

ROZTROUŠENÁ SKLERÓZA

Epidemiologie, Etiopatogeneze, Genetika, Patofyziologie,
Klinický obraz

MUDr. Yvonne Benešová, Ph.D.

Lékařská fakulta Masarykovy univerzity
Neurologická klinika Fakultní nemocnice Brno

Vytvořeno ve spolupráci se Servisním střediskem pro e-learning na MU,
Fakulta informatiky Masarykovy Univerzity, Brno 2013

Tiskový výstup publikace vydané na Elportále MU (<http://elportal.cz/>)
<http://is.muni.cz/elportal/?id=1113493>

© 2013 Masarykova univerzita

1. Úvod.....	3
2. Epidemiologie roztroušené sklerózy	4
3. Etiopatogeneze roztroušené sklerózy	6
Environmentální faktory	6
Virové infekce	6
Sluneční záření a nedostatek vitamínu D ₃	8
Biologické a imunomodulační účinky vitamínu D ₃	11
Stres	13
Sociální a kulturní faktory	13
Genetické faktory	13
Patofyziologie roztroušené sklerózy	16
4. Klinická manifestace roztroušené sklerózy	22
Klinická diagnóza.....	24
5. Faktory přispívající k vyšší predispozici RS u žen	27
Pohlavní hormony a imunitní systém.....	27
Estrogeny.....	27
Progesteron.....	28
Testosteron	28
Prolaktin a růstový hormon	28
Leptin	28
6. Roztroušená skleróza a gravidita.....	29
Vliv RS na graviditu.....	29
Vliv těhotenství na RS.....	29
Porod a anestezie	30
Užívání kontraceptiv	30
Genetické poradenství	30
Souhrn	30
7. Literatura	32

1. Úvod

Roztroušená skleróza mozkomíšní (RS) je zdravotnický i společensky velmi závažné onemocnění. Odhaduje se, že postihuje celosvětově více než 2,5 miliónu lidí a je hlavní příčinou neurologické invalidity mladých dospělých osob. Navíc jeho incidence a prevalence v posledních letech stále mírně stoupá.

Byla popsána pod názvem *sclérose en plaques* již v roce 1868 Jean-Martin Charcotem, který dospěl k závěru, že nemoc je neléčitelná. V posledních desetiletích však došlo na základě intenzivního výzkumu k výraznému posunu v diagnostice a léčbě tohoto invalidizujícího onemocnění.

Otázkou zůstává, proč RS postihuje pouze některé jedince a stejně jako u ostatních autoimunitních onemocnění, častěji ženy. Bylo zjištěno, že důležitou roli ve vnímavosti k RS hraje genetická predispozice, environmentální faktory a náhodné jevy. Rozvoj a progresi nemoci ovlivňuje několik patofyziologických procesů, zahrnujících zánět, demyelinizaci, axonální poškození a reparační mechanismy, které však nejsou rovnoměrně zastoupeny u jednotlivých pacientů a podmiňují různý klinický průběh, prognózu a efekt léčby.

Cílem této práce, která vychází z nejnovějších vědeckých poznatků, je shrnutí současných vědomostí, které se týkají epidemiologie, etiopatogeneze a patofyziologie této choroby. Mohou přispět k pochopení příčinných vztahů, které se podílí na zvýšené vnímavosti k rozvoji nemoci. Jejich objasnění může významně napomoci k vývoji nové, ještě účinnější, specifické farmakoterapie a podstatně zlepšit prognózu tohoto závažného onemocnění.

2. Epidemiologie roztroušené sklerózy

Roztroušená skleróza mozkomíšní (RS), je chronické zánětlivé, progresivní, autoimunitní onemocnění centrálního nervového systému (CNS), vedoucí ke ztrátě myelinu v zánětlivých ložiscích bílé hmoty CNS a k postižení axonů (Zoukos, 2004; Hartung et al., 2004).

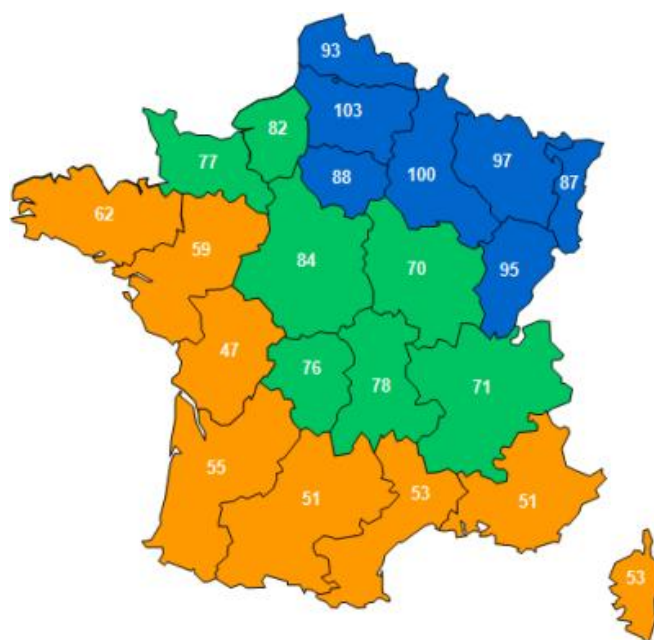
Patří mezi nejčastější příčiny chronické invalidity mladých lidí ve věku od 20 do 40 let, zřídka se onemocnění manifestuje již v dětství nebo po 60. roce věku. Jedná se o onemocnění společensky a zdravotnický zvláště závažné, odhaduje se, že postihuje celosvětově více než 2,5 milionu lidí a jeho incidence a prevalence v posledních letech stále mírně stoupá.

Postihuje častěji ženy, ve srovnání s muži v rozmezí od 1.5–2.5 x a tento nepoměr se v posledních letech dále zvyšuje. Jeví se, že nevyvážená distribuce může časem ještě stoupat, pravděpodobně vlivem zevních faktorů (Orton et al., 2006). Častější postižení žen je prokázáno také u jiných autoimunitních chorob, např. u systémového lupus erythematoses se vyskytuje dokonce až v 90 % v porovnání s muži.

Jedná se o onemocnění, jehož frekvence výskytu se liší u jednotlivých etnik, největší vnímavost k onemocnění má indoevropská rasa, černá rasa poloviční a orientální nejnižší.

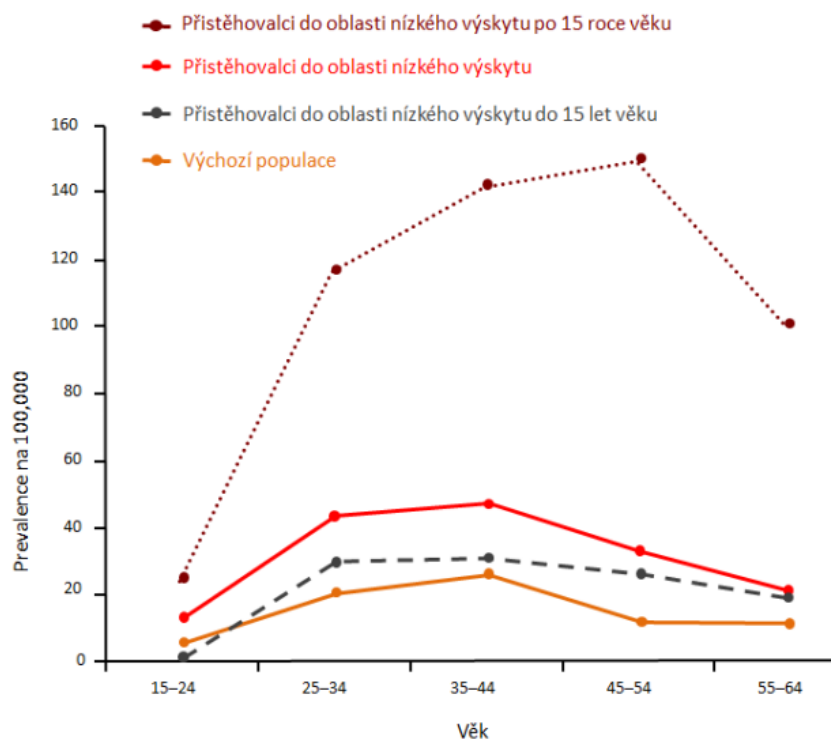
Výskyt onemocnění se zvyšuje se vzdáleností od rovníku, proto hovoříme o geografickém gradientu (Obr. 1). Prevalence v České republice je vysoká, činí přibližně 100–150/100 000 obyvatel (Havrdová, 2002). Na severu Spojených států amerických (USA), v Kanadě a severní Evropě činí až 224/100 000 obyvatel, na jihu USA, jihu Evropy a v Austrálii 5–29/100 000 obyvatel. Mezi oblasti nejnižšího rizika s prevalencí 5/100 000 obyvatel řadíme Asii, Afriku, Latinskou Ameriku a oblast Středního východu. Pravidlo o stoupající prevalenci se zvyšující se zeměpisnou šířkou však neplatí absolutně, prevalence na Sicílii činí 53/100 000 obyvatel.

Byl studován také vliv migrace osob na prevalenci RS u přistěhovalců a hodnocen podíl geografického gradientu a případných environmentálních faktorů na riziko rozvoje RS. Migrační studie prokazují, že důležitou roli hraje věk, ve kterém se jedinec vystěhuje. Pokud se člověk vystěhuje po 15 roce věku, přináší si s sebou riziko země, kde vyrostl (Obr. 2).



Obr. 1 – Francouzská studie potvrzuje, že prevalence RS stoupá se vzdáleností od rovníku u homogenní populace

(Vukusic S et al. J Neurol Neurosurg Psychiat 2007; 78: 707–709)



Obr. 2 – Prevalence RS ve French West Indies v populaci West Indian ve vztahu k migraci

(Cabre P et al., Brain 2005; 128: 2899–910)

3. Etiopatogeneze roztroušené sklerózy

Etiopatogeneze RS není dosud zcela uspokojivě objasněna, předpokládá se vliv genetických a environmentálních faktorů (Ebers, 1995). V současné době je plausibilní teorie genetického nastavení organismu a onemocnění je spuštěno vlivem určitých vnějších faktorů (Ebers, 2007), nelze opomenout také vlivy epigenetické a stochastické (Sadovnic et al., 2012).

Environmentální faktory

Virové infekce

Za nejdůležitější jsou považovány virové infekce, které často předchází začátek nebo další atace nemoci. Infekce virem spalniček nebo virem Epstein-Barrové (EBV) může vyvolat akutní diseminovanou encefalomyelitidu, způsobit demyelinizaci a poškození nervů (Ebers, 1998). Tato teorie je podporována též pozitivitou tzv. MRZ (M-morbilli, R-rubella, Z-varicella zoster) reakce v nálezech mozkomíšního moku. Jedná se o syntézu specifických antivirových protilátek proti neurotropním virům spalniček, zarděnek a neštovic.

Tyto viry se však v populaci vyskytují běžně, jejich přímý vztah k RS je tedy zpochybňován.

Infekční etiologie RS: Možné kandidátní mikroorganismy

- Chlamydia pneumoniae
- Herpetické viry
 - Human herpesvirus type 6 (HHV-6)
 - Herpes simplex virus (HSV)
 - Cytomegalovirus (CMV)
 - Epstein-Barr virus (EBV), HHV-4
 - Varicella zoster virus (VZV)
- Canine distemper virus
- Measles virus
- Mumps virus
- Rubella virus
- Human T-cell leukaemia virus type 1 (HTLV-1)
- Human endogenous retrovirus (HERV)
- Corona virus
- Bordetella pertussis
- Papovaviruses

V aktivaci choroby virovými infekcemi se pravděpodobně uplatňuje několik mechanismů (Ebers, 1998):

- a) aktivace superantigenem, kterým virové a bakteriální produkty mohou navodit aktivaci T-lymfocytů.
- b) zkřížená reaktivita mezi infekčním antigenem a vlastní tkání – tzv. molekulární mimikry. Byla nalezena zkřížená reaktivita mezi fragmenty viru hepatitis B, chřipkových antigenů a myelinovým bazickým proteinem (MBP), dále antigenů EBV a proteolipoproteinem (PLP).
- c) aktivace T-lymfocytů vlastními antigeny, vzniklými zánětlivým procesem nebo štěpením, které nejsou za normálních okolností vystaveny imunitní kontrole – tzv. bystander aktivací. Bylo prokázáno, že alfa B-crystallin, který vzniká štěpením myelinu a není za normálních okolností dostupný rozpoznání imunitnímu systému, navozuje výraznou aktivaci T-lymfocytů.

Epstein-Barrové virus a riziko rozvoje RS

Jedná se o neurotropní virus, který se reaktivuje se stresem. Vyskytuje se s vysokou prevalencí v běžné populaci.

Byla provedena řada studií prokazující možný vliv EBV v etiologii RS (Ascherio *et al.*, 2000; Lang *et al.*, 2002; Levin *et al.*, 2003; Levin *et al.*, 2005; Levin *et al.*, 2010; Sundstrom *et al.*, 2004). Ascherio prokázal seropozitivitu EBV u více než 99 % RS pacientů ve srovnání s kontrolním souborem, kde byla nalezena pouze v 90 % (Ascherio *et al.*, 2000). Dále byly prokázány protilátky proti antigenu EBV v mozkomíšním moku nemocných s RS (Bray *et al.*, 1992; Cepok *et al.*, 2005) a vyšší počet autoimunitních T-buňek u nemocných RS schopných rozpoznat EBV ve srovnání s kontrolními jedinci (Ascherio *et al.*, 2001; Lang *et al.*, 2002). Bylo také zjištěno nízké riziko rozvoje RS u lidí, kteří nikdy neprodělali infekci EBV (Thacker *et al.*, 2006), naopak zvýšené riziko rozvoje RS, přetrvávající až 3 desetiletí bylo nalezeno po infekci mononukleózou (symptomatickou infekci EBV) (Nielsen *et al.*, 2007).

Možný mechanismus ovlivnění rozvoje RS virem EBV není dosud objasněn. Předpokládá se mechanismus molekulárních mimiker, tj. zkřížená reaktivita mezi antigeny EBV a PLP (Lang *et al.*, 2002; van Sechel *et al.*, 1999) a bystander aktivace (Pender *et al.*, 2003).

Stát	RS pacienti	Non-RS
Kanada ¹	83 % (n=30)	42 % (n=143) <0,001
Mnohonárodnostní unie ²	~80 % (n=72)	40 % (n=69) P<0,05
Německo ³	98,6 % (n=147)	72,1 % (n=147) P<0,001

Tab. 1 – Studie v pediatrii: Epstein-Barrové seropozitivita je zvýšena u nemocných s RS
(Alotaibi S et al. JAMA 2004; 291: 1875 - 79; Banwell B et al. ECTRIMS 2004, Vienna, P280; 3 Pohl D et al. Neurology 2006; 67: 2063-65.)

Herpetické viry - Human herpesvirus type 6 (HHV 6) a riziko rozvoje RS

Jedná se o ubikvitární virus, který se vyskytuje až s 90% prevalencí v populaci. Jako ostatní neurotropní viry může vyvolat akutní encefalomyelitidu, navodit demyelinizaci a poškození axonů. Integruje se do hostitelského genomu a reaktivuje za určitých okolností, např. stresem.

Byl prokázán v oligodendrocytech v plakách RS ale též v CNS lézích jiné etiologie, např. ischemických. Jeho úloha v etiopatogeneze RS není dosud objasněna, byly prokázány zvýšené titry HHV-6 protilátek u RS, výsledky asociačních studií jsou však nejednoznačné (Ablaschi et al., 2000; Sanders et al., 1996; Soldan et al., 1997). Pozitivní asociace byla nalezena u 50 % RS studií a u 78 % studií, pokud byl testován zvlášť aktivní a latentní virus (Ablaschi et al., 2000).

Sluneční záření a nedostatek vitamínu D₃

Dalším důležitým zevním rizikovým faktorem je nedostatek vitamínu D₃, který se spolupodílí v imunitních regulacích (Munger et al., 2006). Ve studii experimentální alergické encefalomyelitidy (EAE) na myších bylo zjištěno, že aktivní metabolit vitamínu D₃, calcitrol je silným inhibitorem EAE. Jeho podání těžce postiženým myším vedlo ke zlepšení tíže

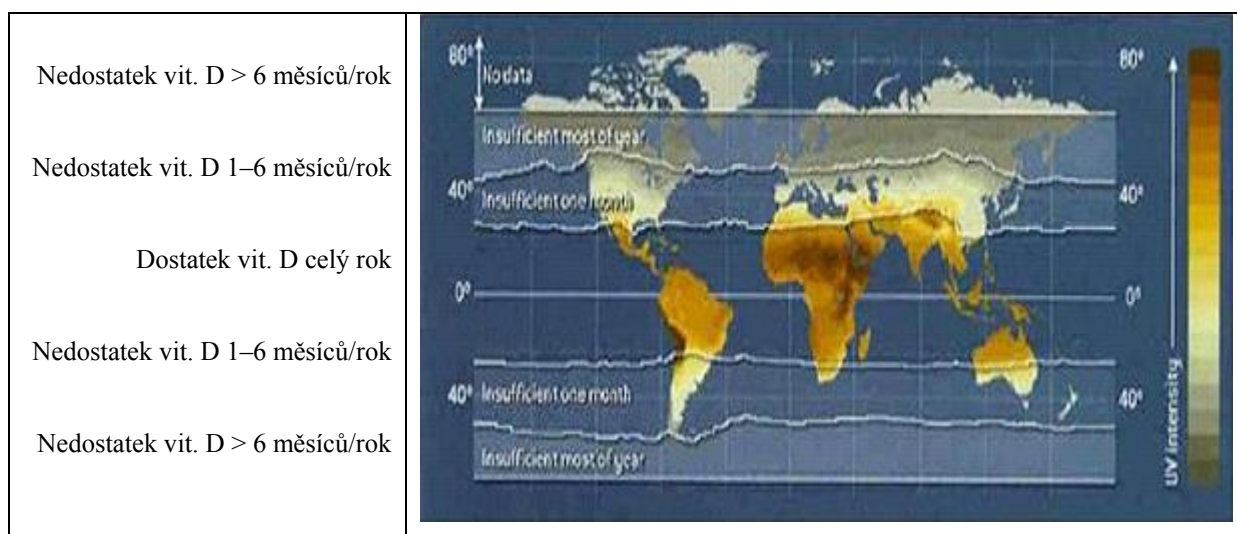
¹ Alotaibi S et al. JAMA 2004; 291: 1875–79

² Banwell B et al. ECTRIMS 2004, Vienna, P280


³ Pohl D et al. Neurology 2006; 67: 2063– 65

postižení (*Cantorna et al., 1996*). Hypotéza o souvislosti nedostatku vitamínu D₃ s rizikem rozvoje RS v určité geografické oblasti je podložena narůstající prevalencí onemocnění se zvyšující se vzdáleností od rovníku.

Dochází k nedostatečné produkci vitamínu D₃ vzhledem k nízké intenzitě slunečního záření, zejména v zimních měsících (*Jablonski and Chaplin, 2000*) (*Obr. 3*). V přímořských oblastech, kde je zajištěn vyšší příjem vitamínu D₃ potravou se prevalence onemocnění snižuje (*Presthus, 1960*) (*Obr. 4*).



Obr. 3 – Počet měsíců v roce, během kterých není produkován dostatek vitamínu D₃ vzhledem k nízké intenzitě slunečního záření.

A – Finnmark (2003)	>83	
B – Troms (2003)	>104	
C – Nordland (1999)	106	
D – Nord Trøndelag (1999)	164	
E – Oppland (2002)	190	
F – Hordaland (2003)	151	
G – Oslo (2005)	154	
<p><i>Prevalence RS v Norsku nevzrůstá se zvyšující se zeměpisnou šířkou jako v ostatních zemích Evropy a USA.</i></p>		

Obr. 4 – Prevalence RS onemocnění v jednotlivých oblastech Norska ($/10^5$)

(Kampman MT et al. J Neurol 2007; 254: 471–477)

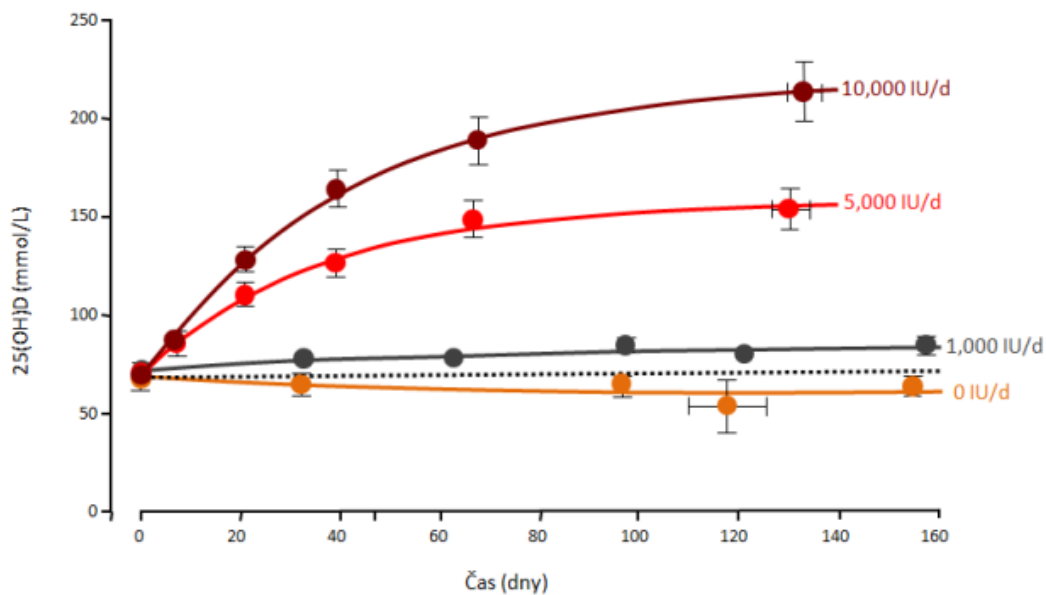
Biologické a imunomodulační účinky vitamínu D₃

Vitamin D₃ je významný imunomodulátor

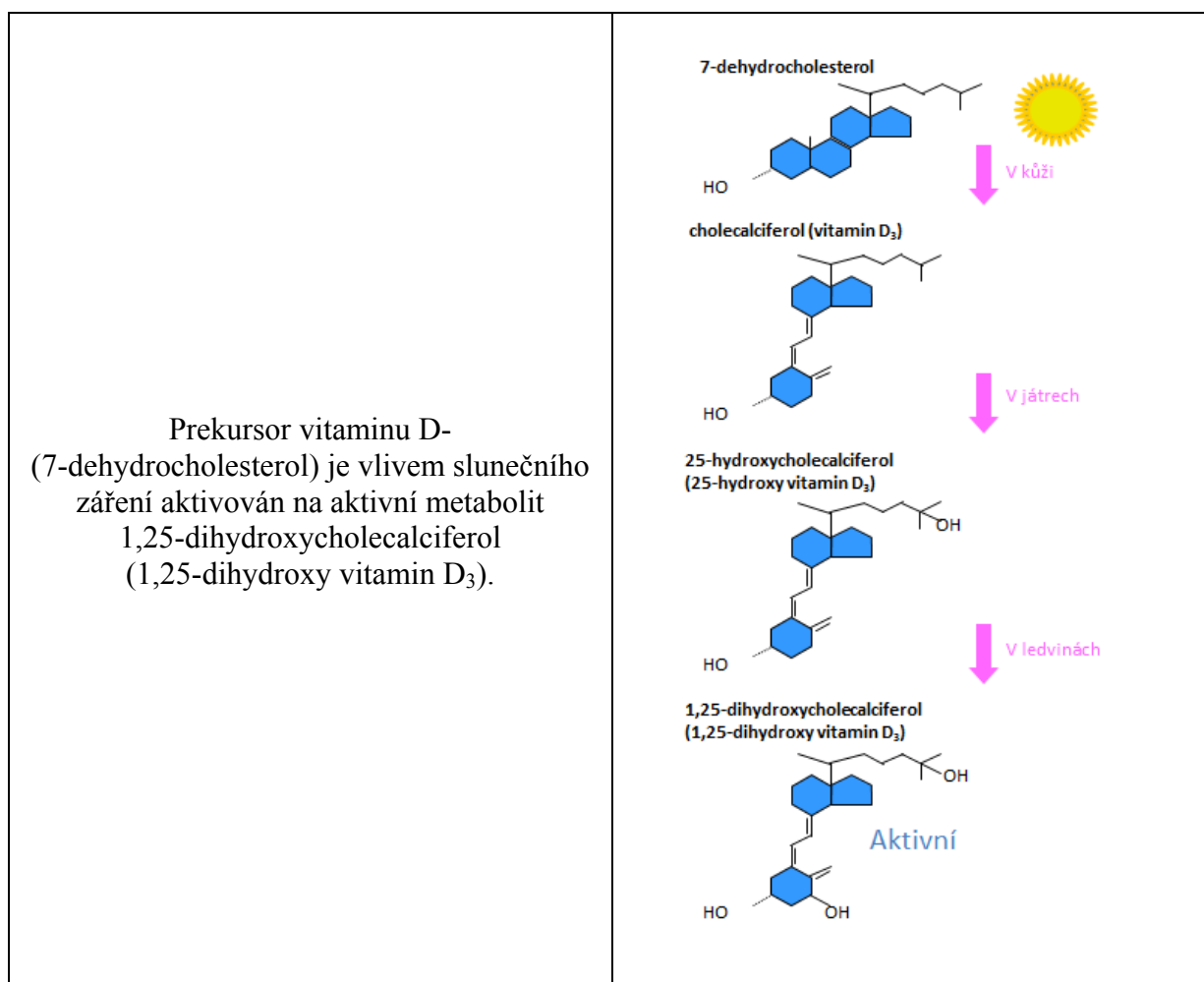
1. Podporuje immunosupresi, zvyšuje apoptózu dendritických buněk a fagocytózu makrofágů, zvyšuje aktivitu natural killer buněk, indukuje expresi IL-10 a antimikrobiálních peptidů.
2. Inhibuje maturaci dendritických buněk, funkci IL-1 (prozánětlivý), inhibuje produkci Th1 indukovaných cytokinů, produkci interleukinu-2 , transkripci IFN γ vazebných genů a genů kódujících neutrofilní chemotaktický faktor IL-8.
3. Má neuroprotektivní efekt, indukuje expresi nervového růstového faktoru a chrání proti oxidačním radikálům
4. Má anti-tumorózní aktivitu.
5. Reguluje homeostáza kalcia, hladiny kalcia a fosforu, jejich absorpci z potravy a reabsorpce kalcia v ledvinách, podporuje mineralizaci kostí.

Chronický nedostatek vitamínu D₃ v potravě a slunečního záření, zejména v zimních měsících může zvýšit riziko rozvoje některých chronických onemocnění, zejména autoimunitních onemocnění, jako RS, revmatoidní arthritida, diabetes mellitus typu I, dále rakoviny a afektivních onemocnění (*Holick, 2004*).

Proto je velmi důležité věnovat dostatečnou pozornost optimální suplementaci vitamínem D₃. V současné době probíhá řada studií k objasnění této problematiky. Bylo zjištěno, že současná doporučená denní dávka 400 IU vitamínu D₃ pro dospělé je velmi nízká a nedostatečná pro zachování cirkulujících hladin 25(OH)D₃ v krvi a biologických funkcí vitamínu D. Bylo prokázáno, že v zimních měsících při nedostatečné expozici slunečního záření je potřeba suplementovat dávkou vitamínu D₃ až 1000 IU/den, aby byla hladina v krvi zachována (*Heaney et al., 2003*) (*Obr. 5*).



Obr. 5 – Cirkulující hladiny 25(OH)D₃ ve vztahu k perorálnímu příjmu vitaminu D₃
(Heaney RP et al. Am J Clin Nutr 2003; 77: 204–210)



Obr. 6 – Metabolismus vitaminu D₃

Stres

Stres, zejména chronický, hraje významnou roli v aktivaci imunitního systému a je dalším rizikovým faktorem rozvoje a progresu RS. Je prokázáno, že nervový, imunitní a endokrinní systém se navzájem ovlivňují (Ebers, 1998).

Sociální a kulturní faktory

Byla vyslovena řada teorií o souvislosti výskytu RS s různým typem výživy, především změnou skladby potravy v poměru omega-3 a omega-6 nenasycených mastných kyselin, přítomností chemikálií, vlivu hygienických podmínek a urbanizace. Žádná z těchto teorií však nebyla potvrzena.

Genetické faktory

První genetické výzkumy vycházely z epidemiologických poznatků o familiárním výskytu RS (Tab. 2). Nejčastěji jsou postiženi sourozenci nemocných. Jednovaječná dvojčata mají až 30% pravděpodobnost onemocnění, dvouvaječná 5% (Cree, 2008) (Tab. 3). Identická dvojčata mají nejvyšší riziko, dvouvaječná dvojčata mají vyšší riziko než sourozenci, neboť se uplatňují společné gestační a zevní vlivy.

Příbuzenský vztah	Riziko onemocnění RS
Výchozí pravděpodobnost výskytu v populaci	1/1000
Bratranec s RS	7/1000
Vlastní sourozenec	35/1000
HLA-identický sourozenec	80/1000
Jednovaječná dvojčata	170/1000

Tab. 2 – Zvýšení rizika onemocnění RS u příbuzných z důvodu sdílení společných genů.
(Ebers G, MS Forum 2007; Modern Management Workshop, Wiesbaden)

Země	Pravděpodobnost onemocnění RS
Kanada, Dánsko, Finsko, VB, USA ⁴	MZ = 25–30 % DZ = 3–5%
Francie ⁵	MZ = 5.9 % DZ = 3%
Itálie ⁶	MZ = 14.5 % DZ = 4%

Tab. 3 – Pravděpodobnost onemocnění u jednovaječných a dvouvaječných dvojčat.

(Willer CJ et al. PNAS 2003; 100: 12877-82;
Ristori G et al. Ann Neurol 2006; 59: 27-34.)

Nejedná se o klasickou monogenní, ale multifaktoriální dědičnost. Na spuštění autoimunitního procesu se pravděpodobně podílí velké množství tzv. malých genů, pravděpodobně okolo 80 a jejich kombinace, které podmiňují vysokou interindividuální variabilitu choroby (Ebers, 1995). Primární roli v patogeneze RS hraje pravděpodobně geneticky determinovaná imunitní odpověď. Nejvíce studií se zaměřilo na asociaci této choroby s geny pro lidské leukocytární antigeny (HLA). Geny HLA I. a II. třídy jsou umístěny na krátkém raménku 6. chromosomu. Kódují buněčné povrchové proteiny, které hrají zásadní roli v iniciaci imunitní odpovědi a zejména v prezentaci antigenů CD4+ a CD8+ T-lymfocytům. Geny I třídy-(HLA-A, HLA-B, HLA-C) kódují antigeny, které jsou integrální součástí plasmatické membrány jaderných buněk a prezentují peptidové antigeny cytotoxickým CD8+ buňkám. Geny II třídy (HLA-DP, HLA-DQ, HLA-DR) jsou primárně exprimovány zejména na B-lymfocytech, makrofázích, aktivovaných T-lymfocytech a dendritických buňkách.

Alely DRB1*1501, DRB5*0101 a DQB1*0602 přispívají k rozvoji RS zvýšením prezentace peptidů myelinu T lymfocytům. Bylo prokázáno, že T-cell receptor (TCR) pacientů s RS rozpozná rezidua 85–99 myelinového bazického proteinu kódovaného DRB1*1501 a peptidu viru Epstein-Barre (EBV) kódovaného DRB5*0101, což podporuje teorii molekulárních mimiker (Lang et al., 2002).

V rozsáhlých, tzv. genome-wide asociačních studiích (GWAS), provedených v evropské populaci byla prokázána asociace RS s HLA- DRB5*0101- DRB1*1501-

⁴ Willer CJ et al. PNAS 2003; 100: 12877–82

⁵ Willer CJ et al. PNAS 2003; 100: 12877–82

⁶ Ristori G et al. Ann Neurol 2006; 59: 27–34

DQA1*0102- DQB1*0602 haplotypem, zejména s alelou HLA- DRB1*1501 (*Lincoln et al., 2005; Prat et al., 2005; Sadovnic 2012; Schmidt et al., 2007; Jersild et al., 1972*). Nosiči tohoto haplotypu mají trojnásobně zvýšené riziko rozvoje onemocnění, u homozygotů dokonce šestnásobně.

Metaanalýzou asociačních studií (GWAS) v souboru 9 772 nemocných a 17 376 kontrolních jedinců v evropské populaci, ve které bylo vyšetřeno 465 434 polymorfizmů, byla potvrzena asociace RS s alelou HLA-DRB1*1501 se shodnou frekvencí v různých populacích ($p=1 \times 10^{-320}$, OR=3.1) (*Sawcer et al., 2011*). Například Masterman popsal ve švédské populaci její přítomnost v 61 % u RS ve srovnání s 31 % v kontrolním souboru ($p = 0.0001$, OR = 3.5). Shodné nálezy byly popsány také ve studiích u jiných etnických skupin, např. v Japonsku nebo v populaci středního východu (*Schmidt et al., 2007*). Současně byl prokázán protektivní efekt alely HLA-A*02 ve třídě HLA I. Bylo zjištěno také 29 dalších suspektních genetických polymorfizmů.

U neevropské populace byla nalezena také asociace s odlišnými alelami HLA- DRB1, například ve studii na Sardinii byla zjištěna asociace s alelami HLA- DRB1*1501, DRB1*0301 a DRB1*0405 (*Marrosu et al., 1997*).

Geny mimo oblast HLA se také podílí na rozvoji a progresi onemocnění. Mezi kandidátní geny řadíme geny kódující cytokiny – CXCR5, IL2RA, iL7R, IL7, IL12RB1, L22RA2, IL12A, L12B, IRF8, TNFR, kostimulační molekuly – CD37, CD40, CD58, CD80, CD86, CLECL1, signální molekuly – CBLB, GPR65, MALT1, TYK2.

V současné době jsou známy výsledky několika mezinárodních asociačních studií. Vyšetřením celého genomu u 931 rodin byla prokázána asociace s polymorfizmy genů CD25 a CD127 kódujících IL-2R alfa a IL-7R alfa (*Hafler et al., 2007*), kódujících cytokiny a jejich receptory, které mohou ovlivnit zánětlivý proces v RS plakách. Ovlivňují regulaci a přežívání T lymfocytů a významnou měrou se podílí v patogenezi onemocnění (*Gregory et al., 2007*).

Gen CCR5 pro chemokinový receptor je umístěn na chromosomu 3p21-24. Jeho mutace 32CCR5 je přítomna asi u 7 % bělochů. Může zpomalit progresi a tíži onemocnění. Gen pro APOE4 je umístěn na chromosomu 3p21-24. Navodí agresivnější destrukci tkáně a rychlou progresi postižení. Gen pro osteopontin je umístěn na chromosomu 4q21-q25, je spojen s vyšším rizikem přechodu do sekundární progresie, má funkci chemotaktickou a prozánětlivou. Gen pro IFN γ je umístěn na chromosomu 12q14, zvyšuje riziko rozvoje RS u mužů.

Bylo nalezeno několik kandidátních genetických polymorfizmů v oblasti HLA II – rs3135388, rs2395182, rs2239802, rs2227139, rs2213584 (*Sombekke et al., 2009*). Genetický

polymorfismus rs 3135388 je markerem alely HLA-DRB1*1501, senzitivita činí 96.4 %, specifita 99 % 2 (*de Bakker et. al., 2006*).

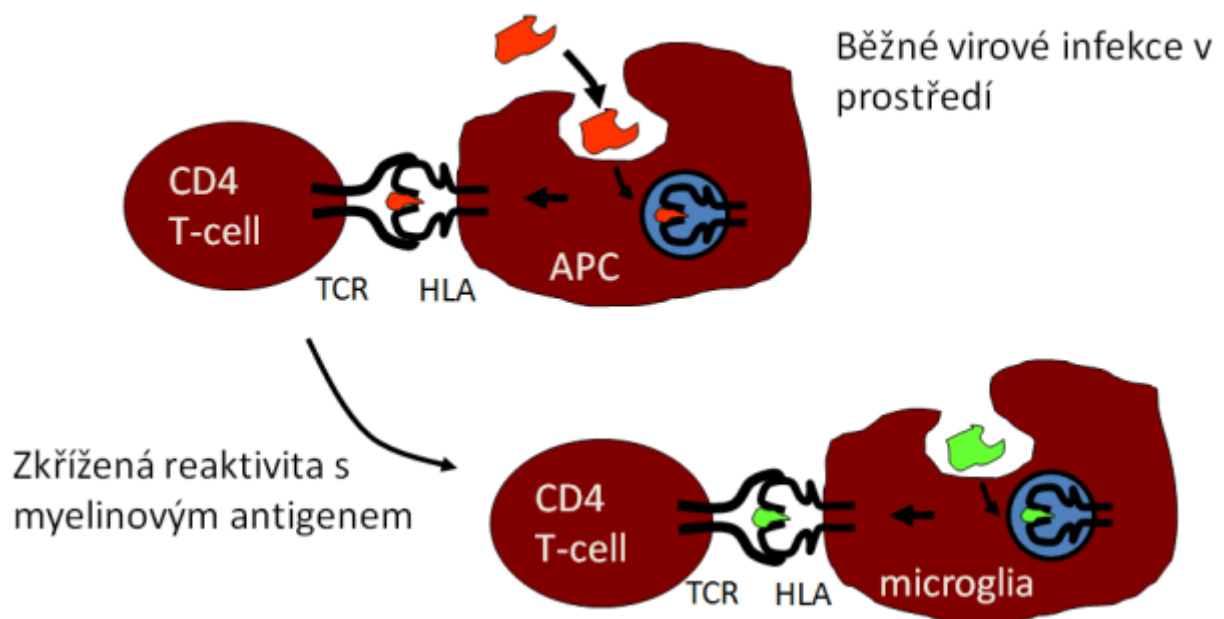
Důležitou roli hraje také interakce mezi HLA- DRB1*1501 a zevními faktory, například virem EBV nebo herpetickými viry (*De Jager et al., 2008; Sadovnic et al., 2012*). HLA geny ovlivňují prezentaci antigenů zmíněných virů a jeví se, že vzájemná interakce může ovlivnit vnímavost jedince k RS. Zvýšená virová zátěž nebo změna prezentace EBV, které zkříženě reagují s buněčnými antigeny, mohou spustit patologický proces prostřednictvím molekulárních mimikér (*Niller et al., 2011; Sundström et al., 2009*).

Patofyziologie roztroušené sklerózy

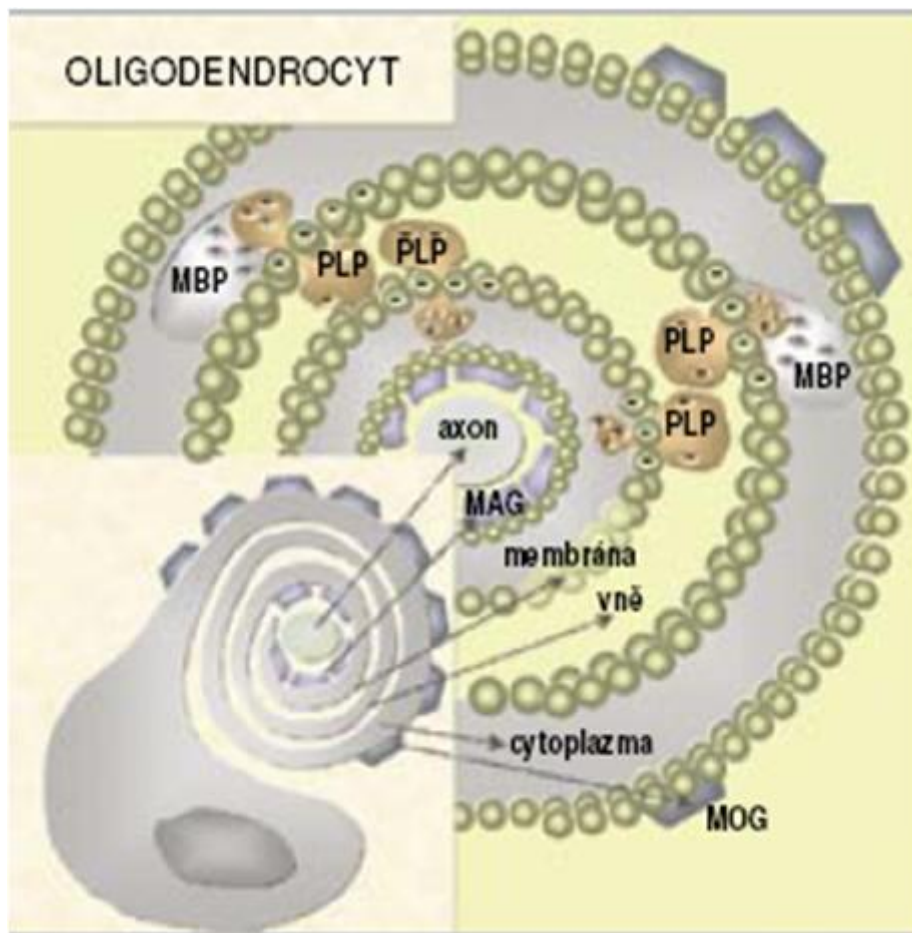
RS je komplexní onemocnění, v jehož patofyziologii se podílí několik procesů. Jedná se o zánětlivé postižení CNS s mnohočetnými zánětlivými infiltráty, demyelinizací, postižení šedé hmoty s následnou atrofií, astrogliózu a axonální degeneraci (*Hartung et al., 2004*). Tyto procesy však nejsou univerzálně zastoupeny u jednotlivých pacientů, proto je klinický obraz a prognóza onemocnění rozdílná. Zánětlivé postižení CNS je považováno za klíčové pro aktivitu onemocnění a formaci akutních lézí. V těchto aktivních lézích nacházíme aktivované T-lymfocyty, především cytotoxické, aktivovanou mikroglia, makrofágy a plazmatické buňky. Nositelem imunologické specifity jsou lymfocyty, které jsou schopné svými antigen-specifickými receptory rozpoznat příslušný antigen a zahájit specifickou imunitní reakci. Za normálních okolností je cizí antigen nejdříve zpracován antigen-prezentující buňkou monocyto-makrofágové řady, zkompletován s molekulou hlavního histokompatibilního systému (MHC) a následně prezentován specifickým T-lymfocytům. Pokud T-lymfocyt antigen rozpozná, dojde k jeho aktivaci, další diferenciaci s následnou klonální proliferací. Aktivované lymfocyty produkují cytokiny. Jedná se o solubilní proteiny nebo glykoproteiny, které slouží jako chemické nástroje komunikace mezi buňkami. Koordinují interakce buněčné a protilátkové imunity a násobí imunitní reaktivitu. Mezi cytokiny řadíme interferony (IFN), interleukiny (IL) a tumor nekrotizující faktory (TNF). Za nejdůležitější je považován IL-2, který je nezbytný pro proliferaci imunokompetentní buňky. Aktivované T-lymfocyty produkují dále IFN. Jedná se o imunoregulační proteiny tvořené jako odpověď na virovou stimulaci, které jsou schopny navodit rezistenci vůči virům v okolní tkáni. Velmi důležitou roli hraje IFN γ , který navozuje zvýšenou prezentaci antigenu a produkci TNF v makrofázích. TNF byl poprvé popsán jako cytokin monocyto/makrofágové řady, který je schopný prostým kontaktem poškozovat myelin.

Podle povrchového znaku se T-lymfocyty dělí na CD4+ a CD8+ T lymfocyty. Lymfocyty nesoucí povrchový znak CD4+ rozdělujeme podle spektra cytokinů, které produkují na subpopulaci Th-1, Th-2 a Th-17. Cytokiny, které jsou produkovány subpopulacemi Th-1 (IL-2, IL-12, IFN γ , TNF α) a Th17 (IL-17, IL-6, IL-21, IL-22, IL-23, TNF α) jsou prozánětlivé a jsou považovány za rozhodující v iniciaci a udržování imunopatologické zánětlivé buněčné reakce, naopak Th-2 cytokiny (IL-4, IL-10, IL-13, TGF β , IL-5, IL-35) jsou protizánětlivé a tlumí zánětlivou reakci. T-lymfocyty svou aktivací zahájí spolupráci také s B-lymfocyty, které se transformují v plazmatické buňky, produkující protilátky. Tyto se také významně podílí na destrukci myelinu.

K aktivaci a klonální proliferaci autoagresivních CD4+ T-lymfocytů a cytotoxických CD8+ T-lymfocytů dochází na periférii. Jedná se o autoimunitní odpověď přímo proti CNS antigenům, zejména MBP, myelinovému asociovanému glykoproteinu (MAG), myelinovému oligodendrocytárním glykoproteinu (MOG), PLP a sekundárním autoantigenům, u kterých nacházíme podobnou sekvenci aminokyselin jako u některých virů, např. herpetických (Obr. 8, 9).



Obr. 8 – Molekulární mimikry u RS



Obr. 9 – Autoimunitní odpověď proti CNS antigenům (MBP, MAG, MOG, PLP)

Aktivované T-lymfocyty a B-lymfocyty migrují přes hematoencefalickou bariéru (HEB) do CNS, zde dochází k jejich další klonální proliferaci, atrahují makrofágy, dochází k aktivaci mikroglie, B-lymfocytů, produkci protilátek, zánětlivých mediátorů, chemokinů a cytokinů (Martin *et al.*, 2000). Bylo zjištěno, že patologie RS lézí je značně heterogenní u jednotlivých pacientů a mění se v závislosti na průběhu onemocnění (Lee *et al.*, 1999; Lucchinetti *et al.*, 2000). Liší se velikostí, lokalizací, stupněm poškození myelinu, oligodendrocytů a charakterem zánětlivého infiltrátu. Histopatologicky lze RS léze rozdělit do čtyř vzorců. I. a II. vzorec je charakterizován infiltrací T-lymfocytů a T-lymfocytů a protilátek, zatímco III. a IV. vzorec apoptózou a primárním postižením oligodendrocytů (Lucchinetti *et al.*, 2000) (Obr. 10).

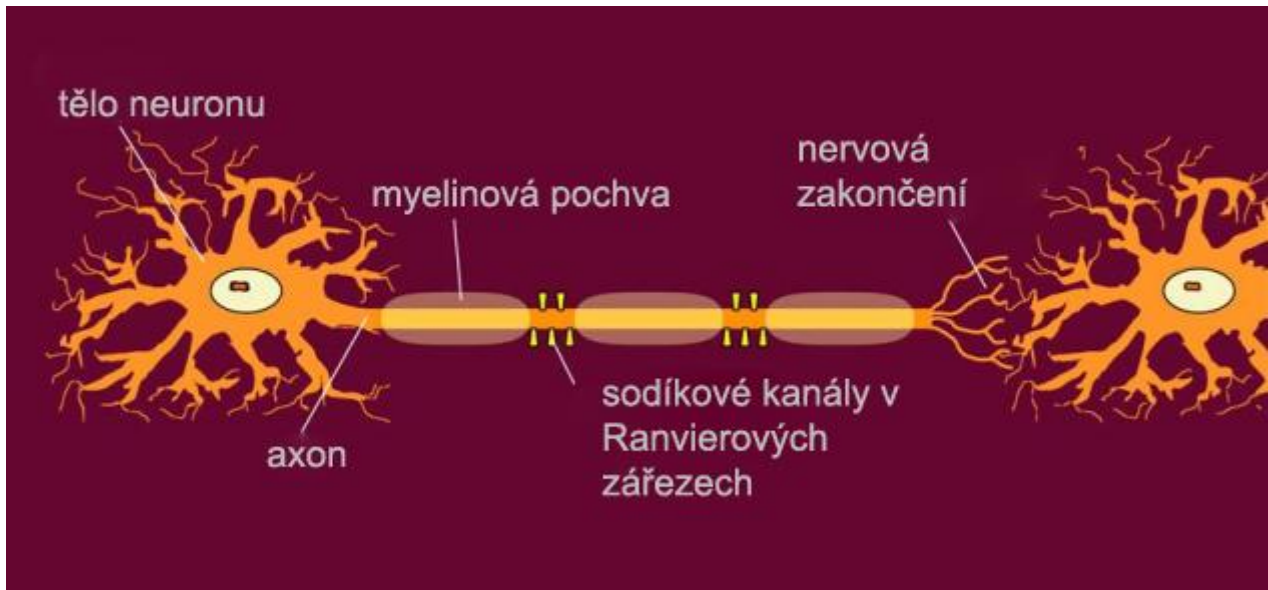
Vzorec I	T-lymfocyty navozená encefalomyelitis	<p>Autoimmune demyelination</p> <p>Pattern I T cell/macrophage-mediated</p> <p>Pattern II Antibody-mediated</p> <p>Pattern III Distal oligodendrogliaopathy & apoptosis</p> <p>Pattern IV Primary oligodendrocyte degeneration</p> <p>T-cells CD4-Tb₁ CD4-Tb₂ CD8</p>
Vzorec II	T-lymfocyty a protilátkově navozená encefalomyelitis	
Vzorec III	distální oligodendrogliaopatie a apoptóza	
Vzorec IV	primární degenerace oligodendrocytů	

Obr. 10 – Heterogenita RS lézí

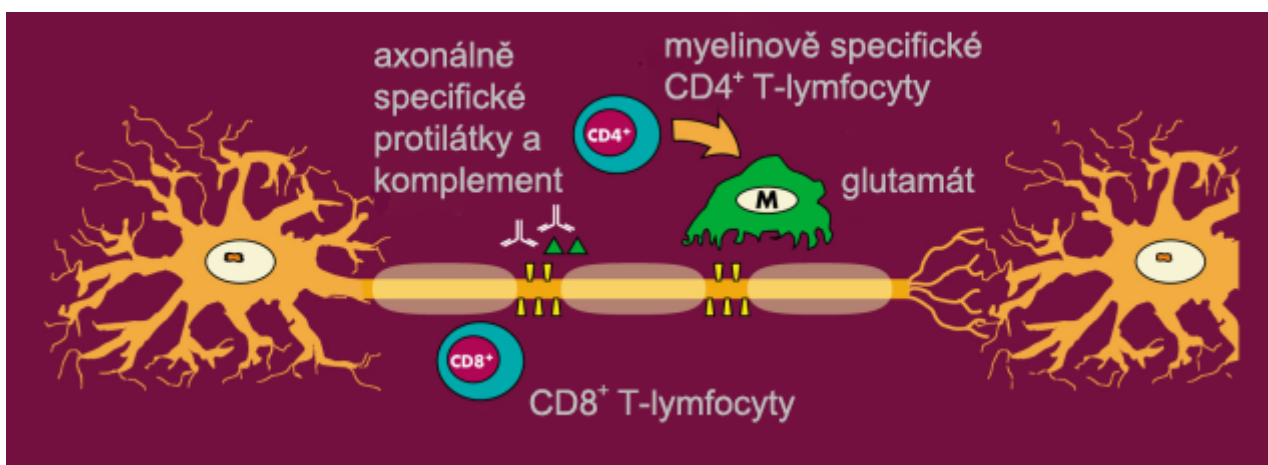
V ložisku zánětu dochází k rozpadu myelinu a poškození axonů (Obr. 11, 12). K axonálnímu poškození, tzv. transekci axonů dochází již v akutní fázi onemocnění a to v různé míře u jednotlivých pacientů. Toto potvrzují nálezy z biopsií a na MRI spektroskopii. Ničení nervových vláken vede k trvalému neurologickému poškození a probíhá několika mechanismy. Je prokázáno, že stupeň axonálního poškození koreluje s mírou zánětu, který převažuje v počátečních stadiích nemoci. Demyelinizované vlákno ztrácí schopnost vedení elektrického vzruchu, exprimuje na svém povrchu molekuly MHC I třídy a dochází k jeho přerušování CD8+ T-lymfocyty. Dalším mechanismem je proces přesouvání iontových kanálů a tvorba kanálů nových u chronicky demyelinizovaných axonů. Tento energeticky náročný proces vlákno vyčerpává a vede k jeho zániku. V pozdní fázi onemocnění dochází k pomalému, pozvolnému

postižení axonů, i když nejsou přítomny známky zánětu (Bruck, 2005; Bruck, 2007). Dochází však také k primární axonální degeneraci nezávisle na stupni zánětlivého postižení, jejíž etiopatogeneza není dosud uspokojivě objasněna (Bruck, 2005; Bruck, 2007).

Pokud dojde ke snížení zánětlivé aktivity, může dojít k reparaci myelinu díky přítomnosti prekursorů a aktivitě zbylých oligodendrocytů, které obnoví tvorbu myelinu, který je však méně kvalitní. Při opakovaném vzplanutí zánětu ve stejné lokalizaci schopnost remyelinizace klesá.



Obr. 11 – Schematické znázornění normálně myelinizovaného axonu



Obr. 12 – Axonální poškození v průběhu demyelinizace

Migrace autoagresivních zánětlivých buněk do CNS přes HEB, která není za normálních okolností propustná pro lymfocyty a další buňky imunitního systému, má zásadní význam pro formování zánětlivých RS lézí (Hartung et al., 2004). Důležitou roli v tomto procesu mají adhezivní molekuly, chemokiny a matrix metalloproteinázy (MMPs) (Bar-Or et.

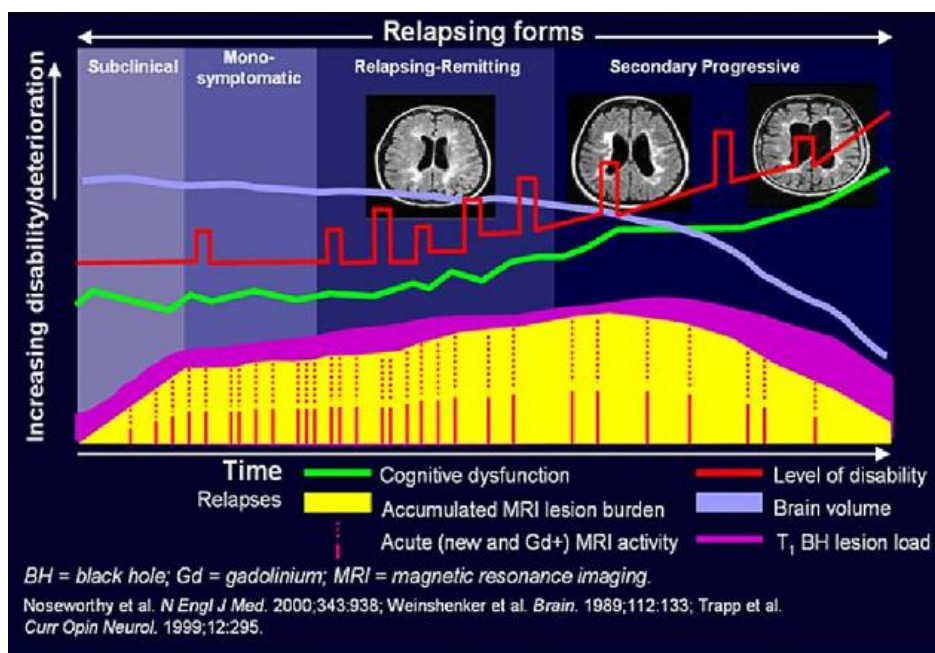
al., 2003). Chemokiny napomáhají migraci T-lymfocytů do CNS tvorbou chemického gradientu, pro který jsou T-lymfocyty vnímavé. Je prokázáno, že u pacientů v relapsu dochází ke zvýšení hladin některých chemokinů. Je zvýšen například interferon-gama inducible protein-10, který je exprimován mozgovými mikrovaskulárními endoteliálními buňkami (*Salmaggi et al., 2002*). Adhezivní molekuly jsou důležité pro vazbu T-lymfocytů na endoteliální buňky HEB. Jsou exprimovány oběma typy buněk. V patologii RS jsou důležité tři páry adhezivních molekul: E selectin a sialyl Lewis (SLe); vaskulární buněčná adhezivní molekula (VCAM)-1 a pozdní antigen (VLA)-4; a intracelulární adhezivní molekula (ICAM)-1 a funkční lymfocytární asociovaný antigen (LFA)-1 (*Cannella and Raine, 1995*). Ve studiích s EAE bylo prokázáno zvýšení hladiny ICAM-1 před prvními klinickými projevy nemoci (*Matsuda et al., 1994*).

4. Klinická manifestace roztroušené sklerózy

Podle průběhu lze onemocnění rozdělit na několik forem. Onemocnění se nejčastěji klinicky manifestuje akutně vzniklým neurologickým příznakem, který trvá nejméně 24 hodin a je způsoben vzplanutím zánětu v CNS. Jedná se o tzv. ataku, která je následována různě dlouhým obdobím remise bez nových klinických příznaků (*McDonald et al., 2001*). Toto období může trvat několik let, přičemž první ataka nemusí zanechat žádný neurologický deficit. Hovoříme o **relaps-remitentní formě RS (RRRS), která se vyskytuje asi v 85 %** (*Achiron, 2004*). Optická neuritida je velmi častým prvním příznakem onemocnění. Jedná se většinou o monokulární postižení vizu. Pacient udává mlhavé vidění nebo i ztrátu zraku, bolest za očním bulbem a při pohybech bulbu a výpadky zorného pole. Dochází také k častému postižení ostatních hlavových nervů. Při postižení okohybných nervů si nemocný stěžuje na diplopii, setkáváme se také s neuralgií trigeminu. Mezi další časté symptomy řadíme brnění, pálení a poruchu citlivosti, mohou být přítomny různé stupně centrálních paréz. Při postižení mozečku vážne koordinace pohybů, objevuje se intenční tremor, což brání pacientovi vykonávat jemnější pohyby. Poškození vývojově starších částí mozečku vede k pocitu nejistoty v prostoru a vrávorání při chůzi, což v některých případech neumožňuje chůzi ani s oporou holí i při nepřítomnosti paréz. Pokud se plaka vyskytne v podkorové oblasti, může dojít i k epileptickému paroxysmu. Velmi obtěžující jsou také poruchy sfinkterových funkcí. Setkáváme se zejména s poruchou močení - imperativní mikcí, retencí nebo inkontinencí a jejich kombinacemi. Asi 60 % mužů trpí v průběhu RS erektilní dysfunkcí. Dalším příznakem, který velmi limituje práceschopnost a později i schopnost sebeobsluhy nemocných je patologická únava, která je přítomna asi u 85 % pacientů. Může být přechodná, provázející ataku onemocnění, vyskytuje se však i dlouhodobá únava, která se objevuje i v klidu. Hovoříme o tzv. únavovém syndromu. K těmto projevům se přidávají psychické problémy (deprese, rozmrzelost, výkyvy nálad, celková emoční labilita, méně často euforie), poruchy soustředění a paměti (*Hartung et al., 2004*).

V ložisku zánětu dochází k postižení myelinu a v různé míře i k postižení nervových vláken – axonů. Ve chvíli, kdy dojde k vyčerpání axonálních rezerv CNS, dochází k nevratnému neurologickému postižení. Choroba během 10–15 let přechází do **sekundárně chronicko-progresivní formy (SPRS)**, s inkompletní úzdravou po každém relapsu a pozvolna narůstá tíže klinického postižení a invalidita (*Obr. 7*). Zhruba u 10 % pacientů dochází od počátku choroby k pozvolnému, kumulativnímu zhoršování stavu bez atak, jedná

se o **primárně progresivní typ RS (PPRS)** (*Achiron, 2004*). Asi u 3 % pacientů může mít choroba **velmi agresivní průběh s těžkými atakami** neurologické symptomatologie s nedostatečnou úpravou a rychlým rozvojem neurologického deficitu.



Obr. 7 – Přirozený průběh onemocnění

Hlavním objektivním měřítkem progresu postižení a závažnosti příznaků je Kurtzkeho stupnice postižení (Expanded Disability Status Scale), známá též jako EDSS či Kurtzkeho škála (Kurtzke, 1983) (Tab. 4). Kvantifikuje zdravotní postižení sedmi funkčních systémů. Jedná se o zrak, motoriku, kmenové, mozečkové funkce, sfinktery (svěrače), senzitivní obtíže a orientační hodnocení kognitivního postižení a únavy. Novější škálou funkčního hodnocení je Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC). Tato stupnice je vícerozměrná, hodnotí kvantitativně funkci horních a dolních končetin a neuropsychologické funkce s možností přesného porovnání výsledků. Tato metoda hodnotí senzitivněji kognitivní funkce než EDSS (Fisher). Dále lze hodnotit stupeň postižení parametrem Multiple Sclerosis Severity Score (MSSS), který koreluje invaliditu pacienta vyjádřenou pomocí EDSS s délkou onemocnění. Zohledňuje tedy i časový aspekt (Roxhburg et al., 2005).

Klinická diagnóza

V diagnostice RS jsou v současné době používána McDonaldova kritéria (Polman et al., 2011). Byla vytvořena v roce 2001 na základě doporučení mezinárodního konsenzu ve spolupráci s americkou National Multiple Sclerosis Society (NMSS). Nahradila Poserova a pozdější Schumacherova kritéria. Využívají pokroku v technikách magnetické rezonance (MRI) a ulehčují diagnostiku RS. McDonaldova kritéria byla revidována v roce 2005 a následně v roce 2010 (Polman et al., 2011) (Tab. 5), (Tab. 6).

0	normální nález (všechny FS = 0)
1,0	bez disability (jeden FS = 1, ostatní = 0)
1,5	bez disability (dva FS = 1, ostatní = 0)
2,0	minimální disabilita v jednom FS (jeden FS = 2, ostatní FS = 0 nebo 1)
2,5	minimální disabilita ve dvou FS (dva FS = 2, ostatní FS = 0 nebo 1)
3	střední disabilita v jednom FS (jeden FS = 3, ostatní FS = 0 nebo 1)
3,5	střední disabilita v jednom FS (jeden FS = 3), lehká disabilita v jednom nebo dvou (FS = 2), ostatní FS = 0–1
4	chůze bez opory a bez zastavení ≥ 500 m, obvykle jeden FS = 4, ostatní 0–1, nebo kombinace nižších stupňů, přesahující ale definici pro skóre 3,5
4,5	chůze bez opory a bez zastavení ≥ 300 m, obvykle jeden FS = 4 a kombinace nižších, přesahující definici pro skóre 4,0
5	chůze bez opory a bez zastavení ≥ 200 m, obvykle nejméně jeden FS = 5 nebo kombinace nižších, přesahující definici pro skóre 4,5
5,5	chůze bez opory a bez zastavení ≥ 100 m
6	jednostranná opora v chůzi, schopen ujít ≥ 100 m s nebo bez zastávky
6,5	oboustranná opora v chůzi, schopen ujít ≥ 20 m s nebo bez zastávky
7	neschopen ujít 5 m ani s pomocí, odkázaný na invalidní křeslo, s nímž je schopen se pohybovat sám a stejně jako zvládá transfer na něj a z něj
7,5	odkázaný na invalidní křeslo, potřebuje pomoc s transferem na křeslo a/nebo s ovládním křesla
8	odkázaný na lůžko nebo invalidní křeslo, většinu dne mimo lůžko, zvládá některé úkony sebeobsluhy a efektivně používá horní končetiny
8,5	odkázaný na lůžko po většinu dne, některé úkony sebeobsluhy zvládá stejně, jako efektivně používá horní končetiny
9	bezmocný pacient, schopen polykat i komunikovat
9,5	zcela bezmocný pacient, neschopen polykat ani komunikovat
10	smrt v důsledku RS

Tab. 4 – Expanded Disability Status Scale – Kurtzkeho škála

Klinická kritéria (Ataky)	Objektivní (Léze)	Další údaje potřebné ke stanovení DG
2 nebo více	Objektivní klinický průkaz ≥ 2 lézí nebo objektivní klinický průkaz 1 léze s přijatelným anamnestickým průkazem předchozí ataky	Žádné. Klinická symptomatika stačí; další doklady jsou žádoucí, musí být v souladu s RS
2 nebo více	Objektivní klinický průkaz 1 léze	DIS (diseminace v prostoru); nebo další klinická ataka z jiné lokalizace v CNS
1	Objektivní klinický průkaz ≥ 2 lézí	DIT (diseminace v čase); nebo druhá klinická ataka
1	Objektivní klinický průkaz 1 léze	DIS (diseminace v prostoru); nebo další klinická ataka z jiné lokalizace v CNS a zároveň DIT (diseminace v čase); nebo druhá klinická ataka
0 (progrese od počátku)		Rok progrese nemoci (retrospektivně nebo prospektivně) a nejméně dvě následující kritéria: DIS (diseminace v prostoru) v mozku prokázaná pomocí ≥ 1 T2 léze v periventrikulární, juxtakortikální nebo infratenoriální oblasti; DIS v míše prokázaná pomocí ≥ 2 T2 lézí; nebo pozitivní CSF (likvor)

Tab. 5 – Diagnostická kritéria roztroušené sklerózy: revidovaná McDonaldova diagnostická kritéria z roku 2010

Průkaz diseminace lézí v prostoru (DIS)	≥ 1 T2 léze nejméně ve dvou ze čtyř oblastí CNS; periventrikulární, juxtakortikální, infratenoriální nebo míšní. Pro demonstraci diseminace v prostoru není nutné, aby některá z lézí vychytávala gadolinium. Jestliže má pacient klinicky kmenový nebo míšní syndrom, symptomatické léze se nezapočítávají do počtu lézí.
Průkaz diseminace lézí v čase (DIT)	Nová T2 a/nebo gadolinium vychytávající léze na další MRI oproti prvnímu MRI skenu bez ohledu na načasování prvního skenu nebo současná přítomnost asymptomatických gadolinium vychytávajících lézí a nevychytávajících lézí v jakoukoli dobu

Tab. 6 – Výsledky pomocných vyšetření pro diagnózu RS

5. Faktory přispívající k vyšší predispozici RS u žen

Faktory, které přispívají ke zvýšené predispozici žen k rozvoji RS a ostatním autoimunitním onemocněním ve srovnání s muži nejsou jednoznačně objasněny. Vzhledem k tomu, že nejčastěji dochází k rozvoji autoimunitních onemocnění v období časně dospělosti, která souvisí s hormonálními změnami, předpokládá se vliv pohlavních chromozomů a hormonální. Pohlavní hormony ovlivňují imunitní systém, HEB a parenchymální buňky CNS, modulují také expresi mnoha genů, včetně genů kódujících cytokiny (Nicot, 2009). Estrogeny prostřednictvím intranukleárních estrogenních receptorů ovlivňují tzv. E2 senzitivní geny. V experimentální studii EAE bylo prokázáno ovlivnění exprese TNF α cytotoxického T lymfocytárního antigenu-4, TGF β , IL-18, IFN γ chemokinů, adhezivních molekul a metalloproteináz estradiolem (Matejuk *et al.*, 2002). Estrogeny zvyšují také expresi genů, které ovlivňují aktivitu T-regulačních buněk (Offner, 2004).

Je pravděpodobné, že u mužů se na spuštění autoimunitního procesu podílí větší počet účinnějších rizikových genů a mají pravděpodobně vyšší riziko přenosu onemocnění na své potomky. Tento fenomén je známý jako tzv. Carterův efekt (Kantarci *et al.*, 2006).

Pohlavní hormony a imunitní systém

Na základě provedených studií byly zjištěny rozdíly v imunitních reakcích mezi muži a ženami (Whitacre *et al.*, 1999). Ženy mají tendenci k Th-1 typu imunitní odpovědi, pouze v těhotenství dochází k posunu ve prospěch Th-2. U mužů převažuje Th-2 typ imunitní odpovědi. Důležitou roli v tomto procesu hrají pravděpodobně pohlavní hormony, které mají pleiotropní efekt (Ebers, 1998). Závisí na jejich koncentraci, zejména u estrogenů, konverzi na jiné metabolity a interakcích s vnitřním prostředím na mnoha úrovních. Ovlivňují vývoj, proliferaci, apoptózu a aktivaci lymfohematopoetických buněk, produkci cytokinů a protilátek. Vlivem komplexních interakcí mezi pohlavními hormony a imunitním systémem dochází ke zvýšení nebo útlumu autoimunitní patologické reakce (Nicot, 2009).

Estrogeny

Bylo prokázáno, že nízké hladiny navozují Th-1 typ imunitní odpovědi. Stimulují expresi IFN- γ in vitro (Fox *et al.*, 1991), který stimuluje makrofágy k sekreci prozánětlivých cytokinů IL-12, IL-18 a HLA II, vedoucí ke zvýšené prezentaci antigenu T- buňkám a další následné produkci INF- γ a TNF- α (Cenci *et al.*, 2003).

Naopak vysoké hladiny estrogenů, například v těhotenství navozují Th-2 typ imunitní odpovědi. Dochází ke zvýšení sekrece IL-4, IL-10, aktivaci B-lymfocytů, jejich proliferaci, produkci imunoglobulinů a snížení sekrece TNF- α (*van den Broek et al., 2005*).

Progesteron

Navozuje Th-2 typ imunitní odpovědi, podporuje vývoj Th-2 buněk a switchuje Th1/Th17 na Th-2 typ imunitní odpovědi.

Testosteron

Byl prokázán protizánětlivý a imunosupresivní efekt, ovlivňuje T i B-lymfocyty.

Prolaktin a růstový hormon

Jejich hladiny jsou vyšší u žen, stimulují imunitní odpověď (*Ebers 1998*).

Leptin

Jedná se o pleiotropní hormon primárně produkovaný adipocyty, T-lymfocyty a také neurony (*Saad et al., 1997*). Bylo prokázáno, že ovlivňuje patogenezu EAE/MS a tíži postižení. Působí prozánětlivě, neboť snižuje aktivitu T-regulačních lymfocytů, čímž navozuje zvýšení produkce Th-1 a snížení Th-2 cytokinů (*DeRosa et al., 2007*). Vzhledem k tomu, že plazmatická koncentrace leptinu je proporciální k množství tukové tkáně, produkují obézní lidé větší množství leptinu. Otázkou zůstává, zda se na narůstající prevalenci RS u žen ve srovnání s muži nepodílí trend zvyšování obezity u žen.

6. Roztroušená skleróza a gravidita

Vliv RS na graviditu

Je prokázáno, že RS těhotenství neovlivňuje. Onemocnění neovlivní fertilitu, životaschopnost plodu ani porod. Nedochází ke zvýšení frekvence mimoděložních těhotenství, spontánních potratů, narození mrtvého plodu nebo rozvoji kongenitálních malformací (*Sadovnick et al., 1985*). Je velmi důležité, aby byly mladé nemocné ženy v tomto smyslu dostatečně informovány.

Vliv těhotenství na RS

Do roku 1950 převládal názor, že těhotenství má negativní vliv na průběh RS, proto nebylo ženám doporučováno (*McAlpine et Compston, 1995*). V následujících letech však bylo provedeno několik studií, které tento předpoklad nepotvrdily. Těhotenství je imunopresivní období, které výrazně ovlivňuje aktivitu onemocnění. Je prokázáno významné snížení frekvence atak u žen s RRRS, zejména ve třetím trimestru, kdy dochází ke zvýšení hladin estrogenů a progesteronu až dvacetinásobně (*Confavreux et al., 1998; Elenkov et al., 2001*). V evropské studii – Pregnancy-Related Relapses in MS (PRIMS), do které bylo zahrnuto 246 gravidních žen s RRRS, bylo v průběhu posledního trimestru prokázáno snížení relaps rate (RR) o 70 % ve srovnání s obdobím před graviditou (*Confavreux et al., 2006*). Po porodu však dochází k exacerbaci onemocnění a částečnému rebound fenoménu, neboť hladina hormonů opět klesá. Ve výše uvedené studii došlo v prvních třech měsících opět k nárůstu RR zhruba o 70 %, poté se aktivita onemocnění vrátila na původní úroveň (*Vukusic et al., 2004*). V průběhu těhotenství může dojít také ke zpomalení progresu onemocnění, z dlouhodobého hlediska však těhotenství progresi disability neovlivňuje (*Vukusic et al., 2004*).

Imunitní odpověď ovlivňují nejen vysoké hladiny estrogenů a progesteronu, ale také hormony secernované placentou a plodem. Placentární hormony navozují posun od Th-1 k Th-2 imunitní odpovědi, zvýšení supresorických T-regulačních lymfocytů a snížení cirkulujících CD16+ natural killer (NK). Předpokládá se, že Th-2 cytokiny chrání plod před odloučením (*Cua et al., 1995*). Na počátku těhotenství v průběhu implantace a těsně před porodem dochází také ke zvýšení časného těhotenského faktoru a relaxinu (*Dschietzig et al., 2005; Noonan et al., 1979*), které ovlivňují lokální imunitní odpověď a zabraňují rejekci plodu. Mezi ostatní faktory s imunoregulační aktivitou řadíme specifické těhotenské

glykoproteiny, alfa-fetoprotein a estradiol vážící protein, které mají také protizánětlivé vlastnosti.

Hladiny ostatních hormonů s protizánětlivou aktivitou, např. 1,25-dihydroxyvitamin D₃, norepinephrin a kortisol, které se v průběhu těhotenství zvyšují 2–4x se též podílejí na snížení aktivity onemocnění.

Vysoká koncentrace cirkulujícího estrogenu v období pozdní gestace ovlivňuje sekreci prolaktinu, který je produkován nejen adenohypofýzou, ale také endometriem. Prolaktin zvyšuje expresi kostimulačních molekul a sekreci cytokinů T lymfocyty, B lymfocyty, NK a dendritickými buňkami (Yang *et al.*, 2006). Po porodu jeho hladiny klesají. Nehraje pravděpodobně významnou roli ve snížení aktivity RRRS, ale snižuje progresi a tíži onemocnění reparací myelinu (Gregg *et al.*, 2007).

Porod a anestezie

Způsob vedení porodu nemá vliv na další průběh onemocnění (Flachenecker *et Hartung*, 1995). Některé studie však prokazují, že spinální anestezie zvyšuje frekvenci relapsů po porodu (Bamford *et al.*, 1978; Stenuit *et al.*, 1968), naopak ve studii PRIMS vliv epidurální anestezie na RR potvrzen nebyl (Confavreux *et al.*, 2006).

Užívání kontraceptiv

Užívání kontraceptiv nezvyšuje riziko rozvoje RS, neovlivní ani průběh onemocnění. Může být spojeno s lehčími symptomy a disabilitou.

Genetické poradenství

Z genetického hlediska je u potomků nemocných prokázána zvýšená predispozice k rozvoji onemocnění, i když riziko je nízké. Pokud má jeden z rodičů RS, predispozice k rozvoji nemoci u dítěte činí 3–5 % ve srovnání s 0,1 % v populaci, pokud jsou postiženi oba rodiče, riziko stoupne až na 31 %.

Souhrn

Vzhledem k tomu, že RS postihuje zejména mladé ženy ve fertilním období, je otázka těhotenství a porodu velmi důležitá. Je prokázáno, že RS významně neovlivní fertilitu, životaschopnost plodu ani nebo porod. Naopak těhotenství ovlivňuje RS významně. Dochází ke snížení frekvence relapsů v průběhu těhotenství, v poporodním období naopak k jejich zvýšení. Tento významný efekt těhotenství na aktivitu onemocnění je vysvětlován

imunopresivními vlivy, které se po porodu vrací do původního stavu. Současné studie se snaží objasnit, které faktory se v tomto procesu uplatňují nejvýznamněji.

Mladé pacientky s RS, které plánují graviditu, by měly být poučeny, že těhotenství neovlivní průběh onemocnění z dlouhodobého hlediska. Důležitým aspektem v posouzení rizikovitosti těhotenství by měla být zejména tíže klinického postižení, případně aktivita nemoci a všechny nemocné by měly být upozorněny na zvýšené riziko rozvoje relapsu v poporodním období. Pokud se ataka vyvine, měla by být co nejdříve zahájena adekvátní terapie.

Ačkoli se jeví, že imunomodulační terapie nemá signifikantní nežádoucí účinky na průběh těhotenství a porod, v těhotenství se tato léčba nedoporučuje. Mohou být podávány pouze kortikoidy v léčbě relapsů ve druhém a třetím trimestru. Těhotenství by mělo být probráno s nemocnými ze všech aspektů, zahrnujících jednak ovlivnění aktivity onemocnění, genetické riziko, jeho vliv na terapii a optimální management ve vysoce rizikovém poporodním období.

7. Literatura

- Zoukos Y. *Disease-modifying treatments: mode of action*. J Neurol 2004; 251: V/19-V/24.
- Hartung HP, Bar-Or A, Zoukos Y. *What do we know about the mechanism of action of disease-modifying treatments in MS?* J Neurol 2004; 251: 12–19.
- Orton SM, Herrera BM, Yee IM, Valdar W, Ramagopalan SV, Sadovnick AD, Ebers GC; Canadian Collaborative Study Group. *Sex ratio of multiple sclerosis in Canada: a longitudinal study*. Lancet Neurol 2006; 5: 932–36.
- Havrdová E. *Roztroušená skleróza*. Triton, 2002.
- Vukusic S, Van Bockstael V, Gosselin S, Confavreux C. *Regional variations in the prevalence of multiple sclerosis in French farmers*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007; 78: 707–9.
- Cabre P, Signate A, Olindo S, Merle H, Caparros-Lefebvre D, Béra O, Smadja D. *Role of return migration in the emergence of multiple sclerosis in the French West Indies*. Brain 2005; 128: 2899–910.
- Ebers, G. *Genetic factors in multiple sclerosis*. MS Forum 1995; Modern Management Workshop, Boston.
- Ebers, G. *Multiple sclerosis: Epidemiology, Genetics and Environmental factors*. MS Forum 2007; Modern Management Workshop, Wiesbaden.
- Sadovnick AD. *Genetic background of multiple sclerosis*. Autoimmun Rev 2012; 11: 163–66.
- Ebers, G. *Environmental factors in multiple sclerosis*. MS Forum 1998; Modern Management Workshop, Montréal.
- Ascherio A, Munch M. *Epstein-Barr virus and multiple sclerosis*. Epidemiol 2000; 11: 220–24.
- Lang HL, Jacobsen H, Ikemizu S, Andersson C, Harlos K, Madsen L, Hjorth, Sondergaard L, Svejgaard A, Wucherpfennig K, Stuart DI, Bell JI, Jones EY, Fugger L. *A functional and structural basis for TCR cross-reactivity in multiple sclerosis*. Nat Immunol 2002, 3: 940–43.
- Levin LI, Munger KL, Rubertone MV, Peck CA, Lennette ET, Spiegelman D, Ascherio A. *Multiple sclerosis and Epstein-Barr virus*. JAMA 2003; 289: 1533–36.

- Levin LI, Munger KL, Rubertone MV, Peck CA, Lennette ET, Spiegelman D, Ascherio A. *Temporal relationship between elevation of epstein-barr virus antibody titers and initial onset of neurological symptoms in multiple sclerosis*. JAMA 2005; 293: 2496–500.
- Levin LI, Munger KL, O'Reilly EJ, Falk KI, Ascherio A. *Primary infection with the Epstein-Barr virus and risk of multiple sclerosis*. Ann Neurol 2010; 67: 824–30.
- Sundström P, Juto P, Wadell G, Hallmans G, Svenningsson A, Nyström L, Dillner J, Forsgren L. *An altered immune response to Epstein-Barr virus in multiple sclerosis: a prospective study*. Neurology 2004; 62: 2277–82.
- Bray PF, Luka J, Bray PF, Culp KW, Schlicht JP. *Antibodies against Epstein-Barr nuclear antigen (EBNA) in multiple sclerosis CSF, and two pentapeptide sequence identities between EBNA and myelin basic protein*. Neurology 1992; 42: 1798–804.
- Cepok S, Zhou D, Srivastava R, Nessler S, Stei S, Büsow K, Sommer N, Hemmer B. *Identification of Epstein-Barr virus proteins as putative targets of the immune response in multiple sclerosis*. J Clin Invest 2005; 115: 1352–60.
- Ascherio A, Munger KL, Lennette ET, Spiegelman D, Hernán MA, Olek MJ, Hankinson SE, Hunter DJ. *Epstein-Barr virus antibodies and risk of multiple sclerosis: a prospective study*. JAMA 2001 26; 286: 3083–88.
- Thacker EL, Mirzaei F, Ascherio A. *Infectious mononucleosis and risk for multiple sclerosis: a meta-analysis*. Ann Neurol 2006; 59: 499–503.
- Nielsen TR, Rostgaard K, Nielsen NM, Koch-Henriksen N, Haahr S, Sørensen PS, Hjalgrim H. *Multiple sclerosis after infectious mononucleosis*. Arch Neurol 2007; 64: 72–5.
- Nielsen TR, Pedersen M, Rostgaard K, Frisch M, Hjalgrim H. *Correlations between Epstein-Barr virus antibody levels and risk factors for multiple sclerosis in healthy individuals*. Mult Scler 2007; 13: 420–23. van Sechel AC, Bajramovic JJ, van Stipdonk MJ, Persoon-Deen C, Geutskens SB, van Noort JM. *EBV-induced expression and HLA-DR-restricted presentation by human B cells of alpha B-crystallin, a candidate autoantigen in multiple sclerosis*. J Immunol 1999 Jan 1;162(1):129–35.
- Pender MP. *Infection of autoreactive B lymphocytes with EBV, causing chronic autoimmune diseases*. Trends Immunol 2003; 24: 584–88.
- Alotaibi S, Kennedy J, Tellier R, Stephens D, Banwell B. *Epstein-Barr virus in pediatric multiple sclerosis*. JAMA 2004; 291: 1875–79.

- Banwell BL. *Pediatric multiple sclerosis*. Curr Neurol Neurosci Rep 2004; 4: 245–52. Review.
- Pohl D, Krone B, Rostasy K, Kahler E, Brunner E, Lehnert M, Wagner HJ, Gärtner J, Hanefeld F. *High seroprevalence of Epstein-Barr virus in children with multiple sclerosis*. Neurology 2006; 67: 2063–65.
- Sanders VJ, Felisan S, Waddell A, Tourtellotte WW. *Detection of herpesviridae in postmortem multiple sclerosis brain tissue and controls by polymerase chain reaction*. J Neurovirol 1996; 2: 249–58.
- Soldan SS, Berti R, Salem N, Secchiero P, Flamand L, Calabresi PA, Brennan MB, Maloni HW, McFarland HF, Lin HC, Patnaik M, Jacobson S. *Association of human herpes virus 6 (HHV-6) with multiple sclerosis: increased IgM response to HHV-6 early antigen and detection of serum HHV-6 DNA*. Nat Med 1997; 3 : 1394–97.
- Ablashi DV, Eastman HB, Owen CB, Roman MM, Friedman J, Zabriskie JB, Peterson DL, Pearson GR, Whitman JE. *Frequent HHV-6 reactivation in multiple sclerosis (MS) and chronic fatigue syndrome (CFS) patients*. J Clin Virol 2000; 16: 179–91.
- Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. *Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis*. Jama 2006; 296: 2832–8.
- Cantorna MT, Hayes CE, DeLuca HF. *1,25-Dihydroxyvitamin D3 reversibly blocks the progression of relapsing encephalomyelitis, a model of multiple sclerosis*. Proc Natl Acad Sci USA 1996; 93: 7861–4.
- Jablonski NG, Chaplin G. *The evolution of human skin coloration*. J Hum Evol 2000; 39: 57–106.
- Presthus J. *Report on the multiple sclerosis investigations in West-Norway*. Acta Psychiatr Scand Suppl. 1960; 35: 88–92.
- Kampman MT, Wilsgaard T, Mellgren SI. *Outdoor activities and diet in childhood and adolescence relate to MS risk above the Arctic Circle*. J Neurol. 2007; 254: 471–7.
- Holick MF. *Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis*. Am J Clin Nutr. 2004; 79: 362–71.
- Holick MF. *Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease*. Am J Clin Nutr. 2004; 80(6 Suppl):1678S–88S.

- Heaney RP, Davies KM, Chen TC, Holick MF, Barger-Lux MJ. *Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol*. Am J Clin Nutr. 2003 Jan;77: 204–10.
- Cree B. *The genetics of MS susceptibility and disease course. The changing face of MS: understanging populations, treating individuals*. 23–24 February 2008, Abstract book: 8
- Willer CJ, Dyment DA, Risch NJ, Sadovnick AD, Ebers GC; Canadian Collaborative Study Group. *Twin concordance and sibling recurrence rates in multiple sclerosis*. Proc Natl Acad Sci U S A. 2003; 100: 12877–82.
- Ristori G, Cannoni S, Stazi MA, Vanacore N, Cotichini R, Alfò M, Pugliatti M, Sotgiu S, Solaro C, Bompreszi R, Di Giovanni S, Figà Talamanca L, Nisticò L, Fagnani C, Neale MC, Cascino I, Giorgi G, Battaglia MA, Buttinelli C, Tosi R, Salvetti M. *Multiple sclerosis in twins from continental Italy and Sardinia: a nationwide study*. Ann Neurol 2006; 59: 27–34.
- Lincoln MR, Montpetit A, Cader MZ, Saarela J, Dyment DA, Tiislar M, Ferretti V, Tienari PJ, Sadovnick AD, Peltonen L, Ebers GC, Hudson TJ. *A predominant role for the HLA class II region in the association of the MHC region with multiple sclerosis*. Nat Genet. 2005; 37:1108–12.
- Prat E, Tomaru U, Sabater L, Park DM, Granger R, Kruse N, Ohayon JM, Bettinotti MP, Martin R. *HLA-DRB5*0101 and -DRB1*1501 expression in the multiple sclerosis-associated HLA-DR15 haplotype*. J Neuroimmunol. 2005;167: 108–19.
- Schmidt H, Williamson D, Ashley-Koch A. *HLA-DR15 haplotype and multiple sclerosis: a HuGE review*. Am J Epidemiol 2007; 165: 1097–109.
- Jersild C, Svejgaard A, Fog T. *HL-A antigens and multiple sclerosis*. Lancet 1972; 1:1240–41.
- Masterman T, Ligers A, Olsson T, Andersson M, Olerup O, Hillert J. *HLA-DR15 is associated with lower age at onset in multiple sclerosis*. Ann Neurol 2000; 48: 211–19.
- International Multiple Sclerosis Genetics Consortium; Wellcome Trust Case Control Consortium 2, Sawcer S, Hellenthal G, Pirinen M, Spencer CC, Patsopoulos NA, Moutsianas L, et al. *Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis*. Nature 2011; 476: 214–19.

- Marrosu MG, Murru MR, Costa G, Cucca F, Sotgiu S, Rosati G. *Multiple sclerosis in Sardinia is associated and in linkage disequilibrium with HLA-DR3 and -DR4 alleles.* Am J Hum Genet. 1997; 61: 454–57
- International Multiple Sclerosis Genetics Consortium, Hafler DA, Compston A, Sawcer S, Lander ES, Daly MJ, De Jager PL, de Bakker PI, et al. *Risk alleles for multiple sclerosis identified by a genomewide study.* N Engl J Med 2007; 357: 851–62.
- Sombekke MH, Lukas C, Crusius JB, Tejedor D, Killestein J, Arteta D, Martínez A, Uitdehaag BM, Knol DL, Peña AS, Geurts JJ, De Jager PL, Barkhof F, Vrenken H, Polman CH. *HLA-DRB1*1501 and spinal cord magnetic resonance imaging lesions in multiple sclerosis.* Arch Neurol. 2009; 66: 1531–36.
- de Bakker PI, McVean G, Sabeti PC, Miretti MM, Green T, Marchini J, Ke X, Monsuur AJ, Whittaker P, Delgado M, Morrison J, Richardson A, Walsh EC, Gao X, Galver L, Hart J, Hafler DA, Pericak-Vance M, Todd JA, Daly MJ, Trowsdale J, Wijmenga C, Vyse TJ, Beck S, Murray SS, Carrington M, Gregory S, Deloukas P, Rioux JD. *A high-resolution HLA and SNP haplotype map for disease association studies in the extended human MHC.* Nat Genet 2006; 38: 1166–72.
- De Jager PL, Simon KC, Munger KL, Rioux JD, Hafler DA, Ascherio A. *Integrating risk factors: HLA-DRB1*1501 and Epstein-Barr virus in multiple sclerosis.* Neurology 2008; 70: 1113–18.
- Niller HH, Wolf H, Ay E, Minarovits J. *Epigenetic dysregulation of epstein-barr virus latency and development of autoimmune disease.* Adv Exp Med Biol 2011; 711: 82–102.
- Gregory SG, Schmidt S, Seth P, Oksenberg JR, Hart J, Prokop A, Caillier SJ, Ban M, Goris A, Barcellos LF, Lincoln R, McCauley JL, Sawcer SJ, Compston DA, Dubois B, Hauser SL, Garcia-Blanco MA, Pericak-Vance MA, Haines JL; Multiple Sclerosis Genetics Group. *Interleukin 7 receptor alpha chain (IL7R) shows allelic and functional association with multiple sclerosis.* Nat Genet. 2007; 39: 1083–91.
- Sundström P, Nyström M, Ruuth K, Lundgren E. *Antibodies to specific EBNA-1 domains and HLA DRB1*1501 interact as risk factors for multiple sclerosis.* J Neuroimmunol. 2009 30; 215: 102–7.
- Achiron A. *Predicting the course of relapsing-remitting MS using longitudinal disability curves.* J Neurol 2004; 251: 65–68.

- McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD et al. *Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis*. Ann. Neurol 2001; 50: 121–27.
- Kurtzke JF. *Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an Expanded Disability Status Scale (EDSS)*. Neurology 1983; 33: 1444–52.
- Fisher SJ. *Administration and scoring measure (MSFC) Manual for the multiple sclerosis functional composit*.
- Roxburgh RH, Seaman SR, Masterman T, Hensiek AE, Sawcer SJ, Vukusic S, Achiti I, Confavreux C, Coustans M, le Page E, Edan G, McDonnell GV, Hawkins S, Trojano M, Liguori M, Cocco E, Marrosu MG, Tesser F, Leone MA, Weber A, Zipp F, Milterski B, Epplen JT, Oturai A, Sørensen PS, Celius EG, Lara NT, Montalban X, Villoslada P, Silva AM, Marta M, Leite I, Dubois B, Rubio J, Butzkueven H, Kilpatrick T, Mycko MP, Selmaj KW, Rio ME, Sá M, Salemi G, Savettieri G, Hillert J, Compston DA. *Multiple Sclerosis Severity Score: using disability and disease duration to rate disease severity*. Neurology 2005; 64: 1144–51.
- Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, Fujihara K, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Lublin FD, Montalban X, O'Connor P, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Waubant E, Weinshenker B, Wolinsky JS. *Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria*. Ann Neurol. 2011; 69: 292–302.
- Martin R, Bielekova B, Gran B, McFarland HF. *Lessons from studies of antigen-specific T cell responses in Multiple Sclerosis*. J Neural Transm Suppl. 2000; 60: 361–73.
- Lee MA, Smith S, Palace J, Narayanan S, Silver N, Minicucci L et al. *Spatial mapping of T2 and gadolinium-enhancing T1 lesion volumes in multiple sclerosis: evidence for distinct mechanisms of lesion genesis?* Brain 1999; 122: 1261–70.
- Lucchinetti C, Brück W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M, Lassmann. *Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination*. Ann Neurol. 2000; 47: 707–17.
- Bruck W. *Inflammatory demyelination is not central to the pathogenesis of multiple sclerosis*. J Neurol 2005; 252: 10–15.
- Bruck W. *New insights into the pathology of multiple sclerosis: towards a unified concept?* J Neurol 2007; 254: 3–9.

- Bar-Or A, Nuttall RK, Duddy M, Alter A, Kim HJ, Ifergan I et al. *Analyses of all matrix metalloproteinase members in leukocytes emphasize monocytes as a major inflammatory mediators in multiple sclerosis*. Brain 2003; 126: 2738–49.
- Salmaggi A, Gelati M, Dufour A, Corsini E, Pagano S, Baccalini R. *Expression and modulation of IFN-gamma-inducible chemokines (IP-10, Mig, and I-TAC) in human brain endothelium and astrocytes: possible relevance for the immune invasion of the central nervous system and the pathogenesis of multiple sclerosis*. J Interferon Cytokine Res. 2002; 22: 631–40.
- Cannella B, Raine CS. *The adhesion molecule and cytokine profile of multiple sclerosis lesions*. Ann Neurol. 1995; 37: 424–35.
- Matsuda M, Tsukada N, Koh CS, Iwahashi T, Shimada K, Yanagisawa N. *Expression of intercellular adhesion molecule-1 and lymphocyte function-associated antigen-1 in the spinal cord of rats during acute experimental allergic encephalomyelitis*. Autoimmunity 1994; 19: 15–22.
- Nicot A. *Gender and sex hormones in multiple sclerosis pathology and therapy*. Front. Biosci. 2009, 14: 4477–515.
- Matejuk A, Dwver J, Zamora A, Vandenbark AA, Offner H. *Evaluation of the effects of 17beta-estradiol (17beta-e2) on gene expression in experimental autoimmune encephalomyelitis using DNA microarray*. Endokrinology 2002, 143: 313–19.
- Offner H. *Neuroimmunoprotective effects of estrogen and derivatives in experimental autoimmune encephalomyelitis: therapeutic implications for multiple sclerosis*. J. Neurosci. Res. 2004, 78: 603–24.
- Kantarci OH, Barcellos LF, Atkinson EJ, Ramsay PP, Lincoln R, Achenbach SJ, De Andrade M, Hauser SL, Weinshenker BG. *Men transmit MS more often to their children vs women: the Carter effect*. Neurology 2006; 67: 305–10.
- Whitacre CC, Reingold SC, O'Looney PA. *A gender gap in autoimmunity*. Science 1999; 283: 1277–8.
- Nicot A. *Gender and sex hormones in multiple sclerosis pathology and therapy*. Front. Biosci. 2009, 14: 4477–515.
- Fox HS, Bond BL, Parslow TG. *Estrogen regulates the IFN-gamma promoter*. J Immunol. 1991; 146: 4362–7.
- Cenci S, Toraldo G, Weitzmann MN, Roggia C, Gao Y, Qian WP, Sierra O, Pacifici R. *Estrogen deficiency induces bone loss by increasing T cell proliferation and*

lifespan through IFN-gamma-induced class II transactivator. Proc Natl Acad Sci USA 2003; 100: 10405–10.

- van den Broek HH, Damoiseaux JG, De Baets MH, Hupperts, R.M. *The influence of sex hormones on cytokines in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis: a review*. Mult Scler 2005, 11: 349–59.
- Saad MF, Damani S, Gingerich RL, Riad-Gabriel MG, Khan A, Boyadjian R, Jinagouda SD, el-Tawil K, Rude RK, Kamdar V. *Sexual dimorphism in plasma leptin concentration*. J Clin Endocrinol Metab 1997, 82: 579–84.
- DeRosa V, Procaccini C, Cali G, Pirozzi G, Fontana S, Zappacosta S, La Cava A, Matarese G. *A key role of leptin in the control of regulatory T cell proliferation*. Immunity 2007, 26: 241–55.
- Sadovnick AD, Baird PA. *Reproductive counseling for multiple sclerosis patients*. Am J Med Genet 1985, 20: 349–54.
- McAlpine D, Compston N. *Some aspects of the natural history of disseminated sclerosis*. QJ Med. 1995, 61: 135–67.
- Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, Cortinovis-Tourniaire P, Moreau T. *Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis*. Pregnancy in Multiple Sclerosis Group. N Engl J Med. 1998, 339: 285–91.
- Confavreux C, Vukusic S, Adeleine P. *Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMIS study): two-year results*. Neurology 2006, 56: A 197.
- Vukusic S, Hutchinson M, Hours M, Moreau T, Cortinovis-Tourniaire P, Adeleine P, Confavreux C. *The Pregnancy In Multiple Sclerosis Group: Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMIS study): clinical predictors of post-partum relapse*. Brain 2004; 127: 1353–60.
- Elenkov IJ, Wilder RL, Bakalov VK, Link AA, Dimitrov MA, Fisher S, Crane M, Kanik KS, Chrousos GP. *IL-12, TNF-alpha, and hormonal changes during late pregnancy and early postpartum: implications for autoimmune disease activity during these times*. J Clin Endocrinol Metab. 2001; 86, 4933–38.
- Cua DJ, Hinton DR, Stohlman SA. *Selfantigen-induced Th2 responses in experimental allergic encephalomyelitis (EAE)-resistant mice. Th2-mediated suppression of autoimmune disease*. J Immunol 1995; 155, 4052–59.
- Noonan FP, Halliday WJ, Morton H, Clunie GJ. *Early pregnancy factor is immunosuppressive*. Nature 1979; 278: 649–51.

- Dschietzig T, Bartsch C, Greinwald M, Baumann G, Stangl K. *The pregnancy hormone relaxin binds to and activates the human glucocorticoid receptor*. Ann N Y Acad Sci 2005; 1041: 256–71
- Yang L, Hu Y, Li X, Zhao J, Hou Y. *Prolactin modulates the functions of murine spleen CD11c-positive dendritic cells*. Int Immunopharmacol 2006; 6: 1478–86.
- Gregg C, Shikar V, Larsen P, Mak G, Chojnacki A, Yong VW, Weiss S. *White matter plasticity and enhanced remyelination in the maternal CNS*. J Neurosci 2007; 27: 1812–23.
- NMSS Expert Opinion Paper. *Disease management consensus paper, National Multiple Sclerosis Society*, 2002, <http://www.nationalmssociety.org/pdf/forpros/Exp-Consensus.pdf>
- Sandberg-Wollheim M for the Rebif Investigators. *Outcome of Pregnancy during treatment with interferon-beta-1A (Rebif) in patients with multiple sclerosis*. Neurology 2002, 58: A455
- Coyle PK, Johnson K, Pardo I, Stark Y. *Pregnancy outcomes in patients with multiple sclerosis treated with glatiramer acetate (Copaxone)*. Neurology 2003, 60 (Supp 1) 11: P01.11
- Flachenecker P, Hartung HP. *Multiple sclerosis and pregnancy. Overview and status of European multicenter PRIMS study*. Nervenarzt 1995, 66: 97–104
- Stenuit J, Marchand P. *Suquelae of spinal anesthesia*. Acta Neurol Psychiatry Belg 1968, 68: 626–35
- Bamford C, Sibley W, Laguna J. *Anesthesia in Multiple sclerosis*. Can J Neurol Sci 1978, 5: 41–4
- Bader AM, Hunt CO, Datta S, et al. *Anesthesia for the obstetric patient with multiple sclerosis*. J Clin Anesth 1988, 1: 21–4
- Achiron A, Rotstein Z, Noy S, Maschiasch S, Dulitzky M, Achiron R. *Intravenous immunoglobulin treatment in the prevention of childbirth associated acute exacerbations in multiple sclerosis: a pilot study*. J Neurol 1996, 243: 25–8
- Haas J. *High dose IVIG in postpartum period for prevention of exacerbations in MS*. Mult Scler 2000, 6 (Suppl 2): S 18–20, discussion 33
- Pisacane A, Impagliazzo N, Russo M, Valiani R, et al. *Breast feeding and multiple sclerosis*. Br Med J 1994, 308: 1411–12
- Kumar AR, Hale TW, Mock RE. *Transfer of interferon alpha into human breast milk*. J Hum Lact 2000, 16: 226–28



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ