

Streszczenie w języku polskim

Wstęp: Choroba Parkinsona należy do najczęściej występujących schorzeń zwyrodnieniowych ośrodkowego układu nerwowego na świecie. Charakteryzuje się przewlekle postępującym przebiegiem oraz licznymi objawami ruchowymi i pozaruchowymi, które istotnie wpływają na pogorszenie jakości życia chorych. Do objawów pozaruchowych, które o wiele lat mogą poprzedzać wystąpienie objawów ruchowych, należą zaburzenia żołądkowo-jelitowe, spośród których najczęstsze jest zaparcie. Dowiedziono, że zaburzenia żołądkowo-jelitowe, a także sama patogeneza choroby Parkinsona mogą mieć związek z nieprawidłowym składem lub funkcją mikrobioty jelitowej. Między ośrodkowym układem nerwowym a przewodem pokarmowym istnieje stała, dwukierunkowa komunikacja określana terminem „oś mózg-jelito-mikrobiota”, której kluczowym elementem jest mikrobiota jelitowa. Wymiana sygnałów pomiędzy komponentami osi możliwa jest dzięki mechanizmom neuronalnym, immunologicznym, endokrynnym oraz poprzez metabolity bakteryjne. Zespół rozrostu bakteryjnego jelita cienkiego (ang. *small intestinal bacterial overgrowth*, SIBO) definiuje się jako zespół objawów klinicznych ze strony przewodu pokarmowego spowodowany nadmierną kolonizacją bakteryjną jelita cienkiego, do wystąpienia którego predysponować mogą zaburzenia czynnościowe jelita, częste w przebiegu choroby Parkinsona. W ostatnich latach poszukuje się nowych możliwości terapeutycznych polegających na modyfikacji mikrobioty jelitowej, które mogłyby spowolnić rozwój choroby Parkinsona oraz złagodzić jej objawy. Jedną z metod modyfikacji mikrobioty jelitowej jest antybiotykoterapia. Rifaksymina, niewchłaniany antybiotyk, stosowana w leczeniu m.in. bakteryjnych chorób przewodu pokarmowego oraz postaci biegunkowej zespołu jelita nadwrażliwego, wykazuje też skuteczność w eradykacji SIBO. Stwarza to potencjalną możliwość wpływu na nasilenie objawów choroby Parkinsona na drodze komunikacji w zakresie osi mózg-jelito-mikrobiota.

Cel pracy: Ocena wpływu modyfikacji mikrobioty jelitowej w chorobie Parkinsona ze współistniejącym zespołem rozrostu bakteryjnego jelita cienkiego za pomocą rifaksyminy na nasilenie objawów choroby Parkinsona oraz na aktywację układu immunologicznego.

Material i metody: Badaniem objęto 73 osoby spełniające kryteria rozpoznania choroby Parkinsona, hospitalizowane w Klinice Neurologii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu. U wszystkich pacjentów wykonano wodorowy test oddechowy z laktulozą

w kierunku SIBO. W analizowanej grupie przeprowadzono podmiotowe i przedmiotowe badanie neurologiczne, dokonano oceny nasilenia objawów choroby Parkinsona w skali MDS-UPDRS, Hoehn-Yahra, Schwaba-Englanda, oceniono występowanie zaburzeń lękowych i depresyjnych w skali HADS-M oraz nasilenie objawów ze strony przewodu pokarmowego według skali GSRS i przygotowanego kwestionariusza. Spośród 73 osób z chorobą Parkinsona SIBO rozpoznano u 32 pacjentów, których następnie w sposób zrandomizowany zakwalifikowano do jednej z dwóch grup: stosującej rifaksyminę w dawce 400 mg co 8 godzin przez 7 kolejnych dni lub stosującej placebo według identycznego schematu. Przed rozpoczęciem terapii pobierano od pacjentów próbki kału w celu oznaczenia stężenia kalprotektyny oraz próbki krwi w celu oznaczenia stężenia cytokin prozapalnych i przeciwzapalnych, a także wybranych parametrów laboratoryjnych. Ponowne badanie neurologiczne z oceną kliniczną według wymienionych skal oraz kwestionariusza przeprowadzono po upływie 4-5 tygodni od zakończenia stosowania rifaksyminy lub placebo. Ponownie oznaczano również stężenie kalprotektyny w kale oraz stężenia cytokin prozapalnych i przeciwzapalnych w surowicy krwi i wybranych parametrów laboratoryjnych w krwi żyłnej. Badanie przeprowadzono w formie zrandomizowanej, z podwójnie ślełą próbą, z wykorzystaniem leku i kontrolą placebo.

Wyniki: Spośród 73 osób z chorobą Parkinsona SIBO rozpoznano u 43,8% pacjentów (32 osoby). U chorych ze współistniejącym SIBO stwierdzono wyższą wartość wskaźnika BMI, krótszy średni czas trwania choroby Parkinsona oraz większe nasilenie objawów ze strony przewodu pokarmowego, szczególnie zaparcia, dolegliwości dyspeptycznych oraz bólu brzucha, w porównaniu z pacjentami bez SIBO. U osób, które stosowały rifaksyminę obserwowano po upływie 4-5 tygodni od zakończenia terapii istotne zmniejszenie nasilenia objawów ruchowych choroby Parkinsona wyrażone punktacją w części III skali MDS-UPDRS oraz łączną punktacją w skali MDS-UPDRS, istotne zmniejszenie nasilenia zaburzeń lękowych wyrażone punktacją w skali HADS-M oraz dolegliwości żołądkowo-jelitowych, w szczególności zaparcia, wyrażone punktacją w skali GSRS i w kwestionariuszu. W grupie, która stosowała rifaksyminę stwierdzono również trend ($p = 0.053$) do niższych wartości stężenia kalprotektyny w kale po zakończeniu terapii w porównaniu z pacjentami, którzy przyjmowali placebo. W grupie, która stosowała rifaksyminę obserwowano także trend ($p = 0.059$) do niższych wartości stężenia cytokiny prozapalnej MCP-1 w surowicy krwi w porównaniu z oznaczeniami z wizyty pierwszej,

przed włączeniem leczenia. Nie stwierdzono istotnych statystycznie zmian w stężeniu pozostałych oznaczanych cytokin w surowicy krwi.

Wnioski: Modyfikacja mikrobioty jelitowej przez zastosowanie rifaksyminy u pacjentów z chorobą Parkinsona i współistniejącym SIBO skutkuje istotnym zmniejszeniem nasilenia objawów ruchowych choroby Parkinsona, objawów ze strony przewodu pokarmowego, zwłaszcza zaparcia, a także zaburzeń lękowych. Rifaksymina wpływa na zmniejszenie stanu zapalnego w jelicie, o czym świadczą niższe wartości stężenia kalprotektyny w kale. Antybiotyk ten oddziałuje również na aktywność układu immunologicznego, wyrażoną niższym stężeniem cytokiny MCP-1 w surowicy krwi po zakończeniu terapii. Zastosowanie rifaksyminy można rozważyć jako potencjalną formę terapii wspomagającej w leczeniu choroby Parkinsona.

Streszczenie w języku angielskim (Summary)

Introduction: Parkinson's disease is one of the most prevalent neurodegenerative disorders of the central nervous system worldwide. It is characterized by a chronic progressive course and numerous motor and non-motor symptoms that significantly impact the quality of life of affected individuals. Non-motor symptoms, which may precede typical motor symptoms by many years, include gastrointestinal disturbances, with constipation being the most common. Evidence suggests that both gastrointestinal disturbances and the pathogenesis of Parkinson's disease may be linked to alterations in the composition and function of the gut microbiota. The bidirectional communication between the central nervous system and the gastrointestinal tract, known as the "brain-gut-microbiota axis," plays a crucial role in this context, with the gut microbiota as a key component. Signaling between these axis components occurs through neuronal, immune, endocrine mechanisms, and through bacterial metabolites. Small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) is defined as a clinical syndrome resulting from excessive bacterial colonization of the small intestine and is often associated with functional gastrointestinal disorders, which are frequent in Parkinson's disease. In recent years, novel therapeutic avenues have been explored, including gut microbiota modification, to potentially slow down the progression of Parkinson's disease and ameliorate its symptoms. One such method for gut microbiota modification is antibiotic therapy. Rifaximin, a non-absorbable antibiotic, used in the treatment of various gastrointestinal bacterial infections and diarrhea-predominant irritable bowel syndrome, has shown efficacy in eradicating SIBO. This raises the potential for influencing the severity of Parkinson's disease symptoms through communication within the brain-gut-microbiota axis.

Aim of the study: To assess the impact of gut microbiota modification using rifaximin on the severity of symptoms in Parkinson's disease coexisting with small intestinal bacterial overgrowth and on the activation of the immune system.

Material and Methods: Seventy three subjects meeting the diagnostic criteria for Parkinson's disease, hospitalized at the Department of Neurology, University Clinical Hospital in Wrocław, were enrolled in the study. A hydrogen breath test with lactulose was conducted in all patients to assess the presence of SIBO. The study group underwent subjective and objective neurological assessments, evaluation of the severity of Parkinson's disease symptoms using the MDS-UPDRS, Hoehn-Yahr, Schwab-England scales, assessment of anxiety and depression using the HADS-M scale, and evaluation of gastrointestinal symptoms using the GSRS scale and a questionnaire.

Among 73 studied individuals with Parkinson's disease, SIBO was diagnosed in 32 patients. These patients were then randomly assigned to one of two groups: one receiving rifaximin at a dose of 400 mg every 8 hours for 7 consecutive days and the other receiving placebo according to an identical regimen. Prior to therapy initiation, stool samples were collected from patients to determine calprotectin levels, and blood samples were obtained to measure pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokine levels and selected laboratory parameters. A follow-up neurological assessment with clinical evaluation according to the aforementioned scales and the questionnaire was conducted 4-5 weeks after completing the rifaximin or placebo treatment. Calprotectin levels in stool and cytokine levels in blood were re-evaluated. The study was conducted as a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.

Results: Among 73 individuals with Parkinson's disease, 32 patients (43.8%) were diagnosed with SIBO. Patients with coexisting SIBO had a higher BMI, a shorter mean duration of Parkinson's disease, and more pronounced gastrointestinal symptoms, particularly constipation, dyspeptic complaints, and abdominal pain, compared to patients without SIBO. In individuals receiving rifaximin, a significant reduction in the severity of Parkinson's disease motor symptoms, as indicated by the scores in part III of the MDS-UPDRS and the total MDS-UPDRS score, was observed 4-5 weeks after completing the therapy, along with a significant reduction in anxiety, as indicated by the HADS-M score, and gastrointestinal complaints, especially constipation, as reflected in the GSRS scale and the questionnaire. In the rifaximin group, there was also a trend ($p = 0.053$) toward lower calprotectin levels in stool after the therapy compared to patients who received placebo. Furthermore, the rifaximin group showed a trend ($p = 0.059$) toward lower levels of the pro-inflammatory cytokine MCP-1 in serum compared to baseline values before treatment initiation. No statistically significant changes were observed in the levels of other assessed cytokines in serum.

Conclusions: Gut microbiota modification through the use of rifaximin in patients with Parkinson's disease and coexisting SIBO results in a significant reduction in the severity of Parkinson's disease motor symptoms, gastrointestinal symptoms, especially constipation, and anxiety. Rifaximin also appears to reduce inflammation in the gut, as evidenced by lower calprotectin levels in stool. This antibiotic also affects the activity of the immune system, as indicated by lower levels of the pro-inflammatory cytokine MCP-1 in serum after therapy completion. The use of rifaximin may be considered as a potential adjunctive therapy in the treatment of Parkinson's disease.