

Subakut sklerozan panensefalitte demiyelinizasyon mekanizması: deneysel bir çalışma

Serdar Beken^{1,*}, Beril Talim², Banu Anlar³

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Pedatri Uzmanı, ²Pedatri Yardımcı Doçenti, ³Pedatri Profesörü

*İletişim: serbeken@gmail.com

SUMMARY: Beken S, Talim B, Anlar B. (Department of Pediatrics, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey). Demyelination mechanisms in subacute sclerosing panencephalitis (SSPE): an experimental study. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2013; 56: 122-127.

Subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) is a chronic disease caused by the measles virus. Although its pathogenesis is unclear, the brain tissue shows inflammatory infiltration, neuronal loss, gliosis, and demyelination. The latter can be due to endogenous metabolic toxins, oxidative damage, and antibody- or complement- mediated myelin breakdown. In this study, the presence of demyelinating soluble substances (cytokine, antibody, complement) in the cerebrospinal fluid (CSF) of SSPE patients was investigated experimentally by injection of CSF samples from patients into mice. Adult Swiss albino mice received an intraperitoneal injection of 0.5 ml CSF from three SSPE patients and three control patients for two consecutive days. To disrupt the blood brain barrier, pertussis toxin was given intraperitoneally before the CSF injections. A total of 14 mice were followed for 6 days (n=7) or 21 days (n=7). Daily examinations were done for tail tone, gait, and paralysis. After the follow-up period, the brain and sciatic nerves were studied histopathologically (hematoxylin-eosin, myelin stainings and TUNEL method) for demyelination and apoptosis. None of the mice developed clinical signs during the follow-up. Histopathological examination revealed no findings of neuronal degeneration, inflammation or demyelination. Rare apoptotic cells were observed in all groups. Sciatic nerves revealed no difference in morphology, myelin thickness or myelin morphology between groups. These results provided no evidence supporting the presence of soluble substances causing demyelination in the CSF. Demyelination might be caused by oligodendrocyte death during disease progression or by other inflammatory mediators released at later phases of the disease in SSPE.

Key words: SSPE, measles virus, demyelination, oligodendrocyte, histopathology.

ÖZET: Subakut sklerozan panensefalit (SSPE), kızamık virusunun yol açtığı kronik bir hastalıktır. Patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte hastalık sürecinde beyinde enflamasyon, nöronal kayıp, gliyozis ve demiyelinizasyon görülür. Demiyelinizasyon, metabolik toksinler, oksidatif zedelenme, antikor-kompleman aracılıklı yıkım gibi çeşitli mekanizmalarla oluşabilir. Bu çalışmada SSPE'de demiyelinizasyon mekanizması, ve beyin-omurilik sıvısında (BOS) bulunabilecek çözünür maddelerin (sitokin, antikor, kompleman gibi) demiyelinizasyonda doğrudan rolünün olup olmadığı araştırıldı. Bu amaçla hastaların BOS örnekleri erişkin Swiss albino farelere enjekte edilerek demiyelinizasyona yol açıp açmadıkları incelendi. Farelere SSPE (n=3) ve kontrol grubu (n=3) hastaların BOS örnekleri kan-beyin engelini bozmak üzere pertusis toksini ile birlikte intraperitoneal olarak enjekte edildi. Toplam 14 fare, altı gün (n=7) ve 21 gün (n=7) tonusta, hareketlerde bozulma, arka ayaklarda parezi ya da paralizisi açısından izlenerek kontrol edildi. Sürenin sonunda dekapite edilerek beyinleri ve siyatik sinirleri hematoksilin-eosin ve miyelin boyası ile morfoloji ve demiyelinizasyon, TUNEL metodu ile de apoptoz açısından değerlendirildi. İzlemde farelerde herhangi bir klinik belirti gözlenmedi. Histopatolojik incelemede beyinde yapısal değişiklik, nöronal dejenerasyon, enflamasyon ve demiyelinizasyon saptanmadı. Siyatik

sinirlerde de histolojik bulgular ve miyelinizasyon açısından gruplar arasında fark yoktu. Tüm gruplarda seyrek olarak apoptotik hücreler izlendi. Bu çalışmada SSPE'li hastaların BOS'da demiyelinizasyona yol açabilen faktörlerin varlığını destekleyen bulgulara rastlanmadı. SSPE'de demiyelinizasyon, miyelin yıkımından çok ilerleyen hastalık sürecinde oligodendrositlerin ölümünden kaynaklanabileceği düşünüldü.

Anahtar kelimeler: SSPE, kızamık, demiyelinizasyon, oligodendrosit, histopatoloji.

Subakut sklerozan panensefalit (SSPE), santral sinir sisteminde persistan kızamık virusunun yol açtığı, yavaş gidişli bir enfeksiyondur.¹ Enfeksiyonun ardından 1-20 yıllık (ortalama 6-8 yıl) bir latent dönem sonrasında nörolojik belirtiler ortaya çıkar ve ilerler. Kızamık virusunun persistan kalmasında birçok immünolojik faktörün rol aldığı düşünülmektedir. Gösterilmiş özgün bir immün sistem bozukluğu bulunmamasına rağmen immün yanıtın geç ve yetersiz olduğu düşünülmektedir.¹⁻³

Hastalığın seyrinde oligodendroglial ve nöronal ölümün olası mekanizmaları arasında virusun doğrudan etkisi, sitokin aracılıklı hücre zedelenme ve apoptoz yer alır.^{4,5} Apoptozisin kızamık virusu tarafından doğrudan indüklenebilmesinin yanı sıra enfekte olmayan hücrelerde IL-2, TNF α , TNF β gibi sitokinler tarafından da başlatılabileceği düşünülmektedir.^{6,7} SSPE'de demiyelinizasyon oligodendrositlerin ölümü sonucunda veya virusa özgü enflamatuvar immün yanıtın miyelin ya da oligodendrositleri zedelenmesi ile ortaya çıkabilir.⁷⁻⁹

Multipl skleroz gibi enflamatuvar demiyelinizan hastalıklarda ve bunların hayvan modellerinde TNF α 'nın demiyelinizasyondaki rolü büyüktür. TNF α , enflamasyondan hücrelerin proliferasyonundan, göçünden ve apoptozisinden sorumlu olan bir moleküldür ve in vitro

deneylede oligodendrositlere sitotoksik olduğu, hayvan modellerinde miyelin hasarını arttırdığı gösterilmiştir.¹⁰ SSPE'de bu sitokinin ekspresyonunun arttığı daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir.¹¹

Günümüze dek elde edilen veriler SSPE'de demiyelinizasyon mekanizmasının halen kesin olarak bilinmediğini ortaya koymaktadır. Bu çalışmada, SSPE'deki demiyelinizasyonda SSPE hastalarının BOS'nda bulunabilecek çözünür maddelerin (sitokin, antikor, kompleman gibi) doğrudan rollerinin olup olmadığını araştırılması planlanmıştır.

Materyal ve Metot

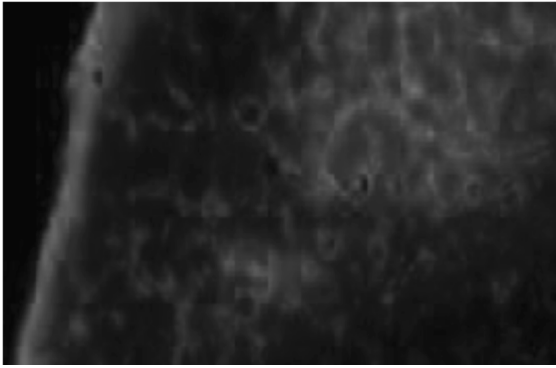
Bu deneysel çalışmada, üç SSPE hastasının ve üç kontrol vakasının BOS'u kullanıldı. Bu hastalar daha önce ünitemizde yapılmış olan bir çalışma sırasında periferik kan lenfositlerindeki intrasölüler TNF α düzeyleri ölçülmüş olan SSPE hastaları arasından seçildi. (Tablo I). Kontrol grubu olarak ise altı, sekiz ve dokuz yaşlarında dirençli nöbet nedeniyle araştırılmakta olan hastalardan alınmış BOS örnekleri kullanıldı. BOS örneği alınan hastaların hiçbirisinde kranial görüntülemesinde demiyelinizasyon yoktu. Tüm ailelerden onam alındı (Etik Kurul Onay No: HEK 01/52-11).

Ön çalışmada, pertusis toksininin kan-beyin engelini bozmadaki etkisi incelendi. Bu amaçla

Tablo I. SSPE hastalarının klinik ve laboratuvar özellikleri.

Hasta	Tanı yaşı	BOS kızamık IgG (RU/ml)	Serum kızamık IgG (RU/ml)	Lenfosit TNF α düzeyi (%)	Kranial MRG
1	5 yaş	7.3	7.0	14.08	Normal
2	8 yaş	8.5	7.8	0.05	Normal
3	7 yaş	10.2	10.8	0.00	Normal

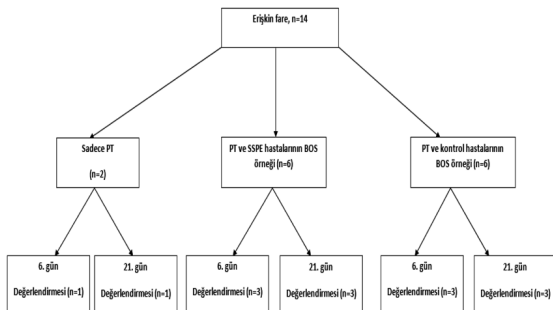
MRG: manyetik rezonans görüntüleme.



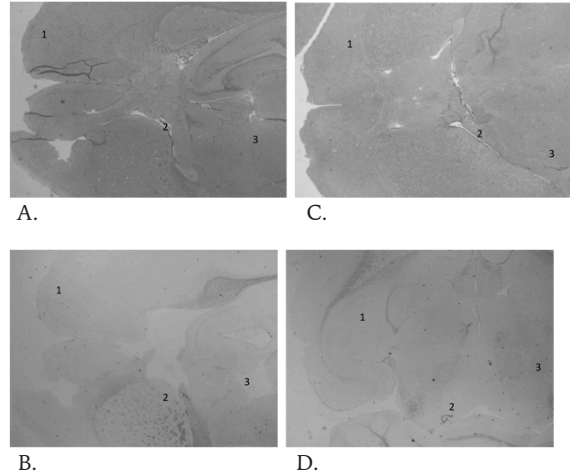
Şekil 1. Pertusis toksin sonrası Evans mavisinin kan-beyin engelinin geçip parankime ekstravaze olduğu görülmektedir (frontal korteks, 20x orijinal büyütme, Nikon Eclipse E600).

bir fareye 10 ng pertusis toksini intraperitoneal olarak enjekte edildi. Ardından kuyruk veninden 0.3 ml %4'lük Evans mavisini (Sigma-Aldrich) intravenöz olarak verildi. Enjeksiyondan 24 saat sonra fare dekapite edilerek beyin diseksiyonu yapıldı. Frontal bölgeden 5 µm kalınlığında alınan kesitler, flöresan mikroskop (Nikon Eclipse E600) altında incelendi. Mikroskopik incelemede Evans mavisinin vasküler alandan çıktığı ve parankimde kırmızı röfle verdiği gösterildi (Şekil 1). Ardından çalışmaya geçildi.

Hastaların tanı anında alınmış BOS örnekleri ve kontrol vakalarının klinik izlem sırasında ayırıcı tanı amaçlı olarak alınan ve -80° C'de saklanmış olan BOS örnekleri erişkin Swiss albino farelere enjekte edilerek santral ve periferik demiyelinizasyona yol açıp açmadığı incelendi. SSPE (n=3) ve kontrol (n=3) grubu BOS örnekleri (0.5 ml) van den Berg ve arkadaşlarının¹² protokolüne uygun olarak iki gün arka arkaya intraperitoneal yoldan enjekte edildi. BOS enjeksiyonları öncesinde tüm



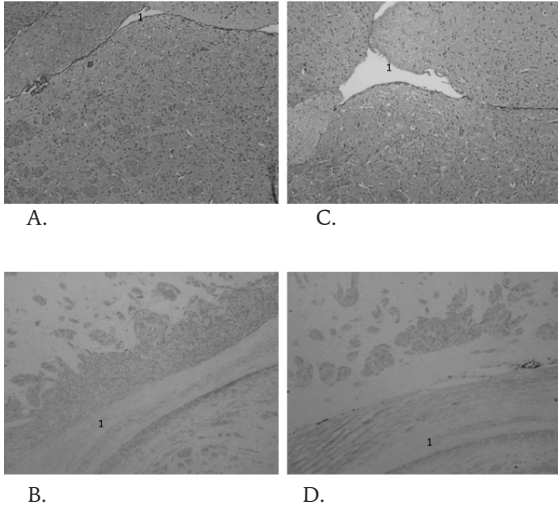
Şekil 2. Çalışmanın akış şeması (PT: pertusis toksin; BOS: beyin-omurilik sıvısı; SSPE: subakut sklerozan panensefalit)



Şekil 3. Altıncı gün değerlendirmesi. A-B: SSPE grubu, frontal lob ve orta hat yapıları, C-D: kontrol grubu, frontal lob ve orta hat yapıları. (A ve C hematoksilin-eosin, B ve D miyelin boyası; orijinal büyütme x2). 1: Frontal korteks, 2: Lateral ventrikül 3: Talamus ve bazal gangliya.

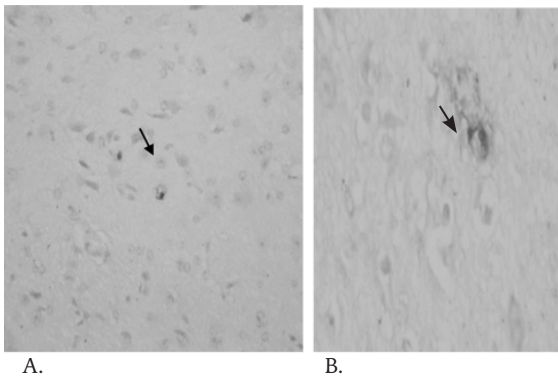
farelere kan beyin bariyerini bozmak için 10 ng (0.1 ml) pertusis toksini intraperitoneal olarak yapıldı. İki fareye ise sadece pertusis toksini enjeksiyonu yapıldı. Toplam 14 fare kullanıldı. Altı ve 21 günlük izlemlerinin ardından fareler dekapite edilerek histopatolojik olarak incelendi (Şekil 2). Enjeksiyon sonrasında farelerin klinik bulguları deneysel alerjik ensefalomiyelit klinik skor tablosuna uygun biçimde günlük olarak değerlendirildi.¹³ Farelerin hareketleri gözönüne alınarak skorum 1'den 5'e kadar yapıldı. (1) Kuyruk tonusunun kısmi kaybı veya yürümede bozulma, (2) Kuyruk tonusunun kısmi kaybı ile birlikte yürümede bozulma veya yürümede bozulma olmaksızın kuyruk tonusunun tamamen kaybı, (3) Kuyruk tonusunun tamamen kaybı ile yürümede bozulma, (4) Arka bacaklarda kısmi parezi, (5) Arka bacaklarda tam parezi.

Yedi fare altıncı günde, yedi fare de 21. günde dekapite edildi. Beyin çıkarılarak %10'luk formaldehid solüsyonunda en az 48 saat tespit edildi. Beyin dokusundan frontal, paryetal, temporal ve oksipital lobları, beyin sapı ve periventriküler bölgeyi ve serebellumu içerecek şekilde kesitler alınarak parafin bloklar hazırlandı. Histopatolojik değerlendirmede beyin dokusunda meninkslerde, kortikal, subkortikal bölge veya beyaz cevherde enflamasyon, nöronal dejenerasyon, demiyelinizasyon veya



Şekil 4. Yirmi birinci gün değerlendirmesi. A-B: SSPE grubu, frontal lob ve orta hat yapıları, C-D: kontrol grubu, frontal lob ve orta hat yapıları. (A ve C hematoxilen-eosin, B ve D miyelin boyası; orijinal büyütme x2). 1: Lateral ventrikül.

gliyozis varlığı araştırıldı. Ayrıca nekroz, kanama, ventriküler dilatasyon veya diğer yapısal değişiklikler belirlendi. Histopatolojik incelemede hemotoksilen-eozin boyası, miyelin değerlendirmesi için miyelin boyası (kesitler, %2'lik celloidine ile muamele edildikten sonra distile su ile yıkanıp %2,5 ferrik alümde oda sıcaklığında 24 saat tutulup, lityum karbonatlı solüsyonda bekletildikten sonra distile su ile yıkanıp alkolden geçirilerek fikse edildi) ve apoptoz için de TUNEL (terminal deoxynucleotidyl transferase (TdT)-mediated dUTP nick end labelling; Chemicon Apoptosis Detection Kit-S7100) yöntemi (kesitler 30



Şekil 5. Altıncı gün perivenriküler bölge apoptoz değerlendirmesi. A: SSPE grubu, B: Kontrol grubu (oklar TUNEL pozitif hücreleri göstermektedir, x20 orijinal büyütme).

dakika oda sıcaklığında 20 µg/ml proteinaz K ile inkübe edildikten sonra TdT ve digoksijenin işaretli dUTP içeren tamponda 1 saat 37°C'de bekletilerek anti-peroksidaz ve anti-digoksijenin ile muamele edilip diaminobenzidin ve metil yeşili ile görüntülenme sağlandı) kullanıldı.

Bulgular

Farelerin hiçbirinde takip süresince kuyrukta tonüs kaybı, yürümede bozulma, hareketlerde azalma, beslenmede azalma gibi klinik bulgular izlenmedi.

Beyin dokusunun histopatolojik incelemesinde 6. ve 21. günlerde meninkslerde veya parankimde enflamasyon saptanmadı. Nöronal dejenerasyon veya demiyelinizasyon bulgusu gözlenmedi. SSPE ve kontrol grubu arasında morfolojik bulgular, miyelinizasyon ve apoptoz açısından bir fark bulunmadı. Şekil 3'te her iki grubun altıncı gün, Şekil 4'te her iki grubun 21. gün serebral yapıları görülmektedir. İncelenen kesitlerde, morfolojik yapıda bozulma, kanama, nekroz, enflamatuar hücre infiltrasyonu yoktu. Serebral yapıların miyelin dağılımında bozulma bulunmadı. TUNEL incelemesinde, SSPE ve kontrol gruplarında altıncı ve 21. günlerde beyin parankiminde seyrek olarak apoptotik hücre görüldü (Şekil 5). SSPE grubunda apoptotik hücrelerde artma saptanmadı. Siyatik sinir kesitlerinde histolojik yapı tüm gruplarda ve tüm haftalarda korunmuş olarak izlendi. Enflamatuar hücre infiltrasyonu, akson kaybı veya demiyelinizasyona ait bulgu saptanmadı.

Tartışma

Demiyelinizasyon enfeksiyöz, metabolik, oto-immün, toksik nedenlerle ortaya çıkan birçok sinir sistemi hastalığının bulgusudur. Çocuklarda kalıtsal metabolik hastalıklar, erişkinlerde oto-immün mekanizmalar demiyelinizasyona en sık yol açan nedenlerdir. SSPE de genellikle çocukluk yaş grubunda görülen, enfeksiyöz nedenli, enflamasyonun ve nörodejenerasyonun katıldığı demiyelinizan bir hastalıktır.¹

Viral etkenlerle oluşan demiyelinizasyonların patogenezi tamamen açıklanabilmiş değildir. Theiler'in fare ensefalit virüsü (Theiler's murine encephalitis virus, TMEV) enfeksiyonu, bu hastalıkların hayvan modeli olarak kabul edilir. Enfeksiyon sırasında ortaya çıkan antiviral enflamatuar (CD4+ T hücre) yanıt

ile salgılanan pro-inflamatuvar sitokinlerin, makrofaj/mikroglia aktivasyonu yaparak doğrudan miyelin zedelenmesi oluşturduğu düşünülmektedir. Oligodendrositlerde viral enfeksiyon gösterilemediğinden, virusla enfekte hücreye karşı CD8+ T lenfosit aracılıklı sitolizin demiyelinizasyonda rolü tartışmalıdır.^{7,14} Diğer bir çalışmada, enfekte olmuş farelerden alınan serumun in vitro ve in vivo demiyelinizasyon etkisi incelenmiş ve in vitro miyelin oluşumunun engellenmediği ve demiyelinizasyonun olmadığı ve in vivo verildiğinde diğer farelerde demiyelinizasyona yol açmadığı gösterilmiştir.¹⁵ Bizim çalışmamızla benzer özellikleri ve sonuçları olan bu çalışmada demiyelinizasyonun pasif olarak aktarılamayacağı ve bunun immün yanıt süresince devam eden bir durum olduğu gösterilmiştir.

Benzer çalışmalar Guillain-Barré sendromu (GBS) hastalarında yapılmış, bu tanıyı alan hastaların serumları fareye intraperitoneal verildiğinde demiyelinizasyon olmadığı, buna karşılık sıçanların siyatik sinirine enjekte edildiğinde demiyelinizasyon olduğu ve klinik olarak daha ağır olanların serumlarının daha fazla demiyelinizasyon yaptığı gösterilmiştir.¹⁶⁻²⁰ GBS'de bu aracı etkenin TNF α olabileceği ve TNF α düzeyleri ile hastalığın klinik durumu arasında ilişki olduğu gösterilmiştir.²¹ Bizim çalışmamızda da benzer yöntem kullanılmış, ancak santral demiyelinizasyonun klinik ve histopatolojik bulguları görülmemiştir. Bu bakımdan sonuçlarımız Theiler virusu çalışmalarına benzerlik göstermekte ve bu enfeksiyonun SSPE'ye daha yakın bir model olduğunu düşündürmektedir.

SSPE'de de persistan kızamık virusunun varlığının kesin olarak bilinmekle birlikte demiyelinizasyonun aracı mekanizmaları tanımlanamamıştır. Virus enfeksiyonunun doğrudan oligodendrosit zedelenmesine yol açtığı veya enfeksiyon sırasındaki immün yanıtta görevli sitokin, kompleman, antikor gibi maddelerin miyelini yıktığı üzerinde düşünülmektedir. Bu hipotezlerden yola çıkılarak yaptığımız bu çalışmada hasta BOS örneklerinin klinik ve histopatolojik değişikliklere, nöronal dejenerasyon, gliyozis, enflamatuvar hücre reaksiyonu, demiyelinizasyon veya apoptoza yol açmadığı görülmüştür. Bunun nedeni gerçekten de SSPE'de demiyelinizasyondan sorumlu olan bir çözünür madde bulunmaması olabilir.

Bu durumda demiyelinizasyon için hücrel aracılıklı enflamatuvar yanıtın gerekli olduğu düşünülebilir. Bunun irdelenmesi için hastaların mononükleer hücrelerinin BOS ile birlikte ya da ayrı olarak enjekte edildiği deneyler yararlı olabilir.

Bunun dışında, BOS'daki birtakım moleküller demiyelinizasyondan gerçekten sorumlu oldukları halde çalışmamızda bu gösterilememiş olabilir. Bunun çeşitli olası nedenleri sayılabilir: (1) Örneklemin küçük olması: Çalışmamızda az sayıda örnek kullanılacağı için, olası bir farklılığın gösterilebilmesi açısından TNF α düzeyi düşük ve yüksek olan hastaların BOS'ları seçilmiştir. Kızamık IgG ise hepsinde yüksektir. Bu nedenle eğer sorumlu etken TNF α ya da kızamık antikoru ise daha fazla sayı ile farklı bir sonuç elde etme olasılığı düşüktür. Hastaların TNF α düzeyleri serumdaki mononükleer hücrelerden ölçülmüştür. Serumdaki düzeyin genelde BOS'u da yansıttığı düşünülürse²² de doğrudan BOS TNF α düzeylerinin ölçülmüş olduğu örneklerle bir çalışma düşünülebilir. (2) Teknik olarak ışık mikroskobu kullanılmıştır, elektron mikroskobik inceleme yapılmadığı için miyelinde oluşabilecek vakuolizasyon gibi daha küçük ve hafif lezyonlar görülmemiş olabilir. (3) Kullanılan BOS'lar tanı sırasında alınan örneklerdir. SSPE'de demiyelinizasyon ise geç evrede olmaktadır. Hastalığın erken döneminde görüntüleme yöntemleri ile demiyelinizasyon gösterilemez. Bu nedenle de çalışmamızda kullanılan, tanı için alınmış erken evre BOS örnekleri aranan maddeleri içermeyebilir. (4) Farelerde izlem 21. güne kadar yapılmış, altıncı ve 21. günde kesit alınmıştır. Bu günler GBS ile yapılan çalışmalar örnek alınarak seçilmekle birlikte, daha farklı bir zaman penceresinde yeni çalışmalar planlanabilir. (5) Çalışmamızda erişkin fareler kullanılmıştır. Duyarlılığın daha küçük yaşlarda daha fazla olabileceği düşünülerek enfeksiyonun farklı yaş gruplarına yapılması denenebilir. (6) Yine bu fare suşu, viral demiyelinizasyona dirençli olabilir.

Bütün sonuçlar ile SSPE'de demiyelinizasyonda BOS'daki moleküllerin etken olduğu gösterilememiştir. Demiyelinizasyon patogenezinde persistan viral enfeksiyon, bu enfeksiyonun neden olduğu abartılı immün yanıt, sitokinler, ve bunların hem miyeline doğrudan zarar vermesi, hem de oligodendrositlere zarar vererek miyelin yıkımını indüklemesi sorumlu

tutulabilir: demiyelinizasyon birincil nedenden çok, enflamasyon ya da dejenerasyonun yer aldığı mikroçevrenin bir sonucu gibi görünmektedir.

KAYNAKLAR

- Garg RK. Subacute sclerosing panencephalitis. *Postgrad Med J* 2002; 78: 63-70.
- Rima BK, Duprex WP. Molecular mechanisms of measles virus persistence. *Virus Res* 2005; 111: 132-147.
- Yentür SP, Gürses C, Demirbilek V, et al. Alterations in cell-mediated immune response in subacute sclerosing panencephalitis. *J Neuroimmunol* 2005; 170: 179-185.
- Hayashi M, Nobutaka A, Satoh J, et al. Neurodegenerative mechanisms in subacute sclerosing panencephalitis. *J Child Neurol* 2002; 17: 725-730.
- Anlar B, Beken S, Talim B. Apoptosis in subacute sclerosing panencephalitis: possibility for treatment. *Med Hypotheses* 2013; 80: 507-508.
- Anlar B, Söylemezoğlu F, Elilib B, et al. Apoptosis in brain biopsies of subacute sclerosing panencephalitis patients. *Neuropediatrics* 1999; 30: 239-242.
- Oldstone MB, Boskisch VA, Dixon FJ. Subacute sclerosing encephalitis: destruction of human brain cells by antibody and complement in an autologous system. *Clin Immunol Immunopath* 1975; 4: 52-58.
- Fazakerley JK, Walker R. Virus demyelination. *J Neurovirol* 2003; 9: 148-164.
- Probert L, Eugster HP, Akassoglou K. TNFR1 signalling is critical for the development of demyelination and the limitation of T-cell responses during immune-mediated CNS disease. *Brain* 2000; 123: 2005-2019.
- Quinones MP, Kalkonde Y, Estrada AC, et al. Role of astrocyte and chemokine systems in acute TNF α induced demyelinating syndrome: CCR2-dependent signals promote astrocyte activation and survival via NF- κ B and Akt. *Mol Cell Neurosci* 2008; 37: 96-109.
- Anlar B, Guven A, Köse G, et al. Lymphocyte subsets, TNF- α and interleukin-4 levels in treated and untreated subacute sclerosing panencephalitis patients. *J Neuroimmunol* 2005; 163: 195-198.
- van den Berg LH, Oey PL, Wokke JH, et al. Features of the Guillain-Barré syndrome in mice following intraperitoneal injection of patient serum. *J Neurol Sci* 1994; 127: 103-106.
- Matthaei I, Polman CH, Groot CJ, et al. Observer agreement in the assessment of clinical signs in experimental allergic encephalomyelitis. *J Neuroimmunol* 1989; 23: 25-28.
- Stohlman AS, Hinton DR. Viral induced demyelination. *Brain Pathol* 2001; 11: 92-106.
- Barbano RL, Dal Canto MC. Serum and cells from Theiler's virus infected mice fail to injure myelinating cultures or to produce in vivo transfer of diseases. The pathogenesis of Theiler's virus-induced demyelination appears to differ from that of EAE. *J Neurol Sci* 1984; 66: 283-293.
- Saida T, Saida K, Lisak RP, et al. In vivo demyelinating activity of sera from patients with Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 1981; 11: 69-75.
- Oldstone BA, Lewicki H, Thomas D, et al. Measles virus infection in a transgenic model: virus-induced immunosuppression and central nervous system disease. *Cell* 1999; 98: 629-640.
- Harrison BM, Hansen LA, Polard JD, et al. Demyelination induced by serum from patients with Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 1984; 15: 163-170.
- Brown MJ, Rosen JL, Robert P, et al. Demyelination in vivo by Guillain-Barré syndrome and other human serum. *Muscle Nerve* 1987; 10: 263-271.
- Vallat JM, Leboutet MJ, Loubet A, et al. Effets morphologiques de microinjections de serum de rat lewis dans le nerf de rat lewis. *Rev Neurol* 1984; 140: 659-662.
- Radhakrishnan VV, Sumi MG, Reuben S, et al. Serum tumor necrosis factor alpha and tumor necrosis factor receptors levels in patients with Guillain-Barré syndrome. *Acta Neurol Scand* 2004; 109: 71-74.
- Direskeneli GS, Gürses C, Demirbilek V, et al. Elevated interleukin-12 and CXCL10 in subacute sclerosing panencephalitis. *Cytokine* 2005; 32: 104-110.