

PATOGENEZA A TERAPIE MNOHOTNÉ (ROZTROUŠENÉ) SKLERÓZY MOZKOMÍŠNÍ

NOUZA K., ¹KREJČOVÁ H.

PATHOGENESIS AND THERAPY OF MULTIPLE CEREBROMEDULLAR SCLEROSIS

Multiple sclerosis (MS) is one of the most frequent serious neurologic diseases. Etiologically, MS involves genetic, viral and other factors. The key pathogenic mechanisms reside in the autoimmune reaction of activated CD4+ T lymphocytes crossing the haematoencephalic barrier and attacking different epitopes of the basic protein and proteolipid of myelin sheaths. The damaging reaction involving activated macrophages, destructive inflammatory cytokines and toxic radicals leads to the development of disseminated plaques. The passage of autoimmune T lymphocytes to the brain tissue is facilitated by overexpression of adhesion molecules on endothelial cells, neural cells and immunocytes. The diagnosis of MS is based on characteristic changes in the blood and liquor, and on the results of modern methods, especially (gadolinium enhanced) MRI. The „classical“ treatment is based on glucocorticosteroids, azathioprine, cyclophosphamide and other chemicals which are not fully satisfactory and are accompanied by serious side-effects. Therefore, attention will be paid to three prospective biological methods of treatment: 1) peroral application of bovine myelin, its fractions, and synthetic copolymer-1, aimed at the restoration of immune tolerance; 2) injections of natural and recombinant interferon- β , interfering with the pathogenic IFN- γ and other cytokines; 3) systemic enzyme therapy (residing in peroral application of combinations of animal and herbal hydrolytic enzymes), which modulates adhesion molecules and suppresses the activation of autoimmune T lymphocytes. The chief results of clinical studies with respect to the effectiveness and safety of these therapeutic methods, will be summarized. (*Ref. 34.*)

Key words: pathogenesis of multiple sclerosis, therapy of multiple sclerosis, sclerosis.

Bratisl Lek Listy 1997, 98: 199–203

Mnohotná (roztroušená) skleróza mozkomíšní (MS) patří k nejčastějším závažným neurologickým onemocněním. Etiologicky se uplatňují genetické faktory, předpokládá se i účast virových agensů a dalších faktorů. Základním patogenetickým mechanismem je autoimunitní reakce aktivovaných CD4+ T lymfocytů přestupujících hematoencefalickou bariéru a reagujících s různými epitopy bazického proteinu a proteolipidu myelinových pochev. Poškozující reakce vedoucí ke vzniku mnohotných plaků se účastní aktivované makrofágy, destruktivní cytokiny a toxické radikály. Vstup imunocytů z krve do mozkové tkáně je umožněn zvýšenou expresí adhezních molekul na endotelích mozkových cév, mozkových buňkách a imunocytech. Diagnóza MS se opírá o charakteristické změny krve a likvoru a o výsledky moderních metod, především MRI (eventuelně s gadoliniem). Klasická léčba spočívá v podávání glukokortikosteroidů, azathioprinu, cyklofosfamidů a dalších chemických léků, není však plně uspokojivá a navíc přináší závažné vedlejší účinky. Proto je věnována pozornost třem perspektivním biologickým léčebným metodám: 1. perorálnímu podávání hovčího myelinu, jeho frakcí, a syntetického kopolymeru Cop-1, jež cílí k znovuuštění imunologické tolerance; 2. injekcím přirozeného a rekombinantního IFN- β , interferujícího s patogenním IFN- γ ; 3. systémové enzymoterapii (spočívající v perorálním podávání kombinací zvířecích a rostlinných hydrolytických enzymů), která moduluje adhezní molekuly a potlačuje aktivaci autoimunitních T lymfocytů. Jsou diskutovány výsledky klinických studií biologických léčebných postupů se zaměřením na jejich účinnost a bezpečnost. (*Lit. 34.*)

Klíčová slova: patogeneza mnohotné sklerózy mozkomíšní, terapie mnohotné sklerózy mozkomíšní, skleróza.

Bratisl. lek. Listy, 98, 1997, č. 4, s. 199–203

Mnohotná (roztroušená) skleróza mozkomíšní (dále MS) je závažné a jedno z nejčastějších neurologických onemocnění. Ce-

losvětově je registrováno jeden až půl druhého miliónu případů, v USA kolem 300 000, v západní Evropě skoro 400 000. Většina případů probíhá jako primárně progresivní (PP) forma, část případů jako relapsující—remitující (RR) forma. Postižení jsou převážně jedinci mezi 15.—40. rokem věku, ženy dvakrát častěji než muži.

Etiologie onemocnění není plně objasněna. Významně se uplatňují genetické faktory: U „jednovaječných“ dvojčat je incidence více než 300—500krát vyšší a u běžných dvojčat 50—250krát

Ústav pro péči o matku a dítě v Praze, a ¹Nemocnice sv. Alžběty v Praze The Institute of Mother and Child Care, Prag, and Hospital St. Elisabeth, Prag
Address for correspondence: K. Nouza, Ústav pro péči o matku a dítě, Podolské nábřeží 157, 142 20 Praha 4 — Podolí, Česká republika.

vyšší než mezi nepříbuznými dětmi. Nápadné jsou vazby k HLA-systému: alela nesoucí HLA-A3 a-B7 je přítomna u 40–45 % nemocných, ale jen u 25 % zdravých jedinců, znak HLA-DR2 u 60–70 % nemocných a pouze 25 % zdravých (Nepon a Ehrlich, 1991, Tienari a spol., 1993). Pravděpodobná je i účast virových agensů: patogeneticky klíčové autoimunitní lymfocyty T reagují s peptidy některých běžných virů — např. EBV, část auto-protilátek reaguje s virem spalniček, varicelly, zarděnek a s herpesvíry; buňky v postižených oblastech CNS nesou virové „informace“ (Wigzell, 1995). Uvažuje se i o geografických a výživových faktorech.

Patogeneticky nejvýznamnějším mechanismem MS je autoimunitní reakce vyvolaná aktivovanými CD4+ lymfocyty T, reagujícími s epitopy bazického proteinu a proteolipidu myelinových pochev (Tuohy a spol., 1994). Tyto buňky přestupují poškozenou hematoencefalickou bariéru a nastartují patologický proces, v němž aktivované makrofágy, některé cytokiny a destruktivní faktory rozrušují nezastupitelné myelinové „izolace“ nervových axonů. V ložiscích autoagrese lze prokázat zánětlivou (převážně mononukleárovou) infiltraci, která postupně vede k vzniku mnohčetných plaků. V časném stadiu MS se mohou myelinové pochvy zčásti reparovat, ale později se většinou rozpadají a jsou nahrazovány proliferaujícími mikroglie; konečným stadiem jsou skleróza tkáně a nefunkční jizvy. Postiženy jsou převážně bílá hmota mozku, mozeček a mícha, optický nerv a motorické dráhy. Klinický obraz je pestrý a zahrnuje motorické poruchy, spasticitu i parézy, selhávání koordinace, senzitivní poškození (zrak a sluch), vegetativní i psychické poruchy (Martin a spol., 1992).

Tradiční vyšetření krve prokáže u 60–95 % nemocných auto-protilátky proti myelinu a často i zvýšené koncentrace imunitních komplexů.

V likvoru je u 3/4 nemocných vyjádřena pleiocytóza s převahou mononukleárů a vyšším indexem CD4/CD8 (způsobeným poklesem „tlumivých“ CD8+ buněk). Mononukleáry jsou většinou aktivovány; pravidlem je hyperproteinémie a hypergamaglobulinémie (v 90 % s oligoklonálním IgG1). Časté je i zvýšení IgA, IgM a imunitních komplexů (dokládající poruchu hematoencefalické bariéry).

Moderní diagnostické vyšetřovací metody — MRI (eventuelně s gadolinem), vyšetření evokovaných potenciálů nebo elektro-nystagmografie — prokazují postižení i v „klinicky němých“ zonách; nová ložiska se v průběhu onemocnění objevují 5–10krát častěji než klinické ataky, onemocnění většinou progreduje v MRI obrazech i u klinicky stabilizovaných případů.

Patogenetické mechanismy MS se podařilo objasnit díky usilovným studiím vhodného experimentálního modelu MS, experimentální autoimunitní encefalomyelitidy (EAE) malých hlodavců (Peterson a spol., 1981). Klíčovým faktorem je porušení hematoencefalické bariéry; za její postižení jsou zodpovědné cytokiny, uvolňované aktivovanými lymfocyty T, makrofágy, astrocyty a mikroglie. Jde především o TNF- α a TNF- β , IFN- γ , IL-1 β , IL-2 a IL-12 (Cooke, 1995). Tyto cytokiny se podílejí i na poškození oligodendrocytů a myelinu a na vzniku plaků.

U poloviny nemocných s chronicky progredující MS jsou koncentrace TNF- α v likvoru významně zvýšeny a koreluje spolu s pleiocytózou se závažností a průběhem onemocnění; v atakách ho lze prokázat ve zvýšené koncentraci i v krvi (Sharief a spol., 1992, Tsukada a spol., 1993).

Recentně byla prokázána patogeneticky významné zvýšení exprese adhezních molekul na endotelových buňkách mozkových cév, vyšší jsou i koncentrace v nervové tkáni (např. na neuronech), v mozkomíšním moku a v krvi (Tsugada a spol., 1993) a na imunitních buňkách.

Například exprese ICAM-1 na aktivovaných endotelových buňkách mozkových cév a na leukocytech koreluje se zvýšenými koncentracemi TNF- α (Sharief a spol., 1993). Vysoká exprese ICAM-1 a dalších adhezních molekul na endoteliích a LFA-1 a dalších na krevních mononukleárech umožňuje výstup mononukleárů z cév do nervové tkáně a do plaků.

Monoklonální protilátky proti adhezním molekulám dokážou tomuto přestupu zabránit a inhibují rozvoj EAE (Yednock a spol., 1992).

Významná je i zvýšená exprese molekul MHC II. třídy, charakteristická pro vysokou aktivitu buněk předkládajících autoantigeny v patologických mozkových ložiscích (Vass a spol., 1986).

Studují se i mechanismy zánětu zúčastněného v procesu vzniku a rozvoje plaků; vedle lymfocytů a makrofágů se významně uplatňují i jejich produkty — enzymy, proteiny teplotního šoku, radikály kyslíku a dusíku. V likvoru nemocných s MS je ve srovnání s jinými neurologickými chorobami významně zvýšena koncentrace leukotrienů B4 a C4, mediátorů cévní prostupnosti, uvolňovaných především z astroglie při interakci s aktivovanými lymfocyty T (Lehmann a spol., 1993).

V průběhu EAE i MS se ovšem uplatňují i pozitivní regulační mechanismy, zodpovědné například za spontánní ukončení ataky a nástup remise. Předpokládá se účast tlumivých CD8+ lymfocytů T, tlumivé subpopulace CD4+ lymfocytů T a některých cytokinů (TGF- β , IL-10, IFN- β , IL-4) (Cooke, 1995).

Velice zajímavé je nedávné pozorování, že na dočasných i trvalých remisích, k nimž dochází v průběhu EAE, se podílí masivní apoptické hnutí specifických autoreaktivních lymfocytů T (Bauer, a spol., 1995).

Lymfocyty B se v ohniscích demyelinizace uplatňují jako antigen předkládající buňky, patogenetická účast auto-protilátek však zůstává sporná. Svědčí pro ni zvýšené koncentrace protilátek proti složkám myelinu i proti neurotropním virům v krvi, likvoru i mozkové tkáni. Jiné studie však větší patogenetickou účast protilátek vylučují.

Léčba MS se dlouho opírala o symptomatické postupy. Pokusy o zásahy do patogenezy onemocnění zahrnovaly jak imunostimulační působky (tymové faktory, transfer faktor, levamisol), tak protizánětlivé a imunosupresivní postupy (plazmaferéza, leukocytoferéza, celkové ozáření lymfoidních tkání, aplikace xenogenního antilymfocytárního séra, a nověji anti-CD4 monoklonální protilátky). Zatím ve stadiu úvah a pokusů je podávání monoklonálních protilátek proti cytokinům, proti receptorům pro cytokiny a proti zúčastněným adhezním molekulám.

O současných možnostech klinické léčby MS nedávno pojednala Havrdová (1994). Základními léky zůstávají glukokortikoidy, azathioprin, cyklofosfamid, antracyklinový Mitoxantron a intratekálně podávaný cytosinabinosid. Zkouší se i cyklosporin A a desoxyspergualin.

Imunosupresivní léčba nemocných s MS sice zkracuje trvání atak a poněkud omezuje stupeň postižení nemocných v jejich průběhu, ale statistická hodnocení neprokázala vliv této léčby na aktivitu onemocnění (počty atak a rychlost postupu deteriorace).

Navíc projevuje imunosupresivní terapie závažné vedlejší účinky. To vede k soustavnému hledání léčebných postupů, které by dokázaly zastavit nebo zpomalit průběh nemoci při minimálních vedlejších účincích.

Na experimentálním modelu MS — EAE — se osvědčily pokusy o navození autotolerance na kritické antigeny perorálním podáváním myelinu, jeho antigenních frakcí a dokonce i syntetických polymerů (Weiner a spol., 1994). V běhu jsou i klinické studie.

Problémem při navozování autotolerance ovšem je, že v autoimunitním procesu se uplatňuje řada cílových epitopů (Tuohy a spol., 1994) a překážku představuje i "rozšiřování spektra autoantigenních (kryptických) determinant", ke kterému dochází (zvláště při relapsech) u experimentálních procesů i u lidských chorob (SLE, MS, IDDM) a které udržuje a dále stupňuje autoimunitní odpověď (Lehmann a spol., 1992, 1993).

Jiným experimentálně prověřovaným postupem jsou zásahy do procesu rozpoznávání autoantigenů, prezentovaných na molekulách MHC, receptory lymfocytů T. Cílem je zde „blokovat MHC-molekuly“, nebo dosáhnout umělými peptidy „antagonismu“ na úrovni receptorů lymfocytů T pro autoantigeny (Ridgway a spol., 1994).

Tyto postupy však jsou zatím vzdáleny praxi stejně jako pokusy o zavedení genů pro „vhodnější“ MHC-molekuly buněk prezentujících antigeny, o modulaci nadměrně exprimovaných molekul MHC, o zásahy do poměru patogenních Th1 CD4+ a regulačních Th2 CD4+ buněk, o využití „přirozených“ autoprotilátek či zásahů do idiotypové-antiidiotypové sítě.

Jiným teoreticky nadějným postupem je zásah do „vykolejené“ cytokinové sítě monoklonálními protilátkami proti škodlivým cytokinům (TNF- α , IFN- γ) či receptorům pro ně, nebo podáváním regulačních cytokinů (např. TGF- β , IL-10, IFN- β) či zavedením jejich genů. Klinický výstup zde spočívá v podávání „regulačního“ interferonu- β .

Prověřuje se i inhibice adhezních molekul na endoteliích a nervových buňkách a inhibice tvorby destruktivních enzymů nebo toxických kyslíkových radikálů. Jisté naděje se kladou i do využití fenoménu apoptózy autoimunitních T-buněk. Schůdnými se ukazují i postupy omezující aktivaci autoimunitních T-lymfocytů, expresi jejich adhezních molekul a následný zánět. V praxi splňuje tyto požadavky systémová enzymoterapie.

„Vakcinace“ myelinem a analogy

K metodě se dospělo na základě experimentálních studií, jež prokázaly preventivní i terapeutické působení perorálně podávaného myelinu na experimentální autoimunitní encefalitidu (EAE), vyvolanou injekcemi myelinu s adjuvans (Weiner a spol., 1993, 1994).

První pilotní dvojité slepé studie byla uskutečněna u 30 nemocných: polovina z nich dostávala jeden rok per os 300 mg hovězího myelinu, druhá polovina placebo. Zatímco v placebové skupině probíhaly u 12 nemocných dále ataky, v "myelinové" skupině probíhaly jen u 6. V krvi nemocných léčených myelinem došlo při tom ke snížení počtu proti myelinu reagujících lymfocytů T. Léčba nevyvolala žádné nežádoucí projevy a mohla být zřejmě ještě úspěšnější, pokud by z ní byli vyřazeni „rezistentní“ nemocní se znakem HLA DR2 (Weiner a spol., 1993).

V poslední době je věnováno hodně pozornosti účinkům syntetických peptidů sestavených podle kritických oblastí myelinu.

Nejzajímavější je kopolymer (Cop)-1. Ten totiž nepůsobí ani spolu s adjuvans jako encefalitogen a při tom ovlivňuje EAE příznivě preventivně i terapeuticky.

Po zjištění jeho neškodnosti u myši, morčat a králíků byl ověřen i u několika dobrovolníků (Abramsky a spol., 1977). Bornstein a spol. (1982) pak podávali 16 pacientům s MS až tři roky denně s.c. 5—20 mg Cop-1) a zjistili pokles relapsů. Proto provedli (s 20 mg dávkami) dvouletou dvojslepou placeboem kontrolovanou pilotní studii (Bornstein a spol., 1987). U 48 nemocných s RR formou MS zaznamenali v placebové skupině 62 relapsů, ve skupině verum jen 16. Bez relapsů bylo ve skupině placebo 26 %, ve skupině verum 56 %.

Další studie u 106 pacientů s PP formou MS byla méně úspěšná: progresorů bylo sice méně (17,6 %) než v placebové skupině (25,5 %), rozdíl však nebyl signifikantní.

Větší váhu mají výsledky získané dvouroční multicentrickou randomizovanou dvojitě slepou, placeboem kontrolovanou studií u 251 nemocných s RR formou MS. I ta vyzněla příznivě: V léčené skupině poklesly v prvním roce ataky z "placebových" 0,84 na 0,59 u léčených pacientů, v průběhu dvou let z 1,68 na 1,19. Prolouženo bylo i trvání remise ze 183 dnů ve skupině placebo na 249 dnů v léčené skupině (Johnson a spol., 1995).

Léčba Cop-1 je ovšem provázena u části nepříjemnými, byť nikoli nebezpečnými vedlejšími příznaky, např. tlakem na prsou, palpítacemi, potíženími s dýcháním a podobně.

Soudí se, že podstatou léčebného působení myelinu, jeho složek i Cop-1 je „vytěsnění“ bazického myelinového proteinu ze zpracování buňkami prezentujícími autoantigen, soutěž epitopů na úrovni receptorů autoimunitních T-lymfocytů, a navození tlumivých T-buněk (např. index CD4/CD8 se snižuje). Uvažuje se i o navození autotolerance v části autoimunitních T-lymfocytů (Arnon a spol., 1989, Kotzin a spol., 1991).

Rekombinantní interferon- β byl v USA a Kanadě povolen k testování při MS v 80. letech poté, co několik studií prokázalo nebezpečnost IFN- γ a nespolehlivou účinnost IFN- α . Brzy bylo odstoupeno i od používání přirozeného IFN- β a intratekálního podávání interferonů a přešlo se na s.c. a i.m. injekce. V několika menších studiích byla sledována tolerance a určeno vhodné dávkování (dnes se používá obvykle 8 (4,5 až 45) miliónů IU s.c. obden). Jejich výsledky ukázaly, že až u 40 % pacientů dojde v průběhu léčby k snížení frekvence atak a prodloužení remisí (Panitch, 1992).

V roce 1988 byla v USA zahájena pod dohledem NIH multicentrická (11 center) randomizovaná dvojslepá placeboem kontrolovaná studie s rekombinantním interferonem-beta (rIFN- β) u 372 nemocných s RR MS. V roce 1993 zveřejnili Paty a spol. příznivé výsledky: stacionární stav přetrvával u 75 % sledovaných pacientů, počet atak byl redukován o 1/3, u 52 % nemocných byla omezena prudkost průběhu, metoda MRI s gadoliniem prokázala až 80 % snížení výskytu nových plaků.

Studie dále pokračovala 3 1/2 až 5 roků. Potvrdilo se snížení výskytu atak, progresse choroby pokračovala při podávání IFN- β u 35 % pacientů proti 46 % v placebové skupině. Ve 3. roce léčby se účinnost léčby u 38 % nemocných snižovala, zřejmě v souvislosti se vznikem neutralizačních protilátek proti IFN- β . IFN- β také nepůsobil (nebo působil jen v malé míře) u PP formy.

Pozitivní výsledky léčby IFN- β byly prokázány i v nedávno ukončené španělské studii s přirozeným IFN- β u 60 nemocných

MS (Fernandez 1995) a v italské studii s rekombinantním IFN β u 72 nemocných MS (Fieschi a Piazza, 1995).

Tolerance léčby interferonem beta byla vcelku dobrá. Léčbu přerušilo jen 9 % pacientů, z toho polovina pro vedlejší účinky, hlavně „chřipkový syndrom“ (Sibley a spol., 1995). Dnes se tato (ovšem velmi nákladná) léčba prověřuje u desítek tisíc nemocných.

Mechanismy léčebného působení IFN- β nejsou objasněny. Předpokládá se, že významná je interference s patogeneticky významným interferonem- γ (zprostředkovaná IL-10 a asi i dalšími cytokiny).

Léčba kombinacemi proteolytických enzymů je pro své protizánětlivé a imunomodulační vlastnosti prověřována MS od 60. let, kdy M. Wolf pozoroval při léčbě Wobenzymem a Wobe-Mugosem u nemocných s RR formou opakovaně hluboké remise. Zkušenosti s dvouletou enzymoterapií u 150 nemocných publikovala Neuhoferová (1986). Ze 107 případů s PP formou onemocnění se podstatně zlepšilo 45, u 26 se proces stabilizoval. Ještě lepší byly výsledky u RR formy: ze 43 nemocných došlo u 35 k významnému zlepšení a výraznému zlepšení klinického nálezu. Baumhackl (1995) srovnal v pilotní studii u 61 nemocných účinnost Wobenzymu a Azathioprinu. Mezi oběma léky neprokázal žádný rozdíl v omezení zánětlivého procesu ani v prodloužení intervalu mezi atakami. Enzymy navíc projevívaly léčebný vliv i u pokročilejších případů (kdy je účinnost cytostatik a glukokortikoidů obvykle nízká); jejich podávání bylo navíc prosto vedlejších nežádoucích účinků azathioprinu.

U nás se enzymoterapii MS věnuje už několik let Krejčová. V randomizované pilotní studii (Krejčová a Nouza, 1995) srovnala léčebný vliv Wobenzymu a Wobe-Mugosu s léčebným působením glukokortikoidů u 40 nemocných s RR průběhem choroby a sekundárně progredujícím průběhem choroby. Po dvou letech bylo v enzymové skupině zlepšeno 70 % nemocných (funkční postižení se snížilo o 3,5 stupně), ve skupině glukokortikoidů se zlepšilo 25 % nemocných (postižení se snížilo o 0,4 stupně).

Do další dlouhodobé studie je zařazeno 101 pacientů (54 je léčeno enzymy a 31 kortikosteroidy). Předběžné výsledky potvrzují nálezy první studie: v enzymové skupině se ukazují v 62 % dobré a velmi dobré výsledky, v 19 % nemocných výsledky průměrné a nevýrazné. Enzymoterapii lze doporučit zejména u RR formy (kde dochází ke snížení frekvence a intenzity atak), nebo v počáteční fázi SP formy. Enzymoterapii není vhodné provádět u procesů převyšujících 6. stupeň Kurzkeho škály a u nemocných léčených dlouhodobě kortikosteroidy nebo cytostatiky. Rovněž PP průběh nemoci nevykazuje jednoznačně pozitivní léčebné výsledky.

V létě roku 1994 byla zahájena dvouletá multicentrická randomizovaná dvojité slepá, placebem kontrolovaná studie podle GCP (Mertin, 1994), zahrnující analýzu účinnosti Phlogenzymu u 300 nemocných. Zúčastňuje se jí 23 neurologických center ve 14 evropských zemích včetně České republiky a Slovenska.

V mechanismech léčebného zásahu enzymů do patogenetických dějů MS bylo donedávna předpokládáno především protizánětlivé působení, tlumivý vliv na patologické autoprotílky a imunitní komplexy, a „normalizační“ ovlivnění cytokinové sítě.

Zásadní pokrok přineslo nedávne zjištění P.V. Lehmann (1995, 1996), že Phlogenzym snižuje signifikantně výskyt EAE (z 80 % na 25 %). Pomocí důmyslného testu prokazujícího jednotlivé lym-

focyty T se podařilo zjistit, že enzymoterapie vede k přibližně 50 % snížení aktivace T-buněk reagujících s epitopy myelinu a k jen 50 % produkci IFN- γ . Podstatou efektu je potlačení exprese adhezních a kostimulačních molekul (CD4, CD44 a B7-1) na T-buňkách a snížení exprese MHC-znaků II. třídy na buňkách, předkládajících autoantigeny; redukována je i efektorová „zabíječská“ fáze.

Velkou výhodou enzymoterapie je selektivnost působení (jsou zasaženy aktivované autoimunitní lymfocyty T proti všem exprimovaným epitopům myelinu, ale jsou šetřeny lymfocyty T, schopné reakce proti cizím antigenům), a soustředění léčebného účinku do ložisek chorobného procesu (odpadají celkové imunosupresivní efekty).

Literatura

Abramsky O., Teitelbaum D., Arnon R.: Effect of a synthetic polypeptide (Copolymer-1) on patients with multiple sclerosis and with acute disseminated encephalomyelitis. *J. Neurol. Sci.*, 31, 1977, s. 433–438.

Arnon R., Teitelbaum D., Sela M.: Suppression of experimental allergic encephalomyelitis by Cop-1 — relevance to multiple sclerosis. *Isr. J. Med. Sci.*, 25, 1989, s. 686–689.

Bauer J., Wekerle H., Lassmann H.: Apoptosis in brain-specific autoimmune disease. *Curr. Opin. Immunol.*, 7, 1995, s. 839–843.

Baumhackl U.: Ergebnisse einer Pilotstudie bei MS mit einem oralen Enzymkombinationspräparat. 25. Arbeitstagung, „Systemische Enzymtherapie“, Wien 20.—21. Mai 1995.

Bornstein M.B., Miller A.I., Teitelbaum D. et al.: Multiple sclerosis: trial of a synthetic polypeptide. *Ann. Neurol.*, 11, 1982, s. 317–319.

Cooke A.: Autoimmunity update. *The Immunologist*, 1995, č. 3, s. 241–243.

Fernandes O.: Naturak interferon-b is highly effective in MS. *MS Rev.*, 1995, č. 2, s. 4–5.

Fieschi C., Piazza G.: The result of a phase II/III clinical trial with recombinant human interferon beta (Ares-Serono's r-hIFN-b-1a, Rebif) for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. 5th Meeting of the European neurologic society. Munich, June 17–21, 1995.

Havrdová J.: Současné trendy v terapii roztroušené sklerózy. *Medicína*, 1, 1994, č. 6, s. 7.

Johnson K.P., Brooks B.R., Cohen J.A. et al.: Copolymer-1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology*, 1995, č. 45, s. 1268–1276.

Kotzin B.L., Karuturi S., Chou Y.K. et al.: Preferential T-cell receptor chain variable gene use in myelin basic protein-reactive T-cell clones from patients with multiple sclerosis. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 88, 1991, s. 9161–9165.

Krejčová H., Nouza K.: Roztroušená skleróza mozkomíšni. *Medicína*, 1, 1995, s. 5.

Lehmann P.T., Forsthuber T., Miller A., Sercarz E.E.: Spreading of T cell autoimmunity to cryptic determinants of an autoantigen. *Nature*, 358, 1992, s. 155–157.

Lehmann P.V., Sercarz E.E., Forsthuber T. et al.: Determinant spreading and the dynamics of the autoimmune T cell repertoire. *Immunol. Today*, 1993, č. 14, s. 203–208.

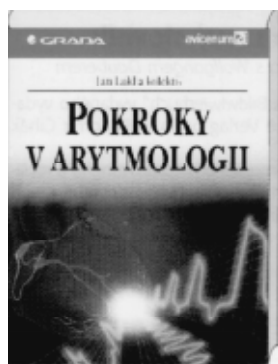
Lehmann P.V.: Beeinflussung der autoimmun T-Zell-Antwort durch hydrolytische Enzyme“. *Der molekulare Mechanismus*. 25. Arbeitstagung „Systemische Enzymtherapie“, Wien, 20./21. Mai 1995.

- Lehmann P.V.:** 1. International marketing and scientific meeting on oral enzymes. Phoenix, USA, 3.—8. January 1996.
- Martin R., McFarland H.F., McFarlin D.E.:** Immunological aspects of demyelinating diseases. *Ann. Rev. Immunol.*, 1992, č. 10, s. 153—187.
- Mertin J.:** New approaches in the therapy of multiple sclerosis. *Forum Immunologic*, 1994, č. 4, s. 10—12.
- Nepon G.T., Erlich H.:** MHC class-II molecules and autoimmunity. *Ann. Rev. Immunol.*, 1991, č. 9, s. 493—525.
- Neuhof Ch.:** Enzymtherapie bei Multipler Sklerose. *Hufeland J.*, 1986, č. 2, s. 47—50.
- Panitch H.S.:** Interferons in multiple sclerosis. *Drugs*, 1992, č. 44, s. 946—962.
- Paty D.W., Li D.K.B., MS study group:** Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. II.: *Neurology*, 1993, č. 43, s. 662—667.
- Peterson P.Y., Day E.D., Whitacre C.C.:** Neuroimmunologic diseases: immunoregulatory mechanisms. *Immunol. Rev.*, 1981, č. 55, s. 89—120.
- Ridgway W.M., Weiner H.L., Fathman C.G.:** Regulation of autoimmune response. *Curr. Opin. Immunol.*, 1994, č. 6, s. 946—955.
- Sharief M.K., Thompson E.J.:** In vivo relationship of tumor necrosis factor-alpha to blood-brain barrier damage in patients with active multiple sclerosis. *J. Neuroimmunol.*, 1992, č. 38, s. 27—34.
- Sharief M.K., Noori M.A., Ciardi M. et al.:** Increased levels of circulating ICAM-1 in serum and cerebrospinal fluid of patients with active multiple sclerosis. Correlation with TNF-d and blood-brain damage. *J. Neuroimmunol.*, 1993, č. 43, s. 15—22.
- Sibley W.A., IFNb study group:** Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: Final outcome of the randomized controlled trial. *Neurology*, 1995, č. 45, s. 1277—1285.
- Tienari P.J., Wikström J., Koskimies S. et al.:** Reappraisal of HLA in multiple sclerosis. *Europ. J. Hum. Genet.*, 1993, č. 1, s. 257—268.
- Tsukada N., Miyagi K., Matsuda M., Yanagisawa N.:** Increased levels of circulating intercellular adhesion molecule-1 in multiple sclerosis and human T-lymphotropic virus type I-associated myelopathy. *Ann. Neurol.*, 1993, č. 33, s. 646—649.
- Tuohy V.K., Fritz R.B., Ben-Nun A.:** Self-determinants in autoimmune demyelinating disease: changes in T-cell response specificity. *Curr. Opin. Immunol.*, 1994, č. 6, s. 887—891.
- Vass K., Lassmann H., Wekerle H., Wisniewsky H.M.:** The distribution of Ia antigens in the lesions of rat experimental allergic encephalomyelitis. *Acta Neuropathol.*, 1986, č. 70, s. 149—160.
- Weiner H.L., Mackin G.A., Matsui M. et al.:** Double-blind pilot trial of oral tolerization with myelin antigens in multiple sclerosis. *Science*, 1993, č. 259, s. 1321—1324.
- Weiner H.L., Friedman A., Miller A. et al.:** Oral tolerance: immunologic mechanisms of treatment of animal and human organ-specific autoimmune diseases by oral administration of autoantigens. *Annu. Rev. Immunol.*, 1994, č. 12, s. 809—837.
- Wigzell H.:** Vaccines. *The Immunologist*, 3, 1995, č. 34, s. 237.
- Yednock T.A., Cannon C., Fritz L.C. et al.:** Prevention of experimental autoimmune encephalomyelitis by antibodies against d4b1 integrin. *Nature*, 1992, č. 356, s. 63—66.

Do redakcie došlo 22.10.1996.

PREDSTAVUJEME NOVÉ KNIHY

J. Lukl a spol.: Pokroky v arytmiologii. 1. vydanie. Praha, Grada Publ. 1997, 210 strán, 56 obrázkov, 18 tabuliek, formát B5, väzba V8, cena 276 Sk.



Ďalšia z veľmi aktuálnych odborných publikácií vydavateľstva Grada, ktorá si takpovediac vyžiadala lekárska verejnosť. Publikácia je ďalším doplneným a prepracovaným vydaním veľmi úspešnej publikácie *Srdeční arytmie -- aktuální problémy*. Doc. MUDr. Jan Lukl, CSc., prednosta I. internej kliniky LF Palackého univerzity v Olomouci, významný odborník v oblasti arytmiologie, elektrofyziologie a kardiologie, zvolil moderný spôsob spracovania jednotlivých kapitol formou prehľadových prác, pričom viaceré kapitoly sú doplnené o vlastné klinické výsledky.

V knihe sú samostatné kapitoly: syndróm dráždivej karotídy, dvojduťinová stimulácia, trvalá dvojduťinová stimulácia VDD monokatódom, kardiostimulátory s frekvenčnou reakciou, súčasná problematika farmakoterapie arytmií, terapia supraventrikulárnych tachykardií, rádiovfrekvenčná katérová ablácia flutteru siení, výskyt maligných arytmií po ablácii AV-junkcie, katérové rádiovfrekvenčné ablácie posteroseptálnych akcesórnych dráh, problematika komorových tachykardií a problémy po implantácii kardiovertera-defibrilátora a možnosti ich riešenia. V poslednej kapitole sa autori venujú problematike kardiostimulácie v ČR roku 1995. Každá časť je doplnená použitou literatúrou a dokumentovaná veľmi vhodne volenou obrazovou dokumentáciou. Dobrú orientáciu v publikácii umožňuje aj veľmi podrobne urobený vecný index.

Som presvedčený, že kniha sa stane nielen súčasťou knižnice každého lekára, ktorý sa stretáva s problematikou arytmií, ale každého lekára, ktorý chce mať aktuálne poznatky v tejto rýchlo sa rozvíjajúcej oblasti kardiologie.

M. Bernadič