

# Nutrifocus

VALIO Oy 1/2008

Näkökulmia ärtyneen  
suolen oireyhtymään



# Nutrifocus

Toimituskunta  
Kajsa Kajander  
Konseptipäällikkö, ETM  
Valio Oy,  
Ulkomaa-toiminnot ja Innovaatiot  
Puh. 010 381 2087  
kajsa.kajander@valio.fi

Leena Seppo  
Ravitsemusasiantuntija, ETM  
Valio Oy, T&K,  
Biotieteet,  
Ravitsemus & Terveys  
Puh. 050 384 2535  
leena.seppo@valio.fi

Tuula Tuure  
Ravitsemuspäällikkö, FT  
Valio Oy, T&K,  
Biotieteet,  
Ravitsemus & Terveys  
Puh. 050 384 0306  
tuula.tuure@valio.fi

Julkaisija  
Valio Oy  
T&K  
PL 30, 00039 VALIO  
puh. 010381 121  
fax 010381 3019  
www.valio.fi

Lehden tilaukset  
Valio Oy  
T&K  
Ravitsemus ja Terveys  
PL 30, 00039 VALIO  
puh. 010 381 3030  
fax 010 381 3019

Ulkoasu ja taitto  
Heidi Lithenius  
Valio Oy

Painopaikka  
Edita Prima Oy, 2008

Kannen kuva:  
Nina Dodd  
Kuvassa:  
Anna Lassig



# Hyvä lukija,

*Riitta Korpela*  
Tutkimusjohtaja, dosentti, FT  
Valio Oy, T&K

Länsimaisen lääketieteen isä, Hippokrates, painotti jo ennen ajanlaskumme alkua ruoansulatuskanavan merkitystä terveyden ylläpidossa lausumalla ”Terveys asuu suolessa”. Hippokrateen ajatusmaailmaa vahvistavat havainnot, jotka osoittavat, että eri potilasryhmien joukossa juuri vatsan ja suoliston alueen sairauksista kärsivillä on usein kaikkein heikoin elämänlaatu. Suolistoa nimitetään toisinaan myös toiseksi aivokeskukseemme, sillä sen hermosto on rakenteellisesti ja toiminnallisesti niin kehittynyt, että se tekee ja panee toimeen päätöksiä itsenäisesti. Ruoansulatuskanavan tavanomainen -ja häiriintynyt- toiminta heijastuu siten vääjäämättä fyysiseen ja psyykkiseen hyvinvointiimme.

Yksi tavallisimmista vatsaoireiden aiheuttajista on ärtyneen suolen oireyhtymä (engl. irritable bowel syndrome, IBS). Ärtynyt suoli on gastroenterologian yleisin diagnoosi, ja arvioidaan, että jopa yksi viidestä länsimaisesta aikuisesta kärsii tästä toisinaan stressivatsaksi kutsutusta vaivasta. IBS ilmenee erilaisina kivuliaina, epämukavina ja kiusallisina vatsaoireina sekä vaihtelevana suolen toimintana. Oireyhtymä on täysin hyvänlaatuisen, mutta tästä huolimatta sen vaikutukset elämänlaatuun ovat huomattavat. Terveystaloustieteelliset laskelmat osoittavat niin ikään että stressivatsan aiheuttamat kustannukset ovat terveydenhuollon resurssien käyttönä ja töistä poissaolopäivinä laskettuina merkittävät.



Ärtyneen suolen perussyitä ei edelleenkään täysin tunneta, mutta nykykäsityksen mukaan keskeisiä tekijöitä ovat ruoansulatuskanavan motoriikan muutokset, viskeraalisen aistiherkkyuden lisääntyminen sekä muutokset suoliston ja aivojen välisessä vuoropuhelussa. Ärtyneestä suolesta kärsivän potilaan hoito on haastavaa, sillä olemassa olevat lääkemuodot ovat melko tehottomia. Terveellinen ja kiireeton elämäntapa yhdistettynä luotamukselliseen potilas-lääkärisuhteeseen muodostaakin IBS:n hoidon kulmakiven.

Viimeaikaisten tutkimusten perusteella näyttää siltä, että tietyistä probiooteista on apua IBS-oireiden lievityksessä. Terveystaloustalouden ammattilaisten ja Valion tutkimuskeskuksen yhteistyönä tekemissä tutkimuksissa on saatu lupaavaa näyttöä neljä bakteerikantaa sisältävän probioottiyhdistelmän vaikutuksista.

Mieluisia ja ajatuksia herättäviä lukuhetkiä Hippokrateen ja kakkosaivojemme kiehtovassa maailmassa!

# Sisältö

## Ärtyvän suolen oireyhtymä: monimuotoinen ja yleinen vaiva

Ärtyvän suolen oireyhtymä (IBS) on toiminnallinen vatsavaiva, johon liittyy vatsakipuja ja vaihtelevaa suolen toimintaa. Ärtyvästä suolesta kärsii jopa yksi viidestä aikuisesta. Oireyhtymän syntymekanismi on monitekijäinen; ainakin poikkeavalla motorisella toiminnalla, viskeraalisella kipuherkkyydellä, suolistoinfektion jälkitilalla ja psykososiaalisilla tekijöillä on merkitystä. Vaikka IBS on hyvänlaatuinen vaiva, heikentää oikutteleva suoli huomattavasti elämänlaatua, ja lisäksi oireyhtymä aiheuttaa merkittäviä kustannuksia terveydenhuoltojärjestelmälle.

Sivu ..... 4



## Ärtyvän suolen hoito

IBS on pitkäaikainen vaiva, jonka hoidon päätavoite on vatsaoireiden lievitys tai hallinta. Hyvä ja luottamuksellinen potilas-lääkärisuhde on hoidon kulmakivi. Potilaita neuvotaan kiinnittämään huomiota elämäntapoihin: riittävä ravintokuidun ja nesteen saanti, säännöllinen ja kiireetön ateriointi, liikunta sekä liiallisen stressin välttäminen rauhoittavat usein suolta. Mahdollinen lääkehoito määräytyy vallitsevan oireen mukaan, mutta usein lääkehoito ei ole riittävän tehokasta.

Sivu ..... 7

## Ruoansulatuskanavan mikrobisto ärtyneessä suolessa

Ruoansulatuskanavan mikrobisto koostuu jopa noin 900 bakteerilajista. Suoliston bakteerien tiedetään osallistuvan ruoansulatuskanavan normaalin sensorisen ja motorisen toiminnan ylläpitoon, jotka molemmat ovat merkityksellisiä tekijöitä IBS-oireiden synnyssä. Mikrobistovertailujen perusteella näyttää siltä, että IBS-potilaiden mikrobisto poikkeaa terveiden mikrobistosta usealla tavalla. Sekä bakteeripopulaation koostumuksessa että stabiilisuudessa on havaittu eroavaisuuksia.

Sivu ..... 9

## Tutkimustietoa probiooteista

Probiootit ovat eläviä mikrobeja, joilla on myönteisiä, tutkitusti osoitettuja terveysvaikutuksia. Tiettyjen ripulien ennaltaehkäisy ja hoito ovat probioottien parhaiten dokumentoituja vaikutuksia. Viimeaikaisten tutkimusten perusteella näyttää siltä, että tietyistä probiooteista, mutta ei kaikista, on apua IBS-oireiden lievityksessä. Lupaavaa näyttöä on saatu muun muassa neljä bakteerikantaa sisältävän probioottiyhdistelmän vaikutuksista.

Sivu ..... 11



## Uutta tutkimusta: serotonerginen signaali ja aivo-suoliakseli ärtyvän suolen oireyhtymässä

Viime vuosina tutkimuksessa on keskitytty aivojen ja suolen vuorovaikutuksen häiriöön ärtyvän suolen oireyhtymän patofysiologisena perustana. Yksinkertaistettuna aivo-suoliakselilla tarkoitetaan keskushermoston ja ruoansulatuskanavan välistä tiivistä ja kaksisuuntaista viestintää. Muutokset tässä ns. "brain-gut" kommunikaatiossa, joko keskushermoston tai suoliston tasolla, saattavat osittain selittää IBS-oireiden syntyä.

Sivu ..... 13



# Ärtyvän suolen oireyhtymä: monimuotoinen ja yleinen vaiva

Markku Hillilä, LL,  
gastroenterologian erikoislääkäri  
HYKS, Meilahden sairaala,  
gastroenterologian klinikka

## Yleistä

Ärtyvän suolen oireyhtymän (engl. Irritable bowel syndrome, IBS) tyyppioireina ovat vatsakivut, joihin liittyy poikkeavaa suolen toimintaa, kuten ummetusta tai ripulia tai molempia näistä vaihdellen. Vatsakipujen lisäksi potilaalla saattaa olla vatsan turvotusta ja ilmavaivoja, jotka yleensä pahenevat päivän mittaan. Vatsakipu tyypillisesti helpottaa ulostamisen jälkeen. Vaiva on toiminnallinen, eli oireisto ei selity elimellisellä sairaudella tai biokemiallisella poikkeavuudella. Oireilu on pitkäaikaista, usein aaltoilevaa, jolloin runsas- ja vähempioireiset jaksot vuorottelevat. Monilla henkinen stressi pahentaa

vatsaoireita; toiset kokevat oireiden pahentuvan tietyistä ruoka-aineista, kuten kahvi, alkoholi, sipuli, palkokasvit, mausteiset ruoat tai maitotaloustuotteet.

IBS jaotellaan johto-oireen mukaisesti ripulipainotteiseen, ummetuspainotteiseen ja vaihtelevaan muotoon. Ripulipainotteisessa muodossa vatsakipujen lisäksi potilaalla esiintyy löysiä ulosteita ja tiheytyntä suolen toimintaa. Ummetusmuodossa uloste on kovaa ja suolen toiminta hidastunutta. Vaihtelevassa muodossa esiintyy molempia toimintahäiriöitä; ummetusjaksoa saattaa seurata ripulijakso jne.

Vatsaoireiden lisäksi ärtyvän suolen oireyhtymää sairastavilla on muuta väestöä enemmän erilaisia, usein toiminnalliseksi luokiteltuja somaattisia vaivoja, kuten päänsärkyä, fibromyalgiaa, selkäkipua, toiminnallisia virtsatieoireita ja sydämen palpitaatiotuntemuksia. Lisäksi psyykki-

siä oireita, kuten depressiota ja ahdistuneisuutta, esiintyy muita enemmän.

Ärtyvän suolen oireyhtymä on yleinen länsimaissa. Sen prevalenssi vaihtelee 5 ja 25 %:n välillä väestöstä, tutkimusmenetelmistä ja IBS-määritelmästä riippuen. Oireyhtymää esiintyy naisilla yleisemmin kuin miehillä. Suomessa IBS:n prevalenssi on kriteereistä riippuen 5-17 %<sup>1</sup>.

## Etiologia ja patofysiologia

IBS:n etiologiaa ja patofysiologiaa ei tunneta kovin hyvin. Useissa tutkimuksissa IBS-potilailla on todettu kontrolleja voimakkaampi suolen motorinen vaste mm. ruokailulle ja stressille. Lisäksi oireyhtymään liittyy viskeraalinen hypersensitiviteetti, joka tarkoittaa alentunutta maha-suolikanavan aistimusten kipukynnystä. Mahdollisesti motilitiiviteettiin liittyen IBS-oireisilla suolikaasun poistuma

saattaa olla hidastunutta; lisäksi normaalin määrä suolikaasua voi aiheuttaa vatsavaivoja viskeraalisesta hypersensitiiviteetistä johtuen<sup>2</sup>. Noin 15 %:lla IBS:ää sairastavista oireilu on alkanut akuutin gastroenteriitin jälkeen. Kampylobakteerit tai shigellainfektio näyttävät aiheuttavan postinfektiivisen IBS:n herkemmin kuin salmonella. Postinfektiivisissä IBS:ssä ripulipainotteinen muoto on yleisempää kuin muulla tavalla alkanessa<sup>3</sup>. Psykosomaalisilla tekijöillä on merkitystä varsinkin IBS oireiston pahentumisessa; stressi vaikuttaa ruoansulatuskanavan motoriikkaan ja viskeraaliseen tuntoaistimukseen.

Maha-suolikanavaa vuoraava enteraalinen hermesto koostuu kahdesta päällekkäisestä punoksesta, jotka ovat välittäjäneuroniin avulla yhteydessä toisiinsa. Se säätelee suolen motoriikkaa ja välittää sensorisia tuntemuksia keskushermostoon. Hermostossa on useita välittäjäaineita, joista etenkin serotoniini on ollut viime vuosina kiinnostuksen kohteena. Eri serotoniinireseptoreihin vaikuttavia lääkeaineitakin on kehitetty IBS:n hoitoon.

IBS:n patofysiologiasta on viime vuosina kertynyt lisää olettamuksia. Lievällä, endoskooppisesti ja rutiinikoepaloissa näkymättömällä inflammaatiolla saattaa olla merkitystä oireiden synnyssä. IBS-oi-

reisilla on kuvattu suurentunut tulehdus-solujen (syöttösolut, T-lymfosyytit, makrofagit) määrä koolonin ja ileumin limakalvolla sekä enteraalisen hermoston myenteerisessä hermopunoksessa proksi-maalisen jejunumin alueella<sup>4</sup>. Vatsaoireiston vaikeusaste ja tiheys ovat eräissä tutkimuksissa korreloineet koolonin limakalvon hermopäätteiden vieressä olevien aktivoituneiden syöttösolujen määrään<sup>5</sup>.

Alkaa olla näyttöä myös siitä, että IBS-potilailla suolen mikrobisto eroaa terveistä verrokeista; eri IBS-altyypitkin saattavat erota toisistaan suolen bakteeriflooran suhteen<sup>6</sup>. Tässä vaiheessa mikrobistoon liittyen on kuitenkin tehty vasta vähän tutkimuksia eivätkä niiden tulokset ole välttämättä yleistettävissä kaikkiin IBS-oireisiin.

Funktionaalisilla MRI- (magnetic resonance imaging) ja PET (positron emission tomography) –tutkimuksilla on voitu todeta viskeraalisen kipusignaalin aiheuttaman keskushermostoaktivaation poikkeavan IBS-potilailla terveisiin kontrolleihin verrattuna. Myös suolen limakalvotasolla saattaa olla poikkeavaa signaalitoimintaa IBS:ssä, esimerkiksi lievääasteisen inflammaation vuoksi, vaikka näyttö tästäkin on vielä puutteellista.

## Diagnostiikka

IBS:n diagnostiikka perustuu tyypillisiin oireisiin ja suppeaan valikoimaan testejä, joilla pyritään sulkemaan pois mahdollinen orgaaninen sairaus oireiden taustalla. On tärkeää pyrkiä negatiivisen poissulkudiagnoosin sijasta positiiviseen oirediagnoosiin, mikä tarkoittaa, että IBS-diagnoosi voidaan asettaa oirekriteereiden täytyessä, edellyttäen, että anamneesissa ja suppeassa tutkimuspaketissa ei tule esiin asioita, joiden perusteella orgaaninen etiologia vaikuttaa todennäköiseltä. Oireyhtymä diagnosoidaan käyttämällä Rooman kriteereitä. Ensimmäiset Rooman kriteerit julkistettiin 1989. Sen jälkeen kriteereitä on kahdesti uudistettu. Nykyään IBS:n diagnostiikassa suositellaan käytettäväksi Rooma III kriteereitä (Taulukko 1).

Kaikilta IBS-oireisilta tulisi laboratorioko-kein sulkea pois anemia ja hypersedimentaatio. Laktoosi-intoleranssi voi aiheuttaa samoja oireita kuin IBS, joten laktoosirasituskoe tai geenitesti on syytä tehdä, mikäli tätä ei ole aiemmin tehty. Myös keliakia on syytä sulkea pois serologisesti. Ns. hälytysmerkkien olemassaolo viittaa suurentuneeseen orgaanisen etiologian mahdollisuuteen ja edellyttää jatkotutkimuksia, yleensä ainakin paksusuolen tähtystystä (Taulukko 2). On huomattava,

Taulukko 1

### IBS diagnostiikka; Rooma III kriteerit

Viimeisten 3 kk aikana vähintään 3 päivänä kuukaudessa on esiintynyt vatsakipua tai -vaivaa, joka täyttää vähintään kaksi seuraavista kolmesta ominaisuudesta:

#### Vatsakipu/vaiva

- helpottaa ulostamisen jälkeen
- liittyy ulostustiheyden muutokseen
- liittyy ulosteen konsistenssin muutokseen

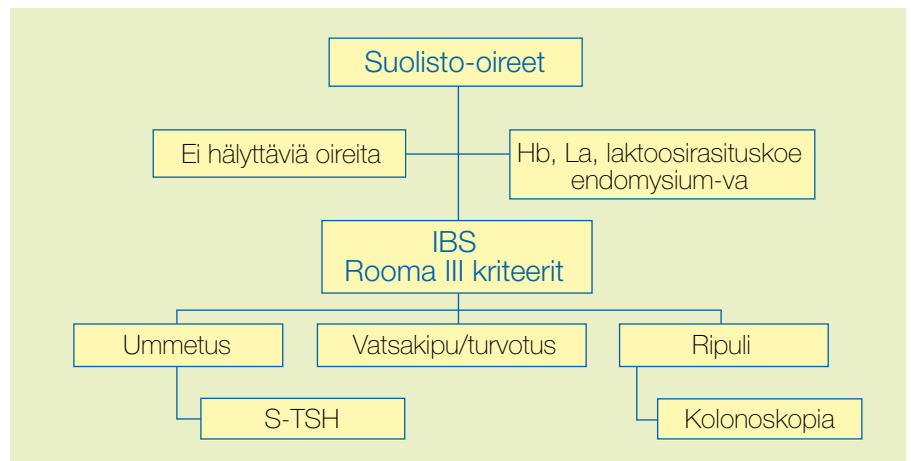
Lisäksi oireita on esiintynyt vähintään 6 kuukauden ajan

Taulukko 2

### Hälytysmerkit IBS-diagnostiikassa; indikaatio jatkotutkimuksiin

- veriulosteet
- laihtuminen
- kuumeilu
- jatkuvasti paheneva oireilu
- vaikea ummetus
- ripuli
- uusi oire yli 45 (50) -vuotiaalla
- sukurasite: kolorektaalikarsinooma, tulehduksellinen suolisairaus
- laboratoriolöydökset: anemia, hypersedimentaatio

että ripulipainotteinen IBS on indikaatio kolonoskopiaan, koska oireen takana saattaa löytyä esim. mikroskooppinen koliitti tai lieväasteinen tulehduksellinen suolisairaus, kuten haavainen paksusuolitulehdus tai Crohnin tauti. Myös uusi IBS-tyyppinen oire yli 40-50 -vuotiaalla edellyttää paksusuolen tähyttämistä, koska tästä ikäryhmästä alkaen kolorektaalikarsinooman insidensi alkaa nousta. Mikäli hälytysmerkkejä ei ilmene, voidaan ärtyvän suolen oireyhtymän diagnoosi tehdä oireiden, kliinisen tutkimuksen ja muutaman laboratoriotutkimuksen perusteella (Kuva 1).



Hb = hemoglobiini; La = lasko; S-TSH = tyreotropiini

Kuva 1: Ärtyvän suolen oireyhtymän diagnostiikka



Nina Dodd

#### YHTEENVETO

- IBS:n tyyppioireet ovat vatsakipu ja poikkeava suolen toiminta.
- Syntymekanismi on monitekijäinen.
- Diagnoosi tehdään Rooma III kriteereiden perusteella.
- "Hälytysmerkit" diagnostiikassa edellyttävät jatkotutkimuksia.

#### Viitteet

1. Hillilä MT, Färkkilä MA. Prevalence of irritable bowel syndrome according to different diagnostic criteria in a non-selected adult population. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20:339-345.
2. Barbara G, De Giorgio R, Stanghellini V ym. New pathophysiological mechanisms in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20 Suppl 2:1-9.
3. Spiller RC. Irritable bowel syndrome. *Br Med Bull* 2005; 72:15-29.
4. Tomblom H, Lindberg G, Nyberg B ym. Full-thickness biopsy of the jejunum reveals inflammation and enteric neuropathy in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002; 123:1972-1979.
5. Barbara G, Stanghellini V, De Giorgio R ym. Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2004; 126:693-702.
6. Kassinen A, Krogius-Kurikka L, Mäkiyuokko H ym. The fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients differs significantly from that of healthy subjects. *Gastroenterology* 2007; 133:24-33.

# Ärtyvän suolen hoito

Jouni Silvennoinen, LT,  
sisätautien ja gastroenterologian  
erikoislääkäri  
Pohjois-Karjalan keskussairaala

## Yleistä

Ärtyvän suolen oireet vaikuttavat potilaiden elämänlaatuun yhtä paljon kuin monet huonomman ennusteen sairaudet ja potilasta vaivaa usein aiheeton pelko oireiden pahanlaatuisuudesta. Onnistuneen hoidon edellytys on hyvä potilas-lääkäri-suhde. On tärkeää, että potilaalle selvitetään oireiston syntymekanismit (kts. Hillilä tässä lehdessä) ja hyvä ennuste. Potilaan aiheettomat pelot pitäisi pystyä poistamaan ilman tarpeettomia tutkimuksia. Lääkkeistä on apua vaikeimpien ärtyvän suolen oireiden hoidossa. Hyviä hoitotutkimuksia on tehty vähän ja jopa 40-70 % lumelääkevaste<sup>1</sup> vaikeuttaa hoitojen tehon arviointia. Lääkehoito kohdistetaan potilaan pääasialliseen oireeseen (ummetus, ripuli, vatsakipu). Potilaan oireiden vaikeusaste ja laatu vaihtelevat ajan kuluessa ja lääkkeiden käyttö jaksottuu oireiden mukaan.

## Ravinto ja kuitu

Koska ruokailu lisää maha-suolikanavan toimintaa ja usein samalla potilaan oireita, on tavallista, että oireista syytetään ruoka-aineita. Yksittäisten ruoka-aineiden poisjättämistä voi kokeilla, jos potilas selvästi hyötyy eliminaatiodieetistä, mutta potilaita ei tulisi perusteettomasti rohkasta liian yksipuoliseen ruokavalioon. Oireita aiheuttaviksi ruoka-aineiksi on nimetty mm. maitotuotteet, vehnä, kananmunat, maissi, peruna, sipulit, sitrushedelmät ja hiiva, mutta tutkimusnäyttöä dieetin hyödyistä on osoitettu vain yksittäisessä tutkimuksessa<sup>2</sup>. Osalla potilaita hiilihydraatit, sorbitoli<sup>4</sup> tai ksylitoli saattavat lisätä oireita. Purukumin pureskeluun liittyvä ilman tahaton nieleminen voi myös pahentaa oireita. Kofeiini stimuloi paksusuolen supistelua ja runsaasti kahvia käyttäviin kannattaa kokeilla sen vähentämistä<sup>2</sup>. Kuituvalmisteet soveltuvat ummetusoireen hoitoon<sup>5</sup>, mutta vatsakipuun tai ripuliin niistä ei vaikuta olevan apua<sup>6</sup>. Suositeltava kuituannos on 20-30g/vrk. Osalla potilaita

ilmavaivat ja vatsan turvotus lisääntyvät kuituvalmisteen aloittamisen jälkeen. Kuidun asteittainen lisääminen esim. kuukauden aikana parantaa siedettävyyttä. Ispaghula-tyyppinen liukoinen kuitu vaikuttaisi parhaiten siedetyltä<sup>2</sup>.

## Lääkkeet

### Ripulin hoito

Ärtyvän suolen ripulioireistossa suolen läpikulku-aika on nopeutunut. Loperamidi on synteettinen opiaattijohdos, joka hidastaa läpikulku-aikaa, lisää veden ja ionien imeytymistä suolistosta ja parantaa peräsuolen sulkijalihaksen pidätyskykyä<sup>7</sup>. Annoksella 2-4 mg 1-4 kertaa vuorokaudessa se vähentää merkittävästi aterian jälkeistä ulostamispakko-oiretta. Loperamidin merkittävin sivuvaikutus on ummetus. Osalla ripulista kärsivistä ärtyvä suoli-potilaista sappihapot imeytyvät ohutsuolen loppuosassa normaalia huonommin, johtaen paksusuoleen sappihapporipuliin<sup>8</sup>. Sappihappoja sitovaa kolestyramiinia voi kokeilla, jos kivuton ripuli on potilaan pääasiallinen oire.

### Vatsakivun ja turvotuksen hoito

Suoliston supisteluun vaikuttavia lääkkeitä on pitkään käytetty oireistoon liittyvän vatsakivun, turvotuksen ja ulostamispakon hoitoon. Useimpien spasmolyytti- ja antikolinergivalmisteiden tehoa ei kuitenkaan ole osoitettu kunnollisissa tutkimuksissa<sup>1</sup>, ja lääkkeiden sivuvaikutukset (väsymys, suun kuivuminen, silmän paineen nousu, virtsaamisongelmat) rajoittavat käyttöä. Piparminttuöljykapselien on yksittäisessä tutkimuksessa todettu auttavan ärtyvän suolen kipu- ja turvotusoireisiin, mutta tehoa ei ole voitu varmistaa muissa tutkimuksissa<sup>9</sup>.

### Psykyenlääkkeet

Koska ärtyvän suolen oireista kärsivillä esiintyy muita enemmän masennusta ja ahdistuneisuutta, tulisi myös psyykkisten tekijöiden osuutta oireistoon arvioida. Joillakin potilailla psyyken hoito helpottaa merkittävästi myös suolisto-oireita. Jos kipu on hallitseva oire, vanhemmista ”trisyklisistä” masennuslääkkeistä saattaa olla hyötyä, vaikka potilas ei olisikaan masentunut<sup>1,3</sup>. Kivun lievitys tulee näillä lääkkeillä esille nopeammin (jo parissa viikossa) ja pienemmillä annoksilla kuin



Nina Dodd

vaikutukset mielialaan<sup>3</sup>. Trisyklisten masennuslääkkeiden sivuvaikutuksia ovat ummetus ja väsymys. Uudemmissa serotoniiniaineenvaihduntaan vaikuttavista masennuslääkkeistä sitalopraamin on todettu vähentävän ärtyvän suolen potilaiden vatsakipua ja turvotusta sekä parantavan potilaan yleistä hyvinvointia<sup>10</sup>. Jos oireet liittyvät selvästi psyykkiseen stressiin tai jos potilas on selkeästi ahdistunut, voi bentsodiatsepiineistä olla apua. Niiden jatkuvaa käyttöä tulee kuitenkin riippuvuusongelmien vuoksi välttää. Vaikeassa ärtyvän suolen oireistossa on valikoiduilla potilailla raportoitu hyötyä myös hypnoosista ja psykoterapiasta, mutta näiden hoitomuotojen teho on kiistanalainen<sup>11</sup>.

### Muut lääkkeet ja hoidot

Serotoniini eli 5-hydroksitryptamiini (5-HT) -reseptorit välittävät suolen seinämän kipuaistimusta ja säätelevät suolen supistelua. Näitä reseptoreita on sekä suolen seinämässä että keskushermostossa. Etenkin 5-HT<sub>3</sub>- ja 5-HT<sub>4</sub>-reseptoreilla näyttää olevan merkittävä osuus suoliston toiminnan säätelyssä. 5-HT<sub>3</sub>-antagonistit alosetroni ja silansetroni ovat tehokkaita ripulin, siihen liittyvän vatsakivun ja ulostamispakon hoidossa<sup>12</sup>, mutta niiden vakavat sivuvaikutukset ovat estäneet näiden lääkkeiden kliinisen käytön. Tegaserodi on osittainen 5-HT<sub>4</sub>-agonisti, joka nopeuttaa suolen läpikulkuaikaa ja lievittää ummuksesta johtuvia oireita sekä turvotusta ja vatsakipua, mutta teho on vain hieman lumehoitoa parempi<sup>13</sup>. Lääke on markkinoilla useassa maassa, mutta EU:n alueella sillä ei ole myyntilupaa. Akupunktion hyödyllisyydestä ei ärtyvä suoli potilailla ole vakuuttavaa tutkimusnäyttöä<sup>14</sup>.

#### YHTEENVETO

- Ärtyvän suolen hoito edellyttää potilaan kuuntelemista ja luottamuksellista hoitosuhdetta.
- Ärtyvän suolen hoitoon on kokeiltu monenlaisia valmisteita ja hoitomenetelmiä, mutta niiden tehosta on melko vähän kunnollista tutkimusnäyttöä – myös lumehoito auttaa usein.
- Lääkehoito kohdistetaan potilaan pääasialliseen oireeseen ja valitaan ottaen huomioon potilaan oireiden laatu ja vaikeusaste.



Nina Dodd

#### Viitteet

1. Akehurst R, Kaltenthaler E. Treatment of irritable bowel syndrome: a review of randomised controlled trials. *Gut* 2001;48:272–282.
2. Burden S. Dietary treatment of irritable bowel syndrome: current evidence and guidelines for future practice. *J Hum Nutr Dietet* 2001;14:231–241.
3. Camilleri M. Management of the irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2001;120:652–668.
4. Nelis G, Vermeeren M, Jansen W. Role of fructose-sorbitol mixtures in the symptoms of the irritable bowel. *Gastroenterology* 1990;99:1016–1020.
5. Bandt LJ, Bjorkman D, Fennerty MB ym. Systematic review on the management of irritable bowel syndrome in North America. *Am J Gastroenterol* 2002;97:S7–S26.
6. Jaiwala J, Imperiale T, Kroenke K. Pharmacological treatment of the irritable bowel syndrome: a systematic review of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2000;133:136–147.
7. Cann P, Read N, Holdsworth C ym. Role of loperamide and placebo in management of irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci* 1984;29:239–247.
8. Luman W, Williams A, Merrick M ym. Idiopathic bile acid malabsorption: long-term outcome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995;7:641–645.
9. Pittler M, Ernst E. Peppermint oil for irritable bowel syndrome: a critical review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1131–1135.
10. Tack J, Broekaert D, Fischler B ym. A controlled crossover study of the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram in irritable bowel syndrome. *Gut* 2006;55:1095–1103.
11. Webb A, Kukurozovic R, Catto-Smith A ym. Hypnotherapy for treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane database system rev.* 2007;4:CD005110.
12. Camilleri M, Mayer E, Drossman D ym. Improvement in pain and bowel function in female irritable bowel patients with alosetron, a 5HT<sub>3</sub>-receptor antagonist. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:1149–1159.
13. Evans BW, Clark WK, Moore DJ ym. Tegaserod for the treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane database system rev.* 2004;1:CD003960.
14. Lim B, Manheimer E, Lao L ym. Acupuncture for treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane database system rev.* 2006;4:CD005111.

# Ruoansulatuskanavan mikrobisto ärtyneessä suolessa

Erja Malinen, FT, tutkija  
Helsingin yliopisto,  
Eläinlääketieteellinen tiedekunta,  
Peruseläinlääketieteen laitos

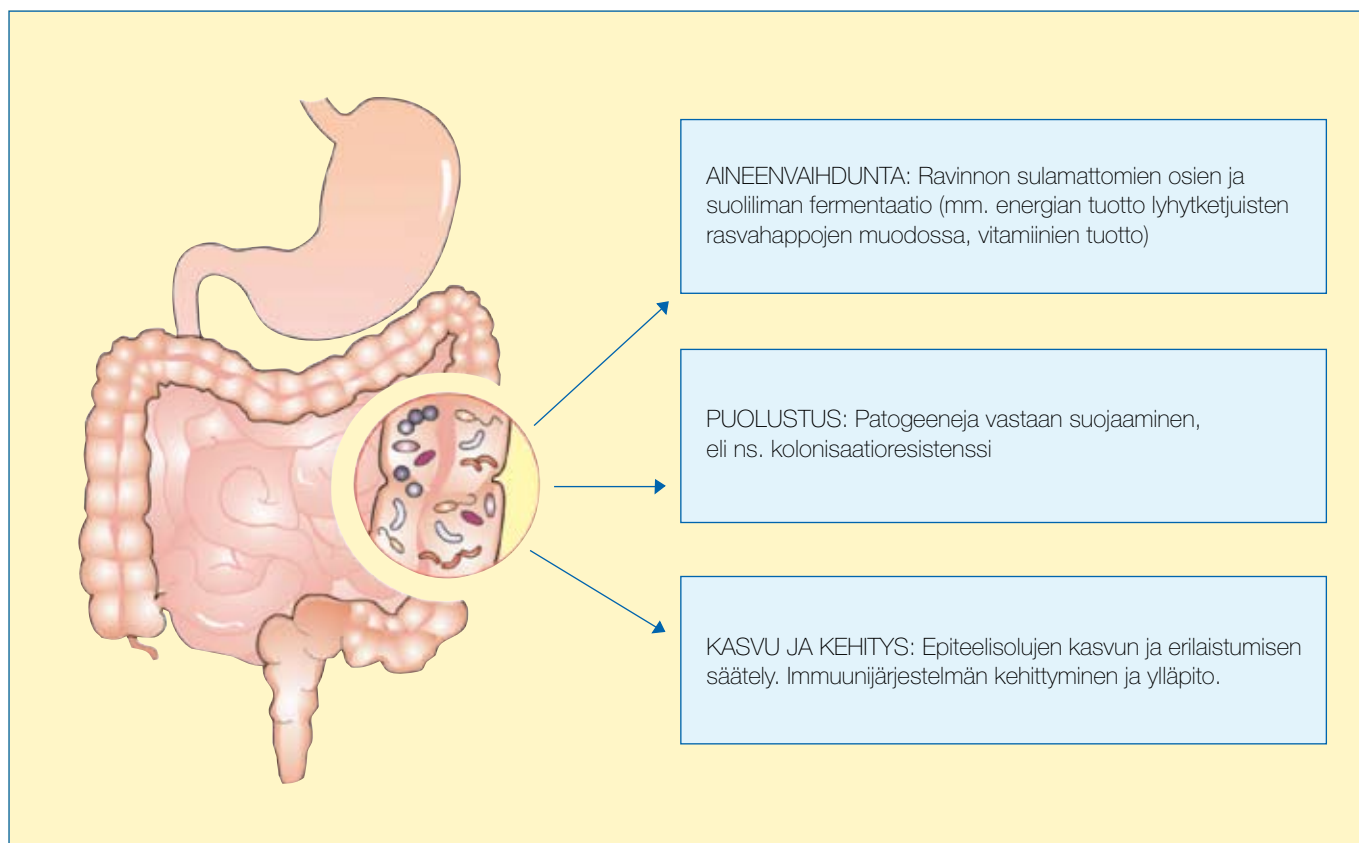
Suolistomikrobisto:  
monimuotoinen ja elintärkeä  
ekosysteemi

Ärtyvän suolen oireyhtymää aiheuttavat ja ylläpitävät mekanismit tunnetaan huonosti, mutta epätasapainoon joutunut suoliston mikrobisto saattaa olla yksi oireyhtymän taustatekijöistä. Ruoansulatuskanavan pääasiassa bakteereista koostuvalle mikrobistolla on suuri merkitys isännän hyvinvoinnille. Enemmistö bakteereista elää paksusuolella, jossa mikrobien määrä nousee jopa 1000 miljardiin organismiin grammassa suolen sisältöä kohden. Bakteerit osallistuvat ravinteiden hajottamiseen, tuottavat tiettyjä vitamiineja, suojaavat

isäntää tautia aiheuttavilta mikrobeilta ja vaikuttavat immuunijärjestelmän normaaliin kehitykseen (Kuva 1). Suolistossa arvelaan elävän kaikkiaan lähes 900 bakteerilajia; yksittäisellä henkilöllä on todennäköisesti noin 300 lajia. Mikrobiston koostumus tunnetaan melko hyvin ryhmä- ja sukutasoilla, mutta edettäessä kohti lajitasa näkemys suoliston normaalista mikrobistosta muuttuu epämääräisemmäksi. Suolistossa tavattavia bakteerisukuja ovat muun muassa *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Clostridium*, *Eubacterium*, *Faecalibacterium*, *Peptostreptococcus* ja *Ruminococcus*. Suolistobakteerien muodostaman äärimmäisen monimuotoisen yhteisön yksityiskohtainen kuvaaminen on vaativa tehtävä, sillä valtaosaa näistä organismeista ei ole toistaiseksi edes kyetty viljelemään. Monet bakteerit tunnetaankin ainoastaan erään tietyn geenin (ribosomaalista RNA:ta koodaavan geenin) emäsjärjestyksen perusteella.

Näyttöä poikkeavasta mikrobistosta IBS-potilailla

IBS-potilaiden mikrobiston koostumusta on analysoitu viime aikoina ensisijaisesti bakteerien perimän, eli DNA:n analysointiin perustuvien tekniikoiden avulla. Mikrobiston koostumuksen vertaaminen osoittaa, että potilaiden mikrobistot poikkeavat terveistä verrokeista<sup>1,2</sup>. Terveisiin tutkittaviin verrattuna potilaiden mikrobistot ovat huomattavasti monimuotoisempia. Lisäksi eri IBS-altyypit poikkeavat usein toisistaan enemmän kuin terveistä kontroleista siten, että ripuli- ja ummetusoireiset potilaat muodostavat kaksi ääripäätä mikrobiston koostumuksessa<sup>2,3</sup>. Ripulipotilaiden mikrobisto eroaa terveistä verrokeista yleisesti ottaen eniten, mikä on johdonmukaista huomioitaessa ryhmälle tyypillinen oireiden suuri vaihtelevuus<sup>2</sup>. Myös mikrobiston ajallinen vaihtelu on suurempaa IBS-potilailla<sup>4,5</sup>.



Kuva 1

IBS-potilaiden mikrobistolle on siis tyyppillistä tietty epästabiilisuus, kun taas terveen aikuisen mikrobiston koostumusta pidetään melko muuttumattomana. Aerobisten bakteerien määrä on kohonnut, mikä osaltaan tukee käsitystä suolen normaalin toiminnan häiriintymisestä<sup>2,5</sup>. Määrällisesti suolistossa runsaimpana ryhmänä esiintyvissä klostrideissa on havaittavissa eroja IBS-potilaiden ja terveiden henkilöiden välillä. IBS:stä kärsivillä potilailla on vähemmän *Clostridium coccoides* -ryhmän bakteereita<sup>2,3,4</sup>, havaittu muutos liittyy erityisesti ummetuspotilaisiin<sup>2,4</sup>. Ryhmään tiedetään kuuluvan mm. butyraattia tuottavia organismeja, mutta suurin osa bakteereista on tuntemattomia. Suolistobakteerien kvantitatiivisesti suurimmista ryhmistä myös *Bacteroides* -suvun bakteerien määrä on madaltunut IBS-potilailla<sup>2</sup>. Bifidobakteereissa on havaittu lajitason muutoksia, jotka viittaavat *Bifidobacterium catenulatum* -bakteerin vähentymiseen IBS-potilailla<sup>1,3</sup>. Aktinobakteereista *Collinsella aerofaciens* (*Eubacterium aerofaciens*) -bakteerin määrät ovat matalammat IBS-potilailla<sup>1</sup>. Kun tarkastellaan IBS-potilaita suolen toimintaan perustuvan alatyyppin mukaan, on havaittu, että *Veillonella* -bakteerisuvun runsas esiintyminen on tyyppillistä ummetuspotilaille<sup>3</sup>.

## Bakteerifermentaation ja gastroenteriitin merkitys

Varsinaisten mikrobiston koostumusvertailujen lisäksi bakteerien aineenvaihdunnan lopputuotteiden määrittäminen antaa epäsuoraa näyttöä poikkeavasta mikrobistosta ärtyneessä suolessa. IBS-potilaiden suolistossa havaitaan usein lisääntynyttä kaasujen, erityisesti vedyn tuottoa, mikä osaltaan viittaa normaalin mikrobitoiminnan häiriintymiseen pakususuolessa<sup>6</sup>. Toisaalta myös ohutsuolen bakteerien liikakasvu ja tähän liittyvää epätavallista mikrobifermentaatiota on ehdotettu osatekijäksi oireiden synnyssä<sup>7</sup>. Joillakin IBS-potilailla on havaittu häiriöitä myös mikrobien aineenvaihdunnan seurauksena syntyvien haihtuvien rasvahappojen (butyraatti, asetaatti, propionaatti) tuotannossa<sup>8</sup>. Ärtyneen suolen on lisäksi todettu ilmenevän usein bakteerin aiheuttaman maha-suolikanavan infektion seurauksena. Arviot tällaisten tapaus-ten määristä vaihtelevat suuresti, mutta jopa 6-17 % potilaista uskoo oireiden alkaneen bakteeriperäisestä gastroenteriitistä, joka on tyyppillisimmin kampylo-

bakteerin, salmonellan tai shigellan aiheuttama<sup>9</sup>. Tällöin itse infektion laannuttua ruoansulatuskanavaan jää matalatasoinen tulehdustila, jonka ylläpitoon suoliston mikrobisto saattaa vaikuttaa<sup>9</sup>.

## Mikrobistotutkimuksen haasteet ja tulevaisuuden näkymät

Voidaanko tulosten perusteella sanoa, että ärtyvän suolen oireyhtymälle on tyyppillistä jokin tietynlainen mikrobisto? Minkään tutkitun bakteerin tai bakteeriryhmän ei ole havaittu puuttuvan pelkästään potilailta tai löytyvän vain heiltä, ja lisäksi eri bakteerien määrät suolistonäytteissä vaihtelevat suuresti niin terveillä henkilöillä kuin potilaillakin. Esimerkiksi terveyttä edistävät bifidobakteerit saattavat puuttua kokonaan myös hyvinvoivan ihmisen mikrobistosta. Myös bakteeripopulaation stabiliteetti vaihtelee yksilökohtaisesti. Suoliston bakteeripopulaation rakenteen tiedetään kaiken kaikkiaan olevan hyvin yksilökohtainen, ja juuri mikrobiston yksilöllisyys onkin yksi tutkimuksen suurimmista haasteista. Tutkimuksissa ryhmien välisiä eroja voi olla vaikea havaita, kun jo pelkästään yksilöiden välillä on suuria eroja mikrobistossa. Samoja mikrobistopoikkeamia ei myöskään aina havaita kaikissa tutkimuksissa, mikä johtuu todennäköisesti sekä tarkasteltavien henkilöiden välisistä yksilöllisistä eroista että tutkimuksissa käytettyihin menetelmiin liittyvistä tekijöistä.

Ongelmallisista kysymyksistä huolimatta eri tutkimuksista saadut tulokset kuitenkin pääasiallisesti tukevat toisiaan ja antavat viitteitä mikrobiston muutoksista IBS:ssä. Mikrobien merkitykseen IBS:n etiologiassa viittaavat myös viimeaikaiset tutkimustulokset probioottien menestyksellisestä käytöstä oireyhtymän lievittämisessä. Seuraava tärkeä askel IBS-tutkimuksessa onkin bakteerigeenien ilmentymisen vertaaminen terveiden kontrollien ja potilaiden mikrobiston välillä. Tutkimuksissa havaittujen erojen merkitys ei nimittäin löydy pelkästään bakteerien suku- tai lajitasolla tapahtuvan tunnistamisen kautta, vaan niiden toiminnallisen merkityksen paremmasta ymmärtämisestä.

## YHTEENVETO

- Nykykäsityksen mukaan suolistomikrobisto koostuu noin 900 bakteerilajista
- Mikrobistovertaailujen perusteella näyttää siltä, että IBS-potilaiden mikrobisto poikkeaa terveiden mikrobistosta usealla tavalla. Sekä bakteeripopulaation koostumuksessa että stabiilisuudessa on havaittu eroavaisuuksia.
- Myös erot bakteeriaineenvaihdunnan lopputuotteissa, kuten suolistokaasuissa ja lyhytketjuisissa rasvahapoissa, antavat viitteitä siitä, että mikrobistolla on merkitystä ärtyneen suolen oireyhtymässä.

## Viitteet

1. Kassinen A, Krogius-Kurikka L, Mäki vuokko H ym. The fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients differs significantly from that of healthy subjects. *Gastroenterology* 2007;124:124-133.
2. Rajilić-Stojanović M. Diversity of the human gastrointestinal microbiota: Novel perspectives from high throughput analyses. 2007; Wageningen University and Research Centre, Wageningen, The Netherlands. ISBN: 978-90-8504-663-9.
3. Malinen E, Rinttilä T, Kajander K ym. Analysis of the fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients and healthy controls with real-time PCR. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1-10.
4. Maukonen J, Satokari R, Mättö J ym. Prevalence and temporal stability of selected clostridial groups in irritable bowel syndrome in relation to predominant faecal bacteria. *J Med Microbiol* 2006;55:625-633.
5. Mättö J, Maunukela L, Kajander K ym. Composition and temporal stability of gastrointestinal microbiota in irritable bowel syndrome – a longitudinal study in IBS and control subjects. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2005;43:213-222.
6. King TS, Elia M, Hunter JO. Abnormal colonic fermentation in irritable bowel syndrome. *The Lancet* 1998;352:1187-1189.
7. Pimentel M, Chow E J, Lin H C. Eradication of small intestinal bacterial overgrowth reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3503-3506.
8. Treem W R, Ahsan N, Kastoff G ym. Fecal short-chain fatty acids in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: *in vitro* studies of carbohydrate fermentation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996;23:280-286.
9. Spiller R. Role of infection in irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol* 2007;42(Suppl XVII):41-47.

# Tutkimustietoa probiooteista

Kajsa Kajander, ETM,  
Konseptipäällikkö ja Tutkija  
Valio Oy, Ulkomaan toiminnot ja  
Innovaatiot sekä Helsingin yliopisto,  
Biolääketieteen laitos

## Probiootit pähkinänkuoressa

Probiootit ovat eläviä mikrobeja, joilla on myönteisiä, tutkitusti osoitettuja terveysvaikutuksia. Maitohappobakteereja on käytetty ruoan valmistuksessa ja säilönässä jo vuosisatoja, joten bakteerien hyödyntäminen elintarvikkeissa ei ole uusi ilmiö. Kuitenkin juuri bakteerien terveysvaikutuksista on viime vuosina saatu runsaasti lupaavaa tutkimusnäyttöä. Useimmat elintarvikkeissa ja ravintolisissä käytetyt probiootit ovat laktobasilleja ja bifidobakteereita, mutta myös muita mikrobeja käytetään ja tutkitaan ympäri maailman enenevässä määrin. Probiootit liitetään yleisimmin hapanmaitovalmisteisiin, mutta nykyisin probiootteja löytyy myös mm. eräistä maidoista, juustoista, mehuista ja mehukeitoista. Ollakseen potentiaalinen probiootti, tulee mikrobin täyttää tietyt peruskriteerit. Näistä keskeisimmät ovat kyky selvitä elävänä ruoansulatuskanavassa sekä turvallisuus.

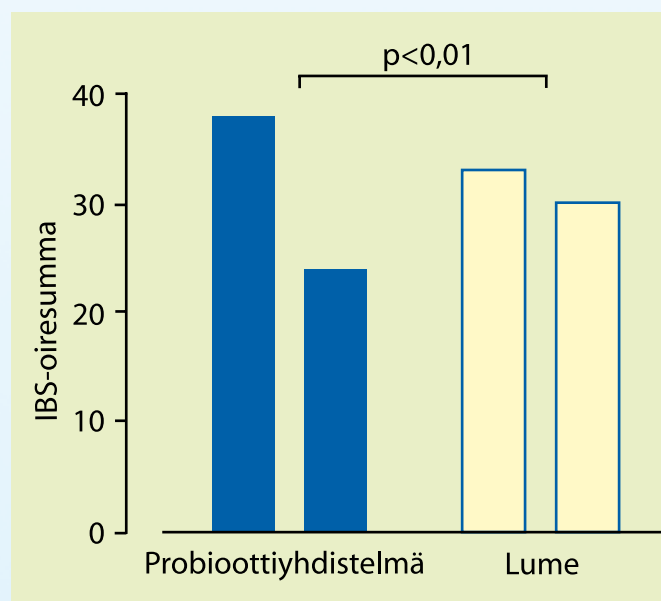
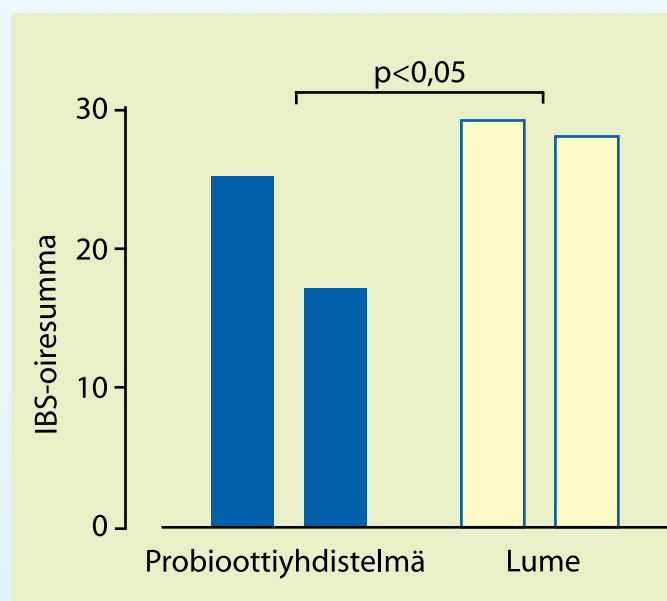
Probiootien parhaiten dokumentoidut terveysvaikutukset on havaittu tutkimuksissa, joissa on tutkittu ripulin ennaltaehkäisyä ja hoitoa. Probiooteista puhuttaessa on kuitenkin hyvä tiedostaa, että probiootit ovat yksilöitä kuten ihmiset, ja siksi terveysvaikutuksetkin ovat bakteerikantakohtaisia. Nykyisistä probiootikkannoista vaikutuksiltaan tutkituin ja parhaiten tunnettu on *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG®).

## Kliinistä näyttöä probiooteista

Viimeaikaisten tutkimusten perusteella näyttää siltä, että tietyistä probiooteista, mutta ei kaikista, on apua IBS-oireiden lievityksessä. Laktobasilleista *L. plantarum* 299v<sup>1,2</sup> ja bifidobakteereista *B. infantis* 3562<sup>3,4</sup> näyttävät lievittävän potilaiden oireilua. Niin ikään kahdeksan bakteerikannan yhdistelmällä, VSL#3-valmisteella, on todettu myönteisiä vaikutuksia<sup>5,6</sup>.

Kestoltaan pisimmät IBS-tutkimukset on julkaistu probioottiyhdistelmällä, joka sisältää neljä eri bakteerikantaa (*Lactobacillus rhamnosus* GG, *Lactobacillus rhamnosus* Lc705, *Propionibacterium freudenreichii* subsp. *shermanii* JS sekä *Bifidobacterium-*

kanta). Tämä probioottiyhdistelmä on kahdessa satunnaistetussa ja lumekontrolloidussa tutkimuksessa lievittänyt IBS-oireita merkitsevästi enemmän kuin lumevalmiste (Kuva 1). Ensimmäisessä tutkimuksessa 103 IBS-potilasta, joilla lääkäri oli todennut oireyhtymän, nautti kuuden kuukauden ajan päivittäin probioottiyhdistelmää sisältävän kapselin tai lumekapselin<sup>7</sup>. Tutkimuksen aikaisia vatsaoireita seurattiin potilaiden täyttämien oirepäiväkirjojen avulla. Alkutilanteeseen verrattuna vatsakivun, turvotuksen, ilmavaivojen ja vatsan kurinan aiheuttama yhteenlaskettu IBS-oiresumma oli vähentynyt 42 % probioottiryhmässä ja 6 % lumeryhmässä (p=0,015). Kun tarkasteltiin kuinka suurella osalla potilaista oiresumma oli lievittynyt, havaittiin, että probioottiryhmässä 76 % henkilöistä esiintyi oireiden lievittymistä, kun vastaava osuus lumeryhmässä oli 43 % henkilöistä (p=0,002). Toisessa tutkimuksessa 86 IBS-potilasta nautti päivittäin viiden kuukauden ajan joko probioottijuomaa tai vastaavaa lumejuomaa<sup>8</sup>. Tutkimuksessa käytettävä vatsaoirepäiväkirja oli sama kuin ensimmäisessä tutkimuksessa. Tulos oli lähes identtinen ensimmäisen tutkimuksen kanssa, koska tutkimuksen



Kuva 1: Neljää probiootikkantaa (*Lactobacillus rhamnosus* GG, *Lactobacillus rhamnosus* Lc705, *Propionibacterium freudenreichii* subsp. *shermanii* JS sekä *Bifidobacterium*-kantaa) sisältävän probioottiyhdistelmävalmisteen ja lumevalmisteen vaikutus IBS-oiresummaan kuuden (a) ja viiden (b) kuukauden kliinisessä interventiossa. Kussakin hoitoryhmässä ensimmäinen pylväs kuvaa oireiden määrää ennen intervention alkua, ja toinen pylväs oireiden määrää intervention lopussa.

lopussa yhteenlaskettu IBS-oiresumma oli vähentynyt 37 % probioottiryhmässä ja 9 % lumeryhmässä ( $p=0,008$ ). Tässä tutkimuksessa todettiin myös, että ns. terveyteen liittyvä elämänlaatu parani merkitsevästi probioottiryhmässä nimenomaan suoli- ja vatsaoireiden osalta. Tutkimuksessa seurattiin lisäksi suolistomikrobiston koostumusta uudella mikrosirumenetelmällä, joka mahdollistaa kaikkien tällä hetkellä tunnettujen noin 1100 bakteerilajin määrittämisen yhdellä kertaa. Mikrobiston koostumus pysyi tutkimuksen ajan stabiilimpana probioottiryhmässä kuin lumeryhmässä, ja on siten mahdollista, että mikrobiston tasapainottuminen on yksi tutkitun probioottiyhdistelmän vaikutusmekanismeista.

### Miten probiootit vaikuttavat?

Probiootihoidon taustalla olevia vaikutusmekanismeja ei IBS:n kohdalla vielä tunneta kovin hyvin, mutta on todennäköistä, että mekanismeja on useita. Suolistomikrobiston tasapainottuminen saattaa selittää osan probioottien myönteisistä vaikutuksista, sillä suoliston bakteerien ja niiden tuottamien aineenvaihduntatuotteiden tiedetään vaikuttavan ruoansulatuskanavan sensoriseen ja motoriseen toimintaan, jotka molemmat ovat merkityksellisiä tekijöitä IBS:ssä. Tietyt probiootit voivat vaikuttaa immuunijärjestelmän kautta mm. vaikuttamalla tulehduksen välittäjäaineina toimivien sytokiinien erittymiseen<sup>3</sup>. Pääosin kokeellisten tutkimusten perusteella tiedetään myös, että probiootit vaikuttavat ruoansulatuskanavan motoriikkaan<sup>9</sup>, tuntoherkyyteen<sup>10</sup> sekä kipureseptoreihin<sup>11</sup>.



Nina Dodd

### YHTEENVETO

- Eräillä probiootikannoilla ja -yhdistelmillä on myönteisiä vaikutuksia IBS-oireisiin. Kaikki probiootit eivät kuitenkaan ole tehokkaita.
- Probioottiyhdistelmä (*Lactobacillus rhamnosus* GG, *Lactobacillus rhamnosus* Lc705, *Propionibacterium freudenreichii* subsp. *shermanii* JS sekä *Bifidobacterium*-kanta) on kahdessa kliinisessä tutkimuksessa lievittänyt IBS-oireilua merkitsevästi enemmän kuin lumevalmiste.
- Turvallisuutensa ja tehokkuutensa perusteella tietyt probiootit sopivat hyvin IBS:n muun elämäntapahoidon rinnalle.

### Viitteet

1. Niedzielin K, Kordecki H, Birkenfeld B. A controlled, double-blind, randomized study on the efficacy of *Lactobacillus plantarum* 299V in patients with irritable bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:1143-1147.
2. Nobaek S, Johansson M-L, Molin G ym. Alteration of intestinal microflora is associated with reduction in abdominal bloating and pain in patients with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1231-1238.
3. O'Mahony L, McCarthy J, Kelly P ym. *Lactobacillus* and *bifidobacterium* in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology* 2005;128:541-551.
4. Whorwell PJ, Altringer L, Morel J ym. Efficacy of an encapsulated probiotic *Bifidobacterium infantis* 35624 in women with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1581-1590.
5. Kim HJ, Camilleri M, McKinzie S ym. A randomized controlled trial of a probiotic, VSL#3, on gut transit and symptoms in diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:895-904.
6. Kim HJ, Vazquez Roque MI, Camilleri M ym. A randomized controlled trial of a probiotic combination VSL# 3 and placebo in irritable bowel syndrome with bloating. *Neurogastroenterol Motil* 2005;17:687-696.
7. Kajander K, Hatakka K, Poussa T ym. A probiotic mixture alleviates symptoms in irritable bowel syndrome patients: a controlled 6-month intervention. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:387-394.
8. Kajander K, Myllyluoma E, Rajilić-Stojanović M ym. Clinical trial: multispecies probiotic supplementation alleviates the symptoms of irritable bowel syndrome and stabilizes intestinal microbiota. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:48-57.
9. Massi M, Ioan P, Budriesi R ym. Effects of probiotic bacteria on gastrointestinal motility in guinea-pig isolated tissue. *World J Gastroenterol* 2006;12:5987-5994.
10. Eutamene H, Lamine F, Chabo C ym. Synergy between *Lactobacillus paracasei* and its bacterial products to counteract stress-induced gut permeability and sensitivity increase in rats. *J Nutr* 2007;137:1901-1907.
11. Rousseaux C, Thuru X, Gelot A ym. *Lactobacillus acidophilus* modulates intestinal pain and induces opioid and cannabinoid receptors. *Nat Med* 2007;13:35-37.

# UUTTA TUTKIMUSTA: Serotonerginen signalointi ja aivo-suoliaksi ärtävän suolen oireyhtymässä

Robert-Jan Brummer, professori, LT,  
Sisätautien klinikka,  
Maastrichtin yliopistosairaala,  
Maastricht, Alankomaat

Muuttuva käsitys  
ärtävän suolen oireyhtymän  
patofysiologiasta

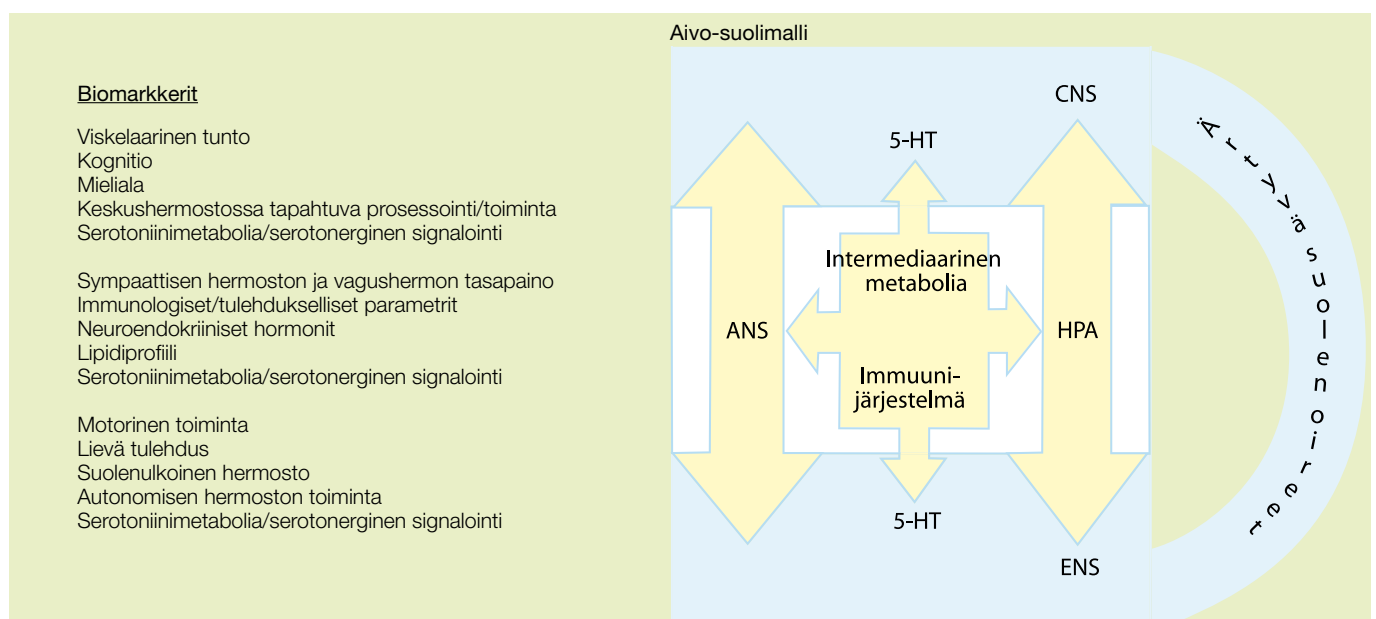
Viimeisten 50 vuoden aikana ärtävän suolen oireyhtymän tutkimuksen painopiste on siirtynyt psykologian ja stressin tutkimuksesta suolen motiliteettihäiriöihin, autonomisen hermoston epätasapainoon ja viskeraaliseen yliherkkyyteen. Ruoansulatuskanavan toiminnallisten vaivojen katsottiin aiemmin johtuvan motoriikan häiriöstä. 1980-luvun loppuun mennessä oli kuitenkin käynyt selväksi, että suurinta osaa ruoansulatuskanavan toiminnallisista ongelmista ei pystytä selittämään pelkästään motiliteettihäiriöillä. Useat tutkimukset viittasivat siihen, että toiminnallisista ruoansulatuskanavan vai-voista kärsivillä potilailla saattaisi olla

sensorisia toimintahäiriöitä, joiden vuoksi he saattaisivat tulkita ruoansulatuskanavan fysiologiset ärsykkeet suolisto-oireiksi. Yleisesti ollaankin yhtä mieltä siitä, että ärtävän suolen oireyhtymää sairastavat ovat muita herkempiä sigmasuolen, ileumin ja peräsuolen venytykselle. Kun otetaan huomioon, miten yleisiä sensoriset häiriöt ovat IBS-potilailla ja miten voimakkaasti herkkyys korreloi oireiden kanssa, rektaalisen herkkyyden muutoksia pidetään oireyhtymän tärkeimpänä biologisena merkinä. Ärtävän suolen oireyhtymään on äskettäin todettu liittyvän myös limakalvon lievää tulehdusta. Viskeraalisen tunnon ja motoristen reaktioiden koston tuminen voi johtua sekä perifeerisistä (esim. infektio, inflammaatio) että sentraalisista (esim. tarkkaavuus, odotukset ja mieliala) herkistävästä mekanismeista. Suolisto-oireiden lisäksi IBS:stä kärsivillä on ilmoitettu esiintyvän usein myös affektien säätelyhäiriöitä, lähinnä masennusta ja ahdistuneisuutta. Tätä on raportoitu sekä perusterveydenhuollon piirissä että

gastroenterologien parissa. Psykososiaalisilla stressitekijöillä on tärkeä merkitys oireiden kehittymisen kannalta. Käsitteemme mukaan affektien säätelyhäiriöiden yleisyys ärtävän suolen oireyhtymää sairastavilla on oireyhtymän spesifinen ja olennainen osa eikä pelkästään krooniseen suolistosairauteen liittyvä epäspesifinen samanaikaissairastaminen.

Aivo-suoliaksi,  
IBS:n keskeinen kehys

Viime vuosina tutkimuksessa on keskitytty aivojen ja suolen vuorovaikutuksen häiriöön ärtävän suolen oireyhtymän patofysiologisena perustana. Aivo-suoliaksiin (brain-gut axis) kuuluu molempiin suuntiin kulkevia kommunikaatioreittejä. Nämä yhdistävät aivojen kognitiiviset ja emotionaaliset keskuksat neuroendokriinisiin keskuksiin (esim. hypothalamus, aivo-lisäke), suoliston enteriseen hermostoon, autonomiseen hermostoon ja immuunijärjestelmään. Näin ollen muutokset



Kuva 1. Kaavakuva aivo-suoliaksin keskeisistä osista ja IBS-oireiden synnystä.

CNS=keskushermosto; 5-HT=serotoniini; ANS=autonominen hermosto; HPA=hypotalamus-avolisäke-lisämunaaisakseli; ENS=enterinen hermosto

millä tahansa tasolla aivojen ja suoliston välillä voivat vaikuttaa autonomisten, kognitiivis-affektiivisten, neuroendokriin-immunologisten ja sekamuotoisten mekanismien välityksellä IBS-oireisiin. Serotoniinin (5-hydroksitryptamiini, 5-HT) katsotaan olevan näiden alueiden säätelyn kannalta keskeinen välittäjäaine (Kuva 1).

Serotoniini on ruoansulatuskanavan keskeinen välittäjä molekyyli

Serotoniini vaikuttaa moniin fysiologisiin toimintoihin, kuten mielialaan, ruokahuuun, uneen, muistiin, oppimiseen, vasokonstriktioon, hemostaasiin, käyttäytymiseen ja immuunivasteeseen. Yli 80 % elimistön serotoniinista sijaitsee ruoansulatuskanavassa. Loppu on jakautunut verihäntäisiin ja keskushermostoon. Serotoniini muodostuu kaksivaiheisen reaktion kautta tryptofaanista, joka on eräs välttämätön aminohappo. Tryptofaanin saatavuus vaikuttaa kuitenkin siten serotoniinisynteesiin. Useat eri mekanismit voivat johtaa serotoniinin vapautumiseen ruoansulatuskanavassa. Niitä ovat esimerkiksi kemialliset ärsykkeet, vagushermon ärsytys ja suolen limakalvoon kohdistuva paine. Serotoniinin takaisinotosta huolehtiva ns. SERT-kuljetusproteiini toimii serotoniinin takaisinoton välittäjänä ja vaikuttaa näin se-

rotonergiseen toimintaan. Nykyaikaiset masennuslääkkeet (selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät eli SSRI-lääkkeet) vaikuttavat salpaamalla serotoniinin takaisinottoa. SERT-proteiinin polymorfisilla saattaa puolestaan olla yhteys serotonergisen signaaloinnin säätelyhäiriöihin.

Kuten edellä kuvattiin, serotoniini vaikuttaa voimakkaasti aivojen ja suoliston väliseen signaalointiin. Äskettäin saatu näyttö viittaa siihen, että serotoniinin määrän, vapautumisen ja takaisinoton muutoksilla suolistossa ja systeemisesti verihäntäisiin sisältämättömässä plasmassa saattaa olla yhteys oireyhtymän patofysiologiaan. Osoitimme äskettäin<sup>1</sup>, että serotoniiniaktiivisuuden akuutti vähentäminen tryptofaanin saatavuutta heikentämällä sekä voimistaa viskeraalista tuntoa (Kuva 2) että aikaansaa selektiivisen muistihäiriön, joka heikentää myönteisesti värityneiden sanojen palautumista mieleen. (Myönteisesti värityneillä tarkoitetaan sanoja, joiden konteksti on myönteinen, esimerkiksi 'mukava'.) Osoitimme myös, että serotoniiniaktiivisuuden akuutti lisääminen antamalla masennuslääke sitalopraamia laskimoon paransi tämäntyyppistä muistia<sup>2</sup>. Aivo-suoliakselin serotonergisen signaaloinnin häiriö on keskeisessä asemassa IBS:ssä ja vaikuttaa sekä suolisto-oireiden että suolenulkoisten oireiden kehittymiseen.

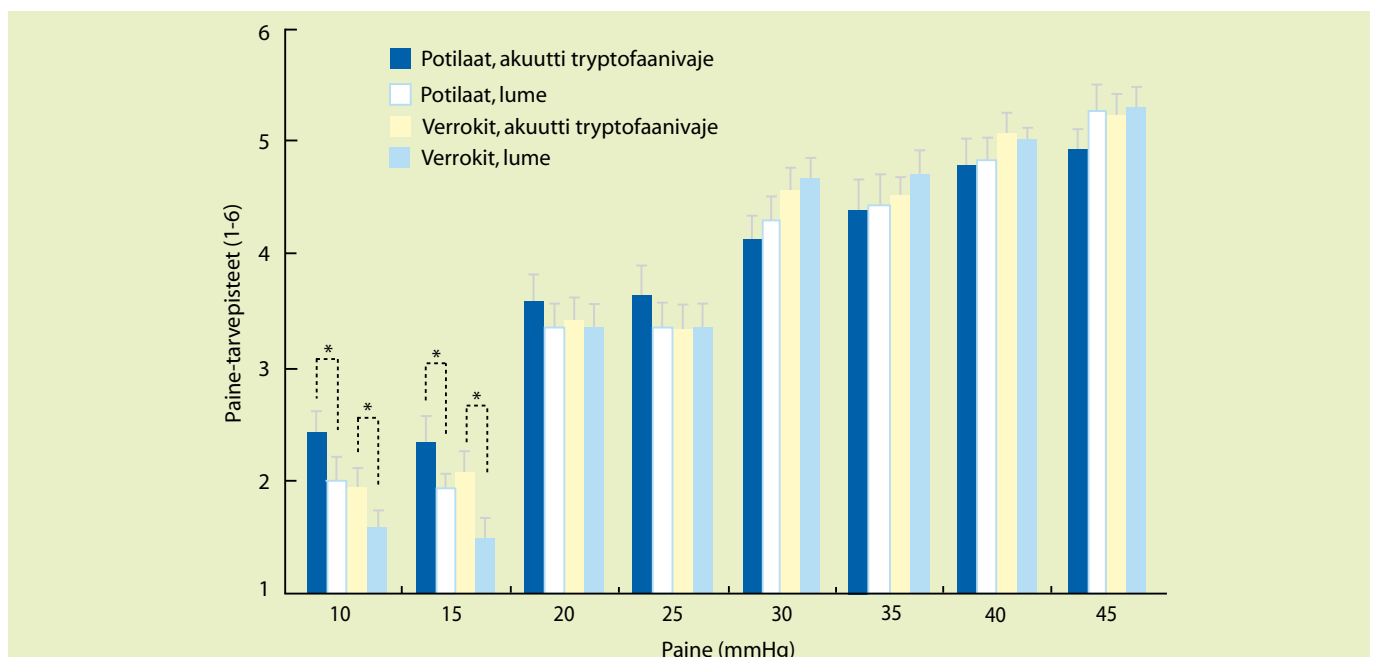
Tätä osoittaa myös se, että aivojen serotoniiniaktiivisuutta suurentavilla masennuslääkkeillä on tietyissä potilasryhmissä suotuisa vaikutus myös IBS-oireisiin. Tiedetään myös, että vakavaa masennusta sairastavilla esiintyy usein ärtyvän suolen oireyhtymän kaltaisia oireita.

### Tulevaisuuden näkymät

Uusi käsitys aivo-suoliakselin ja serotonergisen signaaloinnin keskeisyydestä ärtyvän suolen oireyhtymässä vaikuttaa sekä tulevaan tutkimukseen että ärtyvän suolen elämäntapaohoittoon (kuten ruokavaliohoitoon) ja lääkkeelliseen hoitoon. Tällöin ei pidä paneutua vain IBS-oireiden lievittämiseen, vaan tutkimuksen ja lopulta hoidonkin tulee pyrkiä estämään ärtyvän suolen oireyhtymän kehittymistä suolistoinfektion jälkeen sekä fyysisesti tai psyykkisesti erityisen kuormittavissa tilanteissa. Integroidun aivo-suoliakselin käsite tarjoaa viitekehyksen, josta voi olla hyötyä tutkijoille, klinikoille ja loppujen lopuksi myös kaikille, joilla on ärtyvän suolen oireyhtymä tai sen kehittymisriski.

### Viitteet

1. Kilkens TO, Honig A, van Nieuwenhoven MA ym. Gut 2004;53:1794-1800.
2. Kilkens TO, Honig A, Fekkes D ym. Aliment Pharmacol Ther 2005;22:865-874.



Kuva 2. Paine-tarvepisteet (keskiarvo [keskiarvon keskivirhe]) peräsuolen toistuvan paineverenäytteen aikana potilailla, joilla oli ripulipainotteinen ärtyvän suolen oireyhtymä, ja verrokeilla sekä akuutin tryptofaanivajeen että lumehoidon aikana. Yleisesti ottaen akuutti tryptofaanivaje ei vaikuttanut merkittävästi tarvepisteisiin verrattuna lumehoittoon. Jälkianalyysi osoitti kuitenkin, että pienemmillä painealueilla akuutilla tryptofaanivajeella oli merkittävä yhteys tarvepisteiden lisääntymiseen verrattuna lumehoittoon ( $p < 0,0001$ ) (10–15 mmHg).



