

# Multipla skleroza

---

**Kodžoman, Leonarda**

**Undergraduate thesis / Završni rad**

**2023**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Split, Faculty of Science / Sveučilište u Splitu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:166:131080>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-08-25**

*Repository / Repozitorij:*

[Repository of Faculty of Science](#)



Sveučilište u Splitu

Prirodoslovno-matematički fakultet

Odjel za biologiju

Leonarda Kodžoman

# **MULTIPLA SKLEROZA**

Završni rad

Split, 2023.

Ovaj rad, izrađen u sklopu studijskog programa Biologija, pod vodstvom prof. dr.sc. Ivane Bočine, predan je na ocjenu Odjelu za biologiju Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Splitu radi stjecanja zvanja sveučilišne prvostupnice (*baccalaurea*) Biologije.

# Temeljna dokumentacijska kartica

Završni rad

Sveučilište u Splitu

Prirodoslovno-matematički fakultet

Odjel za BIOLOGIJU

Ruđera Boškovića 33, 21000 Split, Hrvatska

## MULTIPLA SKLEROZA

Leonarda Kodžoman

### SAŽETAK

Multipla skleroza (MS) je kronična upalna i demijelinizirajuća bolest autoimunog porijekla diferencirana u 19. stoljeću prema specifičnim simptomima koji uključuju vidna i kognitivna oštećenja te moguću postupnu pojavu invaliditeta. Nastaje zbog pojave napada stanica imunološkog sustava na mijelinski sloj živčanih stanica uzrokujući takozvane plakove. Glavni čimbenici odgovorni za razvoj MS-a uključuju okolišne i genetske čimbenike zbog čega se udio oboljelih prema geografskoj lokaciji, spolu i dobi znatno razlikuje. Među kliničkim tijekovima MS-a može se razlikovati relapsno-remitirajuća multipla skleroza (RRMS), sekundarno progresivna multipla skleroza (SPSM), primarno progresivna multipla skleroza (PPMS) i klinički izoliran sindrom (CIS). Dijagnoza MS-a temelji se na McDonaldovim dijagnostičkim kriterijima, koji povezuju kliničku manifestaciju s karakterističnim plakovima prikazanim magnetskom rezonancijom (MRI) i analizom mozgovno-moždinske tekućine (cerebrospinalnog likvora). Liječenje uključuje korištenje terapija koje mijenjaju tijek bolesti, a koje su prilagođene stanju i simptomima pacijenta. Treba naglasiti da unatoč velikom napretku u liječenju MS-a ova

bolest još uvijek predstavlja dijagnostički izazov. To vjerojatno proizlazi iz činjenice da MS ima raznolik klinički tijek i da nedostaje poseban test koji bi bio odgovarajuće dijagnostičke osjetljivosti i specifičnosti za brzu i točnu dijagnozu.

**Ključne riječi:** plakovi, mijelin, sindrom, središnji živčani sustav, limfociti, remisija

Rad je pohranjen u knjižnici Prirodoslovno-matematičkog fakulteta, Sveučilišta u Splitu

**Rad sadrži:** 21 stranicu, 4 grafička prikaza, 0 tablica i 30 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

**Mentor:** **Dr. sc. Ivana Bočina**, *redoviti profesor Prirodoslovno-matematičkog fakulteta, Sveučilišta u Splitu*

**Neposredni voditelj:** **Dr. sc. Ivana Bočina**, *redoviti profesor Prirodoslovno-matematičkog fakulteta, Sveučilišta u Splitu*

**Ocjenjivači:** **Dr. sc. Ivana Bočina**, *redoviti profesor Prirodoslovno-matematičkog fakulteta, Sveučilišta u Splitu*

**Dr. sc. Željana Fredotović**, *docent Prirodoslovno-matematičkog fakulteta, Sveučilišta u Splitu*

**Dr. sc. Tomislav Rončević**, *poslijedoktorand Prirodoslovno-matematičkog fakulteta, Sveučilišta u Splitu*

Rad prihvaćen: **srpanj 2023.**

## **Basic documentation card**

Thesis

University of Split

Faculty of Science

Department of BIOLOGY

Ruđera Boškovića 33, 21000 Split, Croatia

## **MULTIPLE SCLEROSIS**

Leonarda Kodžoman

### **ABSTRACT**

Multiple sclerosis (MS) is a chronic inflammatory and demyelinating disease of autoimmune origin differentiated in the 19th century according to specific symptoms that include visual and cognitive impairment and possible gradual onset of disability. It is caused by the appearance of an attack by cells of the immune system on the myelin layer of nerve cells, causing so-called plaques. The main factors responsible for the development of MS include environmental and genetic factors, due to which the proportion of sufferers varies considerably by geographic location, gender and age. Among the clinical courses of MS, relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS), secondary progressive multiple sclerosis (SPSM), primary progressive multiple sclerosis (PPMS) and clinically isolated syndrome (CIS) can be distinguished. The diagnosis of MS is based on the McDonalds diagnostic criteria, which correlate the clinical manifestation with characteristic plaques shown by magnetic resonance imaging (MRI) and analysis of cerebrospinal fluid. Treatment includes the use of therapies that change the course of the disease, and which are adapted to the condition and symptoms of the patient. It should be

emphasized that despite great progress in the treatment of MS, this disease still represents a diagnostic challenge. This probably stems from the fact that MS has a varied clinical course and that there is a lack of a specific test that would be of adequate diagnostic sensitivity and specificity for a quick and accurate diagnosis.

**Key words:** plaques, myelin, syndrome, central nervous system, lymphocytes, remission

**Thesis consists of:** 21 pages, 4 figures, 0 tables and 30 references

Original language: Croatian

**Mentor:** **Ivana Bočina, Ph.D.** *Full Professor of Faculty of Science, University of Split*

**Supervisor:** **Ivana Bočina, Ph.D.** *Full Professor of Faculty of Science, University of Split*

**Reviewers:** **Ivana Bočina, Ph.D.** *Full Professor of Faculty of Science, University of Split*

**Željana Fredotović, Ph.D.** *Assistant Professor of Faculty of Science, University of Split*

**Tomislav Rončević, Ph.D.** *Postdoctoral Associate of Faculty of Science, University of Split*

Thesis accepted: **July, 2022.**

## **POPIS KRATICA I NAZIVA**

MS- multipla skleroza (engl. multiple sclerosis)

CNS- središnji živčani sustav (engl. central nervous system)

PNS- periferni živčani sustav (engl. peripheral nervous system)

DMT- terapija koja mijenja tijek bolesti (engl. disease modifying therapy)

MRI- magnetska rezonanca (engl. magnetic resonance imaging)

APC- antigen-prezentirajuće stanice (engl. antigen-presenting cells)

MHC- glavni kompleks histokompatibilnosti (engl. major histocompatibility complex)

CIS- klinički izoliran sindrom (engl. clinically isolated syndrome)

RRMS- relapsno-remitirajuća multipla skleroza (engl. relapsing remitting multiple sclerosis)

PPMS- primarno progresivna multipla skleroza (engl. primary progressive multiple sclerosis)

SPMS- sekundarno progresivna multipla skleroza (engl. secondary progressive multiple sclerosis)

EBV- Epstein-Barr virus

HLA- humani leukocitni antigen (engl. human leukocyte antigen)



# SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
2. RAZRADA TEME .....	2
2.1. POVIJEST.....	2
2.2. ŽIVČANI SUSTAV U KONTEKSTU MULTIPLE SKLEROZE.....	3
2.3. PATOLOGIJA .....	4
2.4. SIMPTOMI.....	6
2.4.1. SINDROM LEĐNE MOŽDINE.....	6
2.4.2. OPTIČKI NEURITIS.....	7
2.4.3. KOGNITIVNI POREMEĆAJ.....	7
2.4.4. OSTALI KLINIČKI POKAZATELJI .....	8
2.5. VRSTE OBOLJENJA.....	8
2.5.1. KLINIČKI IZOLIRANI SINDROM .....	10
2.5.2. RELAPSNOREMITIRAJUĆA MULTIPLA SKLEROZA .....	10
2.5.3. PRIMARNO PROGRESIVNA MULTIPLA SKLEROZA.....	11
2.5.4. SEKUNDARNO PROGRESIVNA MULTIPLA SKLEROZA .....	11
2.6. EPIDEMIOLOGIJA I ETIOLOGIJA .....	12
2.7. DIJAGNOSTICIRANJE.....	14
2.8. NAČINI LIJEČENJA .....	16
2.9. PROGNOZA.....	17
3. ZAKLJUČAK .....	18
4. LITERATURA.....	19

## 1. UVOD

Multipla skleroza (MS) je dugotrajna (kronična) bolest središnjeg živčanog sustava. Smatra se da je to autoimuni poremećaj, stanje u kojem tijelo greškom napada samo sebe. Kod MS-a autoantitijela napadaju mijelinsku (lipoproteinsku) ovojnicu koja omata aksone živčanih stanica. MS je nepredvidiva bolest koja različito utječe na ljude. Neki ljudi s MS-om mogu imati samo blage simptome, dok drugi mogu izgubiti sposobnost jasnog vida, pisanja, govora ili hodanja kada se komunikacija između mozga i drugih dijelova tijela poremeti. Kod MS-a, mijelinska ovojnica je uništena na više mjesta duž aksona. Taj gubitak mijelina nadomješta ožiljkasto tkivo koje se naziva skleroza, a još se nazivaju i plakovi ili lezije. Kada su živci oštećeni na ovaj način, ne mogu provoditi električne impulse u i iz mozga, a mjesto i vrijeme oštećenja utječe na razinu simptoma oboljelih (John Hopkins Medicine, URL: <https://www.hopkinsmedicine.org/health/conditions-and-diseases/multiple-sclerosis-ms> ). MS nije direktno nasljedan, ali pojedini geni doprinose povećanju rizika od oboljenja, zajedno s okolišnim čimbenicima. Smatra se da je rizik za obolijevanje od MS-a u ukupnoj populaciji 1 u 333 slučaja. Lijek ne postoji, a dosadašnje liječenje temelji se na poboljšavanju kvalitete života ublažavanjem simptoma i sprječavanjem recidiva. Znanstvenici ulažu napore kako bi bolje razumjeli mehanizam nastanka oboljenja što će se u budućnosti odraziti i na učinke liječenja i životne standarde oboljelih (National Multiple Sclerosis Society, URL: <https://www.nationalmssociety.org/>).

## 2. RAZRADA TEME

### 2.1. POVIJEST

Stoljećima je poznato da postoji stanje koje karakterizira epizodično i progresivno neurološko pogoršanje, klasificirano kao paraplegija. Neki rani slučajevi "paraplegija" opisani su dovoljno detaljno da se prepozna stanje slično onom koje danas nazivamo multiplom sklerozom i oni nam pomažu predočiti terapijski pristup prije nego što je bolest dobila ime. Von Frerichs, Vulpian, Charcot i drugi znanstvenici i liječnici su sredinom devetnaestog stoljeća diferencirali multiplu sklerozu kao zasebnu bolest koja se može identificirati. Nakon što se diferencirala posebnom patologijom, kliničkom slikom, tijekom i prognozom, sve više slučajeva oboljenja se dijagnosticiralo širom svijeta. Kako je znanje o bolesti postalo opsežnije, broj teorija uzroka i pristupa liječenju se povećavao tako da je pregled 1935. godine obuhvatio 158 tretmana koji se koriste u liječenju MS-a. Uslijedili su valovi terapija uključujući antikoagulanse, antibiotike, histaminske desenzibilizacije, razne dijetne, cjepiva i sredstva protiv raka, kao i brojne tvrdnje o navodnim izliječenjima. Nakon 1960-ih metodologije za provođenje nasumičnih kliničkih ispitivanja postala su bolje definirana, uz pomoć poboljšane klasifikacije bolesti i mjerila invaliditeta. Kako su se podaci prikupljali, teorije su testirane kako bi objasnile opažanja utjecaja genetike, okolišnih čimbenika, geografskih varijacija, infekcija i imunoloških promjena. Razvoj društava oboljelih od multiple skleroze unaprijedio je istraživanje i javno obrazovanje te su tako promijenjeni stavovi prema bolesti. Istovremeno, promijenili su se stavovi liječnika prema liječenju osoba s multiplom sklerozom. U posljednjih pedeset godina, najveći napredak je u temeljnom istraživanju kako bi se razjasnili mehanizmi i procesi u podlozi bolesti, razvoj slikovnih tehnika (MRI) i razvoj imunomodulatornih lijekova koji po prvi put mijenjaju ishod bolesti. Trenutno smo u terapijskoj eri multiple skleroze, s kontinuiranim značajnim napretkom koji donosi nadu i dobrobit osobama s multiplom sklerozom (Murray, 2009).

## 2.2. ŽIVČANI SUSTAV U KONTEKSTU MULTIPLE SKLEROZE

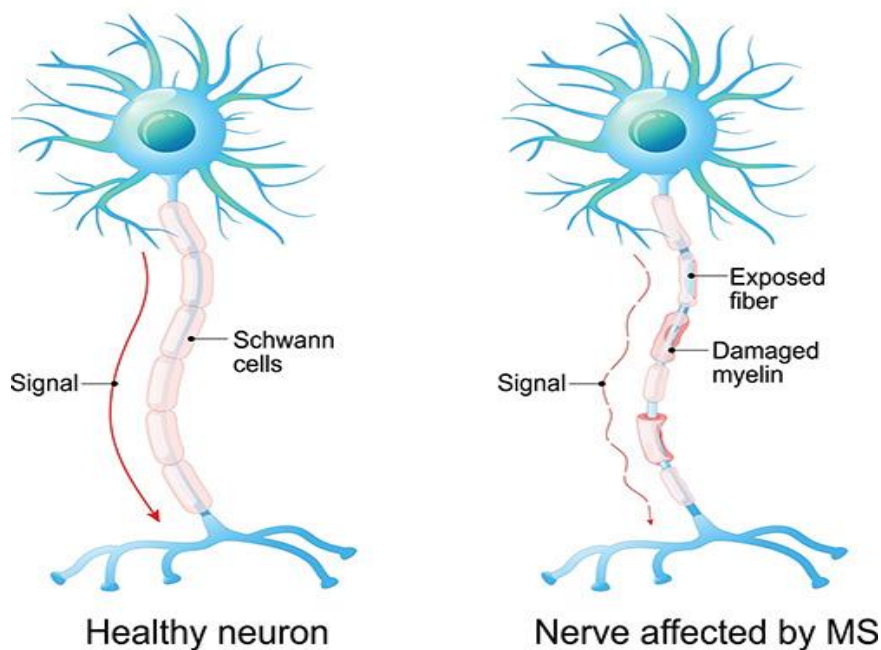
Živčani sustav je mreža neurona čija je glavna značajka generiranje, modulacija i prijenos informacija između svih različitih dijelova ljudskog tijela. Ovo svojstvo omogućuje mnoge važne funkcije živčanog sustava, poput regulacije vitalnih tjelesnih funkcija (otkucaja srca, disanja, probave), osjeta i pokreta tijela. Dijeli se na središnji živčani sustav (CNS) koji je integracijsko središte tijela te periferni živčani sustav (PNS) koji predstavlja vezu između tijela i CNS-a. Živčani je sustav građen od neurona i glija stanica. Neuroni, odnosno živčane stanice, glavne su strukturne i funkcionalne jedinice živčanog sustava. Svaki neuron sastoji se od tijela (soma) i niza izdanaka (dendrita). Tijelo živčane stanice sadrži stanične organele i mjesto je gdje se stvaraju živčani impulsi (akcijski potencijali). Izdanci proizlaze iz tijela, povezuju neurone međusobno i s drugim tjelesnim stanicama, omogućujući protok živčanih impulsa. Postoje dvije vrste neuralnih izdanaka koji se razlikuju po strukturi i funkciji; aksoni su dugi i provode impulse dalje od tijela neurona. Dendriti su kratki i primaju impulse od drugih neurona, provodeći električni signal prema tijelu živčane stanice. Svaki neuron ima jedan akson, dok je broj dendrita različit. Glija stanice koje se nazivaju i neuroglija ili jednostavno glija, manje su neekscitacijske stanice koje podupiru neurone. One ne šire akcijske potencijale. Umjesto toga, one mijeliniziraju neurone, održavaju homeostatsku ravnotežu, pružaju strukturnu potporu, zaštitu i prehranu za neurone u cijelom živčanom sustavu. Mijelinizirajuće glija stanice proizvode mijelinsku ovojnica koja izolira aksone. One se nazivaju oligodendrociti u CNS-u i Schwannove stanice u PNS-u. Mijelinska ovojnica segmentirano okružuje akson, ostavljajući nemijelinizirane praznine između segmenata koje nazivamo Ranvierovi čvorovi. Živčani impulsi se šire samo kroz Ranvierove čvorove, preskačući mijelinsku ovojnica, što značajno povećava brzinu širenja živčanih impulsa (Kenhub, URL: <https://www.kenhub.com/en/library/anatomy/the-nervous-system>). Na integritet mijelina CNS-a i preživljavanje oligodendrocita utječu genetske mutacije mijelinskih proteina i lipida te patološka stanja, uključujući multiplu sklerozu kao najčešću demijelinizirajuću bolest ljudi (Skoff i Benjamins, 2014).

## 2.3. PATOLOGIJA

Pojam multiple skleroze označuje višestruke skleroze (plakove, lezije) koji su posljedica oštećivanja mijelinske ovojnice od strane imunološkog sustava (Slika 1). Plakovi su najčešći u periventrikularnim prostorima moždanih polutki, optičkim živcima, moždanom deblu, leđnoj moždini i malom mozgu te su vidljivi na magnetskoj rezonanci, a mogu biti veličine vrha pribadače do veličine golf loptice. Prisutnost upalnih procesa i imunoglobulina u plakovima ukazuje na autoimunost bolesti. Određivanje upalnih stanica u plakovima i cerebrospinalnoj tekućini dokazalo je prevladavanje T limfocita koji se smatraju glavnim uzročnikom (Lynch i sur., 1996). Aktivirani B i T limfociti infiltriraju CNS najvjerojatnije privučeni autoantigenima eksprimiranim u mijelinskom ovoju ili oligodendrocitima. Ove stanice aktiviraju makrofage i mikroglia stanice koje uzrokuju tkivna oštećenja. Kao rezultat antigeni odlaze u periferiju (cervikalni ili paraspinalni limfni čvorovi) gdje ih pronalaze APC-ovi. To pospješuje daljnju aktivaciju autoreaktivnih T i B limfocita koji izlaze iz limfnih čvorova i napadaju CNS (Cotsapas i sur., 2018). T limfociti djeluju na principu takozvanog trimolekularnog kompleksa kojeg sačinjava receptor T limfocita i njegova sposobnost prepoznavanja antigena te glavni sustav tkivne histokompatibilnosti (MHC) koji predočava peptide mijelinske ovojnice T staničnim receptorima. Indirektni mehanizmi stvaranja plakova mogući su izlučivanjem citokina i limfokina. Citokini pokreću aktivaciju makrofaga što za posljedicu ima fagocitozu mijelina. Plakove središnjeg živčanog sustava histološki dijelimo prema sposobnosti remijelinizacije, a kod pacijenata sa neoštećenim oligodendrocitima moguća je remijelinizacija. Razlike u razini oštećenja mijelina se direktno odražavaju na različite simptome (Lynch i sur., 1996). Način inicijacije imunološkog odgovora na antigene CNS-a još nije sasvim poznat. Pokretanje specifičnog odgovora T i B limfocita koje uključuje širenje velikog broja limfocita specifičnih za antigen iz nekoliko stanica prekursora u limfnom čvoru zahtijeva posebne stanice koje prezentiraju antigen (APC), kao što su dendritične stanice. Dobro je utvrđeno da su autoreaktivni limfociti, koji imaju sposobnost induciranja autoimunosti CNS-a dio normalnog djelovanja limfocita. Patogeni imunološki odgovor na antigene CNS-a može biti pokrenut na dva načina: u intrinzičnom modelu reakcija započinje u CNS-u nakon čega se antigeni otpuštaju u periferiju

putem prijenosa limfom ili aktivnog transporta pomoću proteina nosača antigena (APC). To je slučaj kod upalnih reakcija kada se aktivira autoimunološki odgovor koji pogađa CNS. Nasuprot tomu, ekstrinzični model predstavlja da se početak imunološkog odgovora zbiva izvan CNS-a (npr. u kontekstu sistemske infekcije) te dolazi do imunološkog odgovora na antigene CNS-a (Cotsapas i sur., 2018). Upalni proces koji se javlja unutar CNS-a je također odgovoran, barem djelomično, za degenerativne promjene, uključujući gubitak i oštećenje aksona i oligodendrocita što dovodi do ireverzibilnog oštećenja mozga i leđne moždine (Costello, 2013).

## Multiple Sclerosis



**Slika 1.** Oštećenja mijelinske ovojnice uzrokovana multiplom sklerozom (<https://www.ohsu.edu/brain-institute/understanding-multiple-sclerosis>)

## 2.4. SIMPTOMI

Multipla skleroza uzrokuje širok spektar simptoma koji mogu zahvaćati bilo koji dio tijela. Svaka oboljela osoba ima različite simptome, kod određenih se simptomi s vremenom pogoršavaju dok kod drugih simptomi nisu stalni nego se javljaju periodički. Razdoblja u kojima se simptomi pogoršavaju poznati su kao recidivi. Razdoblja u kojima se simptomi poboljšavaju ili nestaju poznata su kao remisije (National Health Service, URL: <https://www.nhs.uk/conditions/multiple-sclerosis/>). Razmotrit ćemo neke od tipičnih kliničkih manifestacija multiple skleroze.

### 2.4.1. SINDROM LEĐNE MOŽDINE

Najčešća klinička prezentacija multiple skleroze je simptomatologija povezana s akutnim početkom djelomičnog transverzalnog mijelitisa, tipični senzorni simptomi u skladu sa zahvaćenošću dorzolateralne vrpce. Ovisno o opsegu lezija, simptomi mogu biti jednostrani ili obostrani, na ili ispod razine lezije, koja se u multiploj sklerozi najčešće javlja u cervikalnoj vrpci. Lokomotorni sustav može biti oštećen, kao i mokraćni mjehur i funkcija crijeva. Akutni potpuni transverzalni mijelitis s posljedičnom paraplegijom je rijedak kod multiple skleroze i treba hitno razmotriti druge poremećaje kao što je poremećaj optičkog spektra neuromijelitisa. Akutni mijelitis zbog multiple skleroze obično se razvija tijekom par dana i počinje se spontano oporavljati tijekom nekoliko tjedana. MRI mozga je od velike pomoći budući da većina pacijenata s MRI mozga koji ukazuje na multiplu sklerozu koju prati djelomični akutni transverzalni mijelitis proći će višestruki dijagnostički kriterij multiple skleroze u bliskoj budućnosti (Katz Sand, 2015).

## 2.4.2. OPTIČKI NEURITIS

Optički neuritis uzrokovan multiplom sklerozom nastaje kada imunološki sustav napada stanice mijelinske ovojnice vidnog živca i jedan je od prvih simptoma bolesti. Optički neuritis se obično predstavlja akutnim, jednostranim, bolnim smanjenjem oštine vida koje unutar nekoliko dana od pojavljivanja doseže vrhunac i počinje se oporavljati unutar nekoliko tjedana. Kod optičkog neuritisa povezanog s multiplom sklerozom, tipično je prisutna bol pri pokretima očiju blage do umjerene prirode. Pregled obično otkriva oštećenja u oštini vida, vid s niskim kontrastom i razlikovanjem boja kao i aferentni pupilarni defekt. Funduskopski pregled je često normalan, ali se može vidjeti oteklina optičkog diska. Uobičajen je oporavak čak i bez korištenja steroida. Osim multiple skleroze, optički neuritis može biti posljedica dijabetesa, optičkog neuromijelitisa ili konzumacije određenih lijekova (Katz Sand, 2015).

## 2.4.3. KOGNITIVNI POREMEĆAJ

Kognitivni poremećaj je čest kod različitih fenotipova multiple skleroze i počinje rano u bolesti, iako je tipično puno istaknutiji kod progresivno-relapsirajuće multiple skleroze. Kognitivne tegobe često prate druge simptome multiple skleroze i mogu pomoći utvrđivanju dijagnoza; međutim, s obzirom na njihovu nespecifičnu prirodu i nedostatak povezanosti s određenim akutnim lezijama CNS-a (barem s trenutnom standardnom tehnikom snimanja), sami kognitivni simptomi bez žarišnih neuroloških simptoma obično nisu korisni standardi u dijagnostičkom procesu za MS. Multipla skleroza se može manifestirati kognitivnom disfunkcijom bez jasnih istovremenih žarišnih neuroloških simptoma i znakova, kao što je znanstveno dokazano u maloj kohorti talijanskih pacijenata. Nekoliko ovih pacijenata imali su atrofiju i u početku samo nespecifične promjene na MRI. Tek naknadno im je nakon dodatnih pretraga dijagnosticirana multipla skleroza tako što je napredno skeniranje otkrilo kortikalne lezije, a rezultati lumbalne punkcije bili su u skladu s multiplom sklerozom (Katz Sand, 2015). MS štetno utječe na različite aspekte kognitivnog funkcioniranja, uključujući pozornost, učinkovitost i brzinu obrade informacija, opće funkcioniranje i dugoročno pamćenje. Brzina obrade informacija i vizualno učenje su najčešće uočeni kognitivni poremećaji. Područja kognicije koja obično nisu pogođena



su "jednostavna" pažnja (npr. ponavljanje znamenki) i bitne verbalne vještine (npr. imenovanje i razumijevanje riječi). Iako većina studija pokazuje da opća inteligencija ostaje netaknuta u bolesnika s multiplom sklerozom, druga su istraživanja otkrila neznatna, ali značajna smanjenja. Demencija je rijetka u MS-u, češći su suptilni kognitivni nedostaci koji mogu značajno varirati među pacijentima (Chiaravalloti i DeLuca, 2008).

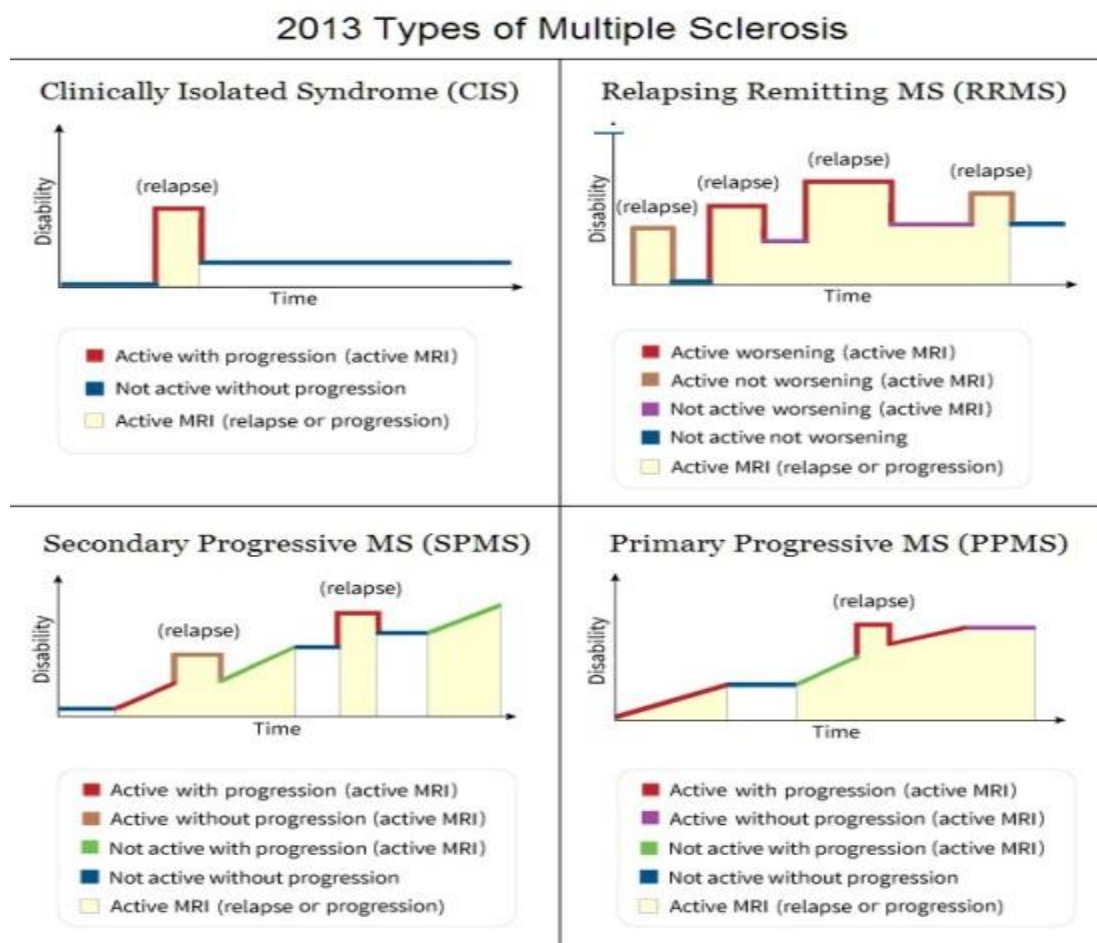
#### 2.4.4. OSTALI KLINIČKI POKAZATELJI

Postoji nekoliko drugih manje uobičajenih kliničkih pokazatelja koji mogu biti u skladu s prvim pojavama multiple skleroze. Lezije moždane hemisfere, osobito velike tumefaktivne lezije mozga, mogu se pojaviti kao hemisferični sindrom sa simptomima koji uključuju afaziju, encefalopatiju i manifestacije povećanog intrakranijalnog tlaka, zajedno s motoričkim i osjetilnim simptomima. Paroksizmalni simptomi su prolazni, rekurentni, stereotipni simptomi kao što su vibriranje ili osjećaj sličan šoku s fleksijom vrata (Lhermitteov fenomen), tonični grčevi, neuralgija trigeminusa ili paroksizmalna dizartrija. Za utvrđivanje MS-a paroksizmalni simptomi, koji se primjenjuju prema dijagnostičkim kriterijima, moraju se ponavljati tijekom najmanje 24 h. Ostali manje uobičajeni simptomi uključuju napadaje i simptome povezane s poremećajima termoregulacije ili spavanja ali to su rijetko jedini prisutni simptomi bolesti (Katz Sand, 2015).

#### 2.5. VRSTE OBOLJENJA

S obzirom na način napredovanja bolesti razlikujemo četiri klinička tipa multiple skleroze: klinički izoliran sindrom, relapsno-remitirajuća multipla skleroza, primarno progresivna multipla skleroza i sekundarno progresivna multipla skleroza (Slika 2). Iako korisna s teorijske strane, u kliničkoj praksi, klasifikacija oboljenja često nije u stanju adekvatno obuhvatiti složenost fenotipova bolesti jer se često preklapaju, prijelaz između relapsno-remitirajuće i sekundarno-progresivne multiple skleroze je nejasan, a klasifikacija je često utemeljena na sjećanju i opisu kojeg daju pacijenti. Daljnji doprinos složenosti klasifikacije je to što svi fenotipovi različitih

vrsta multiple skleroze dijele zajedničke karakteristike, i ne postoji jedinstvena klinička, slikovna ili laboratorijska karakteristika koja se jasno razlikuje između podtipova bolesti. Postoje relativne razlike u nizu slikovnih i laboratorijskih markera između specifičnih podtipova multiple skleroze (količina neurofilamenata u likvoru i serumu, stopa stvaranja novih lezija, brzina atrofije mozga i leđne moždine), ali nijedan od ovih markera ne može definitivno razlikovati podtipove multiple skleroze. Kao rezultat toga, klasifikacija podtipova bolesti multiple skleroze još uvijek je uglavnom utemeljena na kliničkim obilježjima. Točnija kategorizacija podtipova multiple skleroze bila bi korisna u brojnim okruženjima, uključujući osiguravanje odgovarajućeg odabira pacijenata u kliničkim ispitivanjima te za optimalnu njega bolesnika u kliničkoj praksi (Oh i sur., 2018).



**Slika 2.** Vrste multiple skleroze ([https://my-ms.org/ms\\_types.htm](https://my-ms.org/ms_types.htm))

### 2.5.1. KLINIČKI IZOLIRANI SINDROM

Klinički izolirani sindrom (CIS) označava pojedinačnu epizodu neurološke smetnje uzrokovane demijelinizacijom središnjeg živčanog sustava bez pojave vrućice, encefalopatije ili upale i većinom predstavlja inicijalnu pojavu bolesti. Vrhunac epizode se postiže od nekoliko dana do par tjedana od početka smetnje i traje najmanje 24 sata. Manifestira se kroz optički neuritis te sindrom moždanog debla i malog mozga te djelomični mijelitis. MRI je najbolji način za predviđanje prijelaza CIS-a u multiplu sklerozu (Travers i sur., 2022). Drugi način je lumbalna punkcija kojom se ispituje prisutnost imunoglobulina u likvoru kao dokaz aktivnosti imunološkog sustava na CNS. Trećina pacijenata s ovim tipom u sljedećih 30 godina nema novih demijelinizacija, no ako se utvrdi veći broj plakova, osobito na leđnoj moždini, rizik od razvijanja multiple skleroze je veći (Multiple Sclerosis Society, URL: <https://www.mssociety.org.uk/about-ms/types-ms/clinically-isolated-syndrome-cis>).

### 2.5.2. RELAPSNOREMITIRAJUĆA MULTIPLA SKLEROZA

Relapsno-remitirajuća multipla skleroza (RRMS) predstavlja periode demijelinizacije središnjeg živčanog sustava koji su vremenski i prostorno odijeljeni. Ovi napadi – koji se također nazivaju recidivi ili egzacerbacije – praćeni su razdobljima djelomičnog ili potpunog oporavka (remisije). Tijekom remisije svi simptomi mogu nestati ili se neki simptomi mogu nastaviti i postati trajni, međutim, nema vidljivog napredovanja bolesti tijekom razdoblja remisije. RRMS se dalje može okarakterizirati kao aktivan (s recidivima i/ili dokazima nove MRI aktivnosti tijekom određenog vremenskog razdoblja) ili neaktivan, kao i s pogoršanjem (potvrđeno povećanje invaliditeta nakon recidiva) ili bez pogoršanja. Razlikuje se od progresivnih oblika po većem broju napada i novih lezija, najčešće smještenih na mozgu (National Multiple Sclerosis Society, URL: <https://www.nationalmssociety.org/What-is-MS/Types-of-MS/Relapsing-remitting-MS>). Kod neliječenih pacijenata dolazi do postupne moždane atrofije, te se recidivi događaju povremeno, u prosjeku 0.65 kliničkih napada godišnje. Neklinička aktivnost bolesti, odnosno stvaranje novih plakova bez kliničke povezanosti, je češća. Recidive multiple skleroze karakteriziraju simptomi akutne upalne demijelinizacije CNS-a koji traju najmanje 24 sata. Uzrokuje ih fokalna lezija ili

reaktivacija stare lezije. RRMS je najčešći oblik bolesti – približno 85% ljudi s multiplom sklerozom prvotno ima dijagnozu RRMS-a (Travers i sur., 2022).

### 2.5.3. PRIMARNO PROGRESIVNA MULTIPLA SKLEROZA

Otprilike 10-15% bolesnika s multiplom sklerozom (MS) ima poremećaj postupnog povećanja neurološke nestabilnosti, poznat kao primarno progresivna multipla skleroza (PPMS). Kod PPMS-a dolazi do kontinuiranog napredovanja bolesti od početka pojavljivanja, uz povremena i kratka poboljšanja. U usporedbi s relapsno-remitirajućom multiplom sklerozom, ljudi sa PPMS-om oboljevaju u starijoj dobi, a veći udio čine muškarci. Upalne lezije bijele tvari su manje očigledne, ali gubitak aksona i aktivacija mikroglije vidljivi su u bijeloj tvari koja izgleda zdravo, uz kortikalnu demijelinizaciju, a kvantitativna MRI pokazuje atrofiju i intrinzične abnormalnosti u sivoj i bijeloj tvari. Atrofija leđne moždine odgovara uobičajenoj kliničkoj prezentaciji progresivne spastične paraplegije. Iako se čini da je neuroaksonalna degeneracija u osnovi PPMS-a, nije razjašnjeno koji imunološki posredovani mehanizmi djeluju na patogenezu i opseg poremećaja. MRI mozga i leđne moždine te pregled likvora važne su pretrage za dijagnozu; konvencionalne imunomodulatorne terapije, kao što je interferon-beta i glatiramer acetat, neučinkoviti su kod ovog tipa bolesti (Miller i Leary, 2007).

### 2.5.4. SEKUNDARNO PROGRESIVNA MULTIPLA SKLEROZA

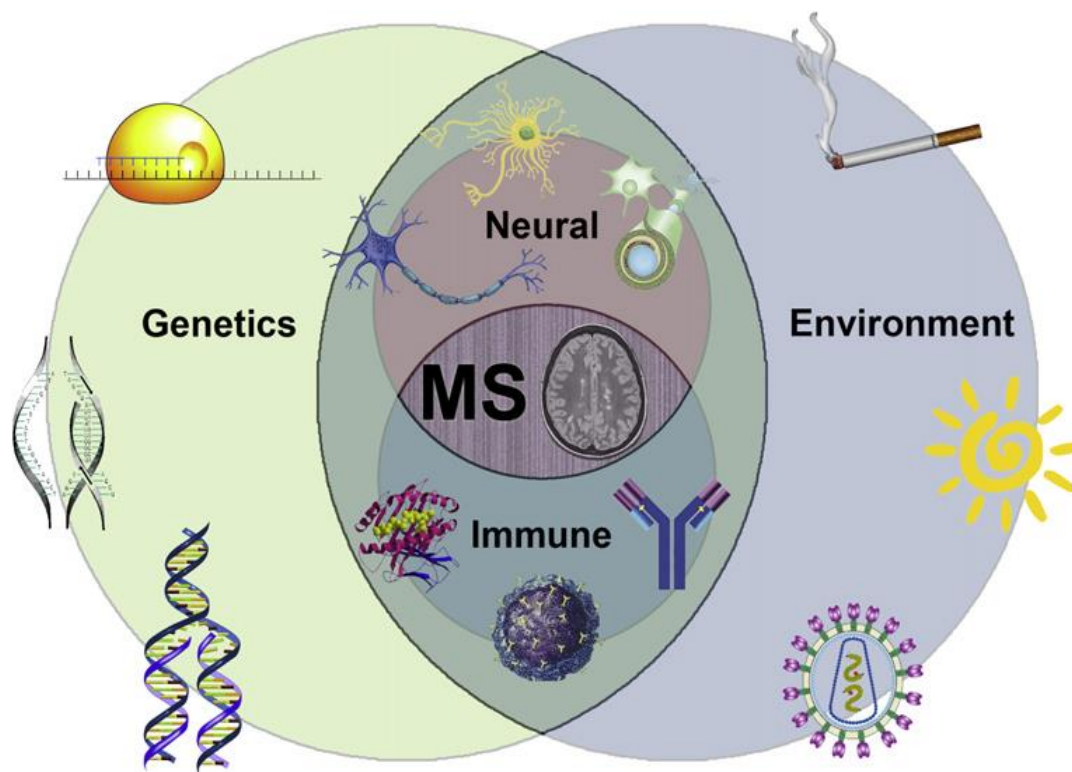
Sekundarno progresivna faza multiple skleroze (MS), koja je karakterizirana stalnim napredovanjem oboljenja nakon početne relapsno-remitirajuće faze s povremenim poboljšanjima, nije razjašnjena. Iako ne postoji konsenzus o mehanizmima na kojima se temelji takav prijelaz u progresivnu fazu, epidemiološka i neurološka istraživanja pokazuju da je vjerojatno potaknut visokom prevalencijom neurodegenerativnih u usporedbi s upalnim patološkim promjenama. Ovu ideju podupire ograničena učinkovitost dostupnih imunomodulacijskih i imunosupresivnih lijekova. Strategije liječenja su manje učinkovite u kasnim stadijima sekundarno progresivne MS. Neutvrđeni klinički ili paraklinički indikatori

prijelaza iz relapsno-remitirajuće u sekundarno progresivnu MS su opisani. Međutim, uporaba kvantitativnih mjera dobivenih magnetskom rezonancom opravdana je za praćenje prirodne povijesti studije i terapijska ispitivanja sekundarno progresivne MS s povećanom pouzdanošću. S obzirom na male učinke imunomodulacijskih i imunosupresivnih tretmana u sprječavanju prijelaza u sekundarnu progresivnu fazu, razvoj tretmana koji potiču popravak neuroaksona ostaje važan cilj u ovoj bolesti (Rovaris i sur., 2006).

## 2.6. EPIDEMIOLOGIJA I ETIOLOGIJA

Često se kaže da je uzrok multiple skleroze nepoznat, no to nije sasvim točno. Epstein-Barr virus (EBV), sunčevo zračenje (UVB), pušenje i vitamin D u kombinaciji s genetičkom predispozicijom igraju bitnu ulogu u formaciji bolesti (Slika 3). Studije pokazuju da okolišni čimbenici igraju ulogu u riziku od bolesti s obzirom da je dokazano da je bolest češća u pojedinim dijelovima svijeta. Simptomatska infekcija EBV-om (npr. mononukleoza) udvostručava rizik od multiple skleroze. Stavovi o načinu utjecaja EBV-a na rizik obolijevanja od multiple skleroze su različiti, ali smatra se da razaranje i transformacija B limfocita od strane virusa ima učinak na razvoj multiple skleroze. Danas u svijetu postoji 2.3 milijuna ljudi oboljelih od multiple skleroze, iako je broj vjerojatno veći zbog nedostatka podataka iz područja kao što su Kina i Indija. Broj oboljelih uglavnom raste s povećanjem geografske širine što je povezano s izloženosti UVB zrakama koje stimuliraju sintezu vitamina D u koži. Dokazano je da je niska razina vitamina D u korelaciji s višim rizikom obolijevanja od multiple skleroze zbog utjecaja vitamina D na imunološki sustav, konkretno na redukciju proizvodnje inflamatornih citokina. Danas žene imaju tri puta veći rizik od obolijevanja od muškaraca, dok je 1900-ih omjer oboljelih bio jednak. Smatra se da je to posljedica povećanja broja žena koje konzumiraju duhanske proizvode nakon Drugog svjetskog rata. Naime, duhanski proizvodi povećavaju rizik obolijevanja i do 50%. (Dobson i Giovannoni, 2019). Pretilost u mlađoj dobi uzrokuje dvostruko veći rizik od obolijevanja kod žena i muškaraca što je vjerojatno uzrokovano činjenicom da pretila osoba imaju sniženu razinu vitamina D (Cotsapas i sur., 2018). Vrijeme izlaganja okolišnim rizičnim čimbenicima igra ključnu ulogu, a djetinjstvo i adolescencija su

najkritičniji vremenski okviri. Na to ukazuju migracijske studije između regija visokog i niskog rizika. Migranti koji emigriraju prije adolescencije stječu rizik svoje nove regije, dok migranti koji emigriraju nakon adolescencije zadržavaju rizik svoje matične regije (Kamm i sur., 2014). Genetska pozadina također ima utjecaj na razvoj bolesti te se stoljećima smatralo da je samo lokus humanog leukocitnog antigena (HLA) odgovoran za genetsku predispoziciju obolijevanja od multiple skleroze, ali istraživanja su ukazala da na predispoziciju utječe na više od 150 SNP-ova izvan HLA kompleksa (Maier i sur., 2009). Mnogi od njih se nalaze u blizini gena povezanih s imunološkim funkcijama, češće u regulatornim nego u kodirajućim regijama. Među SNP-ovima najznačajniji su oni u genima koji kodiraju  $IL2R\alpha$  i  $IL7R\alpha$  lance koji čine dio receptora za interleukin-2 i interleukin-7 (citokine koji utječu na limfocite). Utjecaj različitih genetskih varijanti na razvoj multiple skleroze je sličan onome kod poligeničkih autoimunih bolesti i drugih kompleksnih stanja. Ove varijacije nisu rijetke mutacije kao kod bolesti koje uzrokuje pojedinačni genetski defekt kao kod mišićne distrofije ili srpaste anemije. Ove genetske varijante se javljaju u normalnim populacijama, ali su češće kod oboljelih od multiple skleroze nego u kontrolnoj grupi, i svaka ima malen utjecaj na povećanje rizika obolijevanja (Hafler i sur., 2007).

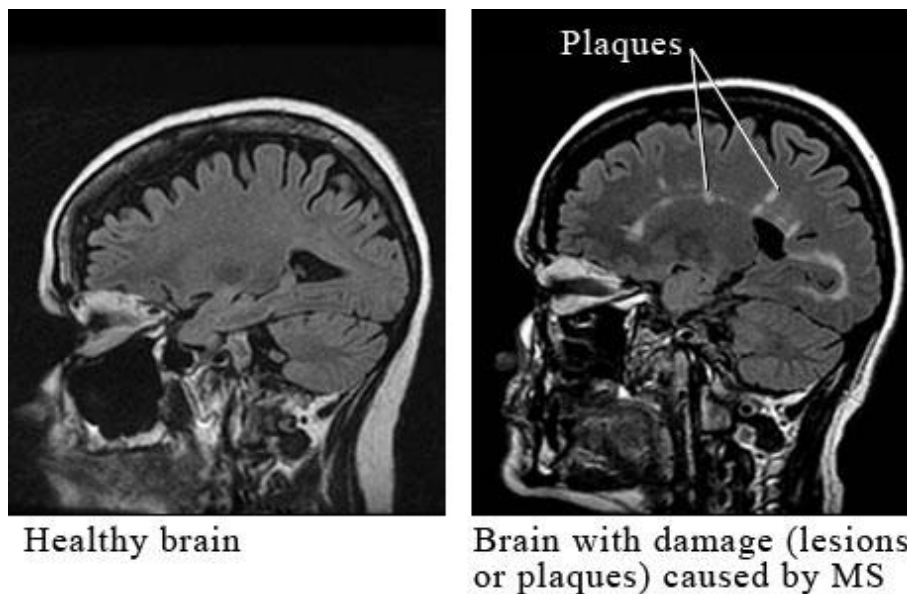


**Slika 3.** Uzroci multiple skleroze (McElroy i Oksenber, 2011)

## 2.7. DIJAGNOSTICIRANJE

Dijagnosticiranje multiple skleroze se temelji na isključivanju drugih poremećaja, s obzirom da ne postoji točno određeni dijagnostički test. S obzirom na to, uspostavljanje dijagnoze ponekad može biti izazovno, osobito kod neobičnih manifestacija bolesti (Schiess i sur., 2016). Poremećaji sa simptomima sličnim MS-u uključuju različite tipove vaskulitisa, HIV infekciju, lajmsku bolest, disfunkciju štitnjače i nekoliko prehrambenih nedostataka. Mnoge od njih zahtijevaju manje invazivno testiranje za uspostavljanje dijagnoze i treba ih obaviti prije snimanja za MS. Eliminiranje ovih poremećaja iz diferencijalne dijagnoze može se postići procjenom funkcije štitnjače, jetre i bubrega; HIV serologijom; praćenjem razine vitamina B12; upalnim markerima; sveobuhvatnim metaboličkim panelom; te brojenjem krvnih stanica. Ako preliminarni rezultati testa navedu kliničara na sumnju na MS dijagnozu, konzultacija s neurologom je opravdana u slučaju da je potrebna temeljitija obrada ili dugotrajno liječenje. T2

MRI mozga i leđne moždine s pojačanim gadolinijem ostaje najosjetljiviji dijagnostički test za relapsno-remitirajuću MS. Novi napredak u tehnologiji magnetske rezonancije vodi do snimanja veće rezolucije koji se mogu prilagoditi procjeni pojedinačnih stanja pacijenata. Ovisno o mjestu na koje se sumnja na demijelinizaciju, varijacije u vrsti i orijentaciji MRI mogu poboljšati vizualizaciju lezija (Slika 4). Ta se poboljšanja uspješno provode u kliničkoj praksi. Nakon početne prezentacije CIS-a, MRI se može koristiti za postizanje najbrže dijagnoze MS-a i početka liječenja. Za procjenu se koriste McDonaldovi dijagnostički kriteriji iz 2017. koji omogućuju kliničarima da brže identificiraju relapsno-remitirajuću MS nego što su prethodni protokoli dopuštali. Slično McDonaldovim kriterijima iz 2010., ažuriranje iz 2017. zahtijeva prisutnost lezija identificiranih putem MRI-a koje su odvojene prostorom i vremenom za dijagnozu relapsno-remitentne MS. Međutim, uključivanje nalaza cerebrospinalne tekućine i šire lokalizirane lezije sada zadovoljavaju nove dijagnostičke parametre. U jednoj studiji, dijagnoza je brže postavljena u 63,5% pacijenata pomoću McDonaldovih kriterija iz 2017., s vremenom smanjenja od 7,2 mjeseca u usporedbi s kriterijima iz 2010. (Shull i sur., 2020).



**Slika 4.** MRI mozga sa označenim lezijama (<https://www.columbiadoctors.org/health-library/multimedia/magnetic-resonance-imaging-mri-multiple-sclerosis/>)



## 2.8. NAČINI LIJEČENJA

Trenutna terapija multiple skleroze zasniva se na olakšavanju simptoma, smanjenju biološke aktivnosti i liječenju akutnih epizoda. Najčešća metoda su terapije koje mijenjaju tijek bolesti (DMT) kao što su dimetilfumarat, beta-interferon i natalizumab. Mehanizam djelovanja DMT-a koji se koriste za liječenje MS-a je široka supresija imunološkog odgovora posredovanog autoreaktivnim limfocitima; većina njih je učinkovita u relapsirajućoj remitentnoj MS gdje je upalna demijelinizacija primarna. Cilj ovih terapija je smanjiti učestalost relapsa i broj MRI lezija (nove, povećavajuće i/ili pojačane T2 lezije), a dugoročni cilj je usporiti razvitak invaliditeta. Većina ovih lijekova pokazala je dobru učinkovitost u bolesnika s relapsno-remitirajućom multiplom sklerozom i klinički izoliranim sindromom, međutim njihova je korist u bolesnika s progresivnom bolešću upitna. Lijekovi se dijele na one koji se uzimaju oralno, putem injekcije i putem infuzije. Kada se uspostavi dijagnoza, liječenje treba započeti što ranije. Beta-interferon djeluje na principu interferona, endogenih proteina koji su uključeni u imunološki odgovor protiv virusnih i bakterijskih agensa i prva su klasa modificirajućih agensa bolesti razvijenih za liječenje MS. Beta-interferoni (IFN- $\beta$ ) imaju višestruka djelovanja uključujući stabilizaciju krvno-moždane barijere čime se ograničava ulazak T stanica u CNS, modulaciju funkcije T i B stanica te mijenjanje ekspresije citokina (Gaarg i Smith, 2015). Ocrelizumab selektivno troši CD20-prezentirajuće B limfocite uz održavanje prethodnog imuniteta osobe i mogućnost rekonstruiranja B limfocita. Trošenje B limfocita povezuje se s ometanjem puta B limfocita od periferije do CNS-a, smanjenim predočavanjem antigena B limfocita T limfocitima, mijenjanja količine izlučenih citokina od strane B limfocita te smanjenom aktivnošću i diferencijacijom plazmoblasta koji proizvode imunoglobuline. Ocrelizumab se uzima svaka 24 tjedna intravenoznim putem te liječi recidive RMS-a i PPMS-a i smatra se visoko učinkovitom terapijom. Fingolimod je prvi odobreni oralni lijek koji sprječava da limfociti izađu iz sekundarnih limfoidnih organa, te tako sprječava njihovu infiltraciju u CNS. Svi ovi lijekovi utječu na proizvodnju i djelovanje limfocita i/ili citokina, a razlikuju se po učinkovitosti, nuspojavama i namjeni pa je liječenje individualno. Razvoj liječenja multiple skleroze doveo je do gotovo potpune kontrole nadolazećih oboljenja i lokaliziranih moždanih upala, no unatoč tome, postojeće terapije pružaju ograničenu zaštitu od neurodegenerativnih aspekata multiple skleroze (Dighriri i sur., 2023). Osim posebnih lijekova namijenjenih liječenju

multiple skleroze pacijenti koriste različite terapije namijenjene ublažavanju simptoma. Najčešći su kortikosteroidi koji smanjuju upalne procese i potiskuju imunološki sustav. Kortikosteroidi mogu imati negativne učinke ako ih osoba koristi previše dugo te nemaju nikakve dugoročne efekte. Koriste se i alternativne terapije kao što su akupunktura i medicinski kanabis koji ublažava bol i pomaže kod insomnije i grčeva mišića. Znanstvenici razmatraju korištenje transfuzije plazme i terapije matičnim stanicama u liječenju multiple skleroze (Medical News Today, URL: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/37556#what-is-ms>).

## 2.9. PROGNOZA

Izgledi za pacijente s multiplom sklerozom značajno su se poboljšali u posljednjih nekoliko desetljeća s unaprijeđenim DMT-om. Teško je točno predvidjeti očekivane ishode za pacijente na DMT-u, budući da su dugoročni učinci ovih sredstava na prognozu i napredovanje bolesti tek sada vidljivi. Nedavni pregled tijekom 16-godišnjeg razdoblja pokazao je da je 18% pacijenata s RRMS-om napredovalo do SPMS-a, a 11% je steklo dovoljnu invalidnost da im je potrebna pomoć za hodanje. Prisutan je povećani morbiditet, s procijenjenih 13,1 izgubljenih životnih godina prilagođenih kvaliteti po pacijentu. Promjenjivi čimbenici rizika koji imaju dokazanu povezanost s progresijom bolesti su niska razina vitamina D i trenutno pušenje. Neki od nepromjenjivih čimbenika su lezije leđne moždine i češći relapsi u prve 2 do 5 godina. Progresivni oblici MS-a imaju značajno raniji početak ireverzibilne invalidnosti, a većina pacijenata ima blagu do umjerenu invalidnost do trenutka postavljanja dijagnoze. Čimbenici rizika povezani s progresijom iz RRMS-a u SPMS uključuju stariju dob kod početka MS-a, muški spol, visoku učestalost relapsa u ranoj fazi bolesti, dulje trajanje bolesti, viši osnovni rezultat invaliditeta, veće područje zahvaćeno lezijama, zahvaćenost leđne moždine i manji volumen mozga. Unatoč napretku u liječenju RRMS-a, mogućnosti progresivne bolesti ostaju ograničene. Najveći međunarodni registar (MSBase) za praćenje prognoze MS-a je u tijeku i provode ga australski kliničari (Travers i sur., 2022). Multipla skleroza otežava svakodnevni život, ali rijetko je fatalna. Neke komplikacije kao što su infekcije mokraćnog mjehura, plućne infekcije te nemogućnost gutanja mogu dovesti do smrti. Prognoza multiple skleroze ne rezultira

uvijek teškom paralizom. Dvije trećine oboljelih od multiple skleroze mogu hodati, iako su im potrebna pomagala. Životni vijek osoba s multiplom sklerozom je 5-10 godina kraći od prosječne osobe (Medical News Today, URL: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/37556#what-is-ms>).

### 3. ZAKLJUČAK

Prikladan pristup liječenju multiple skleroze još je uvijek kontroverzna tema. Prilikom odabira pristupa liječenja treba uzeti u obzir okolnosti upale i moguće dugoročne posljedice terapije. Sve je popularnije mišljenje da način produljenja životnog vijeka oboljelih leži u primarnoj prevenciji. Smatra se da je oboljenje od multiple skleroze rezultat međudjelovanja između genetskih čimbenika i okolišnih uzročnika među kojima su infekcija Epstein-Barr virusom (EBV), nedostatak vitamina D, pušenje i pretilost. U skladu s tim, istraživanja o prevenciji MS-a danas su od visokog prioriteta, te se čini da će metode prevencije razvoja bolesti uskoro biti otkrivene. Liječenje pojedinačnog pacijenta s odgovarajućim lijekom u početnim stadijima razvoja bolesti, prije nego što nastupi invaliditet, moglo bi biti popraćeno dugoročnim pozitivnim rezultatima. Nije daleko od očekivanja da će tijekom sljedećih desetljeća, dodatne informacije iz istraživanja zainteresiranih za prevenciju MS-a i metodologije za sprječavanje degeneracije neurona ili promicanje remijelinizacije promijeniti sliku terapije MS-a. Najznačajniji iskorak u liječenju multiple skleroze bilo bi otkrivanje terapija koje sprječavaju neurodegenerativne promjene i pospješuju remijelinizaciju i popravak oštećenog tkiva. U konačnici, budućnost terapije uvelike će ovisiti o sveobuhvatnom razumijevanju imunopatogeneze MS-a (Gholamzad i sur., 2019).

## 4. LITERATURA

1. Chiaravalloti, N. D., & DeLuca, J. (2008). Cognitive impairment in multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*, 7(12), str. 1139–1151.
2. Costello, K. (2013). Multiple Sclerosis Research. *Journal of Neuroscience Nursing*, 45, str. 14–23.
3. Cotsapas C, Mitrovic M, Hafler D. (2018). Multiple sclerosis. *Handbook of Clinical Neurology*, 148, str. 723-730.
4. Dighriri IM, Aldalbahi AA, Albeladi F, Tahiri AA, Kinani EM, Almohsen RA, Alamoudi NH, Alanazi AA, Alkhamshi SJ, Althomali NA, Alrubaiei SN, Altowairqi FK. (2023). An Overview of the History, Pathophysiology, and Pharmacological Interventions of Multiple Sclerosis. *Cureus*, 15(1).
5. Dobson, R. and Giovannoni, G. (2019). Multiple sclerosis – a review. *European Journal of Neurology*, 26, str.27-40.
6. Garg, N., Smith, T. W. (2015). An update on immunopathogenesis, diagnosis, and treatment of multiple sclerosis. *Brain and Behavior*, 5(9).
7. Gholamzad M, Ebtekar M, Ardestani MS, Azimi M, Mahmodi Z, Mousavi MJ, Aslani S. (2019). A comprehensive review on the treatment approaches of multiple sclerosis: currently and in the future. *Inflammation Research*, 68(1), str. 25-38.
8. Hafler DA, Compston A, Sawcer S, Lander ES, Daly MJ, De Jager PL, de Bakker PI, Gabriel SB, Mirel DB, Ivinson AJ, Pericak-Vance MA, Gregory SG, Rioux JD, McCauley JL, Haines JL, Barcellos LF, Cree B, Oksenberg JR, Hauser SL. (2007). Risk alleles for multiple sclerosis identified by a genomewide study. *The New English Journal of Medicine*, 357(9), str. 851-862.
9. Kamm, C. P., Uitdehaag, B. M., & Polman, C. H. (2014). Multiple Sclerosis: Current Knowledge and Future Outlook. *European Neurology*, 72(3-4), str. 132–141.
10. Katz Sand I. (2015). Classification, diagnosis, and differential diagnosis of multiple sclerosis. *Current Opinion in Neurology*, 28(3), str. 193-205.
11. Lynch SG, Rose JW. (1996). Multiple sclerosis. *Disease-a-Month*, 42(1), str. 1-55.
12. Maier LM, Lowe CE, Cooper J, Downes K, Anderson DE, Severson C, Clark PM, Healy B, Walker N, Aubin C, Oksenberg JR, Hauser SL, Compston A, Sawcer S;

- International Multiple Sclerosis Genetics Consortium; De Jager PL, Wicker LS, Todd JA, Hafler DA. (2009). IL2RA genetic heterogeneity in multiple sclerosis and type 1 diabetes susceptibility and soluble interleukin-2 receptor production. *PLoS Genetics*, 5(1).
13. McElroy JP, Oksenberg JR. (2010). Multiple sclerosis genetics. *Neurologic Clinics*, 29(2), str. 219-31.
  14. Miller, D. H., Leary, S. M. (2007). Primary-progressive multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*, 6(10), str. 903–912.
  15. Murray, T. J. (2009). The history of multiple sclerosis: the changing frame of the disease over the centuries. *Journal of the Neurological Sciences*, 277, str.3-8.
  16. Oh J, Vidal-Jordana A, Montalban X. (2018) Multiple sclerosis: clinical aspects. *Current Opinion in Neurology*, 31(6), str. 752-759.
  17. Rovaris, M., Confavreux, C., Furlan, R., Kappos, L., Comi, G., & Filippi, M. (2006). Secondary progressive multiple sclerosis: current knowledge and future challenges. *The Lancet Neurology*, 5(4), str. 343–354.
  18. Schiess N, Calabresi PA. (2016). Multiple Sclerosis. *Seminars in Neurology*, 36(4), str. 350-356.
  19. Shull C, Hoyle B, Iannotta C, Fletcher E, Curan M, Cipollone V. (2020). A current understanding of multiple sclerosis. *Journal of the American Academy of Physician Assistants*, 33(2), str. 19-23.
  20. Skoff, R. P., & Benjamins, J. A. (2014). Oligodendrocytes. *Encyclopedia of the Neurological Sciences*, str. 643–647.
  21. Travers, B.S., Tsang, B. K.-T., & Barton, J. L. (2022). Multiple sclerosis: Diagnosis, disease-modifying therapy and prognosis. *Australian Journal of General Practice*, 51 (4), str. 199-206.

Web izvori:

1. <https://www.nhs.uk/conditions/multiple-sclerosis/>
2. <https://www.medicalnewstoday.com/articles/37556#what-is-ms>
3. <https://www.nationalmssociety.org/What-is-MS/Types-of-MS/Relapsing-remitting-MS>

4. <https://www.mssociety.org.uk/about-ms/types-ms/clinically-isolated-syndrome-cis>
5. <https://www.hopkinsmedicine.org/health/conditions-and-diseases/multiple-sclerosis-ms>
6. <https://www.ohsu.edu/brain-institute/understanding-multiple-sclerosis>
7. [https://my-ms.org/ms\\_types.htm](https://my-ms.org/ms_types.htm)
8. <https://www.columbiadoctors.org/health-library/multimedia/magnetic-resonance-imaging-mri-multiple-sclerosis/>
9. <https://www.kenhub.com/en/library/anatomy/the-nervous-system>