

Role střevní dysbiózy v patogenezi neurodegenerativních onemocnění

Petr Roudenský, MSc., MSc.

The University of Sheffield: Neuroscience – Neurodegeneration, Velká Británie

Střevní mikrobiom hraje zásadní roli v regulaci centrálního nervového systému prostřednictvím osy střevo–mozek, přičemž zejména v poslední dekádě se objevují nová zjištění, implikující klíčovou roli jeho nerovnováhy – dysbiózy – v patogenezi řady neurodegenerativních onemocnění, zejména Alzheimerovy choroby, Parkinsonovy choroby a amyotrofické laterální sklerózy. Základní mechanismy zahrnují zvýšenou střevní permeabilitu, neuroinflamaci, metabolity mikrobioty a narušení neurotransmiterové signalizace. Experimentální studie naznačují, že modulace střevního mikrobiomu, například prostřednictvím fekální mikrobiální transplantace, může ovlivnit klinický průběh těchto nemocí. K objasnění kauzality a potenciálu terapeutických intervencí je nutný další a důkladnější výzkum.

Klíčová slova: neurodegenerace, střevní mikrobiom, mikrobiota, dysbióza, osa střevo–mozek.

The role of gut dysbiosis in the pathogenesis of neurodegenerative diseases

The gut microbiome plays a crucial role in the regulation of the central nervous system through the gut-brain axis, and especially in the last decade, new findings have emerged suggesting a key role of its imbalance – dysbiosis – in the pathogenesis of a number of neurodegenerative diseases, particularly Alzheimer's disease, Parkinson's disease and amyotrophic lateral sclerosis. Underlying mechanisms include increased intestinal permeability, neuroinflammation, microbiota metabolites and disruption of neurotransmitter signalling. Experimental studies suggest that modulation of the gut microbiome, for example through fecal microbial transplantation, may influence the clinical course of these diseases. Further and more rigorous research is needed to elucidate the causality and potential of therapeutic interventions.

Key words: neurodegeneration, gut microbiome, microbiota, dysbiosis, gut-brain axis.

Mikrobiom a střevní dysbióza

Termín „lidský mikrobiom“ označuje kolektivní genom všech mikrobů přítomných v lidském těle, přičemž většina mikrobioty – tj. společenství samotných mikrobů – sídlí ve střevech (Boddy et al., 2021). Složení střevní mikrobioty je formováno řadou faktorů, včetně pohlaví, genetiky, věku, hladiny stresu, stravy a vlivů životního prostředí, jako je expozice znečišťujícím látkám, antibiotikům a dalším prvkům, které jsou součástí exposomu (Vineis et al., 2020).

Zejména v posledním desetiletí došlo ke značnému pokroku v chápání zásadního vlivu střevní mikrobioty na lidské zdraví. Nerovnováha nebo změny ve složení střevní mikrobioty (jež se mohou odrážet i v mikrobiomu) se běžně označují jako střevní dysbióza a soustavně přibývá důkazů o její souvislosti s gastrointestinálními i extra-intestinálními onemocněními, jako jsou diabetes, malignity, autoimunitní poruchy a neurodegenerativní onemocnění (Zheng et al., 2020).

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2025;26(4):312-317

<https://doi.org/10.36290/neu.2025.036>

Článek přijat redakcí: 12. 2. 2025

Článek přijat k publikaci: 10. 4. 2025

Petr Roudenský, MSc., MSc.

proudensky1@sheffield.ac.uk

Osa střevo–mozek a neurodegenerace

Střevní mikrobiota je považována za zásadní pro fyziologické procesy v mozku, jako je myelinizace, neurogenese a zrání a aktivace mikroglií, které hrají klíčovou roli v neuroinflamaci a dalších mechanismech, jež jsou podkladem neurodegenerace (Zhang et al., 2022).

Osa střevo–mozek (GBA), klíčový koncept propojující střevní mikrobiotu s centrálním nervovým systémem (CNS), se objevila již v roce 1980 (Track, 1980). GBA je komplexní obousměrná komunikační síť propojující gastrointestinální trakt a mozek prostřednictvím neuroanatomických, imunologických a neuroendokrinních signálních drah.

Poruchy GBA, často v důsledku střevní dysbiózy, se podílejí na patogenezi několika neurologických poruch, včetně Parkinsonovy choroby (PD), Alzheimerovy choroby (AD), roztroušené sklerózy (RS), Huntingtonovy choroby (HD) (Zhang et al., 2022) a ALS (Boddy et al., 2021).

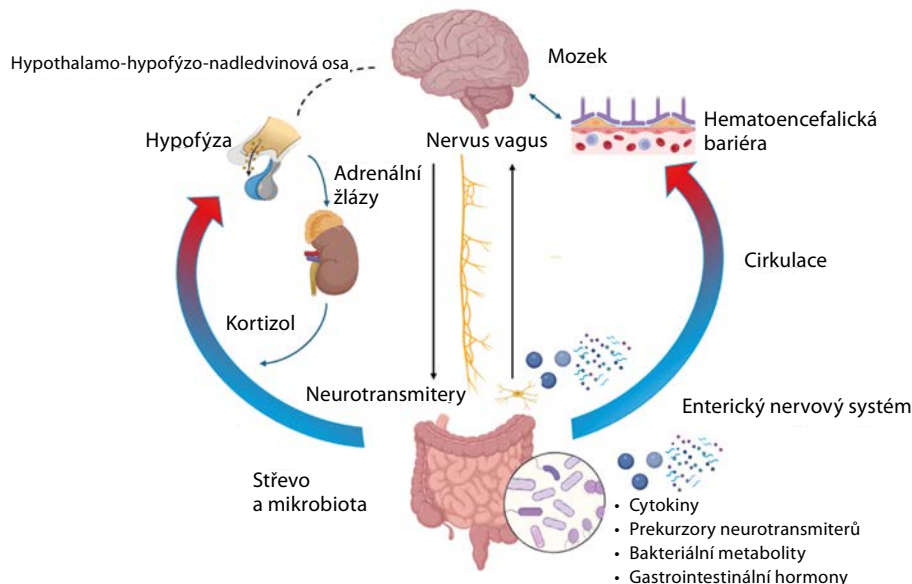
Obecně se předpokládají dva hlavní mechanismy, jakými střevní dysbióza působí: prostřednictvím zánětu vyvolávaného střevní mikrobiotou nebo prostřednictvím jí uvolňovaných metabolitů. V prvním případě zvýšená střevní permeabilita umožňuje mikrobiálním složkám aktivovat systémové imunitní reakce, což podporuje chronickou neuroinflamaci a poškození neuronů. V druhém případě metabolity produkované střevní mikrobiotou ovlivňují CNS skrze krevní řečiště. Například deriváty tryptofanu a transformované žlučové kyseliny mohou ovlivňovat funkci mozku modulací syntézy neurotransmiterů, neuronální signalizace a zánětlivých drah (Sabahat et al., 2024).

Střevní dysbióza a dysfunkce CNS

Vzhledem ke komplexní struktuře GBA je zřejmé, že její narušení – ať už prostřednictvím imunitních, nervových nebo hormonálních cest – může významně ovlivnit zdraví střev i mozku.

Střevní dysbióza může alterovat fyziologii střeva, což vede k abnormální signalizaci GBA a následnému ovlivnění funkce CNS a přispění k chorobným stavům. Stejně je tomu i naopak, kdy stres pocházející z CNS může narušit

Obr. 1. Hlavní elementy drah GBA. Nejrychlejší a nejpřímější cestou v GBA je bloudivý nerv, který přenáší signály z lumenálního prostředí do CNS a slouží jako obousměrná komunikační cesta. Jeho aferenty mohou detekovat různé střevní molekuly, jako jsou vedlejší bakteriální produkty, neurotransmitery nebo gastrointestinální hormony, a proto jsou považovány za polymodální, reagující na mechanické, hormonální nebo chemické signály. Při střevní dysbióze a lokálním zánětu se zánětlivé mediátory, bakterie, metabolity atd. dostávají do systémové cirkulace a způsobují periferní zánět vedoucí k aktivaci osy hypothalamus-hypofýza-nadledviny, základní neuroendokrinní komunikační dráhy v GBA. Následně dochází k uvolňování glukokortikoidů, jejichž odpovídající hladiny jsou klíčové pro vývoj a normální funkci CNS



funkci střeva a destabilizovat tak mikrobiotu (Cryan et Dinan, 2012).

Výzkum na zvířecích modelech ukázal, že změny střevní mikrobioty mohou ovlivňovat patogenezi neurodegenerativních onemocnění, zejména ovlivněním funkce a aktivace mikroglií (Log et al., 2024). Toto zjištění je významné, neboť mezi neurálními a gliovými buňkami se mikroglie zdají být obzvláště citlivé na vliv střevní mikrobioty (Huang et al., 2023). Kromě toho byla osa mikrobiota–střevo–mozek identifikována jako důležitý regulátor gliových funkcí (Erny et al., 2015). Chronická aktivace mikroglií vede k dlouhodobému zánětu nízkého stupně, jež je patologickým rysem stárnutí i neurodegenerativních onemocnění, a zároveň působí nepříznivě na neurony a synapse (Loh et al., 2024).

Na zvířecích modelech bylo prokázáno, že střevní mikrobiota ovlivňuje integritu hematoencefalické bariéry (BBB), kdy bezmikrobní myši vykazovaly zvýšenou permeabilitu BBB, jež byla obnovena po monokolonizaci specifickými kmeny bakterií (Zhang et al., 2022). Jiná studie prokázala zvýšení permeability BBB i střevní stěny po podání nízké dávky penicilinu v raném věku (Leclercq et al., 2017).

Zvýšená permeabilita střeva a BBB – obojí se s věkem zvyšuje – umožňuje bakteriálním produktům a mikrobiálním vzorům pronikat do systémové cirkulace a dostat se do CNS (Zhao et al., 2017). Z těchto látek je zvláště významný lipopolysacharid (LPS), prozánětlivá složka vnější stěny gramnegativních bakterií, který hraje ústřední roli v indukci systémového zánětu nízkého stupně.

Provedené studie demonstují, že aplikace LPS podporuje neuroinflamaci, dále narušuje BBB, spouští neuronální ztráty a aktivuje mikroglii, což vede k uvolňování neurotoxických činitelů (Zhao et al., 2019). Patogenní úloha LPS byla implikována u neurodegenerativních onemocnění, jako je amyotrofická laterální skleróza (ALS), Alzheimerova choroba (AD) (Zhang et al., 2009), nebo Parkinsonova choroba (PD) (Zhao et al., 2023). Produkce LPS podněcovaná střevní dysbiózou tak přispívá k závažným a neurodegenerativním procesům (Li et al., 2023).

Střevní dysbióza dále narušuje produkci mastných kyselin s krátkým řetězcem (SCFA), jako jsou acetát, propionát a butyrát (Liu et al., 2024), jejichž zdrojem je fyziologická střevní mikrobiota. Ty mají antioxidační, antikarcinogenní a protizánětlivé vlastnosti a hrají ústřed-

ní roli v gastrointestinální a imunitní homeostáze (Ciarlo et al., 2016). Důkazy naznačují, že SCFA regulují zrání a funkci mikroglií (Erny et al., 2015), signalizaci prostřednictvím neurotransmiterů, neuroinflamaci a také ovlivňují integritu BBB (Zhang et al., 2022).

Rovněž bylo zjištěno, že střevní mikrobiota ovlivňuje funkci mozku modulací produkce neurotransmiterů a neuromodulátorů (Loh et al., 2021), což je obzvláště významné vzhledem ke skutečnosti, že řada neurodegenerativních onemocnění je spojena s dysfunkcí neurotransmiterového systému.

Střevní dysbióza u neurodegenerativních onemocnění

Přibývá poznatků, že střevní dysbióza sehrává významnou roli při vzniku a progresi neurodegenerativních onemocnění (Rojas-Valverde et al., 2023). Časné změny střevní mikrobioty a narušená integrita střevní bariéry byly zaznamenány u pacientů s prodromální PD, preklinickou AD a ALS (Zhang et al., 2021).

Význam těchto zjištění dále podporují publikované případy pacientů, u nichž po aplikaci fekální mikrobiální transplantace (FMT) došlo ke klinickému zlepšení. FMT je dnes běžně indikována k léčbě rezistentních klostriidových infekcí a zkoumá se její účinnost u dalších onemocnění, jako jsou zánětlivá onemocnění střev či metabolické poruchy. Cílem FMT je obnovení fyziologické mikrobiální rovnováhy prostřednictvím aplikace upravené mikrobioty od zdravého dárce. Významné zlepšení bylo pozorováno například u pacientů s AD (Park et al., 2022), mírné zlepšení motorických symptomů u časné PD (Bruggeman et al., 2024) a – ve dvou případech – i u pokročilé ALS (Yan et al., 2024). Recentní studie u pacientů s PD však nezjistila žádný efekt ve srovnání s placebem (Scheperjans et al., 2024), zatímco další studie uvádějí trvalé subjektivní, avšak pouze dočasné objektivní zlepšení motorických příznaků (Bruggeman et al., 2024). Tyto smíšené výsledky spolu s malými velikostmi vzorků a variabilitou dárců ukazují na potřebu standardizovaných protokolů.

Alzheimerova choroba

Vzhledem k důkazům o roli střevní mikrobioty v procesu neuroinflamace je výzkum

stále více zaměřen na její souvislost s rozvojem a progresí AD. Studie ukazují, že přítomnost nebo nepřítomnost určitých střevních mikrobů ovlivňuje aktivaci mikroglií, což pravděpodobně přispívá k charakteristickým znakům AD: tvorbě amyloid-beta plaků (A β), tauopatii a synaptické dysfunkci. Dále bylo zjištěno, že markery onemocnění v mozkomíšním moku, jako je fosforylovaný tau-181 a A β , korelují se změnami střevní mikrobioty u pacientů s AD (Zhang et al., 2022). Roli střevní dysbiózy dále podporuje nález zvýšených koncentrací LPS v cirkulaci u 18/18 pacientů s AD (Zhang et al., 2009).

Z dostupných poznatků vyplývá, že depozita A β a tau proteinu se začínají kumulovat 10–20 let před nástupem klinických příznaků AD (Zhang et al., 2022). Přechod od kognitivně normálního stavu k preklinické AD a nakonec k symptomatické AD je charakterizován specifickými biomarkery, které lze detekovat pomocí pozitronové emisní tomografie (PET), magnetické rezonance (MRI) a vyšetřením mozkomíšního moku (Ferreiro et al., 2023). Vzhledem k tomu, že jak střevní mikrobiota, tak mikrobiom (respektive vliv exprese genů mikrobioty) jsou stále více považovány za významné faktory v patogenezi AD, identifikace souvisejících biomarkerů se stala předmětem aktivního výzkumu.

Ve studii zahrnující 164 účastníků ve věku 68–94 let byly zkoumány profily střevní mikrobioty ve vztahu k preklinické AD (Ferreiro et al., 2023). Zatímco mezi skupinami zdravých osob a pacientů s preklinickou AD nebyly zjištěny žádné významné rozdíly v celkovém příjmu kalorií ani ve složení živin, profily střevní mikrobioty vykazovaly výrazné rozdíly, přičemž s preklinickou AD silně korelovalo zvýšené množství druhu *Bacteroides intestinalis*. U symptomatických jedinců je pak na úrovni kmene často pozorováno zvýšení *Bacteroidetes* a snížení *Firmicutes*.

Podle autorů by tyto rozdíly mohly u preklinické AD sloužit jako biomarkery, což by zlepšilo přesnost včasného screeningu a umožnilo intervence zaměřené na střevní dysbiózu.

Parkinsonova choroba

Pacienti s PD často uvádějí gastrointestinální příznaky, ale přesné mechanismy, které

spojují střevní mikrobiotu s tímto onemocněním, byly objasněny teprve nedávno. U myši s nadměrnou expresí α -synukleinu (ASO) byl prokázán vliv střevní mikrobioty na aktivaci mikroglií, rozvoj patologie α -synukleinu a motorický deficit, přičemž ASO jedinci bez specifických patogenů vykazovaly větší patologii PD než bezmikrobní myši nebo myši léčené antibiotiky (Loh et al., 2024). Pozoruhodné je, že FMT od pacientů s PD vedla u bezmikrobních myši k obnovení příznaků onemocnění, včetně motorické dysfunkce.

V jiné studii pak FMT od myši léčených 1-methyl-4-fenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridinem (MPTP, neurotoxin vyvolávající symptomy podobné PD poškozením dopaminergních neuronů) vedla ke ztrátě neurotransmiterů a motorickým poruchám u zdravých myši, zatímco FMT od zdravých myši na MPTP-myši zmírnila střevní dysbiózu a střevní zánět, aktivaci mikroglií, poruchy neurotransmiterů a motorické poruchy (Loh et al., 2024).

U lidí bylo v řadě studií zjištěno, že pacienti s PD trpí střevní dysbiózou ve srovnání se zdravými jedinci častěji, ačkoli popsané bakteriální kmeny se liší (Qian et al., 2018).

V několika studiích bylo u pacientů s PD pozorováno zvýšené množství bakterií čeledi *Lactobacillaceae*, *Barnesiellaceae* a *Enterococcaceae* a klesající množství bakterií *Clostridium coccooides*, *Bacteroides fragilis* a *Prevotellaceae* ve srovnání se zdravými osobami (Zhang et al., 2022).

Rozsáhlá metaanalýza střevní mikrobioty u pacientů s PD zahrnující 2 269 vzorků poukázala na významné změny mikrobiálního složení v souvislosti s PD (Nie et al., 2022). Bylo zjištěno zvýšení množství prozánětlivých bakterií, genů a drah, zatímco ty protizánětlivé byly sníženy, čímž se pravděpodobně snížily hladiny SCFA a zvýšily potenciální prozánětlivé látky, jako je LSP. Obě metody identifikovaly u PD pět rodů, jejichž četnost je konzistentně snížena, a pět, jež jsou naopak u PD čtenější. Při použití 11 rodů dosáhli autoři v predikci PD přesnosti přes 80 % (Nie et al., 2022).

Recentní metaanalýza využívající 3 analytických přístupů pak identifikovala 5 z 35 bakteriálních rodů jako potenciální mikrobiální biomarkery využitelné pro diagnózu PD (Zhao et al., 2024), neboť jejich množství významně koreluje s tíží PD.

INZERCE

Amyotrofická laterální skleróza

Přestože historicky byla ALS považována za onemocnění postihující výhradně motorický nervový systém, v současné době je dobře známo, že se jedná o multisystémové onemocnění s mnoha extramotorickými rysy, od kognitivně-behaviorálních příznaků, cerebelárních a senzorických abnormalit až po gastrointestinální postižení, které bylo na zvířecích modelech zjištěno dokonce dříve než samotná degenerace motorických neuronů (Zhang et al., 2021).

Gastrointestinální symptomy jsou u pacientů s ALS běžné a i ti, kteří nemají subjektivní potíže, mohou vykazovat gastrointestinální motorické dysfunkce, jako je prodloužený čas střevního průchodu a žaludečního vyprazdňování (Toepfer et al., 2000).

V jedné ze studií hodnotících zdraví gastrointestinálního traktu a mikrobiální profily u malé skupiny pacientů s ALS byla u všech z nich zjištěna alterovaná střevní mikrobiota, vyznačující se sníženou mikrobiální diverzitou ve srovnání se zdravými jedinci, a to i přes relativně neporušenou celkovou četnost. Většina pacientů navíc vykazovala známky gastrointestinálního zánětu (Rowin et al., 2017).

Několik studií ukázalo, že poměr mezi kmeny Firmicutes/Bacteroidetes (F/B), který je považován za známku střevní homeostázy (Noor Eddin et al., 2024), je u pacientů s ALS často nižší (Rowin et al., 2017), ovšem výsledky dalších studií nebyly konzistentní (Zhai et al., 2019).

Autoři se domnívají, že střevní dysbióza u pacientů s ALS, charakterizovaná přemnožením patogenů a snížením prospěšných organismů, může vést k alteraci produkce klíčových

molekul, jako je oxid dusnatý (NO), kyselina gamma-aminomáselná (GABA), SCFA a LPS, což v konečném důsledku přispívá k patogenezi ALS.

Na základě experimentů s FMT se v posledních letech objevily přímé klinické důkazy podporující klíčovou roli střevní dysbiózy u ALS.

Prvním z nich byla kazuistika pacientky s ALS, již byla provedena FMT. Následně došlo ke zlepšení svalového tonu a stabilizaci funkčního skóre. Mikrobiální analýza ukázala změnu střevní mikrobioty směrem k mikrobiotě zdravých dárců (Lu et al., 2023).

V jiné studii se dvěma pacienty (Yan et al., 2024) vedla FMT k výraznému zlepšení respiračních funkcí, což umožnilo odpojení od mechanické ventilace, a ke zvýšení svalové síly do takové míry, že pacienti dokázali s pomocí stát a omezeně se pohybovat. Analýza odhalila zvýšení počtu prospěšných mikrobů, zvýšení metabolitů biosyntézy argininu a snížení metabolitů aminokyselin s rozvětveným řetězcem.

Slibné výsledky těchto prací je však třeba interpretovat v kontextu jejich významných omezení, tj. velmi malých velikostí vzorků, absence kontrol a nedostatečného dlouhodobého sledování.

V tomto ohledu by měla průkaznější výsledky přinést randomizovaná, dvojitě zaslepená, multicentrická studie Fecal Microbiota Transplantation Effect on Amyotrophic Lateral Sclerosis Patients (FETR-ALS), jež měla být ukončena v únoru 2025.

Závěr

Rostoucí množství důkazů naznačuje, že střevní dysbióza hraje významnou roli v pato-

genezi neurodegenerativních onemocnění. Mechanismy, jako je neuroinflamace, změněná metabolická signalizace a narušení osy střeva–mozek, propojují střevní mikrobiotu se vznikem a progresí těchto poruch. Přestože experimentální i klinické studie naznačují, že modulace střevní mikrobioty – například pomocí probiotik, prebiotik nebo FMT – může ovlivnit průběh onemocnění, dosavadní výsledky jsou smíšené a vyžadují další ověření. Mezi omezení dosavadních zjištění patří zejména skutečnost, že velká část studií používá zvířecí modely, jež nemohou plně postihnout komplexnost lidské střevní mikrobioty a její interakce s CNS. Z toho vyplývají následné komplikace, kterými jsou rozdíly ve složení střevní mikrobioty, neurofyzilogii a reakcích imunitního systému. Jiným problémem je jasné určení, zda jsou pozorované změny ve složení střevní mikrobioty kauzální, nebo naopak vznikají až následně. Konkrétně pak tvrzení o kauzalitě uváděné u modelů hlo-
davců zkoumajících účinky lidské mikrobioty vyžadují další validaci, zejména vzhledem k pozoruhodně vysoké míře pozitivních výsledků (95 %), jež tyto studie udávají (Loh et al., 2024).

Budoucí výzkum by se měl dále zaměřit na optimalizaci terapeutických intervencí a hlubší pochopení mechanistických souvislostí mezi střevní mikrobiotou a neurodegenerativními procesy, což by v případě potvrzení dat z omezeného množství klinických studií umožnilo využívat modulaci střevní mikrobioty v prevenci a léčbě neurodegenerativních onemocnění.

LITERATURA

1. Boddy SL, Giovannelli I, Sassani M, et al. The gut microbiome: a key player in the complexity of amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *BMC Medicine*. 2021;19(1). doi:https://doi.org/10.1186/s12916-020-01885-3.
2. Bruggeman A, Vandendriessche C, Hamerlinck H, 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. *EClinicalMedicine*. 2024;71:102563-102563. doi:https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2024.102563.
3. Ciarlo E, Heinonen T, Herderschee J, et al. Impact of the microbial derived short chain fatty acid propionate on host susceptibility to bacterial and fungal infections in vivo. *Scientific Reports*. 2016;6(1). doi:https://doi.org/10.1038/srep37944.
4. Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the Gut Microbiota on Brain and Behaviour. *Nature Reviews Neuroscience*. 2012;13(10):701-712. doi:https://doi.org/10.1038/nrn3346.

5. Erny D, Hrabě de Angelis AL, Jaitin D, et al. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Nature Neuroscience*. 2015;18(7):965-977. doi:https://doi.org/10.1038/nn.4030.
6. Ferreira A, Choi J, Ryou J, et al. Gut microbiome composition may be an indicator of preclinical Alzheimer's disease. *Science Translational Medicine*. 2023;15(700). doi:https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abo2984.
7. Huang Y, Wu J, Zhang H, et al. The gut microbiome modulates the transformation of microglial subtypes. *Molecular Psychiatry*. Published online March 13, 2023;1-11. doi:https://doi.org/10.1038/s41380-023-02017-y.
8. Leclercq S, Mian FM, Stanis AM, et al. Low-dose penicillin in early life induces long-term changes in murine gut microbiota, brain cytokines and behavior. *Nature Communications*. 2017;8(1):1-12. doi:https://doi.org/10.1038/ncomms15062.
9. Li T, Chen H, Xu B, et al. Deciphering the interplay between LPS/TLR4 pathways, neurotransmitter, and deltamethrin-induced depressive-like behavior: Perspectives from

- the gut-brain axis. *Pesticide Biochemistry and Physiology*. 2023;197:105697-105697. doi:https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2023.105697.
10. Liu L, Yi Y, Yan R, et al. Impact of age-related gut microbiota dysbiosis and reduced short-chain fatty acids on the autonomic nervous system and atrial fibrillation in rats. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2024;11. doi:https://doi.org/10.3389/fcvm.2024.1394929.
11. Loh JS, Mak WQ, Tan LKS, et al. Microbiota–gut–brain axis and its therapeutic applications in neurodegenerative diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2024;9(1):1-53. doi:https://doi.org/10.1038/s41392-024-01743-1.
12. Lu G, Wen Q, Cui B, et al. Washed microbiota transplantation stopped the deterioration of amyotrophic lateral sclerosis: The first case report and narrative review. *Journal of Biomedical Research*. 2022;37(1):69-76. doi:https://doi.org/10.7555/JBR.36.20220088.
13. Nie S, Wang J, Deng Y, et al. Inflammatory microbes and genes as potential biomarkers of Parkinson's disease. *npj Biofil-*

- ms and Microbiomes*. 2022;8(1). doi:<https://doi.org/10.1038/s41522-022-00367-z>.
14. Noor Eddin A, Alfuwais M, Noor Eddin R, et al. Gut-Modulating Agents and Amyotrophic Lateral Sclerosis: Current Evidence and Future Perspectives. *Nutrients*. 2024;16(5):590. doi:<https://doi.org/10.3390/nu16050590>.
 15. Park SH, Lee JH, Kim JS, et al. Fecal microbiota transplantation can improve cognition in patients with cognitive decline and *Clostridioides difficile* infection. *Aging*. 2022;14(16):6449-6466. doi:<https://doi.org/10.18632/aging.204230>.
 16. Qian Y, Yang X, Xu S, et al. Alteration of the fecal microbiota in Chinese patients with Parkinson's disease. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2018;70:194-202. doi:<https://doi.org/10.1016/j.bbi.2018.02.016>.
 17. Rojas-Valverde D, Bonilla DA, Luis Mario Gómez-Miranda, et al. Examining the Interaction between Exercise, Gut Microbiota, and Neurodegeneration: Future Research Directions. *Biomedicines*. 2023;11(8):2267-2267. doi:<https://doi.org/10.3390/biomedicines11082267>.
 18. Rowin J, Xia Y, Jung B, Sun J. Gut inflammation and dysbiosis in human motor neuron disease. *Physiological reports*. 2017;5(18):e13443. doi:<https://doi.org/10.14814/phy2.13443>.
 19. Syeda Elezeh Sabahat, Saqib M, Talib M, Shaikh TG, et al. Bile acid modulation by gut microbiota: A bridge to understanding cognitive health. *Annals of Medicine and Surgery*. 2024;86(9):5410-5415. doi:<https://doi.org/10.1097/ms9.0000000000002433>.
 20. Scheperjans F, Levo R, Bosch B, et al. Fecal Microbiota Transplantation for Treatment of Parkinson Disease. *JAMA Neurology*. 2024;81(9):925. doi:<https://doi.org/10.1001/jama-neurol.2024.2305>.
 21. Toepfer C, Folwaczny A, Klauser, RLM. Gastrointestinal dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Other Motor Neuron Disorders*. 2000;1(1):15-19. doi:<https://doi.org/10.1080/146608299300079484>.
 22. Track NS. The gastrointestinal endocrine system. *Can Med Assoc J*. 1980;122(3):287-292.
 23. Vineis P, Robinson O, Chadeau-Hyam M, et al. What is new in the exposome? *Environment International*. 2020;143:105887. doi:<https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.105887>.
 24. Yan J, Chen H, Zhang Y, et al. Fecal microbiota transplantation significantly improved respiratory failure of amyotrophic lateral sclerosis. *Gut Microbes*. 2024;16(1). doi:<https://doi.org/10.1080/19490976.2024.2353396>.
 25. Zhai CD, Zheng J, An BC, et al. Intestinal microbiota composition in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Chinese Medical Journal*. 2019;132(15):1815-1822. doi:<https://doi.org/10.1097/cm9.0000000000000351>.
 26. Zhang H, Chen Y, Wang Z, et al. Implications of Gut Microbiota in Neurodegenerative Diseases. *Frontiers in Immunology*. 2022;13. doi:<https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.785644>.
 27. Zhang L, Zhuang Z, Zhang G, et al. Assessment of bidirectional relationships between 98 genera of the human gut microbiota and amyotrophic lateral sclerosis: a 2-sample Mendelian randomization study. *BMC Neurology*. 2022;22(1). doi:<https://doi.org/10.1186/s12883-021-02522-z>.
 28. Zhang R, Miller RG, Gascon R, et al. Circulating endotoxin and systemic immune activation in sporadic amyotrophic lateral sclerosis (sALS). *Journal of Neuroimmunology*. 2009;206(1):121-124. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2008.09.017>.
 29. Zhang Y, Ogbu D, Garrett S, et al. Aberrant enteric neuromuscular system and dysbiosis in amyotrophic lateral sclerosis. *Gut Microbes*. 2021;13(1). doi:<https://doi.org/10.1080/19490976.2021.1996848>.
 30. Zhao J, Bi W, Xiao S, et al. Neuroinflammation induced by lipopolysaccharide causes cognitive impairment in mice. *Scientific Reports*. 2019;9(1). doi:<https://doi.org/10.1038/s41598-019-42286-8>.
 31. Zhao Y, Cong L, Jaber V, Lukiw WJ. Microbiome-Derived Lipopolysaccharide Enriched in the Perinuclear Region of Alzheimer's Disease Brain. *Frontiers in Immunology*. 2017;8. doi:<https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01064>.
 32. Zhao Z, Chen J, Zhao D, et al. Microbial biomarker discovery in Parkinson's disease through a network-based approach. *npj Parkinson's Disease*. 2024;10(1). doi:<https://doi.org/10.1038/s41531-024-00802-2>.
 33. Zheng D, Liwinski T, Elinav E. Interaction between microbiota and immunity in health and disease. *Cell Research*. 2020;30(6):492-506. doi:<https://doi.org/10.1038/s41422-020-0332-7>.