

CIENCIAS CLÍNICAS Y PATOLÓGICAS  
ARTÍCULO DE REVISIÓN**Implicaciones de la microbiota intestinal en la etiología y terapéutica de la enfermedad de Parkinson****Implications of intestinal microbiota for the Etiology and Therapeutics of Parkinson's Disease**Luis Enrique Almaguer Mederos<sup>I</sup>, Wilmer Martínez Martínez<sup>II</sup>, David Guach Hevia<sup>III</sup>

<sup>I</sup>Doctor en Ciencias Biológicas. Investigador Titular. Profesor Titular. Centro para la Investigación y Rehabilitación de Ataxias Hereditarias. Holguín, Cuba. [lalmaguermederos@gmail.com](mailto:lalmaguermederos@gmail.com)

<sup>II</sup>Licenciado en Microbiología. Máster en Enfermedades Infecciosas. Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. Holguín, Cuba. [wilmerhlg@infomed.sld.cu](mailto:wilmerhlg@infomed.sld.cu)

<sup>III</sup>Estudiante 4to. Año de Medicina. Alumno ayudante de Medicina Interna. Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. Facultad de Ciencias Médicas "Mariana Grajales Cuello". Holguín, Cuba. [dmacondo@nauta.cu](mailto:dmacondo@nauta.cu)

**Cómo citar este artículo:**

Almaguer Mederos LE, Martínez Martínez W, Guach Hevia D. Implicaciones de la microbiota intestinal en la etiología y terapéutica de la enfermedad de Parkinson. Rev haban cienc méd [revista en Internet]. 2018 [consultado ];17(1): 48-57. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/2094>

Recibido: 17 de julio de 2017.

Aprobado: 21 de diciembre de 2017.

**RESUMEN**

**Introducción:** Es reconocido que pacientes con la Enfermedad de Parkinson suelen manifestar trastornos gastro-intestinales, y que la microbiota intestinal modula la gravedad de la presentación clínica de esta enfermedad.

**Objetivo:** Reflejar las implicaciones de la microbiota intestinal en la etiología y terapéutica de la Enfermedad de Parkinson.

**Material y Métodos:** Se realizó una revisión bibliográfica durante los meses de octubre de 2016 a mayo de 2017. Se consultaron las bases de datos HighWire y PubMed, con el uso de descriptores y operadores booleanos. Se empleó la estrategia de búsqueda avanzada para la selección de los artículos, y se tuvo en cuenta la calidad metodológica o validez de los estudios.

**Desarrollo:** Se identificaron evidencias de asociación entre la microbiota intestinal y la Enfermedad de Parkinson, consistentes principalmente en los niveles de infestación por la *Helicobacter pylori*, la reducción en la abundancia promedio de las Prevotellaceae, la abundancia relativa de las Enterobacteriaceae y su asociación con la gravedad de la inestabilidad postural y de la dificultad para caminar, y el menor riesgo de padecer de la Enfermedad de Parkinson en pacientes con vagotomía troncal.

**Conclusiones:** Aun cuando se ha avanzado significativamente en el conocimiento del papel

de la microbiota intestinal en la Enfermedad de Parkinson, se requerirán nuevos estudios para elucidar las relaciones temporales y causales entre la microbiota intestinal y la Enfermedad de Parkinson, y para evaluar el uso de pro- y prebióticos como estrategia de tratamiento en pacientes con esta enfermedad.

**Palabras claves:** Enfermedad de Parkinson, Enterobacteriaceae, *Helicobacter pylori*, microbiota intestinal, Prevotellaceae, vagotomía.

### ABSTRACT

**Introduction:** It is known that patients with Parkinson's Disease usually present gastrointestinal disorders, and that the intestinal microbiota can have an influence on the seriousness of the clinical presentation of this disease.

**Objective:** To show the implications of intestinal microbiota for the etiology and therapeutics of Parkinson's Disease.

**Material and methods:** A bibliographic review was made from October 2016 to May 2017. HighWire and PubMed databases were searched using Boolean descriptors and operators. Advanced search strategy was used for the selection of articles, and the methodological quality or the validity of the studies were considered.

**Development:** Evidences based on the association of intestinal microbiota and Parkinson's Disease were identified, which were mainly consisting of the levels of infestation with

*Helicobacter pylori*; the reduction of the average number of the Prevotellaceae; the relative quantity of Enterobacteriaceae and its association with the seriousness of postural instability and the difficulty to walk; and the minor risk of suffering from Parkinson's Disease in patients with truncal vagotomy.

**Conclusions:** Even though there has been a considerable advance in the knowledge of the role of intestinal microbiota in Parkinson's Disease, new studies will be required to elucidate the causal and temporal relations between intestinal microbiota and Parkinson's Disease, and evaluate the use of pro- and prebiotics as a treatment strategy in patients suffering from it.

**Keywords:** Parkinson's Disease, Enterobacteriaceae, *Helicobacter pylori*, intestinal microbiota, Prevotellaceae, vagotomy.

## INTRODUCCIÓN

De modo análogo al Proyecto Genoma Humano, en octubre de 2007, el Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos anunció oficialmente el inicio de un proyecto de 5 años de duración dedicado al estudio del microbioma humano.<sup>1</sup> El Proyecto Microbioma Humano (PMH) demostró que el cuerpo humano está colonizado por trillones de células microbianas, que superan en más de diez veces el número total de nuestras propias células, mientras que el genoma de dichos gérmenes contiene 100 veces más genes que nuestro genoma. De hecho, la secuencia del genoma nuclear humano demostró la existencia de un número sorprendentemente limitado de 26 000 unidades funcionales, lo que se ha dado en llamar el “rompecabezas de la complejidad del genoma humano”, y ha dado lugar a la concepción de que la complejidad fisiológica y del comportamiento humano pudiera depender del gran número de genes microbianos presentes en el organismo.<sup>2,3</sup>

El PMH también reveló relaciones antes insospechadas entre el ser humano y su microbiota, y sugiere la influencia de esta última en muchos de los eventos y procesos biológicos

involucrados en la salud y enfermedad en el hombre.<sup>4</sup> De modo particular, tradicionalmente los microorganismos no han sido considerados de particular importancia para el desarrollo y función del Sistema Nervioso Central, o para la fisiopatología de enfermedades neurodegenerativas como las enfermedades de Alzheimer o la Esclerosis Lateral Amiotrófica.<sup>5</sup> Sin embargo, la visión de una neurociencia “libre de microbios” ha cambiado de modo dramático con el descubrimiento y caracterización de la microbiota humana y, particularmente, de la microbiota intestinal.<sup>6</sup>

La Enfermedad de Parkinson es, después de la Enfermedad de Alzheimer, la enfermedad neurodegenerativa más frecuente del mundo. Es reconocido que los pacientes con esta enfermedad suelen manifestar trastornos gastro-intestinales.<sup>7</sup> Recientemente se ha demostrado que la microbiota intestinal modula la gravedad de la presentación clínica de esta enfermedad, a través de su accionar en el contexto del eje microbiota-intestino-cerebro.<sup>8</sup> Sin embargo, la literatura relativa a este tema se encuentra dispersa y poco sistematizada.

## OBJETIVO

Reflejar las implicaciones de la microbiota intestinal en la etiología y terapéutica de la Enfermedad de Parkinson.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica durante octubre de 2016 a mayo de 2017. Se consultaron las bases de datos HighWire y PubMed, con el uso de descriptores y operadores booleanos. Se emplearon los siguientes criterios de búsqueda: “Enfermedad de Parkinson”, “microbiota

intestinal”, “vagotomía”, y sus equivalentes en inglés. Se emplearon los operadores booleanos “AND”, “OR” y “NOT”. Se empleó la estrategia de búsqueda avanzada para la selección de los artículos. Una vez escogida la bibliografía, se realizó un análisis de contenido de los diferentes

artículos, y se seleccionó la información más relevante de acuerdo con el objetivo del trabajo. Se tuvo en cuenta la calidad metodológica o validez de los estudios.

## DESARROLLO

### La Enfermedad de Parkinson

La Enfermedad de Parkinson es, después de la Enfermedad de Alzheimer, la enfermedad neurodegenerativa más frecuente en el mundo, y afecta aproximadamente a seis millones de personas. Se caracteriza por la pérdida progresiva de neuronas dopaminérgicas en la sustancia nigra, lo que provoca un desbalance en los neurotransmisores en el cerebro, e inicia una cascada de complicaciones neurológicas y extra-neurológicas. No obstante, los cambios neuropatológicos son más variados, e involucran al Sistema Nervioso Autónomo, estructuras del aparato olfatorio, porción baja del tallo cerebral y la corteza cerebral.<sup>9</sup> Actualmente se conocen pocas mutaciones monogénicas asociadas a la Enfermedad de Parkinson, de modo que la mayoría de los casos son considerados como esporádicos, resultantes de complejas interacciones entre el genoma y el ambiente.<sup>10</sup>

La Enfermedad de Parkinson es considerada como el síndrome hipocinético clásico, cuya presentación clínica incluye un amplio espectro de síntomas, aunque su diagnóstico clínico se basa en la presencia de al menos tres de los siguientes cuatro signos clínicos: bradicinesia, rigidez, temblor en reposo e inestabilidad postural. Otros signos clínicos frecuentes en personas con Enfermedad de Parkinson incluyen trastornos cognitivos, del sueño, y psiquiátricos como depresión, ansiedad y estrés.<sup>9</sup> También se han descrito varias disautonomías como parte

Las limitaciones de este artículo de revisión derivan esencialmente de la imposibilidad de acceder a publicaciones que no permiten la consulta gratuita de sus contenidos.

del síndrome clínico, incluyendo trastornos cardiovasculares, respiratorios, en el control de esfínteres y, particularmente, trastornos del sistema gastrointestinal.<sup>9,11</sup>

### Alteraciones del sistema gastrointestinal en la Enfermedad de Parkinson

Entre las alteraciones del sistema gastrointestinal asociadas a la Enfermedad de Parkinson se encuentran la sialorrea, disfagia, constipación, disfunción gástrica<sup>12-14</sup> y el crecimiento anormal de micro-organismos en el intestino delgado.<sup>15</sup> Particularmente, la constipación afecta alrededor de 80% de los pacientes con Enfermedad de Parkinson, y puede anteceder en varios años el inicio de los síntomas motores.<sup>11,14</sup> Adicionalmente, la prevalencia del crecimiento anormal de micro-organismos en el intestino delgado de pacientes con Enfermedad de Parkinson se ha estimado entre 54 y 67%;<sup>15</sup> la alta densidad de bacterias en el intestino delgado se ha asociado a la mala absorción de nutrientes.<sup>16</sup>

### Asociación de la microbiota intestinal con la Enfermedad de Parkinson

Aun cuando la asociación de trastornos gastrointestinales y la Enfermedad de Parkinson ha sido profusamente estudiada, no ocurre de igual manera con el estudio de la influencia de la microbiota intestinal sobre la Enfermedad de Parkinson. Los primeros estudios en este sentido se limitaron a evaluar la asociación entre la

infestación por *Helicobacter pylori* y la Enfermedad de Parkinson. Estas investigaciones se fundamentaron en el papel causal de la *H. pylori* en una variedad de enfermedades humanas que incluyen la gastritis crónica, úlceras pépticas y cáncer de estómago,<sup>16</sup> y en la conocida asociación de la Enfermedad de Parkinson con las úlceras gástricas.<sup>11,14</sup> Adicionalmente, tanto la Enfermedad de Parkinson como las enfermedades humanas causadas por la HP muestran agregación familiar y se han asociado a fuentes de abasto de agua.<sup>17</sup> En varios estudios se ha demostrado la existencia de una asociación entre la Enfermedad de Parkinson y los niveles de infestación por la *H. pylori*. En un pequeño estudio de casos-contróles se observó un incremento de cinco veces en los niveles de anticuerpos *H. pylori* entre pacientes mayores de 80 años de edad con manifestaciones parkinsonianas.<sup>18</sup> De modo similar, en pacientes con la Enfermedad de Parkinson se ha reportado un incremento de tres veces en los niveles de anticuerpos *H. pylori* en comparación con sujetos controles.<sup>19</sup> Más recientemente, en un extenso estudio realizado en Dinamarca y que incluyó un total de 4 484 pacientes con Enfermedad de Parkinson con diagnóstico entre 2001 y 2008, y un total de 22 416 controles, se demostró que las infecciones crónicas con la *H. pylori* o la presencia de gastritis contribuyeron a la Enfermedad de Parkinson, o que se trata de patologías relacionadas con esta enfermedad, que preceden la ocurrencia de síntomas motores.<sup>20</sup> Adicionalmente, se ha demostrado que la erradicación de infecciones de la *H. pylori* disminuyen los síntomas de la Enfermedad de Parkinson.<sup>21</sup>

Si bien la asociación entre la infestación por la *H. pylori* y la Enfermedad de Parkinson parece bien fundamentada, los mecanismos a través de los cuales transcurre no se han elucidado completamente. Se ha sugerido que la *H. pylori* podría influir sobre el fenotipo clínico de la Enfermedad de Parkinson a través de la activación de microglías, producida por vía humoral a partir de la difusión de citoquinas o leucocitos pro-inflamatorios a través de la barrera hemato-encefálica,<sup>22</sup> o a través de la producción de sustancias neurotóxicas que pudieran ser transmitidas por las vías vagales aferentes y afectar neuronas en el tallo cerebral, como fuera demostrado en experimentos en animales.<sup>23</sup> De hecho, la neuro-inflamación parece ser un proceso contribuyente a la neurodegeneración en la Enfermedad de Parkinson, donde las microglías pudieran responder a estímulos pro-inflamatorios y liberar sustancias neurotóxicas.<sup>24</sup> De modo alternativo, se ha propuesto que los auto-anticuerpos contra neuronas dopaminérgicas encontrados en sangre o líquido cefalorraquídeo de pacientes con Enfermedad de Parkinson, pudieran representar una imitación a nivel molecular de lo que sería una infección por la *H. pylori*.<sup>25</sup>

El primer y único estudio hasta la fecha donde se compara la composición del microbioma fecal entre pacientes con Enfermedad de Parkinson y sujetos controles fue realizado en el Hospital del Distrito de Helsinki y Uusimaa.<sup>8</sup> Fueron incluidos 72 pacientes con Enfermedad de Parkinson idiopático e igual número de individuos controles pareados por sexo y edad. Se demostró la existencia de alteraciones del microbioma intestinal en los pacientes con

Enfermedad de Parkinson, y que tales alteraciones estuvieron asociadas al fenotipo motor. La abundancia promedio de las Prevotellaceae estuvo reducida en 77,6% en los pacientes con Enfermedad de Parkinson en comparación con los sujetos controles. La abundancia relativa de Prevotellaceae de 6,5% o menos, tuvo una sensibilidad de 86,1% y una especificidad de 38,9%, mientras que un clasificador obtenido por regresión logística basado en la abundancia de cuatro familias bacterianas y la gravedad de la constipación, identificó a los pacientes con Enfermedad de Parkinson con una sensibilidad de 66,7% y una especificidad de 90,3%. Por otra parte, la abundancia relativa de Enterobacteriaceae estuvo positivamente asociada a la gravedad de la inestabilidad postural y la dificultad para caminar.<sup>8</sup> No obstante, este estudio estuvo limitado a pacientes y controles provenientes de un área geográfica muy restringida, y no se tuvieron en consideración los hábitos dietéticos de los individuos estudiados, lo que representan limitaciones importantes. Estudios futuros deberán considerar estos factores, al intentar establecer asociaciones entre el microbioma fecal y la Enfermedad de Parkinson.

Tendencias similares en la disminución de Prevotellaceae e incremento en la abundancia de Enterobacteriaceae se han reportado para niños autistas, lo que da fundamento a la relevancia de estas bacterias en enfermedades del Sistema Nervioso Central.<sup>26,27</sup> La Prevotella es un microbio comensal en el colon, que resulta ser el principal contribuyente a uno de los recientemente sugeridos enterotipos del microbioma intestinal, que es capaz de degradar un amplio rango de polisacáridos y

glicoproteínas de origen vegetal en la mucosa intestinal, y que interactúa con el sistema inmune.<sup>26</sup>

El enterotipo del microbioma intestinal representado por la Prevotella se ha asociado a niveles incrementados de ácidos grasos de cadena corta con función neuroactiva promotora de salud, y con una elevada capacidad para la síntesis de tiamina y folato.<sup>28</sup> A partir de estas observaciones, se ha propuesto que la disminución observada en la abundancia de Prevotella, pudiera estar asociada a la disminución previamente reportada en los niveles de estas vitaminas en pacientes con Enfermedad de Parkinson,<sup>29</sup> y que la suplementación de estas vitaminas y de ácidos grasos de cadena corta pudieran tener potenciales efectos terapéuticos en pacientes con Enfermedad de Parkinson.<sup>29,30</sup>

Dado el papel del nervio vago en la comunicación de señales entre las vísceras y el cerebro, muchas investigaciones que buscan explorar las conexiones entre micro-organismos y el SNC, han examinado la función de este nervio. Así, se ha demostrado que tanto bacterias patógenas como no patógenas parecen activar el nervio vago. Por ejemplo, la vagotomía sub-diafragmática atenúa la expresión de c-fos en ratas inoculadas con *Salmonella typhimurium*; la combinación de una infección por *C. rodentium* y estrés, provoca un incremento en la activación del ganglio vagal en ratones; la inyección intra-duodenal de *L. lactis* La<sup>1</sup> activa el nervio vagal gástrico en ratas; la vagotomía sub-diafragmática bloquea los efectos ansiolíticos y anti-depresivos de la ingestión crónica de *L. rhamnosus* en ratones Balb/c adultos normales, mientras que evita las

alteraciones asociadas en la expresión del ARNm del GABAA $\alpha$ 2 en la amígdala; y la vagotomía abole la capacidad de *B. longum* de atenuar la ansiedad inducida por colitis DSS.<sup>5,6</sup>

Estas observaciones han sugerido que la vagotomía pudiera reducir el riesgo de Enfermedad de Parkinson en humanos. Sin embargo, la evidencia empírica disponible es escasa e inconsistente,<sup>31,32</sup> quizás con la excepción de un reciente estudio de cohorte pareado que involucró a 9 430 pacientes suecos con vagotomía troncal o selectiva, y 377 200 de la población general.<sup>33</sup> El estudio fue realizado con el propósito de evaluar la asociación entre la vagotomía y el riesgo de padecer de Enfermedad de Parkinson. Se demostró que la vagotomía en general (troncal y selectiva), no estuvo asociada al riesgo de padecer de Enfermedad de Parkinson; sin embargo, se obtuvieron evidencias de un potencial efecto protector de la vagotomía troncal contra el riesgo de padecer esta enfermedad. A diferencia de la vagotomía troncal en la que se desnervan varios órganos incluyendo el estómago, el hígado, la vejiga, el páncreas, el intestino delgado y la porción proximal del colon, en la vagotomía selectiva solo se elimina la inervación al estómago. Así, en casos con vagotomía selectiva, la sinucleopatía iniciada en sitios del sistema gastrointestinal que no involucren al estómago, aun pudiera afectar al nervio vago, con la consecuente contribución al riesgo de padecer de Enfermedad de Parkinson.<sup>33</sup>

En adición a los aspectos relacionados con las implicaciones del nervio vago en el establecimiento de conexiones funcionales entre la microbiota intestinal y el Sistema Nervioso Central en el contexto de la Enfermedad de

Parkinson, deberían ser exploradas interacciones metabólicas e inmunológicas potenciales, asociadas a cambios en la abundancia relativa de Prevotellaceae y Enterobacteriaceae, en asociación con marcadores clínicos de la gravedad de la enfermedad.

### **Implicaciones terapéuticas**

El descubrimiento de la influencia de la microbiota intestinal sobre el funcionamiento del SNC, y la asociación de cambios en el perfil de la microbiota intestinal con la presentación o gravedad clínica de varias enfermedades neurodegenerativas, sugiere el uso de probióticos como estrategia terapéutica potencial para el tratamiento de pacientes afectados por alguna de tales enfermedades.

El estrés oxidativo es un mecanismo patológico común a varias enfermedades neurodegenerativas.<sup>34</sup> Recientemente se ha reportado que cepas probióticas como *B. animalis*, *L. acidophilus*, *S. thermophilus*, *L. brevis* y *Lactococcus lactis* poseen propiedades anti-oxidantes a través de la producción de enzimas anti-oxidantes como la super-óxido dismutasa. Por tanto, su uso podría limitar los efectos nocivos de sustancias pro-oxidantes sobre los tejidos humanos.<sup>35</sup>

Por otra parte, se ha demostrado que la presencia de probióticos en la dieta puede modular la función cerebral. De hecho, el consumo diario de productos fermentados como yogures, podría alterar positivamente el modo en que nuestro cerebro responde al estrés ambiental. El consumo regular de productos alimenticios que contienen *S. thermophilus*, *B. animalis*, *L. bulgaricus* y *Lactococcus lactis*, resultó en mejores respuestas de regiones

cerebrales implicadas en el control de las sensaciones y las emociones.<sup>36</sup>

En el caso particular de la Enfermedad de Parkinson se demostró que el consumo de leche fermentada contentiva de *Lactobacillus casei*,

mejoró la consistencia de las heces fecales y el funcionamiento intestinal en pacientes con esta enfermedad. Sin embargo, el tratamiento no mejoró la función neurológica.<sup>37</sup>

### CONCLUSIONES

Aun cuando se ha avanzado en el conocimiento del papel de la microbiota intestinal en la Enfermedad de Parkinson, se requiere determinar la utilidad del microbioma como

biomarcador de la enfermedad, y evaluar el nuevo enfoque terapéutico basado en la modificación favorable de la microbiota intestinal.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. NIH HMP Working Group, Peterson J, Garges S, Giovanni M, McInnes P, Wang L, et al. The NIH Human Microbiome Project. *Genome Res.* 2009; 19(12):2317-23.
2. Ding T, Schloss PD. Dynamics and associations of microbial community types across the human body. *Nature.* 2014; 509(7500):357-60.
3. Eloe-Fadrosh EA, Rasko DA. The human microbiome: from symbiosis to pathogenesis. *Annu Rev Med.*[Internet]. 2013 [citado 15 de Ene. de 2016]; 64:145-163. Disponible en : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23327521>
4. Homburger SA, Drits-Esser D, Malone M, Stark LA. Microbes as friends, not foes: shifting the focus from pathogenesis to symbiosis. *The American Biology Teacher.* 2015; 77(9): 659-668.
5. Mayer EA, Knight R, Mazmanian SK, Cryan JF, Tillisch K. Gut microbes and the brain: paradigm shift in neuroscience. *J Neurosci.* 2014; 34(46):15490-15496.
6. Aziz Q, Doré J, Emmanuel A, Guarner F, Quigley EM. Gut microbiota and gastrointestinal health: current concepts and future directions. *Neurogastroenterol. Motil.* 2013; 25: 4-15.
7. Ali SA, Yin N, Rehman A, Justilien V. Parkinson Disease-mediated gastrointestinal disorders and rational for combinatorial therapies. *Med. Sci.* 2016; 4: 1.
8. 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. *Movement Disorders.* 2015; 30(3): 350-358.
9. Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. *Lancet* 2015; 386(9996):896-912.
10. Kiebertz K, Wunderle KB. Parkinson's disease: Evidence for environmental risk factors. *Mov Disord.* 2013; 28:8-13.
11. Cersosimo MG, Raina GB, Pecci C, Pellene A, Calandra CR, Gutiérrez C, et al. Gastrointestinal manifestations in Parkinson's disease: prevalence and occurrence before motor symptoms. *J Neurol.* 2013; 260:1332-1338.
12. Zlotnik Y, Balash Y, Korczyn AD, Giladi N, Gurevich T. Disorders of the oral cavity in Parkinson's disease and parkinsonian syndromes. *Parkinsons Dis.* 2015; 2015: 379-482.
13. Cereda E, Cilia R, Klersy C, Canesi M, Zecchinelli AL, Mariani CB, et al. Swallowing disturbances in Parkinson's disease: A multivariate analysis of contributing factors. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2014; 20: 1382-1387.



14. Fasano A, Visanji NP, Liu LW, Lang AE, Pfeiffer RF. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2015; 14(6):625-39.
15. Tan AH, Mahadeva S, Thalha AM, Gibson PR, Kiew CK, Yeat CM, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2014; 20: 535-540.
16. Testerman TL, Morris J. Beyond the stomach: An updated view of *Helicobacter pylori* pathogenesis, diagnosis, and treatment. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(36): 12781-12808.
17. Kwakye GF, McMinimy RA, Aschner M. Disease-toxicant interactions in Parkinson's disease neuropathology. *Neurochem Res.* 2017; 42(6):1772-1786.
18. Weller C, Charlett A, Oxlade NL. Role of chronic infection and inflammation in the gastrointestinal tract in the etiology and pathogenesis of idiopathic parkinsonism. Part 3: predicted probability and gradients of severity of idiopathic parkinsonism based on *H. pylori* antibody profile. *Helicobacter.* 2005; 10: 288-297.
19. Charlett A, Dobbs RJ, Dobbs SM, Weller C, Brady P, Peterson DW. Parkinsonism: siblings share *Helicobacter pylori* seropositivity and facets of syndrome. *Acta Neurol Scand.* 1999; 99: 26-35.
20. Nielsen HH, Qiu J, Friis S, Wermuth L, Ritz B. Treatment for *Helicobacter pylori* infection and risk of Parkinson's disease in Denmark. *European Journal of Neurology.* 2012, 19: 864-869.
21. Bjarnason IT, Charlett A, Dobbs RJ. Role of chronic infection and inflammation in the gastrointestinal tract in the etiology and pathogenesis of idiopathic parkinsonism. Part 2: response of facets of clinical idiopathic parkinsonism to *Helicobacter pylori* eradication. A randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy study. *Helicobacter.* 2005; 10: 276-287.
22. Lee H, Pienaar IS. Disruption of the blood-brain barrier in Parkinson's disease: curse or route to a cure? *Front Biosci (Landmark Ed).* 2014; 19:272-80.
23. Danzer M, Samberger C, Schicho R, Lippe IT, Holzer P. Immunocytochemical characterization of rat brainstem neurons with vagal afferent input from the stomach challenged by acid or ammonia. *Eur J Neurosci.* 2004; 19: 85-92.
24. Salter MW, Stevens B. Microglia emerge as central players in brain disease. *Nat Med.* 2017; 23(9):1018-1027.
25. Chmiela M, Gonciarz W. Molecular mimicry in *Helicobacter pylori* infections. *World J Gastroenterol.* 2017; 23(22):3964-3977.
26. Kang DW, Park JG, Ilhan ZE, Wallstrom G, Labaer J, Adams JB, et al. Reduced incidence of *Prevotella* and other fermenters in intestinal microflora of autistic children. *PLoS One* 2013; 8: e68322.
27. De Angelis M, Piccolo M, Vannini L, Siragusa S, De Giacomo A, Serrazanetti DI, et al. Fecal microbiota and metabolome of children with autism and pervasive developmental disorder not otherwise specified. *PLoS One* 2013; 8: e76993.
28. Ou J, Carbonero F, Zoetendal EG, DeLany JP, Wang M, Newton K, et al. Diet, microbiota, and microbial metabolites in colon cancer risk in rural africans and african americans. *Am J Clin Nutr.* 2013; 98:111-120.
29. Luong KV, Nguyen LT. The beneficial role of thiamine in Parkinson disease. *CNS Neurosci Ther.* 2013; 19:461-468.
30. Mulak A, Bonaz B. Brain-gut-microbiota axis in Parkinson's disease. *World J Gastroenterol.* 2015; 21(37): 10609-10620.
31. Svensson E, Horvath-Puho E, Thomsen RW, Djurhuus JC, Pedersen L, Borghammer P, et al. Vagotomy and subsequent risk of Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 2015; 78:522-529.
32. Tysnes OB, Kenborg L, Herlofson K, Steding-Jessen M, Horn A, Olsen JH, et al. Does vagotomy

reduce the risk of Parkinson's disease? *Ann Neurol*. 2015; 78:1011-1012.

33. Liu B, Fang F, Pedersen NL, Tillander A, Ludvigsson JF, Ekbom A, et al. Vagotomy and Parkinson disease. A Swedish register-based matched-cohort study. *Neurology*. 2017; 88:1-7.

34. Guo C, Sun L, Chen X, Zhang D. Oxidative stress, mitochondrial damage and neurodegenerative diseases. *Neural Regen Res*. 2013; 8(21):2003-14.

35. Amaretti A, Nunzio M, Pompei A, Raimondi S, Rossi M, Bordoni A. Antioxidant properties of potentially probiotic bacteria: in vitro and in vivo

activities. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2013; 97(2):809-17.

36. Tillisch K, Labus J, Kilpatrick L, Jiang Z, Stains J, Ebrat B, et al. Consumption of fermented milk product with probiotic modulates brain activity. *Gastroenterology*. 2013; 144(7):1394-401.

37. Cassani E, Privitera G, Pezzoli G, Pusani C, Madio C, Iorio L, Barichella M. Use of probiotics for the treatment of constipation in Parkinson's disease patients. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2011; 57(2):117-21.