

Nervenarzt

<https://doi.org/10.1007/s00115-020-01011-x>

Angenommen: 7. September 2020

© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2020

M. M. Unger<sup>1</sup> · A. Becker<sup>1</sup> · A. Keller<sup>2</sup> · K.-H. Schäfer<sup>3</sup> · A. Schwiertz<sup>4</sup> · W. H. Oertel<sup>5,6</sup><sup>1</sup>Klinik für Neurologie, Universität des Saarlandes, Homburg/Saar, Deutschland<sup>2</sup>Clinical Bioinformatics, Saarland University, Saarbrücken, Deutschland<sup>3</sup>Campus Zweibrücken, University of Applied Sciences Kaiserslautern, Zweibrücken, Deutschland<sup>4</sup>Institut für Mikroökologie, Herborn, Deutschland<sup>5</sup>Department of Neurology, Philipps University Marburg, Marburg, Deutschland<sup>6</sup>Institute for Neurogenomics, Helmholtz Institute, Neuherberg, Deutschland

# Die Rolle des Darmmikrobioms beim idiopathischen Parkinson-Syndrom

**Die Verbindung zwischen Darm und Gehirn, die sog. Darm-Hirn-Achse, und das Nervensystem des Darms haben in den vergangenen Jahren zunehmendes wissenschaftliches Interesse gefunden. Die Kommunikationswege zwischen beiden Organen sind vielfältig und finden sowohl über neuronale Verbindungen als auch über immunvermittelte Prozesse und die Ausschüttung von Signalmolekülen statt. Für die beiden letztgenannten Mechanismen spielen Darmbakterien eine wichtige Rolle, weshalb inzwischen auch häufig von der Mikrobiota-Darm-Hirn-Achse gesprochen wird. Zusätzlich könnten Darmbakterien auch für eine inflammatorische Komponente im Rahmen der Pathogenese des idiopathischen Parkinson-Syndroms mitverantwortlich sein. Neue Studien zeigen außerdem eindrucksvoll, dass Darmbakterien die Bioverfügbarkeit der oralen Medikation relevant beeinflussen können.**

## Magen-Darm-Trakt und idiopathisches Parkinson-Syndrom

Die Verbindung zwischen dem Gastrointestinaltrakt und dem idiopathischen

Parkinson-Syndrom (IPS) ist keine neue Erkenntnis; schon vor über 200 Jahren hat James Parkinson Symptome einer Obstipation als Teil der Erkrankung in seinem „Essay on the shaking palsy“ beschrieben [40]. Gastrointestinale Störungen zählen zu den häufigsten und die Lebensqualität der Patienten stark beeinflussenden nichtmotorischen Symptome des IPS. Inzwischen haben wir ein besseres, wenn auch noch recht rudimentäres Verständnis davon, wie Gehirn und Darm Informationen austauschen. Das enterische Nervensystem (ENS) steht über den N. vagus mit dem zentralen Nervensystem in Verbindung. Neben der neuronalen Verbindung kommunizieren Gehirn und Darm aber auch über immunvermittelte Prozesse und die Ausschüttung von Signalmolekülen, wobei für diesen Kommunikationsweg Darmbakterien eine wichtige Rolle spielen: Das Darmmikrobiom (die Gesamtheit der Mikroorganismen im Darm und deren metabolische Fähigkeiten) kann so viele höhere Hirnfunktionen (wie Stimmung, Schlaf, Kognition ...) modulieren.

Experimentelle Arbeiten zeigen, dass das ENS mit dem nigrostriatalen Dopaminsystem in direkter Verbindung steht: Beispielsweise führten im Tiermodell reduzierte zentrale Dopaminspiegel zu weniger Dopaminrezeptoren, aber zugleich zu höheren Dopamin- und niedrigeren Acetylcholinspiegeln im ENS [16]. Dieselbe Studie wies bei einer Läsion im nigrostriatalen dopaminergen System er-

höhte Marker oxidativen und inflammatorischen Stresses im Kolon nach. Umgekehrt führte die experimentelle Induktion einer intestinalen Entzündung zu einem vermehrten Zelluntergang dopaminergener Neurone in der Substantia nigra.

Nachdem erkannt worden war, dass das Darmmikrobiom für unsere Hirnfunktion und für neurologische Erkrankungen relevant ist [13, 17, 55], kam die Frage auf, ob auch Parkinson-Patienten (im Vergleich zu nichterkrankten Personen) eine andere Zusammensetzung der Darmmikrobiota haben. Diese Frage erscheint auch vor dem Hintergrund relevant, dass viele frühe nichtmotorische Störungen beim IPS diejenigen Bereiche betreffen, die prinzipiell auch durch das Darmmikrobiom moduliert werden können. Aufgrund theoretischer Überlegungen und experimenteller Befunde könnte ein verändertes Darmmikrobiom auch eine Rolle in der Pathogenese des IPS spielen.

## Mikrobiomanalyse bei Patienten mit IPS

### Analyse von Stuhlproben

In den zurückliegenden 5 Jahren wurde eine Reihe von Studien publiziert, die sich mit der Frage nach einer Veränderung des Darmmikrobioms beim IPS beschäftigt haben. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen zeigen, dass sich das Darmmikrobiom bei Patienten mit IPS

Wolfgang H. Oertel ist Hertie Senior Professor der gemeinnützigen Hertie Stiftung, Frankfurt/Main.

**Infobox 1** Begriffsdefinitionen

- **Mikrobiom:** Das Mikrobiom des Menschen bezeichnet die Gesamtheit aller Mikroorganismen, die den Menschen besiedeln, einschließlich deren Genom (und damit metabolischen Fähigkeiten) sowie die Umgebungsbedingungen. Das menschliche Mikrobiom kann in verschiedene Kompartimente unterteilt werden, wie zum Beispiel das Mikrobiom des Darms
- **Mikrobiota:** Mikrobiota bezeichnet im Unterschied zum Begriff Mikrobiom die Ansammlung aller Mikroorganismen in einer definierten Umgebung, z. B. im Darm des Menschen
- **Taxonomie:** Taxonomie bezeichnet das Verfahren zur systematischen Einordnung von Lebewesen nach Rangstufen (s. Beispiel *E. coli* unten). Ein Taxon (Plural Taxa) bezeichnet eine Einheit innerhalb dieser Systematik
- **Taxonomie am Beispiel von *E. coli*:**
  - **Domäne** Bakterien
  - **Phylum** Proteobacteria
  - **Klasse** Gammaproteobacteria
  - **Ordnung** Enterobacterales
  - **Familie** Enterobacteriaceae
  - **Genus (Gattung)** *Escherichia*
  - **Spezies (Art)** *E. coli*

vom Darmmikrobiom nichterkrankter Personen signifikant unterscheidet. Interessanterweise gab es trotz erheblicher Unterschiede in der Methodik und den klinischen und epidemiologischen Daten der entsprechenden Kollektive einige Überlappungen zwischen den Studien: Einige Bakterien zeigten ein vermehrtes Vorkommen bei Parkinson, andere kommen bei Parkinson-Patienten seltener vor.

Die Überlappungen betreffen insbesondere Prevotellaceae, welche bei Parkinson-Patienten reduziert sind [50]. Insbesondere die Gattung *Prevotella* zeigte sich bei Parkinson-Patienten wiederholt reduziert [2, 20, 42, 58]. Auch die Gattungen *Faecalibacterium* [22, 29, 42, 58], *Blautia* [22, 26, 29, 43] und *Bifidobacterium* [22, 42, 58] wurden in verschiedenen Studien in den Stuhlproben von Parkinson-Patienten reduziert nachgewiesen [26, 49]. Die Gattung *Lactobacillus* hingegen scheint bei IPS-Patienten gehäuft vorzukommen [2, 20, 22, 42, 45] ebenso wie die Familie der Enterobacteriaceae [45, 50, 58]. Enterobacteriaceae (zu denen auch *E. coli* gehört) sind Trä-

ger von Lipopolysacchariden (LPS), die wiederum mögliche Trigger einer Entzündungsreaktion sein können.

### » Bakterien mit antiinflammatorischem Potenzial sind bei IPS-Patienten reduziert

Wir haben aus den verschiedenen Studien eine gute Evidenz, dass die Darmmikrobiota bei Patienten mit IPS nicht nur verändert ist, sondern auch, dass einige Bakterien mit einem antiinflammatorischen Potenzial bei Patienten mit IPS reduziert vorkommen [38].

Besonders erwähnenswert sind in diesem Kontext u. a. die Familie der Prevotellaceae: Sie produzieren nicht nur schützende Muzine, welche als mechanische Barriere gegen pathogene Keime wirken, sondern auch kurzkettige Fettsäuren („short chain fatty acids“, SCFA; [1]), welche multiple immunmodulatorische und prokinetische Effekte auf den Darm ausüben. Etwas vereinfacht und zusammenfassend ausgedrückt, geben die vorliegenden Daten Hinweise darauf, dass in einem Spektrum zwischen pro- und antiinflammatorischem Milieu das Mikrobiom bei Parkinson in Richtung eines eher proinflammatorischen Milieus verschoben sein könnte. Dies bietet einen potenziellen Hebel, um therapeutisch und modulierend einzugreifen.

Bemerkenswerterweise konnten die Veränderungen des Darmmikrobioms durch Heintz-Buschart et al. bereits in Stuhlproben von Personen mit einer idiopathischen REM („rapid eye movement“-Schlaf-Verhaltensstörung (iRBD), einem spezifischen Prodromalstadium der Parkinson-Erkrankung, nachgewiesen werden [21]. Dies unterstützt die Hypothese, dass Veränderungen des Darmmikrobioms bereits sehr früh nachweisbar sind und deshalb möglicherweise über eine intestinale Inflammation auch an der Pathogenese des IPS beteiligt sein könnten.

Die Relevanz dieses veränderten Darmmikrobioms – im Hinblick auf eine Klärung der Ursache-Wirkungs-Beziehung – ist jedoch trotz dieser Ergebnisse noch nicht geklärt und verstanden.

### Analyse von Biopsien (mukosa-assoziiertes Mikrobiom)

Eine 2015 von Keshavarzian et al. publizierte Studie fand im Vergleich zwischen 38 Parkinson-Patienten und 34 gesunden Kontrollen deutliche Unterschiede im fäkalen sowie im mukosaassoziierten Mikrobiom. Die Untersuchung des mukosaassoziierten Mikrobioms erfolgte an Biopsien aus dem Colon sigmoideum, welche im Rahmen von Koloskopien gewonnen wurden. Während die fäkalen Proben von Parkinson-Patienten deutlich weniger Bakterien der Taxa *Blautia*, *Roseburia* und *Coprococcus* aufwiesen, war in den Biopsien der Parkinson-Patienten vor allem *Faecalibacterium* vermindert. Dafür zeigte sich *Ralstonia* als Vertreter des Stammes Proteobacteria in der Darmschleimhaut von Parkinson-Patienten deutlich erhöht. Die Gattung *Ralstonia* hat proinflammatorische Eigenschaften, was erneut auf die mögliche Rolle des Darmmikrobioms bei intestinalen Entzündungsprozessen in der Pathogenese des IPS hinweist [26].

Insgesamt ist die Datenlage zum mukosaassoziierten Mikrobiom bei IPS-Patienten im Vergleich zum Mikrobiom im Stuhl erheblich spärlicher, was u. a. auf die Notwendigkeit der Durchführung einer invasiven Diagnostik in Form einer Koloskopie zum Probengewinn zurückzuführen ist.

### Mikrobiom der Mundhöhle

Hinsichtlich der Unterschiede der Mikrobiome bei IPS-Patienten stellt sich die Frage, ob dies in einem Zusammenhang mit dem oralen bzw. nasalen Mikrobiom stehen kann. Die bakterielle Zusammensetzung in der Nasenhöhle unterscheidet sich nicht zwischen gesunden Kontrollpersonen und Parkinson-Patienten [21, 41]. Die Studie von Pereira et al. [41] fand zudem heraus, dass sich das Mikrobiom der Nasen- und das der Mundhöhle einer individuellen Person nicht mehr ähnelt als das Mikrobiom verschiedener Personen. Mihaila et al. [34] wiesen zudem ein erhöhtes Vorkommen der Pilzfamilie Saccharomycetaceae im Speichel von IPS-Patienten nach.

Nervenarzt <https://doi.org/10.1007/s00115-020-01011-x>  
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2020

M. M. Unger · A. Becker · A. Keller · K.-H. Schäfer · A. Schwiertz · W. H. Oertel

## Die Rolle des Darmmikrobioms beim idiopathischen Parkinson-Syndrom

### Zusammenfassung

**Hintergrund.** Seit einigen Jahren mehren sich Studien, die einen Zusammenhang zwischen dem idiopathischen Parkinson-Syndrom (IPS) und dem (Darm-)Mikrobiom nahelegen.

**Fragestellung.** Der vorliegende Artikel fasst die wichtigsten Erkenntnisse zur Interaktion zwischen dem IPS und dem (Darm-)Mikrobiom zusammen und bewertet sie.

**Material und Methode.** Es erfolgte eine kritische zusammenfassende Betrachtung von Studien im Bereich Parkinson und Mikrobiom. Sich daraus ergebende potenzielle Handlungsstrategien werden diskutiert.

**Ergebnisse.** Trotz im Detail divergierender Ergebnisse zwischen den einzelnen Studien (z. T. zurückzuführen auf unterschiedliche Methodik und Zusammensetzung des untersuchten Kollektivs) zeigt sich eine Assoziation

zwischen dem IPS und dem Mikrobiom bzw. mikrobiellen Metaboliten. Dennoch ist die Ursache-Wirkungs-Beziehung zwischen dem IPS und dem Mikrobiom bislang nicht geklärt. In der Gesamtbetrachtung sprechen die Ergebnisse für eine mögliche Relevanz des Mikrobioms sowohl für krankheitstypische Symptome als auch für die Pathogenese der Erkrankung.

**Schlussfolgerung.** Die Evidenz in Bezug auf die Relevanz des Mikrobioms für das IPS ist in den zurückliegenden 5 Jahren deutlich gewachsen. Während die ersten Arbeiten auf diesem Gebiet noch vorwiegend deskriptiven Charakter hatten, ermöglichen neue diagnostische Methoden inzwischen ein besseres Verständnis der Mechanismen und der komplexen Interaktionen zwischen

dem Mensch als Wirt, dem menschlichen Immunsystem, dem enterischen Nervensystem, dem Darmmikrobiom und mikrobiellen Metaboliten. Ein relativ neues und klinisch bedeutsames Forschungsfeld ist auch, wie das Darmmikrobiom den Erfolg einer oralen Pharmakotherapie beeinflussen kann bzw. ob spezifische Eingriffe in das Mikrobiom therapeutisch oder prophylaktisch eingesetzt werden können.

### Schlüsselwörter

Idiopathisches Parkinson-Syndrom · Orale Pharmakotherapie · Mikrobielle Metaboliten · Intestinale Inflammation · Bakterielle Tyrosin-Decarboxylase

## The role of the gut microbiome in idiopathic Parkinson's disease

### Abstract

**Background.** In recent years studies have provided increasing evidence suggesting an association between the (gut) microbiome and idiopathic Parkinson's disease (IPD).

**Objective.** The aim of this article is to summarize and evaluate existing evidence with respect to the relevance of the (gut) microbiome for IPD.

**Material and methods.** An analysis and critical review of studies in the field of IPD and (gut) microbiome were carried out. The resulting potential perspectives and therapeutic strategies are discussed.

**Results.** Despite partially divergent results between different studies (potentially due to the applied methods and variance in the composition of the investigated cohorts),

there is an overlap between studies indicating an association between IPD, the microbiome and microbial metabolites. Nevertheless, the cause-effect relationship between IPD and the microbiome has still not been clarified. Taken together, existing evidence supports a potentially relevant role for the microbiome with respect to typical disease symptoms and pathogenesis of the disease.

**Conclusion.** Over the past 5 years there has been an enormous increase in the evidence with respect to the relevance of the microbiome for IPD. While early work in this field was mainly descriptive, new diagnostic methods provide evidence for the underlying mechanisms and the complex interactions between man as the host,

the human immune system, the enteric nervous system, gut microbiota and microbial metabolites. A relatively novel and clinically relevant field of research is how the gut microbiome can influence the success of oral pharmacotherapy and whether substitution of specific microbiome components might be used either for future therapeutic or prophylactic strategies.

### Keywords

Idiopathic Parkinson's disease · Oral pharmacotherapy · Microbial metabolites · Intestinal inflammation · Bacterial tyrosine decarboxylase

Erwähnenswert ist in diesem Kontext, dass Pereira et al. die Mikrobiota der Mundhöhle anhand eines Abstriches mit einem Watteträger untersuchten, Mihaila et al. nutzten jeweils eine Speichelprobe. Auch der exakte Ort der Probenentnahme (Wange, Zunge oder Gaumen) spielt eine Rolle. Dies mag für einen Teil der unterschiedlichen Ergebnisse verantwortlich sein.

## Mikrobiom des Magens

Die strukturellen und metabolischen Anforderungen, um im sauren Magenmilieu längerfristig zu überleben, erfüllen nicht viele Bakterien. Das bestuntersuchte Bakterium im Magen ist der Erreger der Typ-B-Gastritis *Helicobacter pylori*. Dieser wurde bereits vor über zwanzig Jahren im Kontext mit IPS untersucht; es wurden wiederholt Korrelationen zwischen IPS und dem Nachweis von *H. pylori* gefunden [6, 33].

Über bislang nicht vollständig geklärte Wege reduziert die Besiedelung mit *H. pylori* die Absorption zahlreicher Medikamente, unter anderem von L-Dopa, und kann somit zu Wirkungsfluktuationen und verschlechterten motorischen Funktionen führen [31, 33]. Passend hierzu verbesserten sich die motorischen Fähigkeiten von Parkinson-Patienten nach Eradikation von *H. pylori* in mehreren Studien [27, 33, 44]. Mehrere Autoren postulierten sogar einen kausalen Zusammenhang zwischen dem Nachweis

von *H. pylori* und dem späteren Auftreten eines IPS [3, 10, 37]. Wiederholt wurde empfohlen, Parkinson-Patienten auf *H. pylori* zu testen und bei einem *H. pylori*-Nachweis eine Eradikationstherapie durchzuführen, da hiermit die motorischen Parkinson-Symptome (insbesondere Bradykinesie und Hypokinesie) vorteilhaft beeinflusst werden könnten [5].

### » *H. pylori* reduziert möglicherweise die Absorption von L-Dopa

Auf der anderen Seite gab es Studien, die neben der Verbesserung von Hypokinesien zugleich eine Zunahme des Rigors berichteten, was die zuvor genannten Ergebnisse teilweise relativiert [11]. Eine kleine Studie fand sogar kontroverse Ergebnisse und sah weniger motorische Fluktuationen bei Parkinson-Patienten, bei denen sich *H. pylori* im Magensekret fand [46]. Die *Helicobacter*-Eradikation beim IPS geriet schließlich aus dem wissenschaftlichen Fokus, als systematische Reviews die Datenlage wiederholt als unzureichend bewerteten [47, 54].

Eine 2017 veröffentlichte Metaanalyse, die 33.125 Probanden auswertete, fand allerdings erneut Hinweise auf ein erhöhtes Parkinson-Risiko bei Personen, bei denen *H. pylori* nachgewiesen wurde [52]; ebenso schreibt eine kürzlich erschienene systematische Übersichtsarbeit *H. pylori* eine mögliche pathophysiologische Relevanz beim IPS zu [56].

### Mikrobiom des Dünndarms

Die Datenlage zur mikrobiellen Besiedlung des Dünndarms bei Parkinson-Patienten ist noch deutlich spärlicher. Mikrobiologische Proben aus dem Dünndarm müssen unter streng anaeroben Bedingungen endoskopisch gewonnen werden und sind deshalb deutlich schwerer zur akquirieren als Magensekret oder Stuhl. Zudem bildet eine durch luminale Aspiration im Jejunum gewonnene Probe sehr wahrscheinlich nicht das gesamte Spektrum der Dünndarmmikrobiota ab.

Das bakterielle Milieu im proximalen Dünndarm ähnelt dem des Magens

und enthält die Gattungen *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Lactobacillus* und *Corynebakterium* in Konzentrationen von  $<10^4/\mu\text{l}$  [4, 24]. Die endoskopisch-mikrobiologischen Kriterien einer Dünndarmfehlbesiedlung (im englischen Sprachraum auch als SIBO [„small intestine bacterial overgrowth“] bezeichnet) sind erfüllt, wenn im proximalen Jejunum statt der o.g. Bakterien koliforme Bakterien in einer Anzahl von  $>10^5/\mu\text{l}$  gefunden werden [4].

Dünndarmfehlbesiedlungen werden bei IPS-Patienten erheblich häufiger als bei Kontrollpersonen berichtet [15, 39, 60], wobei in diesen Studien das Mikrobiom meist nicht untersucht wurde: In der Routinediagnostik wird eine sog. Dünndarmfehlbesiedlung üblicherweise über bakterielle Metaboliten durch Atemtests diagnostiziert, sodass keine Aussage über die im Dünndarm vorherrschenden Bakterien getroffen werden kann. [14, 15, 39].

Für die Dünndarmfehlbesiedlung konnte in einer Arbeit gezeigt werden, dass deren antibiotische Behandlung einen möglichen Nutzen hinsichtlich der motorischen Parkinson-Symptome bringt [14]. Daten, inwiefern sich das Dünndarmmikrobiom durch diese antibiotische Behandlung verändert, liegen bisher nicht vor. Dennoch besteht – vermutlich durch die beim IPS häufig gestörte intestinale Motorik – ein hohes Rezidivrisiko von 43 % nach sechs Monaten nach antibiotischer Therapie [14].

### Rolle der Medikation auf das Mikrobiom

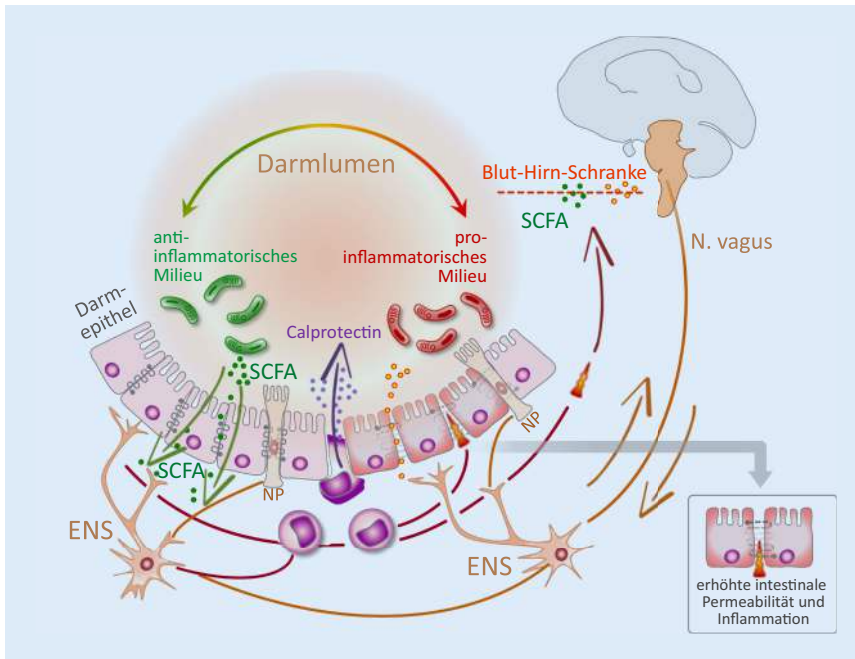
Nachdem (unabhängig von einer Klärung der Kausalitätsfrage) die Assoziation des IPS mit einem veränderten Darmmikrobiom gezeigt worden war, stellte sich die nächste wissenschaftliche Frage, ob nicht nur das Vorliegen der Erkrankung, sondern möglicherweise auch die Medikation einen Einfluss auf das Darmmikrobiom nimmt. In diesem Zusammenhang ist hervorzuheben, dass in fast allen Arbeiten, die einen Effekt von Medikamenten fanden, eine Assoziation mit der Einnahme von COMT(Catechol-O-Methyltransferase)-

Hemmern bestand [22, 38, 50, 58]. Insbesondere für Entacapon ließ sich eine signifikante negative Korrelation mit der Abundanz von Vertretern des Phylum *Firmicutes*, insbesondere der Art *Faecalibacterium prausnitzii*, im Stuhl nachweisen. Das reduzierte Vorkommen von *Faecalibacterium prausnitzii* ging interessanterweise mit einer reduzierten fäkalen Butyratkonzentration (ein Stoffwechselprodukt von *Faecalibacterium prausnitzii*) einher [18, 58]. Für andere COMT-Hemmer, wie Opicapron und Tolcapron, war dieser Effekt bislang nicht nachweisbar [18]. In einer anderen Studie korrelierte die Einnahme eines COMT-Hemmers mit der Anzahl an Enterobacteriaceae [50].

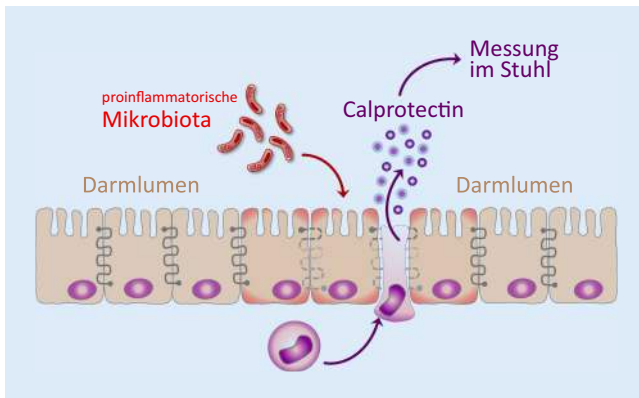
### » COMT-Hemmer führen häufig zu gastrointestinalen Nebenwirkungen

Dieser Effekt von COMT-Hemmern auf das Darmmikrobiom zeigte sich innerhalb der Gruppe der Parkinson-Patienten, d. h. im Vergleich zwischen Patienten mit vs. ohne Entacapon-Behandlung (aber nicht im Vergleich zwischen IPS-Patienten und gesunden Kontrollpersonen) und ist somit wahrscheinlich von der zugrunde liegenden Parkinson-Erkrankung unabhängig [22]. Warum COMT-Hemmer hier eine so herausragende Rolle spielen, ist unklar. Bekannt ist, dass COMT-Hemmer im Vergleich zu anderen Parkinson-Medikamenten häufiger zu gastrointestinalen Nebenwirkungen führen [25]. Es gibt bisher wenige Arbeiten, die sich mit den Mechanismen von COMT-Hemmern im Darm beschäftigt haben; ein möglicher Mechanismus könnte eine veränderte Sekretion von Chloridionen (wie im Tiermodell für Entacapon gezeigt) sein, die zu einem veränderten Milieu im Darmlumen führt [28].

Einzelne Studien beschreiben auch eine Assoziation zwischen einer L-Dopa-Therapie und dem Darmmikrobiom beim IPS [22, 61]. Dieser Zusammenhang muss jedoch noch in weiteren Studien untersucht werden. Für diese Fragestellung eignen sich zukünftige longitudinale Studien mit therapienai-



**Abb. 1** ▲ Zusammenspiel zwischen proinflammatorischer Mikrobiota, mikrobiellen Metaboliten, Immunsystem und enterischem Nervensystem (ENS) mit dem Gehirn und die Beeinflussung der Blut-Hirn-Schranke. Insbesondere enterische Gliazellen verlinken die Mukosabarriere mit dem ENS. SCFA „short chain fatty acids“, NP Neuropods



**Abb. 2** ◀ Calprotectin als diagnostischer Marker für entzündliche Prozesse im Gastrointestinaltrakt. Bei einer gestörten Darmbarriere können Immunzellen in das Darmlumen migrieren und dort über das von ihnen produzierte Calprotectin nachgewiesen werden

ven IPS-Patienten, die dann auch erste Antworten auf eine Ursache-Wirkungs-Beziehung zwischen dem Darmmikrobiom und der Medikation geben könnten.

### Rolle bakterieller Metaboliten (SCFA)

Bakterielle Metaboliten wirken lokal auf Darmepithelien, modulieren aber auch das enterische Nervensystem (ENS) und können möglicherweise auch systemische Effekte entfalten, u. a. auf das Immunsystem und die Blut-Hirn-Schranke (▣ **Abb. 1**). Die Zusammensetzung der bakteriellen Metaboliten im Darm hängt

sowohl vom Darmmikrobiom als auch von der Ernährung ab. Neben Neurotransmittern wie Dopamin, Serotonin etc. bilden Bakterien durch Fermentation nichtresorbierbarer Kohlenhydrate im Kolon kurzkettige Fettsäuren (SCFA). SCFA dienen Enterozyten als Energiequelle, modulieren aber auch das ENS und beeinflussen die Blut-Hirn-Schranke. Eine besonders gut untersuchte kurzkettige Fettsäure ist Butyrat. Butyrat hat eine ganze Reihe von Effekten: Es wirkt antiinflammatorisch, stabilisiert die Barrierefunktion des Darmepithels durch eine gesteigerte Mukusproduktion und den Einbau von „tight junctions“, be-

einflusst durch Hemmung der Histon-Deacetylase die Transkription und hat Einfluss auf die Darmmotilität.

Patienten mit IPS zeigen niedrigere fäkale SCFA-Konzentrationen im Vergleich zu altersgleichen Kontrollpersonen [35, 51]. Die erniedrigte fäkale SCFA-Konzentration bei IPS-Patienten könnte somit einige häufig bei IPS zu findende Befunde wie Störungen der gastrointestinalen Motilität, erhöhte Permeabilität des Darms, intestinale Inflammation und möglicherweise sogar einige zentrale Effekte teilweise erklären.

Aufgrund der Vielzahl von Effekten (Inflammation, Motilität etc.) sind SCFA möglicherweise ein wichtiges Bindeglied zwischen Darmmikrobiom und Nervensystem (sowohl ENS als auch ZNS) bzw. zwischen Darmmikrobiom und IPS-Symptomen. Die vergleichsweise einfache Möglichkeit, die Konzentration der SCFA im Stuhl durch Ernährungsstrategien zu modulieren, wird aktuell in einer klinischen Studie bei Patienten mit IPS untersucht (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02784145>, ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02784145). Neben symptomatischen Effekten auf die Darmmotilität sind durch die antiinflammatorische Wirkung der SCFA auch Langzeiteffekte denkbar.

Im Vergleich zur Zusammensetzung der Darmmikrobiota ist die Rolle bakterieller Metaboliten beim IPS jedoch weniger gut untersucht. Dies zeigt sich auch in den widersprüchlichen Befunden zur möglichen Rolle der SCFA beim IPS und anderen neurologischen Erkrankungen: Einerseits scheinen IPS-Patienten reduzierte SCFA-Konzentrationen und auch ein reduziertes Vorkommen SCFA-produzierender Bakterien im Stuhl aufzuweisen [38], was sowohl Motilitätsstörungen als auch die beim IPS beobachtete intestinale Inflammation miterklären könnte. Auch für die Multiple Sklerose (MS) konnte in einer klinischen Studie nachgewiesen werden, dass sich durch die Gabe der SCFA Propionat über immunmodulatorische Effekte der Verlauf einer MS positiv beeinflussen lässt [12]. Andererseits konnten Sampson et al. in einem  $\alpha$ -Synuklein-überexprimierenden Mausmodell zeigen, dass Neuroinflammation, Aggregation von  $\alpha$ -Synu-

klein und in der Folge auch die sich dadurch entwickelnden motorischen Defizite über SCFA vermittelt werden [48].

Hier sind weitere Studien notwendig, um diese diskrepanten Befunde (und damit die Rolle von SCFA beim IPS) besser einordnen zu können. Möglicherweise sind für den Effekt der SCFA (ob nützlich oder schädlich) auch das Vorhandensein oder Fehlen bislang unbekannter weiterer Faktoren, der Zeitpunkt im Rahmen der Ontogenese und die Höhe der SCFA-Konzentration an bestimmten Orten entscheidend. Auch könnten entgegengesetzte Kurz- und Langzeiteffekte von SCFA eine Rolle spielen.

### Mikrobiom und intestinale Inflammation

Neben dem Nachweis eines eher proinflammatorischen Mikrobioms im Stuhl, konnte auch im mukosaassoziierten Mikrobiom ein proinflammatorisches Milieu nachgewiesen werden [26]. Daneben finden sich in Kolonbiopsien von IPS-Patienten Befunde, die für eine intestinale Inflammation und eine erhöhte intestinale Permeabilität sprechen [9]. Inwieweit das Darmmikrobiom hierfür ursächlich ist, bleibt jedoch nach wie vor unklar. Neben der Darmmikrobiota als Trigger dieses entzündlichen Prozesses kommen auch individuelle genetische Faktoren der IPS-Patienten als Ursache in Betracht. Für letzteres spricht u. a. auch der epidemiologisch nachgewiesene [62] und sich auf genetische Faktoren erstreckende Zusammenhang [8] zwischen dem IPS und chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen.

Im Stuhl von Parkinson-Patienten lassen sich ebenfalls erhöhte Entzündungsmarker nachweisen [23, 36, 51]. Dem fäkalen Calprotectin (■ Abb. 2) kommt hierbei besondere Bedeutung zu, da dieses Protein bereits im Bereich der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen ein gut untersuchter, etablierter und stabiler Marker selbst für subklinische intestinale Entzündungsprozesse ist [19].

Neben fäkalem Calprotectin als inflammatorischer Marker zeigten sich im Stuhl von IPS-Patienten auch die beiden Permeabilitätsmarker Zonulin und  $\alpha$ -1-

Antitrypsin erhöht [51], die eine gestörte intestinale Barriere anzeigen. Eine andere Arbeitsgruppe [36] fand bei IPS-Patienten im Vergleich zu Kontrollpersonen für Zonulin ebenfalls höhere Werte, allerdings zeigte sich in dieser Arbeit kein statistisch signifikanter Unterschied für Zonulin zwischen den beiden Gruppen.

### Mikrobiom und IPS: Ursache oder Wirkung?

Zusammenfassend bleibt aktuell unklar, ob die beschriebenen Veränderungen im Darmmikrobiom inflammatorische Prozessen begünstigen und auf diesem Weg zu vermehrtem oxidativem Stress und zu vermehrten  $\alpha$ -Synuklein-Ablagerungen im ENS führen oder ob die beim IPS häufig gestörte gastrointestinale Motilität die Ursache des veränderten Darmmikrobioms ist: Die längere Aufenthaltsdauer des Darminhalts sowie die Einwirkzeiten verschiedener Sekrete und Enzyme könnte bestimmten Bakteriengruppen einen selektive Vorteile bieten, sodass sich diese sekundär vermehren. Einzelne Studien weisen darauf hin, dass die erste Hypothese der Wahrheit näherkommen mag: Wenn auch kontrovers diskutiert, konnten doch zwei Studien eine Risikoreduktion, an Parkinson zu erkranken, nach einer unselektiven Vagotomie belegen [30, 53, 57]. Ferner hatten Heintz-Buschart et al. ein Patientenkollektiv untersucht, welches ein sehr hohes Risiko besitzt, an einem IPS zu erkranken. Innerhalb dieses Patientenkollektivs (Patienten mit einer REM-Schlaf-Verhaltensstörung) fanden sich bereits „Parkinson-typische“ Veränderungen des Darmmikrobioms [21]. Dies legt nahe, dass die Mikrobiomveränderungen bereits frühzeitig in der Parkinson-Pathogenese stattfinden.

### Mikrobiom ist für die Parkinson-Therapie relevant: bakterielle Tyrosin-Decarboxylase

Neuere Arbeiten haben erstmals einen Mechanismus aufgezeigt, der eine unmittelbare klinische Relevanz des Darmmikrobioms für das IPS nahelegt und auch für zukünftige (zumindest für sym-

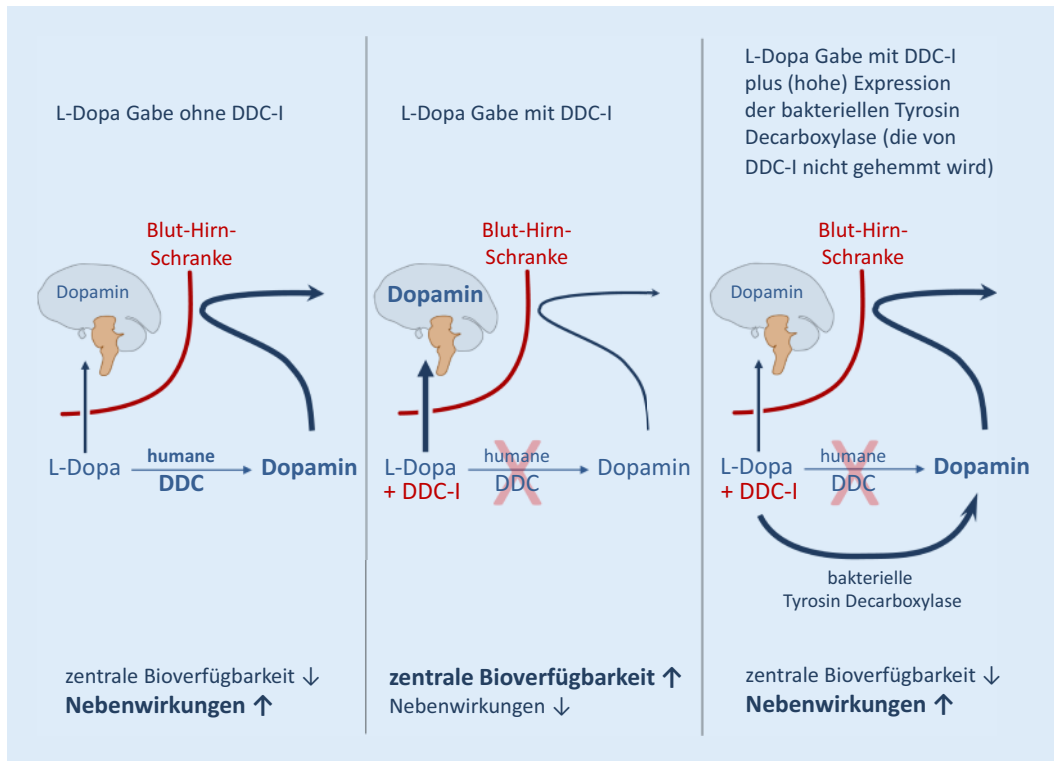
ptomatische) Therapiestrategien von Bedeutung sein könnte.

Zur symptomatischen Therapie des IPS kommt L-Dopa in Kombination mit einem peripheren Decarboxylasehemmer (Benserazid, Carbidopa) zum Einsatz. Dieser kombinierte Einsatz von L-Dopa mit einem Decarboxylasehemmer hat im Wesentlichen zwei Gründe:

- zum einen kann das an den zentralen Dopaminrezeptoren wirkende Dopamin die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden und eignet sich daher nicht für eine orale Therapie,
- zum anderen würde bei alleiniger Gabe von L-Dopa (ohne zusätzliche Gabe eines peripheren Decarboxylasehemmers) dieses bereits in der Peripherie durch die humane aromatische L-Aminosäuren-Decarboxylase zu Dopamin umgewandelt werden und so Nebenwirkungen hervorrufen (neben gastrointestinalen Symptomen vor allem eine Neigung zur Hypotension; ■ Abb. 3).

Zwei Arbeiten aus dem Jahr 2019 untersuchten den Zusammenhang zwischen dem bakteriellen Enzym Tyrosin-Decarboxylase (bT-DC) und der L-Dopa-Therapie. Dieses bakterielle Enzym (bT-DC) ist in der Lage, peripher L-Dopa in Dopamin umzubauen. bT-DC wird durch die gängigen Decarboxylasehemmer in den L-Dopa-Kombinationspräparaten nicht inhibiert und beeinflusst so (bei hoher Expression der bT-DC durch Darmmikrobiota) die Bioverfügbarkeit der oralen L-Dopa (+DDCI [Dopa-Decarboxylase-Inhibitor]) -Therapie negativ [32, 59]. Eine hohe Expression dieses Enzyms kann so höhere L-Dopa-Dosen notwendig machen, bei gleichzeitig schlechterem Ansprechen und vermehrten Nebenwirkungen (■ Abb. 3).

Diese beiden hochrangig publizierten Arbeiten [32, 59] liefern somit einen Erklärungsansatz für das individuell unterschiedliche Ansprechen auf eine orale L-Dopa-Therapie bei IPS-Patienten alleine aufgrund von Unterschieden im Darmmikrobiom, konkret aufgrund von Unterschieden in der enzymatischen Ausstattung der vorhandenen Bakterien. Zukünftig könnten so Inhibitoren der bakteriellen Tyrosin-Decarboxylase die



**Abb. 3** ◀ Bedeutung einer hohen Expression der bakteriellen Tyrosin-Decarboxylase für die Bioverfügbarkeit von L-Dopa/Dopamin im Gehirn. DDC-I Dopa-Decarboxylase-Inhibitor

Wirksamkeit der oralen L-Dopa-Therapie (durch eine verbesserte zentrale Bioverfügbarkeit) für eine Subgruppe der IPS-Patienten im Sinne einer individualisierten Therapie verbessern.

### » Auch das metabolische Repertoire der Darmmikrobiota spielt eine Rolle

Bislang ist unklar, wie groß der Anteil der IPS-Patienten ist, die eine relevant erhöhte Expression der bT-DC aufweisen. Auch gibt es bislang weder definierte Grenzwerte noch die Infrastruktur für eine Diagnostik in der klinischen Routine. Eine Empfehlung zur routinemäßigen Bestimmung dieses Enzyms kann aktuell auch deswegen nicht gegeben werden, da sich hieraus (zumindest bislang) keine konkreten therapeutischen Konsequenzen ableiten lassen. Dennoch zeigt das Beispiel der bT-DC recht anschaulich, wie das Darmmikrobiom die Wirksamkeit einer oralen Therapie beeinflussen kann.

Am Beispiel der Tyrosin-Decarboxylase wird auch deutlich, dass nicht alleine die Zusammensetzung der Mikro-

organismen im Darm auf taxonomischer Ebene betrachtet werden darf, sondern dass insbesondere Analysen der bakteriellen „pathways“ helfen können, die Bedeutung des Darmmikrobioms für das IPS besser zu verstehen. Nicht nur die Zusammensetzung der Darmmikrobiota spielt also eine Rolle, sondern auch deren metabolisches Repertoire. Dieses metabolische Repertoire kann sich selbst bei Bakterien derselben Gattung erheblich unterscheiden. Letztendlich liefert aber selbst ein „whole genome sequencing“ (WGS) des Darmmikrobioms (welches auch die vorhandene metabolische Kapazität miterfasst) nur Anhaltspunkte, da auch ein WGS nur eingeschränkt Rückschlüsse auf die tatsächliche Transkription und damit das mikrobielle Proteom zulässt. Das Beispiel der bakteriellen Tyrosin-Decarboxylase spiegelt somit auch die Fortschritte in der Methodik der Mikrobiomforschung wider: Neben der deskriptiven Assoziation einzelner Taxa mit bestimmten Erkrankungen spielt das „functional profiling“ eine immer wichtigere Rolle.

### Laufende Studien

Mit der zunehmenden wissenschaftlichen Evidenz auf diesem Feld wird der Zusammenhang zwischen dem Darmmikrobiom und dem IPS immer deutlicher. Obwohl (wie oben diskutiert) die Kausalitätsfrage nach wie vor nicht geklärt ist, gibt es inzwischen eine steigende Zahl an Studien, die Effekte einer Modifikation des Darmmikrobioms bei Patienten mit IPS untersuchen. Eine aktuelle Recherche in einer Datenbank für klinische Studie ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)) zeigt (neben Untersuchungen des Darmmikrobioms zu rein diagnostischen Zwecken, ohne Intervention) drei prinzipielle Ansätze, die in diesen aktuell laufenden Studien untersucht werden:

1. Versuch einer Beeinflussung des Darmmikrobioms durch Prä- und Probiotika,
2. antibiotikabasierte Interventionen ebenfalls mit dem Ziel, eine Verschiebung der mikrobiellen Zusammensetzung zu erreichen,
3. die fäkale Mikrobiotatransplantation (FMT), also die Übertragung von Stuhl gesunder Personen auf Patienten.

Allen diesen Therapieansätzen ist gemeinsam, dass die zu erwartenden Effekte auf das Darmmikrobiom schwer vorhersehbar und unspezifisch sind. Ebenfalls unklar ist, wie lange die möglicherweise zu erzielenden Effekte auf das Mikrobiom nach einer solchen Intervention anhalten. Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass selbst wenn eine (länger) andauernde Modifikation des Darmmikrobioms durch eine der genannten Interventionen möglich ist, die klinischen Effekte aufgrund der unspezifischen Wirkung der Interventionen ebenfalls nicht vorhersehbar sind. Insbesondere im Falle der FMT sind zudem schwerwiegende Nebenwirkungen denkbar: Übertragung resistenter Bakterien mit tödlichem Ausgang für den Empfänger der FMT (wie kürzlich im *NEJM* beschrieben [7]), aber auch eine nicht vorhersehbare Beeinflussung des Immunsystems durch die Konfrontation mit der dem Empfänger unbekanntem Mikrobiota des Spenders.

## Fazit für die Praxis

- Das idiopathische Parkinson-Syndrom (IPS) ist mit einem veränderten Darmmikrobiom assoziiert.
- Das veränderte Darmmikrobiom könnte über inflammatorische Prozesse an der Pathogenese des IPS mitbeteiligt sein.
- Mikrobiom, Ernährung und genetische Vulnerabilität des Individuums bilden ein komplexes Zusammenspiel, das noch nicht vollständig verstanden ist.
- Die Relevanz eines veränderten Darmmikrobioms für die Ätiopathogenese des IPS ist bisher nicht ausreichend verstanden (Ursache-Wirkungs-Beziehung).
- Das Darmmikrobiom ist ein modifizierbarer Risikofaktor. Prä- und probiotische Ansätze könnten zukünftige supportive Therapieoptionen darstellen.
- Das metabolische Repertoire der Mikrobiota ist wichtiger als deren Zusammensetzung. Die Entdeckung, dass einige Bakterien verabreichtes L-Dopa metabolisieren und so die Bioverfügbarkeit der oralen Therapie

beeinflussen können, ist eine neue Erkenntnis, die klinisch relevant sein könnte.

## Korrespondenzadresse

### PD Dr. M. M. Unger

Klinik für Neurologie, Universität des Saarlandes  
Kirrberger Straße, 66421 Homburg/Saar, Deutschland  
marcus.unger@uks.eu

### Dr. A. Becker

Klinik für Neurologie, Universität des Saarlandes  
Kirrberger Straße, 66421 Homburg/Saar, Deutschland  
anouck.becker@uks.eu

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** M.M. Unger, A. Becker, A. Keller, K.-H. Schäfer, A. Schwierz und W.H. Oertel geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

## Literatur

1. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, Fernandes GR, Tap J, Bruls T, Batto J-M, Bertalan M, Borruel N, Casellas F, Fernandez L, Gautier L, Hansen T, Hattori M, Hayashi T, Kleerebezem M, Kurokawa K, Leclerc M, Levenez F, Manichanh C, Nielsen HB, Nielsen T, Pons N, Poulain J, Qin J, Sicheritz-Ponten T, Tims S, Torrents D, Ugarte E, Zoetendal EG, Wang J, Guarner F, Pedersen O, de Vos WM, Brunak S, Doré J, Antolin M, Artiguenave F, Blottiere HM, Almeida M, Brechet C, Cara C, Chervaux C, Cultrone A, Delorme C, Denariéz G, Dervyn R, Foerstner KU, Friss C, van de Guchte M, Guedon E, Haimet F, Huber W, van Hylckama-Vlieg J, Jamet A, Juste C, Kaci G, Knol J, Lakhdari O, Layec S, Le Roux K, Maguin E, Mérioux A, Melo Minardi R, Mrini C, Muller J, Oozeer R, Parkhill J, Renault P, Rescigno M, Sanchez N, Sunagawa S, Torrejon A, Turner K, Vandemeulebrouck G, Varela E, Winogradsky Y, Zeller G, Weissenbach J, Ehrlich SD, Bork P (2011) Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 473(7346):174–180
2. Bedarf JR, Hildebrand F, Coelho LP, Sunagawa S, Bahram M, Goeser F, Bork P, Wüllner U (2017) Functional implications of microbial and viral gut metagenome changes in early stage L-DOPA-naïve Parkinson's disease patients. *Genome Med* 9(1):39
3. Bjarnason IT, Bjarnason IT, Charlett A, Dobbs RJ, Dobbs SM, Ibrahim MAA, Kerwin RW, Mahler RF, Oxlade NL, Peterson DW, Plant JM, Price AB, Weller C (2005) 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* 10(4):276–287

4. Bohm M, Siwiec RM, Wo JM (2013) Diagnosis and management of small intestinal bacterial overgrowth. *Nutr Clin Pract* 28(3):289–299
5. Çamcı G, Oğuz S (2016) Association between Parkinson's disease and helicobacter pylori. *J Clin Neurol* 12(2):147–150
6. Charlett A, Dobbs RJ, Dobbs SM, Weller C, Brady P, Peterson DW (1999) Parkinsonism: siblings share helicobacter pylori seropositivity and facets of syndrome. *Acta Neurol Scand* 99(1):26–35
7. DeFilipp Z, Bloom PP, Torres Soto M, Mansour MK, Sater MRA, Huntley MH, Turbett S, Chung RT, Chen Y-B, Hohmann EL (2019) Drug-resistant e. coli bacteremia transmitted by fecal microbiota transplant. *N Engl J Med* 381(21):2043–2050
8. Derkinderen P, Neunlist M (2018) Crohn's and Parkinson disease: is LRRK2 lurking around the corner? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 15(6):330–331
9. Devos D, Lebouvier T, Lardeux B, Biraud M, Rouaud T, Pouclet H, Coron E, Bruley des Varannes S, Naveilhan P, Nguyen J-M, Neunlist M, Derkinderen P (2013) Colonic inflammation in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis* 50:42–48
10. Dobbs SM, Dobbs RJ, Weller C, Charlett A (2000) Link between helicobacter pylori infection and idiopathic parkinsonism. *Med Hypotheses* 55(2):93–98
11. Dobbs SM, Dobbs RJ, Weller C, Charlett A, Bjarnason IT, Lawson AJ, Letley D, Harbin L, Price AB, Ibrahim MAA, Oxlade NL, Bowthorpe J, Leckstrom E, Smees C, Plant JM, Peterson DW (2010) Differential effect of helicobacter pylori eradication on time-trends in brady/hypokinesia and rigidity in idiopathic parkinsonism. *Helicobacter* 15(4):279–294
12. Duscha A, Gisevius B, Hirschberg S, Yissachar N, Stangl GI, Eilers E, Bader V, Haase S, Kaisler J, David C, Schneider R, Troisi R, Zent D, Hegelmaier T, Dokalis N, Gerstein S, Del Mare-Roumani S, Amidror S, Staszewski O, Poschmann G, Stühler K, Hirche F, Balogh A, Kempa S, Träger P, Zais MM, Holm JB, Massa MG, Nielsen HB, Faissner A, Lukas G, Gatermann SG, Scholz M, Przuntek H, Prinz M, Forslund SK, Winkhofer KF, Müller DN, Linker RA, Gold R, Haghikia A (2020) Propionic acid shapes the multiple sclerosis disease course by an immunomodulatory mechanism. *Cell* 180(6):1067–1080
13. Endres K, Schäfer K-H (2018) Influence of commensal microbiota on the enteric nervous system and its role in neurodegenerative diseases. *J Innate Immun* 10(3):172–180
14. Fasano A, Bove F, Gabrielli M, Petracca M, Zocco MA, Ragazzoni E, Barbaro F, Piano C, Fortuna S, Tortora A, Di Giacomo R, Campanale M, Gigante G, Lauritano EC, Navarra P, Marconi S, Gasbarrini A, Bentivoglio AR (2013) The role of small intestinal bacterial overgrowth in Parkinson's disease. *Mov Disord* 28(9):1241–1249
15. Gabrielli M, Bonazzi P, Scarpellini E, Bendia E, Lauritano EC, Fasano A, Ceravolo MG, Capecci M, Bentivoglio AR, Provinciali L, Tonali PA, Gasbarrini A (2011) Prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in Parkinson's disease. *Mov Disord* 26(5):889–892
16. Garrido-Gil P, Rodriguez-Perez AI, Dominguez-Mejide A, Guerra MJ, Labandeira-Garcia JL (2018) Bidirectional neural interaction between central



- dopaminergic and gut lesions in parkinson's disease models. *Mol Neurobiol* 55(9):7297–7316
17. Grochowska M, Laskus T, Radkowski M (2019) Gut microbiota in neurological disorders. *Arch Immunol Ther Exp* 67(6):375–383
  18. Grün D, Zimmer VC, Kauffmann J, Spiegel J, Dillmann U, Schwierz A, Faßbender K, Fousse M, Unger MM (2020) Impact of oral COMT-inhibitors on gut microbiota and short chain fatty acids in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 70:20–22
  19. Guardiola J, Lobatón T, Rodríguez-Alonso L, Ruiz-Cerulla A, Arajol C, Loayza C, Sanjuan X, Sánchez E, Rodríguez-Moranta F (2014) Fecal level of calprotectin identifies histologic inflammation in patients with ulcerative colitis in clinical and endoscopic remission. *Clin Gastroenterol Hepatol* 12(11):1865–1870
  20. Hasegawa S, Goto S, Tsuji H, Okuno T, Asahara T, Nomoto K, Shibata A, Fujisawa Y, Minato T, Okamoto A, Ohno K, Hirayama M (2015) Intestinal dysbiosis and lowered serum lipopolysaccharide-binding protein in parkinson's disease. *PLoS ONE* 10(11):e142164
  21. Heintz-Buschart A, Pandey U, Wicke T, Sixel-Döring F, Janzen A, Sittig-Wiegand E, Trenkwalder C, Oertel WH, Mollenhauer B, Wilmes P (2018) The nasal and gut microbiome in Parkinson's disease and idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. *Mov Disord* 33(1):88–98
  22. Hill-Burns EM, Debelius JW, Morton JT, Wissemann WT, Lewis MR, Wallen ZD, Peddada SD, Factor SA, Molho E, Zabetian CP, Knight R, Payami H (2017) Parkinson's disease and Parkinson's disease medications have distinct signatures of the gut microbiome. *Mov Disord* 32(5):739–749
  23. Houser MC, Chang J, Factor SA, Molho ES, Zabetian CP, Hill-Burns EM, Payami H, Hertzberg VS, Tansy MG (2018) Stool immune profiles evince gastrointestinal inflammation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 33(5):793–804
  24. Husebye E (2005) The pathogenesis of gastrointestinal bacterial overgrowth. *Chemotherapy* 51(1):1–22
  25. Kaakkola S (2000) Clinical pharmacology, therapeutic use and potential of COMT inhibitors in Parkinson's disease. *Drugs* 59(6):1233–1250
  26. Keshavarzian A, Green SJ, Engen PA, Voigt RM, Naqib A, Forsyth CB, Mutlu E, Shannon KM (2015) Colonic bacterial composition in Parkinson's disease. *Mov Disord* 30(10):1351–1360
  27. Lee WY, Yoon WT, Shin HY, Jeon SH, Rhee P-L (2008) Helicobacter pylori infection and motor fluctuations in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 23(12):1696–1700
  28. Li L-S, Zheng L-F, Xu J-D, Ji T, Guo H, Li X-F, Li Y, Zhang Y, Zhu J-X (2011) Entacapone promotes cAMP-dependent colonic Cl<sup>-</sup> secretion in rats. *Neurogastroenterol Motil* 23(7):657–e277
  29. Li W, Wu X, Hu X, Wang T, Liang S, Duan Y, Jin F, Qin B (2017) Structural changes of gut microbiota in Parkinson's disease and its correlation with clinical features. *Sci China Life Sci* 60(11):1223–1233
  30. Liu B, Fang F, Pedersen NL, Tillander A, Ludvigsson JF, Ekblom A, Svenningsson P, Chen H, Wirdefeldt K (2017) Vagotomy and Parkinson disease. A Swedish register-based matched-cohort study. *Neurology* 88(21):1996–2002
  31. Lyte M (2010) Microbial endocrinology as a basis for improved L-DOPA bioavailability in Parkinson's patients treated for helicobacter pylori. *Med Hypotheses* 74(5):895–897
  32. Maini Rekdal V, Bess EN, Bisanz JE, Turnbaugh PJ, Balskus EP (2019) Discovery and inhibition of an interspecies gut bacterial pathway for levodopa metabolism. *Science* 364(6445):eaau6323. <https://doi.org/10.1126/science.aau6323>
  33. McGee DJ, Lu X-H, Disbrow EA (2018) Stomaching the possibility of a pathogenic role for helicobacter pylori in parkinson's disease. *J Parkinsons Dis* 8(3):367–374
  34. Mihaila D, Donegan J, Barns S, LaRocca D, Du Q, Zheng D, Vidal M, Neville C, Uhlig R, Middleton FA (2019) The oral microbiome of early stage Parkinson's disease and its relationship with functional measures of motor and non-motor function. *PLoS ONE* 14(6):e218252
  35. Mulak A (2018) A controversy on the role of short-chain fatty acids in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Mov Disord* 33(3):398–401
  36. Mulak A, Koszewicz M, Panek-Jeziorna M, Koziorowska-Gawron E, Budrewicz S (2019) Fecal calprotectin as a marker of the gut immune system activation is elevated in parkinson's disease. *Front Neurosci* 13:992
  37. Nielsen HH, Qiu J, Friis S, Wermuth L, Ritz B (2012) Treatment for helicobacter pylori infection and risk of Parkinson's disease in Denmark. *Eur J Neurol* 19(6):864–869
  38. Nishiwaki H, Ito M, Ishida T, Hamaguchi T, Maeda T, Kashiwara K, Tsuboi Y, Ueyama J, Shimamura T, Mori H, Kurokawa K, Katsuno M, Hirayama M, Ohno K (2020) Meta-analysis of gut dysbiosis in parkinson's disease. *Mov Disord*. <https://doi.org/10.1002/mds.28119>
  39. Niu X-L, Liu L, Song Z-X, Li Q, Wang Z-H, Zhang J-L, Li H-H (2016) Prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in Chinese patients with Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)* 123(12):1381–1386
  40. Parkinson J (2002) An essay on the shaking palsy. 1817. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 14(2):223–236 (discussion 222)
  41. Pereira PAB, Aho VTE, Paulin L, Pekkonen E, Auvinen P, Scheperjans F (2017) Oral and nasal microbiota in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 38:61–67
  42. Petrov VA, Saltykova IV, Zhukova IA, Alifirova VM, Zhukova NG, Dorofeeva YB, Tyakht AV, Kovarsky BA, Alekseev DG, Kostryukova ES, Mironova YS, Izhboldina OP, Nikitina MA, Perevozchikova TV, Fait EA, Babenko VV, Vakhitova MT, Govorun VM, Sazonov AE (2017) Analysis of gut microbiota in patients with parkinson's disease. *Bull Exp Biol Med* 162(6):734–737
  43. Petrucci S, Consoli F, Valente EM (2014) Parkinson disease genetics. A “continuum” from mendelian to multifactorial inheritance. *Curr Mol Med* 14(8):1079–1088
  44. Pierantozzi M, Pietroiusti A, Brusa L, Galati S, Stefani A, Lunardi G, Fedele E, Sancesario G, Bernardi G, Bergamaschi A, Magrini A, Stanzione P, Galante A (2006) Helicobacter pylori eradication and l-dopa absorption in patients with PD and motor fluctuations. *Neurology* 66(12):1824–1829
  45. Pietrucci D, Cerroni R, Unida V, Farcomeni A, Pierantozzi M, Mercuri NB, Biocca S, Stefani A, Desideri A (2019) Dysbiosis of gut microbiota in a selected population of Parkinson's patients. *Parkinsonism Relat Disord* 65:124–130
  46. Rahne K-E, Tagesson C, Nyholm D (2013) Motor fluctuations and helicobacter pylori in Parkinson's disease. *J Neurol* 260(12):2974–2980
  47. Rees K, Stowe R, Patel S, Ives N, Breen K, Clarke CE, Ben-Shlomo Y (2011) Helicobacter pylori eradication for Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 11:CD8453
  48. Sampson TR, Debelius JW, Thron T, Janssen S, Shastri GG, Ilhan ZE, Challis C, Schretter CE, Rocha S, Gradinaru V, Chesselet M-F, Keshavarzian A, Shannon KM, Krajmalnik-Brown R, Wittung-Stafshede P, Knight R, Mazmanian SK (2016) Gut Microbiota regulate motor deficits and neuroinflammation in a model of parkinson's disease. *Cell* 167(6):1469–1480.e12
  49. Scheperjans F (2018) The prodromal microbiome. *Mov Disord* 33(1):5–7
  50. Scheperjans F, Aho V, Pereira PAB, Koskinen K, Paulin L, Pekkonen E, Haapaniemi E, Kaakkola S, Eerola-Rautio J, Pohja M, Kinnunen E, Murros K, Auvinen P (2015) Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype. *Mov Disord* 30(3):350–358
  51. Schwierz A, Spiegel J, Dillmann U, Grundmann D, Bürmann J, Faßbender K, Schäfer K-H, Unger MM (2018) Fecal markers of intestinal inflammation and intestinal permeability are elevated in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. <https://doi.org/10.1016/j.parkrelidis.2018.02.022>
  52. Shen X, Yang H, Wu Y, Zhang D, Jiang H (2017) Meta-analysis: association of helicobacter pylori infection with Parkinson's diseases. *Helicobacter*. <https://doi.org/10.1111/hel.12398>
  53. Svensson E, Horváth-Puhó E, Thomsen RW, Djurhuus JC, Pedersen L, Borghammer P, Sørensen HT (2015) Vagotomy and subsequent risk of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 78(4):522–529
  54. Tan H-J, Goh K-L (2012) Extragastrintestinal manifestations of helicobacter pylori infection: facts or myth? A critical review. *J Dig Dis* 13(7):342–349
  55. Tremlett H, Bauer KC, Appel-Cresswell S, Finlay BB, Waubant E (2017) The gut microbiome in human neurological disease: a review. *Ann Neurol* 81(3):369–382
  56. Tucker RM, Augustin AD, Hussain Hayee B, Bjarnason I, Taylor D, Weller C, Charlett A, Dobbs SM, Dobbs RJ (2020) Role of helicobacters in neuropsychiatric disease: a systematic review in idiopathic parkinsonism. *J Clin Med* 9(7):2159
  57. Tysnes O-B, Kenborg L, Herlofson K, Steding-Jessen M, Horn A, Olsen JH, Reichmann H (2015) Does vagotomy reduce the risk of Parkinson's disease? *Ann Neurol* 78(6):1011–1012
  58. Unger MM, Spiegel J, Dillmann K-U, Grundmann D, Philippet H, Bürmann J, Faßbender K, Schwierz A, Schäfer K-H (2016) Short chain fatty acids and gut microbiota differ between patients with Parkinson's disease and age-matched controls. *Parkinsonism Relat Disord* 32:66–72
  59. van Kessel SP, Frye AK, El-Gendy AO, Castejon M, Keshavarzian A, van Dijk G, El Aidy S (2019) Gut bacterial tyrosine decarboxylases restrict levels of levodopa in the treatment of Parkinson's disease. *Nat Commun* 10(1):310
  60. Vizcarra JA, Wilson-Perez HE, Fasano A, Espay AJ (2018) Small intestinal bacterial overgrowth in Parkinson's disease: tribulations of a trial. *Parkinsonism Relat Disord* 54:110–112
  61. Weis S, Schwierz A, Unger MM, Becker A, Faßbender K, Ratering S, Kohl M, Schnell S, Schäfer K-H, Egert M (2019) Effect of Parkinson's disease and related medications on the composition of the fecal bacterial microbiota. *NPJ Parkinsons Dis* 5:28
  62. Zhu F, Li C, Gong J, Zhu W, Gu L, Li N (2019) The risk of Parkinson's disease in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis* 51(1):38–42