

Multipel sklerose – en sykdom med kompleks genetikk

Sammendrag

Bakgrunn. Multipel sklerose er en kronisk, inflammatorisk sykdom i sentralnervesystemet, karakterisert av demyelinisering, gliose og varierende grad av aksonskade. Årsaken er ukjent, men det er holdepunkter for at sykdommen er en immunmediert tilstand der både genetikk, miljø og stokastiske faktorer er av betydning.

Materiale og metode. I artikkelen gir vi en gjennomgang av holdepunkter for genetiske årsaksfaktorer, basert på litteratursøk i PubMed.

Resultater. Om lag 20 % av pasientene har en eller flere familiemedlemmer med samme sykdom. Førstegrads-slektninger av en pasient har økt risiko for sykdomsutvikling (2–5 % risiko) sammenliknet med befolkningen for øvrig (0,1 % risiko). Tvillingstudier viser at en enegget tvilling av en pasient har en høyere risiko (25–30 %) for å utvikle sykdommen enn en toegget tvilling (2–5 %). Genetiske analyser har vist assosiasjon og kobling av multipel sklerose til HLA-DR2, DQ6-haplotypen. Genomscreeninger har pekt ut potensielle viktige kromosomregioner.

Konklusjon. Multipel sklerose er en sykdom med kompleks genetikk, og flere gener er involvert i sykdomsutviklingen. Til tross for en rekke kandidatgenstudier og genomvide koblingsundersøkelser er HLA-DR2, DQ6-haplotypen den eneste genregionen som sikkert er påvist å være både assosiert og koblet med sykdommen. Omfattende studier for kartlegging av andre mulige disponerende og sykdomsmodifiserende gener er under arbeid.

I Tidsskriftet nr. 18–19/2003 publiseres en serie artikler om genetikk og nevrologi. Serien er initiert av Leif Gjerstad, Erik Taubøll og Jahn M. Nesland.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Kjell-Morten Myhr

kjell-morten.myhr@helse-bergen.no
Nasjonalt kompetansesenter for multipel sklerose
Nevrologisk avdeling
Haukeland Universitetssykehus
5021 Bergen

Hanne Flinstad Harbo

Immunologisk institutt
Rikshospitalet

Multipel sklerose rammer i hovedsak unge mennesker og kan føre til tidlig invaliditet, med store konsekvenser for individ og samfunn (1). Norge regnes for å være et høyfrekvensområde, med 5–8 nye tilfeller per 100 000 innbyggere per år, og med en prevalens på 100–150 per 100 000 innbyggere (2).

Det kliniske bildet varierer. Symptomer og utfall som oppstår akutt i løpet av timer til dager, er innledningsvis ofte forbigående. Nye kliniske episoder, som uttrykk for lesjoner i andre deler av nervesystemet, såkalt multiplisitet i tid og lokalisasjon, gir den deskriptive betegnelsen multipel sklerose. Diagnosen bygger på grundig anamnese, klinisk nevrologisk undersøkelse, magnetisk resonanstomografi (MR), spinalvæskeanalyser og nevrofysiologiske undersøkelser.

Sykdommen klassifiseres enten som anfallsvis (relapsing-remitting) multipel sklerose (80–90 % av pasientene), som kjennetegnes ved akutt eller subakutt debut av symptomer som siden går helt eller delvis i remisjon, eller som primær progredierende (10–20 % av pasientene), som kjennetegnes ved en jevn progrediering fra sykdomsdebut. Om lag 40–60 % av pasientene med anfallsvis multipel sklerose vil utvikle sekundær progredierende sykdom i løpet av 15–20 år (1).

Immunhistokjemiske studier viser at både det cellulære og det humorale immunapparatet er aktivert i sykdomsprosessen (1). Hva som er årsak til denne immunaktivering, er imidlertid ikke kjent. Behandlingen har derfor vært preget av manglende kunnskap om sykdommens årsaksforhold og består hovedsakelig av kortikosteroider ved akutte anfall og av interferonbeta eller glatirameracetat som sykdomsbegrensende behandling. I tillegg inngår også symptombehandling som en viktig del av det terapeutiske tilbudet.

Etiologi

Arv og infeksjoner som årsaksfaktorer til multipel sklerose ble diskutert allerede på 1800-tallet. I dag betraktes sykdommen vanligvis som en immunmediert tilstand der både genetikk, miljø og stokastiske forhold er av betydning for sykdomsutviklingen.

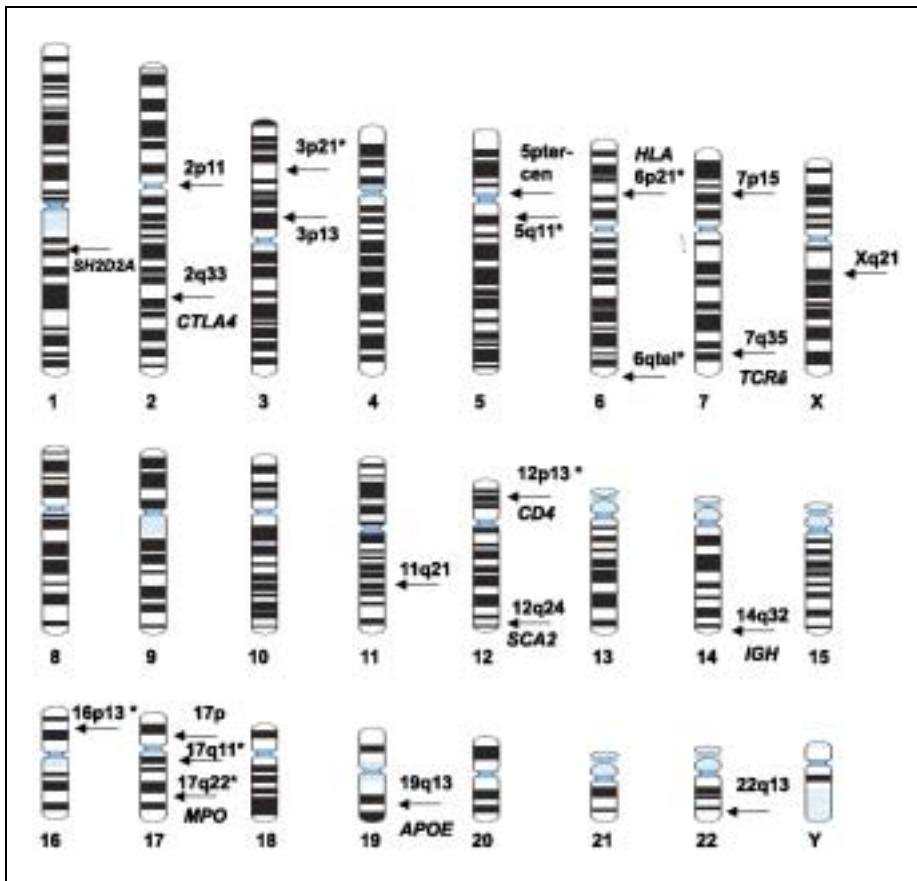
Genetiske faktorer

Sykdommen har høyest forekomst i Nord-Europa, og utbredelsen følger til en viss grad nordeuropeernes utflyttinger til Nord Amerika, Australia, New Zealand og Sør-Afrika (3). Den er mest utbredt i kaukasoide folkegrupper og er nærmest fraværende hos aboriginer, eskimoer, sigøynere og samer. Dette indikerer at genetiske faktorer er viktige i sykdomsutviklingen.

En rekke studier har dessuten vist at det er en viss opphopning av multipel sklerose i familier. Populasjonsstudier rapporterer at cirka 20 % av pasientene har en eller flere familiemedlemmer med samme sykdom. Risikoen for at et barn eller et søsken av en person med multipel sklerose skal utvikle sykdommen er 2–5 % (4). Denne risikoen er ikke stor i seg selv, men den er økt 20–50 ganger sammenliknet med den generelle risikoen i befolkningen (0,1 %). En enegget tvilling av en pasient har en høyere risiko (25–30 %) for å utvikle sykdommen enn en toegget tvilling (2–5 %) (4). Ektefeller har ikke økt risiko for sykdomsutvikling, og undersøkelser av halv søsken og adopterte søsken indikerer at den økte risikoen for å få sykdommen blant søsken hovedsakelig er genetisk betinget (4).

Fakta

- Multipel sklerose er en immunmediert sykdom i sentralnervesystemet
- Både genetikk, miljøfaktorer og stokastiske faktorer er av betydning
- Førstegrads-slektninger har økt risiko (2–5 %) sammenliknet med befolkningen for øvrig (0,1 %), og eneggede tvillinger har høyere risiko (30 %) enn toeggede tvillinger (2–5 %)
- Sykdommen er assosiert og koblet til HLA-DR2, DQ6 haplotypen, men ikke i en slik grad at det kan brukes i diagnostikk



Figur 1 Det humane genom og kandidatgener ved multipel sklerose. En skematisk fremstilling av menneskets 22 kromosompar, samt X- og Y-kromosomet. En del regioner rapportert som koblet eller assosiert med sykdommen er markert med lokalisering og/eller det underliggende genets forkortede navn. Regioner som ble påvist i metaanalysen av de amerikanske, britiske og kanadiske screeningene (10), er markert med stjerner. Omarbeidet fra Strachan T, Read AP. Human molecular genetics 2, med tillatelse fra forlaget (9)

Stokastiske faktorer og miljøfaktorer

Dersom multipel sklerose var en ren genetisk sykdom, ville konkordansen vært 100 % hos eneggede tvillinger. At konkordansen bare er 30 %, er blitt brukt som et argument for at resten av bidraget skyldes miljøfaktorer. Dette er ikke nødvendigvis tilfellet. Postgenomiske forandringer ved rekombinering av gener, somatiske mutasjoner og posttranskripsjonsmekanismer er sannsynligvis også av betydning. Eneggede tvillinger vil utvikle forskjeller i genene som koder for T- og B-cellenes reseptorer på grunn av stokastiske faktorer. Mangfoldet av T- og B-cellerreseptorer skapes ved at genene som koder for disse (V-, D-, J-gener) kan rekombineres på et utall forskjellige måter. B-cellenes rekombinerte VDJ-gener kan dertil somatisk muteres under affinitetsmodningen. Siden slike rekombinasjoner og mutasjoner kan skje tilfeldig (stokastisk), er det ikke mulig for ett individ å lage alle tenkelige T- og B-cellerreseptorer. Derfor vil det være slik at bare noen individer av mange som i utgangspunktet er genetisk like, er så uheldige at de for eksempel danner T- og B-cellerreseptorer som kan disponere for utvikling av multipel sklerose.

I tillegg til genetiske og stokastiske fakto-

rer bidrar sannsynligvis også miljøfaktorer til sykdomsutvikling. Studier av familier med multipel sklerose som har adoptert ubeslektede barn, har vist at disse barna ikke hadde overhyppighet av sykdommen i forhold til den generelle befolkningen (5). Dette tyder enten på at det ikke finnes noen miljøfaktorer som bidrar til utvikling av sykdommen, eller at de aller fleste individer er eksponert for slike miljøfaktorer.

Epidemiologiske studier har gitt indirekte holdepunkter for at infeksjoner kan være mulige årsaksfaktorer. Men til tross for at en rekke forskjellige bakterier og virus har vært studert, er ingen av disse verifisert som utløsende årsak (6). Kliniske observasjoner har imidlertid vist at det er økt risiko for nye sykdomsanfall etter infeksjonsepisoder (7). Miljøfaktorer relatert til klimatiske forhold og kosthold har også vært i søkelyset, uten at man har klart å dokumentere betydningen av disse.

Sanspillet mellom arv og miljø illustreres ved at immunresponser ved infeksjoner er avhengig av vertens genetiske utrustning. Dette er vist ved at polymorfismer i gener som koder for f.eks. immunoglobulin G-reseptor (FcγR), påvirker både sårbarhet for utvikling av infeksjonssykdommer og deres for-

løp (8). Alt i alt er det trolig en uheldig kombinasjon av både genetiske og stokastiske faktorer og miljøfaktorer som forårsaker utvikling av multipel sklerose.

Påvisning av gener som disponerer for sykdommen

Det genetiske bidraget til sykdommen utgjøres trolig av flere gener som hver for seg verken er nødvendig eller tilstrekkelig for å utvikle sykdommen.

Strategier ved studier av gener

Menneskets genom inneholder om lag 35 000 gener, fordelt på 23 kromosompar (9, 10) (fig 1). Variasjoner i nukleinsyresekvensen mellom ulike individer, såkalt genetisk polymorfisme, opptrer hyppig, både i form av enkeltbasevariasjoner (single nucleotide polymorphism) og i repeterte sekvenser av DNA (mikrosatellitter eller variabelt antall tandemrepetisjoner). Både mikrosatellitter og enkeltbasevariasjoner kan studeres i DNA isolert fra blodprøver fra personer med multipel sklerose og friske kontrollpersoner. Ny teknologi gjør det nå også enklere å studere funksjonen til proteinene som kodes av de antatt involverte genene. I de senere år har imidlertid mest ressurser vært benyttet i analyser av genetisk polymorfisme i ulike typer pasientmaterialer. Man har enten undersøkt kandidatgener eller screenet genomet (arvemassen).

Populasjonsbaserte eller familiebaserte studier

I populasjonsbaserte studier sammenliknes genetiske markører fra pasienter og friske, matchede kontrollpersoner i en såkalt *assosiasjonsanalyse*. Hvis man kan påvise at én bestemt genvariant (et allel) forekommer med annen frekvens hos syke enn hos friske, gir dette holdepunkter for at det undersøkte genet selv eller et gen som er i koblingsulikevekt med det (det vil si arves sammen med), bidrar til sykdomsdisposisjonen. Frem til 1990-årene var de fleste studier basert på slike assosiasjonsanalyser av små materialer av personer med multipel sklerose og friske kontrollpersoner.

I de siste årene har familiebaserte studier vært benyttet i økende omfang. Disse omfatter både triostudier, som inkluderer pasienten og begge foreldrene, og søskenstudier, som inkluderer affiserte søskenpar og eventuelt deres foreldre. Triostudiene er assosiasjonsanalyser, der pasientens foreldre fungerer som etnisk matchede kontrollpersoner. Den statistiske styrken i triostudiene er imidlertid noe lavere enn ved bruk av ubeslektede kontrollpersoner.

Studier av foreldre og barn i familier med flere affiserte søsken danner grunnlag for *koblingsundersøkelser*. Ved å undersøke om én bestemt genpolymorfisme forekommer hyppigere enn forventet sammen med sykdommen i sykdomsbelastede familier, kan man finne ut om det undersøkte locus er lokalisert i nærheten av et sykdomslocus.

I koblingsstudiene tester man et større gen-område enn i assosiasjonsstudiene. Koblingsstudier har vært benyttet både i undersøkelser av utvalgte kromosomregioner og i genomscreeninger ved multipel sklerose. Metoden krever imidlertid store familiematerialer for at man skal kunne oppnå tilstrekkelig statistisk styrke.

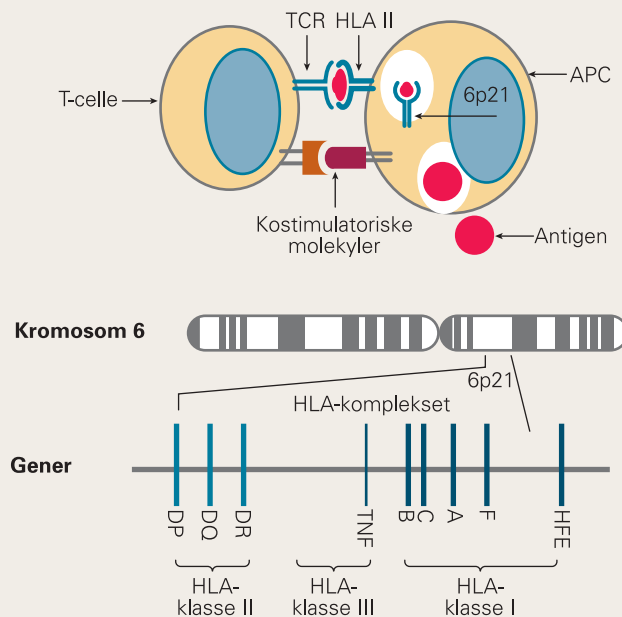
Studier av kandidatgener eller genomscreeninger

De fleste studier av gener som disponerer for multipel sklerose er utført som kandidatgenstudier. Det er da tatt utgangspunkt i sykdommens patogenese, som domineres av en immunmediert demyeliniserende prosess med aktiverte T-celler og makrofager og med varierende innslag av komplement, immunoglobulin (Ig) og oligodendrocyttskade. Kandidatgenstudiene har derfor først og fremst satt søkelys på gener som koder for molekyler knyttet til immunsystemet og myelin. Problemet med denne strategien er at studiene begrenses av den eksisterende viten om sykdommens patogenese. I tillegg er antall gener som teoretisk sett kan være av interesse meget høyt. På grunn av disse begrensningene har man også utført flere systematiske screeninger av hele det humane genomet. Disse screeningene har hovedsakelig vært utført i form av koblingsanalyser av familier med affiserte søskenpar. Det er også utviklet nye metoder for genomscreening med bruk av assosiasjonsmetoden.

HLA-klasse II-gener er assosiert med sykdommen

Humant leukocyttantigen (HLA)-molekyler er sentrale i immunsystemet. De har som oppgave å presentere antigen for T-lymfocytene. Gener på kromosom 6p21, som koder for HLA-klasse II-molekyler, er de eneste som sikkert er påvist å være både koblet og assosiert med multipel sklerose (fig 2). Rapporter om assosiasjon mellom HLA-gener og autoimmune sykdommer ble rapportert i 1960-årene, og i 1972 ble assosiasjon til HLA-klasse I-allelene -A3 og -B7 beskrevet ved multipel sklerose (11). Senere har man i en rekke studier påvist at assosiasjonen som observeres ved sykdommen i den kaukasoide befolkningen er knyttet til HLA-klasse II-haplotypen HLA-DRB1*1501, DQA1*0102, DQB1*0602 (den genomiske betegnelsen for den serologiske benevnelsen DR2, DQ6) (12). HLA-DR2, DQ6-haplotypen er i tett koblingsulikevekt med HLA-A3, B7, og assosiasjonen til HLA-A3, B7 er derfor trolig sekundær til HLA-DR2, DQ6-assosiasjonen. Nyere studier kan tyde på at det er DQ-genene som er ansvarlig for sykdomsassosiasjonen til multipel sklerose (13, 14). HLA-DR2, DQ6-haplotypen forekommer hos ca. 60 % av multipel sklerosepasienter i Europa og hos 30 % av friske kontrollpersoner (13). Denne forskjellen er såpass liten at HLA-testing ikke kan brukes i diagnostisk sammenheng.

Figur 2



Den sykdomsassosierte haplotypen HLA-DR2, DQ6 koder for HLA-klasse II-molekyler, som er sentrale i immunreaksjonen. HLA-komplekset på kromosom 6p21 inneholder en rekke immungener som deles i tre HLA-klasser. Multipel sklerose er assosiert til HLA-klasse II-genene HLA-DR2, DQ6, som er i tett koblingsulikevekt med HLA-A3, B7. HLA-klasse II-genene koder for to polypeptidkjeder som uttrykkes på antigenpresenterende celler (APC). HLA-molekylets funksjon er å binde antigener (peptider) og presentere disse for T-celler, som aktiveres ved at T-cellerreseptoren binder seg til et bestemt HLA-peptidkompleks. Kostimulerende membranbundne molekyler og signalfaktorer både ekstra- og intracellulært vil også kunne påvirke aktiveringen. Ved multipel sklerose antar man at aktivering av bestemte T-cellepopulasjoner er viktig for sykdomsutviklingen. Gener som koder for de ulike molekylene som er involvert i kontroll av T-celleaktiveringen, er kandidatgener ved sykdommen

HLA-regionen inneholder over 120 immungener, og flere andre HLA-gener har vært i søkelyset med tanke på assosiasjon med multipel sklerose (fig 2). På grunn av den tette koblingsulikevekten i HLA-regionen har det til nå imidlertid ikke lyktes å påvise sikkert nye gener som bidrar til den genetiske disposisjonen som er uavhengige av HLA-DR2, DQ6.

Mekanismen som forårsaker assosiasjon mellom HLA-DR2, DQ6 og multipel sklerose er ikke fullt klarlagt. HLA-klasse II-molekylene består av to polypeptider i membranen av antigenpresenterende celler som binder antigener som presenteres for T-lymfocytter (fig 2). HLA-molekyler kodet av HLA-DR2, DQ6-haplotypen kan tenkes å presentere bestemte peptider mer effektivt til T-lymfocytene. Dette kan føre til aktivering av bestemte T-cellepopulasjoner som kan bidra til sykdomsprosessen.

Er andre gener assosiert med sykdommen?

Det er også utført kandidatgenstudier av en rekke andre gener (4, 15). De fleste har analysert gener som koder for molekyler som er involvert i immunresponsen og bestanddeler av myelin. Noen av disse genene er initialt

rapportert som mulig assosiert med multipel sklerose, men gjentatte studier har ikke kunne bekrefte sikker assosiasjon for de fleste av disse.

Man har blant annet studert gener som koder for molekyler som er av betydning for antigenpresentasjon, T-celleaktivering og -funksjon (fig 2) – Ig- og Ig-reseptorgener, komplementgener og gener som koder for viktige immunaktive stoffer (cytokiner og kjemokiner). Flere andre gener, deriblant myelinerer, er også studert uten at man sikkert har kunnet påvise assosiasjon mellom disse og sykdommen (4, 15). Lokalisasjonen av interessante gener og kromosomregioner er avmerket i figur 1.

Flere genloci og kromosomregioner kan være assosiert med multipel sklerose, selv om assosiasjoner rapportert i noen materialer, ikke er blitt bekreftet i andre. I en del av studiene har det vært små materialer og man har brukt metoder med begrenset statistisk styrke. I tillegg kan forskjellige resultater være betinget av etniske ulikheter mellom populasjoner. Det gjenstår derfor fortsatt mye arbeid før det med sikkerhet kan bekreftes eller avkreftes hvilke gener, i tillegg til HLA-DR2, DQ6, som er forbundet med multipel sklerose.

Genomscreening ved multipel sklerose

De tre første genomvide koblingsundersøkelser ble publisert i 1996 (16–18). Disse var basert på typing av 300–400 mikrosatellitter i søskenmaterialer fra Storbritannia, Canada og USA. Ikke i noen av studiene kunne det påvises individuelle loci med genomvid signifikans, men alle pekte ut flere interessante kromosomregioner. Etter hvert er flere søskenmaterialer, blant annet ett fra Skandinavia (19), blitt screenet i koblingsanalyser. Regioner på 2p11, 2q33(CTLA4), 3p13, 5pter-cen, 7pter-p15 og 17q21-24 (MPO) er pekt ut i tre eller fire av de publiserte studiene, mens 7q35 (TCRB), 11q21-23, 12p13 (CD4), 12q24 (SCA2), 14q32 (IGH), 17pter-cen, 19q13 (APOE/C), 22q13 og Xq21 er utpekt i minst to studier (fig 1). En metaanalyse av utvidede materialer av de første screeningene (15–17) peker ut åtte regioner som spesielt interessante: 17q11, 6p21 (HLA), 5q11, 17q22, 16p13, 3p21, 12p13 og 6qtel (fig 1) (10). Disse resultatene styrker antakelsen om at den genetiske disposisjonen ved multipel sklerose skyldes flere gener, som hver med begrenset effekt bidrar til sykdommen.

Koblingsanalyser av stadig nye materialer gjør at det totale antall familier som inkluderes forhåpentligvis blir stort nok til at genomvid signifikans kan påvises for de mest betydningsfulle genene. Man venter derfor at en metaanalyse av alle koblingsanalysene med større sikkerhet kan peke ut kromosomregioner som er av betydning for sykdommen.

Genetic analysis of multiple sclerosis in Europeans (GAMES)

Mens man i koblingsstudiene vanligvis benytter 300–400 markører for å dekke genomet, må en genomvid assosiasjonsstudie gjøre bruk av flere tusen markører. Gjennom å slå sammen lik mengde DNA fra hvert individ i pasientgruppen til én prøve og lik mengde DNA fra kontrollpersonene til en annen prøve er dette nå blitt mulig (DNA-pooling) (20).

Denne metoden brukes nå i et omfattende europeisk samarbeidsprosjekt (GAMES), hvor ca. 6 000 syke og 12 000 kontrollpersoner fra 19 nasjoner screenes for de samme 6 000 mikrosatellittmarkørene spredt over hele genomet (<http://www.gene.cimr.cam.ac.uk/MSgenetics/GAMES/>). Dette er den mest omfattende genomvide screeningen som er utført ved en sykdom med kompleks genetikk.

I to skandinaviske screeninger som inngår i prosjektet, er det identifisert flere nye kromosomregioner assosiert til multipel sklerose (H.F. Harbo, upublisert materiale). Metaanalyse av alle GAMES-screeningene forventes å påvise assosiasjon til kromosomregioner som er felles for sykdommen i Europa. Dette antas å kunne gi et godt grunnlag for videre «finkartlegging» av gener som kan være forbundet med sykdommen.

Genetisk heterogenitet og sykdomsmodifiserende gener

Mye tyder på at ulike gener har ulik betydning både for sykdomsutvikling og for forløp av multipel sklerose. Enkelte gener kan antakelig forårsake ulike varianter av sykdommen, samtidig som ulike gener kan gi opphav til det samme kliniske bildet (genetisk heterogenitet).

En grundig klassifisering av pasientene, ved hjelp av både kliniske og immunologiske parametere og sykdomsspesifikke parametere, vil derfor være av sentral betydning i fremtidig forskning.

Genetisk variasjon kan sannsynligvis påvirke selve sykdomsforløpet (21). Tilstedeværelse av HLA-DR2, DQ6-haplotypen kan predikere konversjon til klinisk sikker sykdom hos pasienter med enkeltstående kliniske episoder. HLA-DR2, DQ6 er også rapportert å være assosiert med anfallsvis multipel sklerose og tidlig debut av sykdommen (21).

Enkelte rapporter beskriver at også andre gener kan ha betydning for sykdommens forløp. For eksempel er alleler av apolipoprotein E-genet og gener som koder for IL-1 β og IL-1-reseptorantagonist rapportert å kunne påvirke sykdomsforløpet (21). Gener som koder for Fc γ R og cytotoxisk T-lymfocytantigen 4 (CTLA-4) er også rapportert å ha sykdomsmodifiserende effekter (22, 23). Man avventer imidlertid ytterligere dokumentasjon for å kunne trekke sikre konklusjoner av disse studiene.

Konklusjon

Multipel sklerose er en immunmediert tilstand der faktorer knyttet til genetiske, miljømessige og stokastiske forhold er av betydning for sykdomsutviklingen. Tvillingstudier indikerer at både arv og miljø bidrar. Det betyr at multipel sklerose ikke er en «arvelig» sykdom i vanlig forstand. Selv om risikoen for å utvikle sykdommen er økt 20–50 ganger hos førstegradsslektninger til en pasient, er ikke risikoen for å få sykdommen for disse høyere enn 2–5 %.

Multipel sklerose er en sykdom med kompleks genetikk, og flere gener disponerer for sykdomsutvikling. Man leter etter gener som hver for seg trenger å være nødvendig eller tilstrekkelig for å utvikle sykdommen.

Tilstanden kan skyldes en uheldig kombinasjon av flere normale gener. Til tross for omfattende kandidatgenstudier og genomvide koblingsundersøkelser er HLA-DR2, DQ6 den eneste genregionen som sikkert er påvist å være både assosiert med og koblet med sykdommen. Disse HLA-genene er imidlertid helt normale gener, og assosiasjonen med multipel sklerose er såpass svak at HLA-typing ikke brukes i diagnostisk sammenheng.

Nyere forskning har utpekt andre kromosområder som kan være assosiert med sykdommen. På bakgrunn av dette under-

søkes flere interessante kandidatgener. Man prøver også å kartlegge hvorvidt gener kan ha forskjellig betydning for utvikling og forløp av sykdommen i ulike pasientgrupper. En omfattende europeisk genomscreening vil forhåpentligvis kunne gi et godt grunnlag for videre «finkartlegging» av gener som kan være forbundet med sykdommen.

Arbeidet med å identifisere genene som disponerer for multipel sklerose er viktig, fordi man gjennom dette kan påvise hvilke molekyler som er sentrale i sykdomsutviklingen og dermed også ha mulighet for å etablere nye og differensierte behandlingsalternativer.

Vi takker professor dr.med. Frode Vartdal, Immunologisk institutt, Rikshospitalet, og førsteamanuensis dr.med. Anne Spurkland, Anatomisk institutt, Rikshospitalet, for nyttige kommentarer til manuskriptet.

Litteratur

Komplett litteraturliste finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

1. Myhr KM, Nyland H. Multipel sklerose. I: Gjerstad L, Skjeldal OH, red. *Nevrologi*. Fra barn til voksen. 2. utg. Oslo: Vett & Viten, 2000: 427–35.
2. Celius EG, Vandvik B: Multiple sclerosis in Oslo, Norway: prevalence on 1 January 1995 and incidence over a 25-year period. *Eur J Neurol* 2001; 8: 463–9.
3. Compston A. Distribution of multiple sclerosis. I: Compston A, Ebers G, Lassmann H, McDonald I, Matthews B, Wekerle H, red. *McAlpine's Multiple sclerosis*. London: Churchill Livingstone, 1998: 63–100.
4. Ebers G, Sadovnick AD. Susceptibility: genetics in of multiple sclerosis. I: Paty D, Ebers G, red. *Multiple sclerosis*. Philadelphia, PA: F.A. Davis Company, 1998: 29–47.
5. Ebers GC, Sadovnick AD, Risch NJ. A genetic basis for familial aggregation in multiple sclerosis. Canadian Collaborative Study Group. *Nature* 1995; 377: 150–1.
6. Cook SD. Evidence for a viral etiology of multiple sclerosis. I: Cook SD, red. *Handbook of multiple sclerosis*. New York: Marcel Dekker, 2001: 115–38.
7. Buljevac D, Flach HZ, Hop WCJ, Hijdra D, Laman JD, Savelkoul HFJ et al. Prospective study on the relationship between infections and multiple sclerosis exacerbations. *Brain* 2002; 125: 952–60.
8. Sanders LA, van de Winkel JG, Rijkers GT, Voorhorst-Ogink MM, de Haas M, Capel PJ et al. Fc γ receptor IIA (CD32) heterogeneity in patients with recurrent bacterial respiratory tract infections. *J Infect Dis* 1994; 170: 854–61.
9. Strachan T, Read AP. Chromosomes in cells. I: Strachan T, Read AP, red. *Human molecular genetics 2*. Oxford: BIOS Scientific Publishers, 1999: 27–53.
10. The Transatlantic Multiple Sclerosis Genetics Cooperative. A meta-analysis of genomic screens in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2001; 7: 3–11.
11. Jersild C, Svejgaard A, Fog T. HL-A antigens and multiple sclerosis. *Lancet* 1972; 1: 1240–1.
12. Olerup O, Hillert J. HLA class II-associated genetic susceptibility in multiple sclerosis: a critical evaluation. *Tissue Antigens* 1991; 38: 1–15.
13. Spurkland A, Celius EG, Knutsen I, Beiske A, Thorsby E, Vartdal F. The HLA-DQ (alpha 1*0102, beta 1*0602) heterodimer may confer susceptibility to multiple sclerosis in the absence of the HLA-DR (alpha 1*01, beta 1*1501) heterodimer. *Tissue Antigens* 1997; 50: 15–22.
15. Oksenberg JR, Baranzini SE, Barcellos LF, Hauser SL. Multiple sclerosis: genomic rewards. *J Neuroimmunol* 2001; 113: 171–84.
21. Kantarci OH, de Andrade M, Weinshenker BG. Identifying disease modifying genes in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2002; 123: 144–59.