



© Marc Bruxelle / Dreamstime

Intestinale Dysbiose im Fokus

Fäkale Mikrobiota-Transplantation bei Morbus Parkinson

Bei Parkinson-Patientinnen und -Patienten wurde eine intestinale Dysbiose nachgewiesen. Könnte eine fäkale Mikrobiota-Transplantation die Darmmikrobiota verändern und somit eine neue Behandlungsmöglichkeit bieten? Studien zu diesem Thema werden derzeit durchgeführt.

Dr. med. Mathilde d'Esneval^a; Dr. med. Mayté Castro^b; Dr. med. Ines Debove^c; Prof. Dr. med. Selma Aybek^{d,e}, PhD; Dr. med. Vanessa Fleury^{a,f}

^a Unité des troubles du mouvement, Service de neurologie, Département des neurosciences cliniques, Hôpitaux universitaires de Genève, Genève; ^b Unité des mouvements anormaux, Département de neurologie, Centre hospitalier universitaire vaudois, Lausanne; ^c Zentrum für Parkinson und Bewegungsstörungen, Universitätsklinik für Neurologie, Inselspital, Bern; ^d Neuropsychosomatik, Universitätsklinik für Neurologie, Inselspital, Bern; ^e Universität Bern, Bern; ^f Faculté de médecine, Université de Genève, Centre Médical Universitaire, Genève

Einleitung

Der Morbus Parkinson (MP) betrifft weltweit etwa 8,5 Millionen Menschen und ist somit nach dem Morbus Alzheimer die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung. Die starken Auswirkungen der Krankheit auf die Patientinnen und Patienten, ihre Angehörigen und die Gesellschaft unterstreichen den Bedarf an neuen, innovativen Behandlungsmethoden, die den Verlauf der Krankheit verändern könnten. Die Entdeckung kurativer Behandlungsmethoden wird jedoch durch das fehlende Wissen über die Ursachen des MP behindert. Abgesehen von den monogenen Fällen (rund 5% der Patientinnen und Patienten) ist der MP in der überwiegenden

Mehrheit der Fälle multifaktoriell bedingt und beinhaltet ein komplexes Zusammenspiel von genetischer Prädisposition, Umweltfaktoren, epigenetischen Faktoren und altersbedingten Prozessen [1].

Der Darm wird von einer komplexen Mikrobiota besiedelt, die sich auf die Entwicklung und Funktion des Immun-, Stoffwechsel- und Nervensystems auswirkt. Bei Menschen mit MP wurden eine intestinale Dysbiose (das heisst ein Ungleichgewicht in der Zusammensetzung der mikrobiellen Gemeinschaft) und die daraus folgende Veränderung der mikrobiellen Metaboliten nachgewiesen [2]. Anhand von drei Metaanalysen konnte eine spezifische taxonomische

Signatur des MP identifiziert werden [3–5]. Einige Bakterien korrelieren mit den Symptomen des MP und dessen Schweregrad [6, 7]. Andere Bakterien sind in der Lage, Levodopa im Darmlumen zu Dopamin zu metabolisieren, wodurch die Absorption von Levodopa im Verdauungstrakt beeinträchtigt und durch die Wirkung des intraluminalen Dopamins zudem eine Verlangsamung der Verdauungsmotorik induziert wird [8, 9]. Mehrere experimentelle Studien deuten auf eine Rolle der Darmmikrobiota in der Pathophysiologie des MP über die Darm-Hirn-Achse hin. Eine Dysbiose begünstigt möglicherweise Bakterien mit proinflammatorischem Potential und wirkt sich negativ auf Bakterien mit anti-

inflammatorischem Potential aus [10]. Sie könnte die Funktion der Darmbarriere stören, die Darmpermeabilität erhöhen und die Passage von Toxinen und bakteriellen Amyloidproteinen erleichtern [11, 12]. Die Dysbiose könnte zudem eine Immunaktivierung auslösen und lokale und systemische Entzündungen fördern [13]. Die Entzündung ist indes ein wichtiger Mechanismus in der Pathophysiologie des MP [14]. Sie fördert die Aggregation von phosphoryliertem α -Synuclein (α -Syn) – eine pathologische Ablagerung, die im Zentrum der Pathogenese des MP steht – im autonomen peripheren Nervensystem. Anschliessend breitet sich α -Syn in «prionenähnlicher» Weise ins Zentralnervensystem (ZNS) aus [12].

Daher könnte die Veränderung der Darmmikrobiota durch fäkale Mikrobiota-Transplantation (FMT) eine interessante Behandlungsstrategie sein.

Wirkmechanismus und Verabreichung

Die FMT ist die Übertragung von Mikroorganismen aus dem Stuhl eines gesunden Spenders respektive einer gesunden Spenderin in den Gastrointestinaltrakt von Personen mit MP über den Verdauungstrakt. Das Material für die FMT stammt in der Regel von Stuhlbanken. Es gibt verschiedene Verabreichungswege, etwa nasojejunal, koloskopisch oder per intrazäkale Infusion. Die FMT zielt darauf ab, eine normale Mikrobiota-Gemeinschaft wiederherzustellen.

Studienergebnisse

Die FMT hat ihr positives Potential bei Infektionen mit *Clostridium difficile* und anderen Erkrankungen wie dem Reizdarmsyndrom, bei denen eine intestinale Dysbiose vorliegt, unter Beweis gestellt [15].

In Bezug auf den MP ist die Perspektive vielversprechend. Derzeit wird die FMT nicht routinemässig, sondern im Rahmen von Studien bei Tieren und Menschen durchgeführt.

Zunächst haben Tierstudien an einem Mausmodell von MP (Thy1- α -Syn), bei dem menschliches α -Syn überexprimiert wird, zur Erkenntnis geführt, dass die Darmmikrobiota für die Entstehung des motorischen Defizits notwendig ist, da dieses bei denselben «keimfreien» Mäusen (das heisst ohne Mikrobiota-Exposition) nicht auftrat. Die Darmmikrobiota ist auch für die Aktivierung der Mikroglia und das Auftreten pathologischer α -Syn-Ablagerungen im ZNS erforderlich. Eine antibiotische Behandlung verbessert die Neuroinflammation [16]. Wurde an zwei Maustypen (Thy1- α -Syn-Mäusen und

gesunden Mäusen) eine FMT mit Material entweder von gesunden Personen oder von Parkinson-Patientinnen und -Patienten durchgeführt, zeigte sich bemerkenswerterweise, dass die Kolonisierung von Thy1- α -Syn-Mäusen mit Mikrobiota von Parkinson-Patientinnen und -Patienten das motorische Defizit im Vergleich zur FMT mit Material von gesunden menschlichen Spendern verschlechterte [16]. Kein nennenswerter Effekt auf die motorische Funktion wurde hingegen durch die Transplantation von Mikrobiota von Parkinson-Spenderinnen und -Spendern bei Mäusen ohne genetische Anomalie ausgelöst [16]. Dies legt nahe, dass die von Menschen mit MP stammende Mikrobiota bei genetisch prädisponierten Wirten zu den Krankheitssymptomen beiträgt. Die Mikrobiota ist also nicht die Ursache, sondern eher ein Risikofaktor für den MP. Dasselbe Forschungs-Team manipulierte dann die Art der implantierten Mikrobiota: Es zeigte sich, dass eine Mikrobiota, die mit Bakterien angereichert ist, die Amyloidproteine produzieren, motorische Defizite, die α -Syn-Aggregation und Entzündungen in Darm und Gehirn genetisch prädisponierter Mäuse verschlimmert [12]. Die Hemmung der Amyloidbildung im Darm durch die Einnahme von Epigallocatechingallat (einem pflanzlichen Nahrungspolyphenol, das unter anderem in grünem Tee vorkommt) verringerte die motorischen Störungen und die intrazerebrale α -Syn-Aggregation [12]. Ein anderes Team zeigte, dass Rotenon (ein Pestizid, das ein Risikofaktor für den MP ist) eine Dysbiose induziert, die motorische Symptome in einem anderen Typ von MP-Mausmodell (Rotenon-Modell) fördert [17]. Die FMT stellte bei diesen Mäusen die gesunde Mikrobiota wieder her und verbesserte die Darmpermeabilität, die Darmdysfunktion und die motorischen Symptome. Sie senkte auch die Konzentration von Lipopolysacchariden (bakteriellen Endotoxinen, die entzündungsfördernd wirken) in Kolon, Serum und Gehirn, die Entzündung in Darm und Gehirn und verbesserte die Funktion der Blut-Hirn-Schranke [17].

Die erste randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie (Phase 2) am Menschen wurde 2024 veröffentlicht (GUT-PERFECT-Studie) [18]. Sie bestätigt frühere, nicht kontrollierte Sicherheitsstudien, die mit kleinen Probandengruppen (6–15 Personen) durchgeführt wurden [19–21]. Die 46 Teilnehmenden (im Alter von 50–65 Jahren, Stadium 2 nach Hoehn und Yahr) erhielten eine nasojejunale FMT mit Stuhl von gesunden Spenderinnen und Spendern (aktive Behand-

lung) oder eigenem Stuhl (Placebo) [18]. Nach 12 Monaten verbesserte sich der Motorik-Score MDS-UPDRS III («The Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale—part III») um durchschnittlich 5,8 Punkte (95%-Konfidenz-Intervall –11,4 bis –0,2) in der Gruppe mit gesunden Spenderinnen und Spendern und um 2,7 Punkte (–8,3 bis 2,9) in der Placebogruppe ($p = 0,0235$). Obstipation und Müdigkeit verschlechterten sich in der FMT-Gruppe langsamer als in der Placebogruppe. Die FMT war sicher und gut verträglich. Die unerwünschten Wirkungen beschränkten sich auf vorübergehende abdominale Beschwerden. Diese Ergebnisse unterstreichen das Potential der Modulation des Darmmikrobioms als therapeutischen Ansatz und rechtfertigen die weitere Erforschung der FMT in grösseren Kohorten von Personen mit MP in verschiedenen Krankheitsstadien. Die Ergebnisse der sequentiellen Analyse des Mikrobioms vor und nach der FMT werden es ermöglichen, das Ausmass und die Dauer der Veränderungen und möglicherweise die Korrelation mit den klinischen Ergebnissen zu bewerten.

Die «ideale» Mikrobiota eines gesunden Spenders beziehungsweise einer gesunden Spenderin muss ebenfalls noch definiert werden [22]. Für bisherige Studien wurden Spenderinnen und Spender so ausgewählt, dass jene mit entzündlichen oder infektiösen Krankheiten sowie mit Verstopfung ausgeschlossen wurden. Vorstellbar ist, dass der Spender oder die Spenderin im Idealfall eine sehr vielfältige Mikrobiota aufweist, die eher antiinflammatorisch ist, und dass ein «Kompatibilitätsfaktor» zwischen der spendenden und der empfangenden Person ebenfalls relevant sein könnte [23].

Schlussfolgerung

Die FMT ist ein neuer Therapieansatz für Parkinson-Patientinnen und -Patienten. Sie zielt darauf ab, die mit dem MP verbundene Dysbiose zu korrigieren. Erste Studien am Menschen haben ergeben, dass die FMT sicher ist. Ihre Wirkungen auf die motorischen und nicht motorischen Symptome des MP sind vorteilhaft, müssen aber noch an einer grösseren Patientenzahl bestätigt werden. Die Korrelation zwischen den positiven klinischen Effekten, der veränderten Zusammensetzung der Mikrobiota und den Entzündungsmarkern muss weiter untersucht und pathophysiologisch validiert werden. Auch die Auswirkungen auf den Krankheitsverlauf müssen noch erforscht werden. Tierstudien deuten darauf hin, dass die FMT das Ausmass der Entzündung und der α -Syn-Aggregation

in Darm und Gehirn über verschiedene Stoffwechselwege bei für MP prädisponierten Personen modulieren könnte. Die Mikrobiota beeinflusst auch die Bioverfügbarkeit dopaminergischer Wirkstoffe, die von bestimmten Darmbakterien metabolisiert werden. Derzeit laufen mehrere randomisierte, placebo-kontrollierte Doppelblindstudien und ihre Ergebnisse werden mit Sicherheit für die Behandlung der Patientinnen und Patienten relevant sein.

Korrespondenz

Dr méd. Vanessa Fleury
Unité des troubles du mouvement
Service de neurologie
Département des neurosciences cliniques
Hôpitaux universitaires de Genève
Rue Gabrielle-Perret Gentil 4
CH-1211 Genève 14
vanessa.fleury[nissen[at]hug.ch

Conflict of Interest Statement

Die Autorinnen haben deklariert, keine potentiellen Interessenskonflikte zu haben.

Author Contributions

Konzept, VF, MDE; Methodik, VF, MDE; Formale Analyse, VF, MDE; Schreiben, Überarbeiten, Bearbeiten, VF, MDE, MC, ID, SA; Supervision, VF. Alle Autorinnen haben das eingereichte Manuskript gelesen und sind für alle Aspekte des Werkes mitverantwortlich.

Literatur

- 1 Bloem BR, Okun MS, Klein C. Parkinson's disease. *Lancet*. 2021;397(10291):2284–303.
- 2 Rosario D, Bidkhorji G, Lee S, Bedarf J, Hildebrand F, Le Chatelier E, et al. Systematic analysis of gut microbiome reveals the role of bacterial folate and homocysteine metabolism in Parkinson's disease. *Cell Rep*. 2021;34(9):108807.
- 3 Shen T, Yue Y, He T, Huang C, Qu B, Lv W, Lai HY. The Association Between the Gut Microbiota and Parkinson's Disease, a Meta-Analysis. *Front Aging Neurosci*. 2021;13:636545.
- 4 Romano S, Savva GM, Bedarf JR, Charles IG, Hildebrand F, Narbad A. Meta-analysis of the Parkinson's disease gut microbiome suggests alterations linked to intestinal inflammation. *NPJ Parkinsons Dis*. 2021;7(1):27.
- 5 Nishiwaki H, Ito M, Ishida T, Hamaguchi T, Maeda T, Kashiwara K, et al. Meta-Analysis of Gut Dysbiosis in Parkinson's Disease. *Mov Disord*. 2020;35(9):1626–35.
- 6 Scheperjans F, Aho V, Pereira PA, Koskinen K, Paulin L, Pekkonen E, et al. Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype. *Mov Disord*. 2015;30(3):350–8.
- 7 Cirstea MS, Yu AC, Golz E, Sundvick K, Klinger D, Radisavljevic N, et al. Microbiota Composition and Metabolism Are Associated With Gut Function in Parkinson's Disease. *Mov Disord*. 2020;35(7):1208–17.
- 8 van Kessel SP, El Aidy S. Contributions of Gut Bacteria and Diet to Drug Pharmacokinetics in the Treatment of Parkinson's Disease. *Front Neurol*. 2019;10:1087.
- 9 Maini Rekdal V, Bess EN, Bisanz JE, Turnbaugh PJ, Balskus EP. Discovery and inhibition of an interspecies gut bacterial pathway for Levodopa metabolism. *Science*. 2019;364(6445):eaau6323.
- 10 Keshavarzian A, Green SJ, Engen PA, Voigt RM, Naqib A, Forsyth CB, et al. Colonic bacterial composition in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015;30(10):1351–60.
- 11 Forsyth CB, Shannon KM, Kordower JH, Voigt RM, Shaikh M, Jaglin JA, et al. Increased intestinal permeability correlates with sigmoid mucosa alpha-synuclein staining and endotoxin exposure markers in early Parkinson's disease. *PLoS One*. 2011;6(12):e28032.
- 12 Sampson TR, Challis C, Jain N, Moiseyenko A, Ladinsky MS, Shastri GG, et al. A gut bacterial amyloid promotes alpha-synuclein aggregation and motor impairment in mice. *Elife*. 2020;9:e53111.
- 13 Schwartz A, Spiegel J, Dillmann U, Grundmann D, Bürmann J, Faßbender K, et al. Fecal markers of intestinal inflammation and intestinal permeability are elevated in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2018;50:104–7.
- 14 Pajares M, A IR, Manda G, Bosca L, Cuadrado A. Inflammation in Parkinson's Disease: Mechanisms and Therapeutic Implications. *Cells*. 2020;9(7):1687.
- 15 Drekonja D, Reich J, Gezahegn S, Greer N, Shaukat A, MacDonald R, et al. Fecal Microbiota Transplantation for Clostridium difficile Infection: A Systematic Review. *Ann Intern Med*. 2015;162(9):630–8.
- 16 Sampson TR, Debelius JW, Thron T, Janssen S, Shastri GG, Ilhan ZE, et al. Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease. *Cell*. 2016;167(6):1469–1480.e12.
- 17 Zhao Z, Ning J, Bao XQ, Shang M, Ma J, Li G, Zhang D. Fecal microbiota transplantation protects rotenone-induced Parkinson's disease mice via suppressing inflammation mediated by the lipopolysaccharide-TLR4 signaling pathway through the microbiota-gut-brain axis. *Microbiome*. 2021;9(1):226.
- 18 Bruggeman A, Vandendriessche C, Hamerlinck H, De Looze D, Tate DJ, Vuylsteke M, et al. Safety and efficacy of faecal microbiota transplantation in patients with mild to moderate Parkinson's disease (GUT-PARFECT): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 2 trial. *Lancet*. 2024;71:102563.
- 19 Segal A, Zlotnik Y, Moyal-Atias K, Abuhasira R, Ifergane G. Fecal microbiota transplant as a potential treatment for Parkinson's disease - A case series. *Clin Neurol Neurosurg*. 2021;207:106791.

- 20 Xue LJ, Yang XZ, Tong Q, Shen P, Ma SJ, Wu SN et al. Fecal microbiota transplantation therapy for Parkinson's disease: A preliminary study. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(35):e22035.
- 21 Kuai XY, Yao XH, Xu LJ, Zhou YQ, Zhang LP, Liu Y, et al. Evaluation of fecal microbiota transplantation in Parkinson's disease patients with constipation. *Microb Cell Fact*. 2021;20(1):98.
- 22 Olesen SW, Gurry T, Alm EJ. Designing fecal microbiota transplant trials that account for differences in donor stool efficacy. *Stat Methods Med Res*. 2018;27(10):2906–17.
- 23 Wilson BC, Vataneh T, Cutfield WS, O'Sullivan JM. The Super-Donor Phenomenon in Fecal Microbiota Transplantation. *Front Cell Infect Microbiol*. 2019;9:2.



Dr. med. Mathilde d'Esneval

Unité des troubles du mouvement, Service de neurologie, Département des neurosciences cliniques, Hôpitaux universitaires de Genève, Genève