

# SCLEROSIS MULTIPLEX A AUTOIMUNITNÉ OCHORENIA

doc. MUDr. Eleonóra Klímová, CSc.

Neurologická klinika FN LP a LF UPJŠ, Košice

V súčasnosti možno sledovať v krajinách severného a stredného zemepisného pásma stúpajúcu incidenciu sclerosis multiplex (SM), ale aj ďalších autoimunitných ochorení (AIO), ktoré sa klinicky prejavujú vo včasnej dospelosti, resp. v strednom veku. SM je považovaná za príklad autoimunitného ochorenia CNS. Jej predpokladaná etiopatogenéza i povaha autoimunitnej poruchy dovoľujú súčasný výskyt (komorbiditu) s inými AIO. Práve táto problematika je v poslednom čase v centre pozornosti epidemiologických a imunologických štúdií, s cieľom ozrejmiť molekulové a bunkové základy vzniku ochorenia. Nemenej významné je aj zistenie miery rizika vzniku AIO u pacientov so SM a stanovenie ich vplyvu na samotný priebeh choroby. Je preto nesmierne dôležité v každodennej praxi myslieť na tieto súvislosti.

**Kľúčové slová:** sclerosis multiplex, autoimunitné ochorenia, komorbidita.

**Kľúčové slová MeSH:** sclerosis multiplex; komorbidita; choroba autoimunitná.

Neurol. prax, 2005, roč. 6 (5): 255–257

## Úvod

V súčasnosti najviac akceptovaná etiopatogenéza vzniku sclerosis multiplex (SM) láka mnohých klinických imunológov a neuroológov hľadať komorbiditu SM s inými, tzv. autoimunitnými ochoreniami (AIO), a ozrejmiť tak molekulové a bunkové základy vzniku tejto devastujúcej choroby.

Imunitný systém (IS) patrí k základným homeostatickým mechanizmom organizmu. Jeho základnou vlastnosťou je schopnosť rozpoznať nebezpečný antigénny podnet od neškodného, a pritom naň adekvátne reagovať. Antigénne podnety vonkajšieho pôvodu sú reprezentované predovšetkým patogénnymi mikroorganizmami, vnútorné napr. odumretým alebo nádorovým tkanivom. Funkcia imunitného systému zaisťuje kooperáciu mechanizmov imunity prirodzenej – nešpecifickej a adaptívnej – špecifickej. Poruchy jednotlivých funkcií IS môžu vo svojich dôsledkoch viesť ku zníženiu obranyschopnosti voči infekciám, k imunodeficiencii, ale taktiež k neadekvátnej, nadmernej reaktivite, prejavujúcej sa ako alergia alebo autoimunita. Rôzne prejavy imunitnej dysfunkcie sa u jednotlivca môžu kombinovať (2).

Sclerosis multiplex je chronické zápalové ochorenie centrálneho nervového systému (CNS), s následkom tak demyelinizácie nervových vlákien, ako aj ich priamej straty. SM je v našej zemepisnej šírke najčastejšou neurologickou príčinou invalidity pacientov mladších vekových skupín. Dnes je už jednoznačne zaraďovaná medzi tzv. autoimunitné ochorenia, pričom cieľovými antigénmi pre autoimunitný útok sú antigény myelínovej pošvy, obaľujúcej nervové vlákna CNS (9).

Autoimunitný koncept SM nie je formálny, ale vychádza z rôznych línií dôkazov, ktoré do seba navzájom zapadajú a podporujú ho. Jeden z najvýznamnejších sa opiera o morfológiu

jej lézií – aktívne SM lézie a ložiská zápalu pri experimentálnej alergickej encefalitide (EAE), ktorá je jednoznačne autoimunitného pôvodu, sú identické. Ďalším je dôkaz genetický a s ním spojená asociácia polymorfných génov s pravdepodobnosťou vzniku ochorenia. Najlepšie preskúmaným je hlavný histokompatibilný komplex (MHC – Main Histocompatibility Complex), ktorého produkty II. triedy vyžadujú prezentáciu autoantigénov T lymfocytov a majú prioritné miesto pri rozvoji imunitných porúch. Okrem toho gény, ktoré môžu byť spojené so vznikom SM kódujú lymfocytárne receptorové štruktúry (T bunkové receptory a imunoglobulíny), cytokíny a potenciálne autoantigénne proteíny CNS. U pacientov so SM sú T bunky v stave aktivácie. V neposlednom rade pre podporu autoimunitnej patogenézy SM svedčí aj relatívny úspech liečby, ktorá potláča alebo moduluje imunitnú odpoveď (17). Etiológia imunitnej poruchy je z environmentálneho hľadiska pravdepodobne polyfaktoriálna, a to, čo čiastočne zjednocuje pohľad na jednotlivých pacientov so SM je ich spoločný polyfaktoriálny genetický základ, a to nielen v HLA systéme, ale aj v iných genetických determinantoch, ktorými manipulujú cudzorodé antigény a modulujú ich do niektorého, z hľadiska klinických prejavov a priebehu, charakteristického obrazu (7).

Analyzovať význam komorbidity SM s inými autoimunitnými ochoreniami (AIO) je zaujímavé aj z hľadiska identifikácie faktorov, ktoré urýchľujú rozvoj zápalových demyelinizačných lézií v CNS. Ak sú u pacientov navyše prítomné aj generalizované poruchy imunoregulácie, je veľmi pravdepodobné, že sa klinicky prejavujú. Mnohé z aberantných imunitných mechanizmov, ktoré prispievajú k rozvoju SM sú aktívne aj u ostatných autoimunitných ochorení, keďže všeobecné genetické lokusy sú pre ich vznik predisponované. Rozpoznanie súčasného výskytu

SM a iného AIO je významné aj pre včasnú detekciu individuálneho rizika pacienta (11).

V USA sú napríklad AIO jednou z najčastejších príčin úmrtia mladých žien a žien v strednom veku. Incidencia a prevalencia jednotlivých AIO je rôzna, prevalenčný pomer kolíše napr. od 5/100 000 u chronickej aktívnej hepatitídy alebo uveitídy až po 500/100 000 (Gravesova choroba, reumatoidná artritída (RA) a tyreoiditída). Približne 85% pacientov s tyreoiditídou, systémovou sklerózou, systémovým lupus erythematoses, Sjögrenovou chorobou sú ženy. I keď sa AIO môžu klinicky prejavovať v ktoromkoľvek veku, predsa len u niektorých z nich badať dominujúcu predispozíciu vzniku v detskom veku a adolescencii (diabetes mellitus 1. typu), u mladých dospelých (myasthenia gravis, SM) alebo postihujú starších dospelých (RA, primárna systémová vaskulitída). Dnes sú už známe určité etnické a geografické rozdiely vo výskyte jednotlivých AIO, a je veľmi pravdepodobné, že niektoré špecifické skupiny osôb môžu byť vo vyššom riziku ohrozenia na niektoré z nich a nižšom na ostatné (4).

## Poznanky z experimentálneho výskumu a epidemiologických štúdií

Diabetes mellitus (DM) 1. typu je chronické autoimunitné ochorenie, spôsobené kombináciou genetických a vonkajších vplyvov, ktoré vedú k deštrukcii  $\beta$ -buniek slinivky brušnej a absolútnemu nedostatku inzulínu. Až po deštrukcii približne 80–90% všetkých  $\beta$ -buniek dochádza ku klinickej manifestácii ochorenia s hyperglykémiami a dlhodobým komplikáciám (1). Najnovšie výskumy DM 1. typu, zamerané na zistenie genetických a imunologických mechanizmov v etiológii jeho predklinickej fázy, priniesli prekvapujúce objasnenia a dôležité paralely so SM – aj s možnou perspektívou ich využitia

v manažmente SM v budúcnosti. Diabetes mellitus 1. typu má výrazne vyššiu prevalenciu než SM, je ľahšie diagnostikovateľný a máme o ňom podstatne viac poznatkov. I keď sú klinické príznaky oboch ochorení úplne iné, majú viacero spoločných epidemiologických znakov, akými sú napr. geografická a etnická ko-distribúcia i faktory vonkajšieho prostredia. Ranné štádiá diabetu 1. typu sú rovnako ako SM charakterizované relapsujúcim / remitujúcim priebehom. Parciálna remisia, ktorá zvyčajne trvá 2 roky, resp. dlhšie, je nasledovaná relapsom s progresívnym zlyhávaním inzulínovej sekrécie. Riziko pravdepodobnosti vzniku DM 1. typu je vo všeobecnej populácii iba 0,4 %, ale dramaticky stúpne u tých, ktorí sú potomkami rovnako chorého člena rodiny. Rovnaký vzorec genetického rizika vidíme aj u SM, kde sa predpokladá 10-násobné zvýšenie rizika u prvostupňových príbuzných (tabuľka 1). Dokázaná prítomnosť HLA-Dr2 génov u pacientov s DM 1. typu i SM môže mať prediktívny význam pre klinickú manifestáciu oboch ochorení (13).

Nájdenie spoľahlivých znakov na určenie prognózy diabetes mellitus 1. typu a SM je základným krokom k rozvoju v ich prevencii. Hlavné predispozičné gény pre DM 1. typu a SM sa vyskytujú v súvislosti s expresiou úplne iných molekúl MHC II. triedy, aké sú bežné v populácii vo všeobecnosti, čím analogicky dochádza aj ku vzniku rizika ich asociácie s autoimunitnou T lymfocytárnou aktivitou u oboch ochorení. Génové produkty približne 20 predispozičných genómových regiónov potencujú rozvoj autoimunitného procesu a vznik týchto ochorení. To dokazuje podobný spoločný pôvod autoimunitného diabetes mellitus a sclerosis multiplex, ako aj niektorých ďalších AIO. Autoimunitné aktivity u DM 1. typu a SM sú cielene namierené voči antigénom pankreasu a CNS, a aj u neimunizovaných, non-obéznych diabetických myši (NOD myši – najvhodnejší animálny model DM 1. typu) sa môže rozvinúť autoimunitná encefalitída (19). Výsledky štúdie, špeciálne zameranej na analýzu autoreaktivity T buniek u DM 1. typu a SM, ktorej sa zúčastnilo 38 neliečených pacientov so stabilizovanou SM, 34 zdravých dobrovoľníkov, 54 detí s novozisteným diabetom a ich 27 vysoko rizikových prvostupňových príbuzných ukázali, že vzorec T bunkovej autoreaktivity (odpovede) na antigénny podnet voči MBP (myelínový bázičný proteín), proinzulínu, IA2 (fragment GAD) a GAD-65 (izoforma dekarboxylázy kyseliny glutámovej) bol u oboch ochorení veľmi podobný (14). Experimentálne práce na NOD myšiach jasne dokazujú, že autoimunitná deštrukcia Schwannových buniek okolo ostrovčekov postihuje predovšetkým  $\beta$ -bunky. Myšacie Schwannove bunky pochádzajúce z pankreasu, produkujú glialny fibrilárny acidický proteín (GFAP – glial fibrillary acidic protein) a S 100-beta proteín, ktoré sú dôkazom včasnej

Tabuľka 1. Genetické aspekty DM 1. typu a SM (spracované podľa 9)

	riziko pravdepodobnosti v %	DM 1. typu SM
bežná populácia	0,4	0,1–0,2
matka s DM 1. typu / SM	1,5–3	4
otec s DM 1. typu / SM	3–6	3
súrodeneč s DM 1. typu / SM	6–8	3–5
HLA-identický súrodeneč s DM 1. typu / SM	12–19	6–10
identické dvojča s DM 1. typu / SM	20–30	25–30

deštrukcie neuronálneho tkaniva a nachádzajú sa aj v mozgu. Obdobné typy protilátok proti Schwannovým bunkám a rovnaký vzorec autoreaktivity T buniek bol nájdený u ľudí s predklinickou manifestáciou diabetu a vysokým rizikom jeho vzniku u pokrvných príbuzných pacientov s DM 1. typu. Je veľmi pravdepodobné, že tento proces môže viesť ku klinickej manifestácii DM s nutnosťou substituenej liečby inzulínom (20).

Paralelné mechanizmy vzniku má aj SM, ale genetické a biologické komponenty progresie choroby ešte spoľahlivo nepoznáme. V súčasnosti je poznanie dostupných zápalových znakov u SM nedostatočné na to, aby mohli byť prakticky využité. Zisťovanie prítomnosti markerov neurodegenerácie, akými sú napr. neurofilamentárny proteín a GFAP, sa odporúča ako viac vhodné než zápalové, a s ďalším rozvojom poznatkov sa snáď stanú validnými pri zisťovaní progresie choroby (13). Ako už bolo spomenuté, autoimunitná T-bunková reaktivita na jednotlivé štruktúrne zložky myelínu je veľmi podobná aj u pacientov s DM 1. typu a môže nielen spúšťať, ale aj udržiavať zápal vo včasných štádiách SM (16). Túto hypotézu podporuje nález anti-MOG protilátok v mozgomiechovom moku pacientov so SM, ako aj rozdiely dokázané vo funkčných vlastnostiach T buniek voči MOG (myelínový oligodendrocytový glykoproteín) u tejto populácie chorých, v porovnaní so zdravými kontrolami (12).

Dnes vieme, že sklon k autoimunitnej sa dedí ako autozomálne dominantný znak so sekundárnymi gémi, zahrňujúc gény MHC, determinujúcich špecifický typ autoimunitnej choroby. Početné práce v literatúre dokumentujú komorbiditu SM s ďalšími AIO. Okrem individuálnych popisov prípadov a retrospektívnych analýz, sú to predovšetkým dotazníkové štúdie. Týmto spôsobom bolo oslovených aj 216 pacientov so SM, sledovaných počas 5 rokov v austrálskej Royal Brisbane Hospital (10). Štúdia mala za cieľ jednak zistiť, či je výskyt 11 vybraných AIO vyšší u pacientov so SM a ich prvostupňových príbuzných než v bežnej populácii a ich príbuzenstve (kontrolná skupina), ale aj hľadať možné súvislosti medzi AIO a klinickým typom SM. Medzi sledované AIO patrili zápalové ochorenia čriev, psoriáza, reumatoidná artritída, DM 1. typu, systémový lupus erythematoses, hypo- a hyperthyreóza, ankylozujúca spondylitída, sclerodermia, vitiligo a primárna biliárna cirhóza. Odpovedalo

117–86 % respondentov. Zistená prevalencia všetkých sledovaných AIO súhrnne (celková kombinovaná prevalencia) bola vyššia u SM pacientov než u kontrol s OR (Odds Ratio, pomer pravdepodobnosti) 1,7 (95 % interval pravdepodobnosti 0,9–3,2;  $p = 0,10$ ) a tento pomer stúpol s vekovou korekciou na 1,9 (1,0–3,5;  $p = 0,05$ ). Pre osoby pod 60 rokov bol pomer pravdepodobnosti 2,3 (1,1–4,6). Signifikantný nárast celkovej kombinovanej prevencie AIO bol zaznamenaný aj u prvostupňových príbuzných pacientov so SM v porovnaní s kontrolnou skupinou a ich príbuzenstvom 1. stupňa – OR: 2,2 (1,3–3,7;  $p = 0,003$ ). Neboli nájdené žiadne rozdiely vo výskyte AIO u pacientov so SM vo vzťahu ku klinickým typom ochorenia. Na vyšší výskyt AIO u 1. stupňových príbuzných pacientov so SM, ktorý však nebol štatisticky významný, upozorňuje aj Broadley a spol. (3). U samotných SM pacientov v porovnaní so zdravou populáciou nedokázali nárast rizika vzniku AIO.

Prevalenciu astmy a diabetes mellitus u pacientov s definitívnou alebo pravdepodobnou SM, v porovnaní s bežnou populáciou provincie Britská Kolumbia (BC) v Kanade sledovali Tremlet a spol. (15). Z oslovených 2 971 pacientov odpovedalo len 1 716 (58 %). Diabetes mellitus zistili u 66 respondentov (3,8 %) – z nich mali piati DM 1. typu, 38 – DM 2. typu a 23 – gestačný. Pri porovnaní veku a pohlavia respondentov s bežnou populáciou BC, bolo riziko vzniku DM všetkých typov rovnaké pre mužov i ženy vo veku od 25–55 rokov. U starších žien so SM vo veku od 55–64 rokov (Relatívne Riziko – RR = 0,45; 95 % interval pravdepodobnosti 0,39–0,87) a nad 65 rokov (RR = 0,34; 0,21–0,91) riziko vzniku DM pokleslo. Obdobný trend bol zaznamenaný aj u mužov so SM vo veku od 55–64 rokov (RR = 0,37; 0,22–0,998). Pre SM pacientov v porovnaní s bežnou populáciou bolo riziko vzniku DM 1. typu rovnaké, u starších pacientov nad 55 rokov získané výsledky naznačili určitú redukciu rizika vzniku DM 2. typu. Astmu uviedlo 88 (5,1 %) respondentov, zaznamenaná tendencia k poklesu jej prevencie u SM pacientov oboch pohlaví nad 35 rokov, obzvlášť u žien stredného veku (RR = 0,66; 0,62–0,97) vyžaduje ďalšie sledovania.

Varianty súčasného výskytu viacerých autoimunitných endokrinopatií sú známe ako **polyglandulárny autoimunitný syndróm**

(PGAS). V literatúre sú už správy o spoločnom výskyte PGAS s neurologickým poškodením, i MR zmenami na mozgu, obdobnými ako u SM. PGAS typ II (kombinácia Addisonovej choroby a autoimunitnej tyreoiditidy a/alebo inzulín-dependentného DM) je spájaný s výskytom podtypu HLA-Dr3, menej často s HLA-Dr4. Genetické spojenie s týmito HLA podtypmi je dokázané u SM populácie v stredomorí a na Kanárskych ostrovoch – HLA-Dr3 a na Sardínii s HLA-Dr4 (5). Tzv. „MS like illness“ – choroby pripomínajúce SM priebehom neurologických komplikácií a MR zmenami na mozgu, sú samostatnou klinickou entitou.

**Myasthenia gravis (MG)** je pravdepodobne najlepšie preskúmanou autoimunitnou chorobou. Vyskytuje sa rovnako ako SM s vyššou incidenciou v miernom podnebnom pásme, s prevahou u euroidnej rasy. MG je často asociovaná s inými AIO, najčastejšie s tzv. thyreogastričnou skupinou, ale aj trombocytopenickou purpurou a ďalšími AIO. Rovnako ako u iných AIO sa aj u MG okrem zvýšenej genetickej vnímavosti predpokladá úloha molekulárnych mimikier. Najväčšia pozornosť je venovaná asociácii choroby s HLA antigénmi (14). Objavila sa aj prvá štúdia, porovnávajúca MG a SM na báze zistených HLA haplotypov v tureckej populácii chorých (6). Zúčastnilo sa jej 66 pacientov s MG, 122 so SM (rozdelení podľa klinických foriem do troch podskupín, RRSM – 65, SPSM – 30, PPSM – 21) a 188 zdravých dobrovoľníkov. Asociácia MG s antigénmi HLA-DR3, -B8, -A1 a -A2 bola jasne dokázaná. Pri porovnaní všetkých pacientov so SM a MG bola nájdená silnejšia asociácia s -B8 (OR: 3,09;  $p = 0,003$ ), DR3 (OR: 6,34;  $p = 0,000$ ) a A1 (OR: 1,94;  $p = 0,023$ ) u pacientov s MG. Asociácia s uvedenými HLA antigénmi bola v MG skupine ešte silnejšia pri jej porovnaní s jednotlivými podskupinami SM pacientov (RRSM a SPSM). U pacientov s PPSM neboli zistené štatisticky významné rozdiely ( $p > 0,05$ ).

Klinické pozorovania u pacientov s hematologickými malignitami a SM ukázali, že všetky typy transplantácie krvotvorných kmeňových buniek uskutočnené z hematologickej indikácie, môžu stabilizovať klinický priebeh SM alebo navodiť jej dlhodobú remisiu. Stali sa tak, spolu s podporou experimentálnych výsledkov transplantácií u EAE, východiskovou bázou pre využitie autológnej transplantácie periférnych kmeňových buniek v liečbe pacientov s maligným priebehom SM (8). Asociácia demyelinizačných plakov s ostatnými typmi mozgových lézií je prekvapujúco nízka, čo môže byť čiastočne spôsobené aj nízkym priemerným vekom pacientov, ktorí sa dostávajú na pitvu. U niektorých z nich sa našli ischemické lézie alebo cieвне malformácie (11). O komorbidite SM s nádorovými ochoreniami CNS je v literatúre málo údajov.

Sami sme zaznamenali výskyt maligných ochorení mozgu u 2 chorých so SM.

### Záver

Ľudí trpiacich na SM pravdepodobne pribúda nielen v severných štátoch USA, ale aj v severnej časti Európy, a to vďaka rozmožneniu genetickej disponovanosti chorých jedincov, ale aj vďaka meniacim sa podmienkam životného prostredia, narastajúcej hustote obyvateľstva v mestských aglomeráciách, chemizácii životného prostredia a zvýšenej incidencii interkurentných bakteriálnych a vírusových infekcií. Prevalencia SM narastá aj zásluhou zlepšenej diagnostiky a zachytávania tzv. spiachich familiárnych foriem i definovaní nových, menej obvyklých typov ochorenia (7).

Geneticky podmienená variabilita vzniku porúch alebo odchýlok od normálnej reakcie buniek imunitného systému na rôzne vnútorné alebo vonkajšie podnety, ktorých následkom sú zmeny na povrchu buniek, zmeny v ich produkcii a podobne, nám poskytuje nekonečné možnosti variácií v zmysle nachádzania komorbidít SM s inými AIO. Štúdie zaoberajúce sa touto problematikou a zohľadňujúce predovšetkým vek, pohlavie, primárne ochorenie a podobne len dokazujú, že nájst a generalizovať súvislosti

príčin vzniku a priebehu jednotlivých AIO je nemožné. Pre klinika – neurológa je však dôležité vedieť, že ani koincidencie familiárneho výskytu AIO nie sú vylúčené. Tento predpoklad je možné vysloviť na základe súčasnej úrovne poznatkov o vzniku a pôvode autoimunitných ochorení.

Autoimunita by vo všeobecnosti mala byť chápaná ako imunitná porucha, ktorej príčina môže prameniť tak na strane „cieľa“ (molekula, bunka, orgán, systém) z dôvodu poruchy jeho normálneho metabolizmu a prípadnej následnej zmeny jej povrchovej antigénnej štruktúry, alebo na strane „obranu“, t. j. niektoze zo zložiek imunitného systému, ktorá rovnako ako „cieľ“ môže byť ovplyvnená tými istými faktormi – životným prostredím, stresom, poruchou metabolizmu, expresiou atypických molekúl a pod. Nesmierny význam môže mať preto nielen cieleňé nachádzanie súvislostí medzi SM a pravdepodobnosťou vzniku AIO, ale aj ich sledovanie. Z uvedených poznatkov možno odporúčať pre prax len jedinú – venovať sa pacientovi viac aj po stránke anamnestickej a hľadať aj mnohokrát pre nás dopsial nelogické súvislosti. Cieleňé anamnéza u konkrétneho pacienta nám môže priniesť dôležitejšiu faktografiu, ako necieleňé – probatórne – zadaná biochemická a laboratórna doplnková diagnostika.

### Literatúra

1. Bárová H. Imunitní děje v patogenezi diabetes mellitus 1. typu. In: Perušičová J, ed. Trendy soudobé diabetologie. Galén Praha; 2002: 101.
2. Bartůňková J. Imunodeficiency. Grada Publishing Praha; 2002: 21.
3. Broadley SA, Deans J, Sawcer SJ, Clayton D, Compston DAS. Autoimmune disease in first – degree relatives of patient with multiple sclerosis. *Brain* 2000; 123: 1102–1111.
4. Cooper GS, Stroehla BC. The epidemiology of autoimmune diseases. *Autoimmun Rev* 2003; 2 (3): 119–25.
5. Donadio V, Cortelli P, Liguori R, Di Stasi V, Montagna P. Multiple sclerosis – like disease in polyglandular autoimmune syndrom. *J Neurol* 2001; 248 (1): 61–62.
6. Dönmez B, Özakbas S, Öktem MA, Gedizlioglu M, Coker I, Genc A, et al. HLA genotypes in turkish patients with myasthenia gravis: Comparison with multiple sclerosis patients on the basis of clinical subtypes and demographic features. *Hum Immunol* 2004; 65 (7): 752–757.
7. Drobny M. Úvod do problematiky, prehľad súčasných názorov, história vývoja poznania, vyhlídky do budúcnosti. In: Drobny M et al. Sclerosis multiplex. Reklas Martin; 2002: 8–26.
8. Fassas A, Passweg JR, Anagnostopoulos A, Kazis A, Kozak T, Havrdova E. et al. Hematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis. A retrospective multicenter study. *J Neurol* 2002; 249: 1088–1097.
9. Havrdová E. Roztroušená skleróza mozkomíšni. In: Havrdová E et al. Neuroimunologie. Maxdorf Praha; 2002: 231.
10. Henderson RD, Bain ChJ, Pender MP. The occurrence of autoimmune diseases in patients with multiple sclerosis and their families. *J Clin Neurosci* 2000; 7 (5): 434–437.
11. Lassmann H. Pathology of multiple sclerosis. In: McAlpine's Multiple Sclerosis. 3. vyd; Churchill Livingstone Londyn; 1999: 323–358.
12. Markovic M, Trajkovic V, Druлович J, Mesaros S, Stojavljevic N, Dujmovic I, et al. Antibodies against myelin oligodendrocyte glykoprotein in the cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients. *J Neurol Sci* 2003; 211(1–2): 67–73.
13. Modern Management Workshop, San Francisco 2003. Early Management of Multiple sclerosis. In: MS Forum, Parexel Cambridge 2004; 45–51.
14. Piřha J. Myasthenia gravis. In: Havrdová E et al. Neuroimunologie. Maxdorf Praha; 2002: 284–287.
15. Tremlett H, Lee C, Ho K, Devonshire V. Prevalence of diabetes and asthma in a multiple sclerosis clinic population. *British Columbia, Canada. Multiple Sclerosis* 2004; 10 (suppl. 2): Abstract, s. 98–99.
16. Van der Aa A, Hellings N, Bernard CC, Raus J, Stinissen P. Functional properties of myelin oligodendrocyte glycoprotein-reactive T cells in multiple sclerosis patients and controls. *J Neuroimmunol* 2003; 137 (1–2): 164–176.
17. Wekerle H. Immunology of multiple sclerosis. In: McAlpine's Multiple Sclerosis. 3. vyd., Churchill Livingstone Londyn; 1999: 379.
18. Winer S, Astsaturov I, Cheung RK, Gunaratnam L, Kubiak V, Cortez MA, et al. Type 1 diabetes and multiple sclerosis patients target islets plus central nervous system autoantigens. Nonimmunised nonobese diabetic mice can develop autoimmune encephalitis. *J Immunol* 2001; 166 (4): 2831–2841.
19. Winer S, Astsaturov I, Cheung RK, Schrade K, Gunaratnam L, Wood DD, et al. T cells of multiple sclerosis patients target a common environmental peptide that causes encephalitis in mice. *J Immunol* 2001; 166 (7): 4751–4756.
20. Winer S, Tsui H, Lau A, Song A, Li X, Cheung RK, et al. Autoimmune islet destruction in spontaneous type 1 diabetes is not beta-cell exclusive. *Nat Med* 2003; 9 (2): 198–205.