

Rola mikrobioty jelitowej w rozwoju stwardnienia rozsianego

Weronika Szymczak¹, Katarzyna Pastusiak² , Paweł Bogdański² 

¹Studenckie Koło Naukowe Dietetyki Klinicznej przy Katedrze i Zakładzie Leczenia Otyłości, Zaburzeń Metabolicznych i Dietetyki Klinicznej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

²Katedra i Zakład Leczenia Otyłości, Zaburzeń Metabolicznych oraz Dietetyki Klinicznej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

STRESZCZENIE

Stwardnienie rozsiane (MS, *multiple sclerosis*) jest schorzeniem układu nerwowego, w którego etiologii istotną rolę odgrywają procesy autoimmunologiczne wpływające na czynność całego organizmu. Coraz większemu zainteresowaniu patogenezą oraz metodom leczenia MS towarzyszą także badania służące ocenie stanu mikrobioty jelitowej. Obecnie bada się powiązania zmian flory bakteryjnej jelit z rozwojem MS. W związku z tym testuje się sposoby wspomagania leczenia wpływające na poprawę stanu mikrobioty jelitowej i tym samym efektywność terapii.

Polski Przegląd Neurologiczny 2021; 17 (3), 115–120

Słowa kluczowe: stwardnienie rozsiane, mikrobiota, probiotyki

WPROWADZENIE

Mikrobiota jelitowa to złożony ekosystem, zamieszkiwany przez około 10^{14} odmiennych drobnoustrojów. Dominują wśród nich są bakterie z rodzaju *Bacteroidetes* i *Firmicutes*, które stanowią ponad 90% wszystkich mikroorganizmów i stanowią około 2 kg całkowitej masy ciała [1, 2]. Dotychczas uważano, że pierwotne powstawanie mikrobioty jelitowej ma miejsce w czasie porodu. Jednak w obecnych badaniach identyfikuje się mikrobiotę łożyska, płynu owodniowego oraz pępowiny, co sugeruje, że spekulacje o sterylności przewodu pokarmowego płodu mogą się okazać błędne [3–5]. Programowanie mikrobiologiczne przewodu pokarmowego przypada przede wszystkim na pierwsze 1000 dni życia i jest uwarunkowane wieloczynnikowo [6]. Mikrobiota jelitowa odgrywa ważną rolę w prawidłowym funkcjonowaniu organizmu poprzez wpływ na metabolizm pokarmu, wchłanianie składników odżywczych oraz regulację gospodarki hormonalnej. Niezwykle istotnym zagadnieniem jest komunikacja w osi mózgowo-jelitowej, w wyniku której drobnoustroje jelitowe biorą udział w procesach modulacji

w układzie nerwowym [7, 8]. Poza tym mikrobiota odpowiada za utrzymanie homeostazy immunologicznej, co ma związek z pojawieniem się chorób na tle autoimmunologicznym, w tym stwardnienia rozsianego (MS, *multiple sclerosis*) [8, 9].

Stwardnienie rozsiane jest przewlekłą chorobą zapalno-demielinizacyjną ośrodkowego układu nerwowego. Patomorfologicznie manifestuje się ogniskami demielinizacji zlokalizowanymi najczęściej okołokomorowo, w ciele migdałowatym, pniu mózgu, podkorowo, mózdzku oraz konarach mózdzku [10, 11]. Procesy autoimmunologiczne uszkadzają struktury ośrodkowego układu nerwowego, wpływając na utratę oligodendrocytów, uszkodzenia aksonalne, gliozę astrocytarną oraz zmniejszenie liczby neuronów [12]. Podstawą rozpoznania są kryteria McDonald'a uwzględniające objawy kliniczne, obraz rezonansu magnetycznego i zmiany w płynie mózgowo-rdzeniowym [13, 14]. Częstotliwość występowania MS w populacji ogólnej wynosi 0,2% i zależy między innymi od szerokości geograficznej, przy czym do obszarów o zwiększonej chorobowości należą północna Europa, północna część Stanów Zjednoczonych,

ADRES DO KORESPONDENCJI:

Weronika Szymczak, Studenckie Koło Naukowe Dietetyki Klinicznej przy Katedrze i Zakładzie Leczenia Otyłości, Zaburzeń Metabolicznych i Dietetyki Klinicznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Szamarzewskiego 84, 60-569 Poznań, tel. 61 854 93 77, faks 61 847 85 29, e-mail: weronikas16@gmail.com

Copyright © 2021 Via Medica | ISSN 1734-5251 | e-ISSN 1734-9745 | DOI: 10.5603/PPN.2021.0020

Kanada, południowa Australia oraz Nowa Zelandia [12, 15]. Stwardnienie rozsiane dotyczy głównie młodych osób w wieku 20–40 lat oraz częściej ujawnia się u kobiet (K:M 1,77:1) [16]. Etiologia choroby jest idiopatyczna, jednak należy również uwzględnić wpływ czynników genetycznych oraz środowiskowych [17, 18]. Wskazuje się na 10–20-krotny wzrost ryzyka rozwoju MS wśród rodzeństwa osób dotkniętych chorobą [15]. Do czynników zwiększających ryzyko jej wystąpienia należą: palenie tytoniu, zakażenie wirusem Epstein-Bárr (EBV, *Epstein-Bárr virus*) i *Herpes* typu 6, infekcja *Chlamydia pneumoniae*, niedobór witaminy D oraz otyłość wieku dojrzewania [12, 19]. Ponadto obserwacja populacji chińskiej dostarczyła pierwszych istotnych dowodów na rolę przerostu bakteryjnego w jelicie cienkim (SIBO, *small intestinal bacterial overgrowth*) w patogenezie MS [20].

Stwardnienie rozsiane przebiega najczęściej (85%) w postaci rzutowo-remisyjnej (RRMS, *relapsing-remitting multiple sclerosis*) charakteryzującej się epizodami zaostrzeń — rzutów choroby, z występującymi między nimi okresami pełnej lub prawie pełnej sprawności — remisji, wtórnie postępującej (SPMS, *secondary progressive multiple sclerosis*), będącej następstwem postaci RRMS, kiedy stopień niepełnosprawności narasta oraz pierwotnie postępującej (PPMS, *primary progressive multiple sclerosis*), w której progresja niepełnosprawności występuje od początku rozpoznania choroby [13, 21]. Podstawami leczenia są leki immunomodulujące i immunosupresyjne, podzielone na kolejne linie leczenia.

Celem artykułu jest przegląd piśmiennictwa dotyczącego związku między stanem mikrobioty jelitowej człowieka a ryzykiem zachorowania na MS i przebiegiem choroby oraz odwrotnej zależności, czyli wpływu choroby na mikrobiotę jelitową.

Dokonano przeglądu piśmiennictwa z lat 2016–2021 dostępnego w wyszukiwarce *PubMed*, z uwzględnieniem angielskich słów kluczowych: 'microbiota or/and microbiom or /and gut or/and MS or/and multiple sclerosis or/and intestine or/and bacteria or/and digestive system or/and SIBO or/and treatment or/and nutrition or/and diet or/and therapy or/and nutrients and/or pathomecha-

nism or/and immunology or/and diagnosis or/and brain-gut axis or/and intermittent fasting or/and neurological disease' [11, 21].

ZMIANY MIKROBIOTY JELITOWEJ

Dane z piśmiennictwa wskazują, że stan mikrobioty może predysponować do wystąpienia MS, ale może być również skutkiem tej choroby [10]. W badaniach eksperymentalnych wykazano istotny wpływ jakości mikrobioty kałowej dawcy na rozwój mysiego modelu stwardnienia rozsianego (EAE, *experimental autoimmune encephalomyelitis*) u biorcy [22]. U pacjentów ze zmianami neurologicznymi obserwuje się zmniejszenie ilości przodujących bakterii jelitowych — *Firmicutes* i *Bacteroidetes*, które odpowiadają za wytwarzanie krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (SCFA, *short-chain fatty acids*) [19]. Produkowane w procesach fermentacyjnych SCFA zmniejszają nasilenie stanu zapalnego i regulują homeostazę neuroimmunologiczną, a ich niedobór może prowadzić do zaburzeń funkcji poznawczych i odpowiadać za inne zaburzenia czynności mózgu [17]. Obniżeniu ulega liczba bakterii *Lactobacillus*, *Faecalibacterium*, *Bacteroides* i *Prevotella*, a dodatkowo dochodzi do wzrostu liczby bakterii *Enterobacteriaceae* oraz bakterii z rodzaju *Akkermansia*, które wykazują działanie prozapalne [10, 19]. Ponadto stwierdzana zwiększona ilość bakterii *Methanobrevibacter* dodatnio koreluje z wynikami testów oddechowych służących ocenie stężenia wodoru. Pozostaje ciągle do ustalenia, czy zwiększenie ilości tych bakterii to przyczyna czy skutek zachorowania [23]. Przegląd zmian zawartości bakterii u chorych na MS przedstawiono w tabeli 1 [8, 10, 17, 24].

ZWIĄZEK MIĘDZY MIKROBIOTĄ JELITOWĄ A STWARDNIENIEM ROZSIANYM

Mikrobiota jelitowa odgrywa ważną rolę w zachowaniu integralności błony śluzowej jelita oraz homeostazy immunologicznej. Wpływa na dojrzewanie i kształtowanie układu odpornościowego poprzez działanie na prezentację antygenów oraz regulację pracy cytokin i limfocytów [1, 25]. W badaniach na myszach wykazano, że drobnoustroje

Tabela 1.

Zmiany w reprezentacji wybranych bakterii w przebiegu stwardnienia rozsianego (opracowano na podstawie [8, 10, 17, 24])

Typ	Zmiana zawartości bakterii	
	Wzrost	Spadek
<i>Actinobacteria</i>	<i>Eggerthella</i>	<i>Collinsella</i>
	<i>Bifidobacterium</i>	
<i>Firmicutes</i>	<i>Dorea</i> <i>Blautia</i> <i>Ruminococcus</i>	<i>Faecalibacterium</i> <i>Clostridium</i> <i>Coprobacillus</i> <i>Lachnospira</i> <i>Lactobacillus</i> <i>Eubacterium</i>
<i>Bacteroidetes</i>	<i>Flavobacterium</i>	<i>Bacteroides</i> <i>Butyricimonas</i> <i>Parabacteroides</i> <i>Prevotella</i>
<i>Proteobacteria</i>	<i>Pseudomonas</i> <i>Sutterella</i> <i>Mycoplana</i> <i>Haemophilis</i> <i>Bilophila</i> (?) <i>Acinetobacter</i> (?)	
<i>Verrucomicrobia</i>	<i>Akkermansia</i>	

(?) — powiązanie niejednoznaczne

jelitowe są zaangażowane w regulację produkcji mieliny w korze przedczołowej, odpowiadając za przekąźnictwo neuronalne [25]. Dawniej uważano, że przekąźnictwo mózgowo-jelitowe odbywa się głównie na drodze komunikacji krzyżowej. Obecnie wiadomo, że w kontakcie tym pośredniczą także drobnoustroje jelitowe. Oś mózgowo-jelitowa reguluje funkcje mózgu i jelit za pomocą wzajemnych oddziaływań, w których uczestniczą układ immunologiczny, nerw błędny, jelitowy układ nerwowy oraz tryptofan. Zaburzenia komunikacji na szlaku mózg–jelita wpływają między innymi na występowanie zaburzeń psychiatrycznych oraz procesy neurozwyrodnieniowe. Czynniki genetyczne, sposób porodu i karmienia noworodka, zawartość błonnika w diecie, antybiotykoterapia, narażenie na stres, produkcja kwasów żółciowych i obecność tryptofanu wpływają na czynność bakterii jelitowych oraz przekąźnictwo mózgowo-jelitowe, sprzyjając tym samym reakcjom przeciwzapalnym bądź prozapalnym [8, 18,

26]. Produkty metabolizmu mikrobioty jelitowej przenikają przez barierę krew–mózg i biorą udział w odpowiedzi immunologicznej [7, 25].

Niewłaściwy skład drobnoustrojów jelitowych może prowadzić do przerwania bariery jelitowej, stymulując odpowiedź śluzówkowego układu immunologicznego i wpływając na nieprawidłową translokację bakterii. Patologiczne rozprzestrzenianie się bakterii jelitowych skutkuje wystąpieniem zapalenia jelit oraz może się przyczyniać do rozwoju chorób na podłożu autoimmunologicznym, w tym MS. Fizjologicznie ochronę przed patogenami oraz stabilność bariery jelitowej zapewniają warstwa śluzowa, bariera nabłonkowa oraz bariera naczyńniowa jelita. Zachowanie funkcji bariery nabłonkowej jest fundamentalne dla utrzymania integralności jelitowej poprzez stabilizację połączeń ścisłych, które odpowiadają za działanie białek transbłonowych — okludyn i kładyn oraz regulację sygnalizacji między komórkami nabłonka jelita [27, 28]. Dysbioza jelitowa prowadzi do zmniejszenia wytwarzania SCFA i wzrostu stężenia endotoksyny — lipopolisacharydu (LPS), promując nadmierną aktywność tkanki limfatycznej związanej z błoną śluzową przewodu pokarmowego (GALT, *gut-associated lymphoid tissue*) [7, 29, 30]. Wśród struktur tworzących GALT wyróżnia się węzły chłonne, kępki Peyera (wraz z defensynami, o działaniu przeciwbakteryjnym), limfocyty śród nabłonkowe oraz kryptokępki [28]. Wzmoczona aktywność składowych GALT prowadzi do zwiększonego wydzielania prozapalnych limfocytów T CD4+, monocytów, makrofagów, zapalnych komórek dendrytycznych i limfocytów B. W odpowiedzi na wzmoczoną aktywność limfocytów B bakterie jelitowe indukują produkcję wydzielniczych IgA, które odpowiadają za zachowanie tolerancji pokarmowej oraz zapobiegają adhezji antygenów do nabłonka jelitowego [28]. Dysbioza jelitowa przyczynia się do aktywacji mechanizmów patogenetycznych MS poprzez produkcję limfocytów T CD4+ lub CD8+ przeciwko antygenom mieliny. Wskazuje się na istotną rolę limfocytów pomocniczych Th1 (produkujących interferon gamma i interleukinę 12), Th17 (odpowiedzialnych za wyzwoleń cytokin, tj. interleukina 17), makrofagów,

komórek naturalnej cytotoksyczności (NK, *natural killers*) oraz komórek mikrogleju w inicjacji procesów związanych z rozwojem MS. W wyniku kaskady kolejnych zdarzeń następuje rozszczelnienie bariery krew–mózg, a w konsekwencji — demielinizacja oraz pojawienie się objawów klinicznych choroby [31]. Badania pokazują, że wzmożonej produkcji limfocytów T sprzyja również wzrost ilości bakterii charakterystycznych dla pacjentów z MS, w tym z rodzaju *Clostridium* [19, 25]. Zmieniony profil metaboliczny indukowany składem bakterii jelitowych odpowiada za autoimmunizację mózgu i ma istotne znaczenie w kształtowaniu śluzówkowej odpowiedzi immunologicznej. Komórki jelitowego układu immunologicznego pozostają w stałym kontakcie z układem nerwowym, regulując zachowania autoimmunizacyjne i wydzielanie endokrynne, które ma znaczenie w komunikacji w osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej [1, 32].

POTENCJALNE WYKORZYSTANIE WPŁYWU NA MIKROBIOTĘ JELITOWĄ W LECZENIU STWARDNIENIA ROZSIANEGO

Odbudowa bariery jelitowej może się przyczyniać się do łagodzenia stanu zapalnego i zmniejszania się objawów MS. Obecnie wskazuje się na wykorzystanie terapii z zastosowaniem probiotykoterapii, przeszczepu mikrobioty kałowej (FMT, *fecal microbiota transplant*) oraz zmiany sposobu żywienia.

Probiotykoterapia

Zastosowanie wielogatunkowego probiotyku zawierającego bakterie *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* i *Streptococcus* (LBS) może odwrócić negatywne zmiany mikrobioty jelitowej i wpływać na wydłużenie okresów remisji choroby [25]. Probiotykoterapia pozytywnie koreluje z utrzymaniem prawidłowej funkcji bariery jelitowej oraz stymuluje układ immunologiczny do inicjacji procesów przeciwzapalnych [1]. Wyniki badań sugerują, że trwające 2 miesiące interwencja probiotyczna wielogatunkowym preparatem LBS w dziennej dawce 3600 miliardów jednostek tworzących kolonię (CFU, *colony-forming unit*) wiąże się ze zmniejszeniem ilości bakterii charakterystycznych dla MS, tj. *Akkermansia*, *Dorea* i *Blautina*. Wyniki

wskazują także na zwiększoną skuteczność terapii podstawowej — octanem glatirameru — poprzez wzmacnianie przeciwzapalnej obwodowej odpowiedzi immunologicznej u pacjentów z postacią rzutowo-remisyjną. Obserwowane korzyści wynikające z wprowadzenia probiotykoterapii utrzymują się prawdopodobnie jedynie w czasie trwania suplementacji [33]. Wyniki badań, w których oceniano skuteczność stosowania probiotyków, nie są jednak jednoznaczne, co może wynikać między innymi z różnej metodologii prowadzonych badań [19].

Przeszczepienie mikrobioty kałowej

Innowacyjną metodą, wykorzystywaną w celu przywrócenia prawidłowej flory jelitowej, jest FMT. Najnowsze doniesienia wskazują na zasadność przeszczepienia mikrobioty osoby zdrowej w celu skutecznego leczenia pacjenta z MS [10, 34]. Wyniki badań sugerują, że metoda ta może łagodzić objawy neurologiczne oraz stabilizować chód. Znaczenie tej strategii leczenia jest związane z mniejszą liczbą działań niepożądanych w porównaniu ze standardową farmakoterapią [1].

Modyfikacja diety

Dieta zachodnia jest zwykle wysokokaloryczna, obfita w tłuszcze zwierzęce i dostarcza ograniczoną ilość błonnika. Może być czynnikiem ryzyka chorób autoimmunologicznych. Zmniejszenie wartości odżywczej diety (w tym błonnika pokarmowego) oraz rzadkie wypróżnienia prowadzą do zmniejszonej produkcji SCFA oraz zwiększonej przepuszczalności bariery jelitowej, co inicjuje odpowiedź immunologiczną [10, 17, 35].

Stosowane wzorce żywieniowe wpływają na mikrobiotę jelitową oraz pośrednio uczestniczą w rozwoju chorób autoimmunologicznych. Żywnienie moduluje skład bakterii jelitowych poprzez działanie przeciwzapalne i neuroprotektoryjne. Dietoterapia indukuje produkcję określonych metabolitów mikrobioty jelitowej, co wpływa na utrzymanie masy ciała, wydzielanie hormonów jelitowych oraz stężenie cholesterolu całkowitego. Zmiany w szlakach metabolicznych mogą wpływać na ryzyko wystąpienia MS oraz przebieg choroby [35, 36].

Obecnie rekomendowanym modelem żywienia u chorych na MS jest dieta o potencjale przeciwzapalnym oraz dziennej kaloryczności 20–35 kcal/kg mc. W ustalaniu planu żywieniowego należy zwrócić uwagę na odpowiedni udział makroskładników, zawartość mikroskładników (tj. cynk, selen), witamin (D, B₉, B₁₂, C, E) oraz podaż płynów. Dieta przeciwzapalna charakteryzuje się obecnością kwasów omega 3, nierafinowanych węglowodanów (w tym błonnika), przeciwutleniaczy oraz karotenoidów. We współpracy z chorym należy ocenić aktualny stan odżywienia i w razie potrzeby wdrożyć wysokoenergetyczne suplementy doustne [37–39].

Badania na modelu zwierzęcym wskazują na skuteczność interwencji dietetycznych we wspomaganiu leczenia MS. Obiecujące wnioski wysunięto po stosowaniu diety niskokalorycznej, ketogennej, diety naśladującej post (FMD, *fasting mimicking diet*) oraz postu przerywanego (IF, *intermittent fasting*). Spekuluje się, że dieta mobilizująca mikrobiotę jelitową do produkcji SCFA (w tym żywność fermentowana), podaż witaminy D, obecność polifenoli oraz zmniejszone spożycie soli mogą mieć istotne znaczenie w postępowaniu z chorym [1, 10, 17, 40, 41].

PODSUMOWANIE

Brak spójności w metodologii dotychczasowych badań powoduje, że trudno w sposób jednoznaczny określić znaczenie zmian mikrobioty jelitowej w MS. Nie jest jasne, czy zmiany stwierdzone w składzie bakterii jelitowych są następstwem konkretnego postępowania terapeutycznego, wynikają z samej choroby, czy też dysbioza jelitowa przyczynia się do manifestacji MS. Wiedza o stanie mikrobioty oraz szczegółowa identyfikacja bakterii jelitowych zaangażowanych w rozwój MS niewątpliwie w przyszłości może mieć istotny wpływ na postępowanie kliniczne.

PIŚMIENNICTWO

1. Chu F, Shi M, Lang Y, et al. Gut microbiota in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis: current applications and future perspectives. *Mediators Inflamm*. 2018; 2018: 8168717, doi: [10.1155/2018/8168717](https://doi.org/10.1155/2018/8168717), indexed in Pubmed: [29805314](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29805314/).
2. Shi Na, Li Na, Duan X, et al. Interaction between the gut microbiome and mucosal immune system. *Mil Med Res*. 2017; 4: 14, doi: [10.1186/s40779-017-0122-9](https://doi.org/10.1186/s40779-017-0122-9), indexed in Pubmed: [28465831](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28465831/).
3. Bartnicka A, Gałęcka M, Mazela J. Wpływ czynników prenatalnych i postnatalnych na mikrobiotę jelitową noworodków. *Stand Med Pediatr*. 2016; 13: 165–172.
4. Collado MC, Rautava S, Aakko J, et al. Human gut colonisation may be initiated in utero by distinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid. *Sci Rep*. 2016; 6: 23129, doi: [10.1038/srep23129](https://doi.org/10.1038/srep23129), indexed in Pubmed: [27001291](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27001291/).
5. Drosdzol-Cop A, Fuchs A, Czech I, et al. Mikrobiom noworodka. *Forum Położnictwa i Ginekologii*. 2018; 38: 51–56.
6. Gałęcka M, Basińska AM, Bartnicka A. Znaczenie mikrobioty jelitowej w kształtowaniu zdrowia człowieka — implikacje w praktyce lekarza rodzinnego. *Forum Med Rodz*. 2018; 12(2): 50–59.
7. Logsdon AF, Erickson MA, Rhea EM, et al. Gut reactions: How the blood-brain barrier connects the microbiome and the brain. *Exp Biol Med* (Maywood). 2018; 243(2): 159–165, doi: [10.1177/1535370217743766](https://doi.org/10.1177/1535370217743766), indexed in Pubmed: [29169241](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29169241/).
8. Freedman SN, Shahi SK, Mangalam AK. The „gut feeling”: breaking down the role of gut microbiome in multiple sclerosis. *Neurotherapeutics*. 2018; 15(1): 109–125, doi: [10.1007/s13311-017-0588-x](https://doi.org/10.1007/s13311-017-0588-x), indexed in Pubmed: [29204955](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29204955/).
9. Sprouse ML, Bates NA, Felix KM, et al. Impact of gut microbiota on gut-distal autoimmunity: a focus on T cells. *Immunology*. 2019; 156(4): 305–318, doi: [10.1111/imm.13037](https://doi.org/10.1111/imm.13037), indexed in Pubmed: [30560993](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30560993/).
10. van den Hoogen WJ, Laman JD, Hart BA. Modulation of multiple sclerosis and its animal model experimental autoimmune encephalomyelitis by food and gut microbiota. *Front Immunol*. 2017; 8: 1081, doi: [10.3389/fimmu.2017.01081](https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01081), indexed in Pubmed: [28928747](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28928747/).
11. Bartosik-Psujek H. Algorytmy diagnostyczne i kryteria kwalifikacji do leczenia immunomodulacyjnego w stwardnieniu rozsianym. *Pol Przegl Neurol*. 2012; 8(2): 76–83.
12. Szczuciński A, Głabiński A, Losy J. Immunopatogeneza. In: Losy J. ed. *Stwardnienie rozsiane*. Czelej, Lublin 2019: 49–63.
13. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018; 17(2): 162–173, doi: [10.1016/S1474-4422\(17\)30470-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30470-2), indexed in Pubmed: [29275977](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29275977/).
14. Bartosik-Psujek H. Algorytmy diagnostyczne i kryteria kwalifikacji do leczenia immunomodulacyjnego w stwardnieniu rozsianym. *Pol Przegl Neurol*. 2012; 8(2): 76–83.
15. Didonna A, Oksenberg JR. The genetics of multiple sclerosis. In: Zagon IS, McLaughlin PJ. ed. *Multiple sclerosis: perspectives in treatment and pathogenesis*. Hershey, Brisbane 2017.
16. Oh J, Vidal-Jordana A, Montalban X. Multiple sclerosis: clinical aspects. *Curr Opin Neurol*. 2018; 31(6): 752–759, doi: [10.1097/WCO.0000000000000622](https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000622), indexed in Pubmed: [30300239](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30300239/).
17. Fan Y, Zhang J. Dietary modulation of intestinal microbiota: future opportunities in experimental autoimmune encephalomyelitis and multiple sclerosis. *Front Microbiol*. 2019; 10: 740, doi: [10.3389/fmicb.2019.00740](https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00740), indexed in Pubmed: [31040833](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31040833/).
18. Kirby TO, Ochoa-Repáraz J, Ochoa-Repáraz J, et al. The gut microbiome and multiple sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018; 8(6), doi: [10.1101/cshperspect.a029017](https://doi.org/10.1101/cshperspect.a029017), indexed in Pubmed: [29311123](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29311123/).
19. Mowry EM, Glenn JD. The dynamics of the gut microbiome in multiple sclerosis in relation to disease. *Neurol Clin*. 2018; 36(1): 185–196, doi: [10.1016/j.ncl.2017.08.008](https://doi.org/10.1016/j.ncl.2017.08.008), indexed in Pubmed: [29157399](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29157399/).
20. Zhang Y, Liu G, Duan Y, et al. Prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in multiple sclerosis: a case-control study from China. *J Neuroimmunol*. 2016; 301: 83–87, doi: [10.1016/j.jneuroim.2016.11.004](https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2016.11.004), indexed in Pubmed: [27890460](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27890460/).

21. Losy J, Bartosik-Psujek H, Członkowska A, et al. Leczenie stwardnienia rozlanego. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. *Pol Przegl Neurol*. 2016; 12(2): 80–95.
22. Cekanaviciute E, Yoo BB, Runia TF, et al. Gut bacteria from multiple sclerosis patients modulate human T cells and exacerbate symptoms in mouse models. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2017; 114(40): 10713–10718, doi: [10.1073/pnas.1711235114](https://doi.org/10.1073/pnas.1711235114), indexed in Pubmed: [28893978](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28893978/).
23. Jangi S, Gandhi R, Cox LM, et al. Alterations of the human gut microbiome in multiple sclerosis. *Nat Commun*. 2016; 7: 12015, doi: [10.1038/ncomms12015](https://doi.org/10.1038/ncomms12015), indexed in Pubmed: [27352007](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27352007/).
24. Shahi SK, Freedman SN, Mangalam AK. Gut microbiome in multiple sclerosis: the players involved and the roles they play. *Gut Microbes*. 2017; 8(6): 607–615, doi: [10.1080/19490976.2017.1349041](https://doi.org/10.1080/19490976.2017.1349041), indexed in Pubmed: [28696139](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28696139/).
25. Cryan JF, O'Riordan K, Sandhu K, et al. The gut microbiome in neurological disorders. *Lancet Neurol*. 2020; 19(2): 179–194, doi: [10.1016/s1474-4422\(19\)30356-4](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(19)30356-4).
26. Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan CSM, et al. The microbiota-gut-brain axis. *Physiol Rev*. 2019; 99(4): 1877–2013, doi: [10.1152/physrev.00018.2018](https://doi.org/10.1152/physrev.00018.2018), indexed in Pubmed: [31460832](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31460832/).
27. Antonini M, Lo Conte M, Sorini C, et al. How the interplay between the commensal microbiota, gut barrier integrity, and mucosal immunity regulates brain autoimmunity. *Front Immunol*. 2019; 10: 1937, doi: [10.3389/fimmu.2019.01937](https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01937), indexed in Pubmed: [31475000](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31475000/).
28. Drąg J, Goździalska A, Knapik-Czajka M, et al. Nieszczelność jelit w chorobach autoimmunologicznych. Państwo i Społeczeństwo: Medycyna i Zdrowie Publiczne. 2017; 17(4): 133–146, doi: [10.31749/pismzp2017/19190](https://doi.org/10.31749/pismzp2017/19190).
29. Kirby TO, Ochoa-Repáraz J. The gut microbiome in multiple sclerosis: a potential therapeutic avenue. *Med Sci (Basel)*. 2018; 6(3), doi: [10.3390/medsci6030069](https://doi.org/10.3390/medsci6030069), indexed in Pubmed: [30149548](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30149548/).
30. Boziki MK, Kesidou E, Theotokis P, et al. Microbiome in multiple sclerosis; where are we, what we know and do not know. *Brain Sci*. 2020; 10(4), doi: [10.3390/brainsci10040234](https://doi.org/10.3390/brainsci10040234), indexed in Pubmed: [32295236](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32295236/).
31. Schepici G, Silvestro S, Bramanti P, et al. The gut microbiota in multiple sclerosis: an overview of clinical trials. *Cell Transplant*. 2019; 28(12): 1507–1527, doi: [10.1177/0963689719873890](https://doi.org/10.1177/0963689719873890), indexed in Pubmed: [31512505](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31512505/).
32. Fung TC, Olson CA, Hsiao EY. Interactions between the microbiota, immune and nervous systems in health and disease. *Nat Neurosci*. 2017; 20(2): 145–155, doi: [10.1038/nn.4476](https://doi.org/10.1038/nn.4476), indexed in Pubmed: [28092661](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28092661/).
33. Tankou SK, Regev K, Healy BC, et al. A probiotic modulates the microbiome and immunity in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2018; 83(6): 1147–1161, doi: [10.1002/ana.25244](https://doi.org/10.1002/ana.25244), indexed in Pubmed: [29679417](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29679417/).
34. Wing AC, Kremenutzky M. Multiple sclerosis and faecal microbiome transplantation: are you going to eat that? *Benef Microbes*. 2019; 10(1): 27–32, doi: [10.3920/BM2018.0029](https://doi.org/10.3920/BM2018.0029), indexed in Pubmed: [30525949](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30525949/).
35. Fan Y, Pedersen O. Gut microbiota in human metabolic health and disease. *Nat Rev Microbiol*. 2021; 19(1): 55–71, doi: [10.1038/s41579-020-0433-9](https://doi.org/10.1038/s41579-020-0433-9), indexed in Pubmed: [32887946](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32887946/).
36. Katz Sand I. The role of diet in multiple sclerosis: mechanistic connections and current evidence. *Curr Nutr Rep*. 2018; 7(3): 150–160, doi: [10.1007/s13668-018-0236-z](https://doi.org/10.1007/s13668-018-0236-z), indexed in Pubmed: [30117071](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30117071/).
37. Esposito S, Bonavita S, Sparaco M, et al. The role of diet in multiple sclerosis: a review. *Nutr Neurosci*. 2018; 21(6): 377–390, doi: [10.1080/1028415X.2017.1303016](https://doi.org/10.1080/1028415X.2017.1303016), indexed in Pubmed: [28338444](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28338444/).
38. Riccio P, Rossano R. Diet, gut microbiota, and vitamins D + A in multiple sclerosis. *Neurotherapeutics*. 2018; 15(1): 75–91, doi: [10.1007/s13311-017-0581-4](https://doi.org/10.1007/s13311-017-0581-4), indexed in Pubmed: [29067566](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29067566/).
39. Bagur MJ, Murcia MA, Jiménez-Monreal AM, et al. Influence of diet in multiple sclerosis: a systematic review. *Adv Nutr*. 2017; 8(3): 463–472, doi: [10.3945/an.116.014191](https://doi.org/10.3945/an.116.014191), indexed in Pubmed: [28507011](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28507011/).
40. Bahr LS, Bock M, Liebscher D, et al. Ketogenic diet and fasting diet as Nutritional Approaches in Multiple Sclerosis (NAMS): protocol of a randomized controlled study. *Trials*. 2020; 21(1): 3, doi: [10.1186/s13063-019-3928-9](https://doi.org/10.1186/s13063-019-3928-9), indexed in Pubmed: [31898518](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31898518/).
41. Paoli A, Mancin L, Bianco A, et al. Ketogenic diet and microbiota: friends or enemies? *Genes (Basel)*. 2019; 10(7), doi: [10.3390/genes10070534](https://doi.org/10.3390/genes10070534), indexed in Pubmed: [31311141](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31311141/).