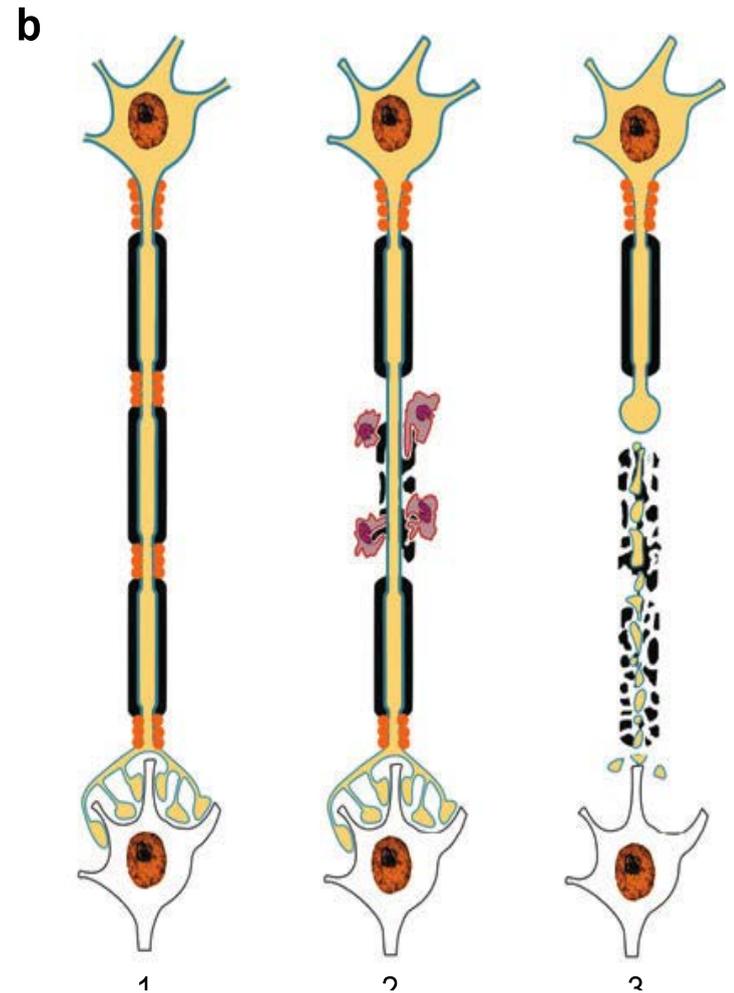
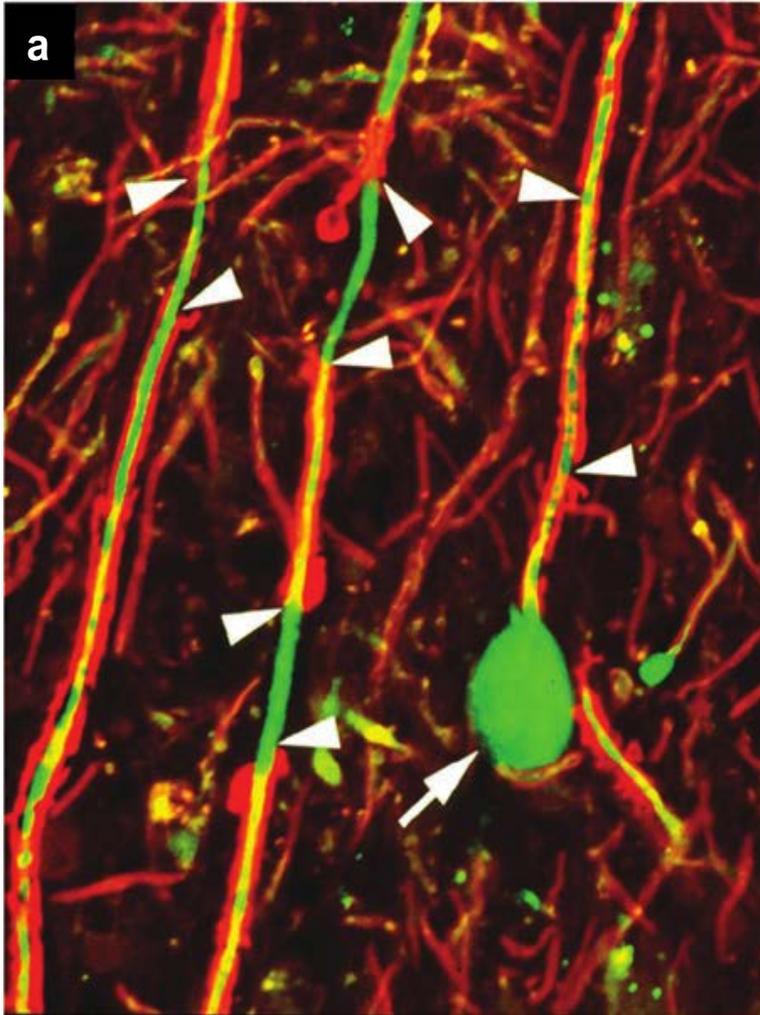


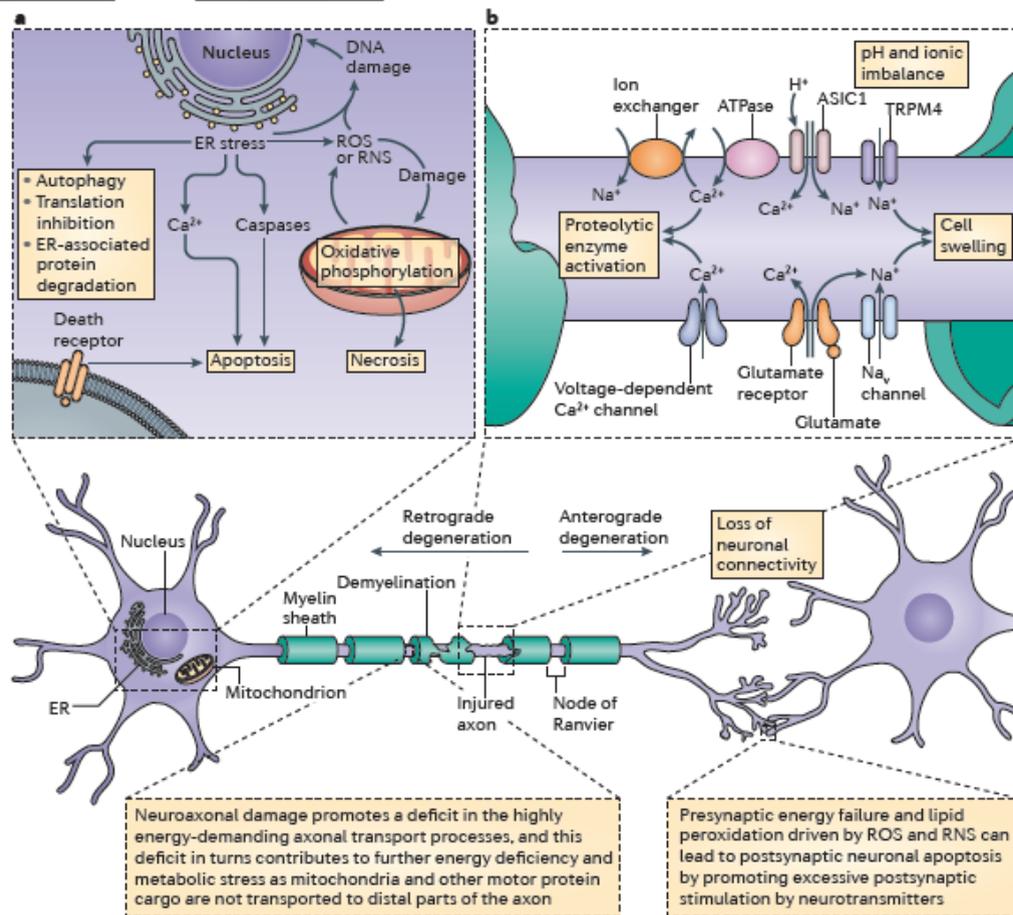
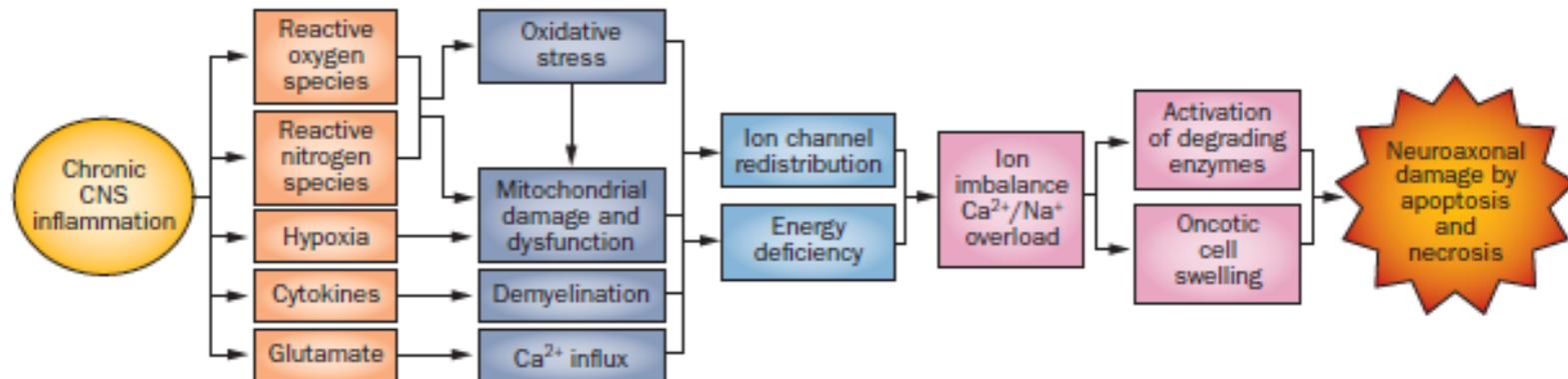


Multipl Skleroz'un immunpatogeneğinde nörodejenerasyon

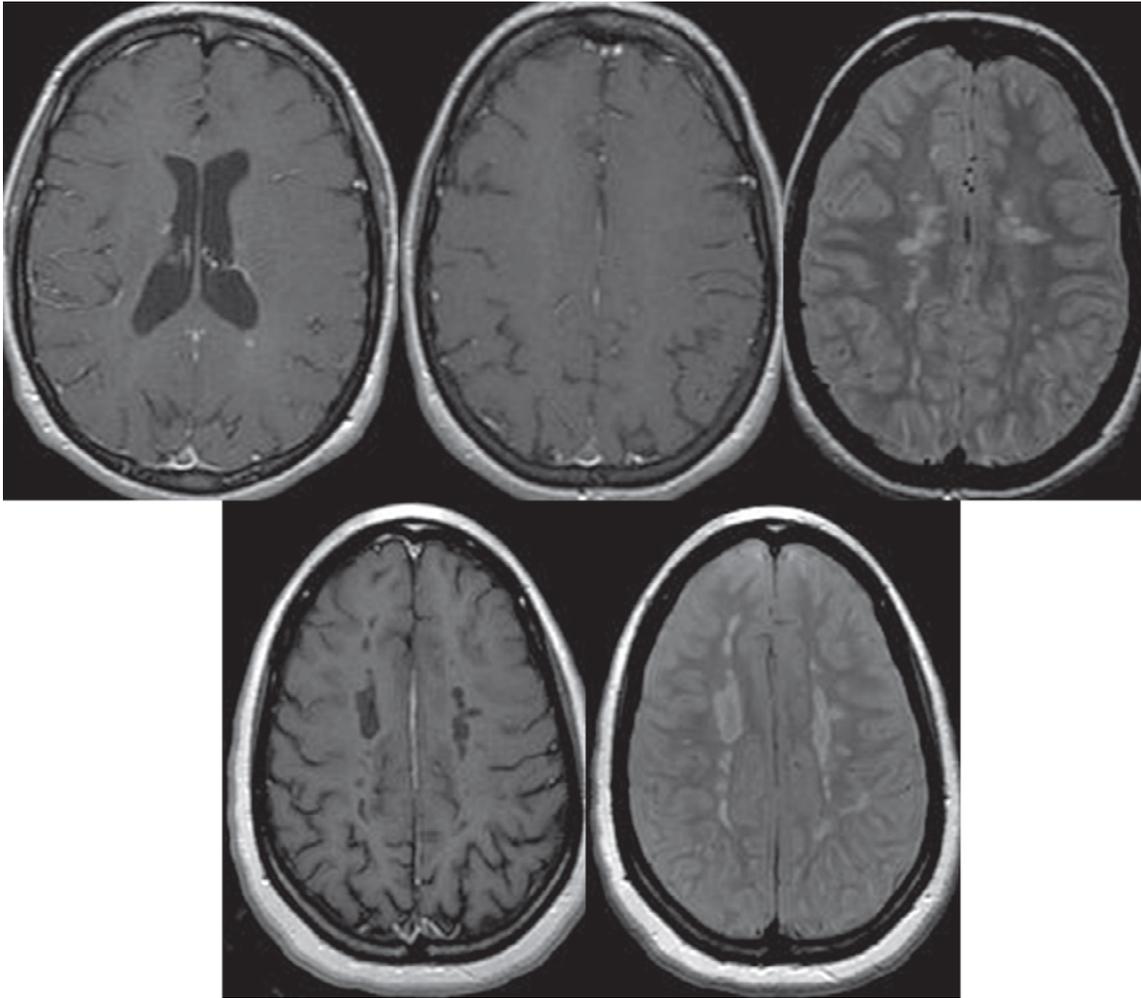
Canan Yücesan
Ankara Tıp Nöroloji Anabilim Dalı

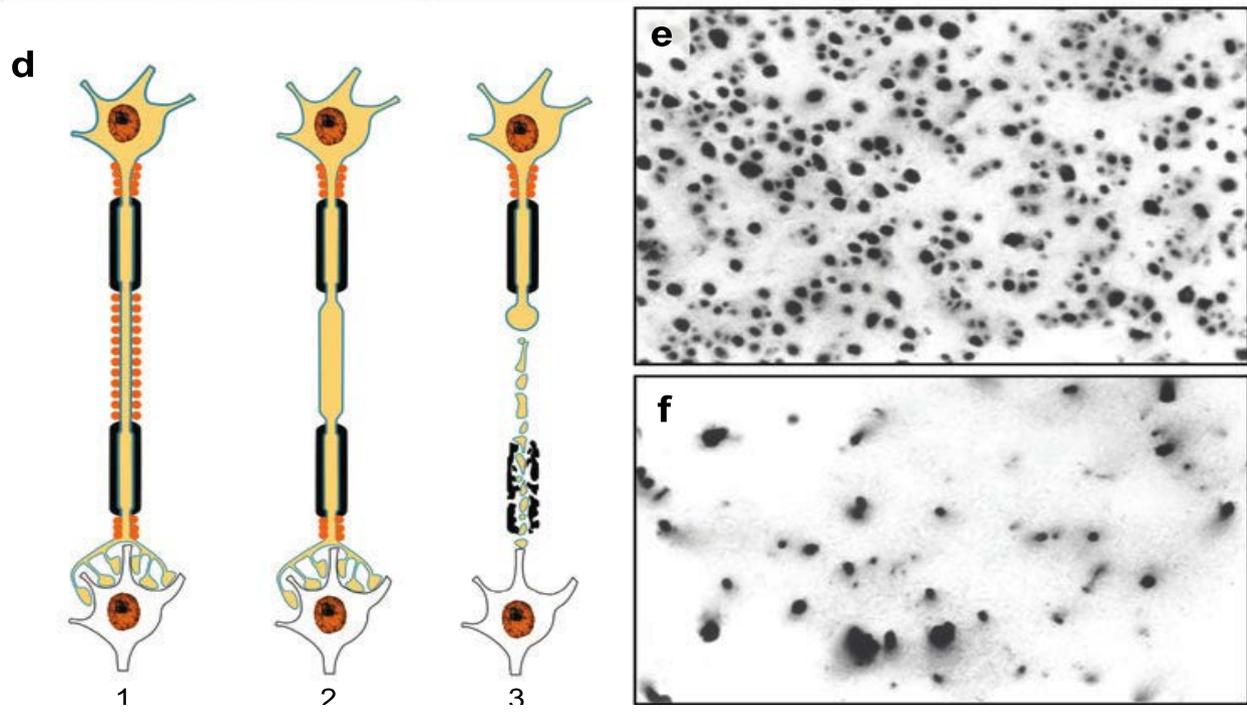
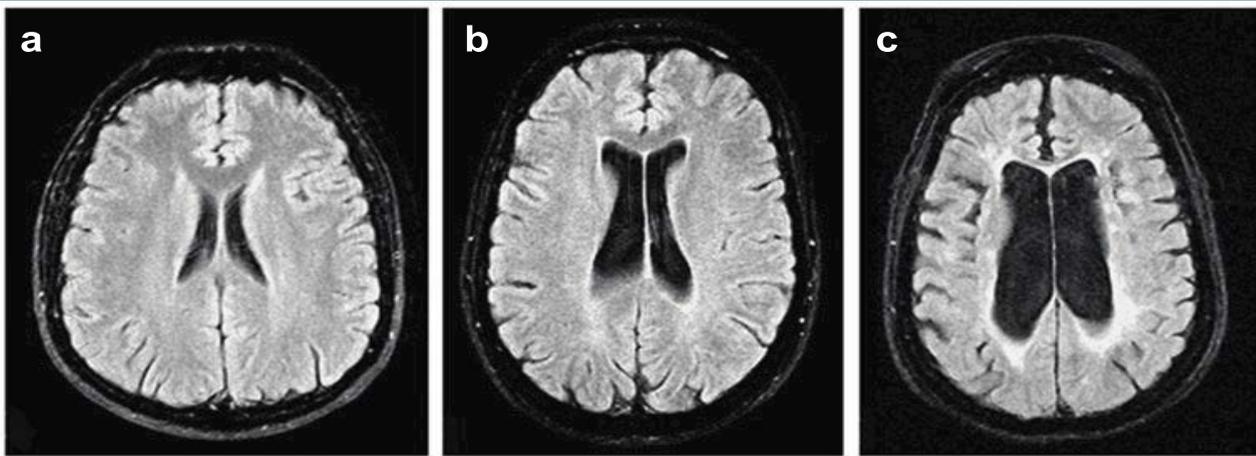
Uluslararası Türk Dünyası MS kongresi
14-17 Şubat 2019





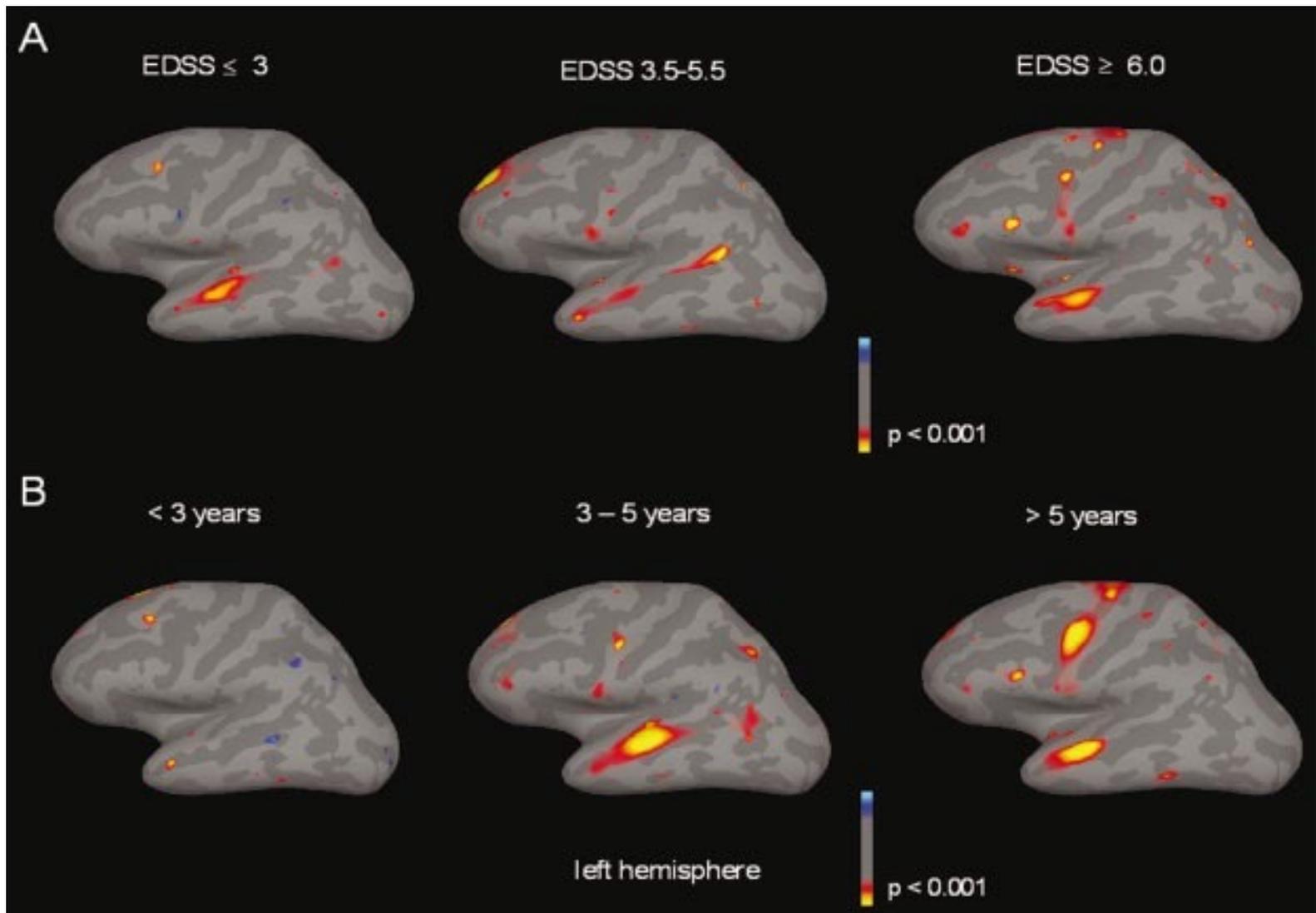
Kara delikler





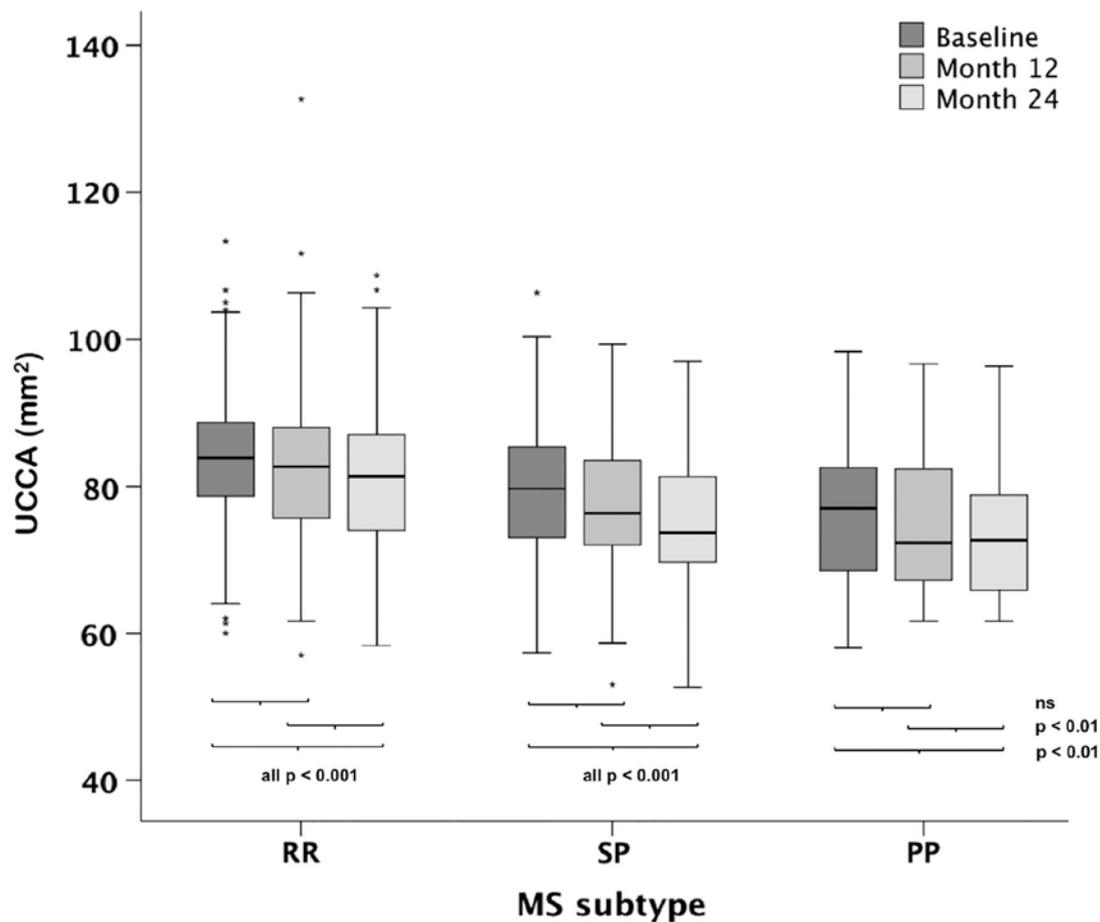
Bruce D. Trapp, *Ann Rev Neurosci*, 2008

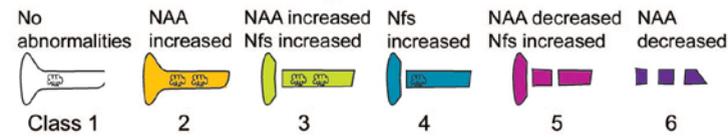
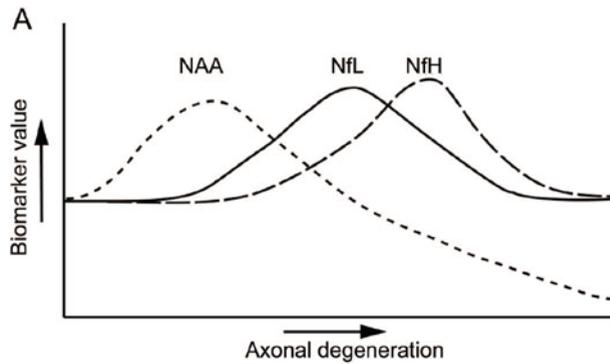
Kortikal incelme



Michael Sailer, Brain (2003), 126, 1734±1744

Spinal kord atrofisi

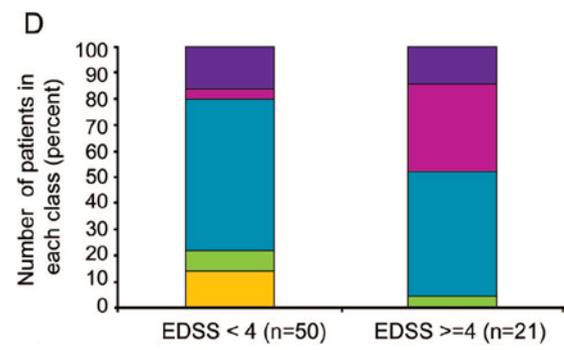
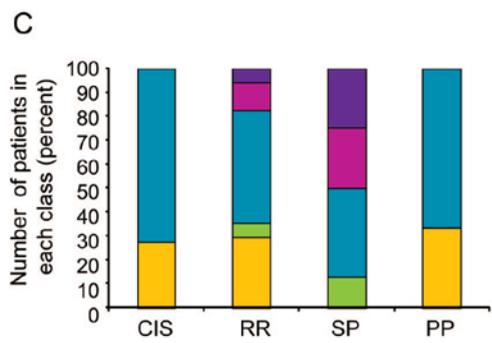




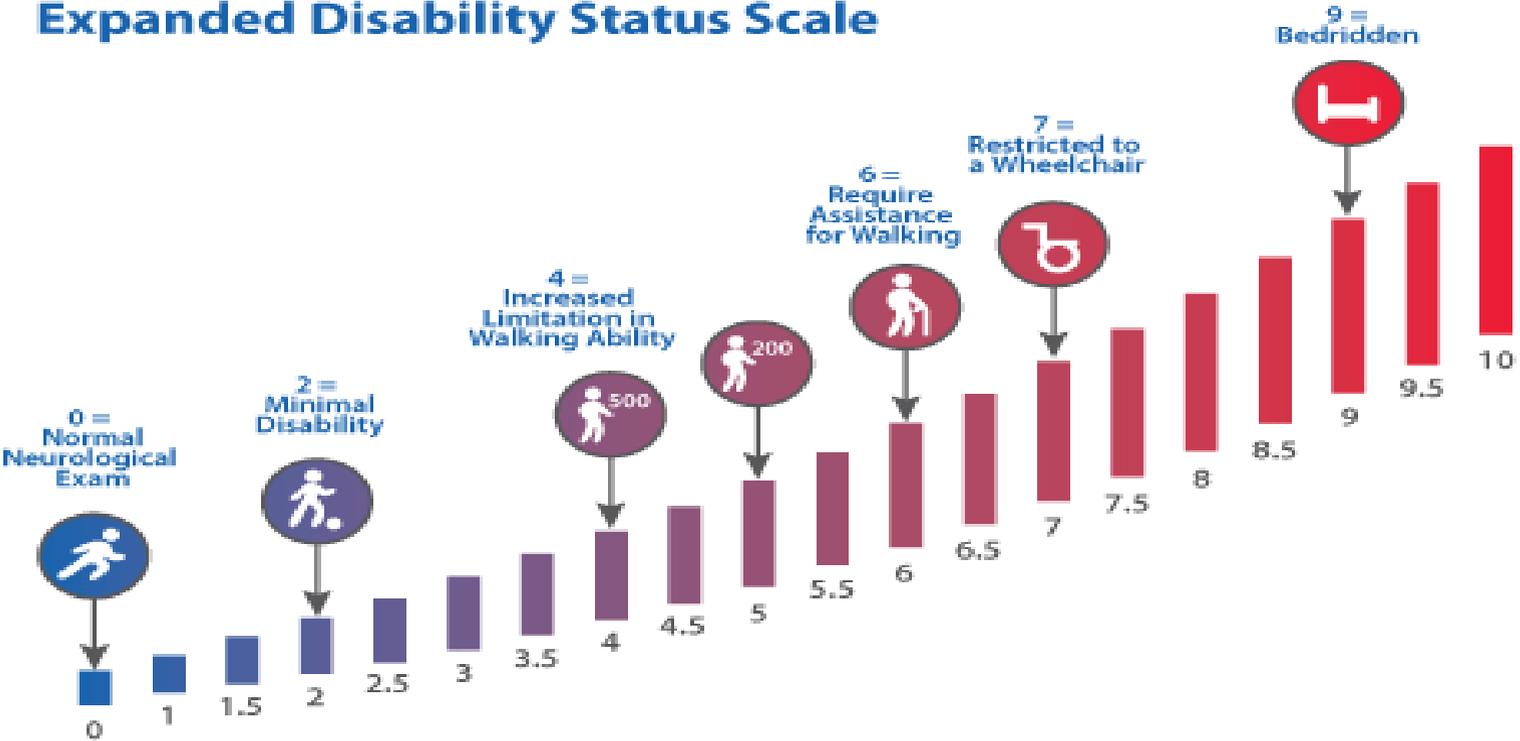
B

Percentage of MS patients with abnormal axonal biomarker value, defined by single markers or combination of neurofilaments and NAA

Biomarkers included	Percentage abnormal in each subgroup						
	ND	IND	OND	CIS	RR	SP	PP
NAA	14	51	47	18	27	43	33
Nf	7	38	21	45	51	50	50
NAA + Nf	21	72	58	53	66	71	67



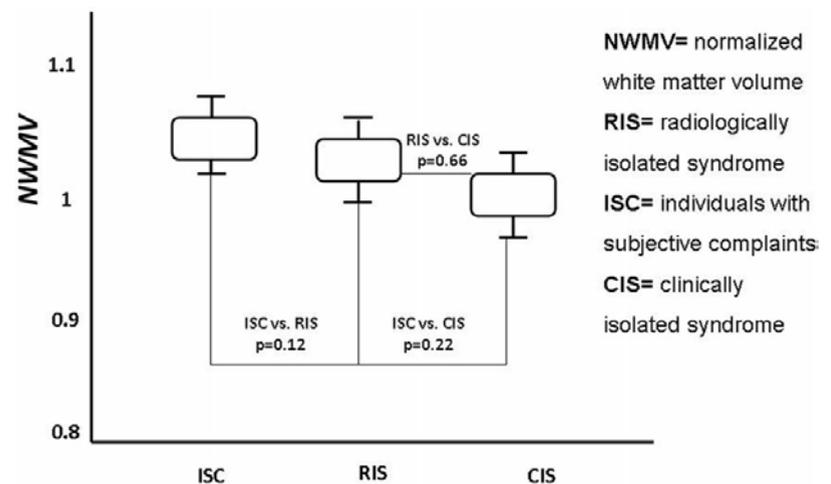
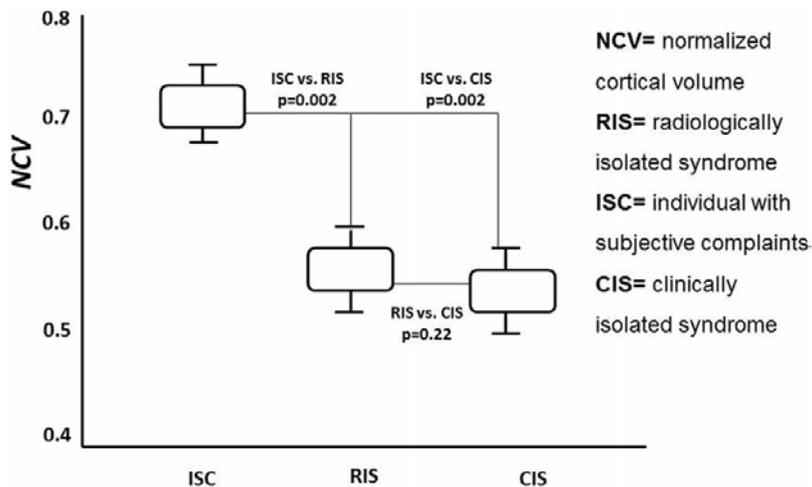
Expanded Disability Status Scale



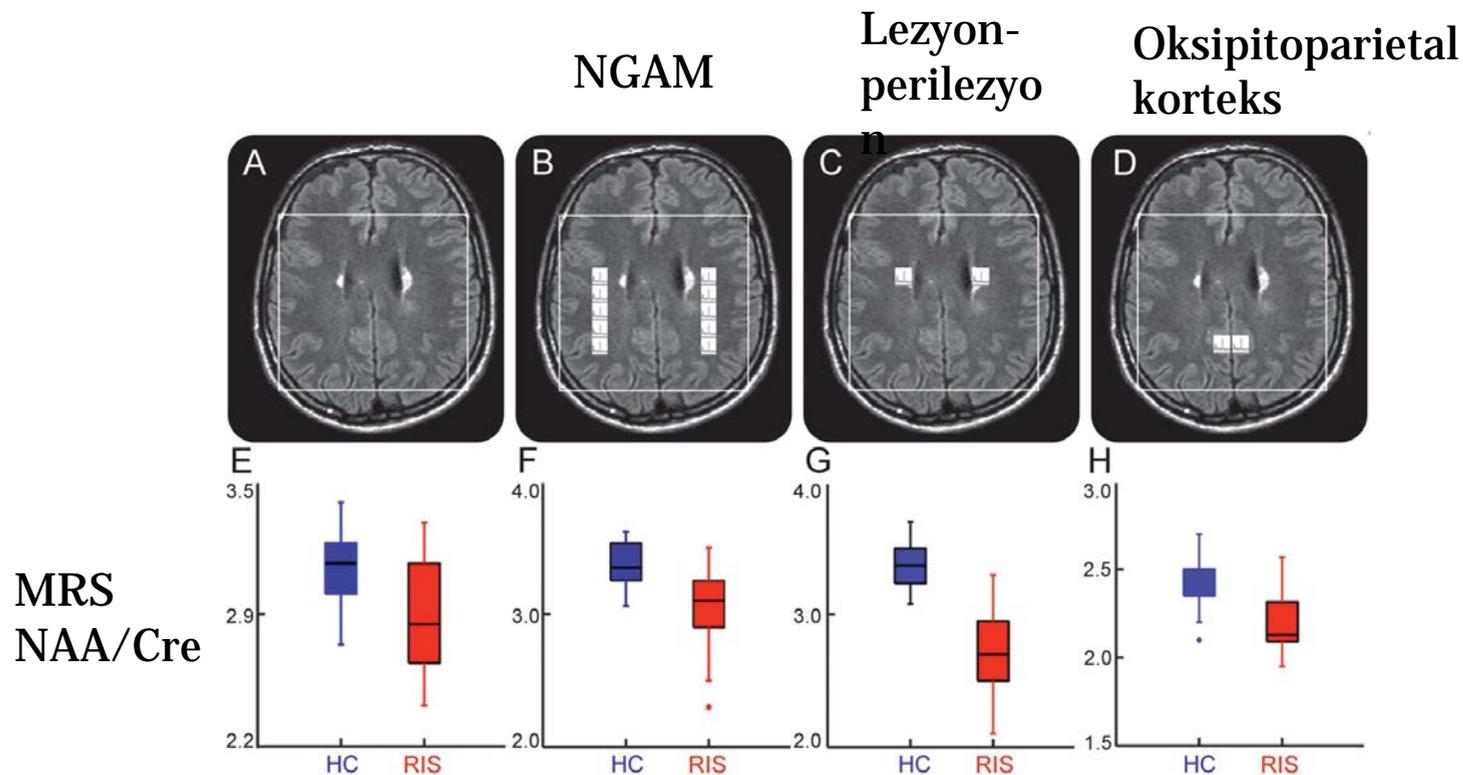
Adapted from: Kurtzke JF. Neurology. 1983;33:1444-1452.

MS'in immünoopatogenezinde nörodejenerasyonun rolü nedir?

Radyolojik izole sendromda gri madde atrofisi var!!!



RIS hastası



April 3, 2018

RESEARCH ARTICLE

Searching for neurodegeneration in multiple sclerosis at clinical onset: Diagnostic value of biomarkers

Lenka Novakova^{1*}, Markus Axelsson¹, Clas Malmeström¹, Henrik Imberg², Olle Elias², Henrik Zetterberg^{3,4,5,6}, Olle Nerman², Jan Lycke¹

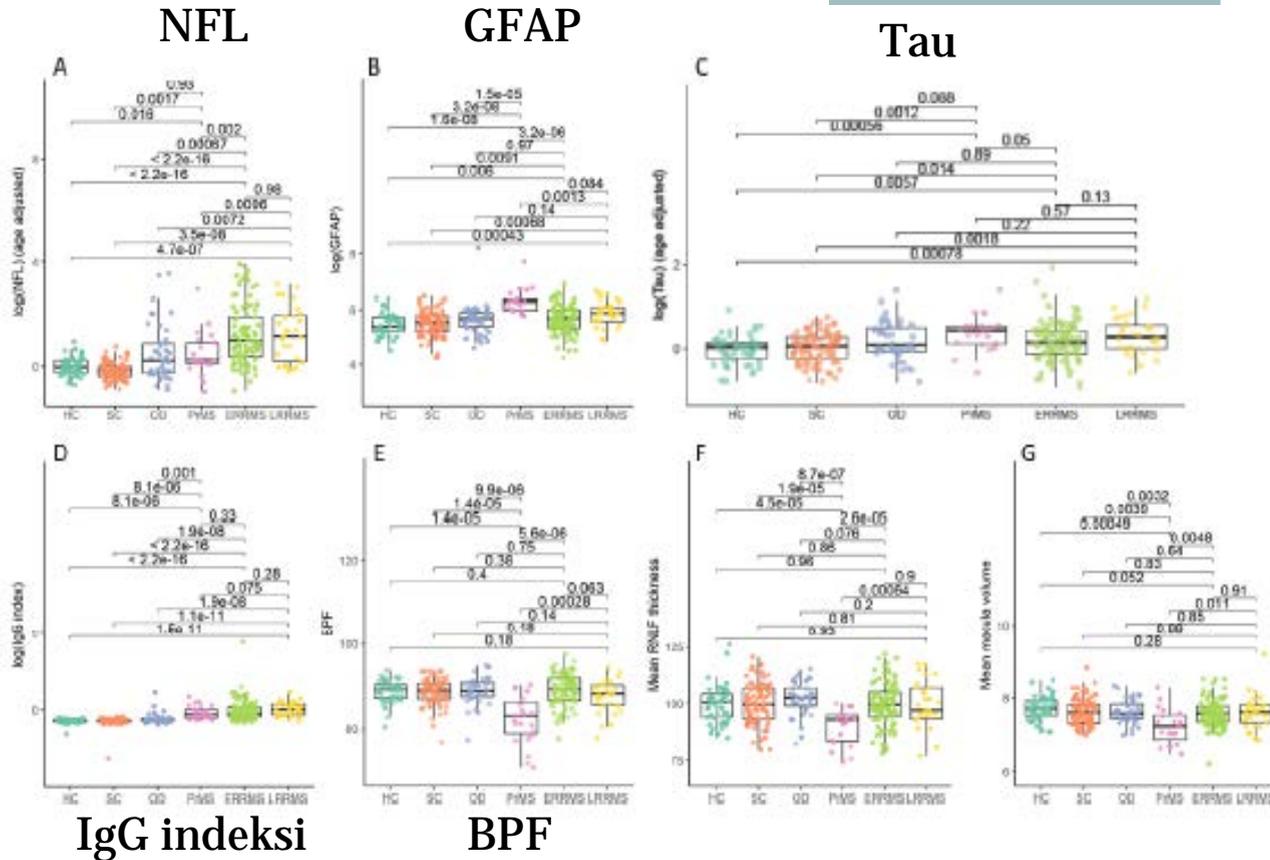
Table 1. Characteristics of the patients and controls.

	CIS/RRMS<2yr (n = 97)	RRMS≥2yr (n = 39)	PrMS (n = 23)	SC (n = 89)	HC (n = 51)	OD (n = 46)
Age, yr, mean (range)	34 (18–62)	38 (19–64)	51 (36–67)	35 (17–56)	27 (20–49)	35 (17–58)
Gender, n, F/M	67/30	30/9	14/9	73/16	24/27	35/11
Disease duration, yr, mean (range)	0.2 (0–1.5)	8.4 (2–39)	14 (2–30)	0.3 (0–5)	0	0.3 (0–3)
EDSS, median (range)	2 (0–6)	2 (0–3.5)	6 (2.5–6)	1 (0–3.5)	0	2 (0–4.5)
Relapse within 3 months, n (%)	66 (68.0)	22 (56.4)	0 (0)	58 (65.2)	0 (0)	25 (50.0)
OCB or increased IgG index, n (%)	91 (93.8)	37 (94.9)	21 (91.3)	3 (3.4)	3 (5.9)	13 (28.3)

CIS = clinically isolated syndrome, RRMS = relapsing remitting multiple sclerosis, PrMS = progressive multiple sclerosis, SC = symptomatic controls, HC = healthy controls, OD = patients with other disease, F = female, M = male, EDSS = Expanded Disability Status Scale, OCB = oligoclonal bands, IgG = immunoglobulin G

Semptomatik kontrol: NM ve MRG normal

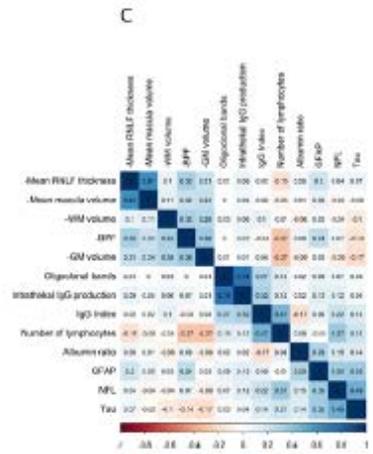
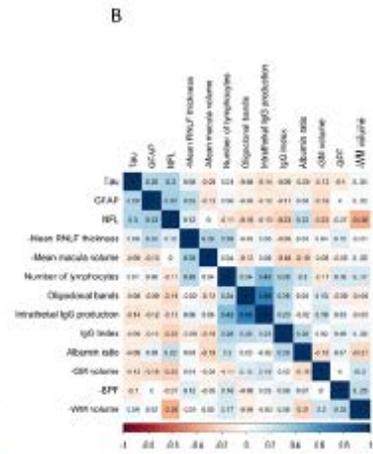
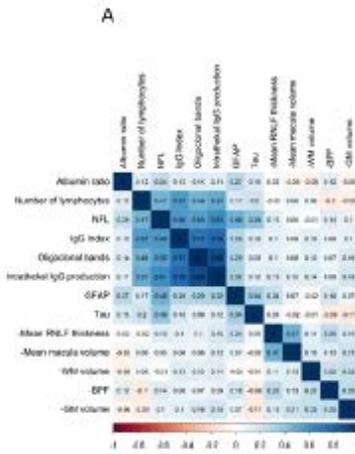
Diğer nörolojik kontrol: ON, myelit, RIS, tanımlanmamış demyelinizan hastalık, disk hernisi, peroneal nöropati, PNP, narkolepsi, trigeminal nevralji, CADASIL, non-arteriyel anterior iskemik ON, hemifasyal spazm, NMO, Bell, SLE-SSS tutulumu, atipik yüz ağrısı, nörojenik mesane, epilepsi, nöroborreliozis, spinal araknoid kist



NFL yeni tanı MS de daha daha yüksek; kontrollerde normal
 GFAP progresif MS de yüksek; yeni tanı MS de kontrollerden daha yüksek
 Tau tüm MS lerde kontrollerden daha yüksek
 IgG indeksi tüm MS lerde daha yüksek
 BPF progresif MS de daha düşük
 Retinal lif tabakası ve maküla volümü progresif MS de daha düşük

- NFL başlangıçta yüksek (nöron)
- GFAP progresif MS de yüksek (astrozit)
- Tau tüm MS lilerde daha yüksek
- BPF zamanla azalıyor

- MS'in erken evresinde sınırlı da olsa nörodejenerasyon vardır



Mavi: pozitif korelasyon

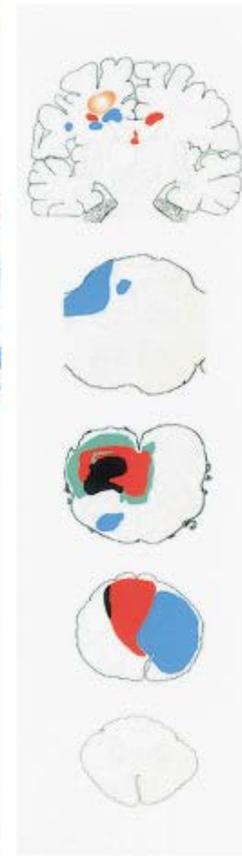
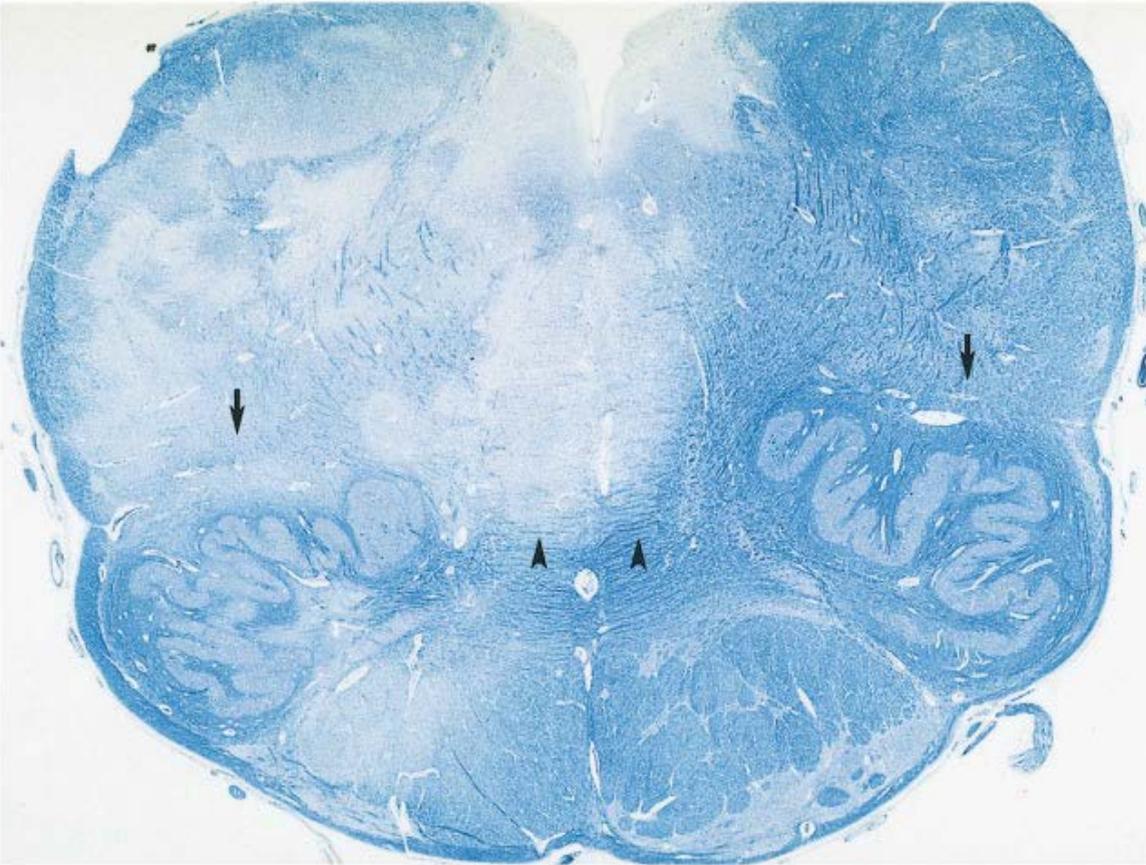
- NFL ve GFAP inflamasyon belirteçleri ile korele;
- diğer nörodejenerasyon belirteçleri inflamasyonla zayıf korele

MS in erken evresinde inflamasyon belirteçleri baskındır nörodejenerasyon belirteçleri ileri evrelerde baskın hale gelir

14 y, RRMS, 9 ay içinde 4 atak

4.atak: vertigo, bulantı, kusma: pulmoner ödem: eksitus (17 saat)

Otopsi:



Yeşil:
prefagositik
myelin
vakuolizasyon
Kırmızı: aktif
myelin
fagositozu
Siyah: OG
apoptozisi
Mavi:
remyelinizasyon

Myelin kaybı az; sadece biraz daha az boyanıyor
Bütün OG'ler apoptotik

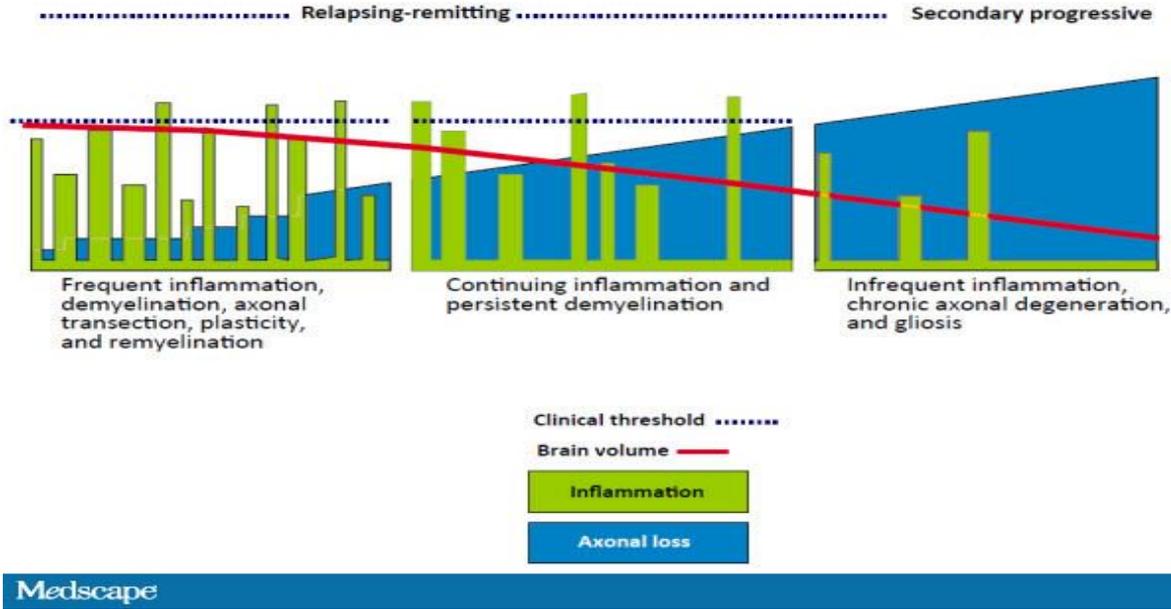
Bütün OG'ler apoptotik; nükleusları
büzülmüş, nükleer kromatin yoğunlaşmış

Çok erken evre aktivasyonu gösteren dallanmış
mikroglialar; uzantıları kalın

- MS de myelin fagositozu doğal immün yanıt sonucu gelişir, monositler hızla lezyon alanına gelir, dallanmış mikroglialara dönüşür, dejenere doku hızla temizlenir
- Adaptif immün yanıt daha sonra gelişir

geld⁵⁻⁷ & Martin Kerschensteiner^{1,7}

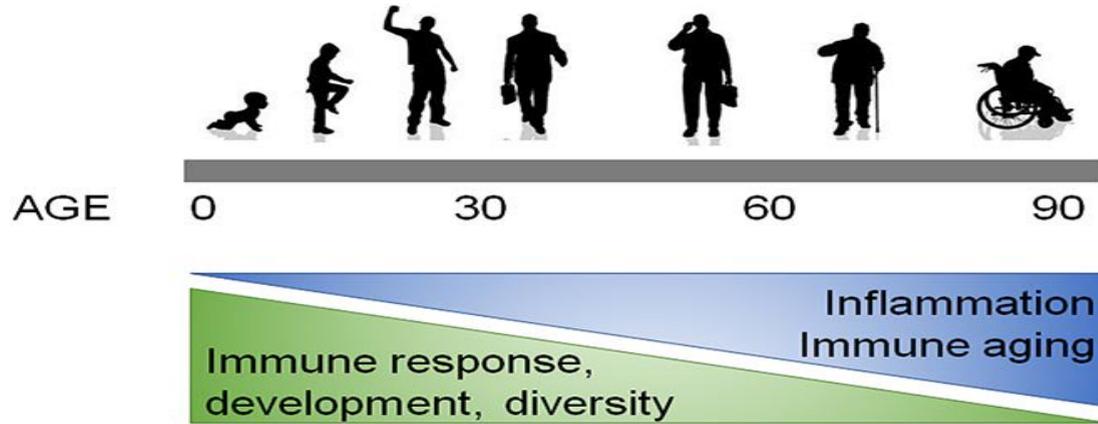
- En erken dejenerasyon bulgusu intra-aksonal mitokondri patolojisidir
- Myelinin sađlam olduđu aksonlarda da dejenerasyon bulguları olabilir



- Nörodejenerasyon MS'in ikinci evresi olarak düşünülmemelidir çünkü nöron dejenerasyonu başlangıçtan itibaren vardır
- Hastalık ilerledikçe nörodejenerasyonla ilişkili bulgular daha görünür hale geliyor

Immune aging

Changes in the immune system when people grow older:



Kronik inflamasyon

Sinir sisteminin rejenerasyon kapasitesini tüketir

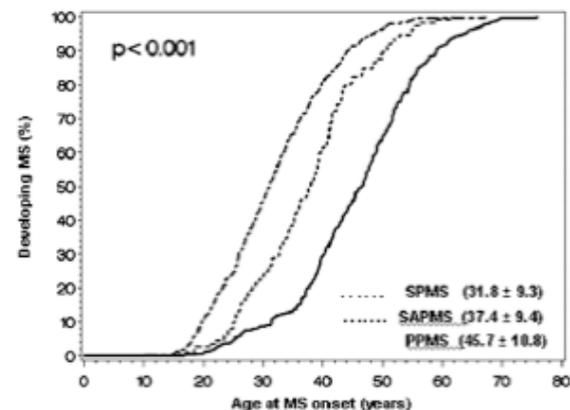
Serebral hipoperfüzyona ve KBB'de sızdırmaya neden olur

SSS hücrelerindeki yaşlanma

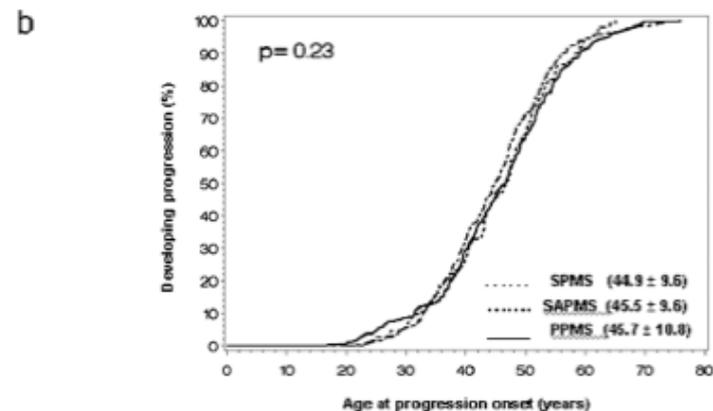
- *SPMS evresinde görülen ve immunmodulator ilaçlara dirençli “compartmentalized” inflamasyonun sebebi yaşlanma olabilir*

Onset of Progressive Phase is an Age Dependent Clinical Milestone in Multiple Sclerosis

Melih Tutuncu, M.D.¹, Junger Tang, M.D.¹, Nuhad Abou Zeid, M.D.², Nilufer Kale, M.D.³, Daniel J. Crusan⁴, Elizabeth J. Atkinson, M.S.⁴, Aksel Siva, M.D.⁵, Sean J. Pittock, M.D.¹, Istvan Pirko, M.D.¹, B. Mark Keegan, M.D.¹, Claudia F. Lucchinetti, M.D.¹, John H. Noseworthy, M.D.¹, Moses Rodriguez, M.D.¹, Brian G. Weinshenker, M.D.¹, and Orhun H. Kantarci, M.D.¹



SPMS	420	420	374	227	81	15	2	0	0
SAPMS	112	112	109	86	44	11	1	0	0
PPMS	322	322	320	294	228	113	28	1	0



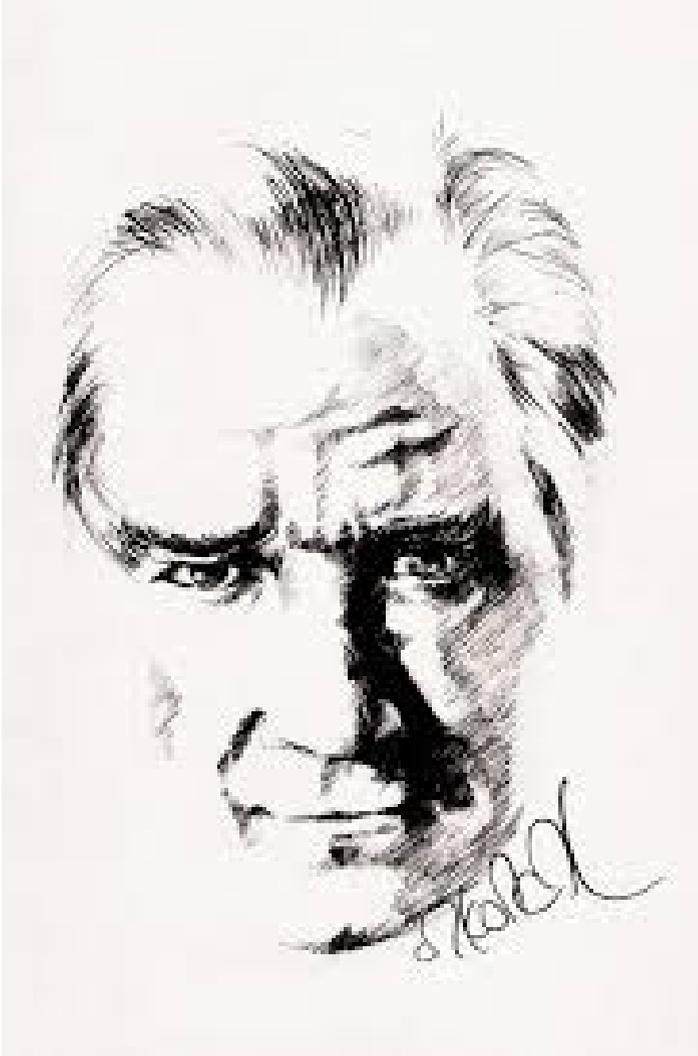
SPMS	420	420	420	397	283	121	24	6	0
SAPMS	112	112	112	105	82	37	6	0	0
PPMS	322	322	320	294	228	113	28	1	0

Şüphesiz ki MS de nörodejenerasyon başlangıçtan itibaren (klinik bulgulardan da önce) var

Nöroinflamasyon da başlangıçtan itibaren (klinik bulgulardan da önce) var

Yaşın etkisi

İlk tetikleci: Otoimmün? Nörodejenerasyon??



TEŞEKKÜRLER.....