

Received: 15.07.2009

Accepted: 27.07.2009

Published: 15.09.2009

Patogeneza stwardnienia rozsianego

Pathogenesis of multiple sclerosis

Katedra i Klinika Neurologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Correspondence to: Katedra i Klinika Neurologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ul. Jaczewskiego 8, 20-954 Lublin, tel.: 0 817 244 720,

e-mail: krejdak@europa.com

Praca finansowana ze środków własnych

Streszczenie

Stwardnienie rozsiane (łac. *sclerosis multiplex*, SM) jest schorzeniem o złożonym mechanizmie, w którym dochodzi do interakcji pomiędzy czynnikami środowiskowymi a genetycznie uwarunkowaną predyspozycją. Nadal uważa się, że SM jest narządowo specyficzną chorobą autoimmunologiczną, mediowaną przez limfocyty T CD4+. Patologicznymi wykładnikami choroby są zmiany ogniskowe, określane jako plaki, które powstają na skutek miejscowej demielinizacji ze względnym zaoszczędzeniem aksonów i wtórnym przerostem astrogleju. Uszkodzenie aksonalne obecne jest jednakże we wszystkich fazach choroby. Morfologia poszczególnych plak różni się i zależy od ich lokalizacji, czasu trwania i od tego, czy zachodzi w nich regeneracja. Plaki tradycyjnie dzieli się na trzy patologiczne typy: aktywne (ostre), przewlekłe aktywne i przewlekłe nieaktywne. Ostatnio plaki aktywne podzielono na cztery podtypy, biorąc pod uwagę: charakter procesu zapalnego, zaangażowanie immunoglobulin i układu dopełniacza, ekspresję białek mieliny, morfologię obrzeża zmian oraz wzorzec uszkodzenia oligodendrocytów. Pozostaje przedmiotem spekulacji, czy powyższe podtypy reprezentują kolejne fazy rozwoju zmian patologicznych, czy też są wyznacznikami odmiennych wariantów autoimmunologicznych. Ostatnio wiele uwagi poświęca się zagadnieniu zmian patologicznych obecnych w obszarach korowych mózgu. Badania anatomopatologiczne wykazały, że rozległa demielinizacja korowa szczególnie manifestuje się u pacjentów w przewlekłej fazie choroby. Jednakże, pomimo usilnych badań, czynnik inicjujący całą sekwencję zmian patologicznych nadal pozostaje nieznany. Celem niniejszego artykułu jest omówienie najnowszych koncepcji dotyczących patogenezy stwardnienia rozsianego.

Słowa kluczowe: stwardnienie rozsiane, patogeneza, demielinizacja, uszkodzenie aksonalne, regeneracja

Summary

Multiple sclerosis (MS) is a complex disease requiring exposure to an environmental factor and a genetic predisposition. MS continues to be thought of as an organ-specific autoimmune disease mediated by CD4+ T-cells. The pathological hallmarks of MS are lesions, known as plaques, which are due to focal loss of myelin with relative preservation of axons and astrocytic gliosis. However, axonal loss is present in all phases of the disease. The pathological features of individual lesions vary and depend on location, age and whether or not there has been any regeneration. MS lesions are typically divided into three pathological categories: active (acute), chronic active and chronic inactive. More recently active lesions have been further classified into four subtypes based on the type of inflammatory reaction, the involvement of immunoglobulin and complement, the expression of myelin proteins, the morphology of the plaque edge and the patterns of oligodendrocyte injury. Whether or not these pathological subtypes represent different stages of the disease or autoimmune variants is speculative. Recently, particular interest focused on the cortical pathology associated with MS. Post mortem studies revealed that extensive cortical demyelination is typically present in patients with progressive disease phases. However, despite extensive studies, the factor initiating the cascade of the pathological events remains unknown. The aim of that article is to present the most recent advances in the understanding of the pathogenesis of MS.

Key words: multiple sclerosis, pathogenesis, demyelination, axonal loss, regeneration

Stwardnienie rozsiane (łac. *sclerosis multiplex*, SM) jest przewlekłą zapalną chorobą centralnego układu nerwowego (OUN). Pomimo że etiologia schorzenia pozostaje nieznana, dokonał się ogromny postęp w rozumieniu patogenezy oraz w diagnostyce i leczeniu tej choroby⁽¹⁾. Patofizjologia stwardnienia rozsianego jest bardzo złożona i obejmuje kilka kluczowych elementów, takich jak uszkodzenie bariery krew-mózg, wielogniskowy proces zapalny w obrębie OUN, który prowadzi do demielinizacji, wtórny przerost astrogleju oraz uszkodzenie aksonalne w obrębie zmielinizowanych szlaków neuronalnych. W miarę postępu choroby obszary uszkodzenia powiększają się i zaznacza się postępujący zanik OUN, będący pierwotną przyczyną nieodwracalnego deficytu neurologicznego⁽²⁾. Główna teoria tłumacząca patogenезę SM opiera się na koncepcji autoimmunologicznej⁽³⁾. Pacjenci mają uwarunkowaną genetycznie predyspozycję do zaburzonej reaktywności immunologicznej. Geny, które mogą zwiększać prawdopodobieństwo zachorowania, znajdują się na chromosomie 6. w rejonie kodującym antygeny dla HLA (*human leukocyte antigen*). W populacji europejskiej (rasy kaukaskiej) wykazano silny związek pomiędzy haplotypem DRB1*1501 (będącym najczęstszym podtypem genu *DR15*) a SM, gdyż stwierdza się jego obecność u około 55-60% pacjentów. Tak więc pacjenci z klinicznie izolowanym zespołem demielinizacyjnym, u których obecny jest gen *DR15*, wykazują zwiększone ryzyko zachorowania na SM w przyszłości. Należy jednak pamiętać, że aż u 35% osobników w populacji ogólnej stwierdza się ten gen, a ryzyko zachorowania wynosi 0,2%.

Kolejnych dowodów na częściowy wpływ czynników genetycznych na zachorowanie na SM dostarczają badania nad rodzinnym występowaniem choroby. Pokrewieństwo I stopnia z pacjentem chorym na SM wiąże się z 15-25-krotnym wzrostem ryzyka zachorowania. Bliźniak jednojajowy płci żeńskiej pacjenta z SM wykazuje ryzyko zachorowania dochodzące do 35%⁽⁴⁾. Na tle podatności genetycznej nieznaną przyczyną etiologiczną aktywuje układ immunologiczny i powoduje uruchomienie reakcji autoagresji z udziałem limfocytów T i B, a także makrofagów przeciwko strukturalom OUN.

Spśród czynników środowiskowych związanych z patogenезą SM najczęściej wymienia się możliwe infekcje wywołane przez wirusa Epsteina-Barr (EBV), herpeswirus 6 (HHV-6), HTLV-1 (*human T-cell lymphotropic virus type 1*), a także bakteriami *Chlamydia pneumoniae*⁽⁵⁾.

Aktywacja układu immunologicznego prowadzi do przenikania limfocytów T i B oraz makrofagów poprzez uszkodzoną barierę krew-mózg i tworzenia ognisk zapalnych zlokalizowanych wokół naczyń krwionośnych. Dalsze uruchomienie całej kaskady procesów patologicznych prowadzi do rozległego uszkodzenia istoty białej oraz postępującego zaniku mózgowia i rdzenia kręgowego.

Alternatywnie proces degeneracyjny jest inicjowany pierwotnie w obrębie OUN^(6,7), co prowadzi do ekspozycji zawartych tam antygenów i wtórnie może generować aktywację układu immunologicznego na obwodzie, tworząc tym samym „błędne koło” zaburzeń patofizjologicznych⁽⁸⁾.

Niezależnie od tego, która koncepcja zostanie potwierdzona, bez wątpienia proces zapalny odgrywa bardzo istotną i dominującą rolę jako główny mechanizm efektorowy w patogenезie SM⁽⁹⁾. Najwięcej danych na ten temat dostarczają badania patomorfologiczne w oparciu o materiał autopsyjny od pacjentów. Zmiany patologiczne najczęściej zlokalizowane są w zakresie nerwów wzrokowych, ciała modzelowatego, okołokomorowo, w strukturach podnamiotowych oraz w zakresie rdzenia kręgowego, w tym głównie w odcinku szyjnym. Klasyką zmianą typową dla SM są ostre, aktywne plaki demielinizacyjne o zatartych granicach, powstające w istocie białej wokół naczyń krwionośnych. W ich obrazie dominują nacieki limfocytarne, obrzęk parenchymy, utrata mieliny i oligodendrocytów, uszkodzenie aksonalne oraz obecność innych typów komórek, takich jak makrofagi zawierające szczątki mieliny, hipertroficzne astrocyty i komórki plazmatyczne. W miarę postępu choroby zaczynają dominować przewlekłe aktywne plaki, które cechują się wyraźnie zaznaczonymi granicami. Centralna część zmian jest ubogokomórkowa, stwierdza się obecność odsłoniętych aksonów zatopionych w macierzy blizn astrocytarnych⁽¹⁾.

Opisano szereg mechanizmów, które mogą prowadzić do uszkodzenia oligodendrocytów i osłonek mielinowych. Autoreaktywne limfocyty T (CD4+ i CD8+) po przekroczeniu bariery krew-mózg muszą podlegać stałej stymulacji dzięki obecnym tam komórkom mikroglejowym, aby zachować swoją aktywność⁽¹⁰⁾. Wówczas stymulowane limfocyty pomocnicze typu 1 (Th1) uwalniają prozapalne cytokiny: interferon γ , TNF- α , interleukinę 6 (IL-6), uruchamiając reakcję zapalną^(11,12). Zaktywowane limfocyty T mogą uszkadzać bezpośrednio lub poprzez prozapalne cytokiny. W tej fazie reakcji zapalnej również mikroglej i makrofagi odgrywają kluczową rolę w uszkodzaniu struktur OUN, gdyż produkują nadmierne ilości mediatorów toksycznych oraz wolnych rodników tlenowych^(13,14). Wiele danych wskazuje, że ważny mechanizm efektorowy stanowi stres nitrozacyjny, którego ważnym mediatorem jest tlenek azotu⁽¹⁵⁾. Innym mechanizmem uszkodzenia jest aktywacja limfocytów B i produkcja przeciwciał skierowanych przeciw antygenom mieliny i oligodendrocytów⁽¹⁶⁾. Dowodem na ważny udział limfocytów B oraz produkcji przeciwciał jest obecność prążków oligoklonalnych (*oligoclonal bands*, OCB), reprezentujących nadprodukcję klasy IgG w płynie mózgowo-rdzeniowym (PMR), a nie w surowicy u pacjentów z SM⁽¹⁷⁾. Prążki oligoklonalne wykrywane są u ponad 95% pacjentów; gdy raz się pojawią, pozostają, a ich obecność stwierdza się również w dalszych fazach choroby. Inną pośrednią formą określenia nadprodukcji IgG jest indeks IgG, który wylicza się według formuły: (PMR/surowica IgG):(PMR/surowica albuminy). Podwyższony indeks IgG jest stwierdzany u około 70% pacjentów, a więc stanowi mniej czuły wskaźnik diagnostyczny i OCB. Należy jednak pamiętać, że podtekalna nadprodukcja IgG jest efektem niespecyficznym i obecność OCB odnotowuje się również w innych schorzeniach OUN, tj. w toczniu układowym, neurosarkoidozie, chorobie Behçeta i zespołach paranowotworowych⁽¹⁷⁾.

Ponadto jak dotąd pierwotny antygen, który mógłby być obiektem specyficznego ataku immunologicznego, nie został zidentyfikowany.

Lucchinetti i wsp. dokonali klasyfikacji aktywnych plak demielinizacyjnych, uwzględniając cechy morfologiczne i immunologiczne, głównie zdominowane przez zależny od limfocytów T i makrofagów proces zapalny⁽¹⁸⁾. W najczęstszym typie I dochodzi do demielinizacji na skutek działania toksyn uwalnianych z aktywowanych makrofagów, zaś w typie II poprzez działanie przeciwciał i dzięki aktywacji układu dopełniacza. W typach III i IV następuje bezpośrednia degeneracja oligodendrocytów z wtórnym uszkodzeniem mieliny. Trwa obecnie debata, czy są to kolejne fazy przemian zachodzących w obrębie OUN, czy też konkretny typ zmian jest jednolity i charakterystyczny dla poszczególnych pacjentów, jak postulują autorzy klasyfikacji. Jednak w miarę postępu procesów patologicznych i przechodzenia choroby w fazę przewlekłe postępującą w obrazie patomorfologicznym zaczynają dominować zlewające się, rozległe plaki. W ich obrębie coraz rzadziej widoczne są makrofagi, natomiast zaczynają dominować zaktywowane komórki mikrogleju widoczne na obrzeżach zmian, spośród których tylko nieliczne zawierają szczątki mieliny. Nacieki limfocytarne są obecne, ale również rzadziej i głównie w obszarach okołonaczyniowych. Aktywna demielinizacja może być obecna, jednak tylko w sąsiedztwie mikrogleju, który może formować skupiska komórkowe⁽¹⁹⁾. W bezpośrednio niedotkniętych ogniskowym uszkodzeniem obszarach istoty białej, które określa się jako „prawidłowo wyglądająca istota biała”, również stwierdzono poważne nieprawidłowości w obrazie mikroskopowym⁽²⁾, a także stosując techniki obrazujące^(20,21). Tam też obecne są cechy rozległego procesu zapalnego. Występują nacieki limfocytarne złożone z komórek CD8+, dochodzi do aktywacji mikrogleju z ekspresją różnych antygenów układu MHC. Ta aktywacja mikrogleju wiąże się morfologicznie z uszkodzeniem aksonalnym, co w obrazie makroskopowym objawia się charakterystycznym zblednięciem (*pallor*). Choć część zmian w istocie białej może wynikać z degeneracji typu Wallera na skutek odległych uszkodzeń ogniskowych w mózgu i rdzeniu kręgowym, to mimo wszystko w przeważającej ilości jest skutkiem rozległego procesu zapalnego⁽²⁾.

Dodatkowo w przewlekłych fazach SM obserwuje się proces demielinizacyjny również w obrębie kory mózgowej bądź w postaci drobnych plak okołonaczyniowych lub poprzez ciągłość z przylegającą istotą białą⁽²²⁾. Jednakże najbardziej znaczące zmiany rozciągają się od powierzchni kory i sięgają w głąb, zawierając głównie zaktywowany mikroglej. Korespondują one z naciekami zapalnymi zlokalizowanymi w oponach mózgowych, które są bardzo liczne u pacjentów z przewlekłym SM. Równie istotnym elementem patologicznym w SM, obok ostrej i przewlekłej demielinizacji, jest uszkodzenie aksonalne, które odpowiada za utrwalony i postępujący deficyt neurologiczny. Opisy uszkodzenia aksonalnego były uwzględniane w najstarszych opracowaniach patologicznych o SM⁽²³⁾, stosunkowo niedawno ponownie nadano temu procesowi należyte znaczenie⁽²⁴⁾. Cechy uszkodzenia aksonalnego są obecne we wczesnych fazach SM, stwierdza się je w ostrych plakach

demielinizacyjnych, szczególnie w sąsiedztwie makrofagów, a także w plakach przewlekłych i w „prawidłowo wyglądającej istocie białej”^(25,26). Początkowo, z racji dużej rezerwy w obrębie OUN, ubytek aksonalny przebiega bezobjawowo, jednak z czasem dochodzi do zaburzeń mechanizmów wyrównawczych i deficyt neurologiczny ujawnia się w postaci przewlekłe postępującej choroby. Obecnie trwają intensywne badania nad mechanizmem uszkodzenia aksonalnego. Oczywiście jednym z rozważanych jest bezpośredni atak immunologiczny przeciw strukturom aksonów lub też niespecyficzne uszkodzenie na drodze reakcji zapalnej. W tym miejscu udział mikrogleju i makrofagów wydaje się bardzo ważny z racji uwalniania enzymów proteolitycznych, cytokin i generowania wolnych rodników tlenowych. Ostatnie badania wskazują na bardzo ważną rolę mechanizmu ekscytotoksyczności w uszkodzaniu aksonów⁽²⁷⁾. Dodatkowo pozbawione osłonki mielinowej aksony są bardzo podatne na uszkodzenie. Opisano szereg zmian w zakresie struktury i dystrybucji kanałów sodowych na powierzchni aksonów celem przywrócenia przewodnictwa nerwowego po demielinizacji^(28,29). Tak zmienione kanały sodowe powodują zwiększony napływ jonów sodu w czasie depolaryzacji, co zwiększa zapotrzebowanie energetyczne wewnątrz komórek na skutek nadaktywności Na/K ATP-azy⁽³⁰⁾. Deficyt energetyczny pogłębia się na skutek zaburzeń funkcji mitochondriów i ograniczeń aktywności kompleksu I i III łańcucha oddechowego w neuronach kory ruchowej od pacjentów z SM⁽³¹⁾.

Na tle rozległego uszkodzenia w istocie białej toczy się również proces naprawczy o cechach remielinizacji. W obrębie ostrych plak demielinizacyjnych stwierdzono intensywny proces odbudowy osłonek mielinowych z udziałem progenitorowych oligodendrocytów, rekrutowanych do miejsca uszkodzenia⁽³²⁾. Koreluje to z powrotem funkcji neurologicznej po przebytych rzucie choroby. Morfologicznie takie zregenerowane zmiany określane są jako „zaciemnione” plaki (*shadow plaques*), które wyraźnie odznaczają się na tle otaczających tkanek w związku ze zredukowaną gęstością i grubością mieliny⁽²⁾. Na tym etapie choroby ponad 40% zmian wykazuje cechy remielinizacji, a nawet u niektórych pacjentów może obejmować większość ognisk uszkodzenia⁽³³⁾. Niestety, w miarę upływu czasu procesy naprawcze mogą ulegać osłabieniu pod wpływem działania różnych czynników hamujących^(34,35). Wykazano, że proces zapalny jest siłą napędową procesu demielinizacji, zarówno w obrębie ostrych, jak i przewlekłych zmian patologicznych⁽³⁶⁾.

Tak więc zapalenie jest integralnym procesem wpisanym w patofizjologię SM na wszystkich jego etapach, zarówno wczesnych, gdzie występuje bardzo duży udział komponentu obwodowego z napływem komórek zapalnych z układu krwionośnego, jak i faz przewlekłych, gdzie dochodzi do kompartmentalizacji zapalenia w obrębie OUN poza barierą krew-mózg. Z punktu widzenia immunologicznego SM jest schorzeniem, w którym proces zapalny przebiega z defektem jego wygaszania i samoograniczenia⁽⁹⁾.

Na koniec wymienimy warianty kliniczne stwardnienia rozsianego, gdyż pomoże to zrozumieć złożoność patofizjologii SM⁽³⁷⁾.

WARIANT MARBURGA

Ostro przebiegająca postać SM z szybkim narastaniem deficytu neurologicznego, a nawet z zejściem śmiertelnym w ciągu kilku, kilkunastu miesięcy. Część pacjentów, którzy przeżyją tę ciężką fazę choroby, później prezentuje rzutowo-remisyjną postać. Klinicznie manifestuje się ciężko przebiegającymi rzutami z zaburzeniami świadomości, porażeniami i objawami uszkodzenia pnia mózgu. Obraz patologiczny obejmuje rozległe nacieki makrofagów, uszkodzenie aksonalne i nekrozę⁽³⁸⁾.

WARIANT BALÓ

Klinicznie manifestuje się często ostrym i agresywnym przebiegiem. Obraz patologiczny wykazuje obecność koncentrycznych ognisk o naprzemiennych warstwach demielinizacji i zachowanej mieliny, zaś centrum zmian posiada cechy masywnego uszkodzenia. Powstawanie tych zmian patologicznych tłumaczy się występowaniem subletalnych uszkodzeń strukturalnych z jednoczesnym uruchomieniem endogennych mechanizmów ochronnych. Ogniska typowe dla wariantu Baló mogą współistnieć z klasycznymi plakami u pacjentów z rozpoznany SM⁽³⁸⁾.

CHOROBA SCHILDERA

Zespół chorobowy o ostrym lub podoстрыm przebiegu, najczęściej występującym u dzieci i młodzieży. Klinicznie często manifestuje się zaburzeniami psychopatologicznymi, wzmożonym ciśnieniem śródczaszkowym, okresowymi rzutami i postępującym deficytem neurologicznym. Obraz patologiczny obejmuje dobrze odgraniczone zmiany demielinizacyjne, reaktywną glikozę, względne zaoszczędzenie aksonów oraz tworzenie małych lub dużych jamek.

Choroba Schildera często uznawana jest za oddzielną jednostkę chorobową, inną niż klasyczne SM⁽³⁸⁾.

CHOROBA DEVICA (NEUROMYELITIS OPTICA, NMO)

Zespół chorobowy o złożonej etiologii, będący prawdopodobnie oddzielną jednostką chorobową. Klinicznie manifestuje się jednoczesnym lub różnoczasowym zajęciem nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego. Obraz patologiczny obejmuje nekrozę, nacieki złożone z eozynofilów i neutrofilów, proliferację naczyń oraz aktywację dopełniacza w formie okołonaczyniowych rozet. Przeciwciała obecne u pacjentów z *neuromyelitis optica* skierowane są przeciwko białkom kanałów wodnych typu 4. (akwaporyna 4), ich oznaczanie stosuje się jako test diagnostyczny dla NMO, ale w jego fazie aktywnej⁽³⁹⁾. Wykrycie tych przeciwciał w surowicy pacjentów pomaga w odróżnieniu przypadków NMO od klasycznego SM manifestującego się m.in. pozagłokowym zapaleniem nerwu wzrokowego i poprzecznym zapaleniem rdzenia (*opticospinal MS*). Wskazuje również na niepełnoobjawowe formy NMO, np. nawracające zapalenie nerwów wzrokowych bez cech zapalenia rdzenia oraz izolowane przypadki *myelitis transversa*.

Stwardnienie rozsiane należy różnicować z wieloma innymi schorzeniami OUN, które mogą imitować jego obraz kliniczny. Ma to znaczenie zwłaszcza w początkowej fazie choroby, gdyż pomyłka diagnostyczna niesie ze sobą olbrzymie następstwa dla pacjenta, szczególnie w aspekcie terapeutycznym, ale również społecznym i etycznym.

Niewątpliwie schorzeniem, które może być mylone z SM, jest **ostre rozsiane zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego (ADEM)**. Jest to ostro przebiegający zespół chorobowy, z demielinizacją w obrębie OUN, w wielu przypadkach będący następstwem przebytej infekcji lub szczepienia u dzieci i młodzieży. Klinicznie manifestuje się często jako monofazowy atak choroby z całkowitą lub częściową poprawą, niemniej możliwe są nawroty. Inaczej niż w SM zmiany patologiczne występują często obupółkulowo i stwierdza się je w podkorowej istocie białej oraz we wzgórzach i jądrach podstawy. Obraz patologiczny wykazuje okołonaczyniowe nacieki limfocytów i makrofagów z wtórną demielinizacją⁽⁴⁰⁾.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. Frohman E.M., Racke M.K., Raine C.S.: Multiple sclerosis – the plaque and its pathogenesis. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 942-955.
2. Lassmann H., Brück W., Lucchinetti C.F.: The immunopathology of multiple sclerosis: an overview. *Brain Pathol.* 2007; 17: 210-218.
3. Hemmer B., Nessler S., Zhou D. i wsp.: Immunopathogenesis and immunotherapy of multiple sclerosis. *Nat. Clin. Pract. Neurol.* 2006; 2: 201-211.
4. Dyment D.A., Ebers G.C., Sadovnick A.D.: Genetics of multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2004; 3: 104-110.
5. Ebers G.C.: Environmental factors and multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2008; 7: 268-277.
6. Barnett M.H., Prineas J.W.: Relapsing and remitting multiple sclerosis: pathology of the newly forming lesion. *Ann. Neurol.* 2004; 55: 458-468.
7. Barnett M.H., Henderson A.P., Prineas J.W.: The macrophage in MS: just a scavenger after all? Pathology and pathogenesis of the acute MS lesion. *Mult. Scler.* 2006; 12: 121-132.
8. Compston A., Coles A.: Multiple sclerosis. *Lancet* 2002; 359: 1221-1231.
9. Martino G., Adorini L., Rieckmann P. i wsp.: Inflammation in multiple sclerosis: the good, the bad, and the complex. *Lancet Neurol.* 2002; 1: 499-509.
10. Dhib-Jalbut S.: Pathogenesis of myelin/oligodendrocyte damage in multiple sclerosis. *Neurology* 2007; 68 (supl. 3): S13-S21.
11. Ando D.G., Clayton J., Kono D. i wsp.: Encephalitogenic T cells in the B10.PL model of experimental allergic encephalomyelitis (EAE) are of the Th-1 lymphokine subtype. *Cell. Immunol.* 1989; 124: 132-143.
12. McFarland H.F., Martin R.: Multiple sclerosis: a complicated picture of autoimmunity. *Nat. Immunol.* 2007; 8: 913-919.
13. Selmaj K.W., Raine C.S.: Tumor necrosis factor mediates myelin and oligodendrocyte damage *in vitro*. *Ann. Neurol.* 1988; 23: 339-346.
14. Jack C., Ruffini F., Bar-Or A., Antel J.P.: Microglia and multiple sclerosis. *J. Neurosci. Res.* 2005; 81: 363-373.

15. Rejdak K., Eikelenboom M.J., Petzold A. i wsp.: CSF nitric oxide metabolites are associated with activity and progression of multiple sclerosis. *Neurology* 2004; 63: 1439-1445.
16. Duddy M., Bar-Or A.: B-cells in multiple sclerosis. *Int. MS J.* 2006; 13: 84-90.
17. Link H., Huang Y.M.: Oligoclonal bands in multiple sclerosis cerebrospinal fluid: an update on methodology and clinical usefulness. *J. Neuroimmunol.* 2006; 180: 17-28.
18. Lucchinetti C., Brück W., Parisi J. i wsp.: Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann. Neurol.* 2000; 47: 707-717.
19. Brück W.: Clinical implications of neuropathological findings in multiple sclerosis. *J. Neurol.* 2005; 252 (supl. 3): III10-III14.
20. Siger-Zajdel M., Selmaj K.: Magnetisation transfer ratio analysis of normal appearing white matter in patients with familial and sporadic multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2001; 71: 752-756.
21. Griffin C.M., Chard D.T., Parker G.J. i wsp.: The relationship between lesion and normal appearing brain tissue abnormalities in early relapsing remitting multiple sclerosis. *J. Neurol.* 2002; 249: 193-199.
22. Peterson J.W., Bö L., Mörk S. i wsp.: Transected neurites, apoptotic neurons, and reduced inflammation in cortical multiple sclerosis lesions. *Ann. Neurol.* 2001; 50: 389-400.
23. Kornek B., Lassmann H.: Axonal pathology in multiple sclerosis. A historical note. *Brain Pathol.* 1999; 9: 651-656.
24. Dutta R., Trapp B.D.: Pathogenesis of axonal and neuronal damage in multiple sclerosis. *Neurology* 2007; 68 (supl. 3): S22-S31.
25. Trapp B.D., Peterson J., Ransohoff R.M. i wsp.: Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 1998; 338: 278-285.
26. Kuhlmann T., Lingfeld G., Bitsch A. i wsp.: Acute axonal damage in multiple sclerosis is most extensive in early disease stages and decreases over time. *Brain* 2002; 125: 2202-2212.
27. Werner P., Pitt D., Raine C.S.: Multiple sclerosis: altered glutamate homeostasis in lesions correlates with oligodendrocyte and axonal damage. *Ann. Neurol.* 2001; 50: 169-180.
28. Craner M.J., Newcombe J., Black J.A. i wsp.: Molecular changes in neurons in multiple sclerosis: altered axonal expression of Na_v1.2 and Na_v1.6 sodium channels and Na⁺/Ca²⁺ exchanger. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2004; 101: 8168-8173.
29. Black J.A., Newcombe J., Trapp B.D., Waxman S.G.: Sodium channel expression within chronic multiple sclerosis plaques. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2007; 66: 828-837.
30. Stys P.K., Waxman S.G., Ransom B.R.: Ionic mechanisms of anoxic injury in mammalian CNS white matter: role of Na⁺ channels and Na⁺-Ca²⁺ exchanger. *J. Neurosci.* 1992; 12: 430-439.
31. Dutta R., McDonough J., Yin X. i wsp.: Mitochondrial dysfunction as a cause of axonal degeneration in multiple sclerosis patients. *Ann. Neurol.* 2006; 59: 478-489.
32. Chang A., Tourtellotte W.W., Rudick R., Trapp B.D.: Premyelinating oligodendrocytes in chronic lesions of multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 165-173.
33. Barkhof F., Bruck W., De Groot C.J. i wsp.: Remyelinated lesions in multiple sclerosis: magnetic resonance image appearance. *Arch. Neurol.* 2003; 60: 1073-1081.
34. Jurynczyk M., Jurewicz A., Bielecki B. i wsp.: Inhibition of Notch signaling enhances tissue repair in an animal model of multiple sclerosis. *J. Neuroimmunol.* 2005; 170: 3-10.
35. Kotter M.R., Li W.W., Zhao C., Franklin R.J.: Myelin impairs CNS remyelination by inhibiting oligodendrocyte precursor cell differentiation. *J. Neurosci.* 2006; 26: 328-332.
36. Foote A.K., Blakemore W.F.: Inflammation stimulates remyelination in areas of chronic demyelination. *Brain* 2005; 128: 528-539.
37. Selmaj K.: Stwardnienie rozsiane. Wydawnictwo Medyczne Termedia, Poznań 2006.
38. Cañellas A.R., Gols A.R., Izquierdo J.R. i wsp.: Idiopathic inflammatory-demyelinating diseases of the central nervous system. *Neuroradiology* 2007; 49: 393-409.
39. Wingerchuk D.M., Lennon V.A., Lucchinetti C.F. i wsp.: The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol.* 2007; 6: 805-815.
40. Menge T., Kieseier B.C., Nessler S. i wsp.: Acute disseminated encephalomyelitis: an acute hit against the brain. *Curr. Opin. Neurol.* 2007; 20: 247-254.

Szanowni Prenumeratory!

Uprzejmie przypominamy, że zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dn. 6 października 2004 roku w sprawie sposobów dopełnienia obowiązku doskonalenia zawodowego lekarzy i lekarzy dentystów prenumerata czasopisma „AKTUALNOŚCI NEUROLOGICZNE” – indeksowanego w Index Copernicus – umożliwi doliczenie 5 punktów edukacyjnych do ewidencji doskonalenia zawodowego.

Podstawą weryfikacji jest dowód opłacenia prenumeraty lub zaświadczenie wydane przez Wydawcę.