

<https://helda.helsinki.fi>

Mikrobisto-suoli-aivoakselin merkitys Parkinsonin taudissa

Mertsalmi, Tuomas

2022

Mertsalmi , T & Scheperjans , F 2022 , ' Mikrobisto-suoli-aivoakselin merkitys Parkinsonin taudissa ' , Suomen lääkärilehti , Vuosikerta. 77 , Nro 37-38 , Sivut 1505-1508 . <
<https://www.laakarilehti.fi/pdf/2022/SLL37-38-2022-1505.pdf> >

<http://hdl.handle.net/10138/350565>

publishedVersion

Downloaded from Helda, University of Helsinki institutional repository.

This is an electronic reprint of the original article.

This reprint may differ from the original in pagination and typographic detail.

Please cite the original version.

Tuomas Mertsalmi
LT, erikoistuva lääkäri

Filip Scheperjans
dosentti, neurologian
erikoislääkäri

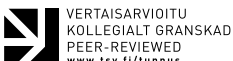
Hus, Hyks Aivokeskus,
neurologian klinikka
ja Helsingin yliopisto,
kliinisten neurotieteiden
yksikkö

KIRJALLISUUTTA

- 1 de Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2006;5:525–35.
- 2 Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VM, Trojanowski JQ, Jakes R, Goedert M. Alpha-synuclein in Lewy bodies. *Nature* 1997;388:839–40.
- 3 Fearnley JM, Lees AJ. Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain* 1991;114:2283–301.
- 4 Surmeier DJ. Determinants of dopaminergic neuron loss in Parkinson's disease. *FEBS J* 2018;285:3657–68.
- 5 Braak H, Del Tredici K, Rub U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003;24:197–211.
- 6 Ylikoski A, Partinen M. Behavioraalinen unioireyhtymä eli RBD. *Duodecim* 2012;128:1602–6.
- 7 Savica R, Carlin JM, Grossardt BR ym. Medical records documentation of constipation preceding Parkinson disease: A case-control study. *Neurology* 2009;73:1752–8.
- 8 Borghammer P, Knudsen K, Brooks DJ. Imaging systemic dysfunction in Parkinson's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2016;16:51.
- 9 Braak H, Rub U, Gai WP, Del Tredici K. Idiopathic Parkinson's disease: possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen. *J Neural Transm (Vienna)* 2003;110:517–36.
- 10 Lynch SV, Pedersen O. The human intestinal microbiome in health and disease. *N Engl J Med* 2016;375:2369–79.

Viittaus:

Suom Lääkäril 2022;77:e33314



Mikrobisto-suoli- aivoakselin merkitys Parkinsonin taudissa

- Parkinsonin tautiin liittyy laaja-alaisia vaurioita keskushermostossa sekä autonomisessa ja enterisessä hermostossa.
- Taudin taustalla on alfasynukleiinoin poikkeava laskostuminen ja aggregaatio.
- Ummetus kuuluu taudin varhaisimpiin oireisiin. Se voi ilmaantua vuosia ennen motorisia oireita.
- Osalla potilaista taudin patogeenesi saattaa saada alkunsa suolistossa ja levitä sieltä kohti keskushermostoa.
- Ylemmän ruoansulatuskanavan toiminnalla on merkitystä levodopan imeytymiselle.

PARKINSONIN TAUTIA sairastaa 1–2 % yli 65-vuotiaasta väestöstä (1). Sen keskeiset patologiset piirteet ovat hermosolujen proteiini-inklusioidet, Lewyn kappaleet ja neuriitit, jotka koostuvat pääosin alfasynukleiinoin liukenevammista amyloidifibrilleistä (2). Diagnoosi on kliininen ja perustuu tyypillisten motoristen oireiden (bradykinesia, rigiditeetti ja lepovapina) toteamiseen.

Taustalla on aivojen tyvitumakkeiden dopaminergisen säätelyn häiriö, joka johtuu mustatumakkeen (substantia nigra) vauriosta (3). Dopaminergisillä soluilla on erityisiä alfasynukleiinipatologialle altistavia ominaisuuksia, ja yleisesti neuronit, joilla on voimakkaasti haaroittuneet ja heikosti myelinoidut aksonit, ovat muita hermoja alttiimpia (4).

Lewyn patologian kaavamaisista leviämistä keskushermostossa kuvaamaan on kehitetty erilaisia malleja, joista tunnetuin on Braakin malli (5). Sen mukaan patologia leviää hajukäämistä ja aivorungosta kohti keskiaivoja ja lopulta kohti kortikaalisia rakenteita. Motoriset oireet ilmaantuvat, kun 60–80 % mustatumakkeen neuroneista on tuhoutunut. Siinä vaiheessa Lewyn patologiaa todetaan monien aivorungon monoaminergisten tumakkeiden ohella usein myös vagushermon motorisessa ja hajushermon anteriorisessa tumakkeessa (5).

Lewyn patologia ei rajoitu keskushermostoon, vaan sitä todetaan laaja-alaisesti myös autonomisesta hermostosta ja ruoansulatuskanavan hermojärjestelmästä, enterisestä

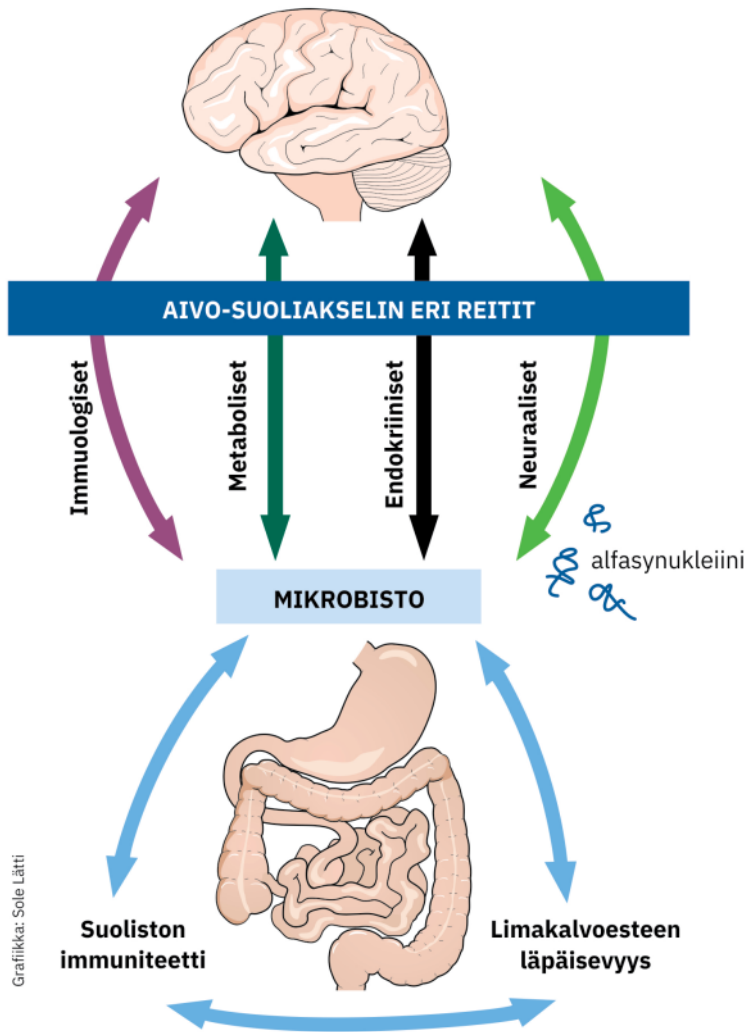
hermostosta. Parkinsonin tauti onkin monielinsairaus, johon liittyy moninaisia ei-motorisia oireita, kuten neuropsykiatrisia, uni- ja vireys-tilan sekä autonomisen hermoston toiminnan häiriöitä. Osa näistä ilmaantuu ennen motorisia oireita, mikä herättää pohdintaa taudin patogeenin alkulähteestä. Vahvin taudin myöhemmää puhkeamista ennustava tekijä on vilkeunen aikainen käytöshäiriö (RBD), jonka ajatellaan liittyvän vilkeunen syntymiseen vaikuttavien aivorungon tumakkeiden vaurioon (6).

Parkinsonin tauti on monielinsairaus, johon liittyy moninaisia ei-motorisia oireita.

Ruoansulatuskanavan oireet, kuten ummetus ja ulostamisvaikeudet kuuluvat ei-motorisista oireista yleisimpiin (taulukko 1). Ummetusta on varhaisimpana premotorisena oireena todettu jopa 10–20 vuotta ennen motoristen oireiden puhkeamista (7). Alfasynukleiinipatologiaa on todettu suolistossa vuosia ennen motoristen oireiden ilmaantumista. Parkinsonpotilailla on todettu myös suoliston parasymptaattisen hermoston vaurioita, vaikkakin niiden korrelaatio subjektiivisten suolisto-oireiden kanssa on ollut tutkimuksissa heikkoa (8).

KUVIO 1.

Mikrobisto-suoli-aivoakseli Parkinsonin taudissa



11 Chen H, Wang K, Scheperjans F, Killinger B. Environmental triggers of Parkinson's disease - Implications of the Braak and dual-hit hypotheses. *Neurobiol Dis* 2022;163:105601.
 12 Bloem BR, Okun MS, Klein C. Parkinson's disease. *Lancet* 2021;397:2284-303.
 13 Deng H, Wang P, Jankovic J. The genetics of Parkinson disease. *Ageing Res Rev* 2018;42:72-85.
 14 Rocha EM, De Miranda B, Sanders LH. Alpha-synuclein: Pathology, mitochondrial dysfunction and neuroinflammation in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis* 2018;109:249-57.

Varhaiset suolisto-oireet sekä vagushermon motorisen tumakkeen varhainen affisio ovat synnyttäneet hypoteesin, jonka mukaan Parkinsonin tauti voisi saada alkunsa maha-suolikanavasta kehon ulkopuolelta tulevan patogeenin tai toksiinin seurauksena ja levitä sieltä keskushermostoon vagushermaa pitkin (9).

Nykyään ajatellaan, että vagushermon ohella mikrobisto-suoli-aivoakselilla voisi olla laajempaa merkitystä taudin patogeneesin ja oireiden taustalla (kuvio 1). Termi viittaa aivojen ja suoliston mikrobiston kaksisuuntaiseen vuorovaikutukseen hermo- ja immuunivälitteisten, endokriinisten sekä metabolisten reitien välityksellä. Akselilla on merkittävä rooli kehon homeostaasin säätelyssä, ja se on liitetty

TAULUKKO 1.

Parkinsonin taudin ei-motorisia oireita

Ruoansulatuskanava	Syljenerityksen ongelmat Nielemisvaikeus Hidastunut motiliteetti Ylävatsaoireet Ummetus Ulostamisvaikeus
Neuropsykiatriset	Masennus Ahdistuneisuus Psykoosioireet Kognitiivinen heikentyminen, dementia Impulssikontrollin häiriöt
Muut	Hajuaistin heikentyminen Unihäiriöt Kipu Ortostaattinen hypotensio Hieneritys Virtsamisongelmat Seksuaalitoimintojen häiriöt

monien sairauksien, kuten lihavuuden, mielialahäiriöiden ja autismin syntyyn (10).

Taustalla alfasynukleiinipatologia

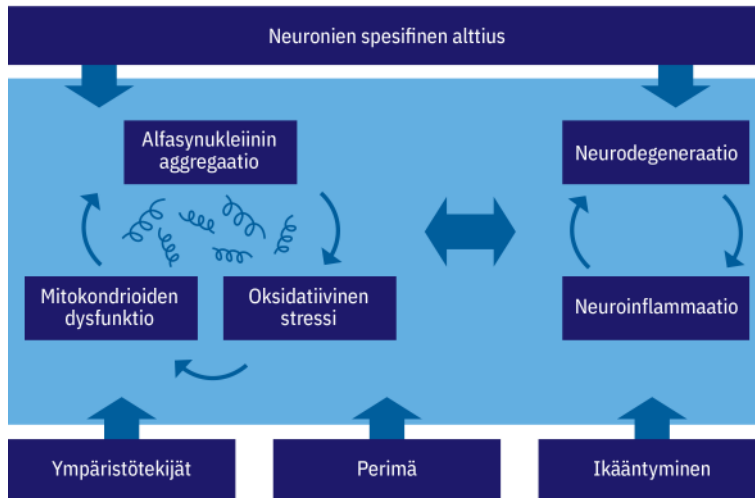
Parkinsonin taudin taustalla ajatellaan olevan perimän, ympäristökijöiden ja ikääntymisen yhteisvaikutus (11). Ympäristömyrkyt, kuten torjunta-aineet, vaikuttavat lisäävän ja kahvi sekä tupakka puolestaan pienentävän riskiä, joskin tupakan osalta havaittu yhteys saattaa selittyä taustatekijöillä (12).

Monogeenisten mutaatioiden arvioidaan selittävän 3-5 % tapauksista. Monet näistä geeneistä liittyvät alfasynukleiinin aggregaation ja neurodegeneraation taustalla oleviin mekanismeihin, kuten mitokondrioiden toimintahäiriöön, oksidatiiviseen stressiin ja neuroinflammatioon (13) (kuvio 2).

Alfasynukleiinin virheelliseen laskostumiseen ja aggregaatioon vaikuttavat mm. solunsisäiset olosuhteet ja proteolyttisten järjestelmien toiminta (14). Myös alfasynukleiinin aggregaation välivaiheilla, oligomeereillä, voi olla merkitystä patogeneesissä (15). Niiden ajatellaan altistavan solutuholle häiritsemällä mm. mitokondrioiden toimintaa ja lisäämällä oksidatiivista stressiä. Tästä voi seurata noidankehä: solutuho aktivoi keskushermoston immuunijärjestelmää, ja tästä seuraava inflammaatio ja oksidatiivinen stressi voivat entisestään altistaa alfasynukleiinin aggregaatiolle ja solutuholle (16).

Parkinsonin taudin ns. suolistohypoteesi perustuu Braakin mallin mukaiseen hajukäämin ja vagushermon motorisen tumakkeen vaurioitumiseen ensimmäisten keskushermoston rakenteiden joukossa (9). Teoria on edelleen kiistely mm. siksi, että Lewyn patologian ete-

Parkinsonin taudin patogeneesin keskeisiä mekanismeja



15 Winner B, Jappelli R, Maji SK ym. In vivo demonstration that alpha-synuclein oligomers are toxic. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108:4194–9.

16 Gelders G, Baekelandt V, Van der Perren A. Linking neuroinflammation and neurodegeneration in Parkinson's disease. *J Immunol Res* 2018;2018:4784268.

17 Jellinger KA. Is Braak staging valid for all types of Parkinson's disease? *J Neural Transm (Vienna)* 2019;126:423–31.

18 Walker L, Stefanis L, Attems J. Clinical and neuropathological differences between Parkinson's disease, Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies - current issues and future directions. *J Neurochem* 2019;150:467–74.

19 Shannon KM, Vanden Berghe P. The enteric nervous system in PD: gateway, bystander victim, or source of solutions. *Cell Tissue Res* 2018;373:313–26.

20 Borghammer P. The alpha-Synuclein Origin and Connectome Model (SOC Model) of Parkinson's disease: explaining motor asymmetry, non-motor phenotypes, and cognitive decline. *J Parkinsons Dis* 2021;11:455–74.

21 Li Y, Chen Y, Jiang L ym. Intestinal inflammation and Parkinson's disease. *Aging Dis* 2021;12:2052–68.

22 Kelly LP, Carvey PM, Keshavarzian A ym. Progression of intestinal permeability changes and alpha-synuclein expression in a mouse model of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2014;29:999–1009.

neminen keskushermostossa ei noudata kaikilla potilailla Braakin mallia (17). Taudin ilmaisu on varsin vaihteleva ja osittain päällekkäinen muiden hermorappeumasairauksien kanssa. Osalla potilaista todetaan samanaikaisesti esimerkiksi Alzheimerin taudille tyypillisiä patologisia löydöksiä, ja sekamuotoisella patologialla on oma vaikutuksensa taudin ilmaisuun (18).

Onkin epätodennäköistä, että suolisto tai muukaan yksittäinen tekijä olisi Parkinsonin taudin taustalla kaikissa tapauksissa. Kuitenkin lisääntyvä tutkimusnäyttö viittaa siihen, että suolisto voi olla patogeneesin lähtökohta osalla potilaista (19). Alfasynukleiinin alkupe-
rä ja konnektomi -mallin (The alpha-Synuclein Origin and Connectome, SOC Model) mukaisesti potilaat voitaisiin jakaa alfasynukleiinipatologian alkulähteen perusteella alaryhmiin ”brain-first” ja ”body-first” (20). On esitetty, että erityisesti vilkeunen aikaisesta käytöshäiriöstä kärsivät potilaat, joille myöhemmin kehittyi Parkinsonin tauti, voisivat edustaa body-first-alarhymää (20).

Mahdollisia mekanismeja

Helikobakteeri- ja muut suolistoinfektiot, tulehdukselliset suolistosairaudet ja ärtyvän suolen oireyhtymä on liitetty Parkinsonin taudin lisääntyneeseen riskiin, vaikkakin tulokset ovat olleet osittain ristiriitaisia (21). Patogeenit ja toksiinit voivat lisätä alfasynukleiinin aggregaatiotaipumusta esimerkiksi tulehdusreaktiosta seuraavan oksidatiivisen stressin välityksellä (22). Suoliston inflammaatio voi lisätä alfasynukleiinin ekspressiota ja tietyt mi-

krobiperäiset amyloidiproteiinit voivat myös toimia ns. siemenenä (seed) alfasynukleiinin aggregaatiolle ns. molekyylijäljittelyn (molecular mimicry) kautta (23,24). Alfasynukleiinilla on prionin kaltaisia ominaisuuksia, minkä vuoksi aggregaatit voivat siirtyä neuronista toiseen ja toimia siemenenä alfasynukleiinin virheelliselle laskostumiselle. Tämä on osoitettu eläinkokeissa (25).

Vagushermon voimakkaasti haaroittuneet aksoneit ovat suoraan tai välineuronien välityksellä vuorovaikutuksessa suoliston limakalvon kanssa altistaen ne suoliston patogeenien ja toksiinien vaikutuksille. Vagotomian on todettu olevan yhteydessä pienentyneeseen Parkinsonin taudin riskiin (26), mutta alfasynukleiinipatologian prionin kaltainen leviämisen vagushermaa pitkin ihmisillä on edelleen kiistanalaista (27). Suoliston olosuhteet voivat kuitenkin vaikuttaa taudin patogeneesiin mikrobisto-suoli-aivoakselin kautta muillakin mekanismeilla.

Suoliston mikrobisto koostuu sadoista mikrobilajeista, jotka yhdessä käsittävät miljoonia geenejä. Se osallistuu suoli-aivoakselin välityksellä elimistön homeostaasin säätelyyn: monimuotoinen mikrobisto on yhteydessä hyvään terveyteen, ja toisaalta sen koostumuksen muutoksilla on todettu olevan yhteyttä useiden sairauksien syntyyn (10). Suoliston immuunijärjestelmä on tiiviissä vuorovaikutuksessa mikrobiston kanssa. Keskeisenä tekijänä tässä säätelyssä toimii limakalvoeste, joka yhdessä suoliston muiden fysiologisten ominaisuuksien kanssa määrittää suoliston vallitsevat olosuhteet (28).

Ikääntymisen ja sairauksien aiheuttamat fysiologiset muutokset sekä ulkoiset tekijät (ruokavalio, lääkkeet, taudinaiheuttajat ja muut ympäristötekijät) voivat järkyttää vallitsevaa tasapainoa ja siten vaikuttaa suoliston läpäisevyyteen, mikrobiston koostumukseen sekä immuunijärjestelmään. Perifeerinen inflammaatio voi aktivoida keskushermoston immuunijärjestelmää tulehduksenvälittäjäaineiden välityksellä (29). Suoliston mikrobien ja patogeenien solurakenteet sekä aineenvaihduntatuotteet, kuten lyhytketjuiset rasvahapot, lipopolysakkaridit ja muut patogeenitoistokuviot voivat myös läpäistä veri-aivoesteen ja siten vaikuttaa keskushermoston immuunijärjestelmään.

Parkinson-potilailla on todettu lisääntynyttä suoliston läpäisevyyttä, inflammaatiota ja muutoksia suoliston mikrobiston koostumuksessa (30). Jälkimmäisellä on todettu yhteyksiä taudin etenemiseen ja suolisto-oireisiin (31,32). Löydökset eri aineistoista ovat kuitenkin olleet

23 Stolzenberg E, Berry D, Yang D ym. A role for neuronal alpha-synuclein in gastrointestinal immunity. *J Innate Immun* 2017;9:456–63.

24 Miraglia F, Colla E. Microbiome, Parkinson's disease and molecular mimicry. *Cells* 2019;8(3).

25 Holmqvist S, Chutna O, Bousset L ym. Direct evidence of Parkinson pathology spread from the gastrointestinal tract to the brain in rats. *Acta Neuropathol* 2014;128:805–20.

26 Svensson E, Horvath-Puho E, Thomsen RW ym. Vagotomy and subsequent risk of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2015;78:522–9.

27 Surmeier DJ, Obeso JA, Halliday GM. Parkinson's disease is not simply a prion disorder. *J Neurosci* 2017;37:9799–807.

28 Mowat AM, Agace WW. Regional specialization within the intestinal immune system. *Nat Rev Immunol* 2014;14:667–85.

29 Pajares M, A IR, Manda G, Bosca L, Cuadrado A. Inflammation in Parkinson's disease: Mechanisms and therapeutic implications. *Cells* 2020;9(7).

30 Aho VTE, Houser MC, Pereira PAB ym. Relationships of gut microbiota, short-chain fatty acids, inflammation, and the gut barrier in Parkinson's disease. *Mol Neurodegener* 2021;16:6.

31 Aho VTE, Pereira PAB, Voutilainen S ym. Gut microbiota in Parkinson's disease: Temporal stability and relations to disease progression. *EBioMedicine* 2019;44:691–707.

32 Mertsalmi TH, Aho VTE, Pereira PAB ym. More than constipation - bowel symptoms in Parkinson's disease and their connection to gut microbiota. *Eur J Neurol* 2017;24:1375–83.

33 Romano S, Savva GM, Bedarf JR, Charles IG, Hildebrand F, Narbad A. Meta-analysis of the Parkinson's disease gut microbiome suggests alterations linked to intestinal inflammation. *NPJ Parkinsons Dis* 2021;7:27.

34 Xie A, Ensink E, Li P ym. Butyrate and related epigenetic changes link Parkinson's disease to inflammatory bowel disease and depressive symptoms. *Mov Disord* 2022, painossa. doi: 10.1002/mds.29128

35 Mertsalmi TH, Pekkonen E, Scheperjans F. Antibiotic exposure and risk of Parkinson's disease in Finland: A nationwide case-control study. *Mov Disord* 2020;35:431–42.

36 Jernberg C, Lofmark S, Edlund C, Jansson JK. Long-term impacts of antibiotic exposure on the human intestinal microbiota. *Microbiology* 2010;156:3216–23.

vaihtelevia, mitä osittain selittävät metodologiset, maantieteelliset ja kulttuuriset erot.

Tuoreessa, 10 mikrobistotutkimuksen aineistot yhdistävässä meta-analyysissä *Lactobacillus*-, *Akkermansia*- ja *Bifidobacterium*-sukujen suhteelliset osuudet olivat lisääntyneet Parkinson-potilailla, kun taas *Lachnospiraceae*-heimon ja *Faecalibacterium*-suvun suhteelliset osuudet olivat vähentyneet (33). Monet *Lachnospiraceae*-heimoon kuuluvista bakteereista tuottavat lyhytketjuista rasvahappoa butyraattia, joka on tärkeä suoliston epiteelisolujen ravintolähde. Parkinson-potilailla on muutenkin todettu pienentyneitä lyhytketjuisten rasvahappojen pitoisuuksia, ja tällä ajatellaan olevan ehkä merkitystä taudin patogeenisissä (30). Esimerkiksi pienentyneiden butyraattitasojen on todettu olevan yhteydessä leukosyyttien epigeneettiseen säätelyyn Parkinson-potilailla (34).

Aiemman antibioottialtistuksen, erityisesti 10–15 vuotta aiemmin tapahtuneen, on todettu olevan yhteydessä lisääntyneeseen Parkinsonin taudin riskiin (35). Pitkä viive altistuksen ja taudin puhkeamisen välillä sopii taudin syntymähypoteesiin. Selvin yhteys todettiin laajakirjosiini ja antianaerobisiin antibiootteihin, erityisesti makrolidi- ja linkosamidiryhmän lääkkeisiin, joilla on pitkäkestoinen vaikutus suoliston mikrobiston koostumukseen (36). Mikrobiston muutosten kausaalisesta vaikutuksesta taudin patogeenisiin ei kuitenkaan ole toistaiseksi osoitusta. On myös epäselvää, missä määrin mikrobiston muutokset ja niiden korrelaatio oireisiin selittyvät tautiin liittyvillä suoliston fysiologisilla muutoksilla, kuten hidastuneella motiliteetilla (33).

Mikrobisto-suoli-aivoakseli hoidon kohteena?

On mahdollista, että Parkinsonin taudin etene- miseen ja oireisiin voitaisiin vaikuttaa mikro-

bisto-suoli-aivoakselin välityksellä. Esimerkiksi ohutsuolen hidastuneeseen motiliteettiin mahdollisesti liittyvällä bakteeriston liikakasvulla (small intestinal bacterial overgrowth, SIBO) saattaa olla merkitystä suolisto-oireiden sekä levodopan imeytymisen kannalta.

Mikrobisto voisi vaikuttaa levodopan metaboliaan esimerkiksi tiettyjen bakteerikantojen tuottaman tyrosiinidekarboksylaasin välityksellä (37). Pienessä aineistossa ohutsuolen bakteeriston liikakasvun hoito rifaksimiinilla vähensi suolisto-oireita ja motorisia tilanvaihteluja. Kroonista gastriittia aiheuttavan helikobakteerin kantajuus on yhteydessä vaikeampiin motorisiin oireisiin ja huonompaan lääkevas- teeseen, mutta häättöhoiton hyödyistä ei ole vahvaa näyttöä (38).

Eläinkokeista on saatu viitteitä, että ulosteensiirrolla voitaisiin vaikuttaa motorisiin oireisiin ja jopa neuroinflammaatioon (39). Ensimmäiset kliiniset kokeet ulosteensiirron vaikutuksista oireisiin ovat käynnissä. Ravin- non proteiineilla on tunnetusti vaikutusta levodopan imeytymiseen, mutta ruokavaliolla voi olla muutakin merkitystä hoidon kannalta. Eräässä satunnaistetussa vertailututkimukses- sa fermentoitu maitovalmiste, joka sisälsi pro- biootteja ja prebioottisia kuituja, lievitti Parkin- son-potilaiden ummetusta (40).

Lopuksi

Suolisto-oireilla on merkittävä vaikutus Par- kinson-potilaiden elämänlaatuun, ja niitä tuli hoitaa aktiivisesti. Suolistolla ja sen mikro- bistolla vaikuttaa olevan merkitystä taudin muidenkin oireiden ja patogeenien taustalla ainakin osalla potilaista. Taudin alaryhmien pa- rempi tuntemus helpottaisi näiden yhteyksien ymmärtämistä ja voisi tulevaisuudessa mah- dollistaa tautiprosessia muovaavien mikrobis- to-suoli-aivoakseliin kohdistuvien hoitomuoto- jen kehittämisen. ●

37 van Kessel SP, Auvinen P, Scheperjans F, El Aidy S. Gut bacterial tyrosine decarboxylase associates with clinical variables in a longitudinal cohort study of Parkinsons disease. *NPJ Parkinsons Dis* 2021;7:115.

38 Tan AH, Lim SY, Mahadeva S ym. *Helicobacter pylori* eradication in Parkinson's disease: A randomized placebo-controlled trial. *Mov Disord* 2020;35:2250–60.

39 Sun MF, Zhu YL, Zhou ZL ym. Neuroprotective effects of fecal microbiota transplantation on MPTP-induced Parkinson's

disease mice: Gut microbiota, glial reaction and TLR4/ TNF-alpha signaling pathway. *Brain Behav Immun* 2018;70:48–60.

40 Barichella M, Pacchetti C, Bolliri C ym. Probiotics and prebiotic fiber for constipation associated with Parkinson disease: An RCT. *Neurology* 2016;87:1274–80.

SIDONNAISUODET

Tuomas Mertsalmi: Työsuhde (Neuroinnovation Oy), apurahat (Suomen Parkinsonsäätiö, Suomalais-Norjalainen lääketieteen säätiö, Emil Aaltosen säätiö), luontopalkkiot (Merck).

Filip Scheperjans: Hallituksen jäsen (Neuroinnovation Oy, NeuroBiome Oy), konsultointi- palkkiot (Axial Therapeutics, LivaNova, Orion, Renishaw, Herantis Pharma), apurahat (Suomen Akatemia, Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiiri, OLVI-säätiö, Konung Gustaf V:s och Drottning Victorias

Frimurarettfelse, Wilhelm och Else Stockmanns stiftelse, Emil Aaltosen säätiö, Yrjö Jahnssoonin säätiö), luontopalkkiot (Abbvie, Orion, GE Healthcare, Merck, Teva, Bristol Myers Squibb, Sanofi, Biogen), patentit (F1127671B, F12211892, EP3149205A4, EP3149205B1, EP3789501A1, US20170191998A1, US10139408B2, US20190137493A1, US20210109098A1), osakkeet (NeuroInnovation Oy, NeuroBiome Oy, Axial Therapeutics), matka-, majoitus- ja kokous- kulut (Nordic Infucare).