



UNIwersYTET MEDYczNY
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

ROZPRAWA DOKTORSKA

Justyna Korbecka

**Wpływ modyfikacji mikrobioty jelitowej na obraz kliniczny
choroby Parkinsona**

Promotorzy:

prof. dr hab. Agata Mulak

dr hab. n. med. Sławomir Budrewicz, profesor UMW

Katedra i Klinika Neurologii

Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Kierownik: dr hab. n. med. Sławomir Budrewicz, profesor UMW

Wrocław 2023

Składam serdeczne podziękowania

Pani Promotor prof. dr hab. Agacie Mulak

i

Panu Promotorowi dr hab. n. med. Sławomirowi Budrewiczowi, prof. UMW
za naukową inspirację oraz wszelkie wskazówki udzielone mi podczas powstawania
rozprawy doktorskiej.

Serdecznie dziękuję

Pani dr n. med. Marii Jasińskiej i Pani dr n. farm. Helenie Moreira

za nieocenioną pomoc w przeprowadzeniu badań laboratoryjnych,
a także za wsparcie i życzliwość.

Wyrazy wdzięczności kieruję do

Pani mgr Ireny Knabel-Krzyszowskiej i Pani mgr Mirosławy Gachowskiej

za ogromną pomoc w pozyskaniu leku i placebo, koniecznych do przeprowadzenia
niniejszego badania, a także za poświęcony czas i dobre słowo.

Dziękuję wszystkim **Pacjentom**, którzy wyrazili chęć udziału w niniejszym badaniu,
umożliwiając pogłębienie aktualnej wiedzy w poszukiwaniu nowych
możliwości terapeutycznych w chorobie Parkinsona.

Z całego serca dziękuję moim **Rodzicom, Mężowi i Braciom** za nieustające wsparcie,
wiarę i motywację do dalszego rozwoju i podejmowania kolejnych wyzwań.

Pracę dedykuję Moim Najbliższym.

Niniejsza praca uzyskała finansowanie w ramach Projektu dla Młodych Naukowców prowadzonego przez Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o numerze: STM.C220.20.120.

SPIS TREŚCI

Wykaz stosowanych skrótów i symboli.....	7
1 Wstęp.....	11
1.1 Choroba Parkinsona.....	11
1.1.1 Definicja i rys historyczny	11
1.1.2 Epidemiologia	13
1.1.3 Etiopatogeneza	14
1.1.4 Neuropatologia	18
1.1.5 Kryteria rozpoznania choroby Parkinsona	20
1.1.6 Kryteria rozpoznania prodromalnej choroby Parkinsona.....	24
1.1.7 Obraz kliniczny - objawy ruchowe	26
1.1.8 Obraz kliniczny - objawy pozaruchowe.....	28
1.1.8.1 Zaburzenia ze strony układu pokarmowego	32
1.1.9 Leczenie	34
1.2 Rola mikrobioty jelitowej w patogenezie choroby Parkinsona	40
1.2.1 Oś mózg – jelito – mikrobiota.....	40
1.2.2 Zaburzenie ciągłości bariery jelitowej i stan zapalny w zakresie jelita	44
1.2.2.1 Kalprotektyna jako marker stanu zapalnego jelit.....	46
1.2.3 Neurozapalenie.....	46
1.2.4 Mikrobiota jelitowa w chorobie Parkinsona	48
1.2.4.1 Zespół rozrostu bakteryjnego jelita cienkiego	49
1.2.5 Metody modyfikacji mikrobioty jelitowej w chorobie Parkinsona.....	50
2 Założenia i cele pracy.....	54
3 Materiał i metody	57
3.1 Badana populacja.....	57
3.2 Zastosowane skale kliniczne i kwestionariusze.....	58

3.3	Wodorowy test oddechowy z laktulozą.....	61
3.4	Kwalifikacja pacjentów z SIBO do grupy badanej i kontrolnej.....	62
3.5	Ocena stężenia kalprotektyny w kale	62
3.6	Ocena stężenia cytokin w surowicy krwi	64
3.7	Ocena podstawowych parametrów laboratoryjnych w badaniu krwi żyłnej	66
3.8	Lek i placebo	66
3.9	Analiza statystyczna	67
4	Wyniki	69
4.1	Zbiorcza kliniczna charakterystyka badanej grupy chorych	69
4.2	Kliniczna charakterystyka pacjentów ze współistniejącym SIBO	81
4.3	Porównanie pacjentów z SIBO i pacjentów bez SIBO.....	84
4.4	Porównanie między pacjentami leczonymi rifaksyminą a pacjentami, którzy otrzymali placebo – wizyta pierwsza (W1)	88
4.5	Porównanie między pacjentami leczonymi rifaksyminą a pacjentami, którzy otrzymali placebo – wizyta druga (W2)	93
4.6	Porównanie poszczególnych parametrów na pierwszej i drugiej wizycie u pacjentów leczonych rifaksyminą.....	101
4.7	Porównanie poszczególnych parametrów na pierwszej i drugiej wizycie u pacjentów, którzy otrzymali placebo	107
4.8	Analiza korelacji stężenia kalprotektyny w kale i nasilenia poszczególnych objawów.....	112
4.9	Analiza korelacji stężenia cytokin w surowicy krwi i nasilenia objawów klinicznych	116
4.10	Ocena czasu utrzymywania się subiektywnego dobrego efektu zastosowanej terapii	135
5	Dyskusja	138
5.1	Zbiorcza charakterystyka kliniczna badanej populacji.....	139

5.2	Kliniczna charakterystyka populacji ze współistniejącym SIBO i porównanie z populacją bez współistniejącego SIBO.....	145
5.3	Porównanie grupy pacjentów leczonych rifaksyminą i grupy pacjentów otrzymujących placebo – wizyta pierwsza.....	152
5.4	Porównanie grupy pacjentów leczonych rifaksyminą i grupy pacjentów otrzymujących placebo – wizyta druga.....	154
5.5	Porównanie poszczególnych parametrów między wizytą pierwszą a wizytą drugą dla grupy otrzymującej rifaksyminę.....	160
5.6	Porównanie poszczególnych parametrów między wizytą pierwszą a wizytą drugą dla grupy otrzymującej placebo	162
5.7	Analiza korelacji stężenia kalprotektyny w kale i nasilenia poszczególnych objawów	163
5.8	Analiza korelacji stężenia cytokin w surowicy krwi i nasilenia poszczególnych objawów	164
5.9	Ocena czasu utrzymywania się subiektywnego dobrego efektu zastosowanej terapii..	166
6	Wnioski.....	169
7	Streszczenie w języku polskim	170
8	Streszczenie w języku angielskim (Summary).....	173
9	Piśmiennictwo	175
10	Spis tabel i rycin	205
10.1	Spis tabel.....	205
10.2	Spis rycin	207
11	Załączniki.....	209
11.1	Załącznik 1 - Kwestionariusz.....	209
11.2	Załącznik 2 - Zgoda Komisji Bioetycznej	209

Wykaz stosowanych skrótów i symboli

- AADC** - ang. *aromatic L-amino-acid decarboxylase* - dekarboksylaza L-aminokwasów aromatycznych
- AMPs** - ang. *antimicrobial peptides* - peptydy przeciwdrobnoustrojowe
- BMI** - ang. *Body Mass Index* - wskaźnik masy ciała
- BSF** - ang. *Bristol Stool Form Scale* - Bristolska Skala Uformowania Stolca
- CI** - ang. *confidence intervals* – przedział ufności
- COMT** - ang. *catechol-O-methyltransferase* - katecholo-tleno-metylotransferaza
- CCL2** - ang. *C-C chemokine ligand 2* - ligand chemokiny 2
- CXCL8** – ang. *C-X-C motif chemokine 8* – chemokina 8 z grupy C-X-C
- CXCL10** – ang. *C-X-C motif chemokine 10* – chemokina 10 z grupy C-X-C
- DALYs** - ang. *disability-adjusted life years* - lata utracone z powodu niepełnosprawności
- DASH** – ang. *Dietary Approaches to Stop Hypertension* - podejście dietetyczne mające na celu zapobieganie i kontrolowanie nadciśnienia tętniczego krwi
- DBS** - ang. *deep brain stimulation* - głęboka stymulacja mózgu
- DHA** – ang. *docosahexaenoic acid* - kwas dokozaheksaenowy
- DJ-1** – ang. *protein deglycase 1* - deglikaza białkowa 1
- EDS** - ang. *excessive daytime sleepiness* - nadmierna senność w ciągu dnia
- ELISA** - ang. *enzyme-linked immunosorbent assay* – test immunoenzymatyczny
- ENS** - ang. *enteric nervous system* - jelitowy układ nerwowy
- FMT** - ang. *fecal microbiota transplantation* - przeszczepienie mikrobioty kałowej
- FODMAP** – ang. *fermentable oligo-, di-, monosaccharides and polyols* - fermentujące oligo-, di- i monosacharydy oraz poliole
- g** – ang. *g-force* - przyspieszenie siły odśrodkowej
- GABA** - ang. *gamma-aminobutyric acid* - kwas gamma-aminomasłowy
- GALT** - ang. *gut-associated lymphoid tissue* - trzewny układ immunologiczny
- GSRS** - ang. *Gastrointestinal Symptom Rating Scale* - skala oceniająca objawy żołądkowo-jelitowe
- HADS** - ang. *Hospital Anxiety and Depression Scale* - Szpitalna Skala Lęku i Depresji

HADS-M - ang. *Hospital Anxiety and Depression Scale — Modified Version* - zmodyfikowana wersja Szpitalnej Skali Lęku i Depresji

HIV - ang. *human immunodeficiency virus* - ludzki wirus niedoboru odporności

hsCRP - ang. *high-sensitivity C Reactive Protein* - białko C-reaktywne wysokoczułe

HY - ang. *Hoehn-Yahr Scale* - skala Hoehn-Yahra

Hz – ang. *hertz* – herc (jednostka częstotliwości, 1/sekundę)

IFN- γ – ang. *interferon γ* - interferon γ

IGF-1 – ang. *insulin-like growth factor-1* - insulinopodobny czynnik wzrostu 1

IL – ang. *interleukin* - interleukina

IMO - ang. *intestinal methanogen overgrowth* - zespół rozrostu metanogenów jelita cienkiego

IP-10 – ang. *interferon inducible protein 10* – białko indukowane przez interferon 10

IQR – ang. *interquartile range* - przedział międzykwartyłowy

LB - ang. *Lewy bodies* - ciała Lewy’ego

LN - ang. *Lewy neurites* - neuryty Lewy’ego

LPS – ang. *lipopolysaccharide* – lipopolisacharyd

LRRK2 – ang. *leucine-rich repeat kinase 2* - kinaza 2 związana z powtórzeniami bogatymi w leucynę

M – mol (jednostka liczności materii)

MAO-B - ang. *monoamine oxidase B* - monoaminooksydaza typu B

MCP-1 - ang. *monocyte chemoattractant protein-1* - białkowy chemoatraktant monocytów-1

MD – ang. *mean difference* - różnica średnich lub median

MDS-PD - ang. *Movement Disorder Society clinical diagnostic criteria for Parkinson’s Disease* – kryteria diagnostyczne w chorobie Parkinsona opracowane przez Międzynarodowe Towarzystwo Choroby Parkinsona i Zaburzeń Ruchowych

MDS-UPDRS - ang. *Movement Disorders Society - Unified Parkinson’s Disease Rating Scale* – ujednoliconą skalę oceny choroby Parkinsona opracowaną przez Międzynarodowe Towarzystwo Choroby Parkinsona i Zaburzeń Ruchowych

MIBG-SPECT – ang. *metaiodo- benzylguanidine single photon emission computed tomography* - badanie SPECT z zastosowaniem I-metajodobenzylguanidyny

MIND diet – ang. *Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay diet* - interwencja dietetyczna opóźniająca procesy neurozwyrodnieniowe oparta na diecie śródziemnomorskiej i DASH

MPTP – ang. *1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine* - 1-metylo-4-fenyl-1,2,3,6-tetrahydropirydyna

MRI - ang. *magnetic resonance imaging* - obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego

n – liczba badanych osób

NMDAR - ang. *N-methyl-D-aspartate receptor* - receptor N-metylo-D-asparaginianowy dla glutaminianu

OUN – ośrodkowy układ nerwowy

p – prawdopodobieństwo testowe

PRKN – ang. *parkin* - gen kodujący parkinę

PD - ang. *Parkinson's disease* - choroba Parkinsona

PDD - ang. *Parkinson's disease dementia* - otępienie w przebiegu choroby Parkinsona

PD-MCI - ang. *Parkinson's disease-mild cognitive impairment* - łagodne zaburzenia poznawcze w przebiegu choroby Parkinsona

PET – ang. *positron emission tomography* - pozytonowa tomografia emisyjna

PIGD - ang. *postural instability and gait disorder* - niestabilność postawy i zaburzenia chodu

PINK-1 – ang. *phosphatase and tensin homolog induced putative kinase 1* - kinaza 1 indukowana homologiem fosfatazy i tensyny

PLMS - ang. *periodic limb movements in sleep* - okresowe ruchy kończyn podczas snu

PPIs - ang. *proton pump inhibitors* - inhibitory pompy protonowej (IPP)

ppm - ang. *parts per million* - części na milion

RBD - ang. *rapid eye movement sleep behavior disorder* - zaburzenia zachowania w czasie snu
REM

REM - ang. *rapid eye movements* - szybkie ruchy gałek ocznych

rho – współczynnik korelacji Spearmana.

RLS - ang. *restless legs syndrome* - zespół niespokojnych nóg

rpm - ang. *revolutions per minute* - obroty na minutę

SA - ang. *sleep attacks* – napady snu

SA-PE - ang. *streptavidin-phycoerythrin conjugate* - kompleks streptawidyna-fikoerytryna

SCFAs - ang. *short-chain fatty acids* - krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe

SD – ang. *standard deviation* - odchylenie standardowe

SE-ADL - ang. *Schwab and England Activities of Daily Living Scale* - skala oceny aktywności życia codziennego Schwaba i Englanda

SIBO - ang. *small intestinal bacterial overgrowth* - zespół rozrostu bakteryjnego jelita cienkiego

SIFO - ang. *small intestinal fungal overgrowth* - zespół rozrostu grzybiczego jelita cienkiego

SN – ang. łac. *substantia nigra* - istota czarna

SNRIs - ang. *serotonin norepinephrine reuptake inhibitors* - inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny

SPECT – ang. *single-photon emission computed tomography* - tomografia emisyjna pojedynczych fotonów

SSRIs - ang. *selective serotonin reuptake inhibitors* - selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny

STN - ang. *subthalamic nucleus* - jądro niskowzgórzowe

TGF- β – ang. *transforming growth factor β* - transformujący czynnik wzrostu β

TNF- α – ang. *tumor necrosis factor α* - czynnik martwicy nowotworów α

UKPDSBB - ang. *United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank* - Banku Mózgu Brytyjskiego Towarzystwa Choroby Parkinsona

VEGF – ang. *vascular endothelial growth factor* - czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego

W1 – wizyta pierwsza

W2 – wizyta druga

WHO - ang. *World Health Organisation* - Światowa Organizacja Zdrowia

YLD - ang. *years lived with disability* - lata przeżyte z niepełnosprawnością

1 Wstęp

1.1 Choroba Parkinsona

1.1.1 Definicja i rys historyczny

Choroba Parkinsona (ang. *Parkinson's disease*, PD) należy do najczęściej występujących schorzeń zwyrodnieniowych ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Charakteryzuje się przewlekłym postępującym przebiegiem oraz licznymi objawami ruchowymi i pozaruchowymi, które istotnie wpływają na jakość życia chorych. Do głównych objawów PD zalicza się bradykinezę, sztywność mięśniową, drżenie spoczynkowe, zaburzenia stabilności postawy. Podstawą patofizjologii choroby jest niedobór neuroprzekaźnika, dopaminy, w prążkowie będący następstwem obumierania komórek istoty czarnej (łac. *substantia nigra*, SN).

Na podstawie dostępnych przekazów historycznych można wnioskować, że schorzenie to towarzyszy ludzkości od bardzo dawna, a mimo to jego mechanizmy patogenetyczne i etiologia wciąż pozostają nie w pełni odkryte. Opisy typowych objawów odnaleźć można już w starohinduskich księgach Ayurvedy sprzed prawie pięciu tysięcy lat, w których symptomy odpowiadające parkinsonizmowi określano jako „choroba Kampavata” (z sanskrytu *kampa* – drżenie). Kolejne zapisy pochodzą z egipskich papirusów datowanych na lata 1350-1200 p.n.e., a także z Biblii, księgi Koheleta pochodzącej z II-III wieku p.n.e. [1]. Przypadki schorzenia przebiegającego z drżeniem kończyn opisywane były również przez Galena, a w XVII-XVIII wieku przez Sylwiusa de la Boë oraz Johanna Junckera [2].

W 1817 roku została opublikowana monografia angielskiego lekarza Jamesa Parkinsona zatytułowana „*An Essay on the Shaking Palsy*”, uznawana za pierwszy formalny opis schorzenia [3]. Autor zaprezentował sześć przypadków klinicznych *drżączki porażnej*, zdefiniowanej jako zaburzenie obejmujące drżenie spoczynkowe kończyn, obniżenie sprawności oraz pochyłą ku przodowi sylwetkę z charakterystycznym propulsywnym chodem. James Parkinson zwrócił uwagę nie tylko na postępujący charakter choroby i typowe objawy ruchowe, ale również na objawy pozaruchowe, takie jak zaparcie, dysfagia czy dyzartria. W 1868 roku Armand Trousseau w swoich „*Wykładach o medycynie klinicznej*” wskazał na wolniejsze wykonywanie ruchów związane z bradykinezą, a nie z niedowładem, jak zakładał to James Parkinson [4]. W kolejnych latach francuski neurolog Jean-Martin Charcot również zaobserwował, że istotą

schorzenia jest zubożenie ruchowe i to on wprowadził określenie „bradykinezy” do nomenklatury medycznej. Ponadto, aby uniknąć założenia, że w każdym przypadku schorzenia musi występować drżenie, tak jak sugeruje to określenie „*shaking palsy*”, zaproponował zmianę tej nazwy na stosowany do dziś eponim „choroba Parkinsona” [5]. Kolejne istotne odkrycia w badaniach nad etiologią i patogenezą choroby Parkinsona przyniósł XX wiek – w 1912 roku Friedrich H. Lewy odkrył eozynofilne wtręty cytoplazmatyczne, nazwane następnie od jego nazwiska ciałami Lewy’ego (ang. *Lewy bodies*, LB) [6], zaś w 1919 roku Konstantin Tretiakoff udokumentował ich obecność w istocie czarnej [7]. W 1960 roku Herbert Ehringer i Oleh Hornykiewicz opisali deficyt dopaminergiczny w prążkowie [8], a w 1997 roku Spillantini i współpracownicy odkryli, że głównym składnikiem ciał Lewy’ego jest alfa-synukleina [9]. W 2000 roku za badania nad biochemicznymi zmianami w PD oraz neuroprzebieżnikową funkcją dopaminy Nagrodę Nobla otrzymał szwedzki naukowiec Arvid Carlsson [10]. Powyższe odkrycia umożliwiły wprowadzenie lewodopy jako skutecznej formy terapii choroby Parkinsona.

Choć licznie zapisane w historii doniesienia wskazują na to, że choroba Parkinsona była obserwowana już w odległej przeszłości, a kolejne odkrycia, zwłaszcza z ostatniego stulecia, znacząco przyczyniły się do lepszego poznania jej mechanizmów patogenetycznych, wiele zagadnień pozostaje wciąż niezbadanych. Poszukiwane są zarówno nowe możliwości diagnostyczne i terapeutyczne, jak i czynniki leżące u podstaw etiopatogenezy choroby.

Co więcej, mimo, że już ponad 200 lat temu James Parkinson dokładnie opisał zaparcie u pacjentów z PD, a dodatkowo zwrócił uwagę na związek „zaburzonego stanu żołądka i jelit” z rozwojem choroby, dopiero ostatnie lata zaowocowały pracami naukowymi poświęconymi wzajemnym interakcjom mózgowia, jelit i mikrobioty jelitowej jako ważnego czynnika rozwoju choroby Parkinsona.

1.1.2 Epidemiologia

Choroba Parkinsona jest drugim, po chorobie Alzheimera, najczęściej występującym schorzeniem neurodegeneracyjnym na świecie [11]. Z danych opublikowanych w 2022 roku przez Światową Organizację Zdrowia (ang. *World Health Organisation*, WHO) wynika, że dla choroby Parkinsona odnotowuje się najszybszy wzrost liczby przypadków niepełnosprawności i śmiertelności w porównaniu z innymi schorzeniami neurologicznymi [12]. Oszacowano, że w 2019 roku na PD chorowało około 8,5 miliona ludzi na świecie, z czego ponad 4,6 miliona stanowili mężczyźni [13]. W ciągu ostatnich 25 lat częstość występowania choroby Parkinsona podwoiła się [12]. Co więcej, liczba lat przeżytych z niepełnosprawnością (ang. *years lived with disability*, YLD) wśród pacjentów z PD w 2019 roku wzrosła o 154,73% względem 1990 roku [13]. W 2019 roku choroba Parkinsona była przyczyną 5,8 milionów lat utraconych z powodu niepełnosprawności (ang. *disability-adjusted life years*, DALYs), co stanowi wzrost o 81% względem 2000 roku [12]. W Polsce, według aktualnych danych, na chorobę Parkinsona choruje około 100 tysięcy osób, zaś w grupie osób powyżej 60. roku życia schorzenie to rozpoznaje się u około 1% populacji [14]. Niektóre źródła podają, że zachorowalność na PD oscyluje w zakresie 11-20/100 000 i w ostatnich 60-70 latach nie ma wystarczających dowodów na jej wzrost [15].

Warto zaznaczyć, że rozbieżności w szacowanej zachorowalności i chorobowości mogą wynikać z zastosowanych metod badawczych, np. uwzględnienie w populacji chorych z PD pacjentów z atypowym zespołem parkinsonowskim fałszywie zawyża liczebność pierwszej grupy. Starzenie się populacji, wydłużenie oczekiwanej długości życia, a także większe narażenie na zanieczyszczenie środowiska pozostają nie bez znaczenia wobec odnotowywanej rosnącej liczby chorych. Podkreślić należy, że wzrost liczby chorych może być również efektem zastosowania lepszych narzędzi diagnostycznych, szybszego rozpoznawania choroby oraz większej wiedzy i świadomości społeczeństwa na jej temat [16].

Wzrost liczby zachorowań na PD obserwuje się począwszy od szóstej dekady życia, przy czym najwięcej zachorowań odnotowuje się między 85. a 89. rokiem życia [16]. Szacuje się, że średni wiek zachorowania to około 55 lat [17]. Według dostępnych danych częściej chorują mężczyźni, ponadto udokumentowano związek płci męskiej z wcześniejszym początkiem objawów, bardziej nasilonymi objawami ruchowymi i szybszą progresją choroby oraz częstszym występowaniem pogorszenia funkcji poznawczych w porównaniu z płcią żeńską [18].

Co więcej, różnice w zachorowalności wynikać mogą również z uwarunkowań geograficznych – chorobę Parkinsona częściej stwierdza się w Europie, Ameryce Północnej i Południowej, rzadziej natomiast w krajach afrykańskich, azjatyckich i arabskich [19].

Wśród czynników zwiększających ryzyko zachorowania na chorobę Parkinsona wymienić należy ekspozycję na pestycydy, herbicydy i metale ciężkie, a także urazy głowy. Dodatkowo, ryzyko zachorowania jest większe u osób, których krewni pierwszego stopnia chorują na PD [15]. Do czynników protekcyjnych zalicza się w niektórych publikacjach picie kawy, palenie papierosów oraz aktywność fizyczną [20].

1.1.3 Etiopatogeneza

Przyczyna choroby Parkinsona pozostaje nieznana, choć badania nad mechanizmami patogenetycznymi wciąż przynoszą nowe odkrycia. Postuluje się wpływ czynników zarówno środowiskowych, jak i genetycznych oraz wzajemne oddziaływanie między jednymi i drugimi na rozwój PD, co powoduje, że schorzenie to jest wieloczynnikowe i złożone.

Czynniki genetyczne

Choroba Parkinsona najczęściej ma charakter sporadyczny, niezwiązany z konkretną nieprawidłowością genetyczną. Postać monogenowa stanowi około 5-10% wszystkich przypadków [21]. Na podłoże genetyczne wskazuje się szczególnie u osób, u których pierwsze objawy występują przed 50. rokiem życia oraz u pacjentów, u których wśród krewnych pierwszego stopnia rozpoznano PD [22]. Dotąd zidentyfikowano ponad dwadzieścia postaci genetycznie uwarunkowanych o dziedziczeniu autosomalnym dominującym, recesywnym, a także związanym z chromosomem X [23]. Mutacje genowe związane z większym ryzykiem wystąpienia PD oznaczają się według klasyfikacji PARK [23]. Wśród dziedzicznych i sporadycznych postaci PD najczęstsza jest mutacja w genie kinazy 2 związanej z powtórzeniami bogatymi w leucynę (ang. *leucine-rich*

repeat kinase 2, LRRK2) - PARK8 [24], z kolei w większości przypadków o wczesnym początku i podłożu genetycznym stwierdza się mutacje w genach białka parkiny (ang. *parkin*, PRKN) - PARK2, kinazy 1 indukowanej homologiem fosfatazy i tensyny (ang. *phosphatase and tensin homolog induced putative kinase 1*, PINK1) - PARK6 i deglikazy białkowej 1 (ang. *protein deglycase 1*, DJ-1) - PARK7 [25]. Stwierdzono, że mutacja w genie białka parkiny wiąże się z utratą funkcji ubikwityzacji i tworzeniem złogów α -synukleiny [26], z kolei mutacje PARK6 i PARK7 odpowiadają za wystąpienie zaburzeń funkcji mitochondriów w istocie czarnej, co powoduje zwiększoną podatność na stres oksydacyjny [22]. Wykazano, że w polskiej populacji mutacje w genach PARK2, PARK6 i PARK7 nie występują z dużą częstością [27].

Czynniki środowiskowe

Dowiedziano, że częstsze zachorowania na PD obserwuje się wśród osób zamieszkujących obszary wiejskie, narażonych na działanie pestycydów. Pestycydy, takie jak parakwat, mogą przyczyniać się do peroksydacji lipidów błon komórkowych, co implikuje uszkodzenie komórek na drodze stresu oksydacyjnego [28]. Pestycydem wykazującym odmienny mechanizm destrukcji komórek jest rotenon, który zaburza transport elektronów w mitochondriach [29]. Kolejnym czynnikiem o udowodnionym wpływie na rozwój choroby Parkinsona jest 1-metylo-4-fenyl-1,2,3,6-tetrahydropirydyna (ang. *1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine*, MPTP). Związek ten wybiórczo uszkadza układ dopaminergiczny i do dziś wykorzystywany jest w modelach laboratoryjnych choroby Parkinsona. Toksyczność MPTP została odkryta w latach 80. XX wieku, kiedy u osób, próbujących samodzielnie syntetyzować heroinę, po przyjęciu substancji zanieczyszczonej MPTP rozwinęły się objawy zespołu parkinsonowskiego [30]. Zwraca się także uwagę na zatrucia metalami ciężkimi, w tym manganem. Zaburza on transport elektronów w mitochondriach, ponadto przyczynia się do wytwarzania reaktywnych form tlenu i uszkodzenia komórki na skutek stresu oksydacyjnego [31].

Stres oksydacyjny

Istotną rolę w zwyrodnieniu komórek dopaminergicznych odgrywa stres oksydacyjny. Wskazuje się, że nadmiar powstających i gromadzonych w komórkach reaktywnych form tlenu może uszkadzać mitochondria i prowadzić do zaburzenia procesów energetycznych w komórkach. Do nadmiernego gromadzenia reaktywnych form tlenu przyczyniać się mogą m.in. zaburzenie funkcji mitochondriów, obecność znacznych ilości żelaza w istocie czarnej, dysregulacja gospodarki wapniowej w komórkach, sam metabolizm dopaminy czy proces starzenia [32]. Komórki dopaminergiczne zawierają systemy detoksykacyjne, takie jak transferaza S-glutationu, cytochrom P-450, monoaminooksydazy A i B, których niewydolność może przyczynić się do uszkodzenia tych komórek na drodze stresu oksydacyjnego [33]. Badania wykazały, że w komórkach istoty czarnej u chorych z PD stwierdza się mniejszą ilość glutationu, a także obniżoną aktywność peroksydazy glutationowej, katalazy i dysmutazy ponadtlenkowej, co również sprzyja gromadzeniu reaktywnych form tlenu [34]. Co więcej, nadmiar reaktywnych form tlenu promuje agregację α -synukleiny [32].

Stan zapalny

Komórki mikrogleju uczestniczą w rozwoju ośrodkowego układu nerwowego, utrzymywaniu jego homeostazy, plastyczności i adaptacji do zmian środowiska, a także biorą udział w odpowiedzi immunologicznej. Na aktywację mikrogleju mają wpływ takie procesy jak starzenie, przewlekły stres, urazy, infekcje, ale również obecność złogów α -synukleiny. Przewlekłe pobudzenie mikrogleju może skutkować niszczeniem nie tylko komórek ze złogami patologicznego białka, ale też pozostałych komórek istoty czarnej [35]. Wskazuje się także na rolę cytokin prozapalnych, których poziom zwiększa się w przypadku uszkodzenia ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego, a to prowadzi do przewlekłego stanu zapalnego i procesu neurozwyrodnieniowego. Badania wykazały, że u pacjentów z PD poziom cytokin w surowicy, szczególnie interleukin (ang. *interleukin*, IL) IL-2, IL-4, IL-6, IL10, a także czynnika martwicy nowotworów α (ang. *tumor necrosis factor α* , TNF- α) oraz interferonu γ (ang. *interferon γ* ,

IFN- γ) jest podwyższony [36]. Komórki mikrogleju działają na dwóch szlakach – prozapalnym i przeciwzapalnym. Przez wydzielanie mediatorów prozapalnych, takich jak TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-18, IFN- γ , a także tlenek azotu i reaktywne formy tlenu, pobudzają astrocyty, powodując śmierć neuronów i oligodendrocytów. Z kolei przez wydzielanie mediatorów przeciwzapalnych, takich jak IL-4, IL-10, transformujący czynnik wzrostu β (ang. *transforming growth factor β* , TGF- β), insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (ang. *insulin-like growth factor-1*, IGF-1), czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (ang. *vascular endothelial growth factor*, VEGF), indukują procesy naprawcze [37].

Kumulacja patologicznych białek w komórce

W przebiegu choroby Parkinsona dochodzi do akumulacji kompleksów α -synukleiny w komórkach. Proces ten może wynikać z zaburzenia autofagii, polegającej na rozkładzie nieprawidłowych białek i eliminowaniu uszkodzonych mitochondriów. Nadmiar α -synukleiny nie jest usuwany przez proteasomy i prowadzi do uszkodzenia, a następnie obumarcia komórki. Co więcej, wykazano, że nadekspresja α -synukleiny hamuje autofagię już na bardzo wczesnym etapie formowania autofagosomu [38]. O roli patologicznych białek w patogenezie choroby Parkinsona świadczyć mogą także postaci genetyczne schorzenia.

Koncepcja prionowa

Do powstania koncepcji prionowej przyczyniła się obserwacja z klinicznych prób przeszczepiania płodowej istoty czarnej do mózgu chorych cierpiących na PD. W badaniu *post mortem* wykazano obecność ciał Lewy'ego w przeszczepionych komórkach płodowych [39]. Badania prowadzone w hodowlach komórkowych oraz na modelu zwierzęcym potwierdziły zdolność α -synukleiny do propagacji na otaczające komórki nerwowe [40].

Oś mózg-jelito-mikrobiota

W ostatnich latach zwraca się uwagę na istotny wpływ mikrobioty jelitowej i jelitowego układu nerwowego (ang. *enteric nervous system*, ENS) na rozwój choroby Parkinsona. Wzajemna komunikacja między ośrodkowym układem nerwowym a przewodem pokarmowym i mikrobiotą jelitową możliwa jest poprzez nerw błędny, ale też dzięki mechanizmom immunologicznym, endokrynnym oraz poprzez działanie metabolitów bakteryjnych [41]. Mikrobiota jelitowa nie tylko uczestniczy w patogenezie i rozwoju choroby Parkinsona, ale również wpływa na jej różnorodność fenotypową. Szczegółowy opis funkcji osi mózg-jelito-mikrobiota oraz jej roli w patogenezie choroby Parkinsona uwzględniono w kolejnych rozdziałach niniejszej pracy.

1.1.4 Neuropatologia

Podstawą neuropatologiczną schorzenia jest postępujące zwyrodnienie i zanik neuronów dopaminergicznych części zbitej istoty czarnej, mających swoje zakończenia w prążkowie. Zarówno w postaci uwarunkowanej genetycznie, jak i w postaci sporadycznej choroby Parkinsona fundamentalnym zaburzeniem histopatologicznym jest wewnątrzkomórkowa akumulacja nieprawidłowego białka, α -synukleiny, dlatego choroba ta zalicza się do grupy synukleinopatii. Do grupy tej należą również niektóre parkinsonizmy atypowe, takie jak zanik wieloukładowy, a także otępienie z ciałami Lewy'ego [42]. W objętych procesem chorobowym neuronach stwierdza się charakterystyczne śródcytoplazmatyczne eozynochłonne inkluzje, czyli ciała Lewy'ego oraz dystroficzne neuryty, tzw. neuryty Lewy'ego (ang. *Lewy neurites*, LN) [43]. Rola ciał Lewy'ego, mimo licznych badań dotąd przeprowadzonych, wciąż pozostaje niejasna – nie ustalono do tej pory czy są one czynnikiem toksycznym (zaburzenie mechanizmów wewnątrzkomórkowych), czynnikiem ochronnym (neutralizowanie agregatów α -synukleiny), czy markerem zwyrodnienia (rezerwuarem produktów agregacji nieprawidłowych białek, bez ingerencji w funkcjonowanie komórki) [42].

Ciała Lewy'ego występują nie tylko w obrębie istoty czarnej, ale też w wielu innych obszarach mózgu, m.in. w miejscu sinawym, jądrze szwu, jądrze grzbietowym nerwu błędnego, podwzgórz, jądrze podstawnym Meynerta, opuszce węchowej i wielu innych strukturach ośrodkowego układu nerwowego, a także w obwodowym układzie nerwowym. Zmiany chorobowe w neuronach istoty czarnej, prowadzące do zaburzenia funkcji układu dopaminergicznego, odpowiadają za wystąpienie objawów ruchowych PD. Z kolei zmiany patologiczne w innych obszarach skutkują zaburzeniem funkcji układu glutaminergicznego, noradrenergicznego i cholinergicznego oraz pojawieniem się objawów pozaruchowych, które często poprzedzają objawy ruchowe o wiele lat [42, 44].

W 2003 roku Braak i wsp. opublikowali pracę opartą na wynikach badań neuropatologicznych mózgow chorych z PD, w której zaprezentowali koncepcję 6-etapowego rozwoju choroby Parkinsona. Koncepcja ta zakłada szerzenie się procesu chorobowego według określonego wzorca – rozpoczyna się od zajęcia opuszki węchowej, jądra grzbietowego nerwu błędnego, następnie obejmuje miejsce sinawe (stadium I i II, faza prodromalna), w dalszej kolejności zajmuje istotę czarną (stadium III, wystąpienie objawów ruchowych), wstępując stopniowo wyżej i obejmując korę pośrednią (zakręt obręczy i przyhipokampowy, stadium IV), nadrzędne czuciowe i przedczołowe obszary kory nowej (stadium V), a w końcu nadrzędne czuciowe pola kojarzeniowe (stadium VI) [45]. Na podstawie wyników kolejnych badań Braak i wsp. wskazali również na możliwość wystąpienia pierwotnej α -synukleinopatii w splotach Meissnera i Auerbacha jelitowego układu nerwowego [46].

1.1.5 Kryteria rozpoznania choroby Parkinsona

Podstawą rozpoznania choroby Parkinsona do dziś pozostaje wynik badania klinicznego. Ustalenie prawidłowej diagnozy, szczególnie na wczesnym etapie choroby, wciąż stanowi jednak pewną trudność. Badania kliniczno-neuropatologiczne wykazały, że u niemal jednej czwartej chorych, u których rozpoznano idiopatyczną postać choroby Parkinsona, objawy wynikały z atypowego zespołu parkinsonowskiego, choroby Alzheimer'a czy zmian naczyniowych [47]. Obserwowane istotne rozbieżności między kliniczną oceną a wynikami badań *post mortem* stały się asumptem do opracowania i wdrożenia bardziej jednoznacznych kryteriów diagnostycznych [48].

Pierwsze rekomendowane kryteria rozpoznawania choroby Parkinsona przygotowane na podstawie danych z Banku Mózgu Brytyjskiego Towarzystwa Choroby Parkinsona (ang. *United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank, UKPDSBB*) zostały opublikowane w latach 90. XX wieku (Tabela 1). Według tych kryteriów proces diagnostyczny zakłada trzy etapy – pierwszy to rozpoznanie zespołu parkinsonowskiego, drugi to ocena kryteriów wykluczających, z kolei trzeci etap uwzględnia cechy wspomagające rozpoznanie PD [49].

Kilka lat po opublikowaniu kryteriów UKPDSBB Gelb i wsp. opracowali inny algorytm diagnostyczny, bazujący na sile diagnostycznej poszczególnych objawów PD [50]. Według tego algorytmu do rozpoznania PD konieczne jest stwierdzenie przynajmniej dwóch objawów spośród: drżenia spoczynkowego, sztywności, bradykinezy, asymetrycznego początku objawów. Ponadto, podkreślono znaczenie istotnej i utrzymującej się odpowiedzi na leczenie lewodopą bądź antagonistami dopaminy [50].

Po latach stosowania obu schematów diagnostycznych, zaczęto zwracać uwagę na ich ograniczenia, takie jak uznanie zespołu otępiennego za jedno z kryteriów wykluczających rozpoznanie PD czy pominięcie w obu algorytmach innych objawów pozaruchowych, będących istotną składową obrazu klinicznego choroby Parkinsona [47, 51].

Aktualnie obowiązujące kryteria diagnostyczne MDS-PD (ang. *Movement Disorder Society clinical diagnostic criteria for Parkinson's Disease, MDS-PD*) zostały opublikowane w 2015 roku (Tabela 2). Postuma i wsp., twórcy kryteriów MDS-PD, oprócz objawów ruchowych, uwzględnili także objawy pozaruchowe, zwłaszcza te poprzedzające wystąpienie zaburzeń motorycznych we wczesnych stadiach choroby [52]. Dzięki temu tak przygotowane narzędzie

diagnostyczne z powodzeniem może znaleźć zastosowanie w codziennej praktyce klinicznej [47]. Proces diagnostyczny składa się z trzech etapów – pierwszy etap polega na potwierdzeniu przynajmniej dwóch z wymienionych objawów osiowych (bradykinezy oraz dodatkowo drżenia spoczynkowego i/lub wzmożonego plastycznie napięcia mięśniowego), a także stwierdzeniu cech wspierających rozpoznanie PD, na drugim etapie ocenia się kryteria wykluczające rozpoznanie PD, zaś na trzecim etapie określa się występowanie objawów ostrzegawczych, tzw. czerwonych flag (ang. *red flags*) [52]. Omawiany algorytm pozwala na ustalenie rozpoznania na dwóch poziomach pewności - jako klinicznie pewne oraz prawdopodobne. Do rozpoznania pewnego klinicznie konieczne jest potwierdzenie zespołu parkinsonowskiego, występowanie co najmniej dwóch kryteriów wspierających rozpoznanie oraz brak cech wykluczających i objawów ostrzegawczych. Rozpoznanie prawdopodobne dopuszcza obecność maksymalnie dwóch objawów ostrzegawczych (*red flags*) przy jednoczesnym współistnieniu takiej samej liczby cech wspierających rozpoznanie. Badania potwierdziły wysoką czułość i swoistość kryteriów MDS-PD w rozpoznawaniu choroby Parkinsona, choć wymagają walidacji z wykorzystaniem wyników badań *post mortem* [53].

Rozpoznanie choroby Parkinsona, mimo opracowywania coraz doskonalszych narzędzi diagnostycznych, wciąż wiąże się z trudnościami i często staje się możliwe dopiero wraz z upływem czasu trwania choroby i wystąpieniem kolejnych charakterystycznych objawów.

Tabela 1. Algorytm diagnostyczny choroby Parkinsona według kryteriów United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank (UKPDSBB) [49, 15]

<p>I Rozpoznanie zespołu parkinsonowskiego</p> <p>Stwierdzenie bradykinezy oraz co najmniej jednego z następujących objawów:</p> <ul style="list-style-type: none"> - sztywność mięśniowa, - drżenie spoczynkowe (4-6 Hz), - zaburzenia postawy niedające się wytłumaczyć pierwotnymi zaburzeniami wzrokowymi, błędnikowymi, mózdkowymi lub proprioceptywnymi.
<p>II Kryteria wykluczające rozpoznanie choroby Parkinsona</p> <p>Dane wskazujące na objawy zespół parkinsonowski:</p> <ul style="list-style-type: none"> - leczenie neuroleptykami lub ekspozycja na inne leki czy toksyny wywołujące zespół parkinsonowski, pozostające w czasowym związku z pierwszą manifestacją objawów pozapiramidowych, - ujawnienie w badaniach obrazowych zmian strukturalnych w jądrach podstawy, guza okolicy czołowej lub wodogłowia komunikującego, - wielokrotne udary niedokrwienne mózgu, skojarzone ze skokowym narastaniem objawów parkinsonowskich, - powtarzające się urazy czaszkowo-mózgowe w przeszłości, - potwierdzone rozpoznanie zapalenia mózgu w przeszłości, - długookresowe remisje. <p>Objawy ostrzegawcze mogące wskazywać na atypowy zespół parkinsonowski:</p> <ul style="list-style-type: none"> - brak odpowiedzi na wysokie dawki lewodopy (1000 mg/dobę), podawane przez kilka miesięcy, po wykluczeniu złego wchłaniania (np. w obrębie jelita cienkiego), - ciężkie zaburzenia autonomiczne (niedociśnienie ortostatyczne, omdlenia, impotencja lub zmniejszona wrażliwość okolic genitalnych, nietrzymanie lub zatrzymanie moczu, anhidroza) występujące wcześniej w przebiegu choroby, - objawy mózdkowe, - dodatni objaw Babińskiego, niemający innej przyczyny (np. udar mózgu), - nasilone anterocollis, - nadjądrowe porażenie pionowych ruchów gałek ocznych, - wczesna niestabilność postawy i upadki, - apraksja, - otępienie występujące w ciągu pierwszego roku choroby, - fluktuujące halucynacje wzrokowe, pojawiające się w pierwszym roku choroby.
<p>III Kryteria wspierające rozpoznanie choroby Parkinsona</p> <ul style="list-style-type: none"> - jednostronny początek i utrzymująca się w przebiegu choroby asymetria objawów, - klasyczne drżenie spoczynkowe, - znacząca pozytywna odpowiedź na lewodopę (poprawa o >30% w III części skali UPDRS), - dobra odpowiedź na lewodopę utrzymująca się powyżej 5 lat, - wystąpienie dyskinez płaśawicznych, indukowanych przez lewodopę, - powolna progresja objawów klinicznych, z czasem trwania choroby powyżej 10 lat.

Tabela 2. Algorytm diagnostyczny choroby Parkinsona według kryteriów MDS-PD [52]

<p>Rozpoznanie zespołu parkinsonowskiego</p> <p>Stwierdzenie bradykinezy oraz co najmniej jednego z następujących objawów:</p> <ul style="list-style-type: none"> - drżenie spoczynkowe, - wzmożone plastycznie napięcie mięśniowe.
<p>Kryteria wspierające rozpoznanie choroby Parkinsona</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Bardzo dobra reakcja na leczenie dopaminergiczne: <ol style="list-style-type: none"> a) Znacząca poprawa po zwiększeniu dawki oraz znaczące pogorszenie po jej zmniejszeniu. Odpowiedź na leczenie powinna zostać udokumentowana w sposób obiektywny (poprawa o >30% w III części skali UPDRS) lub subiektywny (na podstawie wiarygodnej opinii pacjenta lub jego opiekuna). b) Wyraźne fluktuacje ruchowe obejmujące przynajmniej częściowo przewidywalne okresy OFF. 2. Pojawienie się dyskinez płasawicznych, indukowanych przez lewodopę. 3. Udokumentowane w przeszłości lub widoczne podczas badania drżenie spoczynkowe. 4. Nieprawidłowy wynik co najmniej 1 badania uzupełniającego (badania węchu lub scyntygrafii serca z użyciem metajodobenzylguanidyny (123I-MIBG)).
<p>Kryteria wykluczające rozpoznanie choroby Parkinsona</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Obecność objawów mózdkowych. 2. Zaburzenia ruchów gałek ocznych w osi pionowej. 3. Spełnianie kryteriów rozpoznania dla pierwotnie postępującej afazji lub otępienia czołowo-skroniowego (wariant behawioralny) w czasie pierwszych 5 lat choroby. 4. Objawy parkinsonowskie obejmujące wyłącznie kończyny dolne przez ponad 3 lata. 5. Parkinsonizm polekowy. 6. Brak odpowiedzi na wysokie dawki lewodopy. 7. Obecność korowych zaburzeń czucia, ideomotorycznej apraksji kończyn lub postępującej afazji. 8. Prawidłowy wynik czynnościowego badania neuroobrazowego części presynaptycznej układu dopaminergicznego. 9. Istnienie innej niż choroba Parkinsona przyczyny objawów.
<p>Objawy ostrzegawcze („red flags”)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Szybka progresja zaburzeń chodu wymagająca regularnego korzystania z wózka inwalidzkiego w ciągu pierwszych 5 lat choroby. 2. Brak progresji objawów w ciągu co najmniej 5 lat choroby, o ile nie jest to spowodowane odpowiednim leczeniem. 3. Wczesne (w ciągu pierwszych 5 lat choroby) występowanie nasilonych objawów opuszkowych – dysfonia, dyzartria, dysfagia. 4. Zaburzenia wdechu („stridor wdechowy”) lub częste westchnienia wdechowe. 5. Nasilona dysfunkcja autonomiczna w ciągu pierwszych 5 lat choroby (hipotonia ortostatyczna, nietrzymanie/zatrzymanie moczu, zaburzenia erekcji). 6. Niestabilność postawy i nawracające upadki (>1/rok) w ciągu pierwszych 3 lat choroby. 7. Nasilony anterocollis lub przykurcze rąk lub stóp w ciągu pierwszych 10 lat choroby. 8. Brak jakichkolwiek objawów pozaruchowych (zaburzenia węchu, objawy autonomiczne, zaburzenia snu, zaburzenia psychiatryczne) pomimo 5-letniego czasu trwania choroby. 9. Obecne wyraźne objawy piramidowe, z wyjątkiem niewielkiej asymetrii odruchów głębokich, objawu Babińskiego. 10. Obustronny symetryczny zespół parkinsonowski.

1.1.6 Kryteria rozpoznania prodromalnej choroby Parkinsona

Rozpoznanie choroby Parkinsona, zwłaszcza na jej wczesnym etapie, wiąże się ze znacznymi trudnościami wynikającymi głównie z braku lub słabo wyrażonych typowych objawów ruchowych. Badania neuropatologiczne wykazały, że w fazie prodromalnej, która w przypadku PD może trwać wiele lat, dochodzi do stopniowej utraty neuronów dopaminergicznych, przy czym objawy ruchowe pojawiają się przy 40-60% ich ubytku oraz przy zredukowaniu funkcji synaptycznych o 80% [54].

W 2014 roku zasugerowano podział wczesnego okresu choroby Parkinsona na trzy stadia: 1) przedkliniczne, w którym występuje proces neurozwyrodnieniowy, jednak bez objawów klinicznych, 2) prodromalne, w którym pojawiają się objawy choroby, ale nie spełniają one aktualnych kryteriów rozpoznania PD, a także 3) stadium kliniczne cechujące się obecnością objawów pozwalających na rozpoznanie PD zgodnie z obowiązującymi wytycznymi [55]. Rok później Berg i wsp. przedstawili propozycję kryteriów pozwalających na zdiagnozowanie choroby Parkinsona pomimo braku typowych cech parkinsonizmu [56]. Zwrócono szczególną uwagę na objawy pozaruchowe, których prawidłowa interpretacja umożliwiła rozpoznanie PD z dużą skutecznością. Zaproponowane kryteria zakładają ocenę prawdopodobieństwa występowania fazy prodromalnej choroby Parkinsona w oparciu o dwa rodzaje danych – pierwotne ryzyko PD wynikające z wieku chorego oraz współczynniki prawdopodobieństwa rozwoju PD zależne od siły diagnostycznej wykorzystanych testów. Do czynników ryzyka prodromalnej choroby Parkinsona zalicza się płeć męską, dodatni wywiad rodzinny, obecność mutacji genetycznych związanych z wyższym ryzykiem choroby Parkinsona, nieprawidłową echogeniczność istoty czarnej, a także ekspozycję na pestycydy, niepalenie tytoniu, ograniczone spożycie kofeiny (uznawane jako spożycie mniej niż trzech filiżanek kawy lub mniej niż sześciu filiżanek herbaty w ciągu tygodnia). Dodatkowo, celem oceny ryzyka występowania prodromalnej PD należy przeanalizować markery choroby podzielone na trzy kategorie – objawy pozaruchowe, objawy ruchowe oraz zmiany w badaniach obrazowych, ze szczególnym uwzględnieniem oceny części presynaptycznej układu dopaminergicznego w badaniach SPECT lub PET (Tabela 3) [56].

Omawiany algorytm znalazł dotąd jedynie zastosowanie badawcze. Mimo że zidentyfikowano markery fazy prodromalnej choroby Parkinsona, z uwagi na ich nieswoistość (zwłaszcza objawów pozaruchowych) są one mało przydatne. Większą przydatność można

przypisać wynikom badań obrazowych – hiperechogeniczny sygnał istoty czarnej w przeczaszkowym badaniu ultrasonograficznym, zanik istoty czarnej w wysokopolowym rezonansie magnetycznym, ubytek wychwytu radioznacznika w tylnej części skorupy w DaTSCAN-SPECT [57].

Tabela 3. Markery prodromalnej choroby Parkinsona [56]

Objawy pozaruchowe
<ol style="list-style-type: none"> 1. Zaburzenia zachowania podczas snu w fazie REM potwierdzone badaniem polisomnograficznym. 2. Zaburzenia węchu zdefiniowane przez zobiektywizowane metody oceny. 3. Zaparcie (wymagające interwencji terapeutycznej częściej niż raz w tygodniu lub częstość wypróżnień rzadziej niż raz na dwa dni). 4. Nadmierna senność w ciągu dnia. 5. Objawowa hipotensja. 6. Zaburzenia erekcji o nasileniu wymagającym farmakoterapii. 7. Zaburzenia funkcji układu moczowego. 8. Depresja.
Objawy ruchowe
<ol style="list-style-type: none"> 1. > 3 pkt w skali UPDRS (wersja z 1987 r.) – z wyłączeniem z oceny drżenia zamiarowego lub 2. > 6 pkt w skali UPDRS – z wyłączeniem z oceny drżenia zamiarowego i pozycyjnego. 3. Nieprawidłowości w testach oceniających sprawność motoryczną w sposób ilościowy – konieczny wynik >1 odchylenia standardowego poniżej wartości prawidłowych dla danej grupy wiekowej. Zastosowane metody oceny muszą być oparte o czynności wykonywane w sposób jednoznacznie nieprawidłowy przez pacjentów z klinicznie jawną chorobą Parkinsona. W przypadku przeprowadzania kilku testów, aby ustalić rozpoznanie wymagane jest uzyskanie nieprawidłowego wyniku w przynajmniej połowie z nich.
Zmiany w badaniach obrazowych
<ol style="list-style-type: none"> 1. Jednoznacznie nieprawidłowy obraz części presynaptycznej układu dopaminergicznego w SPECT lub PET (≥ 2 odchylenia standardowe poniżej wartości średnich).

1.1.7 Obraz kliniczny - objawy ruchowe

Na zespół parkinsonowski składają się objawy osiowe (kardynalne), do których zalicza się spowolnienie ruchowe, sztywność mięśniową, drżenie spoczynkowe oraz zaburzenia postawy.

Spowolnienie ruchowe jest najważniejszym objawem choroby z punktu widzenia kryteriów diagnostycznych pozwalających rozpoznać PD [52]. Dla zubożenia ruchowego występującego w przebiegu choroby Parkinsona charakterystyczne są trzy elementy: bradykineza, hipokineza i akineza. Bradykinezę definiuje się jako spowolnienie ruchu, narastające w miarę jego powtarzania. Mianem hipokinezy określa się redukcję amplitudy ruchu w trakcie jego trwania, natomiast akineza oznacza zmniejszenie częstości ruchów spontanicznych, a także nagłe zahamowanie ruchu w trakcie jego wykonywania [58]. W miarę odpowiednio długo wykonywanego ruchu, oprócz redukcji jego szybkości i amplitudy, można zaobserwować też utratę regularności rytmu (zwłaszcza przy ruchach naprzemiennych) aż do zupełnego zatrzymania. Co więcej, charakterystyczne są też trudności z zainicjowaniem ruchu. Spowolnienie ruchowe przejawia się również hipomimią (ograniczeniem ekspresji twarzy), zmniejszeniem częstości mrugania powiekami, utrudnionym połykaniem, hipofonią (nadmiernym ściszeniem głosu), bradylalią (spowolnieniem tempa mowy) czy mikrografią (zmniejszoną wielkością liter podczas pisania) [59].

Pojęciem sztywności mięśniowej określa się wzmożone napięcie mięśniowe wyczuwalne podczas badania całego zakresu ruchu, z podobnym nasileniem obejmujące wszystkie grupy mięśni. W związku z tym, że stały opór utrzymuje się w ciągu całego ruchu biernego badanej części ciała, nazywa się go napięciem plastycznym. W trakcie badania można także wykazać obecność objawu „koła zębatego”, który wynika ze współwystępującego drżenia spoczynkowego lub stopniowego zmniejszania się oporu w czasie ruchu biernego. Szczególnie często objaw ten można zaobserwować podczas badania ruchu w nadgarstku. Dodatkowo, warto zwrócić uwagę na narastanie sztywności mięśniowej w czasie wykonywania ruchu w kończynie badanej podczas ruchów przeciwstawnej kończyny. Jest to tzw. manewr Fromenta, który wynika ze sztywności aktywowanej i pozwala na wykrycie trudnego do oceny subtelnie wzmożonego napięcia mięśniowego [60]. Sztywność mięśniowa obejmuje także mięśnie przykręgosłupowe, co powoduje charakterystyczne pochylenie sylwetki do przodu, zaś w pozycji leżącej jest przyczyną niemożności położenia głowy na podłożu.

Do objawów ruchowych choroby Parkinsona należy także drżenie spoczynkowe. Podobnie jak bradykineza i sztywność mięśniowa, charakteryzuje się asymetrycznym początkiem – najpierw obejmuje jedną stronę ciała, a następnie, w miarę postępu choroby, jego obecność stwierdza się obustronnie. Drżenie jest jednym z najczęstszych objawów ruchowych PD. Według dostępnych danych dotyka około 75% chorych i może być objawem dominującym, najbardziej uciążliwym dla chorego [61]. Pojawia się w spoczynku i zanika przy wykonywaniu ruchu dowolnego, a typowo przejawia się jako rytmiczne ruchy przywodzenia i odwodzenia kciuka z nawracaniem i odwracaniem dłoni, przez co bywa porównywane do czynności liczenia pieniędzy lub „kręcenia pigułek” [60]. Częstotliwość drżenia oscyluje zwykle w granicach od 4 do 6 Hz, zaś jego nasilenie może wzrastać pod wpływem stresu, niepokoju czy ekscytacji [62]. W przebiegu choroby Parkinsona może występować również drżenie posturalne i kinetyczne. Drżenie posturalne (ang. *re-emergent tremor*) pojawia się po kilkusekundowej latencji z częstotliwością typową dla drżenia spoczynkowego [63]. Oprócz kończyn górnych, drżenie obejmuje też kończyny dolne (początkowo często po tej samej stronie ciała jak w przypadku kończyny górnej), żuchwę, wargi, język, natomiast zazwyczaj nie dotyczy głowy i głosu [59].

Zaburzenia postawy są kolejnym typowym dla PD objawem ograniczającym codzienne funkcjonowanie chorych. Przodopochylenie sylwetki, osłabienie odruchów posturalnych i uczucie niestabilności istotnie zwiększają ryzyko upadków. Pochylenie ciała do przodu wiąże się z przesunięciem środka ciężkości, co powoduje trudności w poruszaniu się i utrzymywaniu równowagi, skutkujące przyspieszeniem chodu ze skróceniem kroku, niekiedy przyjmujące formę coraz większego przyspieszenia aż do biegu (ang. *festination*) [60]. Chód osoby chorującej na PD charakteryzuje się drobnymi krokami, wąską podstawą, osłabieniem bądź zniesieniem współruchów kończyn górnych, znaczną trudnością ze zmianą kierunku przemieszczania się, szczególnie zawracaniem [64]. Dodatkowo, uwagę zwraca opóźnienie w rozpoczynaniu chodu, jego nagłe przerwanie – tzw. przymrożenia (ang. *freezing*), kłopot z zatrzymaniem się w zaplanowanym miejscu czy powłóczenie stopami po podłożu [60].

1.1.8 Obraz kliniczny - objawy pozaruchowe

Oprócz objawów ruchowych ważną składową obrazu klinicznego choroby Parkinsona są objawy pozaruchowe. W dużej mierze wpływają one na pogorszenie jakości życia chorych oraz na ograniczenie ich codziennego funkcjonowania. Z uwagi na swoją niespecyficzność objawy pozaruchowe przez wiele lat mogą pozostawać nierozpoznane i nieleczone. Co więcej, stwierdzane są nie tylko u osób z zaawansowaną postacią PD, lecz także na wczesnych etapach choroby, a wręcz mogą poprzedzać wystąpienie typowych objawów ruchowych nawet o ponad dekadę [65]. Implikuje to niejednokrotnie opóźnienie ustalenia prawidłowej diagnozy oraz narażenie chorego na nieskuteczną terapię. O ile zwyrodnienie neuronów istoty czarnej i związany z tym niedobór dopaminy w prążkowie skutkuje rozwinięciem zaburzeń ruchowych, za wystąpienie objawów pozaruchowych odpowiadają zwykle nieprawidłowości w zakresie funkcjonowania innych neurotransmiterów, w tym serotoniny, acetylocholiny i noradrenaliny [66].

W przebiegu choroby Parkinsona często raportowane są objawy neuropsychiatryczne, do których zalicza się m.in. zaburzenia lękowe, apatię, depresję, zaburzenia funkcji poznawczych. Badania wskazują, że spośród objawów pozaruchowych, największy wpływ na funkcjonowanie chorego mają zaburzenia poznawcze [67]. Dostępne dane wykazują, że mogą one pojawić się na różnych etapach choroby, zwykle w okresie zaawansowanym PD, i cechują się zmiennym nasileniem – od subiektywnych zaburzeń poznawczych, niewpływających w istotny sposób na codzienne funkcjonowanie, przez łagodne zaburzenia poznawcze (ang. *Parkinson's disease-mild cognitive impairment*, PD-MCI), zauważane nie tylko przez chorego, ale też jego najbliższe otoczenie, po otępienie (ang. *Parkinson's disease dementia*, PDD), które wyraźnie dezorganizuje życie codzienne chorego i jego otoczenia [68]. Według różnych źródeł szacuje się, że łagodne zaburzenia funkcji poznawczych mogą dotyczyć 25 - 50% chorych z PD [69]. Otępienie zaś w grupie chorych z PD występuje około 6-krotnie częściej niż w populacji ogólnej [70]. Wskazuje się, że istotną rolę w rozwoju zaburzeń kognitywnych odgrywają nie tylko złogi α -synukleiny, ale również beta-amyloid i białko tau [71]. Wpływ na funkcje poznawcze u chorych z PD mogą wywierać też zmiany naczyniowe uwidoczniane w badaniach neuroobrazowych, wynikające ze zmian ciśnienia tętniczego krwi w ciągu doby, w tym hipotensji ortostatycznej skutkującej spadkiem ciśnienia rozkurczowego i niedokrwieniem różnych obszarów mózgu [68]. Wykazano, że pewne czynniki mogą promować rozwój otępienia w przebiegu PD i należą do nich m.in. starszy

wiek, płeć męska, długi czas trwania choroby czy wyraźniej nasilone objawy ruchowe z przewagą niestabilności postawy i zaburzenia chodu (ang. *postural instability and gait disorder*, PIGD), a także zaburzenia lękowe i depresyjne, zaburzenia psychotyczne czy w końcu predyspozycje genetyczne [70]. Aktualnie zwraca się szczególną uwagę na znaczenie czynników protekcyjnych, wśród których wymienia się dietę śródziemnomorską, kofeinę, suplementację witaminy D, aktywność fizyczną oraz aktywność poznawczą [68, 72]. Najnowsze wyniki badań wskazują na udział nieprawidłowego składu i funkcji mikrobioty jelitowej w rozwoju zaburzeń poznawczych w przebiegu PD, co stanowić może istotny cel terapeutyczny w przyszłości [73].

Zaburzenia lękowe stanowią kolejny ważny objaw choroby Parkinsona. Szacuje się, że mogą dotyczyć nawet około 60% chorych i częściej stwierdzane są u kobiet, a także u pacjentów w zaawansowanym stadium choroby i u osób z PD o wczesnym początku [66]. Pacjenci najczęściej prezentują uogólnione zaburzenia lękowe, ale można obserwować też lęk napadowy i fobie społeczne, zazwyczaj związane z lękiem przed pokazywaniem się publicznie i potencjalną niekorzystną oceną przez inne osoby [74]. Ponadto, widoczny jest związek nasilenia lęku z fluktuacjami ruchowymi oraz korelacja z fazami „off”. Zaburzenia lękowe oraz depresja w przebiegu PD często współistnieją, rzadko będąc izolowanymi objawami [74].

Oprócz zaburzeń lękowych, dość często w grupie chorych z PD występuje apatia, która zazwyczaj współistnieje z depresją i zaburzeniami poznawczymi, ale może być też niezależnym objawem [75].

U chorych z PD depresja występuje częściej niż w populacji ogólnej, choć w zależności od dostępnych wyników badań, wykorzystujących odmienne kryteria i narzędzia diagnostyczne, podawana częstość waha się w zakresie między 2,7% a 90% [66]. Według wyników jednej z najnowszych metaanaliz, przeprowadzonej na podstawie 129 badań obejmujących łącznie 38304 chorych z PD, oceniono, że depresja dotyczy 38% chorych [76]. Wśród prezentowanych zaburzeń wyodrębnić można łagodny epizod depresyjny, dystymię, zaburzenia adaptacyjne z obniżonym nastrojem. Należy podkreślić, że u wielu chorych objawy zespołu depresyjnego pojawiają się jedynie podczas fazy „off”, w związku z czym określa się je jako „depresja subsyndromalna” [77]. Na uwagę zasługuje fakt, że depresja w chorobie Parkinsona jest zagadnieniem wielowymiarowym – może być izolowaną patologią, wynikać z przebiegu choroby lub stanowić odpowiedź na niepełnosprawność, do której choroba Parkinsona nieuchronnie prowadzi albo stanowić

wypadkową wszystkich tych czynników [66]. Ma to znaczenie zarówno dla procesu diagnostycznego, jak i terapeutycznego.

W populacji chorych z PD powszechnym problemem są zaburzenia snu. Najczęściej zgłaszanym i jednocześnie jednym z najbardziej uciążliwych dla pacjentów zaburzeń jest bezsenność, stanowiąca około 60-80% przypadków [59]. Co więcej, na pogorszenie jakości snu mają też wpływ: zwiększona liczba wybudzeń wynikająca m.in. z nykturii, akinezy, bólu czy depresji, zaburzenia cykliczności faz snu, skrócenie całkowitego czasu snu, wydłużenie czasu czuwania. Dodatkowo, częściej niż w populacji ogólnej, występują inne dolegliwości – zespół niespokojnych nóg (ang. *restless legs syndrome*, RLS), okresowe ruchy kończyn podczas snu (ang. *periodic limb movements in sleep*, PLMS), bezdech senny [78]. Kłopotliwa dla pacjentów jest również nadmierna senność w ciągu dnia (ang. *excessive daytime sleepiness*, EDS), będąca efektem niewyspania z wymienionych powyżej powodów oraz działania niektórych leków, zwłaszcza z grupy agonistów receptorów dopaminowych [59]. Chorzy mogą doświadczać nagłych epizodów zaśnięcia w ciągu dnia (ang. *sleep attacks*, SA). Zaburzenia snu mogą być obecne już w fazie prodromalnej i przejawiać się zaburzeniami zachowania w czasie snu REM (ang. *rapid eye movement sleep behavior disorder*, RBD), takimi jak pobudzenie ruchowe i/lub werbalne, na co uwagę zwracają zarówno pacjenci, jak i osoby z ich najbliższego otoczenia [79].

Z zaburzeniami snu nierozzerwalnie łączy się zmęczenie. Może ono wynikać z postępu choroby, obecności innych uporczywych objawów pozaruchowych czy stosowanych leków. Nasilone zmęczenie w ciągu dnia może uniemożliwiać chorym codzienne funkcjonowanie, a w efekcie znacząco obniżać jakość ich życia [80].

Zjawiskiem o złożonym charakterze jest ból w chorobie Parkinsona. W zależności od charakteru bólu, przyjętych kryteriów i odmienności etniczno-geograficznych, dostępne badania wskazują, że ból może dotyczyć od 24% do 85% chorych z PD [81]. Może on całkowicie lub częściowo wynikać z przebiegu schorzenia. Oznacza to, że każdorazowo objaw ten wymaga skrupulatnej oceny. Często zgłaszane dolegliwości bólowe wynikają z fluktuacji ruchowych i dyskinez wtórnych do leczenia dopaminergicznego. Badania dowodzą, że układ dopaminergiczny ma istotne znaczenie w odczuwaniu i analizowaniu bólu, dlatego objaw ten pojawia się już we wczesnej fazie choroby. Dolegliwości mogą mieć charakter pierwotny, np. są związane z dystonią stanu „off” lub dyskinezami, bądź wtórny, np. bóle mięśniowo-szkieletowe czy dotyczące kończyn [82].

W przebiegu choroby Parkinsona często obecne są zaburzenia narządów zmysłów. Zaburzenia widzenia mogą polegać na zmienionym postrzeganiu przestrzennym lub diplopii, co wzmaga niestabilność postawy i niepewność chodu, a w konsekwencji prowadzi może do upadków [15]. Chorzy zgłaszają też utrudnione rozpoznawanie kolorów, nieprawidłowości percepcji ruchu, obniżoną wrażliwość na kontrast czy objawy zespołu suchego oka [59]. Z drugiej strony, u pacjentów z ośrodkowym zaburzeniem opracowywania bodźców zwiększa się ryzyko wystąpienia iluzji i halucynacji wzrokowych, co sprawia, że zaburzenia widzenia w tej grupie chorych są zagadnieniem wysoce złożonym [15]. Zaburzenia węchu mogą dotyczyć nawet 90% chorych z PD i obejmują zarówno postrzeganie zapachu, jak i dyskryminację bodźców węchowych [83]. Rozwijają się na skutek zajęcia opuszki i drogi węchowej oraz patologii kory gruszkowatej, w których to obszarach stwierdza się cechy synukleinopatii typowej dla choroby Parkinsona [15, 83]. W związku z tym zaburzenia węchu pojawiają się już na bardzo wczesnych etapach PD i są uznawane za objaw prodromalny, choć przez wielu pacjentów bywają niezauważane [83].

Należy zwrócić uwagę na zaburzenia regulacji ciśnienia tętniczego krwi w przebiegu PD. Badania wykazują znaczne rozbieżności w ocenie częstości występowania zaburzeń regulacji ciśnienia tętniczego krwi i hipotonii ortostatycznej, wahając się od 14% w grupie niestosującej leczenia dopaminergicznego do 47% w grupie obejmującej też chorych w bardziej zaawansowanych stadiach PD, u których stosowano leki dopaminergiczne [15]. Podłożem dysregulacji ortostatycznej w chorobie Parkinsona jest zaburzenie odruchowej współczulnej stymulacji sercowo-naczyniowej, wynikającej ze współczulnej denerwacji serca, a co za tym idzie deficytu zazwojowego katecholamin [84]. Do wykrywania tej nieprawidłowości wykorzystuje się badanie SPECT z zastosowaniem I-metajodobenzyloguanidyny (MIBG-SPECT) [15]. Dysregulację ortostatyczną mogą nasilać leki dopaminergiczne, zarówno lewodopa, jak i agoniści receptora dopaminowego, powodując ortostatyczne spadki ciśnienia tętniczego krwi [84]. Warto zaznaczyć, że u chorych z PD spadki ciśnienia tętniczego mogą być również następstwem spożycia posiłku czy zwiększonego wysiłku fizycznego [15].

U chorych z PD mogą występować zaburzenia oddychania, wynikające głównie z nasilonej sztywności osiowej i kamptokormii. W wyniku zmniejszenia zakresu ruchów klatki piersiowej dochodzi do upośledzenia wentylacji płuc. Dodatkowo, w przebiegu PD występują zaburzenia regulacji oddychania – pacjenci wykazują tendencję do hipowentylacji [85]. Niektóre badania

wskazują na zachłystowe zapalenie płuc spowodowane upośledzeniem odruchu kaszlu ze współistniejącymi zaburzeniami połykania jako jedną z najczęstszych przyczyn zgonów wśród pacjentów z PD [86]. Podkreśla się rolę regularnych ćwiczeń oddechowych, mających na celu poprawę funkcji oddechowych u chorych, a co się z tym wiąże – poprawę jakości życia.

Istotnym problemem zgłaszanym przez pacjentów z PD są zaburzenia układu moczowego, których występowanie w tej grupie chorych szacuje się na 27 - 80% [87]. Wśród nieprawidłowości wymienia się m.in. parcie nagłace, nykturię, częstomocz, nietrzymanie moczu, mikcję przerywaną, opóźnione rozpoczęcie mikcji, niecałkowite opróżnienie pęcherza moczowego [15, 87]. Częstość i nasilenie dolegliwości korelują ze stopniem zaawansowania choroby Parkinsona. Co ważne, na zaburzenia funkcji układu moczowego u mężczyzn wpływają schorzenia gruczołu krokowego, w związku z czym mogą one maskować objawy wynikające z choroby Parkinsona albo z nimi współistnieć. U kobiet na zaburzenia oddawania moczu mogą z kolei wpływać nieprawidłowości statyki narządu rodowego, wymagające oceny ginekologicznej [87].

Pacjenci z chorobą Parkinsona zgłaszają także dysfunkcje seksualne, narastające wraz z czasem trwania schorzenia. Dotyczą one głównie zaburzeń erekcji, spadku lub utraty libido, pogorszenia relacji z partnerem. Wpływ na te objawy mają także wiek chorego i stosowane leczenie – u niektórych chorych jako działanie niepożądane leków dopaminergicznych może ujawnić się hiperseksualność [66]. Dysfunkcje seksualne w przebiegu PD należy jednak rozpatrywać wielopłaszczyznowo, ponieważ składają się na nie nieprawidłowości wielu układów, w tym autonomicznego, naczyniowego, endokrynnego, ruchowego, układów sensorycznych, wyższych czynności nerwowych czy stan emocjonalny [88].

1.1.8.1 Zaburzenia ze strony układu pokarmowego

Choroba Parkinsona cechuje się bogatą symptomatologią ze strony układu pokarmowego. U około 80% chorych w przebiegu schorzenia stwierdzane są zaburzenia połykania - dysfagia [89]. Przejawiają się one zarówno wydłużeniem fazy ruchowej aktu połykania z powodu bradykinezy, jak i upośledzeniem fazy czuciowej polegającej na trudności w rejestrowaniu obecności resztek pokarmowych w krtaniowej części gardła [89]. U chorych często obserwuje się ślinotok,

choć produkcja śliny w PD zazwyczaj jest obniżona. Prawdopodobną jego przyczyną jest bradykineza i sztywność mięśni okolicy ustno-gardłowej, a także zaburzenia postawy, co upośledza połykanie i powoduje nagromadzenie śliny w jamie ustnej, a następnie jej wyciek [90].

Należy także zwrócić uwagę na szereg innych objawów, w tym refluks żołądkowo-przełykowy, osłabienie motoryki żołądka skutkujące znacznym opóźnieniem jego opróżniania, czyli gastroparezę, zespół złego wchłaniania, zaparcie, zaburzenia defekacji. Wykazano, że ciała i neuroty Lewy'ego są obecne w ruchowym jądrze grzbietowym nerwu błędnego, zwojach krzyżowych przywspółczulnych i współczulnych, splocie Auerbacha (regulacja motoryki dolnej części przełyku, żołądka i jelit) oraz Meissnera (regulacja wydzielania gruczołów żołądka i jelit, czynności nabłonka) [91]. To sprawia, że zaburzenia żołądkowo-jelitowe występują we wczesnej fazie choroby i mogą poprzedzać objawy ruchowe o wiele lat [82]. Ponadto, współistnienie wymienionych zaburzeń z innymi objawami pozaruchowymi, takimi jak hiposmia czy depresja mogą powodować spadek masy ciała. U chorych z PD często dochodzą do tego zaburzenia wchłaniania oraz przyjmowanie mniejszych ilości pokarmu w związku z dysfagią i nasilonymi objawami ruchowymi, a także mdłości wynikające z gastroparezy [92]. Nie można pominąć udziału wydatku energetycznego, szczególnie w przypadku nasilonych dyskinez płasawicznych, który w fazie zaawansowanych zaburzeń ruchowych może być istotnie większy [93]. Szacuje się, że utrata masy ciała występuje u ponad połowy chorych i postępuje ona w miarę zaawansowania choroby [59]. W większym stopniu problem ten dotyczy kobiet [93].

Zaparcie jest jednym z najczęstszych i najbardziej dokuczliwych objawów pozaruchowych choroby Parkinsona, występującym już w fazie prodromalnej PD. Przewlekłe zaparcie można rozpoznać wtedy, gdy wypróżnianie jest niezadowalające, dolegliwości utrzymują się co najmniej trzy miesiące i występują przynajmniej dwa z sześciu wymienionych poniżej objawów w przypadku co najmniej 25% wypróżnień: 1) nasilone parcie, 2) bryłowate lub twarde stolce, 3) uczucie niepełnego wypróżnienia, 4) uczucie przeszkody w odbycie lub odbytnicy, 5) konieczność ręcznego wspomaganie wypróżnienia (ręczna ewakuacja stolca, unoszenie dna miednicy), 6) mniej niż trzy wypróżnienia tygodniowo [94]. Częstość występowania zaparcia u chorych z PD waha się w zakresie od 7% do 70% w zależności od wybranych kryteriów oceny, przyjętej definicji zaparcia i innych czynników. Zgodnie z najczęściej stosowaną definicją (< 3 wypróżnień na tydzień) - medianę częstości występowania objawu szacuje się na około 50%

[93]. Przyczyna dolegliwości wciąż nie jest poznana. Postuluje się rolę ciał Lewy'ego w jelitowym układzie nerwowym oraz utratę neuronów dopaminergicznych i cholinergicznych, co bezpośrednio może wpływać na czynność jelit [95]. Wśród czynników ryzyka zaparcia w przebiegu PD wymienia się niewystarczającą podaż płynów i substancji balastowych, szczególnie błonnika, niedożywienie, brak aktywności fizycznej, zaburzenia połykania oraz stosowanie leków wpływających na perystaltykę przewodu pokarmowego [15]. O ile zaparcie nie jest nowym objawem i wykluczone zostały inne jego przyczyny niż choroba Parkinsona, zaleca się modyfikację diety, zwiększenie podaży substancji resztkowych, odpowiednie nawadnianie, intensyfikację aktywności fizycznej, modyfikuje się też dotychczasowe leczenie z uwzględnieniem leków potencjalnie sprzyjających zaparciom. W razie wskazań można wdrożyć leczenie farmakologiczne. Do najczęściej stosowanych leków należą osmotyczne środki przeczyszczające (np. makrogole, laktuloza, sole magnezu, fosforan sodu) oraz preparaty działające miejscowo (czopki, wlewki). W następnej kolejności stosuje się leki pobudzające perystaltykę jelit [95]. W ostatnich latach zwraca się uwagę na rolę mikrobioty jelitowej, której modyfikacje mogą wykazywać dużą skuteczność terapeutyczną w leczeniu zaparcia. Prowadzone są badania nad wykorzystaniem antybiotyków, probiotyków, prebiotyków oraz transplantacji mikrobioty jelitowej w celu łagodzenia zaparcia i innych objawów żołądkowo-jelitowych w przebiegu choroby Parkinsona [96].

Najnowsze badania podkreślają także rolę zaburzeń w zakresie jelita cienkiego, w tym zespołu rozrostu bakteryjnego jelita cienkiego (ang. *small intestinal bacterial overgrowth*, SIBO), w przebiegu choroby Parkinsona [92]. Temat ten został rozwinięty w kolejnych rozdziałach pracy.

1.1.9 Leczenie

Aktualne metody leczenia choroby Parkinsona mają charakter objawowy, a podstawowym ich celem jest ograniczenie zaburzeń ruchowych. W związku z tym, że niedobór dopaminy, odpowiadający za rozwój objawów motorycznych, jest główną patologią leżącą u podstaw PD, zasadne jest działanie mające na celu podniesienie jej stężenia. Można osiągnąć to na kilka

sposobów: przez dostarczanie lewodopy, zmniejszenie rozkładu dopaminy, bezpośrednią stymulację receptorów dopaminowych przez agonistów dopaminy czy leki działające poprzez mechanizmy niedopaminergiczne [97]. Ważne jest jak najwcześniejsze włączenie terapii, ponieważ istnieją przesłanki, że wczesne leczenie farmakologiczne może wspierać naturalne mechanizmy kompensujące w zakresie jąder podstawy [15].

Podstawowe znaczenie w terapii PD mają leki dopaminergiczne. Lewodopa, będąca prekursorem dopaminy, jest wchłaniana w jelicie cienkim. Zaburzenia absorpcji lewodopy w jelicie mogą być spowodowane stosowaniem diety bogatej w białko, leczeniem antycholinergicznym czy konkurencyjnym wchłanianiem pochodzących z pożywienia aminokwasów: leucyny, fenyloalaniny, waliny [98]. Ważne jest zatem zachowanie odstępu czasowego między przyjmowaniem leku a posiłkiem. Kolejnym istotnym utrudnieniem w leczeniu lewodopą jest jej częściowy obwodowy rozkład przez dekarboksylazę aminokwasów aromatycznych (ang. *aromatic L-amino-acid decarboxylase*, AADC) [98, 99]. W związku z tym stosuje się preparaty łączące lewodopę z inhibitorem AADC, np. karbidopą lub benserazydem [99]. Dopamina działa przez receptory dopaminowe D₁ – D₅ zlokalizowane w różnych obszarach mózgowia, co wiąże się też z poszczególnymi efektami ubocznymi terapii [100]. Wraz z postępem choroby obserwuje się spadek zdolności magazynowania dopaminy w komórkach nerwowych, a stężenie dopaminy w zakresie receptorów ulega zmianom wraz z wahaniami jej stężenia w osoczu. Powoduje to wystąpienie fluktuacji ruchowych, z fazami „on” (okresami optymalnego działania leku) i fazami „off” (gdy następuje spadek efektu działania leku) [99]. U chorych z zaawansowaną chorobą Parkinsona, u których występują dyskinezy i fluktuacje ruchowe, niepodlegające kontroli leków doustnych, przy braku innych przeciwwskazań, możliwe jest leczenie dojelitowe (Duodopa w pompie), pozwalające na utrzymywanie stałego stężenia lewodopy [97].

Do rozkładu dopaminy dochodzi w zakończeniach postsynaptycznych z udziałem enzymów: monoaminooksydazy typu B (ang. *monoamine oxidase B*, MAO-B) i katecholo-tleno-metylotransferazy (ang. *catechol-O-methyltransferase*, COMT). Znajomość tego mechanizmu pozwoliła na opracowanie kolejnych grup leków dopaminergicznych: inhibitorów MAO-B, np. selegilina, rasagilina oraz inhibitorów COMT, np. entakapon, tolkapon, opikapon. Hamują one rozkład dopaminy, co powoduje jej lepszą biodostępność i potencjalnie wspomaga opanowanie fluktuacji ruchowych [97, 101].

Kolejną grupą leków dopaminergicznych są agoniści receptorów dopaminowych, wśród których wyróżnia się pochodne ergotaminy (np. bromokryptyna, kabergolina, alfa-dihydroergokryptyna, pergolid, lizuryd) oraz pochodne nieergotaminowe (np. pramipeksol, piribedil, ropinirol, rotygotyna, apomorfina). Większość pochodnych ergotaminowych obecnie nie jest już stosowana w leczeniu PD z uwagi na poważne działania niepożądane, w tym włóknienie zastawek serca [102]. Pochodne nieergotaminowe stosowane są w postaciach o przedłużonym uwalnianiu. Agoniści receptorów dopaminowych dobrze penetrują do ośrodkowego układu nerwowego, bez konieczności wcześniejszej modyfikacji enzymatycznej. Warto zwrócić uwagę na podskórną możliwość podawania apomorfiny, zarówno jako iniekcje przy użyciu pena, jak i w terapii ciągłej z wykorzystaniem pompy. Pozwala to na lepszą kontrolę nasilonych dyskinez, zwłaszcza w bardziej zaawansowanym okresie choroby Parkinsona [103].

W leczeniu PD stosuje się również amantadynę, działającą przez niekompetycyjne hamowanie receptorów N-metylo-D-asparaginianowych dla glutaminianu (ang. *N-methyl-D-aspartate receptor*, NMDAR). Dodatkowo, amantadyna nasila wydzielanie dopaminy drogą presynaptyczną, wykazuje modulujące działanie wobec receptorów dopaminowych, dzięki czemu zwiększa się ich powinowactwo do dopaminy, a ponadto wykazuje działanie antycholinergiczne [97].

U chorych z zaawansowaną postacią PD można rozważyć głęboką stymulację mózgu (ang. *deep brain stimulation*, DBS) w zakresie jąder niskowzgórzowych (ang. *subthalamic nucleus*, STN). Terapia ma na celu łagodzenie nasilonych objawów ruchowych, hamowanie indukowanych lekami dyskinez, wydłużenie fazy „on” i skrócenie fazy „off”, co poprawia jakość życia chorych [104].

Zasadniczym celem leczenia choroby Parkinsona jest spowolnienie postępu choroby, zmniejszenie nasilenia objawów ruchowych i zapobieganie lub opóźnianie wystąpienia powikłań, takich jak dyskinezy i fluktuacje ruchowe. Bardzo ważnym aspektem terapii PD jest również leczenie objawów pozaruchowych, choć często wiąże się to z trudnościami. W każdym przypadku możliwości terapii należy rozpatrywać indywidualnie, biorąc pod uwagę objawy szczególnie utrudniające choremu funkcjonowanie, stosowane dotychczas leczenie, preferencje pacjenta czy możliwości wsparcia ze strony najbliższego otoczenia chorego.

W leczeniu zaburzeń poznawczych w przebiegu choroby Parkinsona zastosowanie znajdują inhibitory acetylocholinoesterazy, takie jak rywastygmina czy donepezil [70].

Ponadto, istnieją doniesienia na temat skuteczności memantyny, wyrażającej się poprawą szybkości wykonywania zadań angażujących uwagę [105]. Istotna jest również terapia behawioralno-poznawcza i systematyczny trening czynności poznawczych, który przy regularnym wykonywaniu i wsparciu otoczenia może przynieść wymierne korzyści [72].

Obniżenie nastroju oraz zaburzenia lękowe w przebiegu PD często wykazują charakter przejściowy i wiążą się z pogorszeniem sprawności ruchowej w fazie „off” (tzw. depresja stanu „off”). Optymalizacja terapii podstawowymi lekami, lewodopą lub agonistami dopaminy (np. pramipeksolem), może być wówczas wystarczającym działaniem [77]. W przypadku bardziej nasilonych zaburzeń depresyjnych, utrzymujących się pomimo osiągnięcia poprawy sprawności motorycznej, należy rozważyć włączenie selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. *selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRIs) lub inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny (ang. *serotonin norepinephrine reuptake inhibitors*, SNRIs) [74]. SSRIs mogą być również skuteczne u pacjentów z dominującym lękiem i atakami paniki, natomiast u chorych cierpiących na bezsenność trafnym wyborem mogą okazać się trójcykliczne leki przeciwdepresyjne [74, 76]. Ponadto, istotna jest również psychoterapia oraz wsparcie ze strony otoczenia pacjenta.

W leczeniu objawów psychotycznych ważne jest ustalenie przyczyny tych objawów. Należy w pierwszej kolejności wykluczyć zaburzenia elektrolitowe, infekcje oraz inne czynniki mogące wpływać na wystąpienie urojeń czy omamów wzrokowych. Może być konieczna modyfikacja leczenia PD przez odstawienie ostatnio włączonych leków lub w razie wskazań włączenie neuroleptyku, np. kwetiapiny, choć nie ma wystarczających dowodów na jej skuteczność w chorobie Parkinsona [106, 107]. Jednocześnie, warto zauważyć, że neuroleptyki pierwszej generacji nie są zalecane u pacjentów z PD w związku ze znacznym ryzykiem pogłębienia zaburzeń ruchowych [106].

Zaburzenia snu mogą mieć różnorodny charakter - od bezsenności, skrócenia całkowitego czasu snu, przez częste wybudzenia w ciągu nocy, zaburzenia cykliczności faz snu, wydłużenie czasu czuwania, zaburzenia zachowania w czasie snu REM, po nadmierną senność i zmęczenie w ciągu dnia. To powoduje, że dopiero po dokładnym zapoznaniu się z dolegliwościami zgłaszanymi przez pacjenta, można wdrożyć właściwe postępowanie terapeutyczne. W terapii zaburzeń snu związanych z utrudnionym zasypianiem i bezsennością istotne są zalecenia dotyczące zasad higieny snu, unikania drzemek w ciągu dnia, przestrzegania stałego rytmu dnia i rutynowych

zachowań wieczornych poprzedzających zaśnięcie, a także regularnej aktywności fizycznej w ciągu dnia. W leczeniu farmakologicznym można rozważyć melatoninę, która poprawia całkowity czas trwania snu [78]. Głęboka stymulacja mózgu również może korzystnie wpływać na poprawę całkowitego czasu trwania snu. Nasilenie zaburzeń snu REM może zmniejszyć się po podaniu klonazepamu w godzinach wieczornych, natomiast kwetiapina może być skuteczna w przypadku wieczornych halucynacji [108]. W razie występowania porannej akinezy można rozważyć zastosowanie rotygotyny lub ropinirolu [78].

U pacjentów, którzy zgłaszają dolegliwości bólowe w przebiegu PD, wynikające z niedoboru dopaminy, w pierwszej kolejności należy zoptymalizować leczenie choroby Parkinsona [81]. W przypadku bólów stawowych, nasilanych przez sztywność, można rozważyć dodanie lub zwiększenia dawki agonisty dopaminowego albo zastosowanie inhibitorów COMT i MAO. Dolegliwości bólowe związane ze skurczami dystonicznymi czy dyskinezami również mogą wymagać modyfikacji leczenia dopaminergicznego. Istnieją doniesienia dotyczące korzystnego działania toksyny botulinowej w przypadku uśmierzania bólu kończyn związanego z dystonią [66, 81].

W przypadku zaburzeń narządów zmysłów, głównie narządu wzroku, strategia terapeutyczna zależy od mechanizmu leżącego u podstaw zaburzenia. Pewną poprawę w zakresie motoryki gałek ocznych można uzyskać dzięki preparatom lewodopy, co łączy się również z minimalizowaniem czasu trwania faz „off” [109]. Leczenie dopaminergiczne nie jest jednak skuteczne w przypadku pogorszenia ostrości widzenia, co więcej może niekorzystnie wpłynąć na występowanie omamów wzrokowych [66]. Korzystny wpływ na poprawę ruchów gałek ocznych i akomodację wywiera także odpowiedni trening, który jest szczególnie ważny u pacjentów z diplopią [109].

U chorych z nasiloną hipotonią ortostatyczną ważne jest unikanie czynników nasilających ten objaw, do których należą m.in. stosowanie diuretyków, leków hipotensyjnych, trójcyklicznych leków przeciwdepresyjnych, leków rozszerzających naczynia krwionośne, zmniejszenie objętości krwi, długie przebywanie w pozycji leżącej czy spożywanie alkoholu. Istotne są więc zalecenia dotyczące unikania szybkiej pionizacji, wyższe ułożenie głowy w nocy, odpowiednia podaż płynów i elektrolitów, zwłaszcza sodu, przydatne mogą być również rajstopy uciskowe, ułatwiające powrót krwi żyłnej. W leczeniu farmakologicznym, po przeanalizowaniu stosowanych leków potencjalnie nasilających hipotonię ortostatyczną, można rozważyć włączenie midodryny

lub fludrokortyzonu [107]. Ważne jest monitorowanie leczenia, systematyczna kontrola masy ciała, czynności serca, ewentualnych obrzęków. Poszukuje się również nowych metod terapeutycznych, w tym przy użyciu prekursora noradrenaliny, droksydopy, jednak dowody na jego skuteczność w PD nie są wystarczające [84].

W przypadku zaburzeń oddechowych u pacjentów z PD wyraźną poprawę można obserwować po podaniu lewodopy [85]. Co więcej, trudności z oddychaniem mogą nasilać się w fazie „off” w wyniku sztywności mięśniowej i spowolnienia ruchowego mięśni oddechowych. Ważnym elementem terapii są także regularnie wykonywane ćwiczenia oddechowe.

Zaburzenia opróżniania pęcherza moczowego są częste w przebiegu PD i korelują ze stopniem zaawansowania choroby. W terapii neurogennych zaburzeń opróżniania pęcherza moczowego można podjąć próbę leczenia antycholinergicznymi. Wiąże się jednak z nimi większe ryzyko działań niepożądanych związanych z funkcjami poznawczymi, a także z nasileniem zaparcia przez antycholinergiczny wpływ na jelito [87]. Wykazano skuteczność w leczeniu nadreaktywności mięśnia wypieracza m.in. dla oksybutyniny, tolterodiny, chlorku trospium [87]. Potencjalny korzystny wpływ może wywierać również solifenacyna, jednak nie ma jednoznacznych dowodów potwierdzających jej skuteczność u chorych z PD [107].

U pacjentów z PD zgłaszających dysfunkcje seksualne pierwszym krokiem terapii jest optymalizacja leczenia dopaminergicznego. W razie zaburzeń erekcji kolejnym krokiem jest włączenie inhibitorów fosfodiesterazy typu 5, np. sildenafilu [88,107].

W terapii dysfagii w przebiegu PD dobre efekty przynoszą wykonywane regularnie ćwiczenia motoryczne mięśni jamy ustnej i gardła, trening połykania, ćwiczenia poprawiające integrację czuciowo-ruchową i terapia logopedyczna [89]. Istotna jest również zwiększona koncentracja pacjenta oraz unikanie rozpraszających bodźców podczas jedzenia [89].

Metody terapeutyczne stosowane u pacjentów z nasilonym zaparciem omówiono w poprzednim podrozdziale dotyczącym zaburzeń żołądkowo-jelitowych. Warto dodać, że u chorych z zaburzeniami wchłaniania należy wykonać gastroscopię, a w razie potrzeby zastosować lewodopę w formie rozpuszczalnej. Istotne jest również spożywanie błonnika, który wspomaga motorykę jelit, rozważyć można też zastosowanie probiotyków i prebiotyków [91].

W ostatnich latach podkreśla się istotną rolę terapii nefarmakologicznych w leczeniu PD. Badania potwierdziły dobroczynny wpływ fizjoterapii i aktywności fizycznej, które nie tylko łagodzą zaburzenia ruchowe, ale też pozytywnie oddziałują na funkcje poznawcze. Chorym zaleca

się także ergoterapię, terapię logopedyczną, behawioralną, terapię sztuką, muzykoterapię. Ważnym aspektem pozostaje także funkcjonowanie w społeczeństwie, w związku z czym zakładane są stowarzyszenia i kluby mające na celu wzajemne wsparcie chorych [15, 110].

Poszukuje się terapii o działaniu neuroprotekcijnym i modulującym przebieg choroby. Nadzieje wiązane są z możliwym wykorzystaniem czynników troficznych, przeciwzapalnych, antyoksydantów, antagonistów receptorów adenozyliny, blokerów kanałów wapniowych, inhibitorów kinaz. Konieczne są jednak dalsze badania w tym zakresie [111]. Najnowsze odkrycia zwracają uwagę na możliwości terapeutyczne wynikające z modyfikacji mikrobioty jelitowej, która może wpływać na rozwój i przebieg choroby Parkinsona [96].

1.2 Rola mikrobioty jelitowej w patogenezie choroby Parkinsona

1.2.1 Oś mózg – jelito – mikrobiota

Pojęciem „mikrobiota jelitowa” określa się specyficzny dla danego osobnika zbiór drobnoustrojów, głównie bakterii, ale też wirusów, grzybów, archeonów i eukariota, zasiedlających dolny odcinek przewodu pokarmowego [112]. Mikroorganizmy kolonizują różne obszary ciała gospodarza, są obecne m.in. na jego skórze, w jamie nosowej i ustnej, w drogach oddechowych, przewodzie pokarmowym oraz w drogach moczowo – płciowych, jednak najliczniejszą grupę stanowi mikrobiota jelitowa [113]. Prawidłowe działanie układu gospodarz – mikrobiota możliwe jest, gdy skład ilościowy i jakościowy drobnoustrojów oraz ich funkcjonowanie pozostają niezaburzone. Stanowiąc dynamiczną strukturę, mikrobiota jelitowa w odpowiedzi na zmieniające się warunki, takie jak proces wzrostu, rozwoju i starzenia się organizmu, a także pod wpływem działania rozmaitych bodźców ze środowiska zewnętrznego, zmienia swój skład i funkcjonowanie [112]. Kolonizacja organizmu człowieka przez drobnoustroje kształtuje się w zależności od sposobu porodu, składu mikrobioty organizmu matki, kondycji noworodka, wprowadzania pokarmów stałych, działania hormonów płciowych i podlega zmianom w ciągu całego życia [114]. Do najliczniej reprezentowanych szczepów bakterii mikrobioty

jelitowej człowieka należą *Firmicutes* i *Bacteroides*, stanowiąc niemal 75% mikrobioty [115]. Od prawidłowości procesu kształtowania mikrobioty człowieka zależy jej prawidłowe funkcjonowanie w wieku dorosłym, a także pojawienie się predyspozycji do rozwoju pewnych schorzeń.

Między ośrodkowym układem nerwowym a przewodem pokarmowym istnieje stała, dwukierunkowa komunikacja. Badania dowodzą, że istotny wpływ na tę komunikację, zarówno na różnych jej poziomach (ośrodkowy układ nerwowy, przewód pokarmowy), jak i na różnych etapach życia, ma mikrobiota jelitowa. Obserwacje te uzasadniają wprowadzenie terminu: „oś mózg-jelito-mikrobiota”, który podkreśla współistnienie tych zależności [116]. Wymiana sygnałów pomiędzy komponentami osi możliwa jest dzięki mechanizmom neuronalnym, immunologicznym, endokrynnym oraz poprzez metabolity bakteryjne [41]. Zaburzenia sygnalizacji ze strony mikrobioty jelitowej we wczesnym okresie życia mogą uczestniczyć w patogenezie zaburzeń neurorozwojowych, z kolei dysbioza w wieku podeszłym przyczynia się do zmian neurozwyrodnieniowych [41].

Ważną składową osi mózg-jelito-mikrobiota jest jelitowy układ nerwowy, którego połączenie z OUN m.in. przez nerw błędny, pozwala na wzajemne oddziaływanie na siebie obu tych układów. Z drugiej strony, jelitowy układ nerwowy (ENS) jest częścią autonomicznego układu nerwowego, co oznacza, że może też niezależnie od OUN regulować pracę przewodu pokarmowego. Udowodniono udział połączeń ENS z OUN, w tym przez nerw błędny, w szerzeniu się czynników patogennych [115].

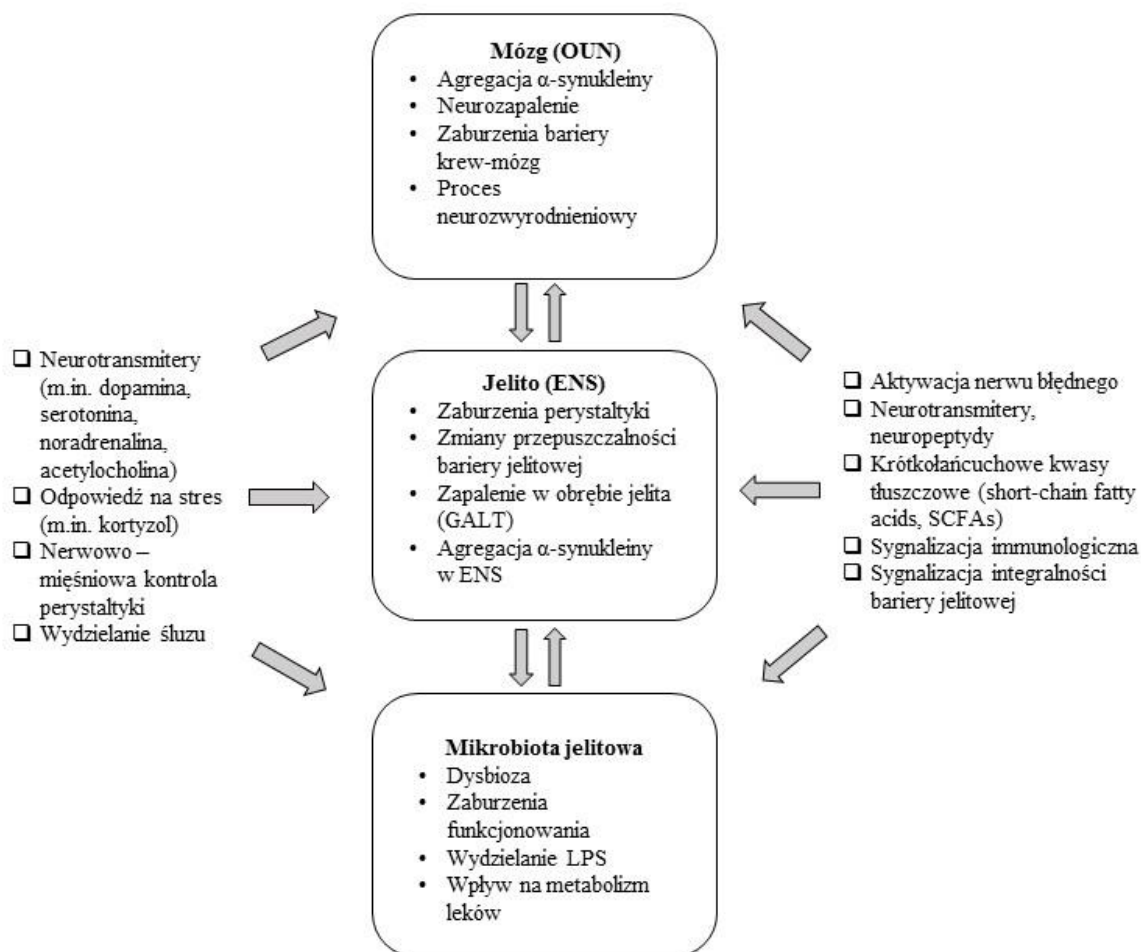
Kluczową rolę w zapewnieniu równowagi między środowiskiem mikrobioty jelitowej a układem nerwowym odgrywa bariera jelitowa, cechująca się selektywną przepuszczalnością dla różnego rodzaju cząsteczek. Umożliwia to wchłanianie niezbędnych składników odżywczych, a jednocześnie chroni przed wnikaniem czynników chorobotwórczych i bakterii [117]. Szczelność tej bariery zapewnia trzewny układ immunologiczny (ang. *gut-associated lymphoid tissue*, GALT) wykazujący tolerancję wobec bakterii komensalnych [118]. Zachwianie równowagi w zakresie mikrobioty jelitowej (dysbioza) może prowadzić do zwiększenia przepuszczalności bariery jelitowej dla patogenów, pobudzenia GALT, zwiększonej produkcji cytokin prozapalnych oraz rozwoju stanu zapalnego [116].

Komunikacja między układem nerwowym, przewodem pokarmowym a mikrobiotą jelitową przebiega wielotorowo i stale, dzięki czemu możliwa jest szybka odpowiedź organizmu

na niekorzystne czynniki wewnętrzne lub zewnętrzne (Rycina 1). Ośrodkowy układ nerwowy działa poprzez neurotransmitery, takie jak dopamina, serotonina, noradrenalina, a dodatkowo uczestniczy w interakcjach neuro-endokrynych. Wydzielana pod wpływem stresu kortykoliberyna pobudza uwalnianie kortyzolu, co powoduje wzrost przepuszczalności bariery jelitowej [117, 118]. Z drugiej strony, mikroorganizmy jelitowe syntetyzują aminokwasy będące prekursorami monoamin i neuroprzekaźników, a także same neuroprzekaźniki, w tym serotoninę, dopaminę, acetylocholinę, noradrenalinę czy kwas gamma-aminomasłowy (ang. *gamma-aminobutyric acid*, GABA) [116].

Bakterie jelitowe wpływają na organizm gospodarza również za pośrednictwem produktów swojego metabolizmu, które oddziałują na układ pokarmowy, nerwowy czy immunologiczny. Metabolity bakteryjne wspomagają rozkładanie niestrawionego pokarmu, a także stanowią substrat dla szlaków biochemicznych, w związku z czym w pewnym stopniu pełnią funkcje regulacyjne w przewodzie pokarmowym [119]. Do metabolitów bakteryjnych należą krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (ang. *short-chain fatty acids*, SCFAs), w tym kwas octowy, propionowy i masłowy [116]. SCFAs korzystnie wpływają na szczelność nabłonka jelitowego, hamują proces autofagii, co więcej, pobudzają dojrzewanie komórek mikrogleju [41]. Warto podkreślić znaczenie diety w wytwarzaniu SCFAs – przy niedoborze błonnika drobnoustroje muszą czerpać z mniej korzystnych źródeł energii, takich jak aminokwasy pochodzące z białek egzo- i endogennych oraz tłuszczów spożywczych. Skutkuje to spadkiem fermentacyjnej aktywności mikrobioty i zmniejszeniem ilości wytwarzanych SCFAs [120].

Proces starzenia istotnie wpływa zarówno na sam organizm człowieka i procesy w nim zachodzące, jak i na skład oraz funkcjonowanie mikrobioty. W wieku podeszłym następuje zmniejszenie różnorodności i stabilności mikrobioty jelitowej. Zaburzeniom ulegają także czynność motoryczna jelita, wydzielanie śluzu oraz przepuszczalność bariery jelitowej. Spadek tolerancji wobec bakterii jelitowych może być oznaką starzenia się układu immunologicznego, co prowadzi do jego nadmiernego pobudzenia i przewlekłego stanu zapalnego, obserwowanego u osób w zaawansowanym wieku – tzw. „inflammaging” [41].



Rycina 1. Udział osi mózg-jelito-mikrobiota w patogenezie choroby Parkinsona - schemat według [121]

Zaburzenia na poszczególnych poziomach osi mózg-jelito-mikrobiota wpływają wzajemnie na siebie m.in. przez mechanizmy neuronalne, endokrynne, immunologiczne oraz poprzez metabolity bakteryjne, prowadząc do rozwoju procesu neurozwyrodnieniowego.

1.2.2 Zaburzenie ciągłości bariery jelitowej i stan zapalny w zakresie jelita

Fizyczną barierę jelitową stanowią warstwa śluzu pokrywająca powierzchnię ściany przewodu pokarmowego, glikokaliks na mikrokosmkach enterocytów oraz połączenia komórkowe odpowiedzialne za szczelne zamknięcie komórek nabłonka. Barierą chemiczną można określić enzymy trawienne, mukopolisacharydy, glikoproteiny, glikolipidy i związki określane jako peptydy przeciwdrobnoustrojowe (ang. *antimicrobial peptides*, AMPs). Wszystkie te elementy tworzą wzajemnie zależny mikroekosystem, który razem z GALT odpowiada za utrzymanie homeostazy przewodu pokarmowego [118]. Naruszenie ciągłości bariery jelitowej skutkuje zwiększeniem jej przepuszczalności, co powoduje przenikanie szkodliwych substancji i patogenów do układu krążenia [122].

Prawidłowa funkcja bariery jelitowej zależy także od składu mikrobioty, poprzez wpływ na właściwości warstwy śluzowej. Przykładowo, dowiedziono, że korzystny wpływ na integralność bariery jelitowej, przez zwiększoną ekspresję białek tworzących połączenia ścisłe, wykazują niektóre szczepy probiotyczne, w tym *Lactobacillus plantarum*, *Bifidobacterium infantis* czy *Echerichia coli* Nissle [123]. Z kolei w przypadku bakterii *Akkermansia muciniphila* udowodniono zdolność do degradacji mucyny, co również jest korzystne dla prawidłowej czynności bariery jelitowej [124]. Liczne bakterie poprzez różne mechanizmy wykazują jednak negatywny wpływ na szczelność bariery jelitowej – np. *Salmonella*, *Shigella*, *Vibrio*, *Clostridium*, *Escherichia coli*, *Helicobacter pylori* zaburzają połączenia ścisłe między komórkami nabłonka jelitowego, zaś *Bacteroides fragilis* dezintegrują połączenia przylegające przez degradację kadheryn [123].

Pokarm jest źródłem składników odżywczych, ale może też modulować działanie bariery jelitowej. Flawonoidy, obecne m.in. w większości warzyw i owoców, zielonej i czarnej herbacie, czerwonym winie, czekoladzie i kawie, wywierają korzystny wpływ na barierę nabłonkową poprzez wzmacnianie połączeń ścisłych. Ponadto, w badaniu na modelu zwierzęcym, w którym stosowano ekstrakt z żurawiny jako źródło flawonoidów raportowano wzrost odsetka *Akkermansia*, rozkładającego mucynę [117]. Stwierdzono też negatywny wpływ niedoboru witaminy D, witaminy A i cynku na integralność bariery jelitowej, choć ich mechanizmy nie zostały w pełni wyjaśnione [123, 125].

Na czynność bariery jelitowej mogą także wpływać leki przyjmowane przewlekle. Niesteroïdowe leki przeciwzapalne wywierają negatywny wpływ na nabłonek jelitowy przez uszkodzanie połączeń międzykomórkowych na skutek rozregulowania kompleksów aktyna-miozyna czy przez wchodzenie w interakcje z błonami fosfolipidowymi rąbka szczoteczkowego. Co istotne, efekt ich działania może utrzymywać się nawet do 24 godzin, a przewlekle stosowane promują rozwój stanu zapalnego w zakresie jelita cienkiego u prawie 70% pacjentów [126]. Dezintegrację bariery jelitowej obserwowano również podczas stosowania inhibitorów pompy protonowej (ang. *proton pump inhibitors*, PPIs). Wskazuje się też na znaczenie wzajemnych interakcji stosowanych leków, chorób współistniejących, przebytych infekcji i zabiegów operacyjnych.

Funkcja bariery jelitowej i mikrobioty modyfikowana jest także przez stosowane używki. Alkohol, zwłaszcza, gdy jest nadużywany, prowadzi do wzrostu przepuszczalności bariery jelitowej przez bezpośrednie uszkodzenie cytoszkieletu komórek nabłonka oraz indukcję odpowiedzi na stres oksydacyjny. Dodatkowo, mikrobiota jelitowa w wyniku metabolizmu bakteryjnego, bierze udział w przemianie etanolu do szkodliwego aldehydu octowego [127]. Intrygujący i niejednoznaczny jest wpływ palenia papierosów i spożycia kawy na rozwój niektórych schorzeń, szczególnie choroby Parkinsona. Badacze sugerują, że zarówno spożywanie kofeiny, jak i palenie tytoniu może zmniejszać uwalnianie cytokin prozapalnych z jelita do krwiobiegu, co może hamować proces neurozwyrodnieniowy [128]. Hipoteza ta wymaga jednak dalszych badań.

Kolejnym znanym czynnikiem wpływającym negatywnie na mikrobiotę jelitową i szczelność bariery jelitowej jest stres, szczególnie, gdy występuje przewlekle [126].

Ciekawe jest również spostrzeżenie wynikające z analizy przeprowadzonej w grupie 24 830 chorych z nieswoistym zapaleniem jelit. Wykazano, że u tych osób chorobę Parkinsona stwierdzano 1,56-krotnie częściej niż w populacji ogólnej, dobranej pod względem wieku i płci [129]. Potwierdza to więc istotną rolę przewlekłego stanu zapalnego jelit w patogenezie procesu neurozwyrodnieniowego.

1.2.2.1 Kalprotektyna jako marker stanu zapalnego jelit

Kalprotektyna jest niewielkim białkiem wiążącym wapń, należącym do rodziny białek S100 i będącym heterodimerem S100A8/A9. Stanowi 60% zawartości białka w cytozolu neutrofilii oraz wykazuje właściwości przeciwdrobnoustrojowe [130]. Podwyższone stężenie kalprotektyny w kale odzwierciedla migrację neutrofilii do błony śluzowej jelita, a w przypadku naruszenia integralności bariery jelitowej – do światła jelita. Dzięki temu oznaczenie stężenia kalprotektyny w kale umożliwia ocenę nasilenia stanu zapalnego w obrębie jelita.

Z uwagi na dużą stabilność i odporność kalprotektyny na rozkład enzymatyczny, oznaczanie jej stężenia nie jest skomplikowanym badaniem. [130] Udowodniono jego użyteczność m.in. w różnicowaniu zapalnych i czynnościowych schorzeń jelit, a także w ocenie aktywności nieswoistych zapaleń jelit [131]. Badania potwierdziły również podwyższone stężenie kalprotektyny u chorych z PD, co wskazuje na związek aktywacji trzewnego układu immunologicznego i stanu zapalnego z rozwojem choroby Parkinsona [132, 133]. Zarówno stan zapalny jelit, jak i dysbioza przyczyniają się do zwiększenia przepuszczalności bariery jelitowej, co może sprzyjać propagacji α -synukleiny w zakresie ENS i następnie do OUN [134].

1.2.3 Neurozapalenie

Stan zapalny jest odpowiedzią układu immunologicznego na uszkodzenie tkanki, toksyczne białka, infekcję czy nieprawidłowości molekularne oraz wszelkie inne czynniki zaburzające homeostazę ustroju [135]. Odpowiedź immunologiczna OUN warunkowana jest funkcją mikrogleju, a w mniejszym stopniu także oligodendrocytów, astrocytów i neuronów [135]. Aktywowany mikroglej w reakcji neurozapalnej przyczynia się do wytwarzania reaktywnych form tlenu, które są szczególnie niebezpieczne dla neuronów dopaminergicznych, wrażliwych na stres oksydacyjny [32]. Reaktywne formy tlenu mogą też dezaktywować lub całkowicie uszkadzać białka, prowadząc do zaburzenia sygnalizacji wewnątrzkomórkowej i w konsekwencji do śmierci komórki [136]. Aktywność mikrogleju wiąże się również z produkcją cytokin prozapalnych

oraz chemokin, które rekrutując leukocyty do ośrodkowego układu nerwowego, dodatkowo zaostrzają proces zapalny [135].

Jeden z pierwszych dowodów łączących neurozapalenie z patogenezą choroby Parkinsona pochodzi z 1988 roku, kiedy to McGeer z grupą badaczy zaobserwowali obecność aktywnego mikrogleju w obrębie istoty czarnej w badaniu *post mortem* u chorych z PD [137]. Wyniki kolejnych badań potwierdziły ten związek, wykazując w badaniach pośmiertnych zwiększoną aktywność mikrogleju oraz podwyższony poziom cytokin prozapalnych w mózgu i płynie mózgowo-rdzeniowym u chorych z PD [138]. Prowadzono również badania na modelu zwierzęcym, wprowadzając lipopolisacharyd (ang. *lipopolysaccharide*, LPS) do prądkowia u szczurów, co skutkowało uszkodzeniem nigrostriatalnego szlaku dopaminergicznego i rozwojem objawów zespołu parkinsonowskiego. Zaobserwowano agregację α -synukleiny w neuronach istoty czarnej, wzrost stężenia cytokin prozapalnych, a ponadto uszkodzenie łańcucha oddechowego i rozległą S-nitrozylację/nitrację kompleksu mitochondrialnego I, poprzedzające utratę neuronów dopaminergicznych. Pozwoliło to wnioskować o istotnej roli neurozapalenia w rozwoju PD [139].

Wyniki badań wskazują również na specyficzne zmiany w wydzielaniu cytokin w przebiegu PD – stwierdzono m.in. podwyższone stężenie cytokin prozapalnych TNF- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, ligandu chemokiny 2 (ang. *CC-chemokine ligand 2*, CCL2) w surowicy chorych z PD. Ponadto, otrzymane wyniki korelowały ze stopniem zaawansowania choroby i niepełnosprawności [36, 140]. Wskazuje się też na wpływ podwyższonego stężenia TNF- α , IL-1 β i IL-8, które indukują nieszczelność bariery krew-mózg i promują rozwój stanu zapalnego [141].

Na aktywację mikrogleju w przebiegu procesu neurozwyrodnieniowego mogą mieć wpływ również: proces starzenia („inflammaging”), powtarzające się lub długotrwałe infekcje, urazy głowy (wywołujące miejscowy stan zapalny, zwłaszcza, gdy występują wielokrotnie) czy ekspozycja na niektóre związki chemiczne, w tym pestycydy oraz MPTP [135].

1.2.4 Mikrobiota jelitowa w chorobie Parkinsona

Dysbioza jelitowa, poprzez zmianę przepuszczalności bariery jelitowej, wpływa nie tylko na komórki nabłonka jelit i układu immunologicznego, ale także na komórki jelitowego układu nerwowego. Modyfikacje w zakresie mikrobioty jelitowej prowadzące do rozwoju stanu zapalnego, mogą predysponować do nieprawidłowego fałdowania α -synukleiny [142]. Tezę tę popiera stwierdzenie obecności α -synukleiny w obrębie neuronów spłotu mięśniówkowego Auerbacha w jelicie [142]. Za kluczową rolę osi mózg-jelito-mikrobiota w rozprzestrzenianiu procesu chorobowego przemawia obserwacja, że nieprawidłowe białko może gromadzić się w obrębie jądra grzbietowego nerwu błędnego, jako jednej z pierwszych struktur mózgu objętych procesem patologicznym [143]. Badanie na modelu zwierzęcym potwierdziło udział nerwu błędnego w propagacji α -synukleinopatii z neuronów jelitowych do OUN [144].

Pierwsze badania nad związkiem choroby Parkinsona z potencjalnym patogenem dotyczyły *Helicobacter pylori*. Sugerowano, że infekcja ta może przyczyniać się do autoimmunizacji skutkującej uszkodzeniem neuronów i rozwojem objawów zespołu parkinsonowskiego. Sugestia ta wydaje się raczej kontrowersyjna. Mechanizmem, który faktycznie mógłby sprzyjać procesowi neurozwyrodnieniowemu w związku z infekcją *H. pylori* są próby jej leczenia eradykacyjnego oraz stosowanie inhibitorów pompy protonowej, co istotnie może zaburzać skład i funkcję mikrobioty jelitowej [142, 145].

Badacze zaproponowali także koncepcję mimikry molekularnej, według której białka pochodzenia bakteryjnego, podobnie jak białka prionowe, mogą wywoływać nieprawidłowe fałdowanie α -synukleiny [146].

Podkreśla się udział mikrobioty jelitowej w zaburzaniu przepuszczalności bariery krew-mózg przez zmniejszenie ekspresji białek połączeń ścisłych. Co więcej, udowodniono, że możliwe jest dwukierunkowe przemieszczanie α -synukleiny przez barierę krew-mózg, a na zwiększony przeływ białka do ośrodkowego układu nerwowego może mieć wpływ stan zapalny indukowany przez LPS [147].

Mimo, że każdy organizm prezentuje swój unikalny skład mikrobioty jelitowej, który zależy od wielu czynników, wyodrębniono pewne tendencje charakterystyczne dla choroby Parkinsona. Stwierdzono między innymi zmniejszenie populacji *Prevotellaceae*, które jako bakterie komensalne, zaangażowane są w wytwarzanie krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych [148]. Zmniejszenie liczebności *Prevotellaceae* skutkuje zaburzeniem

przepuszczalności bariery jelitowej, a w konsekwencji zwiększeniem ekspozycji na antygeny i substancje toksyczne, prowadząc do zwiększenia syntezy lub nieprawidłowego fałdowania α -synukleiny [149]. Ponadto, odnotowano zwiększoną liczebność *Enterobacteriaceae* u chorych z postacią PD z dominującymi zaburzeniami postawy i chodu w porównaniu z pacjentami, u których dominowało drżenie [150]. Inne badania wskazywały na zmniejszenie populacji *Bifidobacterium* oraz *Bacteroides fragilis* u chorych z PD w porównaniu ze zdrową grupą kontrolną [151]. Co ciekawe, zasugerowano nawet możliwość łącznej oceny nasilenia zaparcí oraz liczebności *Prevotellaceae*, *Lactobacillaceae*, *Bradyrhyzobiaceae* i *Clostridiales IV* jako czynnika predykcyjnego w celu identyfikowania chorych z PD [150].

1.2.4.1 Zespół rozrostu bakteryjnego jelita cienkiego

Zespół rozrostu bakteryjnego jelita cienkiego (SIBO) definiuje się jako zespół objawów klinicznych ze strony przewodu pokarmowego spowodowany nadmierną kolonizacją bakteryjną jelita cienkiego [152]. Wśród czynników predysponujących do rozwoju SIBO wskazuje się na zaburzenia anatomiczne i czynnościowe jelita cienkiego, w tym zaburzenia perystaltyki, dysfunkcję zastawki krętniczo-kątniczej, która w warunkach fizjologicznych uniemożliwia cofanie się treści i patogenów z jelita grubego, schorzenia jelita cienkiego, w tym nieswoiste zapalenia jelit, hipochlorhydrię, zaburzenia układu immunologicznego [153]. Najczęściej zgłaszane objawy związane z SIBO obejmują wzdęcie, ból lub dyskomfort w jamie brzusznej oraz biegunkę tłuszczową lub wodnistą. Rzadziej występuje zaparcie, zwłaszcza jeśli współistnieje zespół rozrostu metanogenów jelita cienkiego (ang. *intestinal methanogen overgrowth*, IMO) [154]. Nielezione SIBO może prowadzić do utraty masy ciała i rozwoju objawów niedoboru witamin B₁₂, A i D [152].

Dane literaturowe wskazują na istnienie związku występowania SIBO z licznymi schorzeniami dotyczącymi nie tylko układu pokarmowego, ale też nerwowego, w tym z chorobą Parkinsona [153, 155].

Badaniami stosowanymi w diagnostyce SIBO są testy oddechowe – wodorowe lub metanowe. Założeniem pozwalającym na ich wykorzystanie jest niezdolność komórek ludzkich do wydzielania wodoru i metanu. Oznacza to, że jedynym źródłem tych gazów w wydychanym

powietrzu jest proces fermentacji bakteryjnej w jelicie. Gazy te przenikają z jelita do układu krążenia, a następnie do płuc, w związku z czym są wykrywalne w wydychanym powietrzu [156].

1.2.5 Metody modyfikacji mikrobioty jelitowej w chorobie Parkinsona

Skład i funkcjonowanie mikrobioty są zmienne i zależą od wielu czynników. Mikrobiota jelitowa jako układ dynamiczny dostosowuje się do działających bodźców zarówno ze środowiska wewnętrznego gospodarza, jak i zewnętrznego. Wpływ na jej skład i czynność mają m.in. wiek, płeć, szerokość geograficzna zamieszkiwania, stosowana dieta, używki, aktywność fizyczna, przyjmowane leki, przebyte i aktualnie istniejące schorzenia, infekcje, zabiegi operacyjne, urazy, ekspozycja na toksyny i wiele innych uwarunkowań. Czynniki te nie pozostają bez znaczenia w kontekście stosowanych terapii opartych na modyfikacji mikrobioty jelitowej i mogą wpływać na jej efektywność.

Podstawowym sposobem modyfikacji mikrobioty jelitowej są interwencje dietetyczne. Dietą o udowodnionej skuteczności w przeciwdziałaniu rozwojowi procesu neurozwyrodnieniowego i pozytywnym wpływie na funkcje poznawcze jest dieta MIND (ang. *Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay diet*) oparta na zaleceniach diety śródziemnomorskiej i DASH (ang. *Dietary Approaches to Stop Hypertension*, podejście dietetyczne mające na celu zapobieganie i kontrolowanie nadciśnienia tętniczego krwi), które wykazują szczególnie korzystny wpływ na funkcjonowanie mózgu [157, 158]. Dieta MIND zakłada częste spożywanie produktów poprawiających sprawność umysłową, ze szczególnym uwzględnieniem zielonych warzyw liściastych i orzechów, a także unikanie produktów o negatywnym wpływie na sprawność poznawczą. Do produktów zalecanych należą: warzywa (szczególnie zielone warzywa liściaste), orzechy, owoce jagodowe (np. jagody, truskawki, maliny), rośliny strączkowe, produkty pełnoziarniste, ryby, drób, oliwa z oliwek i wino. Do produktów przeciwwskazanych zalicza się: czerwone mięso, masło i margarynę, sery żółte, wyroby cukiernicze i słodczyce, potrawy smażone i typu fast food [157]. Agarwal i wsp. przeprowadzili kilkuletnią obserwację w grupie liczącej 706 osób w wieku od 59 do 97 lat, której uczestnicy stosowali jedną z trzech diet: MIND, śródziemnomorską lub DASH. Stwierdzono, że stosowanie diety MIND wiązało się z istotnie niższym ryzykiem wystąpienia objawów

parkinsonizmu oraz wolniejszym tempem ich progresji w porównaniu z dietą śródziemnomorską i DASH [158]. Należy również zwrócić uwagę na pewne składniki odżywcze, które mogą korzystnie wpływać na funkcjonowanie układu nerwowego. Kombinacje składników odżywczych zawierające prekursory neuronalne i kofaktory mogą przeciwdziałać utracie synaptycznej i zmniejszać patologię związaną z błonami w OUN i ENS u pacjentów z PD [160]. W badaniach przedklinicznych stwierdzono, że takie połączenia mogą zmniejszać nasilenie zaburzeń ruchowych oraz pozaruchowych. Wskazuje się na korzystne działanie urydyny (jako monofosforan urydyny), kwasu dokozaheksaenowego (ang. *docosahexaenoic acid*, DHA) z grupy wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3 oraz choliny, będących prekursorami fosfolipidów, niezbędnymi do tworzenia i utrzymania błon neuronalnych [160]. Z kolei kofaktory w syntezie fosfolipidów, takie jak witaminy z grupy B, witamina C, witamina E i selen mogą zwiększać dostępność wymienionych prekursorów błonowych poprzez zwiększenie ich wychwytu i metabolizmu [159].

Poszukuje się również interwencji dietetycznych potencjalnie skutecznych w łagodzeniu objawów SIBO. Podejście polegające na ograniczeniu spożycia produktów słabo wchłanialnych w jelicie i szybko fermentujących, takich jak oligo-, di- i monosacharydy oraz poliole, czyli dieta „low-FODMAP” (ang. *fermentable oligo-, di-, monosaccharides and polyols*, FODMAP) wykazuje skuteczność w łagodzeniu objawów zespołu jelita nadwrażliwego [152]. Interwencja ta opiera się na kilkutygodniowej eliminacji lub istotnym ograniczeniu spożycia produktów bogatych w FODMAP, a następnie stopniowym przywracaniu kolejnych pokarmów do codziennej diety, rezygnując jedynie z tych, które nasilają objawy. Do FODMAP zalicza się m.in. fruktozę występującą w miodzie i owocach, laktozę obecną w mleku i produktach mlecznych, fruktany i galaktany występujące np. w zbożach, niektórych orzechach i nasionach roślin strączkowych, a także poliole, takie jak ksylitol, sorbitol, mannitol czy erytrytol stosowane jako zamienniki cukru. Choć stosowanie diety „low-FODMAP” korzystnie wpływa na łagodzenie objawów zespołu jelita nadwrażliwego i wydaje się obiecującym podejściem terapeutycznym również u chorych z SIBO, nie ma wystarczających dowodów na jej skuteczność [152].

Badane jest zastosowanie probiotyków, prebiotyków i synbiotyków w łagodzeniu objawów choroby Parkinsona. Probiotyki to żywe mikroorganizmy, które wprowadzone w odpowiedniej ilości do organizmu gospodarza, przynoszą mu korzyści zdrowotne w związku z właściwościami przeciwzapalnymi i przeciwutleniającymi [161]. Szczepy probiotyczne ograniczają kolonizację gatunków patogennych poprzez konkurencyjne blokowanie miejsc adhezji dla drobnoustrojów,

ponadto modulują działanie układu immunologicznego w sposób korzystny dla gospodarza [161]. Do najczęściej stosowanych bakterii probiotycznych należą *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus species*. Wykazano, że suplementacja *Lactobacillus casei Shirota* wiąże się ze zmniejszeniem zaburzeń defekacji i poprawą konsystencji stolca u chorych z PD [163]. W innym badaniu wykazano, że połączenie *Lactobacillus acidophilus*, *L. reuteri*, *L. gasseri*, *L. rhamnosus*, *Bifidobacterium bifidum*, *B. longum* oraz *Enterococcus faecalis* i *E. faecium* stosowane przez cztery tygodnie wpłynęło na znaczne zmniejszenie nasilenia zaparcia, poprawę konsystencji stolca oraz poprawę jakości życia pacjentów [164]. Wpływ probiotyków na inne aspekty choroby Parkinsona pozostaje jednak nie do końca zbadany. Wykazywano, że stosowanie przez dwanaście tygodni złożonego preparatu zawierającego *Lactobacillus acidophilus*, *B. bifidum*, *L. reuteri* i *Lactobacillus fermentum* wiązało się ze zmniejszeniem nasilenia objawów PD, co odzwierciedlała niższa punktacja w skali UPDRS (ang. *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*, skala oceniająca nasilenie objawów choroby Parkinsona), jednak wynik przedstawiono jedynie jako łączną punktację, bez wyodrębnienia poszczególnych części skali [165]. Korzystny wpływ na mikrobiotę jelitową wywierać mogą też prebiotyki, czyli składniki pokarmowe nieulegające trawieniu w jelicie cienkim, pobudzające wzrost lub aktywność komensalnej mikrobioty jelitowej. Połączenie probiotyku i prebiotyku określa się synbiotykiem, a zawarty w nim prebiotyk selektywnie promuje wzrost szczepu probiotycznego [166].

Kolejnym sposobem modyfikacji mikrobioty jelitowej jest antybiotykoterapia, która może być efektywna zarówno w zwalczaniu patogennych szczepów, jak i w leczeniu SIBO. Na modelu zwierzęcym stwierdzono m.in. neuroprotektoryjne działanie minocykliny, antybiotyku z grupy tetracyklin, która spowalniała proces neurozwyrodnieniowy [167]. Konieczne są jednak dalsze badania, również w populacji chorych z PD. Antybiotykiem zastosowanym u pacjentów z PD i współistniejącym SIBO, wykazującym korzystne działanie polegające na zmniejszeniu nasilenia objawów żołądkowo-jelitowych oraz poprawie funkcji ruchowych, jest rifaksymina [168]. Rifaksymina jest antybiotykiem niewchłanialnym, będącym pochodną rifamycyny i stosowanym w leczeniu m.in. bakteryjnych chorób przewodu pokarmowego, encefalopatii wątrobowej, choroby uchyłkowej jelita grubego, postaci biegunkowej zespołu jelita nadwrażliwego. W ostatnich latach poszukuje się jej nowych zastosowań.

Modyfikacji mikrobioty jelitowej dokonać można również przez przeszczepienie mikrobioty kałowej (ang. *fecal microbiota transplantation*, FMT). Technika ta polega na pobraniu

stolca od zdrowego dawcy i podaniu go, po odpowiedniej obróbce, do organizmu biorcy celem przywrócenia właściwego składu drobnoustrojów w organizmie chorego. Metoda ta jest często stosowana w badaniach na modelach zwierzęcych. U ludzi wykazano wysoką skuteczność FMT w leczeniu nawracającego zakażenia *Clostridioides difficile* [169]. Możliwość wykorzystania tej formy terapii w leczeniu choroby Parkinsona wciąż jednak wymaga dalszych badań – dotąd jej skuteczność udokumentowano w pojedynczych przypadkach [170].

2 Założenia i cele pracy

Choroba Parkinsona jest jednym z najczęściej występujących schorzeń neurozwyrodnieniowych na świecie i przewiduje się, że liczba zachorowań wciąż będzie rosła. Objawy rozwijają się na przestrzeni wielu lat, obniżając jakość życia chorego i ograniczając jego aktywność w wielu dziedzinach, a w konsekwencji prowadzą do niepełnosprawności i konieczności opieki ze strony otoczenia, co stanowi ważny problem społeczny [12]. Choroba Parkinsona znana jest ludzkości od dawna, przeprowadzono wiele badań naukowych na jej temat i dokonano licznych odkryć, a mimo to jej przyczyny pozostają nie w pełni poznane. Wciąż poszukuje się również nowych możliwości terapeutycznych mających na celu zahamowanie rozwoju tego schorzenia.

Aktualnie szczególną uwagę poświęca się objawom pozaruchowym choroby Parkinsona. Często pojawiają się one na wiele lat przed rozwinięciem typowych zaburzeń ruchowych, w związku z czym ich wczesne wykrycie i prawidłowa interpretacja mają istotne znaczenie kliniczne. Dodatkowo, to właśnie grupa objawów pozaruchowych w największym stopniu wpływa na pogorszenie jakości życia chorych i znacznie ogranicza codzienne funkcjonowanie zarówno pacjentów, jak i osób z ich otoczenia. Wśród szczególnie dokuczliwych zaburzeń pozaruchowych wskazywane są dolegliwości żołądkowo-jelitowe, takie jak zaparcie, wzdęcie, dolegliwości bólowe lub dyskomfort w jamie brzusznej oraz zaburzenia defekacji. Objawy te, poza tym, że są dla chorego bardzo uciążliwe, niejednokrotnie wiążą się też z poczuciem wstydu i obawą przed wykluczeniem społecznym, co bez zastosowania skutecznej terapii, może powodować wieloletnie cierpienie.

Odkrycie wzajemnych interakcji między OUN i ENS a mikrobiotą jelitową odzwierciedla funkcjonowanie osi mózg–jelito–mikrobiota [116]. Komunikacja w obrębie tej osi odbywa się dzięki mechanizmom neuronalnym, immunologicznym, endokrynnym oraz poprzez metabolity bakteryjne [41]. Udokumentowanie złogów α -synukleiny w komórkach ENS na wczesnym etapie choroby Parkinsona pozwala sądzić, że przewód pokarmowy odgrywa istotną rolę w rozwoju schorzenia. Nieodłącznym elementem związanym z przewodem pokarmowym jest mikrobiota, która wpływa na szczelność bariery jelitowej, czynność jelitowego układu immunologicznego, indukowanie stanu zapalnego w jelicie, a także na metabolizm leków i wchłanianie pokarmu.

Badania przeprowadzone u chorych z PD wykazały pewne specyficzne zmiany składu mikrobioty jelitowej, wskazujące dodatkowo na jej związek z fenotypem choroby.

Zaburzenia mikrobioty jelitowej, takie jak zespół rozrostu bakteryjnego jelita cienkiego, dość często występujący u chorych z PD, mogą wpływać niekorzystnie na przepuszczalność bariery jelitowej i na rozwój stanu zapalnego, a przez to przyczyniać się do propagacji procesu neurozwyrodnieniowego [134]. Ponadto, mogą być przyczyną dokuczliwych objawów żołądkowo-jelitowych.

Wpływ modyfikacji mikrobioty jelitowej na nasilenie objawów choroby Parkinsona, zarówno ruchowych, jak i pozaruchowych, jest w ostatnich latach przedmiotem badań i dyskusji. Wciąż jednak niewiele jest dostępnych danych wykazujących związek modyfikacji mikrobioty jelitowej z nasileniem objawów PD czy z wykładnikami stanu zapalnego, szczególnie przy jednoczesnym współwystępowaniu SIBO. Nieliczne są również dowody, szczególnie u ludzi, wskazujące na możliwość stosowania antybiotyków, takich jak rifaksymina, jako terapii wspomagającej w leczeniu PD ze współistniejącym SIBO.

Założeniem pracy jest istnienie związku między zaburzeniem mikrobioty jelitowej a aktywnością układu immunologicznego oraz nasileniem objawów ruchowych i pozaruchowych choroby Parkinsona.

Celem głównym pracy jest ocena wpływu modyfikacji mikrobioty jelitowej w chorobie Parkinsona ze współistniejącym SIBO przy użyciu rifaksyminy na nasilenie objawów choroby Parkinsona oraz na aktywację układu immunologicznego.

Cele szczegółowe sformułowano, ustalając następujące pytania badawcze:

1. Czy wśród pacjentów z chorobą Parkinsona często występuje zaburzenie mikrobioty jelitowej w postaci SIBO?
2. Czy w chorobie Parkinsona ze współistniejącym SIBO modyfikacja mikrobioty jelitowej za pomocą rifaksyminy wiąże się ze zmianą nasilenia objawów, zarówno ruchowych, jak i pozaruchowych?
3. Czy w chorobie Parkinsona ze współistniejącym SIBO modyfikacja mikrobioty jelitowej za pomocą rifaksyminy wiąże się ze zmianą stężenia kalprotektyny w kale jako wykładnika stanu zapalnego jelit?
4. Czy w chorobie Parkinsona ze współistniejącym SIBO modyfikacja mikrobioty jelitowej za pomocą rifaksyminy wiąże się ze zmianą aktywności układu immunologicznego, wyrażoną stężeniem wybranych cytokin prozapalnych i przeciwzapalnych w surowicy krwi?
5. Czy zastosowanie rifaksyminy u pacjentów z chorobą Parkinsona i współistniejącym SIBO może być przydatne w praktyce klinicznej?

3 Materiał i metody

3.1 Badana populacja

Badaniem objęto pierwotnie 74 osoby z rozpoznaną chorobą Parkinsona. Wszyscy pacjenci byli hospitalizowani w Klinice Neurologii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu w latach 2021-2023. Jedna osoba, po wykonaniu wodorowego testu oddechowego i uzyskaniu dodatniego wyniku, zrezygnowała z dalszego udziału w badaniu. W związku z tym analiza statystyczna została przeprowadzona dla łącznej grupy 73 pacjentów.

Spośród grupy 73 pacjentów, u których wykonano wodorowy test oddechowy w kierunku zespołu rozrostu bakteryjnego jelita cienkiego, u 32 osób rozpoznano SIBO i włączono do kolejnych etapów badania.

Kryteria wykluczenia z badania obejmowały:

1. obecność innych schorzeń neurologicznych (w tym m.in. o podłożu zapalnym, demielinizacyjnym i nowotworowym), schorzenia układu pokarmowego i ogólnoustrojowe (m.in. autoimmunologiczne, pourazowe, toksyczne, nowotworowe, wirusowe zapalenie wątroby typu B i/ lub C, encefalopatia wątrobowa), potencjalnie wpływające na skład mikrobioty jelitowej i aktywność immunologiczną organizmu,
2. przebyte zabiegi w zakresie jamy brzusznej (oprócz cholecystektomii i appendektomii),
3. stosowanie antybiotyków, probiotyków, soli bizmutu i innych substancji mogących wpływać na skład mikrobioty jelitowej w ciągu czterech tygodni poprzedzających badanie,
4. wykonanie kolonoskopii w ciągu czterech tygodni poprzedzających badanie,
5. przebycie dowolnej infekcji, szczególnie leczonej antybiotykiem w ciągu czterech tygodni poprzedzających badanie,
6. istotne zmiany leczenia farmakologicznego w ciągu czterech tygodni poprzedzających badanie,
7. istotne zmiany codziennych nawyków (w tym m.in. rozpoczęcie lub zaprzestanie palenia papierosów, powrót z długiej podróży zagranicznej, inne istotne w ocenie badacza zmiany dietetyczne mogące wpływać na skład mikrobioty jelitowej) w ciągu czterech tygodni poprzedzających badanie.

Projekt badania został zaakceptowany przez Komisję Bioetyczną przy Uniwersytecie Medycznym im. Piastów Śląskich we Wrocławiu - zgoda Nr KB – 170/2019. Wszystkie osoby badane, po uzyskaniu szczegółowej informacji na temat badania oraz potencjalnych działań niepożądanych stosowanej terapii, wyraziły świadomą, pisemną zgodę na udział w badaniu i na przetwarzanie swoich danych osobowych.

3.2 Zastosowane skale kliniczne i kwestionariusze

Rozpoznanie choroby Parkinsona oparte było na aktualnie obowiązujących kryteriach diagnostycznych MDS-PD [52].

U wszystkich badanych osób przeprowadzono szczegółowe badanie podmiotowe oraz przedmiotowe. Zebrano dokładny wywiad kliniczny dotyczący dotychczasowego przebiegu choroby, schorzeń współistniejących, dolegliwości żołądkowo-jelitowych, zaburzeń nastroju, przebytych chorób infekcyjnych, przebytych zabiegów operacyjnych, aktualnego leczenia oraz codziennych nawyków żywieniowych i stosowanych używek.

Dokonano oceny nasilenia objawów choroby Parkinsona za pomocą:

- Skali MDS-UPDRS (ang. *Movement Disorders Society - Unified Parkinson's Disease Rating Scale*, MDS-UPDRS), w tym części III tej skali, opisującej zaawansowanie objawów ruchowych. Ocena wyrażana jest jako suma punktów uzyskanych w poszczególnych częściach skali. Jest to narzędzie powszechnie stosowane do dokładnej oceny nasilenia objawów choroby Parkinsona. Składa się z czterech części: pierwsza – pytania dotyczące problemów pozaruchowych, druga – ankieta dotycząca problemów ruchowych, trzecia – badanie fizykalne z oceną sprawności ruchowej, czwarta – pytania oceniające powikłania ruchowe. Wszystkim objawom przyporządkowana jest 5-punktowa skala od 0 do 4, przy czym 0 punktów oznacza stan prawidłowy, a 4 punkty – znaczne nasilenie objawu. Każdy badany objaw oceniany jest osobno.

- Zmodyfikowanej skali Hoehn-Yahra (ang. *Hoehn-Yahr Scale*, HY) służącej do oceny klinicznego zaawansowania choroby Parkinsona. Ocena wyrażana jest w punktach. Jest to pierwotnie 5-stopniowa skala progresji choroby, która w zastosowanej zmodyfikowanej wersji uwzględnia również stany przejściowe. W skali tej rozróżnia się stopnie: 0; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 5, przy czym 0 oznacza brak objawów, stopień 1 to najmniejsze nasilenie objawów jednostronnych, natomiast stopień 5 oznacza całkowitą niesprawność i zależność od opiekuna.
- Skali Schwaba-Englanda (ang. *Schwab and England Activities of Daily Living Scale*, SE-ADL) służącej do oceny aktywności życia codziennego osób cierpiących na chorobę Parkinsona. Ocena wyrażana jest w procentach (%). Pacjent całkowicie niezależny od otoczenia i wykonujący wszystkie codzienne czynności bez trudności i spowolnienia otrzymuje 100%. Chory unieruchomiony w łóżku, z zaburzeniami czynności wegetatywnych otrzymuje 0%.

Do oceny zaburzeń nastroju posłużono się Zmodyfikowaną Szpitalną Skalą Lęku i Depresji (ang. *Hospital Anxiety and Depression Scale — Modified Version*, HADS-M). Kwestionariusz zawiera dwie niezależne podskale służące do oceny lęku oraz depresji, przy czym na każdą podskalę składa się siedem stwierdzeń. Dodatkowo, kwestionariusz zawiera dwa stwierdzenia dotyczące poziomu rozdrażnienia/agresji. Odpowiedzi udzielane są według 4-stopniowej skali Likerta (0–3). Wynik końcowy dla podskali lęku oraz depresji mieści się w zakresie 0–21 punktów. Dla dwóch pytań dotyczących rozdrażnienia/agresji wynik zawiera się w przedziale 0–6 punktów. Wyniki dla lęku i depresji mieszczące się w zakresie 0–7 punktów wskazują na stan prawidłowy, zakres 8–10 punktów świadczy o poziomie granicznym, natomiast zakres 11–21 punktów uznany jest za wartość oznaczającą obecność zaburzenia. Dla rozdrażnienia/agresji wyniki w zakresie 0-2 punkty wskazują na stan prawidłowy, 3 punkty – poziom graniczny, 4-6 punktów wskazuje na obecność zaburzenia.

Dokonano oceny nasilenia objawów żołądkowo-jelitowych za pomocą:

- Szczegółowego kwestionariusza uwzględniającego dolegliwości z zakresu przewodu pokarmowego, dane o przebytych zabiegach operacyjnych, schorzeniach współistniejących, przebytych infekcjach, stosowanym leczeniu, stosowanych używkach oraz antybiotykoterapii w dzieciństwie. Składową kwestionariusza była 7-stopniowa Bristolka Skala Uformowania Stolca (ang. *Bristol Stool Form Scale*, BSF). Według tej skali typy 1 i 2 uformowania stolca świadczą o zaparciu, typy 3, 4 i 5 uznawane są za stan prawidłowy, z kolei typy 6 i 7 świadczą o bieguncie. Kwestionariusz został udostępniony przez Promotora pracy – Panią prof. dr hab. Agatę Mulak.
- Skali oceniającej objawy żołądkowo-jelitowe (ang. *Gastrointestinal Symptom Rating Scale*, GSRS). Skala umożliwia analizę objawów w pięciu domenach (biegunka, refluks żołądkowo-przełykowy, niestrawność, zaparcie, ból brzucha) w ciągu ostatnich siedmiu dni. Formularz składa się z 15 pytań, przy czym każde pytanie dotyczy poszczególnego objawu i stopnia dyskomfortu jaki on wywołuje u chorego, ocenianego w 7-stopniowej skali, przy czym 1 oznacza brak kłopotliwych objawów, a 7 to obecność bardzo poważnego dyskomfortu związanego z danym symptomem. Ocenia się sumę punktów dla każdej z pięciu domen. Skala GSRS została zwalidowana dla populacji polskiej i jest stosowana zarówno w celach badawczych, jak i w praktyce gastroenterologicznej [171]. Uzyskano zgodę firmy AstraZeneca® na wykorzystanie skali GSRS w niniejszym badaniu, dodatkowo w ramach umowy licencyjnej firma AstraZeneca® udostępniła kwestionariusz w języku polskim.

W celu uzyskania wiarygodnych odpowiedzi, w trakcie badania podmiotowego oraz oceny według wymienionych powyżej skal, każdy pacjent miał możliwość zadawania pytań badaczowi (autorowi niniejszej pracy). Na wszelkie pytania i wątpliwości na bieżąco udzielano pacjentom odpowiedzi.

3.3 Wodorowy test oddechowy z laktulozą

U każdego badanego pacjenta przeprowadzono wodorowy test oddechowy z laktulożą celem oceny występowania SIBO.

Każdy pacjent, z odpowiednim wyprzedzeniem czasowym, otrzymał od badacza dokładne instrukcje dotyczące przygotowania do badania. Zalecano, aby w ciągu 24 godzin poprzedzających badanie nie spożywać produktów bogatych w węglowodany, produktów ciężkostrawnych (takich jak fasola, kapusta, czosnek, otręby), produktów bogatych w błonnik (w tym płatki zbożowe), zawierających laktozę, a także by nie stosować środków przeczyszczających, probiotyków, inhibitorów pompy protonowej. Zalecano, aby pacjent pozostał na czczo w ciągu 12 godzin poprzedzających badanie, dozwolone było picie wody niegazowanej. Zalecano również, aby w ciągu 2 godzin poprzedzających badanie oraz w trakcie badania unikać wysiłku fizycznego, snu, palenia papierosów, żucia gumy. Przed badaniem proszono pacjentów o wykonanie toalety jamy ustnej.

Test oddechowy polegał na pomiarze stężenia wodoru w wydychanym powietrzu, wyrażonego w częściach na milion (ang. *parts per million*, ppm), przy użyciu aparatu Gastrolyzer®. Każdy pacjent otrzymał przed badaniem jednorazowy ustnik. Pacjenci byli proszeni o nabranie głębokiego wdechu, zatrzymanie powietrza w ustach przez około 15 sekund, a następnie wykonanie energicznego wydechu przez ustnik. Pierwszy pomiar wykonywano na czczo celem oznaczenia bazowego stężenia wodoru. W następnym kroku podawano roztwór 10 g laktulozy w szklance wody do wypicia. Kolejnych pomiarów dokonywano w ciągu 15, 30, 45, 60, 90 i 120 minut od podania laktulozy.

Laktuloza jest disacharydem nieulegającym trawieniu w jelicie cienkim człowieka. Ulega ona procesowi fermentacji możliwemu dzięki obecności bakterii w jelicie grubym. Jeśli proces fermentacji zachodzi w jelicie cienkim, na przykład w związku z obecnością SIBO, wówczas można odnotować wcześniejszy wzrost stężenia wodoru w wydychanym powietrzu. Wodór uwalniany na skutek fermentacji przedostaje się do układu krążenia, a następnie do pęcherzyków płucnych. O wyniku dodatnim badania świadczy wzrost stężenia wodoru o co najmniej 20 ppm mierzonego w 90. minucie testu względem stężenia bazowego [152].

3.4 Kwalifikacja pacjentów z SIBO do grupy badanej i kontrolnej

Badanie prowadzone było na zasadzie podwójnie zaślepionej próby, z randomizacją i kontrolą placebo. To znaczy, że ani pacjenci z chorobą Parkinsona, u których rozpoznano SIBO, ani badacz nie wiedzieli czy dany pacjent w sposób losowy został przydzielony do grupy badanej czy do grupy kontrolnej. Randomizacji dokonał jeden z Promotorów pracy, nie dysponując dokumentacją medyczną pacjentów, wynikami ich badań ani żadnymi innymi danymi pozwalającymi na identyfikację pacjentów. Ponadto, zebrany materiał biologiczny został zakodowany w taki sposób, aby uniemożliwić identyfikację pacjenta.

3.5 Ocena stężenia kalprotektyny w kale

U wszystkich pacjentów z rozpoznaniem SIBO (n=32) oznaczono stężenie kalprotektyny w kale. W tym celu od każdego pacjenta pobrano próbkę kału (około 5 g). Następnie, z każdej próbki odważono 100 mg, dodano bufor ekstrakcyjny i homogenizowano w wytrząsarce przez 30 minut. W kolejnym kroku, homogenat odwirowywano przez 5 minut przy przyspieszeniu 3000 x g (ang. *G-Force*, g – jednostka wyrażająca przyspieszenie siły odśrodkowej, którą wywiera wirówka na cząstki w próbce), po czym zbierano supernatant i otrzymane próbki mrożono w temperaturze -20°C, a następnie przechowywano maksymalnie do 6 miesięcy. Przed wykonaniem analizy próbki rozmrażano w temperaturze pokojowej. W celu oznaczenia stężenia kalprotektyny w kale posłużono się testem Calprotectin ELISA firmy Bühlmann, mierzącym stężenie kalprotektyny immunoenzymatyczną metodą podwójnego wiązania – tzw. *sandwich ELISA*. Po rozmrożeniu ekstrakt kału był rozcieńczany buforem inkubacyjnym w proporcji 1:50 i pozostawiany w temperaturze pokojowej na 15 minut. Po dwukrotnym przepłukaniu buforem płuczącym płytki testowej z opłaszczonymi studzienkami, do próbki dodano 100 µl roztworu standardowego, kontrolnego i rozcieńczonej próbki. Następnie inkubowano przez 30 minut w temperaturze 18-28°C i trzykrotnie przepłukiwano buforem płuczającym. Do studzienek reakcyjnych dodawano 100 µl przeciwciał przeciw kalprotektynie i kolejno inkubowano

w temperaturze pokojowej. Za pomocą roztworu hamującego zatrzymywano reakcję, obserwując zmianę barwy z niebieskiej na żółtą. Korzystając ze spektrofotometru, dokonywano odczytu gęstości optycznej przy długości fali 450 nm i na podstawie odczytanej wartości ustalano stężenie kalprotektyny w oparciu o krzywą wzorcową.

W skład testu Calprotectin ELISA wchodzi:

- płytka ze studzienkami reakcyjnymi opłaszczonymi wysoce specyficznymi monoklonalnymi przeciwciałami przeciw kalprotektynie,
- bufor ekstrakcyjny,
- koncentrat buforu płuczącego ze środkami konserwującymi,
- standardowy roztwór kalprotektyny ze środkami konserwującymi,
- roztwór kontrolny (surowica ludzka ze środkami konserwującymi),
- enzym znakujący (przeciwciała przeciw kalprotektynie koniugowane z peroksydazą chrzanową),
- substrat (tetrametylobenzydyna w buforze cytrynianowym),
- roztwór hamujący (0,25 M kwas siarkowy).

Do wykonania oznaczeń niezbędne były również:

- waga laboratoryjna z dokładnością do 0,1 mg,
- mieszarki,
- mikrowirówki,
- wytrząsarka laboratoryjna,
- stanowiska pracy z laminarnym nawiewem.

U pacjentów z chorobą Parkinsona i rozpoznany SIBO (n=32) dokonano pomiaru stężenia kalprotektyny pierwszy raz w momencie włączenia do badania, a drugi raz podczas drugiej wizyty (n=26) po upływie około 4-5 tygodni od zakończenia 7-dniowego okresu przyjmowania leku lub placebo.

3.6 Ocena stężenia cytokin w surowicy krwi

Krew do badań była pobierana przez wykwalifikowany personel medyczny w Klinice Neurologii. Pobierano krew żylną w ilości około 3 ml do probówki bez dodatku antykoagulantu do separacji surowicy. W celu pozyskania surowicy krew była wirowana przez 15 minut z szybkością 3500 obrotów na minutę (ang. *revolutions per minute*, rpm). Następnie, odseparowaną surowicę krwi przenoszono do probówek typu Eppendorf i przechowywano w zamrażarce niskotemperaturowej w temperaturze -80°C do czasu wykonania oznaczenia poziomu cytokin metodą cytometrii przepływowej.

Badania zostały przeprowadzone w Katedrze i Zakładzie Podstaw Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu.

Stężenia cytokin, chemokin i czynników wzrostu w surowicy krwi: IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8 (CXCL8), IL-10, IL-12p70, IL-17A, IP-10 (CXCL10), IFN- γ , MCP-1 (CCL2), TGF- β 1, TNF- α zostały oznaczone przy pomocy komercyjnego zestawu do ilościowego pomiaru stężenia cytokin Human Essential Immune Response LegendPlex Multi-analyte Flow Assay kit (cat. 740929; BioLegend). Testy zostały przeprowadzone zgodnie z instrukcją przygotowaną przez producenta.

Do odpowiednich dołków na płycie 96-dołkowej obecnej w zestawie dodano kolejno: 25 μl buforu (dla prób badanych) lub Matrix B (do wzorca), 25 μl badanej surowicy pacjenta lub wzorca (Human Essential Immune Response Panel Standard) w odpowiednim rozcieńczeniu, 25 μl kulek testowych dostępnych w zestawie (Human Essential Immune Response Panel Premixed Beads). Tak przygotowaną płytkę inkubowano przez 2 godziny w temperaturze pokojowej, bez dostępu światła, stale mieszając na wytrząsarce z prędkością 800 obrotów na minutę. Po okresie inkubacji płytkę odwirowano (przy szybkości 250 x g przez 5 min), ściągnięto supernatant i dodano 200 μl buforu do płukania (LEGENDplexTM Wash Buffer). Po odrzuceniu supernatantu, do uzyskanego osadu dodano 25 μl przeciwciał detekcyjnych (Human Essential Immune Response Panel Detection Antibodies). Następnie płytkę inkubowano przez 1 godzinę w temperaturze pokojowej, bez dostępu światła, stale mieszając na wytrząsarce z prędkością 800 rpm. Po okresie inkubacji do każdego dołka dodano 25 μl kompleksu streptawidyna-fikoerytryna (ang. *streptavidin - phycoerythrin conjugate*, SA-PE) i płytkę inkubowano przez kolejne 3 minuty. Po okresie inkubacji płytkę odwirowano przy szybkości

250 x g przez 5 min, ściągnięto supernatant i dodano 200 µl buforu do płukania (LEGENDplex™ Wash Buffer) i ponownie odwirowano (przy szybkości 250 x g przez 5 min). Następnie, do każdego dołka dodano po 200 µl buforu do płukania (LEGENDplex™ Wash Buffer), próbki z dołków przeniesiono do odpowiednio opisanych probówek cytometrycznych i analizowano w cytometrze przepływowym CyFlow®Space. Analizę prób wykonano za pomocą programu FlowMax. Cytometr wyposażony jest w trzy lasery o różnej długości fali wzbudzenia (375, 488 i 638 nm). Gdy stężenia cytokin znajdowały się poza zakresem normy, przyjmowano wartość równą najniższemu lub najwyższemu stężeniu możliwemu do oznaczenia.

Do wykonania oznaczeń niezbędne były również:

- pipety wielokanałowe umożliwiające dozowanie od 5 µl do 200 µl,
- zbiorniki na odczynniki do pipet wielokanałowych,
- probówki do mikrowirowania (1,5 ml),
- wytrząsarka laboratoryjna,
- sonikator,
- folia aluminiowa,
- chłonne podkładki,
- wirówki,
- próżniowa jednostka filtracyjna,
- stanowiska pracy ze źródłem podciśnienia (minipompa próżniowa).

U każdego pacjenta z chorobą Parkinsona i rozpoznanym SIBO (n=32) dokonano pomiaru stężenia cytokin (IL-1β, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8 (CXCL8), IL-10, IL-12p70, IL-17A, IP-10 (CXCL10), TNF-α, MCP-1 (CCL2), IFN-γ, TGF-β1) dwukrotnie – pierwszy raz w momencie włączenia do badania oraz podczas drugiej wizyty (n=26) po upływie około 4-5 tygodni od zakończenia 7-dniowego okresu przyjmowania leku lub placebo.

3.7 Ocena podstawowych parametrów laboratoryjnych w badaniu krwi żyłnej

Krew żylna do badań była pobierana przez wykwalifikowany personel medyczny. W badaniu krwi oznaczano: morfologię krwi, poziom białka C-reaktywnego wysokoczułego (ang. *high-sensitivity C Reactive Protein*, hsCRP), prokalcytoniny, białka całkowitego, albuminy, stężenia glukozy i insuliny na czczo, poziom kwasu foliowego, żelaza, ferrytyny, tranferyny i witaminy B₁₂. Wszystkie oznaczenia każdorazowo wykonywane były w Laboratorium Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu celem zachowania identycznych procedur oznaczeń i wartości referencyjnych.

U pacjentów z chorobą Parkinsona i rozpoznany SIBO (n=32) dokonano oznaczeń wymienionych parametrów pierwszy raz w momencie włączenia do badania oraz drugi raz podczas drugiej wizyty (n=26) po upływie około 4-5 tygodni od zakończenia 7-dniowego okresu przyjmowania leku lub placebo.

3.8 Lek i placebo

Lekiem stosowanym przez pacjentów w grupie badanej była rifaksymina, niewchłaniany antybiotyk (preparat Xifaxan®), w formie tabletek powlekanych przyjmowanych doustnie. Zgodnie z obowiązującymi wytycznymi zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego leku Xifaxan® najwyższa dopuszczalna dawka w leczeniu zakażeń jelitowych wynosi 400 mg co 8 godzin, czyli łącznie 1200 mg na dobę. Preparat stosowany był przez siedem kolejnych dni, po dwie tabletki 200 mg co 8 godzin. W grupie kontrolnej pacjenci przyjmowali doustnie glukozę w formie tabletek przez siedem kolejnych dni, po dwie tabletki co 8 godzin. Wybrano glukozę jako placebo w związku z brakiem interakcji z przyjmowanymi przez pacjentów lekami, brakiem wyraźnego wpływu na mikrobiotę jelitową oraz łatwą dostępnością. Celem zapewnienia warunków podwójnie zaślepionej próby zarówno rifaksymina, jak i glukoza zostały opakowane w białe, nieprześwitujące kapsułki skrobiowe. Kapsułki zawierające lek oraz placebo były identyczne wizualnie, miały tę samą wagę, wielkość, kształt i kolor, dzięki czemu nie było możliwe ich

rozróżnienie. Przygotowania kapsułek oraz opakowania leku i placebo w kapsułki skrobiowe dokonano w warunkach laboratorium aptekarskiego przez wykwalifikowany personel, z zachowaniem zasad aseptyki i wszelkich obowiązujących procedur farmaceutycznego przygotowania preparatu. Gotowe kapsułki zawierające lek lub placebo wydawane były pacjentom w identycznych opakowaniach, bez żadnych danych umożliwiających identyfikację zawartości przez pacjentów oraz badacza.

Każdy pacjent otrzymał pisemną instrukcję dotyczącą sposobu przyjmowania preparatu. Dodatkowo, w razie wątpliwości lub pytań przez cały okres stosowania preparatu każdy pacjent miał możliwość kontaktu telefonicznego z badaczem, celem uzyskania odpowiedzi. Zalecano, aby w razie pominięcia pojedynczej dawki preparatu, przyjęć kolejną dawkę zgodnie z harmonogramem, cała terapia wydłużyłaby się wtedy o jeden dzień. Proszono pacjentów o połykanie kapsułek bez rozgryzania, dopuszczalne było popijanie wodą niegazowaną. Zalecano również, aby na czas stosowania terapii oraz przez okres następnych tygodni, poprzedzających drugą wizytę, nie zmieniać znacząco swoich nawyków i trybu życia – zalecano, by nie modyfikować w sposób istotny stosowanej dotąd diety, nie rozpoczynać lub zaprzestawać palenia papierosów, nie udawać się w dalsze podróże, nie zmieniać dotychczasowego stopnia aktywności fizycznej, w miarę możliwości unikać modyfikacji dotychczasowego leczenia farmakologicznego.

Drugą wizytę planowano po ukończeniu czwartego tygodnia od zakończenia siedmiodniowej terapii. Druga wizyta odbywała się w ciągu czterech do pięciu tygodni od czasu zakończenia przyjmowania preparatu – niewielkie różnice wynikały z pandemii COVID-19, konieczności zorganizowania pracy w Klinice Neurologii oraz możliwości przyjazdu pacjentów.

3.9 Analiza statystyczna

Analizę statystyczną wykonano przy użyciu oprogramowania R (A Language and Environment for Statistical Computing, version 4.1.2). Zmienne kategoryjne zostały przedstawione jako absolutna i relatywna liczba obserwacji. Zmienne numeryczne zostały scharakteryzowane przy pomocy podstawowych statystyk opisowych, w tym średniej, odchylenia standardowego, mediany, kwartyli pierwszego i trzeciego, wartości minimalnej oraz wartości maksymalnej.

Test Shapiro-Wilka służył do sprawdzenia normalności rozkładów. Normalność rozkładów weryfikowano dodatkowo przy użyciu współczynnika skośności i kurtozy (miara spłaszczenia rozkładu).

Porównania między niezależnymi grupami (grupa SIBO vs. bez SIBO oraz pacjenci leczenia rifaksyminą vs. pacjenci, którym podano placebo) przeprowadzono przy użyciu następujących testów statystycznych:

- testu t-Studenta dla grup niezależnych – gdy porównywano zmienną numeryczną o rozkładach zbieźnych do rozkładu normalnego i homogenicznych wariancjach,
- testu t-Welcha dla grup niezależnych – gdy porównywano zmienną numeryczną o rozkładach zbieźnych do rozkładu normalnego i heterogenicznych wariancjach,
- testu U Manna-Whitneya – gdy porównywano zmienną numeryczną o rozkładach rozbieźnych z rozkładem normalnym,
- testu chi-kwadrat Pearsona – gdy porównywano zmienną kategorialną spełniającą warunek tego testu o oczekiwanej liczbie obserwacji,
- dokładnego testu Fishera – gdy porównywano zmienną kategorialną niespełniającą warunku testu chi-kwadrat Pearsona o oczekiwanej liczbie obserwacji.

Porównania między wizytami były przeprowadzone za pomocą następujących narzędzi statystycznych:

- test t dla grup zależnych – gdy porównywano zmienną numeryczną, dla której różnica między wizytami miała rozkład normalny,
- test Wilcoxon – gdy porównywano zmienną numeryczną, dla której różnica między wizytami nie była zbieźna do rozkładu normalnego,
- test McNemara – gdy porównywano zmienną kategorialną, w szczególności dla porównań występowania objawów.

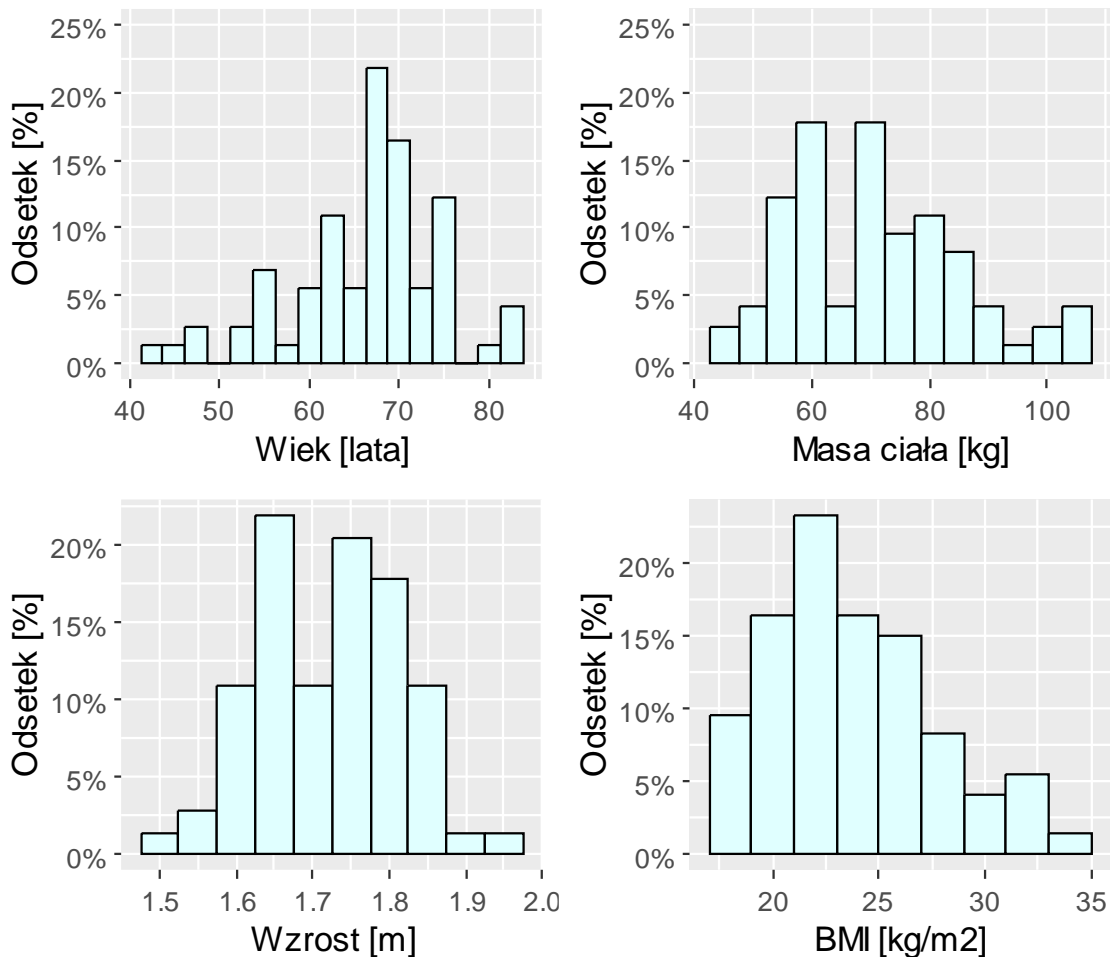
Zależności między dwiema zmiennymi ilościowymi oceniano za pomocą analizy korelacji Spearmana. We wszystkich kalkulacjach statystycznych poziom istotności wynosił $\alpha = 0,05$.

4 Wyniki

4.1 Zbiorcza kliniczna charakterystyka badanej grupy chorych

Początkowo badaniem objęto 74 pacjentów z rozpoznaną chorobą Parkinsona. Jedna osoba, po wykonaniu wodorowego testu oddechowego i uzyskaniu dodatniego wyniku, zrezygnowała z dalszego udziału w badaniu, w związku z czym analizę statystyczną przeprowadzono dla łącznej grupy 73 pacjentów.

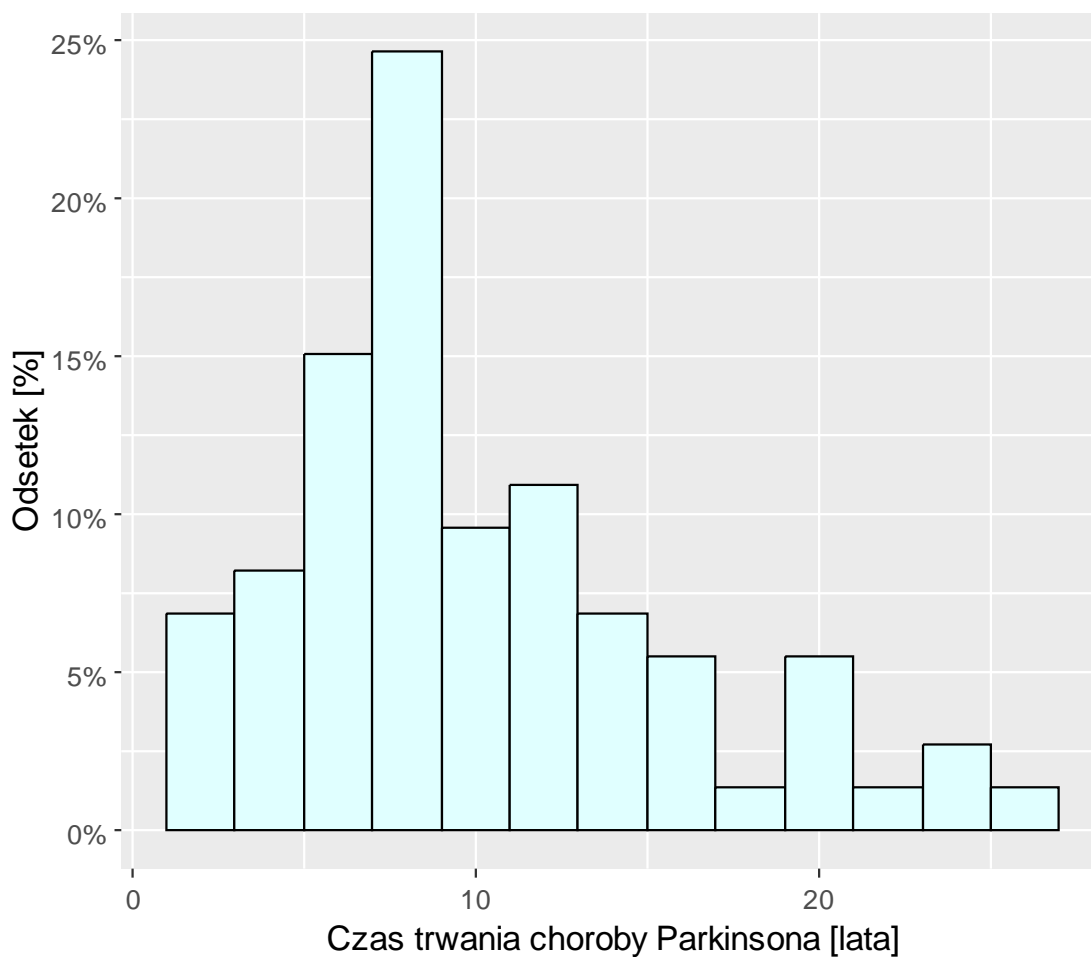
W analizowanej grupie (n=73) było 43 mężczyzn i 30 kobiet (mężczyźni stanowili 58,9% całej grupy, kobiety 41,1%). Średni wiek pacjentów wynosił $66,4 \pm 8,5$ lat i wahał się między 43 a 83 lata. Średnia masa ciała wynosiła $71,1 \pm 14,4$ kg. Wskaźnik masy ciała (ang. *Body Mass Index*, BMI) wynosił średnio $23,86 \pm 3,85$ kg/m² (zakres od 17,26 do 33,66 kg/m²). U 26,0% badanych stwierdzono nadwagę definiowaną jako BMI 25,00-29,99 kg/m² (n=19), u 8,2% badanych występował I stopień otyłości definiowany jako BMI 30,00-34,99 kg/m² (n=6), natomiast u 5,5% badanych stwierdzono niedowagę definiowaną jako BMI 17,00-18,49 kg/m² (n=4). Rozkłady parametrów antropometrycznych u analizowanych pacjentów zostały zobrazowane na Rycinie 2.



Rycina 2. Rozkład podstawowych parametrów antropometrycznych w badanej grupie pacjentów

Schorzenia współistniejące występowały u ponad połowy pacjentów (54,8%). Najczęściej występującym schorzeniem współistniejącym było nadciśnienie tętnicze (30,1% wszystkich pacjentów), rozrost gruczołu krokowego (17,8% wszystkich pacjentów, co stanowiło 30,2% badanych mężczyzn), dyslipidemia (17,8% wszystkich pacjentów), cukrzyca typu 2 (9,6% wszystkich pacjentów), niedoczynność tarczycy (5,5% wszystkich pacjentów).

Czas trwania choroby Parkinsona w momencie rozpoczęcia badania (tzn. okres od ustalenia rozpoznania do przeprowadzenia badania) wynosił średnio $10,5 \pm 5,6$ lat i wahał się od 1 roku do 26 lat. Procentowy rozkład czasu trwania choroby Parkinsona został przedstawiony na Rycinie 3.



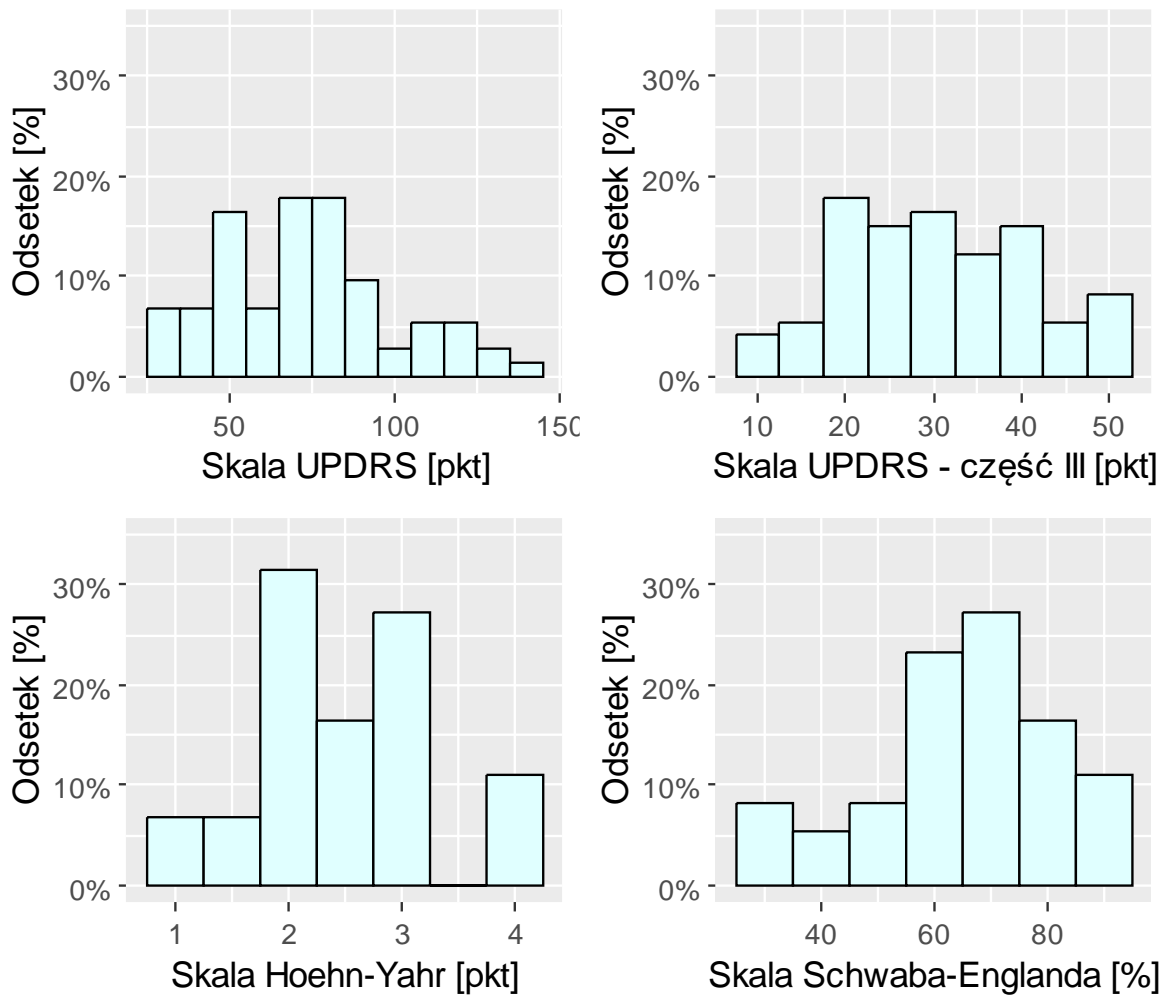
Rycina 3. Procentowy rozkład czasu trwania choroby Parkinsona w badanej grupie pacjentów

Spośród 73 pacjentów 60 osób było leczonych preparatami lewodopy (82,19%). U 12 osób (16,44%) stosowano terapie zaawansowane - Duodopa w pompie dojelitowej u 8 osób, DBS u 3 osób, podskórne wlewy apomorfiny u 1 osoby. Szczegółową charakterystykę leków stosowanych w terapii PD u badanych chorych przedstawiono w Tabeli 6. Dodatkowo, 22 osoby (30,14%) stosowały leki hipotensyjne, 13 osób (17,81%) przyjmowało preparaty α -blokerów w związku z rozrostem gruczołu krokowego, 9 osób (12,33%) przyjmowało statyny, 5 osób (6,85%) stosowało metforminę, 4 osoby (5,48%) przyjmowały preparaty lewotyroksyny, 4 osoby (5,48%) przyjmowały inhibitory pompy protonowej, 1 osoba (1,37%) stosowała kwas acetylosalicylowy.

U każdego chorego dokonano oceny nasilenia objawów ruchowych i pozaruchowych w fazie „on” w skali MDS-UPDRS. Pacjenci łącznie otrzymali od 29 do 140 punktów, średnio $73,84 \pm 26,67$ punkty. W części III skali MDS-UPDRS badani otrzymali od 8 do 52 punktów, średnio $30,21 \pm 10,71$ punktów.

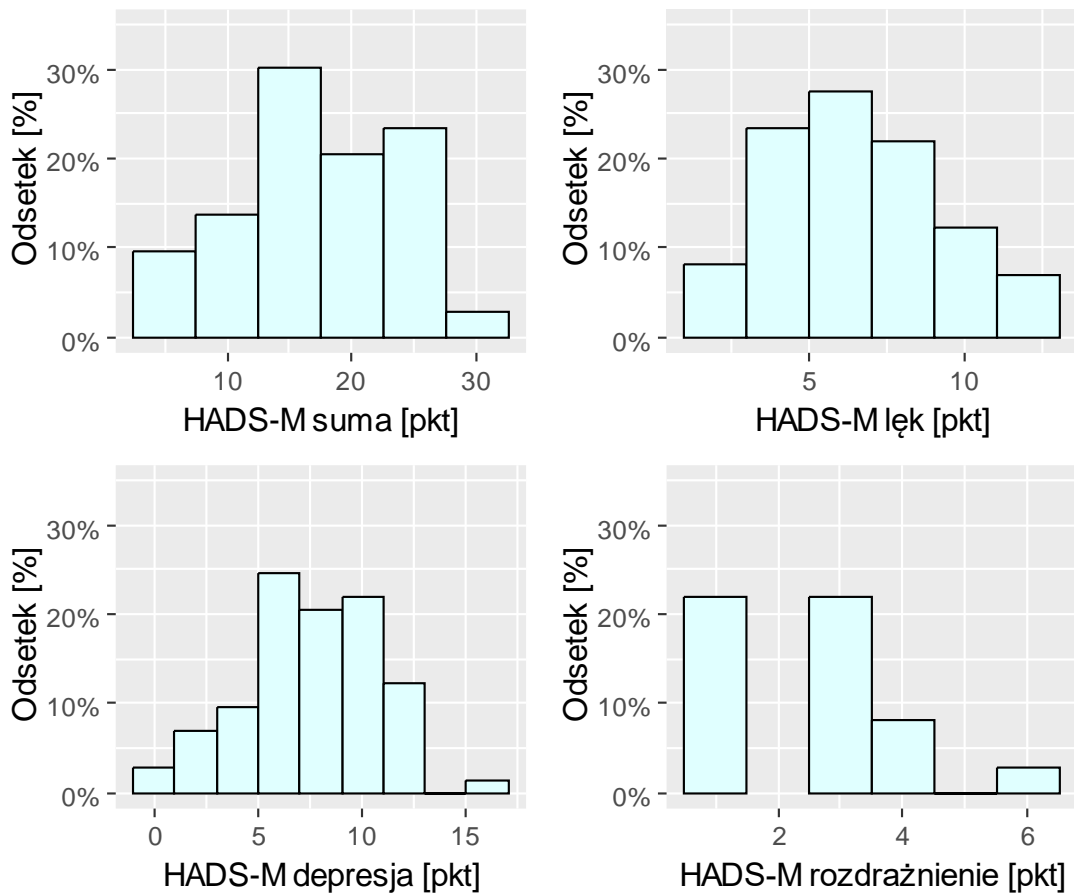
Zaawansowanie choroby Parkinsona zostało ocenione w fazie “on” za pomocą zmodyfikowanej skali Hoehn-Yahra. Mediana HY wyniosła 2 (pacjenci osiągnęli stadium od 1 do 4).

Oceniano też stopień aktywności życia codziennego według skali Schwaba-Englanda, uzyskując u badanych pacjentów wyniki od 30% do 90%, ze średnią wartością $64,93 \pm 16,59\%$ (Rycina 4).



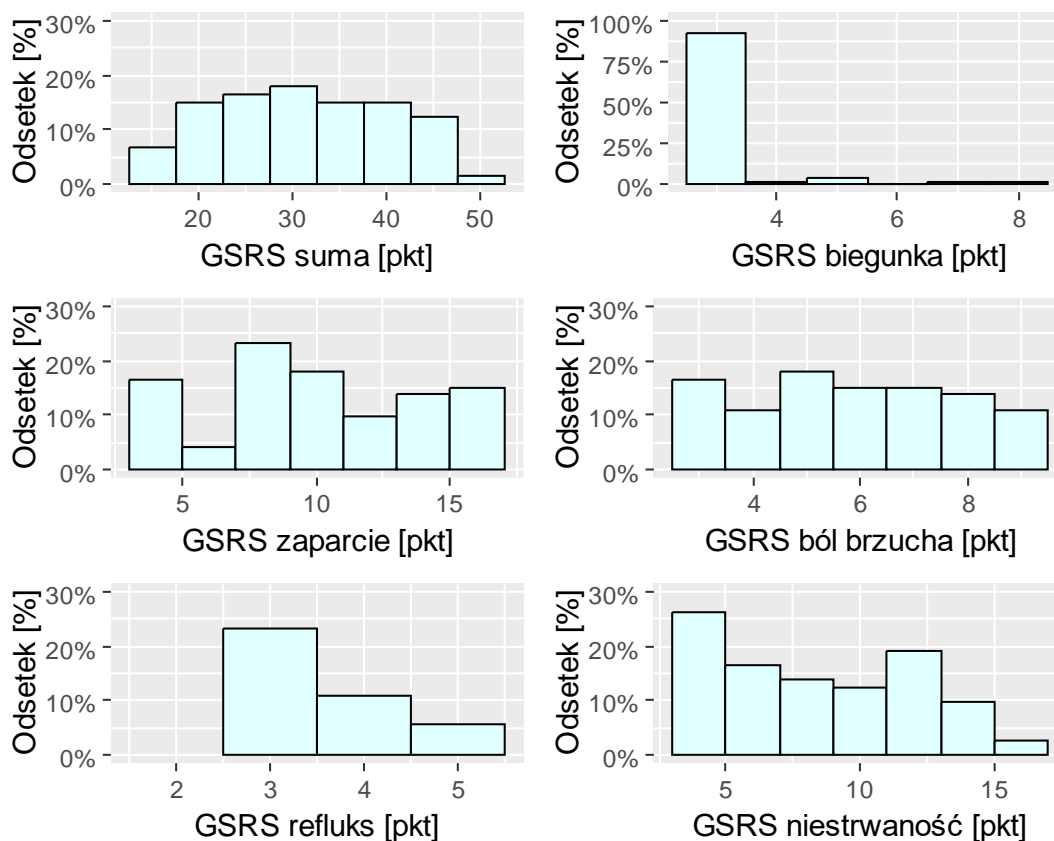
Rycina 4. Procentowe rozkłady wyników: całkowitego skali MDS-UPDRS, części III skali MDS-UPDRS, Hoehn-Yahra oraz Schwaba-Englanda związanych z nasileniem objawów PD w badanej grupie pacjentów

U każdego pacjenta dokonano oceny lęku i depresji oraz poziomu rozdrażnienia/agresji według skali HADS-M. Wyniki zostały podsumowane za pomocą wskaźnika sumarycznego, jak również trzech podskal: lęku, depresji i rozdrażnienia/agresji. Wynik sumaryczny mógł przyjąć wartości od 0 do 48 punktów. Wskaźniki dla lęku i depresji w zakresie 0–7 punktów wskazują na stan prawidłowy, zakres 8–10 punktów świadczy o poziomie granicznym, natomiast zakres 11–21 punktów odpowiada obecności zaburzenia. Dla rozdrażnienia/agresji wyniki w zakresie 0-2 punkty wskazują na stan prawidłowy, 3 punkty – poziom graniczny, 4-6 punktów świadczy o obecności zaburzenia. W analizowanej grupie średni wynik sumaryczny to $17,36 \pm 6,22$ punkty, przy czym zakres wyników wahał się od 5 do 31 punktów. U przeciętnego pacjenta z analizowanej grupy pojawiały się więc stany graniczne. Odsetek pacjentów, u których skala HADS-M wskazała brak zaburzeń wynosił 45,2%. Stany graniczne były obserwowane u 28,8%, natomiast zaburzenia występowały w przypadku 26,0% badanych osób. Wskaźniki dla lęku w analizowanej grupie osiągały średnio $7,04 \pm 2,65$ punktów, zaś dla depresji średnio $8,04 \pm 3,28$ punktów. Przeciętnie oznaczały one brak zaburzeń w zakresie lęku (wynik przyjął wartość w okolicy górnej granicy normy) oraz występowanie depresyjnych stanów granicznych (wynik w dolnej granicy przedziału świadczącego o stanach granicznych). W podskali rozdrażnienia/agresji pacjenci uzyskali średnio $2,27 \pm 1,07$ i oznaczało to brak zaburzeń w tym zakresie (wynik na granicy normy). Procentowe rozkłady wyniku sumarycznego oraz wyników trzech podskal HADS-M zostały przedstawione na Rycinie 5.



Rycina 5. Procentowe rozkłady wyników skali HADS-M (wynik sumaryczny oraz w trzech podskalach) związanej ze stanem emocjonalnym i psychicznym badanych pacjentów

Następnie, przy użyciu skali GSRS opisano nasilenie objawów żołądkowo-jelitowych w ciągu siedmiu dni poprzedzających badanie. Wyniki obejmowały pięć podskal, z których trzy, odpowiadające takim objawom jak biegunka, zaparcie i ból brzucha, mogły przyjmować wartości od 3 do 21 punktów. Kolejna podskala opisywała nasilenie refluksu żołądkowo-przełykowego i mieściła się w zakresie od 2 do 14 punktów, natomiast ostatnia podskala była związana z nasileniem objawów niestrawności i mogła przyjąć wartość od 4 do 28 punktów. Wyniki w zakresie skali GSRS zostały szczegółowo zobrazowane na Rycinie 6.



Rycina 6. Procentowe rozkłady wyników skali GSRS (wynik sumaryczny oraz w poszczególnych podskalach) związanej z nasileniem objawów żołądkowo-jelitowych u badanych pacjentów

Każdego pacjenta poproszono o wypełnienie szczegółowego kwestionariusza dotyczącego subiektywnych dolegliwości, głównie z zakresu przewodu pokarmowego, stosowania używek, a także stosowania antybiotykoterapii w dzieciństwie. Zaparcie lub zmienny rytm wypróżnień deklarowała zdecydowana większość pacjentów (83,6%). Wzdęcie zgłaszało 45,2% chorych, natomiast wzdęcie z powiększonym obwodem brzucha występowało u 28,8%. Ponadto, pacjenci doświadczali bólu brzucha (38,4%), utraty apetytu (23,3%), zgagi (21,9%), uczucia wczesnej sytości (17,8%). Biegunka występowała u 5,5% chorych. Wśród innych objawów wskazywanych w kwestionariuszu znajdowały się: zmęczenie (58,9%), zaburzenia nastroju (43,8%), bóle pleców (38,4%), zaburzenia oddawania moczu (28,8%) i bóle głowy (12,3%).

Stosowanie antybiotykoterapii w dzieciństwie zadeklarowało 16,4% pacjentów. Należy jednak podkreślić, że w okresie dzieciństwa wielu badanych pacjentów antybiotykoterapia nie była powszechnie dostępna, ponadto nie wszyscy pacjenci pamiętali czy taką terapię w dzieciństwie u nich stosowano.

Pacjenci zostali także zapytani o stosowanie używek – 8,2% przyznało, że pali papierosy obecnie, 38,4% podało, że paliło papierosy w przeszłości, 57,5% pacjentów zgłosiło, że pije regularnie kawę, natomiast 43,8% przyznało, że okazjonalnie spożywa alkohol.

Ocena według Bristolskiej Skali Uformowania Stolca obejmuje 7-stopniową skalę, w której typy 1 i 2 uformowania stolca świadczą o zaparciu, typy 3, 4 i 5 uznawane są za stan prawidłowy, z kolei typy 6 i 7 świadczą o bieguncie. Pacjenci wskazywali najczęściej na typ 1 i 2 (odpowiednio 17,8% i 41,1%), co łącznie dawało wynik 58,9% chorych, u których występowało zaparcie. 28,8% osób wskazało typ 3, z kolei 12,3% typ 4. Nikt nie wskazał typu 5, 6 ani 7.

Zbiorną charakterystykę pacjentów w zakresie parametrów antropometrycznych, schorzeń współistniejących oraz występowania SIBO przedstawiono w Tabeli 4.

Tabela 4. Charakterystyka badanej grupy pacjentów w zakresie parametrów antropometrycznych, schorzeń współistniejących oraz występowania SIBO

Zmienna	n (% grupy) / średnia ± SD	Mediana (IQR)	Zakres
N (liczba badanych osób)	73 (100,0)	-	-
Płeć męska	43 (58,9)	-	-
Płeć żeńska	30 (41,1)		
SIBO	32 (43,8)	-	-
Wiek [lata]	66,4 ± 8,5	68 (62;71)	43 - 83
Czas trwania choroby [lata]	10,53 ± 5,65	9,00 (7,00;13,00)	1,00 - 26,00
Masa ciała [kg]	71,1 ± 14,4	70 (60;81)	47 - 106
Wzrost [m]	1,72 ± 0,09	1,74 (1,64;1,79)	1,52 - 1,94
BMI [kg/m ²]	23,86 ± 3,85	23,24 (20,96;26,37)	17,26 - 33,66
Schorzenia współistniejące	40 (54,8)	-	-
Rozrost gruczołu krokowego*	13 (32,5)* (50,0) **	-	-
Nadciśnienie tętnicze*	22 (55,0)	-	-
Hipercholesterolemia*	13 (32,5)	-	-
Cukrzyca typu 2*	7 (17,5)	-	-
Niedoczynność tarczycy*	4 (10,0)	-	-
Choroba zwyrodnieniowa stawów*	1 (2,5)	-	-
Przewlekła choroba nerek*	1 (2,5)	-	-
Napadowe migotanie przedsionków*	1 (2,5)	-	-
Choroba niedokrwienna serca*	1 (2,5)	-	-
Osteoporoza*	1 (2,5)	-	-

SD – odchylenie standardowe, IQR – przedział międzykwartyłowy

* Odsetek podano w odniesieniu do wszystkich pacjentów, u których obecna była choroba współistniejąca (n = 40)

** Odsetek podano w odniesieniu do badanych mężczyzn z chorobą współistniejącą (n=26)

Zbiorną charakterystykę badanych chorych w zakresie stosowanego leczenia PD oraz oceny w skalach MDS-UPDRS, HY, SE-ADL, HADS-M, GSRs przedstawiono w Tabeli 5.

Tabela 5. Charakterystyka badanej grupy pacjentów w odniesieniu do stosowanego leczenia PD oraz wyników w skalach MDS-UPDRS, HY, SE-ADL, HADS-M, GSRs

Zmienna	n (% grupy) / średnia \pm SD	Mediana (IQR)	Zakres
N (liczba badanych osób)	73 (100,0)	-	-
Aktualne leczenie			
Lewodopa	60 (82,2)	-	-
Ropinirol	25 (34,2)	-	-
Rasagilina	23 (31,5)	-	-
Pramipeksol	19 (26,0)	-	-
Amantadyna	21 (28,8)	-	-
Biperyden	7 (9,6)	-	-
Metody zaawansowane (DBS, Duodopa, apomorfina)	12 (16,4)	-	-
UPDRS [pkt]	73,84 \pm 26,67	73,00 (52,00;87,00)	29,00 - 140,00
UPDRS część III [pkt]	30,21 \pm 10,71	29,00 (21,00;39,00)	8,00 - 52,00
Skala Hoehn-Yahra [pkt]	2,47 \pm 0,79	2,50 (2,00;3,00)	1,00 - 4,00
Skala Schwaba-Englanda [%]	64,93 \pm 16,59	70,00 (60,00;80,00)	30,00 - 90,00
HADS-M suma [pkt]	17,36 \pm 6,22	17,00 (13,00;23,00)	5,00 - 31,00
HADS-M lęk [pkt]	7,04 \pm 2,65	7,00 (5,00;9,00)	2,00 - 13,00
HADS-M depresja [pkt]	8,04 \pm 3,28	8,00 (6,00;11,00)	0,00 - 16,00
HADS-M rozdrażnienie [pkt]	2,27 \pm 1,07	2,00 (2,00;3,00)	1,00 - 6,00
GSRs - suma [pkt]	30,92 \pm 9,19	30,00 (23,00;39,00)	15,00 - 48,00
GSRs - biegunka [pkt]	3,22 \pm 0,84	3,00 (3,00;3,00)	3,00 - 8,00
GSRs - zaparcie [pkt]	10,42 \pm 4,03	10,00 (8,00;14,00)	3,00 - 17,00
GSRs - ból brzucha [pkt]	5,86 \pm 1,95	6,00 (4,00;7,00)	3,00 - 9,00
GSRs - refluks żołądkowo- przełykowy [pkt]	2,62 \pm 0,89	2,00 (2,00;3,00)	2,00 - 5,00
GSRs - niestrawność [pkt]	8,81 \pm 3,67	9,00 (5,00;12,00)	4,00 - 16,00

Zbiorną charakterystykę badanej grupy pacjentów w zakresie dolegliwości żołądkowo-jelitowych i innych objawów wskazywanych w kwestionariuszu, a także stosowania antybiotykoterapii w dzieciństwie oraz stosowania używek przedstawiono w Tabeli 6.

Tabela 6. Charakterystyka badanej grupy pacjentów w zakresie dolegliwości żołądkowo-jelitowych i innych objawów wskazywanych w kwestionariuszu, a także stosowania antybiotyków w dzieciństwie oraz stosowania używek

Zmienna	n (% grupy) / średnia ± SD
N (liczba badanych osób)	73 (100,0)
Zaparcie	60 (82,2)
Biegunka	4 (5,5)
Zmienny rytm wypróżnień	33 (45,2)
Wzdęcie	33 (45,2)
Wzdęcie z powiększeniem obwodu brzucha	21 (28,8)
Ból brzucha	28 (38,4)
Zgaga	16 (21,9)
Utrata apetytu	17 (23,3)
Uczucie wczesnej sytości	13 (17,8)
Zaburzenia oddawania moczu	21 (28,8)
Bóle pleców	28 (38,4)
Bóle głowy	9 (12,3)
Zaburzenia nastroju	32 (43,8)
Zmęczenie	43 (58,9)
Antybiotykoterapia w dzieciństwie	12 (16,4)
Palenie papierosów obecnie	6 (8,2)
Palenie papierosów w przeszłości	28 (38,4)
Regularne picie kawy	42 (57,5)
Spożywanie alkoholu	32 (43,8)

4.2 Kliniczna charakterystyka pacjentów ze współistniejącym SIBO

Spośród 73-osobowej grupy pacjentów z chorobą Parkinsona, u 32 osób rozpoznano SIBO. Grupa ta została dodatkowo scharakteryzowana oddzielnie z uwagi na włączenie jej do następnych etapów badania oraz obecności kolejnych porównywanych parametrów (Tabela 8).

W analizowanej grupie osób z SIBO (n=32) było 20 mężczyzn i 12 kobiet (mężczyźni stanowili 62,5% grupy, kobiety 37,5%). Średni wiek pacjentów wynosił $65,2 \pm 8,2$ lat. Masa ciała wynosiła średnio $76,5 \pm 15,8$ kg. Wskaźnik BMI wynosił średnio $25,73 \pm 4,13$ kg/m² (zakres od 18,83 do 33,66 kg/m²). U 34,38% badanych stwierdzono nadwagę definiowaną jako BMI 25,00-29,99 kg/m² (n=11), u 18,75% badanych występował I stopień otyłości definiowany jako BMI 30,00-34,99 kg/m² (n=6). U żadnego pacjenta w analizowanej grupie nie stwierdzono niedowagi.

Schorzenia współistniejące występowały u 46,9% pacjentów. Najczęściej występującym schorzeniem współistniejącym było nadciśnienie tętnicze (31,3%), a w następnej kolejności cukrzyca typu 2 (15,6%), dyslipidemia (12,5%), rozrost gruczołu krokowego (6,3%), niedoczynność tarczycy (6,3%).

Czas trwania choroby Parkinsona w momencie rozpoczęcia badania (tzn. okres od ustalenia rozpoznania do przeprowadzenia badania) wynosił średnio 7,5 roku i wahał się od 1 roku do 21 lat.

Wśród chorych ze współistniejącym SIBO (n=32) u nikogo nie stosowano zaawansowanych metod leczenia choroby Parkinsona (Duodopa, apomorfina, DBS). 31 osób (96,9%) było leczonych preparatami lewodopy, u 10 osób (31,3%) stosowano ropinirol, również u 10 osób (31,3%) stosowano pramipeksol, 9 osób (28,1%) przyjmowało rasagilinę, 8 osób (25,0%) było leczonych amantadyną, 3 osoby (9,4%) stosowały biperyden. Dodatkowo, 10 osób (31,3%) stosowało leki hipotensyjne, 4 osoby (12,5%) przyjmowały metforminę, 2 osoby (6,3%) przyjmowały preparaty α -blokerów w związku z rozrostem gruczołu krokowego, 2 osoby (6,3%) stosowały statyny, 2 osoby (6,3%) przyjmowały preparaty lewotyroksyny, 2 osoby (6,3%) przyjmowały inhibitory pompy protonowej.

U każdego chorego z SIBO dokonano oceny nasilenia objawów ruchowych i pozaruchowych w fazie „on” w skali MDS-UPDRS. Pacjenci łącznie otrzymali od 29 do 121 punktów, średnio $67,03 \pm 23,21$ punktów. W części III skali MDS-UPDRS badani otrzymali od 10 do 48 punktów, średnio $27,88 \pm 9,06$ punktów.

Zaawansowanie choroby Parkinsona zostało ocenione w fazie "on" za pomocą zmodyfikowanej skali Hoehn-Yahra. Mediana HY wyniosła 2, pacjenci osiągnęli stadium od 1 do 4.

Dokonano oceny stopnia aktywności życia codziennego według skali Schwaba-Englanda, uzyskując u badanych pacjentów wyniki od 30% do 90%, ze średnią wartością $68,75 \pm 16,01$.

W skali HADS-M średni wynik sumaryczny wyniósł $19,36 \pm 6,22$ punktów, przy czym zakres wyników wahał się od 7 do 29 punktów. Odsetek pacjentów, u których skala HADS-M wskazała brak zaburzeń wynosił 45,2%. Stany graniczne były obserwowane u 28,8%, natomiast zaburzenia występowały w przypadku 26,0% grupy. Wskaźniki dla lęku w analizowanej grupie osiągały średnio $7,23 \pm 2,65$ punktów, zaś dla depresji średnio $10,04 \pm 3,28$ punktów. Przeciętnie oznaczały one brak zaburzeń w zakresie lęku (wynik przyjął wartość w okolicy górnej granicy normy) oraz występowanie depresyjnych stanów granicznych (wynik w dolnej granicy przedziału świadczącego o stanach granicznych). W podskali rozdrażnienia/agresji pacjenci uzyskali średnio $2,27 \pm 1,07$ punktów i oznaczało to brak zaburzeń.

Przy pomocy skali GSRS opisano nasilenie objawów żołądkowo-jelitowych. Średnio wśród analizowanych pacjentów nasilenie objawów według skali GSRS wynosiło $39,41 \pm 5,15$ punktów i wahało się od 29 do 48 punktów. Średnie nasilenie biegunki oceniono na 3 (3,00;3,00) punkty, zaparcia na 14,50 (12,00;16,00) punktów, bólu brzucha na 7,5 (6,00;8,00) punktów, refluksu żołądkowo-przelykowego na 3 (2,00;3,25) punkty, a niestrawności na $12,19 \pm 2,05$ punktów.

Zbiorczą charakterystykę pacjentów ze współistniejącym SIBO w zakresie wskazywanych objawów żołądkowo-jelitowych ujętych w kwestionariuszu, stosowanego leczenia oraz używek przedstawiono w Tabeli 7.

Zgodnie z Bristolską Skalą Uformowania Stolca pacjenci wskazywali najczęściej na typ 1 i 2 (odpowiednio 28,1% i 62,5%), co łącznie dawało wynik 90,6% chorych, u których występowało zaparcie. 9,4% osób wskazało typ 3, nikt nie wskazał typu 4, 5, 6 ani 7.

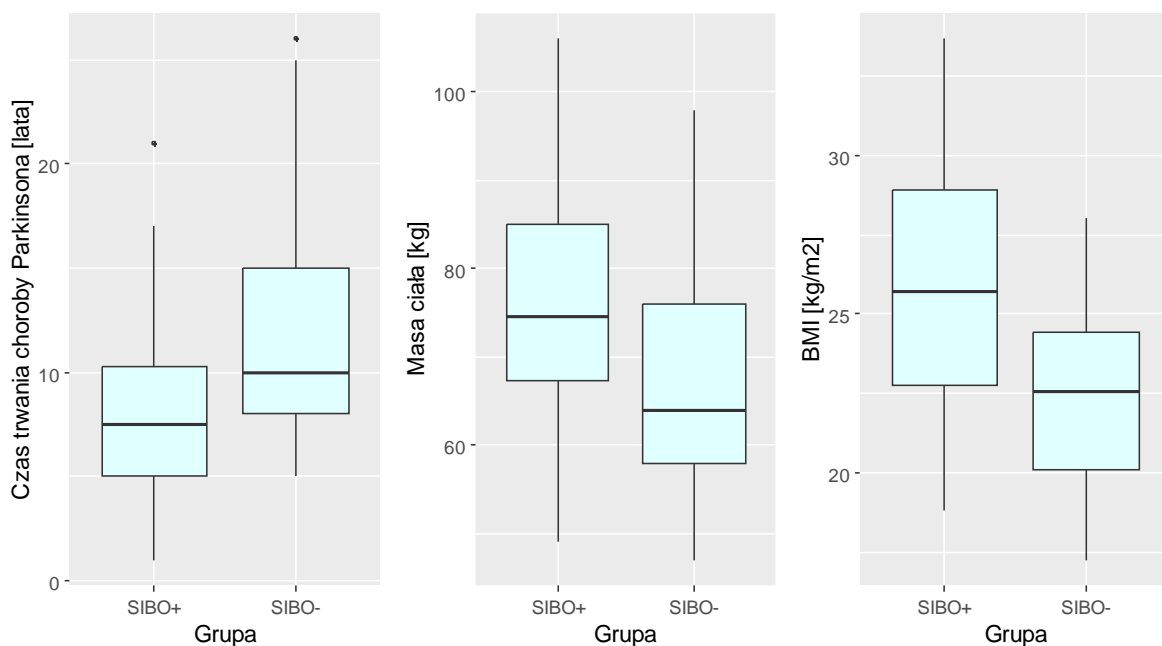
Spośród 32 pacjentów z SIBO u 17 zastosowano terapię rifaksyminą (53,1%), pozostali pacjenci otrzymali placebo (46,9%).

Tabela 7. Charakterystyka badanej grupy pacjentów ze współistniejącym SIBO w zakresie dolegliwości żołądkowo-jelitowych i innych objawów wskazywanych w kwestionariuszu, a także stosowania antybiotyków w dzieciństwie oraz stosowania używek

Zmienna	n (% grupy) / średnia ± SD
N (liczba badanych osób)	32 (100,0)
Zaparcie	32 (100,0)
Biegunka	3 (9,4)
Zmienny rytm wypróżnień	14 (43,8)
Wzdęcie	18 (56,2)
Wzdęcie z powiększeniem obwodu brzucha	9 (28,1)
Ból brzucha	13 (40,6)
Zgaga	11 (34,4)
Utrata apetytu	9 (28,1)
Uczucie wczesnej sytości	7 (21,9)
Zaburzenia oddawania moczu	10 (31,2)
Bóle pleców	16 (50,0)
Bóle głowy	4 (12,5)
Zaburzenia nastroju	18 (56,2)
Zmęczenie	20 (62,5)
Antybiotykoterapia w dzieciństwie	7 (21,9)
Palenie papierosów obecnie	2 (6,2)
Palenie papierosów w przeszłości	10 (31,2)
Regularne picie kawy	18 (56,2)
Spożywanie alkoholu	12 (37,5)

4.3 Porównanie pacjentów z SIBO i pacjentów bez SIBO

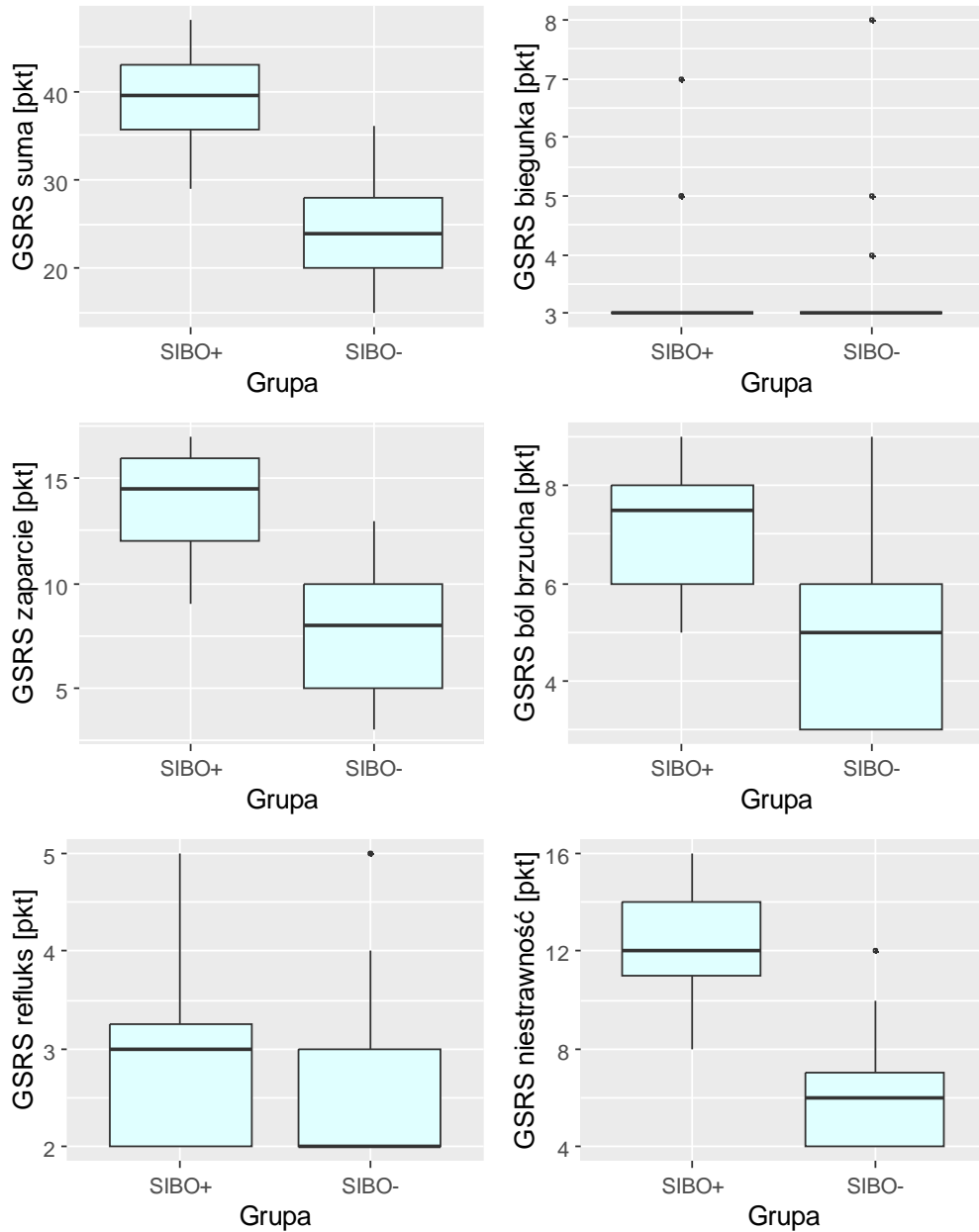
Porównanie grup pacjentów z SIBO i bez SIBO w zakresie danych antropometrycznych oraz występowania i nasilenia objawów przedstawiono w Tabeli 9 (dane zostały zgromadzone podczas pierwszej wizyty, W1). Liczebność grup wynosiła odpowiednio 32 i 41 osób. Wykazano, że istniała istotna różnica między grupami w zakresie czasu trwania choroby Parkinsona. W grupie pacjentów z SIBO czas trwania choroby wynosił średnio 7,5 roku i był o 2,5 roku krótszy niż u pacjentów bez SIBO ($p = 0,003$). Potwierdzono również, że średnia masa ciała pacjentów z SIBO była niemal o 10 kg większa niż pacjentów bez SIBO ($p = 0,004$). Wskaźnik BMI był również istotnie wyższy w przypadku osób z SIBO w porównaniu z osobami bez SIBO ($p < 0,001$). Rozkłady wskaźników antropometrycznych, które charakteryzowały się istotną różnicą między grupami z SIBO i bez SIBO, zostały przedstawione na wykresach na Rycinie 7.



Rycina 7. Wykresy przedstawiające rozkłady czasu trwania choroby Parkinsona, masy ciała chorych i wskaźnika BMI pacjentów z SIBO i bez SIBO

Odsetek pacjentów stosujących terapię lewodopą wynosił 96,9% wśród osób z SIBO oraz 70,7% u osób bez SIBO i różnica ta była statystycznie istotna ($p = 0,010$). Stwierdzono, że średnio stadium choroby Parkinsona było istotnie niższe wśród pacjentów chorujących na SIBO niż wśród pacjentów bez SIBO ($2,23 \pm 0,75$ punkty vs. $2,66 \pm 0,78$ punkty, odpowiednio), $p = 0,022$. Odnotowano natomiast większe nasilenie objawów ze strony układu pokarmowego w grupie pacjentów z SIBO w odniesieniu do grupy chorych bez SIBO, zarówno dla ogółu objawów reprezentowanych przez wynik sumaryczny GSRs, jak i w zakresie zaparcia, bólu brzucha, refluksu żołądkowo-przełykowego i niestrawności (Tabela 8).

Rozkłady wyników w skali GSRs (wynik sumaryczny oraz wyniki w zakresie poszczególnych podskal) dla grup pacjentów z SIBO i bez SIBO przedstawiono na Rycinie 8.



Rycina 8. Wykresy przedstawiające rozkłady wyników skali GRSR (wynik sumaryczny oraz wyniki w zakresie poszczególnych podskal) u pacjentów z SIBO i u pacjentów bez SIBO

Objawem, którego częstość występowania istotnie różniła się między grupami chorych z SIBO i bez SIBO było zaparcie ($p = 0,001$). W grupie z SIBO zaparcie występowało u wszystkich pacjentów (100,0%), natomiast w grupie bez SIBO częstość jego występowania wynosiła 68,3%.

Tabela 8. Porównanie grupy pacjentów z SIBO i pacjentów bez SIBO w zakresie danych antropometrycznych oraz występowania i nasilenia objawów

Zmienna	SIBO (n = 32)	Brak SIBO (n = 41)	MD (95% CI)	p
Płeć męska	20 (62,5)	23 (56,1)	-	0,755 ³
Płeć żeńska	12 (37,5)	18 (43,9)	-	0,325 ³
Wiek [lata]	65,19 ± 8,19	67,29 ± 8,74	-2,11 (-6,11;1,90)	0,298
Czas trwania choroby [lata]	7,50 (5,00;10,25)	10,00 (8,00;15,00)	-2,50 (-6,00;-1,00)	0,003 ²
Masa ciała [kg]	76,50 ± 15,75	66,83 ± 11,72	9,67 (3,26;16,08)	0,004
Wzrost [m]	1,72 ± 0,10	1,72 ± 0,09	0,00 (-0,05;0,04)	0,874
BMI [kg/m ²]	25,73 ± 4,13	22,40 ± 2,91	3,33 (1,60;5,05)	< 0,001 ¹
Aktualne leczenie - Lewodopa	31 (96,9)	29 (70,7)	-	0,010 ³
Stosowanie IPP	2 (6,2)	2 (4,9)	-	> 0,999 ⁴
UPDRS [pkt]	67,03 ± 23,21	79,15 ± 28,22	-12,12 (-24,41;0,18)	0,053
UPDRS część III [pkt]	27,88 ± 9,06	32,02 ± 11,63	-4,15 (-9,13;0,83)	0,101
Skala Hoehn-Yahra [pkt]	2,23 ± 0,75	2,66 ± 0,78	-0,42 (-0,78;-0,06)	0,022
Skala Schwaba-Englanda [%]	68,75 ± 16,01	61,95 ± 16,62	6,80 (-0,89;14,49)	0,082
GSRS - suma [pkt]	39,41 ± 5,15	24,29 ± 5,35	15,11 (12,64;17,59)	< 0,001
GSRS - biegunka [pkt]	3,00 (3,00;3,00)	3,00 (3,00;3,00)	0,00 (0,00;0,00)	0,753 ²
GSRS - zaparcie [pkt]	14,50 (12,00;16,00)	8,00 (5,00;10,00)	6,50 (5,00;7,00)	< 0,001 ²
GSRS - ból brzucha [pkt]	7,50 (6,00;8,00)	5,00 (3,00;6,00)	2,50 (2,00;3,00)	< 0,001 ²
GSRS - refluks [pkt]	3,00 (2,00;3,25)	2,00 (2,00;3,00)	1,00 (0,00;1,00)	0,013 ²
GSRS - niestrawność [pkt]	12,19 ± 2,05	6,17 ± 2,16	6,02 (5,02;7,01)	< 0,001
Zaparcie	32 (100,0)	28 (68,3)	-	0,001 ³
Biegunka	3 (9,4)	1 (2,4)	-	0,313 ⁴
Zmienny rytm wypróżnień	14 (43,8)	19 (46,3)	-	> 0,999 ³
Wzdęcia	18 (56,2)	15 (36,6)	-	0,150 ³
Wzdęcia z powiększeniem obwodu brzucha	9 (28,1)	12 (29,3)	-	> 0,999 ³
Ból brzucha	13 (40,6)	15 (36,6)	-	0,913 ³

MD – różnica średnich lub median (SIBO vs. brak SIBO), CI – przedział ufności

Grupy porównano za pomocą testów t-Studenta dla grup niezależnych, t-Welcha dla grup niezależnych¹, U Manna-Whitneya², chi-kwadrat Pearsona³ oraz dokładnego testu Fishera⁴.

4.4 Porównanie między pacjentami leczonymi rifaksymina a pacjentami, którzy otrzymali placebo – wizyta pierwsza (W1)

Pacjentów z SIBO podzielono na dwie grupy: osoby, u których stosowano rifaksymine oraz osoby, u których stosowano placebo. Zweryfikowano, czy przed rozpoczęciem terapii istniała istotna statystycznie różnica między tymi grupami w zakresie cech antropometrycznych, dotychczasowego leczenia oraz występowania i nasilenia objawów. Nie stwierdzono występowania istotnej różnicy między grupami dla żadnego z analizowanych parametrów ($p > 0,05$), Tabela 9.

Tabela 9. Porównanie grupy pacjentów z SIBO leczonych rifaksymina oraz pacjentów stosujących placebo w zakresie danych antropometrycznych, dotychczasowego leczenia oraz występowania i nasilenia objawów przed rozpoczęciem 7-dniowego stosowania leku lub placebo – wizyta pierwsza (W1)

Zmienna	Rifaksymina (n = 17)	Placebo (n = 15)	MD (95% CI)	p
Płeć męska	10 (58,8)	10 (66,7)	-	0,927 ³
Płeć żeńska	7 (41,2)	5 (33,3)	-	0,755 ³
SIBO	17 (100,0)	15 (100,0)	-	-
Wiek [lata]	67 (54;71)	68 (63;69)	-1,0 (-10,0;4,0)	0,820 ²
Czas trwania choroby [lata]	8,5 ± 5,5	8,1 ± 4,2	0,4 (-3,2;4,0)	0,819
Masa ciała [kg]	77,0 ± 18,5	75,9 ± 12,6	1,1 (-10,5;12,7)	0,852
Wzrost [m]	1,72 ± 0,11	1,72 ± 0,09	0,00 (-0,07;0,07)	0,944
BMI [kg/m ²]	25,84 ± 4,48	25,61 ± 3,84	0,23 (-2,81;3,27)	0,878
Aktualne leczenie - Lewodopa	17 (100,0)	14 (93,3)	-	0,469 ⁴
Ropinirol	4 (23,5)	6 (40,0)	-	0,535 ³
Pramipeksol	5 (29,4)	5 (33,3)	-	> 0,999 ³
Rasagilina	6 (35,3)	3 (20,0)	-	0,444 ⁴
Amantadyna	5 (29,4)	3 (20,0)	-	0,691 ⁴
Biperyden	3 (17,6)	0 (0,0)	-	0,229 ⁴

Zmienna	Rifaksymina (n = 17)	Placebo (n = 15)	MD (95% CI)	p
Stosowanie IPP	1 (5,9)	1 (6,7)	-	> 0,999 ⁴
Choroby współistniejące	8 (47,1)	7 (46,7)	-	> 0,999 ³
Rozrost gruczołu krokowego*	2 (25,0)* (33,3)**	0 (0,0)	-	0,467 ⁴
Nadciśnienie tętnicze*	4 (50,0)	6 (85,7)	-	0,282 ⁴
Dyslipidemia*	2 (25,0)	2 (28,6)	-	> 0,999 ⁴
Cukrzyca typu 2*	3 (37,5)	2 (28,6)	-	> 0,999 ⁴
Niedoczynność tarczycy*	1 (12,5)	1 (14,3)	-	> 0,999 ⁴
Choroba zwyrodnieniowa stawów*	0 (0,0)	1 (14,3)	-	0,467 ⁴
Inne przyjmowane leki	8 (47,1)	7 (46,7)	-	> 0,999 ³
Inhibitor receptora alfa - adrenergicznego***	2 (25,0)	0 (0,0)	-	0,467 ⁴
Diuretyk***	1 (12,5)	2 (28,6)	-	0,569 ⁴
Inhibitor konwertazy angiotensyny***	2 (25,0)	4 (57,1)	-	0,315 ⁴
Statyna***	2 (25,0)	2 (28,6)	-	> 0,999 ⁴
Bloker kanału wapniowego***	1 (12,5)	1 (14,3)	-	> 0,999 ⁴
Metformina***	3 (37,5)	2 (28,6)	-	> 0,999 ⁴
Lewotyrosyna***	1 (12,5)	1 (14,3)	-	> 0,999 ⁴
Trazodon***	0 (0,0)	3 (42,9)	-	0,077 ⁴
Bloker receptora angiotensynowego***	1 (12,5)	1 (14,3)	-	> 0,999 ⁴
Palenie papierosów obecnie	2 (11,8)	0 (0,0)	-	0,486 ⁴
Palenie papierosów w przeszłości	5 (29,4)	5 (33,3)	-	> 0,999 ³
Regularne picie kawy	11 (64,7)	7 (46,7)	-	0,503 ³
Spożywanie alkoholu	7 (41,2)	5 (33,3)	-	0,927 ³
UPDRS [pkt]	65,59 ± 22,74	68,67 ± 24,42	-3,08 (-20,11;13,95)	0,715
UPDRS część III [pkt]	28,41 ± 7,98	27,27 ± 10,41	1,15 (-5,51;7,80)	0,728
Skala Hoehn-Yahra [pkt]	2,18 ± 0,71	2,30 ± 0,82	-0,12 (-0,67;0,43)	0,650
Skala Schwaba-Englanda [%]	70,00 (60,00;80,00)	70,00 (55,00;75,00)	0,00 (-10,00;20,00)	0,406 ²
HADS-M suma [pkt]	20,24 ± 4,93	18,47 ± 5,51	1,77 (-2,00;5,54)	0,346

Zmienna	Rifaksymina (n = 17)	Placebo (n = 15)	MD (95% CI)	p
HADS-M lęk [pkt]	8,47 ± 2,40	7,80 ± 2,24	0,67 (-1,01;2,36)	0,423
HADS-M depresja [pkt]	8,94 ± 2,56	8,13 ± 3,42	0,81 (-1,36;2,97)	0,452
HADS-M rozdrażnienie [pkt]	2,00 (2,00;3,00)	2,00 (2,00;3,00)	0,00 (-1,00;1,00)	0,778 ²
GSRS - suma [pkt]	40,35 ± 5,42	38,33 ± 4,79	2,02 (-1,70;5,74)	0,276
GSRS - biegunka [pkt]	3,00 (3,00;3,00)	3,00 (3,00;3,00)	0,00 (0,00;0,00)	0,062 ²
GSRS - zaparcie [pkt]	15,00 (14,00;16,00)	14,00 (10,00;16,00)	1,00 (-1,00;4,00)	0,175 ²
GSRS - ból brzucha [pkt]	7,00 (6,00;9,00)	8,00 (7,00;8,00)	-1,00 (-1,00;1,00)	0,601 ²
GSRS - refluks żołądkowo-przłykowy [pkt]	2,00 (2,00;4,00)	3,00 (2,00;3,00)	-1,00 (-1,00;1,00)	0,984 ²
GSRS - niestrawność [pkt]	12,76 ± 1,99	11,53 ± 2,00	1,23 (-0,21;2,67)	0,091
Bristolska Skala Uformowania Stolca				
1	7 (41,2)	2 (13,3)	-	0,057 ⁴
2	10 (58,8)	10 (66,7)	-	
3	0 (0,0)	3 (20,0)	-	
4	0 (0,0)	0 (0,0)	-	
Zaparcie	17 (100,0)	15 (100,0)	-	-
Biegunka	0 (0,0)	3 (20,0)	-	0,092 ⁴
Zmienny rytm wypróżnień	8 (47,1)	6 (40,0)	-	0,964 ³
Wzdęcie	10 (58,8)	8 (53,3)	-	> 0,999 ³
Wzdęcie z powiększeniem obwodu brzucha	5 (29,4)	4 (26,7)	-	> 0,999 ⁴
Ból brzucha	7 (41,2)	6 (40,0)	-	> 0,999 ³
Zgaga	7 (41,2)	4 (26,7)	-	0,625 ³
Utrata apetytu	7 (41,2)	2 (13,3)	-	0,122 ⁴
Uczucie wczesnej sytości	6 (35,3)	1 (6,7)	-	0,088 ⁴
Zaburzenia związane z oddawaniem moczu	5 (29,4)	5 (33,3)	-	> 0,999 ³
Bóle pleców	9 (52,9)	7 (46,7)	-	> 0,999 ³
Bóle głowy	1 (5,9)	3 (20,0)	-	0,319 ⁴
Zaburzenia nastroju	11 (64,7)	7 (46,7)	-	0,503 ³
Zmęczenie	12 (70,6)	8 (53,3)	-	0,522 ³
Stosowanie antybiotyków w dzieciństwie	6 (35,3)	1 (6,7)	-	0,088 ⁴

MD – różnica średnich lub median (rifaksymina vs. placebo), CI – przedział ufności

Grupy porównano za pomocą testów t-Studenta dla grup niezależnych, t-Welcha dla grup niezależnych¹,

U Manna-Whitneya², chi-kwadrat Pearsona³ oraz dokładnego testu Fishera⁴.

* Odsetek podano w odniesieniu do wszystkich pacjentów, u których obecna była choroba współistniejąca

** Odsetek podano w odniesieniu do badanych mężczyzn z SIBO z chorobą współistniejącą, którzy stosowali rifaksyminę (n=6)

*** Odsetek podano w odniesieniu do wszystkich pacjentów, którzy, oprócz leczenia PD, stosowali też inne leki z powodu chorób współistniejących

Analizując dane dotyczące występowania zaparcia i biegunki w badanej grupie pacjentów, można zauważyć, że część pacjentów zgłosiła zarówno obecność zaparcia, jak i biegunki. Wynika to z różnicy między ocenianym przedziałem czasowym jaki zakłada skala GSRS (siedem dni poprzedzających badanie) i kwestionariusz (kilka tygodni poprzedzających badanie, przy czym objaw miał mieć charakter przewlekłego lub często nawracającego w tym czasie). W efekcie pojedynczy pacjenci zgłosili zaparcie jako dominującą dolegliwość, obecną w dłuższym przedziale czasowym, jednak z uwagi na występowanie biegunki w krótszym przedziale czasowym i związany z nią dyskomfort, objaw ten również został uwzględniony.

Analogiczne porównania zostały przeprowadzone w zakresie parametrów laboratoryjnych. Ustalono, że przed zastosowaniem 7-dniowej terapii istniała statystycznie istotna różnica między pacjentami, którym podano rifaksyminę a tymi, którym podano placebo, jedynie dla poziomu glukozy na czczo. Wskaźnik ten przyjmował wyższą wartość w przypadku pacjentów, którym podano rifaksyminę (p = 0,004). Poziom pozostałych analizowanych parametrów laboratoryjnych nie różnił się między grupami, Tabela 10.

Tabela 10. Porównanie grupy pacjentów z SIBO leczonych rifaksymina oraz grupy pacjentów stosujących placebo w zakresie parametrów laboratoryjnych przed rozpoczęciem 7-dniowego stosowania leku lub placebo – W1

Zmienna	Rifaksymina (n = 17)	Placebo (n = 15)	MD (95% CI)	p
Stężenie kalprotektyny w kale [ug/g]	31,48 (7,20;45,90)	38,90 (15,55;108,15)	-7,42 (- 67,70;15,15)	0,455 ²
Erytrocyty [mln/ul]	4,87 ± 0,53	4,86 ± 0,45	0,01 (-0,35;0,36)	0,974
Leukocyty [tys/ul]	6,87 ± 1,45	6,92 ± 1,80	-0,05 (-1,22;1,12)	0,933
Płytki krwi [tys/ul]	234,24 ± 53,75	238,67 ± 41,50	-4,43 (- 39,46;30,60)	0,798
Hemoglobina [g/dl]	14,59 ± 1,65	14,59 ± 1,49	0,00 (-1,14;1,14)	0,998
CRP [mg/l]	1,10 (0,74;2,43)	1,50 (1,04;1,98)	-0,40 (-0,94;0,75)	0,852 ²
Prokalcytonina [ng/ml]	0,01 (0,01;0,02)	0,02 (0,01;0,02)	-0,01 (-0,01;0,00)	0,132 ²
Glukoza na czczo [mg/dl]	109,76 ± 13,73	96,07 ± 10,38	13,70 (4,81;22,58)	0,004
Insulina na czczo [uU/ml]	7,10 (4,70;9,70)	7,40 (5,05;12,00)	-0,30 (-4,10;2,50)	0,763 ²
Żelazo [ug/dl]	104,76 ± 41,23	98,60 ± 39,82	6,16 (- 23,19;35,52)	0,671
Ferrytyna [ug/l]	112,70 (45,92;174,98)	112,30 (94,23;180,95)	0,40 (- 81,50;31,50)	0,502 ²
Transferyna [g/l]	2,66 ± 0,41	2,59 ± 0,33	0,07 (-0,20;0,34)	0,596
Białko całkowite [g/dl]	6,90 (6,70;7,20)	6,80 (6,60;7,20)	0,10 (-0,20;0,40)	0,621 ²
Albumina [g/dl]	4,20 (4,10;4,40)	4,20 (4,00;4,40)	0,00 (-0,10;0,30)	0,606 ²
Kwas foliowy [ng/ml]	9,18 ± 5,05	7,88 ± 3,56	1,30 (-1,89;4,50)	0,412
Witamina B12 [pg/ml]	331,53 ± 84,18	320,87 ± 92,77	10,66 (- 53,21;74,54)	0,736
IL-1β [pg/ml]	6,66 (1,63;22,93)	9,45 (2,27;16,83)	-2,79 (- 6,90;11,20)	0,820 ²
IL-2 [pg/ml]	6,11 (1,07;11,02)	8,45 (0,64;8,82)	-2,34 (-5,72;6,29)	0,662 ²
IL-4 [pg/ml]	14,32 (4,66;41,62)	11,78 (1,82;100,18)	2,54 (- 63,68;16,22)	0,731 ²
IL-6 [pg/ml]	14,88 (4,78;94,83)	7,74 (4,78;116,69)	7,14 (- 16,20;22,32)	0,672 ²
IL-8 [pg/ml]	1,93 (1,12;2,37)	2,76 (0,93;5,54)	-0,83 (-2,20;0,57)	0,426 ²
IL-10 [pg/ml]	2,41 (0,93;17,81)	1,59 (0,84;4,38)	0,82 (-0,75;3,56)	0,321 ²

Zmienna	Rifaksymina (n = 17)	Placebo (n = 15)	MD (95% CI)	p
IL-12p70 [pg/ml]	5,89 (1,09;18,97)	4,41 (1,09;17,04)	1,48 (-8,13;7,90)	0,833 ²
IL-17A [pg/ml]	9,07 (2,19;25,67)	10,15 (4,22;24,81)	-1,08 (-11,84;7,06)	0,691 ²
IP-10 [pg/ml]	195,73 ± 81,52	158,66 ± 55,87	37,06 (-14,10;88,23)	0,149
IFN-γ [pg/ml]	4,36 (1,91;17,31)	1,67 (1,51;26,12)	2,69 (-14,95;5,42)	0,423 ²
MCP-1 [pg/ml]	284,70 ± 87,76	270,82 ± 72,81	13,88 (-44,82;72,57)	0,633
TGF-β1 [pg/ml]	29,67 (11,06;153,17)	32,82 (11,06;129,04)	-3,15 (-30,86;59,18)	0,815 ²
TNF-α [pg/ml]	3,54 (1,39;15,78)	1,18 (0,87;10,86)	2,36 (-1,27;8,27)	0,158 ²

MD – różnica średnich lub median (rifaksymina vs. placebo), CI – przedział ufności

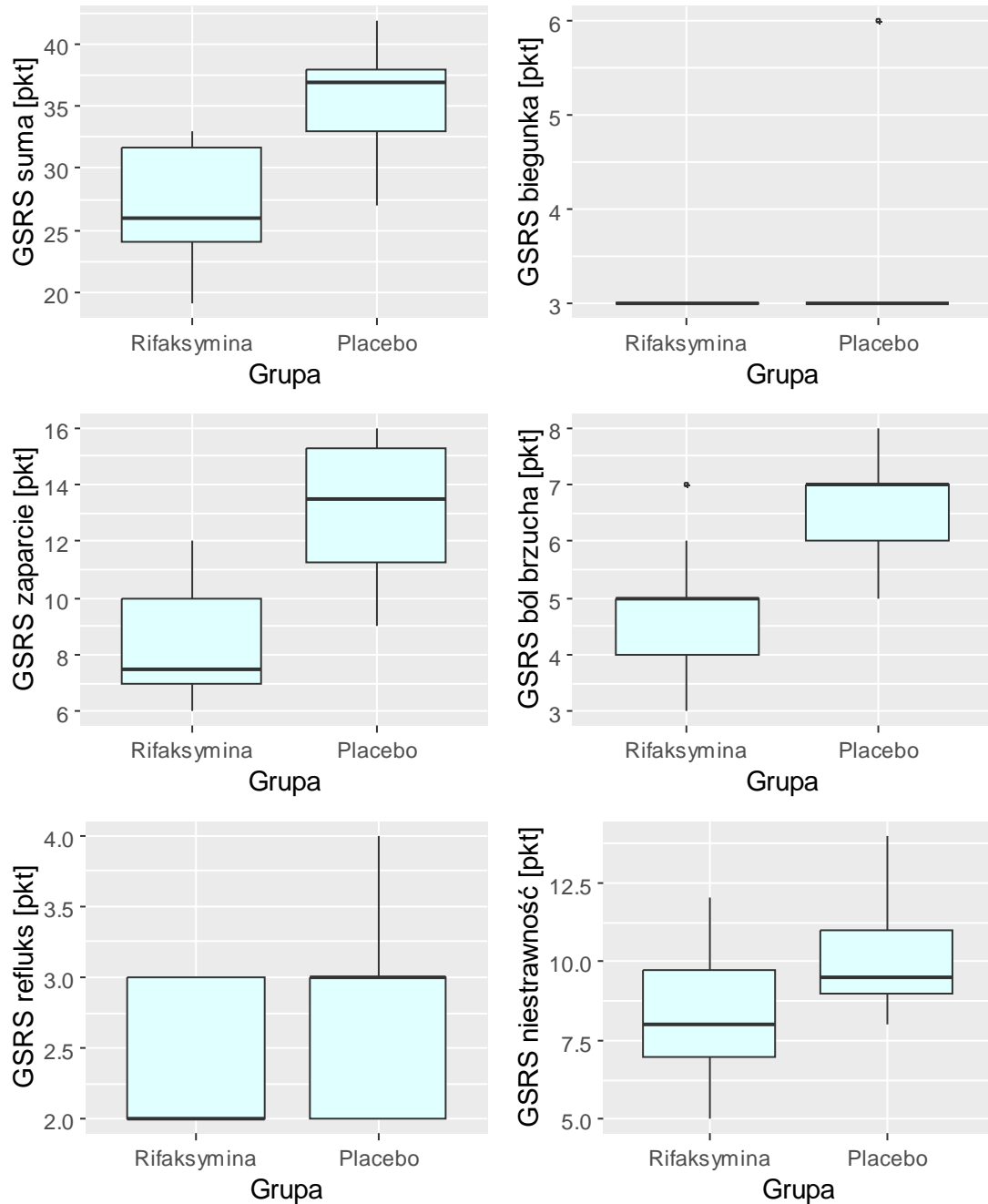
Grupy porównano za pomocą testów t-Studenta dla grup niezależnych, t-Welcha dla grup niezależnych¹ oraz testu U Manna-Whitneya².

4.5 Porównanie między pacjentami leczonymi rifaksymina a pacjentami, którzy otrzymali placebo – wizyta druga (W2)

Osoby z SIBO, u których stosowano rifaksyminę oraz osoby, u których stosowano placebo, zostały również zbadane po upływie 4-5 tygodni od zakończenia 7-dniowego przyjmowania rifaksyminy lub placebo. Każdy z pacjentów przyjmujących rifaksyminę lub placebo, który zgłosił się na drugą wizytę (n=26), zadeklarował, że przyjmował preparat zgodnie z otrzymanymi instrukcjami, nadto nikt nie pominął żadnej dawki. Wszyscy pacjenci, którzy zgłosili się na drugą wizytę zadeklarowali również, że stosowali się do otrzymanych wytycznych dotyczących niezmienniania w sposób znaczący dotychczasowego trybu życia. Nikt nie zgłosił działań niepożądanych leku ani placebo.

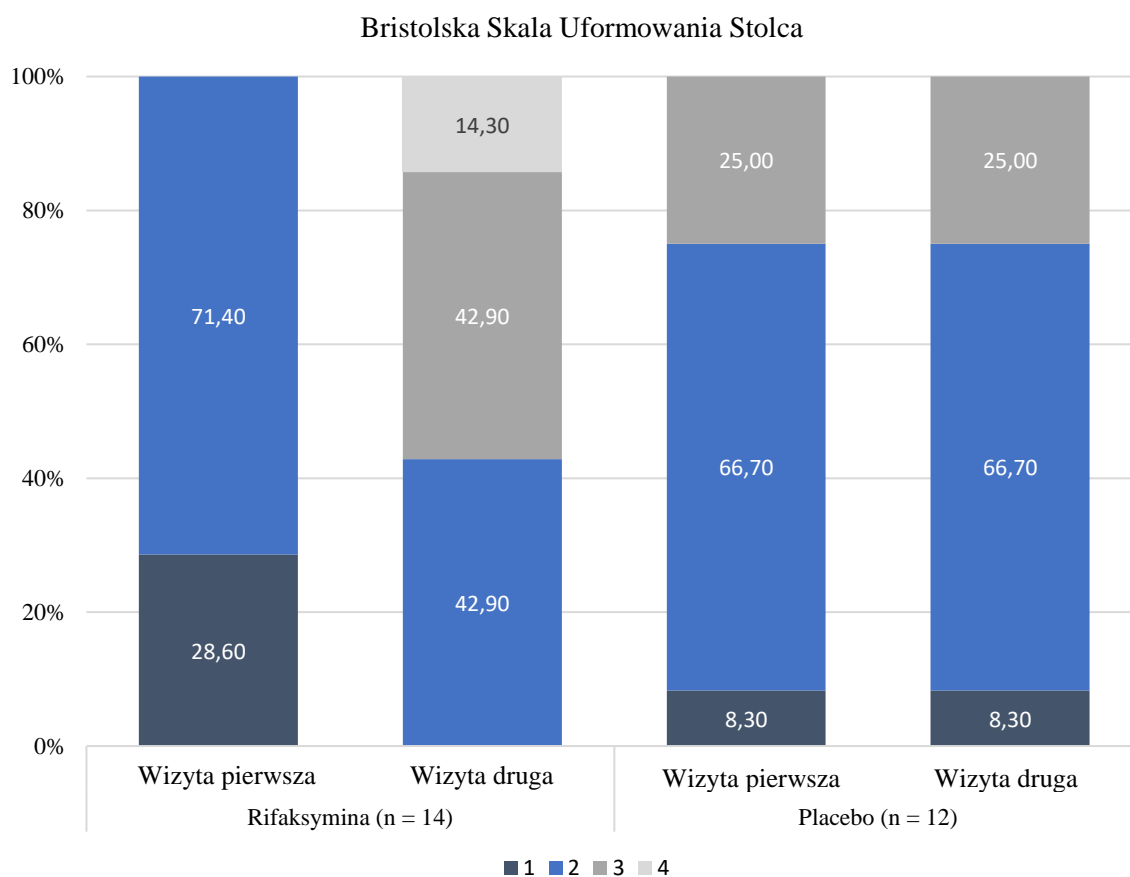
Zweryfikowano, czy po podaniu leku lub placebo istniała istotna statystycznie różnica między grupami w zakresie występowania SIBO, cech antropometrycznych oraz występowania i nasilenia objawów. Spośród pacjentów, którzy otrzymali rifaksyminę odsetek chorych na SIBO po przyjęciu leku wynosił 35,7% (pięcioro pacjentów), natomiast w grupie z placebo wszyscy pacjenci nadal chorowali na SIBO. Różnica w występowaniu SIBO była statystycznie istotna między grupami ($p = 0,001$). Podczas drugiej wizyty stwierdzono, że grupy istotnie różniły się pod względem stopnia nasilenia objawów lękowych opisanych za pomocą odpowiedniej podskali HADS-M, przy czym w grupie przyjmującej rifaksyminę stopień objawów lękowych był istotnie niższy niż w grupie, która przyjęła placebo ($p = 0,045$). Dodatkowo, odnotowano istotne różnice między grupami w zakresie wyników skali GSRS opisującej nasilenie objawów ze strony przewodu pokarmowego. Wskaźnik sumaryczny GSRS był istotnie niższy w grupie, która otrzymała rifaksyminę w porównaniu z grupą, która otrzymała placebo ($p < 0,001$). U chorych po przyjęciu rifaksyminy (w porównaniu z placebo) stopień nasilenia objawów oceniany na podstawie podskal GSRS był istotnie niższy w zakresie zaparcia ($p = 0,001$), bólu brzucha ($p < 0,001$) i niestrawności ($p = 0,038$).

Rozkład wyników w skali GSRS (wynik sumaryczny oraz wyniki w zakresie poszczególnych podskal) u pacjentów po przyjęciu rifaksyminy lub placebo został przedstawiony na Rycinie 9.



Rycina 9. Wykresy przedstawiające rozkład wyników skali GSRs z uwzględnieniem poszczególnych podskal GSRs po upływie 4-5 tygodni od zakończenia 7-dniowego stosowania rifaksyminy lub placebo – W2

Podczas oceny występowania objawów obserwowano istotną różnicę w proporcji pacjentów, u których występowało zaparcie ($p = 0,002$). Pacjentów, u których występowało zaparcie było istotnie mniej w grupie, która przyjęła rifaksyminę (42,9%, $n = 5$) niż w grupie, która przyjęła placebo (100,0%). Ponadto, obserwowano istotną poprawę konsystencji stolca (według Bristolskiej Skali Uformowania Stolca) w grupie pacjentów, którzy przyjmowali rifaksyminę w porównaniu z osobami, które stosowały placebo (Rycina 10).



Rycina 10. Rozkład wyników Bristolskiej Skali Uformowania Stolca w grupach stosujących rifaksyminę lub placebo oraz przy podziale na wizytę pierwszą (W1) i wizytę drugą (W2) dla pacjentów, którzy zgłosili się na obie wizyty

Nie stwierdzono występowania istotnej różnicy między grupami dla żadnego z pozostałych parametrów ($p > 0,05$), Tabela 11.

Tabela 11. Porównanie grupy pacjentów z SIBO leczonych rifaksymina oraz grupy pacjentów stosujących placebo w zakresie występowania SIBO, danych antropometrycznych oraz występowania i nasilenia objawów po upływie 4-5 tygodni od zakończenia 7-dniowego stosowania rifaksyminy lub placebo – W2

Zmienna	Rifaksymina (n = 14)	Placebo (n = 12)	MD (95% CI)	p
SIBO	5 (35,7)	12 (100,0)	-	0,001⁴
Masa ciała [kg]	77,6 ± 16,1	75,0 ± 12,0	2,6 (-9,0;14,3)	0,644
Wzrost [m]	1,72 ± 0,09	1,72 ± 0,09	0,00 (-0,07;0,07)	0,992
BMI [kg/m ²]	26,09 ± 4,39	25,26 ± 3,56	0,83 (-2,45;4,10)	0,606
UPDRS [pkt]	58,29 ± 24,01	64,92 ± 23,50	-6,63 (-25,94;12,68)	0,485
UPDRS część III [pkt]	24,43 ± 7,01	27,42 ± 11,24	-2,99 (-10,46;4,48)	0,417
Skala Hoehn-Yahra [pkt]	2,25 (1,62;2,50)	2,00 (2,00;2,00)	0,25 (-0,50;0,50)	0,553 ²
Skala Schwaba-Englanda [%]	80,00 (60,00;80,00)	70,00 (57,50;80,00)	10,00 (-10,00;20,00)	0,371 ²
HADS-M suma [pkt]	15,86 ± 3,48	19,08 ± 4,78	-3,23 (-6,58;0,12)	0,058
HADS-M lęk [pkt]	6,36 ± 1,45	7,92 ± 2,27	-1,56 (-3,08;-0,04)	0,045
HADS-M depresja [pkt]	7,36 ± 1,82	8,58 ± 2,61	-1,23 (-3,03;0,58)	0,173
HADS-M rozdrażnienie [pkt]	2,14 ± 1,03	2,58 ± 0,90	-0,44 (-1,23;0,35)	0,260
GSRs - suma [pkt]	27,07 ± 4,76	35,67 ± 4,33	-8,60 (-12,31;-4,88)	< 0,001
GSRs - biegunka [pkt]	3,00 (3,00;3,00)	3,00 (3,00;3,00)	0,00 (0,00;0,00)	0,316 ²
GSRs - zaparcie [pkt]	7,50 (7,00;10,00)	13,50 (11,25;15,25)	-6,00 (-7,00;-2,00)	0,001²
GSRs - ból brzucha [pkt]	4,86 ± 1,03	6,67 ± 0,89	-1,81 (-2,59;-1,03)	< 0,001
GSRs - refluks [pkt]	2,00 (2,00;3,00)	3,00 (2,00;3,00)	-1,00 (-1,00;0,00)	0,102 ²
GSRs - niestrawność [pkt]	8,36 ± 2,10	10,08 ± 1,88	-1,73 (-3,35;-0,10)	0,038
Bristolska Skala Uformowania Stolca				
1	0 (0,0)	1 (8,3)	-	0,318 ⁴
2	6 (42,9)	8 (66,7)	-	

Zmienna	Rifaksymina (n = 14)	Placebo (n = 12)	MD (95% CI)	p
3	6 (42,9)	3 (25,0)	-	
4	2 (14,3)	0 (0,0)	-	
Zaparcie	6 (42,9)	12 (100,0)	-	0,002⁴
Biegunka	0 (0,0)	1 (8,3)	-	0,462 ⁴
Zmienny rytm wypróżnień	4 (28,6)	5 (41,7)	-	0,683 ⁴
Wzdęcie	6 (42,9)	6 (50,0)	-	> 0,999 ³
Wzdęcie z powiększeniem obwodu brzucha	1 (7,1)	2 (16,7)	-	0,580 ⁴
Ból brzucha	3 (21,4)	5 (41,7)	-	0,401 ⁴
Zgaga	4 (28,6)	3 (25,0)	-	> 0,999 ⁴
Utrata apetytu	6 (42,9)	4 (33,3)	-	0,926 ³
Uczucie wczesnej sytości	5 (35,7)	1 (8,3)	-	0,170 ⁴
Zaburzenia związane z oddawaniem moczu	5 (35,7)	3 (25,0)	-	0,683 ⁴
Bóle pleców	8 (57,1)	5 (41,7)	-	0,694 ³
Bóle głowy	1 (7,1)	2 (16,7)	-	0,580 ⁴
Zaburzenia nastroju	7 (50,0)	7 (58,3)	-	0,976 ³
Zmęczenie	9 (64,3)	6 (50,0)	-	0,736 ³

MD – różnica średnich lub median (rifaksymina vs. placebo), CI – przedział ufności

Grupy porównano za pomocą testów t-Studenta dla grup niezależnych, t-Welcha dla grup niezależnych¹,

testu U Manna-Whitneya², chi-kwadrat Pearsona³ oraz dokładnego testu Fishera⁴.

Analogiczne porównania po zakończeniu terapii zostały przeprowadzone w zakresie parametrów laboratoryjnych. Ustalono, że istniała statystycznie istotna różnica między pacjentami, którym podano rifaksyminę a tymi, którym podano placebo, jedynie dla poziomu transferyny. Wskaźnik ten przyjmował niższą wartość w przypadku pacjentów, którym podano rifaksyminę (p = 0,014). Stężenia pozostałych analizowanych parametrów laboratoryjnych nie różniły się istotnie między grupami, Tabela 12.

Tabela 12. Porównanie parametrów laboratoryjnych grupy pacjentów z SIBO leczonych rifaksymina oraz grupy pacjentów stosujących placebo po upływie 4-5 tygodni od zakończenia 7-dniowego stosowania rifaksyminy lub placebo – W2

Zmienna	Rifaksymina (n = 14)	Placebo (n = 12)	MD (95% CI)	p
Stężenie kalprotektyny w kale [ug/g]	18,41 (5,85;59,75)	80,40 (38,25;174,05)	-61,99 (-130,30;0,17)	0,053 ²
Erytrocyty [mln/ul]	4,73 ± 0,62	4,85 ± 0,51	-0,12 (-0,59;0,35)	0,602
Leukocyty [tys/ul]	6,70 ± 0,92	6,91 ± 1,67	-0,21 (-1,35;0,93)	0,703 ¹
Płytki krwi [tys/ul]	217,93 ± 45,88	239,58 ± 34,19	-21,65 (-54,89;11,58)	0,191
Hemoglobina [g/dl]	14,30 ± 1,78	14,66 ± 1,56	-0,36 (-1,72;1,01)	0,593
CRP [mg/l]	0,88 (0,50;2,08)	2,06 (1,12;2,44)	-1,18 (-1,51;0,87)	0,425 ²
Prokalcytonina [ng/ml]	0,02 (0,01;0,02)	0,02 (0,01;0,02)	0,00 (0,00;0,01)	0,505 ²
Glukoza na czczo [mg/dl]	103,00 (89,75;109,75)	100,00 (97,25;105,75)	3,00 (-10,00;12,00)	> 0,999 ²
Insulina na czczo [uU/ml]	5,85 (3,97;9,65)	7,20 (4,60;9,17)	-1,35 (-3,40;2,70)	0,554 ²
Żelazo [ug/dl]	108,29 ± 40,20	103,17 ± 37,57	5,12 (-26,56;36,80)	0,742
Ferrytyna [ug/l]	133,60 (71,05;165,88)	92,05 (78,64;128,23)	41,55 (-40,50;66,20)	0,705 ²
Transferyna [g/l]	2,42 ± 0,23	2,71 ± 0,33	-0,29 (-0,52;-0,06)	0,014
Białko całkowite [g/dl]	6,67 ± 0,50	6,85 ± 0,37	-0,18 (-0,54;0,18)	0,316
Albumina [g/dl]	4,10 (4,00;4,35)	4,30 (4,07;4,40)	-0,20 (-0,30;0,10)	0,334 ²
Kwas foliowy [ng/ml]	7,05 (5,20;11,28)	6,85 (5,45;8,25)	0,20 (-2,00;3,40)	0,898 ²
Witamina B12 [pg/ml]	311,21 ± 125,60	345,75 ± 86,51	-34,54 (-123,39;54,31)	0,430
IL-1β [pg/ml]	3,32 (1,64;20,90)	5,60 (1,08;12,09)	-2,27 (-8,56;10,90)	0,777 ²
IL-2 [pg/ml]	2,42 (0,98;8,27)	7,22 (0,68;13,29)	-4,79 (-8,82;3,11)	0,756 ²
IL-4 [pg/ml]	5,28 (2,26;38,16)	18,52 (1,82;95,72)	-13,24 (-63,85;21,03)	0,979 ²
IL-6 [pg/ml]	7,98 (4,78;22,25)	9,60 (4,78;64,88)	-1,62 (-49,79;6,57)	0,745 ²
IL-8 [pg/ml]	1,66 (1,31;2,42)	3,73 (1,48;7,37)	-2,07 (-5,69;0,64)	0,173 ²
IL-10 [pg/ml]	1,30 (0,90;3,48)	1,09 (0,84;3,99)	0,21 (-0,50;2,56)	0,478 ²
IL-12p70 [pg/ml]	4,85 (1,14;9,35)	4,80 (2,40;18,11)	0,05 (-11,10;3,82)	0,736 ²
IL-17A [pg/ml]	6,61 (2,19;18,96)	20,48 (3,20;38,12)	-13,87 (-22,15;3,07)	0,206 ²
IP-10 [pg/ml]	141,02 (133,06;173,69)	142,65 (102,74;165,00)	-1,63 (-18,11;56,74)	0,494 ²
IFN-γ [pg/ml]	3,06 (2,05;17,97)	7,90 (1,51;18,13)	-4,84 (-12,79;9,06)	0,546 ²

Zmienna	Rifaksymina (n = 14)	Placebo (n = 12)	MD (95% CI)	p
MCP-1 [pg/ml]	249,52 ± 83,27	279,98 ± 90,74	-30,46 (-100,91;39,99)	0,381
TGF-β1 [pg/ml]	11,06 (11,06;60,18)	32,63 (16,96;158,65)	-21,57 (-106,61;0,00)	0,151 ²
TNF-α [pg/ml]	4,12 (1,15;10,12)	0,91 (0,87;10,71)	3,20 (-1,62;6,77)	0,443 ²

MD – różnica średnich lub median (rifaksymina vs. placebo), CI – przedział ufności
Grupy porównano za pomocą testów t-Studenta dla grup niezależnych, t-Welcha dla grup niezależnych¹ oraz testu U Manna-Whitneya².

4.6 Porównanie poszczególnych parametrów na pierwszej i drugiej wizycie u pacjentów leczonych rifaksyminą

Jako pierwsze porównano dane antropometryczne oraz skale opisujące nasilenie objawów. Szczegółowe podsumowanie zmian w zakresie wszystkich omawianych parametrów, w tym podskal HADS-M i GSRs, zostało przedstawione w Tabeli 14.

U pacjentów leczonych rifaksyminą stwierdzono utratę masy ciała między wizytą pierwszą a wizytą drugą, przy czym różnica wynosiła średnio 1 kg ($p = 0,019$). Odnotowano również istotną zmianę wskaźnika BMI, którego wartość spadła między pierwszą a drugą wizytą ($p = 0,022$). Nasilenie objawów choroby Parkinsona opisane za pomocą skali MDS-UPDRS istotnie zmniejszyło się podczas drugiej wizyty ($p < 0,001$). Obserwowano również istotne zmniejszenie nasilenia objawów ruchowych związanych z chorobą Parkinsona podczas drugiej wizyty ($p < 0,001$). Wartości skali ogólnej HADS-M oraz jej podskal, opisujące stan emocjonalny i psychiczny pacjentów, okazały się istotnie niższe podczas wizyty drugiej. W wyniku ogólnym HADS-M uzyskano poziom średnio o 4,5 punktu niższy przy wizycie drugiej niż przy wizycie pierwszej ($p < 0,001$). Przeciętnie podczas wizyty pierwszej pacjenci charakteryzowali się stanami granicznymi ($20,36 \pm 4,80$), natomiast w czasie wizyty drugiej ich stan emocjonalny świadczył o braku zaburzeń ($15,86 \pm 3,48$). W przypadku skali GSRs, która informowała o nasileniu objawów ze strony układu pokarmowego w ciągu siedmiu dni poprzedzających badanie, uzyskano wyniki świadczące o istotnym zmniejszeniu nasilenia tych objawów, zarówno w ujęciu ogólnym, jak i dla każdego symptomu, z wyjątkiem biegunki (brak zmian). W ogólnym ujęciu nasilenie tych objawów zmniejszyło się o 13,14 punktów ($p < 0,001$).

Nie odnotowano zmian między wizytami w zakresie wzrostu, a także w skali Hoehn-Yahra opisującej stopień zaawansowania choroby Parkinsona. Nie potwierdzono istotnej statystycznie różnicy między wynikami w skali Schwaba-Englanda opisującej stopień aktywności w życiu codziennym ($p > 0,999$) – dane przedstawiono również w Tabeli 13.

Tabela 13. Zmiana w zakresie danych antropometrycznych i nasilenia objawów u pacjentów leczonych rifaksymina (dla pacjentów, którzy zgłosili się na obie wizyty)

Zmienna	Wizyta pierwsza (W1) (n = 14)	Wizyta druga (W2) (n = 14)	MD (95% CI)	p
Masa ciała [kg]	76,5 (64,0;90,0)	75,5 (63,3;89,0)	-1,00 (-1,50;-1,00)	0,019²
Wzrost [m]	1,72 ± 0,09	1,72 ± 0,09	-	-
BMI [kg/m ²]	26,30 (23,55;29,62)	25,96 (23,55;29,30)	-0,34 (-0,65;-0,34)	0,022²
UPDRS [pkt]	62,86 ± 24,13	58,29 ± 24,01	-4,57 (-5,67;-3,47)	< 0,001
UPDRS część III [pkt]	26,50 ± 7,42	24,43 ± 7,01	-2,07 (-2,77;-1,37)	< 0,001
Skala Hoehn-Yahra [pkt]	2,25 (1,62;2,50)	2,25 (1,62;2,50)	-	-
Skala Schwaba-Englanda [%]	75,00 (60,00;80,00)	80,00 (60,00;80,00)	5,00*	> 0,999 ²
HADS-M suma [pkt]	20,36 ± 4,80	15,86 ± 3,48	-4,50 (-5,45;-3,55)	< 0,001
HADS-M lęk [pkt]	8,14 ± 1,88	6,36 ± 1,45	-1,79 (-2,19;-1,38)	< 0,001
HADS-M depresja [pkt]	10,00 (8,00;11,00)	7,50 (6,25;9,00)	-2,50 (-2,50;-1,50)	0,001²
HADS-M rozdrażnienie [pkt]	2,86 ± 1,56	2,14 ± 1,03	-0,71 (-1,13;-0,29)	0,003
GSRS - suma [pkt]	40,21 ± 5,75	27,07 ± 4,76	-13,14 (-14,63;-11,66)	< 0,001
GSRS - biegunka [pkt]	3,00 ± 0,00	3,00 ± 0,00	-	-
GSRS - zaparcie [pkt]	14,57 ± 2,24	8,50 ± 2,14	-6,07 (-6,87;-5,27)	< 0,001
GSRS - ból brzucha [pkt]	6,93 ± 1,44	4,86 ± 1,03	-2,07 (-2,55;-1,59)	< 0,001
GSRS – refluks żołądkowo-przełykowy [pkt]	2,79 ± 1,05	2,36 ± 0,50	-0,43 (-0,80;-0,06)	0,028
GSRS - niestrawność [pkt]	12,93 ± 2,16	8,36 ± 2,10	-4,57 (-5,28;-3,87)	< 0,001

MD – różnica średnich lub median (wizyta pierwsza vs. wizyta druga), CI – przedział ufności
Grupy porównano za pomocą testów t dla grup zależnych oraz testu Wilcoxon².

* Brak przedziału ufności z uwagi na to, że zmiana wartości skali Schwaba-Englanda wystąpiła u jednego pacjenta.

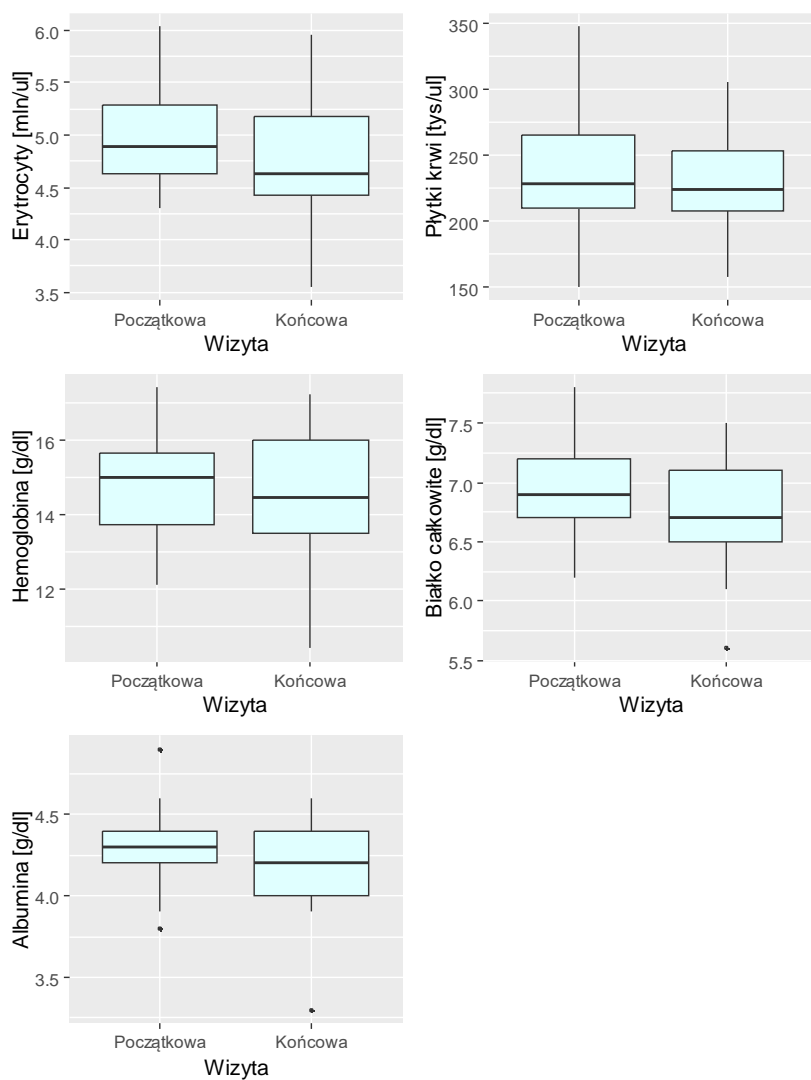
Następnie ocenie poddano zmiany w zakresie występowania analizowanych objawów. Potwierdzono, że zaparcie występowało istotnie rzadziej podczas wizyty drugiej (100,0% vs. 42,9%), $p = 0,013$. Nie obserwowano istotnej statystycznie różnicy w zakresie występowania pozostałych symptomów u pacjentów leczonych rifaksymią, Tabela 14.

Tabela 14. Zmiana w zakresie występowania objawów u pacjentów leczonych rifaksymią (dla pacjentów, którzy zgłosili się na obie wizyty)

Zmienna	Wizyta pierwsza (W1) (n = 14)	Wizyta druga (W2) (n = 14)	p
Zaparcie	14 (100,0)	6 (42,9)	0,013
Biegunka	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Zmienny rytm wypróżnień	7 (50,0)	4 (28,6)	0,248
Wzdęcie	8 (57,1)	6 (42,9)	0,480
Wzdęcie z powiększeniem obwodu brzucha	5 (35,7)	1 (7,1)	0,134
Ból brzucha	5 (35,7)	3 (21,4)	0,480
Zgaga	5 (35,7)	4 (28,6)	> 0,999
Utrata apetytu	6 (42,9)	6 (42,9)	-
Uczucie wczesnej sytości	5 (35,7)	5 (35,7)	-
Zaburzenia związane z oddawaniem moczu	5 (35,7)	5 (35,7)	-
Bóle pleców	8 (57,1)	8 (57,1)	-
Bóle głowy	1 (7,1)	1 (7,1)	-
Zaburzenia nastroju	9 (64,3)	7 (50,0)	0,480
Zmęczenie	11 (78,6)	9 (64,3)	0,480

Występowanie objawów podsumowano za pomocą liczby obserwacji i procentowego udziału w grupie. Istotność zmiany w występowaniu objawów weryfikowano za pomocą testu McNemara.

Weryfikowano również, czy u pacjentów leczonych rifaksyminą nastąpiła zmiana w zakresie parametrów laboratoryjnych i czy była ona statystycznie istotna. Potwierdzono, że liczba erytrocytów ($p=0,003$), płytek krwi ($p=0,003$), stężenie hemoglobiny ($p=0,008$), białka całkowitego ($p=0,011$) i albumin ($p=0,036$) obniżyły się istotnie podczas wizyty drugiej w porównaniu z wizytą pierwszą, Tabela 15. Zmiany istotne statystycznie przedstawiono na Rycinie 11.



Rycina 11. Wykresy przedstawiające rozkład parametrów laboratoryjnych, dla których obserwowano zmianę istotną statystycznie między wizytą pierwszą a wizytą drugą dla pacjentów, którzy przyjmowali rifaksyminę

Poziom pozostałych parametrów laboratoryjnych, w tym cytokin, nie różnił się istotnie statystycznie między wizytami ($p > 0,05$), Tabela 15.

Tabela 15. Zmiana w zakresie parametrów laboratoryjnych u pacjentów leczonych rifaksymina (dla pacjentów, którzy zgłosili się na obie wizyty)

Zmienna	Wizyta pierwsza (W1) (n = 14)	Wizyta druga (W2) (n = 14)	MD (95% CI)	p
Stężenie kalprotektyny w kale [ug/g]	29,09 (5,50;35,85)	18,41 (5,85;59,75)	-10,68 (-13,80; 63,05)	> 0,999 ²
Erytrocyty [mln/ul]	4,90 (4,63;5,28)	4,58 (4,39;5,15)	-0,32 (-0,45;-0,11)	0,003 ²
Leukocyty [tys/ul]	6,91 ± 1,44	6,70 ± 0,92	-0,21 (-0,84;0,42)	0,490
Płytki krwi [tys/ul]	233,00 (193,00;265,25)	213,50 (177,75;239,25)	-19,50 (-33,00;- 5,50)	0,003 ²
Hemoglobina [g/dl]	15,04 ± 1,29	14,30 ± 1,78	-0,74 (-1,25;-0,23)	0,008
CRP [mg/l]	1,01 (0,74;2,37)	0,88 (0,50;2,08)	-0,13 (-0,41;0,49)	0,391 ²
Prokalcytonina [ng/ml]	0,01 ± 0,01	0,02 ± 0,01	0,00 (0,00;0,01)	0,055
Glukoza na czczo [mg/dl]	110,86 ± 14,65	105,79 ± 19,36	-5,07 (- 14,50;4,36)	0,266 ²
Insulina na czczo [uU/ml]	8,25 (4,75;9,85)	5,85 (3,97;9,65)	-2,40 (-3,45;1,55)	0,851 ²
Żelazo [ug/dl]	104,00 (73,75;136,25)	106,50 (97,00;120,00)	2,50 (- 20,50;27,50)	0,576 ²
Ferrytyna [ug/l]	123,14 ± 76,25	128,47 ± 69,44	5,33 (-6,29;16,96)	0,340
Transferyna [g/l]	2,52 (2,37;2,68)	2,40 (2,29;2,52)	-0,12 (-0,41;0,04)	0,169 ²
Białko całkowite [g/dl]	6,95 (6,73;7,20)	6,65 (6,50;6,90)	-0,30 (-0,55;-0,10)	0,011 ²
Albumina [g/dl]	4,30 (4,20;4,40)	4,10 (4,00;4,35)	-0,20 (-0,30;-0,05)	0,036 ²
Kwas foliowy [ng/ml]	8,88 ± 4,98	8,24 ± 3,90	-0,64 (-2,43;1,14)	0,451
Witamina B12 [pg/ml]	310,50 (251,50;371,75)	322,50 (229,50;351,25)	12,00 (- 53,50;68,00)	0,207 ²
IL-1β [pg/ml]	5,28 (1,17;14,19)	3,32 (1,64;20,90)	-1,96 (- 13,26;5,03)	0,724 ²
IL-2 [pg/ml]	4,76 (0,84;14,95)	2,42 (0,98;8,27)	-2,33 (-5,74; 4,17)	> 0,999 ²

Zmienna	Wizyta pierwsza (W1) (n = 14)	Wizyta druga (W2) (n = 14)	MD (95% CI)	p
IL-4 [pg/ml]	11,39 (3,21;46,14)	5,28 (2,26;38,16)	-6,12 (- 6,82;28,66)	0,505 ²
IL-6 [pg/ml]	12,23 (4,88;79,55)	7,98 (4,78;22,25)	-4,25 (- 84,04;1,78)	0,103 ²
IL-8 [pg/ml]	1,93 (1,15;2,53)	1,66 (1,31;2,42)	-0,27 (-1,03;0,76)	0,889 ²
IL-10 [pg/ml]	2,58 (0,92;14,46)	1,30 (0,90;3,48)	-1,28 (-7,95;0,27)	0,126 ²
IL-12p70 [pg/ml]	7,44 (1,48;16,94)	4,85 (1,14;9,35)	-2,59 (- 14,07;2,51)	0,266 ²
IL-17A [pg/ml]	9,49 (2,75;25,10)	6,61 (2,19;18,96)	-2,88 (- 17,17;2,36)	0,563 ²
IP-10 [pg/ml]	186,15 ± 82,63	159,52 ± 50,50	-26,63 (- 60,56;7,29)	0,114
IFN-γ [pg/ml]	5,12 (1,71;19,44)	3,06 (2,05;17,97)	-2,06 (- 79,23;4,68)	0,965 ²
MCP-1 [pg/ml]	274,91 ± 81,26	249,52 ± 83,27	-25,39 (- 51,92;1,14)	0,059
TGF-β1 [pg/ml]	169,63 ± 403,54	157,90 ± 410,49	-11,73 (- 50,85;27,40)	0,529
TNF-α [pg/ml]	3,94 (1,05;17,61)	4,12 (1,15;10,12)	0,18 (-8,64; 2,61)	0,255 ²

MD – różnica średnich lub median (wizyta pierwsza vs. wizyta druga), CI – przedział ufności
Grupy porównano za pomocą testów t dla grup zależnych oraz testu Wilcozona².

4.7 Porównanie poszczególnych parametrów na pierwszej i drugiej wizycie u pacjentów, którzy otrzymali placebo

Potwierdzono, że w zakresie skali GSRS informującej o nasileniu objawów ze strony układu pokarmowego w ciągu siedmiu dni poprzedzających badanie, uzyskano wyniki świadczące o istotnym obniżeniu nasilenia tych objawów w grupie otrzymującej placebo, zarówno w ujęciu ogólnym, jak i poszczególnych symptomów, z wyjątkiem biegunki i refluksu żołądkowo - przełykowego (brak zmian). W ogólnym ujęciu nasilenie tych objawów zmniejszyło się o 2,75 punkty ($p = 0,004$). Największe zmniejszenie nasilenia objawów ze strony układu pokarmowego zanotowano w przypadku niestrawności ($p = 0,017$). Nasilenie zaparcia zmniejszyło się natomiast o 0,67 punktu ($p = 0,013$), a dolegliwości bólowych brzucha o 0,58 punktu ($p = 0,046$). Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w przypadku pozostałych parametrów.

Szczegółowe podsumowanie zmian zostało przedstawione w Tabeli 16.

Tabela 16. Zmiana w zakresie danych antropometrycznych oraz nasilenia objawów u pacjentów, którzy przyjmowali placebo (dla pacjentów, którzy zgłosili się na obie wizyty)

Zmienna	Wizyta pierwsza (W1) (n = 12)	Wizyta druga (W2) (n = 12)	MD (95% CI)	p
Masa ciała [kg]	75,0 ± 12,0	75,0 ± 12,0	0,0 (-0,38;0,38)	> 0,999
Wzrost [m]	1,72 ± 0,09	1,72 ± 0,09	-	-
BMI [kg/m ²]	25,26 ± 3,58	25,26 ± 3,56	0,00 (-0,13;0,13)	> 0,999
UPDRS [pkt]	65,25 ± 23,12	64,92 ± 23,50	-0,33 (-1,02;0,35)	0,305
UPDRS część III [pkt]	24,00 (20,00;35,50)	24,50 (20,75;35,50)	0,50*	0,346 ¹
Skala Hoehn-Yahra [pkt]	2,00 (2,00;2,00)	2,00 (2,00;2,00)	-	-
Skala Schwaba-Englanda [%]	66,67 ± 18,75	66,67 ± 18,75	-	-
HADS-M suma [pkt]	19,33 ± 5,02	19,08 ± 4,78	-0,25 (-0,86;0,36)	0,389
HADS-M lęk [pkt]	8,08 ± 2,35	7,92 ± 2,27	-0,17 (-0,53;0,20)	0,339
HADS-M depresja [pkt]	8,58 ± 2,81	8,58 ± 2,61	0,00 (-0,38;0,38)	> 0,999
HADS-M rozdrażnienie [pkt]	2,50 (2,00;3,25)	2,50 (2,00;3,00)	0,00*	> 0,999 ¹
GSRS - suma [pkt]	38,42 ± 5,28	35,67 ± 4,33	-2,75 (-4,40;-1,10)	0,004
GSRS - biegunka [pkt]	3,00 (3,00;3,00)	3,00 (3,00;3,00)	-	-
GSRS - zaparcie [pkt]	13,58 ± 3,06	12,92 ± 2,75	-0,67 (-1,16;-0,17)	0,013
GSRS - ból brzucha [pkt]	7,25 ± 1,14	6,67 ± 0,89	-0,58 (-1,16;-0,01)	0,046
GSRS - refluks [pkt]	2,75 ± 0,62	2,75 ± 0,62	-	-
GSRS - niestrawność [pkt]	11,33 ± 2,02	10,08 ± 1,88	-1,25 (-2,23;-0,27)	0,017

MD – różnica średnich lub median (wizyta pierwsza vs. wizyta druga), CI – przedział ufności
Grupy porównano za pomocą testów t dla grup zależnych oraz testu Wilcoxona¹.

* Brak przedziału ufności z uwagi na zmianę w zakresie nasilenia biegunki odnotowaną u dwóch pacjentów

Analizowano zmianę w odsetku poszczególnych objawów w grupie pacjentów otrzymujących placebo. Nie stwierdzono zmian w występowaniu żadnego z symptomów ($p > 0,05$), Tabela 17.

Tabela 17. Zmiana w zakresie występowania objawów u pacjentów, którzy przyjmowali placebo (dla pacjentów, którzy zgłosili się na obie wizyty)

Zmienna	Wizyta pierwsza (W1) (n = 12)	Wizyta druga (W2) (n = 12)	p
Zaparcie	12 (100,0)	12 (100,0)	-
Biegunka	2 (16,7)	1 (8,3)	> 0,999
Zmienny rytm wypróżnień	5 (41,7)	5 (41,7)	-
Wzdęcie	6 (50,0)	6 (50,0)	-
Wzdęcie z powiększeniem obwodu brzucha	2 (16,7)	2 (16,7)	-
Ból brzucha	4 (33,3)	5 (41,7)	> 0,999
Zgaga	3 (25,0)	3 (25,0)	-
Utrata apetytu	2 (16,7)	4 (33,3)	0,480
Uczucie wczesnej sytości	1 (8,3)	1 (8,3)	-
Zaburzenia związane z oddawaniem moczu	3 (25,0)	3 (25,0)	-
Bóle pleców	5 (41,7)	5 (41,7)	-
Bóle głowy	2 (16,7)	2 (16,7)	-
Zaburzenia nastroju	6 (50,0)	7 (58,3)	> 0,999
Zmęczenie	6 (50,0)	6 (50,0)	-

Zmienne podsumowano za pomocą liczby obserwacji i procentowego udziału w grupie. Istotność zmiany występowania objawów weryfikowano za pomocą testu McNemara.

Weryfikowano, czy w grupie otrzymującej placebo wystąpiły istotne statystycznie zmiany w zakresie parametrów laboratoryjnych między pierwszą a drugą wizytą. Stwierdzono istotny wzrost stężenia glukozy na czczo ($p = 0,031$). Nie odnotowano zmian istotnych statystycznie dla żadnego z pozostałych parametrów laboratoryjnych, w tym dla stężenia cytokin ($p > 0,05$), Tabela 18.

Tabela 18. Zmiana w zakresie parametrów laboratoryjnych u pacjentów, którzy przyjmowali placebo (dla pacjentów, którzy zgłosili się na obie wizyty)

Zmienna	Wizyta pierwsza (W1) (n = 12)	Wizyta druga (W2) (n = 12)	MD (95% CI)	p
Stężenie kalprotektyny w kale [ug/g]	28,20 (12,00;92,33)	80,40 (38,25;174,05)	52,20 (- 2,24;267,60)	0,052 ¹
Erytrocyty [mln/ul]	4,95 ± 0,44	4,85 ± 0,51	-0,11 (-0,25;0,04)	0,145
Leukocyty [tys/ul]	6,73 ± 1,77	6,91 ± 1,67	0,18 (-0,55;0,91)	0,596
Płytki krwi [tys/ul]	232,33 ± 41,18	239,58 ± 34,19	7,25 (- 13,31;27,81)	0,454
Hemoglobina [g/dl]	14,87 ± 1,48	14,66 ± 1,56	-0,21 (-0,67;0,26)	0,345
CRP [mg/l]	1,23 (0,80;1,96)	2,06 (1,12;2,44)	0,83 (-6,15;0,82)	0,398 ¹
Prokalcytonina [ng/ml]	0,02 ± 0,01	0,02 ± 0,01	0,00 (-0,01;0,00)	0,275
Glukoza na czczo [mg/dl]	95,75 ± 10,49	101,83 ± 8,28	6,08 (0,66;11,50)	0,031
Insulina na czczo [uU/ml]	9,32 ± 6,73	7,34 ± 3,03	-1,98 (-6,12;2,17)	0,316
Żelazo [ug/dl]	104,25 ± 42,27	103,17 ± 37,57	-1,08 (- 11,62;9,45)	0,825
Ferrytyna [ug/l]	108,75 (92,53;151,32)	92,05 (78,64;128,23)	-16,70 (- 47,52;0,73)	0,083 ¹
Transferyna [g/l]	2,63 ± 0,33	2,71 ± 0,33	0,08 (-0,05;0,21)	0,192
Białko całkowite [g/dl]	6,93 ± 0,39	6,85 ± 0,37	-0,08 (-0,32;0,15)	0,456
Albumina [g/dl]	4,25 ± 0,22	4,25 ± 0,21	0,00 (-0,14;0,14)	> 0,999
Kwas foliowy [ng/ml]	8,08 ± 3,66	8,17 ± 4,68	0,08 (-1,39;1,56)	0,903

Zmienna	Wizyta pierwsza (W1) (n = 12)	Wizyta druga (W2) (n = 12)	MD (95% CI)	p
Witamina B12 [pg/ml]	339,58 ± 78,14	345,75 ± 86,51	6,17 (- 37,01;49,34)	0,759
IL-1β [pg/ml]	6,38 (1,90;14,32)	5,60 (1,08;12,09)	-0,78 (-7,62;9,71)	> 0,999 ¹
IL-2 [pg/ml]	9,85 ± 11,67	9,98 ± 10,82	0,13 (-3,67;3,92)	0,942
IL-4 [pg/ml]	13,38 (1,82;107,75)	18,52 (1,82;95,72)	5,14 (- 54,07;64,08)	0,800 ¹
IL-6 [pg/ml]	6,39 (4,78;107,60)	9,60 (4,78;64,88)	3,21 (- 162,07;99,67)	0,529 ¹
IL-8 [pg/ml]	3,21 (1,82;7,15)	3,73 (1,48;7,37)	0,52 (-1,21;3,88)	0,683 ¹
IL-10 [pg/ml]	1,47 (0,84;4,33)	1,09 (0,84;3,99)	-0,38 (- 14,86;9,43)	0,673 ¹
IL-12p70 [pg/ml]	6,98 (1,09;16,64)	4,80 (2,40;18,11)	-2,19 (- 30,01;41,93)	0,722 ¹
IL-17A [pg/ml]	23,44 ± 26,82	25,35 ± 28,46	1,90 (-5,26;9,06)	0,571
IP-10 [pg/ml]	168,55 ± 56,12	140,17 ± 50,25	-28,38 (- 58,31;1,54)	0,061
IFN-γ [pg/ml]	1,96 (1,51;24,08)	7,90 (1,51;18,13)	5,94 (- 22,14;53,54;)	0,624 ¹
MCP-1 [pg/ml]	265,82 ± 76,41	279,98 ± 90,74	14,16 (- 39,14;67,46)	0,570
TGF-β1 [pg/ml]	42,23 (11,06;165,49)	32,63 (16,96;158,65)	-9,59 (-97,98; 112,92)	0,722 ¹
TNF-α [pg/ml]	1,84 (0,87;10,92)	0,91 (0,87;10,71)	-0,93 (-4,54;6,64)	> 0,999 ¹

MD – różnica średnich lub median (wizyta pierwsza vs. wizyta druga), CI – przedział ufności
Grupy porównano za pomocą testów t dla grup zależnych oraz testu Wilcoxon¹.

4.8 Analiza korelacji stężenia kalprotektyny w kale i nasilenia poszczególnych objawów

Przeprowadzono ocenę zależności stężenia kalprotektyny w kale i wyników poszczególnych skal opisujących nasilenie objawów. Do tego celu wykorzystano analizę współczynnika korelacji Spearmana. Analiza korelacji była odpowiednim narzędziem z uwagi na ilościowy charakter wszystkich analizowanych parametrów. Metoda Spearmana została użyta z powodu braku zbieżności części parametrów z rozkładem normalnym, co świadczyło o ich nieparametrycznym charakterze, a metoda ta została zaprojektowana właśnie do wykorzystania w sytuacjach zmiennych nieparametrycznych. Analiza została przeprowadzona przy podziale na pacjentów, którzy przyjmowali rifaksyminę oraz tych, którzy przyjmowali placebo, jak również dla każdego pomiaru osobno.

Stwierdzono, że wystąpiła istotna korelacja o umiarkowanej sile i pozytywnym kierunku między stężeniem kalprotektyny w kale a nasileniem refluksu żołądkowo-przełykowego, współczynnik korelacji był równy 0,63 ($p = 0,029$). Oznaczało to, że wzrost stężenia kalprotektyny w kale wiązał się ze wzrostem nasilenia objawów w zakresie refluksu żołądkowo-przełykowego, a siła tej zależności była umiarkowana. Wynik ten oznaczał jednocześnie istnienie odwrotnej zależności, czyli spadek stężenia kalprotektyny w kale wiązał się z umiarkowanym obniżeniem nasilenia objawów refluksu żołądkowo-przełykowego. Nie potwierdzono występowania istotnych korelacji między stężeniem kalprotektyny w kale a nasileniem pozostałych objawów.

Wyniki uzyskane podczas pierwszej wizyty zaprezentowano w Tabeli 19. Zestawienie korelacji stężenia kalprotektyny w kale z nasileniem objawów przy podziale na grupy stosujące rifaksyminę lub placebo oraz przy podziale na wizytę pierwszą (W1) i wizytę drugą (W2) przedstawiono w Tabeli 20.

Tabela 19. Korelacja stężenia kalprotektyny w kale z nasileniem objawów u pacjentów z SIBO
- wizyta pierwsza (W1)

Zmienna	rho	p
UPDRS [pkt]	0,12	0,577
UPDRS część III [pkt]	0,26	0,181
Skala Hoehn-Yahra [pkt]	0,03	0,879
Skala Schwaba-Englanda [%]	-0,15	0,412
HADS-M suma [pkt]	0,18	0,486
HADS-M lęk [pkt]	0,28	0,297
HADS-M depresja [pkt]	0,27	0,434
HADS-M rozdrażnienie [pkt]	-0,03	0,886
GSRS - suma [pkt]	-0,11	0,316
GSRS - biegunka [pkt]	-0,09	0,751
GSRS - zaparcie [pkt]	0,06	0,435
GSRS - ból brzucha [pkt]	0,17	0,462
GSRS - refluks [pkt]	0,25	0,306
GSRS - niestrawność [pkt]	-0,13	0,325

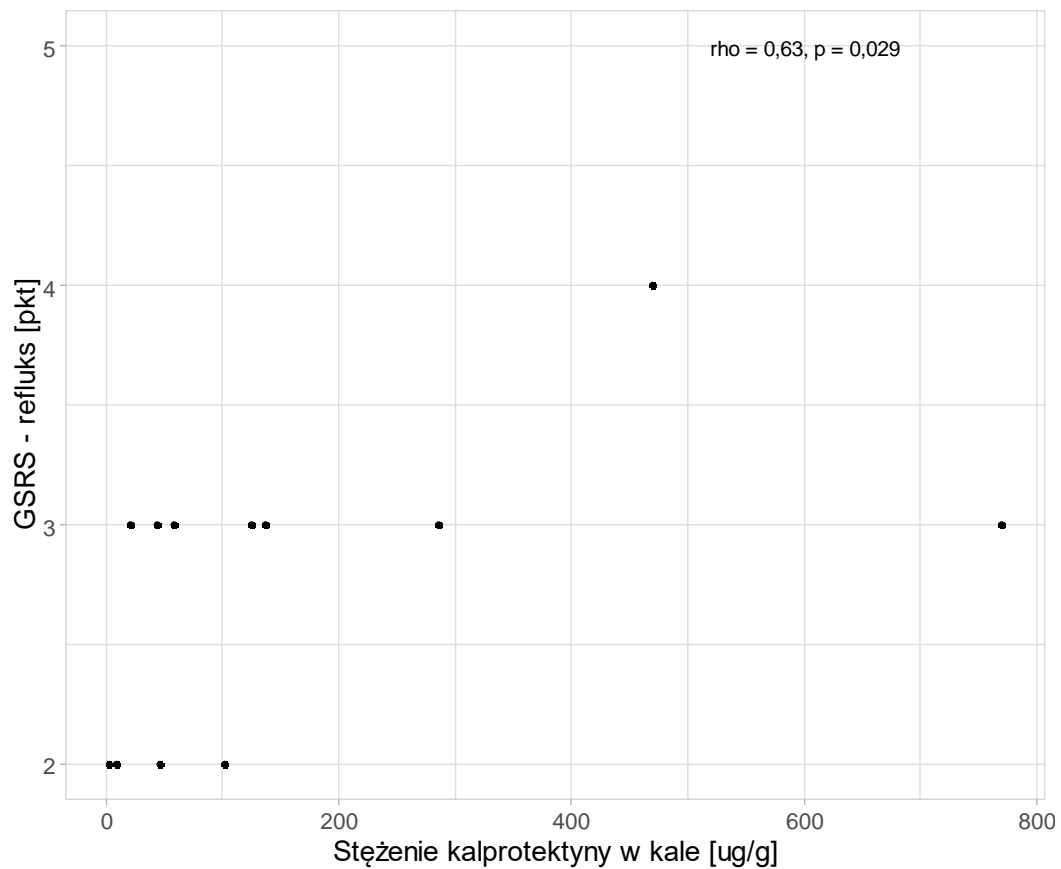
rho – współczynnik korelacji Spearmana

Tabela 20. Korelacja stężenia kalprotektyny w kale z nasileniem objawów przy podziale na grupy stosujące rifaksyminę lub placebo oraz przy podziale na wizytę pierwszą (W1) i wizytę drugą (W2)

Zmienna	Wizyta pierwsza (W1)				Wizyta druga (W2)			
	Rifaksymina		Placebo		Rifaksymina		Placebo	
	rho	p	rho	p	rho	p	rho	p
UPDRS [pkt]	0,17	0,504	-0,44	0,101	0,17	0,557	-0,03	0,922
UPDRS część III [pkt]	0,34	0,180	-0,36	0,191	0,08	0,793	0,11	0,733
Skala Hoehn-Yahra [pkt]	-0,01	0,962	0,05	0,864	0,33	0,250	0,03	0,928
Skala Schwaba-Englanda [%]	-0,23	0,380	0,18	0,527	-0,32	0,270	-0,18	0,586
HADS-M suma [pkt]	0,19	0,521	0,17	0,405	0,18	0,498	0,21	0,578
HADS-M lęk [pkt]	0,33	0,267	0,24	0,350	-0,17	0,563	-0,04	0,911
HADS-M depresja [pkt]	0,26	0,418	0,28	0,461	0,09	0,802	0,10	0,765
HADS-M rozdrażnienie [pkt]	-0,02	0,931	-0,04	0,842	0,18	0,583	0,10	0,721
GSRS - suma [pkt]	0,18	0,496	-0,32	0,252	0,19	0,520	-0,21	0,508
GSRS - biegunka [pkt]	-	-	-0,09	0,751	-	-	-0,13	0,685
GSRS - zaparcie [pkt]	0,07	0,780	-0,26	0,340	-0,06	0,842	-0,23	0,469
GSRS - ból brzucha [pkt]	0,28	0,283	0,08	0,773	0,30	0,303	-0,27	0,402
GSRS - refluks [pkt]	0,20	0,437	0,40	0,139	0,20	0,486	0,63	0,029
GSRS - niestrawność [pkt]	0,21	0,419	-0,28	0,311	0,22	0,456	0,00	> 0,999

rho – współczynnik korelacji Spearmana

Zależność nasilenia refluku żołądkowo-przełykowego ocenionego za pomocą skali GSRS od stężenia kalprotektyny w kale została zobrazowana na Rycinie 12.



Rycina 12. Wykres przedstawiający korelację stężenia kalprotektyny w kale z nasileniem refluku żołądkowo-przełykowego u pacjentów z SIBO, którzy otrzymali placebo – wizyta druga (W2)

4.9 Analiza korelacji stężenia cytokin w surowicy krwi i nasilenia objawów klinicznych

Oznaczano stężenia cytokin, chemokin i czynników wzrostu w surowicy krwi: IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8 (CXCL8), IL-10, IL-12p70, IL-17A, IP-10 (CXCL10), IFN- γ , MCP-1 (CCL2), TGF- β 1 i TNF- α u pacjentów z PD i współistniejącym SIBO podczas pierwszej i drugiej wizyty.

Analizowano występowanie istotnych korelacji między stężeniem każdej cytokiny a nasileniem każdego objawu reprezentowanego przez odpowiednie skale.

Podczas pierwszej wizyty wykazano ujemne korelacje o umiarkowanej sile między stężeniem cytokin: IL-2, IL-4, IL-6, IFN- γ , TNF- α a nasileniem biegunki. Stwierdzono też dodatnią korelację o umiarkowanej sile między stężeniem IP-10 (CXCL 10) a nasileniem refluksu żołądkowo-przelykowego. Wykazano dodatnią korelację o umiarkowanej sile między stężeniem MCP-1 a nasileniem bólu brzucha, a także ujemną korelację o umiarkowanej sile między stężeniem TGF- β 1 a nasileniem bólu brzucha. Ponadto, wykazano ujemną korelację między stężeniem IL-2 i IL-8 a nasileniem objawów PD według skali UPDRS oraz dodatnią korelację stężenia IL-2 z wynikiem skali Schwaba-Englanda. Wyniki uzyskane podczas pierwszej wizyty zaprezentowano w Tabeli 21.

Tabela 21. Korelacje stężenia cytokin w surowicy krwi z nasileniem objawów u pacjentów z SIBO - wizyta pierwsza (W1)

Zmienna	rho	p
IL-1β [pg/ml] vs.:		
UPDRS [pkt]	0,22	0,237
UPDRS część III [pkt]	0,33	0,064
Skala Hoehn-Yahra [pkt]	0,11	0,559
Skala Schwaba-Englanda [%]	-0,16	0,374
HADS-M suma [pkt]	-0,25	0,189
HADS-M lęk [pkt]	0,30	0,101
HADS-M depresja [pkt]	0,28	0,215
HADS-M rozdrażnienie [pkt]	-0,13	0,486
GSRS - suma [pkt]	0,30	0,091

Zmienna	rho	p
GSRS - biegunka [pkt]	-0,24	0,188
GSRS - zaparcie [pkt]	0,29	0,105
GSRS - ból brzucha [pkt]	0,13	0,475
GSRS - refluks [pkt]	0,28	0,125
GSRS - niestrawność [pkt]	0,33	0,062
IL-2 [pg/ml] vs.:		
UPDRS [pkt]	-0,42	0,018
UPDRS część III [pkt]	-0,22	0,234
Skala Hoehn-Yahra [pkt]	-0,33	0,064
Skala Schwaba-Englanda [%]	0,37	0,036
HADS-M suma [pkt]	-0,21	0,253
HADS-M lęk [pkt]	0,25	0,211
HADS-M depresja [pkt]	0,20	0,314
HADS-M rozdrażnienie [pkt]	-0,04	0,887
GSRS - suma [pkt]	-0,01	0,947
GSRS - biegunka [pkt]	-0,42	0,016
GSRS - zaparcie [pkt]	0,11	0,546
GSRS - ból brzucha [pkt]	-0,20	0,263
GSRS - refluks [pkt]	0,19	0,304
GSRS - niestrawność [pkt]	-0,03	0,880
IL-4 [pg/ml] vs.:		
UPDRS [pkt]	-0,19	0,293
UPDRS część III [pkt]	-0,09	0,620
Skala Hoehn-Yahra [pkt]	-0,15	0,411
Skala Schwaba-Englanda [%]	0,24	0,193
HADS-M suma [pkt]	-0,15	0,389
HADS-M lęk [pkt]	-0,16	0,223
HADS-M depresja [pkt]	0,17	0,315
HADS-M rozdrażnienie [pkt]	-0,03	0,845
GSRS - suma [pkt]	0,14	0,460
GSRS - biegunka [pkt]	-0,40	0,022
GSRS - zaparcie [pkt]	0,20	0,266
GSRS - ból brzucha [pkt]	-0,03	0,867
GSRS - refluks [pkt]	0,14	0,437
GSRS - niestrawność [pkt]	0,23	0,198

Zmienna	rho	p
IL-6 [pg/ml] vs.:		
UPDRS [pkt]	-0,10	0,584
UPDRS część III [pkt]	0,01	0,970
Skala Hoehn-Yahra [pkt]	-0,06	0,762
Skala Schwaba-Englanda [%]	0,22	0,231
HADS-M suma [pkt]	0,05	0,886
HADS-M lęk [pkt]	0,18	0,276
HADS-M depresja [pkt]	-0,12	0,527
HADS-M rozdrażnienie [pkt]	0,02	0,913
GSRS - suma [pkt]	0,03	0,878
GSRS - biegunka [pkt]	-0,37	0,036
GSRS - zaparcie [pkt]	0,14	0,449
GSRS - ból brzucha [pkt]	-0,06	0,736
GSRS - refluks [pkt]	-0,11	0,560
GSRS - niestrawność [pkt]	0,13	0,474
IL-8 [pg/ml] vs.:		
UPDRS [pkt]	-0,36	0,042
UPDRS część III [pkt]	-0,08	0,670
Skala Hoehn-Yahra [pkt]	-0,36	0,044
Skala Schwaba-Englanda [%]	0,31	0,080
HADS-M suma [pkt]	0,25	0,576
HADS-M lęk [pkt]	0,16	0,473
HADS-M depresja [pkt]	-0,10	0,336
HADS-M rozdrażnienie [pkt]	0,07	0,762
GSRS - suma [pkt]	-0,24	0,194
GSRS - biegunka [pkt]	-0,29	0,107
GSRS - zaparcie [pkt]	-0,13	0,480
GSRS - ból brzucha [pkt]	-0,23	0,202
GSRS - refluks [pkt]	0,14	0,443
GSRS - niestrawność [pkt]	-0,29	0,113
IL-10 [pg/ml] vs.:		
UPDRS [pkt]	-0,05	0,782
UPDRS część III [pkt]	0,13	0,484
Skala Hoehn-Yahra [pkt]	-0,13	0,495
Skala Schwaba-Englanda [%]	0,07	0,705

Zmienna	rho	p
HADS-M suma [pkt]	0,15	0,511
HADS-M lęk [pkt]	-0,08	0,687
HADS-M depresja [pkt]	0,06	0,673
HADS-M rozdrażnienie [pkt]	-0,03	0,881
GSRS - suma [pkt]	0,08	0,654
GSRS - biegunka [pkt]	-0,19	0,290
GSRS - zaparcie [pkt]	0,07	0,718
GSRS - ból brzucha [pkt]	0,03	0,869
GSRS - refluks [pkt]	-0,02	0,904
GSRS - niestrawność [pkt]	0,13	0,491
IL-12p70 [pg/ml] vs.:		
UPDRS [pkt]	-0,27	0,130
UPDRS część III [pkt]	-0,07	0,707
Skala Hoehn-Yahra [pkt]	-0,24	0,181
Skala Schwaba-Englanda [%]	0,21	0,258
HADS-M suma [pkt]	-0,25	0,213
HADS-M lęk [pkt]	-0,18	0,385
HADS-M depresja [pkt]	0,06	0,723
HADS-M rozdrażnienie [pkt]	-0,05	0,792
GSRS - suma [pkt]	-0,15	0,417
GSRS - biegunka [pkt]	-0,20	0,271
GSRS - zaparcie [pkt]	-0,06	0,731
GSRS - ból brzucha [pkt]	-0,17	0,364
GSRS - refluks [pkt]	-0,04	0,829
GSRS - niestrawność [pkt]	-0,06	0,752
IL-17A [pg/ml] vs.:		
UPDRS [pkt]	-0,20	0,265
UPDRS część III [pkt]	-0,19	0,303
Skala Hoehn-Yahra [pkt]	-0,31	0,085
Skala Schwaba-Englanda [%]	0,05	0,796
HADS-M suma [pkt]	0,17	0,298
HADS-M lęk [pkt]	0,11	0,603
HADS-M depresja [pkt]	0,14	0,537
HADS-M rozdrażnienie [pkt]	0,06	0,714
GSRS - suma [pkt]	0,24	0,192

Zmienna	rho	p
GSRS - biegunka [pkt]	-0,04	0,813
GSRS - zaparcie [pkt]	0,25	0,162
GSRS - ból brzucha [pkt]	0,07	0,720
GSRS - refluks [pkt]	0,13	0,478
GSRS - niestrawność [pkt]	0,10	0,575
IP-10 [pg/ml] vs.:		
UPDRS [pkt]	-0,13	0,483
UPDRS część III [pkt]	0,13	0,479
Skala Hoehn-Yahra [pkt]	-0,13	0,483
Skala Schwaba-Englanda [%]	0,12	0,526
HADS-M suma [pkt]	0,14	0,512
HADS-M lęk [pkt]	0,21	0,224
HADS-M depresja [pkt]	0,19	0,241
HADS-M rozdrażnienie [pkt]	0,03	0,874
GSRS - suma [pkt]	0,20	0,268
GSRS - biegunka [pkt]	-0,28	0,127
GSRS - zaparcie [pkt]	0,23	0,204
GSRS - ból brzucha [pkt]	-0,01	0,939
GSRS - refluks [pkt]	0,56	0,001
GSRS - niestrawność [pkt]	0,04	0,849
IFN-γ [pg/ml] vs.:		
UPDRS [pkt]	0,12	0,504
UPDRS część III [pkt]	0,09	0,622
Skala Hoehn-Yahra [pkt]	-0,02	0,920
Skala Schwaba-Englanda [%]	0,03	0,859
HADS-M suma [pkt]	0,11	0,518
HADS-M lęk [pkt]	0,15	0,449
HADS-M depresja [pkt]	0,16	0,414
HADS-M rozdrażnienie [pkt]	-0,02	0,918
GSRS - suma [pkt]	0,09	0,622
GSRS - biegunka [pkt]	-0,40	0,022
GSRS - zaparcie [pkt]	0,14	0,437
GSRS - ból brzucha [pkt]	-0,13	0,489
GSRS - refluks [pkt]	-0,03	0,864
GSRS - niestrawność [pkt]	0,25	0,172

Zmienna	rho	p
MCP-1 [pg/ml] vs.:		
UPDRS [pkt]	-0,02	0,906
UPDRS część III [pkt]	0,10	0,603
Skala Hoehn-Yahra [pkt]	0,24	0,191
Skala Schwaba-Englanda [%]	0,08	0,651
HADS-M suma [pkt]	0,23	0,248
HADS-M lęk [pkt]	0,21	0,223
HADS-M depresja [pkt]	0,20	0,276
HADS-M rozdrażnienie [pkt]	-0,02	0,914
GSRS - suma [pkt]	0,26	0,143
GSRS - biegunka [pkt]	-0,20	0,281
GSRS - zaparcie [pkt]	0,24	0,177
GSRS - ból brzucha [pkt]	0,38	0,030
GSRS - refluks [pkt]	0,22	0,236
GSRS - niestrawność [pkt]	0,22	0,218
TGF-β1 [pg/ml] vs.:		
UPDRS [pkt]	-0,02	0,917
UPDRS część III [pkt]	-0,01	0,965
Skala Hoehn-Yahra [pkt]	-0,23	0,206
Skala Schwaba-Englanda [%]	0,09	0,612
HADS-M suma [pkt]	0,11	0,568
HADS-M lęk [pkt]	-0,10	0,627
HADS-M depresja [pkt]	0,12	0,582
HADS-M rozdrażnienie [pkt]	-0,08	0,672
GSRS - suma [pkt]	-0,11	0,546
GSRS - biegunka [pkt]	-0,17	0,359
GSRS - zaparcie [pkt]	0,14	0,437
GSRS - ból brzucha [pkt]	-0,38	0,033
GSRS - refluks [pkt]	-0,10	0,573
GSRS - niestrawność [pkt]	-0,03	0,884
TNF-α [pg/ml] vs.:		
UPDRS [pkt]	-0,22	0,222
UPDRS część III [pkt]	-0,08	0,661
Skala Hoehn-Yahra [pkt]	-0,05	0,787
Skala Schwaba-Englanda [%]	0,14	0,437

Zmienna	rho	p
HADS-M suma [pkt]	-0,10	0,781
HADS-M lęk [pkt]	-0,08	0,678
HADS-M depresja [pkt]	0,15	0,445
HADS-M rozdrażnienie [pkt]	-0,06	0,712
GSRS - suma [pkt]	0,12	0,526
GSRS - biegunka [pkt]	-0,40	0,022
GSRS - zaparcie [pkt]	0,16	0,393
GSRS - ból brzucha [pkt]	-0,07	0,695
GSRS - refluks [pkt]	0,19	0,286
GSRS - niestrawność [pkt]	0,15	0,410

rho – współczynnik korelacji Spearmana

Podczas drugiej wizyty w grupie pacjentów z SIBO, którzy otrzymywali rifaksyminę stwierdzono ujemną korelację o umiarkowanej sile między stężeniem IL-2 a nasileniem objawów choroby Parkinsona. W tej grupie chorych wykazano też ujemną korelację o umiarkowanej sile między stężeniem IP-10 (CXCL10) a stadium choroby Parkinsona. Stwierdzono również dodatnią korelację między stężeniem IP-10 (CXCL10) a nasileniem refluksu żołądkowo-przełykowego o umiarkowanej sile.

W grupie pacjentów z SIBO, którzy otrzymywali placebo podczas drugiej wizyty stwierdzono ujemną korelację o umiarkowanej sile między stężeniem IL-2 a stadium choroby Parkinsona. Ponadto, wykazano dodatnią korelację o wysokiej sile między stężeniem IP-10 (CXCL10) a ogólnym nasileniem objawów żołądkowo-jelitowych, a także dodatnią korelację o wysokiej sile między stężeniem IP-10 (CXCL10) a nasileniem zaparcia. W tej grupie chorych wykazano także ujemną korelację o umiarkowanej sile między stężeniem IL-8 a ogólnym nasileniem objawów żołądkowo-jelitowych.

Wyniki uzyskane podczas drugiej wizyty, z uwzględnieniem podziału na grupę pacjentów, która przyjmowała rifaksyminę oraz grupę pacjentów, która przyjmowała placebo zaprezentowano w Tabeli 22.

Tabela 22. Korelacje stężenia cytokin w surowicy krwi z nasileniem objawów przy podziale na grupy stosujące rifaksyminę lub placebo oraz przy podziale na wizytę pierwszą (W1) i wizytę drugą (W2)

Zmienna	Wizyta pierwsza (W1)				Wizyta druga (W2)			
	Rifaksymina		Placebo		Rifaksymina		Placebo	
	rho	p	rho	p	rho	p	rho	p
IL-1β [pg/ml] vs.:								
UPDRS [pkt]	0,19	0,458	0,24	0,393	-0,03	0,916	0,11	0,744
UPDRS część III [pkt]	0,50	0,052	0,13	0,647	0,26	0,363	0,08	0,795
Skala Hoehn-Yahra [pkt]	0,02	0,935	0,26	0,354	-0,13	0,652	0,09	0,792
Skala Schwaba-Englanda [%]	-0,30	0,244	0,01	0,971	-0,24	0,410	0,07	0,829
HADS-M suma [pkt]	0,18	0,511	0,21	0,417	0,08	0,845	0,18	0,521
HADS-M lęk [pkt]	0,21	0,453	0,24	0,489	-0,17	0,537	-0,04	0,872
HADS-M depresja [pkt]	0,25	0,321	0,18	0,560	0,11	0,614	0,08	0,758
HADS-M rozdrażnienie [pkt]	-0,02	0,931	-0,07	0,748	0,15	0,612	0,11	0,716
GSRS - suma [pkt]	0,26	0,308	0,37	0,175	0,28	0,340	0,34	0,277
GSRS - biegunka [pkt]	-	-	-0,41	0,132	-	-	-0,31	0,333
GSRS - zaparcie [pkt]	0,21	0,415	0,39	0,147	0,31	0,288	0,56	0,059
GSRS - ból brzucha [pkt]	0,17	0,525	0,08	0,783	-0,04	0,881	0,18	0,572
GSRS - refluks [pkt]	0,53	0,028	-0,15	0,582	0,39	0,168	-0,16	0,620
GSRS - niestrawność [pkt]	0,15	0,554	0,52	0,045	0,25	0,381	-0,13	0,689
IL-2 [pg/ml] vs.:								
UPDRS [pkt]	-0,41	0,104	-0,34	0,209	-0,60	0,024	-0,34	0,275
UPDRS część III [pkt]	-0,13	0,628	-0,29	0,303	-0,39	0,166	-0,36	0,252
Skala Hoehn-Yahra [pkt]	-0,20	0,451	-0,46	0,087	-0,36	0,202	-0,59	0,045

Zmienna	Wizyta pierwsza (W1)				Wizyta druga (W2)			
	Rifaksymina		Placebo		Rifaksymina		Placebo	
	rho	p	rho	p	rho	p	rho	p
Skala Schwaba- Englanda [%]	0,25	0,326	0,48	0,074	0,49	0,075	0,51	0,087
HADS-M suma [pkt]	-0,14	0,617	-0,21	0,441	-0,18	0,735	-0,11	0,631
HADS-M lęk [pkt]	-0,24	0,318	-0,34	0,173	-0,37	0,237	-0,20	0,432
HADS-M depresja [pkt]	-0,12	0,521	-0,16	0,581	-0,23	0,456	-0,20	0,556
HADS-M rozdrażnienie [pkt]	-0,02	0,916	-0,06	0,812	0,11	0,608	0,17	0,621
GSRS - suma [pkt]	-0,03	0,899	-0,06	0,828	0,03	0,910	-0,20	0,535
GSRS - biegunka [pkt]	-	-	-0,59	0,022	-	-	-0,40	0,203
GSRS - zaparcie [pkt]	-0,22	0,401	0,29	0,294	-0,06	0,847	0,09	0,773
GSRS - ból brzucha [pkt]	-0,12	0,660	-0,25	0,379	-0,06	0,850	-0,16	0,619
GSRS - refluks [pkt]	0,45	0,070	-0,22	0,433	0,43	0,128	-0,05	0,872
GSRS - niestrawność [pkt]	0,01	0,965	-0,16	0,579	-0,01	0,976	-0,56	0,059
IL-4 [pg/ml] vs.:								
UPDRS [pkt]	-0,15	0,572	-0,19	0,504	-0,22	0,451	-0,08	0,813
UPDRS część III [pkt]	0,08	0,775	-0,28	0,308	-0,09	0,762	-0,20	0,527
Skala Hoehn-Yahra [pkt]	-0,11	0,685	-0,16	0,561	-0,15	0,602	-0,16	0,630
Skala Schwaba- Englanda [%]	0,07	0,797	0,40	0,138	-0,01	0,981	0,31	0,331
HADS-M suma [pkt]	0,08	0,726	-0,11	0,481	-0,24	0,432	-0,18	0,605
HADS-M lęk [pkt]	-0,20	0,381	-0,14	0,383	-0,07	0,637	-0,13	0,405
HADS-M depresja [pkt]	0,11	0,636	0,18	0,577	0,20	0,487	0,24	0,421
HADS-M rozdrażnienie [pkt]	-0,10	0,654	-0,26	0,352	-0,14	0,523	-0,11	0,668
GSRS - suma [pkt]	0,19	0,468	-0,01	0,979	0,34	0,233	-0,10	0,751

Zmienna	Wizyta pierwsza (W1)				Wizyta druga (W2)			
	Rifaksymina		Placebo		Rifaksymina		Placebo	
	rho	p	rho	p	rho	p	rho	p
GSRS - biegunka [pkt]	-	-	-0,53	0,040	-	-	-0,32	0,315
GSRS - zaparcie [pkt]	0,11	0,682	0,17	0,548	0,22	0,459	0,15	0,639
GSRS - ból brzucha [pkt]	0,12	0,653	-0,27	0,323	0,22	0,449	-0,20	0,542
GSRS - refluks [pkt]	0,35	0,165	-0,29	0,293	0,41	0,144	-0,16	0,617
GSRS - niestrawność [pkt]	0,31	0,228	0,11	0,705	0,25	0,393	-0,27	0,388
IL-6 [pg/ml] vs.:								
UPDRS [pkt]	-0,11	0,669	-0,07	0,801	0,06	0,835	0,00	0,991
UPDRS część III [pkt]	0,14	0,598	-0,13	0,646	0,34	0,229	-0,09	0,788
Skala Hoehn-Yahra [pkt]	-0,12	0,647	0,06	0,845	0,06	0,843	0,12	0,718
Skala Schwaba-Englanda [%]	0,11	0,667	0,26	0,357	-0,21	0,461	0,31	0,325
HADS-M suma [pkt]	0,14	0,617	-0,12	0,538	0,28	0,407	-0,10	0,675
HADS-M lęk [pkt]	0,12	0,582	0,09	0,696	-0,11	0,641	-0,08	0,785
HADS-M depresja [pkt]	0,10	0,698	0,13	0,587	0,29	0,423	0,18	0,561
HADS-M rozdrażnienie [pkt]	-0,02	0,923	-0,06	0,856	-0,10	0,685	-0,14	0,635
GSRS - suma [pkt]	-0,01	0,955	0,06	0,819	0,27	0,347	0,10	0,760
GSRS - biegunka [pkt]	-	-	-0,53	0,040	-	-	-0,32	0,315
GSRS - zaparcie [pkt]	-0,07	0,777	0,30	0,270	0,20	0,483	0,16	0,614
GSRS - ból brzucha [pkt]	-0,10	0,693	0,00	0,989	-0,06	0,840	0,42	0,171
GSRS - refluks [pkt]	0,12	0,634	-0,44	0,104	0,34	0,241	-0,34	0,275
GSRS - niestrawność [pkt]	0,11	0,661	0,17	0,535	0,43	0,126	0,26	0,408
IL-8 [pg/ml] vs.:								
UPDRS [pkt]	-0,18	0,488	-0,43	0,111	-0,16	0,578	-0,47	0,121

Zmienna	Wizyta pierwsza (W1)				Wizyta druga (W2)			
	Rifaksymina		Placebo		Rifaksymina		Placebo	
	rho	p	rho	p	rho	p	rho	p
UPDRS część III [pkt]	-0,04	0,890	-0,07	0,803	0,06	0,846	-0,30	0,336
Skala Hoehn-Yahra [pkt]	-0,09	0,736	-0,51	0,051	-0,05	0,865	-0,47	0,120
Skala Schwaba-Englanda [%]	0,10	0,711	0,60	0,018	0,03	0,919	0,56	0,059
HADS-M suma [pkt]	-0,11	0,689	-0,10	0,720	-0,08	0,761	-0,18	0,522
HADS-M lęk [pkt]	-0,09	0,715	-0,18	0,527	-0,13	0,672	-0,04	0,857
HADS-M depresja [pkt]	-0,16	0,587	-0,10	0,712	-0,21	0,438	-0,08	0,734
HADS-M rozdrażnienie [pkt]	-0,10	0,704	-0,03	0,896	-0,06	0,789	0,09	0,721
GSRS - suma [pkt]	-0,16	0,530	-0,29	0,289	-0,09	0,752	-0,59	0,045
GSRS - biegunka [pkt]	-	-	-0,48	0,073	-	-	-0,44	0,155
GSRS - zaparcie [pkt]	-0,20	0,431	-0,13	0,652	-0,15	0,601	-0,38	0,223
GSRS - ból brzucha [pkt]	-0,35	0,163	-0,28	0,316	-0,28	0,336	-0,23	0,468
GSRS - refluks [pkt]	0,20	0,449	-0,07	0,802	0,50	0,069	0,52	0,085
GSRS - niestrawność [pkt]	-0,18	0,478	-0,28	0,321	0,07	0,821	-0,51	0,087
IL-10 [pg/ml] vs.:								
UPDRS [pkt]	0,00	0,985	-0,11	0,699	0,14	0,632	-0,08	0,796
UPDRS część III [pkt]	0,33	0,191	-0,04	0,878	0,47	0,086	-0,17	0,604
Skala Hoehn-Yahra [pkt]	-0,24	0,354	0,01	0,975	0,01	0,960	-0,08	0,810
Skala Schwaba-Englanda [%]	0,04	0,890	0,05	0,852	-0,29	0,319	-0,07	0,828
HADS-M suma [pkt]	0,22	0,379	0,12	0,615	0,11	0,681	-0,06	0,812
HADS-M lęk [pkt]	-0,05	0,825	-0,11	0,678	0,14	0,645	-0,12	0,608
HADS-M depresja [pkt]	0,09	0,714	0,11	0,692	0,03	0,898	0,21	0,337

Zmienna	Wizyta pierwsza (W1)				Wizyta druga (W2)			
	Rifaksymina		Placebo		Rifaksymina		Placebo	
	rho	p	rho	p	rho	p	rho	p
HADS-M rozdrażnienie [pkt]	-0,10	0,697	-0,12	0,622	0,02	0,945	0,09	0,736
GSRS - suma [pkt]	-0,06	0,810	0,22	0,426	0,34	0,241	-0,01	0,964
GSRS - biegunka [pkt]	-	-	-0,20	0,479	-	-	0,32	0,315
GSRS - zaparcie [pkt]	-0,09	0,729	0,21	0,455	0,24	0,412	0,03	0,918
GSRS - ból brzucha [pkt]	-0,25	0,337	0,39	0,155	0,02	0,956	0,28	0,378
GSRS - refluks [pkt]	0,22	0,396	-0,44	0,103	0,58	0,030	-0,39	0,212
GSRS - niestrawność [pkt]	0,11	0,664	0,11	0,700	0,34	0,228	-0,22	0,502
IL-12p70 [pg/ml] vs.:								
UPDRS [pkt]	-0,26	0,317	-0,28	0,312	-0,26	0,378	-0,39	0,207
UPDRS część III [pkt]	-0,07	0,791	-0,10	0,723	-0,08	0,776	-0,22	0,495
Skala Hoehn-Yahra [pkt]	-0,37	0,142	-0,11	0,689	-0,33	0,256	-0,11	0,736
Skala Schwaba- Englanda [%]	0,29	0,256	0,17	0,550	0,16	0,592	0,10	0,747
HADS-M suma [pkt]	-0,24	0,358	-0,26	0,315	-0,22	0,448	-0,29	0,517
HADS-M lęk [pkt]	-0,21	0,522	-0,15	0,618	-0,11	0,691	-0,13	0,678
HADS-M depresja [pkt]	-0,08	0,819	-0,14	0,651	-0,08	0,765	-0,12	0,673
HADS-M rozdrażnienie [pkt]	-0,11	0,731	-0,20	0,445	0,06	0,753	-0,12	0,720
GSRS - suma [pkt]	-0,29	0,254	-0,05	0,856	-0,01	0,970	-0,27	0,402
GSRS - biegunka [pkt]	-	-	-0,33	0,229	-	-	-0,40	0,203
GSRS - zaparcie [pkt]	-0,34	0,181	0,13	0,646	-0,05	0,862	-0,08	0,808
GSRS - ból brzucha [pkt]	-0,33	0,202	-0,01	0,973	-0,26	0,377	0,16	0,619
GSRS - refluks [pkt]	0,00	1,000	-0,10	0,721	0,24	0,402	0,20	0,523

Zmienna	Wizyta pierwsza (W1)				Wizyta druga (W2)			
	Rifaksymina		Placebo		Rifaksymina		Placebo	
	rho	p	rho	p	rho	p	rho	p
GSRS - niestrawność [pkt]	-0,12	0,651	-0,05	0,865	0,05	0,867	-0,39	0,211
IL-17A [pg/ml] vs.:								
UPDRS [pkt]	-0,25	0,331	-0,16	0,562	-0,40	0,157	-0,01	0,974
UPDRS część III [pkt]	-0,12	0,652	-0,22	0,435	-0,33	0,249	-0,10	0,749
Skala Hoehn-Yahra [pkt]	-0,17	0,516	-0,43	0,107	-0,38	0,183	-0,35	0,259
Skala Schwaba-Englanda [%]	-0,02	0,933	0,13	0,638	0,12	0,673	0,10	0,749
HADS-M suma [pkt]	-0,18	0,504	-0,27	0,321	-0,17	0,518	-0,24	0,527
HADS-M lęk [pkt]	-0,16	0,532	-0,11	0,667	-0,21	0,483	-0,09	0,764
HADS-M depresja [pkt]	0,12	0,678	0,18	0,511	-0,02	0,952	0,10	0,732
HADS-M rozdrażnienie [pkt]	-0,13	0,634	-0,25	0,415	0,06	0,783	-0,11	0,649
GSRS - suma [pkt]	0,44	0,079	0,10	0,712	0,32	0,260	-0,05	0,887
GSRS - biegunka [pkt]	-	-	-0,08	0,765	-	-	0,04	0,893
GSRS - zaparcie [pkt]	0,28	0,282	0,28	0,310	0,30	0,305	0,12	0,716
GSRS - ból brzucha [pkt]	0,24	0,355	-0,26	0,343	0,33	0,256	-0,04	0,891
GSRS - refluks [pkt]	0,47	0,058	-0,45	0,094	0,04	0,899	-0,29	0,366
GSRS - niestrawność [pkt]	0,34	0,177	-0,05	0,867	0,11	0,708	-0,38	0,229
IP-10 [pg/ml] vs.:								
UPDRS [pkt]	-0,30	0,247	0,14	0,607	-0,49	0,074	0,38	0,220
UPDRS część III [pkt]	0,02	0,937	0,18	0,511	-0,25	0,390	0,13	0,683
Skala Hoehn-Yahra [pkt]	-0,19	0,474	0,04	0,891	-0,60	0,022	0,30	0,337
Skala Schwaba-Englanda [%]	0,24	0,361	-0,06	0,834	0,27	0,358	-0,28	0,387

Zmienna	Wizyta pierwsza (W1)				Wizyta druga (W2)			
	Rifaksymina		Placebo		Rifaksymina		Placebo	
	rho	p	rho	p	rho	p	rho	p
HADS-M suma [pkt]	0,22	0,367	-0,17	0,524	0,28	0,325	-0,14	0,667
HADS-M lęk [pkt]	0,07	0,824	0,08	0,768	-0,15	0,672	0,09	0,757
HADS-M depresja [pkt]	0,16	0,605	0,28	0,485	0,02	0,948	0,24	0,382
HADS-M rozdrażnienie [pkt]	0,06	0,847	0,21	0,378	0,04	0,893	0,18	0,519
GSRS - suma [pkt]	-0,01	0,966	0,46	0,084	-0,32	0,263	0,70	0,012
GSRS - biegunka [pkt]	-	-	-0,32	0,249	-	-	-0,13	0,685
GSRS - zaparcie [pkt]	-0,23	0,364	0,62	0,014	-0,34	0,240	0,85	0,001
GSRS - ból brzucha [pkt]	0,08	0,773	0,06	0,825	-0,18	0,547	-0,15	0,646
GSRS - refluks [pkt]	0,58	0,016	0,66	0,007	0,35	0,218	0,19	0,551
GSRS - niestrawność [pkt]	-0,20	0,451	0,21	0,456	-0,49	0,072	0,15	0,649
IFN-γ [pg/ml] vs.:								
UPDRS [pkt]	0,21	0,412	-0,04	0,888	0,10	0,741	0,28	0,386
UPDRS część III [pkt]	0,18	0,493	-0,17	0,554	0,23	0,437	0,21	0,522
Skala Hoehn-Yahra [pkt]	0,01	0,958	-0,04	0,882	-0,12	0,692	0,22	0,492
Skala Schwaba-Englanda [%]	-0,10	0,703	0,21	0,461	-0,19	0,520	-0,10	0,764
HADS-M suma [pkt]	0,24	0,395	0,27	0,352	0,12	0,711	0,20	0,548
HADS-M lęk [pkt]	0,04	0,887	0,06	0,831	0,02	0,973	0,10	0,710
HADS-M depresja [pkt]	0,06	0,831	0,11	0,701	0,03	0,916	0,22	0,412
HADS-M rozdrażnienie [pkt]	0,02	0,978	0,12	0,695	0,14	0,681	0,08	0,736
GSRS - suma [pkt]	-0,01	0,974	0,02	0,945	0,00	1,000	0,14	0,674
GSRS - biegunka [pkt]	-	-	-0,53	0,040	-	-	-0,28	0,379
GSRS - zaparcie [pkt]	-0,22	0,401	0,29	0,289	-0,14	0,638	0,30	0,337

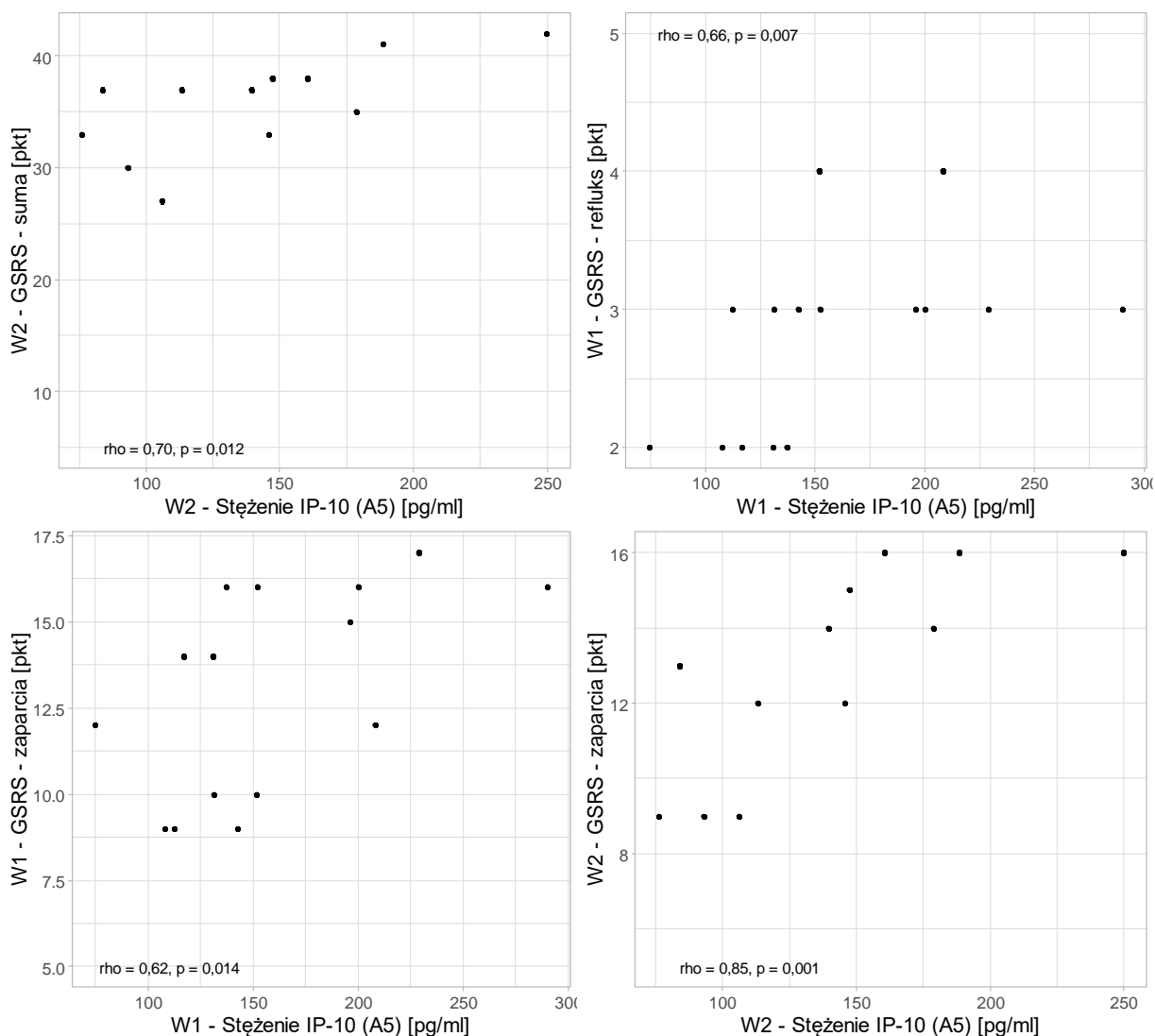
Zmienna	Wizyta pierwsza (W1)				Wizyta druga (W2)			
	Rifaksymina		Placebo		Rifaksymina		Placebo	
	rho	p	rho	p	rho	p	rho	p
GSRS - ból brzucha [pkt]	-0,05	0,851	-0,31	0,261	-0,11	0,710	0,30	0,336
GSRS - refluks [pkt]	0,06	0,822	-0,22	0,435	0,32	0,272	-0,01	0,979
GSRS - niestrawność [pkt]	0,08	0,767	0,21	0,458	0,16	0,595	0,17	0,597
MCP-1 [pg/ml] vs.:								
UPDRS [pkt]	0,10	0,690	-0,20	0,482	-0,13	0,663	-0,30	0,346
UPDRS część III [pkt]	0,16	0,535	-0,03	0,909	-0,08	0,776	-0,29	0,366
Skala Hoehn-Yahra [pkt]	0,27	0,288	0,20	0,479	0,22	0,459	-0,08	0,807
Skala Schwaba-Englanda [%]	-0,11	0,661	0,25	0,365	0,08	0,783	0,47	0,122
HADS-M suma [pkt]	0,14	0,625	0,07	0,798	-0,06	0,826	-0,09	0,771
HADS-M lęk [pkt]	0,12	0,654	0,08	0,786	0,16	0,578	0,08	0,786
HADS-M depresja [pkt]	0,24	0,394	0,18	0,498	-0,09	0,768	-0,12	0,654
HADS-M rozdrażnienie [pkt]	0,10	0,678	0,13	0,648	0,07	0,792	0,18	0,478
GSRS - suma [pkt]	0,44	0,076	-0,04	0,876	0,32	0,267	0,08	0,793
GSRS - biegunka [pkt]	-	-	-0,29	0,300	-	-	-0,48	0,114
GSRS - zaparcie [pkt]	0,43	0,084	0,01	0,982	0,42	0,133	0,15	0,635
GSRS - ból brzucha [pkt]	0,48	0,053	0,44	0,099	0,26	0,374	0,38	0,226
GSRS - refluks [pkt]	0,11	0,675	0,38	0,157	-0,09	0,753	-0,08	0,796
GSRS - niestrawność [pkt]	0,48	0,049	-0,13	0,634	0,14	0,634	0,06	0,842
TGF-β1 [pg/ml] vs.:								
UPDRS [pkt]	0,00	1,000	-0,13	0,639	-0,21	0,465	-0,19	0,552
UPDRS część III [pkt]	0,14	0,584	-0,21	0,463	0,19	0,521	-0,37	0,232

Zmienna	Wizyta pierwsza (W1)				Wizyta druga (W2)			
	Rifaksymina		Placebo		Rifaksymina		Placebo	
	rho	p	rho	p	rho	p	rho	p
Skala Hoehn-Yahra [pkt]	-0,30	0,241	-0,15	0,600	-0,21	0,462	0,01	0,969
Skala Schwaba-Englanda [%]	0,14	0,580	0,08	0,772	0,04	0,905	0,00	0,991
HADS-M suma [pkt]	0,13	0,635	0,06	0,879	-0,16	0,592	-0,14	0,587
HADS-M lęk [pkt]	-0,22	0,410	-0,07	0,866	-0,17	0,578	-0,08	0,848
HADS-M depresja [pkt]	0,14	0,594	0,11	0,662	0,06	0,863	0,13	0,641
HADS-M rozdrażnienie [pkt]	0,09	0,768	0,04	0,911	0,12	0,647	0,21	0,468
GSRS - suma [pkt]	-0,34	0,187	0,16	0,577	-0,11	0,719	-0,14	0,667
GSRS - biegunka [pkt]	-	-	-0,22	0,428	-	-	-0,40	0,203
GSRS - zaparcie [pkt]	-0,21	0,418	0,32	0,240	-0,02	0,943	0,18	0,577
GSRS - ból brzucha [pkt]	-0,41	0,104	-0,41	0,130	-0,35	0,218	-0,17	0,594
GSRS - refluks [pkt]	-0,12	0,638	-0,11	0,689	0,11	0,714	0,08	0,794
GSRS - niestrawność [pkt]	-0,27	0,297	0,16	0,573	-0,10	0,745	-0,33	0,292
TNF-α [pg/ml] vs.:								
UPDRS [pkt]	-0,22	0,394	-0,15	0,601	-0,22	0,451	-0,11	0,724
UPDRS część III [pkt]	0,01	0,981	-0,17	0,550	0,04	0,886	-0,22	0,484
Skala Hoehn-Yahra [pkt]	0,06	0,819	-0,14	0,631	0,05	0,858	-0,12	0,710
Skala Schwaba-Englanda [%]	-0,09	0,719	0,27	0,336	0,00	0,994	0,17	0,590
HADS-M suma [pkt]	-0,14	0,627	-0,09	0,756	-0,06	0,827	-0,23	0,423
HADS-M lęk [pkt]	-0,25	0,364	-0,12	0,658	-0,27	0,389	-0,04	0,908
HADS-M depresja [pkt]	0,11	0,674	0,05	0,827	0,18	0,541	0,03	0,897

Zmienna	Wizyta pierwsza (W1)				Wizyta druga (W2)			
	Rifaksymina		Placebo		Rifaksymina		Placebo	
	rho	p	rho	p	rho	p	rho	p
HADS-M rozdrażnienie [pkt]	0,07	0,758	0,03	0,926	0,10	0,753	0,14	0,683
GSRS - suma [pkt]	0,08	0,762	0,08	0,779	-0,02	0,948	0,09	0,771
GSRS - biegunka [pkt]	-	-	-0,49	0,067	-	-	-0,28	0,379
GSRS - zaparcie [pkt]	-0,11	0,660	0,24	0,391	-0,13	0,655	0,38	0,218
GSRS - ból brzucha [pkt]	-0,07	0,778	-0,07	0,799	-0,19	0,505	-0,08	0,798
GSRS - refluks [pkt]	0,49	0,044	-0,25	0,372	0,41	0,143	-0,06	0,864
GSRS - niestrawność [pkt]	0,07	0,799	0,11	0,689	0,08	0,775	-0,40	0,203

rho – współczynnik korelacji Spearmana

Istotne korelacje między stężeniem IP-10 (CXCL10) a nasileniem objawów żołądkowo - jelitowych przyjmowały wysokie wartości współczynnika korelacji rho ($\rho > 0,70$), co oznaczało, że siła zależności była wysoka. Zależności te przedstawiono na Rycinie 13.



Rycina 13. Wykresy przedstawiające korelację stężenia IP-10 (CXCL10) z nasileniem objawów żołądkowo-jelitowych w grupie pacjentów z SIBO, którzy otrzymywali placebo (W1 – wizyta pierwsza, W2 – wizyta druga)

4.10 Ocena czasu utrzymywania się subiektywnego dobrego efektu zastosowanej terapii

Po zakończeniu terapii (przyjmowania rifaksyminy lub placebo) pacjenci z SIBO ocenili w sposób subiektywny czas utrzymywania się dobrego efektu zastosowanej interwencji. W ich ocenie dobry efekt terapii trwał średnio przez $16,0 \pm 13,2$ dni. Najkrótszy czas utrzymywania się dobrego efektu w badanej grupie pacjentów z SIBO był równy 0 dni, natomiast najdłużej dobre wyniki terapii były odczuwane przez ponad jeden miesiąc (35 dni), Tabela 23.

Tabela 23. Statystyki opisowe dla czasu utrzymywania się subiektywnego dobrego efektu zastosowanej terapii

Zmienna	n (% grupy) / średnia \pm SD	Mediana (IQR)	Zakres
Czas trwania dobrego efektu terapii [liczba dni]	$16,0 \pm 13,2$	21,00 (1,25;28,00)	0 - 35

SD – odchylenie standardowe, IQR – przedział międzykwartyłowy

Dane zostały uzyskane podczas drugiej wizyty.

Czas utrzymywania się dobrego efektu terapii porównano między grupą pacjentów, którzy stosowali rifaksyminę a grupą pacjentów, którzy przyjmowali placebo. W grupie pacjentów stosujących rifaksyminę czas ten wynosił średnio 28 dni, natomiast w grupie przyjmującej placebo najwięcej osób podawało 0 dni, przy czym pojedyncze osoby zgłosiły poprawę nieprzekraczającą kilku dni. Czas utrzymywania się efektu był statystycznie różny między grupami ($p < 0,001$), Tabela 24.

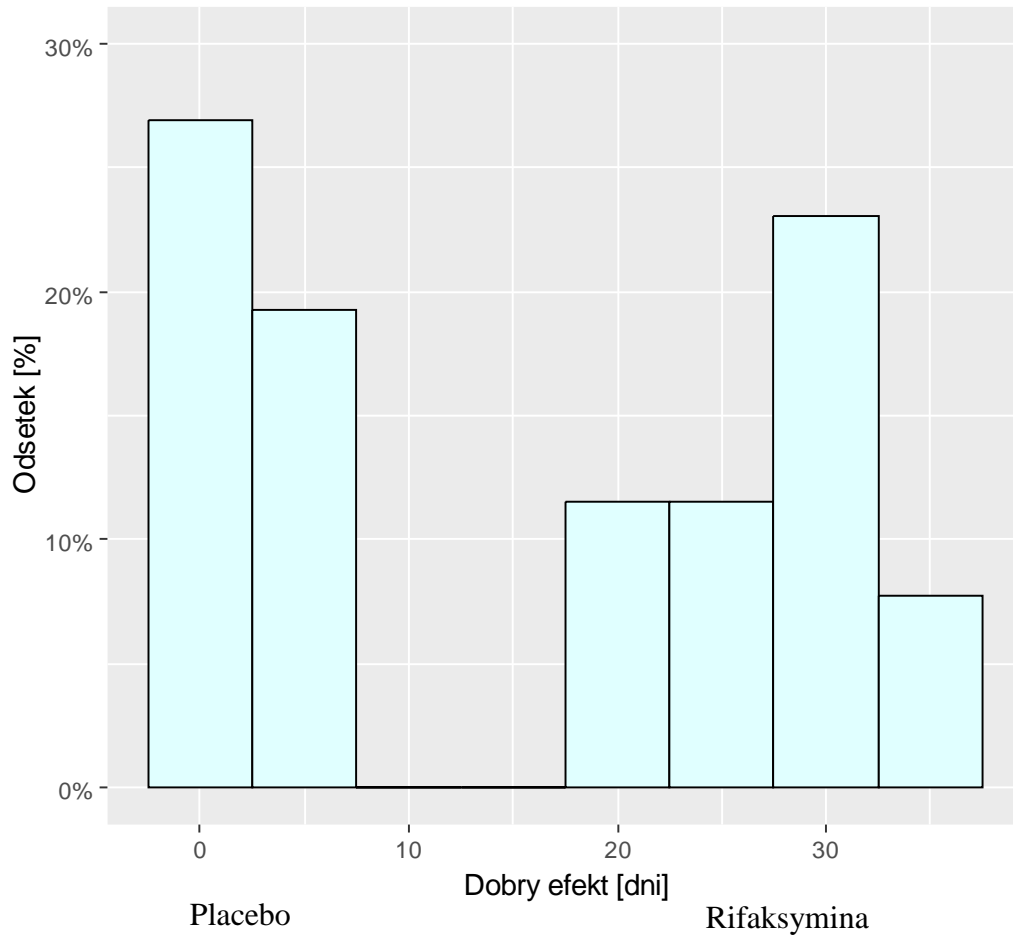
Tabela 24. Porównanie czasu utrzymywania się dobrego efektu terapii między grupą pacjentów, którzy otrzymali rifaksyminę a grupą pacjentów, którzy przyjęli placebo

Zmienna	Rifaksymina (n = 14)	Placebo (n = 12)	MD (95% CI)	p
Czas trwania dobrego efektu terapii [liczba dni]	28,0 (24,0;31,5)	0,0 (0,0;6,25)	28,00 (21,00;28,00)	< 0,001

MD – różnica median (rifaksymina vs. placebo), CI – przedział ufności
Grupy porównano za pomocą testu U Manna-Whitneya.

Dane zostały zgromadzone podczas drugiej wizyty.

Na Rycinie 14 przedstawiono rozkład czasu utrzymywania się dobrego efektu terapii. Analiza histogramu rozkładu wskazała na istnienie dwóch grup pacjentów: takich, dla których czas utrzymywania się dobrego efektu terapii był krótszy i nie przekroczył 10 dni (42,2% pacjentów) - była to grupa chorych, którzy otrzymali placebo oraz takich, dla których czas utrzymywania się dobrego efektu był wyraźnie dłuższy (53,8% pacjentów) – były to osoby, które otrzymały rifaksyminę.



Rycina 14. Rozkład czasu utrzymywania się subiektywnego dobrego efektu terapii w analizowanej grupie pacjentów z SIBO przy podziale na grupy stosujące rifaksyminę lub placebo

5 Dyskusja

Choroba Parkinsona, rozwijając się przez wiele lat, prowadzi do stopniowego ograniczenia codziennego funkcjonowania chorego, a w konsekwencji do niepełnosprawności i zależności od otoczenia. Jako jedno z najczęściej występujących schorzeń neurozwyrodnieniowych na świecie oraz w obliczu wciąż rosnącej liczby zachorowań, wymaga szczególnego zainteresowania ze strony badaczy poszukujących nowych możliwości diagnostycznych i terapeutycznych. Ponad dwieście lat temu James Parkinson, oprócz opisanego charakterystycznych objawów ruchowych u swoich pacjentów, zwrócił uwagę również na zaburzenia pozaruchowe, w tym dotyczące przewodu pokarmowego. W ostatnich latach coraz częściej podkreśla się znaczenie objawów pozaruchowych jako tych, które mogą o wiele lat wyprzedzać wystąpienie zaburzeń ruchowych, a dodatkowo w istotny sposób obniżać jakość życia chorych.

Odkrycia ostatnich dekad dowodzące istnienia osi mózg–jelito–mikrobiota oraz wzajemnych interakcji w zakresie jej elementów, pozwoliły rozpatrywać tę oś jako możliwe tło etiopatogenetyczne choroby Parkinsona, o czym świadczą złoże α -synukleiny wykrywane w komórkach ENS na wczesnym etapie zachorowania. Ważną składową osi mózg–jelito–mikrobiota, wpływającą na dwukierunkową wymianę sygnałów w jej obrębie, jest mikrobiota jelitowa. Modyfikacje w zakresie składu i funkcjonowania mikrobioty wynikające m.in. ze zmiennej liczby i zróżnicowania bakterii w jelicie cienkim, przepuszczalności bariery jelitowej czy aktywacji układu immunologicznego mogą modulować rozwój i przebieg chorób neurozwyrodnieniowych, w tym choroby Parkinsona.

W przeprowadzonym badaniu założyłam, że istnieje związek między składem mikrobioty jelitowej, aktywnością układu immunologicznego oraz nasileniem objawów ruchowych i pozaruchowych choroby Parkinsona. Celem badania była ocena wpływu modyfikacji mikrobioty jelitowej w chorobie Parkinsona ze współistniejącym zespołem rozrostu bakteryjnego jelita cienkiego na nasilenie objawów choroby Parkinsona oraz na aktywację układu immunologicznego. U chorych dokonano dokładnej oceny nasilenia objawów klinicznych według powszechnie stosowanych skal: MDS-UPDRS, w tym jej części III oceniającej zaburzenia ruchowe, skali Hoehn-Yahra, Schwaba-Englanda, nadto oceniono stan emocjonalny i psychiczny pacjentów w skali HADS-M oraz objawy żołądkowo-jelitowe według skali GSRS oraz specjalnie przygotowanego kwestionariusza. U wszystkich chorych wykonano wodorowy test oddechowy

z laktulozą, a następnie u pacjentów ze współistniejącym SIBO oznaczono stężenie kalprotektyny w kale jako markera stanu zapalnego jelit, stężenie cytokin prozapalnych i przeciwzapalnych w surowicy krwi jako wyznacznika aktywności układu immunologicznego, a także analizowano wybrane parametry laboratoryjne z badania krwi żyłnej, takie jak wykładniki stanu zapalnego, morfologia krwi, ocena gospodarki glukozowo-insulinowej i żelazowej organizmu. Pacjentów z chorobą Parkinsona i współistniejącym SIBO zakwalifikowano następnie w sposób zrandomizowany do jednej z dwóch grup – badanej (otrzymującej rifaksyminę w ciągu siedmiu kolejnych dni) oraz kontrolnej (otrzymującej placebo w tym samym okresie). Po upływie około 4-5 tygodni od zakończenia siedmiodniowego okresu stosowania preparatu dokonano ponownej oceny klinicznej według wymienionych powyżej skal, ponownie oznaczono stężenie kalprotektyny w kale, stężenie cytokin prozapalnych i przeciwzapalnych w surowicy krwi oraz przeanalizowano parametry laboratoryjne z badania krwi. Interwencja z wykorzystaniem rifaksyminy miała na celu modyfikację zaburzonej mikrobioty jelitowej, o czym świadczyło współistnienie SIBO. Analizowano czy zastosowana terapia skutkowała zmianą nasilenia objawów choroby Parkinsona, zarówno ruchowych, jak i pozaruchowych, ze szczególnym uwzględnieniem dolegliwości żołądkowo-jelitowych, wyrażoną punktacją w zastosowanych skalach.

5.1 Zbioreza charakterystyka kliniczna badanej populacji

Przeanalizowałam dane 73-osobowej grupy pacjentów z rozpoznaną chorobą Parkinsona. Rozpoznanie było ustalone według aktualnie obowiązujących kryteriów MDS-PD [52]. Wszyscy chorzy pozostawali w opiece Kliniki Neurologii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu, dzięki czemu warunki oceny klinicznej pacjentów były porównywalne, a wszelkie badania laboratoryjne zostały wykonane z zastosowaniem jednolitych procedur i wartości referencyjnych. Podczas przeprowadzania ocen klinicznych, badań laboratoryjnych oraz wodorowego testu oddechowego wszyscy uczestnicy badania pozostawali w fazie „on” uzyskanej za pomocą optymalnie dobranego leczenia. W badaniu podmiotowym i przedmiotowym u żadnego z pacjentów nie stwierdzono objawów uszkodzenia układu nerwowego wywołanych inną przyczyną niż choroba Parkinsona.

W analizowanej grupie przeważali mężczyźni (58,9% badanej populacji), co koresponduje z dotychczasowymi obserwacjami większej liczby mężczyzn niż kobiet wśród chorujących na PD [18, 172]. Jako przyczyny częstszego występowania PD wśród mężczyzn postulowane są m.in. neuroprotektoryjne działanie żeńskich hormonów płciowych [173], większa ekspozycja mężczyzn na działanie herbicydów w związku z częściej wykonywaną pracą w rolnictwie [174], większe narażenie mężczyzn na powtarzające się urazy głowy wynikające z uprawiania sportów kontaktowych czy wypadków komunikacyjnych [18, 175]. Co ciekawe, niektórzy badacze wskazują na różnice między płciami w ekspresji genów w neuronach dopaminergicznych części zbitej istoty czarnej, mogące predysponować do rozwoju procesu neurozwyrodnieniowego, szczególnie u mężczyzn. Zaobserwowano, że u kobiet zwiększonej ekspresji ulegają geny zaangażowane w transdukcję sygnału i dojrzewanie neuronów, podczas gdy u mężczyzn obserwuje się większą ekspresję genów kodujących białka uczestniczące w patogenezie PD, takie jak α -synukleina i PINK1 [176, 177].

Średni wiek analizowanych pacjentów wynosił $66,4 \pm 8,5$ lat i wahał się w zakresie od 43 do 83 lat. U 34,25% chorych stwierdzono nadwagę lub I stopień otyłości, u 5,5% chorych niedowagę, zaś u pozostałych osób wartość wskaźnika BMI oznaczała wagę prawidłową. Wśród schorzeń współistniejących, występujących u ponad połowy badanych, najczęściej odnotowywano nadciśnienie tętnicze, dyslipidemię, cukrzycę typu 2, niedoczynność tarczycy, ponadto u mężczyzn często występował rozrost gruczołu krokowego.

Czas trwania choroby Parkinsona wynosił średnio $10,5 \pm 5,7$ lat. Do badania włączano osoby wykazujące różne etapy zaawansowania schorzenia (1-4 stopień w skali Hoehn-Yahra, 29-140 punktów w skali MDS-UPDRS, 8-52 punktów w części III skali MDS-UPDRS, 30-90% w skali Schwaba-Englanda), wyłączając pacjentów w stadium 5 według skali Hoehn-Yahra ze znacznymi ograniczeniami ruchowymi, które uniemożliwiałyby wykonywanie zaplanowanych badań czy zastosowanie siedmiodniowej terapii preparatem doustnym.

Większość chorych przyjmowała leczenie doustne, natomiast u 12 osób prowadzono leczenie podawanym dojelitowo żelom z lewodopą/karbidopą, podskórne leczenie apomorfiną lub implantowano elektrody wewnątrzczaszkowe DBS. Pacjentów, u których stosowano zaawansowane metody terapii uwzględniono jedynie w zbiorczej charakterystyce całej analizowanej grupy. W razie uzyskania dodatniego wyniku wodorowego testu oddechowego,

stosowanie zaawansowanych metod terapii PD stanowiło kryterium wyłączenia z dalszych etapów badania celem ujednolicenia grupy ze współistniejącym SIBO.

U chorych dokonano oceny w kierunku zaburzeń nastroju przy pomocy powszechnie stosowanego narzędzia, jakim jest 48-punktowa skala HADS-M. Skala ta umożliwia jednoczesną ocenę występowania zaburzeń w zakresie lęku, depresji oraz rozdrażnienia i agresji. Kwestionariusz HADS-M stanowi zmodyfikowaną wersję Szpitalnej Skali Lęku i Depresji (ang. *Hospital Anxiety and Depression*, HADS) opracowanej w 1983 roku przez A. Zigmond i R. Snaith celem przeprowadzania badań przesiewowych poziomu lęku i depresji u pacjentów hospitalizowanych [178]. Opracowania polskiej wersji tego testu oraz jego modyfikacji dokonali M. Majkowicz, K. de Walden-Gałuszko i G. Chojnacka-Szawłowska [179]. Do istniejących podskal służących ocenie lęku i depresji polscy autorzy dodali dwa pytania dotyczące poziomu rozdrażnienia i agresji, co miało na celu dokładniejszą ocenę reakcji pacjenta na chorobę [179]. W analizowanej grupie u ponad połowy badanych stwierdzono występowanie zaburzeń lub stanów granicznych w zakresie lęku i depresji, co jest zgodne z dostępnymi danymi świadczącymi o częstym występowaniu lęku i zaburzeń depresyjnych w populacji chorych z PD [74, 76, 180, 181]. W podskali rozdrażnienia i agresji większość pacjentów uzyskała wyniki przemawiające za stanem prawidłowym. W celu zapobiegania uzyskiwaniu niewiarygodnych wyników, które mogłyby być następstwem nakładania się objawów depresji czy lęku na objawy choroby Parkinsona (np. bradyfrenia, zaburzenia mowy, występowanie obniżonego nastroju lub lęku tylko w fazie „off” na skutek fluktuacji pozaruchowych), wszyscy pacjenci w trakcie oceny pozostawali w fazie „on”, w swojej optymalnej kondycji ruchowej i pozaruchowej. Dodatkowo, każdy pacjent w razie wątpliwości miał możliwość zadawania pytań, na które na bieżąco udzielano odpowiedzi. J. Marinus z zespołem badaczy wykazali, że skala HADS-M jest wartościowym i właściwym narzędziem do oceny oraz monitorowania lęku i depresji u hospitalizowanych pacjentów z chorobą Parkinsona, potwierdzając jednocześnie częste występowanie zaburzeń lękowych i depresyjnych u tych chorych [182]. Udowodniono również wysoką trafność szczególnie w ocenie lęku, jakkolwiek zastosowanie skali HADS-M jako jedyne narzędzie w celach diagnostycznych może być działaniem niewystarczającym [183]. Dostępność skali w polskiej wersji językowej, wzbogaconej o szczegółową instrukcję dotyczącą przeprowadzenia badania oraz interpretacji jego wyniku, powszechność stosowania w przesiewowej ocenie lęku, depresji oraz rozdrażnienia

i agresji u pacjentów hospitalizowanych, a także wysoka trafność ocen uzasadniają jej wybór do przeprowadzonego przeze mnie badania.

U badanych osób oceniono występowanie i nasilenie objawów żołądkowo-jelitowych w ciągu siedmiu dni poprzedzających badanie za pomocą skali GSRS. Skala ta uwzględnia takie dolegliwości jak: zaparcie, biegunka, ból lub dyskomfort w jamie brzusznej, objawy dyspeptyczne, refluks żołądkowo-przełykowy. Międzynarodowe badania potwierdziły wysoką trafność i rzetelność tej skali, szczególnie w zakresie oceny objawów dyspeptycznych i refluksu żołądkowo-przełykowego, co potwierdzono również w badaniu populacji polskiej [171, 184]. Skalą tą, jako zwalidowanym narzędziem w wielu krajach, badacze posługują się m.in. do oceny występowania zaburzeń żołądkowo-jelitowych w przebiegu choroby Parkinsona w poszczególnych populacjach [185], związku tych dolegliwości z jakością życia chorych z PD [186, 187], a nawet do oceny wpływu diety śródziemnomorskiej na dolegliwości żołądkowo-jelitowe w przebiegu PD [188]. Skala ta wydaje się więc właściwym, powszechnie rozpoznawanym i stosowanym narzędziem, umożliwiającym wiarygodną ocenę objawów żołądkowo-jelitowych u chorych z PD. Wśród analizowanych przeze mnie pacjentów nasilenie objawów według skali GSRS wynosiło średnio $30,9 \pm 9,2$ punktów i wahało się od 15 punktów (minimalny możliwy wynik) do 48 punktów. Najczęściej pacjenci zgłaszali zaparcie, które wykazywało też największe nasilenie w porównaniu z innymi objawami. Na drugim miejscu pod względem częstości występowania oraz nasilenia znalazły się objawy niestrawności. Wynikać to może z zaburzeń autonomicznych i dysfunkcji przewodu pokarmowego w przebiegu choroby Parkinsona, takich jak zaburzenia połykania, zaburzenia wydzielania śliny, opóźnione opróżnianie żołądka, zaburzenia motoryki jelit, zaburzenia defekacji, zespół złego wchłaniania [189, 190]. Mniejsze nasilenie w ciągu ostatnich siedmiu dni przed badaniem dotyczyło bólu i dyskomfortu w jamie brzusznej, z kolei najmniejszy dyskomfort związany był z biegunką lub refluksem żołądkowo-przełykowym.

W celu dokonania precyzyjnej oceny objawów żołądkowo-jelitowych każdego pacjenta poproszono również o wypełnienie szczegółowego kwestionariusza dotyczącego dolegliwości z zakresu przewodu pokarmowego, aktualnego leczenia, stosowanych używek, a także stosowania antybiotykoterapii w dzieciństwie (Załącznik 1). Skala GSRS uwzględnia występowanie objawów jedynie w ciągu siedmiu ostatnich dni poprzedzających badanie, natomiast kwestionariusz nie zakłada tak restrykcyjnego ograniczenia czasowego. Proszono pacjentów o podanie dolegliwości,

które w ich ocenie były szczególnie dokuczliwe przez większość czasu w ciągu ostatnich kilku tygodni i utrzymywały się lub nawracały do dnia badania. W opinii autora niniejszej pracy zastosowanie dwóch ankiet z różnym kryterium czasowym dotyczącym dolegliwości żołądkowo-jelitowych pozwoliło uzyskać możliwie obiektywną ocenę zarówno występowania, jak i stopnia nasilenia poszczególnych objawów. Przeważająca część pacjentów (83,6%) wskazała zaparcie jako najczęstszą i najbardziej dokuczliwą dolegliwość. Ponadto, zaparcie występowało u chorych na różnych etapach zaawansowania choroby Parkinsona (w skali Hoehn-Yahra 1-4), a także przy różnym czasie trwania choroby. Większość badanych wskazywała dodatkowo, że z zaparciem zmagają się już w ciągu kilku lat przed ustaleniem rozpoznania choroby Parkinsona. Jest to zgodne z dotychczasowymi danymi literaturowymi, wskazującymi na częstą obecność zaparcia w prodromalnej fazie choroby, przed pojawieniem się typowych zaburzeń ruchowych, a także na znaczne rozpowszechnienie tego objawu wśród pacjentów z PD na każdym etapie choroby [191, 192]. W badaniu posłużono się także Bristolską Skalą Uformowania Stolca, według której ponad połowa analizowanych pacjentów (58,9%) wskazała typ 1 lub 2 odpowiadające zaparciowi. Uzyskany wynik jest spójny z istotną częstością występowania zaparcia wśród chorych z PD w analizowanej grupie. Innymi częstymi dolegliwościami z zakresu przewodu pokarmowego zgłaszanymi przez pacjentów były kolejno: wzdęcie, dolegliwości bólowe brzucha, utrata apetytu, a także zgaga i uczucie wczesnej sytości. Dodatkowo, spośród innych objawów ogólnoustrojowych najczęściej wskazywane były: zmęczenie (ponad połowa pacjentów) i zaburzenia nastroju. Dolegliwości te mogą mieć związek ze spowolnieniem ruchowym, dłuższym czasem potrzebnym na wykonywanie poszczególnych czynności i wynikającym z tego ograniczeniem codziennego funkcjonowania. Na taki związek wskazują wyniki niektórych badań, łączące częstsze występowanie zmęczenia czy zaburzeń nastroju z bardziej zaawansowanymi stadiami choroby według skali Hoehn-Yahra oraz z wyższą punktacją w części III skali MDS-UPDRS i fluktuacjami ruchowymi [193, 194].

Istnieją dowody, że niektóre leki, takie jak inhibitory pompy protonowej czy metformina, mogą wywoływać zmiany w składzie mikrobioty jelitowej, przyczyniając się do wystąpienia dysbiozy, która z kolei może mieć wpływ na rozwój procesu neurozwyrodnieniowego, a także na efekty stosowanego leczenia przeciwparkinsonowskiego [195, 196]. Liczne badania udowodniły większe ryzyko rozwoju choroby Parkinsona wśród osób przewlekle leczonych inhibitorami pompy protonowej [197, 198, 199]. Wpływ stosowania metforminy na rozwój

procesu neurozwyrodnieniowego nie jest jednak jednoznaczny. Wyniki uzyskane z badania populacji liczącej ponad cztery tysiące starszych pacjentów chorujących na cukrzycę typu 2 wykazały zależność między długotrwałym stosowaniem metforminy a rozwojem PD. Dodatkowo, w badaniu tym stwierdzono, że im dłuższy był czas stosowania metforminy, tym większe było ryzyko wystąpienia PD [200]. Z drugiej strony, autorzy innej pracy udokumentowali częstszą zachorowalność na chorobę Parkinsona wśród osób chorujących na cukrzycę typu 2, jednak nie uwzględnili informacji na temat przyjmowanego leczenia przeciwcukrzycowego [201]. Trudno więc jednoznacznie określić czy większe ryzyko rozwoju PD wiązało się z wcześniejszym zachorowaniem na cukrzycę, ze stosowanym leczeniem przeciwcukrzycowym czy innym czynnikiem. Co więcej, metaanalizy prospektywnych badań kohortowych wskazują na dość niskie ryzyko rozwoju PD u pacjentów z cukrzycą [202]. Prowadzone w ostatnich latach badania nad metforminą zaowocowały nowymi, interesującymi wnioskami, zwracającymi uwagę na potencjalny neuroprotektoryjny efekt jej działania na neurony dopaminergiczne i zmniejszenie ryzyka zachorowania na chorobę Parkinsona [203, 204, 205]. Część badaczy wskazuje jednak na prawdopodobne neuroprotektoryjne działanie metforminy głównie w fazie prodromalnej PD [206], inni badacze wykazują różne ryzyko rozwoju PD w zależności od stosowanej dawki metforminy [207] bądź podkreślają konieczność dalszych badań w tym zakresie w związku z nie do końca wyjaśnionym mechanizmem działania metforminy w rozwoju procesu neurozwyrodnieniowego [208]. Z uwagi na wskazywany w literaturze wpływ wymienionych powyżej leków na skład mikrobioty jelitowej, uznano za istotne dokładne przeanalizowanie badanej grupy pacjentów pod kątem chorób współistniejących oraz stosowanego leczenia. W analizowanej 73-osobowej grupie metforminę stosowało 6,9% pacjentów, z kolei inhibitory pompy protonowej przyjmowało 5,5% osób. W związku z tak niewielkimi odsetkami trudno stwierdzić wpływ tych leków na mikrobiotę jelitową w badanej populacji.

W omawianej grupie częste stosowanie antybiotykoterapii w dzieciństwie zadeklarowało 16,4% pacjentów, co również jest czynnikiem istotnym z punktu widzenia wpływu na kształtowanie mikrobioty jelitowej i jej dalszego udziału w rozwoju procesu neurozwyrodnieniowego [41]. W analizowanej grupie zwraca też uwagę duży odsetek osób palących papierosy w przeszłości lub obecnie (łącznie 46,6%) oraz osób pijących regularnie kawę (ponad połowa badanych), co w kontekście uznania palenia papierosów i spożywania kofeiny za czynniki zmniejszające ryzyko rozwoju choroby Parkinsona, może zaskakiwać [128, 209, 210].

Liczne przeprowadzone dotąd badania dowodzą, że regularne spożywanie kofeiny może nie tylko zmniejszać ryzyko wystąpienia PD, ale również wiązać się z późniejszym początkiem choroby [211], łagodniejszym nasileniem objawów ruchowych [212] czy wolniejszą progresją objawów [213]. Część badaczy wskazuje dodatkowo na różnice między płciami, wykazując silniejszy efekt protekcyjny spożywania kofeiny [214] czy palenia papierosów [210] wśród mężczyzn niż kobiet. Nie wszystkie jednak badania potwierdzają istnienie tych różnic [215]. W analizowanej populacji nie można wykluczyć obecności także innych uwarunkowań przyczyniających się do rozwoju procesu neurozwyrodnieniowego. Duży odsetek chorych (43,8%) potwierdził również okazjonalne spożywanie alkoholu (3-4 razy w miesiącu, około 10 g alkoholu etylowego, ilości odpowiadającej jednej standardowej porcji alkoholu). Wpływ spożywania alkoholu na rozwój procesu neurozwyrodnieniowego nie jest całkowicie wyjaśniony. Większość dostępnych danych literaturowych wskazuje na brak istotnego związku niewielkich ilości spożywanego alkoholu z rozwojem PD [216, 217]. Istnieją jednak dowody potwierdzające większe ryzyko rozwoju choroby Parkinsona u osób nadużywających alkoholu [218], a niektóre prace wykazują zależność między rodzajem spożywanego alkoholu a ryzykiem rozwoju PD w kolejnych latach życia [219].

5.2 Kliniczna charakterystyka populacji ze współistniejącym SIBO i porównanie z populacją bez współistniejącego SIBO

SIBO charakteryzuje się nadmiernym rozrostem bakterii w obrębie jelita cienkiego oraz związanymi z tym dolegliwościami ze strony przewodu pokarmowego. Hodowla aspiratu jelita cienkiego pobranego endoskopowo z dwunastnicy z następczą oceną liczebności wyhodowanych bakterii często jest uznawana za „złoty standard” w diagnostyce SIBO [152]. Ograniczenia tej metody obejmują m.in. trudności w zaaspirowaniu wystarczającej próbki, ryzyko zanieczyszczenia krzyżowego próbki z żołądka lub jamy ustnej i gardła, ponadto konieczne jest zastosowanie starannej techniki mikrobiologicznej celem wyhodowania i oceny szczepów bakterii.

Co więcej, jest to metoda inwazyjna, czasochłonna i związana z dodatkowymi kosztami, w związku z czym rzadko jest wybierana w praktyce klinicznej do diagnostyki SIBO [152, 220].

Z kolei testy oddechowe ze względu na powszechną dostępność, łatwość i bezpieczeństwo wykonania oraz niskie koszty są metodą pierwszego wyboru w diagnostyce SIBO. Metoda testów oddechowych opiera się na produkcji wodoru lub metanu w wyniku metabolizowania substratu węglowodanowego przez mikrobiotę bakteryjną i następnie pomiarze stężenia wytworzonego gazu w wydychanym powietrzu. Do najczęściej wybieranych substratów węglowodanowych należą laktuloza i glukoza, rzadziej fruktoza lub laktoza [221]. Wodorowy test oddechowy z wykorzystaniem laktulozy jest aktualnie najczęściej stosowaną metodą diagnostyczną SIBO, co potwierdzają też wyniki publikowanych badań. Dodatkowym atutem jest fakt, że laktuloza może być bezpiecznie stosowana u pacjentów z cukrzycą. Test ten pozwala jednak na jedynie przybliżoną ocenę rozrostu bakteryjnego w jelicie, ponieważ na jego wynik wpływ mają m.in. bytujące w jelicie bakterie przekształcające wodór w siarkowodór oraz mikroorganizmy przekształcające wodór w metan [152, 221].

W piśmiennictwie nie ma jednoznacznych danych dotyczących częstości występowania SIBO w populacji ogólnej. Wskazywane są jednak pewne czynniki wiążące się ze zwiększonym ryzykiem SIBO, do których należą m.in. zaburzenia anatomiczne przewodu pokarmowego, szczególnie sprzyjające zastojowi treści pokarmowej lub ekspozycji na zawartość okrężnicy (np. po resekcji kątnicy) [222], zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego [223, 224], schorzenia jelita cienkiego, w tym nieswoiste zapalenia jelit [225, 226], hipochlorhydria spowodowana np. stosowaniem inhibitorów pompy protonowej [227], stany niedoboru odporności, w tym hipogammaglobulinemia, zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (ang. *human immunodeficiency virus*, HIV) [228], schorzenia trzustki lub wątroby, w tym przewlekłe zapalenie trzustki [229] czy marskość wątroby [230] bądź jednoczesna obecność kilku czynników. W piśmiennictwie udokumentowano również związek SIBO z wieloma schorzeniami, w tym chorobami układu nerwowego, takimi jak choroba Parkinsona [231, 232, 233, 234], choroba Alzheimera [235] czy stwardnienie rozsiane [236]. Badacze wykazali, że SIBO może występować z dużą częstością u chorych z PD, obejmując nawet połowę tej populacji [168, 231, 232, 233, 234]. Warto jednak zwrócić uwagę, że podawana przez różnych autorów częstość występowania SIBO wśród chorych z PD waha się w dość szerokim zakresie, co wynikać może z odmienności demograficznej i klinicznej badanych grup, a także zastosowanej metody diagnostycznej [237].

Na podstawie wyników testów oddechowych u pacjentów z PD SIBO rozpoznawano u 25,3% [232], 30,2% [234] czy 54,2% [231]. W analizowanej przez mnie 73-osobowej grupie SIBO rozpoznano u 43,8% pacjentów z chorobą Parkinsona, co wpisuje się w zakres wyników prezentowanych w literaturze.

Porównując populacje chorych z PD ze współistniejącym SIBO i bez SIBO (liczebność grup wynosiła odpowiednio 32 i 41 osób), wykazano istotną różnicę w zakresie masy ciała pacjentów. Wskaźnik BMI pacjentów ze współistniejącym SIBO był wyższy średnio o 3,33 w porównaniu z chorymi bez SIBO, zaś średnia masa ciała pacjentów ze współistniejącym SIBO była niemal o 10 kg większa niż u osób bez współistniejącego SIBO. Co więcej, wśród chorych ze współistniejącym SIBO stwierdzano nadwagę lub otyłość I stopnia, w przeciwieństwie do grupy bez SIBO, w której u żadnego pacjenta wartość BMI nie przekraczała wyniku przyjętego dla wagi prawidłowej. Dostępne dane dotyczące związku SIBO z BMI w populacji ogólnej nie są jednoznaczne. Wykazywano zarówno istnienie związku SIBO z otyłością ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$) [238, 239], jak i odwrotną zależność między SIBO a wzrostem BMI [240]. W piśmiennictwie istnieje natomiast szereg dowodów potwierdzających tendencję do niższych wartości BMI u osób z chorobą Parkinsona w porównaniu z osobami zdrowymi [93, 241, 242, 243], a także związek niższych wartości BMI z bardziej zaawansowanymi postaciami PD [244] czy fluktuacje masy ciała wynikające ze stosowanego leczenia choroby Parkinsona [245, 246]. Mniej liczne prace badające związek między występowaniem SIBO a masą ciała u chorych z PD nie potwierdzają istnienia takiej zależności [168, 231, 232]. Interesujący wynik badania uzyskali DiBaise i wsp., którzy wykazali brak zależności między występowaniem SIBO a spadkiem masy ciała u chorych z PD [247]. Z kolei zespół badaczy Fasano i wsp. wykazał brak związku między wartością BMI a występowaniem SIBO i infekcji *Helicobacter pylori* w przebiegu choroby Parkinsona [168]. Wynik uzyskany w niniejszej pracy, świadczący o związku wyższych wartości BMI z częstszym występowaniem SIBO u osób z PD, może więc poniekąd zaskakiwać, szczególnie w kontekście występujących w przebiegu choroby Parkinsona licznych zaburzeń predysponujących do niedożywienia i spadku masy ciała, w tym zaburzeń połykania, opóźnionego opróżniania żołądka, zaburzeń motoryki jelit, skutków stosowanego leczenia, zaburzeń poznawczych, zwiększonego wydatku energetycznego w związku z ruchami mimowolnymi i wielu innych czynników [91, 189]. Z drugiej jednak strony, wydaje się, że w pewnym stopniu może dopełniać

wyniki uzyskane przez DiBaise i wsp. oraz Fasano i wsp., co wymagałoby przeprowadzenia dalszych badań w tym zakresie.

Kolejna istotna różnica między grupami ze współistniejącym SIBO i bez SIBO dotyczy czasu trwania choroby Parkinsona. U pacjentów z SIBO czas ten wynosił średnio 7,5 roku i był krótszy o około 2,5 roku niż u chorych bez SIBO. Obserwacja ta może być pewnym dopełnieniem poprzedniego wniosku o wyższej wartości BMI u pacjentów ze współistniejącym SIBO. W związku z krótszym czasem trwania choroby Parkinsona zaburzenia funkcji przewodu pokarmowego prawdopodobnie nie są jeszcze bardzo zaawansowane, również inne czynniki wpływające na spadek masy ciała mogą być u tych osób słabiej wyrażone. Wyraźny spadek masy ciała obserwowany jest najczęściej u pacjentów dłużej chorujących, prezentujących bardziej zaawansowane stadia choroby Parkinsona, z bardziej nasilonymi zaburzeniami przewodu pokarmowego (zaburzeniami połykania, gastroparęzą, zaburzeniami motoryki jelit), hiposmią, upośledzeniem funkcji poznawczych, zaburzeniami depresyjnymi, a także na skutek zwiększonego wydatku energetycznego związanego ze sztywnością lub ruchami mimowolnymi, bólu czy na skutek stosowanego leczenia [189, 248]. Dostępna literatura dysponuje jednak niespójnymi danymi na temat związku między czasem trwania choroby Parkinsona a występowaniem SIBO. Podobnej obserwacji jak w niniejszej pracy dokonał Tan i wsp., którzy w ponad stuosobowej grupie chorych z PD stwierdzili częstsze występowanie SIBO u osób z krótszym czasem trwania choroby Parkinsona [232]. Z drugiej strony, w kilku innych badaniach takiego związku nie wykazano [233, 234, 249]. Zagadnienie to wymaga więc przeprowadzenia obserwacji na liczniejszych grupach chorych, co w przypadku potwierdzenia istnienia takiej zależności pomogłoby również ustalić potencjalne czynniki ryzyka wystąpienia SIBO wśród tych pacjentów.

W niniejszym badaniu stwierdzono różnicę w zakresie stopnia zaawansowania choroby Parkinsona między grupą ze współistniejącym SIBO i grupą bez SIBO. Istotność statystyczną wykazano dla wyniku w skali Hoehn-Yahra i był on niższy w populacji ze współistniejącym SIBO. Dla wyniku w skali MDS-UPDRS wykazano natomiast trend do niższych wartości w grupie ze współistniejącym SIBO ($p = 0,053$). W części III skali MDS-UPDRS pacjenci ze współistniejącym SIBO osiągnęli nieco niższe wartości, jednak nie były to różnice istotne statystycznie ($p = 0,1$). Uzyskane wyniki są spójne z poprzednimi obserwacjami dotyczącymi krótszego czasu trwania choroby wśród pacjentów ze współistniejącym SIBO w analizowanej populacji, co wiąże się z ich lepszą sprawnością i mniejszym stopniem zaawansowania choroby

Parkinsona. W piśmiennictwie obserwacje dotyczące związku stopnia zaawansowania choroby Parkinsona z występowaniem SIBO nie są jednoznaczne. Tan i wsp. udokumentowali związek między występowaniem SIBO a bardziej nasilonymi objawami ruchowymi wyrażonymi w punktacji skali MDS-UPDRS [232], podobnych obserwacji dokonał też zespół badaczy analizujący chińską populację chorych z PD, wskazując na związek między SIBO a fluktuacjami ruchowymi [234]. Z kolei Gabrielli i wsp. wykazali istotną zależność między występowaniem SIBO a wyższą punktacją zarówno w skali MDS-UPDRS, w tym części III MDS-UPDRS, jak i w skali Hoehn-Yahra [231]. Z drugiej strony, Hasuike i wsp. nie stwierdzili istotnej różnicy w zakresie stopnia zaawansowania choroby Parkinsona u pacjentów ze współistniejącym SIBO w porównaniu z grupą bez SIBO [249]. W kontekście nielicznych prac porównujących populacje chorych z PD ze współistniejącym SIBO i bez SIBO, w tym pod względem zaawansowania choroby Parkinsona, wskazane są dalsze badania w tym zakresie, prowadzone na liczniejszych grupach.

W analizowanej populacji ze współistniejącym SIBO u żadnego z pacjentów nie stosowano metod leczenia zaawansowanej choroby Parkinsona, takich jak dojelitowe wlewy lewodopy/karbidopy, podskórne infuzje apomorfiny czy implantacja wewnątrzczaszkowych elektrod (DBS). Odsetek pacjentów stosujących terapię lewodopą był istotnie wyższy wśród osób ze współistniejącym SIBO i wynosił 96,9% w porównaniu z 70,7% chorych bez SIBO. Wynika to prawdopodobnie z braku konieczności włączania metod leczenia wspomaganych urządzeniami w związku z niższym stopniem zaawansowania choroby Parkinsona w grupie ze współistniejącym SIBO.

Dane literaturowe potwierdzają, że niektóre schorzenia, takie jak cukrzyca typu 2, mogą predysponować do wystąpienia SIBO [250, 251]. Wobec niewielkiej liczebności grup ze współistniejącym SIBO i bez SIBO (odpowiednio 32 i 41 osób), a także małego odsetka osób chorujących na cukrzycę w całej analizowanej grupie (9,6% z 73-osobowej grupy) nie można jednoznacznie wykazać tego związku w moim badaniu. Kolejnym udowodnionym czynnikiem ryzyka rozwoju SIBO jest przewlekłe stosowanie inhibitorów pompy protonowej [195, 227, 252]. Wobec niewielkiego odsetka pacjentów przyjmujących inhibitory pompy protonowej w badanej przeze mnie grupie nie potwierdzono związku między tym czynnikiem a występowaniem SIBO.

Najczęstszymi objawami SIBO są dolegliwości bólowe lub dyskomfort w jamie brzusznej, wzdęcie, nadmierna ilość oddawanych gazów oraz biegunka [152]. Rzadziej opisywane są również

nudności lub zaparcie [253, 254]. Analizowani pacjenci ze współistniejącym SIBO prezentowali wyższy stopień nasilenia objawów ze strony przewodu pokarmowego, wyrażony sumarycznym wynikiem uzyskanym w skali GSRS, w porównaniu z osobami bez SIBO. Dodatkowo, w grupie ze współwystępującym SIBO zaobserwowano istotnie większe nasilenie dolegliwości bólowych brzucha, niestrawności, zaparcia oraz refluksu żołądkowo-przełykowego ocenionych według poszczególnych podskal GSRS. Spośród dolegliwości żołądkowo-jelitowych wymienionych w kwestionariuszu (Załącznik 1) istotną statystycznie różnicę w częstości występowania stwierdzono jedynie dla zaparcia. Objaw ten został wskazany przez 100% pacjentów ze współistniejącym SIBO w porównaniu z 68,3% w grupie chorych bez SIBO. Jest to dość zaskakująca obserwacja, jako że według danych z literatury zaparcie nie jest najczęstszą dolegliwością związaną z SIBO i swoją częstością ustępuje przede wszystkim dolegliwościom bólowym brzucha, wzdęciu i biegunce [152, 253]. Co więcej, w Bristolskiej Skali Uformowania Stolca 90,6% pacjentów ze współistniejącym SIBO wskazało typ 1 lub 2, dopełniając tym samym obserwację dotyczącą wysokiej częstości występowania zaparcia w tej grupie.

W ostatnich latach zwraca się uwagę nie tylko na dysbiozę w zakresie szczepów bakteryjnych bytujących w jelicie cienkim, lecz także na zaburzenia równowagi ilościowej i jakościowej w obrębie innych drobnoustrojów. Wyróżnia się więc dodatkowo zespół rozrostu grzybiczego jelita cienkiego (ang. *small intestinal fungal overgrowth*, SIFO) charakteryzujący się obecnością nadmiernej liczby grzybów w tym odcinku przewodu pokarmowego czy zespół rozrostu metanogenów w jelicie cienkim, (ang. *intestinal methanogen overgrowth*, IMO) wynikający z nadmiernej liczby archeonów wytwarzających metan [152, 255]. Główne objawy SIFO stanowi dość podobna konstelacja dolegliwości żołądkowo-jelitowych jak w przebiegu SIBO, na którą składają się częste odbijanie, nadmierne oddawanie gazów, wzdęcie, biegunka, niestrawność, nudności [255, 256]. Z kolei IMO wiąże się przede wszystkim z zaparciem, wynikającym z nagromadzenia metanu w jelicie, a także z bólem lub dyskomfortem w jamie brzusznej oraz wzdęciem [257, 258]. Metan produkowany jest przez archeony, prokariotyczne organizmy, które reprezentują jedną z trzech domen w trójdomenowym systemie życia, obok bakterii i eukariontów [259]. Wśród archeonów wyizolowanych dotąd z ludzkiego jelita dominują *Methanosphaera stadtmanae* oraz *Methanobrevibacter smithii* [260], choć prowadzone są dalsze badania poszukujące związku kolejnych gatunków z ludzką mikrobiotą jelitową [261]. Wykazano, że metan działając przez szlak cholinergiczny, pobudza aktywność komórek ENS jelita cienkiego,

co prowadzi do zaburzenia motoryki jelita, spowolnienia pasażu jelitowego i zaparcia [262]. Jedyną aktualnie dostępną metodą diagnostyczną umożliwiającą rozpoznanie IMO jest metanowy test oddechowy [263]. Polega on na pomiarze stężenia metanu w wydychanym powietrzu, przy czym stężenie większe lub równe 10 ppm zmierzone w dowolnym momencie badania uznaje się za wynik pozytywny dla IMO [156, 264]. Co więcej, dowiedziono, że stężenie metanu w wydychanym powietrzu koreluje ze stopniem nasilenia zaparcia [265]. Czulość wodorowego testu oddechowego u chorych z IMO może być zmniejszona w związku z wykorzystywaniem wodoru przez archeony do produkcji metanu [152]. Z drugiej strony, w porównaniu z innymi substratami węglowodanowymi laktuloza dociera do bardziej dystalnych części przewodu pokarmowego, a rozrost archeonów może dotyczyć zarówno jelita cienkiego, jak i grubego, w związku z czym wodorowy test oddechowy z laktulozą może mieć pewną wartość w diagnostyce IMO, choć nie jest badaniem dedykowanym [152, 266]. W 2021 roku Madigan i wsp. opublikowali wyniki retrospektywnego badania, w którym wykazano, że w grupie 1461 zbadanych osób u 33% rozpoznano SIBO, przy czym wśród pacjentów z rozpoznaniem SIBO: u 50% stwierdzono produkcję przez mikrobiotę jelitową jedynie wodoru, u 39% produkcję jedynie metanu, a u 11% produkcję zarówno wodoru, jak i metanu [267]. Dodatkowo, w badaniu tym udowodniono odmienną konstelację objawów żołądkowo-jelitowych z dominującym zaparciem, charakterystyczną dla nadmiernej produkcji metanu.

Mając na uwadze fakt, że choroba Parkinsona jest schorzeniem o wieloczynnikowej patogenezie, nadto zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego skutkujące uporczywym zaparciem są częstym problemem wśród chorych z PD, a dodatkowo współistnieją inne zaburzenia autonomiczne predysponujące do wystąpienia dysbiozy jelitowej, można spodziewać się, że prawdopodobieństwo występowania IMO w tej grupie pacjentów może być dość wysokie. Sharma i wsp. wykazali istotnie większą częstość występowania IMO wśród chorych z PD (52,6%) w porównaniu z osobami w populacji ogólnej prezentującymi niespecyficzne zaburzenia żołądkowo-jelitowe (14,6%) [268]. Dodatkowo, autorzy wykazali korelację między występowaniem IMO a zaparciem u chorych z PD [268]. Badaniu temu można jednak zarzucić małą liczebność grupy chorych z PD (n=19) w porównaniu z grupą reprezentującą populację ogólną (n=158). Prace dotyczące epidemiologii IMO w przebiegu PD nie są liczne, a dodatkowo w związku z używaniem przez niektórych autorów nazwy „metan-SIBO” zamiast

„IMO” i stosowaniem różnych rodzajów testów oddechowych celem diagnostyki trudno jest sformułować jednoznaczne wnioski.

Wśród innych ocenianych parametrów nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między pacjentami z PD ze współistniejącym SIBO i bez SIBO. Badana populacja chorych ze współistniejącym SIBO nie różniła się znacząco pod względem oceny według skali HADS-M od populacji bez SIBO. Ponad połowa badanych osiągała wyniki świadczące o występowaniu zaburzeń lub stanów granicznych w zakresie lęku i depresji. Wyniki uzyskiwane w zakresie rozdrażnienia i agresji plasowały się najczęściej w granicach normy. Nie stwierdzono też istotnych różnic dla rozkładu wieku, płci, stosowanych używek oraz antybiotykoterapii w dzieciństwie w obu grupach.

5.3 Porównanie grupy pacjentów leczonych rifaksyminą i grupy pacjentów otrzymujących placebo – wizyta pierwsza

Spośród 32-osobowej grupy chorych ze współistniejącym SIBO siedemnaście osób stanowiło grupę badaną, która otrzymywała rifaksyminę, natomiast piętnaścioro pacjentów stanowiło grupę kontrolną, która przyjmowała placebo. Porównując parametry antropometryczne, dane dotyczące dotychczasowego leczenia przeciwparkinsonowskiego, schorzeń współistniejących, stosowanych używek, a także wyniki uzyskane w skalach MDS-UPDRS, w tym części III MDS-UPDRS, HADS-M, GSRS oraz w kwestionariuszu dotyczącym dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego nie wykazano istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) między grupą stosującą rifaksyminę a grupą otrzymującą placebo. W związku z powyższym, analizowana przeze mnie populacja pacjentów z PD i współistniejącym SIBO wydaje się być klinicznie dość jednolita.

Porównano także parametry laboratoryjne między grupami w zakresie stężenia kalprotektyny w kale, cytokin prozapalnych i przeciwzapalnych w surowicy krwi oraz wybranych parametrów z badania krwi żyłnej.

Kalprotektyna oznaczana w kale jest czułym i swoistym markerem zapalenia jelit, umożliwiającym nieinwazyjną ocenę u pacjentów z przewlekłymi objawami ze strony przewodu pokarmowego [131]. Stężenie kalprotektyny poniżej 50 µg/g wiąże się z wysoką negatywną wartością predykcyjną dla organicznych chorób jelit, wliczając w to nieswoiste zapalenia jelit [269, 270]. Stężenie nieznacznie przekraczające 50 µg/g odpowiada natomiast dość niskiej pozytywnej wartości predykcyjnej. W związku z tym zaleca się, aby do diagnostyki endoskopowej kierować pacjentów, u których poziom kalprotektyny w kale jest wyższy i mieści się w zakresie od 100 do 250 µg/g, co pozwala zwiększyć pozytywną wartość predykcyjną przy niewielkiej redukcji negatywnej wartości predykcyjnej [269, 271]. Zgodnie z aktualnymi rekomendacjami ECCO-ESGAR dla wartości stężenia 150 µg/g można uzyskać dobrą dokładność diagnostyczną [272, 273]. Mając na uwadze powyżej omówione wartości i przyjmując je jako punkt odniesienia, w niniejszym badaniu u pacjentów z PD i współistniejącym SIBO stwierdzono, że mediana stężenia kalprotektyny w kale podczas pierwszej wizyty mieściła się w zakresie wartości prawidłowych (<50 µg/g). Podwyższoną wartość stężenia kalprotektyny (≥50 µg/g) odnotowano u 34,4% pacjentów, przy czym nie wykazano istotnej statystycznie różnicy podczas pierwszej wizyty między grupą przyjmującą rifaksyminę a grupą stosującą placebo. Dość wysoki odsetek wyników nieprawidłowych jest spójny z danymi literaturowymi, wskazującymi na częstsze występowanie podwyższonej wartości kalprotektyny w kale u chorych z PD w porównaniu z populacją ogólną [132, 133, 274, 275], również gdy przyjmowano wyższy punkt odcięcia na poziomie 100 µg/g i 150 µg/g [276]. W moim badaniu u 18,8% pacjentów stężenie kalprotektyny w kale przekroczyło próg 100 µg/g, z kolei próg 150 µg/g został przekroczony u 9,4% pacjentów podczas pierwszej wizyty.

W zakresie pomiaru stężenia cytokin (IL-1β, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8 (CXCL8), IL-10, IL-12p70, IL-17A, IP-10 (CXCL10), IFN-γ, MCP-1 (CCL2), TGF-β1, TNF-α,) w surowicy krwi nie stwierdzono istotnych różnic między grupą, która przyjmowała rifaksyminę a grupą stosującą placebo podczas pierwszej wizyty. Dane z piśmiennictwa wskazują, że u pacjentów z PD w porównaniu z populacją ogólną obserwuje się podwyższone wartości stężenia IL-1β, IL-2, IL-6, IL-10, TNF-α w surowicy krwi, co dowodzi istotnej roli stanu zapalnego w rozwoju schorzenia [277, 278, 279]. Ciekawych wniosków dostarczyło badanie Kim i wsp., w którym wykazano dodatnią korelację stężenia IL-10 z nasileniem objawów autonomicznych, zwłaszcza żołądkowo-jelitowych, u chorych z PD w porównaniu z populacją ogólną [280]. IL-10 jest jednak

cytokiną przeciwzapalną, co sugeruje, że wzrost jej stężenia może być reakcją ochronną przeciwko nieprawidłowej agregacji α -synukleiny w jelicie [281]. W moim badaniu oznaczenia stężeń cytokin w surowicy krwi wykonywane były jedynie wśród pacjentów ze współistniejącym SIBO, nie jest więc możliwe porównanie z grupą bez SIBO.

Spośród wybranych parametrów laboratoryjnych z badania krwi żyłnej podczas pierwszej wizyty wykazano istotną statystycznie różnicę jedynie dla stężenia glukozy na czczo, przy czym wskaźnik był wyższy w grupie pacjentów, którzy przyjmowali następnie rifaksyminę. Wśród chorych otrzymujących rifaksyminę trzy osoby chorowały na cukrzycę, a wśród chorych otrzymujących placebo były to dwie osoby. Wydaje się więc, że współwystępowanie cukrzycy nie jest czynnikiem istotnie wpływającym na uzyskane wyniki, a dodatkowo nie można wykluczyć incydentalnego charakteru tej obserwacji, związanego z przygodnym oznaczeniem glikemii u pacjentów w godzinach porannych.

5.4 Porównanie grupy pacjentów leczonych rifaksyminą i grupy pacjentów otrzymujących placebo – wizyta druga

Spośród 32-osobowej grupy pacjentów z PD i współistniejącym SIBO włączonych do badania podczas pierwszej wizyty, na drugą wizytę, która odbywała się po upływie 4-5 tygodni od zakończenia 7-dniowego przyjmowania rifaksyminy lub placebo, zgłosiło się 26 osób, czyli 81,3% grupy. Nikt z uczestników badania nie zgłosił działań niepożądanych rifaksyminy ani placebo.

Podstawowym zamierzeniem w leczeniu SIBO jest redukcja nadmiernego rozrostu mikroorganizmów bytujących w jelicie cienkim celem złagodzenia objawów ze strony przewodu pokarmowego. Kolejnymi celami terapeutycznymi są utrzymanie remisji dolegliwości, zapobieganie ich nawrotom oraz wyrównywanie wszelkich niedoborów żywieniowych i witaminowych [282]. Według Konsensusu Północnoamerykańskiego z 2020 roku podstawą leczenia SIBO jest antybiotykoterapia doustna, której rolą nie jest całkowita eradykacja mikrobioty jelitowej, lecz jej modyfikacja w stopniu pozwalającym na zmniejszenie nasilenia dolegliwości

żołądkowo-jelitowych [152]. Oceniano dotąd skuteczność leczenia SIBO licznymi antybiotykami, a także ich różnymi kombinacjami, w tym między innymi za pomocą ciprofloksacyny [283, 284], ciprofloksacyny w porównaniu z metronidazolem [285], norfloksacyny [286], norfloksacyny w porównaniu z amoksycyliną z kwasem klawulanowym [287], trimetoprimu z sulfametoksazolem w połączeniu z metronidazolem [288]. Podejmowano także próby leczenia SIBO za pomocą tetracyklin, doksycykliny czy fluorochinolonów [289, 290]. Większość z tych badań prowadzona była jednak na nielicznych i niejednorodnych grupach pacjentów, przy wykorzystaniu różnych metod diagnostycznych, nadto w niektórych badaniach brakowało ponownej oceny klinicznej pacjentów po zakończeniu antybiotykoterapii. Istotnym problemem związanym z empirycznym stosowaniem różnych antybiotyków i często koniecznością kilkukrotnego powtarzania antybiotykoterapii w związku z nawrotami SIBO jest ryzyko wystąpienia oporności na antybiotyki, biegunki, w tym zakażenia *Clostridioides*, a także pogłębienie dysbiozy jelitowej [254].

Rifaksymina, półsyntetyczna pochodna rifamycyny, jest antybiotykiem coraz częściej stosowanym w leczeniu SIBO w ostatnich latach [291, 292]. Charakteryzuje się ona dobrym profilem bezpieczeństwa, szerokim spektrum działania przeciwbakteryjnego zarówno przeciwko Gram-dodatnim, jak i Gram-ujemnym bakteriom tlenowym oraz beztlenowym. Ponadto nie wchłania się z przewodu pokarmowego, dzięki czemu nie wykazuje działania ogólnoustrojowego, dobrze rozpuszcza się w żółci, a dodatkowo wykazuje niewielkie działania niepożądane [282, 292]. Co więcej, rifaksymina zaliczana jest do eubiotyków [293, 294]. Eubiotyki to nowo wydzielona grupa substancji o działaniu przeciwdrobnoustrojowym, które w przeciwieństwie do wchłanianych z przewodu pokarmowego antybiotyków globalnie zmniejszających liczebność bakterii, modulują skład mikrobioty w taki sposób, by był on korzystny dla organizmu gospodarza [295]. Wykazano, że rifaksymina działa ochronnie na mikrobiotę jelitową człowieka, przyczyniając się do zwiększenia liczebności szczepów *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*, a ponadto pozytywnie wpływa na funkcję bariery jelitowej i łagodzi stan zapalny w jelicie [294]. Ważną zaletą rifaksyminy jest także fakt, że nie wywołuje oporności bakterii, dzięki czemu, przy zachowaniu niezbędnego, czterotygodniowego odstępu, może być ponownie bezpiecznie zastosowana w razie nawrotu SIBO [296, 297]. Dodatkowo, wykazano wysoką skuteczność rifaksyminy w leczeniu SIBO – w metaanalizie z 2017 roku skuteczność eradykacji wynosiła 70,8% [292], w kolei w metaanalizie z 2021 roku odsetek skutecznych eradykacji wyniósł 59% [291]. Jednocześnie należy mieć na uwadze dość wysoki odsetek nawrotów SIBO po zakończonym

leczeniu rifaksyminą. Lauritano i wsp. udokumentowali odsetek nawrotów SIBO wynoszący 12,6%, 27,5% oraz 43,7% po upływie odpowiednio trzech, sześciu i dziewięciu miesięcy od zakończenia terapii [298]. Wymienione cechy rifaksyminy, korzyści wynikające z jej stosowania, a także fakt, że jest najlepiej zbadanym i najczęściej stosowanym antybiotykiem w leczeniu SIBO uzasadniają wybór tego antybiotyku w moim badaniu.

W przeprowadzonych dotąd badaniach, w leczeniu SIBO stosowano różne dawki rifaksyminy, od 600 mg do 1600 mg dziennie, ponadto czas trwania terapii wahał się od 5 do 28 dni [152, 292]. Wykazano, że wyższe dawki, 1200 mg lub 1600 mg dziennie, wiązały się z wyższym odsetkiem eradykacji SIBO, przy czym nie obserwowano wyraźnego wzrostu częstości występowania działań niepożądanych [291, 299, 300]. W niniejszym badaniu wykorzystano dostępny w Polsce preparat rifaksyminy, Xifaxan®, w formie tabletek zawierających po 200 mg substancji czynnej, a jego dawkowanie ustalono według wytycznych ujętych w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla bakteryjnych zakażeń jelitowych oraz zgodnie z maksymalną zarejestrowaną w Polsce dawką dobową, czyli 400 mg co 8 godzin przez 7 dni.

W niniejszym badaniu, podczas drugiej wizyty u wszystkich osób ponownie wykonano wodorowy test oddechowy z laktulozą w celu oceny występowania SIBO po zakończeniu stosowania rifaksyminy lub placebo. W grupie pacjentów, którzy przyjmowali rifaksyminę SIBO stwierdzono ponownie u 35,7% (pięcioro pacjentów), co oznacza, że odsetek eradykacji wyniósł 64,3%. Z kolei w grupie, która przyjmowała placebo rozpoznanie SIBO utrzymano u wszystkich pacjentów. Różnica w występowaniu SIBO była statystycznie istotna ($p = 0,001$). Dostępne w literaturze prace dotyczące oceny eradykacji SIBO za pomocą rifaksyminy u pacjentów z PD nie są liczne. Badacze Fasano i wsp., którzy zastosowali rifaksyminę u pacjentów z PD i współistniejącym SIBO według identycznego schematu jak w niniejszym badaniu (400 mg rifaksyminy trzy razy dziennie przez siedem dni), w ponownej ocenie po miesiącu od zakończenia terapii stwierdzili, że odsetek eradykacji SIBO wyniósł 77,8%, przy czym po sześciu miesiącach od zakończenia terapii u niemal połowy z tych pacjentów ponownie rozpoznano SIBO [168]. Badaniem objęto jednak małą grupę, liczącą 33 osoby z PD, spośród których SIBO rozpoznano pierwotnie u 18 osób. Co istotne, nie było to badanie randomizowane z kontrolą placebo. Vizcarra i wsp. również oceniali skuteczność terapii rifaksyminą u pacjentów z PD i współistniejącym SIBO (według schematu 550 mg rifaksyminy trzy razy dziennie przez siedem dni), jednak z uwagi na bardzo małą liczebność grupy (20 osób z rozpoznaniem PD, spośród

których u 6 stwierdzono SIBO, zaś leczenie rifaksyminą prowadzono zaledwie u 2 osób) nie można wyciągnąć wiarygodnych wniosków [301]. Wyniki badania własnego mogą zatem wnieść wartość w omawianym zakresie, choć konieczne byłoby przeprowadzenie dalszych analiz.

Podczas drugiej wizyty w grupie stosującej rifaksyminę wykazano istotne statystycznie ($p < 0,05$) mniejsze nasilenie zaburzeń lękowych wyrażonych punktacją w podskali lęku HADS-M w porównaniu z grupą przyjmującą placebo. Stwierdzono również trend do niższej wartości sumarycznej punktacji w skali HADS-M w tej grupie chorych ($p = 0,058$). W badaniu przeprowadzonym przez Chojnackiego i wsp., którego celem była ocena stanu psychicznego oraz dolegliwości żołądkowo-jelitowych u pacjentów z SIBO (nie byli to jednak pacjenci z chorobą Parkinsona), wykazano, że u wszystkich osób z rozpoznaniem SIBO, zarówno w wydzielonej przez autorów postaci z dominującą biegunką, jak i postaci z dominującym zaparciem, występowały zaburzenia lękowe lub depresyjne, których nasilenie znacząco zmalało po zastosowaniu terapii rifaksyminą [302]. W piśmiennictwie brakuje jednak doniesień na temat wpływu rifaksyminy na nasilenie zaburzeń lękowych i depresyjnych u pacjentów z chorobą Parkinsona i współistniejącym SIBO. Prawdopodobne wydaje się, że poprawa jakości życia analizowanych przez mnie pacjentów leczonych rifaksyminą, wynikająca przede wszystkim ze zmniejszenia nasilenia dolegliwości żołądkowo-jelitowych, w tym głównie zaparcia, mogła przełożyć się na poprawę ich stanu psychicznego i emocjonalnego, skutkując złagodzeniem zaburzeń lękowych. Wynik uzyskany w moim badaniu stanowi więc nową obserwację w omawianym obszarze.

Podczas drugiej wizyty zaobserwowano, że pacjenci, którzy stosowali rifaksyminę prezentowali mniejsze nasilenie objawów ze strony przewodu pokarmowego, wyrażone sumaryczną punktacją w skali GSRS, w porównaniu z osobami przyjmującymi placebo ($p < 0,001$). Dodatkowo, u pacjentów, którzy stosowali rifaksyminę stwierdzono mniejsze nasilenie zaparcia ($p = 0,001$), dolegliwości bólowych brzucha ($p < 0,001$) i niestrawności ($p = 0,038$) wyrażone liczbą punktów w odpowiednich podskalach GSRS w porównaniu z grupą przyjmującą placebo. Co więcej, podczas drugiej wizyty żaden z pacjentów stosujących rifaksyminę nie wskazał typu 1 według Bristolskiej Skali Uformowania Stolca. Typ 2, świadczący o tendencji do zaparcia, wskazało 42,9% chorych stosujących rifaksyminę, zaś pozostała część tej grupy wskazywała typ 3 lub 4, świadczące o prawidłowej konsystencji stolca. Oznacza to istotną poprawę po zastosowanym leczeniu. Dla porównania, w grupie, która przyjmowała placebo nie stwierdzono zmiany w uformowaniu stolca względem wizyty pierwszej.

W literaturze korzystny wpływ rifaksyminy na nasilenie zaburzeń żołądkowo-jelitowych został dobrze udokumentowany u osób z zespołem jelita nadwrażliwego i współistniejącym SIBO, szczególnie w postaci z dominującą biegunką [303, 304, 305, 306]. Prace dotyczące wpływu rifaksyminy na dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego u pacjentów z PD i współwystępującym SIBO są jednak bardzo nieliczne, prowadzone na małych grupach pacjentów, a ich wyniki nie są spójne. DiBaise i wsp., oceniający związek SIBO z utratą masy ciała u pacjentów z PD, nie wykazali istotnego wpływu stosowania rifaksyminy na nasilenie objawów ze strony przewodu pokarmowego, w tym zaparcia, dyspepsji oraz dolegliwości bólowych brzucha, po upływie trzech miesięcy od zakończenia czternastodniowej terapii [247]. Wykazali natomiast istotną różnicę w nasileniu tych objawów między pacjentami z obniżoną masą ciała i tymi z prawidłową wagą. Badanie obejmowało jednak niewielką grupę chorych (n=51), przy czym spośród pacjentów z utratą masy ciała jedynie ośmioro było leczonych rifaksyminą. Z drugiej strony, Fasano i wsp. u pacjentów z PD i współistniejącym SIBO, leczonych rifaksyminą obserwowali zmniejszenie nasilenia objawów żołądkowo-jelitowych po upływie miesiąca od zakończenia siedmiodniowej terapii [168], co jest spójne z obserwacją z badania własnego. Trudności w formułowaniu jednoznacznych wniosków płynących z porównania wyników badania własnego z wynikami innych badaczy wynikają również z zastosowania odmiennych schematów podawania rifaksyminy, niewielkich grup pacjentów, dokonywania ponownej oceny po upływie różnego czasu, a także braku porównania występowania i nasilenia objawów żołądkowo-jelitowych przed i po zastosowaniu antybiotykoterapii w niektórych badaniach.

Porównując stężenie kalprotektyny w kale podczas wizyty drugiej, wykazano wyraźny trend do niższych wartości stężenia u osób, które stosowały rifaksyminę w porównaniu z grupą stosującą placebo ($p = 0,053$). W związku z tym, że kalprotektyna jest markerem stanu zapalnego w jelicie, spadek jej stężenia po zastosowanej terapii może potwierdzać przeciwzapalne działanie rifaksyminy. W literaturze dobrze udokumentowano występowanie wyższego stężenia kalprotektyny w kale pacjentów z PD w porównaniu ze zdrowymi osobami [132, 133, 274, 276, 307], co więcej Weis i wsp. wykazali związek między podwyższonym stężeniem kalprotektyny w kale pacjentów z PD a licznością poszczególnych szczepów bakteryjnych [308]. Dane dotyczące wpływu SIBO na stężenie kalprotektyny w kale są jednak dość ograniczone. Montalto i wsp. w pionierskim badaniu nie wykazali istnienia związku między SIBO a stężeniem kalprotektyny [309]. Istotnego związku nie wykazano również w badaniu przeprowadzonym wśród dzieci

z SIBO, jednak uzyskane wyniki mogą świadczyć o tendencji do podwyższonych wartości kalprotektyny w kale u osób z SIBO ($p = 0,07$) [310]. Nie wykazano związku między obecnością SIBO a stężeniem kalprotektyny w kale u pacjentów z chorobą Alzheimera [235]. Udokumentowano natomiast związek SIBO z podwyższonym stężeniem kalprotektyny u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna [311]. Podobnego wniosku dostarczyło badanie Marie i wsp., w którym wykazano częstsze występowanie podwyższonych wartości stężenia kalprotektyny w kale u pacjentów ze sklerodermią ze współistniejącym SIBO [312]. Dane literaturowe dotyczące wpływu rifaksyminy na stężenie kalprotektyny u osób z rozpoznaniem SIBO są również ograniczone. Wykazano, że u pacjentów z twardziną układową i współistniejącym SIBO stężenie kalprotektyny w kale było istotnie wyższe niż w grupie chorych bez SIBO, jednak po zastosowaniu terapii rifaksyminą, mimo obserwowanego spadku stężenia kalprotektyny, nie stwierdzono, by różnica ta była istotna statystycznie [313]. Z drugiej strony, w innym badaniu w grupie pacjentów z twardziną układową i współistniejącym SIBO wykazano istotny spadek stężenia kalprotektyny w kale po leczeniu rifaksyminą, sugerując, że stężenie kalprotektyny może być użytecznym narzędziem w obserwacji i kontroli eradykacji SIBO [312]. W pracy Chojnackiego i wsp., dotyczącej związku szlaku serotoninowego metabolizmu tryptofanu z SIBO nie oznaczono ponownie stężenia kalprotektyny w kale po zakończeniu czternastodniowej terapii rifaksyminą, choć wykazano podwyższone stężenie kalprotektyny u pacjentów z SIBO w pierwotnym oznaczeniu przed zastosowaniem leczenia [314], podobnie jak w badaniu oceniającym związek metabolitów tryptofanu u pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi i współistniejącym SIBO [315]. Przedstawiona praca własna jest pierwszym doniesieniem dotyczącym wpływu terapii rifaksyminą na stężenie kalprotektyny w kale u osób z PD i współistniejącym SIBO.

W niniejszym badaniu, podczas drugiej wizyty nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie cech antropometrycznych między pacjentami, którzy przyjmowali rifaksyminę a osobami, które stosowały placebo. Nie wykazano również istotnych różnic w nasileniu objawów choroby Parkinsona, w tym objawów ruchowych, wyrażonych odpowiednimi skalami, w tym części III MDS-UPDRS, skali Hoehn-Yahra i Schwaba-Englanda. W zakresie parametrów laboratoryjnych stwierdzono podczas drugiej wizyty niższe stężenie transferryny w surowicy krwi u pacjentów, którzy przyjmowali rifaksyminę w porównaniu z tymi, którzy stosowali placebo.

Wynik ten wydaje się jednak nie mieć związku z prowadzoną terapią. Ponadto, nie stwierdzono istotnych różnic w zakresie stężenia cytokin w surowicy krwi między grupami.

5.5 Porównanie poszczególnych parametrów między wizytą pierwszą a wizytą drugą dla grupy otrzymującej rifaksyminę

W grupie pacjentów stosujących rifaksyminę, którzy zgłosili się na drugą wizytę (n=14) stwierdzono istotną statystycznie utratę masy ciała, średnio o 1 kg ($p = 0,019$) oraz niższą wartość wskaźnika BMI ($p = 0,022$). Wynik ten wydaje się nieco zaskakujący. W piśmiennictwie nie stwierdzano związku stosowania rifaksyminy z utratą masy ciała u osób z PD i współistniejącym SIBO. W badaniu DiBaise i wsp., którzy oceniali zależność między występowaniem SIBO a utratą masy ciała u chorych z PD, po zastosowaniu rifaksyminy nie wykazano zmiany w zakresie masy ciała pacjentów przed i po leczeniu [247]. Jednocześnie, pacjenci analizowani w badaniu własnym zadeklarowali, że w czasie trwania terapii oraz przez okres następných tygodni poprzedzających drugą wizytę nie zmieniali znacząco swoich nawyków żywieniowych, trybu życia ani nie modyfikowali stosowanego przewlekłe leczenia. Wydaje się, że nie można wykluczyć wpływu istotnego zmniejszenia zaparcia na średnio niższą masę ciała podczas drugiej wizyty.

Interesującą obserwacją w moim badaniu jest zmniejszenie nasilenia objawów choroby Parkinsona podczas drugiej wizyty w grupie osób stosujących rifaksyminę. Uzyskano istotnie niższy wynik punktacji w skali MDS-UPDRS ($p < 0,001$) podczas drugiej wizyty. Co więcej, wykazano również istotne zmniejszenie nasilenia objawów ruchowych, wyrażone punktacją w części III skali MDS-UPDRS ($p < 0,001$). Jest to spójny wynik z obserwacjami zespołu Fasano i wsp., którzy wykazali poprawę w zakresie objawów ruchowych oraz zmniejszenie fluktuacji motorycznych u pacjentów z PD i współistniejącym SIBO, u których zastosowano rifaksyminę według identycznego schematu jak w badaniu własnym [168]. Związek SIBO ze zwiększoną częstotliwością fluktuacji motorycznych, dłuższymi fazami „off” i nieoptymalną odpowiedzią na lewodopę, skutkującymi ogólnym gorszym funkcjonowaniem ruchowym pacjentów wykazano także w innych badaniach [231, 232]. Lewodopa charakteryzuje się znacznymi różnicami we wchłanianiu w zależności od odcinka przewodu pokarmowego (jest wchłaniana głównie

w dwunastnicy i proksymalnej części jelita czczego [316, 317]) i w dużym stopniu zależy od czasu pasażu jelitowego oraz mikrobioty jelitowej, która uczestniczy w jej metabolizmie [318]. SIBO, przyczyniając się do rozwoju stanu zapalnego błony śluzowej jelita, prowadzi do zaburzeń wchłaniania lewodopy, co wiąże się z większym nasileniem objawów ruchowych, z częstszym występowaniem nieprzewidywalnych fluktuacji motorycznych, większą liczbą epizodów „off” i częstszymi opóźnionymi fazami „on” [231, 319]. W związku z coraz częściej podkreślaną rolą SIBO w etiopatogenezie choroby Parkinsona, wynikającą między innymi z przyczyniania się do rozwoju stanu zapalnego w jelicie, zwiększania przepuszczalności bariery jelitowej i narażenia komórek nerwowych na działanie związków neurotoksycznych, niektórzy badacze sugerują rozważenie eradykacji SIBO nawet w przypadku braku jego objawów klinicznych [237, 319]. Wpływ eradykacji SIBO na objawy ruchowe choroby Parkinsona wymaga jednak dalszych badań, prowadzonych na liczniejszych grupach i z dłuższym okresem obserwacji.

U pacjentów stosujących rifaksyminę w niniejszym badaniu wykazano istotnie statystycznie ($p < 0,001$) zmniejszenie nasilenia zaburzeń lękowych i depresyjnych, wyrażone punktacją w skali HADS-M podczas drugiej wizyty. Różnica obecna była zarówno w łącznej punktacji skali HADS-M, jak i w jej podskalach rozpatrywanych osobno. Wpływ rifaksyminy na nasilenie zaburzeń lękowych i depresyjnych u pacjentów z SIBO został omówiony w podrozdziale 5.4.

Obserwowano istotnie statystycznie ($p < 0,001$) zmniejszenie nasilenia objawów ze strony przewodu pokarmowego, szczególnie zaparcia (ze 100% do 42,9%), a także dolegliwości bólowych brzucha i objawów dyspeptycznych, wyrażonych punktacją w skali GSRS oraz według kwestionariusza dotyczącego objawów żołądkowo-jelitowych podczas drugiej wizyty u osób stosujących rifaksyminę. Wpływ rifaksyminy na nasilenie zaburzeń ze strony przewodu pokarmowego u pacjentów z SIBO został omówiony w podrozdziale 5.4.

Podczas drugiej wizyty odnotowano niższe stężenia kalprotektyny w kale u osób stosujących rifaksyminę, jednak porównując wyniki z pierwszej i drugiej wizyty w tej grupie badanych, nie wykazano istotności statystycznej dla tego parametru. Wykazano natomiast trend do niższych wartości stężenia kalprotektyny w porównaniu z grupą przyjmującą placebo, co opisano w podrozdziale 5.4.

Co ciekawe, podczas drugiej wizyty u osób leczonych rifaksyminą stwierdzono trend ($p = 0,059$) do niższych wartości stężenia cytokiny MCP-1 w surowicy krwi w porównaniu z wartościami podczas wizyty pierwszej. Białkowy chemoatraktant monocytów -1

(ang. *monocyte chemoattractant protein -1*, MCP-1), nazywany też ligandem chemokiny 2 (ang. *chemokine ligand 2*, CCL2) bierze udział w rekrutacji monocytów i limfocytów T do miejsca rozwijającego się stanu zapalnego [320]. Kilka badań wykazało podwyższone stężenie MCP-1 w surowicy krwi oraz w płynie mózgowo-rdzeniowym u pacjentów z PD w porównaniu ze zdrowymi osobami [140, 320], a dodatkowo stwierdzono, że stężenie tej cytokiny koreluje z postępem choroby Parkinsona [140, 321]. Lindqvist i wsp. stwierdzili również zależność między stężeniem MCP-1 a nasileniem objawów pozaruchowych choroby Parkinsona w zakresie zaburzeń depresyjnych, zmęczenia i zaburzeń poznawczych [322]. Obserwacja dotycząca zmniejszenia stężenia MCP-1 w surowicy krwi podczas drugiej wizyty w moim badaniu wydaje się więc spójna z obserwacjami części autorów i może wynikać ze złagodzenia stanu zapalnego w jelicie w efekcie terapii rifaksyminą. Nie wszystkie jednak badania potwierdzają obecność podwyższonego stężenia MCP-1 w surowicy krwi w przebiegu choroby Parkinsona [323]. W niniejszym badaniu nie stwierdzono istotnych statystycznie zmian w stężeniu pozostałych oznaczanych cytokin między wizytą pierwszą a wizytą drugą u pacjentów, którzy przyjmowali rifaksyminę.

W zakresie wybranych parametrów laboratoryjnych z badania krwi żyłnej wykazano niższą liczbę erytrocytów, płytek krwi, stężenie hemoglobiny, białka całkowitego i albumin u pacjentów stosujących rifaksyminę podczas drugiej wizyty. W piśmiennictwie nie ma jednak doniesień potwierdzających wpływ stosowania rifaksyminy na stężenie powyższych parametrów u pacjentów z SIBO.

5.6 Porównanie poszczególnych parametrów między wizytą pierwszą a wizytą drugą dla grupy otrzymującej placebo

W grupie pacjentów stosujących placebo, którzy zgłosili się na drugą wizytę (n=12) stwierdzono istotne statystycznie zmniejszenie nasilenia objawów ze strony przewodu pokarmowego, w tym zaparcia, dolegliwości bólowych brzucha i objawów dyspeptycznych, wyrażonych łączną punktacją w skali GSRS oraz poszczególnych jej podskalach dla wymienionych dolegliwości. Największą różnicę odnotowano dla objawów dyspeptycznych ($p = 0,017$). Z założenia placebo jest substancją obojętną dla organizmu i nie powinno wpływać

na nasilenie objawów żołądkowo-jelitowych. Nie można jednak wykluczyć zadziałania tzw. „efektu placebo”, który jest zjawiskiem psychologicznym związanym z subiektywnym odczuciem poprawy na skutek zastosowania interwencji medycznej, w tym przypadku przyjmowania preparatu doustnego w formie kapsułek. Ponadto, prawdopodobne jest, że pewien wpływ na uzyskany wynik może mieć sam charakter skali GSRS, która zakłada ocenę dolegliwości jedynie w ciągu siedmiu dni poprzedzających badanie. Niektórzy pacjenci zgłaszali, że dolegliwości występujące u nich w ciągu ostatnich siedmiu dni miały charakter incydentalny, jednak z uwagi na przyjętą przez skalę GSRS restrykcję czasową należało te objawy uwzględnić. Biorąc pod uwagę fakt jak niewielka jest analizowana grupa (n=12), nie można z całą pewnością wykluczyć wpływu tych incydentalnych zdarzeń, takich jak przejściowo występujące zaburzenia żołądkowo-jelitowe niezwiązane z SIBO ani chorobą Parkinsona, na ostateczną ocenę statystyczną. Spójność z taką tezą wykazują wyniki kwestionariusza dotyczącego objawów ze strony przewodu pokarmowego, który nie zakładał tak restrykcyjnego przedziału czasowego jak skala GSRS, i na podstawie którego nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie nasilenia dolegliwości żołądkowo-jelitowych w omawianej grupie pacjentów.

Wśród pacjentów przyjmujących placebo nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie pozostałych ocenianych parametrów między pierwszą a drugą wizytą.

5.7 Analiza korelacji stężenia kalprotektyny w kale i nasilenia poszczególnych objawów

W niniejszym badaniu wykazano pozytywną korelację między stężeniem kalprotektyny w kale a nasileniem refluksu żołądkowo-przełykowego ocenionego w skali GSRS w grupie pacjentów z PD i współistniejącym SIBO, która otrzymała placebo. Współczynnik korelacji Spearmana był równy 0,63 ($p = 0,029$). Według dostępnych danych literaturowych refluks żołądkowo-przełykowy może wiązać się z podwyższonym stężeniem kalprotektyny w kale jako markera zapalenia błony śluzowej górnego odcinka przewodu pokarmowego [324, 325]. Związek ten wykazano również w populacji pediatrycznej ($p < 0,001$) [326]. Dodatkowo, w związku z nieinwazyjnym charakterem oraz wysoką czułością i swoistością, postuluje się wykorzystanie

oznaczeń stężenia kalprotektyny w kale do monitorowania schorzeń przewodu pokarmowego, szczególnie o podłożu zapalnym [327].

Obserwacja wynikająca z niniejszego badania może być niezależnym wnioskiem, niewykazującym związku z SIBO, tym bardziej, że nie wykazano podobnych korelacji dla innych objawów żołądkowo-jelitowych. Z drugiej strony, w całej analizowanej grupie (n=73) jedynie cztery osoby cierpiały z powodu refluksu żołądkowo-przełykowego i stosowały z tego powodu inhibitory pompy protonowej. W piśmiennictwie istnieją również dowody świadczące o wpływie stosowania inhibitorów pompy protonowej na wzrost stężenia kalprotektyny w kale [328].

Nie stwierdzono w aktualnym badaniu innych korelacji między stężeniem kalprotektyny w kale a nasileniem pozostałych ocenianych objawów.

5.8 Analiza korelacji stężenia cytokin w surowicy krwi i nasilenia poszczególnych objawów

W grupie pacjentów z PD i współistniejącym SIBO (n=32) przed zastosowaniem rifaksyminy lub placebo stwierdzono ujemną korelację poziomu cytokin prozapalnych IL-2 i IL-8 z nasileniem objawów choroby Parkinsona, wyrażonych punktacją w skali MDS-UPDRS. Obserwacja ta nie jest spójna z wynikami większości badań innych autorów, w których stwierdzano wyższe stężenia tych cytokin w przebiegu choroby Parkinsona w porównaniu ze zdrowymi osobami [277, 278], a ponadto wykazywano związek między wyższym stężeniem wymienionych cytokin a bardziej zaawansowanymi objawami ruchowymi PD oraz zaburzeniami poznawczymi [320]. W niniejszym badaniu stwierdzono występowanie trendu ($p = 0,064$) do wyższych wartości stężenia IL-1 β wraz z wyższą punktacją w części III skali MDS-UPDRS, co pozostaje w zgodności z wynikami badań wykazujących podwyższone wartości IL-1 β u chorych z PD [329]. Fu i wsp. nie potwierdzili w swoim badaniu podwyższonego stężenia IL-8 u pacjentów z PD w porównaniu ze zdrowymi osobami, wykazali natomiast wyższe wartości TNF- α i IL-6 u chorych z PD [330]. Dodatkowo, podczas pierwszej wizyty u pacjentów z PD i współistniejącym SIBO stwierdzono ujemne korelacje o umiarkowanej sile między stężeniem cytokin: IL-2, IL-4, IL-6, IFN- γ , TNF- α a nasileniem biegunki.

W badaniu własnym stężenia cytokin oznaczane były jedynie u pacjentów z PD i współistniejącym SIBO. W dotychczasowych badaniach udowodniono, że patologiczna α -synukleina promuje aktywację Th1 i Th17 w krążeniu, czemu towarzyszy podwyższone stężenie IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-10, IFN- γ , TNF- α , które aktywują mikroglej w ośrodkowym układzie nerwowym poprzez uszkodzoną barierę krew-mózg [331]. Ponadto, wykazano, że dysbioza jelitowa również może przyczyniać się do aktywacji mikrogleju, który z kolei będzie sprzyjać agregacji α -synukleiny i uwalnianiu reaktywnych form tlenu, azotu i cytokin prozapalnych [331]. Spodziewaną obserwacją byłby więc wzrost stężenia cytokin prozapalnych u pacjentów z PD i współistniejącym SIBO. Nie można wykluczyć jednak istnienia innych czynników potencjalnie wpływających na stężenie cytokin w surowicy krwi. Ograniczenie stanowi także niewielka liczebność badanej grupy.

Ciekawą obserwacją w moim badaniu jest wykazanie dodatniej korelacji o wysokiej sile między stężeniem białka indukowanego przez interferon 10 (ang. *interferon inducible protein 10*, IP-10), nazywanego też chemokina 10 z grupy C-X-C (ang. *C-X-C motif chemokine 10*, CXCL10) a ogólnym nasileniem objawów żołądkowo-jelitowych ($p = 0,012$) podczas drugiej wizyty u pacjentów, którzy stosowali placebo. Ponadto, w tej grupie pacjentów podczas drugiej wizyty wykazano też dodatnią korelację o wysokiej sile między stężeniem IP-10 (CXCL10) a nasileniem zaparcia ($p = 0,001$). IP-10, której wydzielanie istotnie wzrasta w sytuacji rozwoju stanu zapalnego, wykazuje działanie poprzez wiązanie receptora CXCR3, co indukuje w organizmie chemotaksję, apoptozę oraz wzrost komórek i angiostazę [332]. Wykazano, że zmiany w poziomie ekspresji IP-10 są związane z chorobami zapalnymi, zakaźnymi, zaburzeniami odporności oraz rozwojem nowotworów [332]. Dodatkowo, stwierdzono zwiększoną ekspresję IP-10 w bioptatach błony śluzowej okrężnicy pacjentów z aktywnym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego oraz u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna w porównaniu z bioptatami osób z nieaktywną chorobą oraz z grupą kontrolną, co potwierdza istotną rolę tej cytokiny w procesie zapalnym jelit [333].

W piśmiennictwie wykazano, że u pacjentów z PD stężenie cytokiny IP-10 w osoczu koreluje dodatnio z oceną w skali Hoehn-Yahra oraz z gorszymi wynikami w testach oceniających funkcje poznawcze [334]. Ponadto, stwierdzono związek IP-10 z patofizjologią PD, ponieważ indukowana przez IL-1 β ekspresja białka CXCL10/IP-10 była wzmacniana przez współekspozycję na α -synukleinę w ludzkich komórkach astroglowych A172 [335]. Interesującej obserwacji

dokonali również Houser i wsp., którzy stwierdzili podwyższone stężenie IP-10 w próbkach kału u pacjentek z PD w porównaniu ze zdrowymi kobietami [336]. Nie wykazano natomiast takiej różnicy dla mężczyzn z PD w porównaniu ze zdrowymi mężczyznami [336]. Nie ma jednak doniesień na temat związku stężenia IP-10 w surowicy krwi z nasileniem objawów żołądkowo-jelitowych w przebiegu PD. Biorąc pod uwagę związek podwyższonego stężenia IP-10 ze schorzeniami zapalnymi, w tym dotyczącymi jelit, można przypuszczać, że wynik uzyskany w badaniu własnym może potwierdzać obecność procesu zapalnego w jelitach pacjentów z PD i w związku z tym wpływać na nasilenie objawów żołądkowo-jelitowych, w tym zaparcia.

5.9 Ocena czasu utrzymywania się subiektywnego dobrego efektu zastosowanej terapii

Po zakończeniu przyjmowania rifaksyminy lub placebo pacjenci ocenili w sposób subiektywny czas utrzymywania się dobrego efektu zastosowanej terapii. Jako subiektywny dobry efekt terapii najczęściej zgłaszane było zmniejszenie nasilenia zaparcia, częstsze i bardziej regularne wypróżnienia, poprawa konsystencji stolca, a także zmniejszenie nasilenia objawów dyspeptycznych, głównie wzdęcia oraz dolegliwości bólowych brzucha.

Większość osób otrzymujących rifaksyminę zgłaszała podczas drugiej wizyty, czyli po upływie 4-5 tygodni od zakończenia leczenia, że dobry efekt terapii wciąż się utrzymuje, średnio było to 28 dni (zakres wynosił od 24 dni do 31 dni). Czas ten był istotnie statystycznie ($p < 0,001$) dłuższy niż w przypadku pacjentów, którzy przyjmowali placebo. W tej grupie badani najczęściej zgłaszali brak zauważalnej poprawy po zastosowanej terapii (0 dni dobrego efektu terapii). Pojedyncze osoby z grupy stosującej placebo zgłosiły poprawę nieprzekraczającą kilku dni, prawdopodobnie związaną z „efektem placebo”.

Mimo udowodnionego dobrego efektu działania rifaksyminy na eradykację SIBO oraz złagodzenie zaburzeń żołądkowo-jelitowych i objawów ruchowych PD, należy pamiętać o dość częstych nawrotach SIBO [298]. Według danych literaturowych, po upływie sześciu i dziewięciu miesięcy od eradykacji obserwowano wzrost odsetka pacjentów z SIBO, co wiązało się z koniecznością wdrożenia kolejnego cyklu antybiotykoterapii [298].

Głównym ograniczeniem przeprowadzonego przeze mnie badania jest mała liczebność grupy pacjentów z PD i współistniejącym SIBO, a co z tym związane niewielka liczebność grup, które otrzymywały rifaksyminę i placebo. Ponadto, mimo że pobierano próbki kału w celu oznaczenia stężenia kalprotektyny w kale zarówno od pacjentów z PD ze współistniejącym SIBO, jak i bez SIBO, liczba próbek uzyskanych od drugiej grupy pacjentów była niewystarczająca, aby móc przeprowadzić analizę statystyczną. W związku z tym zdecydowano o analizie stężenia kalprotektyny w kale jedynie w grupie ze współistniejącym SIBO, jednak uniemożliwiło to porównanie tego parametru między grupami pacjentów z SIBO oraz bez SIBO. Wykonano wodorowy test oddechowy z laktulozą celem diagnostyki SIBO, choć z perspektywy uzyskanych wyników optymalnie byłoby wykonać również metanowy test oddechowy [263]. Umożliwiłoby to wyodrębnienie SIBO i IMO wśród badanych pacjentów. Biorąc pod uwagę wysoki odsetek występowania zaparcia w analizowanej grupie, można przypuszczać, że wśród pacjentów z rozpoznaniem SIBO część w rzeczywistości cierpiała z powodu IMO. Rozróżnienie to byłoby istotne z punktu widzenia włączenia możliwie skutecznego leczenia [337, 338]. W terapii SIBO skuteczność wykazuje rifaksymina, jednak IMO wynikające z rozrostu archeonów lepiej może reagować na terapię łączoną, np. rifaksyminą z neomycyną [339]. Z drugiej strony, uzyskano wysoki odsetek eradykacji SIBO potwierdzony wynikami testu oddechowego oraz istotną poprawę w zakresie zmniejszenia nasilenia objawów ze strony przewodu pokarmowego po zastosowaniu rifaksyminy w badanej grupie pacjentów.

Mimo przytoczonych ograniczeń, niniejsza praca dostarcza skrupulatnej analizy parametrów klinicznych i laboratoryjnych osób z rozpozną chorobą Parkinsona oraz współistniejącym SIBO. Parametry kliniczne zostały dodatkowo porównane między grupą chorych z PD ze współwystępującym SIBO i bez SIBO. Wszelkie oznaczenia laboratoryjne zostały wykonane z wykorzystaniem jednolitych procedur i wartości referencyjnych. Istotnym atutem niniejszej pracy jest przeprowadzenie badania w formie zrandomizowanej, z podwójnie ślełą próbą, z wykorzystaniem leku i kontrolą placebo. Dostępne w literaturze wyniki badań w tym obszarze są nieliczne, bazują na grupach o niewielkiej liczebności, wykorzystują różne testy diagnostyczne SIBO oraz schematy stosowania rifaksyminy, a także różne czasy kontroli po zakończonej terapii, co utrudnia porównywanie wynikających z nich wniosków. W ostatnich latach zwraca się szczególną uwagę na związek mikrobioty jelitowej z patogenezą i przebiegiem poszczególnych chorób, w tym schorzeń neurozwyrodnieniowych, takich jak choroba Parkinsona. Lepsze poznanie

mechanizmów leżących u podstaw rozwoju neurozapalenia, wpływu różnych czynników zewnętrznych i wewnętrznych na skład i funkcjonowanie mikrobioty jelitowej oraz związek dysbiozy z aktywacją układu immunologicznego może przyczynić się do skutecznego poszukiwania doskonalszych narzędzi diagnostycznych i terapeutycznych [340].

Wyniki niniejszego badania stanowią wkład w aktualną wiedzę dotyczącą roli dysbiozy jelitowej w chorobie Parkinsona i mogą posłużyć jako punkt odniesienia dla kolejnych badań i analiz.

6 Wnioski

1. U zbadanych pacjentów z chorobą Parkinsona stwierdzono wysoki odsetek występowania SIBO wynoszący 43,8%.
2. Zastosowanie rifaksyminy u pacjentów z chorobą Parkinsona i współistniejącym SIBO skutkowało istotnym zmniejszeniem nasilenia objawów ruchowych choroby Parkinsona oraz objawów ze strony przewodu pokarmowego, zwłaszcza zaparcia, a także zaburzeń lękowych.
3. Rifaksymina może wpływać na zmniejszenie stanu zapalnego w jelicie, o czym świadczy trend do niższych wartości stężenia kalprotektyny w kale po jej zastosowaniu u pacjentów z chorobą Parkinsona i współistniejącym SIBO w porównaniu z pacjentami, którzy przyjmowali placebo. Wpływ ten może mieć związek z modyfikacją mikrobioty jelitowej lub z bezpośrednim efektem immunomodulującym rifaksyminy.
4. Na potencjalny wpływ rifaksyminy na aktywność układu immunologicznego wskazuje trend do niższych wartości stężenia cytokiny prozapalnej MCP-1 w surowicy krwi chorych po zakończeniu terapii w porównaniu z oznaczeniami przed rozpoczęciem leczenia.
5. Zastosowanie rifaksyminy można rozważyć jako potencjalną formę terapii wspomagającej w leczeniu choroby Parkinsona.

7 Streszczenie w języku polskim

Wstęp: Choroba Parkinsona należy do najczęściej występujących schorzeń zwyrodnieniowych ośrodkowego układu nerwowego na świecie. Charakteryzuje się przewlekle postępującym przebiegiem oraz licznymi objawami ruchowymi i pozaruchowymi, które istotnie wpływają na pogorszenie jakości życia chorych. Do objawów pozaruchowych, które o wiele lat mogą poprzedzać wystąpienie objawów ruchowych, należą zaburzenia żołądkowo-jelitowe, spośród których najczęstsze jest zaparcie. Dowiedziono, że zaburzenia żołądkowo-jelitowe, a także sama patogeneza choroby Parkinsona mogą mieć związek z nieprawidłowym składem lub funkcją mikrobioty jelitowej. Między ośrodkowym układem nerwowym a przewodem pokarmowym istnieje stała, dwukierunkowa komunikacja określana terminem „oś mózg-jelito-mikrobiota”, której kluczowym elementem jest mikrobiota jelitowa. Wymiana sygnałów pomiędzy komponentami osi możliwa jest dzięki mechanizmom neuronalnym, immunologicznym, endokrynnym oraz poprzez metabolity bakteryjne. Zespół rozrostu bakteryjnego jelita cienkiego (ang. *small intestinal bacterial overgrowth*, SIBO) definiuje się jako zespół objawów klinicznych ze strony przewodu pokarmowego spowodowany nadmierną kolonizacją bakteryjną jelita cienkiego, do wystąpienia którego predysponować mogą zaburzenia czynnościowe jelita, częste w przebiegu choroby Parkinsona. W ostatnich latach poszukuje się nowych możliwości terapeutycznych polegających na modyfikacji mikrobioty jelitowej, które mogłyby spowolnić rozwój choroby Parkinsona oraz złagodzić jej objawy. Jedną z metod modyfikacji mikrobioty jelitowej jest antybiotykoterapia. Rifaksymina, niewchłaniany antybiotyk, stosowana w leczeniu m.in. bakteryjnych chorób przewodu pokarmowego oraz postaci biegunkowej zespołu jelita nadwrażliwego, wykazuje też skuteczność w eradykacji SIBO. Stwarza to potencjalną możliwość wpływu na nasilenie objawów choroby Parkinsona na drodze komunikacji w zakresie osi mózg-jelito-mikrobiota.

Cel pracy: Ocena wpływu modyfikacji mikrobioty jelitowej w chorobie Parkinsona ze współistniejącym zespołem rozrostu bakteryjnego jelita cienkiego za pomocą rifaksyminy na nasilenie objawów choroby Parkinsona oraz na aktywację układu immunologicznego.

Materiał i metody: Badaniem objęto 73 osoby spełniające kryteria rozpoznania choroby Parkinsona, hospitalizowane w Klinice Neurologii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu. U wszystkich pacjentów wykonano wodorowy test oddechowy z laktulozą w kierunku SIBO. W analizowanej grupie przeprowadzono podmiotowe i przedmiotowe badanie

neurologiczne, dokonano oceny nasilenia objawów choroby Parkinsona w skali MDS-UPDRS, Hoehn-Yahra, Schwaba-Englanda, oceniono występowanie zaburzeń lękowych i depresyjnych w skali HADS-M oraz nasilenie objawów ze strony przewodu pokarmowego według skali GSRS i przygotowanego kwestionariusza. Spośród 73 osób z chorobą Parkinsona SIBO rozpoznano u 32 pacjentów, których następnie w sposób zrandomizowany zakwalifikowano do jednej z dwóch grup: stosującej rifaksyminę w dawce 400 mg co 8 godzin przez 7 kolejnych dni lub stosującej placebo według identycznego schematu. Przed rozpoczęciem terapii pobierano od pacjentów próbki kału w celu oznaczenia stężenia kalprotektyny oraz próbki krwi w celu oznaczenia stężenia cytokin prozapalnych i przeciwzapalnych, a także wybranych parametrów laboratoryjnych. Ponowne badanie neurologiczne z oceną kliniczną według wymienionych skal oraz kwestionariusza przeprowadzano po upływie 4-5 tygodni od zakończenia stosowania rifaksyminy lub placebo. Ponownie oznaczano również stężenie kalprotektyny w kale oraz stężenia cytokin prozapalnych i przeciwzapalnych w surowicy krwi i wybranych parametrów laboratoryjnych w krwi żyłnej. Badanie przeprowadzono w formie zrandomizowanej, z podwójnie ślepą próbą, z wykorzystaniem leku i kontrolą placebo.

Wyniki: Spośród 73 osób z chorobą Parkinsona SIBO rozpoznano u 43,8% pacjentów (32 osoby). U chorych ze współistniejącym SIBO stwierdzono wyższą wartość wskaźnika BMI, krótszy średni czas trwania choroby Parkinsona oraz większe nasilenie objawów ze strony przewodu pokarmowego, szczególnie zaparcia, dolegliwości dyspeptycznych oraz bólu brzucha, w porównaniu z pacjentami bez SIBO. U osób, które stosowały rifaksyminę obserwowano po upływie 4-5 tygodni od zakończenia terapii istotne zmniejszenie nasilenia objawów ruchowych choroby Parkinsona wyrażone punktacją w części III skali MDS-UPDRS oraz łączną punktacją w skali MDS-UPDRS, istotne zmniejszenie nasilenia zaburzeń lękowych wyrażone punktacją w skali HADS-M oraz dolegliwości żołądkowo-jelitowych, w szczególności zaparcia, wyrażone punktacją w skali GSRS i w kwestionariuszu. W grupie, która stosowała rifaksyminę stwierdzono również trend ($p = 0.053$) do niższych wartości stężenia kalprotektyny w kale po zakończeniu terapii w porównaniu z pacjentami, którzy przyjmowali placebo. W grupie, która stosowała rifaksyminę obserwowano także trend ($p = 0.059$) do niższych wartości stężenia cytokiny prozapalnej MCP-1 w surowicy krwi w porównaniu z oznaczeniami z wizyty pierwszej, przed włączeniem leczenia. Nie stwierdzono istotnych statystycznie zmian w stężeniu pozostałych oznaczanych cytokin w surowicy krwi.

Wnioski: Modyfikacja mikrobioty jelitowej przez zastosowanie rifaksyminy u pacjentów z chorobą Parkinsona i współistniejącym SIBO skutkuje istotnym zmniejszeniem nasilenia objawów ruchowych choroby Parkinsona, objawów ze strony przewodu pokarmowego, zwłaszcza zaparcia, a także zaburzeń lękowych. Rifaksymina wpływa na zmniejszenie stanu zapalnego w jelicie, o czym świadczą niższe wartości stężenia kalprotektyny w kale. Antybiotyk ten oddziałuje również na aktywność układu immunologicznego, wyrażoną niższym stężeniem cytokiny MCP-1 w surowicy krwi po zakończeniu terapii. Zastosowanie rifaksyminy można rozważyć jako potencjalną formę terapii wspomagającej w leczeniu choroby Parkinsona.

8 Streszczenie w języku angielskim (Summary)

Introduction: Parkinson's disease is one of the most prevalent neurodegenerative disorders of the central nervous system worldwide. It is characterized by a chronic progressive course and numerous motor and non-motor symptoms that significantly impact the quality of life of affected individuals. Non-motor symptoms, which may precede typical motor symptoms by many years, include gastrointestinal disturbances, with constipation being the most common. Evidence suggests that both gastrointestinal disturbances and the pathogenesis of Parkinson's disease may be linked to alterations in the composition and function of the gut microbiota. The bidirectional communication between the central nervous system and the gastrointestinal tract, known as the "brain-gut-microbiota axis," plays a crucial role in this context, with the gut microbiota as a key component. Signaling between these axis components occurs through neuronal, immune, endocrine mechanisms, and through bacterial metabolites. Small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) is defined as a clinical syndrome resulting from excessive bacterial colonization of the small intestine and is often associated with functional gastrointestinal disorders, which are frequent in Parkinson's disease. In recent years, novel therapeutic avenues have been explored, including gut microbiota modification, to potentially slow down the progression of Parkinson's disease and ameliorate its symptoms. One such method for gut microbiota modification is antibiotic therapy. Rifaximin, a non-absorbable antibiotic, used in the treatment of various gastrointestinal bacterial infections and diarrhea-predominant irritable bowel syndrome, has shown efficacy in eradicating SIBO. This raises the potential for influencing the severity of Parkinson's disease symptoms through communication within the brain-gut-microbiota axis.

Aim of the study: To assess the impact of gut microbiota modification using rifaximin on the severity of symptoms in Parkinson's disease coexisting with small intestinal bacterial overgrowth and on the activation of the immune system.

Material and Methods: Seventy three subjects meeting the diagnostic criteria for Parkinson's disease, hospitalized at the Department of Neurology, University Clinical Hospital in Wrocław, were enrolled in the study. A hydrogen breath test with lactulose was conducted in all patients to assess the presence of SIBO. The study group underwent subjective and objective neurological assessments, evaluation of the severity of Parkinson's disease symptoms using the MDS-UPDRS, Hoehn-Yahr, Schwab-England scales, assessment of anxiety and depression using the HADS-M scale, and evaluation of gastrointestinal symptoms using the GSRS scale and a questionnaire.

Among 73 studied individuals with Parkinson's disease, SIBO was diagnosed in 32 patients. These patients were then randomly assigned to one of two groups: one receiving rifaximin at a dose of 400 mg every 8 hours for 7 consecutive days and the other receiving placebo according to an identical regimen. Prior to therapy initiation, stool samples were collected from patients to determine calprotectin levels, and blood samples were obtained to measure pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokine levels and selected laboratory parameters. A follow-up neurological assessment with clinical evaluation according to the aforementioned scales and the questionnaire was conducted 4-5 weeks after completing the rifaximin or placebo treatment. Calprotectin levels in stool and cytokine levels in blood were re-evaluated. The study was conducted as a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.

Results: Among 73 individuals with Parkinson's disease, 32 patients (43.8%) were diagnosed with SIBO. Patients with coexisting SIBO had a higher BMI, a shorter mean duration of Parkinson's disease, and more pronounced gastrointestinal symptoms, particularly constipation, dyspeptic complaints, and abdominal pain, compared to patients without SIBO. In individuals receiving rifaximin, a significant reduction in the severity of Parkinson's disease motor symptoms, as indicated by the scores in part III of the MDS-UPDRS and the total MDS-UPDRS score, was observed 4-5 weeks after completing the therapy, along with a significant reduction in anxiety, as indicated by the HADS-M score, and gastrointestinal complaints, especially constipation, as reflected in the GSRS scale and the questionnaire. In the rifaximin group, there was also a trend ($p = 0.053$) toward lower calprotectin levels in stool after the therapy compared to patients who received placebo. Furthermore, the rifaximin group showed a trend ($p = 0.059$) toward lower levels of the pro-inflammatory cytokine MCP-1 in serum compared to baseline values before treatment initiation. No statistically significant changes were observed in the levels of other assessed cytokines in serum.

Conclusions: Gut microbiota modification through the use of rifaximin in patients with Parkinson's disease and coexisting SIBO results in a significant reduction in the severity of Parkinson's disease motor symptoms, gastrointestinal symptoms, especially constipation, and anxiety. Rifaximin also appears to reduce inflammation in the gut, as evidenced by lower calprotectin levels in stool. This antibiotic also affects the activity of the immune system, as indicated by lower levels of the pro-inflammatory cytokine MCP-1 in serum after therapy completion. The use of rifaximin may be considered as a potential adjunctive therapy in the treatment of Parkinson's disease.

9 Piśmiennictwo

1. Raudino F. The Parkinson disease before James Parkinson. *Neurol Sci.* 2012 Aug;33(4): 945-948.
2. Stern G. Did parkinsonism occur before 1817? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1989 Jun; Suppl:11-2.
3. Parkinson J. *An essay on the shaking palsy.* London: Sherwood, Neely and Jones; 1817.
4. Lees AJ. The bicentenary of James Parkinson's "An Essay on the Shaking Palsy." *Rev Neurol (Paris).* 2017. / *Brain* 2017 *Brain*, Volume 140, Issue 3, March 2017, p. 843–848.
5. Charcot JM. De la paralysie agitante. In: *Oeuvres completes.* Paris: A Delahaye; 1872. p. 155–188.
6. Lewy FH. Paralysis agitans. Part I: Pathologische Anatomie. In: *Lewandowsky M Handbuch der Neurologie, Vol. III, Spezielle Neurologie II.* Berlin: Springer, 1912: 920–933.
7. Tretiakoff C. Contribution a l'étude de l'anatomie pathologique du Locus Niger de Soemmering avec quelques déductions relative à la pathogénie des troubles du tonus musculaire et de la maladie de Parkinson. *These de Paris, n. 293, 1919.*
8. Ehringer H, Hornykiewicz O. Distribution of noradrenaline and dopamine (3-hydroxytyramine) in the human brain and their behavior in diseases of the extrapyramidal system. *Klin Wochenschr* 1960; 38: 1236–1239.
9. Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VM, Trojanowski JQ, Jakes R, Goedert M. Alpha-synuclein in Lewy bodies. *Nature* 1997; 388: 839–840.
10. Fahn, S. (2008). The history of dopamine and levodopa in the treatment of Parkinson's disease. *Movement Disorders, 23(S3), S497–S508.*
11. Feigin VL, Nichols E, Alam T, Bannick MS, Beghi E, Blake N, et al. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019.
12. WHO epidemiologia 13.06.2022: Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/parkinson-disease>.
13. Ou Z., Pan J., Tang S., et al. Global trends in the incidence, prevalence, and years lived with disability of Parkinson's disease in 204 countries/territories from 1990 to 2019. *Front. Public Health.* 2021;9.

14. Gałązka-Sobotka M, Uczelnia Łazarskiego., Uczelnia Łazarskiego. Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia. Model kompleksowej i koordynowanej opieki nad pacjentem z chorobą Parkinsona jako nośniki wartości zdrowotnej [Internet]. Warszawa; 2018. p. 1–137. Available from:
https://izwoz.lazarski.pl/fileadmin/user_upload/instytut_izwoz/Raport_dot._Parkinsona_Instytut_Zarzadzania_w_Ochronie_Zdrowia.pdf
15. Reuter I. ELSEVIER ESSENTIALS Choroba Parkinsona. Polish edi. Budrewicz S, editor. Wrocław: Edra Urban & Partner; 2019.
16. Armstrong MJ, Okun MS. Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease. JAMA [Internet]. 2020 Feb 11;323(6):548.
17. Louis, Elan D., Stephan A. Mayer, and Lewis P. Rowland. Merritt's Neurology. Thirteenth edition. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2016.
18. Gillies G.E., Pienaar I.S. , Vohra S., Qamhawi Z. Sex differences in Parkinson's disease. Front Neuroendocr., 35 (3) (2014), pp. 370-384.
19. Kouli A, Torsney KM, Kuan W-L. Parkinson's Disease: Etiology, Neuropathology, and Pathogenesis. In: Parkinson's Disease: Pathogenesis and Clinical Aspects. 2018.
20. Simon DK, Tanner CM, Brundin P. Parkinson Disease Epidemiology, Pathology, Genetics, and Pathophysiology. Clinics in Geriatric Medicine. 2020.
21. Jia F, Fellner A, Kumar KR. Monogenic Parkinson's Disease: Genotype, Phenotype, Pathophysiology, and Genetic Testing. Genes (Basel). 2022 Mar 7;13(3):471.
22. Day JO, Mullin S. The Genetics of Parkinson's Disease and Implications for Clinical Practice. Genes (Basel). 2021 Jun 30;12(7):1006.
23. Reed, X., Bandrés-Ciga, S., Blauwendraat, C., & Cookson, M. R. (2018). The role of monogenic genes in idiopathic Parkinson's disease. Neurobiology of Disease.
24. Kluss JH, Mamais A, Cookson MR. LRRK2 links genetic and sporadic Parkinson's disease. Biochem Soc Trans. 2019 Apr 30;47(2):651-661.
25. Van der Merwe, C., Jalali Sefid Dashti, Z., Christoffels, A., Loos, B., & Bardien, S. (2015). Evidence for a common biological pathway linking three Parkinson's disease-causing genes: parkin, PINK1 and DJ-1. European Journal of Neuroscience, 41(9), 1113–1125.
26. Konovalova EV, Lopacheva OM, Grivennikov IA, Lebedeva OS, Dashinimaev EB, Khaspekov LG, Fedotova EY, Illarioshkin SN. Mutations in the Parkinson's Disease-Associated PARK2 Gene

Are Accompanied by Imbalance in Programmed Cell Death Systems. *Acta Naturae*. 2015 Oct-Dec;7(4):146-149.

27. Koziorowski, D., Hoffman-Zacharska, D., Sławek, J., Jamrozik, Z., Janik, P., Potulska-Chromik, A., Friedman, A. (2013). Incidence of mutations in the PARK2, PINK1, PARK7 genes in Polish early-onset Parkinson disease patients. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*, 47(4), 319–324.

28. Berry, C., La Vecchia, C. & Nicotera, P. Paraquat and Parkinson's disease. *Cell Death Differ* 17, 1115–1125 (2010).

29. Sherer TB, Betarbet R, Testa CM, Seo BB, Richardson JR, Kim JH, Miller GW, Yagi T, Matsuno-Yagi A, Greenamyre JT. Mechanism of toxicity in rotenone models of Parkinson's disease. *J Neurosci*. 2003 Nov 26;23(34):10756-10764.

30. Langston JW. The MPTP Story. *J Parkinsons Dis*. 2017;7(s1):S11-S19.

31. Martins AC Jr., Morcillo P, Ijomone OM, Venkataramani V, Harrison FE, Lee E, Bowman AB, Aschner M. New Insights on the Role of Manganese in Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2019; 16(19):3546.

32. Dias V, Junn E, Mouradian MM. The role of oxidative stress in Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis*. 2013;3(4):461-491.

33. Ihara, K., Oguro, A. & Imaishi, H. Diagnosis of Parkinson's disease by investigating the inhibitory effect of serum components on P450 inhibition assay. *Sci Rep* 12, 6622 (2022).

34. Meiser, J., Weindl, D. & Hiller, K. Complexity of dopamine metabolism. *Cell Commun Signal* 11, 34 (2013).

35. Lecours C, Bordeleau M, Cantin L, Parent M, Paolo TD, Tremblay MÈ. Microglial Implication in Parkinson's Disease: Loss of Beneficial Physiological Roles or Gain of Inflammatory Functions? *Front Cell Neurosci*. 2018 Aug 30;12:282.

36. Brodacki, B.; Staszewski, J.; Toczyłowska, B.; Kozłowska, E.; Drela, N.; Chalimoniuk, M.; Stepień, A. Serum Interleukin (IL-2, IL-10, IL-6, IL-4), TNF α , and INF γ Concentrations Are Elevated in Patients with Atypical and Idiopathic Parkinsonism. *Neurosci. Lett*. 2008, 441, 158–162.

37. Isik S, Yeman Kiyak B, Akbayir R, Seyhali R, Arpacı T. Microglia Mediated Neuroinflammation in Parkinson's Disease. *Cells*. 2023; 12(7):1012.

38. Ashley R. Winslow & David C. Rubinsztein (2011) The Parkinson disease protein α -synuclein inhibits autophagy, *Autophagy*, 7:4, 429-431.
39. Kordower JH, Chu Y, Hauser RA, Freeman TB, Olanow CW. Lewy body-like pathology in long-term embryonic nigral transplants in Parkinson's disease. *Nat Med*. 2008 May;14(5):504-6.
40. Luk, K. C., Kehm, V., Carroll, J., Zhang, B., O'Brien, P., Trojanowski, J. Q., & Lee, V. M. Y. Pathological α -synuclein transmission initiates Parkinson-like neurodegeneration in nontransgenic mice. *Science*, 2012. 338(6109), 949-953.
41. Quigley EMM. Microbiota-Brain-Gut Axis and Neurodegenerative Diseases. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2017;17:94.
42. Spillantini MG, Crowther RA, Jakes R, Hasegawa M, Goedert M. alpha-Synuclein in filamentous inclusions of Lewy bodies from Parkinson's disease and dementia with lewy bodies. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998 May 26;95(11):6469-6473.
43. Koga, S., Sekiya, H., Kondru, N. et al. Neuropathology and molecular diagnosis of Synucleinopathies. *Mol Neurodegeneration* 16, 83 (2021).
44. Hornykiewicz O. The discovery of dopamine deficiency in the parkinsonian brain. In: *Journal of Neural Transmission, Supplement*. 2006.
45. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. 2003 Mar-Apr;24(2):197-211.
46. Braak H, de Vos RA, Bohl J, Del Tredici K. 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.
47. Marsili L, Rizzo G, Colosimo C. Diagnostic criteria for Parkinson's disease: From James Parkinson to the concept of prodromal disease. *Frontiers in Neurology*. 2018.
48. Sławek J, Friedman A, Bogucki A, Opala G. Choroba Parkinsona i inne zaburzenia ruchowe. Tom 1. Gdańsk: VM Media sp. z o.o., VM Group sp.k.; 2011. 1–825 p.
49. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992 Mar;55(3):181–184.
50. Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Arch Neurol*. 1999 Jan;56(1):33-39.

51. McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, Halliday G, Taylor JP, Weintraub D, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies. *Neurology*. 2017.
52. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015;30(12):1591–1601.
53. Postuma RB, Poewe W, Litvan I, Lewis S, Lang AE, Halliday G, Goetz CG, Chan P, Slow E, Seppi K, Schaffer E, Rios-Romenets S, Mi T, Maetzler C, Li Y, Heim B, Bledsoe IO, Berg D. Validation of the MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2018 Oct;33(10):1601-1608.
54. Hustad E, Aasly JO. Clinical and Imaging Markers of Prodromal Parkinson's Disease. *Front Neurol*. 2020 May 8;11:395.
55. Berg D, Postuma RB, Bloem B, et al. Time to redefine PD? Introductory statement of the MDS Task Force on the definition of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2014;29:454–462.
56. Berg, D., Postuma, R. B., Adler, C. H., Bloem, B. R., Chan, P., Dubois, B., Deuschl, G. (2015). MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 30(12), 1600–1611.
57. Bae YJ, Kim JM, Sohn CH, et al. Imaging the substantia nigra in Parkinson disease and other parkinsonian syndromes. *Radiology* 2021;300(2):260–278.
58. Schilder JC, Overmars SS, Marinus J, van Hilten JJ, Koehler PJ. The terminology of akinesia, bradykinesia and hypokinesia: Past, present and future. *Parkinsonism Relat Disord*. 2017 Apr;37:27-35.
59. Draoui A, El Hiba O, Aimrane A, El Khiat A, Gamrani H. Parkinson's disease: From bench to bedside. *Revue Neurologique*. 2020.
60. Hess CW, Hallett M. The Phenomenology of Parkinson's Disease. *Semin Neurol*. 2017 Apr;37(2):109-117.
61. Pasquini J, Ceravolo R, Qamhawi Z, Lee JY, Deuschl G, Brooks DJ, Bonuccelli U, Pavese N. Progression of tremor in early stages of Parkinson's disease: a clinical and neuroimaging study. *Brain*. 2018 Mar 1;141(3):811-821.
62. Abusrair AH, Elsekaily W, Bohlega S. Tremor in Parkinson's Disease: From Pathophysiology to Advanced Therapies. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2022 Sep 13;12:29.
63. Aytürk Z, Yilmaz R, Akbostanci MC. Re-emergent tremor in Parkinson's disease: Clinical and accelerometric properties. *J Clin Neurosci*. 2017

64. Hausdorff JM. Gait dynamics in Parkinson's disease: common and distinct behavior among stride length, gait variability, and fractal-like scaling. *Chaos*. 2009 Jun;19(2):026113.
65. O'Sullivan SS, Williams DR, Gallagher DA, Massey LA, Silveira-Moriyama L, Lees AJ. Nonmotor symptoms as presenting complaints in Parkinson's disease: a clinicopathological study. *Mov Disord*. 2008 Jan;23(1):101–106.
66. Schapira AHV, Chaudhuri KR, Jenner P. Non-motor features of Parkinson disease. Vol. 18, *Nature Reviews Neuroscience*. 2017.
67. Chaudhuri KR, Schapira AH V. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol*. 2009 May 1;8(5):464–474.
68. Gonzalez-Latapi P, Bayram E, Litvan I, Marras C. Cognitive Impairment in Parkinson's Disease: Epidemiology, Clinical Profile, Protective and Risk Factors. *Behav Sci (Basel)*. 2021 May 13;11(5):74.
69. Weil RS, Costantini AA, Schrag AE. Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease-What Is It? *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2018 Mar 10;18(4):17.
70. Aarsland D, Batzu L, Halliday GM, Geurtsen GJ, Ballard C, Ray Chaudhuri K, et al. Parkinson disease-associated cognitive impairment. *Nat Rev Dis Prim*. 2021 Jul;7(1):47.
71. Goldman JG, Vernaleo BA, Camicioli R, Dahodwala N, Dobkin RD, Ellis T, et al. Cognitive impairment in Parkinson's disease: a report from a multidisciplinary symposium on unmet needs and future directions to maintain cognitive health. *NPJ Park Dis*. 2018;4:19.
72. Walton CC, Naismith SL, Lampit A, Mowszowski L, Lewis SJG. Cognitive Training in Parkinson's Disease: A Theoretical Perspective. *Neurorehabilitation and Neural Repair*. 2017;31(3):207-216.
73. Grant H, Anderton R, Gasson N, Lawrence BJ. The gut microbiome and cognition in Parkinson's disease: a systematic review. *Nutr Neurosci*. 2022 Aug 13:1-10.
74. Chen JJ, Marsh L. Anxiety in Parkinson's disease: identification and management. *Ther Adv Neurol Disord*. 2014 Jan;7(1):52-59.
75. Santangelo G, Barone P, Cuoco S, Raimo S, Pezzella D, Picillo M, et al. Apathy in untreated, de novo patients with Parkinson's disease: validation study of Apathy Evaluation Scale. *J Neurol*. 2014 Dec;261(12):2319–28.

76. Cong S, Xiang C, Zhang S, Zhang T, Wang H, Cong S. Prevalence and clinical aspects of depression in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis of 129 studies. *Neurosci Biobehav Rev.* 2022 Oct;141:104749.
77. Timmer MHM, van Beek MHCT, Bloem BR, Esselink RAJ. What a neurologist should know about depression in Parkinson's disease. *Pract Neurol.* 2017 Oct;17(5):359–368.
78. Lauretani F, Testa C, Salvi M, Zucchini I, Giallauria F, Maggio M. Clinical Evaluation of Sleep Disorders in Parkinson's Disease. *Brain Sciences.* 2023; 13(4):609.
79. Tekriwal A, Kern DS, Tsai J, et al. REM sleep behaviour disorder: prodromal and mechanistic insights for Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2017;88:445-451.
80. Dogan VB, Koksall A, Dirican A, Baybas S, Dirican A, Dogan GB. Independent effect of fatigue on health-related quality of life in patients with idiopathic Parkinson's disease. *Neurol Sci.* 2015 Dec;36(12):2221-2226.
81. Y.-C. Tai, C.-H. Lin. An overview of pain in Parkinson's disease. *Clinic. Parkinsonism Related Disorder.*, 2 (2020), pp. 1-8
82. Pfeiffer RF. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2016 Jan;22 Suppl 1:S119-122.
83. Xiao Q, Chen S, Le W. Hyposmia: a possible biomarker of Parkinson's disease. *Neurosci Bull.* 2014 Feb;30(1):134-140.
84. Isaacson SH, Skettini J. Neurogenic orthostatic hypotension in Parkinson's disease: evaluation, management, and emerging role of droxidopa. *Vasc Health Risk Manag.* 2014 Apr 3;10:169-176.
85. Kaczyńska K, Orłowska ME, Andrzejewski K. Respiratory Abnormalities in Parkinson's Disease: What Do We Know from Studies in Humans and Animal Models? *International Journal of Molecular Sciences.* 2022; 23(7):3499.
86. Nóbrega, A.C.; Rodrigues, B.; Melo, A. Is silent aspiration a risk factor for respiratory infection in Parkinson's disease patients? *Parkinsonism Relat. Disord.* 2008, 14, 646–648.
87. Sakakibara R, Panicker J, Finazzi-Agro E, Iacovelli V, Bruschini H; Parkinson's Disease Subcommittee, The Neurourology Promotion Committee in The International Continence Society. A guideline for the management of bladder dysfunction in Parkinson's disease and other gait disorders. *Neurorol Urodyn.* 2016 Jun;35(5):551-563.

88. Bronner G, Vodusek DB. Management of sexual dysfunction in Parkinson's disease. *Ther Adv Neurol Disord*. 2011 Nov;4(6):375-383.
89. López-Liria R, Parra-Egeda J, Vega-Ramírez FA, Aguilar-Parra JM, Trigueros-Ramos R, Morales-Gázquez MJ, Rocamora-Pérez P. Treatment of Dysphagia in Parkinson's Disease: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Jun 9;17(11):4104.
90. Isaacson J, Patel S, Torres-Yaghi Y, Pagán F. Sialorrhea in Parkinson's Disease. *Toxins (Basel)*. 2020 Oct 31;12(11):691.
91. Warnecke, T., Schäfer, KH., Claus, I. et al. Gastrointestinal involvement in Parkinson's disease: pathophysiology, diagnosis, and management. *npj Parkinsons Dis*. 8, 31 (2022).
92. Han MN, Finkelstein DI, McQuade RM, Diwakarla S. Gastrointestinal Dysfunction in Parkinson's Disease: Current and Potential Therapeutics. *J Pers Med*. 2022 Jan 21;12(2):144.
93. Kashihara K. Weight loss in Parkinson's disease. *J Neurol*. 2006 Dec;253 Suppl 7:VII38-41.
94. Lacy BE, et al. Bowel disorders. *Gastroenterology*. 2016;150:1393–1407.
95. Pedrosa Carrasco AJ, Timmermann L, Pedrosa DJ. Management of constipation in patients with Parkinson's disease. *NPJ Parkinsons Dis*. 2018 Mar 16;4:6.
96. A. Parashar, M. Udayabanu. Gut microbiota: implications in Parkinson's disease. *Park. Relat. Disord.*, 38 (2017), pp. 1-7.
97. Zahoor I, Shafi A, Haq E. Pharmacological Treatment of Parkinson's Disease. In: Stoker TB, Greenland JC, editors. *Parkinson's Disease: Pathogenesis and Clinical Aspects* [Internet]. Brisbane (AU): Codon Publications; 2018 Dec 21. Chapter 7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536726/>
98. Leta V et al (2023) Gastrointestinal barriers to levodopa transport and absorption in Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 30:1465–1480.
99. Goldenberg MM. Medical management of Parkinson's disease. *P T*. 2008 Oct;33(10):590-606.
100. Hisahara S, Shimohama S. Dopamine receptors and Parkinson's disease. *Int J Med Chem*. 2011;2011:403039.
101. Connolly BS, Lang AE. Pharmacological Treatment of Parkinson Disease: A Review. *JAMA*. 2014;311(16):1670–1683.
102. Borovac JA. Side effects of a dopamine agonist therapy for Parkinson's disease: a mini-review of clinical pharmacology. *Yale J Biol Med*. 2016 Mar 24;89(1):37-47.

103. Carbone F, Djamshidian A, Seppi K, Poewe W. Apomorphine for Parkinson's Disease: Efficacy and Safety of Current and New Formulations. *CNS Drugs*. 2019 Sep;33(9):905-918.
104. Groiss SJ, Wojtecki L, Südmeyer M, Schnitzler A. Deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Ther Adv Neurol Disord*. 2009 Nov;2(6):20-28.
105. Aarsland D, Ballard C, Walker Z, Bostrom F, Alves G, Kossakowski K, Leroi I, Pozo-Rodriguez F, Minthon L, Londos E. Memantine in patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet Neurol*. 2009 Jul;8(7):613-618.
106. Chen JJ. Treatment of psychotic symptoms in patients with Parkinson disease. *Ment Health Clin*. 2018 Mar 23;7(6):262-270.
107. Seppi K, Ray Chaudhuri K, Coelho M, Fox SH, et al. Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease-an evidence-based medicine review. *Mov Disord*. 2019 Feb;34(2):180-198.
108. Gilat M, Marshall NS, Testelmans D, Buyse B, Lewis SJG. A critical review of the pharmacological treatment of REM sleep behavior disorder in adults: time for more and larger randomized placebo-controlled trials. *J Neurol*. 2022 Jan;269(1):125-148.
109. Ekker MS, Janssen S, Seppi K, Poewe W, de Vries NM, Theelen T, Nonnekes J, Bloem BR. Ocular and visual disorders in Parkinson's disease: Common but frequently overlooked. *Parkinsonism Relat Disord*. 2017 Jul;40:1-10.
110. Qureshi AR, Jamal MK, Rahman E, et al. Non-pharmacological therapies for pain management in Parkinson's disease: A systematic review. *Neurologica*, Volume144, Issue2, August 2021, p. 115-131.
111. AlDakheel A, Kalia LV, Lang AE. Pathogenesis-targeted, disease-modifying therapies in Parkinson disease. *Neurotherapeutics*. 2014 Jan;11(1):6-23.
112. Vemuri R, Shankar EM, Chieppa M, Eri R, Kavanagh K. Beyond Just Bacteria: Functional Biomes in the Gut Ecosystem Including Virome, Mycobiome, Archaeome and Helminths. *Microorganisms*. 2020; 8(4):483.
113. Grigg JB, Sonnenberg GF. Host-Microbiota Interactions Shape Local and Systemic Inflammatory Diseases. *J Immunol*. 2017 Jan 15;198(2):564-571.
114. Ley RE, Peterson DA, Gordon JI. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell* 2006;124:837–848.

115. Carabotti M, Scirocco A, Maselli MA, Severi C. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Ann Gastroenterol.* 2015 Apr-Jun;28(2):203-209.
116. Dinan TG, Cryan JF. Gut instincts: microbiota as a key regulator of brain development, ageing and neurodegeneration. *J Physiol* 2017;595:489–503.
117. Vancamelbeke M, Vermeire S. The intestinal barrier: a fundamental role in health and disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017 Sep;11(9):821-834.
118. Gieryńska M, Szulc-Dąbrowska L, Struzik J, Mielcarska MB, Gregorczyk-Zboroch KP. Integrity of the Intestinal Barrier: The Involvement of Epithelial Cells and Microbiota-A Mutual Relationship. *Animals (Basel).* 2022 Jan 8;12(2):145.
119. Krakowiak O, Nowak R. Human digestive tract microflora – significance, development, modification. *Post Fitoterapii* 2015;16:193-200.
120. Koh A, De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Bäckhed F. From dietary fiber to host physiology: short-chain fatty acids as key bacterial metabolites. *Cell* 2016;165:1332-1345.
121. Oziom J, Budrewicz S. Rola mikrobioty jelitowej w patogenezie i przebiegu wybranych schorzeń układu nerwowego, *Pol. Przegl. Neurol.* 2019; 15 (1), 1–11.
122. König J, Wells J, Cani PD, et al. Human Intestinal Barrier Function in Health and Disease. *Clin Transl Gastroenterol* 2016;7:e196.
123. Bischoff SC, Barbara G, Buurman W, et al. Intestinal permeability – a new target for disease prevention and therapy. *BMC Gastroenterol* 2014;14:189.
124. Everard A, Belzer C, Geurts L, et al. Cross-talk between *Akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013;110:9066–9071.
125. Finamore A, Massimi M, Conti Devirgiliis L, Mengheri E. Zinc deficiency induces membrane barrier damage and increases neutrophil transmigration in Caco-2 cells. *J Nutr.* 2008;138(9):1664–1670.
126. Bjarnason I, Takeuchi K. Intestinal permeability in the pathogenesis of NSAID-induced enteropathy. *J Gastroenterol.* 2009;44(Suppl 19):23–29.
127. Malaguarnera G, Giordano M, Nunnari G, Bertino G, Malaguarnera M. Gut microbiota in alcoholic liver disease: pathogenetic role and therapeutic perspectives. *World J Gastroenterol.* 2014;20(44):16639–16648.

128. Derkinderen P, Shannon KM, Brundin P. Gut feelings about smoking and coffee in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2014 Jul;29(8):976-979.
129. Kim GH, Lee YC, Kim TJ, Kim ER, Hong SN, Chang DK, Kim YH. Risk of Neurodegenerative Diseases in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Nationwide Population-based Cohort Study. *J Crohns Colitis.* 2022 Mar 14;16(3):436-443.
130. Sherwood R, Walsham N. Fecal calprotectin in inflammatory bowel disease. *Clin Exp Gastroenterol* 2016;9:21–29.
131. Mari A, Baker FA, Mahamid M, Yacoob A, Sbeit W, Khoury T. Clinical utility of fecal calprotectin: Potential applications beyond inflammatory bowel disease for the primary care physician. *Ann Gastroenterol* 2019;32:425–430.
132. Schwartz A, Spiegel J, Dillmann U, et al. Fecal markers of intestinal inflammation and intestinal permeability are elevated in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2018;50:104–107.
133. Mulak A, Koszewicz M, Panek-Jeziorna M, Koziorowska-Gawron E, Budrewicz S. Fecal calprotectin as a marker of the gut immune system activation is elevated in Parkinson's Disease. *Front Neurosci* 2019;13:1–6.
134. Dongming Yang, The Role of the Gut Microbiota in the Pathogenesis of Parkinson's Disease. *Front. Neurol.*, 06 November 2019. Sec. Neurodegeneration. Vol. 10 – 2019.
135. Stojkowska I, Wagner BM, Morrison BE. Parkinson's disease and enhanced inflammatory response. *Exp Biol Med (Maywood).* 2015 Nov;240(11):1387-1395.
136. Ramesh G, MacLean AG, Philipp MT. Cytokines and chemokines at the crossroads of neuroinflammation, neurodegeneration, and neuropathic pain. *Mediators Inflamm.* 2013;2013:480739.
137. McGeer PL, Itagaki S, Boyes BE, McGeer EG. Reactive microglia are positive for HLA-DR in the substantia nigra of Parkinson's and Alzheimer's disease brains. *Neurology.* 1988 Aug;38(8):1285-1291.
138. Taylor JM, Main BS, Crack PJ. Neuroinflammation and oxidative stress: co-conspirators in the pathology of Parkinson's disease. *Neurochem Int.* 2013 Apr;62(5):803-819.
139. Choi DY, Liu M, Hunter RL, Cass WA, Pandya JD, Sullivan PG, Shin EJ, Kim HC, Gash DM, Bing G. Striatal neuroinflammation promotes Parkinsonism in rats. *PLoS One.* 2009;4(5):e5482.

140. Reale M, Iarlori C, Thomas A, Gambi D, Perfetti B, Di Nicola M, Onofri M. Peripheral cytokines profile in Parkinson's disease. *Brain Behav Immun*. 2009 Jan;23(1):55-63.
141. Alvarez-Arellano L, Maldonado-Bernal C. Helicobacter pylori and neurological diseases: Married by the laws of inflammation. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2014 Nov 15;5(4):400-404.
142. Mulak A, Bonaz B. Brain-gut-microbiota axis in Parkinson's disease. *World J Gastroenterol* 2015;21:10609–10620.
143. Friedland RP. Mechanisms of Molecular Mimicry Involving the Microbiota in Neurodegeneration. *J Alzheimer's Dis* 2015;45:349–362.
144. Holmqvist S, Chutna O, Bousset L, et al. Direct evidence of Parkinson pathology spread from the gastrointestinal tract to the brain in rats. *Acta Neuropathol* 2014;128:805–820.
145. Bjarnason IT, Charlett A, Dobbs RJ, Dobbs SM, Ibrahim MA, Kerwin RW, Mahler RF, Oxlade NL, Peterson DW, Plant JM, Price AB, Weller C. Role of chronic infection and inflammation in the gastrointestinal tract in the etiology and pathogenesis of idiopathic parkinsonism. Part 2: response of facets of clinical idiopathic parkinsonism to Helicobacter pylori eradication. A randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy study. *Helicobacter*. 2005 Aug;10(4):276-287.
146. Trudler D, Farfara D, Frenkel D. Toll-like receptors expression and signaling in glia cells in neuro-amyloidogenic diseases: towards future therapeutic application. *Mediators Inflamm*. 2010;2010:497987.
147. Sui YT, Bullock KM, Erickson MA, Zhang J, Banks WA. Alpha synuclein is transported into and out of the brain by the blood-brain barrier. *Peptides*. 2014 Dec;62:197-202.
148. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 2011 May 12;473(7346):174-180.
149. Forsyth CB, Shannon KM, Kordower JH, Voigt RM, Shaikh M, et al. Increased intestinal permeability correlates with sigmoid mucosa alpha-synuclein staining and endotoxin exposure markers in early Parkinson's disease. *PLoS One*. 2011;6(12):e28032.
150. Scheperjans F, Aho V, Pereira PA, Koskinen K, Paulin L, Pekkonen E, Haapaniemi E, Kaakkola S, Eerola-Rautio J, Pohja M, Kinnunen E, Murros K, Auvinen P. Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype. *Mov Disord*. 2015 Mar;30(3):350-358.

151. Minato T, Maeda T, Fujisawa Y et al. Progression of Parkinson's disease is associated with gut dysbiosis: two-year follow-up study. *PLoS One* 2017;12:e0187307.
152. Pimentel M, Saad RJ, Long MD, Rao SSC. ACG Clinical Guideline: Small Intestinal Bacterial Overgrowth. *Am J Gastroenterol.* 2020 Feb;115(2):165-178.
153. Quigley, E.M.M. The Spectrum of Small Intestinal Bacterial Overgrowth (SIBO). *Curr Gastroenterol Rep* 21, 3 (2019).
154. Lyu, Z. Back to the Source: Molecular Identification of Methanogenic Archaea as Markers of Colonic Methane Production. *Dig Dis Sci* 66, 3661–3664 (2021).
155. Elfil, M.; Kamel, S.; Kandil, M.; Koo, B.B.; Schaefer, S.M. Implications of the Gut Microbiome in Parkinson's Disease. *Mov. Disord.* 2020, 35, 921–933.
156. Rezaie A, Buresi M, Lembo A, et al. Hydrogen and Methane-Based Breath Testing in Gastrointestinal Disorders: The North American Consensus. *Am J Gastroenterol* 2017;112:775–784.
157. Kheirouri S, Alizadeh M. MIND diet and cognitive performance in older adults: a systematic review. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2022;62(29):8059-8077.
158. Agarwal P, Wang Y, Buchman AS, Holland TM, Bennett DA, Morris MC. MIND Diet Associated with Reduced Incidence and Delayed Progression of ParkinsonismA in Old Age. *J Nutr Health Aging.* 2018;22(10):1211-1215.
159. Perez-Pardo P, Kliet T, Dodiya HB, Broersen LM, Garssen J, Keshavarzian A, Kraneveld AD. The gut-brain axis in Parkinson's disease: Possibilities for food-based therapies. *Eur J Pharmacol.* 2017 Dec 15;817:86-95.
160. Wurtman RJ. A nutrient combination that can affect synapse formation. *Nutrients.* 2014 Apr 23;6(4):1701-1710.
161. Chunchai T, Thunapong W, Yasom S, Wanchai K, et al. Decreased microglial activation through gut-brain axis by prebiotics, probiotics, or synbiotics effectively restored cognitive function in obese-insulin resistant rats. *J Neuroinflammation.* 2018 Jan 9;15(1):11.
162. Monteagudo-Mera A, Rastall RA, Gibson GR, Charalampopoulos D, Chatzifragkou A. Adhesion mechanisms mediated by probiotics and prebiotics and their potential impact on human health. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2019 Aug;103(16):6463-6472.

163. Cassani E, Privitera G, Pezzoli G, Pusani C, Madio C, Iorio L, Barichella M. Use of probiotics for the treatment of constipation in Parkinson's disease patients. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2011 Jun;57(2):117-121.
164. Tan AH, Lim SY, Chong KK *et al.* Probiotics for constipation in Parkinson's disease: a randomized placebo-controlled study. *Neurology.* 2020.
165. Tan AH, Hor JW, Chong CW, Lim SY. Probiotics for Parkinson's disease: Current evidence and future directions. *JGH Open.* 2020 Nov 20;5(4):414-419.
166. Gazerani P. Probiotics for Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci.* 2019 Aug 23;20(17):4121.
167. Du Y, Ma Z, Lin S, Dodel RC, Gao F, et al. Minocycline prevents nigrostriatal dopaminergic neurodegeneration in the MPTP model of Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001 Dec 4;98(25):14669-14674.
168. Fasano A, Bove F, Gabrielli M, et al. The role of small intestinal bacterial overgrowth in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2013;28:1241–1249.
169. Konturek PC, Koziel J, Dieterich W, Haziri D, Wirtz S, Glowczyk I, Konturek K, Neurath MF, Zopf Y. Successful therapy of *Clostridium difficile* infection with fecal microbiota transplantation. *J Physiol Pharmacol.* 2016 Dec;67(6):859-866.
170. Xu MQ, Cao HL, Wang WQ, et al. Fecal microbiota transplantation broadening its application beyond intestinal disorders. *World J Gastroenterol* 2015;21:102–111.
171. Kulich KR, Madisch A, Pacini F, Piqué JM, Regula J, et al. Reliability and validity of the Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS) and Quality of Life in Reflux and Dyspepsia (QOLRAD) questionnaire in dyspepsia: a six-country study. *Health Qual Life Outcomes.* 2008 Jan 31; 6:12.
172. Hirsch L, Jette N, Frolkis A, Steeves T, Pringsheim T. The Incidence of Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuroepidemiology.* 2016;46(4):292-300.
173. d'Anglemont de Tassigny X. Outlook on the neuroprotective effect of estrogen. *Neural Regen Res.* 2017 Nov;12(11):1799-1800.
174. Zirra A, Rao SC, Bestwick J, Rajalingam R, Marras C, Blauwendraat C, Mata IF, Noyce AJ. Gender Differences in the Prevalence of Parkinson's Disease. *Mov Disord Clin Pract.* 2022 Nov 14;10(1):86-93.
175. Delic, V., Beck, K.D., Pang, K.C.H. et al. Biological links between traumatic brain injury and Parkinson's disease. *acta neuropathol commun* 8, 45 (2020).

176. Cerri S, Mus L, Blandini F. Parkinson's Disease in Women and Men: What's the Difference? *J Parkinsons Dis.* 2019;9(3):501-515.
177. Cantuti-Castelvetri I, Keller-McGandy C, Bouzou B, Asteris G, Clark TW, Frosch MP, Standaert DG. Effects of gender on nigral gene expression and parkinson disease. *Neurobiol Dis.* 2007 Jun;26(3):606-614.
178. Zigmond AS, Snaith RP: The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983, 67:361-370.
179. Majkowicz M. Praktyczna ocena efektywności opieki paliatywnej — wybrane techniki badawcze. W: de Walden- -Gałaszko K., Majkowicz M. (red.). Ocena jakości opieki paliatywnej w teorii i praktyce. Wydawnictwo Akademii Medycznej w Gdańsku, Zakład Medycyny Paliatywnej, Gdańsk 2000; 21–39.
180. Broen MP, Narayen NE, Kuijf ML, Dissanayaka NN, Leentjens AF. Prevalence of anxiety in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Mov Disord.* 2016 Aug;31(8):1125-1133.
181. Chikatimalla R, Dasaradhan T, Koneti J, Cherukuri SP, Kalluru R, Gadde S. Depression in Parkinson's Disease: A Narrative Review. *Cureus.* 2022 Aug 7;14(8):e27750.
182. Marinus J, Leentjens AF, Visser M, Stiggelbout AM, van Hilten JJ. Evaluation of the hospital anxiety and depression scale in patients with Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol.* 2002 Nov-Dec;25(6):318-324.
183. Mondolo, F., Jahanshahi, M., Granà, A. et al. Evaluation of anxiety in Parkinson's disease with some commonly used rating scales. *Neurol Sci* 28, 270–275 (2007).
184. Kulich KR, Reguła J, Stasiewicz J, et al. [Psychometric validation of the Polish translation of the Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS) and Quality of Life in Reflux and Dyspepsia (QOLRAD) Questionnaire in patients with reflux disease]. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej.* 2005 Mar;113(3):241-249.
185. Kenna JE, Bakeberg MC, Gorecki AM, Chin Yen Tay A, Winter S, Mastaglia FL, et al. Characterization of gastrointestinal symptom type and severity in parkinson's disease: a case-control study in an Australian cohort. *Mov Disord Clin Pract* (2021) 8:245–253.
186. Kenna JE, Bakeberg MC, Abonnel MY, Mastaglia FL, Anderton RS. Impact of Gastrointestinal Symptoms on Health-Related Quality of Life in an Australian Parkinson's Disease Cohort. *Parkinson's Disease*, vol. 2022, Article ID 4053665, 8 pages, 2022.

187. Pilipovich AA, Vorob'eva OV, Makarov SA, Shindryaeva NN, Vorob'eva YD. Gastrointestinal dysfunction impact on life quality in a cohort of Russian patients with Parkinson's disease I-III H&Y stage. *Parkinsons Dis* 2022;2022:1571801.
188. Rusch C, Beke M, Tucciarone L, et al. Effect of a Mediterranean diet intervention on gastrointestinal function in Parkinson's disease (the MEDI-PD study): study protocol for a randomised controlled trial. *BMJ Open* 2021;11:e053336.
189. Tan AH, Chuah KH, Beh YY, Schee JP, Mahadeva S, Lim SY. Gastrointestinal Dysfunction in Parkinson's Disease: Neuro-Gastroenterology Perspectives on a Multifaceted Problem. *J Mov Disord.* 2023 May;16(2):138-151.
190. Mukherjee A, Biswas A, Das SK. Gut dysfunction in Parkinson's disease. *World J Gastroenterol.* 2016 Jul 7;22(25):5742-5752.
191. Yao L, Liang W, Chen J, Wang Q, Huang X; Constipation in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur Neurol* 1 February 2023; 86 (1): 34–44.
192. Knudsen K, Krogh K, Østergaard K, Borghammer P. Constipation in parkinson's disease: Subjective symptoms, objective markers, and new perspectives. *Mov Disord.* 2017 Jan; 32(1):94-105.
193. Siciliano, M., Trojano, L., Santangelo, G., De Micco, R., Tedeschi, G. and Tessitore, A. (2018), Fatigue in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Mov Disord.*, 33: 1712-1723.
194. van der Velden, R.M.J., Broen, M.P.G., Kuijf, M.L. and Leentjens, A.F.G. (2018), Frequency of mood and anxiety fluctuations in Parkinson's disease patients with motor fluctuations: A systematic review. *Mov Disord.*, 33: 1521-1527.
195. Bruno G, Zaccari P, Rocco G, Scalese G, Panetta C, Porowska B, Pontone S, Severi C. Proton pump inhibitors and dysbiosis: Current knowledge and aspects to be clarified. *World J Gastroenterol.* 2019 Jun 14;25(22):2706-2719.
196. Weersma RK, Zhernakova A, Fu J. Interaction between drugs and the gut microbiome. *Gut* 2020; 69: 1510-1519.
197. Lai SW, Liao KF, Lin CL, Lin CH. Association between Parkinson's disease and proton pump inhibitors therapy in older people. *Biomedicine (Taipei).* 2020 Sep 1;10(3):1-4.

198. Nielsen, H.H., Qiu, J., Friis, S., Wermuth, L. and Ritz, B. (2012), Treatment for Helicobacter pylori infection and risk of parkinson's disease in Denmark. *European Journal of Neurology*, 19: 864-869.
199. Kim J-H, Oh J-K, Kim Y-H, Kwon M-J, Kim J-H, Choi H-G. Association between Proton Pump Inhibitor Use and Parkinson's Disease in a Korean Population. *Pharmaceutics*. 2022; 15(3):327.
200. Kuan Y-C, Huang K-W, Lin C-L, Hu C-J, Kao C-H. Effects of metformin exposure on neurodegenerative diseases in elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* (2017), 79, 77–83.
201. Hu G, Jousilahti P, Bidel S, Antikainen R, Tuomilehto J. Type 2 diabetes and the risk of Parkinson's disease. *Diabetes Care*. (2007) 30:842–847.
202. Cereda E, Barichella M, Pedrolli C, Klersy C, Cassani E, Caccialanza R, et al. Diabetes and risk of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. (2011) 34:2614–2623.
203. Agostini F, Masato A, Bubacco L, Bisaglia M. Metformin Repurposing for Parkinson Disease Therapy: Opportunities and Challenges. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022; 23(1):398.
204. Rotermund C, Machetanz G, Fitzgerald JC. The Therapeutic Potential of Metformin in Neurodegenerative Diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018 Jul 19;9:400.
205. Paudel YN, Angelopoulou E, Piperi C, Shaikh MF, Othman I. Emerging neuroprotective effect of metformin in Parkinson's disease: A molecular crosstalk. *Pharmacol Res*. 2020 Feb;152:104593.
206. Sportelli C, Urso D, Jenner P, Chaudhuri KR. Metformin as a Potential Neuroprotective Agent in Prodromal Parkinson's Disease-Viewpoint. *Front Neurol*. 2020 Jun 12;11:556.
207. Huang K-H, Chang Y-L, Gau S-Y, Tsai T-H, Lee C-Y. Dose–Response Association of Metformin with Parkinson's Disease Odds in Type 2 Diabetes Mellitus. *Pharmaceutics*. 2022; 14(5):946.
208. Alrouji, M., Al-kuraishy, H.M., Al-Gareeb, A.I. et al. Metformin role in Parkinson's disease: a double-sword effect. *Mol Cell Biochem* (2023).

209. Paul, K.C., Chuang, Y.-H., Shih, I.-F., Keener, A., Bordelon, Y., Bronstein, J.M. and Ritz, B. (2019), The association between lifestyle factors and Parkinson's disease progression and mortality. *Mov Disord*, 34: 58-66.
210. Kim, R., Yoo, D., Jung, Y. J., Han, K., & Lee, J.-Y. (2020). Sex differences in smoking, alcohol consumption, and risk of Parkinson's disease: A nationwide cohort study. *Parkinsonism & Related Disorders*, 71, 60–65.
211. Sääksjärvi K, Knekt P, Rissanen H, Laaksonen MA, Reunanen A, Männistö S. Prospective study of coffee consumption and risk of Parkinson's disease. *Eur J Clin Nutr*. 2008 Jul;62(7):908-915.
212. Belvisi D, Pellicciari R, Fabbrini A, Costanzo M, Ressa G, et al. Relationship between risk and protective factors and clinical features of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2022 May; 98:80-85.
213. Hong CT, Chan L, Bai CH. The Effect of Caffeine on the Risk and Progression of Parkinson's Disease: A Meta-Analysis. *Nutrients*. 2020 Jun 22;12(6):1860.
214. Palacios N, Gao X, McCullough ML, Schwarzschild MA, Shah R, Gapstur S, Ascherio A. Caffeine and risk of Parkinson's disease in a large cohort of men and women. *Mov Disord*. 2012 Sep 1;27(10):1276-1282.
215. Liu R, Guo X, Park Y, Huang X, Sinha R, Freedman ND, et al. Caffeine intake, smoking, and risk of Parkinson disease in men and women. *Am J Epidemiol*. 2012 Jun 1;175(11):1200-1207.
216. Peters, S., Gallo, V., Vineis, P., Middleton, L.T., et al. (2020), Alcohol Consumption and Risk of Parkinson's Disease: Data From a Large Prospective European Cohort. *Mov Disord*, 35: 1258-1263.
217. Reichmann, H., Csoti, I., Koschel, J. et al. Life style and Parkinson's disease. *J Neural Transm* 129, 1235–1245 (2022).
218. Eriksson AK, Löfving S, Callaghan RC, Allebeck P. Alcohol use disorders and risk of Parkinson's disease: findings from a Swedish national cohort study 1972-2008. *BMC Neurol*. 2013 Dec 5;13:190.
219. Zhang D, Jiang H, Xie J. Alcohol intake and risk of Parkinson's disease: a meta-analysis of observational studies. *Mov Disord*. 2014 May;29(6):819-822.
220. Ahmed JF, Padam P, Ruban A. Aetiology, diagnosis and management of small intestinal bacterial overgrowth. *Frontline Gastroenterology* 2023;14:149-154.

221. Harvie, R. M., Tuck, C. J., & Schultz, M. (2019). Evaluation of lactulose, lactose, and fructose breath testing in clinical practice: A focus on methane. *JGH Open*.
222. Brechmann T, Sperlbaum A, Schmiegel W. Levothyroxine therapy and impaired clearance are the strongest contributors to small intestinal bacterial overgrowth: results of a retrospective cohort study. *World J Gastroenterol*. 2017; 23:842–852.
223. Chander Roland B, Mullin GE, Passi M, Zheng X, Salem A, Yolken R, et al. A prospective evaluation of ileocecal valve dysfunction and intestinal motility derangements in small intestinal bacterial overgrowth. *Dig Dis Sci*. 2017; 62:3525–3535.
224. Roland BC, Ciarleglio MM, Clarke JO, Semler JR, Tomakin E, Mullin GE, et al. Small intestinal transit time is delayed in small intestinal bacterial overgrowth. *J Clin Gastroenterol*. 2015;49:571– 576.
225. Greco A, Caviglia GP, Brignolo P, Ribaldone DG, Reggiani S, Sguazzini C, et al. Glucose breath test and Crohn's disease: diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth and evaluation of therapeutic response. *Scand J Gastroenterol*. 2015; 50:1376–1381.
226. Cohen-Mekelburg S, Tafesh Z, Coburn E, Weg R, Malik N, Webb C, Hammad H, Scherl E, Bosworth BP. Testing and treating small intestinal bacterial overgrowth reduces symptoms in patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*. 2018. Sep; 63(9):2439-2444.
227. Su T, Lai S, Lee A, He X, Chen S. Meta-analysis: proton pump inhibitors moderately increase the risk of small intestinal bacterial overgrowth. *J Gastroenterol*. 2018;53:27–36.
228. Robinson-Papp J, Nmashie A, Pedowitz E, Benn EKT, George MC, Sharma S, et al. Vagal dysfunction and small intestinal bacterial overgrowth: novel pathways to chronic inflammation in HIV. *AIDS*. 2018;32:1147–1156.
229. Capurso G, Signoretti M, Archibugi L, Stigliano S, Delle FG. Systematic review and meta-analysis: small intestinal bacterial overgrowth in chronic pancreatitis. *United European Gastroenterol J*. 2016; 4:697–705.
230. Shah A, Shanahan E, Macdonald GA, Fletcher L, Ghasemi P, Morrison M, et al. Systematic review and meta-analysis: prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in chronic liver disease. *Semin Liver Dis*. 2017;37:388–400.
231. Gabrielli, M.; Bonazzi, P.; Scarpellini, E.; Bendia, E.; Lauritano, E.C.; Fasano, A.; Ceravolo, M.G.; Capecci, M.; Rita Bentivoglio, A.; Provinciali, L.; et al. Prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in Parkinson's disease. *Mov. Disord*. 2011, 26, 889–892.

232. Tan, A.H.; Mahadeva, S.; Thalha, A.M.; Gibson, P.R.; Kiew, C.K.; Yeat, C.M.; Ng, S.W.; Ang, S.P.; Chow, S.K.; Tan, C.T.; et al. Small intestinal bacterial overgrowth in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2014, 20, 535–540.
233. Li, X.; Feng, X.; Jiang, Z.; Jiang, Z. Association of small intestinal bacterial overgrowth with Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Gut. Pathog.* 2021, 13, 25.
234. Niu XL, Liu L, Song ZX, et al. Prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in Chinese patients with Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2016;123:1381–1386.
235. Kowalski, K., Mulak, A. Small intestinal bacterial overgrowth in Alzheimer's disease. *J Neural Transm* 129, 75–83 (2022).
236. Zhang Y, Liu G, Duan Y, Han X, Dong H, Geng J. Prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in multiple sclerosis: a casecontrol study from China. *J Neuroimmunol.* 2016;301: p.83–87.
237. Dănău A, Dumitrescu L, Lefter A, Tulbă D, Popescu BO. Small Intestinal Bacterial Overgrowth as Potential Therapeutic Target in Parkinson's Disease. *International Journal of Molecular Sciences.* 2021; 22(21):11663.
238. Roland BC, Lee D, Miller LS, Vegesna A, Yolken R, Severance E, Prandovszky E, Zheng XE, Mullin GE. Obesity increases the risk of small intestinal bacterial overgrowth (SIBO). *Neurogastroenterol Motil.* 2018 Mar;30(3).
239. Wijarnpreecha, K., Werlang, M.E., Watthanasuntorn, K. et al. Obesity and Risk of Small Intestine Bacterial Overgrowth: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci* 65, 1414–1422 (2020).
240. Cortez APB, Fisberg M, de Morais MB. Intestinal permeability and small intestine bacterial overgrowth in excess weight adolescents. *Pediatr Obes.* 2021 May;16(5):e12741.
241. Van der Marck, M. A., Dicke, H. C., Uc, E. Y., Kentin, Z. H. A., Borm, G. F., Bloem, B. R., Munneke, M. (2012). Body mass index in Parkinson's disease: A meta-analysis. *Parkinsonism & Related Disorders*, 18(3), 263–267.
242. Ma K, Xiong N, Shen Y, Han C, Liu L, Zhang G, Wang L, Guo S, Guo X, Xia Y, Wan F, Huang J, Lin Z and Wang T (2018) Weight Loss and Malnutrition in Patients with Parkinson's Disease: Current Knowledge and Future Prospects. *Front. Aging Neurosci.* 10:1.

243. Park, J-H, Choi, Y, Kim, H, et al. Association between body weight variability and incidence of Parkinson disease: A nationwide, population-based cohort study. *Eur J Neurol.* 2021; 28: 3626– 3633.
244. Uc EY, Struck LK, Rodnitzky RL, Zimmerman B, Dobson J, Evans WJ. Predictors of weight loss in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2006 Jul;21(7):930-936.
245. Kistner A, Lhommée E and Krack P (2014) Mechanisms of body weight fluctuations in Parkinson's disease. *Front. Neurol.* 5:84.
246. Steinhardt, J, Münte, TF, Schmid, SM, Wilms, B, Brüggemann, N. A systematic review of body mass gain after deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in patients with Parkinson's disease. *Obesity Reviews.* 2020; 21:e12955.
247. DiBaise J. K. et al. Weight Loss in Parkinson's Disease: No Evidence for Role of Small Intestinal Bacterial Overgrowth. 1 Jan. 2018 : 571 – 581.
248. Yong V.W., Tan Y. J., Ng Yi-De, Choo X. Y., et al. Progressive and accelerated weight and body fat loss in Parkinson's disease: A three-year prospective longitudinal study. *Parkinsonism & Related Disorders*, Volume 77, 2020, 28-35.
249. Hasuike, Y., Endo, T., Koroyasu, M., Matsui, M., Mori, C., Yamadera, M., et al. Sakoda, S. (2019). Bile acid abnormality induced by intestinal dysbiosis might explain lipid metabolism in Parkinson's disease. *Medical Hypotheses*, 109436.
250. Rana SV, Malik A, Bhadada SK, Sachdeva N, Morya RK, Sharma G. Malabsorption, orocecal transit time and small intestinal bacterial overgrowth in type 2 diabetic patients: a connection. *Indian J Clin Biochem.* 2017;32:84–89.
251. Feng X, Li XQ. The prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Aging (Albany NY).* 2022 Jan 27;14(2):975-988.
252. Lo WK, Chan WW. Proton pump inhibitor use and the risk of small intestinal bacterial overgrowth: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013 May;11(5):483-490.
253. Cho, Su Min MD; Waghela, Rajdeepsingh MD; Quigley, Eamonn M. MD, MACG. S1564 Association of SIBO Symptoms with Breath-Test Results and Response to Treatment. *The American Journal of Gastroenterology* 117(10S):p e1117, October 2022.
254. Quigley EMM, Murray JA, Pimentel M. AGA Clinical Practice Update on Small Intestinal Bacterial Overgrowth: Expert Review. *Gastroenterology.* 2020 Oct;159(4):1526-1532.

255. Banaszak M, Górna I, Woźniak D, Przysławski J, Drzymała-Czyż S. Association between Gut Dysbiosis and the Occurrence of SIBO, LIBO, SIFO and IMO. *Microorganisms*. 2023; 11(3):573.
256. Erdogan, A., Rao, S.S.C. Small Intestinal Fungal Overgrowth. *Curr Gastroenterol Rep* 17, 16 (2015).
257. Suri J, Kataria R, Malik Z, Parkman HP, Schey R. Elevated methane levels in small intestinal bacterial overgrowth suggests delayed small bowel and colonic transit. *Med (Baltimore)* (2018) 97(21):e10554.
258. Pimentel M, Lin HC, Enayati P, van den Burg B, Lee HR, Chen JH, Park S, Kong Y, Conklin J. Methane, a gas produced by enteric bacteria, slows intestinal transit and augments small intestinal contractile activity. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2006 Jun;290(6):G1089-95.
259. Woese CR, Kandler O, Wheelis ML. Towards a natural system of organisms: proposal for the domains Archaea, Bacteria, and Eucarya. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990 Jun;87(12):4576-4579.
260. Gaci N, Borrel G, Tottey W, O'Toole PW, Brugère JF. Archaea and the human gut: new beginning of an old story. *World J Gastroenterol*. 2014 Nov 21;20(43):16062-16078.
261. Hoegenauer C, Hammer HF, Mahnert A, Moissl-Eichinger C. Methanogenic archaea in the human gastrointestinal tract. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2022 Dec;19(12):805-813.
262. Park, YM, Lee, YJ, Hussain, Z, Lee, YH, Park, H. The effects and mechanism of action of methane on ileal motor function. *Neurogastroenterol Motil*. 2017; 29:e13077.
263. Lim J, Rezaie A. Pros and Cons of Breath Testing for Small Intestinal Bacterial Overgrowth and Intestinal Methanogen Overgrowth. *Gastroenterology & Hepatology* 2023; 19.3: 141.
264. Takakura W, Pimentel M, Rao S, et al. A single fasting exhaled methane level correlates with fecal methanogen load, clinical symptoms and accurately detects intestinal methanogen overgrowth. *Am J Gastroenterol* 2022;117(3):470–477.
265. Chatterjee S, Park S, Low K, et al. The degree of breath methane production in IBS correlates with the severity of constipation. *Am J Gastroenterol* 2007;102:837–841.
266. Tansel A, Levinthal DJ. Understanding Our Tests: Hydrogen-Methane Breath Testing to Diagnose Small Intestinal Bacterial Overgrowth. *Clin Transl Gastroenterol*. 2023 Apr 1;14(4):e00567.

267. Madigan KE, Bundy R, Weinberg RB. Distinctive Clinical Correlates of Small Intestinal Bacterial Overgrowth with Methanogens. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022 Jul;20(7):1598-1605.e2.
268. Sharma A, Yan Y, Karunaratne T, Herekar A, Kurek J, Morgan J, Rao S. Intestinal Methanogen Overgrowth (IMO) in Parkinson's Disease: High Prevalence and Correlation With Constipation. *The American Journal of Gastroenterology* 115():p S249-S250, October 2020.
269. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2019;68:s1–s106.
270. An Y-K, Prince D, Gardiner F, et al. Faecal calprotectin testing for identifying patients with organic gastrointestinal disease: systematic review and meta-analysis. *Med J Aust*. 2019 Nov;211(10):461-467.
271. Pavlidis P, Chedgy FJ, Tibble JA. Diagnostic accuracy and clinical application of faecal calprotectin in adult patients presenting with gastrointestinal symptoms in primary care. *Scand J Gastroenterol* 2013;48:1048–1054.
272. Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J Crohn's Colitis* 2019:144–164.
273. Lozoya Angulo ME, de Las Heras Gómez I, Martínez Villanueva M, Noguera Velasco JA, Avilés Plaza F. Faecal calprotectin, an useful marker in discriminating between inflammatory bowel disease and functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterol Hepatol*. 2017 Mar;40(3):125-131.
274. Hor JW, Lim SY, Khor ES, Chong KK, Song SL, et al. Fecal Calprotectin in Parkinson's Disease and Multiple System Atrophy. *J Mov Disord*. 2022 May;15(2):106-114.
275. Aho, V.T.E., Houser, M.C., Pereira, P.A.B. et al. Relationships of gut microbiota, short-chain fatty acids, inflammation, and the gut barrier in Parkinson's disease. *Mol Neurodegeneration* 16, 6 (2021).
276. Dumitrescu L, Marta D, Dănuș A, Lefter A, Tulbă D, Cozma L, Manole E, Gherghiceanu M, Ceafalan LC, Popescu BO. Serum and Fecal Markers of Intestinal Inflammation and Intestinal Barrier Permeability Are Elevated in Parkinson's Disease. *Front Neurosci*. 2021 Jun 18;15:689723.

277. Qin XY, Zhang SP, Cao C, Loh YP, Cheng Y. Aberrations in Peripheral Inflammatory Cytokine Levels in Parkinson Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol.* 2016 Nov 1;73(11):1316-1324.
278. Williams-Gray CH, Wijeyekoon R, Yarnall AJ, Lawson RA, et al. Serum immune markers and disease progression in an incident Parkinson's disease cohort (ICICLE-PD). *Mov Disord.* 2016 Jul;31(7):995-1003.
279. Devos D, Lebouvier T, Lardeux B, Biraud M, Rouaud T, Pouclet H, Coron E, Bruley des Varannes S, Naveilhan P, Nguyen JM, Neunlist M, Derkinderen P. Colonic inflammation in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis.* 2013 Feb;50:42-48.
280. Kim, Ryul & Kim, Han-Joon & Kim, Aryun & Jang, Mihee & Kim, Ahro & Kim, Yoon & Yoo, Dallah & Im, Jin & Choi, Ji-Hyun & Jeon, Beomseok. (2018). Peripheral blood inflammatory markers in early Parkinson's disease. *Journal of Clinical Neuroscience.* 58.
281. Engelhardt KR, Grimbacher B. IL-10 in humans: lessons from the gut, IL-10/IL-10 receptor deficiencies, and IL-10 polymorphisms. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2014;380:1-18.
282. Skrzydło-Radomańska B, Cukrowska B. How to Recognize and Treat Small Intestinal Bacterial Overgrowth? *Journal of Clinical Medicine.* 2022; 11(20):6017.
283. Sajjad A, Mottershead M, Syn WK, Jones R, Smith S, Nwokolo CU. Ciprofloxacin suppresses bacterial overgrowth, increases fasting insulin but does not correct low acylated ghrelin concentration in non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005 Aug 15;22(4):291-299.
284. Lisowska A, Pogorzelski A, Oracz G, Siuda K, Skorupa W, Rachel M, Cofta S, Piorunek T, Walkowiak J. Oral antibiotic therapy improves fat absorption in cystic fibrosis patients with small intestine bacterial overgrowth. *J Cyst Fibros.* 2011 Dec;10(6):418-421.
285. Castiglione F, Rispo A, Di Girolamo E, Cozzolino A, Manguso F, Grassia R, Mazzacca G. Antibiotic treatment of small bowel bacterial overgrowth in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003 Dec;18(11-12):1107-1112.
286. Ghoshal UC, Srivastava D, Misra A, Ghoshal U. A proof-of-concept study showing antibiotics to be more effective in irritable bowel syndrome with than without small-intestinal bacterial overgrowth: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2016 Mar;28(3):281-289.

287. Attar A, Flourié B, Rambaud JC, Franchisseur C, Ruzzniewski P, Bouhnik Y. Antibiotic efficacy in small intestinal bacterial overgrowth-related chronic diarrhea: a crossover, randomized trial. *Gastroenterology*. 1999 Oct;117(4):794-797.
288. Tahan S, Melli LC, Mello CS, Rodrigues MS, Bezerra Filho H, de Moraes MB. Effectiveness of trimethoprim-sulfamethoxazole and metronidazole in the treatment of small intestinal bacterial overgrowth in children living in a slum. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013 Sep;57(3):316-318.
289. Quigley EM, Quera R. Small intestinal bacterial overgrowth: roles of antibiotics, prebiotics, and probiotics. *Gastroenterology*. 2006 Feb;130(2 Suppl 1):S78-90.
290. Ghoshal UC, Shukla R, Ghoshal U. Small Intestinal Bacterial Overgrowth and Irritable Bowel Syndrome: A Bridge between Functional Organic Dichotomy. *Gut Liver*. 2017 Mar 15;11(2):196-208.
291. Wang J, Zhang L, Hou X. Efficacy of rifaximin in treating with small intestine bacterial overgrowth: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021 Dec;15(12):1385-1399.
292. Gatta L, Scarpignato C. Systematic review with meta-analysis: rifaximin is effective and safe for the treatment of small intestine bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017 Mar;45(5):604-616.
293. Ponziani FR, Scaldaferri F, Petito V, Paroni Sterbini F, et al. The Role of Antibiotics in Gut Microbiota Modulation: The Eubiotic Effects of Rifaximin. *Dig Dis*. 2016;34(3):269-278.
294. Ponziani FR, Zocco MA, D'Aversa F, Pompili M, Gasbarrini A. Eubiotic properties of rifaximin: Disruption of the traditional concepts in gut microbiota modulation. *World J Gastroenterol*. 2017 Jul 7;23(25):4491-4499.
295. Airola C, Severino A, Porcari S, Fusco W, Mullish BH, et al. Future Modulation of Gut Microbiota: From Eubiotics to FMT, Engineered Bacteria, and Phage Therapy. *Antibiotics*. 2023; 12(5):868.
296. Pimentel M. Review of rifaximin as treatment for SIBO and IBS. *Expert Opin Investig Drugs*. 2009 Mar;18(3):349-358.
297. Pimentel M, Cash BD, Lembo A, Wolf RA, Israel RJ, Schoenfeld P. Repeat Rifaximin for Irritable Bowel Syndrome: No Clinically Significant Changes in Stool Microbial Antibiotic Sensitivity. *Dig Dis Sci*. 2017 Sep;62(9):2455-2463.

298. Lauritano EC, Gabrielli M, Scarpellini E, Lupascu A, Novi M, Sottili S, et al. Small intestinal bacterial overgrowth recurrence after antibiotic therapy. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:2031–2035.
299. Lauritano EC, Gabrielli M, Lupascu A, Santoliquido A, Nucera G, et al. Rifaximin dose-finding study for the treatment of small intestinal bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005 Jul 1;22(1):31-35.
300. Scarpellini E, Gabrielli M, Lauritano CE, Lupascu A, Merra G, Cammarota G, Cazzato IA, Gasbarrini G, Gasbarrini A. High dosage rifaximin for the treatment of small intestinal bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007 Apr 1;25(7):781-786.
301. Vizcarra JA, Wilson-Perez HE, Fasano A, Espay AJ. Small intestinal bacterial overgrowth in Parkinson's disease: Tribulations of a trial. *Parkinsonism Relat Disord*. 2018 Sep;54:110-112.
302. Chojnacki C, Popławski T, Konrad P, Fila M, Błasiak J, Chojnacki J. Antimicrobial treatment improves tryptophan metabolism and mood of patients with small intestinal bacterial overgrowth. *Nutr Metab (Lond)*. 2022 Sep 27;19(1):66.
303. Moraru IG, Moraru AG, Andrei M, Iordache T, Drug V, Diculescu M, Portincasa P, Dumitrascu DL. Small intestinal bacterial overgrowth is associated to symptoms in irritable bowel syndrome. Evidence from a multicentre study in Romania. *Rom J Intern Med*. 2014;52(3):143-150.
304. Liu ZJ, Wei H, Duan LP, Zhu SW, Zhang L, Wang K. [Clinical features of irritable bowel syndrome with small intestinal bacterial overgrowth and a preliminary study of effectiveness of Rifaximin]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2016 Jun 28;96(24):1896-1902. Chinese.
305. Rezaie A, Heimanson Z, McCallum R, Pimentel M. Lactulose Breath Testing as a Predictor of Response to Rifaximin in Patients With Irritable Bowel Syndrome With Diarrhea. *Am J Gastroenterol*. 2019 Dec;114(12):1886-1893.
306. Tuteja, A. K., Talley, N. J., Stoddard, G. J., and Verne, G. N. (2019). Double-blind placebo-controlled study of rifaximin and lactulose hydrogen breath test in gulf war veterans with irritable bowel syndrome. *Dig. Dis. Sci.* 64 (3), 838–845.
307. Augustin, A, Guennec, AL, Umamahesan, C, et al. Faecal metabolite deficit, gut inflammation and diet in Parkinson's disease: Integrative analysis indicates inflammatory response syndrome. *Clin Transl Med*. 2023; 13:e1152.

308. Weis S, Schwiertz A, Unger MM, Becker A, Faßbender K, Ratering S, Kohl M, Schnell S, Schäfer KH, Egert M. Effect of Parkinson's disease and related medications on the composition of the fecal bacterial microbiota. *NPJ Parkinsons Dis*. 2019 Nov 29;5:28.
309. Montalto M, Santoro L, Dalvai S, et al. Fecal Calprotectin Concentrations in Patients with Small Intestinal Bacterial Overgrowth. *Dig Dis* 2008;26:183–186.
310. Fundarò C, Fantacci C, Ansuini V, et al. Fecal Calprotectin concentration in children affected by SIBO. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2011;15:1328–1335.
311. Ricci JER, Chebli LA, Ribeiro TCDR, et al. Small-Intestinal Bacterial Overgrowth is Associated with Concurrent Intestinal Inflammation but Not with Systemic Inflammation in Crohn's Disease Patients. *J Clin Gastroenterol* 2018 Jul;52(6):530-536.
312. Marie I, Leroi A-M, Menard J-F, Levesque H, Quillard M, Ducrotte P. Fecal calprotectin in systemic sclerosis and review of the literature. *Autoimmun Rev* 2015;14:547–554.
313. Polkowska-Pruszyńska B, Gerkowicz A, Rawicz-Pruszyński K, Krasowska D. The Role of Fecal Calprotectin in Patients with Systemic Sclerosis and Small Intestinal Bacterial Overgrowth (SIBO). *Diagnostics*. 2020; 10(8):587.
314. Chojnacki C, Popławski T, Konrad P, Fila M, Chojnacki J, Błasiak J. Serotonin Pathway of Tryptophan Metabolism in Small Intestinal Bacterial Overgrowth—A Pilot Study with Patients Diagnosed with Lactulose Hydrogen Breath Test and Treated with Rifaximin. *Journal of Clinical Medicine*. 2021; 10(10):2065.
315. Chojnacki C, Konrad P, Błońska A, Medrek-Socha M, Przybyłowska-Sygut K, Chojnacki J, Poplawski T. Altered Tryptophan Metabolism on the Kynurenine Pathway in Depressive Patients with Small Intestinal Bacterial Overgrowth. *Nutrients*. 2022; 14(15):3217.
316. LeWitt PA. Levodopa therapy for Parkinson's disease: Pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Mov Disord*. 2015 Jan;30(1):64-72.
317. Wollmer E, Klein S. A review of patient-specific gastrointestinal parameters as a platform for developing in vitro models for predicting the in vivo performance of oral dosage forms in patients with Parkinson's disease. *Int J Pharm*. 2017 Nov 25;533(1):298-314.
318. Vinarov Z, Abdallah M, Agundez JAG, Allegaert K, et al. Impact of gastrointestinal tract variability on oral drug absorption and pharmacokinetics: An UNGAP review. *Eur J Pharm Sci*. 2021 Jul 1;162:105812.

319. Beckers, M., Bloem, B.R. & Verbeek, M.M. Mechanisms of peripheral levodopa resistance in Parkinson's disease. *npj Parkinsons Dis.* 8, 56 (2022).
320. Qu, Y., Li, J., Qin, Q. et al. A systematic review and meta-analysis of inflammatory biomarkers in Parkinson's disease. *npj Parkinsons Dis.* 9, 18 (2023).
321. Santaella, A., Kuiperij, H.B., van Rumund, A. et al. Cerebrospinal fluid monocyte chemoattractant protein 1 correlates with progression of Parkinson's disease. *npj Parkinsons Dis.* 6, 21 (2020).
322. Lindqvist D, Hall S, Surova Y, Nielsen HM, Janelidze S, Brundin L, Hansson O. Cerebrospinal fluid inflammatory markers in Parkinson's disease--associations with depression, fatigue, and cognitive impairment. *Brain Behav Immun.* 2013 Oct;33:183-9.
323. Xiromerisiou G, Marogianni C, Lampropoulos IC, Dardiotis E, Speletas M, Ntavaroukas P, Androutsopoulou A, Kalala F, Grigoriadis N, Papoutsopoulou S. Peripheral Inflammatory Markers TNF- α and CCL2 Revisited: Association with Parkinson's Disease Severity. *International Journal of Molecular Sciences.* 2023; 24(1):264.
324. Bressler B, Panaccione R, Fedorak RN, Seidman EG. Clinicians' guide to the use of fecal calprotectin to identify and monitor disease activity in inflammatory bowel disease. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2015 Oct;29(7):369-372.
325. van Rheenen PF, Van de Vijver E, Fidler V. Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis. *BMJ.* 2010 Jul 15;341:c3369.
326. Berni Canani R, Rapacciuolo L, Romano MT, Tanturri de Horatio L, et al. Diagnostic value of faecal calprotectin in paediatric gastroenterology clinical practice. *Dig Liver Dis.* 2004 Jul;36(7):467-470.
327. Shi J-T, Chen N, Xu J, Goyal H, Wu Z-Q, Zhang J-X, Xu H-G. Diagnostic Accuracy of Fecal Calprotectin for Predicting Relapse in Inflammatory Bowel Disease: A Meta-Analysis. *Journal of Clinical Medicine.* 2023; 12(3):1206.
328. Lundgren D, Eklöf V, Palmqvist R, Hultdin J, Karling P. Proton pump inhibitor use is associated with elevated faecal calprotectin levels. A cross-sectional study on subjects referred for colonoscopy. *Scand J Gastroenterol.* 2019 Feb;54(2):152-157.
329. Diaz K, Kohut ML, Russell DW, Stegemöller EL. Peripheral inflammatory cytokines and motor symptoms in persons with Parkinson's disease. *Brain Behav Immun Health.* 2022 Mar 7;21:100442.

330. Fu J, Chen S, Liu J, Yang J, Ou R, Zhang L, Chen X, Shang H. Serum inflammatory cytokines levels and the correlation analyses in Parkinson's disease. *Front Cell Dev Biol.* 2023 Feb 16;11:1104393.
331. Zeng J, Wang X, Pan F, Mao Z. The relationship between Parkinson's disease and gastrointestinal diseases. *Front Aging Neurosci.* 2022 Aug 10;14:955919.
332. Liu M, Guo S, Hibbert JM, Jain V, Singh N, Wilson NO, Stiles JK. CXCL10/IP-10 in infectious diseases pathogenesis and potential therapeutic implications. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2011 Jun;22(3):121-130.
333. Zhao Q, Kim T, Pang J, Sun W, Yang X, Wang J, Song Y, Zhang H, Sun H, Rangan V, Deshpande S, Tang H, Cvijic ME, Westhouse R, Olah T, Xie J, Struthers M, Salter-Cid L. A novel function of CXCL10 in mediating monocyte production of proinflammatory cytokines. *J Leukoc Biol.* 2017 Nov;102(5):1271-1280.
334. Rocha NP, Scalzo PL, Barbosa IG, Souza MS, Morato IB, Vieira EL, Christo PP, Teixeira AL, Reis HJ. Cognitive Status Correlates with CXCL10/IP-10 Levels in Parkinson's Disease. *Parkinsons Dis.* 2014;2014:903796.
335. Tousi NS, Buck DJ, Curtis JT, Davis RL. α -Synuclein potentiates interleukin-1 β -induced CXCL10 expression in human A172 astrocytoma cells. *Neurosci Lett.* 2012 Jan 24;507(2):133-136.
336. Houser MC, Chang J, Factor SA, Molho ES, Zabetian CP, Hill-Burns EM, Payami H, Hertzberg VS, Tansey MG. Stool Immune Profiles Evince Gastrointestinal Inflammation in Parkinson's Disease. *Mov Disord.* 2018 May;33(5):793-804.
337. Liu, Joy J. MD1; Brenner, Darren M. MD1. Updates and Caveats to Breath Testing for Intestinal Overgrowth. *The American Journal of Gastroenterology* 117(9):p 1390-1393, September 2022.
338. Maeda Y, Murakami T. Diagnosis by Microbial Culture, Breath Tests and Urinary Excretion Tests, and Treatments of Small Intestinal Bacterial Overgrowth. *Antibiotics (Basel).* 2023 Jan 28;12(2):263.
339. Low K, Hwang L, Hua J, Zhu A, Morales W, Pimentel M. A combination of rifaximin and neomycin is most effective in treating irritable bowel syndrome patients with methane on lactulose breath test. *J Clin Gastroenterol.* 2010 Sep;44(8):547-550.

340. Li Q, Meng LB, Chen LJ, Shi X, Tu L, Zhou Q, Yu JL, Liao X, Zeng Y, Yuan QY. The role of the microbiota-gut-brain axis and intestinal microbiome dysregulation in Parkinson's disease. *Front Neurol.* 2023 May 25;14:1185375.

10 Spis tabel i rycin

10.1 Spis tabel

Tabela 1. Algorytm diagnostyczny choroby Parkinsona według kryteriów United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank UKPDSBB).....	22
Tabela 2. Algorytm diagnostyczny choroby Parkinsona według kryteriów MDS-PD.....	23
Tabela 3. Markery prodromalnej choroby Parkinsona.....	25
Tabela 4. Charakterystyka badanej grupy pacjentów w zakresie parametrów antropometrycznych, schorzeń współistniejących oraz występowania SIBO.....	78
Tabela 5. Charakterystyka badanej grupy pacjentów w odniesieniu do stosowanego leczenia PD oraz wyników w skalach MDS-UPDRS, HY, SE-ADL, HADS-M, GSRS.....	79
Tabela 6. Charakterystyka badanej grupy pacjentów w zakresie dolegliwości żołądkowo-jelitowych i innych objawów wskazywanych w kwestionariuszu, a także stosowania antybiotyków w dzieciństwie oraz stosowania używek.....	80
Tabela 7. Charakterystyka badanej grupy pacjentów ze współistniejącym SIBO w zakresie dolegliwości żołądkowo-jelitowych i innych objawów wskazywanych w kwestionariuszu, a także stosowania antybiotyków w dzieciństwie oraz stosowania używek.....	83
Tabela 8. Porównanie grupy pacjentów z SIBO i pacjentów bez SIBO w zakresie danych antropometrycznych oraz występowania i nasilenia oraz występowania objawów.....	87
Tabela 9. Porównanie grupy pacjentów z SIBO leczonych rifaksyminą oraz pacjentów stosujących placebo w zakresie danych antropometrycznych, dotychczasowego leczenia oraz występowania i nasilenia objawów przed rozpoczęciem 7-dniowego stosowania leku lub placebo – wizyta pierwsza (W1).....	88
Tabela 10. Porównanie grupy pacjentów z SIBO leczonych rifaksyminą oraz grupy pacjentów stosujących placebo w zakresie parametrów laboratoryjnych przed rozpoczęciem 7-dniowego stosowania leku lub placebo – W1.....	92
Tabela 11. Porównanie grupy pacjentów z SIBO leczonych rifaksyminą oraz grupy pacjentów stosujących placebo w zakresie występowania SIBO, danych antropometrycznych oraz występowania i nasilenia objawów po upływie 4-5 tygodni od zakończenia 7-dniowego stosowania rifaksyminy lub placebo – W2.....	97

Tabela 12. Porównanie parametrów laboratoryjnych grupy pacjentów z SIBO leczonych rifaksyminą oraz grupy pacjentów stosujących placebo po upływie 4-5 tygodni od zakończenia 7-dniowego stosowania rifaksyminy lub placebo – W2.....	99
Tabela 13. Zmiana w zakresie danych antropometrycznych i nasilenia objawów u pacjentów leczonych rifaksyminą (dla pacjentów, którzy zgłosili się na obie wizyty).....	102
Tabela 14. Zmiana w zakresie występowania objawów u pacjentów leczonych rifaksyminą (dla pacjentów, którzy zgłosili się na obie wizyty).....	103
Tabela 15. Zmiana w zakresie parametrów laboratoryjnych u pacjentów leczonych rifaksyminą (dla pacjentów, którzy zgłosili się na obie wizyty).....	105
Tabela 16. Zmiana w zakresie danych antropometrycznych oraz nasilenia objawów u pacjentów, którzy przyjmowali placebo (dla pacjentów, którzy zgłosili się na obie wizyty).....	108
Tabela 17. Zmiana w zakresie występowania objawów u pacjentów, którzy przyjmowali placebo (dla pacjentów, którzy zgłosili się na obie wizyty).....	109
Tabela 18. Zmiana w zakresie parametrów laboratoryjnych u pacjentów, którzy przyjmowali placebo (dla pacjentów, którzy zgłosili się na obie wizyty).....	110
Tabela 19. Korelacja stężenia kalprotektyny w kale z nasileniem objawów u pacjentów z SIBO - wizyta pierwsza (W1).....	113
Tabela 20. Korelacja stężenia kalprotektyny w kale z nasileniem objawów przy podziale na grupy stosujące rifaksyminę lub placebo oraz przy podziale na wizytę pierwszą (W1) i wizytę drugą (W2).....	114
Tabela 21. Korelacje stężenia cytokin w surowicy krwi z nasileniem objawów u pacjentów z SIBO - wizyta pierwsza (W1).....	116
Tabela 22. Korelacje stężenia cytokin w surowicy krwi z nasileniem objawów przy podziale na grupy stosujące rifaksyminę lub placebo oraz przy podziale na wizytę pierwszą (W1) i wizytę drugą (W2).....	124
Tabela 23. Statystyki opisowe dla czasu utrzymywania się subiektywnego dobrego efektu zastosowanej terapii.....	135
Tabela 24. Porównanie czasu utrzymywania się dobrego efektu terapii między grupą pacjentów, którzy otrzymali rifaksyminę a grupą pacjentów, którzy przyjęli placebo.....	136

10.2 Spis rycin

Rycina 1. Udział osi mózg-jelito-mikrobiota w patogenezie choroby Parkinsona.....	43
Rycina 2. Rozkład podstawowych parametrów antropometrycznych w badanej grupie pacjentów.....	70
Rycina 3. Procentowy rozkład czasu trwania choroby Parkinsona w badanej grupie pacjentów.....	71
Rycina 4. Procentowe rozkłady wyników: całkowitego skali MDS-UPDRS, części III skali MDS-UPDRS, Hoehn-Yahra oraz Schwaba-Englanda związanych z nasileniem objawów PD w badanej grupie pacjentów.....	73
Rycina 5. Procentowe rozkłady wyników skali HADS-M (wynik sumaryczny oraz w trzech podskalach) związanej ze stanem emocjonalnym i psychicznym badanych pacjentów.....	75
Rycina 6. Procentowe rozkłady wyników skali GSRS (wynik sumaryczny oraz w poszczególnych podskalach) związanej z nasileniem objawów żołądkowo-jelitowych u badanych pacjentów.....	76
Rycina 7. Wykresy przedstawiające rozkłady czasu trwania choroby Parkinsona, masy ciała chorych i wskaźnika BMI pacjentów z SIBO i bez SIBO.....	84
Rycina 8. Wykresy przedstawiające rozkłady wyników skali GSRS (wynik sumaryczny oraz wyniki w zakresie poszczególnych podskal) u pacjentów z SIBO i u pacjentów bez SIBO.....	86
Rycina 9. Wykresy przedstawiające rozkład wyników skali GSRS z uwzględnieniem poszczególnych podskal GSRS po upływie 4-5 tygodni od zakończenia 7-dniowego stosowania rifaksyminy lub placebo – W2.....	95
Rycina 10. Rozkład wyników Bristolskiej Skali Uformowania Stolca w grupach stosujących rifaksyminę lub placebo oraz przy podziale na wizytę pierwszą (W1) i wizytę drugą (W2) dla pacjentów, którzy zgłosili się na obie wizyty.....	96
Rycina 11. Wykresy przedstawiające rozkład parametrów laboratoryjnych, dla których obserwowano zmianę istotną statystycznie między wizytą pierwszą a wizytą drugą dla pacjentów, którzy przyjmowali rifaksyminę.....	104

Rycina 12. Wykres przedstawiający korelację stężenia kalprotektyny w kale z nasileniem refluksu żołądkowo–przełykowego u pacjentów z SIBO, którzy otrzymali placebo – wizyta druga (W2).....	115
Rycina 13. Wykresy przedstawiające korelację stężenia IP-10 (CXCL10) z nasileniem objawów żołądkowo-jelitowych w grupie pacjentów z SIBO, którzy otrzymywali placebo (W1 – wizyta pierwsza, W2 – wizyta druga).....	134
Rycina 14. Rozkład czasu utrzymywania się subiektywnego dobrego efektu terapii w analizowanej grupie pacjentów z SIBO przy podziale na grupy stosujące rifaksyminę lub placebo.....	137

11 Załączniki

11.1 Załącznik 1 - Kwestionariusz

11.2 Załącznik 2 - Zgoda Komisji Bioetycznej

KWESTIONARIUSZ DLA PACJENTÓW

Proszę wypełnić poniższy kwestionariusz w następujący sposób: zakreślić kwadrat odpowiadający wybranej odpowiedzi lub na zaznaczonym polu wpisać wyraz albo liczbę.

Imię i nazwisko:

Data:

Płeć: kobieta mężczyzna

Wiek: lat waga: kg wzrost: cm

1. Na jaką chorobę układu nerwowego Pani/Pan cierpi?

.....

2. W którym roku życia została u Pani/Pana rozpoznana powyższa choroba(y)?

.....

3. Jakie są główne objawy choroby podstawowej?

.....
.....

4. Czy występują u Pani/Pana objawy ze strony układu pokarmowego?

nie tak

jakie?

od kiedy?

5. Czy została u Pani/Pana rozpoznana choroba układu pokarmowego?

nie tak

jaka? w którym r.ż?

jaka? w którym r.ż?

jaka? w którym r.ż?

6. Czy wykonano u Pani/Pana gastroskopię?

nie tak kiedy?

jakie zmiany stwierdzono? zapalenie przełyku
 zapalenie żołądka nadżerki żołądka
 wrzód żołądka wrzód dwunastnicy
 zakażenie *Helicobacter pylori*
 inne

7. Czy wykonano u Pani/Pana kolonoskopię?

nie tak kiedy?

jakie zmiany stwierdzono? polipy uchyłki guzki krwawnicze (hemoroidy)
 inne

8. Choroby współistniejące:

jaka? od którego r.ż?
 jaka? od którego r.ż?
 jaka? od którego r.ż?
 jaka? od którego r.ż?

9. Jakie leki Pani/Pan przyjmuje?

- z powodu choroby neurologicznej
 - z powodu dolegliwości żołądkowo-jelitowych
 - inne

10. Czy w okresie **ostatnich 4 tygodni** przyjmował/a Pani/Pan takie leki jak:

a) leki hamujące wydzielania żołądkowe, np. Omeprazol, Helicid, Controloc, Contix,
 Nolpaza, Emanera nie tak (jakie?)
 b) antybiotyki nie tak (jakie?)
 c) probiotyki nie tak (jakie?)

11. Przebyte zabiegi chirurgiczne:








usunięcie wyrostka robaczkowego, w którym roku życia?:
 usunięcie pęcherzyka żółciowego, w którym roku życia?:
 zabiegi w zakresie krocza, jakie?:, w którym roku życia?
 inne:

12. Jaka jest częstość wypróżnień w okresie ostatnich 3 miesięcy?

a) normalna (<3 stolce/dzień i >3 stolce w tygodniu)
 nie tak
 b) występują zaparcia
 nie tak stolec co ile dni?
 c) występują biegunki
 nie tak ile wypróżnień na dobę?
 d) występuje zmienny rytm wypróżnień
 nie tak

13. Proszę wybrać, korzystając z rysunku poniżej, typ stolca, który przeważał u Pani/Pana w ciągu ostatnich 7 dni:

Bristolska skala uformowania stolca

Typ 1		Pojedyncze zbite grudki podobne do orzechów, trudne do wydalania
Typ 2		Stolec o wydłużonym kształcie, grudkowaty
Typ 3		Stolec wydłużony, z pęknięciami na powierzchni
Typ 4		Smukły, węzowaty stolec, gładki i miękki
Typ 5		Smukłe, węzowate kawałki stolca, gładkie i miękkie
Typ 6		Kłaczaste kawałki z postrzępionymi krawędziami
Typ 7		Wodnisty, bez stałych elementów (ciecz)

14. Czy występuje znaczna domieszka śluzu w stolcu (w ponad 25% wypróżnień)?

- nie tak

15. Czy występuje domieszka krwi w stolcu ?

- nie tak

16. Proszę zaznaczyć jeśli występują następujące zaburzenia w oddawaniu stolca (w ponad 25% wypróżnień)?

- uczucie niepełnego wypróżnienia
 konieczność silnego parcia
 nagła potrzeba oddania stolca

17. Czy występują problemy z nietrzymaniem:

- stolca nie tak
gazów jelitowych nie tak
moczu nie tak

18. Czy w nocy występują wypróżnienia?

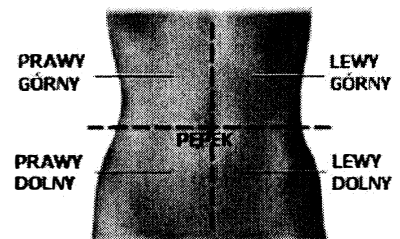
- nie tak jak często?

19. Czy występują bóle brzucha?

- nie tak gdzie zlokalizowane?

20. Proszę określić lokalizację bólów:

- lokalizacja bólów jest stała nie tak
jaka? (proszę zaznaczyć X na schemacie obok)
lokalizacja bólów jest zmienna nie tak
bóle mają charakter rozlany nie tak



21. Czy ból w zakresie jamy brzusznej promieniuje do innych miejsc?

- nie tak gdzie?

22. Kiedy występują bóle?

- w ciągu dnia wyłącznie często rzadko
w nocy nigdy rzadko często

23. O jakiej porze występuje największe nasilenie bólów?

- rano około południa po południu wieczorem
 w nocy nie mają związku z porą doby

24. Proszę ocenić nasilenie dolegliwości bólowych stawiając **pionową linię** na odpowiedniej wizualnej skali analogowej. Nie należy zaznaczać krzyżykiem.

Nasilenie dolegliwości bólowych:

1. dzisiaj
brak dolegliwości |-----| bardzo silne bóle

2. wczoraj
brak dolegliwości |-----| bardzo silne bóle

3. średnio w okresie 7 ostatnich dni
brak dolegliwości |-----| bardzo silne bóle

25. Proszę określić charakter bólu (własnymi słowami):

.....

26. Czy w okresie ostatnich 6 miesięcy ból lub uczucie dyskomfortu w zakresie jamy brzusznej występowało co najmniej 3 miesiące?

nie tak

27. Czy ból ustępuje lub zmniejsza się po wypróżnieniu?

nie tak

28. Czy nasilenie bólu ma związek ze zmianą częstości wypróżnień?

nie tak

29. Czy nasilenie bólu ma związek ze zmianą konsystencji stolca?

nie tak

30. Czy występują wzdęcia brzucha?

subiektywnie (bez powiększenia obwodu brzucha) nie tak
obiektywnie (z powiększeniem obwodu brzucha) nie tak

31. Kiedy wzdęcia są bardziej nasilone:

rano na czczo po posiłkach nasilają się w ciągu dnia
 w nocy brak związku z porą doby

32. Czy wzdęcia związane są z bólem?

nie tak

40. Czy ciężar ciała zmienił się w ostatnim okresie:
a) zwiększył się?
 nie tak ile kilogramów i w jakim okresie? /
b) zmniejszył się?
 nie tak ile kilogramów i w jakim okresie? /
41. Czy pali Pani/Pan papierosy?
 nie tak od którego roku życia? r.ż.
ile papierosów na dobę?
 paliłem/paliłam w przeszłości od ilu lat Pan/Pani nie pali? lat
ile sztuk dziennie Pan/Pani paliła?
42. Czy spożywa Pani/Pan alkohol?
 nie tak jeśli tak to: jaki rodzaj?
jak często?
w jakiej ilości?
43. Czy pije Pani/Pan kawę?
 nie tak jeśli tak to: ile filiżanek dziennie?
44. Jaki jest/był Pani/Pana zawód?
45. Jaki tryb życia Pani/Pan prowadzi?
 siedzący aktywny proszę wymienić rodzaj aktywności:
przez ile godzin w tygodniu?godz.
46. Czy występują kłopoty ze snem?
 nie tak problemy z zasypianiem częste budzenie się
 budzenie się zbyt wcześnie rano
47. Czy w trakcie choroby korzystał/a Pani/Pan z wsparcia psychologicznego?
 tak nie
48. Czy urodził/a się Pani/Pan siłami natury czy przez cięcie cesarskie?
 siłami natury cięcie cesarskie
49. Proszę wskazać sposób karmienia Pani/Pana po porodzie:
 mlekiem matki do którego miesiąca życia?
 sztucznie
 nie wiem lub nie pamiętam
50. Czy w dzieciństwie często stosowano u Pani/Pan antybiotyki?
 nie tak

KOMISJA BIOETYCZNA
przy
Uniwersytecie Medycznym
we Wrocławiu
ul. Pasteura 1; 50-367 WROCŁAW

OPINIA KOMISJI BIOETYCZNEJ Nr KB – 170/2019

Komisja Bioetyczna przy Uniwersytecie Medycznym we Wrocławiu, powołana zarządzeniem Rektora Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu nr 133/XV R/2017 z dnia 21 grudnia 2017 r. oraz działająca w trybie przewidzianym rozporządzeniem Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 maja 1999 r. (Dz.U. nr 47, poz. 480) na podstawie ustawy o zawodzie lekarza z dnia 5 grudnia 1996 r. (Dz.U. nr 28 z 1997 r. poz. 152 z późniejszymi zmianami) w składzie:

dr hab. Jacek Daroszewski, prof. nadzw. (endokrynologia, diabetologia)
prof. dr hab. Krzysztof Grabowski (chirurgia)
dr Henryk Kaczowski (chirurgia szczękowa, chirurgia stomatologiczna)
mgr Irena Knabel-Krzyszowska (farmacja)
prof. dr hab. Jerzy Liebhart (choroby wewnętrzne, alergologia)
ks. dr hab. Piotr Mrzygłód, prof. nadzw. (duchowny)
mgr Luiza Müller (prawo)
dr hab. Sławomir Sidorowicz (psychiatria)
dr hab. Leszek Szenborn, prof. nadzw (pediatria, choroby zakaźne)
Danuta Tarkowska (pielęgniarstwo)
prof. dr hab. Anna Wiela-Hojeńska (farmakologia kliniczna)
dr hab. Andrzej Wojnar, prof. nadzw. (histopatologia, dermatologia) przedstawiciel
Dolnośląskiej Izby Lekarskiej)
dr hab. Jacek Zieliński (filozofia)

pod przewodnictwem
prof. dr hab. Jana Kornafela (ginekologia i położnictwo, onkologia)

Przestrzegając w działalności zasad Good Clinical Practice oraz zasad Deklaracji Helsińskiej,
po zapoznaniu się z projektem badawczym pt.

„Wpływ modyfikacji mikrobioty jelitowej na obraz kliniczny choroby Parkinsona”

zgłoszonym przez **lek. Justyne Oziom** uczestniczkę studiów doktoranckich w Katedrze i Klinice Neurologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu oraz złożonymi wraz z wnioskiem dokumentami, w tajnym głosowaniu postanowiła wyrazić zgodę na przeprowadzenie badania w Klinice Neurologii i w Klinice Gastroenterologii i Hepatologii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego im. Jana Mikulicza-Radeckiego we Wrocławiu pod nadzorem dr hab. Sławomira Budrewicza, prof. nadzw. i dr hab. Agaty Mulak **pod warunkiem zachowania anonimowości uzyskanych danych.**

Uwaga: Badanie to zostało objęte ubezpieczeniem odpowiedzialności cywilnej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu z tytułu prowadzonej działalności:

Pouczenie: W ciągu 14 dni od otrzymania decyzji wnioskodawcy przysługuje prawo odwołania do Komisji Odwoławczej za pośrednictwem Komisji Bioetycznej UM we Wrocławiu

Opinia powyższa dotyczy: projektu badawczego będącego podstawą rozprawy doktorskiej

Wrocław, dnia 5 marca 2019 r.

BW

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
KOMISJA BIOETYCZNA
przewodniczący
prof. dr hab. Jan Kornafel