

Patologija multiple skleroze

Krajcar, Nina

Master's thesis / Diplomski rad

2014

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:476721>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-22**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Nina Krajcar

Patologija multiple skleroze

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2014.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za patologiju pod vodstvom prof.dr.sc. Kamelije Žarković i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2013/2014.

Popis i objašnjenje kratica

APC – antigen-prezentirajuća stanica (*eng. antigen-presenting cell*)

BBB – krvno-moždana barijera (*eng. blood-brain barrier*)

CIS – klinički izolirani sindrom (*eng. clinically isolated syndrome*)

CNP – 2',3'-ciklički nukleotid 3' fosfodiesteraza

CNS – središnji živčani sustav (*eng. central nervous system*)

EAE – eksperimentalni autoimuni encefalomijelitis (*eng. experimental autoimmune encephalomyelitis*)

EBV – Epstein-Barrov virus (*eng. Epstein-Barr virus*)

HLA – humani leukocitni antigen (*eng. human leukocyte antigen*)

IFN – interferon (*eng. interferon*)

IgM – imunoglobulin M (*eng. immunoglobulin M*)

IL – interleukin (*eng. interleukine*)

MAG – mijelin-asocirani glikoprotein (*eng. myelin associated glycoprotein*)

MBP – mijelin-bazični protein (*eng. myelin basic protein*)

MMP – matriks metaloproteinaza (*eng. matrix metalloproteinase*)

MOG – mijelin-oligodendrocitni glikoprotein (*eng. myelin oligodendrocyte glycoprotein*)

MS – multipla skleroza (*eng. multiple sclerosis*)

MR – magnetna rezonancija (*eng. magnetic resonance imaging*)

NAA – N-acetil aspartat

NAWM – bijela tvar normalnog izgleda (*eng. normal appearing white matter*)

NF – neurofilament

PLP – proteolipidni protein (*eng. proteolipid protein*)

PPMS – primarno progresivna multipla skleroza (*eng. primary progressive multiple sclerosis*)

PRMS - progresivno-relapsirajuća multipla skleroza (*eng. progressive relapsing multiple sclerosis*)

RRMS - relapsno-remitirajuća multipla skleroza (*eng. relapsing remitting multiple sclerosis*)

RIS - radiološki izolirani sindrom (*eng. radiologically isolated syndrome*)

SPMS – sekundarno progresivna multipla skleroza (*eng. secondary progressive multiple sclerosis*)

TNF – tumor nekrotizirajući faktor (*eng. tumor necrosis factor*)

1. SAŽETAK

Patologija multiple skleroze

Nina Krajcar

Multipla skleroza (MS) je kronična autoimunosna demijelinizirajuća bolest središnjeg živčanog sustava (CNS) karakterizirana različitim neurološkim simptomima. Napredovanje bolesti u konačnici može dovesti do teške invalidnosti. Najčešće se javlja u mlađoj odrasloj populaciji i većinom zahvaća žene. Iako uzrok MS ostaje nepoznat, sigurno je da genetički čimbenici i čimbenici okoliša imaju bitnu ulogu u njenoj etiologiji.

Patološki, MS je karakterizirana multifokalnim demijelinizirajućim lezijama unutar CNS-a. Iako su neke lezije smještene u sivoj tvari, većina ih zahvaća bijelu tvar velikog mozga, i to najčešće optičke živce, moždano deblo, kralježničnu moždinu kao i periventrikularna područja. Prema histološkim kriterijima, lezije su podijeljene na akutne, kronične aktivne i kronične inaktivne plakove. Na histološkim preparatima uočena je upalna infiltracija unutar plakova koja se sastoji od T limfocita, B limfocita i makrofaga.

Nedavna istraživanja otkrila su veliku varijabilnost između lezija različitih bolesnika s obzirom na opsežnost upale, patologiju oligodendrocita i neuroaksonalno oštećenje. Demijelinizacija, praćena različitim stupnjem remijelinizacije, povezana je s gubitkom oligodendrocita tijekom kasnijeg stadija bolesti. Bitne patološke značajke MS jesu i oštećenje aksona zajedno s gliozom i proliferacijom astrocita. Postoji više dokaza koji upućuju na neuroaksonalno oštećenje kao ključnu značajku lezija u MS s velikim utjecajem na nastanak trajnog neurološkog deficita.

Zaključno, u zadnjih nekoliko godina došlo je do značajnog napretka laboratorijskih i slikovnih metoda korištenih u istraživanju MS koje su doprinijele boljem razumijevanju imunopatogeneze, patologije i etiologije ove bolesti.

Ključne riječi: multipla skleroza, patologija, demijelinizacija, plak

2. SUMMARY

Pathology of multiple sclerosis

Nina Krajcar

Multiple sclerosis (MS) is a chronic autoimmune demyelinating disease of the central nervous system (CNS) manifested by heterogeneous group of neurological symptoms. Progression of disease may eventually lead to severe disability. It is more common in young adults, while females are predominantly affected. Although etiology of MS remains unknown, it is certain that genetic and environmental factors play important roles.

Pathologically, MS is characterized by multifocal demyelinated inflammatory lesions of the CNS. Although some lesions do appear in grey matter, most lesions appear in the white matter of the brain, most notably in the optic nerves, the brainstem, the spinal cord and in the periventricular zones. According to histologic criteria, the CNS lesions in MS are classified as acute, chronic active and chronic inactive plaques. On histological sections these plaques exert an inflammatory infiltrate consisting of T cells, B cells and macrophages.

However, recent histopathological studies of MS lesions revealed a great variability within lesions of different subjects with respect to the extent of inflammation, oligodendrocyte pathology and neuroaxonal injury. Demyelination, followed by a variable degree of remyelination, is associated with oligodendrocyte loss during the chronic stage of the disease. Axonal loss and gliosis with astrocyte proliferation and glial fiber production are also important pathologic features of MS. There is an increasing evidence that neuroaxonal damage is a key feature in MS lesions and that it has a major impact on permanent neurologic deficits.

Hence, in the past few years an increasing improvement of laboratory and imaging approaches to study MS lead to a better understanding of the immuno-pathogenesis, pathology and etiology of this severe disease.

Key words: multiple sclerosis, pathology, demyelination, plaque

SADRŽAJ

1. SAŽETAK	
2. SUMMARY	
3. UVOD.....	1
3.1. DEFINICIJA.....	1
3.2. POVIJEST.....	1
4. EPIDEMIOLOGIJA.....	3
5. ETIOLOGIJA.....	4
6. PATOGENEZA.....	5
7. KLINIČKA SLIKA.....	7
8. PATOLOGIJA.....	9
8.1. KLASIČNA CHARCOTOVA MS.....	11
8.1.1. MAKROSKOPSKE PROMJENE.....	11
8.1.2. OPĆE HISTOLOŠKE PROMJENE.....	14
8.1.3. AKUTNI PLAK.....	18
8.1.4. KRONIČNI PLAK.....	20
8.1.5. REMIJELINIZACIJA I ZASJENJENI PLAK.....	24
8.1.6. BIJELA TVAR NORMALNOG IZGLEDA (NAWM).....	27
8.2. ATIPIČNI OBLICI MS.....	28
8.2.1. MARBURGOVA BOLEST (AKUTNA MS).....	28
8.2.2. BALOOVA KONCENTRIČNA SKLEROZA.....	29
8.2.3. DEVICOVA BOLEST.....	29
8.2.4. SCHILDEROVA DIFUZNA SKLEROZA.....	30

8.3. AKSONALNO OŠTEĆENJE	30
8.3.1. MEHANIZMI OŠTEĆENJA.....	33
8.4. KORTIKALNA DEMIJELINIZACIJA I NEURODEGENERACIJA	35
9. DIJAGNOZA	38
9.1. SLIKOVNE METODE	38
9.2. DIJAGNOSTIČKI KRITERIJI	39
10. LIJEČENJE	40
11. ZAHVALE	42
12. LITERATURA	43
13. ŽIVOTOPIS	53

3. UVOD

3.1. DEFINICIJA

Multipla skleroza je autoimunosna demijelinizacijska bolest središnjeg živčanog sustava nepoznate etiologije. Karakterizirana je širokim spektrom neuroloških simptoma koji su primarno posljedica demijelinizacije, ali i gubitka aksona te glioze unutar CNS-a. To je najčešća kronična neurološka bolest koja uzrokuje trajnu invalidnost u mlađih odraslih osoba, a može dovesti i do smrti.

3.2. POVIJEST

Prvi zapis o multiploj sklerozi datira još iz 1421. godine. U njemu je detaljno opisan život Sv. Lidvine iz Schiedama koja je živjela u Nizozemskoj krajem 14. stoljeća. Nakon što je nesretnim slučajem pala i slomila rebro, razvila je simptome i tijek bolesti tipične za multiplu sklerozu (Milo & Miller 2014).

U ranom 19. stoljeću medicina je sve neurološke i koštano-mišićne bolesti svrstavala pod kategoriju „neuroloških poremećaja“. Jedino su epilepsija, apopleksija, neurosifilis i paraplegija bile izdvojene kao zasebne bolesti, a multipla skleroza pripadala je grupi paraplegija. Kasnijim napretkom neuropatologije, koja se razvila zahvaljujući sekcijama mozga i kralježnične moždine, bilo je omogućeno svrstavanje i odvajanje različitih bolesti. Tako je 1838. godine Robert Carswell prvi opisao diseminirane plakove u živčanom sustavu oboljelih od MS, a ubrzo nakon toga Jean Cruveilhier objavljuje slične slučajeve zajedno s kliničkom slikom (Hickey 1999).

Prvu sintezu kliničke slike i patoloških promjena MS napravio je Jean Martin Charcot (1825.-1893.), profesor neurologije na Sveučilištu u Parizu. U svojoj seriji radova objavljenih 1868. godine opisao je upalnu infiltraciju, gubitak mijelina, gliozu i oštećenje aksona koje je pronašao prilikom obdukcije mozga mlade žene (Charcot 1868). Te patološke nalaze naziva skleroza s plakovima (fr. *la sclerose en plaques*). On je prepoznao MS kao odvojeni nozološki entitet, naglasio je učestalost njenog pojavljivanja i napravio prvu točnu kliničko-patološku klasifikaciju. Njegova opažanja dovela su i do stvaranja prvog dijagnostičkog kriterija za MS,

nazvanog Charcotov trijas (nistagmus, ataksija i disartrija). Na temelju Charcotovog rada daljnje širenje spoznaja o toj bolesti nastavili su njegovi učenici.

Najveći korak u razumijevanju patogeneze i etiologije MS postignut je tijekom 20. stoljeća izazivanjem animalnog modela MS (eksperimentalni autoimuni encefalomijelitis, EAE), otkrivanjem povišene razine protutijela u cerebrospinalnom likvoru te korištenjem slikovnih metoda - ponajprije magnetske rezonancije (MR), u dijagnostici bolesti i praćenju odgovora na liječenje (Rivers et al. 1933; Kabat et al. 1948). Uvođenjem kortikosteroida i imunosupresijskih lijekova u terapiju oboljelih 60-ih i 70-ih godina prošlog stoljeća poduprta je hipoteza o MS kao upalnoj, autoimunosnoj bolesti. 1993. godine predstavljen je interferon beta-1b, prvi lijek učinkovit u prevenciji sekundarne progresije bolesti (Milo & Miller 2014). Na taj je način otvoren put za primjenu i otkrivanje drugih imunomodulacijskih lijekova kojim bi se još efikasnije liječila multipla skleroza. Međutim, iako je u posljednjem stoljeću postignut značajan znanstveni napredak u području patogeneze, etiologija ove bolesti još je uvijek nepoznata pa samim time pravog kauzalnog liječenja još uvijek nema.

4. EPIDEMIOLOGIJA

MS najčešće zahvaća mlađu populaciju između 20 i 50 godina starosti, s vrškom incidencije u 30. godini, ali se isto tako može pojaviti i u djetinjstvu i nakon 60. godine života. Tri put je češća u žena nego u muškaraca. Najčešće se pojavljuje u ljudi bijele rase, dok je u crnaca i pripadnika žute rase rijetka (Milo & Kahana 2010). Ukupni broj oboljelih od MS procjenjuje se na 2,5 milijuna ljudi, no bolest je neravnomjerno raspoređena diljem svijeta (Rosati 2001).

U području sjeverne Europe, Sjeverne Amerike i Australije učestalost se kreće oko 80-100 oboljelih na 100.000 stanovnika, dok je u Aziji znatno rjeđa i iznosi 5 oboljelih na 100.000 stanovnika (Rosati 2001). Primijećene su razlike ovisno o geografskoj širini, pa je tako češće prisutna u područjima s hladnom ili blagom klimom nego u tropskim krajevima (Kurtzke 2005). Opisana su i tzv. žarišta multiple skleroze gdje je učestalost značajno veća, primjerice na Farskom otočju (Kurtzke 2013). Migracijske studije pokazuju da osobe koje se sele iz zemlje s velikom učestalošću bolesti u zemlju s manjom, rjeđe obolijevaju. Suprotno tome, migranti koji se sele u obrnutom smjeru zadržavaju nizak rizik za obolijevanje. Takve razlike u incidenciji uočene su osobito kod osoba koje su se preselile prije svoje 20. godine života (Gale & Martyn 1995). Opažene razlike u pojavljivanju bolesti upućuju na ulogu određenih okolišnih i genetskih faktora u nastanku MS.

5. ETIOLOGIJA

Uzrok bolesti je još uvijek nepoznat. Međutim, genetski, okolišni i imunološki čimbenici imaju glavnu ulogu u etiologiji ove bolesti. Dosadašnja istraživanja pokazala su da MS nastaje u pojedinaca koji imaju genetičku predispoziciju za razvitak bolesti. Nađena je veća učestalost bolesti u obitelji bolesnika s MS, pa tako bliži srodnici oboljelog imaju 15 do 35 puta veći rizik za razvitak bolesti nego opća populacija (Dyment et al. 2004). Rizik je to veći što je bliži stupanj krvnog srodstva (Sadovnick et al. 1988). Poznata je i povezanost sklonosti za razvoj multiple skleroze s humanim leukocitnim antigenom (HLA). Ta regija je lokalizirana na kromosomu 6p21.3 i sadržava kodone za preko 200 gena koji su uključeni u razvoj imunološkog sustava, njegovu maturaciju, diferencijaciju i funkciju. Smatra se da više lokusa unutar HLA-gena utječe na sklonost za MS, osobito HLA -DRB1 koji implicira na autoimunu etiologiju, kao i HLA-DR2 i HLA-DR3 koji povećavaju rizik za obolijevanje osobito u Skandinavskim zemljama (Olerup & Hillert 1991). Cjelogenomska analiza povezanosti pronašla je i nekoliko drugih gena koji se povezuju s MS kao što su interleukin-7 α (IL-7 α) receptor i interleukin-2 α (IL-2 α) receptor geni (Milo & Kahana 2010).

Osim genske sklonosti u nastanku bolesti smatraju se važnim i okolišni čimbenici. Bolest se često povezuje s infekcijom Epstein-Barrovim virusom (EBV) i herpesvirusom 6 (Milo & Kahana 2010). Dokazano je da osobe koje su preboljele infektivnu mononukleozu imaju povećani rizik za razvoj MS. Važna je i razina protutijela. Ljudi s povišenim titrom protutijela na EBV antigene imaju veću sklonost u usporedbi s osobama koje imaju nizak titar (Ramagopalan & Sadovnick 2011). U kojoj mjeri određeni virus uzrokuje MS nije sasvim sigurno. Danas je najzastupljenije mišljenje da bolest nastaje tzv. molekularnom mimikrijom. Od ostalih čimbenika okoline koji nisu direktno involvirani u patogenezu MS, ali mogu utjecati na njen nastanak, su manjak vitamina D i pušenje (Milo & Kahana 2010). Obzirom na to da niti jedan rizičan faktor nije dokazan u svakog pacijenta s MS upućuje na potrebu sinergističkog djelovanja više različitih faktora da bi se započeo autoimunosni proces i pojavila bolest.

6. PATOGENEZA

Smatra se da je prvi korak u nastanku MS aktivacija autoreaktivnih CD4⁺ limfocita T na određene mijelinske antigene. Na to upućuju rezultati istraživanja EAE koji nastaje u genski primljivoj životinji nakon ubrizgavanja određenih mijelinskih proteina (Constantinescu et al. 2011). U te proteine spadaju mijelin-bazični protein (MBP), proteolipidni protein (PLP), mijelin-oligodendrocitni glikoprotein (MOG) i mijelin-asocirani glikoprotein (MAG). Kod EAE-a su nađene iste promjene koje izaziva MS u čovjeka: upalna demijelinizacija, gubitak oligodendrocita i oštećenje aksona i neurona.

Takvi se aktivirani limfociti T, nakon susreta s antigenom u perifernoj krvi, dijele u Th1, Th2 i Th17 pomoćne limfocite. Nakon ulaska u CNS, Th1 limfociti budu reaktivirani od strane antigen prezentirajućih stanica (APC) koje im prezentiraju (auto)antigene-mijelinske proteine (Frohman et al. 2006). Takva reaktivacija rezultira daljnjom aktivacijom upalnih stanica poput B-limfocita i NK-stanica, dodatnom sekrecijom citokina, kemokina, proteinaza i drugih upalnih medijatora, te aktivacijom mikroglije i astrocita. Proinflamatorni citokini kao što su interleukin-2 (IL-2), interferon- γ (IFN- γ), tumor nekrotizirajući faktor- α (TNF- α), kemokini i matriks metaloproteinaze (MMP) olakšavaju prolazak limfocita kroz krvno-moždanu barijeru (BBB) ekspresijom adhezijskih molekula na leukocitima i endotelnim stanicama. Naposljetku dolazi do aktivacije makrofaga i pokretanja procesa destrukcije mijelinske ovojnice, aksona i oligodendrocita (Milo & Miller 2014).

Nedavno je ustanovljena bitna uloga Th17 stanica u patogenezi ove bolesti. Istraživanja su pokazala da Th17 stanice lakše prolaze BBB u odnosu na druge limfocite (Kebir et al. 2007). Jednom kada su unutar CNS-a, one uzrokuju oštećenja produkcijom citokina (IL-22 i IL-21) i regrutacijom polimorfonukleara i monocita (Spolski & Leonard 2009).

Iako predstavljaju manji dio upalnog infiltrata, limfociti B imaju važnu ulogu u demijelinizacijskom procesu. Tipična je prisutnost plazma stanica, imunoglobulina i komplementa unutar plaka (Barnett et al. 2009). Isto tako u tkivima pacijenata s MS izolirana su protutijela na MBP i MOG (Reindl et al. 1999). U 90% oboljelih od relapsno remitirajućeg oblika multiple skleroze (RRMS) nađene su i povišene intratekalne koncentracije

imunoglobulina koje se dovode u vezu s težim tijekom bolesti (Franciotta et al. 2008; Avasarala et al. 2001).

Th2 stanice odgovorne su za suprimiranje Th1 stanica lučeći razne protuupalne citokine (Frohman et al. 2006). One luče i visoke razine neurotrofičnih faktora koji doprinose neuroprotekciji i potpomažu mehanizme popravka oštećenja.

Pronađeno je nekoliko disfunkcionalnih podvrsta regulacijskih T-stanica koje su nesposobne adekvatno kontrolirati upalnu aktivnost kod oboljelih od MS (Milo & Miller 2014). Pretpostavlja se da takav poremećeni imunوسي odgovor također doprinosi njenoj patogenezi.

Na pitanje zašto uopće dolazi do aktivacije autoreaktivnih T-limfocita još uvijek nije pronađen odgovor. Mnoga istraživanja podupiru hipotezu o infekcijskoj podlozi u razvitku bolesti, međutim konačnog dokaza o ulozi virusa kao jedinog i dovoljnog pokretača imunopatološkog procesa još uvijek nema (Salvetti et al. 2009).

7. KLINIČKA SLIKA

Bolesnici pokazuju širok raspon neuroloških simptoma i znakova koji potječu iz različitih dijelova CNS-a i mogu se javiti zasebno ili u kombinaciji. Tipični klinički simptomi karakterizirani su diseminacijom u vremenu i prostoru. Oni, uz još mnoge druge simptome, uključuju osjetne poremećaje (parestezije, disestezije, hipoestezije), motoričke simptome, optički neuritis, ataksiju, vrtoglavicu, disartriju i disfagiju, kao i kognitivne poremećaje i poremećaje kontrole sfinktera. Zbog pojačane mehanoreceptivnosti i efaptičkog provođenja impulsa uzrokovanih demijelinizacijom javljaju se i paroksizmalni simptomi kao Lhermitteov znak, miokimije, spazmi mišića, neuralgije i drugi (Brinar 2009). Iako je klinički tijek bolesti jako varijabilan, tipična su 4 oblika bolesti (Lublin & Reingold 1996):

1) Relapsno remitirajući oblik MS (RRMS)

Na taj oblik bolesti otpada otprilike 85% svih dijagnosticiranih slučajeva MS. Obilježen je simptomima neuroloških ispada (relapsima) između kojih regresijom upale i/ili plastičnom reorganizacijom nastaje mirovanje kliničkih simptoma što nazivamo remisijom. U početnom stadiju remisije su najčešće potpune, međutim akumulacijom oštećenja mogu zaostati ireverzibilni neurološki ispadi.

2) Sekundarno progresivan oblik MS (SPMS)

Otprilike 50% pacijenata s RRMS nakon 10 godina i 90% pacijenata nakon 25 godina bolesti, prijeđe u sekundarno progresivan oblik (Weinshenker et al. 1995). U SPMS ne postoje relapsi već stalno napredovanje bolesti koja uzrokuje sve težu invalidnost.

3) Primarno progresivan oblik MS (PPMS)

Svega 10-15% pacijenata pokazuje primarno progresivan oblik. On se očituje postupnim i nezaustavljivim napredovanjem simptoma, bez relapsa.

4) Progresivno relapsni oblik MS (PRMS)

Može predstavljati podtip PPMS. Karakteriziran je progresivnim tijekom od samog početka bolesti, ali pokazuje i akutna pogoršanja slična relapsima koja često slijede jedno za drugim.

Dodatni podtipovi MS uključuju (Milo & Miller 2014):

- 1) Klinički izolirani sindrom (CIS)- prva pojava kliničkih simptoma indikativnih za MS
- 2) Radiološki izolirani sindrom (RIS)- slučajan pronalazak tipične MS lezije na MR bez kliničkih simptoma
- 3) Benigna MS- nakon 15 godina trajanja bolesti nema značajnijih neuroloških ispada
- 4) Maligna (fulminantna) MS- karakterizirana brzim progresivnim tijekom koji dovodi do teže invalidnosti ili smrti u kratkom vremenu nakon početka bolesti

Multipla skleroza je progresivna bolest te se simptomi koji se javljaju u početku razlikuju od onih u kroničnoj, kasnoj fazi bolesti. Bolesnici obično umiru nakon 20-40 godina trajanja bolesti, a najčešći uzrok smrti je sepsa uzrokovana infekcijama mokraćnog i dišnog sustava.

8. PATOLOGIJA

MS pripada složenoj grupi demijelinizirajućih bolesti središnjeg živčanog sustava karakteriziranih destruktivnim procesima koji zahvaćaju mijelin. Za razliku od ostalih bolesti CNS-a poput infarkta, kontuzije i encefalitisa, u kojima nalazimo ravnomjeran gubitak mijelina i aksona, demijelinizirajuće bolesti obilježene su prvenstveno demijelinizacijom te varijabilnim gubitkom aksona. MS je karakterizirana multiplim demijelinizirajućim upalnim lezijama (plakovima) koje su diseminirane u bijeloj tvari mozga i kralježnične moždine, popraćene gubitkom aksona i reaktivnom gliozom (Prineas et al. 2002).

Obzirom na veliku raznolikost kliničke slike i patologije u oboljelih od MS, teško je sa sigurnošću reći radi li se o jednoj bolesti s različitim fenotipskim varijantama ili je riječ o više zasebnih entiteta koji su svrstani pod okrilje MS. Unatoč tome MS patološki dijelimo na (Prineas et al. 2002):

A) Kronične varijante: Klasični ili Charcotov oblik (koji uključuje relapsno remitirajuću, sekundarno progresivnu, benignu, monosimptomatsku i asimptomatsku MS); Primarno progresivan oblik ; Kortikalan oblik

B) Akutne i subakutne varijante: Marburgova bolest (akutna MS); Baloova koncentrična skleroza (Koncentrična lakunarna leukoencefalopatija); Schilderova skleroza; Devicova bolest (neuromyelitis optica); Akutna nekrotizirajuća mijelopatija

C) MS dijagnosticiranu biopsijom- velike solitarne ili multiple lezije; divovske ekspanzivne lezije; cistične lezije

D) MS združenu s hipertrofičnom poliradikuloneuropatijom

Godinama se mislilo da su primarno progresivna MS i neuromyelitis optica drugačije bolesti od relapsno remitirajuće i sekundarno progresivne MS. Baloova koncentrična skleroza smatrana je zasebnom bolešću, ali novija saznanja govore u prilog tome da je to oblik relapsno remitirajuće MS. Isto tako ostaje pitanje da li su i ostali atipični oblici MS dio njenog širokog spektra ili nisu. Nedavna imunopatološka istraživanja počinju polako razjašnjavati ovaj problem, ali to neće biti u potpunosti moguće sve dok se ne pronade jasna etiologija ovih bolesti.

Unatoč očiglednim razlikama između klasične MS i drugih, atipičnih oblika, određene patološke promjene su im zajedničke (Prineas et al. 2002):

- 1) multipla područja potpune demijelinizacije (plakovi); oštro su ograničenih rubova, veličine od nekoliko milimetara pa sve do nekoliko centimetara u promjeru
- 2) plakovi se mogu naći bilo gdje unutar bijele i sive tvari CNS-a, međutim najčešće se javljaju u subependimalnom i subpialnom tkivu kao i na kortikalno-subkortikalnoj granici
- 3) većina lezija takvog je oblika da ne prati smjerove živčanih puteva ili struktura
- 4) lezije su različite starosti: kronične lezije vremenom se povećavaju ili remijeliniziraju
- 5) u novostvorenim lezijama destrukcija mijelina je potpuna, dok su aksoni i neuroni relativno intaktni
- 6) nađena su perivaskularna područja demijelinizacije i infiltracije limfocitima i plazma stanicama
- 7) područja remijelinizacije pronađena su istodobno s lezijama u kojima ih nema

U velikoj većini slučajeva oboljelih od MS, čak i kod onih s benignom i asimptomatskom kliničkom slikom, prilikom obdukcija pronađene su upravo opisane patološke promjene. Međutim, u otprilike 5 do 20% bolesnika s tihom kliničkom slikom, kod kojih je MS slučajno dijagnosticirana prilikom autopsije, većina lezija nije pokazivala znakove nedavne demijelinizacije ili primjetne infiltracije upalnim stanicama (Prineas et al. 2002). Ostale značajke klinički tih slučajeva uključuju relativno malobrojne lezije lokalizirane subtentorijalno ili u području kralježnične moždine, te za razliku od simptomatskih slučajeva, češće javljanje remijelinizacijskog procesa unutar lezija.

Razvrstavanje raznolikih demijelinizirajućih i kroničnih upalnih stanja koji zahvaćaju mozak i kralježničnu moždinu i njihovo točno grupiranje u nozološki sustav koji je u potpunosti dosljedan neurološkom, patološkom i imunološkom vidokrugu još je uvijek teško. Jedno je sigurno: proces grupiranja bolesti nije još završen niti postoji jedinstveno slaganje za ijednu kategorizacijsku shemu.

8.1. KLASIČNA CHARCOTOVA MS

8.1.1. MAKROSKOPSKE PROMJENE

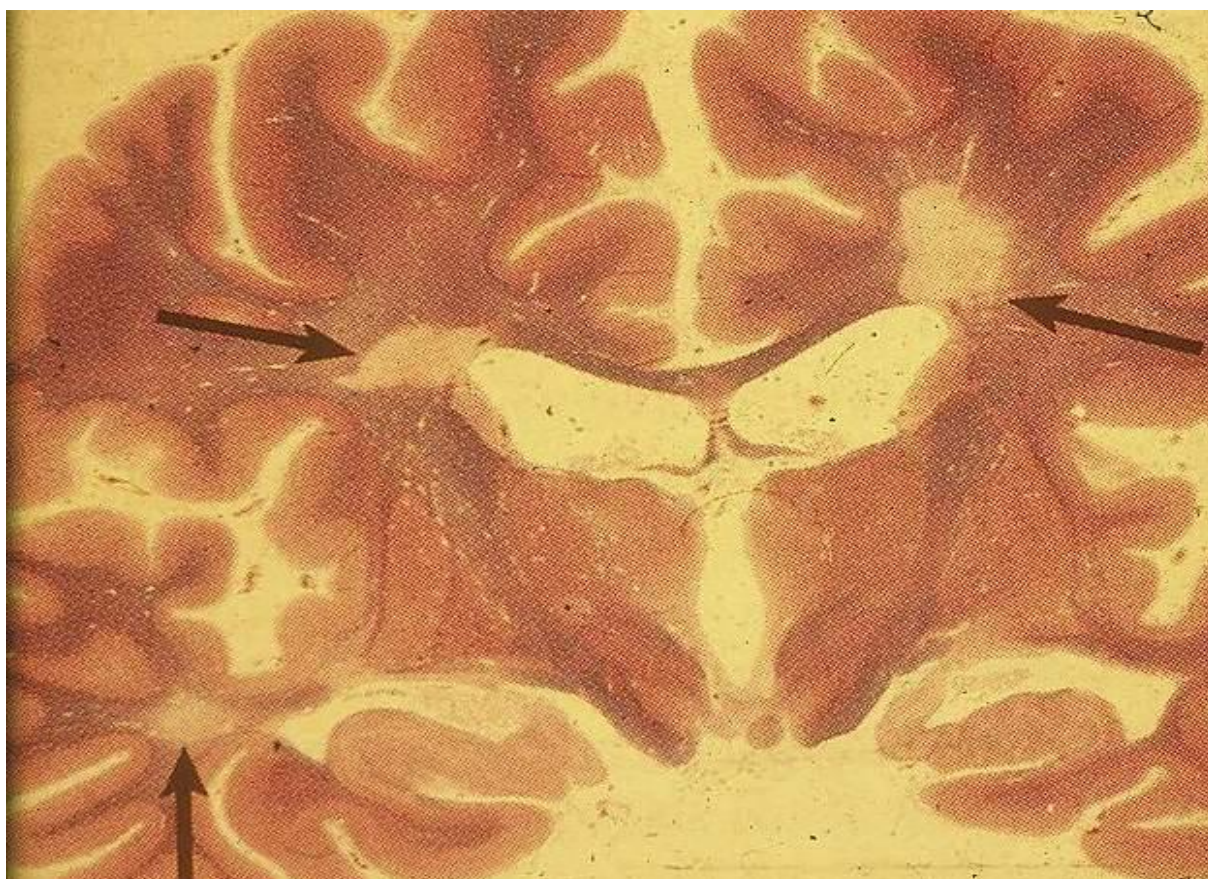
Makroskopske promjene CNS-a koje su nađene prilikom obdukcija pokazuju široku varijabilnost od normalnog izgleda mozga i kralježnične moždine pa sve do različitih stupnjeva atrofije. Za atrofiju mozga i kralježnične moždine kod oboljelih od MS zna se već duži niz godina, međutim razvojem sve boljih slikovnih metoda i MR omogućeno je preciznije određivanje gubitka moždanog tkiva. Nekoliko istraživanja utvrdilo je godišnje smanjenje volumena moždane mase kod oboljelih od MS za 0,6 do 1% u odnosu na 0,3% kod opće populacije tijekom normalnog starenja (Rovaris et al. 2001; Ge et al. 2000). Točan uzrok atrofiji još nije pronađen i najvjerojatnije je multifaktorski. Atrofija je najčešće pronađena kod bolesnika s razvijenom i dugotrajnom bolešću i zahvaća bijelu tvar hemisfera velikog mozga, corpus callosum, moždano deblo, kralježničnu moždinu, optičke živce i optičku kijazmu (Barnard & Triggs 1974). Smatra se da ona nastaje kao posljedica destruktivnih patoloških promjena unutar lezija i normalno izgledajuće bijele tvari koja ne sadrži plakove (NAWM) (Miller et al. 2002). Opseg gubitka aksona u lezijama (Barnes et al. 1991) i u NAWM (Evangelou et al. 2000) jasno je potkrijepljen u brojnim istraživanjima i tkivna atrofija nastaje pretežno zahvaljujući razaranju tkiva i Wallerovoj degeneraciji aksona unutar lezija. Postoje i drugi mehanizmi koji dovode do promjena moždanog volumena kao što su plakovi unutar sive tvari, stupanj astrocitoze u lezijama i promjene u količini vode unutar tkiva zbog lijekova i akutne upale (Evangelou et al. 2005). Uzrok atrofiji koja zahvaća kralježničnu moždinu bila je predmet istraživanja u kojem su bile uključene 33 kontrole i 55 slučajeva bolesnika s multiplom sklerozom (Evangelou et al. 2005). Uzorci su bili patohistološki pregledani i utvrđena je značajna atrofija kralježnične moždine u oboljelih od MS kao i da stupanj atrofije varira u različitim dijelovima moždine. Duljina trajanja bolesti najbitnija je odrednica atrofije. To je bilo utvrđeno i u prijašnjim studijama kralježnične moždine pomoću MR (Edwards et al. 1999), ali zanimljivo je da nije nađena povezanost u dugotrajnoj bolesti i atrofije mozga mjerena MR (Kalkers et al. 2002). Unatoč jakoj demijeliazaciji i atrofiji moždine i moždanog debla, u spinalnim korijenima i kranijalnim živcima nisu pronađene promjene. U području

ventrikula i koroidnog pleksusa nađen je granulirani ependimitis, ali u postotku koji se javlja i kod bolesnika s drugim neurološkim bolestima (Adams et al. 1987).

U pojedinim slučajevima uočene su zadebljane leptomeninge. U spinalno moždini ispod zadebljanih mekih mozgovnih ovojnica nađeni su subpijalni plakovi izduženi duž spinalne osovine (Prineas et al. 2002).

Na koronarnim presjecima mozga pronađeni su oštro ograničeni, ovalni i uleknuti plakovi čija boja varira ovisno o količini lipidnih makrofaga unutar plakova. Svježi plakovi ružičaste su boje zahvaljujući hiperemiji uzrokovanoj upalom, dok su poput krede bijeli plakovi pronađeni u lezijama koje sadržavaju mnogobrojne makrofage ispunjene lipidom. Zahvaljujući znatnoj gliozii, kronični plakovi su uleknuti, čvrsti i sive boje (Prineas et al. 2002). Broj i smještaj lezija razlikuje se od slučaja do slučaja, međutim u najmanje dvije trećine slučaja zahvaćeni su veliki mozak, kralježnična moždina i optički putevi. Tipično je da plakovi nisu ograničeni na anatomske strukture, ne prate vaskularna područja niti neuralne puteve te nisu povezani s niti jednim neurotransmitterom (Herndon 2003). Iako je najčešća lokalizacija lezija upravo u bijeloj tvari, nerijetko su zahvaćeni i bazalni gangliji, talamus, kora velikog mozga kao i siva tvar kralježnične moždine. U hemisferama velikog mozga, najčešće je zahvaćena bijela tvar oko lateralnih ventrikula. U početku takve periventrikularne lezije imaju konveksne granice s bazom okrenutom prema komori, međutim napredovanjem demijelinizacijskog procesa dolazi do stvaranja prstolikih protruzija uzduž parenhimskih i subependimalnih vena (Dawson 1916) (Slika 1). Lezije u području jukstakortikalne granice djeluju manje od onih u bijeloj tvari i često se rasprostiru u dublje slojeve korteksa. Rjeđe se nađu izolirani kortikalni plakovi koji se samo makroskopskim pregledom mozga teško uočavaju. Demijelinizirajuća područja u moždanom deblu najčešće su subpijalna i zahvaćaju anteriornu stranu ponsa i medulle oblongate ili su pak subependimalna kad ih nalazimo na bazi četvrte komore (Prineas et al. 2002). Mali mozak je rjeđe zahvaćen i prilikom makroskopskog pregleda plakovi, posebice oni u području folia, nisu prepoznatljivi. Gubitak mijelina u kralježničnoj moždini može biti centralan ili periferan. Takve se lezije prostiru duž spinalne osovine, ovalnog su oblika i veličine do 1,5 cm u promjeru. U nekim slučajevima s dugotrajnom bolešću, kralježnična moždina je u potpunosti atrofična i demijelinizirana, te nije nađena jasna granica između bijele i sive tvari (Dawson 1916).

Unatoč činjenici da položaj plakova ne poštuje anatomske granice niti živčane strukture, jedina anatomska odlika plakova je njihova povezanost s krvnim žilama. Gotovo se sve lezije male ili srednje veličine, neovisno o njihovom položaju unutar CNS-a, nalaze oko malih krvnih žila, najčešće venula (Dow & Berglund 1942). Iako se i u većim lezijama takva vaskularna povezanost može pojaviti, ona je manje očita. Povezanost plakova s postkapilarnim venulama nije uvijek bila općeprihvaćena, međutim prema sadašnjem znanju o patogenezi plakova očita je važnost takve vazocentričnosti u započinjanju procesa demijelinizacije i nastanku plaka (Prineas et al. 2002).

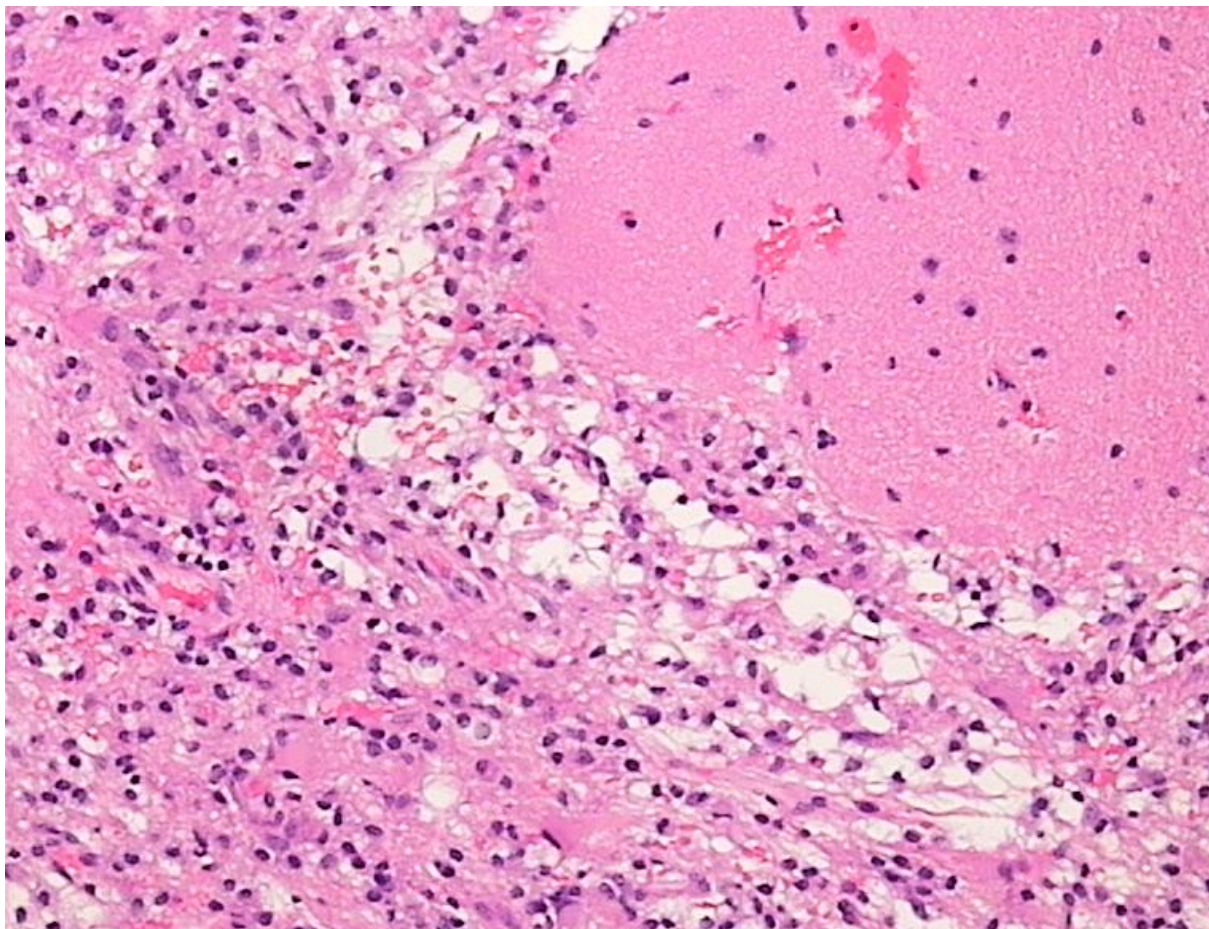


Slika 1. Perivaskularne lezije su oštro ograničene sa širokom bazom prema komori, a od konveksne plohe, duž vena, nastaju prstolike protruzije prema ependimu (Mallory trikrom; bihemisferalni koronarni rez kroz corpora mammillaria) (Slika dobivena ljubaznošću Zavoda za neuropatologiju KBC Zagreb)

8.1.2. OPĆE HISTOLOŠKE PROMJENE

Velika većina slučajeva MS pokazuje umjerenu, nespecifičnu upalnu infiltraciju leptomeninga koja se sastoji od zrelih limfocita i plazma stanica. No ipak, plak uzrokovan mijelinskim uništenjem, glavna je patološka odlika bolesti (Prineas et al. 2002). Plak nije samo pojava izoliranog gubitka mijelina; lezije su obilježene i drugim imunološkim i patološkim svojstvima (Slika 2). Ta su svojstva proučavana u svrhu boljeg razumijevanja neuroimunoloških mehanizama koji leže u podlozi nastanka bolesti. Histološke značajke plaka mijenjaju se ovisno o stadiju demijelinizacije i stupnju upalne aktivnosti. Tradicionalno, obzirom na starost te distribuciju i gustoću upalnih stanica unutar lezije, plakove dijelimo na akutne, kronično aktivne i kronično inaktivne plakove (Lassmann et al. 1998).

Međutim, nedavna istraživanja promijenila su dosadašnju interpretaciju patologije MS. U istraživanju objavljenom 2000. godine, Lucchinetti et al. ponudili su novi pristup razumijevanju bolesti (Lucchinetti et al. 2000). Analizirani su obrasci demijelinizacije u velikom uzorku aktivnih plakova kod 83 pacijenta oboljela od MS. Njihovi podaci pokazali su da različiti mehanizmi i mete demijelinizacije (mijelin ili oligodendrociti) mogu biti temeljno drugačiji ovisno o podgrupi i stadiju bolesti. Lezije s aktivnom demijelinizacijom imale su smanjenu gustoću mijelinskih vlakana te su bile infiltrirane makrofazima odnosno aktiviranim mikroglia stanicama koji su u sebi sadržavale intracitoplazmatske inkluzije mijelinskog debrisa. Granule su bile reaktivne na mijelin oligodendrocit glikoprotein (MOG), mijelin bazični protein (MBP) i proteolipoprotein (PLP). Iako su sve proučavane lezije bile infiltrirane limfocitima T i makrofazima, nađena je bitna različitost u njihovom imunopatološkom izgledu. Zavisno o raspodjeli mijelinskog gubitka, smještaju i proširenosti plakova, mehanizmu razaranja oligodendrocita te sadržaju imunoglobulina i aktiviranih depozita komplementa, podijeljeni su u četiri različita tipa. Autoimunosnu reakciju na mijelin pokazuju prva dva obrasca, dok treći i četvrti više upućuju na bolest koja primarno zahvaća oligodendrocite. Svaki se tip obrasca izgleda jednako u svim pronađenim lezijama kod pojedinog pacijenta, jedino se prelazak iz tipa jedan u tip dva lezije čini mogućim.



Slika 2. Oštro demarkirano upalno demijelinizirajuće žarište građeno od makrofaga, reaktivnih astrocita i žila u proliferaciji (H&E, 400x) (Slika dobivena ljubaznošću Zavoda za neuropatologiju KBC Zagreb)

Tip 1:

Aktivna demijelinizacija udružena je s upalnom infiltracijom dominantno limfocita T i makrofaga. Nema značajne količine protutijela i depozita komplementa unutar lezija.

Plakovi su lokalizirani perivenozno i pokazuju oštro ograničene rubove s prstolikim protruzijama. Uočen je gubitak svih mijelinskih proteina kao i to da se patološke promjene u svim lezijama događaju istovremeno. Oštećenje tkiva i demijelinizacija su uzrokovani citotoksičnim učinkom T-limfocita i aktiviranih makrofaga.

Tip 2:

Aktivna perivenularna demijelinizacija udružena je s upalnom infiltracijom dominantno limfocita T i makrofaga, ali i opsežnim depozitima protutijela u tkivu i citoplazmi astrocita. To je najčešći tip, pronađen u 53% slučajeva. Patološki je sličan tipu 1, plakovi su smješteni perivenularno i pokazuju oštro ograničene rubove te perivaskularnu upalnu infiltraciju. Komplement C9neo antigen nađen je u područjima aktivne demijelinizacije, ukazujući na ulogu protutijela u samom procesu demijelinizacije. U starijim, inaktivnim plakovima pronađen je varijabilan gubitak oligodendrocita na njihovim rubovima, dok se u središtu plaka oni ponovno javljaju. To je povezano s visokom incidencijom remijelinizirajućih sjenatih plakova, definiranih kao oštro demarkirani plakovi sa tankim mijelinskim ovojnica unutar cijele lezije.

Tip 3.

Aktivna demijelinizacija povezana je s upalnom infiltracijom limfocita T i aktiviranih makrofaga i mikroglia stanica. U ovim lezijama nisu nađeni depoziti imunoglobulina i komplementa. Za razliku od tipa 1 i 2 lezija, lezije ovog tipa nisu bile grupirane u okolici vena i venula. Aktivacija makrofaga i mikroglije manje je izražena. Granice nisu jasno odvojene od okolne bijele tvari. Upečatljiva značajka ovog tipa je gubitak MAG-a, dok su ostali mijelinski proteini (PLB, MBP) relativno očuvani unutar djelomično oštećenih mijelinskih ovojnica. Ovaj način demijelinizacije pokazuje tipično jako izraženi gubitak oligodendrocita na aktivnom rubu plaka koji se ponekad širi u okolnu bijelu tvar. Inaktivni centar bio je skoro u potpunosti lišen oligodendrocita i nije bilo remijelinizacijskih zasjenjenih plakova.

Tip 4.

Povezan je uglavnom s primarno progresivnom MS. Upalna reakcija kod ovog tipa slična je onoj kod tipa 1, kao i perivenozni i radijalni rast plaka te istodobni gubitak svih mijelinskih proteina. Međutim, tip 4 za razliku od tipa 1 nije povezan s opsežnom demijelinizacijom i nisu nađene tipične morfološke značajke apoptoze oligodendrocita. Gotovo potpuni nedostatak oligodendrocita u aktivnim kao i u inaktivnim područjima ovih lezija bio je povezan s potpunim izostankom remijelinizacijskih zasjenjenih plakova.

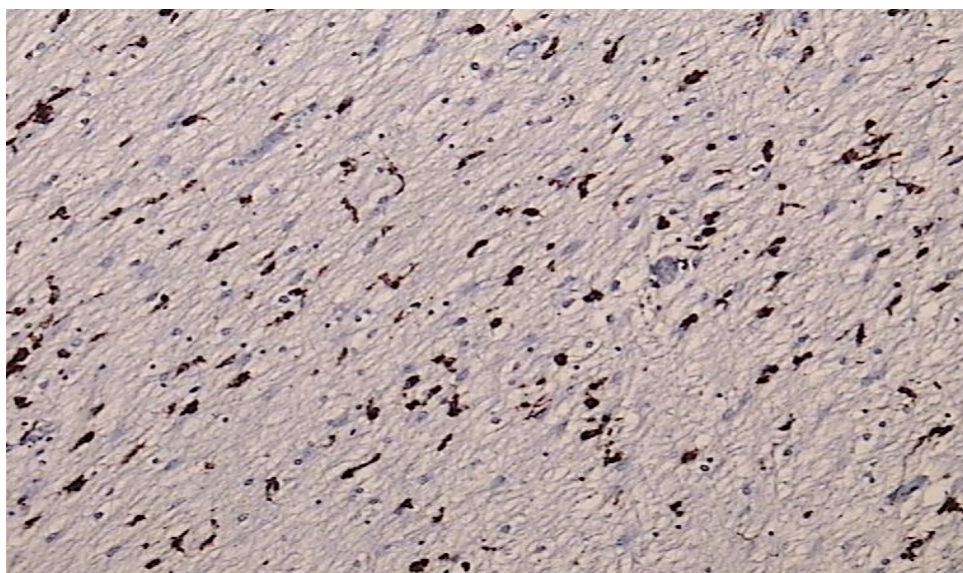
Ovo istraživanje pokazuje jako izraženu nejednakost u imunopatološkom profilu lezija u različitim pacijenata s MS. Razlog zašto je tome tako nije jasan i nema direktnog dokaza za patogenetski mehanizam. Iz priloženog se ne može zaključiti ostaju li ovi tipovi lezija konstantni tijekom progresije bolesti ili se možda mijenjaju u tijeku prelaska iz ranog akutnog stadija u kronični stadij MS. Međutim, svaki pojedini tip plaka bio je jednak u svim lezijama kod određenog pacijenta, a tipovi su se međusobno razlikovali između pacijenata. Iako je ova teorija zanimljiva i predlaže da su različiti patogenetski mehanizmi odgovorni za kliničku prezentaciju MS i posljedično drugačiji odgovor na terapiju ovisno o vrsti lezija, postoje dokazi da to možda i nije baš tako. U nedavnom istraživanju proučavan je 131 bioplat od 39 različita bolesnika s utvrđenom MS (Breij et al. 2008). Cilj istraživanja bio je utvrditi postoji li heterogenost lezija i kod uzorka koji nisu uzeti neposredno nakon početka bolesti kao što je dokazano u prijašnjem istraživanju. Imunopatološki izgled svih aktivnih demijelinizirajućih lezija kod različitih bolesnika bio je isti i pokazivao je osobine lezija tip 2. Protutijela i komplement udruženi s makrofazima pronađeni su u području demijelinizacije, no apoptoza oligodendrocita i specifičan gubitak mijelinskih proteina bili su rijetki ili odsutni. Početna heterogenost lezija koju je opisala Lucchinetti najvjerojatnije se odnosi na ranu fazu stvaranja plakova, međutim tijekom vremena i napredovanjem patoloških procesa unutar lezije, ona se gubi. Moguće je da se različiti tipovi tijekom vremena stope u jedinstveni mehanizam. U tom slučaju, procjena lezije uvelike bi ovisila o vremenskom trajanju lezije.

Jedna od pretpostavki je da je početni događaji u nastanku plaka rana intrinzična ozljeda oligodendrocita koja dovodi nastanka upale i posljedičnog oštećenja tkiva. Studija koja podupire takvu hipotezu uključivala je uzorke 15 bolesnika od kojih su njih 11 bili u ranoj fazi bolesti (Henderson et al. 2009). Tkivo u neposrednoj okolini rubova plaka pokazivalo je mikroskopske dokaze stanične ozljede bez prisutnosti infiltracije upalnim stanicama. Prineas i suradnici nagađaju da postoji nekakav toksični čimbenik koji dopre do rubova lezije i dovodi do fragilnosti oligodendrocita (Prineas et al. 2002). To postavlja pitanje postoje li međusobne razlike u rubovima kod akutne i kronične aktivne lezije. Potrebna su daljnja istraživanja područja bijele tvari CNS-a koja su u ranoj fazi nastanka plaka i na koji se način ona razlikuju od već razvijenih plakova.

8.1.3. AKUTNI PLAK

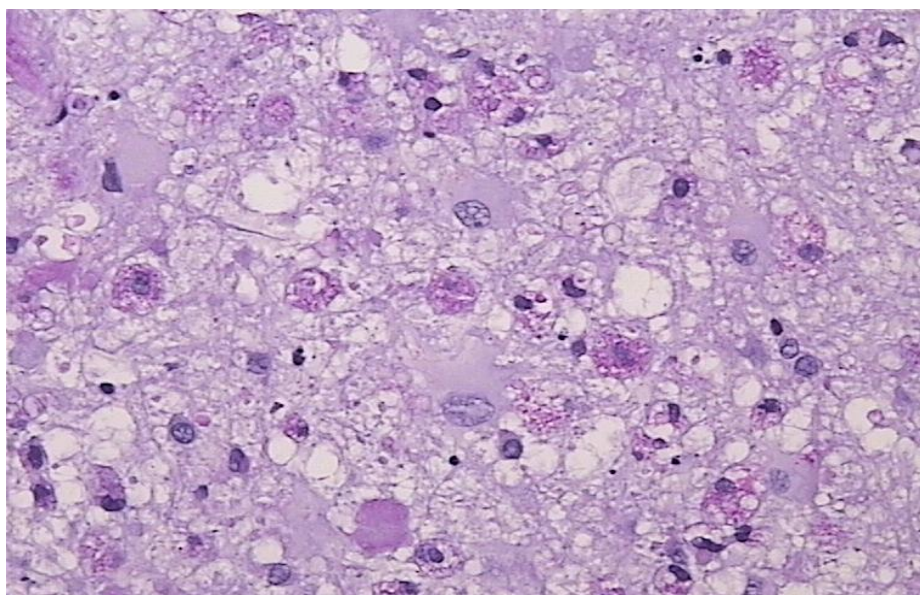
Kao što je već opisano, definicija akutnog plaka je zahtjevna jer ona podrazumijeva definiciju najranije faze nastanka lezije. Termin je zbunjujući jer se pojam „akutni plak“ prema određenim autorima odnosi na prisutnost edema, početnu mijelinsku fragmentaciju u odsutnosti upalnih komponenti, infiltraciju makrofazima i na aktivaciju mikroglije (Trapp et al. 1999) (Slika 3). Prema drugim autorima, početni događaj u nastanku plaka jesu perivaskularno nakupljanje limfocita ili pak hiperplazija oligodendrocita koja prethodi razaranju mijelina (Adams 1983).

Najveći izazov predstavlja opisivanje početnog patološkog procesa lezija u MS. To je težak zadatak jer u vrijeme kad su lezije makroskopski vidljive već su prešle u kronicitet. Isto tako, patološke promjene povezane sa stvaranjem novih lezija u pacijenata s relapsno remitirajućim oblikom bolesti relativno su nepoznate upravo stoga jer su one rijetko kada fatalne. Između svih opisanih akutnih, novostvorenih lezija, možda najraniji opisani plakovi su lezije starosti 7 dana nađene u moždanom deblu preminulog pacijenta (Adams et al. 1989). Takva „akutna“ lezija obično je opisana kao aktivna demijelinizirajuća lezija u kojoj mijelinski fagociti direktno uništavaju bijelu tvar CNS u prisutnosti limfocita T.



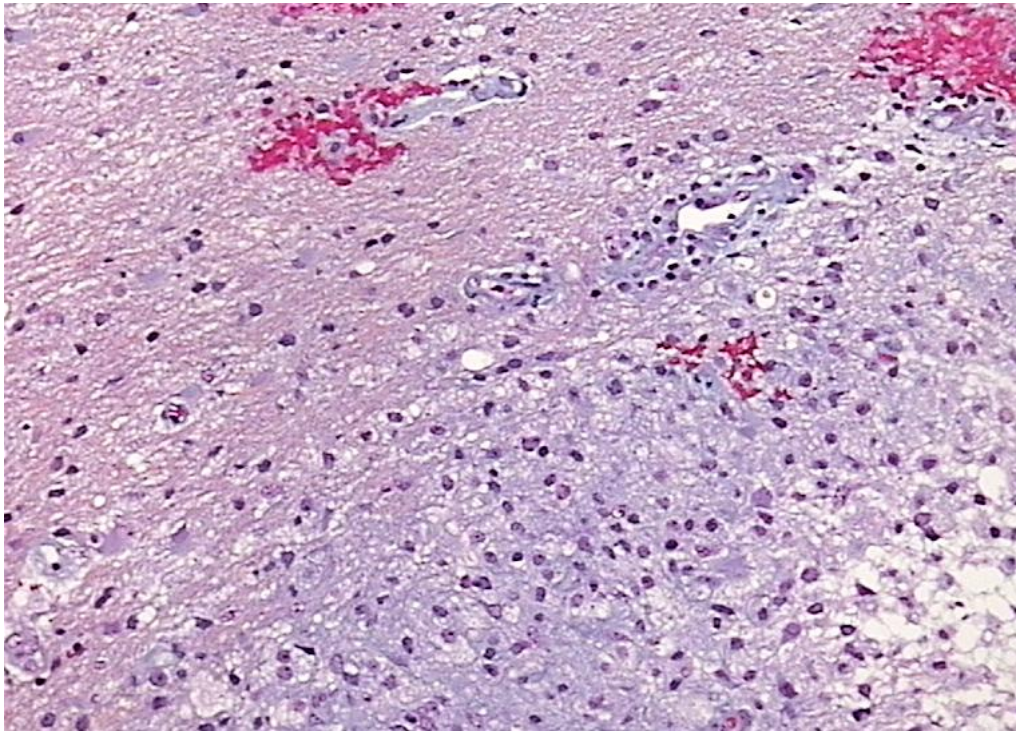
Slika 3. Porast broja aktiviranih makrofaga, dok se broj ramificirane mikroglije smanjuje do nestanka u nascentnom plaku (CD68, 400x) (Slika dobivena ljubaznošću Zavoda za neuropatologiju KBC Zagreb)

Općenito, akutni je plak karakteriziran nepravilnom i nejasnom granicom prema okolnom, nezahvaćenom tkivu, izražena je hipercelularnost te edem parenhima. Unutar njega nađen je gubitak mijelina i oligodendrocita, hipertrofija astrocita i glijalna reaktivacija, ali u odsutnosti debelog glijalnog ožiljka koji se viđa kod kroničnog plaka (Slika 5). Perivaskularne nakupine upalnih stanica sastoje se od limfocita T, plazma stanica, monocita i makrofaga (Frohman et al. 2006). Dio makrofaga raspodijeljen je unutar lezije i zajedno s komplementom aktivno sudjeluje u uklanjanju mijelinskim ovojnica s površine aksona. Takvi pjenušavi makrofazi ispunjeni su ostacima degradiranog mijelina i lipidom (Slika 4). Prema nekim autorima, demijelinizacija bi mogla biti uzrokovana stvaranjem protutijela na mijelin i oligodendrocite. Na taj se način normalni lamelarni mijelin pretvara u vakuoliziranu i vezikularnu mrežu, obloženu antimijelin-oligodendrocit glikoproteinima i antimijelin bazični protein imunoglobulinima koju tada fagocitiraju makrofazi (Genain et al. 1999). Za one lezije u kojima su nađeni makrofazi ispunjeni lipidima smatra se da su relativno nove, između 2 i 3 mjeseca starosti. Za one pak plakove kod kojih je mijelin protein-immunoreaktivan debris unutar fagocita pretpostavlja se da su jako svježi, nastali unutar 2 do 3 tjedna. Tomu je tako jer se mijelin protein antigenski dijelovi brže razgrađuju u odnosu na mijelinske lipide (Trapp et al. 1999). Jačina apoptoze oligodendrocita je varijabilna. U aktivnim lezijama postoji i određeni stupanj oštećenja aksona.

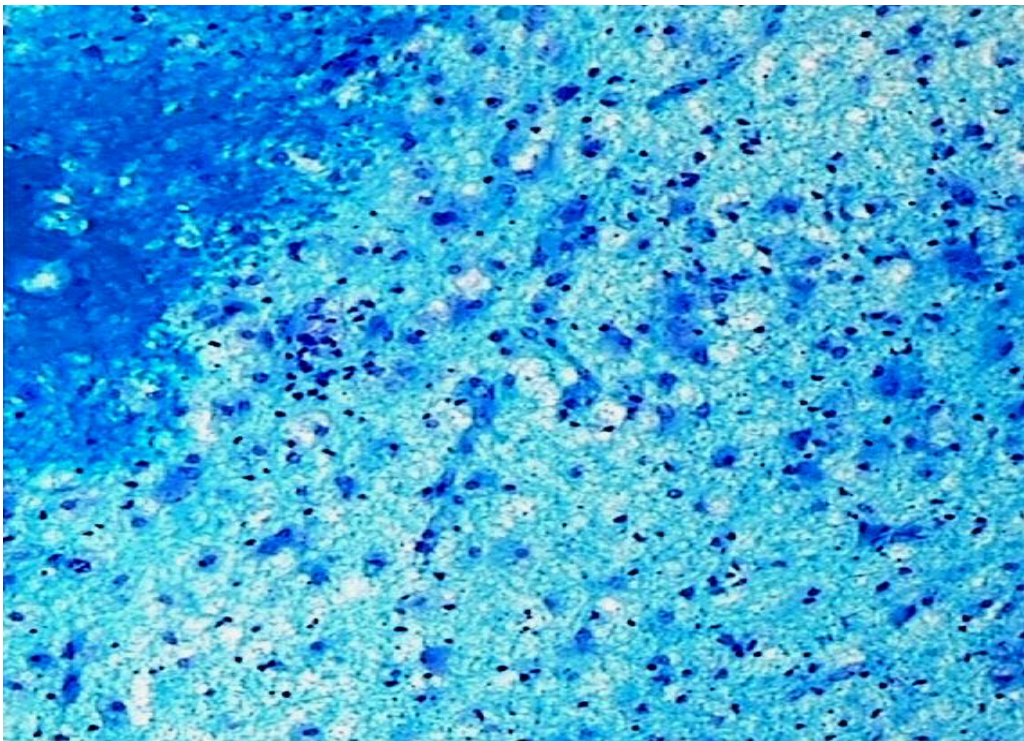


*Slika 4. Kasni produkti razgradnje mijelina su PAS pozitivni i nalaze se fagocitirani u makrofagima (PAS, 400x)
(Slika dobivena ljubaznošću Zavoda za neuropatologiju KBC Zagreb)*

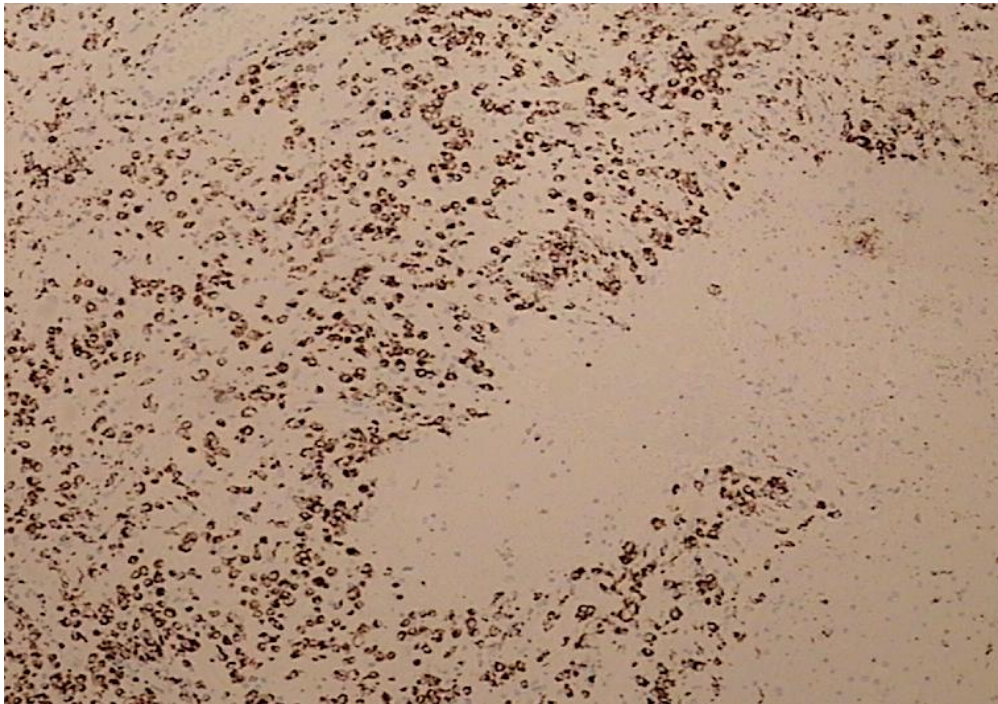
A



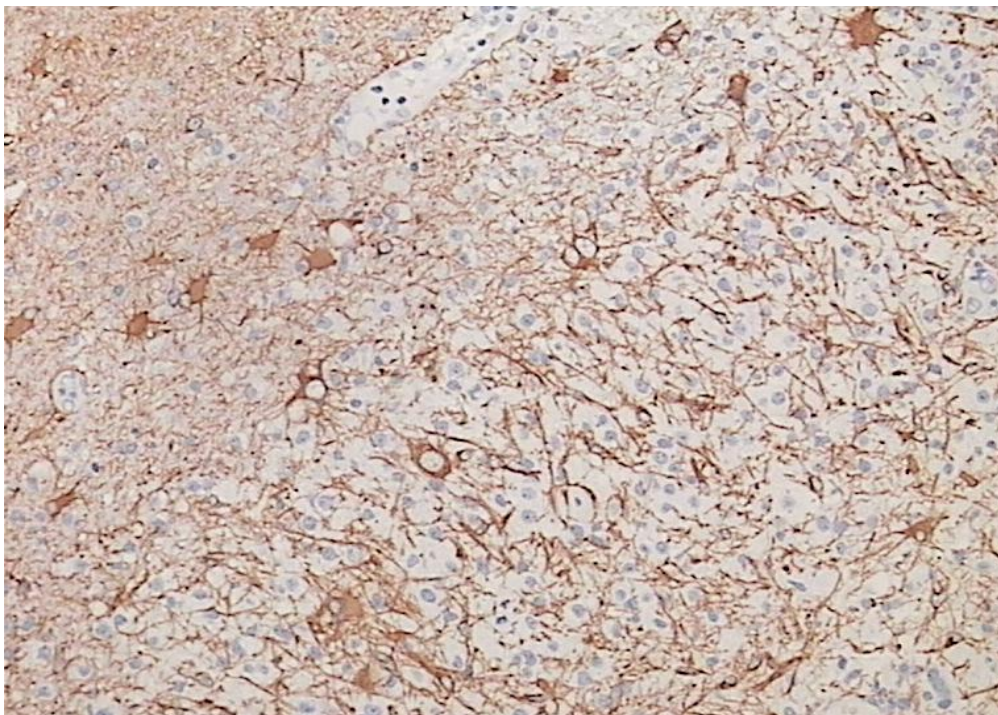
B



C



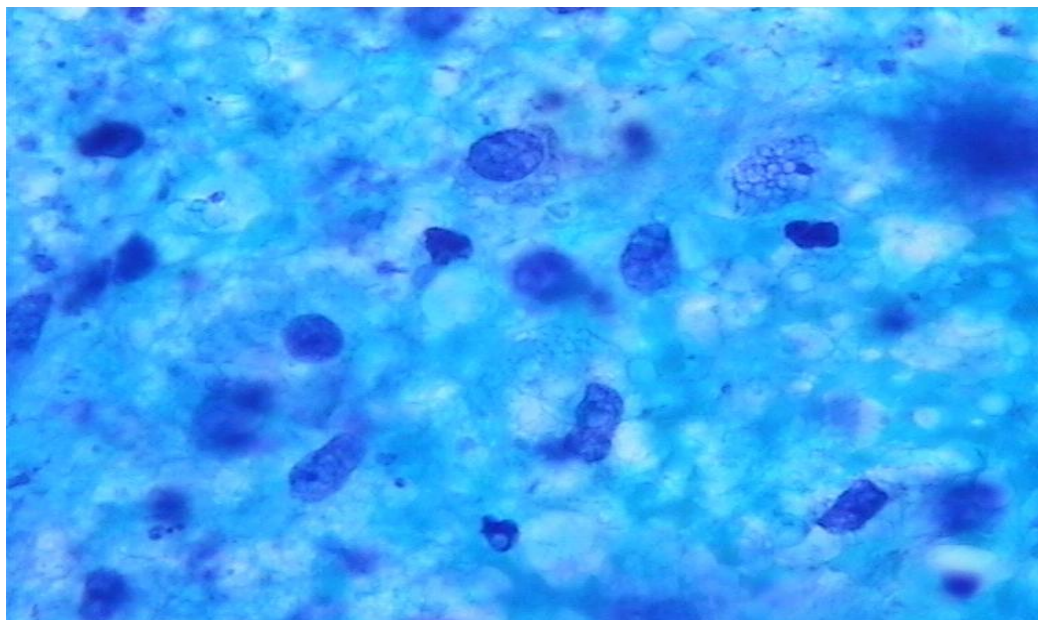
D



Slika 5. Hipercelularna edematozna akutna lezija. A - brza i potpuna demijelinizacija (H&E), B - brojni makrofagi (Luxorno modriilo), C - gubitak oligodendrocita (CD68), D - divovski bizarni astrociti (GFAP) (Slika dobivena ljubaznošću Zavoda za neuropatologiju KBC Zagreb)

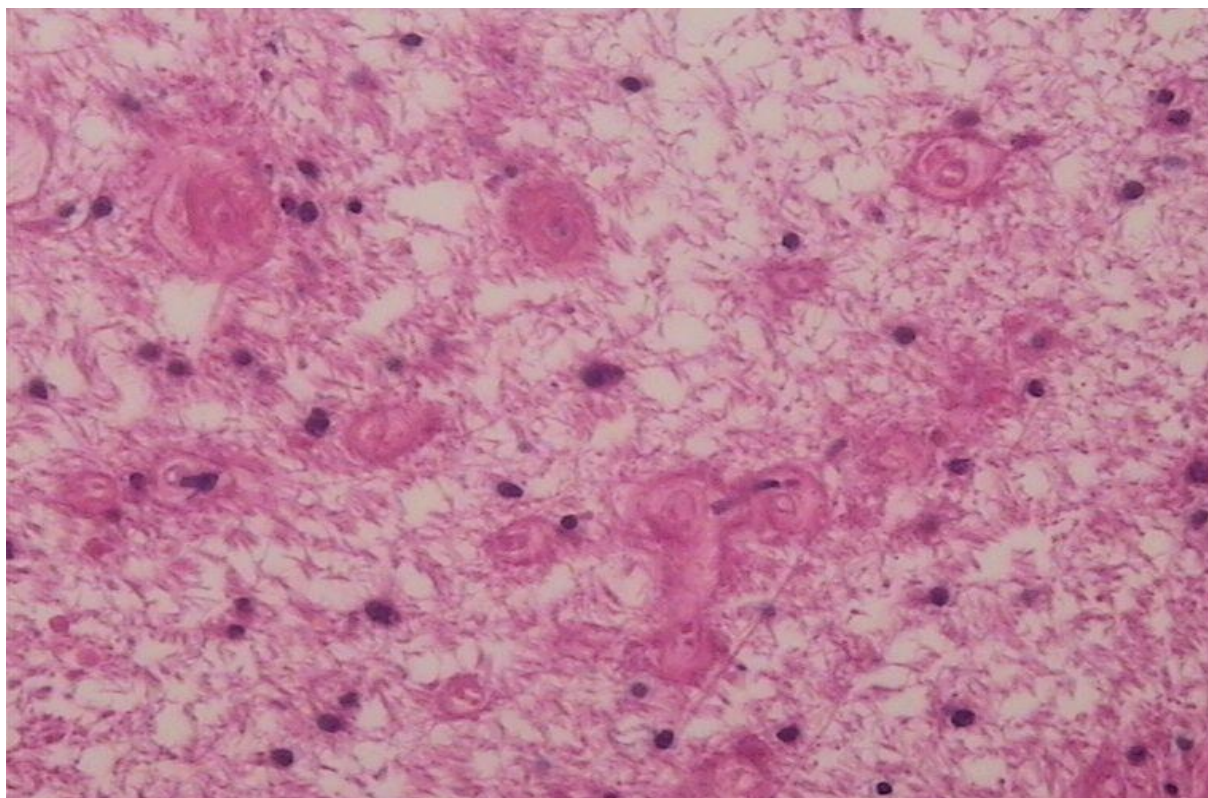
8.1.4. KRONIČNI PLAK

Trajanjem bolesti akutni plakovi su sve rjeđi, a dominiraju kronični plakovi. Histološki su oni jasnije ograničeni od okolnog tkiva u odnosu na akutne plakove. Kronični plakovi podijeljeni su ovisno o prisutnosti aktivne demijelinizacije na rubovima lezije na dva oblika: aktivni i inaktivni. Rubovi kroničnog aktivnog plaka pokazuju slične znakove upalne aktivnosti nađenih u akutnom plaku (Wu & Alvarez 2011). Aktivni plak je karakteriziran progresivnom destrukcijom mijelina kojeg uklanjaju makrofazi te perivaskularnim nakupljanjem upalnih stanica koje se sastoje pretežno od T-limfocita. Nastaju perivaskularnim ili radijalnim širenjem preegzistirajućeg plaka u okolnu bijelu tvar. Makrofazi u sebi sadrže fragmente fagocitiranog mijelina (Slika 6), pa su imunoreaktivni na sastavnice mijelina kao što su mijelin bazični protein (MBP), 2',3'-ciklički nukleotid 3' fosfodiesteraza (CNP) i mijelin povezani glikoprotein (MAG) (Prineas et al. 2002). Nađena je aktivacija mikroglija stanica kao i reaktivna astrocitoza. Astrociti sadrže PAS+ kasne razgradne produkte mijelina nastale fagocitnom aktivnošću makrofaga. Jače je izražena prisutnost protutijela i komplementa kao i remijelinizacija u prijelaznoj zoni prema okolnom nezahvaćenom tkivu (Lassman et al. 1997).



Slika 6. Na rubu kronične aktivne lezije zamjećuju se makrofagi s fagocitiranim mijelinskim sadržajem (Luxorino modrilo, 1000x) (Slika dobivena ljubaznošću Zavoda za neuropatologiju KBC Zagreb)

Središte plaka je hipocelularno i često sadržava stanjene krvne žile s proširenim perivaskularnim prostorima (Slika 7). Unutar njega nađena je liza oligodendrocita posredovana makrofazima i limfocitima, dok je marginalno prisutna remijelinizacija s porastom njihova broja (Prineas et al. 2002).



Slika 7. Hijalino promijenjene krvne žile u glioznom kroničnom plaku (H&E, 200x) (Slika dobivena ljubaznošću Zavoda za neuropatologiju KBC Zagreb)

Konfokalnom mikroskopijom i posebnim bojenjem na mijelin pronađeni su znakovi aksonalnog oštećenja, prvenstveno ovoidi. Najbrojniji su na rubovima lezije, upravo gdje je i najviše izražena upala, dok ih je u središtu plaka mnogo manje. U prosjeku je nađeno 11.000 aksonalnih ovoida po mm^3 što pokazuje da gubitak aksona postoji i u početnim stadijima MS (Trapp et al. 1998). Tijekom vremena oni nestaju, a ozlijeđeni aksoni podliježu retrogradnoj degeneraciji. Korištenjem MR spektroskopije dokazana je redukcija N-acetil aspartata (NAA),

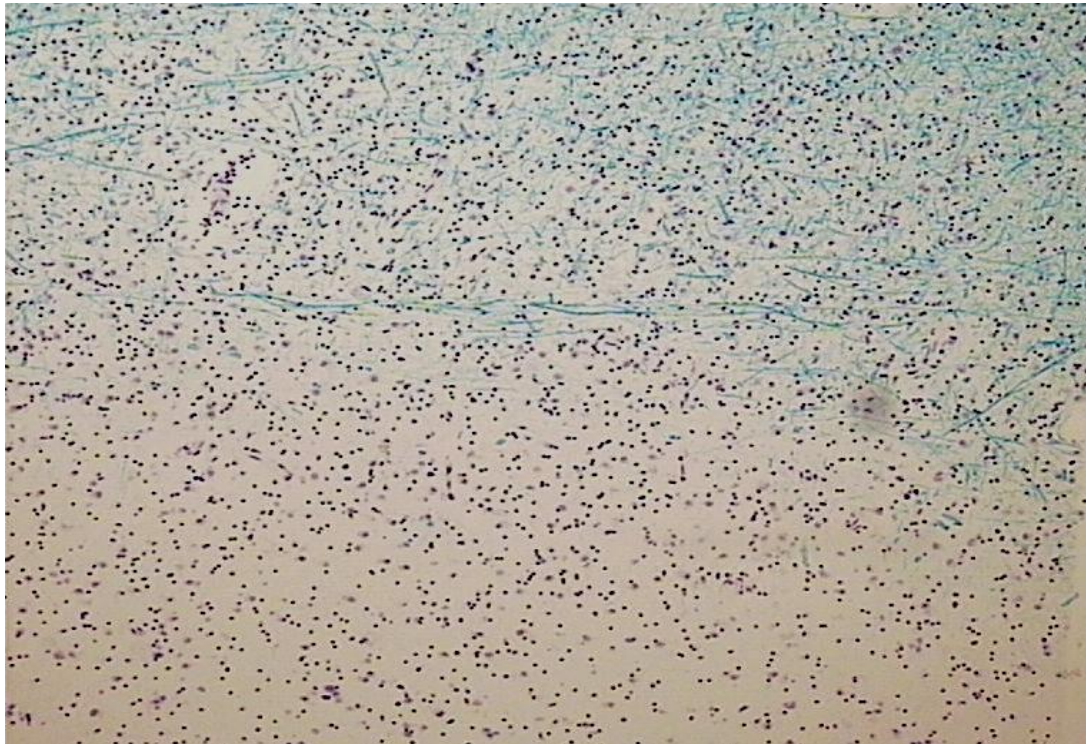
markera očuvanosti neuronalnog tkiva (De Stefano et al. 2001). Demijelinizirani aksoni u početku pokazuju nepravilnosti u promjeru, dok je u kasnijem stadiju smanjenje opsega jednoliko. U isto vrijeme, poremećen je aksonalni transport što isto tako može dovesti do smanjenja NAA distalno od demijelinizacije. Posljedica oštećenja aksona je Wallerova degeneracija koja može biti dovoljno opsežna te se može detektirati MR, također redukcijom NAA (Simon et al. 2000).

Za razliku od aktivnog, kronični inaktivni plak u potpunosti je lišen aktivne upalne reakcije i demijelinizacije. Otprilike 40% takvih plakova nema znakova nedavnog uklanjanja mijelina (Conrad et al. 1992), dok drugi na svojim rubovima sadržavaju lipidne makrofage. Pokazuju opsežnu tkivnu vakuolizaciju i difuznu astrocitozu. Sadržavaju malu količinu HLA-II reaktivnih stanica i općenito su hipocelularni (Frischer et al. 2009). Iskustvo nalaže da je potrebno najmanje 18 mjeseci da bi plak postigao takavog izgled. Unutar plaka nađene su vene zadebljanih stijenki i šireg perivaskularnog prostora oko njih, s povećanim brojem limfocita, plazma stanica i pokojim lipidnim-makrofagom. Mijelinske ovojnice na rubu lezija su tanke i sastoje se od kratkih, remijeliniziranih internodalnih segmenata. Rijetko su nađeni oligodendrociti i njihove progenitorne stanice (Wilson et al. 2006), dok je najčešće prisutan potpuni gubitak oligodendrocita i varijabilno smanjenje gustoće aksona. Aksoni unutar kroničnih inaktivnih lezija izgledaju puno deblji nego oni u kroničnim aktivnim plakovima, moguće zbog aksonalne otečenosti koja je udružena s kroničnim procesom (Shintaku et al. 1988). Jačina upale i ozljede aksona je približno jednaka kao u bijeloj tvari normalnog izgleda kod kontrola bez MS (Frischer et al. 2009). Sveobuhvatno, makroskopske i histološke značajke MS plaka upućuju na kompleksno progresivno upalno oštećenje koje završava stvaranjem glijalnog ožiljka u području demijelinizacije.

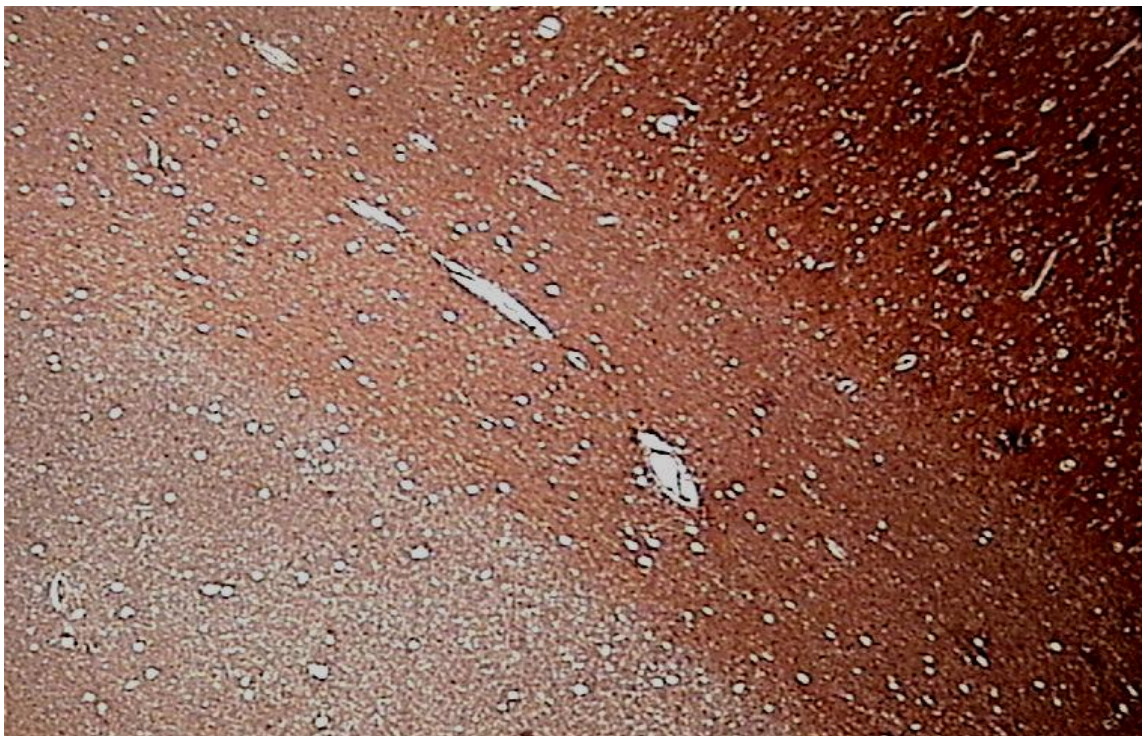
8.1.5. REMIJELINIZACIJA I ZASJENJENI PLAK

U demijeliniziranim područjima unutar CNS-a često je uočen proces remijelinizacije. Remijelinizacija je prisutna u svim oblicima MS, ali ne u svih bolesnika, i nije u svih podjednakog intenziteta. Može biti potpuna ili djelomična. U slučaju kada je nepotpuna, ograničena je na rubove lezija i stvara prijelaznu zonu između središta plaka i okolne bijele tvari normalnog izgleda (Slika 8) . Kada prožima cijelu leziju, manifestira se tzv. zasjenjenim

plakom (*shadow plaque*) (Brück et al. 2003) (Slika 9). Zasjenjeni plakovi su oštro ograničene lezije, karakterizirane blijedo obojenim mijelinom i povećanom količinom prekursornih oligodendrocitnih stanica i oligodendrocita (Prineas et al. 1993). Njihov izgled i distribucija jednaki su klasičnom demijelinizirajućem plaku. Unutar takvih lezija opaženi su skraćeni internodalni segmenti, nepravilne i tanke mijelinske ovojnice te smanjen omjer između njihove debljine i promjera aksona (Prineas & Connell 1979). Tijekom stvaranja akutnog plaka, uočena je remijelinizacija koja se pojavljuje usporedno s procesom demijelinizacije (Raine & Wu 1993). U tim početnim stadijima remijelinizacije nađen je veliki broj makrofaga. Kasnije, napredovanjem procesa u zasjenjeni plak, nalazimo značajno smanjenje broja makrofaga i gustoće aksona (Bruck et al. 1994). U mnogim slučajevima dolazi do povećanja zasjenjenog plaka koje je uzrokovano učestalom i ponavljajućom demijelinizacijom njegovih rubova. Opetovane epizode destrukcije mijelina konačno rezultiraju glijalnim ožiljkom u kojem više nije uočena remijelinizacija. Kako progresijom bolesti obnavljanje mijelina postaje sve manje učinkovito, u postmortalnim sekcijama mozga bolesnika s dugotrajnom bolešću rijetko kad nalazimo zasjenjene plakove .



Slika 8. "Oštri plak"- plak oštirih rubova s redukcijom mijelinskog bojenja na rubu plaka - znak inkompletne demijelinizacije, remijelinizacije i glioze (Luxorno modriło, 200x) (Slika dobivena ljubaznošću Zavoda za neuropatologiju KBC Zagreb)



Slika 9. Sjenasti plak ("clearing plaque") - plak s kroničnim gubitkom aksona (NF, 200x) (Slika dobivena ljubaznošću Zavoda za neuropatologiju KBC Zagreb)

Remijelinizacija nastalih oštećenja može imati važne uloge kao što su oporavak lezija, zaštita aksona (Kornek et al. 2000) i normalizacija brzine provođenja impulsa (Smith et al. 1979), čime se poboljšava klinička slika oboljelih. Uloga oligodendrocita u oštećenju i popravku demijelinizirajućih lezija još je uvijek nejasna. U mnogim studijama dokazani su očuvani oligodendrociti unutar aktivnih plakova (Wolswijk 2002). Međutim, nije jasno jesu li to oligodendrociti koji su preživjeli sam proces demijelinizacije ili pak zreli oligodendrociti koji su prošli proces diferencijacije iz progenitornih stanica. Prije desetak godina dokazana je prisutnost oligodendrocitnih prekursorskih stanica u kroničnim plakovima bez znakova remijelinizacije (Chang et al. 2002). Te bi stanice mogle biti izvor remijelinizirajućih oligodendrocita pa bi se sukladno tome, remijelinizacija javljala upravo u onim lezijama u kojima postoji njihov veliki broj. Napredovanjem i starenjem lezije njihova se količina smanjuje, što upućuje na to da postoji ograničeno vremensko razdoblje za ponovnu mijelinizaciju oštećenih područja. Sukladno tome, remijelinizacija je spriječena u lezijama s manjkom prekursornih oligodendrocita. Međutim, nje nema ni u slučaju kada progenitorne stanice postoje, ali je njihova maturacija poremećena, kao što je zabilježeno u određenom broju kroničnih plakova (Brück et al. 2003). Postoji više uzroka neuspjeloj diferencijaciji oligodendrocitnih prekursornih stanica. To su neispravan redoslijed stimulacije čimbenicima rasta potrebnih za pravilan razvoj oligodendrocita (Franklin & Hinks 1999), zatim poremećen odnos akson-oligodendrocit ili pak nastanak glijalnog ožiljka koji sprječava remijelinizaciju (Chang et al. 2002). Potrebno je daljnje istraživanje na tom području kako bi se neuroprotektivna terapija s ciljem očuvanja prekursornih stanica i unaprijeđenjem proliferacije i diferencijacije u zrele oligodendrocite mogla postati obećavajuća terapija u borbi protiv MS.

8.1.6. BIJELA TVAR NORMALNOG IZGLEDA (NAWM)

Makroskopski, bijela tvar izvan područja u kojima su nađeni plakovi ne prikazuje prisutnost patološkog procesa. Međutim, takva tzv. bijela tvar normalnog izgleda (*normal-appearing white matter*), ipak je zahvaćena imunopatološkim promjenama (Suzuki et al. 1973). Nedavno

su ta područja proučavana korištenjem novih slikovnih metoda i utvrđene su abnormalnosti koje upućuju na smanjenu očuvanost mijelina i gustoću aksona što upućuje na zaključak da su takve regije mozga zahvaćene bolešću iako unutar njih nema plakova (Ceccarelli et al. 2007).

Histopatološkim pregledom NAWM u bolesnika s MS utvrđene su različite promjene koje uključuju aktivaciju mikroglia stanica, infiltraciju T-limfocitima i perivaskularno nakupljanje upalnog infiltrata (Allen et al. 2001). Takve promjene nađene su češće u bolesnika s progresivnom MS. Otkrivena je i transekcija aksona u obliku aksonalnih ovoida s gustoćom od otprilike 17 ovoida po mm^2 dok su zdrave kontrole imale 1 ovoid po mm^2 tkiva (Prineas et al. 2002). Isto tako magnetnom spektroskopijom prikazano je smanjenje NAA što sve upućuje na difuzno aksonalno oštećenje u bijeloj tvari normalnog izgleda (Fu et al. 1998). Međutim, opširnost abnormalnosti i imunopatološke značajke NAWM još se trebaju točno utvrditi daljnjim istraživanjima.

8.2. ATIPičNI OBLICI MS

8.2.1. MARBURGOVA BOLEST (AKUTNA MS)

Marburgova bolest atipični je oblik MS karakterizirana fulminantnim oblikom demijelinizacijske bolesti središnjeg živčanog sustava. Patološki je karakterizirana jakom i opsežnom upalom praćenom infiltracijom T-limfocita, lipidnih-makrofaga i razbacanim B-limfocitima (Prineas et al. 2002). Distribucija plakova je jednaka kao i u klasičnoj MS, ali se proces demijelinizacije događa istovremeno u svim lezijama, destruktivniji je i praćen je akutnim gubitkom aksona i nekrozom. Nađeni su depoziti IgG-a i komplementa pa takve lezije nalikuju lezijama tipa 2 koje su opisali Lucchinetti i suradnici. Takva upalna demijelinizacija nije samo ograničena na CNS, već može zahvatiti i periferni živčani sustav (Lassmann et al, 1998). U MR-u se prikazuju opsežna edematozna oštećenja s pomakom moždanih masa, koja nerijetko sličje moždanom tumoru. Klinički, glavna razlika prema klasičnoj MS je jako dramatična prezentacija koja rezultira smrću unutar nekoliko mjeseci, najčešće zbog zahvaćanja moždanog debla (Stadelmann & Brück 2004).

8.2.2. BALOOVA KONCENTRIČNA SKLEROZA

Baloova koncentrična skleroza (*encephalitis periaxialis concentrica*) se smatra još jednom varijantom MS. Klinički je karakterizirana naglom pojavom bolesti, kao i kod akutne MS, i brzom progresijom neuroloških ispada u kojima, uz senzorne i motoričke ispade, dominiraju kognitivni poremećaji, poremećaji ponašanja, afazija i glavobolja (Stadelmann & Brück 2004). Smrt nastupa unutar nekoliko mjeseci. Patološke značajke koncentrične skleroze su karakteristične koncentrične lezije u kojima se krugovi demijelinizacije izmjenjuju sa slojevima normalnog mijelina (Prineas et al. 2002). Takve lezije uvijek uključuju hemisfere velikog mozga, najčešće frontalni lobus i mogu biti veličine od jednog do nekoliko centimetara u promjeru. Morfološki nalikuju lezijama tipa 3, s apoptozom oligodendrocita i disregulacijom mijelinskih proteina. Pronađeni apoptotični oligodendrociti upućuju na patološki mehanizam koji bi mogao biti usmjeren izravno na oligodendrocite (Prineas 1975).

8.2.3. DEVICOVA BOLEST

Devicova bolest ili *neuromyelitis optica* je idiopatska upalna demijelinizirajuća bolest CNS-a karakterizirana optičkim neuritisom i transverzalnim mijelitisom. Većina pacijenata su žene, imaju lezije kralježnične moždine koje zahvaćaju 3 ili više segmenata i nedostaju oligoklonalne IgG trake u cerebrospinalnom likvoru (Baudoin et al. 1998). Česta je u Japanaca (Stadelmann & Brück 2004). Patološke promjene uključuju opširnu demijelinizaciju kralježnične moždine sa stvaranjem kavitacija i nekrozom te akutno aksonalno oštećenje bijele i sive tvari. Unutar lezija nađen je smanjen broj oligodendrocita. Upalna infiltracija je sastavljena od velikog broja makrofaga zajedno s perivaskularnim granulocitima i eozinofilima. U aktivnim lezijama nađeni su perivaskularni depoziti imunoglobulina (najčešće IgM) i komponente komplementa (C9neo antigen) (Lucchinetti et al. 2002). Uz to je opisana i izražena vaskularna fibroza i hijalinizacija u aktivnim i inaktivnim lezijama. Nakupljanje protutijela, aktivacija komplementa te infiltracija eozinofilima upućuju na mogući Th-2 imunološki odgovor odgovoran za ovu bolest (Nakashima et al. 2004).

8.2.4. SCHILDEROVA DIFUZNA SKLEROZA

Schilderova skleroza je akutni fulminantni oblik MS koji se tipično pojavljuje u djece. Klinički simptomi su slični klasičnoj MS, ali uključuju i demenciju, epileptične napadaje, hemiparezu, promjene osobnosti, tremor i poremećaje govora. Demijelinizacijska oštećenja su najčešće obostrana i pokazuju konfluiranje s osobitim zahvaćanjem cerebralnih hemisfera i okružene su jakim edemom (Stadelmann & Brück 2004). Prognoza je najčešće loša zbog progresivnog tijeka bolesti.

8.3. AKSONALNO OŠTEĆENJE

Progresivnu fazu bolesti s izraženim neurološkim deficitom pokazuje većina oboljelih nakon određenog vremena. Iako je imunološki posredovano uklanjanje mijelina i oligodendrocita odgovorno za većinu kliničkih simptoma, patološka promjena koja uzrokuje trajne neurološke ispade jest progresivan gubitak aksona (Trapp & Neve 2008) .

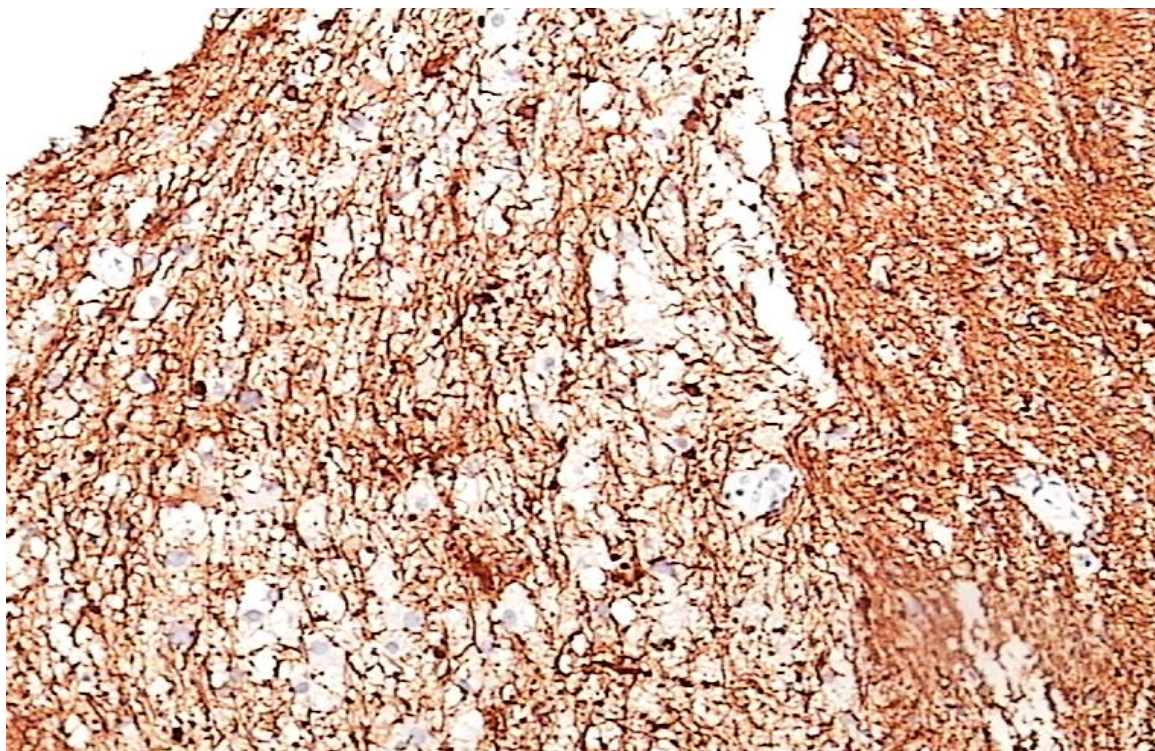
Aksonalna ozljeda je definirana kao patološka promjena u citoarhitekturi aksona koja se događa u kratkom razdoblju prije njegove smrti (Gentleman et al. 1993). Jačina ozljede varira od blažih distrofičnih promjena, preko intracelularnih nakupina i vakuolizacije (Evangelou et al. 2005) pa sve do transekcije aksona (Ferguson et al. 1997) (Slika 10). Transekcija nastaje u slučaju kada aksonalna distrofija prekorači određeni prag ozljede, te se uslijed toga aksonalni citoskeleton pretvara u karakterističnu lukovičastu tvorbu koju nazivamo terminalno oteknuće, ovoid ili pak sferoid.

Zahvaljujući tim distrofičnim promjenama, aksonalni transportni mehanizam je nesposoban efikasno prenositi stanične supstance duž aksona. Te se supstance posljedično akumuliraju u obliku fokalnih nakupina (sferoida). Sferoidi se u MS sastoje od nakupina amiloid prekursor proteina (APP), neurofilamenata (NF), oksidiranih fosfolipida, sinaptofizina i N-tipa kalcijevih kanala podjedinica alfa 1B. APP je integralni membranski protein koji je primarno izražen u živčanim sinapsama. Normalno se prenosi brzim transportnim mehanizmom duž aksona (Koo et al. 1990) i ne može se detektirati imunocitokemijskim metodama, no u slučaju

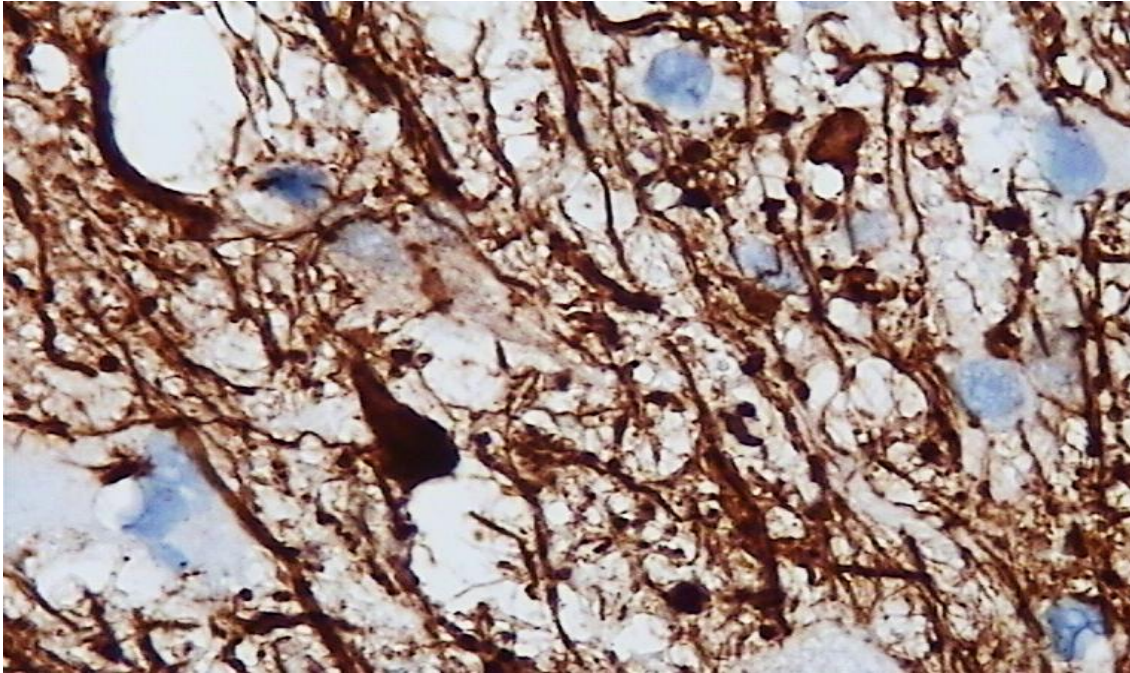
aksonalnog oštećenja mikroskopski su vidljive APP pozitivne mrlje koje prate dužinu aksona (Sherriff et al. 1994). Nađena je akumulacija APP unutar aksona lokaliziranih u akutnim i na rubovima kroničnih aktivnih plakova (Ferguson et al. 1997.) Količina APP označenih mrlja dobro korelira s jačinom upale unutar lezije.

Detekcija nefosforiliranih neurofilamenata nađenih na mjestima aksonske transekcije još je jedna metoda dokazivanja oštećenja (Trapp et al. 1998) (Slika 11). Neurofilamenti su sastavni dio aksona, bitni za njegov oblik i integritet. Njihova fosforilacija omogućuje pravilnu ekstenziju postraničnih ruku neurofilamenata (Dutta et al. 2006). Mijelinizacija povećava promjer aksona povećavajući fosforilaciju neurofilamenata, dok demijelinizacija izlaže aksolemu štetnim učincima iz okoliša kao što je fosfataza koja tada defosforilira neurofilamente (Sanchez et al. 1996). Na taj se način gubi strukturalni integritet aksona.

Koristeći konfokalnu mikroskopiju i kompjutersku trodimenzionalnu rekonstrukciju nefosforiliranih neurofilamenata, pronađene su opsežne aksonalne transekcije u lezijama 11 pacijenata oboljelih od MS (Trapp et al. 1998). Aksonalni ovoidi identificirani su kao terminalni krajevi transeciranih aksona pomoću mikroskopa, a upala unutar plaka bila je obilježena makrofagima i aktiviranom mikrogljom. Akutne lezije sadržavale su više od 11.000 transecirajućih aksona po mm^3 tkiva. Na rubovima kronične aktivne lezije nađeno je više od 3.000, dok u središtu prosječno 875 transeciranih aksona po mm^3 tkiva. Usporedbe radi, u kontrolnoj bijeloj tvari nađeno je manje od jednog transeciranog aksona po mm^3 tkiva. Ovi podaci zajedno ukazuju na pozitivnu korelaciju između transekcije aksona i razine upalne aktivnosti u bijeloj tvari koja podliježe demijelinizaciji. Isto tako, prisutnost aksonalnih ovoida u bolesnika s kratkotrajnom bolešću pokazuje da transekcija aksona postoji već u ranoj fazi MS (Trapp et al. 1998.)



Slika 10. U području upale zamjećuje se edematozno upalno žarište s destrukcijom aksonalnih cilindara (Imunohistokemijsko bojenje na NF, 200x) (Slika dobivena ljubaznošću Zavoda za neuropatologiju KBC Zagreb)



Slika 11. U području upale zamjećuje se edematozno upalno žarište s destrukcijom aksonalnih cilindara (Imunohistokemijsko bojenje na NF, 1000x) (Slika dobivena ljubaznošću Zavoda za neuropatologiju KBC Zagreb)

8.3.1. MEHANIZMI OŠTEĆENJA

Pronađeni su različiti mehanizmi odgovorni za oštećenje aksona. Čimbenici koji započinju patološke procese jesu upalno imunološki posredovano oštećenje aksona, izlaganje demijeliniziranih ogoljelih aksona ekscitotoksičnoj okolini te gubitak trofičke potpore oligodendrocita i ostalih stanica CNS-a zbog izloženosti upalnoj sredini. Ti čimbenici mogu dovesti do nerazmjera energetske potrebe i opskrbe unutar aksona i na taj način uzrokovati stanje tzv. virtualne hipoksije (Trapp & Stys 2009).

Svim uzrocima aksonalnog oštećenja je zajedničko abnormalno podizanje intracelularne koncentracije kalcija. Povišen intracelularan kalcij aktivira o kalciju ovisnu proteazu koja zatim degradira strukturalnu mrežu aksona. Aktivna dezintegracija mikrotubulne mreže i smanjen ATP dovode do usporavanja brzog aksonalnog transporta. Proteini kao što su APP se nakupljaju, uzrokujući edem i povećanu napetost aksona. Konačni rezultat svih zbivanja je razgradnja citoskeleta na strani ozljede (Lassmann et al. 2003). Aksonalna ozljeda može

uzrokovati i oštećenja distalno od mjesta ozljede koja se očituje u obliku Wallerove degeneracije.

Unutar lezija, neuroni su direktno napadnuti od strane CD8+ i CD4+ limfociti zajedno s interleukinom-2 (IL-2) kojeg otpuštaju, te autokrino potpomažu njihovu diferencijaciju u efektorske citotoksične T limfocite (CTL), koji izravno dodiruju distrofične aksone i terminalne ovoide (Neumann et al. 2002). Nakon uspostavljanja kontakta s aksonom, CTL otpuštaju svoje citotoksične granule i one se usmjeravaju prema aksonalnoj površini. Perforin, efektorska supstanca koja se nalazi unutar granula, polimerizira se na taj način da oblikuje poru koja se ugrađuje u aksolemu. Na taj način izvanstanična tekućina i elektroliti ulaze u akson. Ulazak natrija u stanicu dovodi do promjene ionskog gradijenta i nakupljanja kalcija u neuronu (Smith et al. 2001).

Visoke razine radikala dušikovog oksida (NO) koje su pronađene su unutar lezija smatraju se jednako odgovornim za nastala oštećenja (Smith & Lassman 2002). NO radikali uzrokuju ozljedu mitohondrija i poremećaj aksonalne citoarhitekture (Smith et al. 2001). Te se promjene očituju smanjenjem ATP-a i pokretanjem apoptotičnih mehanizama aktivacijom kaspaza. Uz to, reaktivni metaboliti dušika povećavaju permeabilnost aksoleme što dovodi do stvaranja aksonalnog edema. Kada su nađeni u niskim koncentracijama dovode do blokiranja prijenosa impulsa čak i odsutnosti strukturalnih oštećenja (Redford et al. 1997). To upućuje na činjenicu kako se klinički deficit može manifestirati prije nego su uopće pronađene degenerativne promjene aksona. Demijelinizacija i oštećenje oligodendrocita također mogu biti posljedica djelovanja radikala dušikova oksida (Lassman et al. 2003). Kao što je već rečeno, kronične lezije sadržavaju značajno manji broj oligodendrocita i oligodendrocitnih prekursornih stanica (Kuhlmann et al. 1999). Iako su oligodendrociti bitni zbog samog procesa mijelinizacije, oni otpuštaju i trofične faktore koji utječu na preživljavanje i proliferaciju aksona (Wilkins et al. 2003).

Unatoč opsežnom gubitku aksona koji se javlja u lezijama, relapsi su reverzibilni, zahvaljujući činjenici da ljudski mozak ima veliku mogućnost kompenzacije neuronskog gubitka. Potrebno je oko 60-70% gubitka neurona ili aksona da bi došlo do ireverzibilnog neurološkog deficita i slabo je vjerojatno da akutna demijelinizirajuća lezija može to postići (Dutta & Trapp 2011). Zato tijekom ranih stadija RRMS takav početni aksonalni gubitak

nema značajan utjecaj na neurološki deficit. Vremenom i dodatnim stvaranjem lezija, aksonalni gubitak može postati značajan i dovesti do kliničke prezentacije bolesti. Sukladno tome, promjena iz RRMS u SPMS događa u trenutku kada mozak izgubi funkcionalni kapacitet kompenzacije daljnjeg aksonalnog gubitka (Nave & Trapp 2008).

Određeni broj adaptivnih i neuroprotektivnih mehanizama zaustavlja i usporava neuronalnu degeneraciju kod oboljelih. Istraživanja pomoću fMR identificirala su aktivaciju kortikalnih područja koja nadomještaju funkcionalni gubitak uzrokovan lezijama (Pantano et al. 2006) te kompenziraju demijelinizacijska oštećenja bijele tvari (Pantano et al. 2002). Tako su nedavno pronađene generacije novih neurona u kroničnim MS lezijama (Chang et al. 2008). Ostali kompenzatorni mehanizmi uključuju remijelinizaciju (Trapp & Nave 2008), redistribuciju natrijevih kanala unutar demijeliniziranih aksona i ekspresiju neurotrofičnih faktora unutar CNS-a (Trapp & Nave 2008; Trap & Stys 2009). Interakcija između aksona i neurona može dovesti do modulirane ekspresije neuronalnih gena kao i osigurati trofičku potporu (Trapp & Nave 2008; Nave 2010). Pojačana ekspresija neurotrofičnih gena predstavlja dio endogenog obrambenog mehanizma mozga da održi neurone i savlada progresivno neurološko propadanje.

8.4. KORTIKALNA DEMIJELINIZACIJA I NEURODEGENERACIJA

Kortikalna demijelinizacija sastavni je dio patoloških promjena nađenih prilikom obdukcije pacijenata oboljelih od MS (Bö et al. 2003a; Kidd et al. 1999). Međutim, to je do nedavno bilo neprepoznato iz više razloga. Prijašnja su se istraživanja temeljila samo na konvencionalnoj MR koja ne može jasno vizualizirati plakove u korteksu i dubokim sivim strukturama. Isto tako, demijelinizirajuće lezije unutar korteksa uglavnom nisu makroskopski vidljive na postmortalnim rezovima mozga kao što su lezije pronađene u bijeloj tvari iz razloga jer ne mijenjaju boju. Mikroskopski ih je teško uočiti jer imaju značajno manju upalnu infiltraciju u odnosu na lezije u bijeloj tvari i nisu vidljive ako se boje standardnim bojama na mijelin kao što je Luxol fast blue, jer je potonji slabog intenziteta u svojoj tvari.

Slično plakovima bijele tvari, lezije unutar sive tvari pokazuju oštro ograničena područja demijelinizacije lokalizirana u cerebralnom korteksu, bazalnim ganglijima i sivoj tvari moždanog debla i kralježnične moždine. Najčešća predilekcijska mjesta unutar velikog mozga

su periventrikularno područje i jukstakortikalna granica (Lumsden, 1970). Kako je većina aksona unutar sive tvari mijelinizirana, njihov utjecaj na samu bolest je očit. U jednom istraživanju proučavani su uzorci iz više regija mozga koji su sadržavali korteks, periventrikularnu i supkortikalnu bijelu tvar, neovisno o postojanju makroskopski vidljivih plakova unutar njih (Bö et al. 2003b). Postotak demijeliniziranog područja bio je značajno viši u cerebralnom korteksu (26.5%) u odnosu na supkortikalnu bijelu tvar (6.5%). Ti rezultati ukazuju na cerebralni korteks kao predilekcijsko mjesto MS lezija kao i na značajnu kortikalnu subpialnu demijelinizaciju koja je pronađena u svim istraživanim regijama mozga. U usporedbi s bijelom tvari, nađene kortikalne lezije su hipocelularne (Peterson et al. 2001). To je najviše uočljivo pri usporedbi gustoće upalnih stanica. Tako je nađena 13 puta manja gustoća CD3+ T limfocita i 6 puta manja gustoća CD68+ makrofaga unutar kortikalnih lezija. Uz to, one rijetko kad sadržavaju perivaskularne nakupine upalnih stanica. Neuronalna degeneracija zajedno s transekcijom neurona, neuronalnom apoptozom (Peterson et al. 2001) i smanjenom neuronalnom i sinaptičkom gustoćom (Vercellino et al. 2005) uobičajena je pojava. Značajan broj apoptotičnih neurona, koji je još više izražen u kroničnim lezijama, govori u prilog tome da je smrt neurona posljedica konstantnog izravnog djelovanja na neurone, aksone ili dendrite, a ne samo rezultat imunološkog napada tijekom demijelinizacijskog procesa. U istom istraživanju, Peterson i suradnici su na temelju distribucije demijelinizacije, podijelili kortikalne lezije u 3 tipa (Peterson et al. 2001). Često su nađena sva tri tipa kortikalnih lezija u istom mozgu oboljelog od MS, međutim niti jedan tip nije prevladavao. U području leukokortikalnog spoja pojavljuju se tip 1 lezije koje istodobno zahvaćaju i korteks i bijelu tvar. Smanjeni broj leukocita u takvim lezijama pokazuje da se demijelinizacija može pojaviti i u odsutnosti opsežne infiltracije upalnim stanicama. To postavlja pitanje koliko je leukocita uopće potrebno za započinjanje demijelinizacije i je li velika upalna infiltracija u lezijama bijele tvari povezana prije s fagocitozom mijelinskog debrisa nego s primarnim oštećenjem mijelina. Tip 2 lezije su mala, perivaskularna područja demijelinizacije nađena u korteksu. Najzanimljiviji je tip 3 lezija, koje su pronađene u 50% svih slučajeva. Velika većina njih proteže se od pialne površine pa sve do 3. ili 4. sloja moždane kore. Dubina lezije je gotovo uvijek ista i rijetko kada se protezala do 5. sloja. Zbog toga je moguće da do demijelinizacije i apoptoze oligodendrocita dolazi zbog nekih nepoznatih faktora koji difundiraju s moždane površine, čime bi se ovaj tip patogenetski razlikovao od tipa 1 i tipa 2. Uz sve opisano, još uvijek je nejasno koji patološki

mehanizam doprinosi stvaranju kortikalnih plakova. Ti plakovi nisu povezani s povećanom limfocitnom infiltracijom tako da je predloženo da drugačiji patološki putovi dovode do demijelinizacije u različitim dijelovima mozga (Bö et al, 2003a).

Patološke promjene koje zahvaćaju korteks mogu biti zaslužne za mnoge kognitivne poremećaje koji se javljaju u kasnijim stadijima bolesti.

Uz motorni i senzorni deficit, lezije sive tvari osiguravaju patološku povezanost s kognitivnim i egzekutivnim disfunkcijama koje se javljaju u 40-70% bolesnika s MS (Beatty et al. 1995; Rao et al. 1991). Opisana je također demijelinizacija koja zahvaća područja sive tvari uključujući bazalne ganglije, hipokampus, koru malog mozga i kralježničnu moždinu. Zahvaćenost hipokampusa je uobičajena i može uzrokovati poremećaje pamćenja (Geurts et al. 2007). U jednom istraživanju pomoću PET-a otkriveno je opće smanjenje cerebralnog metabolizma kao i smanjenje u pojedinim lobusima mozga povezano s opsežnošću lezija nađenih na MR (Blinkenberg et al. 2000). Isto tako nađena je jaka povezanost s kognitivnim deficitom, prije svega deficitom pamćenja kao i bilateralna metabolička redukcija u frontalnom korteksu i hipokampusu. Obzirom na opseg i prirodu oštećenja neurona pronađenih u korteksu mnogih bolesnika, ovakve lezije još su jedan uzrok odgovoran za kognitivne poremećaje.

9. DIJAGNOZA

Dijagnoza MS primarno je klinička i temelji se na pojavljivanju kliničkih znakova i simptoma koji su karakterizirani diseminacijom u vremenu i prostoru. Isto tako, potrebno je isključiti druge bolesti koje se slično prezentiraju. Nema specifičnog laboratorijskog testa kojim bi se mogla dijagnosticirati MS. Unatoč tome postoje nekoliko testova koji olakšavaju dijagnozu. Likvorski nalaz u 90% bolesnika pokazuje povećane koncentracije imunoglobulina G i dvije ili više oligoklonalnih traka (Milo & Miller 2014). Takav nalaz nije sam za sebe odlučujući za dijagnozu, no specifičan je uz karakteristične kliničke simptome i druge parakliničke parametre (vidni evocirani potencijali i MR). Vidni evocirani potencijali (VEP) patološki su u 85% oboljelih od MS. Nalaz karakterističan za MS je asimetrično ili obostrano usporena latencija P-100 vala, što govori u prilog demijelinizacijskom oštećenju (Brinar 2009).

9.1. SLIKOVNE METODE

Magnetna rezonancija je najosjetljiviji test za otkrivanje lezija u MS. Koristi se za utvrđivanje dijagnoze, procjenu veličine lezije, mjerenje atrofije mozga i gubitka aksona, procjenu progresije bolesti kao i u kliničkim istraživanjima. Demijelinizacijske promjene se prikazuju u T2 mjernim slikama protonskim i FLAIR-snimkama (*fluid attenuated inversion recovery*) magnetne rezonancije kao hiperintenzivan, a u T1-mjernim slikama kao hipointenzivan ili izointenzivan signal. Lezije su ovalne, najčešće veličine između 3 i 8 mm, lokalizirane pretežito u periventrikularnoj bijeloj tvari, jukstakortikalno na granici bijele i sive tvari kao i u kralježničnoj moždini (Milo & Miller 2014). MR mozga pokazuje okomito postavljene demijelinizacije iznad *corpus callosum*, tzv. Dawsonove prste, a primjenom kontrasta često se vidi imbibicija u T1 mjernoj slici. Demijelinizacijska oštećenja u kralježničnoj moždini su longitudinalna, obično periferno smještena i protežu se najčešće jedan do dva segmenta. Isto tako su vidljive i atrofične promjene mozga koje nastaju u kasnijoj fazi MS i koje upućuju na neurodegenerativnu fazu bolesti (Rovira & León 2008). Magnetnom rezonantnom spektroskopijom (MRS) može se mjeriti odnos razine NAA prema kolinu. Tako se može utvrditi prisutnost aksonalnog oštećenja i u NAWM. Atrofične promjene mozga koje nastaju u

kasnijoj fazi MS i koje upućuju na neurodegenerativnu fazu bolesti isto su tako detektibilne kako je prije opisano. Usprkos visokoj osjetljivosti, MR nema veliku specifičnost i iznosi oko 50-60%.

9.2. DIJAGNOSTIČKI KRITERIJI

U dijagnozi MS koriste se McDonaldovi kriteriji iz 2010. godine. Dijagnostički kriteriji su potrebni zbog velike heterogenosti MS gdje niti jedan klinički simptom ili dijagnostički test nije dovoljan da bi sa sigurnošću mogli utvrditi bolest. Iako se novi kriteriji i dalje temelje na karakterističnim kliničkim simptomima koji su diseminirani u vremenu i prostoru, MR je integrirana s drugim kliničkim i parakliničkim kriterijima u cilju olakšavanja dijagnoze u bolesnika s drugačijom prezentacijom kao što je klinički izolirani sindrom (CIS) i PPMS (Milo & Miller 2014). Ovi kriteriji znatno doprinose dijagnostičkom algoritmu za MS, međutim još su uvijek pažljiva klinička procjena i diferencijalna dijagnoza prema drugim bolestima CNS-a nezaobilazani i nezamjenjivi u odnosu na ostale dijagnostičke testove.

10. LIJEČENJE

Trenutno ne postoji lijek za MS, ali liječenje je dostupno za modificiranje tijeka bolesti, za liječenje egzacerbacija i kontrolu simptoma. Oko 85% svih slučajeva MS pokazuje relapsno remitirajući karakter MS. On očituje prvim neurološkim ispadom koji nakon nekoliko tjedana nestaje i pacijent ulazi u fazu remisije. Trajanje remisije je individualno, no nakon određenog vremena, otprilike nekoliko mjeseci ili godina dolazi do egzacerbacije bolesti. Pojava novog simptoma barem mjesec dana nakon prethodne epizode bolesti danas se smatra novim relapsom. Tijekom vremena učestalost relapsa se smanjuje i bolest se kontinuirano pogoršava, da bi se nakon otprilike 15 godina bolesti i akumulacijom neuroloških ispada razvila SPMS (Rieckmann 2009). Važan cilj liječenja MS je sprječavanje akumulacije ireverzibilnih neuroloških ispada, točnije prelazak u sekundarno progresivan oblik. Liječenje kortikosteroidima primjenjuje se u akutnoj relapsnoj fazi bolesti kao i kod kliničkog izoliranog sindroma (CIS). Počinje se s većom dozom koja se zatim postepeno smanjuje kroz nekoliko dana da bi se smanjila pojava relapsa nakon prekida njegova uzimanja (Brinar V, 2009).

U fazama remisije, čim prije se započinje s imunomodulacijskim liječenjem koje usporava napredovanje bolesti, smanjuje broj relapsa i odgađa razvoj neurodegenerativne faze MS. U imunomodulacijsko liječenje ubrajamo interferon β , glatiramer-acetat, natalizumab i mitoxantron. Rezultati različitih studija pokazuju da ovi lijekovi poboljšavaju ishod bolesnika glede njihove kasnije invalidnosti, ali stvarna korist ovih lijekova u kasnijim stadijima bolesti, koji nisu više toliko ovisni o upalnoj aktivnosti, dvojbeno je (Rieckmann 2009). Mehanizam djelovanja imunomodulacijskih lijekova temelji se na supresiji i modifikaciji sustavnog imunološkog odgovora te je za pretpostaviti da oni ne djeluju na proces aksonalnog oštećenja nakon što je on već ustanovljen. To je rezultiralo istraživanjem i pronalaskom lijekova koji bi mogli spriječiti aksonalnu i neuronalnu degeneraciju. U te lijekove ubrajamo faktore rasta kao što su IGF-1 (*insulin-like growth factor-1*), LIF (*leukaemia-inhibitory factor*), CNTF (*ciliary neurotrophic factor*) i eritropoetin koji djeluju obećavajuće u smislu neuroprotektivnog djelovanja, no njihovu učinkovitost treba još utvrditi prije široke kliničke primjene. S druge pak strane, nekoliko pretkliničkih istraživanja bavilo se proučavanjem već

postojećih lijekova koji se primjenjuju u drugim indikacijama. To su statini, blokatori kalcijevih i natrijevih kanala, antagonisti neurotransmitora i kanabinoidi (Van der Walt et al. 2010).

Iako imunomodulacijsko liječenje ima snažan utjecaj na mijenjanje prirodnog tijeka bolesti, simptomatska terapija je nezaobilazan dio sveobuhvatnog liječenja MS. Simptomatsko liječenje usmjereno je na nestanak simptoma koji prate neurološke poremećaje. Spastičnost i disfunkcija sfinktera liječe se spazmoliticima kao što su baklofen ili tizanidin. Liječenje neuropatske boli, depresije i umora provodi se tricikličkim antidepressivima, selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina (SSRI) i antiepilepticima poput gabapentina i karbamazepina. Opisani simptomi uz još mnoge druge, poput seksualne disfunkcije te poremećaja raspoloženja i kognitivnih funkcija zahtjevaju multidisciplinarni terapijski pristup (Brinar V, 2009).

MS je složena bolest koja se bez pravovremenog i adekvatnog liječenja naposljetku očituje trajnom invalidnošću bolesnika. Naše trenutno znanje o etiologiji i patogenezi MS još je uvijek djelomično te nema kauzalnog liječenja bolesti. Potrebna su daljnja istraživanja na tim područjima da bi se unaprijedila terapija i samim time život oboljelih od MS.

11. ZAHVALE

Zahvaljujem se svojoj mentorici prof. dr. sc. Kameliji Žarković na velikoj pomoći, ustupljenim materijalima i razumijevanju prilikom izrade ovog diplomskog rada i cijelokupnog školovanja. Zahvaljujem se i svima koji su mi u proteklih šest godina bili podrška, posebno svojoj obitelji i prijateljima.

12. LITERATURA

1. Adams CWM (1983) The general pathology of multiple sclerosis: morphological and chemical aspects of the lesions. U: Hallpike JF, Adams CWM, Tourtellote WW (Ur.) Multiple sclerosis. Pathology, diagnosis and management. Baltimore: Williams and Wilkins, str. 203-240
2. Adams CWM, Abdulla YH, Torres EM, Poston RN (1987) Periventricular lesions in multiple sclerosis: their perivenous origin and relationship to granular ependymitis. *Neuropathol App Neurobiol* 13:141-152
3. Allen IV, McQuaid S, Mirakhur M, Nevin G (2001) Pathological abnormalities in the normal-appearing white matter in multiple sclerosis. *Neurol Sci* 22:141-144
4. Avasarala JR, Cross AH, Trotter JL (2001) Oligoclonal band number as a marker for prognosis in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 58:2044-2045
5. Barnard RO, Triggs M (1974) Corpus callosum in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 37:1259-1264
6. Barnes D, Munro PM, Youl BD, Prineas JW, McDonald WI (1991) The longstanding MS lesion. A quantitative MRI and electron microscopic study. *Brain* 114:1271-1280
7. Barnett MH, Parratt JD, Cho ES, Prineas JW (2009) Immunoglobulins and complement in postmortem multiple sclerosis tissue. *Ann Neurol* 65:32-46
8. Barnett MH, Prineas JW (2004) Relapsing and remitting multiple sclerosis: pathology of the newly forming lesion. *Ann Neurol* 55:458-468
9. Baudoin D, Gambarelli D, Gayraud D, Bensa P, Nicoli F, Sudan N, Gastaut JL, Viallet F (1998) Devic's neuromyelitis optica: a clinicopathological review of the literature in connection with a case showing fatal dysautonomia. *Clin Neuropathol* 17:175-183
10. Beatty WW, Paul RH, Wilbanks SL, Hames KA, Blanco CR, Goodkin DE (1995) Identifying multiple sclerosis patients with mild or global cognitive impairment using the Screening Examination for Cognitive Impairment (SEFCI). *Neurology* 45:718-723

11. Blinkenberg M, Rune K, Jensen CV, Ravnborg M, Kyllingsbæk S, Holm S, Paulson OB, Sørensen PS (2000) Cortical cerebral metabolism correlates with MRI lesion load and cognitive dysfunction in MS. *Neurology* 54:558-564
12. Bö L, Vedeler CA, Nyland HI, Trapp BD, Mork SJ (2003a) Intracortical multiple sclerosis lesions are not associated with increased lymphocyte infiltration. *Mult Scler* 9:323-331
13. Bö L, Vedeler CA, Nyland HI, Trapp BD, Mork SJ (2003b) Subpial demyelination in the cerebral cortex of multiple sclerosis patients. *J Neuropathol Exp Neurol* 62:723-732
14. Breij EC, Brink BP, Veerhuis R, van den Berg C, Vloet R, Yan R, Dijkstra CD, van der Valk P, Bö L (2008) Homogeneity of active demyelinating lesions in established multiple sclerosis. *Ann Neurol* 63:16-25
15. Brinar V (2009) Demijelinizacijske bolesti središnjeg živčanog sustava. U: Raič A (Ur.) *Neurologija za medicinare*. Zagreb: Medicinska naklada, str. 302-337.
16. Brück W, Kuhlmann T, Stadelmann C (2003) Remyelination in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 206:181-185
17. Brück W, Schmied M, Suchanek G, Brück Y, Breitschopf H, Poser S, Piddlesden S, Lassmann H (1994) Oligodendrocytes in the early course of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 35:65-73
18. Ceccarelli A, Rocca MA, Falini A, Tortorella P, Pagani E, Rodegher M, Comi G, Scotti G, Filippi M (2007) Normal-appearing white and grey matter damage in MS. A volumetric and diffusion tensor MRI study at 3.0 Tesla. *Neurology* 68:513-518
19. Chang A, Smith MC, Yin X, Fox RJ, Staugaitis SM, Trapp BD (2008) Neurogenesis in the chronic lesions of multiple sclerosis. *Brain* 131:2366-2375
20. Chang A, Tourtellotte WW, Rudick R, Trapp B (2002) Premyelinating Oligodendrocytes in Chronic Lesions of Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 346:165-173
21. Charcot JM (1868) Histologie de la sclerose en plaques. *Gaz HopParis* 41:554-558, 566
22. Conrad A, Sanders V, Schmid P, Tourlette WW (1992) Forty percent of postmortem multiple sclerosis plaques show no demyelinating activity or antigen-presenting cells. *Ann Neurol* 32:259-260

23. Constantinescu CS, Farooqi N, O'Brien K, Gran B (2011) Experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) as a model for multiple sclerosis (MS). *Br J Pharmacol* 164:1079-1106
24. Dawson JW (1916) The histology of multiple sclerosis. *Trans R Soc Edin* 50:517-740
25. De Stefano N, Narayanan S, Francis GS, Arnaoutelis R, Tartaglia MC, Antel JP, Matthews PM, Arnold DL (2001) Evidence of axonal damage in the early stages of multiple sclerosis and its relevance to disability. *Arch Neurol* 58:65-70
26. Dow RS, Berglund G (1942) Vascular pattern of lesions of multiple sclerosis. *Arch Neurol Psychiatry* 47:1-18
27. Dutta R, McDonough J, Yin X, Peterson J, Chang A, Torres T, Gudz T, Macklin WB, Lewis DA, Fox RJ, Rudick R, Mirnics K, Trapp BD (2006) Mitochondrial dysfunction as a cause of axonal degeneration in multiple sclerosis patients. *Ann Neurol* 59:478-489
28. Dutta R, Trapp BD (2011) Mechanisms of neuronal dysfunction and degeneration in multiple sclerosis. *Prog Neurobiol* 93:1-12
29. Dymant DA, Ebers GC, Sadovnick AD (2004) Genetics of multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 3:104-110.
30. Evangelou N, Esiri MM, Smith S, Palace J, Matthews PM (2000) Quantitative pathological evidence for axonal loss in normal appearing white matter in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 47:391-395
31. Evangelou N, DeLuca GC, Owens T, Esiri MM (2005) Pathological study of spinal cord atrophy in multiple sclerosis suggests limited role of local lesions. *Brain* 128:29-34
32. Edwards SG, Gong QY, Liu C, Zvartau ME, Jaspan T, Roberts N, Blumhardt LD (1999) Infratentorial atrophy on magnetic resonance imaging and disability in multiple sclerosis. *Brain* 122:291-301
33. Ferguson B, Matyszak MK, Esiri MM, Perry VH (1997) Axonal damage in acute multiple sclerosis lesions. *Brain* 120:393-399
34. Franciotta D, Salvetti M, Lolli F, Serafini B, Aloisi F (2008) B cells and multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 7:852-858

35. Franklin RJM, Hinks GL (1999) Understanding CNS remyelination: clues from developmental and regeneration biology. *J Neurosci Res* 58:207–213
36. Frischer JM, Bramow S, Dal-Bianco A, Lucchinetti CF, Rauschka H, Schmidbauer M, Laursen H, Sorensen PS, Lassmann H (2009) The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains. *Brain* 132:1175-1189
37. Frohman EM, Racke MK, Raine CS (2006) Multiple sclerosis-the plaque and its pathogenesis. *N Engl J Med* 354:942-955
38. Fu L, Matthews PM, De Stefano N, Worsley KJ, Narayanan S, Francis GS, Antel JP, Wolfson C, Arnold DL (1998) Imaging axonal damage of normal-appearing white matter in multiple sclerosis. *Brain* 121:103-113
39. Gale CR, Martyn CN (1995) Migrant studies in multiple sclerosis. *Prog Neurobiol* 47:425-448
40. Ge Y, Grossman RI, Udupa JK, Wei L, Mannon JL, Polansky M, Kolson DL (2000) Brain atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis and secondary progressive multiple sclerosis: longitudinal quantitative analysis. *Radiology* 214:665-670
41. Genain CP, Cannella B, Hauser SL, Raine CS (1999) Identification of autoantibodies associated with myelin damage in multiple sclerosis. *Nat Med* 5:170-175
42. Gentleman SM, Nash MJ, Sweeting CJ, Graham DI, Roberts GW (1993) Beta-amyloid precursor protein (beta APP) as a marker for axonal injury after head injury. *Neurosci Lett* 160:139-144
43. Geurts JJ, Bo L, Roosendaal SD, Hazes T, Daniels R, Barkhof F, Witter MP, Huaitinga I (2007) Extensive hippocampal demyelination in multiple sclerosis. *J Neuropathol Exp Neurol* 66:819-827
44. Henderson AP, Barnett MH, Parratt JD, Prineas JW (2009) Multiple sclerosis: distribution of inflammatory cells in newly forming lesions. *Ann Neurol* 66:739-753
45. Herrndon RM (2003) The pathology of multiple sclerosis. U: Herndon RM (Ur.) Multiple sclerosis: immunology, pathology and pathophysiology. New York: Demos Medical Publishing, str. 185-197

46. Hickey WF (1999) The pathology of multiple sclerosis: a historical perspective. *J Neuroimmunol* 98:37-44
47. Kabat EA, Glusman M, Knaub V (1948) Quantitative estimation of the albumin and gamma globulin in normal and pathologic cerebrospinal fluid by immunochemical methods. *Am J Med* 4:653-662
48. Kalkers NF, Ameziane N, Bot JC, Minneboo A, Polman CH, Barkhof F (2002) Longitudinal brain volume measurement in multiple sclerosis: rate of brain atrophy independent of the disease subtype. *Arch Neurol* 59:1572-1576
49. Kebir H, Kreymborg K, Ifergan I, Dodelet-Devillers A, Cayrol R, Bernard M, Giuliani F, Arbour N, Becher B, Prat A (2007) Human TH17 lymphocytes promote blood-brain barrier disruption and central nervous system inflammation. *Nat Med* 13:1173-1175
50. Kidd D, Barkhof F, McConnell R, Algra PR, Allen IV, Revesz T (1999) Cortical lesions in multiple sclerosis. *Brain* 122:17-26
51. Koo EH, Park L, Selkoe DJ (1993) Amyloid beta-protein as a substrate interacts with extracellular matrix to promote neurite outgrowth. *Proc Natl Acad Sci USA* 90:4748-4752
52. Kornek B, Storch MK, Weissert R, Wallstroem E, Stefferl A, Olsson T, Linington C, Schmidbauer M, Lassmann H (2000) Multiple sclerosis and chronic autoimmune encephalomyelitis – A comparative quantitative study of axonal injury in active, inactive, and remyelinated lesions. *Am J Pathol* 157: 267–276
53. Kuhlmann T, Lucchinetti C, Zettl UK, Bitsch A, Lassmann H, Brück W (1999) Bcl-2-expressing oligodendrocytes in multiple sclerosis lesions. *Glia* 28:34-39
54. Kurtzke JF (2005) Epidemiology and etiology of multiple sclerosis. *Phys Med Rehabil Clin North Am* 16:327-349
55. Kurtzke JF (2013) Epidemiology in multiple sclerosis: a pilgrim's progress. *Brain* 136:2904-2917
56. Lassmann H (2003) Hypoxia-like tissue injury as a component of multiple sclerosis lesions. *J Neurol Sci* 206:187-191
57. Lassmann H, Brück W, Lucchinetti C, Rodriguez M (1997) Remyelination in multiple sclerosis. *Mult Scler* 3:133-136

58. Lassmann H, Raine CS, Antel J, Prineas JW (1998) Immunopathology of multiple sclerosis: report on an international meeting held at the Institute of Neurology of the University of Vienna. *J Neuroimmunol* 86:213–217
59. Lublin FD, Reingold SC (1996) Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. *Neurology* 46:907-911
60. Lucchinetti C, Brück W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M, Lassmann H (2000) Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol* 47:707-717
61. Lucchinetti CF, Mandler RN, McGavern D, Brück W, Gleich G, Ransohoff RM, Trebst C, Weinshenker B, Wingerchuk D, Parisi JE, Lassmann H (2002) A role for humoral mechanisms in the pathogenesis of Devic's neuromyelitis optica. *Brain* 125:1450-1461
62. Lumsden CE (1970) The neuropathology of multiple sclerosis. U: Vinken PJ, Bruyn GW (Ur) *Handbook of Clinical Neurology, Volume 9*. Amsterdam: North-Holland, str. 217- 309.
63. Miller DH, Barkhof F, Frank JA, Parker GJ, Thompson AJ (2002) Measurement of atrophy in multiple sclerosis: pathological basis, methodological aspects and clinical relevance. *Brain* 125:1676-1695
64. Milo R, Kahana E (2010) Multiple sclerosis: geoeidemiology, genetics and the environment. *Autoimmun Rev* 9:A387-394
65. Milo R, Miller A (2014) Revised diagnostic criteria of multiple sclerosis. *Autoimmun Rev* 13:518-524
66. Nakashima I, Fujihara K, Fujimori J, Narikawa K, Misu T, Itoyama Y (2004) Absence of IgG1 response in the cerebrospinal fluid of relapsing neuromyelitis optica. *Neurology* 62:144-146
67. Nave KA (2010) Myelination and the trophic support of long axons. *Nat Rev Neurosci* 11:275-283
68. Neumann H, Medana IM, Bauer J, Lassmann H (2002) Cytotoxic T lymphocytes in autoimmune and degenerative CNS diseases. *Trends Neurosci* 25:313-319

69. Olerup O, Hillert J (1991) HLA class II-associated genetic susceptibility in multiple sclerosis: a critical evaluation. *Tissue Antigens* 38:1-15
70. Pantano P, Iannetti GD, Caramia F (2006) Functional brain reorganization in multiple sclerosis: evidence from fMRI studies. *J Neuroimaging* 16:104-114
71. Pantano P, Iannetti GD, Caramia F, Mainero C, Di Legge S, Bozzao L, Pozzilli C, Lenzi GL (2002) Cortical motor reorganization after a single clinical attack of multiple sclerosis. *Brain* 125:1607-1615
72. Peterson JW, Bo L, Mork S, Chang A, Trapp BD (2001) Transected neurites, apoptotic neurons and reduced inflammation in cortical MS lesions. *Ann Neurol* 50:389-400
73. Prineas JW (1975) Pathology of the early lesions of multiple sclerosis. *Hum Pathol* 6:531-535.
74. Prineas JW, Barnard RO, Kwon EE, Sharer LR, Cho ES (1993) Multiple sclerosis: remyelination of nascent lesions. *Ann Neurol* 33:137-151
75. Prineas JW, Connell F (1979) Remyelination in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 5:22-31
76. Prineas JW, McDonald WI, Franklin RJM (2002) Demyelinating diseases. U: Graham DI, Lantos PL (Ur.) *Greenfield's neuropathology*. London: Arnold, str. 471-535.
77. Raine CS, Wu E (1993) Multiple sclerosis: remyelination in acute lesions. *J Neuropathol Exp Neurol* 52:199-204
78. Ramagopalan SV, Sadovnick AD (2011) Epidemiology of multiple sclerosis. *Neurol Clin* 29:207-217
79. Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F (1991) Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Neurology* 41:685-691
80. Redford EJ, Kapoor R, Smith KJ (1997) Nitric oxide donors reversibly block axonal conduction: demyelinated axons are especially susceptible. *Brain* 120:2149-2157
81. Reindl M, Linington C, Brehm U, Egg R, Dilitz E, Deisenhammer F, Poewe W, Berger T (1999) Antibodies against the myelin oligodendrocyte glycoprotein and the myelin basic protein in multiple sclerosis and other neurological diseases: a comparative study. *Brain* 122:2047-2056

82. Rieckman P (2009) Concepts of induction and escalation therapy in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 277:42-45
83. Rivers TM, Sprunt DH, Berry GP (1933) Observations on attempts to produce acute disseminated encephalomyelitis in monkeys. *J Exp Med* 58:39-53
84. Rosati G (2001) The prevalence of multiple sclerosis in the world: an update. *Neurol Sci* 22:117-139
85. Rovaris M, Comi G, Rocca AM, Wolinsky JS, Filippi M (2001) Short-term brain volume change in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Brain* 124:1803-1812.
86. Rovira A, León A (2008) MR in diagnosis and monitoring of multiple sclerosis: an overview. *Eur J Radiol* 67:409-414
87. Sadovnick AD, Baird PA, Ward RH (1988) Multiple sclerosis: updated risks for relatives. *Am J Med Genet* 29:533-541
88. Salvetti M, Giovannoni G, Aloisi F (2009) Epstein-Barr virus and multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 22:201-206
89. Sanchez I, Hassinger L, Paskevich PA, Shine HD, Nixon RA (1996) Oligodendroglia regulate the regional expansion of axonal caliber and local accumulation of neurofilaments during development independently of myelin formation. *J Neurosci* 16:5095-5105
90. Sherriff FE, Bridges LR, Gentleman SM, Sivaloganathan S, Wilson S (1994) Markers of axonal injury in post mortem human brain. *Acta Neuropathol* 88:433-439
91. Shintaku M, Hirano A, Llana JF (1988) Increased diameter of demyelinated axons in chronic multiple sclerosis of the spinal cord. *Neuropathol Appl Neurobiol* 14:505-510
92. Simon JH, Kinkel RP, Jacobs L, Bub L, Simonian N (2000) A Wallerian degeneration pattern in patients at risk for MS. *Neurology* 54:1155-1160
93. Smith KJ, Kapoor R, Hall SM, Davies M (2001) Electrically active axons degenerate when exposed to nitric oxide. *Ann Neurol* 49:470-479
94. Smith KJ, Blakemore WF, McDonald WI (1979) Central remyelination restores secure conduction. *Nature* 280: 395–396.

95. Smith KJ, Lassmann H (2002) The role of nitric oxide in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 1:232-241
96. Spolski R, Leonard WJ (2009) Cytokine mediators of Th17 function. *Eur J Immunol* 39:658-661
97. Stadelmann C, Brück W (2004) Lessons from the neuropathology of atypical forms of multiple sclerosis. *Neurol Sci* 25:319-322
98. Suzuki K, Kamoshita S, Eto Y, Tourtellotte WW, Gonatas JO (1973) Myelin in multiple sclerosis. Composition of myelin from normal-appearing white matter. *Arch Neurol* 28:293-297
99. Trapp BD, Bö L, Mörk S, Chang A (1999) Pathogenesis of tissue injury in MS lesions. *J Neuroimmunol* 98:49-56
100. Trapp BD, Nave KA (2008) Multiple sclerosis: an immune or neurodegenerative disorder? *Annu Rev Neurosci* 31:247-269
101. Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, Rudick R, Mork S, Bo L (1998) Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Eng J Med* 338:278-285
102. Trapp BD, Stys PK (2009) Virtual hypoxia and chronic necrosis of demyelinated axons in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 8:280-291
103. Van der Walt A, Butzkueven H, Kolbe S, Marriott M, Alexandrou E, Gresle M, Egan G, Kilpatrick T (2010) Neuroprotection in multiple sclerosis: a therapeutic challenge for the next decade. *Pharmacol Ther* 126:82-93
104. Vercellino M, Plano F, Votta B, Mutani R, Giordana MT, Cavalla P (2005) Grey matter pathology in multiple sclerosis. *J Neuropathol Exp Neurol* 64:1101-1107
105. Weinshenker BG (1995) The natural history of multiple sclerosis. *Neurol Clin* 13:119-146
106. Wilkins A, Majed H, Layfield R, Compston A, Chandran S (2003) Oligodendrocytes promote neuronal survival and axonal length by distinct intracellular mechanisms: a novel role for oligodendrocyte-derived glial cell line-derived neurotrophic factor. *J Neurosci* 23:4967-4974

107. Wilson HC, Scolding NJ, Raine CS (2006) Co-expression of PDGF alpha receptor and NG2 by oligodendrocyte precursors in human CNS and multiple sclerosis lesions. *J Neuroimmunol* 176:162-173
108. Wolswijk G (2002) Oligodendrocyte precursor cells in the demyelinated spinal cord. *Brain* 125:338–349
109. Wu GF, Alvarez E (2011) The immunopathophysiology of multiple sclerosis. *Neurol Clin* 29:257-278

13. ŽIVOTOPIS

Nina Krajcar rođena je 14. ožujka 1990. u Puli gdje završava osnovnu školu. 2008. godine završava opću gimnaziju u Puli i upisuje Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Aktivna je članica CroMSIC-a. Govori engleski i talijanski jezik.