



**TURUN
YLIOPISTO**

Kliiniset tutkimukset ulosteensiirtohoidon vaikutuksista Parkinsonin taudissa

Tia Leskinen

Luonnontieteiden kandidaatin tutkielma

Turun Yliopisto

Biolääketieteen koulutusohjelma

Lääketieteellinen tiedekunta

Biolääketieteen laitos

8.8.2024

Turku

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

Kandidaatin tutkielma

Oppiaine: Biolääketiede

Tekijä: Tia Leskinen

Otsikko: Kliiniset tutkimukset ulosteensiirtohoidon vaikutuksista Parkinsonin taudissa

Ohjaajat: Dr. med. Filip Scheperjans, dosentti; Prof. Valtteri Kaasinen

Sivumäärä: 31 sivua

Päivämäärä: 8.8.2024

Abstract.

Parkinsonin tauti on yleinen liikehäiriösairaus. Arviolta noin 1 % yli 60-vuotiaista ihmisistä Suomessa sairastaa Parkinson tautia. Parkinsonin taudin tyypillisiä oireita on lepovapina, lihasjäykkyys sekä yleinen liikkeen hidastuminen. Näiden motoristen oireiden lisäksi potilailla ilmenee usein ruoansulatuskanavanoireita, kuten ummetusta, sekä kognitiivisia ja psyykkisiä oireita.

Oireet aiheutuvat neuronien tuhoutumisesta keskushermostossa ja muualla elimistössä. Neuronien tuhoutumiselle ei ole yhtä tiettyä syytä, vaan se on monen eri tekijän tulos. Parkinsonin taudin potilailla on havaittu suolistomikrobistokannan muutoksia verrattuna terveisiin henkilöihin. Nämä muutokset sekä taudille tyypilliset ruoansulatuskanavan oireet viittaavat siihen, että suolistomikrobistolla on vaikutus Parkinsonin taudin kehittymiseen ja etenemiseen.

Parkinsonin taudille ei ole parantavaa hoitoa, vaan oireita helpottavia ja taudin etenemistä hidastavia. Näihin hoitoihin kuuluu muun muassa levodopa, monoamiinioksidaasi B:n estäjiä ja dopamiiniagonisteja. Tehokkaampaa hoitoa yritetään kehittää. Taudin monimuotoisuuden vuoksi erilaisia mahdollisuuksia on paljon.

Ulosteensiirtohoidossa ulostetta siirretään terveeltä luovuttajalta potilaalle. Hoidon tarkoitus on tasapainottaa potilaan suoliston mikrobikantaa ja palauttaa sen monimuotoisuutta. Ulosteensiirtohoitoa käytetään muun muassa *C. difficile* bakteeri-infektioiden hoitoon. Tätä hoitomenetelmää on myös tutkittu monien muiden tautien hoitoon, joissa on huomattu suolistomikrobistokannan muutoksia.

Ulosteensiirtohoidon tehokkuudesta ja vaikutuksesta Parkinsonin tautiin on tehty sekä prekliinisiä että kliinisiä tutkimuksia. Tämän tutkielman tarkoituksena on esitellä hoidosta tehtyjä kliinisiä tutkimuksia ja niiden tuloksia. Ensimmäinen kliininen tutkimus aiheesta on tapausselostus vuodelta 2009, mutta viime vuonna 2023 on edetty jo lumekontrolloituihin tutkimuksiin. Tutkimustuloksissa käsiteltiin

hoidon vaikutusta Parkinsonin taudin oireisiin ja potilaiden suolistomikrobistoon. Lisäksi tarkasteltiin hoidon turvallisuutta.

Hoidon tehon ja turvallisuuden kannalta tutkimukset ovat antaneet lupaavia tuloksia. Tulokset osoittavat hoidon helpottaneen useita Parkinsonin taudin oireita potilailla, eikä vakavia haittavaikutuksia ilmentynyt. Lisäksi huomattiin, että potilaiden suolistomikrobikannassa havaittiin muutoksia. Kokonaisuutena tähän asti tehdyt kliiniset tutkimukset osoittavat, että ulosteensiirtohoidolla on potentiaalia toimia oireita lievittävänä hoitona Parkinsonin taudin potilailla, mutta lisätutkimuksia on tehtävä.

Avainsanat: Parkinsonin tauti, ulosteensiirtohoito, suolistomikrobisto, kliininen tutkimus, suoli-aivo-akseli

Lyhenneluettelo:

ALES = Autosomi-lysosomi-endosomi -järjestelmä

ATP13A2 = Lysosomaalista transmembraanista ATPaasi-pumppua koodaava geeni

COMT-estäjät = Katekoli-O-metyylitransferaasin estäjät

EDS = Liiallinen päiväsaikainen väsymys

FMT = Ulosteensiirtohoito

GABA = Gamma-aminovoihappo

GBA = β -glukoserebrosidaasi-entsyymiä koodaava geeni

GLP1 = Glukagonin kaltainen peptidi 1

LRRK2 = engl. leucine-rich repeat kinase 2

MAO-B-estäjä = Monoamiinioksidaasi-B-estäjät

MMP3 = Matriksin metalliproteinaasi 3

PINK1 = engl. (phosphatase and tensin homologue)-induced kinase 1

PRKN = Parkinia koodaava geeni

PT = Parkinsonin tauti

RBD = Behavioraalinen unioireyhtymä

RLS = Levottomat jalat -oireyhtymä

SCFA = Lyhytketjuiset rasvahapot

SNCA = α -synukleiinia koodaava geeni

UPS = Ubikitiini-proteasomijärjestelmä

Sisällysluettelo

1	Johdanto	5
2	Yleistä Parkinsonin taudista	6
2.1	Patologia	6
2.2	Oireet	8
2.3	Hoito	10
2.4	Suolistomikrobiston muutokset	11
3	Yleistä ulosteensiirtohoidosta	16
4	Mikrobistokannan muutokset ulosteensiirtohoidon kliinisissä tutkimuksissa	17
5	Ulosteensiirtohoidon vaikutukset Parkinsonin taudissa	20
5.1	Ruoansulatuskanavan oireet	20
5.2	Muut ei-motoriset oireet	21
5.3	Motoriset oireet	21
5.4	Elämänlaatu	22
5.5	Hoidon haittavaikutukset ja turvallisuus	22
6	Tulevaisuuden näkymät	24
7	Johtopäätökset	25
	Lähteet	26

1 Johdanto

Parkinsonin tauti (PT) on etenevä liikehäiriöitä aiheuttava hermostorappeumasairaus. Maailman terveysjärjestön (WHO) mukaan PT:iin sairastuneiden määrä on kaksinkertaistunut viimeisen 25 vuoden aikana ja vuonna 2019 arviolta 8.5 miljoonaa ihmistä maailmalla sairastaa PT:ia. [1] PT:iin kuuluu monipuolinen oirekirjo, johon kuuluu motoristen oireiden lisäksi ruoansulatuskanavan oireita ja muita ei-motorisia oireita, kuten kognitiivista heikentymistä, psyykkisiä oireita, unihäiriöitä ja aistihäiriöitä. Nämä oireet vaikuttavat huomattavasti potilaiden elämänlaatuun. [2] PT:n patogeneesi on hyvin monimutkainen, johon vaikuttaa useat eri tekijät. Taudin syntymekanismia ei kuitenkaan tarkalleen tiedetä. [3] PT on myös hyvin heterogeeninen sairaus, jota jaotellaan eri alatyyppeihin oireiden ja patogeneesin perusteella [4]. Tällä hetkellä PT:n hoitoon on ainoastaan oireita lievittäviä hoitovaihtoehtoja, ja parempia hoitoja pyritään kehittämään [5].

Suolistolla ja enterisellä hermostolla on todettu olevan tärkeä rooli PT:n patogeneesissä. Useat tutkimukset ovat osoittaneet, että PT:n potilaiden suolistomikrobiston koostumuksessa on eroja verrattuna terveisiin henkilöihin, jotka voi aiheuttaa suolistomikrobiston epätasapainoa eli dysbioosia. Näiden muutosten on todettu muun muassa lisäävän suoliston läpäisevyyttä ja tulehdusta sekä vaikuttavan keskushermoston toimintaan [6, 7]. Ei vielä tiedetä, onko suoliston dysbioosi yksi PT:n syntymekanismeista vai onko se taudin seuraus [8]. PT:n potilaiden suoliston hermosoluista on myös löydetty taudin patologialle tyypillisiä α -synukleiinikertymiä [9], joiden on todettu leviävän keskushermostoon enterisen hermoston kiertäjähormon välityksellä hiirimalleissa [10]. Näiden löydösten perusteella on muodostunut hypoteesi, jonka mukaan joissakin tapauksissa PT:n patologia on peräisin suolistosta [7, 11].

Ulostensiirtohoidon (engl. fecal microbiota transplantation, FMT) on todettu olevan tehokas ja turvallinen hoito dysbioosiin ja se pystyy pitkäaikaisesti muokkaamaan suolistomikrobiston koostumusta palautuvan *Clostridium difficile*-infektion hoidossa [12]. Koska suolistomikrobiston ja PT:n välillä on todettu olevan yhteys, on tehty kliinisiä tutkimuksia FMT:n vaikutuksesta Parkinsonin tautiin [13–19]. Tämän tutkielman tarkoituksena on tarkastella kliinisiä tutkimuksia FMT:n vaikutuksista Parkinsonin tautiin. Tutkimusten tulokset käsittelevät FMT:n vaikutuksia PT:n oireisiin, hoidon turvallisuutta ja millaisia vaikutuksia sillä on PT:n potilaiden suolistomikrobistoon.

2 Yleistä Parkinsonin taudista

2.1 Patologia

Yksi merkittävimmistä patologisista muutoksista PT:ssa on dopaminergisten, eli dopamiinia välittäjäaineena erittävien hermosolujen menetys aivojen mustatumakkeessa (lat. substantia nigra). Mustatumake on yksi aivojen tyvitumakkeista. Hermosolujen menetystä tapahtuu etenkin nigrostriataalisen järjestelmän dopamiiniradoissa, jotka kulkevat mustatumakkeesta aivojuovioon. Nigrostriataalisen radan lisäksi hermosolujen menetystä tapahtuu muuallakin aivoissa, kuten sinitumakkeessa, Meynertin basaalisessa tumakkeessa (engl. nucleus basalis of Meynert), pedunkulopontisessa tumakkeessa, Raphe-tumakkeissa, kiertäjäherrmon dorsaalissa motorisessa tumakkeessa, mantelitumakkeessa ja hypotalamuksessa. Nämä tumakkeet vaikuttavat vireyteen, keskittymiseen sekä liikkeiden, kivun, ruoansulatuselimistön, energiatasapainon, muistin, oppimisen ja hormonaalisen säätelyn hallintaan. [3]

Tarkkaa mekanismia, miten hermosolujen menetys tapahtuu PT:ssa, ei vielä tiedetä, mutta on todettu useita tekijöitä, joiden toiminnan häiriöt vaikuttavat PT:n syntyyn. Yksi yleisimpiä hermostorappeuman aiheuttajia PT:ssa on hermosoluihin kertyvä Lewyn patologia, johon kuuluu Lewyn kappaleet ja Lewyn neuroiitit. Ne muodostuvat väärinlaskostuneiden proteiinien kertymistä, jotka voivat muodostua hermosolun soomaan (Lewyn kappaleet) tai sen haarautuviin osiin, eli dendriitteihin tai aksoneihin (Lewyn neuroiitit). [3] Yleisin Lewyn kappaleista löydetty väärinlaskostunut proteiini on α -synukleiini, mutta ne sisältävät muitakin proteiineja, rasvaa ja solunsisäisten organellien, kuten lysosomien ja mitokondrioiden osia [3, 20]. PT:ssa väärinlaskostunut α -synukleiini saa aikaan leviävän ketjureaktion, jossa ympärillä anatomisessa yhteydessä oleviin rakenteisiin kertyy väärinlaskostuvia proteiineja [21]. Lewyn kappaleita on löydetty keskushermoston lisäksi myös selkäytimestä ja ääreishermostosta, kuten enterisestä hermostosta ja kiertäjäherrmosta, joka kulkee keskushermostosta muihin sisäelimiin [3]. Enterinen hermosto on osa autonomista hermostoa, joka ohjaa ruoansulatuskanavan toimintaa. Lewyn kappaleita on myös löydetty ruoansulatuskanavasta PT:n potilailta jopa 20 vuotta ennen diagnoosia [9]. Braakin teorian mukaan Lewyn kappaleet muodostuvat nenässä tai suolistossa olevan taudinaiheuttajan seurauksesta ja leviävät sieltä enteristä hermostoa tai hajureittiä pitkin keskushermostoon [11].

Lewyn kappaleiden lisäksi α -synukleiini pystyy muodostamaan muita kertymätyyppejä, joilla on erilaisia rakenteita ja ovat eri asteikoilla hermostotoksisia [3, 22]. α -synukleiinikertymiä

olla löydetty keskushermoston lisäksi useista perifeerisistä kudoksista, kuten ruoansulatuskanavasta, iholta, sydän- ja verisuonielimistöä sekä retinasta [23].

Oksidatiivisen stressin on todettu olevan tekijä, joka vaikuttaa PT:n syntyyn. Oksidatiivinen stressi on soluissa oleva reaktiivisten happiradikaalien epätasapainotila. Se saa aikaan monia haitallisia vaikutuksia soluissa, jotka voivat aikaansaada dopaminergisten solujen hermorappeumaa. PT:ssa oksidatiivisen stressin taustalla on useita tekijöitä. Dopamiiniaineenvaihdunnan häiriöt ovat mahdollisesti yksi oksidatiivisen stressin lähde. Myös mitokondrion toimintahäiriöt aiheuttavat lisääntynyttä reaktiivisten happiradikaalien tuotantoa. Mitokondriaalisen kompleksin-1:n aktiivisuuden väheneminen elektroninsiirtoketjussa ja α -synukleinin kertyminen dopaminergisten solujen mitokondrioissa saavat aikaan reaktiivisten happiradikaalien muodostumisen ja vähentyneen ATP:n tuotannon, joka johtaa solukuolemaan. [24]

Autofagia-lysosomi-endosomi -järjestelmä (engl. autophagy-lysosomal-endosomal system, ALES) ja ubikitiini-proteasomijärjestelmä (engl. ubiquitin-proteasome system, UPS) ovat tärkeitä proteiinihomeostaasin ylläpitäjiä. Lysosomi on solunsisäinen organeli, joka hajottaa solun sisäisiä ja ulkoisia makromolekyylejä. Solunsisäisten molekyylien kuljetus lysosomiin tapahtuu autofagian avulla ja solunulkoisten molekyylien kuljetus tapahtuu endosytoosin avulla. UPS on solunsisäinen proteiineja hajottava mekanismi, joka säätelee apoptoosia, solujen erilaistumista, solusykliä ja solusignalointia. Kertymiä muodostavat proteiinit, kuten α -synukleini, pystyvät estämään UPS:n toimintaa. ALES:n ja UPS:n toiminnan häiriöt saavat aikaan epätasapainon proteiinien tuotannon ja hajotuksen välillä, jonka seurauksena α -synukleini proteiinia kertyy hermosoluihin. Kertymät saavat aikaan muutoksia solun toiminnassa, jotka voivat johtaa solukuolemaan. [25, 26]

Kroonista neuroinflammaatiota, eli hermokudoksen tulehdusta on havaittu PT:ssa mustatumakkeessa sekä muualla aivoissa. Neuroinflammaation säätelystä vastaa hermoston mikroglia, astrocytit ja oligodendrocytit. [24] Mustatumakkeen dopaminergiset hermosolut voivat olla erityisen alttiita neuroinflammaatiolle korkean oksidatiivisen stressin ja mikroglion määrän vuoksi [27]. Mikroglia ovat hermoston immuunipuolustussoluja. Niitä aktivoi muun muassa hermostorappeumasairauksiin liittyvät proteiinikertymät sekä hermosolujen kuollessa vapautuvat liukoiset tekijät. [28] Vaurioituneet dopaminergiset hermosolut vapauttavat esimerkiksi α -synukleiniä, neuromelaniinia ja MMP3:sta (matriksin

metalliproteinaasi 3), jotka voivat aiheuttaa liiallista mikroglija-aktivaatiota ja ovat yhteydessä PT:ssa havaittuun hermoston rappeutumiseen [27, 29, 30]. Neuromelaniini on liukenematon molekyyli, joka koostuu melaniinista, peptideistä ja rasvasta. Sitä löytyy paljon mustatumakkeessa, mutta sitä ilmenee myös muualla aivoissa. [27] Neuromelaniinia sisältävät hermosolut ovat erityisen alttiita hermostorappeumalle PT:ssa [30]. Näiden molekyylien lisäksi reaktiivisessa astrogliaosissa astrosyytit vapauttavat tulehdusta lisääviä aineita, jotka saavat aikaan mikrogliojen liiallista aktivaatiota [28]. Astrosyytit ovat hermoston tukisoluja, jotka osallistuvat veri-aivoesteen muodostamiseen. Reaktiivinen astrogliaosi on reaktio, jossa astrosyyttien määrässä, rakenteessa ja toiminnassa tapahtuu muutoksia. Tämä reaktio tapahtuu, jos keskushermoston homeostasiassa ilmenee muutoksia ja sitä on havaittu PT-potilailla [28, 31].

2.2 Oireet

PT on liikehäiriösairaus, joka aiheuttaa monia erilaisia motorisia oireita. Motoriset oireet eivät ole yleensä PT:n ensimmäisiä oireita, koska ne ilmenevät vasta kun nigrostriataalisista dopaminergisista hermosoluista huomattava määrä on jo tuhoutunut. Tyypillisiä PT:n motorisia oireita on lepovapina, lihasten jäykkyys ja liikkeiden hidastuminen. Lepovapinaa ilmenee yleensä raajoissa. Lihasten jäykkyys on yleensä niska- ja hartiaseudun jäykkyyttä tai raajoissa ilmenevää. Liikkeiden hidastumisen lisäksi potilailla voidaan havaita liikkeiden vähentymistä ja heikentymistä. Joillakin potilailla voi myös tulla dopamiinin aineenvaihduntaan liittyvien lääkkeiden seurauksena jaksottaisia pakkoliikkeitä. Asennon epävakaus ja liikehäiriöt voivat aiheuttaa potilailla kaatumistapaturmia taudin edenneessä vaiheessa. [2] Motoriset oireet ovat useiden eri aivoalueiden muutosten seurauksia, jotka vastaavat motoristen toimintojen ohjauksesta. Muutoksia tapahtuu etenkin tyvitumakkeissa, talamuksessa, pikkuaivoissa, aivojen kuorikerroksessa sekä niitä yhdistävissä radastoissa. [32]

Ruoansulatuskanavan oireet ovat yleisiä PT:ssa. Potilailla on havaittu syljenerityksen vaikeuksia, jotka ilmenevät suun kuivumisena tai kuolaamisena. Nämä haittaavat elämänlaatua ja voivat olla sosiaalisesti kiusallisia. Nielemishäiriöt ovat myös yleinen oire, jossa ilmenee nielemismekanismien häiriöitä suussa, kurkunpäässä tai ruokatorvessa. Niitä aiheuttaa esimerkiksi aivokuorialueen ja keskushermoston asetyylikoliinien välityksellä stimuloituvien radastojen tai ääreishermoston toimintahäiriöt. Nielemishäiriöt voivat aiheuttaa

aspiraatiokeuhkotulehdusta, joka aiheutuu nestemäisten tai kiinteiden aineiden hengittämisestä, mikä voi pahimmillaan aiheuttaa kuoleman. [33]

Merkittävä PT:n aikaansaama ruoansulatuskanavan häiriö on gastropareesi eli mahalaukun hidas tyhjeneminen ilman ahtaumaa. Gastropareesi aiheutuu PT:ssa hermo-lihasjärjestelmän toimintahäiriöstä, joka aiheuttaa mahalaukun liikkuvuuden vähenemistä ja mahaportin sulkijalihaksen häiriöitä. [34] Nämä aiheutuvat hermosolujen erittämien aineiden vaikutusten muutoksista kiertäjähieron ja myenterisen hermopunoksen viestinvälityksessä [34, 35]. Muita mahdollisia mahalaukun tyhjenemisen hidastumiseen vaikuttavia tekijöitä PT:ssa ovat dopaminergisten lääkkeiden lisäksi mahalaukun paikallinen tulehdus tai suolistohormoni greliinin alhainen määrä [34, 36]. Mahalaukun hidas tyhjeneminen saattaa aiheuttaa erilaisia oireita, kuten aikaista kylläisyyden tunnetta, pahoinvointia, oksentelua ja turvotusta. Vakavana oireet voivat aiheuttaa merkittävää painonlaskua ja vaikuttaa elämänlaatuun. [37]

Ummetus on yksi yleisimmistä PT-potilailla ilmenevistä oireista. Se on myös yksi PT:n esioire, joka saattaa ilmetä kymmeniä vuosia ennen diagnoosia tai motorisia oireita. [33, 38] Ummetusoireisiin kuuluu harventunutta ulostamista, epäonnistuneita ulostamisyrityksiä sekä epätäydellistä peräsuolen tyhjenemistä. Pitkään jatkuneena potilailla voi ilmetä koko elimistön vaikutuksia, kuten ruokahalun vähenemistä, lääkkeiden ja ravintoaineiden imeytymisen heikkenemistä, myrkyllisten aineiden imeytymistä sekä dysbioosia. [33]

Nämä ruoansulatuskanavan oireet vaikuttavat suun kautta otettavien lääkkeiden vaikutukseen. Niiden on todettu myös heikentävän suun kautta otettavien PT-lääkkeiden imeytymistä, joka heikentää hoidon vaikutusta. [33] Esimerkiksi levodopan farmakokineetiikalla ja mahalaukun tyhjenemisnopeudella on todettu yhteys PT-potilailla [39].

PT-potilailla ilmenee kognitiivista heikentymistä, joka on muistin tai muiden älyllisten toimintojen häiriö. Kognitiivisen heikentymisen vakavuusaste vaihtelee potilailla lievästä heikentymisestä dementiaan. [40] Kognitiivinen heikentyminen voi vaikuttaa muistiin, keskittymiseen, hahmotuskykyyn ja toiminnanohjaukseen [41]. On todettu, että hermostorappeuma dopaminergisissa, noradrenergisissa ja kolinergisissa keskushermoston radastoissa aiheuttavat kognitiivisen heikentymisen oireita. Lisäksi kognitiivista heikkenemistä omaavilla PT-potilailla on löydetty Alzheimerin taudille tyypillisiä β -amyloidiplakkeja ja fosforyloituneita tauproteiineja. [42]

PT-potilailla ilmenee myös neuropsykiatrisia oireita. Näistä yleisimpiä on masennus ja ahdistus. Etenkin masennus saattaa olla PT:n yksi esioire, mutta molempia havaitaan taudin kaikissa vaiheissa. Potilailla on havaittu psykoottisia oireita, apatiaa ja impulssikontrollihäiriöitä. Psykoottisia oireita ja apatiaa ilmenee enemmän taudin edetessä. Impulssikontrollihäiriöihin kuuluu syömishäiriöitä ja erilaisia riippuvuuksia. Niiden on todettu olevan yhteydessä PT:n dopaminergisten lääkkeiden käyttöön ja sitä ilmenee enemmän taudin edetessä. Neuropsykiatristen oireiden taustalla on todettu olevan useita erilaisia keskushermostossa tapahtuneita muutoksia. Näihin muutoksiin kuuluu Lewyn kappaleet, aivojuovion ulkoiset dopaminergiset ja non-dopaminergiset muutokset. Näiden lisäksi esimerkiksi tulehduksella, suoli-aivoakselin toiminnan häiriöillä ja genetiikalla saattaa olla vaikutuksia neuropsykiatristen oireiden ilmenemisessä. [43]

PT-potilailla on havaittu useita unihäiriöitä, kuten unettomuutta, behavioraalista unioireyhtymää, (engl. REM-sleep behavior disorder, RBD), liiallista päiväsaikaista väsymystä (engl. excessive daytime sleepiness, EDS) ja levottomat jalat -oireyhtymää (engl. restless legs syndrome, RLS). Isoloituneen RBD:n sairastajilla on todettu olevan hyvin korkea riski sairastua hermostorappeumaa aiheuttavaan synukleopatiaan, kuten PT:iin ja se voi olla joillakin potilailla PT:n esioire. [44] Siihen kuuluvat eloiset unet, joka ilmenee myös lihastoimintana ja johon liittyy painajaisia. Näiden unihäiriöiden aiheuttajaa ei tarkalleen vielä tiedetä, mutta yksi vaikuttava tekijä on uni-valverytmiä säätelevien aivoalueiden rappeutuminen. [45]

Hajuaistin menettäminen eli hyposmia ja makuaistin heikkeneminen eli hypogeusia ovat myös PT:n oireita. Idiopaattinen hyposmia on todettu olevan yksi PT:n riskitekijä ja se voi olla PT:n esioire. Hyposmiasta kärsivillä PT-potilailla on löydetty α -synukleiinikertymiä hajureitissä ja -tumakkeessa, jotka voivat vaikuttaa dopaminergisten radastojen lisäksi kolinergisten, noradrenergisten ja serotonergisten radastojen kautta hajuaistiin. [46] Hypogeusian muodostumisen syytä ei vielä tunneta, mutta PT-potilaiden haju- ja makureseptorien geenien ilmenemisessä on huomattu eroja verrattuna terveisiin verrokkeihin [46, 47].

2.3 Hoito

PT:n motoristen oireiden hoito perustuu ensisijaisesti dopamiiniin ja sen aineenvaihduntaan. Dopamiiniin vaikuttavia lääkkeitä ovat levodopa, dopamiiniagonistit, monoamiinioksidaasi-B-

estäjät (MAO-B-estäjät) sekä katekoli-O-metyylitransferaasin estäjät (COMT-estäjät). [5] Levodopa on dopamiinin esiaste, joka pystyy läpäisemään veriaivoesteen, toisin kuin dopamiini. Levodopa muuttuu aivoissa dopamiiniksi ja lievittää Parkinsonin taudin oireita. Levodopaan on liitetty mukaan karbidopa tai benseratsidi, joka estää lääkkeen metaboloitumista ennen veriaivoestettä. [48] Lisäksi levodopalääkityksen yhteydessä voidaan käyttää MAO-B-estäjiä ja COMT-estäjiä, jotka pidentävät levodopan vaikutusta [5]. MAO-B-estäjät estävät dopamiinin hajoamista aivoissa, joka pidentää dopamiinin vaikutusaikaa. COMT-estäjät estävät levodopan muokkausta ennen aivoihin pääsyä, joka parantaa sen hyötyosuutta. Korkea-annoksella levodopan käytöllä on todettu olevan korkeampi riski pakkoliikkeiden kehittymisessä kuin muilla dopaminergisillä lääkkeillä. Dopamiiniagonisteilla on todettu olevan riski impulssikontrollihäiriön kehittymiseen. Dopamiiniin liittyvien lääkkeiden lisäksi motoristen oireiden hoitoon käytetään myös antikolinergeja eli kolinergisten reseptorien antagonisteja sekä amantadiinia. Amantadiini on todettu mahdollisesti vaikuttavan useisiin hermovälittäjäaineisiin, kuten dopamiiniin ja glutamaattiin. [5]

PT-potilaille on mahdollista saada hoitoa myös ei-motorisiin oireisiin. Nämä hoidot keskittyvät yleensä muihin hermovälittäjäaineisiin kuin dopamiiniin ja ne yleensä ovat samoja hoitoja, mitä näille oireille muissakin tilanteissa annettaisiin. PT:iin liittyvää kognitiivista heikkenemistä hoidetaan asetyylikoliinia hajottavien asetyylikoliiniesteraasien estäjillä, mikä lisää astetyylikoliinin määrää aivoissa. PT:ssa psykoosin hoito aloitetaan vieroituksella lääkityksistä, jotka voivat vaikuttaa psykoottisten oireen ilmenemiseen, kuten antikolinergit, amantadiini, dopamiinin agonistit, MAO-B-estäjät sekä levodopa. Vieroittautuminen saattaa olla kuitenkin rajallista motoristen oireiden pahenemisen vuoksi, jolloin hoitoon käytetään asetyylikoliiniesteraasien estäjiä tai dopamiiniin tai serotoniiniin vaikuttavia antipsykootteja. Ei-motoristen oireiden hoidossa on tärkeä huomioida, että joidenkin hoitojen sivuvaikutukset voivat olla vakavampia PT:n potilailla. [5]

2.4 Suolistomikrobiston muutokset

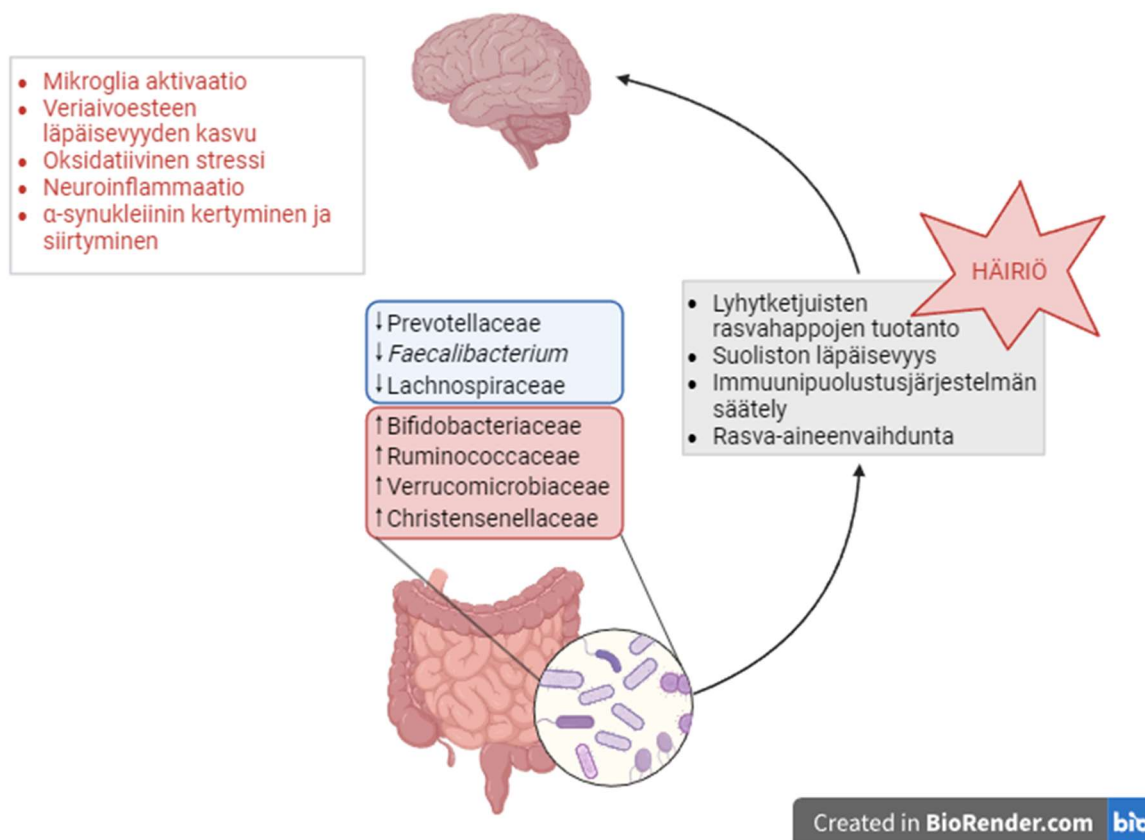
On tehty useita tutkimuksia, joiden tarkoituksena on selvittää suolistomikrobiston eroja PT-potilaiden ja terveiden kontrollien välillä. Tutkimusten tuloksissa oli paljon eroja. Näiden erojen taustalla voi olla tutkimukseen osallistuneiden väestö- ja yksilötason eroja. Myös tutkimusasetelmien, kuten tutkimusmenetelmien, otannan ja kriteerien erot saattavat vaikuttaa tulosten vaihtelevuuteen. Eroista huolimatta tiettyjen bakteerien määrissä suolistomikrobistossa

oli muutoksia PT-potilailla verrattuna terveisiin kontrolleihin. [6] PT-potilaiden suolistomikrobistossa ilmenee vähemmän Prevotellaceae, *Faecalibacterium*, Lachnospiraceae ja enemmän Bifidobacteriaceae, Ruminococcaceae, Verrucomicrobiaceae ja Christensenellaceae heimojen bakteereja verrattuna kontrolleihin [49–62]. PT-potilailla vähemmän ilmenevillä bakteereilla on todettu olevan suoliston toiminnalle ja suoliaivo-akselille hyödyllisiä vaikutuksia ja enemmän ilmenevillä bakteereilla voi olla PT:n taudinsyntyyn ja kehitykseen vaikuttavia tekijöitä (Kuva 1).

Prevotellaceae, *Faecalibacterium* ja Lachnospiraceae heimon bakteerit tuottavat lyhyketjuisia rasvahappoja (engl. short-chain fatty acids, SCFA), kuten asetaattia, butyraattia ja propionaattia, joilla on monia hyödyllisiä vaikutuksia suoliston limakalvon ja epiteelin ylläpidossa ja tulehdustekijöiden sekä hermoston toiminnan säätelyssä [58, 63, 64]. SCFA:t ovat paksusuolen bakteerien tuottamia aineenvaihduntatuotteita ja merkittävä energianlähde suoliston epiteelisoluille [58]. Ne muodostuvat kompleksien hiilihydraattien, kuten ravintokuidun ja tärkkelyksen, hajotuksessa. SCFA:t vaikuttavat suoliston limakalvon immuunipuolustukseen, läpäisevyyteen ja toimintaan. [65]

SCFA:t, jota suoliston epiteelisolut eivät käytä, siirtyvät verenkiertoon. Ne vaikuttavat hermoston toimintaan verenkierron ja enterisen hermoston välityksellä suorilla ja epäsuorilla mekanismeilla. SCFA:t sitoutuvat suoliston hormonia tuottaviin ruoansulautuksen enteroendokriinisiin soluihin, mikä saa aikaan suolistohormonien GLP1 (glukagonin kaltainen peptidi 1) ja peptidi YY:n sekä hermovälittäjäaineiden GABA:n (gamma-aminovoihappo) ja serotoniinin eritystä, mitkä säätelevät keskushermoston toimintaa. SCFA:t vaikuttavat myös keskushermostoon elimistön muiden kudosten välityksellä. Ne muun muassa aktivoivat ruskeaa rasvakudosta, säätelevät maksan mitokondriaalista toimintaa ja lisää insuliinieritystä haiman β -soluissa. Näillä on vaikutusta elimistön yleiseen energiatasapainoon, jolla on vaikutuksia keskushermoston toimintaan. SCFA:t vaikuttavat myös immuunipuolustusjärjestelmään aktivoimalla säätelijä-T-solujen erikoistumista ja säätelemällä interleukiinien eritystä. Niillä on

myös tulehdusta ehkäiseviä vaikutuksia, mikä vähentää tulehdusta lisäävien sytokiinien eritystä. [58, 65]



Kuva 1. Suolistomikrobiston muutokset ja niiden vaikutukset keskushermostoon PT-potilailla. PT:n potilaiden suolistomikrobistossa ilmenee vähemmän Prevotellaceae *Faecalibacterium* ja Lachnospiraceae heimon bakteereja ja enemmän Bifidobacteriaceae, Ruminococcaceae, Verrucomicrobiaceae ja Christensenellaceae heimon bakteereja verrattuna terveisiin kontrolleihin. Nämä muutokset muun muassa vähentävät SCFA:n tuotantoa, lisäävät suoliston läpäisevyyttä, lisäävät tulehdusta häiritsemällä immuunipuolustuksen säätelyä ja aiheuttavat rasva-aineenvaihdunnan muutoksia. Muutokset vaikuttavat myös keskushermoston toimintaan lisäämällä mikroglion aktivaatiota, veriaivoesteen läpäisevyyttä, oksidatiivista stressiä, neuroinflammaatiota sekä α -synukleinin kertymistä ja siirtymistä keskushermostoon. Kuva tehty BioRenderillä (BioRender.com).

SCFA:t pystyvät läpäisemään veri-aivoesteen ja niillä on tärkeä merkitys sen läpäisevyyden säätelyssä vaikuttamalla tiukkojen liitosten proteiineihin. Ne vaikuttavat myös keskushermoston soluihin. SCFA:t vaikuttavat hermokudoksen syntyyn, jolla on merkitys kognitiivisessa kehityksessä ja muistissa. Ne myös vaikuttavat mikroglion kehitykseen ja toimintaan, jolla on vaikutus hermoston homeostasiin. SCFA:lla on myös anti-inflammatorisia ja antioksidatiivisia vaikutuksia, säätelämällä muun muassa astrosyyttien ja mikroglion toimintaa (Kuva 1). [65, 66] Mikroglion liiallinen aktivaatio on yhteydessä neuroinflammaatioon ja dopaminergisten neuronien tuhoutumiseen [67].

SCFA:ia tuottavien bakteerien vähäinen määrä suolistossa voi vaikuttaa suoliston läpäisevyyteen. Kun suolisto on terve, se säätelee onnistuneesti ravintoaineiden, elektrolyyttien ja veden imeytymistä suolistosta verenkiertoon. Jos suoliston läpäisevyys on liian suuri, myös taudinaiheuttajat ja haitalliset aineet pääsevät suolistosta elimistöön, mikä saa aikaan oksidatiivista stressiä sekä tulehdusta, joka on merkittävä tekijä PT:n synnyssä. [58, 66, 68] Bakteerien endotoksiineille, eli bakteerien pinnalla oleville lipopolysakkarideille altistuminen on ehdotettu olevan ympäristötekijä, joka saa aikaan α -synukleinin kertymiseen paksusuoleessa ja enterisessä hermostossa, josta se voi levitä keskushermostoon [6].

Prevotellaceae heimon bakteerit tuottavat tiamiinia ja folaattia, joiden puutetta on ilmentynyt PT-potilailla. Prevotellaceae bakteerin puute voi aiheuttaa vähentynyttä liman tuotantoa suolistossa, mikä lisää suoliston läpäisevyyttä. Bakteerin alhainen määrä on todettu aiheuttavan mahalaukkuhormoni greliinin laskua. [50] Greliini säätelee nigrostriataalisen dopamiiniradaston toimintaa ja voi estää hermosolujen rappeumaa [69].

Faecalibacterium suvun bakteereilla on vaikutus lyhytketjuisten rasvahappojen lisäksi anti-inflammatoristen aineenvaihduntatuotteiden tuottamisessa [64]. *Faecalibacterium praeunitzii* bakteerin on huomattu vaikuttavan suoliston ja seerumin tulehdusvälittäjäaineiden interleukiini- ja interferonitasoihin. Alhainen *Faecalibacterium* bakteerien määrä voi aiheuttaa suoliston liiallista läpäisevyyttä sekä tulehdusta. [70]

Bifidobacteriaceae heimon bakteerit ovat suolistossa ilmeneviä bakteereja, jotka metaboloivat kasveista ja maitotuotteista peräisin olevia hiilihydraatteja [71]. Ne ovat yleisesti ajateltu olevan hyödyllisiä suolistobakteereja. Bifidobacteriaceae heimon bakteereilla on huomattu olevan probioottina hermostoa suojaavia vaikutuksia dopaminergisissä hermosoluissa ja estävän motoristen toimintojen huononemista hiirimallissa [72]. Probiotit ovat eläviä mikrovalmisteita, joilla on todettu olevan terveydellistä hyötyä oikein annosteltuna. PT-potilailla Bifidobacteriaceae bakteeria sisältävän probiootin käytön on huomattu helpottavan PT:n oireita [73]. Näistä hyödyllisistä vaikutuksista huolimatta useassa tutkimuksessa on todettu, että PT-potilailla on suurentunut määrä Bifidobacteriaceae heimon bakteereja suolistossa.

Ruminococcaceae heimon bakteerien määrä on todettu olevan yhteydessä PT:n keston. Niiden määrä oli huomattavasti suurempi potilailla, joilla oli ollut PT yli kymmenen vuoden ajan, mutta alle kymmenen vuotta sairastaneilla potilailla ei huomattu samaa muutosta. [49]

Verrucomicrobiaceae heimon yksi merkittävimmistä bakteerisuvuista on *Akkermansia*. *Akkermansia muciniphila* hajottaa suoliston limaa ja muokkaa siitä lyhytketjuisia rasvahappoja, joilla on immuunivastetta sääteleviä ominaisuuksia. [74] Liiallinen suoliston limakerroksen hajottaminen voi kuitenkin heikentää suoliston seinämää ja lisätä sen läpäisevyyttä.

Christensenellaceae heimon bakteerit on osallisena rasva-aineenvaihdunnassa ja niillä on immuunivastetta sääteleviä vaikutuksia [75, 76]. Korkealla bakteerimäärällä on havaittu olevan yhteys vähäiseen sisäelinrasvakudoksen määrään ja matalaan painoindeksiin [75]. Sisäelinrasva on vatsaontelossa sisäelinten ympärille kertyvää rasvaa, mikä on terveydelle haitallista. PT-potilailla on huomattu olevan alhaisempi painoindeksi sekä rasvakudosmäärä ja heillä ilmenee enemmän painonlaskua verrattuna terveisiin kontrolleihin [77, 78].

PT-potilailla on myös havaittu rasva-aineenvaihdunnan muutoksia verrattuna terveisiin kontrolleihin. Nämä muutokset voivat lisätä oksidatiivista stressiä ja neuroinflammaatiota sekä vuorovaikuttavat α -synukleiniiniproteiinien kanssa ja vaikuttavat niiden kertymiseen ja siirtymiseen. [79, 80]

3 Yleistä ulosteensiirtohoidosta

FMT:ssä potilaaseen, jolla on oletettu suolistomikrobiston dysbioosi, siirretään terveen henkilön ulostetta suolistoon. FMT voidaan tehdä peräsuolen kautta kolonoskopiolla tai peräruiskeella sekä ylemmän mahasuolikanavan kautta gastroskopiolla, nenäsuoliletkulla tai suun kautta otettavalla kapselilla. [81] Hoidon tarkoituksena on yleisesti tasapainoittaa suolistomikrobistoa dysbioosissa, ja palauttaa suoliston toiminta normaaliksi [81, 82]. Tällä hetkellä FMT:tä käytetään uusiutuvan *Clostridioides difficile*-infektion hoitoon [81]. FMT:tä on tutkittu myös hoitovaihtoehtona muihin sairauksiin, missä on todettu suolistomikrobiston muutoksia, kuten tulehduksillisiin suolistosairauksiin [83, 84], ärtyvän suolen oireyhtymään [85, 86], metabolisiin sairauksiin kuten lihavuuteen [87] ja diabetekseen [88] sekä keskushermostosairauksiin kuten multipple skleroosiin [89] ja PT:iin [13–19].

Haittavaikutukset ovat suhteellisen yleisiä FMT:ssä. Suurin osa haittavaikutuksista ovat lieviä ja ohimeneviä ruoansulatuskanavan oireita. Näistä yleisimpiä on ripuli, vatsakivut, pahoinvointi, oksentelu ja turvotus. Muita FMT:n yhteydessä yleisimmin todettuja lieviä haittavaikutuksia on kuumeilu ja väsymys. Näiden lisäksi potilailla saattaa ilmetä toimenpiteeseen liittyviä haittavaikutuksia, kuten epämukavuutta tai kipua peräaukossa tai kurkussa riippuen toimenpiteestä sekä gastroskopiasta aiheutuvia hengitysvaikeuksia. Toimenpiteiden välillä on huomattu eroja haittavaikutusten ilmaantuvuudessa. Kliinisissä FMT-tutkimuksissa yleisesti käytetyistä toimenpiteistä eniten haittavaikutuksia ilmeni gastroskopian, nenäsuoliletkun ja kapselin yhteydessä, kun taas vähiten haittavaikutuksia ilmeni kolonoskopian yhteydessä. Kliinisten FMT-tutkimusten aikana potilailla on myös harvoin ilmentynyt vakavia haittavaikutuksia, joista muutama on johtanut potilaan kuolemaan. [90] Vakavat haittavaikutukset aiheutuvat yleisesti ulosteen mikrobiston aiheuttamista vakavista reaktioista, kuten verenmyrkytyksestä tai toimenpiteiden komplikaatioista, kuten aspiraatiokeuhkotulehduksesta [90, 91]. Nämä haittavaikutukset ovat kuitenkin hyvin harvinaisia ja vaikuttavat ilmenevän potilailla, joilla on limakalvon vaurioita [90]. Yleisesti FMT:n on todettu olevan hyvin siedetty ja turvallinen hoitomenetelmä. [90, 91]

Kliinisiin FMT-tutkimuksiin ei olla vielä kehitetty vakiintunutta protokollaa. FMT-tutkimusten välillä on eroja toimenpiteissä, ulostenäytteiden valmistelussa, luovuttajien seulonnassa, hoitajaksojen pituuksissa sekä seurannassa. [90]

4 Mikrobistokannan muutokset ulosteensiirtohoidon kliinisissä tutkimuksissa

Suolistomikrobiston koostumusta tutkittiin ulostenäytteistä, joista tehtiin sekvensointianalyysi [14–16, 19]. Kliinisten tutkimusten tutkimusasetelmat löytyvät Taulukosta 1. Kahdessa lumekontrolloidussa FMT-tutkimuksessa vertailtiin suolistomikrobiston monimuotoisuutta ja koostumusta FMT:n saaneiden ja lumehoidon välillä. Molemmissa tutkimuksissa FMT:n saaneiden potilaiden suolistomikrobiston beetadiversiteetti, eli mikrobien monimuotoisuus, suureni FMT:n saaneilla hoidon ja seurannan aikana verrattuna lähtökohtaan. Suoliston bakteeriston koostumuksessa ilmeni vähemmän samankaltaisuutta ja koostumus oli yhtenäisempi sekä monimuotoisempi. Tätä eroa ei huomattu verrokkiryhmällä. [14, 15] Potilailla, joilla FMT muokkasi suolistomikrobiston koostumusta, se muistutti enemmän tervettä luovuttajaa kuin lähtökohtaa tai verrokkeja. Lisäksi löydettiin yhteys FMT:n aikaansaaman suolistomikrobiston muutoksen ja kliinisten oireiden sekä ruoansulatuskanavan toiminnan helpottumisen välillä. Tämä edesauttaa hypoteesia, jonka mukaan FMT:n tehokkuus riippuu siitä, kuinka se muokkaa potilaan suolistomikrobistoa. [14]

Taulukko 1. Kliinisten FMT-tutkimusten tutkimusasetelmat

	Tutkimus- asetelma	Potilaiden määrä	Annostelu	Hoito suunnitelma	Seuranta	Mikrobiston sekvensointi
Bruggeman A. ym. (2024) [13]	Satunnaistettu kaksois- sokkoutettu lumekontrolli- tutkimus	22 hoidon saanutta ja 24 verrokkipotilasta	Nenäsuoli- letku	Yksi hoitokerta. Verrokkipotilaisiin FMT:ssä siirrettiin omaa ulostetta.	Oireiden ja haittavaikutuksen seuranta ennen hoitoa ja 3, 6 ja 12 kuukautta hoidon jälkeen.	-
Cheng Y. ym. (2023) [14]	Satunnaistettu lumekontrolli- tutkimus	27 hoidon saanutta ja 27 verrokkipotilasta	Kapseli	Annos kerran viikossa kolmen viikon ajan. Verrokkipotilaiden kapselit eivät sisältäneet ulostetta.	Oireiden ja haittavaikutuksen seuranta ennen hoitoa viikoilla 4, 8 ja 12. Suolistomikrobiston koostumuksen seuranta viikoilla 0, 4 ja 12.	16S rRNA
DuPont H. ym. (2023) [15]	Satunnaistettu lumekontrolli- tutkimus	7 hoidon saanutta ja 4 verrokkipotilasta	Kapseli	Annos kahdesti viikossa 12 viikon ajan. Verrokkipotilaiden kapselit eivät sisältäneet ulostetta.	Oireiden seuranta ennen hoitoa, viikolla 4, 8 ja 12 sekä 1, 4 ja 9 kuukautta hoidon jälkeen. Suolistomikrobiston koostumuksen seuranta ennen hoitoa, viikolla 6 ja 13 sekä 4, 6 ja 9 kuukautta hoidon jälkeen.	Metagenominen sekvensointi

Tutkimus-asetelma	Potilaiden määrä	Annostelu	Hoito suunnitelma	Seuranta	Mikrobiston sekvensointi	
Kuai X. ym. (2021) [16]	Tapaussarja-tutkimus	11 potilasta	Nenäsuoliletku	Yksi hoitokerta	Oireiden seuranta ennen hoitoa ja 6 ja 12 viikkoa hoidon jälkeen. Haittavaikutusten seuranta viikoilla 0-12. Suolistomikrobiston koostumuksen seuranta enne hoitoa ja 4, 8 ja 12 viikkoa hoidon jälkeen.	16S rDNA
Segal A. ym. (2021) [17]	Tapaussarja-tutkimus	6 potilasta	Kolonoskopia	Yksi hoitokerta	Oireiden ja haittavaikutusten seuranta ennen hoitoa ja 2, 4, 8, 12, 16, 20 ja 24 viikkoa hoidon jälkeen.	-
Xue L. ym. (2020) [18]	Tapaussarja-tutkimus	15 potilasta (12 potilasta seurannan loppuun asti)	10 kolonoskopia ja 5 nenäsuoliletku	Yksi hoitokerta	Oireiden ja haittavaikutusten seuranta kaikilla 1 kuukausi hoidon jälkeen, 12 potilaalla 1, 2 ja 3 kuukautta hoidon jälkeen. Pitkäaikainen seuranta potilaiden tyytyväisyyden mukaan kuukaudelle 24 asti.	-
Huang H. ym. (2019) [19]	Tapausselostus-tutkimus	1 potilas	Kolonoskopia	Yksi hoitokerta	Oireiden ja haittavaikutusten seuranta enne hoitoa, 1 viikko ja 1 ja 3 kuukautta hoidon jälkeen.	16S RNA

Beetadiversiteetin lisäksi potilaiden suolistomikrobistokannoissa ilmeni muutoksia hoidon aikana ja sen jälkeen FMT:n saaneilla potilailla. Lachnospiraceae bakteeriheimon *Roseburian* sekä muiden Bacillota-pääjaksoon kuuluvien bakteerien määrä lisääntyi FMT:n seurauksena. Näihin bakteereihin kuului muun muassa *Klostridium* (lat. *Clostridium*), Eubacteriales, Limnochordaceae, Peptostreptococcaceae ja Ruminococcaceae-heimoon kuuluva *Ruthenibacterium*. Tämän lisäksi Actinomycetota-pääjaksoon kuuluvan *Collinsella*:n määrä lisääntyi. [14, 15] *Eubakteerien* (lat. *Eubacterium*) ja Lachnospiraceae heimon *Blautia*:n määrissä ilmeni FMT:n seurauksena sekä laskua [15] että nousua [14] lumekontrollitutkimuksissa. Proteobakteeri-pääjaksoon (lat. Pseudomonadota) kuuluvia bakteereita ilmeni enemmän verrokeilla [15].

Tapaussarja ja -seloste FMT-tutkimuksissa vertailtiin potilaiden suolistomikrobiston koostumusta lähtötilanteessa ennen FMT:n aloitusta ja sen jälkeen. Niitä myös vertailtiin terveisiin kontroleihin. Kontrolleilla sekä potilailla FMT:n jälkeen oli huomattavasti

monimuotoisempi ja runsaampi suolistomikrobisto verrattuna ennen FMT:tä. Kun tarkasteltiin terveiden kontrollien ja potilaiden suolistomikrobistoa FMT:n jälkeen, niissä ilmeni paljon yhtäläisyyksiä. [16, 19]

PT-potilailla tapahtui tapaussarja ja -selostetutkimuksissa muutoksia suolistomikrobistossa FMT:n seurauksena. Potilailla havaittiin Bacillota-pääjakson bakteerien lisääntymistä. Näihin kuului Lachnospiraceae heimon *Blautia* ja *Dorea*, *Faecalibacterium*, Eubakteerit, Erysipelotrichaceae, *Megamonas*, *Ruminococcus* sekä Peptostreptococcaceae heimon *Romboutsia*. Lisäksi Actinomyceota:aan kuuluvat Coriobacteriaceae ja *Collinsella* sekä Verrucomicrobiaceae:en kuuluva *Akkermansia* lisääntyivät FMT:n seurauksena. Proteobakteeri ja Bacteroidota-pääjakson bakteerit, kuten *Escherichia*, *Shigella* ja Bacteroidaceae, vähenivät FMT:n seurauksena. [16, 19]

SCFA:ia, etenkin butyraattia, tuottavavilla Bacillota-pääjakson bakteereilla on yhteys ruoansulatuskanavan ja muiden PT:n oireiden helpottumisessa [14]. SCFA:n lisääntyminen FMT:n johdosta voi vaikuttaa suotuisasti enterisen hermoston toimintaan, lisätä suoliston liikkuvuutta ja vaikuttaa mikrogliojen signalointiin aivoissa [14, 16]. Etenkin Lachnospiraceae heimon *Blautialla* ja *Roseburialla* on todettu olevan tärkeitä SCFA:n tuottajia [14, 15]. Bacillota-pääjakson Peptostreptococcaceae ja Lactobacillaceae heimon bakteereilla on todettu olevan suoliston immuunipuolustusta sääteleviä ja suoliston limakalvoa suojaavia tekijöitä, jotka saattavat helpottaa paikallista tulehdusta ja estää taudinaiheuttajien toimintaa suolistossa [15]. Joissakin tutkimuksissa on huomattu Peptostreptococcaceae:n määrän laskua PT-potilailla [92].

FMT:n vaikutuksesta vähentyneillä Proteobakteereilla on dysbioosissa todettu olevan tulehdusta lisääviä ominaisuuksia [15, 92]. Taudinkestolla saattaa olla yhteys Bacteroidota ja Proteobakteeri pääjaksojen bakteerien korkean määrään [8]. Lisäksi Proteobakteereihin kuuluvien Enterobakteerien korkealla määrällä on havaittu yhteys potilaiden asennon epävakauteen ja liikkumisvaikeuksiin sekä lihasjäykkyyteen [50, 92].

5 Ulosteensiirtohoidon vaikutukset Parkinsonin taudissa

5.1 Ruoansulatuskanavan oireet

Lumekontrolloiduissa FMT-tutkimuksissa suoliston liikkuvuus parani hoidon saaneilla potilailla [13–15]. FMT:n vaikutuksesta ummetukseen oli kuitenkin ristiriitaisia tuloksia (Taulukko 2). Osa Bruggeman A. ym. (2024) tutkimusten tuloksista osoitti ummetusoireiden helpottuneen hoidon saaneilla potilailla enemmän verrattuna kontroleihin, mutta yleisiä ummetuksen oireita mittaavassa kyselyssä ei huomattu oireiden helpottumista hoidon saaneilla tai kontrollipotilailla [13]. Cheng Y. ym. (2023) ja DuPont H. ym. (2023) tutkimuksissa ummetuksen oireet paranivat hoidon saaneilla potilailla [14, 15]. Cheng Y. ym. (2023) tutkimuksessa ummetuksen oireiden helpottumista havaittiin seurannan alussa myös verrokkipotilailla, mutta pitkäaikaiset vaikutukset ilmenivät vain hoidon saaneilla potilailla. Cheng Y. ym. (2023) tutkimuksessa tutkittiin myös FMT:n vaikutusta mahasuolikanavan häiriöiden oireisiin. Nämä oireet helpottuivat molempien ryhmien potilailla, mutta hoidon saaneilla enemmän. [14] Ei-kontrolloiduissa tapaussarja ja -selostus FMT-tutkimuksissa, joissa tutkittiin hoidon vaikutusta ummetuksen oireisiin, niiden havaittiin helpottuneen hoidon vaikutuksesta [16, 17, 19] (Taulukko 2).

Taulukko 2. FMT:n vaikutus Parkinsonin taudin oireisiin.

	MOTORISET OIREET	UMMETUS	UNIHÄIRIÖT	KOGNITIIVINEN TOIMINTA	PSYYKKISET OIREET	ELÄMÄN- LAATU
BRUGGEMAN A. YM. (2024)	+	+/-	-	-	-	-
CHENG Y. YM. (2023)	+	+	N/A	+	-	+
DUPONT H. YM. (2023)	+	+	+	N/A	-	-
KUAI X. YM. (2021)	+	+	N/A	N/A	N/A	+
SEGAL A. YM. (2021)	+	+	N/A	N/A	N/A	N/A
XUE L. YM. (2020)	+	N/A	+	N/A	+	+
HUANG H. YM. (2019)	+	+	N/A	N/A	N/A	+

+ = oire helpottui FMT:n vaikutuksesta, - = oire ei helpottunut FMT:n vaikutuksesta, N/A = FMT:n vaikutusta tähän oireeseen ei tutkittu

5.2 Muut ei-motoriset oireet

Lumekontrolloiduissa FMT-tutkimuksista Cheng Y. ym. (2023) tutkimusten tulosten mukaan FMT helpotti yleisesti PT:lle tyypillisiä ei-motorisia oireita hoidon saaneilla potilailla [14]. Bruggeman A. ym. (2024) ja DuPont H. ym. (2023) tutkimuksissa ei havaittu samaa yleistä ei-motoristen oireiden paranemista [13, 15]. Cheng Y. ym. (2023) tutkimuksen tulosten mukaan kognitiiviset oireet paranivat sekä hoidon saaneilla että verrokkipotilailla, mutta muutos oli suurempaa hoidon saaneilla potilailla [14]. Bruggeman A. ym. (2024) tutkimusten tuloksissa ei havaittu, että FMT vaikuttaisi kognitiivisiin oireisiin [13]. FMT:llä ei huomattu olevan vaikutusta lumekontrollitutkimuksissa tutkittuihin psykiatrisiin oireisiin, eli masennukseen, ahdistukseen tai apatiaan [13–15]. DuPont H. ym. (2023) tutkimuksessa havaittiin unihäiriöiden helpottuneen FMT:n jälkeen hoidon saaneilla potilailla, kun taas Bruggeman A. ym. (2024) tutkimuksessa FMT:llä ei havaittu vaikutusta unihäiriöiden oireisiin [13, 15] (Taulukko 2). Bruggeman A. ym. (2024) tutkimuksessa hoidon saaneilla potilailla havaittiin lisääntyntä uupumusta FMT:n jälkeen, mitä verrokkipotilailla ei havaittu [13]. DuPont H. ym. (2023) tutkimuksessa hoidon saaneilla potilailla havaittiin hajuaistin paranemista [15].

Ei-kontrolloiduissa tapausarja ja -selostus FMT-tutkimuksissa, joissa tutkittiin hoidon vaikutusta yleisesti ei-motorisiin oireisiin, hoidon todettiin helpottavan ei-motorisia oireita [16–18]. Xue L. ym. (2020) tutkimuksessa havaittiin unihäiriöiden, masennuksen ja ahdistuksen helpottumista FMT:n seurannan aikana potilailla (Taulukko 2). Xue L. ym. (2020) tutkimuksessa ei-motoriset oireet helpottivat vain potilailla, jotka saivat FMT:n kolonoskopiolla. [18]

5.3 Motoriset oireet

Lumekontrolloiduissa FMT-tutkimuksissa motoriset oireet paranivat sekä hoidon saaneilla että verrokkipotilailla FMT:n seurannan alussa. FMT:n pitkäaikaiset vaikutukset ilmenivät kuitenkin vain hoidon saaneilla potilailla (Taulukko 2). [13–15] Bruggeman A. ym. (2024) tutkimuksessa FMT:n positiiviset vaikutukset motorisiin oireisiin ilmenivät 6 kuukautta hoidon jälkeen ja kestivät seurannan loppuun asti kuukaudelle 12 [13]. DuPont H. (2023) tutkimuksessa raportoitiin myös vähemmän kaatumisia FMT:n seurannan aikana hoidon saaneilla potilailla [14]. Ei-kontrolloiduissa tapausarja ja -selostus FMT-tutkimuksissa havaittiin motoristen oireiden paranemista FMT:n jälkeen (Taulukko 2) [16–19]. Kuai X. ym. (2021) ja Xue L. (2020) tutkimuksessa motoriset oireet helpottuivat ja vaikutus kesti seurannan

loppuun asti [16, 18]. Segal A. ym. (2021) tutkimuksessa motoriset oireet paranivat puolella hoidon saaneista potilaista [17]. Huang H. ym. (2019) tutkimuksen potilaalla motoriset oireet palasivat vähitellen seurannan aikana [19].

5.4 Elämänlaatu

Lumekontroloitujen FMT-tutkimusten tuloksissa oli ristiriitaisia tuloksia FMT:n vaikutuksesta PT-potilaiden elämänlaatuun. Bruggeman A. ym. (2024) tutkimuksessa FMT:n ei havaittu vaikuttavan PT-potilaiden elämänlaatuun, kun taas Cheng Y. ym. (2023) tutkimuksen tulosten mukaan FMT:llä oli pitkäaikaisia elämänlaatua helpottavia vaikutuksia hoidon saaneilla potilailla [13, 14]. DuPont H. ym. (2023) tutkimusten tulosten mukaan PT:n oireet helpottuivat yleisesti FMT:n seurauksena, mutta elämänlaatua mittaavassa kyselyssä ei havaittu merkittävää parannusta [15] (Taulukko 2). Ei-kontroloiduissa tapaussarja ja -selostus FMT-tutkimuksissa, joissa tutkittiin hoidon vaikutusta elämänlaatuun, sillä todettiin olevan positiivinen vaikutus [16, 18, 19]. Xue L. ym. (2020) tutkimuksessa nenäsuoliletkulla FMT:n saaneiden potilaiden elämänlaadussa ei havaittu paranemista. Xue L. ym. (2020) tutkimuksessa kolonskopiolla FMT:n saaneet potilaat olivat tyytyväisiä hoitoon keskimäärin 6 kuukautta hoidon jälkeen, kun taas nenäsuoliletkulla FMT:n saaneet potilaat olivat tyytyväisiä hoitoon keskimäärin 1 kuukauden ajan. [18]

5.5 Hoidon haittavaikutukset ja turvallisuus

Lumekontroloiduissa tutkimuksissa sekä hoidon saaneilla että verrokkipotilailla ilmeni haittavaikutuksia. Haittavaikutusten esiintyvyys löytyy Taulukosta 3 lukuun ottamatta Bruggeman A. ym. (2024) tutkimusta, jossa yksittäisten haittavaikutusten esiintyvyyttä ei ilmoitettu [13]. Hoidon saaneilla ilmeni lieviä tai kohtalaisia ja ohimeneviä ruoansulatuskanavan oireita, kuten pahoinvointia, ilmavaivoja, ripulia, pahentunutta ummetusta sekä mahakipuja tai krampeja. Verrokkipotilailla ilmeni ilmavaivoja, turvotusta, pahentunutta ummetusta sekä mahakipuja [14, 15]. Bruggeman A. ym. (2024) tutkimuksessa näitä haittavaikutuksia ilmeni 59% hoidon saaneista potilaista ja 25% verrokkipotilaista [13].

Taulukko 3. FMT:n haittavaikutukset ja niiden esiintyvyys kliinisissä tutkimuksissa. Lumekontrollitutkimuksissa hoidon saaneiden haittavaikutusten esiintyvyys merkittynä FMT ja verrokkien haittavaikutusten esiintyvyys merkittynä Vrk.

Haittavaikutus	Esiintyvyys
Pahoinvointi	Cheng Y. ym. (2023) [14]: FMT 3.7% Dupont H. ym. (2023) [15]: FMT 12.5% Kuai X. ym. (2021) [16]: 27.3%
Ilmavaiva	Cheng Y. ym. (2023) [14]: FMT 3.7% Vrk 7.4% DuPont H. ym. (2023) [15]: FMT 25% Kuai X. ym. (2021) [16]: 45.5% Xue L. ym. (2020) [18]: 20%
Ripuli	Cheng Y. ym. (2023) [14]: FMT 3.7% DuPont H. ym. (2023) [15]: FMT 25% Kuai X. ym. (2021) [16]: 9.1% Xue L. ym. (2020) [18]: 40%
Turvotus	Cheng Y. ym. (2023) [14]: Vrk 3.7% Kuai X. ym. (2021) [16]: 18.2%
Vatsakipu	DuPont H. ym. (2023) [15]: FMT 37.5% Vrk 25% Kuai X. ym. (2021) [16]: 27.3% Xue L. ym. (2020) [18]: 40%
Pahentunut ummetus	DuPont H. ym. (2023) [15]: FMT 12.5% Vrk 50%
Kurkun ärsytys	Kuai X. ym. (2021) [16]: 18.2%
Pyörtyminen	Segal A. ym. (2021) [17]: 16.7%

Ei-kontrolloiduissa tutkimuksissa potilailla ilmeni myös haittavaikutuksia. Haittavaikutukset raportoitiin lievinä tai kohtalaisina ja ohimenevinä. Niiden esiintyvyys on ilmoitettu Taulukossa 3. Yleisimmät haittavaikutukset olivat pahoinvointi, ilmavaivat, ripuli, turvotus ja mahakipu [16, 18]. Segal A. ym. (2021) tutkimuksessa yksi potilas pyörtyi, joka vaati sairaalassa käyntiä [17].

6 Tulevaisuuden näkymät

Vaikka kliiniset FMT-tutkimukset PT:n hoidossa ovat antaneet lupaavia tuloksia, niissä on kuitenkin todettu olevan rajoitteita. Kaikissa tutkimuksissa tutkijat kokivat otannan olleen pieni ja tutkimuksen seuranta-ajan lyhyeksi [13–19]. Pitkäaikaisemmalla seurannalla saataisiin enemmän tietoa siitä, onko FMT:llä PT:ia muokkaavia vaikutuksia ja kuinka pitkäaikainen FMT:n vaikutus on. Bruggeman A. ym. (2024) ja DuPont H. ym. (2023) ovat kaksoissokkoutettuja lumekontrolloituja tutkimuksia, joissa potilaat tai tutkimuksen tekijät eivät tiedä, ketkä ovat hoidon saavia potilaita ja ketkä ovat verrokkeja [13, 15]. Cheng Y. ym. (2023) tutkimuksessa tutkimuksen tekijät olivat tietoisia, ketkä potilaista saivat hoidon, jolla voi mahdollisesti olla vaikutuksia tutkimusten tuloksiin [14]. Cheng Y. ym. (2023) tutkimuksessa myös raportoitiin joidenkin oireiden vakavuudessa eroja hoidon saaneiden ja verrokkipotilaiden välillä ennen hoidon aloitusta [14]. Xue L. ym. (2020) tutkimuksessa seurannan pituus perustui ensimmäisen 3 kuukauden jälkeen potilaiden tyytyväisyyteen [18]. Nämä ovat tekijöitä, jotka saattavat vaikuttaa tutkimusten tuloksiin.

Kliinisiä FMT-tutkimuksista ei olla vielä kehitetty yhtenäistä vakiintunutta protokollaa, joten tutkimusasetelmissä oli suuria eroja tutkimusten välillä, jotka saattavat vaikuttaa tutkimusten tulosten eroihin. FMT toimenpiteet erosivat tutkimusten välillä, jolla voi myös olla vaikutus hoidon tehokkuuteen, kuten Xue L. ym. (2020) tutkimusten tuloksissa huomattiin [18]. Tutkimuksissa oli eroavaisuuksia myös oireita mittaavissa kyselyissä, ulosteiden käsittelyssä ja annostelussa, seurannan pituuksissa, suolistomikrobiston analysoinnissa sekä hoitokertojen määrässä. Cheng Y. ym. (2023) tutkimuksen aikana pyrittiin vaikuttamaan myös potilaiden ruokavalioon, mitä muissa tutkimuksissa ei tehty. Bruggeman A. ym. (2024) ja DuPont H. ym. (2023) tutkimuksissa potilaat olivat ilman dopaminergista lääkitystä ennen oireiden arviointia, jotta niillä ei olisi vaikutusta oireisiin [13, 15].

Tulevien kliinisten FMT-tutkimukset tulisi olla kaksoissokkoutettuja lumekontrolloituja tutkimuksia, joissa on suurempi otanta sekä pidempi seuranta-aika, jotta voidaan varmistua hoidon pitkäaikaisista vaikutuksista PT:ssa. Lisäksi pitäisi tutkia FMT:n pitkäaikaisia vaikutuksia suolistomikrobistoon ja tutkia tarkemmin, miten suolistomikrobiston muutokset saavat aikaan PT:ia helpottavia vaikutuksia. Bruggeman A. ym. (2024) ehdotti, että tutkimuksiin osallistuvat potilaat olisivat PT:n alatyyppejä, joilla ilmenee enemmän keskushermoston ulkopuolisia oireita, koska heillä saattaisi olla enemmän hyötyä FMT:stä [13].

7 Johtopäätökset

Kliiniset FMT-tutkimukset osoittivat, että hoidon on todettu helpottavan erityisesti motorisia oireita, ummetusta sekä parantavan potilaiden elämänlaatua. Lumekontrolloiduissa tutkimuksissa oireet helpottuivat sekä FMT että verrokkipotilailla, mutta verrokkipotilailla lumevaikutus oli väliaikainen ja hoidon saaneilla potilailla vaikutukset olivat pitkäaikaisempia. Bruggeman A. ym. (2024) tutkimuksessa FMT:n pitkäaikaiset vaikutukset motorisiin oireisiin viittaavat siihen, että FMT:llä saattaa olla tautia muokkaavia vaikutuksia [13]. FMT:n pitkäaikaisten vaikutusten ymmärtäminen vaatii kuitenkin lisätutkimuksia. Tutkimusten tulokset ovat osoittaneet, että FMT saattaa helpottaa myös muita PT:n oireita, kuten unihäiriöitä, kognitiivista toimintaa ja psyykkisiä oireita, mutta FMT:n vaikutus näihin oireisiin vaatii lisätutkimuksia.

FMT vaikuttaa myös suolistomikrobiston koostumukseen. Hoidon aiheuttamien suolistomikrobiston muutosten on havaittu mahdollisesti vaikuttavan PT:n patogeneesiin, kliinisiin oireisiin ja ruoansulatuskanavan toimintaan. FMT:n aikaansaamat muutokset vaikuttivat lisäävän suolistomikrobiston monimuotoisuutta ja lisäävän yhtenäisyyttä. Joidenkin FMT:n saaneiden potilaiden suolistomikrobisto muistutti enemmän terveitä luovuttajia kuin suolistomikrobisto ennen hoitoa tai verrattuna verrokkeihin. Tarvitaan kuitenkin lisätutkimuksia selvittämään tarkemmin, kuinka suolistomikrobiston muutokset vaikuttavat PT:n patogeneesiin ja oireisiin.

FMT aiheutti PT:n potilailla haittavaikutuksia. Haittavaikutukset olivat enimmäkseen lieviä tai kohtalaisia ruoansulatuskanavan oireita, joita ilmenee myös muihin tarkoituksiin tehdyissä FMT:ssä. Haittavaikutukset olivat ohimeneviä, eikä yksikään potilas keskeyttänyt tutkimukseen osallistumista niiden vuoksi.

Kliiniset FMT-tutkimukset osoittavat, että FMT on turvallinen hoitovaihtoehto PT:n hoitoon ja, että se saattaa myös lievittää joitakin oireita. Jotta FMT voisi olla PT:n kliinisessä käytössä oleva hoito, se vaatii vakiintuneen protokollan ja lisätutkimuksia, jotta ymmärretään tarkemmin hoidon vaikutuksia suolistomikrobistoon, patogeneesiin tai oireisiin.

Lähteet

1. World Health Organization, Parkinson disease, Assessment and disease burden, <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/parkinson-disease>, viitattu 16.5.2024
2. Leite Silva ABR, Gonçalves De Oliveira RW, Diógenes GP, et al (2023) Premotor, nonmotor and motor symptoms of Parkinson's Disease: A new clinical state of the art. *Ageing Res Rev* 84:101834
3. Kalia LV, Lang AE (2015) Parkinson's disease. *The Lancet* 386:896–912
4. Johansson ME, Van Lier NM, Kessels RPC, Bloem BR, Helmich RC (2023) Two-year clinical progression in focal and diffuse subtypes of Parkinson's disease. *Npj Park Dis* 9:29
5. Armstrong MJ, Okun MS (2020) Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review. *JAMA* 323:548
6. Shen T, Yue Y, He T, Huang C, Qu B, Lv W, Lai H-Y (2021) The Association Between the Gut Microbiota and Parkinson's Disease, a Meta-Analysis. *Front Aging Neurosci* 13:636545
7. Borghammer P, Van Den Berge N (2019) Brain-First versus Gut-First Parkinson's Disease: A Hypothesis. *J Park Dis* 9:S281–S295
8. Keshavarzian A, Green SJ, Engen PA, Voigt RM, Naqib A, Forsyth CB, Mutlu E, Shannon KM (2015) Colonic bacterial composition in Parkinson's disease. *Mov Disord* 30:1351–1360
9. Stokholm MG, Danielsen EH, Hamilton-Dutoit SJ, Borghammer P (2016) Pathological α -synuclein in gastrointestinal tissues from prodromal Parkinson disease patients. *Ann Neurol* 79:940–949
10. Kim S, Kwon S-H, Kam T-I, et al (2019) Transneuronal Propagation of Pathologic α -Synuclein from the Gut to the Brain Models Parkinson's Disease. *Neuron* 103:627-641.e7
11. Braak H, Tredici KD, Rüb U, De Vos RAI, Jansen Steur ENH, Braak E (2003) Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 24:197–211
12. Quraishi MN, Widlak M, Bhala N, Moore D, Price M, Sharma N, Iqbal TH (2017) Systematic review with meta-analysis: the efficacy of faecal microbiota transplantation for the treatment of recurrent and refractory *Clostridium difficile* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 46:479–493
13. Bruggeman A, Vandendriessche C, Hamerlinck H, et al (2024) Safety and efficacy of faecal microbiota transplantation in patients with mild to moderate Parkinson's disease (GUT-PARFECT): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 2 trial. *eClinicalMedicine* 71:102563
14. Cheng Y, Tan G, Zhu Q, et al (2023) Efficacy of fecal microbiota transplantation in patients with Parkinson's disease: clinical trial results from a randomized, placebo-controlled design. *Gut Microbes* 15:2284247
15. DuPont HL, Suescun J, Jiang Z-D, et al (2023) Fecal microbiota transplantation in Parkinson's disease—A randomized repeat-dose, placebo-controlled clinical pilot study. *Front Neurol* 14:1104759
16. Kuai X, Yao X, Xu L, Zhou Y, Zhang L, Liu Y, Pei S, Zhou C (2021) Evaluation of fecal microbiota transplantation in Parkinson's disease patients with constipation. *Microb Cell Factories* 20:98

17. Segal A, Zlotnik Y, Moyal-Atias K, Abuhasira R, Ifergane G (2021) Fecal microbiota transplant as a potential treatment for Parkinson's disease – A case series. *Clin Neurol Neurosurg* 207:106791
18. Xue L-J, Yang X-Z, Tong Q, Shen P, Ma S-J, Wu S-N, Zheng J-L, Wang H-G (2020) Fecal microbiota transplantation therapy for Parkinson's disease: A preliminary study. *Medicine (Baltimore)* 99:e22035
19. Huang H, Xu H, Luo Q, He J, Li M, Chen H, Tang W, Nie Y, Zhou Y (2019) Fecal microbiota transplantation to treat Parkinson's disease with constipation: A case report. *Medicine (Baltimore)* 98:e16163
20. Mahul-Mellier A-L, Burtscher J, Maharjan N, Weerens L, Croisier M, Kuttler F, Leleu M, Knott GW, Lashuel HA (2020) The process of Lewy body formation, rather than simply α -synuclein fibrillization, is one of the major drivers of neurodegeneration. *Proc Natl Acad Sci* 117:4971–4982
21. Sun F, Salinas AG, Filser S, Blumenstock S, Medina-Luque J, Herms J, Sgobio C (2022) Impact of α -synuclein spreading on the nigrostriatal dopaminergic pathway depends on the onset of the pathology. *Brain Pathol Zurich Switz* 32:e13036-n/a
22. Stoker TB, Greenland JC (eds) (2018) *Parkinson's disease: pathogenesis and clinical aspects*. Codon Publications, Brisbane, Australia
23. Li Y, Zhou T, Zhang Y, Chen N-H, Yuan Y-H (2022) Distribution of α -Synuclein Aggregation in the Peripheral Tissues. *Neurochem Res* 47:3627–3634
24. Blesa J, Trigo-Damas I, Quiroga-Varela A, Jackson-Lewis VR (2015) Oxidative stress and Parkinson's disease. *Front Neuroanat*. <https://doi.org/10.3389/fnana.2015.00091>
25. Navarro-Romero A, Montpeyó M, Martínez-Vicente M (2020) The Emerging Role of the Lysosome in Parkinson's Disease. *Cells* 9:2399
26. Behl T, Kumar S, Althafar ZM, et al (2022) Exploring the Role of Ubiquitin–Proteasome System in Parkinson's Disease. *Mol Neurobiol* 59:4257–4273
27. Block ML, Zecca L, Hong J-S (2007) Microglia-mediated neurotoxicity: uncovering the molecular mechanisms. *Nat Rev Neurosci* 8:57–69
28. Troncoso-Escudero P, Parra A, Nassif M, Vidal RL (2018) Outside in: Unraveling the Role of Neuroinflammation in the Progression of Parkinson's Disease. *Front Neurol* 9:860
29. Kim YS, Choi DH, Block ML, et al (2007) A pivotal role of matrix metalloproteinase-3 activity in dopaminergic neuronal degeneration via microglial activation. *FASEB J* 21:179–187
30. Carballo-Carbajal I, Laguna A, Romero-Giménez J, et al (2019) Brain tyrosinase overexpression implicates age-dependent neuromelanin production in Parkinson's disease pathogenesis. *Nat Commun* 10:973
31. Matusova Z, Hol EM, Pekny M, Kubista M, Valihrač L (2023) Reactive astrogliosis in the era of single-cell transcriptomics. *Front Cell Neurosci* 17:1173200
32. Moustafa AA, Chakravarthy S, Phillips JR, Gupta A, Keri S, Polner B, Frank MJ, Jahanshahi M (2016) Motor symptoms in Parkinson's disease: A unified framework. *Neurosci Biobehav Rev* 68:727–740

33. Ivan I-F, Irincu V-L, Diaconu Ștefania, Falup-Pecurariu O, Ciopleiaș B, Falup-Pecurariu C (2021) Gastro-intestinal dysfunctions in Parkinson's disease (Review). *Exp Ther Med* 22:1083
34. Soliman H, Coffin B, Gourcerol G (2021) Gastroparesis in Parkinson Disease: Pathophysiology, and Clinical Management. *Brain Sci* 11:831
35. Heimrich KG, Jacob VYP, Schaller D, Stallmach A, Witte OW, Prell T (2019) Gastric dysmotility in Parkinson's disease is not caused by alterations of the gastric pacemaker cells. *Npj Park Dis* 5:15
36. Unger MM, Möller JC, Mankel K, et al (2011) Postprandial ghrelin response is reduced in patients with Parkinson's disease and idiopathic REM sleep behaviour disorder: a peripheral biomarker for early Parkinson's disease? *J Neurol* 258:982–990
37. Yu D, Ramsey FV, Norton WF, Norton N, Schneck S, Gaetano T, Parkman HP (2017) The Burdens, Concerns, and Quality of Life of Patients with Gastroparesis. *Dig Dis Sci* 62:879–893
38. Savica R, Carlin JM, Grossardt BR, Bower JH, Ahlskog JE, Maraganore DM, Bharucha AE, Rocca WA (2009) Medical records documentation of constipation preceding Parkinson disease: A case-control study. *Neurology* 73:1752–1758
39. Doi H, Sakakibara R, Sato M, Masaka T, Kishi M, Tateno A, Tateno F, Tsuyusaki Y, Takahashi O (2012) Plasma levodopa peak delay and impaired gastric emptying in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 319:86–88
40. Gonzalez-Latapi P, Bayram E, Litvan I, Marras C (2021) Cognitive Impairment in Parkinson's Disease: Epidemiology, Clinical Profile, Protective and Risk Factors. *Behav Sci* 11:74
41. Yarnall AJ, Breen DP, Duncan GW, et al (2014) Characterizing mild cognitive impairment in incident Parkinson disease: The ICICLE-PD Study. *Neurology* 82:308–316
42. Aarsland D, Batzu L, Halliday GM, Geurtsen GJ, Ballard C, Ray Chaudhuri K, Weintraub D (2021) Parkinson disease-associated cognitive impairment. *Nat Rev Dis Primer* 7:47
43. Weintraub D, Aarsland D, Chaudhuri KR, Dobkin RD, Leentjens AF, Rodriguez-Violante M, Schrag A (2022) The neuropsychiatry of Parkinson's disease: advances and challenges. *Lancet Neurol* 21:89–102
44. Mantovani S, Smith SS, Gordon R, O'Sullivan JD (2018) An overview of sleep and circadian dysfunction in Parkinson's disease. *J Sleep Res* 27:e12673
45. Schütz L, Sixel-Döring F, Hermann W (2022) Management of Sleep Disturbances in Parkinson's Disease. *J Park Dis* 12:2029–2058
46. Tarakad A, Jankovic J (2017) Anosmia and Ageusia in Parkinson's Disease. In: *Int. Rev. Neurobiol.* Elsevier, pp 541–556
47. Garcia-Esparcia P, Schlüter A, Carmona M, Moreno J, Ansoleaga B, Torrejón-Escribano B, Gustincich S, Pujol A, Ferrer I (2013) Functional Genomics Reveals Dysregulation of Cortical Olfactory Receptors in Parkinson Disease: Novel Putative Chemoreceptors in the Human Brain. *J Neuropathol Exp Neurol* 72:524–539
48. Drugbank Online, Levodopa, <https://go.drugbank.com/drugs/DB01235>, viitattu 16.5.2024
49. Hill-Burns EM, Debelius JW, Morton JT, et al (2017) Parkinson's disease and Parkinson's disease medications have distinct signatures of the gut microbiome. *Mov Disord* 32:739–749

50. Scheperjans F, Aho V, Pereira PAB, et al (2015) Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype. *Mov Disord* 30:350–358
51. Aho VTE, Pereira PAB, Voutilainen S, Paulin L, Pekkonen E, Auvinen P, Scheperjans F (2019) Gut microbiota in Parkinson's disease: Temporal stability and relations to disease progression. *EBioMedicine* 44:691–707
52. Unger MM, Spiegel J, Dillmann K-U, Grundmann D, Philippeit H, Bürmann J, Faßbender K, Schwartz A, Schäfer K-H (2016) Short chain fatty acids and gut microbiota differ between patients with Parkinson's disease and age-matched controls. *Parkinsonism Relat Disord* 32:66–72
53. Bedarf JR, Hildebrand F, Coelho LP, Sunagawa S, Bahram M, Goeser F, Bork P, Wüllner U (2017) Functional implications of microbial and viral gut metagenome changes in early stage L-DOPA-naïve Parkinson's disease patients. *Genome Med* 9:39
54. Hopfner F, Künstner A, Müller SH, Künzel S, Zeuner KE, Margraf NG, Deuschl G, Baines JF, Kuhlenbäumer G (2017) Gut microbiota in Parkinson disease in a northern German cohort. *Brain Res* 1667:41–45
55. Heintz-Buschart A, Pandey U, Wicke T, Sixel-Döring F, Janzen A, Sittig-Wiegand E, Trenkwalder C, Oertel WH, Mollenhauer B, Wilmes P (2018) The nasal and gut microbiome in Parkinson's disease and idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. *Mov Disord* 33:88–98
56. Petrov VA, Saltykova IV, Zhukova IA, et al (2017) Analysis of Gut Microbiota in Patients with Parkinson's Disease. *Bull Exp Biol Med* 162:734–737
57. Li W, Wu X, Hu X, Wang T, Liang S, Duan Y, Jin F, Qin B (2017) Structural changes of gut microbiota in Parkinson's disease and its correlation with clinical features. *Sci China Life Sci* 60:1223–1233
58. Lin A, Zheng W, He Y, et al (2018) Gut microbiota in patients with Parkinson's disease in southern China. *Parkinsonism Relat Disord* 53:82–88
59. Li C, Cui L, Yang Y, Miao J, Zhao X, Zhang J, Cui G, Zhang Y (2019) Gut Microbiota Differs Between Parkinson's Disease Patients and Healthy Controls in Northeast China. *Front Mol Neurosci* 12:171
60. Li F, Wang P, Chen Z, Sui X, Xie X, Zhang J (2019) Alteration of the fecal microbiota in North-Eastern Han Chinese population with sporadic Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 707:134297
61. Barichella M, Severgnini M, Cilia R, et al (2019) Unraveling gut microbiota in Parkinson's disease and atypical parkinsonism. *Mov Disord* 34:396–405
62. Ren T, Gao Y, Qiu Y, Jiang S, Zhang Q, Zhang J, Wang L, Zhang Y, Wang L, Nie K (2020) Gut Microbiota Altered in Mild Cognitive Impairment Compared With Normal Cognition in Sporadic Parkinson's Disease. *Front Neurol* 11:137
63. Nair AT, Ramachandran V, Joghee NM, Antony S, Ramalingam G (2018) Gut Microbiota Dysfunction as Reliable Non-invasive Early Diagnostic Biomarkers in the Pathophysiology of Parkinson's Disease: A Critical Review. *J Neurogastroenterol Motil* 24:30–42
64. Ferreira-Halder CV, Faria AVDS, Andrade SS (2017) Action and function of *Faecalibacterium prausnitzii* in health and disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 31:643–648

65. Silva YP, Bernardi A, Frozza RL (2020) The Role of Short-Chain Fatty Acids From Gut Microbiota in Gut-Brain Communication. *Front Endocrinol* 11:25
66. Bullich C, Keshavarzian A, Garssen J, Kraneveld A, Perez-Pardo P (2019) Gut Vibes in Parkinson's Disease: The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Mov Disord Clin Pract* 6:639–651
67. Zecca L, Wilms H, Geick S, et al (2008) Human neuromelanin induces neuroinflammation and neurodegeneration in the rat substantia nigra: implications for Parkinson's disease. *Acta Neuropathol (Berl)* 116:47–55
68. Kelly JR, Kennedy PJ, Cryan JF, Dinan TG, Clarke G, Hyland NP (2015) Breaking down the barriers: the gut microbiome, intestinal permeability and stress-related psychiatric disorders. *Front Cell Neurosci*. <https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00392>
69. Bayliss J, Stark R, Reichenbach A, B. Z (2011) Gut Hormones Restrict Neurodegeneration in Parkinson's Disease. *Adv Underst Neurodegener Dis*. <https://doi.org/10.5772/28028>
70. Martín R, Miquel S, Chain F, et al (2015) *Faecalibacterium prausnitzii* prevents physiological damages in a chronic low-grade inflammation murine model. *BMC Microbiol* 15:67
71. Wallen ZD, Appah M, Dean MN, Sesler CL, Factor SA, Molho E, Zabetian CP, Standaert DG, Payami H (2020) Characterizing dysbiosis of gut microbiome in PD: evidence for overabundance of opportunistic pathogens. *Npj Park Dis* 6:11
72. Hsieh T-H, Kuo C-W, Hsieh K-H, et al (2020) Probiotics Alleviate the Progressive Deterioration of Motor Functions in a Mouse Model of Parkinson's Disease. *Brain Sci* 10:206
73. Tamtaji OR, Taghizadeh M, Daneshvar Kakhaki R, Kouchaki E, Bahmani F, Borzabadi S, Oryan S, Mafi A, Asemi Z (2019) Clinical and metabolic response to probiotic administration in people with Parkinson's disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Nutr* 38:1031–1035
74. Ottman N, Geerlings SY, Aalvink S, De Vos WM, Belzer C (2017) Action and function of *Akkermansia muciniphila* in microbiome ecology, health and disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 31:637–642
75. Beaumont M, Goodrich JK, Jackson MA, et al (2016) Heritable components of the human fecal microbiome are associated with visceral fat. *Genome Biol* 17:189
76. Kropp C, Le Corf K, Relizani K, Tambosco K, Martinez C, Chain F, Rawadi G, Langella P, Claus SP, Martin R (2021) The Keystone commensal bacterium *Christensenella minuta* DSM 22607 displays anti-inflammatory properties both in vitro and in vivo. *Sci Rep* 11:11494
77. Park K, Oeda T, Kohsaka M, Tomita S, Umemura A, Sawada H (2018) Low body mass index and life prognosis in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 55:81–85
78. Yong VW, Tan YJ, Ng Y-D, et al (2020) Progressive and accelerated weight and body fat loss in Parkinson's disease: A three-year prospective longitudinal study. *Parkinsonism Relat Disord* 77:28–35
79. Hu L, Dong M-X, Huang Y-L, Lu C-Q, Qian Q, Zhang C-C, Xu X-M, Liu Y, Chen G-H, Wei Y-D (2020) Integrated Metabolomics and Proteomics Analysis Reveals Plasma Lipid Metabolic Disturbance in Patients With Parkinson's Disease. *Front Mol Neurosci* 13:80
80. Mori A, Imai Y, Hattori N (2020) Lipids: Key Players That Modulate α -Synuclein Toxicity and Neurodegeneration in Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci* 21:3301

81. Kim KO, Gluck M (2019) Fecal Microbiota Transplantation: An Update on Clinical Practice. *Clin Endosc* 52:137–143
82. Weingarden AR, Chen C, Bobr A, Yao D, Lu Y, Nelson VM, Sadowsky MJ, Khoruts A (2014) Microbiota transplantation restores normal fecal bile acid composition in recurrent *Clostridium difficile* infection. *Am J Physiol-Gastrointest Liver Physiol* 306:G310–G319
83. Haifer C, Paramsothy S, Kaakoush NO, Saikal A, Ghaly S, Yang T, Luu LDW, Borody TJ, Leong RW (2022) Lyophilised oral faecal microbiota transplantation for ulcerative colitis (LOTUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 7:141–151
84. Sarbagili Shabat C, Scaldaferri F, Zittan E, et al (2022) Use of Faecal Transplantation with a Novel Diet for Mild to Moderate Active Ulcerative Colitis: The CRAFT UC Randomised Controlled Trial. *J Crohns Colitis* 16:369–378
85. Holvoet T, Joossens M, Vázquez-Castellanos JF, et al (2021) Fecal Microbiota Transplantation Reduces Symptoms in Some Patients With Irritable Bowel Syndrome With Predominant Abdominal Bloating: Short- and Long-term Results From a Placebo-Controlled Randomized Trial. *Gastroenterology* 160:145-157.e8
86. Lahtinen P, Jalanka J, Hartikainen A, et al (2020) Randomised clinical trial: faecal microbiota transplantation versus autologous placebo administered via colonoscopy in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 51:1321–1331
87. Yu EW, Gao L, Stastka P, Cheney MC, Mahabamunuge J, Torres Soto M, Ford CB, Bryant JA, Henn MR, Hohmann EL (2020) Fecal microbiota transplantation for the improvement of metabolism in obesity: The FMT-TRIM double-blind placebo-controlled pilot trial. *PLOS Med* 17:e1003051
88. Wu Z, Zhang B, Chen F, et al (2023) Fecal microbiota transplantation reverses insulin resistance in type 2 diabetes: A randomized, controlled, prospective study. *Front Cell Infect Microbiol* 12:1089991
89. Al KF, Craven LJ, Gibbons S, et al (2022) Fecal microbiota transplantation is safe and tolerable in patients with multiple sclerosis: A pilot randomized controlled trial. *Mult Scler J - Exp Transl Clin* 8:205521732210866
90. Marcella C, Cui B, Kelly CR, Ianiro G, Cammarota G, Zhang F (2021) Systematic review: the global incidence of faecal microbiota transplantation-related adverse events from 2000 to 2020. *Aliment Pharmacol Ther* 53:33–42
91. Rapoport E (2022) Adverse events in fecal microbiota transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Ann Gastroenterol*. <https://doi.org/10.20524/aog.2022.0695>
92. Vascellari S, Melis M, Palmas V, et al (2021) Clinical Phenotypes of Parkinson's Disease Associate with Distinct Gut Microbiota and Metabolome Enterotypes. *Biomolecules* 11:144