

UNIVERZA NA PRIMORSKEM
FAKULTETA ZA MATEMATIKO, NARAVOSLOVJE IN
INFORMACIJSKE TEHNOLOGIJE

ZAKLJUČNA NALOGA
VAROVALNI DEJAVNIKI, PREHRANA IN
ŽIVLJENJSKI SLOG S PRIMEROM REMISIJE PRI
MULTIPLI SKLEROZI

UNIVERZA NA PRIMORSKEM
FAKULTETA ZA MATEMATIKO, NARAVOSLOVJE IN
INFORMACIJSKE TEHNOLOGIJE

Zaključna naloga

**Varovalni dejavniki, prehrana in življenjski slog s primerom
remisije pri multipli sklerozi**

(Protective factors, diet and lifestyle with a case of multiple sclerosis
remission)

Ime in priimek: Jure Strajnšak
Študijski program: Biopsihologija
Mentor: prof. dr. Gorazd Drevenšek

Koper, julij 2020

Ključna dokumentacijska informacija

Ime in PRIIMEK: Jure STRAJNŠAK

Naslov zaključne naloge: Varovalni dejavniki, prehrana in življenjski slog s primerom remisije pri multipli sklerozi

Kraj: Koper

Leto: 2020

Število listov: 50

Število slik: 10

Število tabel: 2

Število referenc: 80

Mentor: prof. dr. Gorazd Drevenšek

Ključne besede: multipla skleroza, varovalni dejavniki, mikrobiom, gluten, vitamin D, toksičnost težkih kovin, živo srebro, kelatorji

Izvleček: Multipla skleroza je ena najpogostejših nevrodegenerativnih bolezní. Patologija vključuje aktivacijo lastnega imunskega sistema proti mielinu, vdor imunskih celic skozi krvno možgansko pregrado in kopičenje protiteles v centralnem živčnem sistemu. To vodi do demielinizacije in nastanka lezij, kar se kaže v obliki številnih simptomov nevrološke narave. Značilno je večanje pojavnosti z oddaljenostjo od ekvatorja. Znani so mnogi varovalni dejavniki kot so vitamin D, izpostavljenost UV svetlobi in dejavniki tveganja kot so kajenje, okužba z virusom Epstein-Barr, mladostniška debelost in delo v nočnih izmenah. Mikrobiom in prehrana imata lahko imunomodulatorni vpliv in tako igrata vlogo v razvoju in pravilnem delovanju imunskega sistema. Pojavnost MS je odvisna tudi od izpostavljenosti težkim kovinam kot sta svinec in živo srebro, ki imata lahko nevrodegenerativne učinke. Zdravilo, ki bi bolezen ozdravilo, ne obstaja. V klinični praksi se za MS uporablja več zdravil, katerih namen je upočasniti napredovanje bolezní oziroma zmanjšati pojavnost relapsov. Prehranska dopolnila, kot so vitamin D, B, cink in magnezij, prav tako kot spremembe življenjskega in prehranskega sloga, kot so fizična aktivnost in brezglutenska dieta, imajo morda pozitivni učinek na počutje in stopnjo nezmožnosti pri bolnikih z MS.

Key document information

Name and SURNAME: Jure STRAJNŠAK

Title of the final project paper: Protective factors, diet and lifestyle with a case of multiple sclerosis remission

Place: Koper

Year: 2020

Number of pages: 50

Number of figures: 10

Number of tables: 2

Number of references: 80

Mentor: Prof. Gorazd Drevenšek, PhD

Keywords: multiple sclerosis, protective factors, microbiome, gluten, vitamin D, heavy metal toxicity, mercury, chelators

Abstract: Multiple sclerosis is one of the most common neurodegenerative diseases. Pathology includes activation of immune system, intrusion of immune cells through the blood-brain barrier and accumulation of immune cells in central nervous system. That leads to demyelination and occurrence of lesions, which is manifested in the form of several symptoms of neurological nature. A higher prevalence is typical with increasing distance from the Equator. Multiple protective factors are well established such as vitamin D levels, exposure to UV light, as well as risk factors such as smoking, infection with Epstein-Barr virus, adolescent obesity and work in nightshifts. Microbiome and diet can have an immunomodulatory effect and therefore play a role in the development and proper function of the immune system. The occurrence of MS could also be related to exposure to heavy metals such as lead and mercury, which have many established neurodegenerative effects. In clinical practice a cure for MS does not exist, rather, there are multiple drugs used for treatment to slow the progression or limit the occurrence of relapses. Dietary additives such as vitamin D, B, zinc and magnesium as well as changes in lifestyle and diet such as physical activity and gluten-free diet could potentially have a beneficial effect on wellbeing, fatigue and level of capability in patients with MS.

ZAHVALA

Zahvaljujem se mentorju, za podporo pri ideji in izvedbi zaključne naloge.

Zahvaljujem se tudi družini in prijateljem za podporo in mnenja, ki so mi omogočala pisanje in razmišljanje z različnih zornih kotov.

Posebna zahvala gre osebi, ki se ji zaradi anonimnosti žal ne moram zahvaliti poimensko. Lepa hvala za deljenje vseh izkušenj, tako pozitivnih kot negativnih. Hvala za čas, ki je bil potreben za izvedbo vseh intervjujev in hvala za predanost ter navdušenost nad idejo deljenja svojega pristopa, ki je bil podlaga za nastanek te zaključne naloge.

KAZALO VSEBINE

1	UVOD.....	1
2	MULTIPLA SKLEROZA	2
2.1	Epidemiologija.....	3
2.2	Simptomatika, diagnostika in oblike bolezni.....	4
2.3	Patofiziologija.....	6
2.4	Varovalni dejavniki in dejavniki tveganja	6
2.5	Farmakološko zdravljenje oziroma lajšanje simptomov	8
3	SPREMEMBA SESTAVE MIKROBIOMA PRI MS	10
3.1	Splošna spremenjenost mikrobioma pri MS.....	11
3.2	Prehrana in prehranski dodatki pri MS	13
3.2.1	Gluten in mlečni izdelki	14
3.2.2	Vitamin D	16
3.2.3	Vitamin B	18
3.2.4	Magnezij in cink	18
4	NEVROTOKSIČNOST TEŽKIH KOVIN IN RAZSTRUPLJANJE.....	19
4.1	Svinec in MS.....	20
4.2	Živo srebro in MS	20
4.3	Razstrupitev s kelatorji	22
5	FIZIČNA AKTIVNOST IN REHABILITACIJA.....	24
6	OPIS PRIMERA.....	25
6.1	Splošno o bolnici in kronološki opis dogodkov.....	25
6.2	Spremembe življenjskega sloga.....	29
7	ZAKLJUČEK	30
8	LITERATURA IN VIRI.....	32

KAZALO PREGLEDNIC

Tabela 1 Dejavniki tveganja, interakcija s HLA kompleksom in količina dokazov	7
Tabela 2 Vplivi zdravil za MS na nosečnost oziroma plod	10

KAZALO SLIK IN GRAFIKONOV

Slika 1 Nastanek in propad mielinske ovojnice	2
Slika 2 Spremenjenost kompozicije mikrobioma pri multipli sklerozi	12
Slika 3 Splošna spremenjenost mikrobioma pri nekaterih avtoimunih boleznih	13
Slika 4 Od sinteze vitamina D do uravnave imunskega sistema	16
Slika 5 Razlika v učinkovitosti vezave EDTA s svincem z dodatkom BAL ali brez.....	23
Slika 6 Prvi izvid MRI pridobljeni julija 2016 v UKC Ljubljana	25
Slika 7 Izvid pozitivnih oligoklonalnih pasov v CSF in negativnih v serumu opravljen v splošni bolnišnici Jesenice avgusta 2016	26
Slika 8 Prvo testiranje za prisotnost težkih kovin opravljeno oktobra 2016 v holistični ordinaciji Golenhofen	27
Slika 9 Testiranje težkih kovin leto in pol kasneje po jemanju kelatov ponovno v holistični ordinaciji Golenhofen	28
Slika 10 MRI opravljen julija 2017 v splošni bolnišnici Jesenice po očitnem izboljšanju stanja.....	29

SEZNAM KRATIC

BAL – dimerkaprol

BBB – krvno možganska pregrada

CD – celiakija

CMV – citomegalovirus

CNS – centralni živčni sistem

CSF – cerebrospinalna tekočina

DMSA – dimerkaptosukcinilna kislina

EAE – eksperimentalni avtoimuni encefalomyelitis

EBV – virus Epstein-Barr

EDTA – etilendiamin tetraacetna kislina

EMG – elektromiografija

HLA – človeški levkocitni antigen

MRI – magnetna resonanca

MS – multipla skleroza

SOD – superoksidna dismutaza

1 UVOD

Multipla skleroza je ena izmed pogostejših nevrodegenerativnih bolezni. Čeprav je njena pojavnost relativno visoka in se lahko meri s Parkinsonovo boleznijo, je splošna ozaveščenost o multipli sklerozi slaba. Raziskanih je več varovalnih dejavnikov kot so vitamin D oziroma izpostavljenost soncu in dejavnikov tveganja kot so kajenje, okužba z virusom EBV, pomanjkanje vitamina D, delo v nočnih izmenah in izpostavljenost organskim topilom (Olsson idr., 2017). Konvencionalno zdravljenje je usmerjeno v blaženje simptomov, upočasnitev napredovanja bolezni in preprečitev potencialnih relapsov (Goldenberg, 2012). Modulacija številnih procesov v telesu preko različnih vitaminov (D, B), mineralov (magnezij in cink) in prehrane ima pomembno vlogo pri nevrodegenerativnih boleznih kot je MS. Raziskave kažejo, da je lahko potencialen vzrok za nevrodegenerativne bolezni, kot je MS, med drugim tudi izpostavljenost težkim kovinam kot sta svinec in živo srebro (Napier idr., 2016). Čeprav bolniki z MS v veliki večini fizično zmogljivost okrnjeno (Petajan in White, 2012), ima lahko rehabilitacija v obliki fizične aktivnosti blagodejni vpliv tako za fizične zmogljivosti kot tudi za mentalno zdravje in kvaliteto življenja (Rasova idr., 2010).

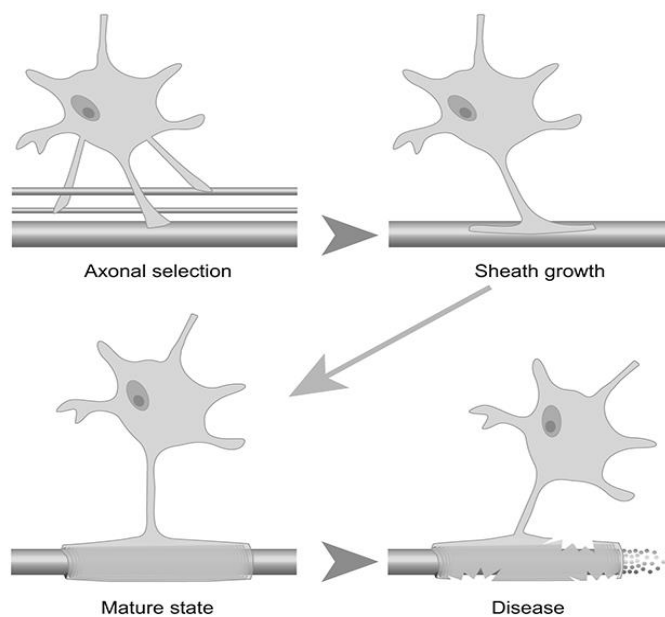
V zaključni nalogi bomo poskušali predstaviti temeljne procese bolezni in bralca seznaniti z raziskanimi pristopi o diagnostiki ter zdravljenju simptomatike bolezni. Poskušali bomo ugotoviti, katere spremembe v življenjskem slogu lahko bolnik vpelje za potencialno izboljšanje kakovosti življenja. Glede na to, da učinkovitega zdravila za ozdravitev multiple skleroze ni, je ključnega pomena poznavanje pristopov, ki lahko simptome oziroma nezmožnost bolnika ublažijo.

Kot vodilo za izbor tem, ki jih bomo obravnavali, smo obravnavali primer osebe z diagnosticirano multiplo sklerozo in raziskovali, če so njeni pristopi znanstveno podprti s strokovno literaturo. Predvsem v poglavjih 3, 4 in 5 se navezujemo na pristope, ki jih je izbrala bolnica. Glede na to, da je bilo pri bolnici opazno precejšnje izboljšanje stanja tekom zadnjih let, predvidevamo, da bodo njeni pristopi podprti s strokovno literaturo. Primer bolnice je opisan v zadnjem poglavju zaključne naloge.

2 MULTIPLA SKLEROZA

Multipla skleroza (v nadaljevanju MS) je nevrodegenerativna bolezen, pri kateri pride do okvare oz. izgube mielina predvsem v predelih živčevja, odgovornih za motoriko in senzorio (Kolb in Whishaw, 2015). Mielin bazični protein (MBP) je druga najbolj razširjena beljakovina v centralnem živčnem sistemu človeka (v nadaljevanju CNS), po proteolipidnem proteinu. MBP je strukturni protein, ki je ključen za sintezo mielina v CNS (Boggs, 2006). Mielinska ovojnica omogoča hitro in učinkovito prevodnost signala po živčevju. Okoli aksonov nevronske celice jo ustvarijo oligodendrociti (Stadelmann idr., 2019). MS je ena najpogostejših bolezni živčevja in invalidnosti pri mladih odraslih (WHO, 2008). Na spodnji sliki je prikazan nastanek mielinske ovojnice okoli aksona dendrita in propad le tega med nekaterimi nevrodegenerativnimi boleznimi, kot je MS.

Slika 1 Nastanek in propad mielinske ovojnice (Stadelmann idr., 2019)



2.1 Epidemiologija

Za MS je značilna nehomogena pojavnost po svetu. Primerjava raziskav in njihova komplementarnost je problematična zaradi različnih metodoloških pristopov, kot so kriteriji za diagnosticiranje MS, izvedba raziskav v različnih časovnih intervalih z razlikami v vzorcih, kot so starost posameznikov zajetih v raziskavo, etnična pripadnost, itd. (WHO, 2008). Kljub temu so nekatere ugotovitve razmeroma konsistentne.

Globalno se MS pojavlja s frekvenco 30 obolelih na 100 000 prebivalcev. Največja pojavnost je v Evropi (80), sledi ji vzhodni Mediteran (14.9), Amerika (8.3), jugo-vzhodna Azija (2.8) in na koncu Afrika (0.3) (WHO, 2008). Razlogov za to je po raziskavah lahko več, nekaj se jih bomo dotaknili v tem poglavju, nekaj pa v nadaljevanju.

Simpson idr. (2011) potrjujejo, da je pojavnost MS v Evropi statistično značilno odvisna od zemljepisne širine. Izjema sta Italija in severna Skandinavija, po vsej verjetnosti zaradi genetskih in vedenjsko-kulturnih razlik. Eden izmed razlogov za večjo pojavnost proti poloma je večja izpostavljenost ultravijoličnemu sevanju in večje količine vitamina D v povezavi z zemljepisno širino

V krajih kjer MS prevladuje, je to najpogostejša bolezen strukturnega živčnega sistema poleg Parkinsonove bolezni (Kolb in Whishaw, 2015). MS ima večjo pojavnost pri ženskah kot pri moških in sicer v razmerju od 1,1-3:1 v večini Evropskih študij (Daltrozzo idr., 2018).

V zadnjih desetletjih se pojavnost še večja in sicer hitreje pri ženskah kot pri moških (Daltrozzo idr., 2018). Ponekod pojavnost pri moških ostaja celo enaka, medtem, ko se pri ženskah poveča celo za dvakrat (Magayari, 2015). To je posledično privedlo do obsežnih raziskav razlik v imunskem in živčnem sistemu med ženskami in moškimi, ki bi jih lahko povzročili učinki gonadnih hormonov, genetske razlike in razlike v življenjskem slogu (Harbo idr., 2013).

2.2 Simptomatika, diagnostika in oblike bolezni

Najpogostejši simptomi MS po Fox idr. (2019) so:

- Optični nevritis (vnetje optičnega živca, težave z vidom),
- izguba senzorike na obrazu (ali drugje po telesu),
- cerebralna ataksija (nerodnost, težave pri hoji in ravnotežju, težave pri govoru, težave pri opravljanju finih motoričnih gibov, slaba koordinacija na splošno),
- asimetrična (ali splošna) šibkost udov,
- lhermittov znak (občutek električnega šoka po hrbtenici navzdol, navadno pri sklanjanju glave),
- inkontinenca, zaprtost,
- občutljivost na vročino ali mraz,
- slabšanje ali pojav novih simptomov ob telesni aktivnosti ali tuširanju z vročo vodo.

Čeprav je potek bolezni zelo spremenljiv, večina bolnikov s časom razvije nepovratno (delno) invalidnost. MS ima več podtipov in sicer različni viri delijo MS na različne podtipe (Brownlee idr., 2017).

Goldenberg (2012) razdeli MS na naslednje 4 tipe:

- recidivno-remitenten tip. To je najbolj pogost tip MS, ki prizadene okoli 85% vseh bolnikov. Zanj so značilni relapsi oziroma obdobja poslabšanja, katerim sledijo obdobja izboljšanja, kjer se simptomi omilijo ali pa celo popolnoma izginejo,
- sekundano progresiven tip. Ta tip se lahko razvije iz recidivno-remitentnega tipa, kar pomeni, da preide iz značilnih obdobji izboljšanj in poslabšanj v bolj enakomeren potek bolezni, kjer se stanje slabša preko daljšega obdobja,
- primarno progresiven tip. Ta tip prizadene približno 10% bolnikov. Bolniku se stanje slabša približno enakomerno hitro preko daljšega obdobja brez značilnih relapsov. Ta tip MS je najbolj problematičen za zdravljenje,
- progresivno-recidiven tip. To je najredkejši tip MS. Zanj so poleg enakomernega slabšanja značilna tudi nenadna poslabšanja ki še pospešijo potek bolezni.

Magnetna resonanca (v nadaljevanju MRI), je bila vključena v diagnostiko za bolnike s simptomi multiple skleroze od leta 2001 dalje. Diagnoza se osredotoča na odkritje lezij v belini centralnega živčnega sistema, obenem pa na izključitvi drugih dejavnikov, ki bi lahko potencialno posnemali simptome multiple skleroze (Filippi idr., 2016). Diagnostični kriteriji povezujejo ugotovitve laboratorijskih raziskav, MRI slikanja in kliničnih pregledov. Diagnostika se najpogosteje začne z identificiranjem klinično izoliranega sindroma. To je prva epizoda, kjer bolnik poroča o simptomih, ki bi lahko kazali na dogodek demielinizacije v CNS. Razvije se akutno ali subakutno in traja vsaj 24ur brez prisotnosti druge okužbe ali vročine, podobno kot pri tipični epizodi RR tipa multiple skleroze (poslabšanje brez popolnega okrevanja) (Thompson, idr., 2018). Klinično izoliran sindrom lahko odraža patologijo na enem področju (monofokalno) ali na več področjih (multifokalno) (Thompson, idr., 2018).

Eno od diagnostičnih sredstev je tudi določanje oligoklonalnih pasov. Pri tem spremljajo prisotnost imunoglobulinov v cerebrospinalni tekočini (v nadaljevanju CSF) in serumu. Ker oligoklonalni pasovi niso prisotni izključno pri MS, so rezultati testiranja uporabljeni komplementarno drugim metodam, predvsem MRI (Dobson idr., 2013). V 95% primerov imajo oboleli za MS ugotovljeno prisotnost dveh ali več oligoklonalnih pasov v CSF, ki pa niso opazni v serumu. Če oligoklonalnih pasov, značilnih za MS, v CSF ni prisotnih kljub prisotnosti lezij v CNS, je treba diagnozo ponovno oceniti (Link in Huang, 2006).

Sum za MS se potrdi, če je izpolnjen eden ali več od naslednjih pogojev:

- če je imel bolnik le eno epizodo, in je pri bolniku z MRI odkrita le ena lezija v CNS, je diagnoza potrjena šele po drugi epizodi ali po ugotovljeni prisotnosti lezij tudi na drugih področjih CNS. Druga epizoda se mora zgoditi ločeno od prve, torej v drugem časovnem obdobju, ali pa mora biti sum potrjen na podlagi prisotnosti oligoklonalnih pasov,
- če je imel bolnik le eno epizodo in sta pri bolniku odkriti dve ali več lezij, je diagnoza potrjena po drugi epizodi ali pa s profiliranjem oligoklonalnih pasov,
- če je imel bolnik že 2 epizodi in so pri bolniku odkrili kakršnekoli lezije v CNS,
- če je imel bolnik dve ali več epizod z dvema ali več prisotnima lezijama, ni potrebnih izpolnjenih nobenih drugih kriterijev.

Glavni vir zgoraj naštetih pogojev za diagnosticiranje MS je kriterij po McDonald-u, ki se načeloma uporablja po vsem svetu. Sestavil ga je mednarodni zbor za diagnosticiranje MS in je bil nazadnje posodobljen leta 2017 (Thompson idr., 2018).

2.3 Patofiziologija

Glavna značilnost MS so lezije v CNS, ki jih povzroča infiltracija imunskih celic skozi krvno-možgansko pregrado (v nadaljevanju BBB – blood-brain barrier). To pripelje do vnetja, demielinizacije, glioze (sprememba glia celic, večinoma atrofija), degeneracije aksonov nevronskih celic in do motenj nevronske signalizacije. Bolezen je torej povzročena zaradi nepravilne prekomerne aktivacije lastnega imunskega sistema, zaradi česar je klasificirana kot avtoimuna bolezen (Dendrou idr., 2015). Razlogov za aktivacijo imunskega sistema je lahko več. Najpogostejše potencialne varovalne dejavnike in dejavnike tveganja bomo opisali kasneje.

Vnetje je stalno prisotno preko vseh stadijev bolezni, vendar pa je bolj opazno v akutnih fazah kot v kroničnih. Sveže lezije kažejo na vdor imunskih celic skozi BBB v CNS, to pa posledično pripelje do nastanka lezij v sivini in belini možganov in do generalne atrofije. Najbolj zastopane imunske celice, zaradi katerih pride do nastanka lezij, so makrofagi, nato pa CD8+ T celice, manjše število CD4+ celic in pa tudi B celice (Dendrou idr., 2015). V zdravih organizmih so CD8+ celice zadolžene za obrambo organizma proti patogenom in za uničenje (apoptozo) malignih celic, bodisi rakavih celic, celic tumorjev, virusov ali bakterij. CD4+ celice so nujne za vzdrževanje normalnega delovanja B celic in makrofagov. T celice se aktivirajo in začnejo diferenciacijo kot odziv na kompleksne dražljaje, ki vključujejo citokine, membranske receptorje in transkripcijske dejavnike. Signalizacija preko T celičnih receptorjev povzroči njihovo proliferacijo. Nepravilna aktivacija ali neustrezna regulacija CD4+ in CD8+ T celic lahko prispeva k začetku in napredovanju več avtoimunih bolezni (Kasela idr., 2017).

2.4 Varovalni dejavniki in dejavniki tveganja

MS je kompleksna bolezen, pri kateri lahko na njen nastanek oziroma izbruh vplivajo tako genetski kot okoljski dejavniki in življenjski slog. Analize kažejo, da je večji del tveganja za razvoj MS mogoče razložiti z že poznanimi dejavniki tveganja. Življenjski in okoljski dejavniki tveganja tako vključujejo kajenje, infekcijo z virusom Epstein-Barr (EBV), nizke vrednosti vitamina D oziroma pomanjkanje izpostavljenosti soncu in mladostniško debelost. Nekateri drugi dejavniki z malo manj znanstvene podpore vključujejo delo v nočnih izmenah in izpostavljenost organskim topilom. Potencialno varovalni dejavniki so tako zadostna izpostavljenost UV svetlobi (in posledično primerna količina vitamina D v telesu), uživanje kave in infekcija s citomegalovirusom (CMV). Presenetljivo, žvečenje tobaka v zmernih količinah ni dejavnik tveganja. Prav tako ni dejavnik tveganja uživanje alkohola, morda celo nasprotno ob primernem odmerjanju (Olsson idr., 2017).

Zelo raziskan genetski vpliv na pojavnost MS imajo variacije sistema humanega levkocitnega antigena (ang. human leukocyte antigen - HLA). Pri MS lahko variacije HLA kompleksa razdelimo v dva razreda. Razred 1, ki kodira antigene za CD8+ limfocite in razred 2, ki kodira antigene za CD4+ limfocite. Kajenje, mladostniška debelost in okužba z EBV so dejavniki tveganja prav zaradi interakcije s HLA geni, vendar pa točni mehanizmi delovanja še niso dobro raziskani (Olsson idr., 2017).

Tabela 1 Dejavniki tveganja, interakcija s HLA kompleksom in količina dokazov (Olsson, idr., 2017)

<i>Faktor</i>	<i>Moč vpliva</i>	<i>Interakcija s HLA</i>	<i>Vpliv med adolescenco</i>	<i>Vpleten imunski sistem</i>	<i>Količina dokazov</i>
<i>Kajenje</i>	-1.6	<i>Da</i>	<i>Ne</i>	<i>Da</i>	+++
<i>EBV infekcija</i>	-3.6	<i>Da</i>	<i>Da</i>	<i>Da</i>	+++
<i>(pozitivnost v serumu</i>					
<i>Raven vitamina D</i>	-1.4	<i>Ne</i>	<i>Verjetno</i>	<i>Da</i>	+++
<i>Mladostniška debelost</i>	-2	<i>Da</i>	<i>Da</i>	<i>Da</i>	+++
<i>CMV infekcija</i>	-0.7	<i>Ne</i>	<i>Neznano</i>	<i>Da</i>	++
<i>Nočno delo</i>	-1.7	<i>Ne</i>	<i>Da</i>	<i>Da</i>	++
<i>Nizka izpostavljenost soncu</i>	-2	<i>Ne</i>	<i>Verjetno</i>	<i>Da</i>	++
<i>Infekcijska mononukleoza</i>	-2	<i>Da</i>	<i>Da</i>	<i>Da</i>	++
<i>Pasivno kajenje</i>	-1.3	<i>Da</i>	<i>Ne</i>	<i>Da</i>	+
<i>Izpostavljenost organskim topilom</i>	-1.5	<i>Neznano</i>	<i>Neznano</i>	<i>Neznano</i>	+
<i>Uporaba oralnega tobaka</i>	-0.5	<i>Ne</i>	<i>Neznano</i>	<i>Da</i>	+
<i>Alkohol</i>	-0.6	<i>Ne</i>	<i>Neznano</i>	<i>Da</i>	+
<i>Kava</i>	-0.7	<i>Ne</i>	<i>Neznano</i>	<i>Da</i>	+

Opombe. Iz tabele je za vsak dejavnik posebej razvidena moč vpliva dejavnika, ali ima ta dejavnik interakcijo s HLA kompleksom, ali ima ta dejavnik velik vpliv med adolescenco, ali ti dejavniki povzročajo mediacijo imunskega sistema in kolikšna je količina dokazov in kvaliteta le-teh.

Nedavne ugotovitve kažejo, da se veliko B celic, ki so bile okužene z Epstein-Barr virusom, kopiči v mešičkih med možganskimi ovojnicami in so verjetno tarča citotoksičnega imunskega odziva. Te ugotovitve, ki še čakajo potrditev, bi lahko bile eden izmed razlogov za nenehno aktivacijo B in T celic v MS v povezavi z okužbo z EBV (Franciotta idr., 2008).

2.5 Farmakološko zdravljenje oziroma lajšanje simptomov

Kot že omenjeno, za MS ni zdravila, ki bi bolezen ozdravilo, obstajajo pa številne terapije, katerih cilj je pri bolnikih skrajšati trajanje akutnih poslabšanj (relapsov), zmanjšati njihovo pogostost in zagotavljati simptomatske izboljšave. Simptomatsko zdravljenje je tako namenjeno ohranjanju delovanja bolnikov in izboljšanju kakovosti njihovega življenja (Goldenberg, 2012).

Pogosta praksa ob relapsih je kratka terapija s kortikosteroidi, ki traja nekaj dni pa do par tednov in povzroči le malo neželenih učinkov. Cilj je torej omiliti simptome oziroma skrajšanje trajanja relapsa (Goldenberg, 2012).

Zdravljenje MS se je v zadnjih 20 letih precej spremenilo. Večino imunoterapevtskih zdravil je usmerjenih v zdravljenje recidivno remitentnega tipa bolezni, zdravljenje progresivnih tipov pa še vedno ostaja medicinski izziv. Ena največjih težav pri zdravljenju MS je slab odziv bolnika na zdravilo preko daljšega obdobja, saj zdravljenje po prvem letu prekine približno 50% bolnikov (Dargahi idr., 2017).

Nekaj skupin zdravil predstavljajo:

- Interferon beta (Avonex, Rebif, Bestaseron, Extavia). Ta skupina zdravil, ki spada med modulatorje imunskega odziva se uporablja že od leta 1993 dalje, njihova funkcija pa je zmanjšanje pogostosti relapsov in upočasnitev napredovanja bolezni. Interferoni beta imajo protivnetne učinke – gre za imunomodulatorne učinke, ki delujejo prek interakcije s specifičnimi receptorji. Poleg tega lahko interferoni beta zmanjšajo migracijo celic, ki povzročajo vnetje skozi krvno-možgansko pregrado in celo povečajo raven živčnega rastnega dejavnika, s čimer spodbuja popravilo nevronov (Auricchio idr., 2017). Stranski učinki najpogosteje vključujejo simptome gripe, okrnjeno delovanje ščitnice, levkopenijo (zmanjšano število levkocitov), okrnjeno delovanje jeter in depresijo (Goldenberg, 2012).

- Glatiramer acetat (Copaxone). Prav tako kot interferon beta spada med modulatorje imunskega odziva in deluje z zmanjšanjem imunskega odziva preko kopolimera štirih aminokislin. Modulira predvsem produkcijo citokinov T celic in funkcionalne lastnosti regulatornih B celic. Najpogosteje ga uporabljajo pri recidivno remitentnem tipu MS (Auricchio idr., 2017). Nekateri stranski učinki vključujejo nespečnost, palpitacije, respiratorne težave in drugo. V nasprotju z interferonom beta ne povzroča težav v delovanju ščitnice, levkopenije in depresije.
- Natalizumab. Uporabljen za zdravljenje recidivno remitentnega tipa, če se bolnik ne odziva na prvotno terapijo. Deluje z vezavo na enega od receptorjev na levkocitih, kar posledično zavre prehod levkocitov skozi krvno-možgansko pregrado. Njegova uporaba zmanjša pojavnost relapsov. Pogost stranski učinek terapije je glavobol, z daljšo terapijo pa lahko pride (sicer zelo redko) tudi do resnih stranskih učinkov, na primer do progresivne multifokalne levkoencefalopatije (PML) – redko virusno obolenje, ki ga povzroča John Cunningham virus (JCV) (Auricchio idr., 2017). Natalizumab ima kot aktivno učinkovino monoklonsko protiteleso. Zaradi svoje ciljne specifičnosti in učinkovitosti pri vezavi na točno določene antigene lahko monoklonska protitelesa posredujejo svoje učinke na natančno določeni stopnji imunskega odziva, hkrati pa je možnost za neželene učinke v interakciji z drugimi farmacevtiki zelo majhna (Voge in Alvarez, 2019).
- Mitoxantron. Novejše zdravilo, uporabljeno redko in le pri zelo hudih oblikah recidivno remitentnega ali pa sekundarno progresivnega tipa MS. Deluje na podlagi zaviranja delovanja T in B celic kot tudi delovanja makrofagov. Stranski učinki obsegajo slabost, infekcije urinarnega trakta, alopecije (izguba las), levkopenije (znižanje števila levkocitov) pa do redkejših in veliko resnejših kot so levkemija, inducirana preko terapije (TRAL) (Auricchio idr., 2017).

Pazljivi moramo biti predvsem pri zdravljenju nosečnic, saj imajo nekatera zdravila lahko negativen vpliv na potek nosečnosti oziroma razvoj ploda, oziroma vsi stranski učinki še niso poznani. Ženskam v procesu zdravljenja priporočamo uporabo kontracepcije (Harbo idr., 2013).

Tabela 2 Vplivi zdravil za MS na nosečnost oziroma plod (Harbo idr., 2013)

	Interferon β	Glatimer acetat	Natalizumab
Manjša dolžina novorojenčka	Da	Neznano	Ne
Manjša teža novorojenčka	Da	Ne	Ne
Porodna teža < 2,5kg	Ne	Neznano	Neznano
Prehitro rojstvo < 37 tednov	Da	Ne	Neznano
Krajša gestacijska doba	Ne	Neznano	Ne
Spontan splav	Ne	Ne	Neznano
Carski rez	Ne	Neznano	Neznano
Prirojena anomalija	Ne	Ne	Neznano

3 SPREMEMBA SESTAVE MIKROBIOMA PRI MS

Mikrobiota človeškega telesa opravlja temeljne metabolne naloge, ki prispevajo k normalnemu razvoju, zdravju in homeostazi. Mikrobi so tako povezani s številnimi sistemi organov, vključno s črevesjem. V črevesju so od rojstva naprej in spodbujajo pravilno zgradbo in delovanje črevesnega epitela, presnovo ter razvoj imunskega sistema. Neprimerna sestava mikrobiote lahko vodi do avtoimunih bolezni vključno s stanji, kot je multipla skleroza (Glenn in Mowry, 2016).

Vloga črevesnega mikrobioma, genskega zapisa mikrobiote, je v patogenezi avtoimunih bolezni, kot so revmatoidni artritis, sladkorna bolezen tipa 1 in MS, vse bolj razumljena. Številne študije poročajo, da je sestava črevesnega mikrobioma bolnikov z imunskimi boleznimi drugačna od sestave mikrobioma zdravega človeka. Analize kažejo, da je to posledica različnih dejavnikov, ki vključujejo, vendar niso omejeni zgolj na prehrano, spol, starost in geografsko lego (Merietta idr., 2019).

Patogeneza avtoimunskih motenj, vključno z multiplo sklerozo, je povezana s spremembo skupnosti mikrobov in medsebojnim vplivom mikrobiote in imunskega sistema. Prehranske komponente, kot so vlaknine, ki delujejo na mikrobiotsko sestavo, bi načeloma lahko povzročile imunsko modulacijo. Tako bi se lahko uporabile za doseganje koristnih rezultatov za bolnike (Saresella idr., 2017).

Razlike v prehrani, kot tudi pomanjkanje vitamina D, kajenje in uživanje alkohola, so eni izmed glavnih dejavnikov tveganja za razvoj MS, vsi pa so sposobni vplivati na sestavo mikrobiote črevesja (Mielcarz in Kasper, 2015). Cilj izvajanja kliničnih raziskav na tem področju je tako predvsem ugotoviti, ali obstaja možnost zdravljenja z manjšimi tveganji

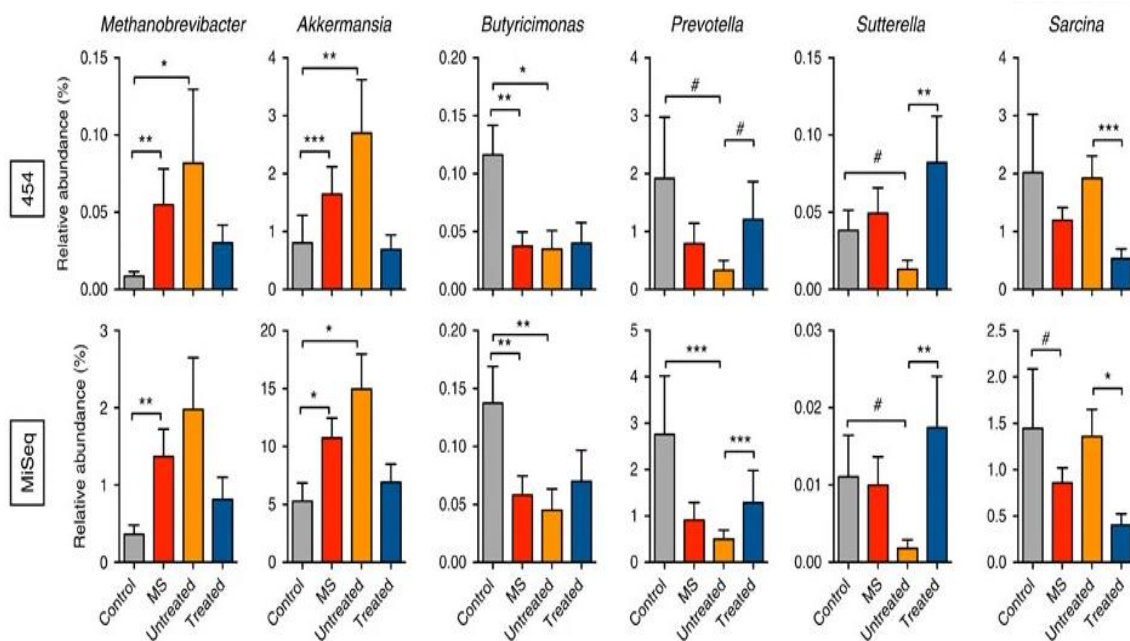
(stranskimi učinki) preko modulacije črevesne mikrobiote pri bolnikih z MS (Mielcarz in Kasper, 2015).

3.1 Splošna spremenjenost mikrobioma pri MS

Raziskava po Jangi idr. (2016) kaže, da spremembe mikrobioma v MS vključujejo povečano število mikrobov rodov *Methanobrevibacter* in *Akkermansia* ter zmanjšano število mikrobov rodu *Butyricimona*. To korelira z različnim izražanjem genov, ki sodelujejo pri zorjenju dendritičnih celic, interferonski signalizaciji idr. Bolniki, ki se poslužujejo zdravljenja z zdravili z imunomodulatornim vplivom (*disease-modifying treatments*), kažejo na povečanje količine mikrobov rodov *Prevotella* in *Sutarella*, in zmanjšano količino rodu *Sarcina*. Prisotnost *Methanobrevibacter* in *Akkermansia* ima pozitivno, *Butyricimona* pa negativno korelacijo z izražanjem genov CASP1, TRAF5 in STAT5B, ki imajo pomembno vlogo pri interferonski signalizaciji in IL-2 signalizaciji, ki modulirata imunski odgovor. *Methanobrevibacter* in *Akkermansia* imata prav tako negativno korelacijo z TNFA1P3 genom, ki kodira protivnetni citokin (faktor tumorske nekroze - TNF) pri avtoimunski demielinizaciji, katerega izločajo makrofagi.

Tremlett in Waubant (2018) ugotavljata, da je pri pediatrični MS tveganje za zgodnji relaps več kot trikrat večji pri tistih osebah, ki imajo znižano prisotnost *Fusobakterij*.

Iz preglednih študij Newland idr. (2016) ugotavljajo, da imajo bolniki z MS, glede na to ali se zdravijo ali ne z običajnimi zdravili, različno sestavo mikrobioma v primerjavi s kontrolnimi skupinami. Klinični pomen teh razlik zaenkrat še ni dodobra poznan zaradi premajhnega števila vzorcev v raziskavah. Večinoma gre za razlike v prisotnosti več bakterijskih rodov kot so *Actinobacteria*, *Akkermansia*, *Firmicutes* in *Bacteroidetes*.

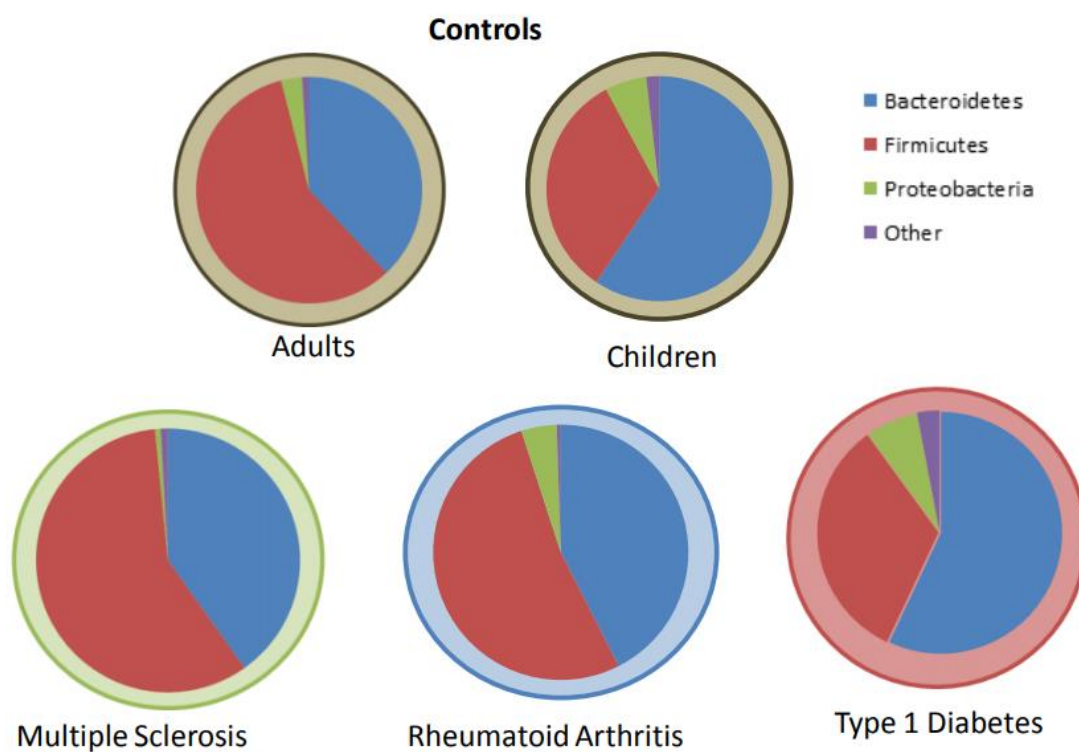
Slika 2 Spremenjenost kompozicije mikrobioma pri multipli sklerozi (Jangi idr., 2016)

Opombe. Zgornja in spodnja vrsta se razlikujeta v izbrani tehniki pridobivanja podatkov o spremenjenosti mikrobioma. Nad histogrami je podan rod mikrobov. X os predstavlja različne skupine ljudi – kontrolno skupino (sivo), bolnike z MS (rdeče), bolnike ki niso v procesu zdravljenja (oranžno) in bolnike ki so v procesu farmakoterapije (modro). Y os nam pove kolikšen je relativni delež, ki ga v mikrobiomu zavzema določen rod mikrobov (Jangi idr., 2016).

Kako vsaka skupina teh mikrobov deluje na mehanizme odziva pri MS še ni znano, predlagano pa je dopolnjevanje prehrane s prebiotiki in probiotiki za vzdrževanje ravnovesja mikrobiote (Riccio in Rossano 2015, po Newland idr., 2016).

Sestava mikrobioma je med drugim ključna za pravilno razgradnjo netopnih hranil preko česar prispeva k sintezi vitaminov. Nekateri med njimi so vitamin K, B9 in B12. Mikrobiom je spremenjen pri mnogih avtoimunih boleznih, poleg MS med drugim tudi pri revmatoidnem artritisu in sladkorni bolezni tipa 1 (Marietta idr., 2018).

Slika 3 Splošna spremenjenost mikrobioma pri nekaterih avtoimunih boleznih (Marietta idr., 2018)



Opombe. Zgornja diagrama predstavljata sestavo mikrobioma po legendi pri zdravih posameznikih, spodnji trije pa pri različnih avtoimunih boleznih (Marietta idr., 2018).

3.2 Prehrana in prehranski dodatki pri MS

Ljudje z MS imajo večje tveganje za presnovne motnje. Dieta je pomemben dejavnik presnovne komorbidnosti v splošni populaciji in vpliva na mehanizme, ki so povezani z MS, na primer imunsko delovanje, oksidativni stres in mikrobioto črevesja (Meier-Gerdingh idr., 2019).

Fitzgerald idr. (2018) ugotavljajo, da je zdrava dieta in uravnovešen življenjski slog pomembno povezan z manjšo prizadetostjo oziroma manjšo prisotnostjo in intenziteto simptomov pri MS. Najdena je bila korelacija med zdravo prehrano (sadje, zelenjava, manj sladkorja, rdečega, procesiranega mesa) in manjšo verjetnostjo hujših simptomov depresije, manjšo pojavnost bolečin, kognitivnih simptomov in utrujenosti. Kljub temu, zdrava dieta ni povezana z manjšo pojavnostjo relapsov in slabšanjem simptomov v teku razvoja bolezni.

Irish idr. (2017) ugotavljajo, da je lahko Paleolitska dieta (dieta brez glutena, mlečnih izdelkov in jajc) učinkovita pri zmanjšanju utrujenosti, izboljšanju mentalne in fizične

kvalitete življenja, izboljšanju motorike oziroma funkcij rok in nog, ter izboljšanju zmoglosti fizične aktivnosti. Preko povišanja vrednosti vitamina K v serumu bi lahko ta dieta pripomogla tudi k zmanjšanju vnetja.

Poleg splošne diete so morda potencialni varovalni dejavniki tudi vitamin E, B1, B2, B6, B12, D, folna kislina in cink (Munger idr., 2004). Tiste izmed njih, ki imajo varovalni vpliv najbolj raziskan bomo podrobneje opisali v kasnejših poglavjih.

Obenem je treba biti pazljiv, saj lahko s specifičnimi dietami pride do pomanjkanja določenih snovi in vitaminov. Tako lahko v Paleolitski dieti pride do pomanjkanja folne kisline, vitamina B1 in B6, kalcija in vitamina D (Altowajri idr., 2017).

Nekatere raziskave asociacij med kvaliteto prehrane in stopnjo prizadetosti niso potrdile (Meier-Gerdingh idr., 2019). Kot dobra dieta je v tem primeru veljala prehrana bogata s sadjem, zelenjavo, oreščki, mlečnimi izdelki in polnozrnatimi produkti, slaba pa prehrana bogata s soljo, pijačami z dodanim sladkorjem in rdečim ter procesiranim mesom. V tem primeru se je pokazala le povezava med količino zaužitih nezdravih pijač (pijač z dodanim sladkorjem) in ravniyo prizadetosti.

Razlikovati je potrebno kvaliteto diete v povezavi s stopnjo prizadetosti oziroma intenziteto simptomov pri že razviti multipli sklerozi in pa kvaliteto dietne prehrane kot dejavnik tveganja za razvoj MS. Rotstein idr. (2018) ugotavljajo, da kvaliteta dietne prehrane ne predstavlja tveganja za razvoj MS, kar pa ne pomeni, da ni pomembno povezana z intenziteto simptomov in potekom bolezni.

3.2.1 Gluten in mlečni izdelki

Gluten je najbolj prisoten protein v pšenici in predstavlja približno 80% vse proteinske vrednosti tega žita. Glede na sočasno porast skupnega vnosa glutena in porast pojavnosti avtoimunskih bolezni vse bolj raziskujejo potencialne škodljive učinke glutena (in prehrane ter vpliv na mikrobiom) oziroma interakcije med glutenom in imunskim sistemom (Lerner idr., 2017). Gluten razpade med luminalno prebavo do peptidov z opioidno aktivnostjo (eksorfini). Receptorji za le-te so razpršeni po telesu na številnih mestih, od črevesja do možganov in živčnega sistema. Navadno se ob pravilnem delovanju črevesne in krvno možganske pregrade eksorfini vežejo le na receptorje prisotne v črevesju (Bressan in Kramer, 2016). Primarna funkcija eksorfinov je zmanjševanje porabe energije človeka preko zmanjšanja motorične aktivnosti, povišanja zadrževanja vode in utišanja reprodukcijskih in spolnih hormonov.

Če pride do stresnega odziva pri črevesju ali krvno-možganski pregradi, lahko ti eksorfini vplivajo na kognitivne funkcije z vezavo na receptorje v možganih. Pri poskusih na miših so se posledice tega kazale v obliki hiperaktivnosti, nekontrolirane motorične aktivnosti,

zmanjšanje socialnih interakcij in na splošno v obliki simptomov, podobno kot jih opazimo pri nekaterih vrstah avtizma in shizofreniji (Bressan in Kramer, 2016).

α -gliadin, en od produktov razpada glutena, je potencialen alergen, ki bi bil lahko vključen v patogenezo multiple skleroze. Vnetni citokini lahko v interakciji s tem proteinom sprožijo imunski odziv in vnetje centralnega živčnega sistema pri posameznikih, ki so občutljivi na gluten. Posledica interakcije protivnetnih citokinov z α -gliadinom je tudi povečanje permeabilnosti (prepustnosti) krvno-možganske pregrade in posledično infiltracija limfocitov v CNS (Mokarizedeh idr., 2015).

Brezglutenska dieta vpliva na sestavo mikrobioma pri človeku. Poleg nekaterih drugih rodov pride do povečanja števila mikrobov rodu *Prevotella* in *Actinobacteria* zmanjšanju števila mikrobov rodov *Bacteroidetes* (Lerner in Matthias, 2019).

Celiakija (ang. *Coeliac disease* – CD) je pogosto stanje, ki prizadene 1-2% populacije po vsem svetu in je bolj razširjena pri ženskah kot pri moških v razmerju 2:1. Je kronična sistemska avtoimuna bolezen, ki je posledica preobčutljivosti na gluten. Atipična oblika, ki je pogostejša pri odraslih, ne kaže izrazitih simptomov v prebavilih, vendar se simptomi pojavljajo zunaj črevesja (Rodrigo idr., 2014). Avtoimune bolezni, med katere spada MS, se pri posameznikih s celiakijo pojavijo približno desetkrat pogosteje kot pri splošni populaciji. Kadar se obe bolezni, celiakija in avtoimuna bolezen, pojavita istočasno, je celiakija pogosto prikrita. Brezglutenska prehrana je ključna za učinkovito spopadanje s simptomatiko CD (Rodrigo idr., 2014).

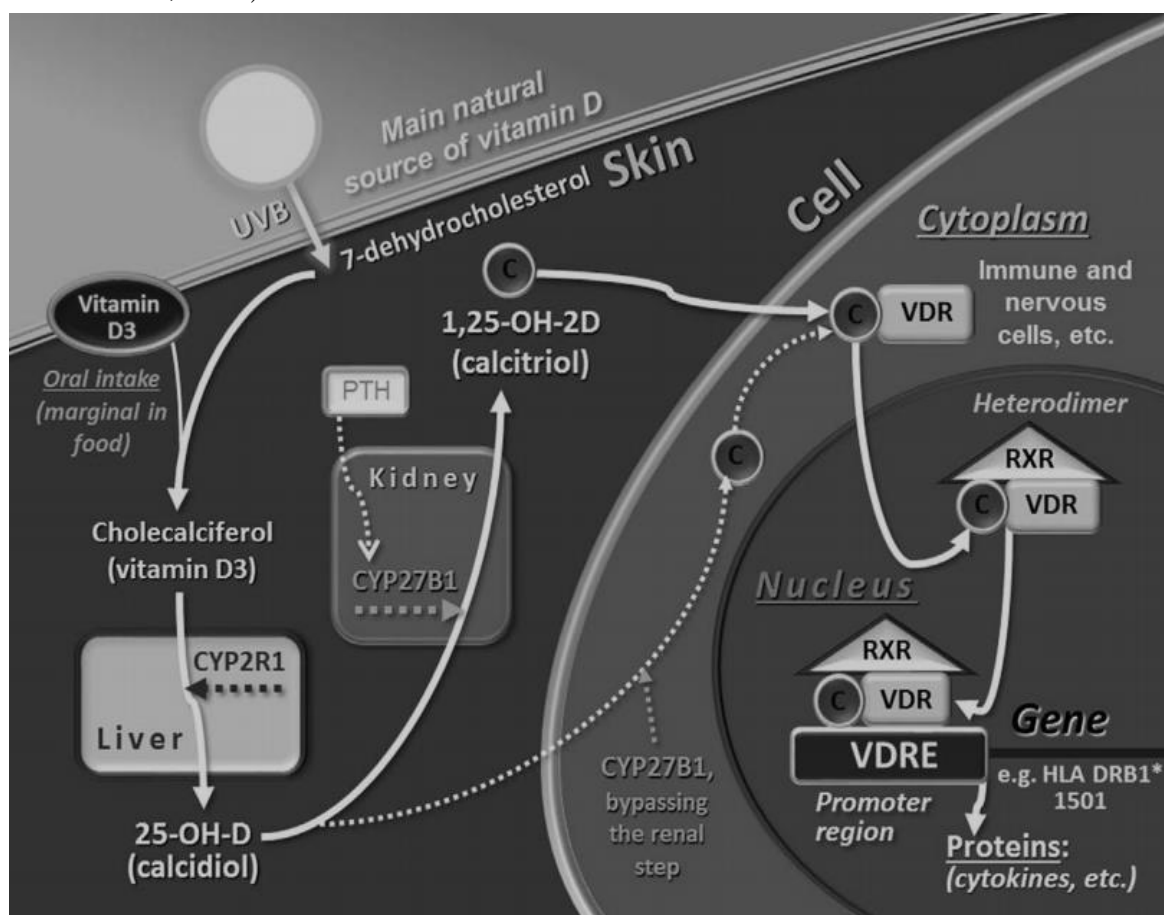
Objave znanstvenih dognanj so razdeljene na dva pola. Na eni strani ugotavljajo, da prehrana z manjšo vsebnostjo glutena, jajc in mlečnih izdelkov pomembno pripomore h znižanju utrujenosti in nezmožnosti že po treh mesecih, izboljšanje stanja pa se je kazalo še tudi po 12 mesecih (Bisht idr., 2015). Thomsen idr. (2019) ugotavljajo, da približno 5-6% Američanov, ki jim diagnosticirajo MS, sledi dieti brez glutena in skoraj 90% od teh meni, da se jim je počutje zaradi tega izboljšalo.

Po drugi strani nekatere študije ne ugotavljajo povezav med občutljivostjo na gluten in MS (Haghighi idr., 2007). Za zanesljivejše rezultate bodo potrebne nadaljnje raziskave.

3.2.2 Vitamin D

Čeprav je vitamin D najbolj poznan po uravnavi homeostaze kalcija, ima poleg tega tudi imunomodulatorno vlogo (Correale idr., 2009). Poleg tega ima vlogo pri vnetnih in avtoimunskih boleznih kot je MS (Pierrot-Deseilligny in Souberbielle, 2017). Izpostavljenost sončni svetlobi in geografska lega sta tako varovalna dejavnika predvsem zaradi sinteze vitamina D pod vplivom UV svetlobe (Correale idr., 2009; Hayes, 2007; Hayes idr., 1997; Smolders idr., 2008).

Slika 4 Od sinteze vitamina D do uravnave imunskega sistema (Pierrot-Deseilligny in Souberbielle, 2017)



Opombe. Velika večina vitamina D se sintetizira preko izpostavljenosti UV svetlobi in nato preko dvojne hidroksilacije v ledvicah in jetrih. Končni produkt oziroma aktivni metabolit se imenuje calcitriol. V obliki aktivnega metabolita se lahko nato veže na receptor VDR, ki je prisoten na številnih celicah, vključno z imunskimi in nevronskimi celicami. Ta kompleks nato vstopi v jedro celice, kjer se lahko s pomočjo RXR receptorja veže na določene promotorje in s tem uravnava sintezo različnih citokinov, vnetnih in protivnetnih, ki so med drugim prisotni pri patogenezi MS (Pierrot-Deseilligny in Souberbielle, 2017).

Vitamin D lahko uravnava sintezo citokinov v obe smeri, torej sintezo večja ali pa manjša. S pomočjo VDR receptorja lahko vitamin D s stimulacijo nevronske dendritov sproži apoptozo (kontrolirano celično smrt) in s tem pri multipli sklerozi uravnava nekontrolirano proliferacijo (razmnoževanje, rast) CD4⁺ celic. Povečanje števila CD4⁺ celic je značilnost patogeneze lezij pri MS (Correale idr., 2009).

Visoka prisotnost vitamina D lahko popolnoma prepreči ali pa vsaj pomembno zavira pojav simptomatike eksperimentalnega avtoimunega encefalomielitisa (EAE), ki se pri miših uporablja kot živalski model za proučevanje multiple skleroze (Hayes idr., 1997; Mahon idr., 2003; Munger idr., 2004).

Dodatno uživanje vitamina D predlagajo vsem bolnikom z MS v srednjih odmerkih od 2000-4000 IU dnevno (ang. International units – mednarodna enota za odmerjanje vitamina D v obliki dopolnila). To odpravi pogosto pomanjkanje vitamina D pri osebah z MS, obenem pa so zadostne količine vitamina D potrebne za vsesplošno zdravje. Med drugim vitamin D uravnava homeostazo kalcija. Tako je zadostna količina vitamina D potrebna za preventivo pred nastankom osteoporoze. Občasno je smiselno preveriti raven kalcija in vitamina D v telesu, da preveliki odmerki vitamina D ne povzročijo hiperkalcemije (prevelika vsebnost kalcija). Normalen razpon vitamina D v serumu je med 30 in 60 ng/mL (Pierrot-Deseilligny in Souberbielle, 2017).

Na količino vitamina D vpliva tudi prehrana. Ena izmed posebnosti je Norveška, kjer je pojavnost MS večja v notranjosti celine in manjša ob obali, kar sovпада s prehranskimi navadami. Morska prehrana je namreč ena izmed virov vitamina D, ko govorimo o specifičnosti prehrane (Hayes idr., 1997).

Munger idr. (2004) ugotavljajo 40% manjšo pojavnost MS pri ženskah, ki so vitamin D uživale v obliki prehranskega dodatka v primerjavi z ženskami, ki niso jemale dodatkov vitamina D.

Pomanjkanje vitamina D lahko pripelje do spremembe sestave mikrobioma, posledica tega pa je lahko obenem manjša absorpcija in pa tudi manjša sinteza vitamina B v črevesju. S kombiniranjem dodatka vitamina D in B obenem lahko pri ljudeh s pomanjkanjem teh vitaminov ponovno vzpostavimo primeren mikrobiom – vanj se vrnejo vrste rodov *Acrinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Firmicutes* in *Proteobacteria* (Gominak, 2016).

Dodatek vitamina D pri bolnikih z MS pripelje do povišanega števila rodov *Enterobacteria*, *Firmicutes*, *Actinobacteria* in *Proteobacteria* (Mielcarz in Kasper, 2015).

3.2.3 Vitamin B

Največje pozitivne učinke na razvoj MS imajo po raziskavah naslednji vitamini iz skupine B: B1, B7, B9 in B12.

Vitamin B1 (tiamin) sodeluje kot kofaktor pri številnih procesih. Pomanjkanje lahko vodi do citotoksičnih procesov, vnetja in oksidativnega stresa. Pri EAE modelu pomanjkanje tiamina vodi do večje infiltracije T celic in aktivacije mikroglije. Uživanje tiamina pomembno pripomore h zmanjšanju utrujenosti pri MS (Evans idr., 2018).

Podobno ugotavljajo tudi za vitamin B7 (biotin). Po uživanju dodanega biotina je značilno število bolnikov poročalo o izboljšanju stanja: manjša utrujenost, boljša koordinacija, boljša mišična moč itd. (Evans idr., 2018).

Prenizke vrednosti vitamina B9 (folat) lahko vodijo do oksidativnega stresa, razpada DNA in okrnjenega mitohondrijskega delovanja. Posamezniki z dovoljšno količino vnesenega folata poročajo o boljšem počutju in fizični zmožnosti (Bromley idr., 2019).

Pomanjkanje vitamina B12 se kaže v nevroloških simptomih kot so mielopatija, periferna nevropatija in drugi kognitivni simptomi. Pomanjkanje se pojavi predvsem pri osebah, ki uživajo vegansko in vegetarijansko prehrano. Pri bolnikih z MS so količine vitamina B12 pogosto manjše kot pri kontrolnih skupinah. Pri EAE modelu so ponovno ugotovljeni pozitivni vplivi v obliki zmanjšane motorične nezmožnosti in manjše stopnje demielinizacije (Evans idr., 2018).

3.2.4 Magnezij in cink

Magnezij sodeluje pri uravnavi presnove, membranske stabilnosti ter sinteze beljakovin in DNA. Ima pozitivno vlogo pri pravilnem delovanju centralnega živčnega sistema. V raziskavi, ki so jo opravili Bromley idr. (2019) je imel magnezij poleg folata, holesterola in železa pomembno povezavo s fizično zmožnostjo in dobrim počutjem. Literature glede točne povezave med magnezijem in multiplo sklerozo je sicer premalo za prepričljive zaključke.

Pomanjkanje magnezija v dieti lahko spremeni kompozicijo črevesnega mikrobioma, kar lahko vodi do tesnobe in depresije (Winther idr., 2015). V raziskavah na miših so spremembe v količini vnosa magnezija vodile do sprememb v količini prisotnosti mikrobov rodu *Bifidobacteria*, kar lahko povzroča celični in vnetni stres (Pachikian idr., 2010).

Cink je esencialni element, ki ga najdemo v sledovih v vseh organizmih. Raven cinka vpliva na živčni, reproduktivni in imunski sistem. Je kofaktor za preko 300 encimov in sestavni del aktivnih centrov pri številnih proteinih, vključno z mielinskim bazičnim proteinom, ki ima pomembno vlogo pri mielinizaciji nevronskih celic (Bredholt in Frederiksen, 2016). Nenormalne količine cinka lahko medirajo številne procese, vključene

v patogenezi multiple skleroze, kot so infiltracija imunskih celic preko krvno-možganske pregrade in degradacija mielinskih ovojnica v belini hrbtenjače, kar vpliva na motoriko (Choi idr., 2017).

Oksidativni stres in posledično poškodbe DNA, proteinov in lipidov je med glavnimi značilnostmi nevropatologije MS. Encimi kot je superoksidna dismutaza (SOD) reagirajo z molekulami, ki povzročajo oksidativne poškodbe in jim tako preprečijo uničujoče delovanje na oligodendrocite in nevronske aksone (Ibitoye idr., 2016). Pomanjkanje cinka ima lahko negativen vpliv na strukturno stabilnost SOD in tako prepreči njegovo delovanje (Lewandowski idr., 2018).

Pawlitzki idr. (2018) prav tako kot Socha idr. (2017) ugotavljajo, da so ravni cinka v serumu obolelih z MS značilno nižji v primerjavi s kontrolnimi skupinami. Socha idr. (2017) predlagajo vključevanje prehranskih dodatkov, ki so vir cinka v dieto, saj bi to lahko vplivalo na klinično izboljšanje pri bolnikih z MS. Pawlitzki idr. (2018) povezav med ravni cinka in potekom bolezni, kot so število relapsov, slabšanje stanja s časom, niso potrdili, lahko pa bi cink deloval blagodejno na mentalno stanje bolnika. V nekaterih študijah razlike v ravneh cinka med bolniki z MS in kontrolnimi skupinami niso bile značilne (Bredholt in Frederiksen, 2016).

Zelo pomembno je tudi razmerje med ravni cinka in bakra. Nizke vrednosti cinka in obenem visoke vrednosti bakra lahko povzročijo vnetje in oksidativni stres (Mezzaroba idr., 2019).

4 NEVROTOKSIČNOST TEŽKIH KOVIN IN RAZSTRUPLJANJE

Nevrotoksičnost lahko definiramo kot negativen pojav, bodisi povraten ali nepovraten, na strukturo ali funkcijo centralnega ali perifernega živčnega sistema, ki je posledica biološkega, kemičnega ali pa fizičnega agenta. Že majhna dolgoročno izpostavljenost lahko pripelje do nevrodegeneracije, ki se kaže v izgubi nevronskega tkiva. Več študij pojav nevrodegenerativnih bolezni povezuje z dolgotrajno izpostavljenostjo toksičnim kovinam (Andrade idr., 2017)

Nekatere izmed najbolj toksičnih težkih kovin so svinec, arzen in metil živo srebro. Te toksične kovine najlažje prehajajo krvno-možgansko pregrado v otroštvu, tako da je njihov nevrotoksični vpliv najbolj močan ravno v fazah razvoja možganov in živčevja. Izpostavljenost lahko na posameznika vpliva dolgoročno kot kognitivne težave, možganske atrofije in motenost delovanja živčnih prenašalcev in receptorjev (Karri idr., 2016).

Nekatere študije ugotavljajo povezavo med pojavnostjo MS in koncentracijami težkih kovin v telesu (Attar idr., 2012; Dehghanifiroozabadi idr., 2018). V nadaljevanju se bomo osredotočili predvsem na vpliv živega srebra in svinca na živčni sistem in na študije, ki so proučevale povezavo med tema dvema težkima kovinama in multiplo sklerozo.

4.1 Svinec in MS

Svinec se v telesu kopiči v možganih, ledvicah, jetrih, kosteh in zobeh. Izpostavljenost se običajno oceni z določanjem koncentracije svincev v krvi. Vsaka izpostavljenost svincu je lahko škodljiva. V veliki meri lahko vpliva na razvoj in delovanje živčnega sistema, najbolj pa je problematična izpostavljenost otrok in nosečnic (WHO, 2019)

Izpostavljenost svincu je en izmed okoljskih dejavnikov, ki bi lahko vplival na patogenezo MS. Svinec je v našem okolju prisoten v mnogih oblikah. Zastrupitev se lahko kaže z nevrološkiimi simptomi in kognitivnimi okvarami pa vse do pojava Alzheimerjeve bolezni, raka, visokega krvnega tlaka, srčnih in ledvičnih obolenj. Nevrotoksičnost se kaže predvsem kot nastajanje prostih radikalov, zaviranje delovanja nekaterih encimov in vezave na mielinske proteine, kar bi lahko vplivalo na odziv imunskega sistema in razpad mielina (Dehghanifiroozabadi idr., 2018). V raziskavi, ki so jo izvedli Dehghanifiroozabadi idr. (2018) je bilo ugotovljeno, da so ravni svincev v krvi pri bolnikih z MS bistveno večji kot pri kontrolnih skupinah ($75.6 \pm 9.35 \mu\text{g/L}$ pri bolnikih z MS v primerjavi z $33.8 \pm 28.8 \mu\text{g/L}$ pri kontrolni skupini).

Nasprotno, v nekaterih raziskavah ni razlik v ravni svincev v krvi med bolniki z MS in kontrolnimi skupinami. Kljub temu so v raziskavi, ki so jo opravili Aliomrani idr. (2016) ugotovili korelacijo med višjimi ravni svincev v krvi in kajenjem pri bolnikih z MS. Prav tako so imeli moški v krvi povprečno višjo raven svincev kot ženske.

V raziskavi, ki so jo izvedli Napier idr. (2016), so ugotovili večjo okoljsko izpostavljenost svincu pri posameznikih z diagnosticirano z MS v primerjavi s kontrolno skupino. Po WHO (2019) je svinec na lestvici 10 snovi, ki so najbolj problematične za javno zdravje.

4.2 Živo srebro in MS

Izpostavljenost živemu srebru lahko tudi v majhnih količinah povzroča resne zdravstvene težave. Lahko ima toksične učinke na živčni, prebavni in imunski sistem prav tako kot negativne posledice na pljučih, ledvicah, očeh in koži. Simptomi zastrupitve z živim srebrm so med drugim tremor, nespečnost, izguba spomina, glavoboli ter kognitivne in mišične disfunkcije (WHO, 2017).

Klinične, eksperimentalne in epidemiološke študije kažejo, da bi živo srebro lahko imelo vlogo v patogenezi MS, Alzheimerjeve bolezni, in amiotrofične lateralne skleroze (Pamphlett in Jew, 2018). Živo srebro je povezano s številnimi patogenimi procesi, ki vplivajo na nevrodegeneracijo preko apoptoze, poškodbe DNA, poškodbe RNA, epigenetskih sprememb in avtoimunosti. Motorične in kognitivne okvare ob izpostavljenosti živemu srebru so dobro raziskane v živalskih modelih. Zelo škodljivo je

živo srebro v obliki hlapov - tako lahko prehaja krvno-možgansko pregrado in celično membrano ter se akumulira v celicah (Bjorklund idr., 2018; Pamphlett in Jew, 2018). Vir molekul živega srebra so lahko tudi amalgamske zalivke, pri katerih približno polovico teže predstavlja živo srebro (Bjorklund idr., 2018; Warwick idr., 2019). Čeprav imajo ljudje z amalgamskimi plombami v krvi in urinu višje koncentracije živega srebra v primerjavi s kontrolnimi skupinami, se zaradi majhnega povečanja izpostavljenosti živemu srebru zaradi zobnega amalgama koncentracija živega srebra v telesu ne poveča do stopnje, ko bi to lahko imelo škodljive učinke na zdravje (Ajiboye idr., 2020).

Posamezni viri se sicer razlikujejo, a dokazi podpirajo verjetnost zmanjšanja simptomov, povezanih z izpostavljenostjo živemu srebru, če amalgamske zalivke varno odstranimo. Če pri tem ne upoštevajo varnostnih protokolov, se lahko bolnikovi simptomi poslabšajo zaradi akutne izpostavljenosti živemu srebru ob posegu (Kall idr., 2016).

V zobozdravstvu obstaja veliko rutinskih posegov, ki vključujejo odstranitev amalgamskih zalivk z uporabo vrtalnika, brusilnika in drugih postopkov. Pri tem se sprošča veliko drobcev amalgama, kar pogosto presega vse varnostne predpise za izpostavljenost živemu srebru. Zaposleni v zobozdravstvu imajo v telesu višje vrednosti živega srebra in pogosteje kažejo zdravstvene zaplete v povezavi z izpostavljenostjo živemu srebru kot druga populacija (Warwick idr., 2019).

Korelacije med amalgamskimi zalivkami in pojavnostjo MS v raziskavi, ki so jo opravili Tseng idr. (2020) niso ugotovili. Kljub temu WHO (2017) priporoča raziskave in iskanje alternative za amalgam.

Kahrizi idr. (2016) so ugotovili, da je pri živalskem modelu za proučevanje MS (EAE) ob izpostavljenosti živemu srebru bolezen hitreje napredovala, predvsem preko okrnjene funkcije mitohondrijev in apoptoze.

V raziskavi, ki so jo izvedli Napier idr. (2016) so ugotovili večjo okoljsko izpostavljenost živemu srebru pri posameznikih z diagnosticirano MS v primerjavi s kontrolno skupino. Po WHO (2017) je živo srebro na lestvici 10 snovi, ki so najbolj problematične za javno zdravje.

4.3 Razstrupitev s kelatorji

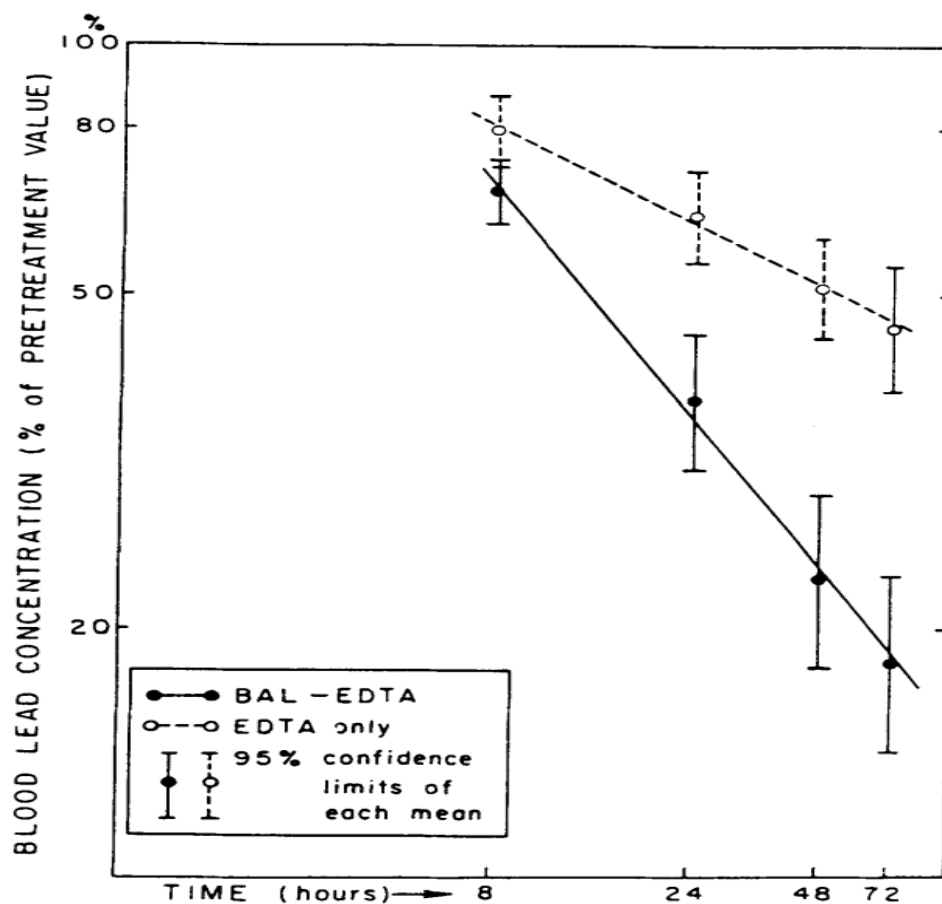
Namen kelacijske terapije je odstranjevanje strupenih kovinskih ionov iz organizma ali znižanje njihove strupenosti s pretvorbo v manj strupene spojine ali pa njihovo premeščanje z mesta, kjer imajo toksičen učinek v predel, kjer tega toksičnega učinka nimajo (Aaseth idr., 2016). Praviloma bi moral biti kelator dovolj selektiven, da iz tarčnega področja odstrani le izbrano kovino in nima interakcije z ostalimi ioni kovin, še posebno s tistimi, ki so v telesu esencialni (Aaseth idr., 2016). Zelo pomembna kemijska lastnost kelatorjev je njihova topnost v vodi ali maščobah. Topnost v vodi pospeši transport po krvi in hitro ekskrecijo z urinom preko ledvic, topnost v maščobah omogoči večjo permeabilnost skozi membrane in tako omogoči vezavo s toksičnim ionom tudi znotraj celic. Za učinkovito vezavo s tarčno snovjo je pomembna tudi ioniziranost kelatorja (Aaseth idr., 2017).

Osredotočili se bomo na dva najpogosteje uporabljena kelatorja in sicer DMSA (dimerkaptosukcinilna kislina) in EDTA (etilendiamin tetraocetna kislina).

DMSA ali dimerkaptosukcinilna kislina je učinkovit kelator za ione živega srebra, arzena, zlata in polonija. Za olajšanje prehoda med možgani in krvjo ter tako večjo učinkovitost kelatorja DMSA pri zastrupitvi s svincem, se lahko komplementarno uporabi tudi nekatere druge snovi, na primer dimerkaprol (BAL). Komplementarna uporaba BAL z DMSA je najpogostejša pri zastrupitvah s svincem (Aaseth idr., 2017). Eijkeren idr. (2016) ugotavljajo, da je mogoče predvideti nižjo raven svinca v krvi po terapiji z DMSA.

EDTA ali etilendiamin tetraocetna kislina se prav tako najpogosteje uporablja pri zastrupitvah z živim srebrom, svincem (Aaseth idr., 2017) in nekaterimi drugimi težkimi kovinami kot so aluminij, gadolinij in druge (Fulgenzi in Ferrero, 2019). V raziskavi, ki sta jo opravila Fulgenzi in Ferrero (2019), je terapija z EDTA pri nekaterih bolnikih diagnosticiranih z nevrodegenerativnimi boleznimi, vključno z MS, opazno zmanjšala raven toksičnih težkih kovin v telesu in posledično zmanjšala količino in intenziteto simptomov ter tako kazala na potencialno remisijo. Tudi pri EDTA se za večjo učinkovitost pogosto komplementarno uporablja BAL (Chisolm, 1992).

Slika 5 Razlika v učinkovitosti vezave EDTA s svincom z dodatkom BAL ali brez (Chisolm, 1992)



Opombe. Prekinjena črta predstavlja znižanje koncentracije svinca brez komplementarne uporabe BAL, neprekinjena pa z uporabo BAL. Y os predstavlja koncentracijo svinca (100% je začetna vrednost pred terapijo), X os pa čas od začetka terapije (Chisolm, 1992).

5 FIZIČNA AKTIVNOST IN REHABILITACIJA

Pogosta huda utrujenost prizadene približno 85% bolnikov z MS. Skupaj z motoričnimi in senzoričnimi simptomi povzroči zmanjšanje gibanja in zmanjšano kakovost življenja. Tako sta telesna aktivnost in rekreacija zmanjšani pri bolnikih z MS (Petajan in White, 2012).

Najpogosteje se fizična zmogljivost pri bolnikih z MS meri s specifičnimi testi kot so dvominutni test hoje, kjer merijo prehojeno razdaljo (2mWT), 10 in 20-metrski test hoje kjer merijo čas, ki ga bolnik potrebuje za hojo razdalje (10mWT in 20mWT) ter test, pri katerem merijo čas, ki ga posameznik potrebuje, da vstane in prične s hojo (TUG). Kalron idr. (2015) ugotavljajo 5-20% izboljšanje rezultatov vseh teh testov pri bolnikih, vključenih v program fizične rehabilitacije.

Khan idr. (2017) ugotavljajo, da obstaja značilna korelacija med telesno vadbo oziroma fizično aktivnostjo in izboljšanjem funkcionalnosti (mobilnost, mišična moč, aerobična zmogljivost) ter zmanjšanjem utrujenosti.

Raziskava, ki so jo opravili Solari idr. (1999) je prav tako potrdila blagodejni vpliv fizične rehabilitacije tako na področju fizične zmožnosti bolnikov kot tudi na področju vsesplošnega mentalnega počutja in percepcije kakovosti življenja. Študij, ki potrjujejo blagodejni učinek fizične aktivnosti na počutje in fizično zmožnost bolnikov z MS, je vse več (Rasova idr., 2010)

Pogost pristop pri MS v okviru fizične rehabilitacije je tudi trening, ki specifično cilja na izboljšanje ravnotežja in koordinacije (ang. Balance and motor control training – BMCT). Pri vadbi bolnik izvaja od enostavnih pa do kompleksnih gibov, ki potrebujejo različno mero kognitivnega delovanja, obenem pa spreminjamo količino senzoričnih informacij, ki so bolniku med izvajanjem gibov na voljo, na primer tako, da bolnik gib izvaja z ali brez gledanja in se osredotoča na druge občutke. Tako s treningom bolnik vse boljše povezuje senzorični sistem z določenimi gibi, kar vodi do zmanjšanja utrujenosti in zmanjšanja težav pri koordinaciji in fizični aktivnosti (Callesen idr., 2019).

Padci in s tem telesne poškodbe predstavljajo velik problem pri bolnikih z MS. Bolnikom priporočajo trening ravnotežja, saj je tveganje za pojav padcev veliko manjše pri bolnikih z boljšimi rezultati na testih ravnotežja in koordinacije (Vister idr., 2017).

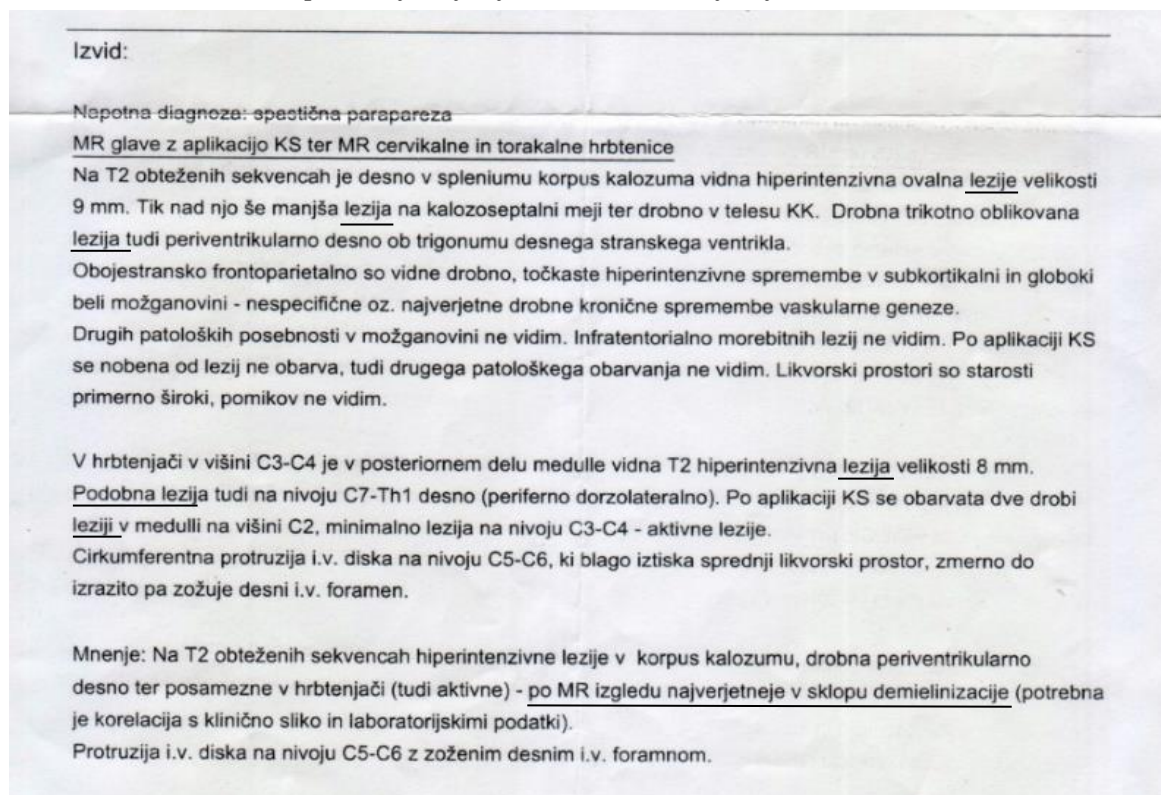
Čeprav je dokazov zaenkrat premalo, nekatere študije ugotavljajo, da bi lahko imela fizična aktivnost pozitiven vpliv na napredovanje bolezni in pojavnost relapsov. To teorijo deloma podpirajo MRI slikanja, poročanja bolnikov in raziskave na EAE modelu na miših. Za prepričljivo trditev so potrebne nadaljnje študije (Dalgas in Stenager, 2011).

6 OPIS PRIMERA

6.1 Splošno o bolnici in kronološki opis dogodkov

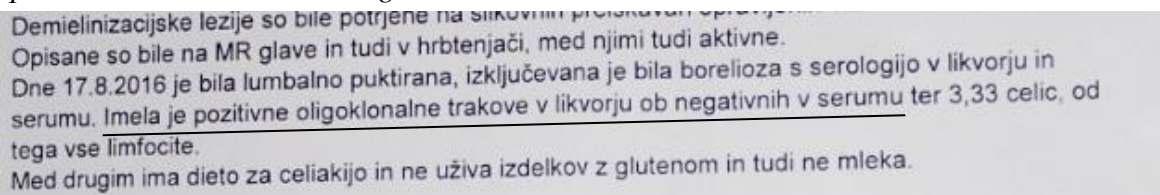
Bolnica je ženska stara 54 let, ki je zaradi anonimnosti ne bomo poimenovali. Nikoli ni kadila, ni imela diagnosticirane okužbe z virusom Epstein-Barr, ki je dejavnik tveganja (Olsson idr., 2017) in je bila do pojava MS vedno telesno aktivna. Simptome MS je prvič opazila sredi leta 2015, ko je imela občasne težave s koordinacijo nog in padajočim stopalom. Sprva je problem pripisovala zlomu gležnja leta 2012. Simptomi so se slabšali in kazali kot otežena hoja, koordinacija, nenadzorovani gibi, nestabilnost, omotičnost, pekoče bolečine, mravljinčenje, ščemenje, težave z motoriko desne strani telesa in s sensoriko leve strani, občutljivost na kombinacijo hladne/vroče vode po telesu itd. (simptomi MS po Fox idr., 2019). Leta 2016 je bila napotena na EMG in na MRI. Rezultati MRI so pokazali demielinizacijo in lezije v hrbtenjači in možganih, kar kaže na MS po McDonaldovem kriteriju za diagnostiko multiple skleroze (Thompson idr., 2018). Izvide namensko prilagamo v obliki slik z izrezanimi osebnimi podatki, ki bi lahko kazali na identiteto bolnice ali zdravstvenega osebja (Slike 6-10).

Slika 6 Prvi izvid MRI pridobljeni julija 2016 v UKC Ljubljana



Sum na MS je bil potrjen po rezultatih testiranja oligoklonalnih pasov v cerebrospinalni tekočini, ki je izločil možnost okužbe z borelijo - prav tako del diagnoze po McDonaldovem kriteriju (Thompson idr., 2018) (Slika 7).

Slika 7 Izvid pozitivnih oligoklonalnih pasov v CSF in negativnih v serumu, opravljen v splošni bolnišnici Jesenice avgusta 2016



Demielinizacijske lezije so bile potrjene na slikovnih preiskovanjih...
Opisane so bile na MR glave in tudi v hrbtenjači, med njimi tudi aktivne.
Dne 17.8.2016 je bila lumbalno puktirana, izključevana je bila borelioza s serologijo v likvorju in serumu. Imela je pozitivne oligoklonalne trakove v likvorju ob negativnih v serumu ter 3,33 celic, od tega vse limfocite.
Med drugim ima dieto za celiakijo in ne uživa izdelkov z glutenom in tudi ne mleka.

V tem obdobju je bila fizična nezmožnost zelo prisotna, bolnica je zelo težko hodila, večinoma je bila omejena na gibanje po stanovanju.

S testiranjem v holistični ordinaciji Golenhofen v Nemčiji je bila kmalu za tem ugotovljena povišana prisotnost arzena in svinca nad referenčnimi vrednostmi, prisotnost živega srebra pa je močno presegala referenčne vrednosti (Slika 8). Bolnica je 10 let pred izbruhom MS odstranila približno 15 amalgamskih zalivk na stomatološki kliniki v obdobju enega leta. Bolnica je omenila odstranjevanje zalivk brez ustrezne uporabe sesalnika in odsotnost ostalih zaščitnih sredstev. Kall idr. 2016 omenjajo, da lahko pri neupoštevanju varnostnih protokolov pri odstranjevanju amalgamskih zalivk nastopi akutna izpostavljenost živemu srebru. Po odstranitvi zalivk se je pri bolnici pojavila hipna reakcija v obliki razpokanih dlani in podplato, kar je trajalo nekaj mesecev. Glede sprememb na koži je bolnica obiskala zdravnika, kjer so opravili testiranje za alergije, vendar je vzrok sprememb ostal neznan.

Slika 8 Prvo testiranje za prisotnost težkih kovin, opravljeno oktobra 2016 v holistični ordinaciji Golenhofen

Analiza toksičnih kovin po mobilizaciji z 1000 mg DMSA in 750 mg NaCa-EDTA
(meritve iz urinskega vzorca, ki smo ga zbirali 4 ure)

	Končne vrednosti	Referenčne vrednosti	
Aluminij	15,0	<< 25,0	µg / g Krea. -
Arzen*	13,2	<< 10,0	µg / g Krea. + - >
Svinec	16,6	<< 10,0	µg / g Krea. +
Kadmij	ni prisotno	<< 1,0	µg / g Krea.
Zlato	ni prisotno	<< 1,0	µg / g Krea.
Baker	67,6	30 - 150	µg / g Krea.
Paladij	ni prisotno	<< 1,0	µg / g Krea.
Platina	ni prisotno	<< 1,0	µg / g Krea.
Živo srebro	35,9	<< 1,0	µg / g Krea. +++
Srebro	ni prisotno	<< 3,0	µg / g Krea.
Kositer	ni prisotno	<< 10,0	µg / g Krea.
Kreatinin	0,18 g / liter		

*Če ste 48 ur pred testom jedli ribe ali morske sadeže, je možno, da so vrednosti arzena povečane zaradi tega. Navedena živila namreč vsebujejo arzen, ampak v obliki, ki je za telo neškodljiva.

Stopnja obremenitve: 38,9

- 0 Nobene obremenitve s težkimi kovinami
- 1 - 5 Lažja obremenitev s težkimi kovinami
- 5 - 15 Srednja obremenitev s težkimi kovinami
- 15 - 50 Močna obremenitev s težkimi kovinami
- > 50 Ekstremna obremenitev s težkimi kovinami

Opombe. Količina živega srebra je bila nekaj 10 kratno povišana od najvišje sprejemljive referenčne vrednosti.

Bolnica je približno 2 tedna po testiranju začela prejemati kelatorje DMSA in EDTA, ki so med najbolj uporabljenimi kelatorji pri zastrupitvah z živim srebrom (Aaseth idr. 2017), dvakrat po pol leta z vmesnim premorom približno 4 mesece. V roku leta in pol je bolnica vsebnost živega srebra znižala pod vrednost zaznave.

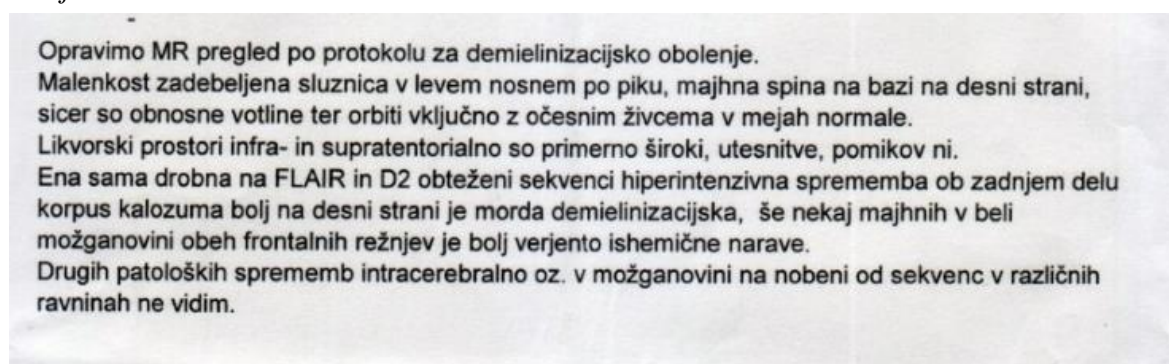
Slika 9 Testiranje težkih kovin leto in pol kasneje po jemanju kelatov, ponovno v holistični ordinaciji Golenhofen

Analiza toksičnih kovin po mobilizaciji z 1000 mg DMSA in 750 mg NaCa-EDTA (meritve iz urinskega vzorca, ki smo ga zbirali 4 ure)			1000 mg DMSA 750 mg NaCa-EDTA
	Končne vrednosti	Referenčne vrednosti	
Aluminij	ni testirano	<< 25,0 µg / g Krea.	15,0
Arzen*	ni testirano	<< 10,0 µg / g Krea.	13,2
Svinec	ni testirano	<< 10,0 µg / g Krea.	16,6
Kadmij	ni testirano	<< 1,0 µg / g Krea.	ni prisotno
Zlato	ni testirano	<< 1,0 µg / g Krea.	ni prisotno
Baker	ni testirano	30 - 150 µg / g Krea.	67,6
Paladij	ni testirano	<< 1,0 µg / g Krea.	ni prisotno
Platina	ni testirano	<< 1,0 µg / g Krea.	ni prisotno
Živo srebro	ni prisotno	<< 1,0 µg / g Krea.	35,9
Srebro	ni testirano	<< 3,0 µg / g Krea.	ni prisotno
Kositer	ni testirano	<< 10,0 µg / g Krea.	ni prisotno
Kreatinin	0,21 g / liter		
*Če ste 48 ur pred testom jedli ribe ali morske sadeže, je možno, da so vrednosti arzena povečane zaradi tega. Navedena živila namreč vsebujejo arzen, ampak v obliki, ki je za telo neškodljiva.			
Stopnja obremenitve:		0,0	38,9
0	Nobene obremenitve s težkimi kovinami		
1 - 5	Lažja obremenitev s težkimi kovinami		
5 - 15	Srednja obremenitev s težkimi kovinami		
15 - 50	Močna obremenitev s težkimi kovinami		
> 50	Ekstremna obremenitev s težkimi kovinami		

Opombe. Ponovno testiranje so izvedli le za živo srebro, saj je bilo na prvem testiranju edina kovina visoko nad referenčnimi vrednostmi.

Bolnica se je po prejeti diagnozi odločila, da ne bo prejela predlaganih zdravil za zmanjševanje simptomov MS. Namesto tega se je izobraževala o drugih pristopih k izboljšanju zdravja in jih nekatere tudi preskusila. Ti pristopi bodo opisani v nadaljevanju. Do julija 2017, ko je imela bolnica kontrolni MRI, so se simptomi enakomerno in bistveno zmanjševali. Tokrat je MRI pregled vključeval le možgane, izvid pa je kazal na bistveno izboljšanje oz. zmanjšanje lezij. Stanje se je bolnici še naprej počasi izboljševalo, sicer počasneje kot prej in se izboljšuje še danes. Danes je spet zaposlena za polovični delovni čas in še naprej skrbi za vse pristope, ki jih je izbrala za izboljšanje stanja.

Slika 10 MRI opravljen julija 2017 v splošni bolnišnici Jesenice po očitnem izboljšanju stanja



6.2 Spremembe življenjskega sloga

Bolnica je po diagnozi MS hitro pričela z mnogimi spremembami življenjskega sloga in prehrane. Kmalu po diagnozi si je dala odstraniti vse nevitale zobe. Začela je z jemanjem vitamina D v zelo velikih količinah (tudi med 20-30 tisoč enot dnevno), vendar je pri jemanju poleti naredila premor. Občasno je jemala prehranske dodatke s cinkom in selenom. Redno je jemala dodaten vitamin C in B. Občasno je jemala tudi ekstrakt gobe *Hericeum erinaceus* (resasti bradovec), dodatek magnezija in selena. Pričela je z zelo striktno brezglutensko dieto in je zelo omejila mlečne izdelke, tako da je jedla le maslo. V svojo prehrano je vključevala meso nekajkrat tedensko, povečala je proteinsko vrednost prehrane, 1-2 krat tedensko je uživala morsko hrano (ribe). Sladkorja se je izogibala. Občasno je uživala tudi omega 3 in 6 maščobni kislini. Skrbela je za fizično aktivnost, kolikor je to bilo v njeni moči. Ukvarjati se je začela z meditacijo, akupresuro in tehniko čustvenega sproščanja (ang. Emotional freedom technique – EFT).

7 ZAKLJUČEK

Multipla skleroza je ena izmed najbolj razširjenih nevrodegenerativnih bolezni. Kljub temu obstaja v njenem razumevanju še veliko neznank. Vedno več študij opravljajo na področju vpliva življenjskega sloga in sprememb le-tega na potek bolezni, kar se v nekaterih primerih kaže kot učinkovit pristop. Poznanih je veliko okoljskih dejavnikov, ki imajo dokazan vpliv na mehanizme razvoja multiple skleroze oziroma jih obravnavamo kot varovalne dejavnike ali pa dejavnike tveganja.

Ugotovili smo, da je za pojavnost MS značilna nehomogena porazdelitev po svetu. Simpson idr. (2011) ugotavljajo, da je pojavnost MS odvisna od zemljepisne širine. Vitamin D, ki je eden od bolj raziskanih varovalnih dejavnikov telo sintetizira z izpostavljenostjo sončni svetlobi, njegovo pomanjkanje pa ima lahko implikacije pri avtoimunskih boleznih kot je MS (Pierrot-Deseilligny in Souberbielle, 2017). Ugotovili smo tudi, da lahko neprimerna sestava mikrobiote vpliva na razvoj avtoimunih bolezni (Glenn in Mowry, 2016). Na razvoj nevroloških simptomov ima lahko vpliv tudi izpostavljenost toksičnim kovinam kot sta svinec in živo srebro. Pri bolnikih z MS je ugotovljena višja izpostavljenost tema kovinama v primerjavi s kontrolnimi skupinami (Napier idr., 2016).

V zaključni nalogi smo želeli ugotoviti, ali imajo pristopi, ki jih uporablja bolnica (primer opisan v poglavju 6) znanstveno potrjen vpliv na stanje bolnika z MS. Osredotočali smo se predvsem na področja, pri katerih je bila bolnica bolj striktna: vnos vitamina D, prehrana in razstrupljanje s kelatorji.

Ugotovili smo, da ima vitamin D imunomodulatorni potencial in da lahko uravnava nekontrolirano proliferacijo celic, ki so med najbolj prisotnimi v lezijah pri patologiji MS. Dodaten vnos vitamina D predlagajo vsem bolnikom z MS (Pierrot-Deseilligny in Souberbielle, 2017). To je v skladu z ravnanjem bolnice, je pa bolnica uživala bistveno večje količine vitamina D, kot je predlagano.

Ugotovili smo, da ima tudi jemanje vitamina B in cinka znanstveno potrjen učinek na imunski sistem, kar bi lahko deloma vplivalo na izboljšanje stanja (Munger idr., 2004), vendar pa je dokazov za trditev, da magnezij in cink gotovo pripomoreta h izboljšanju stanja pri MS zaenkrat premalo.

Ugotovili smo, da v nekaterih primerih bolniki, ki sledijo striktni brezglutenski prehrani poročajo o opaznem izboljšanju počutja in zmanjšanju opravilne nezmožnosti (Bisht idr., 2015). Tudi to je v skladu z ravnanjem bolnice in njeno brezglutensko dieto.

Ugotovili smo, da imajo lahko nekatere toksične kovine nevrodegenerativne posledice in da obstaja korelacija med izpostavljenostjo težkim kovinam in pojavnostjo MS (Napier

idr., 2016). Bolnica je imela pri prvem testiranju po diagnozi MS raven živega srebra visoko nad mejo normale. Z uporabo kelatorjev DMSA in EDTA, ki se pogosto uporabljajo pri terapiji za odstranjevanje strupenih kovinskih ionov iz organizma (Aaseth idr., 2016), je živo srebro odstranila iz telesa oz. je bila vrednost zaznave pod mejo določanja.

Bolnica je po diagnozi z MS ostala fizično aktivna, kolikor je bilo to v njeni moči, kar ima po raziskavah pozitiven vpliv. Telesna vadba namreč vpliva blagodejno na fizično zmogljivost in funkcionalnost, prav tako kot na mentalno počutje in percepcijo kakovosti življenja (Rasova idr., 2010)

Čeprav veliko raziskav kaže pozitiven vpliv sprememb življenjskega sloga, so objavljene tudi raziskave, ki teh korelacij ne potrjujejo. Za prepričljive trditve je potrebno nadaljnje raziskovanje s primernimi vzorci in kontrolnimi skupinami. Z zaključno nalogo smo zajeli nekaj najbolj zastopanih sprememb življenjskega sloga in spoprijemanj z nezmožnostjo in simptomatiko, ki se pojavlja pri MS in ugotovili, da številne pristope bolnice znanstvena literatura potrjuje kot potencialno učinkovite.

Za konec bi izpostavili, da se je bolnica ob potrjeni diagnozi MS odločila za samozdravljenje in ne za konvencionalno farmakološko zdravljenje MS. Kljub temu se je njeno stanje od začetka uporabe teh pristopov stalno izboljševalo in se izboljšuje še danes, brez relapsov. Zakaj je pri bolnici do izboljšanja stanja je težko zaključiti, vsekakor pa njeno izboljšanje ni rezultat farmakološkega zdravljenja.

8 LITERATURA IN VIRI

Aaseth, J., Ajsuvakova, O. P., Skalny, A. V., Skalnaya, M. G. in Tinkov, A. A. (2018). Chelator combination as therapeutic strategy in mercury and lead poisonings. *Coordination Chemistry Reviews*, 358, 1–12.

Aaseth, J., Crisponi, G. in Andersen, O. Chelation Therapy in the Treatment of Metal Intoxication. Pridobljeno maja 2020 s https://books.google.si/books?hl=en&lr=&id=fRYoCgAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&dq=Chelation+therapy&ots=Hj-nf6k8aX&sig=fu4E-d1Roc_1vqKwo8LO2bTYyc8&redir_esc=y#v=onepage&q=Chelation%20therapy&f=false

Ajiboye, A. S., Mossey, P. A. in Fox, C. H. (2020). International association for Dental Research Policy and Position Statements on the Safety of Dental Amalgam. *Journal of Dental Research*. 99 (7), 763-768.

Alessandro, F. in Elena, M. F. (2019). EDTA Chelation Therapy for the Treatment of Neurotoxicity. *International Journal of Molecular Sciences*, 20 (5), 1019.

Aliomrani, M., Sahraian, M. A., Shir Khanloo, H., Sharifzadeh, M., Khoshayand, M. R. in Ghahremani, M. H. (2016). Blood Concentrations of Cadmium and Lead in Multiple Sclerosis Patients from Iran. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*. 15 (4), 825-833.

Altowaijri, G., Fryman, A. in Yadav, V. (2017). Dietary Interventions and Multiple Sclerosis. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 17 (3), 28.

Andrade, V. M., Aschner, M. in Santos, A. P. M. D. (2017). Neurotoxicity of Metal Mixtures. *Advances in Neurobiology*, 18, 227-265.

Attar, A. M., Kharkhaneh, A., Etemadifar, M., Keyhanian, K., Davoudi, V. in Saadatnia, M. (2011). Serum Mercury Level and Multiple Sclerosis. *Biological Trace Element Research*, 146 (2), 150–153.

Auricchio, F., Scavone, C., Cimmaruta, D., Di Mauro, G., Capuano, A., Sportiello, L. in Rafaniello, C. (2017). Drugs approved for the treatment of multiple sclerosis: review of their safety profile. *Expert Opinion on Drug Safety*, 16 (12), 1359–1371.

Bjorklund, G., Hilt, B., Dadar, M., Lindh, U. in Aaseth, J. (2018). Neurotoxic effects of mercury exposure in dental personnel. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 124, 568-574.

Boggs, J. M. (2006). Myelin basic protein: a multifunctional protein. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 63 (7), 1945-1961.

Borhani Haghighi, A., Ansari, N., Mokhtari, M., Geramizadeh, B. in Lankarani, K. B. (2007). Multiple sclerosis and gluten sensitivity. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 109 (8), 651–653.

Bredholt, M. in Frederiksen, J. L. (2016). Zinc in Multiple Sclerosis. *ASN Neuro*, 8 (3).

Bressan, P. in Kramer, P. (2016). Bread and Other Edible Agent of Mental Disease. *Frontiers in Human Neuroscience*. 10 (130).

Bromley, L., Horvath, P. J., Bennett, S. E., Weinstock-Guttman, B. in Ray, A. D. (2019). Impact of Nutritional Intake on Function in People with Mild-to-Moderate Multiple Sclerosis. *International journal of MS care*, 21 (1), 1-9.

Callesen, J., Cattaneo, D., Brinicks, J., Jorgensen, K. M. L. in Dalgas, U. (2019). How do resistance training and balance and motor control training affect gait performance and fatigue impact in people with multiple sclerosis? A randomized controlled multi-center study. *Multiple Sclerosis Journal*.

Chisolm, J. J. (1992). BAL, EDTA, DMSA and DMPS in the Treatment of Lead Poisoning in Children. *Clinical Toxicology*, 30 (4), 493–504.

Choi, B., Jung, J. in Suh, S. (2017). The Emerging Role of Zinc in the Pathogenesis of Multiple Sclerosis. *International Journal of Molecular Sciences*, 18 (10), 2070.

Correale, J., Ysraelit, M. C. in Gaitan, M. I. (2009). Immunomodulatory effects of Vitamin D in multiple sclerosis. *Brain*, 132 (5), 1146–1160.

Dalgas, U. in Stenager, E. (2011). Exercise and disease progression in multiple sclerosis: can exercise slow down the progression of multiple sclerosis? *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 5 (2), 81–95.

Daltrozzo, T., Hapfelmeier, A., Donnachie, E., Schneider, A. in Hemmer, B. (2018). A Systematic Assessment of Prevalence, Incidence and Regional Distribution of Multiple Sclerosis in Bavaria From 2006 to 2015. *Frontiers in Neurology*, 9, 871.

Dargahi, N., Katsara, M., Tselios, T., Androutsou, M. E., de Courten, M., Matsoukas, J. in Apostolopoulos, V. (2017). Multiple Sclerosis: Immunopathology and Treatment Update. *Brain Sciences*, 7 (12), 78.

Dehghanifiroozabadi, M., Noferesti, P., Amirabadizadeh, A., Nakhaee, S., Aaseth, J., Noorbakhsh, F. in Mehrpour, O. (2018). Blood Lead Levels and Multiple Sclerosis: A Case-Control Study. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 27, 151-155.

Dendrou, C. A., Fugger, L. in Friese, M. A. (2015). Immunopathology of multiple sclerosis. *Nature Reviews Immunology*, 15 (9), 545–558.

Eijkeren, J. C. H., Olie, J. D. N., Bradberry, S. M., Vale, J. A., Vries, I., Clewell, H. J., Meulenbelt, J. in Hunault, C. C. (2016). Modeling the effect of succimer (DMSA; dimercaptosuccinic acid) chelation therapy in patients poisoned by lead. *Clinical Toxicology*, 55 (2), 133–141.

Evans, E., Piccio, L. in Cross, A. H. (2018). Use of Vitamins and Dietary Supplements by Patients With Multiple Sclerosis. *JAMA Neurology*, 75 (8), 1013.

Filippi, M., Rocca, M. A., Ciccarelli, O., De Stefano, N., Evangelou, N., Kappos, L., Rovira, A., Sastre-Garriga, J., Tintore, M., Frederiksen, J. L., Gasperini, C., Palace, J., Reich, D. S., Bandwell, B., Montalban, X. in Barkhof, F. (2016). MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. *The Lancet Neurology*, 15 (3), 292–303.

Fox, R. J., Rae-Grant, A. D. in Bethoux, F. (2019). Multiple Sclerosis and Related Disorders: Clinical Guide to Diagnosis, Medical Management, and Rehabilitation. Pridobljeno maja 2020 s https://books.google.si/books?hl=en&lr=&id=NShWDwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PA15&dq=multiple+sclerosis+pathology&ots=FyZK6N8R6q&sig=HSO4XqgFvoqF1IW3kS-GavxtKJw&redir_esc=y#v=onepage&q=T&f=false

Franciotta, D., Salvetti, M., Lolli, F., Serafini, B. in Aloisi, F. (2008). B cells and multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*, 7 (9), 852–858.

Glenn, J. D. in Mowry, E. M. (2016). Emerging Concepts on the Gut Microbiome and Multiple Sclerosis. *Journal of Interferon & Cytokine Research*, 36 (6), 347–357.

Goldenberg, M. M. (2012). Multiple Sclerosis Review. *Pharmacy and Therapeutics*, 37 (3), 175-184.

Gominak, S. C. (2016). Vitamin D deficiency changes the intestinal microbiome reducing B vitamin production in the gut. The resulting lack of pantothenic acid adversely affects the immune system, producing a “pro-inflammatory” state associated with atherosclerosis and autoimmunity. *Medical Hypotheses*, 94, 103–107.

Harbo, F.H., Gold, R. in Tintore, M. (2013). Sex and gender issues in multiple sclerosis. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 6 (4), 237-248.

Hayes, C. E., Cantorna, M. T. in DeLuca, H. F. (1997). Vitamin D and Multiple Sclerosis. *Experimental Biology and Medicine*, 216 (1), 21–27.

Ibitoye, R., Kemp, K., Rice, C., Hares, K., Scolding, N. in Wilkins, A. (2016). Oxidative stress-related biomarkers in multiple sclerosis: a review. *Biomarkers in Medicine*, 10 (8), 889-902.

Irish, A., Erickson, C., Wahls, T., Snetselaar, L. in Darling, W. (2017). Randomized control trial evaluation of a modified Paleolithic dietary intervention in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: a pilot study. *Degenerative Neurological and Neuromuscular Disease*, 7, 1–18.

Jangi, S., Gandhi, R., Cox, L. M., Li, N., Glehn, F., Yan, R., Patel, B., Mazzola, M. A., Liu, S., Glanz, B. L., Cook, S., Zankou, S., Stuart, F., Melo, K., Nejad, P., Smith, K., Topcuolu, B. D., Holden, J., Kivisakk, P., ... Weiner, H. L. (2016). Alterations of the human gut microbiome in multiple sclerosis. *Nature Communications*, 7, 12015.

Kahrizi, F., Salimi, A., Noorbakhsh, F., Faizi, M., Mehri, F., Naserzadeh, P., Naderi, N. in Pourahmad, J. (2016). Repeated Administration of Mercury Intensifies Brain Damage in Multiple Sclerosis through Mitochondrial Dysfunction. *Iranian journal of pharmaceutical research*, 15 (4), 834–841.

Kall, J., Just, A. in Aschner, M. (2016). *What Is the Risk? Dental Amalgam, Mercury Exposure, and Human Health Risks Throughout the Life Span. Epigenetics, the Environment, and Children's Health Across Lifespans*. Pridobljeno junija 2020 s <https://books.google.si/books?id=p2mMCwAAQBAJ&pg=PA370&lpg=PA370&dq=Throughout+the+Life+Span.+Epigenetics,+the+Environment,+and+Children%E2%80%99s+Health+Across+Lifespans+impact+factor&source=bl&ots=ApRbV8XK0p&sig=ACfU3U0xF5hoQgcNtcKuMWHKrr1AqMRWxw&hl=en&sa=X&ved=2ahUKewjYh6nO7aHqAhXD4KYKHQWuCRQQ6AEwAHoECAgQAQ#v=onepage&q=Throughout%20the%20Life%20Span.%20Epigenetics%2C%20the%20Environment%2C%20and%20Children%E2%80%99s%20Health%20Across%20Lifespans%20impact%20factor&f=false>

Kalron, A., Nitzani, D., Magalashvili, D., Dolev, M., Menascu, S., Stern, Y., Rosenblum, U., Pasitselsky, D., Frid, L., Zeilig, G., Barmatz, C., Givon, U. in Achiron, A. (2015). A personalized, intense physical rehabilitation program improves walking in people with multiple sclerosis presenting with different levels of disability: a retrospective cohort. *BMC Neurology*, 15, 21.

Karri, V., Schuhmacher, M. in Kumar, V. (2016). Heavy metals (Pb, Cd, As and MeHg) as risk factors for cognitive dysfunction: A general review of metal mixture mechanism in brain. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 48, 203-213.

Kasela, S., Kisand, K., Tserel, L., Kaleviste, E., Remm, A., Fischer, K., Esko, T., Westra, H., Fairfax, B. P., Makino, S., Knight, J. C., Franke, L., Merspalu, A., Pereson, P. in Milani, L. (2017). Pathogenic implications for autoimmune mechanisms derived by comparative eQTL analysis of CD4+ versus CD8+ T cells. *PLOS Genetics*, 13 (3).

Khan, F. in Amatya, B. (2017). Rehabilitation in Multiple Sclerosis: A Systematic Review of Systematic Reviews. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 98 (2), 353–367.

Kolb, B. in Whishaw, I. Q. (2015). *Fundamentals of Human NEUROPSYCHOLOGY*. New York: Worth Publishers.

Lerner, A., Shoenfeld, Y. in Matthias, T. (2017). Adverse effects of gluten ingestion and advantages of gluten withdrawal in nonceliac autoimmune disease. *Nutrition Reviews*, 75 (12), 1046–1058.

Lerner, A. in Matthias, T. (2019). *Mosaic of Autoimmunity*. Pridobljeno junija 2020 s <https://www.sciencedirect.com/book/9780128143070/mosaic-of-autoimmunity>

Lewandowski, L., Kepinska, M in Milnerowicz, H. (2018). The copper-zinc superoxide dismutase activity in selected diseases. *European Journal of Clinical Investigation*, 49 (1).

Link, H. in Huang, Y. (2006). Oligoclonal bands in multiple sclerosis cerebrospinal fluid: An update on methodology and clinical usefulness. *Journal of Neuroimmunology*, 180 (1-2), 17–28.

Magyari, M. (2015). Role of socio-economic and reproductive factors in the risk of multiple sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica*, 132, 20–23.

Mahon, B., Gordon, S., Cruz, J., Cosman, F. in Cantorna, M. (2003). Cytokine profile in patients with multiple sclerosis following vitamin D supplementation. *Journal of Neuroimmunology*, 134 (1-2), 128–132.

Marietta, E., Horwath, I., Balakrishnan, B. in Taneja, V. (2018). Role of the Intestinal Microbiome in Autoimmune Diseases and Its Use in Treatments. *Cellular Immunology*. 339, 50-58.

Meier-Gerdingh, E., Fitzgerald, K., Gold, R. in Hellwig, K. (2019). Dietary Intake and the Effect on Disease Progression in People with Multiple Sclerosis. *Neurology*. 92 (15).

Mezzaroba, L., Alfieri, D. F., Colado Simão, A. N. in Vissoci Reiche, E. M. (2019). The role of zinc, copper, manganese and iron in neurodegenerative diseases. *NeuroToxicology*. 74, 230-241.

Mielcarz, D. in Kasper, L. H. (2015). The Gut Microbiome in Multiple Sclerosis. *Current Treatment Options in Neurology*, 17 (4), 344.

Munger, K. L., Zhang, S. M., O'Reilly, E., Hernan, M. A., Olek, M. J., Willett, W. C. in Ascherio, A. (2004). Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology*, 62 (1), 60–65.

Newland, P. K., Heitkemper, M. in Zhou, Y. (2016). The Emerging Role of the Gut Microbiome in Adult Patients With Multiple Sclerosis. *Journal of Neuroscience Nursing*, 48 (6), 358–364.

Olsson, T., Barcellos, L. F. in Alfredsson, L. (2016). Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. *Nature Reviews Neurology*, 13 (1), 25–36.

Pachikian, B. D., Neyrinck, A. M., Deldicque, L., Backer, F. C., Catry, E., Dewulf, E. M., Sohet, F. M., Bindels, L. B., Everard, A., Francaux, M., Guiot, Y., Cani, P. D. in Delzenne, N. M. (2010). Changes in Intestinal Bifidobacteria Levels Are Associated with the Inflammatory Response in Magnesium-Deficient Mice. *The Journal of Nutrition*, 140 (3), 509-514.

Pamphlett, R. in Jew, S. K. (2018). Inorganic mercury in human astrocytes, oligodendrocytes, corticomotoneurons and the locus ceruleus: implications for multiple sclerosis, neurodegenerative disorders and gliomas. *BioMetals*, 31, 807-819.

Pawlitzki, M., Uebelhör, J., Sweeney-Reed, C., Stephanik, H., Hoffmann, J., Lux, A. in Reinhold, D. (2018). Lower Serum Zinc Levels in Patients with Multiple Sclerosis Compared to Healthy Controls. *Nutrients*, 10 (8), 967.

Petajan, J. H. in White, A. T. (1999). Recommendations for Physical Activity in Patients with Multiple Sclerosis. *Sports Medicine*, 27 (3), 179–191.

Pierrot-Deseilligny, C. in Souberbielle, J. C. (2017). Vitamin D and multiple sclerosis: An update. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 14, 35–45.

Plomin, R. in Caspi, A. (1998). DNA and personality. *European Journal of Personality*, 12, 387-407.

Rasova, K., Feys, P., Henze, T., Tongeren, H., Cattaneo, D., Jonsdottir, J. in Herbenova, A. (2010). Emerging evidence-based physical rehabilitation for Multiple Sclerosis - Towards an inventory of current content across Europe. Health and Quality of Life Outcomes, 8 (1), 76.

Rodrigo, L., Hernández-Lahoz C., Fuentes, D., Mauri, G., Alvarez, N., Vega, J. in González, S. (2014). Randomised Clinical Trial Comparing the Efficacy of A Gluten-Free Diet Versus A Regular Diet in A Series of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Patients. *International journal of Neurology and Neurotherapy*, 1 (1).

Saleem, S., Anwar, A., Fayyaz, M., Anwer, F. in Anwar, F. (2019). An Overview of Therapeutic Options in Relapsing-remitting Multiple Sclerosis. *Cureus*. 11 (7), e5246.

Simpson Jr, S., Blizzard, L., Othal, P., Van der Mei, I. in Taylor, B. (2011). Latitude is significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: a meta-analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 82, 1132-1141.

Smolders, J., Damoiseaux, J., Menheere, P. in Hupperts, R. (2008). Vitamin D as an immune modulator in multiple sclerosis, a review. *Journal of Neuroimmunology*, 194 (1-2), 7-17.

Socha, K., Karpińska, E., Kochanowicz, J., Soroczyńska, J., Jakoniuk, M., Wilkiel, M., Mariak, Z. D. in Borawska, M. H. (2017). Dietary habits; concentration of copper, zinc, and Cu-to-Zn ratio in serum and ability status of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Nutrition*, 39-40, 76-81.

Solari, A., Filippini, G., Gasco, P., Colla, L., Salmaggi, A., Mantia, L. L., Farinotti, M., Eoli, M. in Mendozzi, L. (1999). Physical rehabilitation has a positive effect on disability in multiple sclerosis patients. *Neurology*, 52 (1), 57-57.

Stadelmann, C., Timmler, S., Barrantes-Freer, A. in Simons, M. (2019). Myelin in the Central Nervous System: Structure, Function, and Pathology. *Physiological reviews*, 99 (3), 1381-1431.

Thompson, A. J., Banwell, B. L., Barkhof, F., Carroll, W. M., Coetzee, T., Comi, G., Correale, J., Fazekas, F., Filippi, M., Freedman, M. S., Fujihara, K., Galetta, S. L., Hartung, H. P., Kappos, L., Lublin, F. D., Marrie, R. A., Miller, A. E., Miller, D. H., Mowry, E. M. in Cohen, J. A. (2018). Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet Neurology*, 17 (2), 162-173.

Thomsen, H. L., Jessen, E. B., Passali, M. in Frederiksen, J. L. (2019). The role of gluten in multiple sclerosis: A systematic review. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 27, 156-163.

Tseng, C. F., Chen, K. H., Yu, H. C., Huang, F. M. in Chang, Y. C. (2020). Dental Amalgam Fillings and Multiple Sclerosis: A Nationwide Population-Based Case-Control Study in Taiwan. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17 (8), 2637.

Vister, E., Tijmsa, M. E., Hoang, P. D. in Lord, S. R. (2017). Fatigue, Physical Activity, Quality of Life, and Fall Risk in People with Multiple Sclerosis. *International journal of MS care*. 19 (2), 91-98

Voge, N. V. in Alvarez, E. (2019). Monoclonal Antibodies in Multiple Sclerosis: Present and Future. *Biomedicines*. 7 (1), 20.

Warwick, D., Young, M., Palmer, J. in Ermel, R. W. (2019). Mercury vapor volatilization from particulate generated from dental amalgam removal with a high-speed dental drill – a significant source of exposure. *Journal of Occupational Medicine and Toxicology*, 14 (22).

Winther, G., Jorgensen, P. B. M., Elfving, B., Nielsen, D. S., Kihl, P., Lund, S., Sorensen, D. B. in Wegener, G. (2015). Dietary Magnesium Deficiency Alters Gut Microbiota and Leads to Depressive-Like Behaviour. *Acta Neuropsychiatrica*, 27 (3), 168-176.

World Health Organisation. (2008). *Multiple Sclerosis Resources in the World*. Geneva: World Health Organisation. Dostopano aprila 2020 na: https://www.who.int/mental_health/neurology/Atlas_MS_WEB.pdf

World Health Organisation. (2017). *Mercury and health*. World Health Organisation. Dostopano aprila 2020 na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/mercury-and-health>

World Health Organisation. (2019). *Lead poisoning and health*. World Health Organisation. Dostopano aprila 2020 na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/lead-poisoning-and-health>