

MULTİPL SKLEROZDA AKSON KAYBI

Zehra AKPINAR, Aysun Hatice AKÇA

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, KONYA

ÖZET

Amaç: Multiple Skleroz (MS), santral sinir sisteminin inflamatuvar demiyelinizan hastalığıdır. MS'de klinik, görüntüleme ve patolojik çalışmalar genel olarak miyelinle kıyaslandığında aksonun relatif olarak korunduğunu vurgulamaktadır. Bununla birlikte son kanıtlar, anlamlı akson kaybının da olduğunu, kortikospinal, sensoriyel traktlar gibi uzun traktların etkilediğini ve fonksiyonel sakatlıkla yakın ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu makalede biz akson kaybı mekanizmalarını vurgulayacağız.

Ana Bulgular: Akson kaybı gelişiminin farklı mekanizmaları vardır. Akson kaybı mekanizmaları: inflamasyonda aksonal hasar, demiyelinizasyon aracılı aksonal kayıp, wallerian dejenerasyon (WD) ve akson kaybında ortak son yol olarak sınıflandırılabilir. **Sonuç:** Akson kaybı geri dönüşsüz ve uzun dönemde sakatlık nedenidir. Tedaviler remiyelinizasyon veya nöroprotektiyon gerektirir.

Anahtar kelimeler: Multipl skleroz, akson kaybı, wallerian dejenerasyon.

Selçuk Tıp Derg 2007; 23: 151-156

SUMMARY

Axon loss in multiple sclerosis

Aim: Multiple Sclerosis (MS) is an inflammatory demyelinating disease of the central nervous system. Clinical, imaging, and pathological studies in multiple sclerosis have generally emphasized the relative preservation of axons in comparison with myelin. Recent evidence, however, demonstrates that axonal loss is also significant, affects long tracts such as the corticospinal and sensory tracts and relates closely to functional disability. In this article we will consider emerging observations that reflect on the mechanisms of axon loss. **Main Findings:** There are different mechanisms of axon loss occur. Mechanisms of axon loss: Axonal damage in the inflammation, demyelination-induced axon loss, wallerian degeneration, and final common pathway in the axon loss. **Conclusion:** Axon loss is irreversible and responsible for long term disability. However therapies are also needed that enhance remyelination or neuroprotective.

Key words: Multiple sclerosis, axon loss, wallerian degeneration.

Haberleşme Adresi : **Dr. Aysun Hatice AKÇA**

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Nöroloji AD, 42080 Meram/KONYA

e-posta: **aysunakca2000@yahoo.com**

Geliş Tarihi: **06.06.2006**

Yayına Kabul Tarihi: **24.01.2007**

MULTİPL SKLEROZDA AKSON KAYBI

Multipl sklerozda (MS) inflamatuvar demiyelinizasyonun olduğu, akson ve sinir gövdesinin etkilenmediği veya sadece demiyelinizasyona bağlı olarak ikincil etkilenim olduğuna inanılırdı. Ama retrospektif analizler akson zedelenmesine ilişkin patolojik verilerin Charcot (1868) ya dek uzandığı göstermiştir (1). Son çalışmalar MS'de akson kaybının küçük lifleri selektif etkilediğini, yaygın ve progresif olduğunu göstermiştir (2). Başlangıçtaki inflamatuvar demiyelinizasyon ile immün moleküller ve inflamatuvar medyatörlerin akson zedelenmesine ve onun klinik yansıması olan sakatlığa neden olduğu tespit edilmiştir (3- 5). Akson hasarı ve transeksiyonu hem akut hem de kronik olgularda görülebilir. MS hastalarında 2 hafta- 27 yıl arasında devam eden bir çalışmada aktif ve kronik-aktif lezyonlarda akson kaybı gözlemlenmiştir (4). MS hastalarındaki ilk postmortem çalışmada progresif MS'de gecikmiş akson kaybının olabileceği görülmüştür (6). Ama başka bir çalışmada (7), MS'li hastaların lezyonlarında ateşin akut olarak akson hasarı yapabileceği dikkate alınarak MS başlangıcından itibaren ilk yıllarda bile çok geniş akson hasarı olabileceği rapor edilmiştir. Hatta erken dönemlerde normal görünen beyaz madde alanlarında bile aksonal hasarlanmalar tespit edilmiştir (5).

Amiloid Prekürsör Proteininin (APP) inaktif lezyon sınırlarında ve aktif lezyonlarda yoğun olarak tespit edilmesi akson hasarı ile ilişkilendirilmiştir (8). Çünkü APP santral sinir sisteminde aksonal hasar için markır olarak kabul edilir (9). MS'de akson kaybının; direkt immün aracılı olarak demiyelinizasyona bağlı oligodendrositlerin (OG) trofik etkilerinin kaybıyla, demiyelinizasyonun indüklediği iletim bloğuyla ve indirekt olarak da demiyelinize alanlarda aksonun zararlı ajanlara maruz kalması ile olabileceği düşünülmektedir (10). N-Asetil Aspartat (NAA), nöronlarda predominanttır ve onların hacim ve hassaslığına duyarlıdır. Proton manyetik rezonans (MR) spektroskopisi ile 32 primer progresif (PP) MS'li ve 16 sağlıklı kontrolde total beyin NAA konsantrasyonu bakıldığında bu değer

PPMS hastalarında sağlıklı kontrol grubundan düşük olduğu bulunmuştur. Bu da PPMS'li hastalardaki aksonal hasarın olduğunu desteklemektedir (11, 12). Yeni bir çalışmada (13); konvansiyonel manyetik rezonans inceleme (MRI), MR spektroskopisi ile beyin ortalama NAA konsantrasyonu bakılmış, NAA klinik izole sendromlularda kontrol grubundan düşük bulunmuştur. Bu bulgu MS'nin en erken evrelerinde bile anlamlı akson patolojisinin geliştiğini desteklemektedir. MS'de aktif demiyelinizan plaklarda yüksek oranda aksonal transeksiyon varken, inaktif plaklarda, diffüz aksonal ve nöronal kaybın olduğu alanlarda yavaş gelişen akson hasarı gözlenmiştir. Bu da başlangıç akson hasarının inflamasyonla yakın ilişkili olduğunu gösterir ama aksonal hasar inflamasyona sınırlandırılmaz. Hasar, retrograd transsinaptik dejenerasyonla ve anterograd wallerion dejenerasyon (WD) ile tüm sinir sistemine yayılabilir. Gri ve beyaz cevherdeki aksonal ve nöronal kayba bağlı kümülatif doku kaybı geri dönüşsüz nörolojik sakatlık gelişimi ve progresif tip hastalığa dönüşüme neden olur (14, 15).

İnflamasyona bağlı aksonal kayıp: Akson spesifik antikor, kompleman, miyelin spesifik antikor, miyelin spesifik T hücresi, makrofaj ve mikroglial hücreler, CD8 T hücresi, nitrik oksit (NO), kalpain, matriks metalo proteinazlar (MMPs), glutamat aracılığıyla gelişen kompleks bir inflamatuvar süreç neticesinde akson kaybı gelişebilir. MS lezyonlarında yoğun olarak bulunan makrofajlar inflamasyonun alevlenmesi sırasında proinflamatuvar sitokinler, serbest radikaller, glutamat, metaloproteinazlar gibi medyatörler üreterek akson hasarına neden olabilirler. Ayrıca aktif makrofajlar kan beyin bariyerini bozarak monosit göçü ve infiltrasyonu ile inflamasyonu daha da şiddetlendirirler (9).

Makrofajlar özellikle Tümör Nekroz Faktör (TNF) alfa, İnterlökin (IL) -1, IL-6 gibi sitokinleri üretirler. TNF alfa invitro çalışmalarda nörotoksik olarak bulunmuştur. Özellikle OG ölümlü yoluyla gelişen demiyelinize alanlarda akson hasarı yaptığı tespit edilmiştir. TNF alfa-

nın zararlı etkisinin çoğu NO üretimini artırması, diğer bir kısmı ise glutamat eksisitotoksitesini potansiyelize etmesiyledir (16). Ayrıca invitro IL-6 ve IL-1 betanın glutamat indüksiyonuyla hasara neden olabileceği tespit edilmiştir.

Potansiyel nörotoksik medyatörlerin bir başka grubu da reaktif O₂ radikalleri (ROR) ve NO'dur. Süperoksit, hidroksil radikalleri ve hidrojen peroksitin bulunduğu ROR'ler çok reaktif moleküller olup çeşitli sinyal transdüksiyon kaskadlarında ortaya çıkarlar (17, 18). ROR düşük konsantrasyonda bile hücre defans mekanizmalarına zararlıdır (19). İnflamasyon esnasında makrofajların oksidatif patlamalarıyla yüksek konsantrasyonda ROR salınır. Bu da hücre defans mekanizmalarının devre dışı kalmasına ve protein, lipit, nükleik asitlerde oksidatif hasara neden olur. Bu oksidatif stres markırları MS hastalarının serumlarında yüksek oranda bulunmuştur (20). Ayrıca MS hastalarının lökositlerinde ROR üretiminin sağlıklı bireylerden yüksek oluşu oksidatif stresin MS patogenezindeki rolünü desteklemektedir (21). MS hastalarında ROR'nin nörodejenerasyona neden olan DNA hasarını indüklediği tespit edilmiştir (22). Nitrik oksit sentetaz (NOS) ile üretilen NO, peroksinitrit (ONOO⁻) ve 3 nitrotirozin gibi NO ürünleri çok reaktiftir. Peroksinitrit, süperoksitle NO'nun reaksiyonu ile meydana gelirken, 3 nitrotirozin ise peroksinitritle tirozin rezidülerinin nitrasyonu ile üretilir. NO ürünleri MS hastalarının kan ve serumlarında saptanabilir (9). Deneysel MS modellerinde erken dönemde saptanan bu ürünlerin oranı hastalık şiddeti, miyelin ve akson hasarıyla koreledir (23). NO özellikle nöronal apoptozisi indükler. NOS ve NO ürünleri aktif MS lezyonlarında makrofaj ve mikroglial hücrelerde yoğun olarak bulunur. Aksonal iletimin invitro NO ile geçici olarak bloke olduğunun bulunması NO'nun akson hasarına neden olabileceğini kanıtlamaktadır (24). Demiyelinize aksonlar NO'nun bu toksik etkisine 2 kat daha çok maruz kalırlar (24). NO nöronda elektron transportu ve oksidatif fosforilasyonun inhibisyonu ile mitokondriyal solunumun bozul-

ması neticesinde enerji yetersizliğine yol açar (Şekil-1). Sonuçta intraselüler Na⁺, Ca⁺² konsantrasyonunun artması ve hücre ölümü gerçekleşir. (25, 26).

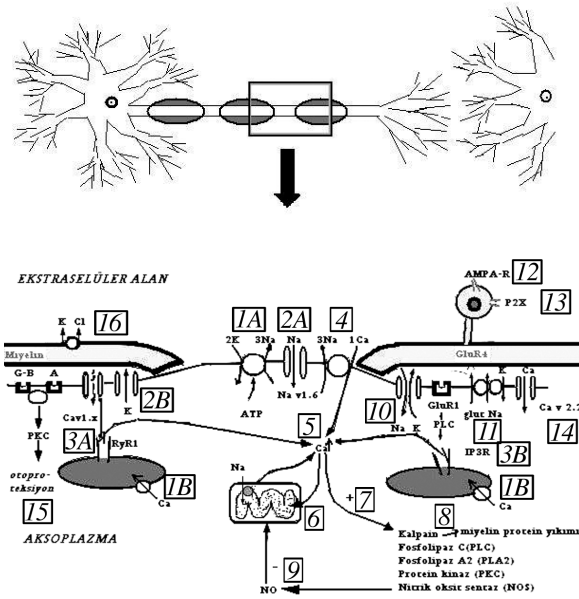
Santral sinir sisteminde (SSS) en yaygın eksitatör nörotransmitter olan glutamat, inflamasyon sırasında aktif immün hücrelerden çokca salınarak miyelin, OG ve bazı aksonlarda nekrotik hasara neden olabilir. Glutamat nöronlarda Ca⁺² dışarı çıkışını sağlayan iyon pompasını inhibe eder (27). Ca⁺²'nin nörona girişiyle calpain gibi proteaz, fosfolipaz A2, araşidonik asit, ROR, NO ürünleriyle hasar meydana gelebilir (9). MS hastalarının beyin omurilik sıvısında (BOS) glutamat seviyesinin yüksek oluşu ve bunun da hastalık şiddeti ile korele olduğu bulunmuştur (9). Ayrıca ekstraselüler aşırı miktardaki glutamat astrosit ve OG'lerde yıkım ve glutamat temizleme mekanizmalarında bozulmaya neden olur (28). Glutamat temizlenmesi araşidonik asit, ROR, TNF alfa, IL-1 beta gibi inflamatuvar medyatörlerle inhibe edilir. Alfa Amino 5-Hidroksi 3-Metil 4-İzoksazol Propionik Asit (AMPA) ve Kainat glutamat reseptörlerinin antagonistlerinin protektif etkili oluşu glutamatın MS'de hastalık patogenezinde rolünün olduğunu gösterir. Bu reseptör antagonistleri tedavi amaçlı kullanılabilir (29).

Ekstraselüler matriksin yıkılması ve inflamatuvar hücrelerin SSS'ye girişini kolaylaştıran MMPs'ler inflamatuvar hücrelerce ve özellikle makrofajlarca üretilirler ve aksonal hasarın oluşumunda önemli role sahiptirler. MMPs'ler direkt olarak aksonal transeksiyona yol açabilirler (30).

Ayrıca MS ve deneysel otoimmün ensefalomyelitte (DOE) üretilen proteaz doku plazminojen aktivatörü makrofajlarda üretilir ve invitro nöronal apoptozisi indükler (31).

Demiyelinizasyona ikincil akson hasarı:

Demiyelinize bir akson zararlı ajanlara karşı korumasızdır ve inflamatuvar hasardan önemli ölçüde etkilenir. Ayrıca miyelinize akson bütünlüğü için önemli miyelin proteinlerini üreten glial hücrelerin akson ile etkileşiminde bozulmaların oluşması, OG'lerin akso-



Şekil-1: Akson hasarında ortak son yol modeli

na trofik destekleyici etkisinin kaybolması ile demiyelinizasyon sonrasında aksonda direkt veya indirekt hasar meydana gelebilir (5).

Wallerian Dejenerasyon: Akson transekte ve distal kısmı dejenere olduğu zaman WD gelişir. WD, SSS'de nekrotik dokunun çevresinde görülür. Bjartmar ve arkadaşları (32) hastalarında normal miyelinize ventral spinal kordda %22 akson kaybının olduğunu göstermişler. Bu sonuçlar, MS'de normal görünen beyaz madde alanlarında WD olabileceğini doğrulamış ve miyelin kaybı olmadığında bile akson hasarı olabileceğini kanıtlamıştır.

Akson kaybında ortak son yol modeli:

Ca²⁺ iyonunun fazlaca akümüasyonu ve enerji yetersizliği bu mekanizmada en önemli rolü oynar. SSS'de enerji rezervi sınırlıdır ve normal fonksiyonun sürdürülebilmesi için sürekli yeterli miktarda O₂ ve glukoz gereklidir. Son bilgiler MS gibi kronik inflamatuvar hastalıklarda mitokondriyal disfonksiyonun aksonal dejenerasyon oluşumunda önemli olduğunu göstermektedir (33). Mitokondriyal disfonksiyon ya da iskemik bir nedenle ortaya çıkan enerji yetersizliği ve demiyelinize akson

boyunca iyon gradientinin yıkılmasıyla çok miktarda Ca²⁺ açığa çıkar. Enerji yetersizliği nedeniyle aksollemal Na-K ATP'az (Şekil-1: 1A) ve aksoplazmik retikulumde Ca-ATP'az (Şekil-1: 1B) gibi pompalarda disfonksiyon gelişir. Na-K ATP'az pompasında oluşan disfonksiyonla Na⁺ aksona girer. İnaktive olmayan Na⁺ kanalları (Şekil-1: 2A) nedeniyle intraselüler Na⁺ konsantrasyonu artar, bununla beraber K⁺ kanallarından (Şekil-1: 2B) K⁺ çıkışının olması depolarizasyon oluşumunu indükler. Sarkoplazmik- endoplazmik retikulum Ca-ATP'az yetersizliği nedeniyle intraselüler depodan Ca²⁺ salınımı artar. Böylece L tipi Ca²⁺ kanalları (Şekil-1: 3A) depolarizasyon için harekete geçer ve inozitol üç fosfat (IP3) üretimi (Şekil-1: 3B) artar. Bu erken iyonik deregülasyon aksonal hasar için başlangıç adımlarıdır (33). Ayrıca Na- Ca değişim mekanizmasının Ca²⁺'nin hücreden çıkışının tersine stimüle olmasıyla da Ca²⁺ girişi olur (Şekil-1: 4). İntraselüler Ca²⁺ birikimi (Şekil-1: 5) mitokondriyal Ca²⁺'nin aşırı artması (Şekil-1: 6) gibi destrüktif olayların gelişimi sağlar. Ca²⁺ artışı aksonal hasarı daha da şiddetlendirecek mekanizmaların devreye girmesini sağlar (34). Özellikle mitokondriyal Ca²⁺'nin aşırı artışı ve Ca²⁺ bağımlı kalpain, fosfolipaz gibi enzim sistemlerinin (Şekil-1: 7) aşırı aktivasyonu ile yapısal ve fonksiyonel destrüktif olaylarla akson hasarı gelişir (35). Ca²⁺ ile indüklenen nötral proteinaz olan kalpain (Şekil-1: 8), WD sırasında intraselüler Ca²⁺ artışı ile aktive olarak akson ve miyelin proteinlerinde destrüksiyona neden olur (36). Ca²⁺ bağımlı enzim sistemlerinden NOS aktivasyonu ile artan NO (Şekil-1: 9) mitokondriyal solunumu inhibe edecek ve diğer selüler proteinleri değiştirecektir. Ayrıca iç Na-K ayarlayıcı kanalları (Şekil-1: 10) vasıtasıyla da bir miktar daha Na⁺ hücre içine girer. Na⁺ bağımlı glutamat transportunun ters yönde çalışmasıyla (Şekil-1: 11) serbestlenen glutamat gibi nörotransmitterler selüler Ca²⁺'nin aşırı artışı ile iyonotropik (AMPA, kainat) reseptörlerini (Şekil-1: 12) aktive ederek hücresel hasara neden olur. ATP-aktivasyonlu P2X purinerjik reseptörler (Şekil-1: 13) Ca²⁺ aracılı oligodendroglial hasara yol açabilir. Hasarlı akson içine

Ca²⁺ girişinin bir kısmı voltaja duyarlı Ca²⁺ kanallarıyla (Şekil-1: 14) gerçekleşir. Böylece akson ve OG'lerde nekrotik hasar görülür. GABA ve adenozin salınımı otoprotektif etki

(Şekil-1: 15) sağlayabilir. K-Cl ko-transportörleri (Şekil-1: 16) glia, miyelin kılıfta iletim anormalliklerine neden olan volüm regülasyonunu bozarlar.

KAYNAKLAR

1. Bjartmar C, Yin X, Trapp BD. Axonal pathology in myelin disorders. *J Neurocytol* 1999; 28: 383-95.
2. Como L. Neuroprotection in multiple sclerosis. MS forum Mach 2004 Workshop.
3. Lassmann H, Bruck W, Lucchinetti C. Heterogeneity of multiple sclerosis pathogenesis implications for diagnosis and therapy. *Trends Mol Med* 2001;7:115- 21.
4. Lassmann H. Mechanisms of demyelination and tissue destruction in multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2002; 104: 168- 71.
5. Trapp BD, Peterson J, Ransohoff R. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *New Eng J Med* 1998; 338: 278- 85.
6. Miller DH, Barkhof F, Frank JA, Parker GJ, Thompson AJ. Measurement of atrophy in multiple sclerosis: pathological basis, methodological aspects and clinical relevance. *Brain* 2002; 125: 1676- 95.
7. DeLuca GC, Ebers GC, Esiri MM. Axonal loss in multiple sclerosis: a pathological survey of the corticospinal and sensory tracts. *Brain* 2004; 127: 1009-18.
8. Ferguson B, Matyszak MK, Esiri MM, Perry VH. Axonal damage in acute multiple sclerosis lesions. *Brain* 1997; 120: 393-9.
9. Hendriks JJ, Teunissen CE, de Vries HE, Dijkstra CD. Macrophages and neurodegeneration. *Brain Res Rev* 2005; 48:185-95.
10. Halfpenny C, Benn T, Scolding N. Cell transplantation, myelin repair, and multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2002; 1: 31- 40.
11. Gonen O, Catalaa I, Babb JS. Total brain N-acetylaspartate: a new measure of disease load in MS. *Neurology* 2000; 54: 15- 9.
12. Rovaris M, Gallo A, Falini A, Benedetti B, Rossi P, Comola M, Scotti G, Comi G, Filippi M. Axonal injury and overall tissue loss are not related in primary progressive multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2005; 62: 898-902.
13. Paolillo A, Piattella MC, Pantano P. The relationship between inflammation and atrophy in clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. A monthly MRI study after triple-dose gadolinium-DTPA. *J Neurol* 2004; 251: 432- 9.
14. Rieckmann P. Neurodegeneration and clinical relevance for early treatment in multiple sclerosis. *Int MS J* 2005; 12: 42- 51.
15. Bruck W. Inflammatory demyelination is not central to the pathogenesis of multiple sclerosis. *J Neurol* 2005; 252 Suppl 5:v10-5.
16. Chao CC, Hu S. Tumor necrosis factor-alpha potentiates glutamate neurotoxicity in human fetal brain cell cultures. *Dev Neurosci* 1994; 16: 172-9.
17. Hensley K, Robinson KA, Gabbita SP, Salsman S, Floyd RA. Reactive oxygen species, cell signaling, and cell injury. *Free Radic Biol Med* 2000; 28: 1456-62.
18. Nimnual AS, Taylor LJ, Bar-Sagi D. Redox-dependent downregulation of Rho by Rac. *Nat Cell Biol* 2003; 5: 236-41.
19. Gilgun-Sherki Y, Melamed E, Offen D. The role of oxidative stress in the pathogenesis of multiple sclerosis: the need for effective antioxidant therapy. *J Neurol* 2004; 251: 261-8.
20. Besler HT, Comoglu S. Lipoprotein oxidation, plasma total antioxidant capacity and homocysteine level in patients with multiple sclerosis. *Nutr Neurosci* 2003; 6: 189-96.
21. Ferretti G, Bacchetti T, DiLudovico F, Viti B, Angeleri VA, Danni M, Provinciali L. Intracellular oxidative activity and respiratory burst of leukocytes isolated from multiple sclerosis patients. *Neurochem Int* 2006; 48: 87- 92.
22. Lu F, Selak M, O'Connor J, Croul S, Lorenzana C, Butunoi C, Kalman B. Oxidative damage to mitochondrial DNA and activity of mitochondrial enzymes in chronic active lesions of multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2000; 177: 95-103.
23. Touil T, Deloire-Grassin MS, Vital C, Petry KG, Brochet B. In vivo damage of CNS myelin and axons induced by peroxynitrite. *NeuroReport* 2001; 12: 3637-44.
24. Redford EJ, Kapoor R, Smith KJ. Nitric oxide donors reversibly block axonal conduction: demyelinated axons are especially susceptible. *Brain* 1997; 120: 2149-57.

25. Kapoor R, Davies M, Blaker PA, Hall SM, Smith KJ. Blockers of sodium and calcium entry protect axons from nitric oxide-mediated degeneration. *Ann Neurol* 2003;53:174–80.
26. Garthwaite G, Goodwin DA, Neale S, Riddall D, Garthwaite J. Soluble guanylyl cyclase activator YC-1 protects white matter axons from nitric oxide toxicity and metabolic stress, probably through Na(+) channel inhibition. *Mol Pharmacol* 2002; 61: 97– 104.
27. Nicot A, Ratnakar PV, Ron Y, Chen CC, Elkabes S. Regulation of gene expression in experimental autoimmune encephalomyelitis indicates early neuronal dysfunction. *Brain* 2003; 126: 398– 412.
28. Pitt D, Nagelmeier IE, Wilson HC, Raine CS. Glutamate uptake by oligodendrocytes: implications for excitotoxicity in multiple sclerosis. *Neurology* 2003; 61: 1113–20
29. Pitt D, Werner P, Raine CS. Glutamate excitotoxicity in a model of multiple sclerosis. *Nat Med* 2000; 6: 67- 70.
30. Newman TA, Woolley ST, Hughes PM, Sibson NR, Anthony DC, Perry VH. T-cell- and macrophage-mediated axon damage in the absence of a CNS-specific immune response: involvement of metalloproteinases. *Brain* 2001; 124: 2203–14.
31. Flavin MP, Zhao G, Ho LT. Microglial tissue plasminogen activator (tPA) triggers neuronal apoptosis in vitro. *Glia* 2000; 29: 347–54.
32. Bjartmar C, Kinkel RP, Kidd G. Axonal loss in normal-appearing white matter in a patient with acute MS. *Neurol* 2001; 57: 1248- 52.
33. Stys PK. General mechanisms of axonal damage and its prevention. *J Neurol Sci* 2005; 233: 3-13.
34. Ouardouz M, Nikolaeva M, Coderre E, Zamponi GW, Mc Rory JE, Trapp BD. Depolarization-induced Ca²⁺ release in ischemic spinal cord white matter involves L-type Ca²⁺ channel activation of ryanodine receptors. *Neuron* 2003; 40: 53– 63.
35. Stys PK. General mechanisms of axonal damage and its prevention. *J Neurol Sci* 2005; 233: 3- 13.
36. Nakanishi H. Microglial functions and proteases. *Mol Neurobiol* 2003; 27: 163- 76.