

# SUOLISTOMIKROBISTON MUUTOKSET ALZHEIMERIN TAUDISSA

Emilia Brandt

Lääketieteen koulutusohjelma

Itä-Suomen yliopisto

Terveystieteiden tiedekunta

Lääketieteen laitos / neurologia

Elokuu 2022

Itä-Suomen yliopisto, Terveystieteiden tiedekunta

Lääketieteen laitos

Lääketieteen koulutusohjelma

Brandt, Emilia: Suolistomikrobiston muutokset Alzheimerin taudissa

Opinnäytetutkielma, 32 sivua, 0 liitettä (32 sivua)

Ohjaajat: FT Virve Kärkkäinen, LT Minna Rusanen, professori Anne Koivisto

Elokuu 2022

**Asiasanat:** Alzheimerin tauti, suolistomikrobisto, neurodegeneratiiviset sairaudet, dementia

Tämän kirjallisuuskatsauksen tavoitteena oli selvittää, mitä tiedetään suoliston mikrobiston ja Alzheimerin taudin välisestä yhteydestä. Kiinnostuksen kohteena oli erityisesti selvittää, missä vaiheessa taudin kehitystä voidaan havaita muutoksia suoliston bakteerikannan koostumuksessa. Kirjallisuuskatsauksen aineisto kerättiin hakulauseen avulla tietokannasta, ja se koostui alkuperäistutkimuksista sekä katsausartikkeleista. Kirjallisuusaineiston perusteella suoliston mikrobikoostumus oli muuttunut Alzheimerin tautia sairastavilla, mutta on vielä epäselvää, miten ja missä vaiheessa tautia muutokset tarkalleen tapahtuvat.

Kirjallisuuskatsauksessa läpikäytyjen julkaisujen tulosten perusteella voitiin todeta, että suoliston mikrobiston muutosten ja Alzheimerin taudin välillä on voimakas korrelaatio ja muutokset alkavat todennäköisesti jo silloin, kun kognitiivinen toiminta on lievästi heikentynyt. Joidenkin tutkimusten mukaan suoliston bakteerikannan epätasapaino voisi osaltaan myötävaikuttaa sairauden kehittymiseen. Siitä huolimatta, että muutoksia havaittiin ja korrelaatio oli voimakasta, ei voida päätellä, aiheuttavatko mikrobimuutokset Alzheimerin taudin kehittymisen vai toisinpäin. Kausaliteetin eli syy-seuraussuhteen vahvistaminen edellyttää pitkittäistutkimuksia laajemmalla otannalla. Useat tutkimuksista olivat pienen otannan poikittaistutkimuksia, joista ei suoraan voida vetää johtopäätöksiä. Jotta tuloksia voidaan hyödyntää soveltavammassa tutkimuksessa, esimerkiksi diagnostiikan tai hoitomuotojen kehittämisessä, pitää voida tarkemmin tunnistaa taudille tyypilliset mikrobistomuutokset.

University Of Eastern Finland, Faculty of Health Sciences

School of Medicine

Medicine

Brandt, Emilia: Gut microbiome changes in Alzheimer's disease

Thesis, 32 pages, 0 appendixes (32 pages)

Tutors: Virve Kärkkäinen, PhD, Minna Rusanen, MD, PhD Anne Koivisto, Professor

August 2022

**Keywords:** Alzheimer's disease, gut microbiome, neurodegenerative diseases

The aim of this review was to examine what is known about the connection between gut microbiome and Alzheimer's disease. It was of particular interest to examine, in which state of the disease changes in the gut bacterial composition can be observed. Research material was collected from a database with a search phrase, and it consisted of original research papers as well as some review-articles. According to the literature, gut microbial composition was different among those who had Alzheimer's disease, but it's yet unclear, how and when these changes specifically occur.

According to the results of the publications reviewed in this work, changes in the gut microbiome correlated strongly with Alzheimer's disease and those changes most likely begin already when cognition is slightly impaired. According to few research papers, the dysbiosis in the gut microbiome could be a contributing factor in the disease development. Regardless of the strong correlation with Alzheimer's disease, it can't be deducted, whether the changes in gut microbiota, in fact, cause the development of Alzheimer's disease or vice versa. Longitudinal studies with larger cohorts are needed to confirm such causality. Most of the studies discussed in this paper were small cohort cross-sectional studies, from which any conclusions cannot be directly drawn. To utilize this in the development of diagnostics or care practices the specific changes in the gut microbiota must be first identified in detail.

## SISÄLTÖ

1 Johdanto	2
2 Teoreettinen tausta	3
2.1 Suolistomikrobiston kehittyminen.....	4
2.2 Suolistomikrobiston tutkiminen.....	5
2.3 Suolistomikrobiston yhteys keskushermostoon.....	5
2.4 Neurologiset sairaudet ja suolistomikrobisto.....	6
3. Aineisto ja menetelmät	8
4 Tulokset	9
5. Suolistomikrobiston muutokset Alzheimerin taudissa	11
5.1 MCI-vaiheen muutokset suolistomikrobistossa.....	11
5.2 Suolistomikrobiston vaikutus Alzheimerin taudin patogeneesiin.....	11
5.3 Suoliston mikrobiston epätasapainotila.....	12
5.4 Suolistomikrobiston korrelaatio muiden Alzheimerin taudin biomarkkereiden kanssa	14
6 Suolistomikrobistojen eroavaisuudet Alzheimerin taudin eri vaiheissa	16
6.1 Eroavaisuudet Alzheimerin taudin varhaisessa vaiheessa ja dementiaivaiheessa	16
6.2 APOE-alleelien vaikutus suoliston mikrobistoon.....	17
6.3 Suolistomikrobiston muutokset Alzheimerin taudin dementiaivaiheessa.....	18
6.4 Sappihappojen rooli heikentyvässä kognitiossa.....	18
7 Alzheimerin taudin patologisia muutoksia lievittäviä tekijöitä	20
7.1 Kognitiota suojaavat bakteerit.....	20
7.2 TMAO-bakteerimetaboliitin pitoisuuksien laskeminen.....	21
7.3 Sairauden lievittäminen ruokavaliolla.....	22
8 Pohdinta	24
Lähteet	26

## Lyhenteet

A $\beta$ 42 = beta-amyloidi 42

ABCA7 = ATP Binding Cassette Subfamily A Member 7

AT = Alzheimerin tauti

Akk = *Akkermansia muciniphila* -bakteerisuku

APOE- $\epsilon$ 2-4 = Apolipoproteiini E

BDNF = brain-derived neurotropic factor

COX-2 = syklo-oksigenaasi-1

FMO = flaviinimono-oksigenaasi

GABA = gamma-aminovoihappo

GWAS = Genome wide association study, genomilaajuinen assosiaatiotutkimus

IL6 = Interleukiini-6, proinflammatorinen sytokiini

LPS = lipopolysakkaridi

MCI = mild cognitive impairment, lievä kognitiivinen heikentyminen

MS-tauti = multipple skleroosi

M1 = proinflammatorinen mikroglia solu

NF- $\kappa$ B = *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*-transkriptiotekijä

NK46 = *Bifidobacterium longum*-bakteerikanta

OTU = operoiva taksonominen yksikkö

PET = positroniemissiotomografia

p-TAU = fosforyloitu tau-proteiini

SFCA = Short chain fatty acid, lyhytketjuinen rasvahappo

SMB52 = *Streptococcus mutans* b52-bakteerikanta

Th1 = tyypin 1 auttaja-T-solu

TMAO = trimetyyliamiini-N-oksidi

TNF- $\alpha$  = tuumorekroositekijä-alfa

# 1 Johdanto

Väestö ikääntyy ja sen myötä ikääntymiseen liittyvät sairaudet, kuten muistisairaudet, yleistyvät. Muistisairaudet ovat sekä kansanterveydellisesti että kansantaloudellisesti merkittävä haaste ja sen vuoksi on tärkeää pitää potilaiden toiminta- ja työkykyä yllä mahdollisimman kauan. Alzheimerin tauti on yleisin muistisairaus, mutta sen erottaminen muista muistisairauksista tai muistihäiriöitä aiheuttavista tiloista on monimutkaista.

Tehokkaan hoidon kannalta Alzheimerin taudin varhainen havaitseminen on kriittistä, sillä lääkehoito pitäisi aloittaa jo paljon ennen varsinaista dementiaa, jotta se hidastaisi taudin etenemistä ja antaisi yksilölle enemmän laadukkaita elinvuosia. Taudille tyypilliset muutokset elimistössä on tärkeä havaita mahdollisimman varhain. Esimerkiksi lääkehoidosta ei enää saavuteta merkittävää hyötyä siinä vaiheessa, kun aivomuutokset ovat edenneet liian pitkälle. Muutokset toimivat biomarkkereina, joita voidaan hyödyntää diagnostiikassa sellaisenaan tai niiden pohjalta kehittää mahdollisia hoitomuotoja.

Aiemmista tutkimuksista tiedetään, että tiettyjen neurologisten sairauksien, kuten Parkinsonin taudin, ja suolistomikrobiston koostumuksen välillä on yhteys. Tämän kirjallisuuskatsauksen tavoitteena oli selvittää, mitä tiedetään suolistomikrobiston roolista Alzheimerin taudin kehitymisessä. Lisäksi katsauksessa tutustuttiin myös muiden neurologisten sairauksien ja suolistomikrobiston muutosten väliseen yhteyteen. Lisäksi haluttiin selvittää, onko olemassa tutkimuksia, joissa muutoksia mikrobikoostumuksessa olisi havaittu jo Alzheimerin taudin varhaisessa vaiheessa.

## 2 Teorettinen tausta

Ihmisen suolistossa elää monimuotoisesti erilaisia mikrobeja ja niitä on elimistössä jopa enemmän kuin ihmissoluja (1). Suoliston mikrobeista valtaosa on bakteereita, joita myös tutkitaan eniten, mutta niiden lisäksi suolistosta löytyy myös arkkeja, hiivoja, yksisoluisia eukaryootteja, loisia ja viruksia (2). Valtaosan metabolisesta aktiivisuudesta tuottavat nimenomaan suolistobakteerit (3). Mikrobit muodostavat niin kutsutun normaaliflooran ja ne elävät ihmiselimistössä molempia hyödyttävässä vuorovaikutuksessa, jossa esimerkiksi bakteerit saavat ihmiseltä ravintoa ja bakteerit puolestaan edistävät ruuansulatuskanavan hyvinvointia. Suoliston mikrobisto on dynaaminen kokonaisuus, johon vaikuttavat esimerkiksi ikä ja elintavat (Taulukko 1) (4). Terveydelle hyödyllisiä bakteereita löytyy esimerkiksi Actinobacteria-pääjaksosta, erityisesti Bifidobacterium-suvusta. Bifidobakteerit vähentävät suoliston permeabiliteettia ja ovat anti-inflammatorisia eli tulehdusta vähentäviä (5). Korkeampien bifidobakteeripitoisuuksien on myös havaittu alentavan haitallisia lipolysakkaridipitoisuuksia (6). Bacteroides-sukuun verrattuna bifidobakteerit vähentävät bakteerien siirtymistä suolistosta verenkiertoon, kun taas Bacteroidekset lisäävät sitä (7).

TAULUKKO 1: Yleisimmät ruuansulatuselimistön bakteerisuvut (4):

<b>Ruokatorvi</b>	<i>Bacteroides, Gemella, Megasphaera, Pseudomonas, Prevotella, Rothia sps., Streptococcus, Veillonella</i>
<b>Mahalaukku</b>	<i>Streptococcus, Lactobacillus, Prevotella, Enterococcus, Helicobacter</i>
<b>Ohutsuoli</b>	<i>Bacteroides, Clostridium, Streptococcus, Lactobacillus, <math>\gamma</math>-Proteobacteria, Enterococcus</i>
<b>Umpisuoli</b>	<i>Lachnospira, Roseburia, Butyrivibrio, Ruminococcus, Faecalibacterium, Fusobacteria</i>
<b>Paksusuoli</b>	<i>Bacteroides, Clostridium, Prevotella, Porphyromonas, Eubacterium, Ruminococcus, Streptococcus, Enterobacterium, Enterococcus, Lactobacillus, Peptostreptococcus, Fusobacteria</i>

## 2.1 Suolistomikrobiston kehittyminen

Suoliston varsinainen kolonisaatio eli mikrobien kiinnittyminen suoliston pinnalle alkaa synnytyksen yhteydessä, kun vastasyntynyt lapsi altistuu äitinsä mikrobeille (8). Vastasyntyneen mikrobiokoostumukseen vaikuttavat muun muassa synnytystapa, imetys ja perintötekijät. Myös äidin terveydentila, kuten ylipaino, stressi tai sairastavuus, vaikuttaa kehittyvään lapseen. Lapsen kehittyessä tärkeässä roolissa suolistomikrobiston muodostumisessa ovat ympäristötekijät, kuten altistuminen mikrobeille sekä mahdolliset antibioottikuurit (9). Noin kolmevuotiaasta alkaen mikrobiokoostumus alkaa muistuttaa aikuisen suolistomikrobistoa (10).

Elämän aikana ruokavaliolla on todennäköisesti suurin vaikutus suoliston mikrobistoon. Ikääntyessä suoliston limakalvon läpäisykyky saattaa lisääntyä ja olla yhteydessä systeemiseen tulehdusreaktioon (11). Claesson ym. tutki vuonna 2012 yli 65-vuotiaiden suoliston mikrobiokoostumusta ja sen yhteyttä yleiseen hyvinvointiin. Tutkittavien terveydentilaa, haurautta ja immuunipuolustusta tutkittiin ja havaittiin, että mikrobiston monimuotoisuus oli yhteydessä parempaan terveydentilaan (12). Ikääntyessä suolistomikrobiston koostumukseen ja monimuotoisuuteen vaikuttaa esimerkiksi se, asuvatko henkilöt hoitokodissa vai kotonaan. Kotona asuminen tukee suoliston mikrobiston monimuotoisuutta (13). Suolistomikrobiston monimuotoisuutta edistävät myös runsaasti hedelmiä ja vihanneksia sisältävä ruokavalio sekä liikunnan harrastaminen (12, 14).

Suolistomikrobiston hyvinvoinnille erityisen haitallisia tekijöitä ovat länsimaalainen ruokavalio ja stressi. Länsimaalainen ruokavalio sisältää runsaasti prosessoituja hiilihydraatteja sekä tyydyttyneitä rasvahappoja, jotka voivat aiheuttaa epätasapainon mikrobiokoostumuksessa. Epätasapainossa olevassa suolistossa hyödyllisten bifidobakteerien määrä laskee ja vastaavasti Firmicutes- ja Proteobacteria-pääjaksojen bakteerien pitoisuudet ovat korkeammat (15). Myös stressi on erityisen haitallista suoliston hyvinvoinnille, sillä se muuttaa mikrobiokoostumusta epäedulliseen suuntaan ja heikentää suoliston epiteelin eheyttä (16). Stressin on myös osoitettu hiiritutkimuksissa lisäävän neuroinflammaatiota ja dopamiinikatoa Parkinson-hiirillä (17).



## 2.2 Suolistomikrobiston tutkiminen

Suolistomikrobiston koostumusta tutkitaan useimmin ulostenäytteistä, joista bakteerien perimä eristetään ja sekvensoidaan. Muutoksia bakteerikoostumuksessa voidaan selvittää tutkimalla lajirikkuutta eri mekanismeilla. Yksi keino on tutkia yksilön taksonomisten yksikköjen määrää niin kutsuttujen OTUjen eli operoivien taksonomisten yksiköiden avulla. Operoivat taksonomiset yksiköt voidaan ryhmitellä ja ryhmien suhteelliset määrät voidaan edelleen jaotella taksonomisiin alaluokkiin. Toisaalta voidaan myös tutkia alfa- ja betadiversiteettiä. Alfadiversiteetti tarkoittaa operoivien yksiköiden lajirikkuutta ja lukumäärää, kun taas betadiversiteetti kuvaa yksilöiden välisiä eroja mikrobiston monimuotoisuudessa. (18)

## 2.3 Suolistomikrobiston yhteys keskushermostoon

Collins & Bercik toivat katsausartikkelissaan esille, että suoliston mikrobikoostumuksella on kriittinen rooli esimerkiksi hermoston kehittymisessä, hermostoperäisessä tulehduksessa ja käytöksessä sekä eläimillä että ihmisillä (19). Vahvinta tutkimusnäyttöä suolistomikrobiston ja aivojen toiminnan välisestä yhteydestä on saatu tutkimalla hiiriä, joiden elimistöstä on poistettu bakteerit. Mikrobiston puuttumisen havaittiin aiheuttavan hiirissä neurologisia muutoksia, kuten hippokampuksen pienenemistä (20).

Suolisto ja keskushermosto ovat yhteydessä toisiinsa vagushermon sekä autonomisten ja enteeristen hermojen välityksellä ja yhteydestä käytetään nimitystä mikrobi-suolisto-aivoakseli tai suolisto-aivoyhteys (21,22,23). Suolistomikrobit voivat säädellä aivojen toimintaa joko suoraan edellä mainittujen hermojen välityksellä tai epäsuorasti erilaisten viestimolekyylien tai aineenvaihduntatuotteiden, kuten sytokiinien, lyhytketjuisten rasvahappojen tai aminohappojen avulla (22). Suolistobakteerit voivat tuottaa myös aivojen välittäjäaineita, kuten gamma-aminovoihappoa, noradrenaliinia ja dopamiinia (24). Mikrobien aineenvaihdunnassa syntyvät neuroaktiiviset metaboliitit ja ruuansulatuksen aineenvaihduntatuotteet vaikuttavat myös suoliston epiteelin eheyteen mutta tarkkaa mekanismia ei vielä tunneta (25).

Häiriö suoliston epiteelin eheydessä voi aktivoida tulehdusta suolistossa, vapauttaa vapaita radikaaleja ja suosia inflammaatiota edistäviä bakteereja suolistossa, mikä voi kiihdyttää muistisairauden etenemistä (26, 27, 28). Esimerkiksi Bacteroides-suvun gram-negatiivisten bakteerien ulkopinnalla oleva lipopolysakkaridikalvo pystyy aiheuttamaan systeemisen tulehduksen sekä aktivoimaan proinflammatorisia sytokiinejä, kun lipopolysakkarideja siirtyy suolistosta verenkiertoon (29). Lipopolysakkaridi on bakteerien sisältämä endotoksiini, jolla on useissa *in vitro*- ja *in vivo* -tutkimuksissa havaittu olevan yhteys Alzheimerin taudin patologiisiin muutoksiin, kuten amyloidifibrillogeneesiin (30). Zhao työryhmineen havaitsi, että nämä proinflammatoriset lipopolysakkaridit kykenevät mahdollisesti läpäisemään fysiologisia esteitä ja siten voisivat päästä hippokampukseen aiheuttamaan paikallisia vaurioita, jotka voivat johtaa kognitiivisiin haittoihin (31).

Suoliston eheyttä parantavat sen sijaan lyhytketjuiset rasvahapot, jotka vastaavat epiteelisolujen välisten tiivisliitosten muodostumisesta (32). Lyhytketjuisista rasvahapoista esimerkiksi asetaatti kykenee läpäisemään veriaivoesteen ja vähentämään sen läpäisevyyttä. Asetaatti ja tietyt suolistomikrobit kykenevät myös vaikuttamaan mikroglia-solujen aktiivisuuteen, jolla on merkittävä rooli ikääntymisessä ja neurodegeneraatioissa eli hermoston rappeumassa (33,34,35). Asetaatin lisäksi esimerkiksi butyraatilla on lukuisia hyödyllisiä ominaisuuksia, kuten kyky säädellä elimistön immuunireaktioita (36). Suoliston epiteelisolut käyttävät butyraattia ravintonaan, minkä lisäksi butyraatti säätelee geeniluennan aktiivisuutta suoliston soluissa ja neuroneissa inhiboimalla histonide-asetylaaseja (37).

## 2.4 Neurologiset sairaudet ja suolistomikrobisto

Suolistomikrobistolla on rooli neurologisissa sairauksissa, kuten multippelissa skleroosissa (MS-tauti), Parkinsonin taudissa (PT) ja Alzheimerin taudissa (AT). Mikrobit vaikuttavat esimerkiksi MS-taudin kehittymiseen mahdollisesti useammalla tavalla (23). Hiiritutkimuksissa on havaittu, että mikrobit kykenevät säätelemään aivokuoren etuosan myeliinituotantoa (38,39). Lisäksi mikrobisto osaltaan säätelee veriaivoesteen eheyttä, joka on MS-taudissa tyypillisesti heikentynyt (40). Eräissä tutkimuksissa jopa havaittiin, että MS-taudille tyypillisiä patologisia muutoksia voitiin kumota lyhytketjuisia rasvahappoja tai niitä tuottavia bakteereja sisältävän ruokavalion avulla (41).

Parkinsonin taudin ja suoliston mikrobiston välinen yhteys sen sijaan on löydetty jo vuonna 2006, kun Braak työryhmineen havaitsi, että epätasapainossa oleva säätely suoli-aivoakselilla voisi suoraan vaikuttaa taudin kehittymiseen. Etenevä hermorappeuma mustatumakkeen alueella voisi tutkijoiden mukaan olla seurausta suolistosta aivoihin siirtyvästä prioninkaltaisesta alfa-synukleiinista ja Lewyn kappaleiden muodostumisesta (42). Alfasynukleiini on PT:lle tunnusomainen proteiini, joka kykenee laskostumaan virheellisesti, muodostamaan aggregaatteja sekä etenemään soluja pitkin (43,44). Prekliinisen tutkimusnäytön mukaan alfasynukleiini pääsisi siirtymään suolistosta aivoihin vagushermaa pitkin (45). Myös Sampson työryhmineen tutki suolistomikrobiston vaikutusta Parkinsonin tautiin siirtämällä PT-potilaalta ulostetta transgeenisille hiirille, minkä seurauksena hiirille tuli motorisia ongelmia ja neuroinflammaatiota (46).

On olemassa tutkimusnäyttöä siitä, että Parkinsonin taudissa suoliston mikrobikoostumus on muuttunut, mutta vielä ei tiedetä, onko jokin tietty mikrobikoostumus taudille ominaista (47). PT-potilailla on myös havaittu olevan vähemmän suolistoa suojaavia lyhytketjuisia rasvahappoja verrattuna terveisiin henkilöihin (48). Haasteena PT:n ja AT:n kaltaisten neurodegeneratiivisten sairauksien tutkimisessa on pitkittäistutkimusten puute, sillä tutkimukset ovat olleet lähinnä pienille kohorteille tehtyjä poikittaistutkimuksia (47).

### 3. Aineisto ja menetelmät

Tämän kirjallisuuskatsauksen lähdeaineisto koostettiin PubMed-tietokannasta hakulauseella: *"gut microbiome and Alzheimer's disease"*. Hakua rajattiin siten, että tarkasteltavaksi tulivat julkaisut vuosilta 2013-2021 (n= 339), jotta saatiin hyvä käsitys siitä, mitä tällä hetkellä aiheesta tiedetään. Hakutuloksia poissuljettiin lähdeaineistosta, mikäli ne eivät olleet englanninkielisiä alkupe- räistutkimuksia tai niiden aihe oli tutkimuskysymyksen kannalta epäolennainen. Myös katsausar- tikkelit pääsääntöisesti poissuljettiin, mutta niiden joukosta valittiin muutama yksittäinen artik- keli tarkasteltavaksi. Ensimmäisen haun lisäksi tehtiin täydentävä PubMed-haku, jossa selvitettiin suolistomikrobiston yhteyttä muihin neurologisiin sairauksiin, kuten Parkinsonin tautiin ja MS- tautiin. Hakusanalla *"Parkinsons disease and microbiome"* löydettiin kaksi artikkelia, joita hyödyn- nettiin tässä kirjallisuuskatsauksessa. Tietokantahakujen lisäksi aineistona käytettiin Muistisai- raudet-kirjaa, Lääkärin käsikirja -tietokantaa sekä Soinin ym. ravitsemusinterventiotutkimusta.



**Kuvio 1.** Pääasiallisen lähdeaineiston kerääminen

## 4 Tulokset

Alzheimerin taudissa aivoihin kertyy solunulkoisia beta-amyloidiplakkeja ja solujen sisäisiä hyperfosforyloidusta tau-proteiinista koostuvia neurofibrillisäikeitä (49). Lisäksi hermosolujen määrä vähenee erityisesti oleellisesti muistitoiminnoista vastaavan hippokampuksen alueella. Kyseiset neuropatologiset muutokset ovat palautumattomia ja eteneviä ja johtavat muistin ja toimintakyvyn heikentymiseen ja lopulta kuolemaan. Aivomuutokset kehittyvät noin kahdenkymmenen vuoden ajan ennen kuin varsinaiset kliiniset oireet alkavat. AT:n eteneminen voidaan jakaa neljään eri vaiheeseen 1) oireeton eli prekliininen vaihe, 2) AT:n varhainen vaihe (AT:sta johtuvaa lievää kognitiivista heikkenemistä eli AT-MCI, mild cognitive impairment), 3) lievä AT:n dementia ja 4) keskivaikea ja vaikea AT:n dementia. Varhaisen vaiheen oireet tyypillisessä AT:ssa alkavat vasta kun hippokampukseen johtavalta entorinaariselta aivokuorelta on hävinnyt vähintään puolet toisen kerroksen soluista. Varhaisessa AT:ssa kognitio on lievästi heikentynyt. Kyseinen vaihe voi kestää muutamasta vuodesta parhaimmillaan kahteenkymmeneen vuoteen, joten varhaisella havaitsemisella voidaan lievittää sairauden oireita paremmin ja tukea toimintakykyä (50). Ei tiedetä tarkkaan, kuinka tauti kehittyy, mutta siihen liittyviä riskitekijöitä tunnetaan, kuten ikääntyminen, metabolinen stressi, matala koulutustaso ja geneettiset tekijät (51).

AT ei ole ainoastaan aivojen beta-amyloidiplakeista johtuva aivosairaus. Sen kehittyminen vaatii nykykäsityksen mukaan myös systeemistä yhteisvaikutusta suoliston, aivojen ja tulehdusta välittävien tekijöiden välillä. Suoliston mikrobiston muuttuminen aiheuttaa epänormaalin nousun plasman aminohappopitoisuuksissa, mikä edistää taudille tyypillisiä reaktioita (52). Myös obeiteetti ja insuliiniresistenssi ovat riskitekijöitä kognitiiviselle heikentymälle ja dementialle (53). Zhuang kollegoineen vertasi AT-potilaiden ja samanikäisten terveiden tutkittavien ulostenäytteitä keskenään. AT-potilailla oli useampia eroavia taksoniteita, erityisesti heimotasolla (Taulukko 2) ja tulosten pohjalta voidaan päätellä, että suolistomikrobisto on muuttunut Alzheimerin taudissa ja se voisi jopa olla osallisena taudin patogeneesissä (54).

## TAULUKKO 2. Suolistomikrobiston muutokset Alzheimerin taudin kehittymisessä

<b>MCI-vaiheessa vähentyneet:</b>	
Pääjakso	<i>Bacteroidetes</i> <sup>82</sup>
Luokka	
Lahko	
Heimo	<i>Clostridiaceae</i> <sup>65</sup> , <i>Lachnospiraceae</i> <sup>65</sup> , <i>Veillonellaceae</i> <sup>65</sup>
Suku	<i>Dialister</i> <sup>82</sup> , <i>Lachnospira</i> <sup>61</sup> ,
Laji	<i>Eubacterium rectale</i> <sup>55</sup> , <i>Bacteroides fragilis</i> <sup>61</sup>
<b>AT-vaiheessa vähentyneet:</b>	
Pääjakso	<i>Bacteroidetes</i> <sup>54,59,65</sup> , <i>Actinobacteria</i> <sup>18</sup> , <i>Firmicutes</i> <sup>18,64,65</sup>
Luokka	<i>Negativicutes</i> <sup>54</sup> , <i>Bacteroidia</i> <sup>54</sup>
Lahko	<i>Clostridiales</i> <sup>64</sup> , <i>Bacteroidales</i> <sup>54</sup> , <i>Selenomonadales</i> <sup>54</sup>
Heimo	<i>Lachnospiraceae</i> <sup>54,65</sup> , <i>Bacteroidaceae</i> <sup>54</sup> , <i>Veillonellaceae</i> <sup>54</sup> , <i>Bifidobacteriaceae</i> <sup>18</sup> , <i>Ruminococcaceae</i> <sup>18,64,65,67</sup> , <i>Turicibacteriaceae</i> <sup>18</sup> , <i>Peptostreptococcaceae</i> <sup>18</sup> , <i>Clostridiaceae</i> <sup>18,65</sup> , <i>Mogibacteriaceae</i> <sup>18</sup>
Suku	<i>Bacteroides</i> <sup>61</sup> , <i>Lachnospira</i> <sup>61</sup> , <i>Ruminiclostridium</i> <sub>9</sub> <sup>61</sup> , <i>Bifidobacterium</i> <sup>18,59</sup> , <i>Blautia</i> <sup>65</sup> , <i>Adlercreutzia</i> <sup>18</sup> , <i>SMB53</i> <sup>18</sup> , <i>Dialister</i> <sup>18</sup> , <i>Clostridium</i> <sup>17,64</sup> , <i>Turicibacter</i> <sup>18</sup> , <i>CC115</i> <sup>18</sup> , <i>Ruminococcus</i> <sup>64,65</sup> , <i>Lachnoclostridium</i> <sup>67*</sup> , <i>Prevotella</i> <sup>58H</sup> , <i>Lactobacillus</i> <sup>22</sup>
Laji	<i>Parabacteroides distasonis</i> <sup>62H</sup> , <i>Butyrivibrio hungatei</i> <sup>67*</sup> , <i>Butyrivibrio proteoclasticus</i> <sup>67*</sup> , <i>Eubacterium eligens</i> <sup>67*</sup> , <i>Eubacterium hallii</i> <sup>67*</sup> , <i>Eubacterium rectale</i> <sup>55,67*</sup> , <i>Roseburia hominis</i> <sup>67*</sup> , <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> <sup>67*</sup> , <i>Clostridium sp. kanta SY8519</i> <sup>67*</sup> , <i>Bacteroides fragilis</i> <sup>61</sup>
<b>MCI-vaiheessa yleistyneet:</b>	
Pääjakso	<i>Bacteroidetes</i> <sup>57,65</sup> , <i>Firmicutes</i> <sup>82</sup> , <i>Proteobacteria</i> <sup>82</sup>
Luokka	<i>Gammaproteobacteria</i> <sup>65</sup>
Lahko	<i>Enterobacteriales</i> <sup>65</sup>
Heimo	<i>Enterobacteriaceae</i> <sup>65</sup>
Suku	<i>Pascolarctobacterium</i> <sup>82</sup> , <i>Coprococcus</i> <sup>82</sup> , <i>Bacteroides</i> <sup>57,64</sup>
Laji	<i>Eubacterium eligens</i> <sup>61</sup>
<b>AT-vaiheessa yleistyneet:</b>	
Pääjakso	<i>Firmicutes</i> <sup>59</sup> , <i>Bacteroidetes</i> <sup>18</sup> , <i>Proteobacteria</i> <sup>18,65</sup> , <i>Actinobacteria</i> <sup>54</sup>
Luokka	<i>Gammaproteobacteria</i> <sup>65</sup>
Lahko	<i>Enterobacteriales</i> <sup>65</sup> <i>Lactobacillales</i> <sup>54</sup>
Heimo	<i>Ruminococcaceae</i> <sup>54,75</sup> , <i>Enterococcaceae</i> <sup>54</sup> , <i>Lactobacillaceae</i> <sup>54</sup> , <i>Prevotellaceae</i> <sup>61</sup> , <i>Enterobacteriaceae</i> <sup>65</sup> , <i>Odoribacter</i> <sup>67*</sup> <i>Gemellaceae</i> <sup>18</sup> , <i>Rikenellaceae</i> <sup>18</sup> , <i>Bacteroidaceae</i> <sup>18</sup>
Suku	<i>Escherichia</i> <sup>55</sup> , <i>Shigella</i> <sup>55</sup> , <i>Prevotella</i> <sub>9</sub> <sup>61</sup> , <i>Bilophila</i> <sup>18</sup> , <i>Blautia</i> <sup>18,64</sup> , <i>Phascolarctobacterium</i> <sup>18,64</sup> , <i>Gemella</i> <sup>18,64</sup> , <i>Bacteroides</i> <sup>18,64,67*</sup> , <i>Alistipes</i> <sup>18,64,67*</sup> , <i>Barnesiella</i> <sup>67*</sup> , <i>Odoribacter</i> <sup>58H</sup> , <i>Helicobacter</i> <sup>58H</sup> , <i>Bacillus</i> <sup>54</sup>
Laji	<i>Bacteroides acidifaciens</i> <sup>62H</sup> , <i>Helicobacter ganmani</i> <sup>62H</sup> , <i>Odoribacter splanichus</i> <sup>67*</sup> , <i>Klebsiella Pneumoniae</i> <sup>67*</sup> , <i>Bacteroides Fragilis</i> <sup>67*</sup> , <i>Eggert-hella Lenta</i> <sup>67*</sup>

Taulukossa huomioitu lähdeaineiston tutkimuksista vain ne muutokset, jotka ovat tilastollisesti merkitseviä (p<0,05). Lähtökohtaisesti tutkimuksissa oli verrattu terveisiin tutkittaviin. H=hiirimalissa tutkittu, \* = verrattu muita muistisairauksia sairastaviin. MCI=mild cognitive impairment, lievä kognitiivinen heikentyminen. AT=Alzheimerin tauti

## 5. Suolistomikrobiston muutokset Alzheimerin taudissa

### 5.1 MCI-vaiheen muutokset suolistomikrobistossa

Kun kognitiivisesti heikentyneillä vanhuksilla tutkittiin pro- ja anti-inflammatorisia suolistobakteeritaksoneja, havaittiin muuttuneita määriä niillä tutkittavilla, joiden PET-kuvissa voitiin havaita amyloidia. Cattaneo kollegoineen tutki ulostenäytteitä ja havaitsi eroavaisuuksia terveiden ja AT-potilaiden välillä. Tässä poikittaistutkimuksessa havaittiin, että *Escherichia*- ja *Shigella*-suvut, joilla on yhteys tulehduksen välittämiseen, olisivat lisääntyneet AT-potilailla. Tutkimuksessa havaittiin myös, että MCI-potilailla esiintyvällä perifeerisellä tulehduksella olisi mahdollisesti yhteys tulehdukselta suojaavan *Eubacterium rectalen* vähenemiseen. Mahdollinen linkki suoliston epätasapainon ja tulehdusreaktion välillä voisi mahdollisesti saada aikaan neurodegeneraatiota (55). *Eubacterium rectale*-bakteerilajin tiedetään tuottavan tulehdukselta suojaavia butyraatteja (56).

Myös Saji kollegoineen selvitti poikittaistutkimuksessaan, onko suolistomikrobiston koostumuksen ja lievän kognitiivisen heikentymän välillä yhteyttä verrattuna terveisiin. Ryhmien välillä havaittiin tilastollisesti merkittäviä eroavaisuuksia enterotyypeissä. MCI-potilailla oli enemmän tyyppin 1 enterotyyppiä ja vähemmän tyyppin 3 enterotyyppiä verrattuna terveisiin ja tulos viittaisi korkeampaan Bacteroidetes-pääjakson esiintyvyyteen. Löydös oli yhteydessä myös valkean aineen hyperintensiteettiin ja korkeisiin aivokuoren ja hippokampuksen rappeutumiseen viittaaviin testipisteisiin. Suuri määrä enterotyyppin 1 mikrobeja oli yhteydessä myös heikentyneisiin muistitoimintoihin, alentuneeseen kognitiiviseen funktioon ja pienten verisuonten taudin esiintyvyyteen. Tulokset analysoitiin monimuuttujamallin perusteella ja havaittiin, että MCI korreloi enterotyyppin 1 mikrobien kanssa. (57)

### 5.2 Suolistomikrobiston vaikutus Alzheimerin taudin patogeneesiin

Hiirimalleissa on havaittu, että AT:n edetessä suoliston mikrobiston muutos johtaa perifeeriseen fenyylialaniinin ja isoleusiinin kertymiseen, joka stimuloi proinflammatoristen eli tulehdusreaktioita edistävien auttaja-T1-solujen erilaistumista ja proliferaatiota. Th1-soluilla on tärkeä rooli AT-

patogeneesissä, sillä ne vuorovaikuttavat aivoissa M1-mikrogliaisolujen kanssa ja edistävät mikroglia erilaistumista proinflammatoriseen muotoonsa. Tutkimuksen mukaan dysbioosi eli suoliston mikrobiston epätasapaino on edellytys Th1-solujen pääsille aivoihin ja jopa edistää sitä. Antibioottihoidolla kyettiin kuitenkin estämään Th1-solujen infiltraatio ja M1-aktivaatio hiirillä. Toisaalta huomattiin, että kun Alzheimer-hiireltä siirrettiin ulostetta terveelle hiirelle tai terve hiiri altistui muuten ulosteelle, Th1-solujen infiltraatio lisääntyi. Suoliston mikrobitasapainoa voitiin edistää natriumoligomannaanihoidolla ja hoito vähensi ulosteen ja veren aminohappopitoisuuksia sekä Th1-välitteistä neuroinflammaatiota. Löydökset tukivat väitettä siitä, että terapeutinen vaikutus voitaisiin saavuttaa suoliston mikrobiston kautta. (52)

Ikääntymisen vaikutusta suoliston mikrobistoon on tutkittu vertaamalla transgeenisiiä AT-hiiriä villityypin hiiriin. Heikentynyt muisti ja kognitio olivat yhteydessä amyloidiplakkien muodostumiseen. Lisäksi havaittiin, että histologiset muutokset ja käytösmuutokset olivat yhteydessä tietynlaiseen suolistomikrobiston tilaan ja että mikrobiston diversiteetti heikkeni hiirten ikääntyessä. Asian vahvistamiseksi tarvitaan kuitenkin vielä ihmistutkimuksia (58). Myös Brandscheid ym. tutki transgeenisillä hiirillä, kuinka AT vaikuttaa suoliston ominaisuuksiin. Havaittiin, että ihmisen beta-amyloidia löytyi aivojen lisäksi myös suoliston kudoksista. Hiirten ikääntyessä niiden suolistomikrobisto muuttui ja transgeenisillä hiirillä trypsiinipitoisuus oli laskenut villityypin hiiriin verrattuna. Mikrobiston muutoksia havaittiin lähinnä pääjaksotasolla Bacteroidetes-pääjakson määrän laskuna ja Firmicutes-pääjakson nousuna. Tutkimusryhmän mukaan mutatoitunut transgeeni, joka oli AT:n geneettinen muoto, vaikuttaisi suoraan suoliston toimintaan (59).

### 5.3 Suoliston mikrobiston epätasapainotila

Li ym. tutkimuksen mukaan AT- ja MCI-potilailla suoliston mikrobiston monimuotoisuus olisi laskenut ja suoliston epätasapainotila eli dysbioosi alkaisi jo MCI-vaiheessa. Heidän mukaansa suoliston mikrobistossa voitaisiin havaita muutoksia jo ennen varsinaista AT:n puhkeamista. Heidän preliminääritutkimuksessaan pyrittiin etsimään eroavaisuuksia ulosteista ja verinäytteistä MCI- ja AT-ryhmien välillä, mutta muutoksia alfa-diversiteetissä ei havaittu eivätkä erot beta-diversiteetissä olleet merkittäviä. Alfa-diversiteettiä tutkimalla selvitetään yhden näytteen monimuotoisuutta, be-



tadiversiteetti sen sijaan tarkastelee kahden yksilön eroja monimuotoisuudessa. Tutkijat päättelivät monimuotoisuuden samankaltaisuuden perusteella, että suolistomikrobisto muuttuisi jo ennen varhaista dementiaa ja että se voisi jopa vaikuttaa beta-amyloidin kertymiseen keskushermostossa. (60)

Toisessa kiinalaisessa kohorttitutkimuksessa selvitettiin hiljattain diagnosoiduilla MCI- ja AT-potilailla, oliko heillä muutoksia suoliston bakteerikoostumuksessa ja missä laajuudessa ne olivat yhteydessä taudin etenemiseen. Potilaskohortin ulostenäytteiden mikrobien perimä sekvensoitiin. Myöskään tässä tutkimuksessa ei havaittu alfadiversiteetin muutoksia, mutta sen sijaan havaittiin, että AT- ja MCI-potilailla betadiversiteetti oli lisääntynyt terveisiin verrattuna. Lukuisat suvut vaihtuivat samankaltaisesti kummallakin tautiryhmällä, mutta muutokset olivat merkittäviä vain AT-potilailla. AT-potilailla esimerkiksi *Prevotella\_9*-suvun määrä oli kasvanut, mutta *Bacteroides*-, *Ruminiclostridium\_9*- ja *Lachnospira*-sukujen edustajien määrät olivat laskeneet. MCI-potilailla ainoastaan *Lachnospira*-suku oli terveisiin verrattuna merkittävästi alempi. (61)

Tutkimuksessa havaittiin myös, että *Prevotella* korreloi heikentyneen kognitiivisen funktion kanssa, kun taas muut mikrobit korreloivat paremman kognition kanssa. Vastaava korrelaatio *Prevotellan* kanssa havaittiin myös MCI-ryhmässä. Proteobakteerien määrässä oli vaihtelua ryhmien välillä. Tutkimuksessa havaittiin, että terveiden ryhmässä *Prevotella\_9*:n suhde *Bacteroides*-sukuun oli merkittävästi pienempi MCI- ja AT-ryhmiin verrattuna. Työryhmän mukaan *Prevotella* ja *Lachnospira* voisivat olla potentiaalisimpia AT:n biomarkkereita. (61)

Edellä mainittujen muutosten perusteella voisi päätellä, että MCI- ja AT-vaiheissa suolistomikrobisto muuttuu samalla tavalla. On kuitenkin niin, että vaikka dysbioosi alkaa jo MCI-vaiheessa, se on merkittävämpää vasta kun tauti on edennyt varsinaiseen AT:n dementiaivaiheeseen. Lisäksi se, että MCI-potilailla havaittiin dysbioosia, ei todista, että dysbioosi itsessään aiheuttaisi AT:lle tyypilliset aivomuutokset, sillä beta-amyloidia kertyy Alzheimerin taudissa aivoihin jo vuosia ennen MCI-vaihetta. Dysbioosi saattaisi kuitenkin jollain tavoin vaikuttaa patologistiin prosesseihin aivoissa. Amyloidin kertymistä aivoihin saattavat esimerkiksi säädellä muuttuneet bakteerisuvut tai AT-patologian seurauksena muuttuneet mikrobimäärät. (61)

Li ym. havaitsi hiirimallissa sen sijaan, että dysbioosi olisi voimakkainta taudin alussa ja että sillä on vahva yhteys amyloidikertymään. Sairastuneiden hiirten suolistomikrobisto edisti amyloidien kertymistä ja lisäsi beta-amyloiditranskriptiota. Lisäksi hiirillä havaittiin lajitason bakteerimuutoksia, kuten laskenut *Parabacteroides distasonis*-lajiin määrä ja lisääntyneet lajit *Bacteroides acidifaciens* ja *Helicobacter ganmani*. (62)

Eläinmalleissa myös AT-hiirillä on siis havaittu suolistomikrobistomuutoksia. On mahdollista, että aivomuutokset ennen varsinaisten Alzheimerin taudin kliinisten oireiden puhkeamista vaikuttaisivat myös suolistomikrobiston koostumukseen. Toisaalta on havaittu, että kun siirtää terveiltä hiiriltä ulostetta AT-hiirille, se lievittää AT:lle tyypillisiä patologisia muutoksia aivoissa. Suolisto siis jollain tavalla hillitsee AT:n kehittymistä. (63)

#### 5.4 Suolistomikrobiston korrelaatio muiden Alzheimerin taudin biomarkkereiden kanssa

Vogt kollegoineen havaitsivat tutkimuksessaan korrelaation eri tavoin runsastuneiden bakteerisukujen ja selkäydinnesteen AT-biomarkkereiden välillä. Lisääntyneitä pääjaksoja olivat Bacteroidetes ja Proteobacteria, joiden lisäksi AT-ryhmässä havaittiin enemmän Blautia-, Phascolarctobacterium- ja Gemella- ja Bacteroides- ja Alistipes-sukuja. Myös Bilophila-sukua oli runsaammin. AT-ryhmässä vähentyneitä olivat esimerkiksi Actinobacteria-pääjakson Bifidobacteriaceae-heimon Bifidobacterium- ja Adlercreutzia-sukujen edustajat. Myös Firmicutes-pääjakson suhteellinen määrä oli laskenut. Erityisesti kyseisen pääjakson heimoista Ruminococcaceae, Turicibacteriaceae, Peptostreptococcaceae, Clostridiaceae ja Mogibacteriaceae ja suvuista SMB53, Dialister, Clostridium, Turicibacter ja cc 115 olivat laskeneet. Terveisiin verrokkeihin verrattuna Alzheimerin tautia sairastavilla lajirikkaus oli merkittävästi vähentynyt (18).

Samassa tutkimuksessa tutkittiin myös AT:lle tyypillisiä biomarkkereita lannepunktiolla otetusta selkäydinnestestä. Tutkittavia biomarkkereita olivat amyloidin määrää kuvaava beta-amy-

loidisuhdeluku, neurofibrillien määrää kuvaava fosforyloitunut tau (p-tau) ja p-taun ja beta-amyloidi 42:n suhde, joka kuvaa taudin kehittymisen astetta. Lisäksi YKL-40-proteiini oli koholla AT-potilailla, joka kuvaa astrosyyttien ja mikroglia-aktiivisuutta. Selkäydinnesteestä voitiin päätellä, että mitä vähemmän selkäydinnesteessä on beta-amyloidia, sitä enemmän sitä on aivoissa. (18)

AT:n patologisia muutoksia kuvaavien biomarkkereiden ja suhteellisten bakteerimäärien välillä oli johdonmukainen yhteys. Voimakkaampi yhteys patologisten muutosten ja bakteerien välillä oli niillä bakteerisuvuilla, joita havaittiin enemmän AT-potilailla terveisiin verrattuna. Negatiivinen korrelaatio kyseisten bakteerien, erityisesti Bacteroides- ja Blautia-sukujen, ja selkäydinnäytteen amyloidipitoisuuden välillä viittaisi aivojen suurempaan amyloidikuormaan. Vastaavanlainen yhteys havaittiin myös suurentuneiden AT:n biomarkkereiden ja AT-potilailla vähentyneiden bakteerien, kuten Dialister- ja SMB52-sukujen osalta. Mielenkiintoisesti ei-dementoituneilla potilailla havaittiin myös yhteys Dialister- ja SMB52-bakteerin ja AT:n biomarkkerien välillä. Mitä enemmän kyseisiä bakteereja löytyi, sitä pienemmät patologiset muutokset. Tämän perusteella herää kysymys, että voisiko ne mahdollisesti suojata taudilta. Tutkimuksella oli kuitenkin rajoitteensa ja tulosten vahvistaminen edellyttää pitkittäistutkimuksia. (18)

## 6 Suolistomikrobistojen eroavaisuudet Alzheimerin taudin eri vaiheissa

### 6.1 Eroavaisuudet Alzheimerin taudin varhaisessa vaiheessa ja dementiavaiheessa

Eräässä kohorttitutkimuksessa verrattiin terveitä koehenkilöitä, lievää kognitiivista heikentymää sairastavia ja AT-potilaita keskenään. Tutkimuksessa havaittiin ulostenäytteitä tutkimalla tyyppi-muutoksia, jotka olivat yhteydessä AT:n ilmaantumiseen ja kehittymiseen. Tutkittavilta kerättiin ulostenäytteet ja hyödyntämällä neste- ja kaasukromatografiaa havaittiin muutoksia AT:a sairastavien ja terveiden välillä esimerkiksi tryptofaanimetabolitti-, litokolihapo- ja lyhytketjuisten rasvahappojen (SCFA) pitoisuuksissa. Kyseiset biomarkerit korreloivat mikrobiston muutosten ja kognitiivisen heikkenemän kanssa. Alentuneet serotoniini- ja SCFA-pitoisuudet olivat yhteydessä heikentyneeseen kognitioon, jonka lisäksi alentunut lyhytketjuisten rasvahappojen pitoisuus oli myös yhteydessä taudin vakavuuden ennusteeseen. Kognitiivinen heikkenemä korreloi positiivisesti indolijohdosten ja joidenkin lyhytketjuisten rasvahappojen kanssa. (64)

Korrelaatioanalyysillä havaittiin myös merkittävä yhteys muuttuneen mikrobiston ja AT-potilaiden metabolisten häiriöiden välillä. Mikrobimuutoksia verrattiin taudin vaikeusasteeseen ja kognitiiviseen funktioon. AT-potilailla oli merkittävästi vähentyneet Clostridia-bakteerit, jotka kykenevät tuottamaan lyhytketjuisia rasvahappoja. Myös Firmicutes-, Clostridiales-, Ruminococcaceae-, ja Ruminococcus-pitoisuudet olivat laskeneet. Amnestic mild cognitive impairment eli aMCI-potilailla, joilla kognition heikkenemiseen liittyy muistioireita, havaittiin hieman enemmän propionaattia tuottavaa Bacteroides-sukua. Ryhmiltä tutkittiin myös seerumin lipopolysakkaridipitoisuus. LPS-pitoisuus nousi asteittain siirryttäessä aMCI-ryhmästä AT-ryhmään. Tutkimuksen rajoitteina olivat lyhyt seuranta-aika ja pieni kohortti, eikä sen avulla voitu havainnollistaa kausaalisuutta taudin kehityksen ja mikrobimetaboliittien välillä, vaikka osa olikin progressiivisesti muuttunut taudin eri vaiheissa. (64)

Terveiden, MCI- ja AT-potilaiden välillä on myös verrattu ulostenäytteiden monimuotoisuutta ja Liu kollegoineen havaitsi, että mikrobistot ovat erotettavissa toisistaan. AT-potilaille oli tyyppillistä

Proteobacteria-pääjakson bakteerien lisääntyminen ja Firmicutes-pääjakson bakteerien määrän lasku verrattuna muihin ryhmiin. Mikrobiston muutokset olivat sitä selvemmät mitä pidemmälle tauti oli edennyt ja ne korreloivat taudin vaikeusasteen kanssa. Taudin edetessä rikastuvia taksonoja olivat esimerkiksi Gammaproteobacteria-luokka, Enterobacteriales-lahko ja Enterobacteriaceae-heimo. Myös MCI-potilaiden ja AT-potilaiden välillä havaittiin eroavaisuuksia. Esimerkiksi Proteobacteria-pääjakson Enterobacteriaceae-heimon perusteella voitiin erottaa AT-potilaat terveistä verrokeista ja MCI-ryhmästä. Tutkimuksessa havaittiin, että Bacteroidetes-pääjakson bakteerit olivat merkittävästi nousseet MCI-potilailla, mutta muutokset eivät lisääntyneet taudin edetessä. Tämä viittaisi siihen, että kyseisen pääjakson bakteereilla voi olla rooli alkavassa Alzheimerin taudissa. Tutkimuksessa havaittiin myös, että AT-potilailla oli laskenut sellaisten bakteerien määrät, jotka kykenevät tuottamaan terveydelle suotuisia lyhytketjuisia rasvahappoja. Myös indolipropionihappoa tuottavien Clostridiaceae-heimon edustajien määrä oli laskenut (65). Indolipropionihappo suojaa hermostoa beta-amyloidien aiheuttamalta oksidatiiviselta stressiltä ja tuhoutumiselta (66).

## 6.2 APOE-alleelien vaikutus suoliston mikrobistoon

Alzheimerin taudin perinnölliselle muodolle altistavan APOE- $\epsilon$ 4-riskialleelin vaikutusta suoliston mikrobistoon on tutkittu sekä ihmisillä että transgeenisillä hiirillä ja tutkimuksissa on havaittu, että monien taksonien suhteelliset määrät eroavat merkittävästi eri genotyyppien välillä, vaikka muutokset varsinaisessa monimuotoisuudessa eivät olleet merkittäviä. APOE- $\epsilon$ 4 on merkittävin AT:n perinnöllinen riskitekijä. Tiettyjen bakteeriheimojen, kuten Prevotellaceae ja Ruminococcaceae puutos korreloi negatiivisesti neurodegeneratiivisten sairauksien esiintyvyyden kanssa. Esimerkiksi Prevotellaceae puutos edisti suolistolimakalvon läpäisevyyttä ja lisäsi systeemistä altistusta. Ruminococcaceae suojaava vaikutus välittyy lyhytketjuisten rasvahappojen tuottamisella. Bakteerit saattavat siis osallistua elimistön suojaamiseen yhdessä suojaavien alleelien APOE- $\epsilon$ 2 ja APOE- $\epsilon$ 3 kanssa. (67)

### 6.3 Suolistomikrobiston muutokset Alzheimerin taudin dementiavaiheessa

Haran työryhmineen seurasi viiden kuukauden ajan hoitokodissa asuvia vanhuksia ja keräsi pitkitäistutkimuksessaan ulostenäytteitä, joita analysoitiin ja joista tutkittiin suoliston homeostaasia säätelevää P-glykoproteiinia. Tutkimuksessa havaittiin dysbioottista taipumusta AT-potilailla verrattuna muihin dementiapotilaisiin ja terveisiin henkilöihin. Muihin dementiaa sairastaviin verrattuna AT-ryhmässä ilmeni enemmän esimerkiksi *Bacteroides*-sukua, *Alistipes*-sukua, *Odoribacter*-heimoa, *Barnesiella*-sukua ja vähemmän *Lachnoclostridium*-sukua. Heillä oli myös vähemmän butyraattia tuottavia bakteereja, kuten *Butyrivibrio*- ja *Eubacterium*-sukujen edustajia (*B. hungatei*, *B. proteoclasticus*, *E. eligens*, *E. hallii*, *E. rectale*) sekä lajitasolla vähentyneitä *Roseburia hominis*, *Faecalibacterium prausnitzii* ja *Clostridium* sp. kanta SY8519 ja toisaalta enemmän tulehdusta edistäviä bakteereja, kuten *Bacteroides vulgatus*-sukua. (68)

AT-potilailla havaittiin *Odoribacter splanichus*-lajia, jonka geenit on yhdistetty Alzheimerin taudin kehittymiseen. Alzheimerin taudin kanssa korreloivia bakteerilajeja ovat mm. *K. Pneumoniae*, *B. fragilis* ja *E. lenta* ja myös niiden pitoisuuksissa havaittiin suhteellista nousua AT-potilailla (68). Klebsiella kykenee esimerkiksi muodostamaan solunulkoisia amyloideja, joiden vapautuminen aiheuttaa samanlaisen sytotoksisen reaktion kuin AT-potilaiden beta-amyloidi (69). AT-potilaiden ulostenäytteissä oli pienemmät pitoisuudet P-glykoproteiinia, joka korreloi suoliston tulehduksen kanssa hiirillä ja ihmisillä (70,68).

### 6.4 Sappihappojen rooli heikentyvässä kognitiossa

Tietyt suolistomikrobit pystyvät muokkaamaan maksan tuottamista primäärisistä sappihapoista sekundäärisiä sappihappoja. Primääriset sappihapot, kuten kolihappo, suojaavat suolistoa tulehdukselta ja säätelevät suolistomikrobiston koostumusta sekä ovat vuorovaikutuksessa immuunipuolustuksen kanssa (71). MahmoudianDehkordi kollegoineen selvitti poikittaiskohorttitutkimuksessaan eroavaisuuksia seerumin primääristen ja sekundääristen sappihappojen pitoisuuksissa terveiden, MCI-ryhmän, lievän AT:n ja AT-ryhmän välillä (72).

AT-potilailla primääriset kolihappopitoisuudet olivat merkittävästi alhaisemmat ja toisaalta deoksikolihapon ja sen konjugaattien pitoisuudet olivat nousseet. Deoksikolihappo on sekundäärinen bakteerien tuottama sappihappo, joka korreloi voimakkaasti kognitiivisen heikentymän kanssa. Lisäksi monet sekundäärisistä sappihapoista on sytotoksisia. Tutkimusryhmän hypoteesi oli, että Alzheimer-potilaiden suolistoa ovat todennäköisesti kolonisoineet anaerobiset bakteerit, jotka voivat muokata kolihapon molekyylikrakennetta. (72)

Työryhmä myös havaitsi kolme merkittävästi assosioivaa riskigeenivarianttia perintötekijöiden ja sappihappojen välillä ja erityisesti ABCA7-riskigeenin (ATP Binding Cassette Subfamily A Member 7=) havaittiin olevan yhteydessä korkeisiin deoksikolihappopitoisuuksiin. ABCA7-riskigeenin ekspresio säätelee muun muassa kolesterolin poistumista soluista ja tutkimusryhmän mukaan se voisi mahdollisesti säädellä myös sappihappojen kuljetusta, sillä kolesteroli ja deoksikolihappo ovat rakenteeltaan samanlaisia. Yhteys sappihappojen ja AT:n riskigeenien välillä voisi tarkoittaa heidän mukaansa sitä, että immuunijärjestelmään liittyvät geenit voisivat lisätä taudin riskiä sappihappometabolian kautta tai muokkaamalla suolistomikrobistoa (72). Sytotoksiset sekundääriset sappihapot johdoksineen voivat myös muokata veri-aivoestettä ja läpäistä sen päästen aivoihin aiheuttamaan soluvaurioita (73).

Nho kumppaneineen vertasi MCI- ja AT-potilaiden primääristen ja sekundääristen sappihappojen pitoisuuksia kohorttitutkimuksessaan ja selvittivät myös niiden yhteyttä muihin Alzheimerin taudin biomarkkereihin, kuten amyloidi- ja tau-patologiaan. Havaittiin, että 23:sta sappihaposta kolme korreloi amyloidipatologian kanssa ja vastaavasti toiset kolme sappihappoa korreloi tau-patologian kanssa. Lisäksi löydettiin yhteyksiä selkäydinnesteen taun, glukoosimetabolian ja atrofian välillä. Sekundäärisen ja primäärisen sappihapon korkea suhdeluku oli yhteydessä alempiin selkäydinnesteen amyloidipitoisuuksiin, alentuneeseen aivokuoren glukoosimetaboliaan ja laajempaan aivojen rakenteelliseen atrofiaan ja muuttuneet sappihappoprofiilit olivat merkittävästi yhteydessä rakenteellisiin ja toiminnallisiin muutoksiin aivoissa. Vahvasta assosiaatiosta huolimatta kausaalisuutta ei voitu vahvistaa muuttujien välillä. (74)

## 7 Alzheimerin taudin patologisia muutoksia lievittäviä tekijöitä

### 7.1 Kognitiota suojaavat bakteerit

Lee työryhmineen tutki, voisiko *Bifidobacterium longum*-bakteeri lievittää suoliston epätasapainoa ja kognitiivista heikentymistä. Tutkimuksessa ihmiseltä eristettiin kyseisen bakteerilajin NK46-kanta, joka siirrettiin transgeeniseen AT-hiireen. Tutkimuksessa käytettiin 5XFAD-hiirimallia, jossa transgeenisille hiirille on induoitu AT:lle tyypillisiä patologisia muutoksia, kuten neuronikato, kognitiivinen heikentymä ja beta-amyloidiplakkien muodostuminen. Siirre muutti hiiren suolistomikrobiston kooostumusta lisäämällä betadiversiteettiä. Lisäksi se vaimensi tulehdusmerkkiaineita, kuten interleukiini 6:a (IL6), tuumorinekroositekijä alfaa (TNF-alfa) ja *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*-transkriptiotekijää (NF-κB), ja inhiboi syklo-oksigenaasi-2-tulehdusvälittäjäainetta (COX-2). Ulostesiirteiden seurauksena hiirten suolistossa ilmeni vähemmän *Ruminococceae*-, *Lachnospiraceae*-, *Helicobacteriaceae*- ja *Pseudomonaceae*-heimoja ja lisäsi *Prevotellaceae*-heimon määrää. Lisäksi se laski ulosteen ja veren lipopolysakkaridipitoisuuksia, lisäsi tiivisliitosproteiinien ekspressiota ja lievitti kognitiivista heikkenemää. (75)

Kognitiivisen aleneman lieventämisen lisäksi NK46 vaimensi amyloidiplakkien kehittymistä ja hippokampuksen atrofiaa edistäviä reaktioita. Myös brain-derived neurotrophic factor-hermokasvutekijän (BDNF) ekspressio lisääntyi. Tutkimus tuki sitä oletusta, että suoliston epätasapainon aiheuttamat endotoksiinit voivat aiheuttaa endotoksemiaa ja systeemistä tulehdusta, joka voi johtaa neuropsykiatrisiin sairauksiin (75). Genominlaajuisella GWAS-analyysillä löydettiin kausaalinen yhteys Alzheimerin taudin ja *Blautia*-bakteerisuvun välillä. *Blautia*-riippuvainen arginiinimetabolia tuottaa hermovälittäjäaine gamma-aminovoihappoa eli GABA:a, joka on yhteydessä alentuneeseen AT-riskiin (76). GABA kykenee muokkaamaan neurologisia toimintoja ja kognitiota (77).

Myös *Akkermansia muciniphila* (Akk) ja Alzheimerin taudin välistä yhteyttä on tutkittu AT-hiirimallissa. *Akkermansia muciniphila* on ainoa *Verrucomicrobia*-pääjakson edustaja, jota löytyy ihmisen suolistosta. Kun hiirille annettiin suun kautta Akk-lajia, se vähensi merkittävästi seerumin diaminioksidaasipitoisuuksia ja paastoglukoosiarvoja sekä vähensi aivokuoren beta-amyloidikertymiä



parantaen hiirten kognitiivisia kykyjä. Lisäksi se paransi suoliston epiteelin eheyttä, mikä ehkäisee esimerkiksi haitallisten lipopolysakkaridien ja muiden proinflammatoristen tekijöiden pääsyä verenkiertoon. Akkermansia muciniphila paransi hiirten rasva-arvoja ja lievitti hyperlipidemiaa ja maksan rasvoittumista. Akk-hiirillä beta-amyloidi 40 ja 42 -pitoisuudet olivat laskeneet hippokampusuksessa ja aivokuorella. (78)

## 7.2 TMAO-bakteerimetaboliitin pitoisuuksien laskeminen

Liha- ja rasvapitoisen ruokavalion seurauksena suolistossa on absorboimatonta karnitiinia, joka metaboloidaan välivaiheen kautta bakteereissa TMAO:ksi eli trimetyylamiini-N-oksidi (79). TMAO:ta tuottaa tietty flaviinimono-oksigenaasi-entsyymiperhe (FMO), jota on havaittu eniten Bacteroidetes-pääjakson bakteereilla, mutta myös jotkin Firmicutes- ja Proteobacteria-pääjaksojen edustajat tuottavat niitä. TMAO:n on havaittu edistävän Alzheimerin taudin kehittymistä (80).

Vogt ym. tutki kuinka terveiden, MCI-, ja AT-potilaiden selkäydinnesteen TMAO-pitoisuudet erosivat toisistaan. Tutkimuksessa havaittiin pitoisuuksien korreloivan muiden Alzheimerin taudille tyyppisten biomarkkereiden kanssa ja että MCI- ja AT-ryhmissä pitoisuudet olivat korkeammat. Yhteys oli tilastollisesti merkittävä AT-ryhmässä. Biomarkkereista TMAO korreloi lähinnä tau-patologian biomarkkereiden kanssa, kuten p-tau:n ja p-tau/AB42-suhdeluvun sekä aksonivaurioon viittaavien proteiinien kanssa. Tämä voi viitata siihen, että TMAO aiheuttaisi mahdollisesti vauriota jo valmiiksi heikentyneissä neuroneissa, erityisesti aksoneissa, ja sitä kautta edistäisi hermoston rappeumaa. (81)

Probiotit sen sijaan estävät TMAO-synteesiä ja Wang työryhmineen selvitti transgeenisillä hiirillä, kuinka probiotit ja memantiini vaikuttavat Alzheimerin tautiin. Probioottina käytettiin *Lactobacillus plantarum*-lajia. Alentunut *Lb. plantarum* korreloi kognitiivisen heikentymän kanssa. Kun 12 viikon ajan hiirille annettiin memantiinia ja probioottia, kognitiiviset oireet lieventyivät, beta-amyloiditasot laskivat ja hoito suojasi neuroonaalista eheyttä ja neuroplastisuutta. Myös TMAO-synteesi ja neuroinflammaatio vähenivät. (80)

Tutkimuksissa verrattiin myös sitä, ovatko memantiini ja probiootti tehokkaampia sellaisenaan vai yhdessä käytettynä. Memantiini yksin tai probioottiin yhdistettynä paransi koe-eläinten lyhytaikaista muistia. Yhdistelmähoito oli vaihtoehtoista tehokkain. Immunofluoresenssivärväyksellä havaittiin myös, että hoidetuilla hiirillä hippokampuksen beta-amyloidiplakit olivat vähentyneet. Kontrolliryhmään verrattuna hoidetuilla hiirillä havaittiin elektroenkefalografialla ps-amplitudin nousu, joka viittaa kiihtyneeseen neuronaaliseen aktiivisuuteen hippokampuksessa. (80)

Samassa tutkimuksessa selvitettiin myös *Lb. plantarumin* vaikutusta hippokampuksen neuroneihin ja niiden plastisuuteen tutkimalla dendriittien tiheyttä ja Nisslin kappaleita. Nissl-värväyksellä havaittiin, että AT-hiirillä niitä oli vähemmän ja tähän voitiin osittain vaikuttaa *Lb. plantarumin* ja memantiinin yhdistelmähoitolla. Yhdistelmähoito auttoi myös sairailta hiirillä havaittuun dendriittitiheyden laskuun hippokampuksessa. Yhdistelmähoito lisäsi myös synapsiproteiinien määrää, mutta *Lb. plantarumin* vaikutus siihen oli pieni. Kun memantiinin yhdisti *Lb. plantarumiin*, probiootti lähinnä suojeli neuroneita. *Lb. plantarum*, sekä yksin ja yhdistettynä memantiiniin, alensi TMAO-pitoisuuksia, plasman klusteriinia sekä hippokampuksen tulehdusvälittäjäaineita. Transgeenisillä hiirillä plasman klusteriinipitoisuus oli korkeampi, millä on yhteys beta-amyloidiplakkien muodostukseen. Tulokset voisivat viitata *Lb. plantarumin* rooliin klusteriinitasojen laskijana ja siten neuroinflammaation lieventäjänä. (80)

### 7.3 Sairauden lievittäminen ruokavaliolla

Nagpal ym. selvitti ruokavaliointervention vaikutusta lievää kognitiivista sairastavien henkilöiden ja terveiden verrokkien välillä. Ruokavaliolla oli muokattu välimerellinen ja ketogeeninen ruokavaliota (MMKD) ja sen verrokkiruokavaliolla oli American Heart Association-järjestön (AHA) suositusruokavaliota. Perustasolla ryhmien välillä ei ollut eroavaisuuksia, mutta bakteerien lukusuhteet vaihtelivat. MMKD-ruokavaliota noudattavilla havaittiin enemmän Akkermansia-suvun bakteereja ja toisaalta havaittiin myös, että AHA-dieettiä noudattavilla Bifidobacterium-suvun pitoisuudet olivat laskeneet. MCI-potilailla havaittiin hieman korkeammat määrät Firmicutes-pääjaksoa ja vähemmän Bacteroides-pääjaksoa. Tällainen ilmiö on yhteydessä suoliston dysbioosiin ja heikentyneeseen

seen terveydentilaan. Se myös tukisi väitettä, että jo MCI-potilailla suolistomikrobisto olisi epätaipainossa. Lisäksi MCI-potilailla havaittiin merkittävästi enemmän beta-amyloidisuhteen kanssa positiivisesti korreloivaa Proteobacteria-pääjaksoa, mutta terveillä potilailla vastaava korrelaatio oli negatiivinen (82). Proteobacteria-pääjakssoon kuuluu paljon erilaisia patogeenejä, joiden soluseinässä on tulehdusta edistäviä lipopolysakkarideja, jotka aiheuttavat systeemistä tulehdusta ja voivat kiihdyttää AT:n etenemistä (83). Sukutasolla MCI-potilailla vähentyneitä bakteerisukuja olivat esimerkiksi Dialister, kun taas Pascolarctobacterium- ja Coprococcus-sukua oli enemmän MCI-potilailla tervesiin verrattuna (82).

Tutkimuksessa havaittiin myös, että korkeamman aivojen beta-amyloidipitoisuuden kanssa negatiivisesti korreloivia tekijöitä olivat lyhytketjuiset rasvahapot propionaatti ja butyraatti ja MCI-potilailla voitiin havaita hieman laskua propionaatti- ja asetaattipitoisuuksissa. Nämä lyhytketjuiset rasvahapot voisivat olla potentiaalisia biomarkkereita. Tutkimuksen rajoitteena oli lyhyt seuranta-aika, minkä vuoksi ruokavalion vaikutus ei ollut kovin voimakas. Se kuitenkin vaikutti bakteerilukusuhteisiin pääjakso- ja sukutasolla. (82)

Myös Soininen työryhmineen tutki ravitsemusintervention vaikutuksia lievään kognitiiviseen heikentymään ja lievään Alzheimerin tautiin. Tutkimuksessa käytetty kliininen ravintovalmiste sisälsi tyydyttymättömiä rasvahappoja, fosfolipidejä, vitamiineja ja hivenaineita. Interventio hidasti AT:n etenemistä ja sille tyypillisiä muutoksia, kuten kognition heikentymää ja aivojen, etenkin hippokampuksen atrofiaa. Pitkittäistutkimus oli kaksoissokkoutettu ja siinä oli poissuljettu lääkkeelliset hoidot. Kolmen vuoden interventiosta oli merkittävää hyötyä ja kliinistä sovellettavuutta puolsi muun muassa ravintolisävalmisteen turvallisuus. (84)

## 8 Pohdinta

Tutkimus neurologisten sairauksien ja suoliston mikrobikoostumuksen välisestä yhteydestä on vasta aluillaan eikä aiemmista tutkimuksista voida vielä vetää merkittäviä johtopäätöksiä. Tämän asian tutkimisen haasteena on esimerkiksi se, että suolistomikrobistoon vaikuttavat monet tekijät, kuten ruokavalio ja fyysinen aktiivisuus. Useimmat aiemmista tutkimuksista ovat poikittaistutkimuksia, kun asian tarkemmaksi selvittämiseksi tarvittaisiin pitkäkestoisia satunnaistettuja pitkitäistutkimuksia (23). Tutkimusasetelmissa verrataan useammin suolistomikrobistoa terveen ja sairastuneen välillä, vaikka olisi tärkeämpää verrata terveitä, MCI-vaiheen henkilöitä ja Alzheimerin tautia sairastavia potilaita keskenään, jotta saataisiin tarkempaa tietoa siitä, milloin suolistomikrobisto alkaa muuttua ja kuinka se muuttuu sairauden edetessä ja voidaanko sen perusteella mahdollisesti vetää johtopäätöksiä tai jopa mahdollisesti tehdä diagnoosia alkavasta Alzheimerin taudista.

Edellä mainitun kaltaiset eroavaisuudet tutkimusasetelmissa tuottavat erilaisia tilastollisesti merkittäviä tuloksia, mikä voitiin havaita myös tässä kirjallisuuskatsauksessa. Erityisesti Bacteroidetes-pääjakson osalta voitiin havaita hieman ristiriitaisia tutkimustuloksia (Taulukko 2). Suurimmassa osassa tutkimuksista Alzheimerin tautia sairastavilla tutkittavilla kyseisen pääjakson suhteellinen määrä oli laskenut, kun taas Vogt kumppaneineen oli havainnut päinvastaista. Heidän mukaansa Bacteroidetes-pääjaksoa oli enemmän AT-ryhmässä terveisiin verrattuna (18). Ristiriitaa selittänee se, mihin muutoksia verrataan eli haetaanko muutoksia suhteessa terveisiin potilaisiin vai haetaanko muutoksia terveiden, lievän kognitiivisen heikentymän ja AT:n välillä. Lisäksi AT-vaiheessa saattaa olla mahdollista, että suolistomikrobiston monimuotoisuuden heiketessä pääjakson suhteellinen määrä kasvaa muiden pääjaksojen edustajien vähetessä. Liu ym. tutkimuksessaan sen sijaan havaitsi, että Bacteroidetes-pääjakson edustajien määrä nousee MCI-vaiheessa, mutta ei enää suhteellisesti kasva taudin edetessä. Tämä voi selittää osaltaan, miksei Bacteroidetes-pääjakson nousua ole useimmissa tutkimuksissa yhdenmukaisesti havaittu. Tutkimusryhmän mukaan Bacteroidetes-pääjakson nousu on tyypillinen muutos MCI-vaiheessa ja lievässä Alzheimerin taudissa ennen varsinaista dementiavaihetta (65).

Muita tutkimusasetelmaan liittyviä haasteita ovat esimerkiksi potilasaineiston valinnan vinouma, aineiston keräämiseen tai tulkitsemiseen liittyvät tekijät, tilastolliset menetelmät tai muut sekoittavat tekijät, kuten elintavat ja lääkitykset. Tutkimusten sovellettavuus edellyttäisi kausaliiteetin selvittämistä, mutta useimmissa tutkimuksissa tarkastellaan vain muuttujien välistä korrelaatiota. Olisi myös tarvetta interventiotutkimuksille, joissa hyödynnettäisiin probiootteja, prebiootteja ja mahdollisesti ulosteensiirtoja. Niitä tutkimalla voitaisiin saada arvokasta tietoa, jonka pohjalta voidaan kehittää uusia Alzheimerin taudin hoitomuotoja. Lisäksi näkökulmaa olisi hyvä laajentaa bakteriomista esimerkiksi virusten ja bakteriofagien suuntaan, jotta tiedettäisiin kuinka muutkin mikrobit kuin bakteerit vaikuttavat aivojen toimintaan. (23)

Eryisesti varhaisen vaiheen AT:n biomarkkereiden löytäminen ja niiden pohjalta diagnostiikan kehittäminen olisi yhteiskunnallisesti erittäin tärkeää, jotta mahdollisimman moni tautiriskissä oleva löydettäisiin jo varhain ja hoito olisi vaikuttavaa. Tutkimus suolistomikrobiston roolista Alzheimerin taudissa on vielä aluillaan ja sitä tulisi ehdottomasti jatkaa monesta eri näkökulmasta, jotta voitaisiin tulevaisuudessa ymmärtää paremmin suoliston monimuotoisten mikrobien merkitys neurologisten sairauksien kehittymisessä ja toisaalta myös hyvän terveydentilan ylläpidossa.

## Lähteet

- 1 Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in body. *PLoS Biol.* 2016;14:8
- 2 Cryan J F, O’Riordan K J, Cowan C S M, ym. The microbiota-gut-brain axis. *Physiol. Rev.* 2019;99(4):1877-2013)
- 3 Tremlett H, Bauer K C, Appel-Cresswell S, ym. The gut microbiome in human neurological disease: a review. *Ann Neurol* 2017 Mar;81(3):369-382
- 4 Jandhyala S M, Talukdar R, Subramanyam C, ym. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol* 2015 Aug 7;21(29):8787-803
- 5 Underwood M A, German J B, Lebrilla C B, ym. *Bifidobacterium longum* subspecies *infantis*: champion colonizer of the infant gut . *Pediatr Res* 2015 Jan;77(1-2):229-35.
- 6 Wang Z, Xiao G, Yao Y, ym. The role of bifidobacteria in gut barrier after thermal injury in rats. *J Trauma* 2006 Sep;61(3):650-7.
- 7 Romond M-B, Colavizza M, Mullié C, ym. Does the intestinal bifidobacterial colonization affect bacterial translocation. *Anaerobe* 2008 Feb;14(1):43-8
- 8 Perez-Munoz M E, Arrieta M-C, Ramer-Tait A E, ym. A critical assesment of the "sterile womb" and "in utero -colonisation" hypotheses: implications for research on the pioneer infant microbiome. *Microbiome* 2017 Apr 28;5(1):48
- 9 Gilbert J A, Blaser M J, Caporaso J G, ym. Current understanding of the human microbiome. *Nat Med* 2018 Apr 10;24(4):392-400.
- 10 Zhao Y, Dua P, Lukiw W J. Microbial sources of amyloid and relevance to amyloidogenesis and AD. *J Alzheimers Dis Parkinsonism* 2015 Mar;5(1):177.
- 11 Qi Y, Goel R, Kim S, ym. Intestinal Permeability Biomarker Zonulin is elevated in healthy aging. *J Am Med Dir Assoc.* 2017 Sep 1;18(9):810.e1-810.e4.
- 12 Claesson M J, Jeffery I B, Conde S. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature* 2020 Aug;488(7410):178-84.
- 13 Bartosch S, Fite A, Macfarlane G T, ym. Characterization of bacterial communities in feces from healthy elderly volunteers and hospitalized elderly patients by using real-time PCR

- and effects of antibiotic treatment on the fecal microbiota. *Appl Environ Microbiol* 2004 Jun;70(6):3575-81
- 14 Monda V, Villano I, Messina A, ym. Exercise modifies the gut microbiota with positive health effects. *Oxid Med Cell Longev* 2017;2017:3831972
  - 15 Fava F, Gitau R, Griffin B A, ym. The type and quantity of dietary fat and carbohydrate alter faecal microbiome and short-chain fatty acid excretion in a metabolic syndrome 'at-risk' population. *Int J Obes (Lond)* 2013 Feb;37(2):216-23
  - 16 Galley J D, Nelson M C, Yu Z, ym. Exposure to a social stressor disrupts the community structure of the colonic mucosa-associated microbiota. *BMC Microbiol* 2014 Jul 15;14:189.
  - 17 Dodiya H B, Forsyth C B, Voigt R M, ym. Chronic stress-induced gut dysfunction exacerbates Parkinson's disease phenotype and pathology in a rotenone-induced mouse model of Parkinson's disease. *Neurobiol Dis* 2020 Feb;135:104352
  - 18 Vogt N M, Kerby R L, Dill-McFarland K A, ym. Gut microbiome alterations in Alzheimer's disease. *Sci Rep* 2017 Oct 19;7(1):13537
  - 19 Collins S M, Bercik P. Gut microbiota: intestinal bacteria influence brain activity in healthy humans. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013 Jun;10(6):326-7.
  - 20 Luczynski P, Whelan S O, O'Sullivan C, ym. Adult microbiota-deficient mice have distinct dendritic morphological changes: differential effects in the amygdala and hippocampus. *Eur J Neurosci* 2016 Nov;44(9):2654-2666.
  - 21 Grenham S, Clarke G, Cryan J F, ym. Brain-gut-microbe communication in health and disease. *Front Physiol* 2011 Dec 7;2:94.
  - 22 Byrne C S, Chambers E S, Morrison D J, ym. The role of short chain fatty acids in appetite regulation and energy homeostasis. *Int J Obes (Lond)* 2015 Sep;39(9):1331-8
  - 23 Cryan J F, O'Riordan K J, Sandhu K, Peterson V, Dinan T G. The gut microbiome in neurological disorders. *Lancet Neurol* 2020 Feb;19(2):179-194
  - 24 Lyte M. Microbial endocrinology: host-microbial neuroendocrine interactions influencing brain and behavior. *Gut Microbes* May-Jun 2014;5(3):381-9.
  - 25 Clarke G, Sandhu K V, Griffin B T, ym. Gut reactions: breaking down xenobiotic-microbiome interactions. *Pharmacol Rev* 2019 Apr;71(2):198-224.

- 26 Ha C W Y, Lam Y Y, Holmes A J. Mechanistic links between gut microbial community dynamics, microbial functions and metabolic health. *World J Gastroenterol* 2014 Nov 28;20(44):16498-517.
- 27 Levy M, Kolodziejczyk A A, Thaïss C A, Elinav E. Dysbiosis and the immune system. *Nat Rev Immunol* 2017 Apr;17(4):219-232.
- 28 Jang H-M, Lee H-J, Jang S-E, ym. Evidence for interplay among antibacterial-induced gut microbiota disturbance, neuro-inflammation, and anxiety in mice. *Mucosal Immunol* 2018 Sep;11(5):1386-1397.
- 29 Cani P D, Amar J, Iglesias M A, ym. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes* 2007 Jul;56(7):1761-72.
- 30 Asti A, Gioglio L. Can a bacterial endotoxin be a key factor in the kinetics of amyloid fibril formation. *J Alzheimers Dis* 2014;39(1):169-79.
- 31 Zhao Y, Jaber V, Lukiw W J. Secretory products of the human GI tract microbiome and their potential impact on alzheimers disease: detection of lipopolysaccharide in AD hippocampus. *Front Cell Infect Microbiol* 2017 Jul 11;7:318.
- 32 Peng L, Li Z-R, Green R S, ym. Butyrate enhances the intestinal barrier by facilitating tight junction assembly via activation of AMP-activated protein kinase in Caco-2 cell monolayers. *J Nutr* 2009 Sep;139(9):1619-25
- 33 Deelchand D K, Shestov A A, Koski D M, ym. Acetate transport and utilization in rat brain. *J Neurochem* 2009 May;109:46-54.
- 34 Frost G, Sleeth M L, Sahuri-Arisoylu M, ym. The short-chain fatty acid acetate reduces appetite via a central homeostatic mechanism. *Nat Commun* 2014 Apr 29;5:3611
- 35 Erny D, de Angelis A L H, Jaitin D, ym. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Nat Neurosci* 2015 Jul;18(7):965-77
- 36 Rivièrè A, Selak M, Lantin D, ym. Bifidobacteria and butyrate-producing colon bacteria: importance and strategies for their stimulation in the human gut. *Front Microbiol* 2016 Jun 28;7:979.
- 37 Walsh M E, Bhattacharya A, Sataranatarajan K, ym. The histone deacetylase inhibitor butyrate improves metabolism and reduces muscle atrophy during aging. *Aging Cell* 2015 Dec;14(6):957-70.



- 38 Hoban A E, Stilling R M, Ryan F J, ym. Regulation of prefrontal cortex myelination by the microbiota. *Transl Psychiatry* 2016 Apr 5;6(4):e774
- 39 Cekanaviciute E, Yoo B B, Runia T F, ym. Gut bacteria from multiple sclerosis patients modulate human T cells and exacerbate symptoms in mouse models. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2017 Oct 3;114(40):10713-10718
- 40 Braniste V, Al-Asmakh M, Kowal C, ym. The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice. *Sci Transl Med* 2014 Nov 19;6(263):263ra158
- 41 Libbey J E, Sanchez J M, Doty D J, ym. Variations in diet cause alterations in microbiota and metabolites that follow changes in disease severity in multiple sclerosis model. *Benef Microbes* 2018 Apr 25;9(3):495-513
- 42 Braak H, de Vos R A I, Bohl J, ym. Gastric alpha-synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Auerbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology. *Neurosci Lett* 2006 Mar 20;396(1):67-72.
- 43 Goedert M, Masuda-Suzukake M, Falcon M. Like prions: the propagation of aggregated tau and alpha synuclein in neurons. *Brain* 2017 Feb;140(2):266-278.
- 44 Recasens A, Ulusoy A, Kahle P J, ym. In vivo -models of alphasynuclein transmission and propagation. *Cell Tissue Res* 2018 Jul;373(1):183-193.
- 45 Holmqvist S, Chutna O, Bousset L, ym. Direct evidence of Parkinson pathology spread from the gastrointestinal tract to the brain of rats. *Acta Neuropathol* 2014 Dec;128(6):805-20.
- 46 Sampson T R, Debelius J W, Thron T, ym. Gut microbiota regulate motor deficits and neuroinflammation in a model of Parkinson's disease. *Cell* 2016 Dec 1;167(6):1469-1480.e12
- 47 Dinan T G, Cryan J F. Gut feelings on Parkinson's and depression. *Cerebrum* 2017 Mar 1;2017:cer-04-17. eCollection Mar-Apr 2017
- 48 Unger M M, Spiegel J, Dillmann K-U, ym. Short chain fatty acids and gut micro-biota differ between patients with Parkinson's disease and age-matched controls. *Parkinsonism Relat Disord* 2016 Nov;32:66-72.
- 49 Selkoe D J, Hardy J: The amyloid hypothesis of alzheimer's disease at 25 years. *EMBO Mol Med* 2016 Jun 1;8(6):595-608
- 50 Erkinjuntti T, Remes A, Rinne J, ym. *Muistisairaudet*. Helsinki: Duodecim. 2015. [In Finnish]

- 51 Hallikainen M, Krüger J. Lääkäriin käsikirja: Alzheimerin tauti. Duodecim-Terveysportti. Saatavilla osoitteessa: [www.terveysportti.fi/apps/dtk/ltk/article/ykt00883/search/alzheimerin%20tauti](http://www.terveysportti.fi/apps/dtk/ltk/article/ykt00883/search/alzheimerin%20tauti) [in Finnish] Päivitetty 10.2.2022
- 52 Wang X, Sun G, Feng T, ym. Sodium oligomannate therapeutically remodels gut microbiota and suppresses gut bacterial amino acid-shaped neuroinflammation to inhibit AD progression. *Cell Res* 2019 Oct;29(10):787-803
- 53 Campos-Peña V, Toral-Rios D, Becerril-Pérez F, ym. Metabolic syndrome as a risk factor for Alzheimer's disease: is abeta a crucial factor in both pathologies? *Antioxid Redox Signal* 2017 Apr 1;26(10):542-560.
- 54 Zhuang Z-Q, Shen L-L, Li W-W, ym. Gut microbiota is altered in patients with alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2018;63(4):1337-1346
- 55 Cattaneo A, Cattane N, Galluzzi S, ym. Association of brain amyloidosis with pro-inflammatory gut bacterial taxa and peripheral inflammation markers in cognitively impaired elderly. *Neurobiol Aging* 2017 Jan;49:60-68
- 56 Pryde S E, Duncan S H, Hold G L, ym. The microbiology of butyrate formation in the human colon. *FEMS Microbiol Lett* 2002 Dec 17;217(2):133-9
- 57 Saji N, Murotani K, Hisada T, ym. The relationship between the gut microbiome and mild cognitive impairment in patients without dementia: a cross-sectional study conducted in Japan. *Sci Rep* 2019 Dec 18;9(1):19227
- 58 Shen L, Liu L, Ji H-F. Alzheimer's disease histological and behavioral manifestations in transgenic mice correlate with specific gut microbiome state. *J Alzheimers Dis* 2017;56(1):385-390
- 59 Brandscheid C, Schuck F, Reinhardt S, ym. Altered gut microbiome composition and tryptic activity of the 5xFAD Alzheimer's mouse model. *J Alzheimers Dis* 2017;56(2):775-788
- 60 Li B, He Y, Ma J, ym. Mild cognitive impairment has similar alterations as Alzheimers disease in gut microbiota. *Alzheimers Dement* 2019 Oct;15(10):1357-1366.
- 61 Guo M, Peng J, Huang X, ym. Gut microbiome features of chinese patients newly diagnosed with Alzheimer's disease or mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis* 2021;80(1):299-310
- 62 Li Z, Zhu H, Guo Y, ym. Gut microbiota regulate cognitive deficits and amyloid deposition in a model of Alzheimer's disease. *J Neurochem* 2020 Nov;155(4):448-461

- 63 Kim M-S, Kim Y, Choi H, *ym*. Transfer of a healthy microbiota reduces amyloid and tau pathology in an Alzheimer's disease animal model. *Gut* 2020 Feb;69(2):283-294.
- 64 Wu Li, Han Y, Zhen Z, *ym*. Altered gut microbial metabolites in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: signals in host-microbe interplay. *Nutrients* 2021 Jan 14;13(1):228.
- 65 Liu P, Wu L, Peng G, *ym*. Altered microbiomes distinguish Alzheimer's disease from amnesic mild cognitive impairment and health in Chinese cohort. *Brain Behav Immun* 2019 Aug;80:633-643
- 66 Chyan Y J, Poeggeler B, Omar R A, *ym*. Potent neuroprotective properties against the Alzheimer beta-amyloid by an endogenous melatonin-related indole structure, indoli-3-propionic acid. *J Biol Chem* 1999 Jul 30;274(31):21937-42
- 67 Tran T T T, Corsini S, Kellingray L, *ym*. APOE genotype influences the gut microbiome structure and function in humans and mice: relevance for Alzheimer's disease pathophysiology. *FASEB J* 2019 Jul;33(7):8221-8231
- 68 Haran J P, Bhattarai S K, Foley S E, *ym*. Alzheimer's disease microbiome is associated with dysregulation of the anti-inflammatory P-Glycoprotein pathway. *mBio* 2019 May 7;10(3):e00632-19.
- 69 Friedland R P, Chapman M R. The role of microbial amyloid in neurodegeneration. *PLoS Pathog* 2017 Dec 21;13(12):e1006654.
- 70 Szabady R L, Louissant C, Lubben A, *ym*. Intestinal P-glycoprotein exports endocannabinoids to prevent inflammation and maintain homeostasis. *Clin Invest* 2018 Aug 31;128(9):4044-4056
- 71 Ramírez-Pérez O, Cruz-Ramón V, Chinchilla-López P, *ym*. The Role of gut microbiota in Bile Acid Metabolism. *Ann Hepatol* 2017 Nov;16(Suppl. 1: s3-105.):s15-s20
- 72 MahmoudianDehkordi S, Arnold M, Nho K, *ym*. Altered bile acid profile associates with cognitive impairment in Alzheimer's disease – An emergin role for gut microbiome. *Alzheimers Dement* 2019 Jan;15(1):76-92
- 73 Quinn M, McMillin M, Galindo C, *ym*. Bile acids permeabilize the blood brain barrier after bile duct ligation in rats via Rac1-dependent mechanisms. *Dig Liver Dis* 2014 46;527-534

- 74 Nho K, Kueider-Paisley A, MahmoudianDehkordi S, ym. Altered bile acid profile in mild cognitive impairment and AD: Relationship to neuroimaging and CSF biomarkers. *Alzheimers Dement* 2019 Feb;15(2):232-244.
- 75 Lee H-J, Lee K-E, Kim J-K, ym. Suppression of gut dysbiosis by *Bifidobacterium longum* alleviates cognitive decline in 5XFAD transgenic and aged mice. *Sci Rep* 2019 Aug 14;9(1):11814.
- 76 Zhuang Z, Yang R, Wang W, ym. Associations between gut microbiota and Alzheimer's disease, major depressive disorder and schizophrenia. *J Neuroinflammation* 2020 Oct 2;17(1):288.
- 77 de JR De-Paula V, Forlenza A S, Forlenza O V. Relevance of gutmicrobiota in cognition, behaviour and Alzheimer's disease. *Pharmacol Res* 2018 Oct;136:29-34
- 78 Zihao O, Deng L, Lu Z, ym. Protective effects of *Akkermansia muciniphila* on cognitive deficits and amyloid pathology in a mouse model of Alzheimer's disease. *Nutr Diabetes* 2020 Apr 22;10(1):12.
- 79 Koeth R A, Wang Z, Levison B S, ym. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat Med* 2013 May;19(5):576-85.
- 80 Wang Q-J, Shen Y-E, Wang X, ym. Concomitant memantine and *Lactobacillus plantarum* treatment attenuates cognitive impairments in APP/PS1 mice. *Aging (Albany NY)* 2020 Jan 6;12(1):628-649
- 81 Vogt N M, Romano K A, Darst B F, ym. The gut microbiota-derived metabolite trimethylamine N-oxide is elevated in Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther* 2018 Dec 22;10(1):124.
- 82 Nagpal R, Neth B J, Wang S, ym. Modified Mediterranean-ketogenic diet modulates gut microbiome and short-chain fatty acids in association with Alzheimer's disease markers in subjects with mild cognitive impairment. *EBioMedicine* 2019 Sep;47:529-542
- 83 Kitazawa M, Oddo S, Yamasaki T R, ym. Lipopolysaccharide-induced inflammation exacerbates tau pathology by a cyclin dependent kinase 5-mediated pathway in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *J Neurosci* 2005 Sep 28;25(39):8843-53
- 84 Soininen H, Solomon A, Visser P J, ym. 36 month LiPiDiet multinutrient clinical trial in prodromal Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2021 Jan;17(1):29-40.