


Medical Sciences 2021 Vol. 9 (1), p. 164-172

e-ISSN: 2345-0592 Online issue Indexed in <i>Index Copernicus</i>	Medical Sciences Official website: www.medicisciences.com	
--	--	---

Connection between probiotics and intestinal dysbiosis and parkinson's disease: literature review

Silvija Bartašiūnaitė¹, Paulius Sėdžius¹, Živilė Zemeckaitė¹

¹*Faculty of Medicine, Medical Academy, Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas, Lithuania*

Abstract

Changes in protein structure and protein aggregation are the key pathological indications observed in many neurodegenerative diseases, including the Parkinson's disease (PD). PD is one of the most prevalent neurodegenerative diseases. Gradual degeneration of the dopaminergic neurons in the black matter is inherent to PD and results in progressing motor and non-motor symptoms. The non-motor symptoms have been noticed to manifest earlier than the disease itself is diagnosed. Scientists researching the origins of PD also noticed changes in the enteric nervous system (ENS) and had a hypothesis that PD could first manifest in the intestines and then spread to the central nervous system (CNS). The change in the gut microbiota could be the key initiator of PD. Changes in the digestive system are believed to cause the degeneration of the dopaminergic neurons through various mechanisms, such as neurotoxins getting into the blood flow, decreased formation of neuroprotective factors and modulation of inflammatory and autoimmune processes. Even though studies of the gut microbiota of healthy and sick patients reveal significant differences, scientists claim that standardized and more detailed researches should be carried out first. Researchers are also interested in studying the significance of probiotics for people diagnosed with PD. Preclinical studies show optimistic results of probiotics being suitable for both PD treatment and prevention.

Keywords: Parkinson's disease, gut microbiome, probiotics.

Probiotikų ir žarnyno dizbiozės sąsajos su parkinsono liga: literatūros apžvalga

Silvija Bartašiūnaitė¹, Paulius Sėdžius¹, Živilė Zemeckaitė¹

¹Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Medicinos fakultetas, Kaunas, Lietuva

Santrauka

Baltymo struktūros pokytis ir agregacija yra pagrindiniai patologiniai požymiai, stebimi daugelyje neurodegeneracinių ligų, įskaitant ir Parkinsono ligą (PL). PL yra vienas iš labiausiai paplitusių neurodegeneracinių sutrikimų. Jam būdingas laipsniškas dopaminerginių neuronų nykimas juodojoje medžiagoje, dėl kurio vystosi progresuojantys motoriniai ir nemotoriniai simptomai. Pastebėta, kad nemotoriniai simptomai gali pasireikšti anksčiau nei pati liga nustatoma. Mokslininkai nagrinėjantys PL kilmę pastebėjo pokyčius enterinėje nervų sistemoje (ENS) ir išklėlė hipotezę, kad PL gali prasidėti žarnyne ir išplisti į centrinę nervų sistemą (CNS), o pagrindinis ligos iniciatorius galėtų būti žarnyno mikrobiotos pokytis. Yra manoma, kad pokyčiai žarnyne per įvairius mechanizmus, kaip neurotoksinų patekimas į sisteminę kraujotaką, sumažėjusi neuroprotekcinių faktorių gamyba ir uždegiminių, ir autoimuninių procesų moduliavimas, sukelia dopaminerginių neuronų netektį. Nors tiriant sveikųjų ir sergančių žarnyno mikrobiotą stebimi reikšmingi skirtumai, bet mokslininkai atkreipia dėmesį, kad dar trūksta standartizuotų ir detalesnių tyrimų. Taip pat tyrėjai yra susidomėję probiotikų svarba sergant PL. Iiklinikiniuose tyrimuose yra gaunami rezultatai teikiantys optimizmą, kad probiotikai galėtų būti naudojami ne tik PL gydyme, bet ir profilaktiniais tikslais.

Raktažodžiai: Parkinsono liga, žarnyno mikrobioma, probiotikai.

1. Įvadas

Parkinsono liga (PL) yra antra labiausiai paplitusi neurodegeneracinė liga po Alzheimerio, kuri pažeidžia motorinę, autonominę, kognityvinę ir emocinę sistemas. Pagrindiniai simptomai apibūdinantys PL yra motoriniai: ramybės tremoras, bradikinezija, rigidiškumas, posturalinis nestabilumas. Nemažiau svarbus yra nemotoriniai simptomai (NMS), kurie dažnai pasireiškia anksčiau nei pati liga prasideda [1]. NMS tai - nerimas, depresija, uoslės sutrikimai, miego sutrikimai (ypač paradoksinio miego (REM) fazės) ir žarnyno disfunkcija.

PL esmini požymis – ryškus dopamino trūkumas dryžuotojo kūno sistemoje sunykus dopaminerginiams juodosios medžiagos tankiosios dalies, *substantia nigra pars compacta* (SNc) neuronams. Histologiškai būdingi radiniai SNc depigmentacija, citoplazminiai intarpai Levi kūneliai (pagrindinė sudėtis - fosforilintas α -sinukleino agregacija). Autopsijos duomenimis rodo, kad tarp PL sirgusių α -sinukleino agregatai buvo randami ne tik SN bet ir enterinėje nervų sistemoje (ENS). Remiantis šiais atradimais H. Braak su kt. kolegomis iškėlė hipotezę kad patologiniai pokyčiai lemiantys PL atsiradimą gali prasidėti enterinėje nervų sistemoje metais anksčiau nei pasirodo PL motoriniai simptomai [2].

Vis daugiau atsiranda tyrimų atskleidžiančių svarbų žarnyno mikrobiotos vaidmenį ligos vystymuisi ir/ar progresavime, ne išimtis ir neurodegeneracinės ligos. Yra pastebėta, kad žarnyno mikrobiotos disbiozė siejasi su patofiziologiniais pokyčiais pačiam žarnyne bei ENS ir CNS. Pastebima, kad disbiozė skatina neurotoksinų išsiskyrimą į sisteminę cirkuliaciją, mažina neuroprotekcinę

faktorių gamybą ir dėl to yra aktyvinamas imuninis ir uždegiminis atsakas. Visi šie pokyčiai sukelia dopaminerginių neuronų praradimą.

Žarnyno disbiozė ir jos poveikis PL vystymuisi yra tema, kuri domina tyrėjus, bei kokios yra gydymo galimybės. Specifinė dieta, prebiotikai, probiotikai ir mikrofloros transplantavimo procedūra – tai disbiozės galimi gydymo būdai, kurie yra vis plačiau nagrinėjami. Tyrimai su probiotikais in vitro ir in vivo atskleidžia daug žadančius rezultatus, kurie suteikia viltį, kad probiotikai gali prisidėti stabdant PL progresavimą, o gal net ir atitolinant šios ligos pradžią.

Tyrimo tikslas – apžvelgti straipsnius tiriančius probiotikų svarbą parkinsono ligos gydyme; aptarti pagrindinius mokslinius tyrimus rodančius probiotikų svarbą, taip pat panagrinėti jų efektyvumą.

2. Tyrimo medžiaga ir metodai

Mokslinių darbų paieška atlikta kompiuterinėse bibliografinėse mokslinių darbų bazėse PubMed, ScienceDirect. Paieška atlikta naudojant nurodytus raktažodžius ir jų kombinacijas parkinson's disease and gut microbiome or dysbiosis, parkinson's disease probiotic. Straipsnių atrankos kriterijai – laisvai prieinami, anglų kalba.

3. Tyrimo rezultatai

3.1 Žarnyno mikrobiota ir PL.

Sveiko žmogaus organizme gyvena trilijonai bakterijų. Žarnyne aptinkama 1000 skirtingų rūšių. Mikrobiotos susiformavimui turi įtakos įvairūs veiksniai: gimdymo būdo (natūralus ar per Cezario pjūvį), maitinimo

ypatumai (natūralus ar dirbtiniai mišiniai), mityba, vaistai, gyvenamoji vieta (kaimas ar miestas), stresas, metaboliniai veiksniai, fizinis aktyvumas, žmogaus amžius [3]. Visi šie faktoriai lemia kaip susiformuos sveiko žmogaus žarnyno mikrobiota. Žarnyne esančios mikrobiotos funkcijos yra įvairiausios: ji dalyvauja virškinimo ir vitaminų sintetinimo procese, gerina tarpląstelines jungtis žarnų epitelyje, palaiko žarnų limfoidinio audinio integralumą, reguliuoja imuninę sistemą ir t.t.

Mokslininkai yra susidomėję kaip tam tikrų ligų metu kinta žarnyno mikrobiotos sudėtis ir ar pokyčiai žarnyne gali sąlygoti ligų atsiradimą. Randamos žarnyno mikrobiotos pokyčio sąsajos su ligomis tokiomis kaip uždegiminės žarnos ligos, kolorektalinis vėžys, kepenų ligos, cukrinis diabetas, ateroskleroze, metabolinis sindromas [4]. O pastaruose dešimtmečiu yra tiriama ir neurodegeneracinėmis ligoms sergančiųjų žarnyno mikrobiotos pokyčiai. Naujausiuose tyrimuose nustatyti reikšmingi skirtumai tarp PL sergančių ir sveikųjų žarnyno mikrobiotos, bei buvo rastos sąsajos su klinikiniais PL požymiais [5,6].

Prieš metus atliktame sisteminėje apžvalgoje J. Boertien ir kt. [6] vertino visus su PL susijusias tyrimus, kuriuose buvo tirta žarnyno mikrobiota. Lyginant visus tyrimus su pirmuoju, kuriame buvo nagrinėti PL sergančių žarnyno mikrobiotos pokyčiai PL [7], pastebėta, kad tik tam tikrų bakterijų šeimų kiekio pokyčiai buvo pastovūs tai padidėjęs *Verrucomicrobiaceae* ir *Akkermansia* bakterijų kiekis, o *Prevotellaceae* sumažėjęs. Ir vėliau atliktų tyrimų išvados dažnai buvo prieštaringos pvz. dažniausiai prieštaravimų kėlė *Lactobactobacillaceae* šeima, keturiuose

tyrimuose buvo stebimas statistiškai reikšmingas padidėjimas lyginant su sveikųjų grupe, o kituose statistiškai reikšmingas sumažėjimas. Sisteminės apžvalgos autorių nuomone trūksta standartizuoto tyrimo, kuris leistų tiksliai sudaryti PL sergančių žarnyno mikrobiotos pokyčių paveikslą.

PL progresavimas yra siejamas su žarnyno bakterijų pokyčiu [8]. Sergančiųjų pacientų žarnyno mikrobiota yra kitokia, palyginti su sveikais asmenimis. Pastaruosius 5 metus vis daugiau atliekami tyrimai nagrinėjantys šiuos skirtumus ir pastebima, kad dažniausiai būna sumažėjęs *Prevotellaceae* kiekis žarnyne. Šios bakterijų šeimos sumažėjimas organizme yra susijęs su sumažėjusia mucino sinteze, o tai lemia padidėjusį žarnyno pralaidumą įvairiems bakterijų endotoksiniams. Šie kenksmingi metabolitai veikia tiek lokaliai tiek sistemiškai ir galėtų būti pirminiu faktoriumi lemiančiu PL atsiradimą. Taip pat pastebėta, kad žarnyno bakterijų endotoksinais didina α -sinukleino ekspresija žarnyno enterinėje sistemoje [7]. *Prevotellaceae* sumažėjimas yra susijęs ir su sumažėjusiu trumpos grandinės riebalų rūgščių (en. short chain fatty acids, SCFA) kiekiu [9]. SCFA yra vienas iš pagrindinių žarnyno mikrobiotos metabolitų turintis neuroproteksinį efektą, nes veikia priešuždegimiškai, užtikrina žarnų epitelio integralumą, naikina patogenus. Taip pat turi įtakos ne tik imunitetui, bet ir metabolizmui, didina jautrumą insulinui, reguliuoja gliukozės apykaitą ir apetito centrus, mažina dislipidemiją, nutukimą [10].

H. Braak ir jo kolegijos iškėlė hipotezę, kad nežinomas patogenas ir /arba aplinkos toksinas sukelia alfa-sinukleino pokyčius uoslės stormenyje ir /arba enterinėje nervų sistemoje ir

po to tik šie pokyčiai nukeliauja į juodąją medžiagą (SN) ir kitas centrinės nervų sistemos sritis. Yra manoma, kad alfa-sinukleinas plinta klajokliu nervu iš ENS į smegenis per smegenų kamieną, vidurio smegenis, priekinių smegenų pamatą ir galiausiai žievės sritis [11]. Šią plitimo hipotezę įrodė atlikti tyrimai su pelėmis, kurie patvirtino, kad alfa-sinukleinas gali plisti nervų sistemos dalimis ir jei bus perkirstas klajoklinis nervas, pakitę baltymai nepasieks CNS [12–14]. Ir vienas iš faktorių skatinančių sinukleinopatija gali būti žarnyno mikrofloros disbalansas.

Taip pat mokslininkai teigia, kad žmogaus organizme labai svarbią vietą užima žarnyno-smegenų ašis. Tai dvikryptė ryšių sistema tarp žarnyno ir centrinės nervų sistemos [15], kurioje žarnyno mikrobiomas savo išskirtais metabolitais gali moduluoti smegenų funkciją ir aktyvumą bei geba stimuliuoti ENS ir per nervą klajoklį siunčia signalus į CNS [16]. Ir žarnyne disbiozės metu padidėjus bakterijų, gaminančių uždegiminius citokinus, kiekiui, didėja žarnyno pralaidumas, sutrinka žarnų epitelio integralumas, vyksta tiek lokalus tiek sisteminis uždegiminis procesas. Visi šie pokyčiai turi įtakos ir CNS, ten yra skatinama glijųocitus išskirti uždegiminius faktorius, bei skatinama ir α -sinukleino agregacija neuronose. Ir šiame etape yra svarbu nagrinėti, kaip būtų galima atkurti mikrobiotos balansą. Ir vienas iš sprendimo būdų galėtų būti probiotikai, tai specifiniai mikroorganizmai, kurie, vartojami pakankamu kiekiu, gali turėti naudos žmogaus organizmui atkurdami jo mikrobiotą ir palaikydami imuninę homeostazę.

3.2 Probiotikai ir PL

Šiandiena yra pakankamai įrodymų, kad disbalansas žarnyno mikrobiome vaidina svarbų

vaidmenį PL patologijoje [13,17–19]. Todėl gydyme, koreguojant mikrobiomą, galima palengvinti kai kuriuos PL simptomus [15,20]. Todėl probiotikai gali būti naudojami koreguojant žarnyno mikrofloros disbalansą. Didėja vis daugiau duomenų apie probiotikų naudą sergant neurodegeneracinėmis ligomis, nemažai yra atliekama ikiklinikinių tyrimų, bet ir daugėja klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvauja ir sergantys PL.

V. Castelli ir kt. [21] tyrė naują probiotikų sudėtį - SLAB51, kurią sudarė devynių skirtingų *Streptococcus thermophilus*, *bifidobacteria* (*Bifidobacterium longum*, *B. breve*, *B. infantis*), *lactobacilli* (*Lactobacillus acidophilus*, *L. plantarum*, *L. paracasei*, *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus*, *L. brevis*) rūšių padermių derinys. Buvo pastebėta, kad probiotikai sugebėjo neutralizuoti žalingą 6-hidroksidopamino (6-OHDA) poveikį in vitro ir in vivo PL modeliuose. 6-OHDA yra neurotoksinas plačiai naudojamas eksperimentiniuose tyrimuose [12]. Ši medžiaga yra dopamino analogas todėl lengvai per dopamino transporterius toksinas patenka į dopaminerginius receptorių ir sukelia panašius neurodegeneracinius procesus, kurie vyksta ir žmogaus organizme. Sutrikdyta mitochondrijų veikla, skatina aktyvių deguonies formų pagausėjimą ir oksidacinį stresą. Tyrime pastebėta, kad SLAB51 teigiamai moduliuoja, t.y. didina neurotrofinių medžiagų kaip smegenų kilmės (angl. brain-derived neurotrophic factor, BDNF) kiekį. Taip pat pastebėta, kad turi ir anti-uždegiminių ir anti-oksidantinių savybių ir prisideda prie neuroprotekcinio poveikio [21]. Šis eksperimentinis modelis parodė, kad SLAB51 probiotikai gali ženkliai sumažinti neigiamą PL patofiziologinių procesų poveikį

dopaminerginiams neuronams ir moduluojant žarnyno mikrobiotą galima atitolinti PL progresavimą. Tačiau nors ir šie rezultatai yra optimistiški yra reikalingi tolimesni išsamesni tyrimai su žmonėmis.

M.E. Goya ir kt. [22] atliko tyrimą, kuriame vertino probiotiko *Bacillus subtilis* PXN21 poveikį eksperimentiniam modelyje, kuriame buvo naudojamas nematodas *Caenorhabditis elegans*. *C. elegans* žarnyne esančią mikrobiotą galima tiksliai kontroliuoti ir šio nematodo raumenų ląstelės ekspresuoja žmogaus alfa sinukleiną. Tai suteikia galimybę vertinti žarnyno bakterijų poveikį α -sinukleino agregacijai. Tyrimas parodė, kad *B. subtilis* PXN21 inhibavo α -sinukleino agregaciją ir sumažino jau susiformavusius agregatus. Išvadose teigiama, kad šie rezultatai yra daug žadantys tačiau yra būtini tolimesni tyrimai su žmonėmis. Tai pat mokslininkai teigia, kad probiotikai gali atverti naujas galimybes PL gydyme (manipuliuojant mikrobiomų sudėtimi virškinimo trakte) ar vaistų kūrime, sintetinant tam tikrus postbiotinius metabolitus.

Kituose preklinikuose tyrimuose su pelėmis stebimas ir kognityvinės funkcijos pagerėjimas vartojant probiotikus [23]. L. Magistrelli ir kt. in vitro tyrime taip pat gauti panašūs duomenys, probiotikai gebėjo slopinti uždegiminių citokinų reaktyvių deguonies radikalų gamybą. *L.salivarius* ir *L. acidophilus* stipriau nei kitos padermės sumažino uždegimą skatinančių citokinų kiekį bei padidino priešuždegiminį poveikį. Taip pat pastebėta, kad visi probiotikai prisidėjo prie membranos vientisumo ir slopino *E.coli* ir *K. Pneumoniae* dauginimąsi [24]. O T.S. Hsieh su kolegomis [25] atliktame eksperimentiam PL modelyje su pelėmis pastebėjo, kad kasdien skiriant

probiotikus ryškiai pagerėjo motoriniai PL simptomai - eisena, pusiausvyra ir motorine koordinacija.

Nors šie probiotikų ikiklinikiniai bandymai yra džiuginantys, tačiau bandymai su žmonėmis vis dar yra riboti. Klinikiniuose tyrimuose su sergančiais PL dažniausiai buvo tiriama ar probiotikai palengvina gastroenterologinius simptomus. Buvo stebima, kad vartojantiems probiotikus statistiškai reikšmingai sumažėdavo vidurių užkietėjimas, pilvo putimas [26–28]. O. R. Tamtaji ir kt. [26] atliktame tyrime buvo vertinamas motorinių PL simptomų pokytis. Motoriniai simptomai, kurie buvo matuojami unifikuota Parkinsono ligos vertinimo skale, lyginant su placebo probiotikų grupė, pagerėjo. Šie pokyčiai buvo susiję ir su sumažėjusiu C reaktyvinio baltymo kiekiu, padidėjusiu antioksidanto - glutatono kiekiu bei padidėjusiu insulino jautrumu.

Irano mokslininkų S. Borzabadi ir kt. [29] atliktame tyrime buvo nustatyta, kad vartojant probiotikus po 12 sav. buvo sumažintas uždegiminių citokinų (IL-1, IL-8 ir TNF-alfa) genų ekspresija, o tuo pačiu ir gamyba. Yra žinoma, kad neurouždegiminiai pokyčiai, kaip aktyvinti mikroglijocitai, padidėję uždegiminiai citokinai CNS, taip pat skatina dopaminerginių neuronų praradimą sergant PL [30]. Ir tokiu būdu žarnyno mikrobiotos pokyčiai prisideda prie PL patofiziologijos.

Apibendrinimas

Virškinimo trakto disfunkcija yra labai paplitusi tarp Parkinsono liga sergančiųjų ir gali pasireikšti 10 m. anksčiau nei motoriniai simptomai. Mokslininkų iškeltą hipotezę, kad neurodegeneracinės ligos pradžia yra žarnyne ir po to tik išplinta į smegenis, patvirtina tyrimai

su pelėmis. Buvo pastebėtas α -sinukleino plitimas iš ENS į CNS. Todėl yra manoma, kad žarnyno mikrobiomos pokyčiai yra susiję su PL inicijavimu. Tačiau mokslininkai atkreipia dėmesį, kad tiriant PL sergančių mikrobiotos pokyčius yra naudojamos skirtingos metodikos, gaunami prieštaringi rezultatai. Todėl vis dar nėra vieningos nuomonės dėl specifinių pokyčių žarnyno mikrobiome sergant PL. Reikėtų sukurti standartizuotą tyrimo protokolą, kuris leistų homogenizuoti rezultatus ir identifikuoti reikšmingus bakterijų pokyčius. Taip pat turi būti įtraukti sergantieji ankstyvoje stadijoje ir pokyčiai vertinami vartojant probiotikus ilgesnį laikotarpį. Žarnyno mikrobiomo poveikio mastas sergant PL turi būti patikslintas, tačiau dabartiniai įrodymai yra daug žadantys ir galbūt vieną dieną mikrobiomos moduliacija bus veiksmingas gydymo, o gal net ir potencialus PL prevencijos būdas. Taigi žarnyno mikrobiota iš tiesų gali būti svarbi dėlionės dalis, kuri iš esmės keičia supratimą ne tik apie Parkinsono ligą, bet ir apskritai apie kitas neurologines ligas

Literatūra

- Hawkes CH, Del Tredici K, Braak H. A timeline for Parkinson's disease. *Park. Relat. Disord.* Elsevier Ltd; 2010;16:79–84.
- Braak H, De Vos RAI, Bohl J, Del Tredici K. Gastric α -synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Auerbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology. *Neurosci. Lett.* 2006;396:67–72.
- Peterson CT. Dysfunction of the Microbiota-Gut-Brain Axis in Neurodegenerative Disease: The Promise of Therapeutic Modulation With Prebiotics, Medicinal Herbs, Probiotics, and Synbiotics. *J. Evidence-Based Integr. Med.* 2020;25:1–19.
- George Kerry R, Patra JK, Gouda S, Park Y, Shin HS, Das G. Benefaction of probiotics for human health: A review. *J. Food Drug Anal.* Elsevier Taiwan LLC; 2018. p. 927–39.
- Li W, Wu X, Hu X, Wang T, Liang S, Duan Y, et al. Structural changes of gut microbiota in Parkinson's disease and its correlation with clinical features. *Sci. China Life Sci.* 2017;60:1223–33.
- 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;9:297–312.
- Scheperjans F, Aho V, Pereira PAB, Koskinen K, Paulin L, Pekkonen E, et al. Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype. *Mov. Disord.* 2015;30:350–8.
- Minato T, Maeda T, Fujisawa Y, Tsuji H, Nomoto K, Ohno K, et al. Progression of Parkinson's disease is associated with gut dysbiosis: Two-year follow-up study. 2017 ;12.
- Gazerani P. Probiotics for Parkinson Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20.
- Morrison DJ, Preston T. Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism. *Gut Microbes.* 2016;7:189–200.
- Braak H, Rüb U, Gai WP, Del Tredici K. Idiopathic Parkinson's disease: Possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen. *J. Neural Transm.* 2003;110:517–36.
- Blandini F, Armentero M-T. Animal models of Parkinson's disease. *FEBS J.* 2012;279:1156–66.
- Klingelhoefer L, Reichmann H. Pathogenesis of Parkinson disease - The gut-brain axis and environmental factors. *Nat. Rev. Neurol.* Nature

Publishing Group; 2015;11:625–36.

14. Pan-Montojo F, Anichtchik O, Dening Y, Knels L, Pursche S. Progression of Parkinson's Disease Pathology Is Reproduced by Intra-gastric Administration of Rotenone in Mice. *PLoS One*. 2010;5.

15. Perez-Pardo P, Kliet T, Dodiya HB, Broersen LM, Garssen J, Keshavarzian A, et al. The gut-brain axis in Parkinson's disease: Possibilities for food-based therapies. *Eur. J. Pharmacol.* Elsevier B.V.; 2017;817:86–95.

16. Elfil M, Kamel S, Kandil M, Koo BB, Schaefer SM. Implications of the Gut Microbiome in Parkinson's Disease. *Mov. Disord.* 2020;35:921–33.

17. Pietrucci D, Cerroni R, Unida V, Farcomeni A, Pierantozzi M, Mercuri NB, et al. Dysbiosis of gut microbiota in a selected population of Parkinson's patients. *Park. Relat. Disord.* Elsevier; 2019;65:124–30

18. 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.

19. 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*. The Authors; 2019;44:691–707.

20. Cani PD. Human gut microbiome: Hopes, threats and promises. *Gut*. 2018;67:1716–25.

21. Castelli V, d'Angelol M, Lombardi F, Alfonsetti M, Antonosante A, Catanesi M, et al. Effects of the probiotic formulation SLAB51 in in vitro and in vivo Parkinson's disease models. *Aging (Albany, NY)*. 2020;12:4641–59.

22. Goya ME, Xue F, Sampedro-Torres-

Quevedo C, Arnaouteli S, Riquelme-Dominguez L, Romanowski A, et al. Probiotic *Bacillus subtilis* Protects against α -Synuclein Aggregation in *C. elegans*. *Cell Rep*. 2020;30:367-380.

23. Xie C, Prasad AA. Probiotics Treatment Improves Hippocampal Dependent Cognition in a Rodent Model of Parkinson's Disease. *Microorganisms*. 2020;8:1661.

24. Magistrelli L, Amoroso A, Mogna L, Graziano T, Cantello R, Pane M, et al. Probiotics may have beneficial effects in Parkinson's disease: In vitro evidence. *Front. Immunol*. 2019;10:1–9.

25. Hsieh TH, Kuo CW, Hsieh KH, Shieh MJ, Peng CW, Chen YC, et al. Probiotics alleviate the progressive deterioration of motor functions in a mouse model of Parkinson's disease. *Brain Sci*. 2020;10.

26. Tamtaji OR, Taghizadeh M, Daneshvar Kakhaki R, Kouchaki E, Bahmani F, Borzabadi S, et al. Clinical and metabolic response to probiotic administration in people with Parkinson's disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin. Nutr*. 2019;38:1031–5.

27. Barichella M, Pacchetti C, Bolliri C, Cassani E, Iorio L, Pusani C, et al. Probiotics and prebiotic fiber for constipation associated with Parkinson disease. *Neurology*. 2016;87:1274–80.

28. Georgescu D, Ancusa OE, Georgescu LA, Ionita I, Reisz D. Nonmotor gastrointestinal disorders in older patients with Parkinson's disease: Is there hope? *Clin. Interv. Aging*. 2016;11:1601–8.

29. Borzabadi S, Oryan S, Eidi A, Aghadavod E, Kakhaki RD, Tamtaji OR, et al. The effects of probiotic supplementation on gene expression

related to inflammation, insulin and lipid in patients with Parkinson's disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arch. Iran. Med. 2018;21:289–95.

30. Kalampokini S, Becker A, Fassbender K, Lyros E, Unger MM. Nonpharmacological modulation of chronic inflammation in Parkinson's disease: Role of diet interventions. Parkinsons. Dis. Hindawi; 2019;