

## Multipl Sklerozda İmmunolojik ve Nöropatolojik Gelişmeler Işığında Geleceğe Yönelik Yaklaşımlar

### Future Approaches on Multiple Sclerosis Towards the Immunological and Neuropathological Advances

Dr. Bilge KOÇER,<sup>a</sup>  
Dr. Selçuk ÇOMOĞLU<sup>a</sup>

<sup>a</sup>2. Nöroloji Kliniği,  
Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim  
ve Araştırma Hastanesi, ANKARA

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Dr. Bilge KOÇER  
Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim  
ve Araştırma Hastanesi,  
2. Nöroloji Kliniği, ANKARA  
bilge.gonenli@gmail.com

**ÖZET** Multipl Skleroz, santral sinir sistemi beyaz cevherinin inflamatuvar hastalığıdır. Multipl Sklerozun etiyojisinin halen tam olarak bilinmemesine karşılık bazı bulgular hastalığın patogenezinde immün sistemin ana rolüne işaret eder. Bu düşünce immunomodulator ve immunosupresor tedavilerin hastalık aktivitesi üzerindeki faydalı etkileri ile desteklenir. Aktive myelin reaktif T hücreleri hastalıkta majör araçlardır. Ek olarak Multipl Skleroz immunopatolojisinde B hücrelerin muhtemel katkısının altı çizilmektedir. Multipl Skleroz plaklarında farklı patolojik paternlerin gösterilmesi, çeşitli mekanizmaların doku hasarına katkıda bulunabileceğine ve önde giden mekanizmanın hastalarda aynı olmayabileceğine işaret eder. Multipl Sklerozda mevcut olan hastalık modifiye edici tedavilerin açıkça faydalı etkileri vardır. Bununla beraber bu tedavilerden bazı hastalar diğerlerinden daha fazla fayda görmektedir. Multipl Skleroz patolojisi üzerine yapılan çalışmalarda farklı hastalarda heterojenite olduğu gösterildi. Plak patolojisindeki farklılıklar, gözlenen klinik hastalık gidişi ve ciddiyetindeki heterojeniteyi ve hastalarda tedaviye farklı yanıt alınmasını açıklayabilir. Multipl Sklerozlu hastalarda patolojiye özgü tedavi seçenekleri daha faydalı olabilir ancak yaşayan hastalarda plak alt grubunu belirlemek halen çok zor olmaktadır. Gelecekte, hastalarda patolojik alt tiplerin belirlenmesi ile spesifik patolojik özelliği olan hastalara spesifik tedaviler uygulanabilecektir.

**Anahtar Kelimeler:** Multipl skleroz; immünoloji; patoloji

**ABSTRACT** Multiple Sclerosis is an inflammatory disease of central nervous system white matter. Although the etiology of multiple sclerosis is still unknown, many findings point a central role for the immune system in the pathogenesis of disease. This is supported by the beneficial effect of immunomodulatory and immunosuppressive therapy on disease activity. Activated myelin reactive T cells as major mediators of the disease. In addition possible contribution of B cells to multiple sclerosis immunopathology has been outlined. The demonstration of distinct pathologic patterns in multiple sclerosis plaques suggests that several mechanisms may contribute to tissue injury and that the prevailing mechanism may not be the same across patients. Existing disease modifying treatments for multiple sclerosis clearly have beneficial effects. However some patients benefiting more than others. Studies on the pathology of multiple sclerosis have demonstrated that there is heterogeneity between different multiple sclerosis patients. Differences in plaque's pathology may explain the observed heterogeneity of clinical disease course and severity and the different response to therapy. Pathology specific treatment options in multiple sclerosis patients may be more beneficial, but identification of plaques subtype in living patients is still difficult. In the future with identification of specific pathological subtypes in living patients which will require the identification of specific markers, subsequent specific therapies would be applicable in the patients with the specific pathological characteristics.

**Key Words:** Multiple sclerosis; immunology; pathology

**M**ultipl skleroz (MS), santral sinir sistemi (SSS) beyaz cevherini etkileyen inflamatuvar tipte demyelinizan bir hastalıktır.<sup>1</sup> Etiyolojisi tam bilinmemekle birlikte, genetik ve çevresel faktörler, viral enfeksiyonlar ile son yıllarda giderek artan oranlarda, immün sistem anormallikleri üzerinde durulmaktadır.<sup>1-3</sup>

MS, atak ve remisyonlarla seyrederek genç erişkinlerde maluliyetin önemli sebeplerindedir. Klinik prezentasyon ve hastalık gidişi açısından çok değişkenlik gösteren bir hastalıktır. İnflamatuvar lezyonlar myelinize SSS beyaz cevherinde her yerde ortaya çıkabilir ve semptomlar etkilenen bölgenin işlevine bağlıdır. En sık semptom ve bulgular spinotalamik veya arka kordon liflerinin etkilenmesine bağlı duyu bozukluğu, optik nörite bağlı görme kaybı, kortikospinal liflerin tutulumuna bağlı ekstremitelerde güçsüzlüğü ve spastisite, serebellar veya spinoserebellar lif tutulumuna bağlı tremor, ekstremitelerde veya yürüyüş inkoordinasyonu ve beyin sapı lezyonlarında kranial sinir fonksiyon bozukluklarına bağlı olarak çift görme, konjuge göz hareket bozukluğudur.<sup>1</sup>

MS ataklarını remisyonlarla takip eder. Bu şekilde seyir gösteren MS formuna relapsing-remitting MS (RRMS) adı verilir. Atakların bazıları tam düzelirken bazılarında tam düzelmeye görülmez. Atakların birbirini takip etmesi ile kalıcı rezidüel hasar artar. Bu durumdaki MS formuna sekonder progresif MS (SPMS) denir. Relaps ve remisyonlu durumdan sekonder progresif MS'e geçiş mümkündür. MS hastalarının bir kısmında ise başlangıçtan itibaren sürekli bir progresyon olur. Bu duruma primer progresif MS (PPMS) denir. Az sayıda hastada ise sürekli progresif hastalık zemininde ataklar görülür, üst üste eklenen bu durum ise progresif relapslarla giden MS formudur ve progresif relapsing-remitting MS (PRMS) olarak isimlendirilir.

MS'de radyolojik değerlendirmeler, beyin omurilik sıvısı (BOS) analizi ve vizüel uyarılmış potansiyel (VEP) çalışmaları, klinik tablo ile birlikte değerlendirildiğinde tanıya yardımcıdır. Manyetik rezonans görüntüleme MS'deki patolojik değişikliklere duyarlıdır ve MS plaklarını gösterebilir. BOS'da lokal antikor üretimine ait bulgular elde

edilebilir ve VEP analizi ile optik yollardaki patoloji gösterilebilir.

MS tedavisinde akut atak sırasında glukokortikoidler halen yaygın olarak kullanılmaktadır. Bununla beraber hastalığın doğasını değiştirmeye yönelik olarak beta interferonlar, glatiramer asetat, nötralizan antikorlar ve bazı immunsüpresör ajanlar uzun dönem tedavide kullanılmaktadır.

Nöropatolojik incelemelerde SSS beyaz cevherinde inflamatuvar infiltratların varlığı, hem akut hem de kronik dönem plak yapısının histopatolojik özellikleri, immünmodulatuvar, immünsüpresör tedavilerle elde edilen sonuçlar, hastalık patogenezinde immün mekanizmalara olan ilgiyi arttırmıştır.<sup>1</sup>

Bu makalede MS etiyopatogenezinde immün sistemin yeri ve son patolojik gelişmelerden elde edilen bulgular varlığında gelecekte tedaviye ışık tutabilecek yaklaşımlar ele alındı.

## MULTİPL SKLEROZUN İMMÜNOPATOLOJİSİ

İmmün sistemi genetik olarak duyarlı olan kişilerde, enfeksiyöz ajanlar gibi çeşitli antijenler myeline reaktif T hücreleri aktive ederek, myelin epitopları ile ilişkili proinflamatuvar cevabı başlatırlar.<sup>4</sup> SSS'nde perivasküler inflamatuvar hücre infiltrasyonu, MS lezyonlarının önemli patolojik özelliklerinden bir tanesidir ve hücrelerin kan beyin bariyerinden adezyonu ve transmigrasyonu neticesinde gerçekleşir.<sup>5,6</sup> Hücrelerin ekstrasvazasyonu çok aşamalı bir süreç olup,<sup>7</sup> göç eden hücre ve endotel bariyerinin yüzeyinde ligand-reseptör çiftleri arasında moleküller etkileşimleri olur.<sup>5,8</sup> Adezyon molekülleri, kemokinler, kemokin reseptörleri ve matriks metalloproteinazlar (MMP) bu transmigrasyonda önemlidir. Adezyon molekülleri, endotel-lökosit etkileşimleri ve lökosit ekstrasvazasyonunda önemli rol oynar.<sup>8-10</sup> MS lezyonlarındaki endotelial hücrelerde adezyon moleküllerinden intersellüler adezyon molekülü 1 (ICAM-1) ve vasküler adezyon molekülü 1 (VCAM-1) seviyelerinin azaldığı gösterilmiştir.<sup>8-10</sup> Benzer şekilde MS lezyonlarının perivasküler inflamatuvar hücrelerinde ICAM-1 ve VCAM-1 için ligandlar gösterilmiştir.<sup>11</sup> Kemokinler, immün hücre göçünü direkt kemoatraksiyon

ve lökosit integrinlerinin aktivasyonu ile artırır. Bu integrinler endotelial hücrelerdeki reseptör adezyon moleküllerine bağlanır. Proinflamatuvar sitokin artışı MS'deki demyelinizasyon ile ilişkilidir. Kemokin reseptörleri aynı zamanda makrofaj, mikrogliya, astrosit, nöron ve endotelial hücrelerde gösterilmiştir. Kemokin ve kemokin-reseptör etkileşimi MS'de bu hücre tiplerinde fonksiyonel cevabı başlatır.<sup>8,12</sup> MMP aktive T hücreleri, monosit, astrosit ve mikrogliyalarda ekspres edilir.<sup>13,14</sup> MMP'nin MS patofizyolojisine katkısı, kan beyin bariyerinde bazal membran bütünlüğünü bozması, inflamatuvar hücrelerin transmigrasyonunu başlatmasıdır.<sup>13,15</sup>

Çeşitli araştırmalarda dolaşımda myelin temel protein (myelin bazik protein) (MBP), myelin asosiyat glikoproteine (MAG), myelin oligodendrosit glikoproteine (MOG) reaktif T hücre toplam frekansı MS'li hastalarda, normal kontrollere göre benzer veya hafif yüksektir. Myelin reaktif T hücreleri normal kişiler ve MS'li hastaların her ikisinde de periferik kanda bulunmuştur.<sup>16</sup> Böylece otoreaktif hücrelerin periferde bulunması otoimmün hastalık gelişimini açıklamada yetersiz kalmıştır. Zhang ve ark. normal kişilerde görülmeyen, aktive T hücreleri için belirleyici IL-2 reseptörünün MS'li hastaların MBP reaktif T hücrelerinde ekspres edildiğini göstermiştir.<sup>17</sup> Böylece MS'li hastalardan elde edilen MBP reaktif T hücreleri normal bireylerden edilenlere göre daha artmış ve aktive durumdadır (Şekil 1).<sup>1</sup>

## MS GELİŞİMİNDE HUMORAL YANITLAR

Beyin omurilik sıvısında (BOS) lokal antikor üretimi, oligoklonal bant veya intratekal Ig G ölçümleri ile gösterilebilir. MS'de halen tek tanısal laboratuvar belirtecinin Ig G ölçümleri olmasına karşılık B hücreler MS'de önceki çalışmalarda ihmal edilmiştir. Son yıllarda MS patogenezinde humoral immünitinin rolüne olan ilgi de giderek artmaktadır.<sup>18,19</sup> SSS'nin antijenik yapılarına karşı oluşan immün cevap intratekal klonal B lenfosit artışına dolayısıyla IgG üretimine sebep olur.<sup>18</sup> Son zamanlarda B hücre ilişkili sitokinler örneğin; 'TNF ligand superfamily member 13B' (BAFF) MS lezyonlarında yüksek olarak ölçülmüştür.<sup>20</sup> Ek olarak

antimiyelin antikorları, MS lezyonlarında görülmüştür.<sup>21</sup> Bu bulgular humoral cevabın MS patogenezindeki rolünü desteklemektedir. MS'li hastalarda BOS'da plazmoblastlar ve plazma hücreleri gösterilmiş, bu hücreler sadece IgG sentezi ile değil, aynı zamanda SSS'nde inflamasyonun yaygınlığı ile korele bulunmuştur.<sup>22</sup>

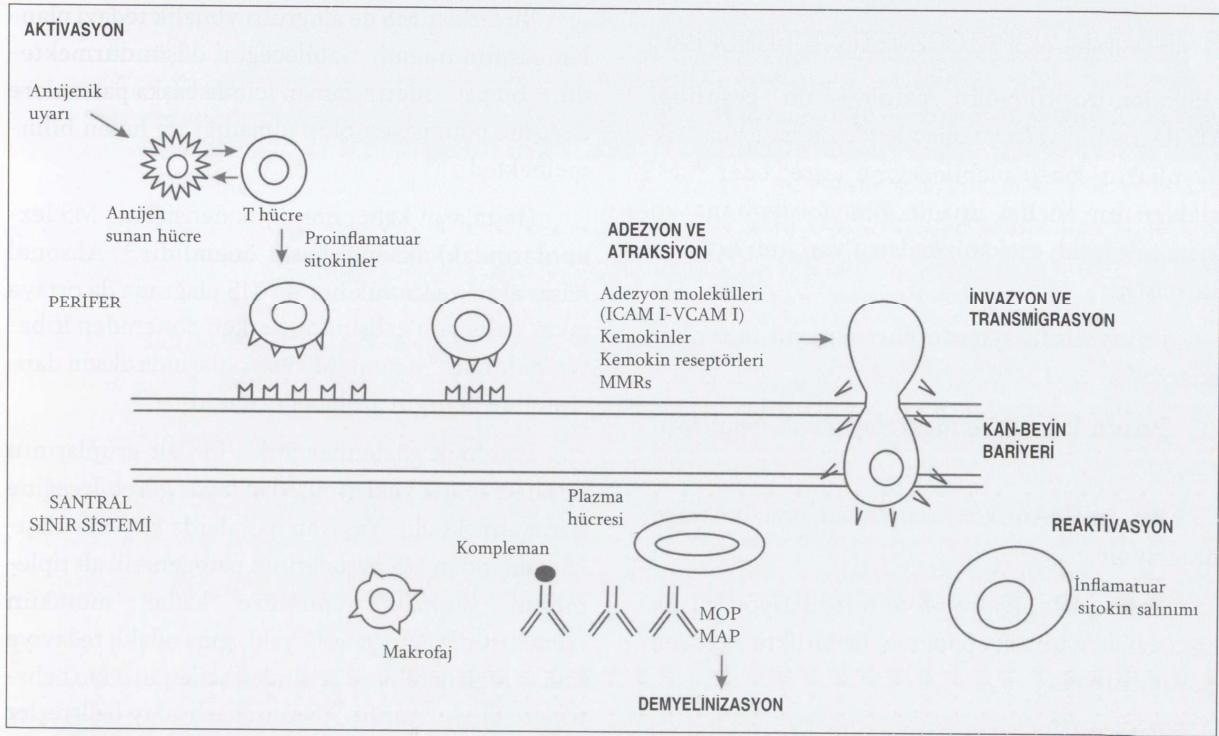
## HAYVAN MODELLERİ İLE MS HASTALIĞINDA NÖROİNFLAMATUAR VE İMMÜN YANIT

MS'li hayvan modelleri aracılığıyla hastalık oluşumunda SSS immün cevaplarının temel mekanizmaları hakkında yeni bilgiler elde edilmiştir.<sup>3</sup> En yaygın çalışılan nöroinflamatuvar hayvan modeli deneysel otoimmün ensefalomyelittir (eksperimantal autoimmün ensefalomyelit) (EAE). EAE, T hücre aracılı demyelinizasyon ve aksonal hasarın görüldüğü SSS inflamatuvar hastalığı olup, myelin antijenleri ile immünizasyon sonucunda açığa çıkarılır. CD4+ yüzey molekülü taşıyan T helper hücreleri SSS'de myelinli bölgeleri etkiler. Bu T hücreleri, monositler ve aktive mikrogliyal hücrelerle desteklenir ve inflamasyon ve demyelinizasyona aracılık eder. EAE indüksiyonunda B hücreler ve antikorlar esas değildir ancak bazı modellerde antikorlar MOG'in yapısal epitoplarına bağlanır ve demyelinizasyonu artırır.

İnsandaki MS patolojisi ve EAE hayvan modelinde yine de bazı farklılıklar vardır. İnsan orijinli MS'de CD8+ T hücreler ve B hücreler birlikte etkilenir. Bu bulgu deneysel MS'den elde edilen tedavi sonuçları ile insanlar arasındaki farklılığı açıklar.<sup>3</sup> Örneğin; TNF $\alpha$  reseptör blokajında olduğu gibi, EAE'de etkili olan bu tedavi, insanlarda MS'i alevlendirir.<sup>3</sup>

## MS LEZYONUNDA NÖROPATOLOJİK VERİLER İLE İMMÜN SİSTEM İLİŞKİSİ

Kronik inaktif MS plağı hiposelüler lezyondur, gliozis, değişen oranlarda aksonal kayıp, oligodendrosit yoğunluğunda azalma ve aktif demyelinizasyon olmaksızın değişen oranlarda daha çok perivasküler inflamasyon ve remyelinizasyon kanıtlarını içerir.<sup>23</sup> Aktif inflamatuvar demyelinizan lezyonlar, karakteristik olarak perivasküler inflamasyon oran-



ŞEKİL 1: Multipl Skleroz immunolojisi.

ları değişken makrofajlar ve reaktif astrositleri içerir.<sup>23</sup>

Aktif MS lezyonlarında biyopsi veya otopsi materyallerinde erken lezyon değerlendirmesindeki patolojik heterojenite dört farklı sınıfa ayrılmıştır.<sup>24,25</sup> Hastalığın başlangıcından itibaren 6-20 haftalarda lezyonlar hücre infiltratı içerir ve lezyon sınırında demyelinizasyon, kan beyin bariyeri geçişi ve oligodendroglial proliferasyon olur. Bu lezyonlar hastalığın en aktif evresinde görülür. 20 haftadan sonra lezyon merkezinde inflamatuvar hücre sayısı azalır, ardından lezyon sınırları küçülür.<sup>3</sup> Aksonal hasar ve demyelinizasyon hastalığın tüm fazlarında izlense de,<sup>26,27</sup> en çok hastalığın erken dönemlerinde görülür.<sup>28</sup>

Oligodendrosit proliferasyonu ve akson remyelinizasyonu bazı lezyonlarda tespit edilebilir ancak remyelinizasyon sıklıkla inkomplettir. Hastalarda inflamasyon nörodejenerasyon ve remyelinizasyon dağılımı heterojendir. Bu gözlem MS hastalarını çalışmalarda lezyon patolojisine göre alt gruplara ayırmıştır.<sup>24</sup>

Son çalışmalarda lezyon oluşumuna öncülük eden mekanizmaların heterojenitesinin açığa çıkarılmasıyla, neden bazı MS hastalarında tedavi yanıtlarının farklı olduğunun cevabı verilmektedir.<sup>28</sup> İmmünomodulator tedavinin relapsing remitting MS hastalarında etkili olduğu klinik olarak ispatlanırsa da, sekonder progresif MS hastalarındaki çalışmalar sadece interferon beta 1B'nin olumlu tedavi edici etkisini göstermiştir.<sup>28</sup> Gelecekte lezyonların patolojisi ve patogenezinin alt gruplara ayrılması, duyarlı tedavi seçeneklerinin planlanmasının önünü açacaktır.<sup>28</sup>

MS'in patolojik özelliği demyelinizan plaklar ve relatif korunmuş aksonal yapı ile glial skar formasyonu şeklindedir. Akson yıkımının atak olmasının klinik maluliyet ve hastalık progresyonunda temel sebep olduğu düşünülür.<sup>28</sup> Bununla beraber çok sayıda MS lezyonunun çalışılmış olduğu son çalışmalarda plakların yapısal özellikleri çok değişkendir ve bu da MS immünopatogenezinin başta düşünüldüğünden daha karmaşık olduğunu ortaya çıkarmıştır.<sup>24</sup>

## MS'İN İMMÜNOPATOGENETİK ALT GRUPLARI

Oligodendrosit/myelin patolojisinin çeşitliliği, MS'de myelin ve/veya oligodendrosit hasarına farklı yolların sebep olabileceğine işaret eder.<sup>28</sup> MS plaklarının analizi myelin destrüksiyonuna yol açan çok farklı mekanizmaların varlığını açığa çıkarmıştır.<sup>24</sup>

Demyelinizasyonun dört paterni tanımlanmıştır:<sup>28</sup>

**Patern I:** T hücre/makrofaj aracılı demyelinizasyon

**Patern II:** Antikor/kompleman aracılı demyelinizasyon

**Patern III:** Myelin protein regülasyon bozukluğu, oligodendrosit apoptozu ile birlikte oligodendrosit distrofisi

**Patern IV:** Otoimmünite olmaksızın viral enfeksiyon veya toksik oligodendrosit hasarına benzer özelliklerle birlikte primer oligodendrosit dejenerasyonu

Aktif MS plaklarının çoğunluğu T hücre/makrofaj aracılı myelin hasarı veya immünglobulin ve kompleman komponentlerinin patolojisi ile karakterizedir. Diğer olgularda primer oligodendrosit distrofisi, oligodendrosit apoptozu veya oligodendrosit dejenerasyonu bulguları olur. Bu gözlemler varlığında demyelinizasyonda farklı patogenetik mekanizmalar farklı MS alt gruplu hastaların oluşmasına sebep olur.

Aktif demyelinizan lezyonlarda her hastada tek bir patern gözlenmesine karşın heterojenite derecesi hastalar arasında sergilenen demyelinizasyon paternini yansıtır.<sup>29</sup> Patern I-III tüm hastalık gruplarında gözlenir. Nöromyelitis optikada antikor/kompleman aracılığı açıkça gösterilmiştir.<sup>30</sup> Patern IV, primer progresif seyirli üç vakada görülmüştür. Diğer PPMS vakaları diğer paternleri sergilemektedir.<sup>28</sup> Patern IV, sadece primer progresif MS hastalarında identifiye edilmiştir. Bu en azından hastaların her alt grubunda bir immünopatolojik mekanizmanın ağırlıklı olduğunu düşündürmektedir.<sup>31</sup>

Bu farklar MS'de alt gruba yönelik tedavi planlanmasının önemli olabileceğini düşündürmektedir.<sup>29</sup> Bu paternlerin zaman içinde başka paternlere değişme potansiyeli olup olmadığı ise halen bilinmemektedir.<sup>28</sup>

Hastaların kalıcı nörolojik defisitinde MS lezyonlarındaki aksonal hasar önemlidir.<sup>32</sup> Aksonal hasar aktif ve kronik her iki MS plağında da ortaya çıkar ve lezyon gelişiminde erken dönemden itibaren bulunur.<sup>28</sup> Kronik MS lezyonlarında akson danitesinde belirgin azalma gözlenmiştir.<sup>28</sup>

Patolojik gözlemler farklı MS alt gruplarının farklı terapötik yaklaşımlardan fayda görebileceğine işaret etmektedir. Yaşayan hastalarda lezyona ulaşamadığından MS hastalarının patogenetik alt tiplemesini yapmak günümüze kadar mümkün olmamıştır.<sup>28</sup> Patogenetik yaklaşıma odaklı tedaviye imkan sağlanabilmesi açısından acilen in-vivo belirteçlere ihtiyaç vardır.<sup>33</sup> Serum bazlı aday belirteçler proinflatuar sitokinler (T hücre/makrofaj aracılı myelin hasarını ölçmede) veya antimyelin antikorları (antikor-kompleman patogeneze işaret eder) olabilir.<sup>28</sup> Patern I ve II'de immün sistemin sitokin veya antimyelin antikorları gibi komponentlerinin ölçülmesi faydalı olabilir. Patern III'de son çalışmalar lezyonlarda hipoksi benzeri doku hasarını işaret etmektedir. Bu patolojik alt tip yeni protein (D-110) ekspresyonu ile ilişkili bulunmuştur, bu protein BOS'da serbest bulunur ve BOS örneği ile kantifiye edilebilir, patern III için in-vivo belirteçtir.<sup>34</sup> Bu veriler ışığında ileride, yaşayan hastalarda bu belirteçlerin ölçümü ile MS hastalarında altta yatan patogenetik mekanizma belirlenebilir ve bu patogenetik mekanizmaya etkili uygun immunomodulator etkili ajan ile daha etkili bir tedavi mümkün olabilir.

## SONUÇ

İmmün sisteme ait değişikliklerin MS hastalığı etiopatogenezindeki yeri anlaşıldıkça immunomodulator ve immünosüpresif tedavilerin önemi artacaktır. Gelecekte, hastalarda patolojik alt tiplerinin biyokimyasal belirteçlerle tespiti patolojiye uygun immunomodulator tedavi şansı sağlayarak hastaların tedaviden daha fazla fayda görmesini mümkün kılacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Kevin CO, Amit BO, David AH. The Neuroimmunology of Multiple Sclerosis: Possible Roles of T and B Lymphocytes in Immunopathogenesis. *J Clinical Immunol* 2001;21:81-92.
2. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinschenker BG. Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2000;343:938-52.
3. Hemmer B, Nessler S, Zhou D, Kieseier B, Hartung HP. Immunopathogenesis and Immunotherapy of Multiple Sclerosis. *Nature Clinical Practice Neurology* 2006;2:201-11.
4. Gran B, Hemmer B, Vergelli M, McFarland HF, Martin R. Molecular mimic and multiple sclerosis: Degenerate T cell recognition and the induction of autoimmunity. *Ann Neurol* 1999;45:559-67.
5. Springer TA. Traffic signals for lymphocyte recirculation and leucocyte emigration: The multistep paradigm. *Cell* 1994;76:301-14.
6. Raine CS. The Immunology of multiple sclerosis lesion. *Ann Neurol* 1994;S61-S72.
7. Butcher EC. Leukocyte-endothelial cell recognition: Three (or more) steps to specificity and diversity. *Cell* 1991;67:1033-6.
8. Ransohoff RM. Mechanisms of inflammation in MS tissue: Adhesion molecules and chemokines. *J Neuroimmunol* 1999;98:57-68.
9. Sobel RA, Mitchel ME, Fondren G. Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in cellular immune reactions in human central nervous system. *Am J Pathol* 1990;136:1309-16.
10. Cannella B, Raine CS. The adhesion molecule and cytokine profile of multiple sclerosis lesions. *Ann Neurol* 1995;37:424-35.
11. Bo L, Peterson JW, Mork S, Hofman PA, Galatrin WM, Ransohoff RM, et al. Distribution of immunoglobulin superfamily members ICAM-1,-2,-3, and the beta 2 integrin LFA-1 in multiple sclerosis lesions. *J Neuropathol Exp Neurol* 1996;55:1060-72.
12. Zhang GX, Baker CM, Kolson DL, Rostami AM. Chemokines and chemokine receptors in pathogenesis of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2000;6:3-13.
13. Leppert D, Waubant E, Galaray R, Bunnet NW, Hauser SL. T cell gelatinases mediated basement membrane transmigration in vitro. *J Immunol* 1995;154:4379-89.
14. Maeda A, Sobel RA. Matrix metalloproteinases in normal human central nervous system, microglial nodules and multiple sclerosis lesions. *J Neuropathol Exp Neurol* 1996;55:300-9.
15. Anthony DC, Miller KM, Fearn S, Townsend MJ, et al. Matrix metalloproteinase expression in an experimentally-induced DTH model of multiple sclerosis in the rat CNS. *J Neuroimmunol* 1998;87:62-72.
16. Ota K, Matsui M, Milford EL, Mackin GA, Weiner HL, Hafler DA. T-cell recognition of an immunodominant myelin basic protein epitope in multiple sclerosis. *Nature* 1990;346:183-7.
17. Zhang J, Markovic-Plese S, Lancet B, Raus J, Weiner HL, Hafler DA. Increased frequency of interleukin 2-responsive T cells specific for myelin basic protein and proteolipid protein in peripheral blood and cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis. *J Exp Med* 1994;179:973-84.
18. Cross AH et al. B cells and antibodies in CNS demyelinating disease. *J Neuroimmunol* 2001;112:1-14.
19. Dean M Wingerchuck and Claudia F. Lucchinetti: Cooperative immunopathogenesis of acute disseminated encephalomyelitis, neuromyelitis optica, and multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 2007;20:343-50.
20. Krumbholz M, Theil D, Derfuss T, et al. BAFF is produced by astrocytes and up-regulated in multiple sclerosis lesions and primary central nervous system lymphoma. *J Exp Med* 2005;201:195-200.
21. Genain CP, Cannella B, Hauser SL, Raine CS. Identification of autoantibodies associated with myelin damage in multiple sclerosis. *Nat Med* 1999;5:170-5.
22. Cepok S, et al. The immune response at onset and during recovery from Borrelia burgdorferi meningoradiculitis. *Arc Neurol* 2003;60:849-55.
23. Frohman EM, Racke MK, Raine CS. Multiple Sclerosis: the plaque and its pathogenesis. *N Engl J Med* 2006;354:942-55.
24. Lucchinetti C, Bruck W, Parisi J, et al. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol* 2000;47:707-17.
25. Ludwin SK. The pathogenesis of multiple sclerosis: relating human pathology to experimental studies. *J Neuropathol Exp Neurol* 2006;65:305-18.
26. Tarpp BD, Peterson J, Ransohoff RM, Rudick R, Mörk M, Bö L. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1998;338:278-85.
27. Kuhlman T, Lingfeld G, Bitsch A, Schuchardt J, Brück W. Acute axonal damage in multiple sclerosis in most extensive in early disease stages and decreases over time. *Brain* 2002;125:2202-12.
28. Brück W. Clinical implications of neuropathological findings in multiple sclerosis. *J Neurol* 2005;252(suppl 3) III/10-III4.
29. Lucchinetti C, Brück W, Noseworthy J. Multiple Sclerosis: recent developments in neuropathology, pathogenesis, magnetic resonance imaging studies and treatment. *Curr Opin Neurol* 2001;14:259-69.
30. Lucchinetti CF, Mandler RN, MacGavern D, et al. A role for humoral mechanisms in the pathogenesis of Devic's neuromyelitis optica. *Brain* 2002;125:1450-61.
31. Brück W, Lucchinetti C, Lassmann H. The pathology of primary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler* 2002;8:93-7.
32. Trap BD, Ransohoff R, Rudick R. Axonal pathology in multiple sclerosis: relationship to neurologic disability. *Curr Opin Neurol* 1999;12:295-302.
33. Lassmann H, Brück W, Lucchinetti C. Heterogeneity of multiple sclerosis pathogenesis: implications for diagnosis and therapy. *Trends Mol Med* 2001;7:115-21.
34. Lassman H, Reindl M, Rauschka H et al. A new paraclinical CSF marker for hypoxia-like tissue damage in multiple sclerosis lesions. *Brain* 2003;126 (Pt 6):1347-57.