

Kortikální zápal v patogenéze sclerosis multiplex

doc. MUDr. Vladimír Donáth, PhD.

II. neurologická klinika SZU, FNŠP F. D. Roosevelta, Banská Bystrica

Sclerosis multiplex (SM) je autoimunitne podmienené ochorenie charakterizované zápalom a neurodegeneráciou. V posledných rokoch pohľad na zápal, jeho charakteristiky, intenzitu a lokalizáciu prechádza zmenami. Pri všetkých formách SM nachádzame akútne a chronické formy zápalu. Kortikálna demyelinizácia je dôležitým patologickým podkladom ireverzibilného funkčného zneschopenia, progresie a kognitívneho zhoršenia. Komplexné pochopenie zápalových prejavov nám dokáže pomôcť v nastavení individualizovanej terapie pre pacienta.

Kľúčové slová: sclerosis multiplex, akútny a chronický zápal, kortikálna demyelinizácia.

Cortical inflammation in pathogenesis of multiple sclerosis

Multiple sclerosis is an autoimmune-related disease characterized by inflammation and neurodegeneration. Looking at inflammation, its characteristics, intensity and localization has undergone changes in recent years. Acute and chronic inflammation is present in all forms of SM. Cortical demyelination is an important pathological substrate for irreversible functional disability, progression and cognitive impairment. A comprehensive understanding of inflammatory manifestations can help us to set up individualized therapy for the patient.

Key words: multiple sclerosis, acute and chronic inflammation, cortical demyelination.

Úvod

Sclerosis multiplex je chronické autoimunitné zápalovo-demyelinizačné ochorenie centrálného nervového systému charakterizované tvorbou demyelinizačných plakov v bielej a sivej hmote centrálnej nervovej sústavy (CNS) a difúznym poškodením s neurodegeneráciou celého mozgu (Lassmann et al., 2007). Predstavuje závažný zdravotný problém, pretože je najčastejšou príčinou netraumatickej invalidity mladých dospelých pacientov. Prevalencia ochorenia sa pohybuje od > 100/100 000 obyvateľov (ekonomicky rozvinuté krajiny Európy a Severná Amerika) až po < 10/100 000 obyvateľov (Ázia a Afrika). Na SM nahliadame ako na komplexné ochorenie vyvolané radom interakcií medzi vplyvom prostredia a genetickou predispozíciou (Leray et al., 2016). Príznaky ochorenia najčastejšie začínajú v mladjej dospelosti (tretia dekáda života) vo forme relapsujúcej-remitujúcej SM.

V priemere po 10 až 15 rokoch trvania u väčšiny pacientov ochorenie prechádza do fázy pomalej progresie (sekundárna progresívna SM – SPSM). Zriedkavejší je primárne progresívny priebeh pozorovaný u cca 10–15 % pacientov s SM, keď progresia neurologického postihnutia prebieha už od počiatku ochorenia bez zjavnej evidencie relapsov a remisii. Na základe aktivity a progresie ochorenia sa odporúča revízia klinických foriem, pričom sa upresnili dva rozdielne fenotypy SM – relapsujúci a progresívny (Lublin et al., 2014). Relapsujúca SM môže byť aktívna alebo inaktívna a charakterizujú ju akútne subklinické epizódy a/alebo zhoršenie danej neurologickej funkcie (relaps), po ktorej nasleduje úplné alebo čiastočné zotavenie (remisia). RRSM je najčastejší fenotyp SM, ktorý sa diagnostikuje približne u 85 % pacientov, s vyššou prevalenciou u žien (Lublin et al. Reingold, 1996). Progresívny fenotyp zahŕňa sekundárne progresívnu (SP) a primárne

progresívnu (PP) SM, aktívnu alebo inaktívnu, s progresiou alebo bez progresie v aktuálnom časovom období (Lublin et al., 2014).

Neuropatológia a imunopatológia

Existuje niekoľko patologických znakov, ktoré odlišujú SM od iných demyelinizačných ochorení centrálného nervového systému. Charakteristickou črtou SM sú fokálne lézie s primárnou demyelinizáciou a astrogliózou, ktoré sa vyvíjajú na pozadí chronického zápalového procesu. Tieto lézie sa neobmedzujú iba na bielu hmotu, ale nachádzame ich vo veľkom počte tiež v sivej hmote kortexu, v hlbokých jadrách mozgového kmeňa a v mieche (Kutzelnigg et al., 2005). Primárna demyelinizácia sa prejavuje poškodením myelínu a oligodendrocytov, zatiaľ čo axóny ostávajú aspoň čiastočne zachované. Axonálne a neuronálne poškodenie v léziách



KORESPONDENČNÁ ADRESA AUTORA: doc.

MUDr. Vladimír Donáth, PhD., vdonath@isternet.sk

II. neurologická klinika SZU, FNŠP F. D. Roosevelta, Nám. L. Svobodu 1, 975 17 Banská Bystrica

Cit. zkr: Neurol. praxi 2019; 20(4): 312–315

Článok prijat redakci: 4. 6. 2019

Článok prijat k publikaci: 24. 6. 2019

sivej a bielej hmoty sa postupne zvyrazňuje a po prekročení prahu funkčnej kompenzácie je rozsah tohto poškodenia patologickým podkladom trvalého neurologického deficitu u pacientov (Bjartman et al., 2000). Fokálne demyelinizačné lézie v bielej a sivej hmote môžu byť čiastočne alebo kompletne remyelinizované. Okrem týchto fokálnych zmien pozorujeme v normálne vyzerajúcej bielej a sivej hmote aj difúznou neurodegeneráciu, ktorej výsledkom je atrofia mozgu. Uvedené zmeny sú prítomné u všetkých SM pacientov, ale ich relatívny podiel sa medzi pacientmi líši rôznymi formami, priebehmi alebo štádiami ochorenia (Lassman, 2019).

Zápal

SM je chronické ochorenie centrálneho nervového systému charakterizované prítomnosťou perivaskulárnej infiltrácie T a B lymfocytov, makrofágov, dendritických a plazmatických buniek. To odráža zapojenie mechanizmov prirodzenej imunity, bunkovej a tiež humorálnej zložky imunitného systému aj prostredníctvom rôznych efektorových mechanizmov do deštrukcie tkaniva v CNS. Najvýraznejšiu infiltráciu pozorujeme na začiatku, klesá s vekom pacienta a trvaním ochorenia (Frischer, 2009). Výrazný zápal je však prítomný aj v progresívnom štádiu, kvantitatívne je porovnateľný s inými akútnymi a chronickými infekčnými alebo zápalovými ochoreniami (Machado-Santos et al., 2018). Na základe mnohých dát a skúseností z modelov experimentálnej autoimunitnej encefalomyelitídy môžeme konštatovať, že medzi relapsujúcou a progresívnou SM sú prítomné zjavné odlišnosti v klinickom priebehu, patológii a imunológii. Avšak pri porovnaní primárne progresívnej a sekundárne progresívnej SM nenachádzame kvalitatívne rozdiely. Pozorujeme kvantitatívny rozdiel v prítomnosti fokálnych a klasických aktívnych lézií bielej hmoty a v celkovej intenzite zápalu, ktorý je nižší v PPSM v porovnaní s SPSM. Tieto rozdiely by sa dali vysvetliť tvrdením, že existujú dva typy zápalu paralelne u pacientov s relapsujúcou a progresívnou formou ochorenia (Lassmann, 2019). Prvý typ zápalu sa spája s formáciou nových fokálnych lézií v bielej hmote, v ktorej dochádza k masívnej invázii zápalových buniek do CNS cez výrazne porušenú hematoencefalickú bariéru. Do mozgu vstupujú lymfocyty, ktoré po aktivácii produkujú množstvo prozápalových

mediátorov. Pôvodne sa predpokladalo, že tento proces je sprostredkovaný molekulami MHC II. triedy, ktoré exprimujú CD4+ T lymfocyty. Najnovšie získané dáta a skúsenosti z modelov experimentálnej autoimunitnej encefalomyelitídy, ako aj z klinických skúšaní podporujú ich významnú úlohu v iniciácii imunitnej reakcie, ale už nie v efektorovej fáze zápalu, imunitne sprostredkovanej demyelinizácii a neurodegenerácii. CD8+ T lymfocyty alebo CD20+ B lymfocyty môžu zohrávať dôležitejšiu úlohu v štádiu, v ktorom lézie vznikajú alebo expandujú. Práve B lymfocyty sú prítomné aj v počiatočnom štádiu ochorenia vo včasných léziách, v čase dozrievania lézií a aj v progresívnej fáze ochorenia (Machado-Santos, 2018). Na ich multifunkčnú úlohu v patogenéze SM poukazuje vysoko účinná terapeutická odpoveď u pacientov s SM v klinických skúšaníach zameraných na depléciu B lymfocytov s použitím anti-CD20 protilátok (rituximab, ocrelizumab, ofatumumab) (Hauser et al., 2008; Hauser et al., 2017; Montalban et al., 2017; Sorensen et al., 2014). Na patogenéze SM sa podieľajú produkciou protilátok, prezentáciou autoantigénov T lymfocytom, sekréciou cytokínov a tvorbou ektopických lymfoidných folikulárnych štruktúr (Lassmann, 2019; Lovato et al., 2011). Výsledkom akútneho zápalového procesu je vznik rôznych typov aktívnych fokálnych lézií primárnej demyelinizácie, axonálne poškodenie zapríčinené najmä aktivovanou mikrogliou, makrofágmi a špecifickými protilátkami cielenými proti myelínu (Lucchinetti et al., 2000). Aktivované lymfocyty sú časom čiastočne zničené programovanou bunkovou smrťou, mikrogliou a makrofágmi sa transformujú na antizápalový fenotyp (Machado-Santos et al., 2018).

Iným typom zápalu u pacientov s SM je zápalová reakcia, pri ktorej dochádza k akumulácii zápalových buniek vo veľkých priestoroch spojivového tkaniva mozgu a miechy, s predominciou na meningeoch a vo veľkých Virchow-Robinových perivaskulárnych priestoroch. V týchto lokalitách môže byť zápal pôsobiť difúzne, alebo je prítomný vo forme agregátov (štruktúr), ktoré pripomínajú terciárne lymfatické folikuly s jasne oddelenými oblasťami T a B lymfocytov a plazmatických buniek. Deaktivácia T a B lymfocytov prostredníctvom apoptózy je slabo účinná pre lymfocyty, ktoré sú prítomné v perivaskulárnych priestoroch a na meningeoch.

V kontraste so zápalovou reakciou v léziách bielej hmoty tento tzv. kompartmentalizovaný zápal prebieha za neporušenou hematoencefalickou bariérou. Meningeálne a perivaskulárne infiltráty sú asociované s pomalou expanziou už preexistujúcich fokálnych lézií bielej hmoty, subpiálnou kortikálnou demyelinizáciou a difúznym poškodením normálne vyzerajúcej bielej a sivej hmoty. Aktívna demyelinizácia a difúzne poškodenie tkaniva CNS vzniká aj vzdialene od lymfocytárných infiltrátov prostredníctvom pôsobenia neurotoxických faktorov. Tieto zmeny bývajú typickým nálezom u pacientov s aktívnou demyelinizáciou a neurodegeneráciou v progresívnom štádiu SM (Lassmann, 2019).

Hoci sa SM považovala za ochorenie primárne postihujúce bielu hmotu CNS a jej patologické znaky boli opísané už v roku 1868 slávnym francúzskym neurológom a patológom profesorom Jean-Martin Charcotom, bol to práve profesor Charcot, kto poukázal aj na existenciu kortikálnych demyelinizovaných lézií. Pre obťažnú vizualizáciu pri použití konvenčných histologických metód boli jeho zistenia spočiatku prehliadané. Až v roku 1962 Brownell a Huges z rozsiahlej autopickej analýzy lézií sivej hmoty zistili, že približne 26 % celkového počtu SM lézií je lokalizovaných v kortikálnej sivej hmote a/alebo na rozhraní s bielou hmotou (Brownell et Hughes, 1962). Posledné desaťročie bolo svedkom prudkého nárastu záujmu o kortikálnu demyelinizáciu v SM a predstavovalo tzv. zlatý vek pre neuropatologické, zobrazovacie a klinické štúdie, ktoré sa zaoberali kortikálnou patológiou. V súčasnosti sa akceptuje tvrdenie, že kortikálna demyelinizácia je bežným znakom SM (Popescu et al., 2012). Prvé informácie o kortikálnych léziách sa získavali od pacientov s progresívnou SM a predpokladalo sa podstatné odlišenie od lézií v bielej hmote, s menším podielom zápalovej zložky. Z tohto dôvodu prvá patologická klasifikácia kortikálnych lézií (7 typov) zohľadňovala umiestnenie lézií vo vzťahu k venóznemu zásobovaniu mozgovej kôry (Kidd et al., 1999). Klasifikačný systém sa neskôr zjednodušil na identifikáciu štyroch hlavných typov lézií podľa ich lokalizácie v kortikálnej sivej hmote (Peterson et al., 2001). Leukokortikálne lézie predstavujú 38 % z celkového počtu kortikálnych lézií a sú lokalizované v hlbších vrstvách sivej hmoty a v priľahlom spojení bielej a sivej

hmoty. Intrakortikálne lézie sú malé perivaskulárne oblasti demyelinizácie obmedzené na kortex. Sú relatívne zriedkavejšie ako ostatné lézie (18 %). Tretí typ lézií zasahuje od povrchovej pia mater do prvých kortikálnych vrstiev. Posledným typom sú lézie podobné tretiemu typu, prechádzajúce od povrchu pia mater naprieč všetkými kortikálnymi vrstvami, nezasahujúce do bielej hmoty mozgu. Pre ich podobnosť sa spoločne označujú ako subpiálne lézie a predstavujú 44 % všetkých kortikálnych lézií (Wegner et al., 2006). Viac ako 90 % lézií je vizualizovateľných post mortem skenovaním mozgu využitím prístrojov s vysokým rozlíšením. Na druhej strane, detekcia in vivo je iba čiastočná a znázorňuje sa len odhadom 10 až 15 % kortikálnej demyelinizácie. Väčšina lézií zobrazených magnetickou rezonanciou sú kortikálne/ subkortikálne lézie, ale subpiálne lézie, ktoré sa vyskytujú najčastejšie, ostávajú z veľkej časti nerozpoznané. Nedávny výskum biopťických vzoriek mozgu pacientov potvrdil, že kortikálne lézie vznikajú už vo včasnom štádiu ochorenia a ich počet a veľkosť narastá s dĺžkou trvania ochorenia, čím sa stávajú najvýraznejšie v progresívnej fáze SM (Lucchinetti et al., 2011; Kutzelnigg et al., 2005). Medzi pacientmi s primárnou a sekundárnou SM sa doteraz nepozorovali rozdiely v incidencii a veľkosti kortikálnych lézií.

Patológia kortikálnej demyelinizácie v počiatočných štádiách SM

Ako sme už uviedli vyššie, nedávne histopatologické štúdie vyvrátili predpoklad sekundárneho výskytu kortikálnych lézií pri poškodení bielej hmoty. Kortikálna demyelinizácia sa môže vyskytnúť nezávisle a bez anatomických vzťahov k patológii bielej hmoty, dokonca u niektorých pacientov môže predstavovať najskorší patologický jav (Popescu et Lucchinetti, 2012). Kortikálna demyelinizácia predstavuje patologický substrát kognitívneho poškodenia a epilepsie u pacientov s relapsujúcou SM, pričom sa minimálna kortikálna patológia spája s benígnym priebehom ochorenia. Celkové kortikálne zaťaženie pozitívne koreluje s klinickým zneschopnením, celkovým objemom T2 lézií bielej hmoty a atrofiou mozgu. Pri väčšine týchto lézií nachádzame dôkaz aktívnej demyelinizácie, zápalových parenchymálnych

infiltrátov pozostávajúcich hlavne z makrofágov, T a B lymfocytov a plazmatických buniek, pri súčasnom poškodení hematoencefalickej bariéry.

V tesnej blízkosti neurónov a axónov možno pozorovať prítomnosť zápalových buniek. Tieto histopatologické dôkazy naznačujú, že už v počiatočných štádiách SM prebieha kortikálna demyelinizácia na pozadí zápalového procesu (Popescu et al., 2013).

Patológia kortikálnej demyelinizácie pri chronickej SM

Patologické štúdie preukázali, že kortikálna demyelinizácia sa predominantne a v rozšírenej miere vyskytuje u pacientov s primárne a sekundárne progresívnou SM a u pacientov s kognitívnym deficitom. Tieto nálezy naznačujú, že by mohlo ísť o dôležitý patologický substrát ireverzibilného funkčného zneschopnenia, progresie a kognitívneho zhoršenia. Kým pri včasnej SM kortikálna demyelinizácia prebieha na pozadí výrazného zápalu, u pacientov s chronickou SM sú prejavy zápalu v léziách menej výrazné. Hlavnou fagocytárnou zložkou je aktivovaná mikroglija a je asociovaná s neurodegeneráciou. Zápal v leukokortikálnych léziách je výraznejší ako v subpiálnych a intrakortikálnych, ale nedosahuje úroveň ako v léziách bielej hmoty. Potvrdilo sa, že kortikálna demyelinizácia je bez zápalových lymfocytov a makrofágov a čiastočne je riadená meningeálnymi zápalovými infiltrátmi. Tieto dôkazy neuronálnej degenerácie a straty glie naznačujú, že neurodegenerácia pri SM postupuje nezávisle od zápalu (Popescu et Lucchinetti, 2012).

Meningeálny zápal

Výrazným znakom kortikálnej demyelinizácie pri včasnej aj chronickej SM je topografické spojenie s meningeálnym zápalom. Topografické spojenie s meningeálnym zápalom sa považuje za výrazný znak kortikálnej demyelinizácie pri včasnej aj chronickej SM. Meningeálny zápal, hlavne čo sa týka subpiálnych lézií, je asociovaný s kortikálnou demyelinizáciou už v počiatočnom štádiu ochorenia v štatisticky významnej miere (90 % pravdepodobnosť) (Lucchinetti et al., 2011). Meningeálny zápal je prítomný vo forme difúzných infiltrátov alebo zápalových agregátov, ktoré pripomínajú terciárne lymfoidné folikuly. Meningeálne infil-

tráty sú charakterizované prítomnosťou lymfocytov zmiešaných so stromálnymi bunkami a makrofágmi. Jadro týchto lymfoidných orgánov tvoria B lymfocyty, ktorých dozrievanie podporujú dendritické bunky, kým kôra pozostáva z T lymfocytov a makrofágov. Meningeálne infiltráty, hlavne v hlbokých kortikálnych brázdach v príľahlom kortexe, sa spájajú s rozsiahlou aktiváciou mikrogliie a s poškodením sivej hmoty. Najpravdepodobnejším vysvetlením asociácie aktivácie mikrogliie v kortexe s meningeálnym zápalom sú solubilné faktory, ktoré sú produkované v meningeálnych zápalových infiltrátoch, a ich akumulácia v likvore. Doteraz nie je objasnené, ktorý typ buniek môže byť zdrojom solubilného neurotoxického faktora. Pozorovanie prítomnosti B lymfocytov, plazmatických buniek aj myelín špecifických protilátok v SM léziách, ako aj v likvore podporuje dôkazy významnej úlohy B lymfocytov a humorálnej imunity v patogeneze SM. Je čoraz jasnejšie, že zápal v chronickom štádiu SM pretrváva aj napriek úprave poškodenia hematoencefalickej bariéry, a preto je dôležité terapeuticky sa zamerať na prepojenie medzi lymfoidnými folikulárnymi agregátmi v meningoch a mikrogliou, s cieľom zabrániť progresívnej neurodegenerácii (Malluci et al., 2015).

Záver

Nedávne vedecké a klinické práce poskytli kľúčové pohľady na patogenézu SM. Zápal v mozgu a mieche je prítomný u všetkých pacientov s aktívnym ochorením. Prejavuje sa klasickými aktívnymi léziami na začiatku ochorenia, neskôr pomaly expandujúcimi léziami v bielej a sivej hmote a pokračujúcou neurodegeneráciou v progresívnom štádiu SM. Paralelne a súčasne čiastočne nezávisle od seba sa objavujú rôzne typy zápalu. CD20+ B lymfocyty zohrávajú kľúčovú úlohu v patogeneze SM a vo veľkom množstve sú prítomné v perivaskulárnych priestoroch a meningeálnych zápalových infiltrátoch. Kortikálna demyelinizácia je prítomná už vo včasných štádiách a je silne asociovaná s meningeálnym zápalom. Charakter kortikálnych lézií naznačuje, že neurodegenerácia pri SM tiež prebieha na pozadí zápalu. Komplexné pochopenie povahy, lokalizácie a bunkovej infiltrácie zápalových lézií vo všetkých oblastiach môže pomôcť identifikovať nové ciele liečby SM.

LITERATÚRA

1. Bjartman C, Kidd G, Mork S, Rudick R, Trapp BD. Neurological disability correlates with spinal cord axonal loss and reduced N-acetyl aspartate in chronic multiple sclerosis patients. *Ann-Neurol.* 2000; 48: 893–901. doi:10.1002/1531-8294(200012)48:6<893::AID-ANA10>3.0.CO;2-B.
2. Brownell B, Hughes JT. The distribution of plaques in the cerebrum in multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1962; 25: 315–320.
3. Frischer JM, Bramow S, Dal Bianco A, Lucchinetti CF, Rauschka H, Schmidbauer M, Laursen H, Sorensen PS, Lassmann H. The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains. *Brain* 2009; 132: 1175–89. doi:10.1093/brain/awp070.
4. Hauser S, Waubant E, Arnold DL, Vollmer T, Antel J, Fox RJ, Bar-Or A, Panzara M, Sarkar N, Agarwal S, Langer-Gould A, Smith CH; HERMES Trial Group. B-cell depletion with rituximab in relapsing–remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2008; 358(7): 676–688.
5. Hauser S, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B, Lublin F, Montalban X, Rammohan KW1, Selmaj K, Traboulsee A, Wolinsky JS, Arnold DL, Klingelschmitt G, Masterman D, Fontoura P, Belachew S, Chin P, Mairon N, Garren H, Kappos L; OPERA I and OPERA II Clinical Investigators. Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2017; 376: 221–234.
6. Kidd D, Barkhof F, McConnel R, Algra PR, Allen IV, Revesz T. Cortical lesions in multiple sclerosis. *Brain* 1999; 122(Pt1): 17–26.
7. Kutzelnigg A, Lucchinetti CF, Stadelmann C, Bruck W, Rauschka H, Bergmann M, Schmidbauer M, Parisi JE, Lassmann H. Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis. *Brain* 2005; 128(Pt 11): 2705–12. doi:10.1093/brain/awh641.
8. Lassmann H, Bruck W, Lucchinetti C. The immunopathology of multiple sclerosis: an overview. *Brain Pathol.* 2007; 17: 210–8. doi:10.1111/j.1750–3639.2007.00064x.
9. Lassmann H. Pathogenic mechanisms associated with different clinical courses of multiple sclerosis. *Front. Immunol.* 9: 3116. doi:10.3389/fimmu.2018.03116.
10. Leray E, Moreau T, Fromont A, Edan G. Epidemiology of multiple sclerosis. *Rev. Neurol.* 2016; 172(1): 3–13.
11. Lovato L, Willis SN, Rodig SJ, Caron T, Almendinger SE, Howell OW, Reynolds R, O'Connor KC, Hafler DA. Related B cell clones populate the meninges and parenchyma of patients with multiple sclerosis. *Brain* 2011; 134: 534–41.
12. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sorensen PS, Thompson AJ, Wolinsky JS, Balcer LJ, Banwell B, Barkhof F, Bebo B Jr, Calabresi PA, Clanet M, Comi G, Fox RJ, Freedman MS, Goodman AD, Inglese M, Kappos L, Kieseier BC, Lincoln JA, Lubetzki C, Miller AE, Montalban X, O'Connor PW, Petkau J, Pozzilli C, Rudick RA, Sormani MP, Stüve O, Waubant E, Polman CH. Defining the clinical course of multiple sclerosis. The 2013 revision. *Neurology* 2014; 83: 1–9. doi: 10.1212/WNL.0000000000000560.
13. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey, National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology* 1996; 46: 907–911.
14. Lucchinetti C, Bruck W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M, Lassmann H. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol.* 2000; 47: 707–17. doi: 10.1002/1531-8249(200006)47:6<707::AID-ANA3>3.0.CO;2-Q.
15. Lucchinetti CF, Popescu BF, Bunyan RF, Moll NM, Roemer SF, Lassmann H, et al. Inflammatory cortical demyelination in early multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2011; 365: 2188–97. doi:10.1056/NEJMoa1100648.
16. Machado-Santos J, Saji E, Troscher A, Paunovic M, Liblau R, Gabriely G, Bien CG, Bauer J, Lassmann H. The compartmentalized inflammatory response in the multiple sclerosis brain is composed of tissue – resident CD8+ T lymphocytes and B cells. *Brain* 2018; 141: 2066–82. doi: 10.1093/brain/awy151.
17. Mallucci G, Peruzzotti-Jametti L, Bernstock JD, Pluchino S. The role of immune cells, glia and neurons in white and gray matter pathology in multiple sclerosis. *Progress in neurobiology* 2015; 127–128: 1–22.
18. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G, de Seze J, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B, Lublin F, Rammohan KW, Selmaj K, Traboulsee A, Sauter A, Masterman D, Fontoura P, Belachew S, Garren H, Mairon N, Chin P, Wolinsky JS; ORATORIO Clinical Investigators. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2017; 376: 209–220.
19. Peterson JW, Bo L, Mark S, Chang A, Trapp BD. Transected neurites, apoptotic neurons, and reduced inflammation in cortical multiple sclerosis lesions. *Ann Neurol.* 2001; 50(3): 389–400.
20. Popescu BF, Lucchinetti CF. Meningeal and cortical grey matter pathology in multiple sclerosis. *BMC Neurol.* 2012; 12: 11.
21. Popescu BFGH, Pirkio I, Lucchinetti CF. Pathology of multiple sclerosis: where do we stand? *Continuum (Minneapolis Minn).* 2013; 19(4): 901–921.
22. Sorensen PS, Lisby S, Grove R, Derosier F, Shackelford S, Havrdova E, Drulovic J, Filippi M. Safety and efficacy of ofatumumab in relapsing–remitting multiple sclerosis a phase 2 study. *Neurology* 2014; 82: 573–81.
23. Wegner C, Esiri MM, Chance SA, Palace J, Matthews PM. Neocortical neuronal, synaptic, and glial loss in multiple sclerosis. *Neurology* 2006; 67: 960–967.