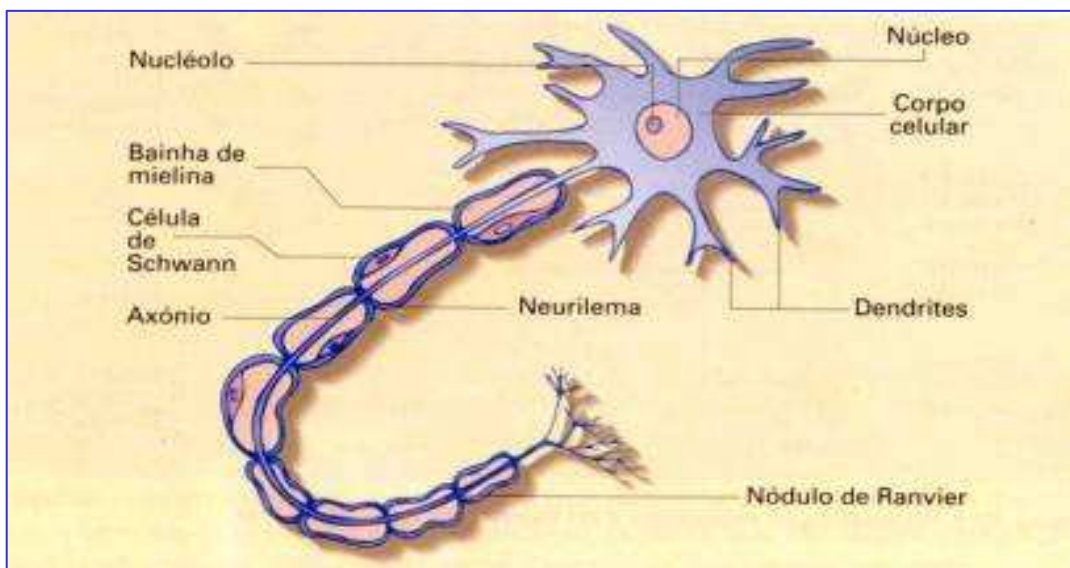


# DOENÇAS DISMIELINIZANTES

UNIVERSIDADE ESTÁCIO DE SÁ  
Prof.<sup>a</sup> Luci Armada Correia Dias

## ALZHEIMER, ESCLEROSE MÚLTIPLA E MAL DE PARKINSON



**ALUNOS:**  
**ADRIANA ZANELLI**  
**NELSON L. V. DO NASCIMENTO**  
**TALLES B. VISCONTI**

**20/09/2009**

## Disciplina de Neurologia Experimental

Chefe: Prof. Dr. [Fulvio Alexandre Scorza](#)

Docentes:

[Cícero Galli Coimbra](#) - Prof.  
Livre-Docente

[Associação Brasileira de Epilepsia](#)

Débora Amado Scerni - Prof.  
Adjunto

[Textos sobre morte encefálica](#)

[Esper Abrão Cavalheiro](#) - Prof.  
Titula

[Prof. Dr. Fulvio Alexandre Scorza](#)  
- Prof. Adjunto

[Doença de Parkinson e Riboflavina](#)

[Lineu dos Santos Calderazzo](#)

[Filho](#) - Prof. Adjunto

Evento:

[Maria da Graça Naffah](#)

[International League](#)

[Mazzacoratti](#) - Prof. Livre-Docente

[Against Epilepsy-Educational Program](#)

[Maria José da Silva Fernandes](#) -  
Prof. Adjunto

[- Liga Brasileira de Epilepsia](#)

Prof. Dr. Oswaldo Keith Okamoto  
- Professor Adjunto

Doença de Parkinson : Novas Perspectivas de  
Tratamento – ATP e Riboflavina

[Dr. José de Felipe Júnior](#)

[Introdução](#) | [Conclusão](#) | [Bibliografia](#)

---

### Introdução

A Doença de Parkinson é uma doença neurodegenerativa comum associada com tremores, bradicinesia, rigidez e perda dos reflexos posturais. A alteração patológica predominante é a perda dos neurônios dopaminérgicos na substância nigra pars compacta. Muitos fatores foram implicados na sua patogênese tais como: predisposição genética, aumento da deposição de ferro na substância nigra, à

**excitotoxicidade por disfunção mitocondrial crônica e estresse oxidativo devido a dois fatores, o aumento da atividade da enzima monoaminooxidase (MAO) e à inibição da cadeia respiratória (Turner e Schapira – 2001 , Gu e Owen – 1998).**

**A Doença de Parkinson como todas as doenças degenerativas do cérebro está se tornando cada vez mais freqüente nas pessoas idosas do primeiro mundo devido ao aumento da sobrevivência da população. Com o passar dos anos acontece um declínio progressivo da função das células, coincidindo com o declínio progressivo da função mitocondrial. Este fato tem sido reconhecido como fator causal de muitas doenças dos seres humanos em particular as doenças neurodegenerativas, porque os neurônios são as células mais sensíveis do organismo (Turner e Schapira – 2001, Schapira – 1992, Wallace – 1992). Para manterem as suas funções as células devem continuamente produzir energia: ATP(trifosfato de adenosina). Sem energia as células não conseguem sintetizar hormônios, enzimas e neurotransmissores como a dopamina, a noradrenalina, a serotonina e a acetilcolina, todos eles de capital importância para a função cerebral, sendo a dopamina a que mais nos interessa no momento.**

**As duas vias principais de geração de ATP são a glicólise anaeróbia (citoplasma) e a fosforilação oxidativa (mitocondria), sendo esta última 17 vezes mais eficaz. As mitocondrias são as organelas que produzem a maior parte do ATP necessário para a função normal e a sobrevivência dos neurônios.**

**Até o presente momento não se encontrou a terapêutica definitiva para a doença de Parkinson, entretanto, muita pesquisa tem sido elaborada nos últimos anos sobre a neuroproteção e cada vez mais conhecemos importantes elementos da fisiopatologia desta doença, que apontam para um defeito quase que sistemático da fosforilação oxidativa.**

**Estudos recentes sobre a bioenergética mitocondrial dos neurônios da substância nigra pars compacta, nos permitem pensar que estamos muito perto de alcançarmos uma estratégia terapêutica mais eficaz do que aquelas atualmente existentes. Basta conhecermos um pouco mais sobre a bioquímica e fisiologia deste nosso parasita amigo: a mitocondria.**

### **Doença de Parkinson como Deficiência do Complexo I da Cadeia Respiratória Mitocondrial**

**A descoberta em 1989, que existe na Doença de Parkinson uma deficiência do complexo I da cadeia respiratória limitada à substância nigra focou a atenção sobre o papel da mitocondria na etiologia e na patogenia desta doença (Schapira e Cooper-1989 , Schapira e Mann – 1990 , Swerdlow - 1996). Comumente se encontra uma redução de 35% do complexo I nos neurônios dopaminérgicos na substância nigra . É interessante saber que apenas 5% dos neurônios dessa região são dopaminérgicos e que eles são altamente dependentes do metabolismo aeróbio o que faz essas células serem particularmente vulneráveis à disfunção mitocondrial.**

**Em 1998, o incansável pesquisador Schapira, relata que as mutações do DNA mitocondrial estão associadas com um grande espectro de doenças nos seres humanos tais como, as miopatias, encefalopatias, cardiomiopatias , diabetes e lesões de órgãos com diminuição de visão, surdez, etc.**

**A patogênese das mutações do DNA mitocondrial não é conhecida plenamente, porém, ela sempre provoca o impedimento da fosforilação oxidativa. Existe uma íntima e recíproca relação entre a disfunção da fosforilação oxidativa e a geração de radicais livres, e há evidências de que exista estresse oxidativo com lesão de neurônios na Doença de Parkinson, Doença de Alzheimer, Doença de Huntington, Ataxia de Friedreich, Esclerose Lateral Amiotrófica, Esclerose Múltipla e outras doenças neurodegenerativas ,**

**incluindo o envelhecimento.**

**O impedimento da fosforilação oxidativa e a geração de radicais livres podem independentemente afetar o potencial transmembrana mitocondrial (Deltapsi-m). A queda do potencial Deltapsi-m é um evento precoce no caminho da morte celular programada: apoptose. Este evento é mais precoce que a própria fragmentação nuclear.**

**É possível que a disfunção mitocondrial nas doenças neurodegenerativas facilite a apoptose dos neurônios e com o passar do tempo com a morte de cada vez maior número de células aconteça a doença, sendo que a sintomatologia vai depender do local preferencialmente atingido e geneticamente determinado, no caso do Parkinson a substância nigra.**

**Desta forma a mitocôndria apresenta-se como um importante alvo para futuras estratégias de tratamento ou neuroproteção com a finalidade de prevenir ou retardar a neurodegeneração.**

**A Doença de Parkinson é Sistêmica : Ela não se Limita à Substância Nigra**

**Nos pacientes portadores de Parkinson. tem sido extensivamente mostrado evidências de disfunção mitocondrial fora do sistema nervoso central .**

**Alguns estudos, mas não todos, mostram defeitos da oxidação fosforilativa no músculo esquelético desses pacientes ( DiMauro – 1993 , Taylor – 1994 e Penn – 1995). A maioria das pesquisas entretanto, mostra que existe defeitos no complexo I , e às vezes no complexo II e IV nas plaquetas ( Schapira – 1994 , Gu e Cooper – 1998).**

**Em 1992, Shoffner analisou as mitocôndrias isoladas do músculo de 6 pacientes com Doença de Parkinson. Os ensaios das enzimas da cadeia respiratória foram comparadas com 16 controles normais. O autor encontrou quatro pacientes com defeito do complexo I e um paciente com defeito do complexo IV da cadeia respiratória. Não foram encontrados neste estudo**

**mutações do DNA mitocondrial : inserção – deleção ou mutações pontuais. O autor concluiu que a Doença de Parkinson é uma desordem sistêmica da oxidação fosforilativa. A morte prematura das células da substância nigra-estriada que fabricam dopamina poderia ser devido ao impedimento energético e à acentuada geração de radicais livres provocados pelo defeito da oxidação fosforilativa.**

**Em 1998, Schapira e Gu relatam mais evidências que a Doença de Parkinson é uma moléstia sistêmica mostrando que existe nesses pacientes uma deficiência de complexo I , tanto na substância nigra como nas plaquetas. Utilizando técnicas de histoquímica, imunohistoquímica e abordagem funcional do Deltapsi-m (potencial transmembrana da mitocondria) esses autores constataram a presença de mutação do DNA mitocondrial, entretanto, a deficiência do complexo I nos pacientes com distonia não é devida a anormalidades do DNA mitocondrial.**

**Os autores crêem que o defeito do DNA mitocondrial sozinho possa ser a causa da Doença de Parkinson em uma certa proporção de pacientes e pode contribuir para a patogênese em outros.**

**É interessante sabermos que na prática diária, podemos identificar o defeito do complexo I nesses pacientes analisando as suas plaquetas.**

**Fatores Exógenos ou Ambientais**

**Segundo Schapira, a mutação do DNA mitocondrial é a responsável pelo defeito do complexo I na Doença de Parkinson. Entretanto, a maioria dos casos desta doença são esporádicos e não seguem o padrão de herança materno, verificado nas doenças mitocondriais hereditárias, indicando que a mutação mitocondrial observada é somática e ocorreu após o nascimento. As mutações somáticas do DNA mitocondrial podem ser provocadas por insultos tóxicos exógenos ou ambientais e parece que essas mutações provocam defeitos bioquímicos cujo alvo é a função da**

mitocondria.

O agente 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP) foi identificado como contaminante de análogos da meperidina, responsáveis por induzir parksonismo em um grupo de viciados na Califórnia. O quadro clínico é semelhante mas, não idêntico ao da Doença de Parkinson Idiopática.

O estudo patológico do cérebro de um paciente que desenvolveu parksonismo com a MPTP demonstrou severa destruição dos neurônios dopaminérgicos da substância nigra (Davis – 1979). Estudos com tomografia de emissão de positrons com 18-fluoro-dopa, em pacientes com parkinsonismo induzido pelo MPTP, indicaram perda progressiva da substância nigro-estrial até sete anos após o contato, a uma velocidade superior ao envelhecimento e comparável à Doença de Parkinson Idiopática ( Vingerhoets – 1994). O MPTP é uma pró-toxina metabolizada pela monoaminoxidase B (MAO-B) e o produto resultante é um inibidor específico e reversível do Complexo I da cadeia respiratória mitocondrial. Se houver deficiência da citocromo-oxidase (Complexo IV) a inibição do Complexo I será mais severa e irreversível (Cleeter – 1992). Esses eventos podem ser abolidos com varredores de radicais livres indicando que a inibição do Complexo I é parcialmente mediada pelo estresse oxidativo. A inibição do Complexo I leva ao aumento da geração de radicais livres o que resulta em um ciclo de auto-amplificação de inibição deste Complexo provocando morte celular progressiva.

Existe um composto o 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (TIQ) , estruturalmente relacionado ao MPTP e absurdamente presente em certos gêneros alimentícios, que tem sido encontrado no cérebro de pacientes com Doença de Parkinson Idiopática. Esta substância é tóxica para os neurônios dopaminérgicos e induz deficits motores em macacos (Niwa – 1987 e 1989). O TIQ é um inibidor do Complexo I e é substrato

da MAO-B (Suzuki – 1989). O TIQ pode ser encontrado em certos gêneros alimentícios, ultrapassa a barreira hematoencefálica e pode ser formado por reações químicas no cérebro.

#### **Fatores Endógenos**

Não se conhece com certeza a etiologia da morte das células nervosas nas doenças degenerativas neuronais. Entretanto sabe-se que o mecanismo excitotóxico possui alguma ação em doenças como a Esclerose Lateral Amiotrófica, a Doença de Alzheimer, a Doença de Huntington e a Doença de Parkinson. Existe a possibilidade que um defeito do metabolismo energético mitocondrial pudesse secundariamente levar a uma lenta morte neuronal excitotóxica fazendo com que os neurônios ficassem mais vulneráveis ao glutamato endógeno ( Beal – 1992) ou exógeno. O glutamato é encontrado nos temperos orientais como no “Ajinomoto”. Outro aminoácido excitotóxico é encontrado em um dos adoçantes mais utilizados no Brasil, o aspartame, reconhecido agente neurotóxico. De acordo com Beal, a inibição da fosforilação oxidativa levando à parcial despolarização da membrana celular ativaria mais facilmente o receptor dos canais iônicos NMDA (N-metil-D-aspartato) que são voltagem dependentes. Em adição, poderiam ser impedidos outros processos envolvidos no tamponamento do cálcio intracelular.

Estudos recentes em animais mostraram que toxinas mitocondriais provocam um padrão de degeneração neuronal semelhante ao da Doença de Huntington, que são bloqueadas com antagonistas do NMDA. Os antagonistas do NMDA também bloqueiam a degeneração neuronal induzida pelo 1-metil-4-fenilpiridinium, que é usado para produzir Doença de Parkinson ou melhor o parkinsonismo, em animais de experimentação.

Beal conclui que o metabolismo energético fosforilativo realmente desempenha um papel na morte



**celular nas desordens neurodegenerativas e crê que a melhoria da função mitocondrial se constitua em uma potencial estratégia terapêutica.**

**Em 1999 Cohen relaciona a ativação da monoaminaoxidase (MAO) com a lesão mitocondrial de neurônios, mostrando mais uma vez que os defeitos da cadeia de transporte de elétrons da mitocôndria caracterizam grande parte das doenças neurodegenerativas. O autor descreve um mecanismo geral onde o metabolismo enzimático de neurotransmissores pela MAO lesa a mitocôndria por diminuir o seu conteúdo de GSH (aumento da oxidação) e por suprimir a fosforilação oxidativa (diminuição da produção de ATP).**

**Incubando por 15 minutos, mitocôndrias de cérebro de ratos com tiramina que é substrato da MAO-A e da MAO-B, o autor conseguiu suprimir o estado respiratório 3 em 33% e o estado respiratório 5 em 40% e aumentar o estresse oxidativo. De fato, estas alterações são acompanhadas por um aumento intracelular de até 10 vezes na concentração de GS-SG ( glutationa oxidada).**

**Desta forma aprendemos que certas lesões mitocondriais podem derivar do “turnover” natural de neurotransmissores das monoaminas nas pessoas susceptíveis. Este fato é importante no envelhecimento cerebral , Doença de Alzheimer , Doença de Parkinson e em outras doenças neurodegenerativas. Essas observações podem explicar as razões das pessoas mais alegres viverem muito mais que as tristes. As alegres possuem uma quantidade constitucional maior de inibidores da MAO em seus cérebros.**

**Neste ponto devemos nos lembrar dos ensinamentos de Simon que declara a importância da função mitocondrial no envelhecimento e nas doenças neurodegenerativas e alerta para a necessidade dos clínicos reconhecerem as síndromes clínicas sugestivas dos distúrbios mitocondriais .**

## **Doença de Parkinson e Fosfoetanolamina**

**A fosfoetanolamina é metabolizada em fosfatidiletanolamina, principal fosfolípide da membrana mitocondrial e um dos principais responsáveis pela manutenção do potencial transmembrana - Deltapsi-m - da mitocondria. A fosfoetanolamina administrada na dose de 500mg duas vezes ao dia , é convertida no fígado nos três fosfolípidos constituintes da membrana interna mitocondrial : a fosfatidiletanolamina, a fosfatidilcolina e a fosfatidilserina.**

**Esses três fosfolípidos estão implicados diretamente na permeabilidade da membrana interna do mitocondria e interferem diretamente no potencial transmembrana, Deltapsi-m.**

**O evento mais precoce produzido pela lesão mitocondrial é a alteração do potencial transmembrana Deltapsi-m e somente a alteração deste potencial já diminui drasticamente a produção de ATP, em um processo contínuo cuja seqüência provoca alteração do Complexo I e demais componentes da cadeia de elétrons da mitocondria.**

**Pacientes com Doença de Parkinson apresentaram razoável melhoria dos movimentos e da postura com o emprego de somente fosfoetanolamina (Prof. Gilberto Chierice e Dr. Dair Bicudo Piai - comunicação pessoal).**

## **Doença de Parkinson e Riboflavina**

**Coube a um pesquisador brasileiro o neurologista Coimbra mostrar que a riboflavina melhora as condições clínicas dos pacientes com Parkinson (Coimbra – 2003). Lembremos que o Complexo I da cadeia respiratória mitocondrial é dependente de riboflavina(vitamina B2): flavin-adenina dinucleotídeo (FAD) e flavin-mononucleotídeo (FMN).**

**Coimbra verificou primeiramente que 31 pacientes consecutivos com Doença de Parkinson, apresentavam diminuição dos níveis séricos de riboflavina. Não havia**

deficiência de B2 na dieta, a homocisteína era normal, assim como eram normais no soro desses pacientes a vitamina B6, o ácido fólico e a vitamina B12. Em contraste somente três de dez pacientes consecutivos com demência, apresentavam deficiência de B2 no sangue.

Dezenove pacientes receberam 30 mg de riboflavina de 8 em 8 horas, de um modo não cego e não controlado, por 6 meses e durante esse período não foi permitido ingerir carne vermelha (carne de boi e de porco). Eram 8 homens e 11 mulheres com idade média de 66,2+/-8,6 anos, em vários graus de gravidade da doença. As drogas sintomáticas antiparkinson foram mantidas. A capacidade motora foi avaliada porcentualmente por um método muito prático.

Após 1 mês de tratamento normalizou-se a concentração sérica de riboflavina que passou de 106,4+/-34,9 para 179,2+/-23 nanogramas /ml.

O autor constatou que todos os 19 pacientes que completaram o tratamento de 6 meses melhoraram significativamente da capacidade motora. No primeiro mês de tratamento já foi possível detectar melhoria motora que em muitos pacientes atingiu um “plateau” máximo em 3 meses, enquanto outros continuaram melhorando até os 6 meses de estudo. Em média a capacidade motora aumentou de 44% para 71 % em 6 meses de riboflavina e abstenção de carne vermelha e esta melhoria foi altamente significativa ( $p < 0,001$ ). A parada de ingestão da B2 por alguns dias não interrompeu a melhoria da capacidade motora, mostrando que o efeito da riboflavina é plástico e não farmacológico.

É interessante ressaltar que cerca de 10 a 15% dos habitantes de Londres e Florença apresentam baixa atividade de FMN e FAD , apesar da ingestão adequada de B2, denotando diminuição da absorção intestinal.( Anderson – 1979). Anderson crê que este fato não possui explicação étnica e reflete a situação da

**população mundial.**

**Outro fato interessante é que os pacientes com Parkinson apresentam alta ingestão de carne vermelha, significativamente maior do que a população em geral e que a maior prevalência desta doença ocorre nos habitantes de Buenos Aires, onde o consumo de carne vermelha é tradicionalmente muito alto (Coimbra – 2003). Possivelmente os pacientes com Parkinson pertençam à camada da população mundial de 10 – 15% , que apresentam diminuição de absorção de B2. A digestão da carne vermelha libera heme, uma toxina altamente difusível, que aumenta a concentração de ferro no intracelular e provoca aumento da geração de radical hidroxila, pela reação de Fenton. A heme absorvida é destruída no trato digestivo e fígado pela enzima heme-oxigenase ( Brown – 1968). Esta enzima é oxidada no processo de transformação da heme em biliverdina e deve sofrer redução pela flavoenzima citocromo P450 redutase para a continuação do processo de inativação da heme (Ryter – 2000). A enzima citocromo P450 redutase é particularmente sensível à deficiência de riboflavina (Wang – 1997). É possível que pessoas com diminuição de absorção de B2 não consigam inativar completamente os altos níveis de heme, facilitando a chegada deste composto no cérebro e provocando a morte de neurônios é o que comenta o pesquisador brasileiro Dr. Coimbra.**

**Nos pacientes com Parkinson a heme oxigenase-1 quase sempre está aumentada nos astrocitos e reage com os corpos neuronais de Lewi na substância nigra provocando deposição de ferro e lesão mitocondrial (Shipper – 2000). A heme pode se ligar à glutathione (GSH) provocando sua diminuição e piorando o estresse oxidativo ( Sahini – 1966).**

**Vários autores constataram alterações sistêmicas e cerebrais no metabolismo do ferro no Parkinson, sugerindo que os baixos níveis de ferritina regional**

**cerebral se correlaciona com os altos níveis de ferro livre no intracelular o qual provoca o aumento da geração de radicais livres e lesão neuronal ( Longroscino – 1997 , Dexter – 1990 , Mann – 1994). Desta forma, Coimbra conseguiu demonstrar que o uso da riboflavina juntamente com a parada de ingestão de carne vermelha provocou drástica melhoria das condições clínicas dos pacientes com Parkinson.**

### **Perspectivas de Tratamento**

#### **I- Nutrientes Essenciais Constituintes da Cadeia Enzimática Mitocondrial e do Acoplamento Químio–Energético Melhoram a Função Mitocondrial em Mitocondriopatias Hereditárias**

**Barbara Marriage da Universidade de Alberta no Canadá em 2003, fez revisão didática sobre o papel dos nutrientes essenciais na melhoria da função mitocondrial de vários tipos de mitocondriopatias que apresentavam defeitos da fosforilação oxidativa.**

**Mostrou 18 trabalhos na literatura descrevendo pacientes com mitocondriopatias hereditárias com defeitos nos complexos I ou II ou III que obtiveram melhoria clínica de graus variáveis com o emprego da Coenzima Q10 ( ubiquinona. ). Esta substância é a mais empregada no tratamento das mitocondriopatias hereditárias , nas doses de 30 a 300 mg ao dia.**

**A CoQ10 é uma quinona lipossolúvel que transfere elétrons dos complexos I e II para o complexo III, processo este acoplado com a síntese de ATP. Ela ajuda a estabilizar os complexos enzimáticos dentro da membrana mitocondrial interna, mantendo uma adequada fluidez de membrana.**

**Para aumentar a eficácia terapêutica se emprega vários tipos de nutrientes que tomam parte na fosforilação oxidativa : Riboflavina (50 a 100 mg ao dia), Nicotinamida ( 200 a 3000 mg ao dia ) , Vitamina K3 – menadiona ( 40 a 80 mg ao dia ) , Vitamina C ( 2 a 4 gramas ao dia ) , L-Carnitina ( 50 a 200 mg ao dia ) , L-taurina (100 a 300 mg/dia) , Creatina ( 10 g ao dia ) e**

**Ácido Lipóico (600 mg ao dia ).**

**Na Doença de Parkinson o nutriente chave, como mostrado por Coimbra, é a riboflavina., principal componente do complexo I mitocondrial.**

## **II- Reparo da Membrana Mitocondrial Interna com Lípidos**

**Quando acontece alterações lipídicas na membrana interna mitocondrial a produção de energia diminui. Vários trabalhos indicam que drásticas modificações da ingestão de lípidos da dieta, como a deficiência de ácidos graxos polinsaturados na dieta, provocam alterações ultra estruturais e prejuízo da função mitocondrial (Johnson – 1963 , Smithson – 1969) . Arcos mostrou que esta região lesada da membrana mitocondrial interna pode ser susceptível de reparo porque o impedimento respiratório, in vitro, é substancialmente diminuído ou até abolido pela adição de lípidos totais, obtidos de mitocôndrias normais (Arcos–1971).**

**Possivelmente esta sopa lipídica extraída de mitocôndrias normais esteja “contaminada” com vit.B2, vitB3, Coenzima Q10 , carnitina, etc , isto é, com os fatores envolvidos no adequado funcionamento da mitocôndria.**

**O principal fosfolípido da membrana mitocondrial interna é a fosfatidiletanolamina, derivada metabólica da importante e crucial, fosfoetanolamina.**

## **Conclusão**

**Todo esse processo delicado e maravilhoso acontece minuto a minuto nas células do organismo. São nesses processos que devemos atuar. Devemos estudar minuciosamente os nossos pacientes. Vamos sempre nos lembrar dos bons ensinamentos convencionais da medicina que aprendemos na Faculdade, porém, devemos afastar os curto-circuitos mentais parasitas**

**que nos inculcaram : "diagnóstico – tratamento com a droga anti – sintoma do momento" , da moda, a mais moderna. Deixemos de lado a famosa e perversa “medicina do anti “ , repleta de efeitos colaterais e que apenas escondem a verdadeira causa das doenças.**

**Vamos cuidar das células e das suas organelas:**

**1- fornecendo e mantendo o equilíbrio dos 45 nutrientes essenciais estaremos proporcionando às células a matéria prima necessária para a produção de hormônios, anticorpos, células novas, etc.**

**2- retirando os metais tóxicos do corpo, estaremos diminuindo a presença destes poderosos inibidores metabólicos que atrapalham a vida dos 45 nutrientes e estaremos diminuindo fonte geradora importante de radicais livres.**

**3- vamos nos concentrar na administração de uma verdadeira sopa mitocondrial para alimentar esse nosso parasita amigo: riboflavina, nicotinamida, magnésio, vitamina C , vitamina K3 (menadiona), coenzima Q10, l-carnitina, l-aurina , ácidos graxos essenciais (omega-3 e ácido gama-linolênico) e a fosfoetanolamina .**

**4- finalmente, na fase inicial do tratamento prescrevemos formulas magistrais , porém, logo em seguida ensinamos a buscar na alimentação tudo o que o organismo necessita.**

**A Medicina como a Mulher sempre nos fazem sofrer no mistério que ocultam, porém, nunca deixamos de amalas e sempre procuramos compreende-las, porque não podemos viver sem elas.**

## **Referências Bibliográficas**

- 1- Anderson, B.B.; Perry, G.M.; Modell, C.B.; Child, J.A.; Mollin, D.L. Abnormal red-cell metabolism of pyridoxine associated associated with beta-thalassaemia . British Journal of Haematology , 41:497-507; 1979.**
- 2- Arcos, J.C. Ultrastructural Alteration of the Mitochondrial Electron Transport Chain Involving Electron Leak: Possible Basis of “ Respiratory Impairment” in Certain Tumors. J.Theor. Biol.; 30, 533-543,1971.**
- 3- Beal, M.F. Does impairment of energy metabolism result in excitotoxic neuronal death in neurodegenerative illnesses? Ann Neurol; 31(2): 119-30, 1992.**
- 4- Cleeter, M.J.W.; Cooper, J.M.; Schapira, A.H.V. Irreversible inhibition of mitochondrial complex I by 1-methyl-4-phenylpyridinium: evidence for free radical involvement. J Neurochem 58:786-789, 1992.**
- 5- Cohen, G.; Kesler, N. Monoamine oxidase and mitochondrial respiration. J Neurochem; 73(6):2310-5, 1999.**
- 6- Coimbra, C.G.; Junqueira, V.B.C. High doses of riboflavin and the elimination of dietary red meat promote the recovery of some motor functions in Parkinson’s disease patients . Braz J Med Biol Res, 36(10)1409-1417, 2003.**
- 7- Davis, G.C.; Williams, A.C.; Markey, S,P. Chronic parkinsonism secondary to intravenous injection of meperidine analogues . Psychiatry Res 1:249-254 , 1979.**
- 8- DiMauro, S. Mitochondrial involvement in Parkinson’s disease : the controversy continues. Neurology 43:2170-2172, 1993.**
- 9- Gu, M.;Cooper, J.M.; Taanman, J.W.; Mitochondrial DNA transmission of the mitochondrial defect of Parkinson’s disease . Ann Neurol 44:177-186, 1998.**
- 10- Gu, M; Owen, A.D.; Toffa, S.E.K. Mitochondrial**



- function, GSH and iron in neurodegeneration and Lewy body diseases . *J Neurol Sci*158:24-29, 1998.
- 11- Johnson, R.M.. *Expl Cell Res*.32, 118, 1963.
- 12- Marriage, B ; Clandinin, T ; Glerum, M. Nutritional cofactor treatment in mitochondrial disorders. *JAm Diet Assoc*. 103:1029-1038,2003.
- 13- Niwa, T.; Takeda, N.; Kaneda, N. Presence of tetrahydroisoquinoline and 2-methyl-tetrahydroquinoline in parkinsonian and normal human brains. *Biochem Biophys Res Commun* 144:1084-1089, 1987.
- 14- Niwa, T.; Takeda, N.; Sasaoka, T. Detection of tetrahydroisoquinoline in parkinsonian brain as an endogenous amine by use of gas chromatography-mass spectrometry. *J Chromatogr* 491:397-403, 1989.
- 15- Penn, A.M.W.; Roberts, T.; Hodder, J. Generalised mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease detected by magnetic resonance spectroscopy of muscle. *Neurology* 45:2097-2099.
- 16- Schapira , A.H.V.; Mann, V.M.; Cooper, J.M. Anatomic and disease specificity of NADH CoQ1 reductase ( complex I ) deficiency in Parkinson's disease. *J Neurochem* 55:2142-2145, 1990.
- 17- Schapira, A.H. Mitochondrial dysfunction in neurodegenerative disorders. *Biochim Biophys Acta*; 1366(1-2):225-33, 1998.
- 18- Schapira, A.H.V. Evidence for mitochondrial dysfunction in Parkinson's diseasea critical appraisal . *Mov Disord* 9: 125-138, 1994.
- 19- Schapira, A.H.V.; Cooper, J.M. Mitochondrial function in neurodegeneration and ageing. *Mutation Research* , 275 , 133-143, 1992.
- 20- Schapira, A.H.V.; Cooper, J.M.; Dexter, D. Mitochondrial complex I deficiency in Parkinson's disease . *Lancet* 1: 1269, 1989.
- 21- Schapira, A.H.V.; Cooper, J.M.; Dexter, O.; Jenner, P.; Clark, J.B.; Marsden, C.D. Mitochondrial complex I deficiency in Parkinson's disease . *Lancet*, 1269, 1989.

- 22- Schapira, A.H; Gu, M.; Taanman, J.W.; Tabrizi, S.J.; Seaton, T.; Cleeter, M; Cooper, J.M. Mitochondria in the etiology and pathogenesis of Parkinson's disease. *Ann Neurol*; 44(3 Suppl 1): S89-98, 1998.
- 23- Shoffner, J.M.; Watts, R.L.; Juncos, J.L.; Torroni, A.; Wallace, D.C. Mitochondrial oxidative phosphorylation defects in Parkinson's diseases. *Ann Neurol* 30(3): 332-9, 1991.
- 24- Simon, D.K.; Johns, D.R. Mitochondrial disorders: clinical and genetic features. *Annu Rev Med*; 50:111-27, 1999.
- 25- Smithson, J.E.. *Lab. Invest.* 20, 207, 1969.
- 26- Suzuki, K.; Mizuno, Y.; Yoshida, M. Selective inhibition of complex I of the brain electron transport system by tetrahydroisoquinoline. *Biochem Biophys Res Commun* 162:1541-1545, 1989.
- 27- Swerdlow, R.H.; Parks, J.K.; Miller, S.W. Origin and functional consequences of the complex I defect in Parkinson's disease . *Ann Neurol* 40:663-671, 1996.
- 28- Taylor, D.J.; Krige, D.; Barnes, P.R.J. A <sup>31</sup>P magnetic resonance spectroscopy study of mitochondrial function in skeletal muscle of patients with Parkinson's disease . *J Neurol Sci* 125:77-81, 1994.
- 29- Turner, C.; Schapira, A.H. Mitochondrial dysfunction in neurodegenerative disorders and ageing. *Adv Exp Med Biol*; 487:229-51, 2001.
- 30- Turner, C.; Schapira, A.H.V. Mitochondrial dysfunction in neurodegenerative disorders and ageing. *Medline* 1993.
- 31- Vingerhoets, F.J.G.; Snow, B.J.; Tetrud, J.J. Positron emission tomographic evidence for progression of human MPTP-induced dopaminergic lesions. *Ann Neurol* 36:765-770.
- 32- Wallace, D.C. Mitochondrial genetics: a paradigm for aging and degenerative diseases? *Science* ; 256(5057): 628-32, 1992.

## **As causas do Alzheimer e da demência**

Há muitas razões, para alguém ser diagnosticado com o que é freqüentemente chamada de "doença de Alzheimer" ou demência. Algumas das causas melhor conhecidas são:

1) derrames (se conhecidos ou não),

2) drogas ilegais,

**3) drogas prescritas,**

4) falta de oxigênio (à medida que o corpo fica mais velho, menos oxigênio é absorvido),

**5) anos e anos de dieta acidífera e falta de substâncias que alcalinizam o corpo, o que leva ao desenvolvimento de leveduras, fungos, bolor e bactérias no corpo**

**6) aspartame, glutamato monossódico, HVP, cisteína e outras "excitotoxinas".**

**7) Os ácidos graxos - trans, as gorduras hidrogenadas, e outras gorduras ruins (inclusive o óleo Canola)**

Há vários anos sabe-se que metais pesados são a principal causa dessa doença, do Mal de Parkinson ( alto índice de Fe) e outras doenças do cérebro, como Esclerose Múltipla.

**8) Metais pesados tais como mercúrio, chumbo (encontrado em chocolates, entre outras coisas) e outros**

9)Dois dos vetores importantes de metais pesados são a **Amálgama (50% Ag e 50% Hg) dental** (ou seja, as restaurações prateadas de dentes) e **as vacinações(conservante timorosoll a base de Hg).**

"Cientistas mostraram que traços de mercúrio podem causar o tipo de dano aos nervos que é característico do dano encontrado na doença de Alzheimer. O nível de exposição ao mercúrio usado no teste estava bem abaixo daqueles níveis encontrados em muitos humanos com obturações de mercúrio/prata dentais de amálgama. A pesquisa conduzida na Faculdade de Medicina da Universidade de Calgary mostrou que a exposição ao mercúrio causou a formação de um **novelo neurofibrilar**, que é um dos dois marcadores de diagnóstico da doença de Alzheimer. Pesquisa anterior mostrou que o mercúrio pode causar a formação do outro marcador da doença de Alzheimer, '**placas de amilóide** As **placas amilóides** são depósitos de **proteínas** que bloqueiam e matam neurônios do **cérebro**.

' Os cientistas também expuseram os nervos do teste a outros elementos, incluindo alumínio, mas descobriram que somente o mercúrio causava o dano consistente com a doença de Alzheimer." <http://www.whale.to/m/alzheimers.html>

"De acordo com o médico Hugh Fudenberg (<http://members.aol.com/nitrf>), o imunogeneticista líder mundial e 13º. mais citado biólogo dos nossos tempos (quase 850 trabalhos em revistas científicas com pareceristas), se um indivíduo recebeu cinco vacinas consecutivas contra a gripe entre 1970 e 1980 (os anos estudados) as chances de ele/ela ser acometido(a) da doença de Alzheimer é 10 vezes maior do que se ele/ela tivesse recebido uma, duas ou nenhuma vacina. Eu perguntei ao Dr. Fudenberg por que isso acontecia e ele disse que era devido ao mercúrio e alumínio que está em cada vacina de gripe (e na maioria das vacinas infantis). O acúmulo gradual de mercúrio e de alumínio no cérebro causa disfunção cognitiva."

<http://www.whale.to/vaccines/flu11.html>

### **10)A combinação do alumínio com o flúor**

"Evidentemente a doença de Alzheimer veio depois que as pessoas começaram a usar panelas de alumínio. Isabel Jansen, R.N., escreveu um experimento simples com relação ao uso de panelas de alumínio, onde é facilmente demonstrado que o alumínio e a flúor contidos na água, crescem ambos dramaticamente.

"Em janeiro de 1987, experimentos realizados no Departamento de Pesquisa Médica em Endocrinologia, em Newcastle upon Tyne, Inglaterra, e no Departamento de Física da Universidade de Ruhana, Sri Lanka, mostraram que a água fluorada em uma ppm, quando usada para cozinhar em panelas de alumínio, concentrava o alumínio até 600 ppm, enquanto a água sem flúor não o fazia. (Science news 131:73)

**Os metais pesados entram no corpo por diversas maneiras, mas principalmente por meio de:**

**1) Amálgama dental (mercúrio),**

**2) Utensílios para cozinhar (alumínio, ferro),**

**3) Os alimentos que comemos e as coisas que bebemos (mercúrio, alumínio etc.),**

**4) O ar que respiramos, o que significa poluição (chumbo e muitos outros),**

**5) Combinações dos itens anteriores.**

### **11) Alumínio por si**

"A 'doença' de Alzheimer existe somente há 25-30 anos. (não confundir com demência) Os pacientes de Alzheimer

que sofreram autópsia mostraram níveis consistentemente elevados de alumínio no CNS. O uso muito difundido de latas de alumínio de cerveja e refrigerantes começou há cerca de 30 anos atrás. "Coincidentemente" a indústria de alumínio lançou recentemente uma campanha cara de propaganda preemptiva, de televisão, citando todos os muitos benefícios das embalagens de alumínio usadas para armazenar alimentos. Seus *slogans* diziam "nada conserva o alimento tão fresco como o alumínio." [Sem dúvida, na esperança de atingir todos executivos de companhias de engarrafamento de refrigerantes que ainda não ouviram falar dessa maravilhosa opção de empacotamento!] A EPA exige que a água pública possua menos do que 50 ppb [partes por bilhão] de alumínio, no entanto, bebidas enlatadas contêm 6160 ppb."

"Pesquisa apresentada no Encontro de maio de 2000 da Academia Americana de Neurologia revelou uma correlação dramática entre a exposição ao chumbo no trabalho e o risco de desenvolvimento da doença de Alzheimer anos depois. As histórias ocupacionais de 185 pessoas com a doença de Alzheimer foram comparadas com 303 pessoas sem a doença. Os resultados mostraram que era 3,4 vezes mais provável de desenvolverem Alzheimer indivíduos que tinham trabalhado em posições que os expunham a altos níveis de chumbo – respirando pó de chumbo ou a partir de contacto direto com a pele."

<http://www.fi.edu/brain/metals.htm>

**11) Levedura, fungos e bolor** Devido às práticas "modernas" agrícolas, processamentos de alimentos, etc. praticamente todo mundo na América tem levedura e fungos nos seus corpos. É altamente provável que levedura e fungos sejam a principal causa da doença do Alzheimer. Na verdade, o problema real pode estar nas micotoxinas (ou seja, os produtos residuais da levedura e dos fungos).

Se elas não são a principal causa, em si, elas certamente contribuem maciçamente para os problemas causados pelos metais acima!!

A "cura" da levedura e dos fungos está basicamente na ingestão de dietas altamente alcalinas e em evitar (ou pelo menos cortar drasticamente) alimentos-chave tais como açúcar, produtos lácteos, carne (que é acidífera) e alimentos

refinados. Todas essas coisas alimentam as leveduras, os fungos e o bolor.

### **O tratamento**

Há diversas maneiras de “quelar” metais pesados (ou seja, moléculas que se agarram aos metais pesados e os removem do corpo). A melhor delas é a terapia da quelação do EDTA, injeção intravenosa, dada por um médico. Esse tratamento é conhecido há décadas, mas, por não ser suficientemente lucrativo para a Medicina Ortodoxa, o tratamento foi enterrado. Não que a quelação com EDTA não seja cara, ela é cara. O problema é que ela cura o paciente muito rapidamente, e não trata os sintomas do Alzheimer. Em suma, não é lucrativa o suficiente para a *Big Pharma* (ou seja, a indústria farmacêutica) e não é “sofisticada” o suficiente, o que quer dizer que é muito simples para a *Big Medicine*. Eles gostam de tratar sintomas, não causas.

### **Aqui está uma transcrição:**

"A demência do tipo Alzheimer responde muito bem à terapia de quelação [EDTA]. Quinze pacientes com a doença de Alzheimer, numa clínica particular, foram testados primeiro, em seguida ministrados com terapia de quelação, e seus entes queridos observaram o retorno, ou quase retorno, às suas funções normais. Foi uma experiência gratificante para todo mundo envolvido com os testes e o tratamento: os que diagnosticaram a doença, os clínicos, os técnicos de saúde, os pacientes e suas famílias e amigos."

Dr Casdorff, M.D. & Dr Morton Walker

Nem todo mundo pode conseguir acesso à terapia de quelação com EDTA. EDTA é também vendido em pílulas, entretanto, somente 5% do EDTA consegue passar pelo trato digestivo.

Uma planta unicelular, chamada clorela, é um item magnífico de quelação. Se você não conseguir a quelação intravenosa com EDTA, clorela é a solução. A dose inicial deve ser de 2 a 3 gramas por dia, e ser vagarosamente aumentada até 15 ou 20 gramas por dia. O aumento gradual é para evitar diarreia. Sendo clorela um ALIMENTO, e não um suplemento, não há limite para quanto de clorela você pode tomar!!

Outros queladores de metais pesados incluem: germânia orgânica, ácido alfa lipóico, e NAC (N-acetil-L-cisteína).

## REFERÊNCIAS:

*Encyclopedia of Natural Medicine by Michael T Murray MD Joseph L Pizzorno ND,  
Disease Prevention and Treatment by Life Extension Foundation,  
Complete Encyclopedia of Natural Healing by Gary Null PhD,  
Secret Remedies by Earl Mindell RPh PhD,  
Bottom Line Yearbook 2004 by Bottom Line Personnel,  
Earl Mindells Secret Remedies by Earl Mindell RPh PhD,  
Textbook of Natural Medicine Volumes 1-2 by Joseph E Pizzorno and Michael T  
Murray, .*

# Alternative Therapies for Multiple Sclerosis ©

By David Steenblock, M.S., D.O.

This review is for educational purposes only and is not intended to be a substitute for your physician's advice.

Multiple Sclerosis (MS) is an inflammatory, autoimmune, demyelinating disease of the central nervous system that destroys myelin, oligodendrocytes, and axons (14). Between 250,000 - 350,000 people in the United States alone suffer from Multiple Sclerosis.

Esclerose Múltipla (EM) é uma doença inflamatória auto-imune, doença dismielinizante do SNC que destrói a bainha de mielina os oligodendrócitos e axônios. Entre 250.000 e 350.000 nos EUA sofrem de EM.

## Methylation and Multiple Sclerosis

Folate and vitamin B12 deficiencies (methylcobalamin has greater neurological importance than cyanocobalamin) can cause neurologic and psychiatric disturbances, including depression,

dementia, and demyelinating myelopathy (9). In most cases, folate and methylcobalamin injections improve MS symptoms and prevent relapses. Treatment with additional methyl donors such as S-adenosylmethionine, betaine, or methionine can also relieve depression and promote remyelination in patients with inborn errors of folate metabolism (8).

### Autoimmune Disease and Patterns of Relapsing-Remitting Episodes

The first two patterns of lesions observed in Lucchinetti's research were most common and resembled the autoimmune destruction observed in T-cell mediated and antibody-augmented forms of experimental autoimmune encephalomyelitis (13).

### Patterns resembling Virus and Toxin-induced Immune Responses

Pattern IV was found only in patients with primary progressive disease and patterns III and IV both resembled viral or toxin-induced oligodendrocyte dystrophy.

### Mercury Toxicity

Mercuric chloride is toxic at low concentrations to oligodendroglial cells, resulting in cell death through apoptosis. (34). Symptoms of mercury toxicity include chronic fatigue, depression, poor memory and cognitive function, emotional instability, peripheral numbness or tingling, decreased sensations of touch, hearing or vision, hypersensitivity and allergies, persistent infections including chronic yeast overgrowth, compromised immune function and cardiovascular disease (71). Mercury levels are often elevated in MS patients, and may result from a variety of sources.

1. *Dental Amalgams* . Though research findings are contradictory, Huggins found a change in cerebrospinal fluid proteins following dental intervention, using CSF photolabeling. Changes were seen in ceruloplasmin, transferrin, IgG heavy and light chains, Apo E, transthyretin and other proteins. Additional markers that can be used to monitor MS include CSF, S100B and Glial-Fibrillary Acidic Protein (GFAP) (32b). S100 B was found to be a good marker for relapsing MS and GFAP correlated with Disability Scales and may therefore be a marker for neurological damage (67).

2. *Mercury contamination in fish and soil* . Mercury is a major environmental concern, traditionally in freshwater fish and more



recently because of the toxic effects on soil microorganisms. Those patients living near mercury emission sources are at greater risk of mercury contamination (58). Shark and Swordfish are reported to have the highest methyl mercury levels, and shrimp, scallops and salmon the lowest concentrations in ocean fish (31). Fish farms may not be safer than ocean fish. Fish farms may be producing fish with higher pesticide and mercury concentrations due to the use of contaminated feed sources (21).

3. *Elevated insulin* levels allow the cellular entry of heavy metals. Insulin is elevated by large meals, high sugar and refined carbohydrate diets, and oxidative stress. Antioxidants can help protect the cells from heavy metal toxicity.

4. *Leaky Gut Syndrome* can be caused by Candida endotoxins, alcohol, nutritional deficiencies, etc. which allows heavy metals and macromolecules to enter the bloodstream, causing immune and autoimmune responses, free radicals, and cell injury and death. An animal study by Keshavarzian and associates demonstrated that supplementation with oats prevented gut leakiness and endotoxin-induced liver damage (40).

*Chelating factors* in various foods can prevent mercury absorption, including citric acid, tartaric acid, and cysteine, (22), selenium (29), garlic (46), chlorella (also an anti-inflammatory) (101), and cilantro (64). Methyl mercury can bind with L-cysteine and be transported across the blood brain barrier. L-leucine inhibits this transport. A balanced leucine/cysteine ratio is found in whey protein (71). Calcium and magnesium are also protective against mercury and methyl mercury toxicity (81). EDTA oral and i.v. chelation methods are currently being promoted for the removal of mercury and methylmercury as well as other heavy metals. Since heavy metals can inhibit stem cell growth, chelation is advised before stem cell therapy. Oral DMSA is a proven generally safe and effective method for removing mercury and lead.

Anti-virals:

Multiple Sclerosis is associated with viral infections, including Herpesvirus 6, Epstein-Barr virus, herpes simplex, infectious mononucleosis, measles and mumps (especially after 15 years of age), Chlamydia, Mycoplasma pneumoniae, Varicella zoster, retroviruses, and nidoviruses (42).

## Medicinal plants

*Echinacea purpurea* and *Panax ginseng* significantly enhanced Natural Killer activity and antibody-dependent cellular immunity against human herpesvirus 6 infected cells (77b).

### *Reticulosa*

*Reticulosa* is a peptide-nucleic acid immunomodulator that boosts immune system activity in virally-infected patients (45). It has broad-spectrum antiviral activity that includes the stimulation of gamma interferon, interleukin-1, interleukin-6 and Tissue Necrosis Factor-alpha (32). In general, it appears free of side effects, is reasonably priced and often effective.

### *Sea Cucumber*

Sea cucumber (*Cucumaria japonica*) (91) and coumarins from lemon peels (59) have been shown to have an inhibitory effect on Epstein-Barr virus.

### *Palm Oil*

Gamma- and delta-tocotrienols derived from palm oil exhibit a strong activity against Epstein-Barr virus expression (27) and may be of benefit to MS patients.

## Factors that Promote Remyelination

### *The Ciliary Neurotrophic Family :*

CNTF, leukemia inhibitory factor, cardiotrophin-1, and oncostatin M have been shown to induce a strong promyelinating effect by promoting oligodendrocyte maturation, mediated through the 130 kDa glycoprotein receptor to the CNTF family (86).

### *Thyroid:*

T4 administration to experimental allergic encephalomyelitis animals resulted in an up-regulation of oligodendrocyte progenitors and mature oligodendrocytes in the spinal cord, olfactory bulb, and subventricular zone (11).

### *Thymus:*

Ikehara reports that the success rate of bone marrow transplants in patients over 45 years of age is low, due to the aging of the thymus. BMT plus embryonal thymus grafts can be used to treat late-onset autoimmune disease in mice and can be a valuable strategy for treating older patients with various intractable diseases, including autoimmune diseases. (33). NatCell Thymus, a thymus extract providing a broad spectrum of thymic peptides ([www.atrium-bio.com](http://www.atrium-bio.com)) is being used successfully to restore immune balance in patients with autoimmune disease who are not on immunosuppressants.

#### *Adrenal Support:*

Krenn presents a case of Adrenoleukodystrophy that mimicks the symptoms of multiple sclerosis. Both conditions include lesions of the white matter which may be alleviated with adrenal support. (44). Adrenal insufficiency is present in 85% of the childhood cerebral forms and in about 70% of the adult forms of adrenoleukodystrophy (26) and may contribute to white matter lesions in multiple sclerosis as well. Since adrenal extracts may also promote corticosteroid-induced stem cell injury, products such the Atrium adrenal extracts should be used several weeks before stem cell therapy to strengthen the adrenal glands.

#### *Inosine:*

Inosine is a precursor of uric acid. High levels of inosine given to 11 MS patients stopped the progression of disease in all of the patients and improved clinical symptoms in 3 of the patients (83).

Chen and associates found that the administration of inosine to rat models for experimental stroke resulted in significant axonal rewiring and improved motor function (15) and may therefore also improve axonal growth in MS patients. Further work concluded that the mode of inosine in experimental allergic encephalomyelitis was via its metabolism to uric acid (77).

#### *Chlorella:*

This single cell fresh water detoxifying algae raises uric acid levels safely and consistently and should be considered by any person with MS.

### *Creatine:*

Phosphocreatine increases ATP regeneration which is important in supporting remyelination by oligodendrocytes (78a).

### *Vitamin B12 Injections (Methylcobalamin rather than cyanocobalamin):*

Cyanocobalamin activates glutamate receptors and promotes inflammation. Methylation is important in remyelination. Methyl donors include folate, betaine, methionine and S-adenosylmethionine. Vitamin B12 deficiencies are associated with demyelination and axonal degeneration (14a). Methylcobalamin improves evoked potentials and nerve regeneration (43a,44a).

### *Ginseng:*

Ginseng increases Nerve Growth Factor which stimulate the growth of new oligodendrocytes (34a).

### *Gingko biloba:*

Gingko biloba contains factors that stimulate Glial Cell Line-derived Neurotrophic Factor in astrocytes. However, Gingko may also inhibit cytochrome P450 metabolism of other medications.

### *Vitamin A:*

Retinol levels for untreated relapsing-remitting (RR) MS patients was found to be lower than for patients with noninflammatory neurological disease (73a). All-trans-retinoic acid (in cod liver oil) increases Ciliary Neurotrophic Factor, important in oligodendrocyte maturation and myelin production (99a, 50a). Retinoic acid also promotes myelin immune defense (50a).

### *Moderate sunshine/vitamin D:*

Vitamin D is associated with alleviating autoimmune disorders. Vitamin D stimulates Brain Derived Neurotrophic Factor which protects thymocyte precursors and regulatory feedback mechanisms involved in thymocyte differentiation and immune function (52a).

## Threonine

Hauser and associates used the amino acid L-threonine with 26 ambulatory MS patients with spasticity. Threonine at a daily dose of 7.5 g reduced signs of spasticity without the side effects of sedation and increased motor weakness found in anti-spasticity drugs used for MS. Threonine is a precursor for glycine biosynthesis and may enhance glycinergic postsynaptic inhibition of the motor reflex (30). Also see the section on magnesium below.

### *Foods as Medicine*

6) Green Tea, containing catechin and (-)-epigallocatechin-3-gallate (EGCG), has the ability to inhibit lipopolysaccharide and gamma-interferon-induced oxidative stress (3). Black tea has similar effects from inhibiting LPS-induced I $\kappa$ B kinase and NF $\kappa$ B activity (66).

7) Artichoke (102) has protective properties against inflammatory mediators, TNF alpha and LPS, in vitro.

8) Carnosol is a naturally occurring phytopolyphenol found in rosemary. Carnosol functions as an antioxidant and anticarcinogen. Carnosol significantly reduced LPS-induced nitric oxide and NF-kappa B production in a dose-dependent manner (50).

9) Quercetin (in onions and garlic) significantly inhibited LPS-induced nitric oxide production and suppressed the release of NF-kappaB (61).

10) The combination of Ginkgo biloba and quercetin were effective in inhibiting LPS-induced NF-kappa B as well as TNF-alpha activation (96).

11) Avocado contains antioxidants (persenone A and B) that can inhibit superoxide and nitric oxide generation induced by lipopolysaccharide and interferon-gamma in mouse macrophage cells (43).

12) Resveratrol in grape juice (red wine's alcoholic content can increase homocysteine levels-(7) has antioxidant and anti-inflammatory effects. Resversatrol strongly inhibits LPS-induced superoxide radical and hydrogen peroxide, arachidonic acid release, and cyclooxygenase-2 induction (54).

## **Alpha-Lipoic Acid**

Alpha lipoic acid was administered to mice with experimental autoimmune encephalomyelitis resulting in minimal inflammation and reductions in demyelination and axonal loss in the spinal cord. Alpha lipoic acid inhibited the activity of metalloproteinase-9 in a dose-dependent manner. The authors conclude that alpha lipoic acid is highly effective at suppressing and treating experimental autoimmune encephalomyelitis and does so by inhibiting T cell trafficking into the spinal cord, perhaps by acting as a metalloproteinase inhibitor (52).

### *Vitamin E Succinate and all-trans-retinoic acid:*

Vitamin E Succinate suppressed Epstein-Barr growth by 87% in vitro and all-trans-retinoic acid blocked Epstein-Barr activity by 58% in vitro, via transforming growth factor beta (92). Transforming Growth Factor Beta plays a role in neuronal survival and regeneration in Schwann Cell lesions (56). Vitamin E has direct neuroprotective antioxidant effects as well as anti-inflammatory indirect effects. Vitamin E inhibits microglial activation by suppressing the LPS-induced p38 MAPK and Nfkappa B signaling effects necessary for microglial activation (49).

### Multiple Antioxidant Therapy

Odinak treated 14 patients with relapsing-remitting MS with a combination of antioxidants and neuroprotectors with various mechanisms of action (lipoic acid, nicotinamide, Acetyl cysteine, Beta-carotene, alpha-tocopheryl acetate, ascorbic acid, selenium, pentoxifylline, cerebrolysin, and Amantadine hydrochloride for a duration of one month, twice a year. The treatment resulted in a significant reduction (2-3 times) of relapse frequencies in multiple sclerosis patients and a decrease of required corticosteroid medication. After antioxidant therapy the content of lipid peroxide products was significantly reduced and the author recommends antioxidant and neuroprotective program in relapsing-remitting multiple sclerosis (63).

### *Lecithin*

Abnormal lipid metabolism in the brain is often seen in subjects with multiple sclerosis. Lecithin cholesterol acyltransferase from the cerebrospinal fluid was investigated in 16 subjects, half control

subjects and half with active demyelinating disease. The levels of lecithin cholesterol acyltransferase in patients with active demyelinating disease or multiple sclerosis was only about half of that found in the control subjects (1).

### *Magnesium*

Magnesium, zinc and calcium have been found to be deficient in central nervous system tissue in MS patients, especially in white matter tissue (100). Magnesium is important for the metabolism of thiamine, calcium, potassium, phosphorus, iron, sodium, hydrogen chloride, acetylcholine, nitric oxide, and for many enzymes, and for the elimination of lead and cadmium. Calcium and magnesium are also important in the development, structure and stability of myelin (28). A magnesium deficiency is associated with increased inflammation. The pathologies associated with magnesium deficiency range from cardiovascular disease to cancer and include peroxynitrite damage in multiple sclerosis (37). The effects of magnesium glycerophosphate oral therapy were studied in a woman with severe spastic paraplegia resulting from MS. There was significant improvement in the spasticity after only one week of treatment. No side effects were reported (73). Natural sources of magnesium include fresh green vegetables (chlorophyll), raw wheat germ, soybeans, low fat milk, whole grains, fish, figs, corn, apples, and almonds.

*Octacosanol* contained in wheat germ and wheat germ oil increased endurance, total body reaction times, ECG, brachial pulse waves, pulse rate test, basal metabolism and oxygen intake tests in a physical training program with 894 subjects (18). Octacosanol is a constituent of Policosanol, now being used for cardiovascular health. Dr. Atkins was successful in treating MS patients with a low-carbohydrate diet, supplemented with vitamin B12, vitamin D3, fish oil, octacosanol, L-carnitine, coenzyme Q10, panthethine vitamin C, and calcium AEP ([www.stkinscenter.com](http://www.stkinscenter.com)).

### Digestion, Assimilation and Gut Flora

Patients with Inflammatory Bowel Disease have shown MS type lesions on the MRI, suggesting a link between gut dysbiosis and brain disorders (42).

### *Pancreatic enzymes*

Pancreatic enzymes have been used to help reduce malabsorption and help disperse circulating immune complexes.

### *Anti-Candida Programs*

Candida antibodies are often present in MS patients, suggesting an on-going chronic gastrointestinal yeast infection. This irritates the gut causing increased gut permeability and the subsequent absorption of glial toxic lipopolysaccharides. Transfer Factor, in conjunction with an aggressive anti-Candida program and probiotic recolonization should improve this condition.

In conclusion, there are a number of factors that can help promote stem cell proliferation and differentiation, reduce viral infections and inflammation, promote antioxidant defenses against oxidative stress and rebalance the gut flora, if needed. Test results of specific deficiencies should be used to devise rotating diets for each MS patient.

#### References:

- 1) Albers JJ, Marcovina SM, Christenson RH. "Lecithin cholesterolacyltransferase in human cerebrospinal fluid: reduced level in patients with multiple sclerosis and evidence of direct synthesis in the brain." *Int J Clin Lab Res*, 1992; 22(3): 169-72.
- 2) Alonso, Gerard. "Prolonged corticosterone treatment of adult rats inhibits the proliferation of oligodendrocyte progenitors present throughout white and gray matter regions of the brain." *Glia*, 2000, 31: 219-231.
- 3) Alvarez E, Leiro J, Orallo F. "Effect of (-)-epigallocatechin-3-gallate on respiratory burst of rat macrophages." *Int Immunopharmacol*, 2002, 2(6): 849-55.
- 4) Bansil S, Lee HJ, Jindal S, Holtz CR, Cook SD. "Correlation between sex hormones and magnetic resonance imaging lesions in multiple sclerosis." *Acta Neurol Scand* 1999, 99(2): 91-4.
- 5) Ben-Hur T, Einstein O, Mizrachi-Kol R, Ben-Menachem O, Reinhartz E, Karussis D, Abramsky O. "Transplanted multipotential neural precursor cells migrate into the inflamed white matter in response to experimental autoimmune encephalomyelitis." *Glia* 2003, 41(1): 73-80.
- 6) Benn T, Halfpenny C, Scolding N. "Glial Cells as targets for cytotoxic immune mediators." *Glia*, 2001; 36(2): 200-11.
- 7) Bleich S, Bleich K, Kropp S, Bittermann HG, Degner D, Sperling W, Ruther E, Kornhuber J. "Moderate alcohol consumption in social drinkers raises plasma homocystein levels: a contradiction to the 'French Paradox'?" *Alcohol & Alcoholism*, 2001, 36(3): 189-92.



- 8) Bottiglieri T, Hyland K, Reynolds EH. "The clinical potential of ademetionine (S-adenosylmethionine) in neurological disorders." *Drugs*, 1994, 48(2): 137-52.
- 9) Bottiglieri T. "Folate, vitamin B12, and neuropsychiatric disorders." *Nutr Rev*, 1996; 54(12): 382-90.
- 10) Burt RK, Traynor AE, Pope R, Schroeder J, Cohen B, Karlin KH, Lobeck L, Goolsby C, Rowlings P, Davis FA, Stefoski D, Terry C, Keever-Taylor C, Rosen S, Vesole D, Fishman M, Brush M, Mujias S, Villa M, Burns WH. "Treatment of autoimmune disease by intense immunosuppressive conditioning and autologous hematopoietic stem cell transplantation." *Blood* 1998, 92(10): 3505-14.
- 11) Calza L, Fernandez M, Giuliani A, Aloe L, Giardino L. "Thyroid hormone activates oligodendrocyte precursors and increases a myelin-forming protein and NGF content in the spinal cord during experimental allergic encephalomyelitis." *Proc Natl Acad Sci, USA* 2002, 99(5): 3258-63.
- 12) Carreras E, saiz A, Marin P, Martinez C, Rovira M, Villamor N, Aymerich M, Lozano M, Fernandez-Aviles F, Urbano-Izpizua A, Montserrat E, Graus F. "CD34+ selected autologous peripheral blood stem cell transplantation for multiple sclerosis: report of toxicity and treatment results at one year of follow-up in 15 patients." *Haematologica* 2003, 88(3): 306-14.
- 13) Carson, Monica. "Microglia as Liasisons between the Immune and Central Nervous Systems: Funcational Implications for Multiple Sclerosis." *Glia*, 2002; 40: 218-231.
- 14) Chang A, Tourtellotte WW, Rudick R, Trapp BD. "Premyelinating oligodendrocytes in chronic lesions of multiple sclerosis." *N Engl J Med*, 2002, 346(3): 165-73.
- 14a) Cheliout-Heraut F, Durand MC, Desterbecq E, Dizien O, de Lattre J. "Visual, auditory and somatosensory potentials in the diagnosis of vitamin B12 deficiency." *Neurophysiol Clin*, 1997; 27(1): 59-65.
- 15) Chen P, Goldberg DE, Kolb B, Lanser M, Benowitz LI. "Inosine induces axonal rewiring and improves behavioral outcome after stroke." *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002; 99(13): 9031-6.
- 16) Cimini A, Bernardo A, Cifone MG, Di Marzio L, Di Loreto S, Cifone G, Di Muzio L. "TNF alpha downregulates PPARdelta expression in olidogdenrocyte progenitor cells: implications for demyelinating diseases." *Glia* 2003, 41(1): 3-14.
- 17) Constantinescu CS, Freitag P, Kappos L. "Increase in serum levels of uric acid, an endogenous antioxidant, under treatment with glatiramer acetate for multiple sclerosis." *Mult Scler*, 2000, 6(96): 378-81.
- 18) Cureton, Thomas. "The Physiological Effects of Wheat Germ Oil on Humans in Exercise- Forty-two physical training programs utilizing 894 humans." Charles C Thomas Publisher, Springfield, Illinois, 1972.

- 19) Deluca HF, Cantorna MT. "Vitamin D: its role and uses in immunology." *FASEB J* 2001; 15(14): 2579-85.
- 20) Drew PD, Chavis JA. "Female sex steroids: effects upon microglial cell activation." *J Neuroimmunol*, 2000, 111(1-2): 77-85.
- 21) Easton MD, Luszniak D, Von der GE. "Preliminary examination of contaminant loadings in farmed salmon, wild salmon and commercial salmon feed." *Chemosphere*, 2002; 46(7): 1053-74.
- 21b) Egger T, Schuligoi R, Wintersperger A, Amann R, Malle E, Sattler W. "Vitamin E (alpha-tocopherol) attenuates cyclo-oxygenase 2 transcription and synthesis in immortalized murine BV-2 microglia." *Biochem J*, 2003, 370(Pt2): 459-67.
- 22) Endo T, Nakaya S, Kimura R. "Mechanisms of absorption of inorganic mercury from rat small intestine. IV: Effect of chelating agents and cysteine on absorption of mercuric chloride in situ and in vitro." *Pharmacol Toxicol* 1991, 68(3): 171-6.
- 23) Fassas A, Passweg JR, Anagnostopoulos A, Kazis A, Kozak T, Havrdova E, Carreras E, Graus F, Kashyap A, Openshaw H, Schipperus M, Deconinck E, Mancardi G, Marmont A, Hansz J, Rabusin M, Zuazu Nagore FJ, Besalduch J, Dentamaro T, Fouillard L, Hertenstein B, La Nasa G, Musso M, Papineschi F, Rowe JM, Saccardi R, Steck A, Kappos L, Gratwohl A, Tyndall A, Samijn J, Samign J, Autoimmune Disease Working party of the EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation). "Hematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis. A retrospective multicenter study." *J Neurol*, 2002, 249(8): 1088-97.
- 24) Galli R., Shakitt-Hale B, Youdin K, and Joseph J. "Fruit Polyphenolics and Brain Aging." *Annals of NY Acad Sci*, 2002, 959: 128-132.
- 25) Garcion E, Sindji L, Nataf S, Brachet P, Darcy F, Montero-Menei CN. "Treatment of experimental autoimmune encephalomyelitis in rat by 1,25-dihydroxyvitamin D(3) leads to early effects within the central nervous system." *Acta Neuropathol*, 2003; 105(5): 438-48.
- 26) Girard S, Bruckert E, Turpin G. "Endocrine disease in adrenoleukodystrophy." *Ann Med Intern (Paris)*, 2001; 152(1): 15-26.
- 27) Goh SH, Hew NF, Norhanom AW, Yadav M. "Inhibition of tumour promotion by various palm-oil tocotrienols." *Int J Cancer*, 1994, 57(4): 529-31.
- 28) Goldberg P, Fleming MC, Picard EH. "Multiple sclerosis: decreased relapse rate through dietary supplementation with calcium, magnesium and vitamin D." *Medical Hypotheses*, 1986; 21(2): 193-200.
- 29) Goyer RA. "Toxic and essential metal interactions." *Annu Rev Nutr*, 1997, 17: 37-50.

- 30) Hauser SL, Doolittle TH, Lopez-Bresnahan M, Shahani B, Schoenfeld D, Shih VE, Growdon J, Leirich JR. "An antispasticity effect of threonine in multiple sclerosis." *Arch Neurol*, 1992, 49(9): 923-6.
- 31) Hightower JM, Moore D. "Mercury levels in high-end consumers of fish." *Environ Health Perspect* 2003, 111(4): 604-8.
- 32) Hirschman SZ, Chen CW. "Peptide nucleic acids stimulate gamma interferon and inhibit the replication of the human immunodeficiency virus." *J Investig Med*, 1996, 44(6): 347-51.
- 32b) Huggins HA, Levy TE. "Cerebrospinal fluid protein changes in multiple sclerosis after dental amalgam removal." *Altern Med Rev* 1998, 3(4): 295-300.
- 33) Ikehara S. "Bone marrow transplantation for autoimmune diseases." *Acta Haematol*, 1998; 99(3): 116-32.
- 34) Issa Y, Watts DC, Duxbury AJ, Brunton PA, Watson MB, Waters CM. "Mercuric chloride: toxicity and apoptosis in a human oligodendroglial cell line MO3.13." *Biomaterials*, 2003, 24(6): 981-7.
- 34a) Jiang F, DeSilva S, Turnbull J. "Beneficial effect of ginseng root in SOD-1 (G93A) transgenic mice." *J Neurol Sci*, 2000, 180(1-2): 52-4.
- 35) Jobin C, Bradham C et al. "Curcumin blocks cytokine-mediated NF-kappa-B activation and proinflammatory gene expression by inhibiting inhibiting factor I-kappa B kinase activity." *J Immunol*, 1999; 163: 3474-3483.
- 36) Johnson, S. "The possible role of gradual accumulation of copper, cadmium, lead and iron and gradual depletion of zinc, magnesium, selenium, vitamins B2, B6, D, and E and essential fatty acids in multiple sclerosis." *Medical Hypotheses* 2000, 55(3): 239-41.
- 37) Johnson, S. "The multifaceted and widespread pathology of magnesium deficiency." *Medical Hypotheses*, 2001, 56(2): 163-70.
- 38) Kennel De March A, De Bouwerie M, Kolopp-Sarda NM, Faure GC, Bene MC, Bernard CC. "Anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein B-cell responses in multiple sclerosis." *J Neuroimmunol*, 2003, 135(1-2): 117-25.
- 39) Kempermann G. "Regulation of adult hippocampal neurogenesis - implications for novel theories of major depression." *Biopolar Disord*, 2002, 4(1): 17-33.
- 40) Keshavarzian A, Choudhary S, Holmes EW, Yong S, Banan A, Jakate S, Fields JZ. "Preventing gut leakiness by oats supplementation ameliorates alcohol-induced liver damage in rats." *J Pharmacol Exp Ther*, 2001, 299(2): 442-8.
- 41) Kheir-Eldin AA, Motawi TK, Gad MZ, Abd-ElGawad HM. "Protective effect of vitamin E, beta-carotene and N-acetylcysteine from the brain oxidative stress induced in rats by lipopolysaccharide." *Int J Biochem Cell Biol*, 2001, 33(5): 475-82.

- 42) Kidd, Parris M. "Multiple Sclerosis, An Autoimmune Inflammatory Disease: Prospects for its Integrative Management." *Altern Med Rev*, 2001; 6(6): 540-66.
- 43) Kim OK, Murakami A, Nakamura Y, Takeda N, Yoshizumi H, Ohigashi H. "Novel nitric oxide and superoxide generation inhibitors, perisone A and B, from avocado fruit." *J Agric Food Chem*, 2000, 48(5): 1557-63.
- 43a) Kira J, Tobimatsu S, Goto I. "Vitamin B12 metabolism and massive-dose methyl vitamin B12 therapy in Japanese patients with multiple sclerosis." *Inter Med*, 1994, 33(2): 82-6.
- 44) Krenn M, Bonelli RM, Niederwieser G, Reisecker F, Koltringer P. "Adrenoleukodystrophy mimicking multiple sclerosis." *Nervenarzt* 2001, 72(10): 794-7.
- 44a) Kuwabara S, Nakazawa R, Azuma N, Suzuki M, Miyajima K, Fukutake T, Hattori T. "Intravenous methylcobalamin treatment for uremic and diabetic neuropathy in chronic hemodialysis patients." *Intern Med*, 1999; 38(6): 472-5.
- 45) Lazzarino DA, de Diego M, Hirschman SZ, Zhang KY, Shaikh S, Musi E, Liaw L, Alexander RJ. "IL-8 and MCP-1 secretion is enhanced by the peptide-nucleic acid immunomodulator, Product R, in U937 cells and primary human monocytes." *Cytokine*, 2001, 14(4): 234-9.
- 46) Lee JH, Kang HS, Roh J. "Protective effects of garlic juice against embryotoxicity of methylmercuric chloride administered to pregnant Fischer 344 rats." *Yonsei Med J* 1999, 4(5): 483-9.
- 47) Lehnardt S, Lachance C, Patrizi S, Lefebvre S, Follett PL, Jensen FE, Rosenberg PA, Volpe JJ, Vartanian T. "The toll-like receptor TLR4 is necessary for lipopolysaccharide-induced oligodendrocyte injury in the CNS." *J Neurosci*, 2002, 22(7): 2478-86.
- 48) Levine J, Reynolds R, Fawcett J. "The oligodendrocyte precursor cell in health and disease." *Trends in Neurosciences*, 2001, 24(1): 39-47.
- 49) Li, Y, Liu L, Barger SW, Mrak RE, Griffin WS. "Vitamin E suppression of microglial activation is neuroprotective." *J Neurosci Res*, 2001, 66(2): 163-70.
- 50) Lo AH, Liang YC, Lin-Shiau SY, Ho CT, Lin JK. "Carnosol, an antioxidant in rosemary, suppresses inducible nitric oxide synthase through down-regulating nuclear factor-kappaB in mouse macrophages." *Carcinogenesis* 2002, 23(6): 983-91.
- 50a) Lovett-Racke AE, Racke MK. "Retinoic acid promotes the development of TH2-like human myelin basic protein-reactive T cells." *Cell Immunol*, 215(1): 54-60.
- 51) Mahon BC, Gordon SA, Cruz J, Cosman F, Cantorna MT. "Cytokine profile in patients with multiple sclerosis following vitamin D supplementation." *J Neuroimmunol*, 2003; 134(1-2): 128-32.

- 52) Marchionni MA, Cannella B, Hoban C, Gao YL, Garcia-Arenas R, Lawson D, Happel E, Noel F, Tofilon P, Gwynne D, Raine CS. "Neuregulin in neuron/glia interactions in the central nervous system. GGF2 diminishes autoimmune demyelination, promotes oligodendrocyte progenitor expansion, and enhances remyelination." *Adv Exp Med Biol*, 1000, 468: 283-95.
- 52a) Maroder M, Bellavia D, Meco D, Napolitano M, Stigliano A, Alesse E, Vacca A, Giannini G, Frati L, Gulino A, Screpanti I. "Expression of trkB neurotrophin receptor during T cell development. Role of brain derived neurotrophic factor in immature thymocyte survival." *J Immunol*. 1996 Oct 1;157(7):2864-72.
- 53) Marracci GH, Jones RE, McKeon GP, Bourdette DN. "Alpha lipoic acid inhibits T cell migration into the spinal cord and suppresses experimental autoimmune encephalomyelitis." *J Neuroimmunol*, 2002; 131(1-2): 104-14.
- 54) Martinez J, Moreno JJ. "Effect of resveratrol, a natural polyphenolic compound, on reactive oxygen species and prostaglandin production." *Biochem Pharmacol*, 2000, 59(7): 865-70.
- 55) Mason JL, Suzuki K, Chaplin DD, Matsushima GK. "Interleukin-1 beta promotes repair of the CNS." *J Neurosci*, 2001, 21(18): 7046-52.
- 56) Matsuoka I, Nakane A, Kurihara K. "Induction of LIF-mRNA by TGF-beta 1 in Schwann cells." *Brain Res* 1997; 776(1-2): 170-80.
- 57) McCarty MF. "Upregulation of lymphocyte apoptosis as a strategy for preventing and treating autoimmune disorders: a role for whole-food vegan diets, fish oil and dopamine." *Med Hypotheses*, 2001; 57(2): 258-75.
- 58) Meili M, Bishp K, Bringmark L, Johansson K, Munthe J, Sverdrup H, de Vries W. "Critical levels of atmospheric pollution: criteria and concepts for operational modeling of mercury in forest and lake ecosystems." *Sci Total Environ*, 2003; 403(1-3): 83-106.
- 59) Miyake Y, Murakami A, Sugiyama Y, Isobe M, Koshimizu K, Ohigash H. "Identification of coumarins from lemon fruit (*Citrus limon*) as inhibitors of tumor promotion and superoxide and nitric oxide generation." *J Agric Food Chem*, 1999, 47(8): 3151-7.
- 60) Molina-Holgado E, Vela JM, Arevalo-Martin A, Guaza C. "LPS/IFN-gamma cytotoxicity in oligodendroglial cells: role of nitric oxygen and protection by the anti-inflammatory cytokine IL-10." *Eur J Neurosci*, 2001, 13(3): 493-502.
- 61) Mu, MM, Chakravorty D, Sugiyama T, Koide N, Takahashi K, Mori I, Yoshida T, Yokochi T. "The inhibitory action of quercetin on lipopolysaccharide-induced nitric oxide production in RAW 264.7 macrophage cells." *J Endotoxin Res*, 2001; 7(6): 431-6.
- 62) Nordvik I, Myhr KM, Nyland H, Bjerve KS. "Effect of dietary advice and n-3 supplementation in newly diagnosed MS patients." *Acta Neurol Scand*, 2000, 102(3): 143-9.

- 63) Odinak MM, Bisaga GN, Zarubina IV. "New approaches to antioxidant therapy in multiple sclerosis." *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova* 2002; Suppl: 72-5.
- 64) Omura Y, Beckman SL. "Role of mercury (Hg) in resistant infections and effective treatment of Chlamydia trachomatis and Herpes family viral infections (and potential treatment for cancer) by removing localized Hg deposits with Chinese parsley and delivering effective antibiotics using various drug uptake enhancement methods." *Acupunct Electrother Res*, 1995, 20(3-4): 195-229.
- 65) Ouyang J, Ni X, Chen B. "A preliminary result of treatment of progressive multiple sclerosis with autologous peripheral blood stem cell transplantation in China. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2001, 40(8): 550-2.
- 66) Pan MH, Lin-Shiau SY, Ho CT, Lin JH, Lin JK. "Suppression of lipopolysaccharide-induced nuclear factor-kappaB activity by theaflavin-3, 3'-digallate from black tea and other polyphenols through down-regulation of IkappaB kinase activity in macrophages." *Biochem Pharmacol*, 2000, 59(4): 357-67.
- 67) Petzold A., Eikelenboom MJ, Gveric D, Keir G, Chapman M, Lazeron RH, Cuzner ML, Polman CH, Uitdehaag BM, Thompson EJ, Giovannoni G. "Markers for Different Glial Cell Responses in Multiple Sclerosis: Clinical and Pathological Correlations." *Brain* 2002, 125(Pt 7): 1462-73.
- 68) Ponsonby AL, McMichael A, van der Mei I. "Ultraviolet radiation and autoimmune disease: insights from epidemiological research." *Toxicology*, 2002, 181-182; 71-8.
- 69) Pozzilli C, Falaschi P, Mainero C, Martocchia A, D'Urso R, Proietti A, Frontoni M, Bastianello S, Filippi M. "MRI in multiple sclerosis during the menstrual cycle: relationship with sex hormone patterns." *Neurology*, 1999, 53(3): 622-4.
- 70) Quarles RH. "Myelin sheaths: glycoproteins involved in their formation, maintenance and degeneration. *Cell Mol Life Sci*, 2002, 59(11): 1851-71.
- 71) Quig, David. "Cysteine Metabolism and Metal Toxicity." *Alternative Medicine Review*, 1998; 3(4): 262-270.
- 72) Reiter RJ, Tan DX, Allegra M. "Melatonin: reducing molecular pathology and dysfunction due to free radicals and associated reactants." *Neuroendocrinol Lett*, 2002, 23 Suppl 1: 3-8.
- 73) Rossier P, van Erven S, Wade DT. "The effect of magnesium oral therapy on spasticity in a patient with multiple sclerosis." *Eur J Neurol*, 2000, 7(6): 741-4.
- 73a) Royal W 3rd, gartner S, Gajewski CD. "Retinol measurements and retinoid receptor gene expression in patients with multiple sclerosis." *Mult Scler*, 2002, 8(6): 452-8.
- 74) Saiz A, Carreras E, Berenguer J, Yague J, Martinez C, Marin P, Rovira M, Pujo T, Arbizu T, Graus F. "MRI and CSF oligoclonal bands after autologous hematopoietic stem cell transplantation in MS." *Neurology* 2001, 56(8): 1084-9.

- 75) Sandoval M, Okuhama NN, Zhang XJ, Condzo LA, Lao J, Angeles' FM, Musah RA, Bobrowski P, Miller MJ. "Anti-inflammatory and antioxidant activities of cat's claw (*Uncaria tomentosa* and *Uncaria guianensis*) are independent of their alkaloid content." *Phytomedicine*, 2002, 9(4): 325-37.
- 76) Sato M, Miyazaki T et al. "Quercetin, a bioflavonoid, inhibits the induction of interleukin 8 monocyte chemoattractant protein-1 expression by tumor necrosis factor alpha in cultured human synovial cells. *J Rheumatol*, 1997; 24:1680-1684.
- 77) Scott GS, Spitsin SV, Kean RB, Mikheeva T, Koprowski H, Hooper DC. "Therapeutic intervention in experimental allergic encephalomyelitis by administering uric acid precursors." *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002; 99(25): 16303-8.
- 77b) See DM, Broumand N, sahl L, Tilles JG. "In vitro effects of Echinacea and ginseng on natural killer and antibody-dependent cell cytotoxicity in healthy subjects and chronic fatigue syndrome or acquired immunodeficiency syndrome patients." *Immuno-pharmacology*, 1997, 35(3): 229-35.
- 78) Shapiro, Haim. "Could n-3 polyunsaturated fatty acids reduce pathological pain by direct actions on the nervous system?" *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 2003; 68: 219-224.
- 78a) Shen W, Willis D, Zhang Y, Schlattner U, Wallimann T, Molloy GR. "Expression of creatine kinase isoenzyme genes during postnatal development of rat brain cerebellum: evidence for transcriptional regulation." *Biochem J*, 2002; 367(pt.2): 369-80.
- 79) Shinpo K, Kikuchi S, Sasaki H, Moriwaka F, Tashiro K. " Effect of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) on cultured mesencephalic dopaminergic neurons to the combined toxicity caused by L-buthionine sulfoximine and 1-methyl-4-phenylpyridine." *J Neurosci Res*. 2000 Nov 1;62(3):374-82.
- 80) Shoenfeld Y, Ben-Yehuda O, Messinger Y, Bentwitch Z, Rauch J, Isenberg DI, Gadoth N. "Autoimmune diseases other than lupus share common anti-DNA idiotypes." *Immunol Lett*, 1988; 17(3): 285-91.
- 81) Singh CB, Singh SP. "Protective effects of Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup>, Cu<sup>2+</sup>, and Ni<sup>2+</sup> on mercury and methylmercury toxicity to a cyanobacterium." *Ecotoxicol Environ Saf*, 1992, 23(1): 1-10.
- 82) Smith PM, Franklin RJM. "The effect of immunosuppressive protocols on spontaneous CNS remyelination following toxin-induced demyelination." *Journal of Neuro-immunology*, 2001, 119(2): 261-268.
- 83) Spitsin S, Hooper DC, Leist T, Streletz LJ, Mikheeva T, Koprowski H. "Inactivation of peroxynitrite in multiple sclerosis patients after oral administration of inosine may suggest possible approaches to therapy of the disease." *Mult Scler* 2001, 7(5): 313-9.

- 84) Stangel M, Compston A, Scolding NJ. "Oligodendroglia are protected from antibody-mediated complement injury by normal immunoglobulins ("IVIg")." *J Neuroimmunol*, 2000, 103(2): 195-201.
- 85) Stangel M, Hartung HP. "Remyelinating strategies for the treatment of multiple sclerosis." *Progress in Neurobiology*, 2002; 68: 361-376.
- 86) Stankoff B, Aigrot MS, Noel F, Wattilliaux A, Zale B, Lubetzki C. "Ciliary neurotrophic factor (CNTF) enhances myelin formation: a novel role for CNTF and CNTF-related molecules." *J Neurosci*, 2002, 22(21): 9221-7.
- 87) Streit, Wolfgang. "Microglia as Neuroprotective, Immunocompetent Cells of the CNS." *Glia*, 2002; 40: 133-139.
- 88) Szyper-Kravitz M, Uziel O, Shapiro H, Radnay J, Katz T, Rowe JM, Lishner M, Lahav M. "Granulocyte colony-stimulating factor administration upregulates telomerase activity in CD34+ haematopoietic cells and may prevent telomere attrition after chemotherapy." *BR J Haematol*, 2003, 120(2): 329-36.
- 89) Tejada-Simon MV, Hong J, Rivera VM, Zhang JZ. "Skewed autoantibody reactivity to the extracellular domain of myelin oligodendrocyte glycoprotein in multiple sclerosis." *Immunology*, 2002, 107(4): 403-10.
- 90) Tong, XW, Xue QM. "Alterations of serum phospholipids in patients with multiple sclerosis." *Chin Med J*, 1993; 106(9): 650-4.
- 91) Tsushima M, Fujiwara Y, Matsuno T. "Novel marine di-Z-carotenoids: cucumaria-xanthins A,B, and C from the sea cucumber, *Cucumaria Japonica*." *J Nat Prod*, 1996, 59(1): 30-4.
- 92) Turley JM, Funakoshi S, Ruscetti FW, Kasper J, Murphy WJ, Longo DL, Birchenall-Roberts MC. "Growth inhibition and apoptosis of RL human B lymphoma cells by vitamin E succinate and retinoic acid: role for transforming growth factor beta." *Cell Growth Differ*, 1995; 6(6): 655-63.
- 93) Van der Aa A, Hellings N, Bernard CC, Raus J, Stinissen P. "Functional properties of myelin oligodendrocyte glycoprotein-reactive T cells in multiple sclerosis patients and controls." *J Neuroimmunol*, 2003, 137(1-2): 164-76.
- 94) Victor, VM and De la Fuente M. "N-acetylcysteine improves in vitro the function of macrophages from mice with endotoxin-induced oxidative stress." *Free Radic Res*, 2002; 36(1): 33-45.
- 95) Vlioger AM, van den Hoogen FH, Brinkman DM, van Laar JM, Schipperus M, Kruize AA, Wulfraat NM. "Immunology in the medical practice. XXXII. Transplantation of autologous hematopoietic stem cells for treatment of refractory autoimmune diseases; preliminary favorable results with 35 patients." *Ned Tijdschr Geneesk* 2000, 144(33): 1588-92.



- 96) Wadsworth TL, McDonald TL, Koop DR. "Effects of Ginkgo biloba extract (EGb761) and quercetin on lipopolysaccharide-induced signaling pathway involved in the release of tumor necrosis factor-alpha." *Biochem Pharmacol*, 2001; 62(7): 963-74.
- 97) Wakita H, Tominoto H and Akiguchi I. "Protective Effect of Cyclosporin A on Glial Activation and White matter alterations induced by chronic cerebral hypoperfusion." In Borlongan CV, Isacson O, Sanberg P.R. (ed) *Immunosuppressant Analogs in Neuroprotection*. Humana Press Inc. Totowa, NJ, 2003.
- 98) Wang MJ, Huang HM, Hsieh SJ, Jeng KC, Kuo JS. "Resveratrol inhibits interleukin-6 production in cortical mixed glial cells under hypoxia/hypoglycemia followed by reoxygenation." *J Neuroimmunol* 2001 Jan 1;112(1-2):28-34
- 99) Wang, MJ, Lin WW, Chen HL, Chang YH, Ou HC, Kuo JS, Hong JS, Jeng KC. "Silymarin protects dopaminergic neurons against lipopolysaccharide-induced neurotoxicity by inhibiting microglia activation." *Eur J Neurosci*, 2002; 16(11): 2103-12.
- 99a) Wang X, Halvorsen SW. "Retinoic acid up-regulates ciliary neurotrophic factor receptors in cultured chick neurons and cardiomyocytes." *Neurosci Lett*, 1998, 240(1): 9-12.
- 100) Yasui M, Ota K. "Experimental and clinical studies on dysregulation of magnesium metabolism and the aetiopathogenesis of multiple sclerosis." *Magnes Res*, 1992, 5(4): 295-302.
- 101) Yasukawa K, Akihisa T, Kanno H, Kaminaga T, Izumida M, Sakoh T, Tamura T, Takido M. "Inhibitory effects of sterols isolated from *Chlorella vulgaris* on 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate-induced inflammation and tumor promotion in mouse skin." *Biol Pharm Bull*, 1996, 19(4): 573-6.
- 102) Zapolska-Downar D, Zapolski-Downar A, Naruszewicz M, Siennicka A, Krasnodebska B, Koldziej B. "Protective properties of artichoke (*Cynara scolymus*) against oxidative stress induced in cultured endothelial cells and monocytes." *Life Sci*, 2002, 71(24): 2897-08.
- 103) Zheng SX, Zhou LJ, Chen ZL, Yin ML, Zhu XZ. "Bilobalide promotes expression of glial cell line-derived neurotrophic factor and vascular endothelial growth factor in rat astrocytes." *Acta Pharmacol Sin*, 2000, 21(2): 151-5.
-

