

# MULTİPL SKLEROZUN İMMÜNOPATOLOJİSİ

Zehra AKPINAR, Aysun Hatice AKÇA

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Nöroloji AD., KONYA

## ÖZET

**Amaç:** Multipl skleroz (MS) santral sinir sisteminin (SSS) immün aracılı hastalığıdır. Biz bu makalede MS'nin immünopatolojisinde çok farklı mekanizmalar ve kompleks etkileşimlerin önemli role sahip olduğunu vurgulayacağız. **Ana Bulgular:** MS'nin patogenezi çevresel uyaran ve genetik olarak yakınlık arasında kompleks etkileşimin en iyi görünümüdür. MS inflamasyon, demiyelinizasyon, oligodendrosit apoptozu, remiyelinizasyon ve akson kaybıyla karakterizedir. SSS'nin farklı komponentlerine (miyelin striktürleri) karşı immün reaksiyon destrüktif sürecin başlamasında önemli role sahiptir. MS'de inflamasyon proinflamatuvar TH1 profilinde T hücrelerinin sayesinde. Demiyelinizasyon, inflamasyonla oluşan çevrenin indirekt etkisi veya inflamatuvar hücrelerce miyelinin direkt hasarı neticesinde gelişebilir. Akson kaybı, hastalıkta MS lezyonlarının erken başlangıcında görülür. **Sonuç:** MS farklı immünopatolojik mekanizmalarla gelişir.

**Anahtar kelimeler:** Multipl skleroz, immünopatoloji, inflamasyon, demiyelinizasyon, akson kaybı  
Selçuk Tıp Derg 2007; 24: 99-

## SUMMARY

### Immunopathology of multiple sclerosis

**Aim:** Multiple sclerosis (MS) is an immune-mediated disease of the central nervous system. We will emphasize in this article; very different mechanisms, and complex interactions have important role in immunopathology of multiple sclerosis. **Main Findings:** The pathogenesis of MS is best viewed as a complex interaction between genetically predetermined susceptibility markers and environmental stimuli. MS is characterized by inflammation, demyelination, apoptosis in oligodendrocytes, remyelination, and axon loss. Immune reaction against different components of the central nervous system (particularly myelin structures) are thought to play an important role in the initiation of the destructive process. The inflammation in MS appears to be caused by an overactive pro-inflammatory TH1 profile in T cells. Demyelination can result as a consequence of direct damage to myelin by inflammatory cells or indirectly because of the environment produced by inflammation. Axon loss occurs in MS lesions starting early in the disease. **Conclusion:** MS occurs with different immunopathological mechanisms.

**Key words:** Multiple sclerosis, immunopathology, inflammation, demyelination, axon loss

Haberleşme Adresi : **Dr. Aysun Hatice AKÇA**

S.Ü. Meram Tıp Fakültesi Nöroloji AD., KONYA

e-posta: **aysunakca2000@yahoo.com**

**Geliş Tarihi: 14.03.2006**      **Yayına Kabul Tarihi: 21.06.2006**

## MULTİPL SKLEROZUN İMMÜNOPATOLOJİSİ

Multipl skleroz (MS) genç erişkinlerde görül-  
len, genellikle relaps ve remisyonlarla seyren-  
den, santral sinir sisteminin (SSS) beyaz ve gri  
cevherini etkileyen, etyolojisinde genetik ve  
çevresel faktörlerin rol aldığı, otoimmün (Oİ),  
inflamatuvar, kronik bir hastalıktır (1).

Yüzyılı aşkın bir süredir nedeni ve klinik tanımı  
hakkında yoğun araştırmalara rağmen kesin  
patogenezi halen bilinmeyen MS'de en fazla  
kabul gören patogenetik teori, genetik olarak  
yatkın bireylerin çocukluk çağından itibaren  
enfektif bir ajan, göç veya aşılama gibi çevre-  
sel bir etmenle karşılaşması sonucu başta mi-  
yelin proteinleri olmak üzere tüm SSS eleman-  
larına karşı gelişen otoimmün olayların ortaya  
çıkmasıdır (2). Bir başka görüş ise, SSS'de za-  
man zaman alevlenmelerle yeni demiyelini-  
zasyonlara yol açan persistan viral infeksiyon  
varlığı ya da T hücre aktivitesinin olduğudur  
(3). MS, predominant olarak T hücre aracılı  
inflamatuvar bir hastalıktır. İmmün olaylar self  
ya da nonself antijenin tanınması ve T hücre  
aktivasyonu ile başlar (4). MS lezyonlarının  
histopatolojisinde fokal inflamasyon, demiyeli-  
nizasyon, oligodendrosit (OG) kaybı, remiyeli-  
nizasyon, reaktif astrositoz ve akson kaybı var-  
dır (Şekil 1) (5- 7).

**İNFLAMASYON:**İnflamasyonda ilk adım, aner-  
jik T hücrelerinin aktivasyonudur. Bu aktivas-  
yon için öne sürülen varsayımlar; moleküler  
benzerlik, sitokinler ve süperantijenlerdir.

**Moleküler benzerlik:** Bunun için bakteri ve vi-  
rüsün proteinleri ile otoantijenler arasında kı-  
sa zincir türdeşliği gerekir (8). İnsanda spesifik  
T hücreler tarafından tanınan en önemli zin-  
cir miyelin temel proteininin (Miyelin Basic  
Protein, MBP) 83-99 gen bölgesidir (9, 10).  
Fakat ilişkisiz aminoasit zincirleri bile Major  
Histo Kompatibilite (MHC) molekülü ile sunul-  
duğunda otoantijen spesifik T hücreleri çap-  
raz olarak uyarabilmektedir (11).

**Sitokinler:** T hücrelerinin aktivasyon, diferansi-  
asyon ve proliferasyonunu düzenlerler. Sito-

kinlerin etkisi ile T Helper (TH) hücreleri; TH-  
1 ve TH-2 hücrelerine dönüşürler. TH-1 hücre-  
leri İnterlökin (IL) -2, IL-12, Tümör Nekroz Fak-  
tör (TNF) Alfa, İnterferon (IFN) Gamma salgı-  
larlar. Bu proinflamatuvar sitokinler; makrofaj  
aktivasyonundan, hücre aracılı immüniteden,  
TH-1 diferansiasyonunun stimülasyonundan,  
TH-2 diferansiasyonunun inhibisyonundan,  
gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonundan so-  
rumludurlar. TH-2 hücreleri ise IL-3, IL-4, IL-5,  
IL-6, IL-10, IL-13 salgırlarlar.

TH-1 sitokinlerinin esas uyarıcısı olan IL-12'nin  
aktif hastalıkta periferik kandaki Antijen sunan  
hücrelerde (ASH) artması (12), deneysel MS  
modellerinin hastalık oluşumunda TH-1 sito-  
kinlere duyarlı, TH-2 sitokinlerine dirençli ol-  
ması (13) ve IL-10 gibi sitokinlerle lezyonların  
stabilleşmesi MS'nin TH-1 aracılı hastalık olabi-  
leceği fikrini desteklemektedir (4).

TH-1 ve TH-2 ilişkili kemokin reseptör üretimi-  
nin araştırıldığı bir çalışmada (14) TH-1 kemo-  
kin reseptörlerinin aktif fazda remisyon fazın-  
dan yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu da TH-1  
kemokin reseptör düzeyinin MS patogenezinin  
de rolü olduğunu düşündürmektedir.

**Süperantijenler:** Çok düşük konsantrasyonda  
bile CD4 T hücreleri uyaran bakteri, virüs, mi-  
koplazma gibi mikroorganizmalardan üretilen  
moleküllerdir. MHC Sınıf-II dış yüzünde bulu-  
nan antijen bağlama oluşu ile T Hücre Resep-  
törünün (THR) değişken (v.variable) zinciri  
arasında bağlantı oluşturarak T hücrelerini  
uyarırlar. Bu uyarımla CD4 T hücreleri hızla  
prolifere olur ve çeşitli sitokinler üretirler.  
THR'nin süperantijen bağlanma yeri çok farklı  
T hücre klonları ile paylaşıldığı için süperanti-  
jen otoantijen dahil çok farklı antijen için spe-  
sifik T hücre klonlarını aktive edebilir. Süperan-  
tijenlerin MS gibi hayvan modellerinde kulla-  
nıldığı çeşitli çalışmalarda hastalığın erken dö-  
neminden ziyade geç döneminde relapsların  
oluşmasına neden olduğu gösterilmiştir (15).

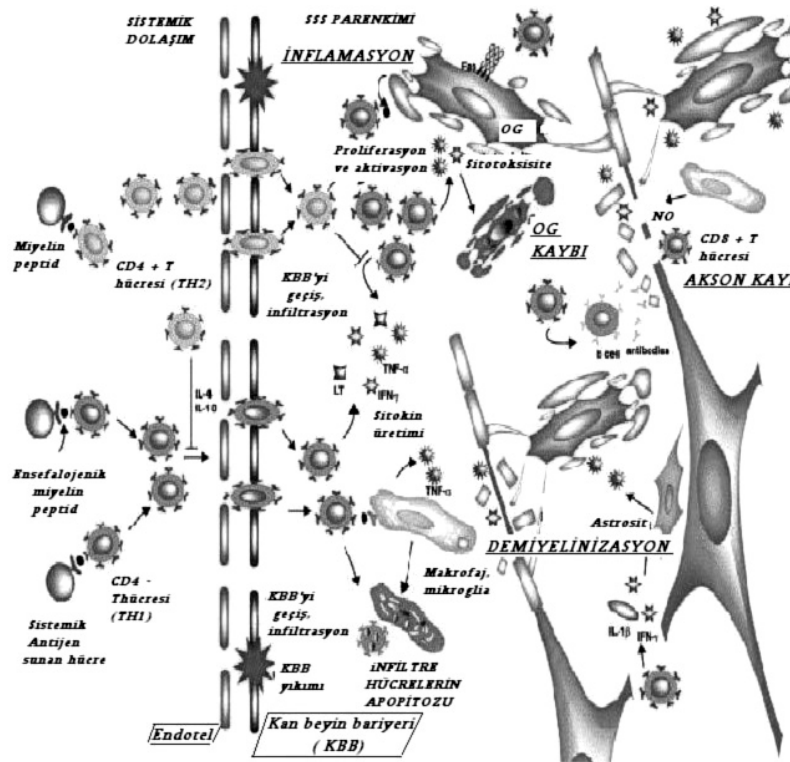
İnflamasyondaki ikinci adım, aktif T hücreleri-  
nin kan beyin bariyerini (KBB) geçip SSS'ye gir-  
mesidir. Sırasıyla selektinler, integrinler, kemo-  
kinler rol alırlar. Selektin aracılı adezyon zayıf-

tır ve lökositlerin endotel yüzeyinde yuvarlanmasına izin verir. Başlangıçta zayıf olan integrin etkileşiminin kuvvetlenmesi ile lökositler yuvarlanmayı durdurur ve endotele sıkıca tutunur. Son olarak kemokinler lökositlerin dokuya göçünü sağlar. İnflamasyonun ilerlemesiyle artan kemokin ve sitokin konsantrasyonu KBB'de direkt veya sitokin- kemokin bağımlı lökosit aracılı hasar oluşturabilir. IFN Gamma, TNF Alfa, IL-1B gibi sitokinlere maruz kalma sonucunda endotel hücreleri arasındaki sıkı bağlantılarda bozulmalar KBB'yi zayıflatır. MS'de KBB'deki yetersizliğin patogenezinde serebral endotel hücreleri, adezyon molekülleri, aktif lökositler, sitokin ve kemokinler arasındaki karmaşık etkileşimin rolü vardır (16). Endotelial mikropartiküllerin dökülmesi ile MHC Sınıf-II üretimi, lökosit adezyonu ve göçü artar (16).

İnterselüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve bağlandığı lenfosit fonksiyonu ile ilgili antijen-1 (LFA-1) hem akut hem de kronik hastalıkta T hücrelerinde yükselirken, vasküler hücre

adezyon molekülü- 1 (VCAM-1) ve bağlandığı geç aktivasyon antijeni-4 (VLA-4) kronik hastalıkta artar ve hastalık kalıcı hale gelir (17). Bazı çalışmalarda MS alevlenme döneminde serumda L-selektin ve beyin omurilik sıvısında (BOS) ICAM-1'in arttığı gösterilmiştir. Ayrıca astrositlerin TNF reseptör sinyaliyle T hücre göçünde görevli olan VCAM-1 üretimini arttırdığı da bilinmektedir (18).

KBB'yi geçen T hücrelerinin bundan sonraki adımı ekstraselüler matriks bariyerini aşmaktır. Çinko endopeptidaz grubundan olan Matriks Metallo Proteinazlar (MMPs) miyelin komponentlerini ve ekstraselüler matriks elemanlarını yıkarak T hücrelerinin bu hareketine katkıda bulunurlar. MMPs'ler; özellikle TNF Alfa gibi proinflamatuvar sitokinleri artırır, hücre göçünü uyarır, ekstraselüler matriks harabiyeti ile kan beyin bariyerinin aşılmasını sağlar ve direkt olarak myelini harab ederler (19). MMPs-9 ve 2, TH-1 göçünde önemli bir role sahiptir. MMPs-2'nin özellikle hastalığın kronik fazıyla ilgili olduğu tespit edilmiştir (20, 21).



Şekil 1: MS'de histopatolojik olaylar

Serum MMPs-3 seviyesi 47 Relapsing Remitting (RR) MS olgusunda 15 aylık sürede 4 hafta arayla ölçülmüş (22) ve serum MMPs-3 seviyesi 48 klinik relaps esnasında remisyondan yüksek bulunmuştur. Relapslarda KBB yıkımına da katkısının olduğu bilinen MMPs-3'ün seviyesi relapsing remitting(RR) MS de hastalık aktivitesi ile orantılı bulunmuştur (22).

İnflamasyondaki üçüncü adım, SSS de T hücrelerinin reaktivasyonudur. Oтореaktif T hücreleri SSS'de ASH'nin MHC Sınıf-II molekülünde yerleşmiş olan otoantijenlerini tanıır ve reaktive olurlar. Hastalığın ilk dönemlerinde perivasküler yerleşimli makrofaj ve mikrogial hücreler ASH olarak fonksiyon görürken hastalık kronikleştikçe astrositler ve endotel hücreleri bu fonksiyonu üstlenir. Diğer beyin hücrelerinin MHC üretmesi için proinflamatuvar sitokinler ve kostimülatör moleküller dahil adezyon molekülleri gerekmektedir. Tüm olayların başında immün ateşlemeyi SSS ye giren oтореaktif T hücreleri başlatırken zamanla diğer inflamatuvar hücreler ve aktif glia hücreleri de rol alır. Ateşleme esnasında lenfotoksin, IFN Gamma, TNF Alfaya büyük rol düşmektedir. Özetle, fizyolojik dönüşüm esnasında komşu OG ve miyelin kılıftan salınan yeterli miktarda miyelin bulunduğu zaman oтореaktif T hücreleri lokal olarak bulunan ASH'lerce reaktive olabilirler. Reaktive olan T hücrelerden salınan proinflamatuvar sitokinlerle diğer lokal hücreler, MHC Sınıf-II ve kostimülatör molekülleri üretebilecek bir farklılaşmaya girerler ve hiyerarşik bir düzenle SSS de ASH fonksiyon gösterimi tetiklenmiş olur (11).

MS'deki bu immün mekanizmaların analizi ve immünolojik tedavi yöntemlerinin tasarlanması için deney hayvanlarında 2 major hayvan modeli geliştirilmiştir. (23). Bunlar, Theiler'in Murin Ensefalomyelitisi (TME) ve Dengesiz Otoimmün Ensefalomyelitir (DOE).

**TME:** Serebral hemisferdeki nöron ve glia hücrelerini enfekte eden Theiler Murin Ensefalomyelitisi Virüsü (TMEV) enjeksiyonu ile oluşturulur. Bazı deney hayvanlarında ölüm ve ensefalit görülürken, bazılarında demiyelinizasyon görülür. TME, T hücre aracılı bir has-

talık olmasına rağmen immünolojik mekanizmalar demiyelinizasyonu göstermede net değildir. Hasarın epitop yayılımı ile olabileceği düşünülmektedir (24).

**DOE:** Bu hastalık MBP, MOG(Myelin Oligodendrosit Glikoprotein), PLP(Proteo Lipit Protein) gibi otoantijen özelliği gösteren maddelerin saflaştırılmış preparatlarının veya sağlam beyin homojenlerinin primatlara subkutan olarak enjeksiyonu ile oluşturulur. DOE, T hücre aracılı otoimmün bir hastalıktır. İmmünizasyon protokolünün ve hayvan cinsinin değişmesi ile hastalığın RR veya kronik form oluşturması MS'de inflamatuvar mekanizmayı anlamada yardımcı olmuştur. DOE ile aynı antijene farklı kişilerde farklı yanıtın olması, farklı dönemlerde farklı otoantijenlerin devreye girdiği sonucuna götürmüştür. Bu da MS'nin heterojenitesini açıklayabilir.

DOE'de MBP, MOG, PLP, S100 gibi proteinler otoantijenik özellik göstermiştir (25). MBP ve PLP kompakt miyelinde bulunduğu için özellikle kalın miyelin kılıflı alanlardaki lezyonlarda yoğundur. Oysa MOG ince miyelin kılıflı alanlarda bile yoğundur. MOG-spesifik T hücre transferi ile periventriküler ve serebellar beyaz cevherde, S100-spesifik T hücre transferi ile beyaz maddeye ek olarak serebral korteks, retina ve uveada yoğun inflamasyon görülür. DOE'de inflamatuvar hücre komponentleri değişebilir. MBP ile tetiklenen DOE'de makrofaj, S100 ile tetiklenen de T hücre hakimiyeti vardır.

DOE'de hastalığın farklı dönemlerinde farklı otoantijenlerin rol oynadığının gösterilmesi hastalık gelişiminde çeşitli mekanizmaların olabileceğini düşündürmüştür. Bunlardan biri epitop yayılımıdır. Tuohy ve arkadaşları (24) epitop yayılımını, hastalığın başlangıç döneminde immün yanıtın otoantijenin sadece baskın epitopuna sınırlıyken, ilerleyen dönemlerde intramoleküler yayılımla ilave determinantların olaya karışabileceği şeklinde tanımlamışlardır. Yani; immün yanıt bir SSS antijeninden diğerine yayılma eğilimindedir. Örneğin, PLP ile oluşan kronik relapsing DOE'de immün yanıt önce PLP'nin diğer determinant-

larına, sonra diğer otoantijenlere yayılır. Hastalık dönemine göre farklı antijenlerin ön plana çıkmasıyla ilgili diğer izahlar, inflamatuvar yanıtın erken döneminde oluşan doku zedelenmesinin farklı determinantlarına karşı ikincil T hücre uyarımına yol açabileceği veya başlangıçta aktif olan T hücrelerinin apoptozla klonal yok oluşu şeklindedir. DOE'de stafilokokal enteretoksin A ile oluşturulan başlangıç semptomları MBP 100-120 bölgelerine karşı T hücre yanıtıyla gelişir. Zamanla MBP 81- 100 ve 120- 140 bölgelerine karşı intramoleküler epitop yayılımı ile reaksiyon gelişir (26).

**DEMİYELİNİZASYON:** Miyelin kılıfına ait hasarın antikör, makrofaj, mikroglia, TNF Alfa, sitotoksik T hücre aracılı ve direkt OG zedelenmesi sonucu oluştuğu bilinir.

**Antikör aracılı demiyelinizasyon:** Bu mekanizma için az ama güçlü kanıtlar vardır. Miyelin yüzeyine bağlanan antikörler komplemanı aktive eder, makrofaj ve mikrogliaları ortama çekerler. Makrofajlar fiziksel olarak miyelini harap eder ve ürettikleri reaktif O<sub>2</sub> radikalleri, TNF Alfa gibi inflamatuvar medyatörler ve komplemanı uyararak demiyelinizasyona neden olurlar. İnflamatuvar sitokinlerle üretimi tetiklenen Nitrik Oksit (NO) de bu patogeneizde rol alır. MOG ile oluşturulan MS hayvan modelleri, antikör aracılı demiyelinizasyonda önemli bir yere sahiptir. Bu otoantijen hem T hücre, hem de demiyelinizan antikör yanıtının tek örneğidir (27).

**Makrofaj, mikroglia aracılı demiyelinizasyon:** Makrofaj, mikroglia aracılı demiyelinizasyon miyelin spesifik antikör ve T hücreleri yokluğunda bile olur. Makrofajlar ürettikleri proteolitik enzimler, sitokinler, kemokinler, aktif O<sub>2</sub> molekülleri, serbest radikaller, çok sayıda sitotoksik, proinflamatuvar maddelerle ve kompleman komponentlerini de uyararak demiyelinizasyon patogenezinde rol alırlar. Ayrıca aktive makrofajlar KBB'yi bozarak ve ürettikleri sitokinler ile inflamatuvar hücreleri artırarak inflamasyon aracılı demiyelinizasyonun daha da ağırlaşmasını sağlarlar (28).

**TNF Alfa aracılı demiyelinizasyon:** Akut ve kro-

nik MS'de TNF Alfa ve onun mRNA'sının yoğun olarak üretilmesi demiyelinizasyonu artırır (29). TNF Alfanın OG apoptozunu indükleyerek (30) ve aktive ettiği makrofaj ve mikroglial hücreler aracılığıyla demiyelinizasyon yaptığı düşünülmektedir. Kirk RRMS, 20 primer progressif (PP)MS, 20 sekonder progressif (SP)MS ve 20 sağlıklı kontrol grubunda periferik kanda monositlerde TNF Alfa dönüştürücü enzim(TACE) üretimiminin ölçüldüğü bir çalışmada PPMS grubunda sağlıklı kontroller ve klinik olarak remisyonadaki RRMS, SPMS hastalarına göre bu değer düşük bulunmuştur. RRMS hastalarında ise remisyonla kıyaslandığında relapslarda serum TNF Alfa düzeyi yüksek bulunmuştur (31).

**Sitotoksik T hücre aracılı demiyelinizasyon:** Glial hücreler özellikle de OG'ler demiyelinizan plakta farklı heat shock proteinleri üretirler. Bu proteinler akut dönemde OG için protektif olsa da kronik dönemde sitotoksik T hücrelerince tanınan otoantijenik özellik kazanır ve OG'nin progresif destruksiyonuyla demiyelinizasyona neden olur (32).

**Direkt OG zedelenmesi sonucu demiyelinizasyon:** Bazı MS lezyonlarında latent virüs enfeksiyonunun inflamatuvar demiyelinizasyona ve OG destruksiyonuna yol açabileceği düşünülmüştür. Bazı MS paternlerinde ve özellikle PPMS gibi bazı MS formlarında OG zedelenmesi birincil olarak görülür ve buna ikincil demiyelinizasyon gelişir. Bu da direkt OG aracılı demiyelinizasyonun olabileceğini akla getirir (29).

**OLİGODENDROSİT KAYBI:** MS'de OG kaybı apoptotik bir süreçte veya direkt immün aracılı olarak gelişebilir. Apoptotik OG'lerin T hücre, nöron ve miyelinin normal görüldüğü alanlarda lezyon oluşumundan çok önce ve kronik MS'li hastalarda lezyonun bulunmadığı alanlarda gösterilmesi apoptozun bağımsız gelişim mekanizmasını desteklemektedir (4).

**REMİYELİNİZASYON:** Yaygın olan düşünce MS'de remiyelinizasyonun inhibisyonu yönündedir. Fakat zamanla demiyelinize plak alanlarında remiyelinizasyon görülebilir. Remiyelini-

zasyon OG hasarlanmasının sınırlandırılması gibi endojen bir mekanizmayla ya da eksojen olarak Schwann hücresi, OG öncü hücresi, olfaktör hücre, nöronal kök hücre gibi miyelin oluşturan hücrelerin transportuyla gerçekleşebilir (4).

**AKSON KAYBI:** Son dönemlerde yapılan çalışmalar, birincil inflamatuvar demiyelinizasyon ile beraber SSS mikroçevresindeki değişiklikler, immün moleküller ve inflamatuvar medyatörlerin akson zedelenmesine ve onun klinik yansımaları olan sakatlığa neden olduğunu ortaya koymuştur (5, 6, 33)

**İnflamasyona bağlı aksonal kayıp:** Akson spesifik antikor, kompleman, miyelin spesifik antikor, miyelin spesifik T hücresi, makrofaj ve mikroglial hücreler, CD8 T hücresi, NO, calpain, MMPs, glutamat aracılığıyla oluşan kompleks bir inflamatuvar süreç neticesinde akson kaybı gelişebilir. İnflamasyonun alevlenmesi sırasında aktif makrofajlar, proinflamatuvar sitokinler, serbest radikaller, glutamat, metaloproteinazlar gibi medyatörler üreterek akson hasarına neden olabilirler.

**Demiyelinizasyona ardıl akson hasarı:** Miyelinize akson bütünlüğü için PLP ve DM20 gibi önemli miyelin proteinlerini üreten glial hücrelerin akson ile etkileşimindeki bozulmalar, OG'lerin aksone trofik destekleyici etkisinin kaybolması demiyelinizasyon sonrasında aksonda direkt veya indirekt hasar oluşturabilir (34).

**Wallerian Dejenerasyon:** Akson transekte ve distal kısmı dejenere olduğu zaman Wallerian dejenerasyon (WD) gelişir. Bjartmar ve arkadaşları (35) hastalarında normal miyelinize ventral spinal kordda akson kaybının olduğunu göstermişlerdir. Bu sonuçlar, MS'de normal görünen beyaz madde alanlarında WD olabileceğini doğrulamış ve miyelin kaybı olmadığında bile akson hasarı olabileceğini kanıtlamıştır.

**Akson kaybında ortak son yol modeli:** Ca<sup>2+</sup> iyonunun akümüasyonu ve enerji yetersizliği bu mekanizmada rol oynar. Mitokondrial dis-

fonksiyon ya da iskemik bir nedenle ortaya çıkan enerji yetersizliği ve demiyelinize akson boyunca iyon gradientinin yıkılmasıyla çok miktarda Ca<sup>2+</sup> açığa çıkar. Enerji yetersizliği nedeniyle Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> ATP'az pompasında oluşan disfonksiyon sonucunda Na<sup>+</sup> aksone girer, inaktive olmayan Na<sup>+</sup> kanallarından K<sup>+</sup> çıkışıyla çok miktarda Na<sup>+</sup> aksone toplanır. Aksolemmal voltaj duyarlı Ca<sup>2+</sup> kanalları ve Na<sup>+</sup>-Ca<sup>2+</sup> değişiminin tersine stimüle olmasıyla aksone Ca<sup>2+</sup> girişi olur. Na<sup>+</sup> bağımlı transportun ters yönde çalışmasıyla serbestlenen glutamat gibi nörotransmitterler selüler Ca<sup>2+</sup>'nin aşırı artışı ile metabotropik ve iyonotropik reseptörlerini aktive eder. Böylece akson ve OG'lerde nekrotik hasar görülür. Aşırı miktardaki Ca<sup>2+</sup>, kalpain, fosfolipaz gibi enzim sistemlerini uyarak yapısal ve fonksiyonel akson hasarına yol açabilir (4, 36) Kalsiyumla indüklenen nötral proteinaz olan calpain, WD sırasında intraselüler Ca artışı ile aktive olarak akson ve miyelin proteinlerinde destrüksiyona neden olur (37).

Akson hasarı ve transeksiyonu akut ve kronik hastalıklarda görülür. MS hastalarında yapılan bir çalışmada aktif ve kronik/ aktif lezyonlarda akson kaybı gözlemlenmiştir (35). MS hastalarındaki ilk postmortem çalışmada progresif MS'de akson kaybının olabileceği görülmüştür (38). Başka bir çalışmada (39), MS'li hastaların lezyonlarında ateşin akut olarak akson hasarı yapabileceği, MS başlangıcından itibaren ilk yıllarda bile çok geniş akson hasarı olabileceği rapor edilmiştir. MS'de aktif demiyelinizan plaklarda yüksek oranda aksonal transeksiyon varken, inaktif plaklarda, diffüz aksonal ve nöronal kayıp gözlenmiştir. Gri ve beyaz cevherdeki aksonal ve nöronal kayba bağlı kümülatif doku kaybı geri dönüşsüz nörolojik sakatlık gelişimine ve progresif tip hastalığa dönüşüme neden olur (31, 40)

## BEYİN VE SPİNAL KORD ATROFİSİ

Atrofi progresif formda aşıkardır ve SPMS'ye dönen kişilerde yaygındır. MS hastaları sekonder progresif evreye girerse akson transeksiyon eşiği geçilir ve inflamatuvar veya demiyelinizan lezyonları, progresif atrofi izler.

**Tablo 1:** MS'de hastalık paternleri

	Patern I	Patern II	Patern III	Patern IV
Lezyonların karakteristiği	Ven veya venül çevresinde keskin sınırlı	Ven veya venül çevresinde keskin sınırlı	Lezyon merkezinde damar yok, periplak ayrımı net değil	Perivenöz dağılımlı lezyonlar
T hücre ve makrofaj aktivasyonu	Var	Var	Çok az T hücre ve mikroglial aktivasyon var	Var
OG yapısı	Canlı	Muhtemel lizis ile OG kaybı	Apopitotik olarak OG ölümü, birincil hedef OG	Periplak beyaz cevherde primer OG dejenerasyonu, lezyonda OG total kaybı
Miyelin kılıf	Harabiyeti var	Harabiyeti var	Miyelin kılıf ve OG distrofi belirtileri mevcut	
Ig/ kompleman depolanması	Yok	Var	Var	
Diğer hücre, protein yapısındaki anormallikler	Yok	Lezyonda plazma hücreleri bulunur. PLP mRNA üreten progenitör hücrelerde hızla toplanma	MAG ve siklik nükleotid fosfodiesterazın hızla kaybı, MBP, PLP normal	
Remiyelinizasyon	Hızlı ve hemen hemen tam remiyelinizasyon (shadow plak)	Shadow plak var		Shadow plak yok veya nadir
Akson kaybı			Var	

MS hastalarındaki MRI çalışmalarında klinik hastalık formuna göre beyin atrofisinin farklı lokalizasyonlarda olduğu görülmüştür (41). RRMS hastalarında ventriküler genişleme, progresif formda ise yaygın kortikal atrofi belirgindir (4). MS hastalarında atrofisinin altında demiyelinizasyon, aksonal kayıp, nöronal kayıp, WD, demir depolanmasını içeren dinamik bir süreç vardır (42).

### APOPİTOZ

MS'de apopitoz nöronlarda, oligodendrositlerde ve lökositlerde görülür. Hastalık progresyonunda apopitozun kesin rolü bilinmemekle birlikte bir çalışmada (43), bazı MS hastalarının yeni lezyonlarında geniş apopitotik OG alanları gözlenmiştir. Başka bir çalışmada (44) RRMS'li 12 hastanın immün etkilenimli dokuları incelenmiş ve daha önce tanımlanan

inflamasyon yerine selüler immünite cevabında yetersizlik, OG'lerde yaygın apopitoz ve nekrotik değişiklikler görülmüştür.

### MS'DE HASTALIK PATERNLERİ:

İmmünopatolojik incelemeler aktif MS lezyonlarında 4 patolojik patern (Tablo 1) varlığını göstermiştir (5- 7).

Patern I (Makrofaj aracılı): Burada T hücre aracılı inflamasyon, makrofaj, mikroglia aktivasyonu, makrofaj toksinlerine bağlı demiyelinizasyon görülür. Lezyonlar, merkezinde küçük ven veya venülün bulunduğu perivenöz dağılımlı, IgG, kompleman depolanmasının olmadığı, OG'lerin canlı, T hücre ve makrofajların hakim olduğu iltihabi infiltrasyona sahiptir. Keskin sınırlara sahip olan bu lezyonlarda hızlı ve hemen hemen tam remiyelinizasyon gö-

rülür. Bu patern akut, erken dönem MS ve MS şüphesi olanların bir kısmında görülür.

**Patern II ( Antikor aracılı):** Miyeline karşı toksik etkiler ve kompleman aracılı lizis ile demiyelinizasyon meydana gelir. Patern I'e benzer, ilave olarak miyelin yıkım alanlarında Ig ve kompleman birikiminin olduğu lezyonlar görülür.

**Patern III (Distal oligodendropati):** T hücre aracılı küçük damar vaskülit ve buna ikincil gelişen iskemik beyaz cevher hasarı sonucunda oluşur. Lezyon patolojisinde IgG ve kompleman birikimi yokken, T hücre, makrofaj aracılı inflamasyon, küçük damar vaskülitini dü-

şündüren tromboze damarlar, distal OG uzantılarının dejenerasyonu, akson zedelenmesi, OG apoptozu ve demiyelinizasyon bulunur. ADEM, Balo'nun konsantrik sklerozu, viral nedenli beyaz cevher hastalıklarında bu paternde lezyonlar görülebilir.

**Patern IV (Primer OG yıkımı ve ikincil demiyelinizasyon):**T hücre aracılı iltihap, metabolik olarak hasarlı OG'lerde makrofajların etkisiyle oluşan lezyonlarda; apoptotik hücre ölümü, makrofaj ve T hücre infiltrasyonu, OG'lerin total kaybı ve plak çevresinde primer OG dejenerasyonu görülür. PPMS' de bu tip patern görülür.

#### KAYNAKLAR:

1. Ge Y, Grossman RI, Udupa JK. Magnetization transfer ratio histogram analysis of normal appearing gray matter and normal appearing white matter in multiple sclerosis. *J Comput Asist Tomogr* 2002; 26(1): 62-8
2. Sospedra M, Martin R. Immunology of multiple sclerosis. *Annu Rev Immunol* 2005; 23: 683- 747
3. Alexandre P, Jack A. Pathogenesis of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 2005; 18: 225- 30
4. Edward J.Fox. Immunopathology of multiple sclerosis. *Neurology* 2004; 63(6): 3-7
5. Lassmann H, Bruck W, Lucchinetti C. Heterogeneity of multiple sclerosis pathogenesis implications for diagnosis and therapy. *Trends Mol Med* 2001; 7: 115- 21
6. Lassmann H. Mechanisms of demyelination and tissue destruction in multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2002; 104: 168- 71
7. Lucchinetti C, Bruck W, Parisi J. Implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol* 2000; 47: 707- 17
8. Zhou D, Hemmer B. Specificity and degeneracy: T cell recognition in CNS autoimmunity. *Mol Immunol* 2004; 40: 2428- 33
9. Hemmer B, Vergelli M, Tranquill L, Conlon P, Ling N, McFarland HF, Martin R. Human T-cell response to myelin basic protein peptide (83-99): extensive heterogeneity in antigen recognition, function, and phenotype. *Neurology* 1997; 49(4): 1116- 26
10. Kim HJ, Antel JP, Duquette P. Persistence of immune responses to altered and native myelin antigens in patients with multiple sclerosis treated with altered peptide ligand. *Clin Immunol* 2002; 104: 105- 14
11. İdiman E. Santral sinir sisteminin miyelin hastalıkları: Oğul E; ed. Klinik Nöroloji. Birinci baskı. İstanbul: Nobel & Güneş Tıp Kitabevi; 2002: 159- 70
12. Comabella M, Balashov K, Issazadeh S, Smith D, Weiner HL, Khoury SJ. Elevated interleukin-12 in progressive multiple sclerosis correlates with disease activity and is normalized by pulse cyclophosphamide therapy. *J Clin Invest* 1998; 102(4): 671- 8
13. Chitnis T, Khoury SJ. Neuroimmunology. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J; eds. *Neurology in clinical practice*. 4nd ed. Philadelphia: Butterworth Heinemann; 2004: 823- 5
14. Nakajima H, Fukuda K, Doi Y, Sugino M, Kimura F, Hanafusa T, Ikemoto T, Shimizu A. Expression of TH1/TH2-related chemokine receptors on peripheral T cells and correlation with clinical disease activity in patients with multiple sclerosis. *Eur Neurol* 2004; 52(3): 162-8
15. Torres BA, Kominsky S, Perrin GO, Hobeika AC, Johnson HM. Superantigens: the good, the bad, and the ugly. *Exp Biol Med (Maywood)* 2001; 226(3): 164- 76
16. Minagar A, Alexander JS. Blood-brain barrier disruption in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2003; 9(6): 540- 9
17. Cannella B, Raine CS. The adhesion molecule and cytokine profile of multiple sclerosis lesions. *Ann Neurol* 1995; 37(4): 424- 35
18. Gimenez MA, Sim JE, Russell JH. TNFR1-dependent VCAM-1 expression by astrocytes exposes the CNS to destructive inflammation. *J Neuroimmunol* 2004; 151(1-2): 116- 25



19. Sellebjerg F, Sorensen TL. Chemokines and matrix metalloproteinase-9 in leukocyte recruitment to the central nervous system. *Brain Res Bull* 2003; 61(3): 347- 55
20. Abraham M, Shapiro S, Karni A, Weiner HL, Miller A. Gelatinases (MMP-2 and MMP-9) are preferentially expressed by Th1 vs. Th2 cells. *J Neuroimmunol* 2005; 163(1-2): 157-64
21. Avolio C, Filippi M, Tortorella C, Rocca MA, Ruggieri M, Agosta F, Tomassini V, Pozzilli C, Stecchi S, Giquinto P, Livrea P, Trojano M. Serum MMP-9/TIMP-1 and MMP-2/TIMP-2 ratios in multiple sclerosis: relationships with different magnetic resonance imaging measures of disease activity during IFN-beta-1a treatment. *Mult Scler* 2005; 11(4): 441- 6
22. Kanesaka T, Mori M, Hattori T, Oki T, Kuwabara S. Serum matrix metalloproteinase-3 levels correlate with disease activity in relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77(2): 185- 8
23. Dal Canto MC, Melvold RW, Kim BS, Miller SD. Two models of multiple sclerosis: experimental allergic encephalomyelitis (EAE) and Theiler's murine encephalomyelitis virus (TMEV) infection. A pathological and immunological comparison. *Microsc Res Tech* 1995; 32(3): 215- 29
24. Tuohy VK, Kinkel RP. Epitope spreading: a mechanism for progression of autoimmune disease. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2000;48(5):347- 51
25. Wekerle H, Kojima K, Lannes-Vieira J, Lassmann H, Lington C. Animal models. *Ann Neurol* 1994; 36 Suppl: S47- 53
26. Soos JM, Mujtaba MG, Schiffenbauer J, Torres BA, Johnson HM. Intramolecular epitope spreading induced by staphylococcal enterotoxin superantigen reactivation of experimental allergic encephalomyelitis. *J Neuroimmunol* 2002; 123(1- 2): 30- 4
27. Von Budingen HC, Tanuma N, Villoslada P, Oulet JC, Hauser SL, Genain CP. Immune responses against the myelin/oligodendrocyte glycoprotein in experimental autoimmune demyelination. *J Clin Immunol* 2001; 21(3): 155- 70
28. Hendriks JJ, Teunissen CE, de Vries HE, Dijkstra CD. Macrophages and neurodegeneration. *Brain Res Rev* 2005; 48(2): 185- 95
29. Furlan R, Rovaris M, Martinelli Boneschi F, Khademi M, Bergami A, Gironi M, Deleidi M, Agosta F, Franciotta D, Scarpini E, Uccelli A, Zaffaroni M, Kurne A, Comi G, Olsson T, Filippi M, Martino G. Immunological patterns identifying disease course and evolution in multiple sclerosis patients. *J Neuroimmunol* 2005; 165(1-2): 192- 200
30. Jurewicz A, Matysiak M, Tybor K, Kilianek L, Raine CS, Selmaj K. Tumour necrosis factor-induced death of adult human oligodendrocytes is mediated by apoptosis inducing factor. *Brain* 2005; 128(Pt 11): 2675- 88
31. Rieckmann P. Neurodegeneration and clinical relevance for early treatment in multiple sclerosis. *Int MS J* 2005; 12(2): 42- 51
32. Gao YL, Brosnan CF, Raine CS. Experimental autoimmune encephalomyelitis. Qualitative and semiquantitative differences in heat shock protein 60 expression in the central nervous system. *J Immunol* 1995 Apr 1;154(7):3548- 56
33. Trapp BD, Peterson J, Ransohoff R. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *New Eng J Med* 1998; 338: 278- 85
34. Como L. Neuroprotection in multiple sclerosis. MS forum Mach 2004 Workshop
35. Bjartmar C, Kinkel RP, Kidd G. Axonal loss in normal-appearing white matter in a patient with acute MS. *Neurol* 2001; 57: 1248- 52
36. Stys PK. General mechanisms of axonal damage and its prevention. *J Neurol Sci* 2005; 233(1-2): 3- 13
37. Nakanishi H. Microglial functions and proteases. *Mol Neurobiol* 2003; 27(2): 163- 76
38. Miller DH, Barkhof F, Frank JA, Parker GJ, Thompson AJ. Measurement of atrophy in multiple sclerosis: pathological basis, methodological aspects and clinical relevance. *Brain* 2002; 125: 1676- 95
39. Kuhlmann T, Lingfeld G, Bitsch A, Schuchardt J, Bruck W. Acute axonal damage in multiple sclerosis is most extensive in early disease stages and decreases over time. *Brain* 2002; 125: 2202- 12
40. Bruck W. Inflammatory demyelination is not central to the pathogenesis of multiple sclerosis. *J Neurol* 2005; 252 Suppl 5:v10-5
41. Pagani E, Rocca MA, Gallo A. Regional brain atrophy evolves differently in MS patients according to their clinical phenotypes. *Neurology* 2004; 62(suppl 5): A287- 8
42. Minagar A, Toledo EG, Alexander JS, Kelley RE. Pathogenesis of brain and spinal cord atrophy in multiple sclerosis. *J Neuroimaging* 2004; 14(3 Suppl): 5-10
43. Lucchinetti C, Bruck W, Parisi J. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol* 2000; 47: 707- 17
44. Barnett MH, Prineas JW. Relapsing and remitting multiple sclerosis: pathology of the newly forming lesion. *Ann Neurol* 2004; 55: 458- 68