivia komponentteja päästessään verenkiertoon.

Toksiineiksi voidaan periaatteessa myös katsoa kuuluvaksi kaikki aineet, joiden ei tulisi läpäistä suolen seinämän limakalvokerrosta (Aro ym. 2012). Verenkiertoon päässeet tai hermoston tai immuunijärjestelmän solujen kanssa suoraan kosketukseen pääsevät bakteerit, niiden aineenvaihduntatuotteet tai osat voivat laukaista immuunijärjestelmän aktivoitumisen. Samoin esimerkiksi erilaiset ravintoainekomponentit voivat aiheuttaa ruuansulatuskanavan oireilua ja epätyypillisiä reaktioita, mikäli ne tulkitaan suolen seinämässä tunkeilijoiksi. Onkin ehdotettu, että ainakin osaan ASD-tapauksista liittyy mahdollisesti lisääntynyt suolen

läpäisevyys, jolloin normaalitkin suoliston komponentit aiheuttavat tahatonta immuunijärjestelmän aktivoitumista (de Magistris ym. 2010).

3.3 Suolistomikrobiston yhteys fysiologisiin muutoksiin

Muutokset suolistomikrobiston koostumuksessa vaikuttavat erilaisiin mikrobiston aineenvaihduntatuotteisiin ja sitä kautta esimerkiksi muutoksiin geenien aktiivisuuksissa ja solujen toiminnan vasteissa. Suolistomikrobiston dysbioosi voi vaikuttaa näin lisääntyneeseen suolen läpäisevyyteen, immuunijärjestelmän toimintaan, sekä lopulta veri-aivoesteen rakenteeseen ja muutoksiin aivojen kehityksessä ja toiminnassa. Tätä dysbioosin mahdollista vaikutusta on kuvailtu tarkemmin kuvassa 1.



Kuva 1. Viestinvälitys suoliston ja aivojen välillä, sekä dysbioosin vaikutus suolen seinämään ja veriaivoesteen muutoksiin. (Kuva muokattu lähteestä Fattorusso ym. 2019)

*GABA = *Gamma-aminobutyric acid*, gamma-aminovoihappo

*SCFA = *Short-chain fatty acid*, lyhyketjuinen rasvahappo

Seuraavissa kappaleissa käsitellään tarkemmin lisääntyntä suoliston läpäisevyyttä, aktivoitunutta tulehdusreaktioita ja keskushermostollisia muutoksia, jotka voivat olla johtamassa ASD:n kehittymiseen.

3.3.1 Lisääntynyt suolen läpäisevyys

Suolistomikrobisto on tärkeä osa ihmisen puolustusjärjestelmää sen suojatessa suolen seinämää patogeenisilta bakteereilta, sekä säädellen sen eheyttä (Aro ym. 2012). Suolistomikrobisto tukee esimerkiksi tiiviiden liitosten muodostumista sekä stimuloi suoliliman ja puolustuksessa toimivien antimikrobiaalisten vasta-aineiden eritystä. Lisäksi puolustusjärjestelmän solujen normaali kypsyminen on riippuvaista bakteeriston muodostumisesta ja näin mikrobisto vaikuttaa suoliston lisäksi myös systeemisen immuunijärjestelmän kehittymiseen. Nämä suojaimekanismit mahdollistavat sen, että mikrobisto ei pääse suolen ontelosta sisempiin solukerroksiin.

ASD:n kehittymisen taustalla voi olla suolen suojaimekanismien pettäminen (de Magistris ym. 2010). Tämä johtaa suolen seinämän läpäisevyyden lisääntymiseen, jolloin verenkiertoon pääsee vuotamaan pieniä molekyyliä kuten ravinnon komponentteja, bakteerien osia ja aineenvaihduntatuotteita tai jopa kokonaisia bakteereita. ASD-lapsilla onkin havaittu de Magistris ja tutkimusryhmän (2010) tutkimuksessa suoliston läpäisevän jopa 30 % enemmän suolen komponentteja verrattuna terveisiin lapsiin. Monella lisääntyneeseen läpäisevyyteen liittyy myös paikallista suolistotulehdusta, vaikka suoraa yhteyttä näiden välillä kyseissä tutkimuksissa löydettykään.

Yksi syy suolen seinämän heikkenemiseen voi välittyä suolistomikrobiston aminohappoaineenvaihdunnan muutoksien kautta lisääntyneeseen suolen seinämän happirasitukseen. Suolistomikrobiston dysbioosi voi heijastua rikkipitoisten aineenvaihduntatuotteiden vähentyneeseen määrään, jolloin aminohappojen jatkomuokkaus ei toimi normaalisti (Prata ym. 2017). Tällöin esimerkiksi suolessa antioksidanttina toimivaa glutationia ei synny riittävästi. Samoin ASD-lapsilla ilmenevä metioniinin vähentynyt määrä voi heijastua epigeneettisiin muokkauksiin sen ollessa tärkeä molekyyli geenien aktiivisuuden säätelyssä.

Mikrobitasolla aihetta tarkasteltaessa *Bifidobacterium*-suvun edustajien määrä on ASD:ssä tyypillisesti laskenut samaan aikaan kun *Clostridia*-suvun määrä on kasvanut (Iglesias-Vázquez ym. 2020). *Bifidobacterium*-suku on tunnettu antioksidatiivisista vaikutuksistaan, ja *Clostridia*-suvun puolestaan tiedetään vähentävän *Bifidobacterium*-sukujen määrää, jolloin muutokset bakteerien suhteissa voivat lisätä suolen seinämän rasiitusta. Myös muiden suolistomikrobiston aineenvaihduntatuotteiden, kuten SCFA:n, tiedetään vaikuttavan suolen kuntoon ja normaaliin toimintaan. Tällöin muutokset niiden määrissä voivat heijastua suolen toimintaa säätelevien geenien aktiivisuuksien muutoksiin, sekä epänormaaleihin immuunijärjestelmän reaktioihin.

Vaikka suoliston läpäisevyys voi olla potentiaalinen selitys ASD:n patofysiologian ja oireiden taustalla, ovat tutkimustulokset paikoitellen ristiriidassa keskenään (Fattorusso ym. 2019). Tulokset ASD-lapsilla saaduista tutkimuksista viittaavat siihen, että suoliston läpäisevyys olisi suurentunut mahdollisesti vain niillä ASD-lapsilla, joilla häiriöön liittyy myös ruuansulatuskanavan oireita. Näin ollen ASD:n etiologia voisi olla erilainen autismikirjon eri alaryhmillä.

3.3.2 Immuunijärjestelmän aktivoituminen ja systeeminen tulehdus

ASD-potilailla on todettu muutoksia niin synnynnäisen kuin hankinnaisenkin immuunijärjestelmän toiminnassa (Onore ym. 2012). Vainajien aivoja kuvantamalla on todettu neuroinflammaation, kuten lisääntyneen mikroglia-aktivaation ja tulehduksellisten sytokiinien, sekä aivoperäisten autovasta-aineiden lisääntyneen määrän olevan tyypillistä ASD:ssä. Muutoksia myös systeemisen immuunijärjestelmän toiminnassa on havaittu ja yhdistetty ASD:n oireiden vakavuuteen. Havaittuja muutoksia ovat esimerkiksi muutokset T-solujen fenotyypeissä, luonnollisten tappajasolujen vähentyneessä määrässä, sekä monosyyttien kohonneessa määrässä.

Suolistossa sijaitsee suurin osa ihmisen immuunijärjestelmästä (Kalliomäki ym. 2018). Suolistomikrobiston dysbioosi ja suoliston paikallinen tulehdusvaste lisäävät yhdessä suoliston läpäisevyyttä mikrobeille ja niiden aineenvaihduntatuotteille. Tämä lisää osaltaan myös systeemistä tulehdusvastetta. Suoliston läpäisevyyden lisääntyessä bakteerit ja niiden aineenvaihduntatuotteet pääsevät paremmin kosketuksiin immuunijärjestelmän kanssa, mikä lisää tulehdusvälittäjäaineiden määrää. Verenkierron välityksellä tulehdusvälittäjäaineet voivat päästä myös veriaivoesteen läpi aivoihin, jossa ne vaikuttavat hermosolujen toimintaan.

Suolen läpäisevyyden kasvaessa voi bakteerikomponentteja päästä suoraan kontaktiin myös enterisen hermoston hermosolujen kanssa (Grenham ym. 2011). Enterisen hermoston stimulaatio aktivoi immuunipuolustusta ja siten edelleen sytokiinien ja hermovälittäjäaineiden tuotantoa. Vaikutukset voivat välittyä esimerkiksi G-proteiinireseptoreiden ja Tollin kaltaisten reseptoreiden (TLR) kautta. TLR:ät tunnistavat elimistön omia vaurioituneita soluja, ja toimivat etenkin makrofagien, suolen limakalvon solujen sekä hermosolujen pinnalla osana immuunipuolustusta.

ASD:hen on suoliston paikallisen ja muun elimistön systeemisen immuunijärjestelmän aktivoitumisen lisäksi yhdistetty myös tulehdusreaktio aivoissa (Ashwood ym. 2011). Verenkierrossa kulkevat tulehdusvälittäjäaineet voivat kommunikoida veri-aivoesteen läpi ja aktivoida siten aivospesifisten tulehdussolujen toimintaa. Näitä ovat esimerkiksi aivojen hermotukikudoksen muodostavat gliasolut, joihin kuuluvat astrozyytit ja mikroglia-solut (Prata ym. 2017). Astrozyytit ja mikroglia-solut pystyvät molemmat tuottamaan sytokiineja, minkä lisäksi mikroglia-solut huolehtivat lisäksi esimerkiksi vaurioituneiden hermosolujen poistosta, synapsien muodostumisesta ja karsimisesta sekä immuunipuolustuksen reaktioiden säätelystä. Suolistomikrobiston tuottaman SCFA:t näyttäisivät vaikuttavan niin G-proteiinivälitteisesti kuin epigeneettisesti mikroglia-solujen kehittymiseen ja toimintaan. SCFA:t yhdessä tulehdusvälittäjäaineiden kanssa voivat myös vaikuttaa veri-aivoesteen lisääntyneeseen läpäisevyyteen, jolloin verenkierron tulehdusvälittäjäaineita kulkeutuu enemmän aivoihin (Fiorentino ym. 2016).

3.3.3 Muutokset keskushermostossa

Aivojen kehitys on tarkasti säädelty tapahtuma, johon vaikuttavat niin geenit kuin ympäristötekijätkin (Borre ym. 2014). Häiriöt tapahtumaketjussa voivat vaikuttaa aivojen sairauksiin myöhemmin elämässä, etenkin tapahtuessaan elämän alkuvaiheessa sikiöaikana ja heti syntymän jälkeen. Etenkin ensimmäiset elinvuodet ovat kriittisiä aivojen kehitykselle, jolloin niissä tapahtuu merkittäviä morfologisia muutoksia, erilaistumista ja toimintojen hienostumista. Tapahtumaketjussa syntyy uusia hermosoluja, hermoyhteydet vahvistuvat ja kypsyvät, sekä turhia yhteyksiä karsitaan. Näiden prosessien häiriöt voivat aiheuttaa pysyviä rakenteellisia ja toiminnallisia muutoksia aivoissa.

ASD:n neurologisten oireiden taustalla on keskushermostollisia muutoksia, jotka liittyvät hermosolujen tulehdukseen, uusien hermosolujen kehitykseen, sekä viestinvälitykseen hermosolujen välillä (Cryan ym. 2019). Tutkimusten mukaan ASD-lasten aivojen kasvu on usein normaalia vilkkaampaa varhaislapsuudessa, mikä on mitattavissa jopa pään ympäryksen suurentumisena (Ecker 2017). Aivoissa havaitut rakenteelliset muutokset on havaittu pääosin alueilla, jossa käsitellään sosiaalisia ja tunteisiin liittyviä toimintoja, minkä lisäksi ASD-potilailla on havaittavissa muutoksia etenkin sosiaalisuuteen ja stressireaktioihin liittyvien hormonien erityksessä (Cryan ym. 2019). Vaikuttaa siltä, että aivojen kehityksen häiriöitä on etenkin aivojen valkean aineen muodostumisessa (Ecker 2017). Valkea aine koostuu pääosin hermosyistä, jotka kuljettavat viestejä hermosolujen välillä. ASD-vainajien histologisissa aivoleikkeissä on nähtävissä myös epätyypillisiä hermosolujen keskittymiä, mikä oletettavasti kertoo hermosolujen puutteellisesta karsiutumisesta. Varhaislapsuuden nopeaa aivojen kasvua näyttäisi seuraavan terveitä verrokkeja nopeampi aivojen kasvun pysähtyminen, ja siitä alkava vähittäinen aivojen tilavuuden lasku ja taantuminen.

Keskushermosto kehittyy suolistomikrobiston läsnä ollessa (Cryan ym. 2019). Eläinkokeiden perusteella voidaan olettaa suolistosta tulevien signaalien vaikuttavan esimerkiksi neuroaktiivisten yhdisteiden tuotantoon, uusien hermosolujen ja -yhteyksien muodostumiseen, aivojen kehitystä säätelevien geenien aktiivisuuksiin, aivojen immuunisolujen normaaliin toimintaan sekä veri-aivoesteeseen kehittymiseen. Veri-aivoeste on aivoja suojaava rakenne, jonka tiiviit liitokset mahdollistavat tarkasti säädellyn aineiden kuljettamisen verenkierron ja aivojen välillä. ASD-potilaiden aivoista on löydetty epigeneettisiä muutoksia veri-aivoesteeseen läpäisevyyttä koskevissa geneissä, ja näin aivojen on havaittu olevan herkempiä myös systeemisen verenkierron molekyyleille (Fiorentino ym. 2016).

SCFA:n tiedetään vaikuttavan useisiin aivojen kehitykseen liittyviin tapahtumiin (Silva ym. 2020). Toisaalta SCFA:n suhteellisissa määrissä on havaittu eroja ASD-hiirien ja terveiden verrokkien välillä niin, että propionaattia tuotetaan normaalia enemmän ja butyraattia vähemmän. Propionihapon kohonnut määrä on yhdistetty useisiin eri psykiatrisiin sairauksiin ASD mukaan lukien (Frye ym. 2017). Propionihapon liiallisen määrän vaikutuksia on tutkittu eläinkokeissa ja huomattu sen aiheuttavan ASD:lle tyypillisiä käytösoireita (Choi ym. 2018). Butyraattihapolla taas on havaittu lähes päinvastaisia vaikutuksia kuin propionihapolla ja sen on havaittu helpottavan hiirien epänormaalia käyttäytymistä. SCFA:t voivat olla vaikuttamassa myös gliasolujen morfologiaan ja toimintaan ja täten olevan osana aivojen tulehdusreaktioita. Mikroglialin lisääntynyt aktiivisuus on yhdistetty lisääntyneeseen sytokiinien ja muiden

tulehdusvälittäjäaineiden tuotantoon (Prata ym. 2017). Hiirikokeissa epänormaali sytokiineritys on yhdistetty käytösmalleihin, joihin kuuluu ahdistuneisuus, keskittymishäiriöt, sosiaalinen vetäytyminen ja toistuva käyttäytyminen. Ashwoodin ja tutkimusryhmän (2011) tutkimuksessa korkeat sytokiinipitoisuudet liitettiin ASD:n tyypillisiin käyttäytymishäiriöihin myös ihmisillä.

Suolistomikrobisto voi olla aiheuttamassa muutoksia keskushermoston toimintaan myös ilman rakenteellisia muutoksia. Sandlerin urauurtavassa tutkimuksessa (2000) hypotesina oli, että ASD:n oireet ovat lähtöisin suolistoa asuttavista *Clostridia* -kannoista, joista osa erittää hermosoluille myrkyllisiä toksiineja ja häiritsee hermovälittäjäaineiden vapautumista. Sandlerin tutkimuksessa kymmentä ASD-lastaa lääkittiin suun kautta nautittavalla laajakirjoisella vankomysiini-antibiootilla, joka ei juurikaan imeydy verenkiertoon vaan vaikuttaa suolistossa. Antibiootin tarkoituksena oli tuhota suoliston *Clostridia*-populaatio. Vankomysiinihoidon jälkeen kahdeksan kymmenestä lapsesta osoitti silmin nähtävää kehitystä ASD-oireissa, mikä tukee ajatusta ASD:stä suoli-aivoakselin sairautena. Lupaavien tuloksien jälkeen lapset taantuivat kuitenkin vähitellen alkutasolle. Sandlerin tutkimus on avannut tästä huolimatta uusia ovia esimerkiksi suolistomikrobistoon tähtäävien, kohdennettujen antibioottihoitojen tutkimukseen.

Myös edullisiksi katsottujen kantojen lisääminen suolistoon on tuottanut positiivisia tuloksia ilman, että keskushermostossa tapahtuu rakenteellisia muutoksia (Sgritta ym. 2019). *Lactobacillus Reuter* -lajin lisäämisen ASD-hiirien suolistoon on havaittu helpottavan sosiaaliseen käytökseen liittyviä ongelmia vagushermon aktivaation kautta.

4 AUTISMIKIRJON HÄIRIÖIDEN YHTEYS SUOLISTOMIKROBISTON KOOSTUMUKSEEN

Suolistomikrobiston dysbioosi voi vaikuttaa eri mekanismein paikalliseen ja systeemiseen tulehdusvasteeseen, suolen seinämän ja veri-aivoesteen eheyteen ja lopulta muutoksiin aivojen aineenvaihdunnassa ja hermosolujen toiminnassa. Tämä tapahtumaketju voi johtaa esimerkiksi aivojen muuntuneeseen neurokemiaan, kognitioon, käytökseen ja stressireaktioihin. Koska suoli-aivoakseli on kaksisuuntainen väylä, voi ASD vaikuttaa myös siihen, millaisia signaaleja aivoista kulkeutuu takaisin suolistoon päin. Autismikirjon häiriöin oireilevien lasten ja terveiden verrokkien suolistomikrobistossa on havaittu eroja useissa eri tutkimuksissa, mutta

bakteerikantojen koostumus vaihtelee silti yksilöllisesti (Iglesias-Vázquez ym. 2020). On epäselvää, ovatko muutokset suolistomikrobistossa ASD:n syy, seuraus vai sattumaa. ASD voi olla vaikuttamassa muuntuneisiin olosuhteisiin suolistossa, jolloin mikrobiston koostumuksessa tapahtuu muutoksia. Koostumuksen muutokset taas voivat pahentaa ASD:n oireita, mikä lisää entisestään myös suolistoon kohdistuvaa keskushermostovaikutusta. Näin suolistomikrobiston muutokset ja ASD:n oireet voivat tukea toisiaan.

Suolistomikrobisto vaikuttaa monella tapaa aivojen kehitykseen ja toimintaan, mutta myös aivot vaikuttavat suoliston ja sen mikrobiston kehittymiseen (Kalliomäki ym. 2018). Aivojen signaalit välittyvät autonomisen hermoston ja HPA-akselin kautta suolistoon vaikuttaen esimerkiksi suolen seinämän limakerrokseen, epiteelisolujen läpäisevyyteen, eritystoimintaan ja immuunipuolustukseen. Vaikutukset voivat välittyä myös immuunijärjestelmän kautta tai hermovälittäjäaineiden välityksellä. Tämän kautta myös olosuhteet suolistossa muuttuvat, mikä vaikuttaa suoraan myös mikrobien ympäristöön ja siihen, mitkä lajit suolessa yleistyvät.

ASD-lapsilla on arvioiden mukaan jopa viisinkertainen riski syömiseen liittyviin ongelmiin verrattuna neurotyypillisiin verrokkeihin (McElhanon ym. 2014). Ongelmista eniten raportoitu on valikoiva syöminen. Yksi syy valikoivalle syömiselle voi olla ASD:lle tyypilliset yli- ja aliherkkyydet, jotka voivat heijastua herkistymiselle ruuan erilaisiin makuihin, tekstuureihin ja lämpötiloihin. Valikoiva syöminen näkyy tyypillisesti mieltymyksenä hiilihydraattipitoiseen ja energiatiheään ruokaan ja samaan aikaan kasvisten välttelynä. Tämän voi johtaa esimerkiksi ylipainoon ja ASD:lle tyypillisiin ruuansulatuskanavan oireisiin, joista ummetus on raportoitu yleisimmäksi oireeksi. Pitkäaikaiset ruuansulatuskanavan oireet voivat vaikuttaa olosuhteisiin suolessa, mikä heijastuu lopulta suolistomikrobiston koostumukseen. Syömiseen liittyvät ongelmat voivat heijastua myös erilaisiin puutostiloihin ja niiden aiheuttamiin terveysongelmiin (Sharp ym. 2013). Pahimmillaan vakava aliravitsemus voi johtaa kehityshäiriöihin ja vaikuttaa sosiaalisiin kykyihin. Aliravitsemus voi altistaa erilaisille suojaravintoaineiden puutteille, joista esimerkiksi D-vitamiinin puutos on yhdistetty ASD:n patofysiologiaan (Cannell 2008).

Lapsilla, joilla on paljon ahdistuneisuutta ja aistiherkkyyttä, esiintyy myös paljon ruuansulatuskanavan ongelmia (Adams ym. 2011). Monesti ASD:hen liittyy vaikeuksia kommunikaatiossa, joten suolisto-ongelmien aiheuttamista epämiellyttävistä tunteista ei välttämättä ostata kommunikoida. Tämä voi mitä todennäköisemmin heijastua käyttäytymiseen

levottomuutena, aggressiivisuutena ja ahdistuneisuutena ja siten pahentaa tai jopa luoda ASD:n oireita.

5 POHDINTA

Vaikka tutkimuksissa on löydetty useita lupaavalta kuulostavia yhteyksiä, tulee muistaa, että ne eivät välttämättä kerro kausaliteetista. ASD:n tiedetään olevan monen tekijän summa ja suolistomikrobiston todellinen rooli taudin etiologiassa on vielä tuntematon. Tutkimus aiheen parissa on uutta ja se nojaa vahvasti eläinkokeisiin, joita ei voi yleistää koskemaan ihmisaineistoja. Aiheen selventämiseksi tulisi tulevaisuudessa tehdä lisää tutkimusta ihmisaineistolla, erityisesti kontrolloiduin ja satunnaistetuin tutkimusasetelmin ja suuremmilla ja monipuolisemmilla otoksilla. Lisäksi diagnostiikkametodeihin tarvitaan yhtenäisiä tapoja, jotta tutkimustulokset ovat vertailukelpoisia keskenään. Ruuansulatuskanavan oireet liittyvät tiiviisti ASD:hen, joten niiden systemaattinen kirjaaminen voi antaa hyödyllistä pohjatietoa tutkimuksille.

Suurin osa ihmisillä toteutetuista tutkimuksista on suoritettu ASD-lapsilla, joilla ei ole henkistä kehitysvammaa. Noin 20 %:lla ASD-potilaista häiriöön liittyy myös kehitysvamma, joten tutkimusotos lienee jo valmiiksi valikoitunut. Samoin yliedustettuina ovat lapset, joista erityisesti poikalapset, sillä ASD on tyypillisempää miehillä. Näin ollen tutkimuksista saadut tulokset koskevat vain pientä osaa tautikirjon potilaista. Autismikirjoon kuuluu heterogeeninen joukko erioireisia ihmisiä, joilla myös taudin etiologia voi olla erilainen (Barbeau 2017, Fattorusso ym. 2019). Suolistomikrobisto vaihtelee yksilöllisesti ihmisten, kuten myös ASD-yksilöiden välillä, joten tulevaisuuden tutkimuksissa olisi hyödyllistä selvittää, ketkä voivat hyötyä tietyistä hoidosta.

Kirjallisuudessa nousi esille suolistomikrobiston ja matala-asteisen tulehduksen merkitys aivojen kehittymiseen syntymän jälkeen, mutta myös sikiövaiheessa. Äidin sairastamat infektiot tai krooniset taudit ovat riskitekijä lapsen ASD:n kehittymiselle. Toisaalta lapsen tiedetään perivän osittain myös äidin ja tämän elinympäristön mikrobiston. Voisikin olla aiheellista tutkia jo äidin mikrobiston yhteyttä esimerkiksi sikiöaikaiseen inflammaation vaikutukseen, sekä sitä, kuinka paljon äidin suolistomikrobisto vaikuttaa lapsen kehitykseen istukan läpi.

Tämän hetken tutkimusnäyttö ei ole riittävän vahvaa, jotta suolistomikrobiston muokkaamista voitaisiin suosittaa ASD:n hoitokeinona, vaan parhaimpia tuloksia saadaan varhain aloitetulla käyttäytymisterapialla (Wallace ym. 2019). Tutkimusta on tehty esimerkiksi erilaista ruokavaliosta, probiooteista, kohdennetusta antibiootihoidosta ja ulosteensiirrosta. Ruokavaliohoidoista tutkituin lienee useassa ASD-perheessä toimivaksi koettu gluteeniton ja kaseiiniton ruokavalio (Monteiro ym. 2020). Lisäksi on tutkittu omega-3 -ravintolisiä, muita ravintoainelisiä sekä ketogeenistä ruokavaliota ja jopa kamelinmaidon antioksidatiivisia vaikutuksia (AL-Ayadhi ja Elamin 2013). Kaikkien edellä mainittujen interventioiden suhteen on saatu osittain positiivisia tuloksia, mutta tutkimusnäyttöä heikentävät puutteelliset tutkimusasetelmat sekä tieteellisesti pätevän näytön toistaiseksi pieni määrä ja ristiriitaisuus. Myös probioottien suhteen useat prekliiniset kokeet ovat olleet lupaavia, mutta ihmispotilaita tutkittaessa tuloksissa ei ole havaittu merkitseviä muutoksia oireisiin (Ng ym. 2019). Eläinkokeissa ulosteensiirroilla on saatu positiivisia tuloksia ASD-oireiden lieventymisessä sekä suoliston tulehdustilan vähentämisessä (Vendrik ym. 2020). Ihmisillä toisinnetuissa tutkimuksissa positiiviset vaikutukset ovat jääneet usein kuitenkin vain lyhytaikaisiksi.

Koska näyttö koskien suolistomikrobiston muokkaamista on ristiriitaista, sitä on aiheellista jatkaa pätevin tutkimusasetelmin. ASD:n oireisiin ei ole tehokasta hoitoa, joten uudet sovellukset toisivat arvokasta apua ASD-potilaille ja heidän perheilleen. Samoin varhain aloitettu ruokailutilanteisiin liittyvä käyttäytymisterapia voisi lisätä ruokavalion monipuolisuutta ja vähentää ruuansulatuskanavan oireilua, mikä voi helpottaa epämukavan olon aiheuttamaa ahdistuneisuutta ja levottomuutta.

6 JOHTOPÄÄTÖKSET

Autismikirjon häiriöt ovat monimuotoinen joukko neuropsykiatrisia häiriöitä, joihin liittyy tyypillisiä muutoksia käyttäytymisessä. ASD:n kehittymiseen vaikuttavat niin geneettiset tekijät kuin ympäristötekijätkin, joista suolistomikrobiston vaikutusta on viime vuosikymmeninä kiinnostuttu tutkimaan lähemmin. Suolistomikrobisto viestii aivojen kanssa suoli-aivoakselin kautta ja on kiinteästi mukana vaikuttamassa isäntäeliönsä normaaliin kehitykseen, aineenvaihduntaan sekä käyttäytymiseen.

Useissa tutkimuksissa on havaittu ASD-potilailla olevan terveistä verrokeista poikkeava suolistomikrobisto. Suolistomikrobiston mahdollinen dysbioosi voi johtaa muutoksiin

mikrobiston erittämässä aineenvaihduntatuotteissa ja niiden suhteissa. ASD:hen on yhdistetty muutoksia esimerkiksi SCFA:n, erilaisten neuroaktiivisten yhdisteiden, aminohappojen ja toksiininen määrissä. Muutokset suolen signaaleissa voivat aktivoida tulehdusreaktioita paikallisesti suolistossa, systeemisesti koko elimistössä ja lopulta myös aivoissa. ASD-vainajilla on havaittu muutoksia myös suolen seinämän ja veri-aivoesteen läpäisevyyttä säätelevien geenien aktiivisuuksissa, mikä voi edesauttaa patologisia tapahtumia. Usein raportoituja muutoksia ASD-yksilöiden keskushermostossa ovat poikkeavuudet hermosolujen muodostumisessa, karsiutumisen, yhteyksien syntyä ja tulehduksessa. Aivojen kasvu on normaalia vilkkaampaa ensimmäisten elinvuosien aikana, mikä voi johtaa eroihin valkean aineen määrässä sekä muutoksiin erityisesti sosiaalisuutta ja tunteita säätelevien aivoalueiden toiminnassa ja yhteyksissä.

Tiettyjen bakteerilajien on havaittu vaikuttavan ASD-tyyppiseen käyttäytymiseen ja toisaalta toisten lajien helpottavan oireita, mikä vahvistaa autismikirjon häiriöitä mahdollisina suoli-aivoakselin sairauksina. Tieto suoli-aivoakselin toiminnasta rajoittuu kuitenkin pitkälle eläinkokeista saatuun näyttöön, ja ihmisaineistolla tehtyjä tutkimuksia rajoittavat puutteelliset tutkimusasetelmat, valikoituneet otokset ja vaikeus vertailla tutkimuksia keskenään. Myös näyttö koskien suolistomikrobiston muokkausta ASD:n hoitokeinona on vähäistä ja ristiriitaista, mutta tarjoaa lupaavia näköaloja tulevaisuuden tutkimusta varten.

LÄHTEET

Adams JB, Johansen LJ, Powell LD, Quig D, Rubin RA. Gastrointestinal flora and gastrointestinal status in children with autism: Comparisons to typical children and correlation with autism severity. *BMC Gastroenterology* 2011;11:22.

AL-Ayadhi L, Elamin NE. Camel milk as a potential therapy as an antioxidant in Autism spectrum disorder (ASD). *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2013;2013.

Aro A, Mutanen M, Uusitupa M, Aantaa R. Ravitsemustiede. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2012.

Ashwood P, Krakowiak P, Hertz-Picciotto I, Hansen R, Pessah I, Van de Water J. Elevated plasma cytokines in Autism spectrum disorders provide evidence of immune dysfunction and are associated with impaired behavioral outcome. *Brain Behavior and Immunity* 2011;25:40-45.

Barbeau WE. Neonatal and regressive forms of autism: Diseases with similar symptoms but a different etiology. *Medical Hypotheses* 2017;109:46-52.

Bölte S, Girdler S, Marschik P. The contribution of environmental exposure to the etiology of autism spectrum disorder. *Cellular and Molecular Life Sciences* 2019;76:1275-1297.

Borre YE, O'Keeffe G,W., Clarke G, Stanton C, Dinan TG, Cryan JF. Microbiota and neurodevelopmental windows: Implications for brain disorders. *Trends in Molecular Medicine* 2014;20:509-518.

Cannell JJ. Autism and vitamin D. *Medical Hypotheses* 2008;70:750-759.

Cao X, Lin P, Jiang P, Li C. Characteristics of the gastrointestinal microbiome in children with autism spectrum disorder: A systematic review. *Shanghai Archives of Psychiatry* 2013;25:342.

Choi J, Lee S, Won J, Jin Y, Hong Y, Hur T, Kim J, Lee S, Hong Y. Pathophysiological and neurobehavioral characteristics of a propionic acid-mediated autism-like rat model. *Plos One* 2018;13.

Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan CSM, Sandhu KV, Bastiaanssen TFS, Boehme M, ym. The microbiota-gut-brain axis. *Physiological reviews* 2019;99:1877-2013.

de Magistris L, Familiari V, Pascotto A, Sapone A, Frolli A, Iardino P, ym. Alterations of the intestinal barrier in patients with Autism spectrum disorders and in their first-degree relatives. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2010;51:418-424.

Ecker C. The neuroanatomy of autism spectrum disorder: An overview of structural neuroimaging findings and their translatability to the clinical setting. *Autism* 2017;21:18-28.

Fattorusso A, Di Genova L, Dell'Isola GB, Mencaroni E, Esposito S. Autism spectrum disorders and the gut microbiota. *Nutrients* 2019;11.

Fiorentino M, Sapone A, Senger S, Camhi SS, Kadzielski SM, Buie TM, ym. Blood-brain barrier and intestinal epithelial barrier alterations in Autism spectrum disorders. *Molecular Autism* 2016;7.

Frye RE, Nankova B, Bhattacharyya S, Rose S, Bennuri SC, MacFabe DF. Modulation of immunological pathways in autistic and neurotypical lymphoblastoid cell lines by the enteric microbiome metabolite propionic acid. *Frontiers in Immunology* 2017;8:.

Grenham S, Clarke G, Cryan J, Dinan T. Brain-gut-microbe communication in health and disease. *Frontiers In Physiology* 2011;2:.

Horder J, Petrinovic MM, Mendez MA, Bruns A, Takumi T, Spooren, ym. Glutamate and GABA in Autism spectrum disorder: A translational magnetic resonance spectroscopy study in man and rodent models. *Translational Psychiatry* 2018;8.

ICD-10, WHO:n kansainvälinen tautiluokitusjärjestelmä 2019. WHO.int

Iglesias-Vázquez L, Georgette Van GR, Arijia V, Canals J. Composition of gut microbiota in children with Autism spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients* 2020;12:792.

Kalliomäki M, Käyhkö S, Mykkänen M, Isolauri E, Lähdesmäki T. Suoli-aivoakseli – mikrobiston ja hermoston monimuotoinen yhteys. *Suomen lääkirilehti - Finlands läkartidning* 2018;73:203-207.

Kuczynski J, Lauber CL, Walters WA, Laura WP, José C, Gevers CD, ym. Experimental and analytical tools for studying the human microbiome. *Nature Reviews Genetics* 2011;13:47.

McElhanon BO, McCracken C, Karpen S, Sharp WG. Gastrointestinal symptoms in Autism spectrum disorder: A meta-analysis. *American Academy of Pediatrics* 2014.

Monteiro MA, Santos AAAD, Gomes LMM, Rito RVVF. Autism spectrum disorder: A systematic review about nutritional interventions. *Revista paulista de pediatria: orgao oficial da Sociedade de Pediatria de Sao Paulo* 2020;38.

Ng Q, Loke W, Venkatanarayanan N, Lim D, Sen Soh A, Yeo W. A systematic review of the role of prebiotics and probiotics in Autism spectrum disorders. *Medicina Lithuania* 2019;55.

Onore C, Careaga M, Ashwood P. The role of immune dysfunction in the pathophysiology of autism. *Brain Behavior and Immunity* 2012;26:383-392.

Prata J, Santos SG, Almeida M, Coelho R, Barbosa MA. Bridging autism spectrum disorders and schizophrenia through inflammation and biomarkers - pre-clinical and clinical investigations. *Journal Of Neuroinflammation* 2017;14.

Salonen A. Ihmisen mikrobiomit. *Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim* 2013;129(22):2341-8.

Sandler RH, Finegold SM, Bolte ER, Buchanan CP, Maxwell AP, Väisänen M, ym. Short-term benefit from oral vancomycin treatment of regressive-onset Autism. *Journal of Child Neurology* 2000;15:429-435.

Sgritta M, Dooling S, Buffington S, Momin E, Francis M, Britton R, ym. Mechanisms underlying microbial-mediated changes in social behavior in mouse models of Autism spectrum disorder. *Neuron* 2019;101:246-259.

Sharon G, Cruz NJ, Kang D, Gandal MJ, Wang B, Kim Y, ym. Human gut microbiota from Autism spectrum disorder promote behavioral symptoms in mice. *Cell* 2019;177:1600-1618.

Sharp W, Berry R, McCracken C, Nuhu N, Marvel E, Saulnier C, ym. Feeding problems and nutrient intake in children with autism spectrum disorders: a meta-analysis and comprehensive review of the literature. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 2013;43:2159-2173.

Silva YP, Bernardi A, Frozza RL. The role of short-chain fatty acids from gut microbiota in gut-brain communication. *Frontiers in Endocrinology* 2020;11.

Suomen Autismiliitto 2020. www.autismiliitto.fi (luettu heinäkuu, 2020).

Vendrik KEW, Ooijevaar RE, de Jong, Pieter RC, Laman JD, van Oosten BW, ym. Fecal Microbiota Transplantation in Neurological Disorders. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* 2020;10:.

Wallace S, Guldberg K, Bailey A. A research review on autism. *Deductia* 2019.