

PATOGENETSKI MEHANIZMI DEMIJELINIZACIJE U MULTIPLOJ SKLEROZI

Fišić, Martina

Master's thesis / Diplomski rad

2015

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:388647>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-08**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Martina Fišić

PATOGENETSKI MEHANIZMI DEMIJELINIZACIJE U MULTIPLOJ SKLEROZI

Diplomski rad

Rijeka, 2015.

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Martina Fišić

PATOGENETSKI MEHANIZMI DEMIJELINIZACIJE U MULTIPLOJ SKLEROZI

Diplomski rad

Rijeka, 2015.

UNIVERSITY OF RIJEKA
MEDICAL FACULTY
INTERGRATED UNDERGRADUATE AND GRADUATE
UNIVERSITY STUDY OF MEDICINE

Martina Fišić

PATHOGENIC MECHANISMS OF DEMYELINATION IN MULTIPLE SCLEROSIS

Graduate work

Rijeka, 2015.

Mentor rada: Prof.dr.sc. Vesna Barac-Latas

Diplomski rad ocjenjen je dana _____ u/na _____
_____, pred povjerenstvom u sastavu:

1. _____

2. _____

3. _____

Rad sadrži 30 stranica i 5 slika.

ZAHVALA

Zahvaljujem se mentorici prof.dr.sc. Vesni Barac-Latas na stručnom vođenju, suradnji i pomoći pri izradi ovog diplomskog rada.

Također se želim zahvaliti svojim roditeljima i bratu na strpljenju, razumijevanju i pruženoj potpori tijekom cijelog školovanja.

POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA

MS - Multipla skleroza

CNS - Central nervous system / središnji živčani sustav

RRMS - Relapsno remitirajući oblik multiple skleroze

PPMS - primarno progresivni oblik multiple skleroze

PNS - peripheral nervous system / periferni živčani sustav

HE - bojanje hemalaun-eozinom

MBP - mijelinski bazični protein

PLP – proteolipidni protein

MOG – mijelinski oligodendrocitni protein

EBV - Epstein Barrov virus

EAE – eksperimentalni autoimuni encefalomijelitis

TNF α – tumor necrosis factor alpha/ čimbenik tumorske nekroze

IL - interleukin

TGF β - transforming growth factor beta/ čimbenik transformacije rasta

SPMS - sekundarno progresivni oblik multiple skleroze

KBM - krvno moždana barijera

iNOS - inducibilna dušik oksid sintetaza

NADPH - Nikotinamid adenin dinukleotid fosfat

CSF - engl. cerebro spinal fluid /cerebro-spinalna tekućina

SNP - engl. Single Nucleotide Polymorphism

HLA - humani leukocitni antigeni

GWAS - engl. Genome Wide Association Study

CNTF - engl. Ciliary Neurotrophic Factor

NINJ1 - engl. nerve Injury-induced protein 1

NEAT1- engl. Nuclear Enriched Abundant Trascript 1

MMP 19 - matriks metaloproteinaza 19

TIMP1 - tkivni inhibitor metaloproteinaze 1

SADRŽAJ

1. UVOD	1
2. SVRHA RADA.....	2
3. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU	3
3.1. Građa živčanog sustava	3
3.2. Građa i funkcija neurona i glija stanica	5
3.3. Građa i funkcija mijelinske ovojnice	6
3.4. Multipla skleroza	8
3.4.1. Povijest multiple skleroze.....	8
3.4.2. Raspostranjenost multiple skleroze u svijetu.....	8
3.4.3. Etiologija multiple skleroze	10
3.4.4. Klinički oblici multiple skleroze.....	11
3.4.5. Sekundarno progresivni oblik mutiple skleroze (SPMS).....	13
3.4.6. Primarno progresivni oblik mutiple skleroze (PPMS).....	13
3.4.7. Benigni oblik multiple skleroze.....	13
3.4.8. Patogenetski mehanizmi mutiple skleroze.....	14
3.4.9. Upala u multiploj sklerozi	15
3.4.10. Demijelinizacija u mutiploj sklerozi	16
3.4.11. Multipla skleroza i geni.....	19
4. RASPRAVA.....	22
5. ZAKLJUČCI.....	24
6. SAŽETAK.....	25
7. SUMMARY	26
8. LITERATURA.....	27
9. ŽIVOTOPIS.....	30

1. UVOD

Multipla skleroza (lat. sclerosis multiplex) ili diseminirana skleroza ili encephalomijelitis disseminata, je upalna autoimuna demijelinizacijska bolest središnjeg živčanog sustava (1).

Točan uzrok bolesti je nepoznat. Klinički simptomi bolesti ovise o području CNS-a u kojem je došlo do demijelinizacije. Smatra se da nastaje kao posljedica više faktora odnosno kao rezultat međudjelovanja genskih čimbenika i čimbenika okoline. Bolest se može javiti u bilo kojem razdoblju života. U većini slučajeva prvi simptomi se javljaju u razdoblju između 18. i 50. god. života (2).

Bolest je dva puta češća u žena nego u muškaraca. Nepredvidivog je kliničkog tijeka te klinički simptomi mogu varirati od benignih do veoma teških. Glavni problem je invalidnost koju bolest uzrokuje. Karakteristika bolesti je relapsno remitirajući tijek bolesti (RRMS) u kojem dolazi do izmjene dvije faze. Upalna i reverzibilna faza u samom početku bolesti imaju nepredvidiv odnosno individualan tijek koji ovisi o pojedincu. Druga faza se odnosi na neurodegenerativnu fazu bolesti u kojoj dolazi do postupne progresije bolesti. Određeni dio bolesnika (10%) od samoga početka bolesti razvija postupno progresivni oblik bolesti. Naziv tog oblika bolesti je primarno progresivni oblik multiple skleroze (PPMS). Najčešće se dijagnoza postavlja na osnovu kliničkih simptoma (3).

2. SVRHA RADA

Svrha ovoga rada je bila kroz pregled literature prikazati multiplu sklerozu. Rad je usredotočen na patogenetske mehanizme koji dovode do demijelinizacije živčanih vlakana a time do manifestacije kliničkih simptoma ove bolesti.

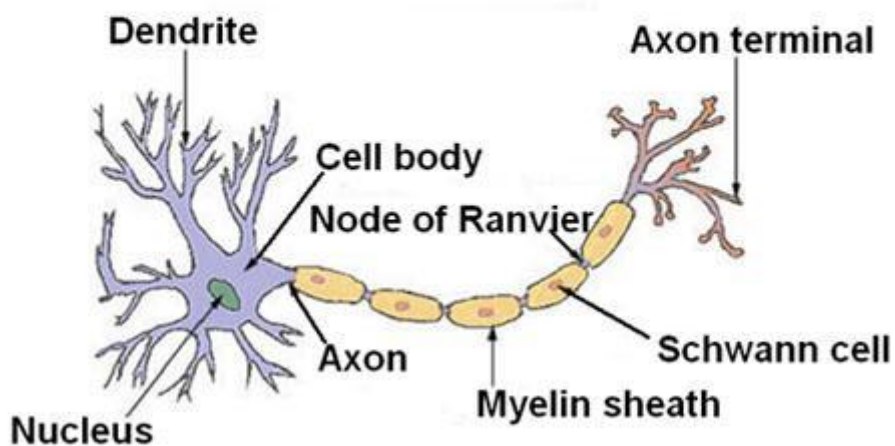
3. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU

3.1. Građa živčanog sustava

Živčani sustav je jedan od najsloženijih organskih sustava u ljudskom organizmu. Dijelimo ga u središnji živčani sustav (CNS) kojeg čine mozak i leđna moždina, te periferni živčani sustav (PNS) kojeg čine 12 pari moždanih živaca i 31 par spinalnih živaca i gangliji. Živčano tkivo je građeno od dvije vrste stanica, neurona (živčanih stanica) i od glija stanica (astroglija, oligodendroglia, mikroglia). CNS se sastoji od bijele i sive tvari. Bijela tvar sadržava živčana vlakana, mijelinizirana i nemijelinizirana, astrocite, oligodendrocite, mikroglia stanice. U bijeloj tvari dominiraju mijelinizirana vlakna odnosno mijelinizirani aksoni te oligodendrociti koji proizvode mijelin. Siva tvar je dio koji se pretežito sastoji od tijela živčanih stanica, dendrita, početnih dijelova aksona koji su nemijelinizirani te sadrži i glija stanice. Mijelin je bjelkasti lipoproteinski spoj (kompleks) koji se sastoji od dvaju osnovnih dijelova proteina (20%) i masti (80%). Glavne funkcije mijelina su električna izolacija, brzo širenje električnih impulsa, zaštita živčanih vlakana. Mijelinska ovojnica se sastoji od nekoliko slojeva staničnih modificiranih membrana, koje imaju znatno veću količinu lipida od drugih staničnih membrana. Mijelinska ovojnica nije cjelovita, na svojoj dužini isprekidana je područjima zvana Ranvierovi čvorovi. Ranvierovi čvorovi su mjesta koja se nalaze između dvije susjedne Schwanove stanice, a razmak između dva čvora nazvan je interanularni segment i čini ga jedna Schwanova stanica. Segment je dužine od 1 do 2 mm, ovisno o aksonu (njegovoj debljini). Schwanove stanice stvaraju mijelinsku ovojnicu na način da membrana Schwanove stanice omota akson, nakon toga slijedi obavijanje aksona te stvaranje više slojeva staničnih membrana koje sadrže sfingomijelin. Važnost sfingomijelina (jednog od glavnih sastojaka mijelina) je u tome što je on odličan električni izolator te time smanjuje prolaženje iona kroz membranu za oko 5000 puta. U CNS-u za stvaranje mijelinske

ovojnice su zaduženi oligodendrociti čiji ogranci samo jednog oligodendrocita mogu obavijati više aksona. U CNS-u ali i PNS-u ne posjeduju sva vlakna mijelinsku ovojnicu. Takva vlakna su nemijelinizirana vlakna. U CNS-u nemijelinizirani aksoni većinom se nalaze između nastavaka neurona i glija stanica, te teku među izdancima mozga i leđne moždine. Razlika između mijeliniziranih i nemijeliniziranih vlakana u perifernom živčanom sustavu je u tome što jedna Schwanova stanica obuhvaća više nemijeliniziranih vlakana (aksona). Također, nemijelinizirana vlakna ne sadrže Ranvierove čvorove. Razlog tome je položaj Schwanovih stanica, koje su raspoređene tako da čine neprekinuti niz bez razmaka (Slika 1) (4).

Structure of a Typical Neuron



Slika 1. Prikaz građe neurona. Preuzeto sa 10.

3.2. Građa i funkcija neurona i glija stanica

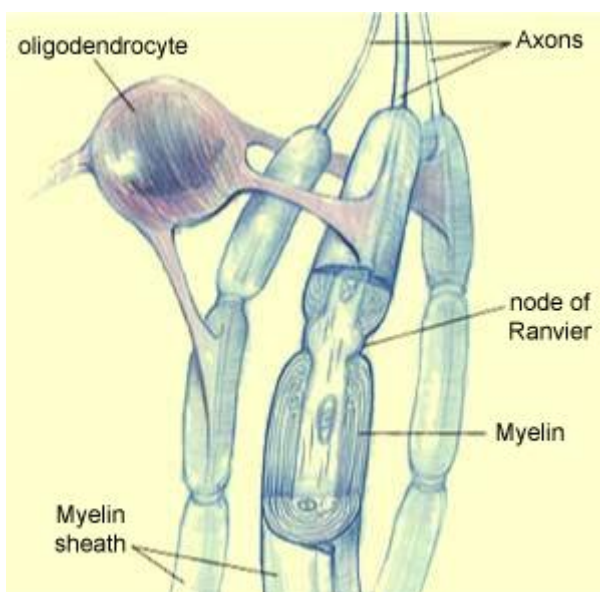
U građi neurona razlikujemo tri dijela: tijelo ili soma, brojne kratke izdanke dendrite, jedan dugački izdanak zvan akson (grč. Axis). Živčane stanice imaju funkciju da stvaraju, provode i prenose živčane impulse sa jedne skupine na drugu skupinu neurona. Soma i dendriti su dijelovi neurona koji primaju, a akson je dio neurona koji prenosi i predaje impulse. Aksoni su u svojoj osnovi živčana vlakna koja povezuju pojedine dijelove živčanog sustava. Živčana vlakna su različite debljine u rasponu od 0,5 – 20 μm , ovisno o debljini mijelinske ovojnice oko aksona. Što je vlakno deblje to je brzina prijenosa impulsa veća. Oligodendrociti su vrsta glija stanica čija je osnovna zadaća stvaranje mijelina i mijelinske ovojnice oko aksona. Male stanice iz skupine glija stanica koje stvaraju mijelinsku ovojnicu oko aksona. Funkcija mijelinske ovojnice je izolacijska što znači da ne dozvoljava rasipanje energije, tj. signala iz živčanog vlakna u okolinu. Oligodendrociti svojim nožicama, tj. nastavcima obavijaju aksone te tako stvaraju mijelin. Jedan oligodendrocit ima funkciju da učini mijelinsku ovojnicu za 3-50 živčanih vlakana. Mikroglia (grč. micros, malen+glia) su malene izdužene stanice, koje imaju kratke nepravilne nastavke. Imaju izduženu jezgru i gusti kromatin što se vidi na histološkim preparatima bojanim hemalaunim eozinom (HE). Ove stanice su po svojoj funkciji fagociti, pa time spadaju u mononuklearni-fagocitni sustav živčanog tkiva. Prekursori od kojih se razvijaju nalaze se u koštanoj srži. Jedna od njihovih funkcija je u upalnome procesu, sudjeluju u cijeljenju CNS-a, stvaraju i otpuštaju neutralne proteaze i oksidativne radikale. Nakon aktivacije gube svoje nastavke i preuzimaju ulogu makrofaga, postaju fagociti i djeluju kao predočne stanice. Izlučuju brojne imunoregulacijske citokine. Nakon nekog oštećenja CNS-a dolaze na mjesto oštećenja te uklanjaju suvišne ostatke kao stanični debris, tako kod multiple skleroze razgrađuju i fagocitiraju ostatke mijelina (3,4).

3.3. Građa i funkcija mijelinske ovojnice

Mijelinska ovojnica je omotač koji obavija živčana vlakna i ima vrlo važnu ulogu u živčanom sustavu (1).

Mijelin je tvar koja tvori mijelinsku ovojnicu. Ima zaštitnu ulogu za živčano vlakno, a jedna od glavnih uloga je izolacija živčanog vlakna. Mijelinska ovojnica prvi put je opisana 1845. god., a opisao ju je Rudolf Virchow. Mijelin se smatra karakteristikom kralježaka. Proces mijelinizacije kreće u 14-om tjednu fetalnog razvoja, a novorođenče se rađa sa vrlo malo mijelina. Tijekom prve dvije godine života, kako se razvija živčani sustav, tako dolazi i do napredovanja procesa mijelinizacije, a što dovodi do djetetovog brzog napredovanja tj puzanja a potom i hodanja. Mijelin se sastoji od 40% vode, 50-85% suhe tvari i 15-30% proteina. Suha tvar se sastoji od 20% bjelančevina i 80% masti. Glavni gradivni element su lipidi koji ujedno daju bijelu boju. Proteini mijelina su mijelinski bazični protein (MBP), proteolipidni protein (PLP) i mijelinski oligodendrocitni glikoprotein (MOG). Jedan od sastojaka je i sfingomjelin čiji isprepleteni lanci služe za jačanje mijelinske ovojnice. Jedan oligodendrocit proizvodi 4-50 000 mikrometara mijelinskog omotača. Mijelinizacija kreće sa oligodendroцитom koji svojim izdancima obuhvaća akson, dok ga potpuno ne okruži i taj se postupak ponavlja, a posljedica je stvaranje višeslojnog mijelinskog omotača (slika 2). Mijelinska ovojnica se razvija u oba smjera u dužinu, oblikuje internodalne segmente koji završavaju kružno smješteni u organelama citoplazme. Internodalni segmenti su međusobno povezani i tvore paranodalnu regiju smještenu u blizini Ranvierovih suženja (6). Tijekom svog razvoja mijelinski omotač prolazi kroz nekoliko faza. U prvoj fazi omotač nije kompletan i ne sadrži MPB (mijelinski bazični protein), ali su prisutni sulfatidi, kolesterol, galaktocerebrozidi (7). U idućoj fazi dolazi do odlaganja MPB-a u blizini mikrotubula i

sudjeluje u stvaranju aktinskih filamenata. Odlaganje MPB-a u mijelinu on postaje kompletan, te je omogućeno omotavanje mijelina oko aksona (8). Zadnja faza je obilježena gubitkom tekućeg sadržaja, te povećanjem čvrstoće i gustoće mijelina, te stvaranjem zona bogatih sa MPB-om (10). Zreli mijelin sadrži mali broj područja koja su ispunjena tekućinom koja se zovu Schmidt-Lantermanovim zonama (12). Oligodendrocit u fiziološkim uvjetima mijelinizira oko 50-ak aksona. Aksoni sadržavaju prvotnu ovojniciu tijekom cijelog života, osim u slučajevima kada dođe do bolesti ili traume. Oligodendrociti pomoću faktora rasta prepoznaje aksona, a debljina mijelinskog omotača ovisi o debljini mijelina. Nakon procesa mijelinizacije mijelinska ovojnica čini 1/3 debljine cijelog aksona (10). Glavna funkcija mijelina je povećati brzinu kojom prolaze impulsi mijeliniziranim vlaknima, te prijenos akcijskog potencijala (12). Brzina provođenja u živčanim vlaknima može biti samo 0,25 m/s u vrlo tankim nemijeliniziranim živčanim vlaknima pa do 120 m/s u vrlo debelim živčanim vlaknima (2).



Slika 2. Prikaz funkcije oligodendrocita. Preuzeto sa 32.

3.4. Multipla skleroza

3.4.1. Povijest multiple skleroze

Najraniji slučaj opisa multiple skleroze bila je Sv. Lidwina van Schiedam (1380.-1433.) koja je imala i relapsni i progresivni oblik bolesti (opisi su zabilježeni u crkvenim knjigama). Prvi medicinski opis ove bolesti zabilježen je u udžbeniku o bolestima leđne moždine Oliviera d'Angersa 1824. godine. Robert Carswell 1838. god. i Jean Cruveihier 1842. god. u bolnici u Parizu (radeći neovisno) pripremili su atlas medicinskih i neuroloških stanja te oba ilustrirali prikaze multiple skleroze. Jean Martin Charcot je u bolnici Salpêtrière u Parizu 1868.g. prikazao mikroskopsko viđenje ove bolesti koje je bilo veoma detaljno te opisao 34 slučaja. Također je iznio tri osnovna simptoma a to su tremor, nistagmus i dizartrija - Charcot-ov trijas. Dao je naziv ovome stanju „sclerosis en plaque“, engleski nazvano „insular sclerosis“, nakon toga „disseminated sclerosis“, i napokon multipla skleroza. Prvi američki prikaz bio je od strane J. C. Morrisa-a u suradnji sa kliničkim patologom S. Weir Mitchell-om 1867. godine, a pacijent je bio mladi liječnik koji je imao (težinu) i utrnulost nogu koja je progredirala. S. Weir Mitchell je opisao mikroskopski nalaz pacijenta u kojem je vidio nedostatak živčanih vlakana i stanica te male nakupine masti (11).

3.4.2. Raspostranjenost multiple skleroze u svijetu

Multipla skleroza je bolest bijele rase. Prevalencija bolesti povećava se s udaljenošću od ekvatora (3). To je bolest koja se pojavljuje u zemljama sa umjerenom klimom (14).

Područja sa visokom prevalencijom jesu ona koja imaju 30-60 oboljelih na 100 000 stanovnika, sa srednjom prevalencijom 5-15 na 100 000 stanovnika i niskom prevalencijom manje od 5 na 100 000 stanovnika (1).

Zemlje sa visokim rizikom su Kanada, SAD, zemlje Skandinavije, Izrael, dijelovi Australije te Novi Zeland. Stanovnici koji žive na području iznad 40° zemljopisne širine imaju povećani rizik za obolijevanje od MS. Zemlje niskog rizika su zemlje u Ekvatorijalnom pojasu Afrike i Azije, zemlje južne Amerike. Smatra se da znatan utjecaj ima sunčevo zračenje koje u različitim intervalima dopijeva na određene regije zemlje, tako da zemlje sa manjim intenzitetom imaju veći postotak oboljelih od MS-a (13). Bolest je rijetka u Eskima, Laponaca, Roma, Afrikanaca, Azijata, odsutna je u Bantu crnaca, homogenih australskih Aboridžina, novozelandskih Maora te Američkih Indijanaca. U Afrikanaca miješanih sa bijelcima (afroamerikanci) bolest je česta i nerijetko poprima teške kliničke oblike. U pojedinim regijama bolest je osobito učestala pa se govori o žarištima bolesti ili tzv. klasterima (3).

Epidemiološka istraživanja u Hrvatskoj upućuju na veliki rizik za pojavu bolesti u području sjeverozapadne Hrvatske, a stopa se bolesti smanjuje prema jugoistoku. Gorski kotar, posebno područje Čabra i okolica je regija u kojoj je multipla skleroza osobito česta. Prevalencija je 1991. godine iznosila 117,9/100 000 stanovnika te se smatra žarišnim područjem. Slično je sa susjednom Ribnicom u Sloveniji. Takva se učestalost tumači činjenicom da su ta područja u prošlosti bila nastanjena germanskim stanovništvom za koje se smatra da imaju veću gensku sklonost nastanku multiple skleroze (1).

Osim zemljopisne širine utjecaj na pojavnost bolesti ima i nadmorska visina koja je obrnuto proporcionalna sa bolešću (16). Bitan faktor je i vitamin D. Izlaganje suncu bitno je za sintezu vitamina D. Razina vitamina D može utjecati na rizik pojavnosti multiple skleroze

(15). Osim sunčeva zračenja koje potiče sintezu vitamina D3 (kolekalciferol) u koži, vitamin se također unosi putem prehrane i to oblici D2 i D3. Vitamin D3 nakon što dođe u organizam se hidroksilira u jetri gdje nastaje 25-hidroksikolekalciferol te nakon toga u bubrezima nastaje 1,25-dihidroksikolekalciferol, a to je njegov aktivni oblik, koji se nakon toga prenosi u razne stanice i tkiva te time aktivira ili inhibira aktivnost određenih gena (2). Kod osoba sa MS koje su bile liječene visokim dozama vitamina D3 došlo do poboljšanja kliničkog stanja, te redukcije limfocita T (17). Također, učinak vitamina D u ulozi MS podržan je i time da on ostvaruje protuupalni ali i anti-autoimuni učinak (18).

3.4.3. Etiologija multiple skleroze

Uzrok multiple skleroze nije poznat. Smatra se da MS nastaje međudjelovanjem genskih čimbenika i čimbenika okoline, odnosno da bolest nastaje u osoba s nasljednom sklonošću za bolest, ali i djelovanjem vanjskog uzročnika (slika 3). Na gensku sklonost za MS upućuje češća pojavnost u nekim obiteljima. Od čimbenika okoline smatraju se virusne infekcije kao bitni uzroci osobito virusi kao što su Epstein-Barrov virus (EBV), virus Varicella zoster, humani herpesvirus 6, virus ospica, virus mumpsa, rubeola (3). Oštećenje CNS-a u multiploj sklerozi nastaje putem autoimunog mehanizma. To su bili rezultati istraživanja eksperimentalnog autoimunog encefalomijelitisa-(EAE), animalnog modela MS-a. Ako se homogenat MBP-a ili PLP-a ili MOG-a injiciraju genski prijemljivoj životinji nastaje EAE koji uzrokuje identične promjene koje se nalaze u MS čovjeka (upalna demijelinizacija, gubitak oligodendrocita, degeneracija neurona i aksona). Istraživanja su pokazala da u razvoju EAE-a važnu ulogu imaju leukociti, no različite podskupine leukocita nemaju istu ulogu. Bolest uzrokuju CD4+ i CD8+ limfociti T. CD4+ limfociti se nakon

aktivacije koja nastaje prezentacijom antigena u perifernoj krvi dijele u tri podskupine, Th1, Th2 i Th17 pomoćničke limfocite T. Limfociti T definirani su citokinima koje luče. Th1 limfociti imaju receptore (TCR) programirane za vezanje s antigenom, nakon čega izlučuju proupalne citokine čimbenik tumorske nekroze α -TNF α , brojne interleukine (IL- IL2, IL12, interferon γ). Svi ti citokini aktiviraju makrofage koji su zajedno s limfocitima T nosioci stanične imunosti. Za Th2 podskupinu limfocita T karakteristično je da luče IL4, IL5, IL13, čimbenik transformacije rasta β -TGF β (transforming growth factor- β) koji mogu aktivirati limfocite B na produkciju protutijela i na taj način potiču humoralnu imunost. Podskupina Th17 limfocita T proizvode upalne citokine IL17, IL16 i TNF α (1).

Etiološki faktori koji utiču na razvoj multiple skleroze



Slika 3. Prikaz etioloških faktora. Preuzeto sa 31.

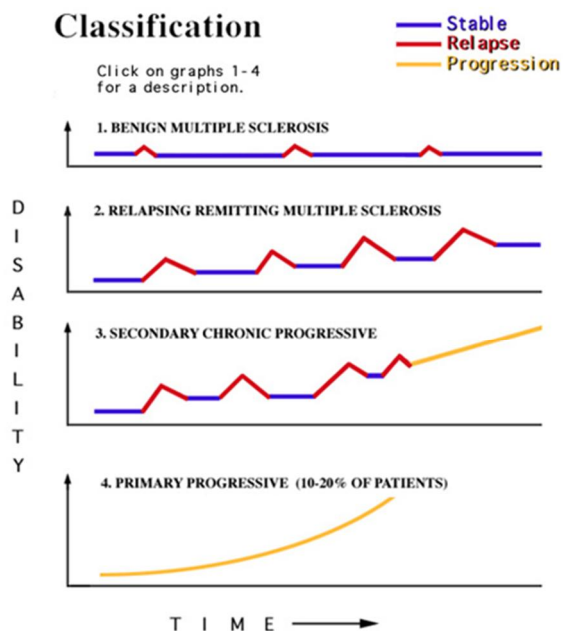
3.4.4. Klinički oblici multiple skleroze

Multipla skleroza se može pojaviti u nekoliko različitih kliničkih oblika. Oni su važni ne samo za prognozu nego i za terapijski pristup bolesti. Najčešći klinički oblik bolesti je

relapsno remitirajući oblik (RRMS), rjeđi je primarno progresivni oblik multiple skleroze (PPMS), a češće se javlja sekundarno progresivni oblik (SPMS) i benigni oblik multiple skleroze (slika 4).

Relapsno remitirajući oblik multiple skleroze (RRMS)

Karakteristike relapsno remitirajućeg (RRMS) oblika su pojava simptoma bolesti nakon dužeg perioda oporavka (remisije). Ovaj se oblik bolesti javlja u 80-90% oboljelih pacijenata. U stanju relapsa dolazi do akutne upale mijelina zbog čega se javljaju klinički simptomi ovisno o mjestu upalnog procesa u središnjem živčanom sustavu (19). Klinički simptomi mogu varirati od vrlo blagih do teških. Neki od najčešćih simptoma kojima se može prezentirati ovaj oblik su bol u očima, problemi sa vidom u obliku dvoslika koji su često prvi znak bolesti, osjetljivost na toplinu, vrtoglavica, problemi sa urinarnim traktom, problemi sa ravnotežom i koordinacijom, problemi sa razmišljanjem i koncentracijom, depresija. Relapsno remitirajući oblik može trajati od 24 sata do nekoliko tjedana (19).



Slika 4. Prikaz kliničkih oblika MS. Preuzeto iz 8.

3.4.5. Sekundarno progresivni oblik multiple skleroze (SPMS)

Ovaj oblik multiple skleroze javlja se u oko 60% pacijenata sa RRMS, kod kojih u jednom trenutku dolazi do progresivnog pogoršanja kliničke slike. Zbog dugotrajnog oštećenja mijelina dolazi do napredovanja simptoma. Simptomi koji su karakteristični za ovu fazu su problemi sa razmišljanjem, depresija, problemi sa koordinacijom, tvrda muskulatura nogu, izraženi umor (20).

3.4.6. Primarno progresivni oblik multiple skleroze (PPMS)

Primarno progresivni oblik multiple skleroze nalazimo u 10-20% oboljelih pacijenata kod kojih bolest ima progresivni tijek (1). Od samoga početka dijagnoza se postavlja kasnije u odnosu na druge tipove multiple skleroze, a pojavljuje oko 40 godine života. Najčešći klinički simptomi ovoga oblika su problemi sa hodaњem, slabost i ukočenost donjih ekstremiteta, problemi sa govorom i gutanjem, problemi sa vidom (22).

3.4.7. Benigni oblik multiple skleroze

Dijagnoza ovog oblika MS postavlja se uglavnom retrogradno, odnosno tek nakon nekoliko godina (obično 15-ak godina). Radi se o bolesnicima koji nemaju značajnije neurološke ispade (21).

3.4.8. Patogenetski mehanizmi multiple skleroze

Lezije u MS klasificiraju se prema više varijabli uključujući mjesto lezije, rasprostranjenost lezija, uzrok i opseg upale, prisutnost mijelinskih produkata razgradnje u makrofagima, opseg remijelinizacije, uzrok gubitka oligodendrocita, prisutnost depozita komplementa (22). Lezije u sklopu MS mogu se pojaviti u bilo kojem dijelu središnjeg živčanog sustava, a predilekcijska mjesta su vidni živac i hijazma, periventrikularna bijela tvar, subpialni cerebralni i cerebelarni korteks, moždano deblo i vratni dio kralježnične moždine. Dokazano je da se patološki procesi MS mogu javiti i u sivoj tvari osobito u leđnoj moždini, koji put čak i opsežnije nego u bijeloj tvari (23,24).

Dio kroničnih bolesnika sa MS imaju subpialni cerebralni uzorak demijelinizacije u svim moždanim regijama, što se naziva opća subpialna demijelinizacija (23).

Kortikalne lezije se mogu naći u svim fazama MS-a. Rjeđe su u akutnoj i recidivirajućoj fazi bolesti, za razliku od progresivne faze gdje su češći nalaz. Mogu se razlikovati tri vrste kortikalnih lezija: a) kortiko-subkortikalna lezija, koja utječe na bijelu i sivu tvar, b) male intrakortikalne lezije, c) subpialne lezije (25). U progresivnoj MS subpialna lezija je topografski najraširenija i odnosi se na meningealnu upalu. Subpialna kortikalna demijelinizacija je specifična značajka patologije MS, nije prisutna u drugim upalnim stanjima CNS-a (26).

3.4.9. Upala u multiploj sklerozi

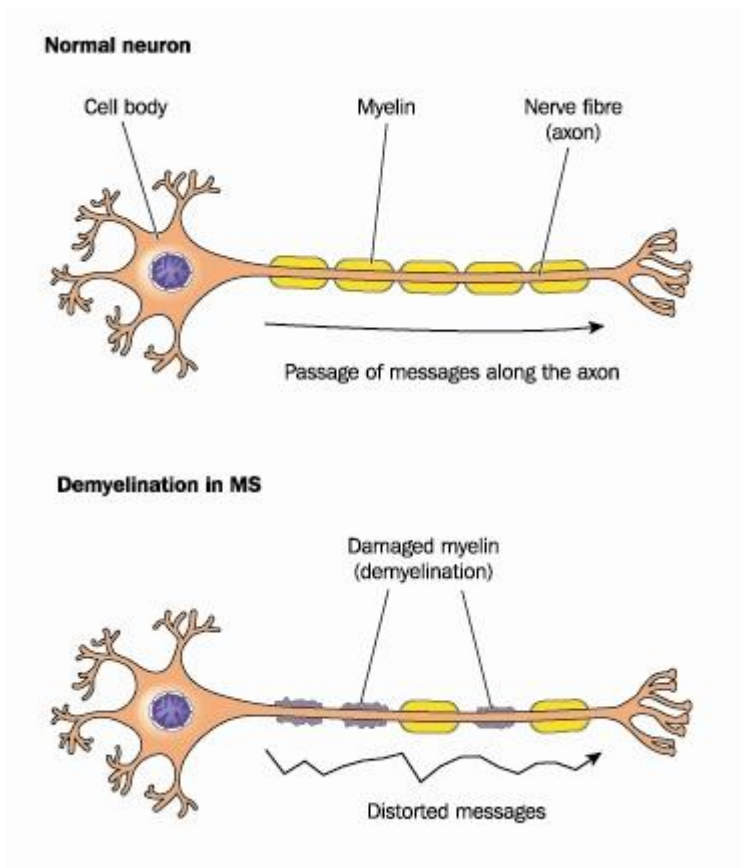
Upala je prisutna u svim fazama MS, barem dok je bolest aktivna. Upala je izraženija u akutnim i recidivirajućim oblicima MS u odnosu na progresivni oblik (26, 27).

Najizraženija upala se vidi u klasičnim aktivnim lezijama. To je vidljivo i u bijeloj i u sivoj tvari osobito u kortikalnim lezijama. Kortikalne lezije koje se formiraju u ranoj fazi MS pokazuju duboku perivaskularnu upalu i disperziju upalnih stanica u kortikalnom parenhimu (27). Te se lezije razlikuju od lezija koje nastaju u progresivnoj fazi bolesti. U ovim lezijama postoji prisustvo limfocita T u moždanim ovojnica, koje prekrivaju područja demijelinizacije, dok su u parenhimu područja infiltracije sa limfocitima T i B su rijetka (26). Bitna značajka upale je i prolaz upalnih stanica, primarno limfocita T, kroz oštećenu krvno-moždanu barijeru (KMB). Oštećenje KMB dešava se pod utjecajem brojnih citokina. Istodobno dolazi do ekspresije kemokina koji povećanjem gradijenta privlače i omogućuju ulazak limfocita u CNS. Aktivacija limfocita T na mijelin smatra se prvim korakom u nastanku bolesti. Osobitost autoreaktivnih mijelin specifičnih limfocita T je da se dijele na CD4+ i CD8+ limfocite T. CD4+ limfociti se nakon aktivacije dijele se u Th1, Th2 i Th17 subpopulaciju pomoćničkih limfocita T. Obje skupine T pomagačkih (helper) stanica (Th1 i Th2) su uključene u patogenezu MS. Ulaskom limfocita u CNS dolazi do njihova kloniranja i vezanja za antigen koji prezentiraju antigen-prezentirajuće stanice (makrofagi, mikroglia) nakon čega dolazi do produkcije upalnih citokina i drugih tvari kao što su (NO, glutamat). U lezijama dolazi do odlaganja protutijela i komponenti komplementa što govori i o ulozi humoralne imunosti u patogenezi MS. Th17 limfociti T koji proizvode upalne citokine kao što su IL-17 i IL-21 također su uključeni u proces upale i patogeneze. Dokazano je da miševi sa manje Th17 su manje osjetljivi na eksperimentalni autoimuni encefalomijelitis (EAE) (26).

3.4.10. Demijelinizacija u multiploj sklerozi

Demijelinizacija je glavni uzrok zbog čega dolazi do pojave kliničkih simptoma i ispada u multiploj sklerozi (slika 2). Demijelinizacija je proces u kojem dolazi do destrukcije mijelinskog omotača. Tijekom samog procesa bolesti dolazi do oštećenja krvno-moždane barijere (KMB) čime ona postaje propusnija i omogućuje prolaz upalnih stanica u CNS. Vrlo važnu ulogu u oštećenju krvno-moždane barijere ima IL13, kojeg luče makrofagi i mikroglia stanice.

Aktivna demijelinizacija i neurodegeneracija povezana je sa upalom u svim fazama bolesti, difuznim infiltratima limfocita T u ranim fazama bolesti, te meningealnim upalama u progresivnoj fazi bolesti. Na temelju promatranja tkiva dobivenog putem obdukcije ili biopsije u bolesnika sa početnim stadijem ili fulminativnim oblikom pronađeni su različiti obrasci demijelinizacije. U polako širećim lezijama koje nalazimo u pacijenata sa MS u progresivnom obliku, obrazac demijelinizacije je uniforman, povezan je sa umjerenom limfocitnom infiltracijom, aktiviranim makrofagima i mikroglia stanicama. Međutim, nedavni podaci pokazuju da je jedan uzrok oštećenja tkiva zajednički u svim oblicima bolesti, a to je oksidacijsko oštećenje koje je posredovano aktiviranim makrofagima i mikroglia stanicama. Oksidacijsko oštećenje dovodi do oštećenja makrofaga što je povezano sa aktivnim lezijama MS, a mitohondrijske ozljede mogu objasniti mnoge bitne patološke značajke MS, kao što je demijelinizacija, apoptoza oligodendrocita, degeneracija tankih aksona, strukturne i funkcionalne smetnje astrocita (27).



Slika 4. Prikaz demijelinizacije. Preuzeto iz 22.

U aktivnim lezijama MS dolazi do ekspresije enzima inducibilne dušik oksid sintaze (iNOS), NADPH oksidnih kompleksa i mijeloperoksidaze u mikroglia stanicama. Također, zabilježena je i prisutnost oksidirane DNA, lipida, nitrotirozina u tim stanicama što dodatno podupire važnost oksidativne ozljede (28).

Dok je oksidacijsko oštećenje unutar akutnih lezija jasno povezano sa upalom i ekspresijom oksidacijskih molekula, u progresivnom obliku bolesti oksidacijsko oštećenje je prisutno sa znatno nižim stupnjem upale i ekspresije oksidacijskih molekula. Jedan od uzroka oksidacijskog stresa u lezijama CNS-a povezuje se sa prisutnošću dvovalentnog željeza. Željezo pohranjeno zajedno sa feritinom u oligodendrocitima se akumulira godinama u ljudskom mozgu (29).

Nakon što dođe do apoptoze oligodendrocita u sklopu aktivne lezije MS, dolazi do oslobađanja željeza iz unutarstaničnog prostora. Divalentno željezo potencira oksidativno oštećenje/stres putem H_2O_2 formiranjem visoko toksičnih hidroksilnih radikala (28, 29). Željezo se prenosi putem makrofaga i mikroglijalnih stanica na rubove lezija, što se može vidjeti na MR nalazu. Tako sa starošću dolazi do akumulacije željeza u ljudskom mozgu što može povećati osjetljivost tkiva na proces oksidativnog oštećenja/stresa. Drugi mogući faktor koji može povećati osjetljivost tkiva na oksidativni stres u bolesnika sa progresivnim oblikom MS jest oštećenje mitohondrija. Oksidativno oštećenje mitohondrija dovodi do oštećenja mitohondrijske DNA što može dovesti do delecije gena. Smatra se da su stanice koje posjeduju znatnu količinu nefunkcionalnih mitohondrija posebno osjetljive na oksidativni stres a time i sklonije procesu neurodegeneracije (26, 28).

MBP-mijelinski bazični protein

Od kada je započeto istraživanje na životinjskom modelu MS mijelinski bazični protein smatra se glavnim suspektnim autoantigenom (27). On je proučavan kao potencijalni autoantigen u izazivanju bolesti zbog svoje uloge u post virusnom encefalomijelitisu i zbog prisutnosti u krvi pacijenata sa MS u kojih su in vivo aktivirani limfociti T na MBP. T stanični klonovi koji reagiraju sa MBP mogu biti izolirani iz periferne krvi pacijenata sa MS primjenom hipoksantin gvanin fosforiboziltransveraznog klonalnog testa (26). Nedavno je dokumentirano da je antigen specifična terapija uglavnom usmjerena na odgovor limfocita T protiv MBP-a i do sada je pokazala samo skromnu kliničku korist (25). Do danas je poznato da postoje najmanje dva imunološka oblika MS (26). Ta specifična protutijela uništavaju mijelin oko aksona u lezijama akutnog oblika MS. Specifična anti-MBP protutijela dovode do oštećenja staničnih membrana u sklopu demijelinizacije CNS-a. Učestalost anti-MBP protutijela su niska u MS-R0 (12%). Napredovanjem bolesti u relapsno remitirajućoj fazi dolazi do porasta anti-MBP titra (32-40%), što sugerira da odgovor anti-MBP raste tijekom

vremena (27). Različite procjene pokazuju da autoantigeni i autoantitijela imaju jednu od osnovnih uloga u patogenetskim mehanizmima MS. Prisutnost protutijela na MBP, oligodendrocite te pojava kompleksa antigen-protutijelo dokazi su o ulozi protutijela i komplementa u razvoju lezija MS. Oni mogu dovesti do ozljede aksona što je važan uzrok invalidnosti u MS. Stoga se treba usredotočiti na njih kao terapijske ciljeve da bi se ograničila degeneracija tkiva. Smatra se da detaljnijom analizom autoantigena i antitijela se može dobiti više spoznaje o učinkovitijoj terapiji (24).

3.4.11. Multipla skleroza i geni

Multipla skleroza je poligenetska bolest. U nastanku ove bolesti djeluju mnogobrojni faktori. Genski faktori mogu djelovati pojedinačno ili putem genske epistaze. Prisustvom genskih polimorfizama čija je učestalost veća od 5% objašnjava se heritabilnost i prevalencija ove bolesti (30). Najčešći tip genskog polimorfizma koji se proučava u patogenezi ove bolesti kao mogući uzročnik je polimorfizam pojedinih nukleotida SNP (engl. Single Nucleotide Polymorphism).

Povezanost gena u regije HLA sa multiplom sklerozom otkrivena je 1972. god. (Jersild i sur., 1972; Naito i sur., 1972). Uvidjelo se da genski polimorfizmi u području HLA regije nose 20-60% genskog rizika za obolijevanje od MS. Smatra se da mehanizam koji povezuje HLA i patogenezu MS leži u reakciji vezivanja MBP-a (mijelinskog bazični proteina) koji se veže za HLA-II molekule te posredno dolazi do aktivacije specifičnih mijelin limfocita T. U GWAS (engl. Genome Wide Association Study) studijama određeni su lokusi kao faktori rizika za MS s obzirom na statističku značajnost. Locirani lokus je bio u regiji HLA-DRB1. Njihova povezanost sa rizikom nastanka je utvrđena u svim europskim

zemljama, dominantno u zemljama/populacijama Sjeverne Europe (15). Postojanje cis- i/ili trans efekata u području HLA-DRB1 lokusa upućuje na postojanje genskog gradijenta koji djeluje kao faktor rizika za MS (8). Nakon otkrivanja HLA regije i povezanosti sa MS, prošlo je dosta godina prije nego što su otkriveni drugi faktori rizika. Razlog tome što ostale genske mogućnosti kao mogući rizici za obolijevanje od MS relativno male. U dosadašnjim istraživanjima otkriveno je desetak lokusa izvan HLA lokusa koji se povezuju kao (mogući) faktori rizika MS. Među tim lokusima su geni za receptor za IL-7 (interleukin), receptor za IL2 ili CD25, C tip lektina 16A (CLEC16A), CD 58, CD 226, KIF21B, CD6, interferon regulatorni faktor 8 (IRF8). Do danas je objavljeno nekoliko znanstvenih radova čiji je cilj bio analiza bijele tvari (normalnog izgleda), bijele tvari sa lezijama te sive tvari mozga te analiza genskih profila pacijenata oboljelih od MS. Analiziranjem moždanog tkiva pacijenata uvidjela se različita ekspresija gena koji sudjeluju u reguliranju imuniteta (stečenog i prirođenog). To su IRF2, receptori za TNF, transkripcijski faktori STAT4 i 6, IL17, IL6, HLA II u odnosu na kontrolnu skupinu (30). Među genima koji su bili promijenjeni bili su i geni čija je funkcija homeostaza neurona. To su geni za MBP i NINJ1 (engl. nerve Injury-induced protein 1), zatim CNTF (engl. Ciliary Neurotrophic Factor). Studije koje se bave transkripcijskim profilima moždanog tkiva pacijenata sa MS su se radile na uzorcima koji su dobiveni putem obdukcije ili tokom kirurških zahvata (biopsijom), tako da glavni problem ovih istraživanja je u dostupnosti uzoraka. Kako je MS i upalna i autoimuna bolest, vrlo bitno za patogenezu ove bolesti je određivanje ekspresije leukocita u perifernoj krvi, odnosno određivanje ekspresije gena. Urađeno je nekoliko znanstvenih istraživanja na ovu temu (27). Prednost ovih istraživanja je laka dostupnost uzorka, periferne krvi. Uspoređivanjem ekspresije gena pacijenata sa MS i zdrave kontrole uvidjele su se razlike u ekspresiji gena koji su povezani sa regijom HLA, razlike u RNK - NEAT1 (engl. Nuclear Enriched Abundant Transcript 1), te razlike u genu HSPA1A (skr. od engl. Heat Shock 70kDa Protein 1A). Također značajna

razlika bila je i u ekspresiji gena za TCR-alfa, IL7R koji su kod pacijenata sa MS bili visoke ekspresije. Gen koji regulira L lizosom cistein proteazu čija je funkcija da regulira aktiviranje autoreaktivnih limfocita T antigen specifični za mijelin, također je imao izraženu ekspresiju osobito tokom relapsne faze bolesti. Transkripcijski faktor STAT3 čija je funkcija koaktivator signalnog puta za glukokortikoidne receptore putem IL 6, IL17, IL 4, također su zabilježene razlike u ekspresiji gena između oboljelih i zdravih. Proces aktivacije remodeliranja vanstaničnog prostora matriksa povezan je sa pojačanom ekspresijom MMP 19 (matriks metaloproteinaza 19), ali je i zabilježena smanjena ekspresija TIMP1 (tkivni inhibitor metaloproteinaze 1). Analizom tkiva mozga oboljelih od MS pronađene su povišene razine interleukina osobito IL17 i IL 6, što sa nalazom ovih istih interleukina u signalnim putevima limfocita predstavlja promjene imunskog sustava koje se održavaju na stanice periferne krvi, a odraz su promjena koje se dešavaju CNS-u oboljelih (30).

Također bitnu ulogu u demijelinizaciji MS imaju i antitijela na MBP, smatra se da su odgovorna za oštećenje stanične membrane te time uništavaju mijelin oko aksona. Smatra se da će se detaljnijom analizom autoantigena i antitijela moći dobiti više informacija o novijim metodama terapije, te tako pomoći pacijentima (30).

4. RASPRAVA

Multipla skleroza je demijelinizirajuća bolest. Točan uzrok same bolesti je nepoznat. Smatra se da nastaje djelovanjem više faktora kao što su genski faktori i faktori okoline. U faktore okoline ubrajamo infekcije raznim virusima od kojih je najznačajniji Epstein-Barrov virus. Bolest se najčešće javlja između 20-40 godine života. Češće se javlja u žena nego u muškaraca i to dva puta češće (1).

Bitna karakteristika bolesti jest njezina geografska pojavnost. Utvrđeno je da se bolest češće javlja u bijeloj rasi dok je kod crne i žute rase znatno rjeđa pojavnost. Razlog zbog kojega dolazi do pojave bolesti je demijelinizacija, odnosno dolazi do oštećenja mijelinske ovojnice. Mijelin je glavni sastojak mijelinske ovojnice i ima zaštitnu ulogu za živčana vlakna. Oligodendrociti su stanice koje obavijaju aksone u CNS-u i zaslužne su za nastanak mijelinske ovojnice. Najčešće dolazi do kontakta limfocita sa nekim vanjskim faktorom (virus ili bakterija) i time dolazi do senzibilizacije limfocita na građu tog faktora (8). Velika većina vanjskih faktora kao što su virusi imaju sličnu građu poput građe mijelinske ovojnice CNS-a. Tako senzibilizirani limfociti odlaze u CNS te dovode do procesa demijelinizacije. Kako bi došli do CNS-a limfociti moraju proći KMB koja je u ovom slučaju oštećena i olakšava prodor u CNS. Ovaj mehanizam naziva se mimikrija ili molekularna zamjena (14, 12). Unutar CNS-a dolazi do umnažanja limfocita koji stvaraju upalne medijatore koji posljedično dovode do aktivacije makrofaga koji također sudjeluju u oštećenju mijelinske ovojnice. Prva faza bolesti karakterizirana je upalom, a u drugoj fazi dolazi do demijelinizacije odnosno uništavanja mijelinske ovojnice a s time i do pojave kliničkih simptoma. Mnoge imunološke studije su učinjene na animalnim modelima za MS poznatim kao eksperimentalni autoimuni encefalomijelitis (EAE). Na temelju tih modela i promatranja MS, istražene su uloge nekoliko

imunoloških puteva u nastanku MS. Utvrđeno je da limfociti imaju bitnu ulogu, no različite podskupine leukocita nemaju istu ulogu. CD4+ limfociti T diferenciraju se u Th1, Th2 i Th17 podskupine. Također bitnu ulogu u patogenezi imaju i CD8+ limfociti T, koje ubijaju oligodendrocite te dovode do ogoljenja aksona. Ove stanice dovode do povećane vaskularne propusnosti i time potiču smrt oligodendrocita. Odavno je poznato da limfociti B postaju plazma stanice koje luče protutijela. Prisutnost tih poliklonalnih protutijela u cerebrospinalnom likvoru pacijenata u MS nazivaju se oligoklonalnim bendovima. Uloga tih oligoklonalnih bendova još se istražuje. Limfociti B također proizvode razne citokine kao što su limfotoksin, TNF-alfa, IL-10, koji potiču upalu. Bitna značajka MS su lezije koje se mogu pojaviti u bilo kojem dijelu CNS-a. Uvidjelo se da postoje predilekcijska mjesta za lezije kao što optička hijazma i optički živac. Istraživanja su pokazala da osim što se procesi dešavaju u bijeloj tvari također se mogu naći i u sivoj tvari CNS-a. Razlikujemo kortikalne lezije koje se dominantno nalaze u akutnoj i recidivirajućoj fazi bolesti. Na temelju promatranja tkiva koje je dobiveno obdukcijom ili biopsijom uvidjelo se da postoje različiti mehanizmi demijelinizacije. Istraživanja su pokazala da jednu od osnovnih uloga u patogenetskih mehanizmima MS imaju autoantitijela i autoantigeni, osobito antiMBP. Također bitan mehanizam koji dovodi do oštećenja je oksidacijsko oštećenje. Oksidacijsko oštećenje sudjeluje u upali i poticanju oštećenja tkiva. To je mehanizam oštećenja koji je zajednički svim fazama bolesti, dovodi do oštećenja makrofaga, apoptoze oligodendrocita te do demijelinizacije. Još se detaljno treba istražiti na ovome mehanizmu kako bih se došlo do točnog uzroka a time i do učinkovite terapije (28).

5. ZAKLJUČCI

1. Multipla skleroza je upalna demijelinizirajuća bolest.
2. Točan uzrok bolesti se ne zna, no smatra se da bi se moglo raditi o međudjelovanju više faktora kao što genska predodređenost i vanjski faktori.
3. Glavni patoloških procesom koji se dešava u multiploj sklerozi je demijelinizacija.
4. Demijelinizacija je proces uništavanja mijelinske ovojnice oko aksona.
5. Rađena su istraživanja na animalnim modelima (EAE) kojim se uvidjelo da bitnu ulogu imaju limfociti T, osobito CD4+ i CD8+ te njihovi brojni citokini koji dovode do upale i posljedične demijelinizacije.
6. Kako bi limfociti T došli u CNS moraju proći kroz KMB koja je u ovom slučaju oštećena te omogućava prolaz upalnih stanica u tkivo CNS-a.
7. Razumijevanje patogeneze i otkrivanje uzroka demijelinizacije razlozi su zbog kojih će se i dalje istraživati ova bolest i njezin animalni model. Otkriće uzroka demijelinizacije dovelo bi do novih pristupa u terapiji ove kronične, upalne, demijelinizacijske bolesti.

6. SAŽETAK

Multipla skleroza spada u kronične autoimune demijelinizirajuće bolesti. Točan uzrok bolesti se još nezna, no smatra se da nastaje međudjelovanjem više faktora. Bolest se dva puta više pojavljuje u žena nego u muškaraca, također zabilježena je češća pojavnost bolesti u bijele rase o odnosu na crnu i žutu rasu. Bolest se klinički može prezentirati u više različitih oblika kao što su relapsno remitirajući, sekundarno progresivni, primarno progresivni i benigni oblik. Glavni patološki proces u MS je demijelinizacija, proces u kojem dolazi do oštećenja mijelinske ovojnice. Funkcija mijelinske ovojnice je prehrambena, zaštitna, te omogućuje brže provođenje živčanih impulsa. Točan uzrok koji dovodi do demijelinizacije još uvijek nije poznat. Dokazani su različiti patogenetski mehanizmi u različitim oblicima bolesti, ali i različiti patogenetski mehanizmi u istog pacijenta u različitim fazama bolesti. Stoga pojedini istraživači smatraju da se radi o sindromu MS. Patogeneza je još uvijek neistraženo područje, no postoje razni modeli koji govore utjecaju vlastitog imunskog sustava te o oksidativnim oštećenjima koja dovode do lezija i pojave kliničkih simptoma .

Ključne riječi: multipla skleroza, mijelin, demijelinizacija, patogeneza.

7. SUMMARY

Multiple sclerosis is one of the chronic autoimmune demyelinating disease. The exact cause of the disease is still unknown, but it is believed to be generated by the interaction of several factors. The disease occurs twice more in women than in men, also recorded a more frequent incidence of disease in the Caucasian in relation to the black and yellow race. Clinical disease can present in different forms such as relapsing remitting, secondary progressive, primary progressive and benign forms. The main pathological process of MS demyelination is, a process in which there is damage to the myelin sheath. The function of the myelin sheath, food, security, and enables faster implementation of nerve impulses. The exact cause leading to demyelination is not yet known. Proven different pathogenic mechanisms in various forms of the disease, but also the different pathogenetic mechanisms in the same patient at different stages of the disease. Therefore, some researchers believe that it is a syndrome MS. The pathogenesis is still uncharted territory, but there are various models that mostly influence their own immune system, and the oxidative damage that leads to lesions and the appearance of clinical symptoms.

Key words: multiple sclerosis, myelin, demyelination, pathogenesis.

8. LITERATURA

1. V. Brinar i suradnici, Neurologija za medicinare, 2009., str 302-324.
2. Arthur C. Guton, John E. Hall, Medicinska fiziologija, 2006, str 68-70.
3. V. Brinar, I. Zadro, B. Barun, Multipla skleroza i ostale demijelinizacijske bolesti, str. 7-68.
4. Luiz Carlos Junqueira, Jose Carneiro, osnove histologije, 2005, str 161-1851.
5. Multiple sclerosis, pristupljeno 10.5.2015. dostupno na <http://www.news-medical.net/health/Multiple-Sclerosis-Diagnosis.aspx>
6. Prineas JW, Kwon EE, Cho ES, Sharer LR., Continual breakdown and regeneration of myelin in progressive multiple sclerosis plaques, pristupljeno 28.5. 2015. na <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6598010>
7. Myline, pristupljeno 1.6.2015. dostupno na <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6598010>
8. Mitochondrial defects in acute multiple sclerosis lesions, pristupljeno 27.5.2015. dostupno na <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18515320>
9. Genetics of multiple sclerosis, pristupljeno 27. 5. 2015. dostupno na <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20933079>
10. Regulation of oligodendrocyte development, pristupljeno 30.5. 2015. na <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8864287>
11. Induction of myelination in the central nervous system, pristupljeno 4.6.2015. na <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8790426>
12. What is myelin, pristupljeno 3.6. 2015. na <http://journals.cambridge.org/action/displayAbstract?fromPage=online&aid=6134604&fileId=S1740925X09990263>

13. Lamers Kjb, Cerebrospinal Fluid Analysis in Multiple Sclerosis pristupljeno 1.6. 2015.na
https://books.google.hr/books?id=E3_tCAAAQBAJ&pg=PA50&lpg=PA50&dq=lame
14. Myelin, pristupljeno 5.6.2015.na <http://www.pbrc.hawaii.edu/~danh/>
15. MyelinEvolution/Epidemiology and natural history of multiple sclerosis, pristupljeno 3.6.2015. na <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16702830>
16. Ascherio A, Munger KL, Environmental risk factors for multiple sclerosis, pristupljeno 28. 5. 2015. na <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17444504>
17. Vitamin D and multiple sclerosis, pristupljeno 2.6. 2015. na <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20494325>
18. Tsang BK, Macdonell R., Multiple sclerosis- diagnosis, management and prognosis, pristupljeno 25.5. 2015. na <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22146321>
19. Miller D1, Barkhof F, Montalban X, Thompson A, Filippi M., Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, pristupljeno 2.6.2015. na <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15847841>
20. Benign multiple sclerosis, pristupljeno 1.6. 2015. na <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18219812>
21. Miller DH1, Leary SM, Primary-progressive multiple sclerosis, pristupljeno 3.6. 2015. na <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17884680>
22. Pathology and disease mechanisms in different stages of multiple sclerosis, Hans Lassmann, 2013, 1–4.
23. Cortical lesions in multiple sclerosis, pristupljeno 2.6.2015., na <http://brain.oxfordjournals.org/content/135/10/2904>

24. Fischer MT1, Wimmer I, Höftberger R, Gerlach S, Haider L, Disease-specific molecular events in cortical multiple sclerosis lesions, pristupljeno 23.5. 2015 na <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23687122>
25. Disease-specific molecular events in cortical multiple sclerosis lesions, pristupljeno 30.5.2015. na <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23687122>
26. Multiple Sclerosis: Pathogenesis and Treatment, Ingrid Loma and Rock Heyman, 2011, 9, 409-416.
27. Autoantigens and Autoantibodies in Multiple Sclerosis, Abbas Mirshafiey, and Mahsa Kianiaslani, 2013; 12(4):292-303.
28. Haider L1, Fischer MT, Frischer JM, Bauer J, Höftberger R, Oxidative damage in multiple sclerosis lesions pristupljeno 23.5.2015. na <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21653539>
29. Bagnato F1, Hametner S, Yao B, van Gelderen P, Tracking iron in multiple sclerosis pristupljeno 4.5. 2015. na <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22171355>
30. Hoppenbrouwers IA, Hintzen RQ., Genetics of multiple sclerosis, pristupljeno 26.5.2015. na <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20933079>
31. Multipla skleroza, wikipedija, pristupljeno 23.6.2015. na https://bs.wikipedia.org/wiki/Multipla_skleroza
32. Neural Communication, prstupljeno 23.6.2015. na http://thebrain.mcgill.ca/flash/i/i_01/i_01_cl/i_01_cl_fon/i_01_cl_fon.html

9. ŽIVOTOPIS

Martina Fišić rođena je 17.ožujka 1991. godine u Travniku, država Bosna i Hercegovina. Pohađa Osnovnu Školu „Novi Travnik“ u Novome Travniku, također i Osnovnu glazbenu školu Jakova Gotovca u Novome Travniku. Upisuje Srednju Školu „Novi Travnik“ smjer opća gimnazija, u kojoj je maturirala 2009. godine sa odličnim uspjehom. Također upisuje i Srednju glazbenu školu Jakova Gotovca. U 2009. godini upisuje studij opće medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci. Aktivno govori engleski jezik. Za vrijeme studija bila voditelj projekta ZOSS Filmske večeri. Tokom studija je bila član organizacijskog odbora „Tjedan mozga“ u Rijeci 2013. god., 2014. i 2015. god. Također je aktivno sudjelovala na studentskim kongresima NeuRi 2014. i 2015. god., SAMED 2015, te na prvom Hrvatskom studentskom simpoziju duhovne psihijatrije. Organizirala je akciju Zaklade Ana Rukavina prikupljanja krvi dobrovoljnih davatelja za banku matičnih stanica, 2012. godine u Rijeci.