
Tarmens mikrobiom och Parkinsons sjukdom

FILIP SCHEPERJANS

Gastrointestinal dysfunktion drabbar upp till 80 procent av patienter med Parkinsons sjukdom (PS) och kan föregå de motoriska symtomen med flera år. Intestinala neuropatologiska och inflammatoriska förändringar samt förändringar i mikrobiomet har på ett övertygande sätt påvisats vid PS, vilket väcker den uppenbara frågan huruvida mikrobiota-tarm-hjärnaxeln bidrar till att patologin vid PS initieras och framskrider, och om den sålunda kan vara en tidig prodromal biomarkör och mål för precisionsmedicinska behandlingar. Ny forskning har kopplat tarmmikrobiotan inte bara till motoriska och icke-motoriska symtom vid PS, utan också till sjukdomsprogressionen. Förändringar i tarmmikrobiotan kan predisponera för en proinflammatorisk tarmmiljö och lokala ansamlingar av patologiskt protein kan spridas i hela nervsystemet, sannolikt redan innan motoriska symtom uppkommer och eventuellt utlösta av exponering för antibiotika. Dessutom kan förändrad metabol aktivitet i mikrobiotan befrämja neuroinflammation och inducera förändringar i den epigenetiska regleringen i immun- och hjärnceller, vilket potentiellt kan bidra till att sjukdomen bryter ut och progredierar. Slutligen kan tarmbakterier påverka biotillgängligheten av levodopa och därmed påverka läkemedelsbehandlingen av PS. Framtida forskning kommer förhoppningsvis att avslöja nya mikrobiotabaserade biomarkörer och terapeutiska mål för precisionsmedicinska interventioner PS.

Inledning

Parkinsons sjukdom (PS) är den näst vanligaste neurodegenerativa sjukdomen. Den drabbar minst en procent av befolkningen över 65 år i hela världen och cirka 15 000 personer i Finland. Dessa siffror förväntas fördubblas fram till 2040. Den exakta etiologin till PS är fortfarande okänd, men miljöfaktorer spelar sannolikt en nyckelroll vid patogenesen, förmodligen mot en bakgrund av genetisk sårbarhet (1). Dessa mekanismer är fortfarande inte väl förstådda, och alla terapeutiska försök att bromsa utvecklingen av PS har hittills misslyckats, vilket innebär att bara rent symtomatisk behandling återstår.

De huvudsakliga motoriska symtomen vid PS (långsamma rörelser, vilotremor, muskelstelhet) är mestadels relaterade till förlusten av dopaminerga neuroner i substantia nigra i

mitthjärnan. Senare forskning har också visat utbredd neuropatologisk involvering av det autonoma nervsystemet, olfaktoriska strukturer, nedre hjärnstammen och hjärnbarken (2). Dessa förändringar är relaterade till ett brett spektrum av icke-motoriska symtom (NMS) med stor påverkan på livskvaliteten (3). Särskilt gastrointestinal dysfunktion drabbar upp till 80 procent av patienter med PS och kan föregå de motoriska symtomen med flera år (4).

Nya rön tyder på att perifer autonom neurodegeneration kan uppstå mycket tidigt i sjukdomsprocessen vid PS, det vill säga under prodromalfasen före uppkomsten av motoriska symtom, men inte nödvändigtvis hos varje patient. Evidens från multimodala avbildningar stöder existensen av åtminstone två subtyper av de *novio*-PS (dnPS), beroende främst på omfattningen av perifer autonom skada (5). Det antas att den initiala patologiska aggregationen och spridningen av α -synuklein vid dessa subtyper kan förekomma (i) i hjärnan med efterföljande prionliknande spridning inom framhjärnan och kaudalt till hjärnstammen och det autonoma nervsystemet (hjärnan-först) eller (ii) i periferin, förmodligen i det enteriska nervsystemet, med efterföljande centripetal spridning genom

SKRIBENTEN

Filip Scheperjans, docent i neurologi,
Helsingfors universitetssjukhus, Neurocenter,
Neurologiska kliniken

det autonoma nervsystemet till hjärnstammen och därefter till framhjärnan (kroppen-först) (6). En prodromal markör av subtypen kroppen-först kan i detta sammanhang vara idiopatisk beteendestörning vid REM-sömn (iRBD), som orsakas av skada på sömncentra efter att patologin når nedre hjärnstammen, men innan den når mitthjärnan och orsakar parkinsonism (5). Sådana subtyper kan hjälpa till att förklara både den kliniska och den prodromala heterogeniteten vid PS och främja vår förståelse för deras inre och yttre patofysiologiska egenskaper. Denna differentierade förståelse är avgörande för utvecklingen av subtypspecifika och så småningom individanpassade sjukdomsmodifierande behandlingsapproacher och tidiga biomarkörer.

Neuropatologiska och inflammatoriska förändringar i tarmen, som på ett övertygande sätt har påvisats vid PS (7–9), och den framträdande och tidiga involveringen av mag-tarmkanalen vid iRBD (10) och kroppen-först dnPS (5), ställer den uppenbara frågan huruvida mikrobiota-tarm-hjärnaxeln (MGBA) på ett subtypspecifikt sätt bidrar till initieringen eller progressionen av patologin vid PS, och om den således kan vara en tidig prodromal biomarkör och mål för precisionsmedicinska behandlingar.

Mikrobiota-tarm-hjärnaxeln

Den humana mikrobiotan består av bakterier, arkéer, protister, svampar, deras respektive virus och humana virus. Den bakteriella komponenten i mikrobiomet är den överlägset bäst studerade. Vår tarmkanal är en näringsrik miljö fylld med upp till 10–100 biljoner (10^{13} – 10^{14}) mikrober. Den överlägset största delen finns i vår kolon, där koncentrationen närmar sig 10^{11} – 10^{12} celler per milliliter, den största uppmätta i någon mikromiljö (11). Det har uppskattats att dessa mikrober kodar för hundra gånger fler unika gener än det mänskliga genomet (12). Tarmmikrobiotan har en djupgående inverkan på människans fysiologi och nutrition och är av avgörande betydelse för mänskligt liv. Det komplexa nätverket av interaktioner mellan tarmmikrobiotan och nervsystemet hos värden har kallats mikrobiota-tarm-hjärnaxeln. Det har visats att tarmmikrobiotan påverkar hjärnans funktion och hälsa på flera nivåer, exempelvis genom reglering av neuroinflammation, näringsämnen, signalsubstanser, tillväxtfaktorer, blod-hjärnbarriären, epigenetisk reglering och direkt modulering av neural aktivitet (13).

Inom neurologin har de flesta framstegen gjorts beträffande samband mellan mikroorganismer och PS eller multipel skleros, men alltmer evidens visar också på kopplingar till andra sjukdomar såsom stroke och Alzheimers sjukdom (14).

Sammansättning av tarmmikrobiotan vid Parkinsons sjukdom

De första resultaten gällande förändrad sammansättning av tarmmikrobiotan vid PS publicerades 2014 och visade minskad fekal förekomst av prevotellaceae och ökad förekomst av lactobacillaceae och verrucomicrobiaceae hos 72 PS-patienter jämfört med 72 friska kontrollpersoner (15). Dessa fynd utlöste ett exponentiellt växande intresse för det parkinsonrelaterade mikrobiomet och ledde till ett stort antal rapporter om förändringar i sammansättningen av mikrobiota vid PS i olika befolkningsgrupper och etniska grupper (16). Resultaten har varierat något mellan olika studier, vilket kan ha att göra med regionala, etniska, dietära, kliniska och metodologiska skillnader. En färsk systematisk översikt bekräftar emellertid att minskad förekomst av prevotellaceae/*Prevotella* och ökad förekomst av verrucomicrobiaceae/*Akkermansia* och lactobacillaceae/*Lactobacillus* vid PS är de mest genomgående reproducerbara fynden i studierna (16). Vidare sågs minskad förekomst av lachnospiraceae och *Faecalibacterium* och ökad förekomst av *Bifidobacterium* och enterobacteriaceae i flera kohorter. I huvudsak tyder dessa resultat på att förändringar av den relativa förekomsten av flera släkten av kommensala bakterier är kopplade till PS. Eftersom hyposmi också är ett vanligt prodromalsymtom vid PS, har en del studier undersökt den nasala och orala mikrobiotan vid PS. Förändringar har upptäckts, men det återstår att visa hur robusta dessa upptäckter är (17).

Orsakerna till de klart påvisade förändringarna i sammansättningen av tarmmikrobiotan är ännu inte väl förstådda. Vi vet inte heller säkert om de föregår uppkomsten av PS eller snarare är en konsekvens av en dysfunktionell tarm. Trots detta har flera studier visat att sjukdomsspecifika förändringar kan upptäckas också med beaktande av eventuella felkällor såsom förstoppning, kost och läkemedel (18). Vidare har minskad förekomst av *Prevotella* påvisats hos patienter med iRBD, vilket tyder på att dessa förändringar föregår de motoriska symtomen vid PS och insättningen av läkemedelsbehandling (19). Ytterligare stöd för pro-

dromala förändringar i mikrobiota kommer från en omfattande studie av fekal mikrobiota på 666 friska äldre individer, som uppvisade samband mellan sammansättningen av mikrobiotan och flera etablerade riskfaktorer och prodromala markörer för PS, såsom fysisk inaktivitet, yrkesexponering för lösningsmedel, förstoppning, kön, eventuellt IBD, rökning, ålder, uratsänkande läkemedel och subklinisk parkinsonism (20). Emellertid påvisades inget signifikant samband mellan mikrobiomet och andra markörer, exempelvis ekotäthet i substantia nigra, nedsatt luktsinne, depression, ortostatisk hypotension, försämrad urineringsfunktion eller erektion, PS i släktanamnesen och den sammanlagda prodromala sannolikheten för PS. Dessa upptäckter antyder att mikrobiomet faktiskt kan vara förändrat redan innan motoriska symtom uppkommer och att dess bidrag kan variera beroende på konstellationen av prodromala markörer, vilket stöder ett koncept med subtyper av PS. Ytterligare tecken på ett möjligt ursprung till mikrobiotaförändringar kopplade till PS kommer från en färsk epidemiologisk studie som visar på ett samband mellan ökad exponering för särskilt makrolider och linkosamider, antianaerobiska antibiotika och bredspektrumantibiotika och ökad risk för PS (21). Det är att märka att den ökade risken manifesterades med ett dröjsmål på 10–15 år, vilket stämmer väl överens med hypotesen om ett långvarigt prodromalstadium vid PS. Det kan alltså vara så att vissa antibiotika, bland andra faktorer, kan störa tarmmikrobiotans sammansättning och då ändra jämvikten från ett skyddande tillstånd till ett tillstånd, där den förlorar sin skyddande förmåga eller till och med främjar sjukdom. Om predisponerande sårbarhetsfaktorer existerar, kan detta leda till att PS-patologi utvecklas hos mottagliga individer.

Utöver det rena sambandet med själva PS har tarmmikrobiotan knutits till kliniska tecken på sjukdomen. I den avgörande publikationen från Helsingforskohorten kunde mängden enterobacteriaceae kopplas till den motoriska fenotypen vid PS, nämligen balans- och gångsvårigheter (15). Dessutom har gastrointestinala symtom hos parkinsonspatienter kopplats till mer framträdande förändringar i mikrobiotan, nämligen särskilt låg förekomst av *Prevotella* (22). I synnerhet när det gäller framtida tillämpningar som syftar till att bromsa sjukdomsförloppet är ett viktigt fynd i Helsingforskohorten att låg förekomst av *Prevotella* också förutspådde snabbare sjukdomsprogression under en tvåårsperiod (18).

Fysiologisk effekt av mikrobiotaförändringar vid PS

Trots att det finns stark evidens för skillnader i sammansättningen av tarmmikrobiotan är de fysiologiska konsekvenserna mindre väl förstådda, men betydande framsteg har gjorts under de senaste åren.

Inflammation och tarmbarriären

Flera studier har funnit evidens för ett lågradigt inflammatoriskt tillstånd i tarmen hos parkinsonspatienter. Forsyth och medarbetare har framlagt evidens inte bara för lokal inflammation i tarmen och bakteriell invasion i tarmslemhinnan hos parkinsonspatienter, utan också för ökad permeabilitet i tarmbarriären (läckande tarm) och systemisk exponering för proinflammatorisk bakteriell lipopolysackarid (LPS) (9). Ökade nivåer av kalprotektin tyder också på inflammation i tarmen vid PS och är kopplade till sammansättningen av mikrobiotan, men sambanden är komplexa och kan delvis vara könsspecifika (7, 8). Att märka är att en nyligen genomförd studie fann mycket liten korrelation mellan inflammatoriska markörer i avföring och blod, vilket tyder på att systemiska inflammatoriska svar inte bara är en förlängning av tarminflammationen (7). Intressant är att inflammatoriska tarmsjukdomar verkar vara kopplade till ökad risk för PS (23). Evidens från studier på människor och gnagare tyder på att tarminflammation kan utlösa uttryck och eventuellt aggregation av α -synuklein i det enteriska nervsystemet, vilket således kan vara en länk mellan lokal inflammation och initieringen av PS-relaterade patologiska proteinaggregat (24, 25). Slutligen tyder kraftig evidens på att tarmmikrobiotan kan reglera neuroinflammationen och att detta kan spela en roll också vid PS (26, 27). En möjlig reaktionsväg som länkar samman mikrobiotan med neuroinflammation är kortkedjiga fettsyror (SCFA) såsom butyrat.

Bakteriell metabolism

Bakteriesamhället i tarmen påverkar starkt systemiska metabolitnivåer, och en sådan effekt har också observerats hos parkinsonspatienter (28). Minskade nivåer av SCFA, såsom butyrat, har klart visats hos parkinsonspatienter (7, 29). SCFA produceras vid bakteriell fermentering av växtbaserade fiber. De är en viktig energikälla för enterocyter och samverkar också direkt med immunceller och neuroner. SCFA anses i huvudsak vara hälsofrämjande genom anti-inflammatoriska effekter, och

också neuroprotektiva effekter har föreslagits (30,31). De exakta reaktionsvägarna, med vilka SCFA förmedlar dessa effekter återstår att utredas, men i synnerhet butyrat är en mycket potent epigenetisk regulator (32).

Det har publicerats flera artiklar som utforskar mikrobiotarelaterade förändringar av metaboliter i blod och avföring från parkinsonpatienter, med användning av oriktad metabolomik. Med undantag för de ovan nämnda SCFA-nivåerna har ingen tydlig bild uppstått, eftersom resultaten av dessa studier har varit rätt heterogena. Förändringar av kolhydrat- och proteinnedbrytning, gallsyror, lipider, aminosyror och svavelmetabolism har rapporterats.

Epigenetisk reglering

Den bakteriella metaboliten butyrat är en stark endogen hämmare av histondeacetylaser (HDAC), vilket gör att den kan förändra genuttrycket av flera celltyper epigenetiskt (32). I en färsk analys av Helsingforskohorten, där parkinsonpatienter jämfördes med kontrollpersoner, framkom en signifikant överlappning mellan gener som innehåller butyratrelaterade metyleringsställen och epigenetiskt förändrade gener i leukocyter, främst neutrofiler samt i neuroner i hjärnan (33). Dessutom överlappade butyratrelaterade områden med metylerat DNA vid PS och områden som förändrats vid inflammatorisk tarmsjukdom och bipolär sjukdom, två sjukdomar som är förknippade med ökad risk för PS (23, 34). Detta visar på potentiella reaktionsvägar, med vilka tarmmikrobiotan kan modulera immun- och hjärncellsfunktionen vid PS och eventuellt länka besläktade sjukdomar med patogenesen vid PS.

Proteinaggregation

Närvaron av aggregerat α -synuklein anses vara ett kännetecken för den neurodegenerativa process som ligger bakom PS. Dessa aggregat verkar ha neurotoxiska egenskaper och de kan spridas längs neuralbanor på ett prionliknande sätt (35). Som det nämnts ovan finns det vissa belägg för att inflammation kan utlösa eller förstärka uttrycket och aggregeringen av α -synuklein (25). Det har emellertid också föreslagits direkta kopplingar mellan tarmmikrobiotan och α -synukleinpatologi. Vissa bakteriearter, exempelvis *E. coli*, kan nämligen producera amyloidogena proteiner såsom curli, som är benägna att bilda aggregat och spela en avgörande roll vid bildningen av biofilmer (36). Experimentell evidens tyder på att curli kan inducera konformationsföränd-

ringar av α -synuklein, och curli-producerande stammar förstärkte faktiskt utvecklingen av parkinsonpatologi i gnagarmodeller (36). Under vissa omständigheter kunde bakterier alltså direkt inducera en patologisk proteinaggregeringskaskad, som så småningom genom korssådd rekryterar humana amyloidogena proteiner med förmåga att sprida sig över hela nervsystemet och leda till neurodegeneration.

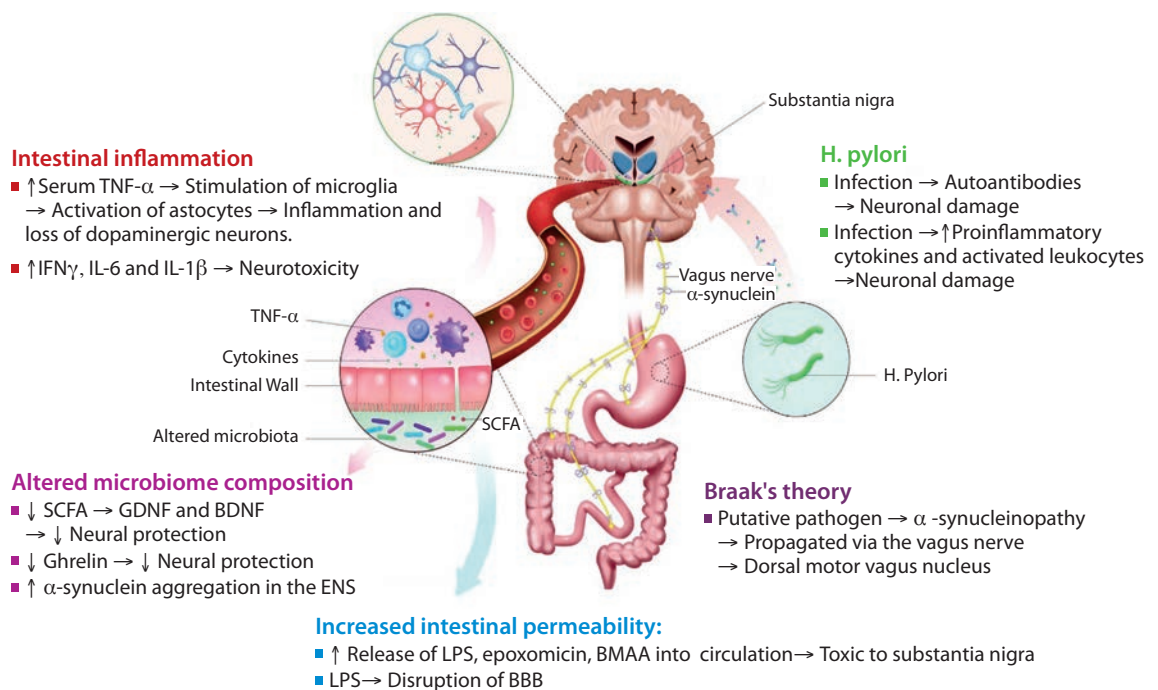
Interaktioner mellan tarmmikrobiotan och läkemedel mot PS

Nya rön tyder på att tarmmikrobiotan eventuellt inte bara är involverad i patofysiologin vid PS, utan också kan interagera med läkemedelsbehandling mot sjukdomen. PS har kopplats till högre prevalens av *H. pylori*-infektion och bakteriell överväxt i tunntarmen (SIBO) (37). Båda sjukdomarna är förknippade med allvarligare motoriska symtom och motoriska fluktuationer hos parkinsonpatienter. Det har spekulerats om huruvida associerade inflammatoriska förändringar skulle kunna störa peristaltiken och absorptionen av parkinsonsläkemedel. Flera mindre studier har gett uppmuntrande resultat som visar på förbättrad symtomkontroll hos parkinsonpatienter efter eradikering av *H. pylori* respektive SIBO. Screening för *H. pylori*-infektion kan därför vara värt att göra hos patienter med tecken på oregelbunden absorption av levodopa och okontrollerade motoriska fluktuationer (37).

Nyligen avslöjade två oberoende studier förmågan hos vissa tarmmikrober, särskilt *Enterococcus*, att uttrycka ett tyrosindekarboxylas som inte hämmas av traditionella DOPA-dekarboxylashämmare i levodopapreparat (38, 39). Evidens håller på att samlas för att dessa bakterier kan påverka biotillgängligheten av levodopa genom att metabolisera läkemedlet innan det absorberas, men fenomenets kliniska betydelse har ännu inte bekräftats. Slutligen rapporterar en färsk publikation en förskjutning av mikrobiotasammansättning och metaboliter till ett mer proinflammatoriskt tillstånd hos patienter som får levodopa-karbidopa intestinal gel jämfört med traditionella tablettberedningar (40). Detta tyder på att också vissa parkinsonsläkemedel kan utlösa förändringar i interaktionerna på mikrobiota-tarm-hjärnaxeln.

Slutsatser

Området har fått en enorm genomslagskraft sedan den första beskrivningen av förändringar i tarmmikrobiomet kom. Trots att



Figur 1. Tarmmikrobiotan är involverad i patofysiologin vid PS via olika direkta och indirekta mekanismer. Denna figur sammanfattar dessa mekanismer, som inkluderar minskade nivåer av SCFA och grelin, förhöjda nivåer av inflammatoriska cytokiner, aktiverade mikroglia-celler i CNS och ökad frisättning av neurotoxiner från GMB, vilket slutligen leder till förlust av dopaminerga neuroner i substantia nigra. Figuren visar också vilken roll vagusnerven kan spela vid överföringen av α -synuklein från ENS till CNS. GMB, tarmens mikrobiom; PS, Parkinsons sjukdom; SCFA, kortkedjiga fettsyror; CNS, centrala nervsystemet; ENS, enteriska nervsystemet; TNF- α , tumörnekrosfaktor alfa; IFN γ , interferon γ ; IL-6, interleukin-6; IL-1 β , interleukin-1 β ; GDNF, neurotrofisk faktor härrörande från gliala celler; BDNF, hjärnhärledd neurotrofisk faktor; LPS, lipopolysackarid; BMAA, β -N-metylamino-L-alanin; BBB, blod-hjärnbarriären; H. pylori, Helicobacter pylori. Elfil et al., 2020, Mov Disord, 35: 921-933.

övertygande förändringar har påvisats är vi bara i början av att förstå den fysiologiska inverkan och de orsakssamband som länkar samman tarmmikrobiotan med PS (figur 1). Det finns goda skäl för att tro att forskning om tarmens mikrobiota kommer att avslöja nya viktiga biomarkörer för tidig subtypspecifik diagnos av PS och nya terapeutiska mål för precisionsmedicinskt baserade individanpassade behandlingsapproacher.

Filip Scheperjans
 filip.scheperjans@hus.fi

Bindningar:

FS har utfärdade patent (FI127671B & US10139408B2) och ansökt patent (US16 / 186,663 & EP3149205) som är tilldelade NeuroBiome Ltd. FS är grundare och vd för Neuro-Innovation Oy och NeuroBiome Ltd., är medlem av den vetenskapliga rådgivarnämnden och har fått konsultarvoden och aktieoptioner från Axial Biotherapeutics. FS har fått föreläsnings- och konsultarvoden från Abbvie, Merck, Teva, GE Healthcare, Orion och Herantis och forskningsfinansiering från Renishaw och Orion.

Referenser

1. Kiebertz K, Wunderle KB. Parkinson's disease: evidence for environmental risk factors. *Mov Disord* 2013 Jan;28(1):8-13.
2. Ferrer I. Neuropathology and neurochemistry of nonmotor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsons Dis* 2011 Feb 17;2011:708404.
3. Muller B, Assmus J, Herlofson K, Larsen JP, Tysnes OB. Importance of motor vs. non-motor symptoms for health-related quality of life in early Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2013 Aug 2.
4. Poewe W. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2008 Apr;15 Suppl 1:14-20.
5. Horsager J, Andersen KB, Knudsen K, Skjaerbaek C, Fedorova TD, Okkels N, et al. Brain-first versus body-first Parkinson's disease: a multimodal imaging case-control study. *Brain* 2020 Aug 24.
6. Borghammer P. The alpha-Synuclein Origin and Connectome Model (SOC Model) of Parkinson's Disease: Explaining Motor Asymmetry, Non-Motor Phenotypes, and Cognitive Decline. *J Parkinsons Dis* 2021 Mar 1.
7. Aho VTE, Houser MC, Pereira PAB, Chang J, Rudi K, Paulin L, et al. Relationships of gut microbiota, short-chain fatty acids, inflammation, and the gut barrier in Parkinson's disease. *Mol Neurodegener* 2021 Feb 8;16(1):6-021-00427-6.
8. Schwietz A, Spiegel J, Dillmann U, Grundmann D, Burmann J, Fassbender K, et al. Fecal markers of intestinal inflammation and intestinal permeability are elevated in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2018 May;50:104-107.
9. Forsyth CB, Shannon KM, Kordower JH, Voigt RM, Shaikh M, Jaglin JA, 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.

10. Knudsen K, Fedorova TD, Hansen AK, Sommerauer M, Otto M, Svendsen KB, et al. In-vivo staging of pathology in REM sleep behaviour disorder: a multimodality imaging case-control study. *Lancet Neurol* 2018 Jul;17(7):618-628.
11. Whitman WB, Coleman DC, Wiebe WJ. Prokaryotes: the unseen majority. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998 Jun 9;95(12):6578-6583.
12. Ley RE, Peterson DA, Gordon JI. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell* 2006 Feb 24;124(4):837-848.
13. Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci* 2012 Oct;13(10):701-712.
14. Cryan JF, O'Riordan KJ, Sandhu K, Peterson V, Dinan TG. The gut microbiome in neurological disorders. *Lancet Neurol* 2020 Feb 24;19(2):179-194.
15. Scheperjans F, Aho V, Pereira PA, Koskinen K, Paulin L, Pekkonen E, et al. Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype. *Mov Disord* 2015 Dec 5;30(3):350-358.
16. Boertien JM, Pereira PAB, Aho VTE, Scheperjans F. Increasing Comparability and Utility of Gut Microbiome Studies in Parkinson's Disease: A Systematic Review. *J Parkinsons Dis* 2019;9(s2):S297-S312.
17. Pereira PAB, Aho VTE, Paulin L, Pekkonen E, Auvinen P, Scheperjans F. Oral and nasal microbiota in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2017 May;38:61-67.
18. Aho VTE, Pereira PAB, Voutilainen S, Paulin L, Pekkonen E, Auvinen P, et al. Gut microbiota in Parkinson's disease: Temporal stability and relations to disease progression. *EBioMedicine* 2019 Jun;44:691-707.
19. Heintz-Buschart A, Pandey U, Wicke T, Sixel-Doring F, Janzen A, Sittig-Wiegand E, et al. The nasal and gut microbiome in Parkinson's disease and idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. *Mov Disord* 2017 Aug 26.
20. Heinzel S, Aho VTE, Suenkel U, von Thaler A, Schulte C, Deuschle C, et al. Gut microbiome signatures of risk and prodromal markers of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2020;doi:10.1002/ana.25788.
21. Mertsalmi TH, Pekkonen E, Scheperjans F. Antibiotic exposure and risk of Parkinson's disease in finland: A nationwide case-control study. *Mov Disord* 2019 Nov 18.
22. Mertsalmi TH, Aho VTE, Pereira PAB, Paulin L, Pekkonen E, Auvinen P, et al. More than constipation - bowel symptoms in Parkinson's disease and their connection to gut microbiota. *Eur J Neurol* 2017 Nov;24(11):1375-1383.
23. Zhu F, Li C, Gong J, Zhu W, Gu L, Li N. The risk of Parkinson's disease in inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis* 2019 Jan;51(1):38-42.
24. Kishimoto Y, Zhu W, Hosoda W, Sen JM, Mattson MP. Chronic Mild Gut Inflammation Accelerates Brain Neuro-pathology and Motor Dysfunction in alpha-Synuclein Mutant Mice. *Neuromolecular Med* 2019 Sep;21(3):239-249.
25. Stolzenberg E, Berry D, Yang, Lee EY, Kroemer A, Kaufman S, et al. A Role for Neuronal Alpha-Synuclein in Gastrointestinal Immunity. *J Innate Immun* 2017;9(5):456-463.
26. Erny D, Hrabec de Angelis AL, Jaitin D, Wieghofer P, Staszewski O, David E, et al. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Nat Neurosci* 2015 Jul;18(7):965-977.
27. Sampson TR, Debelius JW, Thron T, Janssen S, Shastri GG, Ilhan ZE, et al. Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease. *Cell* 2016 Dec 1;167(6):1469-1480.e12.
28. Cirstea MS, Yu AC, Golz E, Sundvick K, Kliger D, Radisavljevic N, et al. Microbiota Composition and Metabolism Are Associated With Gut Function in Parkinson's Disease. *Mov Disord* 2020 Jul;35(7):1208-1217.
29. Unger MM, Spiegel J, Dillmann KU, Grundmann D, Philippot H, Burmann J, et al. Short chain fatty acids and gut microbiota differ between patients with Parkinson's disease and age-matched controls. *Parkinsonism Relat Disord* 2016 Aug 26;32:66-72.
30. Mulak A. A controversy on the role of short-chain fatty acids in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2018 Mar;33(3):398-401.
31. Liu J, Wang F, Liu S, Du J, Hu X, Xiong J, et al. Sodium butyrate exerts protective effect against Parkinson's disease in mice via stimulation of glucagon like peptide-1. *J Neurol Sci* 2017 Oct 15;381:176-181.
32. Davie JR. Inhibition of histone deacetylase activity by butyrate. *J Nutr* 2003 Jul;133(7 Suppl):2485S-2493S.
33. Xie A, Scheperjans F. TO BE ADDED LATER. *BioRxiv* .
34. Faustino PR, Duarte GS, Chendo I, Castro Caldas A, Reimao S, Fernandes RM, et al. Risk of Developing Parkinson Disease in Bipolar Disorder: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol* 2020 Feb 1;77(2):192-198.
35. Van Den Berge N, Ferreira N, Gram H, Mikkelsen TW, Alstrup AKO, Casadei N, et al. Evidence for bidirectional and trans-synaptic parasympathetic and sympathetic propagation of alpha-synuclein in rats. *Acta Neuropathol* 2019 Oct;138(4):535-550.
36. Chen SG, Stribinskis V, Rane MJ, Demuth DR, Gozal E, Roberts AM, et al. Exposure to the Functional Bacterial Amyloid Protein Curli Enhances Alpha-Synuclein Aggregation in Aged Fischer 344 Rats and *Caenorhabditis elegans*. *Sci Rep* 2016 Oct 6;6:34477.
37. Nyholm D, Hellstrom PM. Effects of *Helicobacter pylori* on Levodopa Pharmacokinetics. *J Parkinsons Dis* 2021;11(1):61-69.
38. van Kessel SP, Frye AK, El-Gendy AO, Castejon M, Keshavarzian A, van Dijk G, et al. Gut bacterial tyrosine decarboxylases restrict levels of levodopa in the treatment of Parkinson's disease. *Nat Commun* 2019 Jan 18;10(1):310-019-08294-y.
39. Maini Rekdal V, Bess EN, Bisanz JE, Turnbaugh PJ, Balskus EP. Discovery and inhibition of an interspecies gut bacterial pathway for Levodopa metabolism. *Science* 2019 Jun 14;364(6445):10.1126/science.aau6323.
40. Melis M, Vascellari S, Santoru ML, Oppo V, Fabbri M, Sarchioto M, et al. Gut microbiota and metabolome distinctive features in Parkinson disease: Focus on levodopa and levodopa-carbidopa intrajejunal gel. *Eur J Neurol* 2021 Apr;28(4):1198-1209.

Summary

Gut microbiota and Parkinson's disease

Gastrointestinal dysfunction affects up to 80% of Parkinson's disease (PS) patients and may precede motor symptoms by years. Recent research has not only linked gut microbiota to motor and non-motor symptoms of PS, but also to disease progression. Likely already before the onset of motor symptoms, and possibly precipitated by antibiotic exposure, gut microbiota changes may predispose to a pro-inflammatory gut environment and local pathological protein aggregation that may spread throughout the nervous system. Altered metabolic activity of the microbiota may enhance neuroinflammation and induce changes in epigenetic regulation in immune and brain cells potentially contributing to disease initiation and progression.