

Multippel sklerose

En oversikt over sykdommen. Studie av forekomst av MS i et sykehusmateriale,
kvantitativ klinisk evaluering og resultater av laboratorieundersøkelser

5. årsoppgave i stadium 4 – medisinstudiet ved Universitetet i Tromsø

Cathrine Tølløfsrud og Heidi Waagaard Johansen, kull 97

Veileder

Prof. dr. med. Svein Ivar Mellgren

Tromsø August 2002

Innholdsfortegnelse

SAMMENDRAG	side 3
BAKGRUNN	side 4
Klinisk forløp og diagnose	side 4
Fatigue	side 6
Patologiske funn og patogenese	side 7
Behandling	side 8
MS-EPIDEMIOLOGI	side 10
Mortalitetsstudier	side 11
Prevalens- og insidensstudier	side 11
Migrasjonsstudier	side 13
FORMÅL MED UNDERSØKELSEN	side 14
MATERIALE OG METODE	side 15
RESULTATER	side 16
Delstudie 1	side 16
Delstudie 2	side 21
DISKUSJON	side 23
REFERANSELISTE	side 26
VEDLEGG	side 28
Poserkriteriene	side 28
EDSS	side 29
CAMBS	side 31

SAMMENDRAG

Da vi startet på 5. års oppgaven våren 2001, var planen å utføre en oppfølgingsstudie av tidligere prevalensstudier av mutippel sklerose (MS) for å avklare om det fortsatt var en økning i tilveksten av nye MS-pasienter. På grunn av lang behandlingstid og problemer med godkjenning i Regional etisk komite og Datatilsynet, ble vi nødt til å endre problemstillingen. Følgelig ble også den opprinnelige oppgave tittelen endret. Vi bestemte oss for å gjøre en kvalitetssikringsstudie, samt å lage en oversikt over sykdommen. Vi tok utgangspunkt i alle nydiagnostiserte MS pasienter i perioden 1993 til 2000 i Troms og Finnmark. 125 pasienter. Sammen med veileder registrerte vi en rekke data, hvor de viktigste var: Symptomer og kliniske funn som grunnlag for diagnoseklassifisering etter de såkalte Poser-kriteriene, kjønn, alder, symptom- og diagnosetidspunkt. Dette materialet danner utgangspunkt for Delstudie 1. I Delstudie 2 ønsket vi å gjøre en sammenlikning av EDSS skår (nevrologens vurdering av pasientens funksjonsnivå) og CAMBS skår (pasientens selvopplevelse av handikap). Vi fant i perioden 1993-2000 en gjennomsnittlig årlig insidens på 4,4 per 100 000, dvs. en fortsatt økning i forhold til tidligere publiserte studier. Det korrigerte insidenstallet fra forrige periode (1984-92) ble 5,1 per 100 000. Da praktisk talt alle pasienter er diagnostisert ved Universitetssykehus Nord-Norge, antas dette tallet er være representativt. Uten de formelle godkjennelser for å gjøre en fullstendig epidemiologisk undersøkelse var det imidlertid ikke mulig å inkludere for eksempel pasienter diagnostisert og behandlet bare ved Harstad sykehus. MR undersøkelsen viste seg som forventet å være den mest sensitive parakliniske undersøkelse for diagnostisering av MS. I delstudie 2 på en mindre gruppe pasienter (N=20) som vi vurderte sammen med veileder, fant vi en viss sammenheng mellom EDSS- og CAMBS-skår (sistnevnte er en selvevalueringskala av handikap) ($r=0,60$, $p=0,005$). Det ble også gjort en sammenlikning mellom de ulike funksjonelle skår og deres påvirkning på total EDSS. Sterkest sammenheng fant vi mellom pyramidal funksjon og EDSS, samt mellom blære/rektum-funksjon og EDSS. Vi fant også en signifikant sammenheng mellom blære/rektum-funksjon og CAMBS og mellom pyramidal funksjon og CAMBS.

BAKGRUNN

Multipel sklerose (MS) er en kronisk, inflammatorisk sykdom som i hovedsak rammer hvit substans i sentralnervesystemet ved at den bryter ned myelinskjeden rundt nervefibrenes aksoner. Dette gir motoriske og/eller sensoriske utfall, men også andre nevrologiske manifestasjoner, alt etter hvor lesjonene(e) sitter. Senere års forskning har imidlertid også vist at sykdomsprosessen i tillegg affiserer grå substans (1).

Når det gjelder etiologi ser både genetiske og miljømessige faktorer ut til å spille inn, men de fullstendige årsaksmechanismene til MS er ennå ikke kjent.

De 2 nordligste fylkene i Norge, Troms og Finnmark, har hatt en relativt lav prevalens og insidens av MS. Det er tidligere vært gjennomført studier for periodene 1954-73 (2), 1974-82 (3) og 1983-92 (4). Man har i løpet av disse tre periodene sett en økning i insidens og prevalens. I den første perioden var årlig insidens 1,8 per 100 000 og prevalens 20,6 per 100 000. Dette økte til henholdsvis 1,9 per 100 000 og 31,5 per 100 000 i andre periode og 3,5 per 100 000 og 73 per 100 000 i tredje periode. I den siste perioden ble det gjort en korreksjon av insidensen i periode to. Man fant da en årlig insidens på 3,0 per 100 000 (økt fra 1,9 per 100 000). Dette korrigerede tallet har sammenheng med at når det gjøres en ny undersøkelse flere år senere, så vil det dukke opp nye kasus med sykdomsdebut i slutten av den første rapporterte undersøkelsesperioden men som da ikke var tilgjengelig for registrering i den første undersøkelsen.

Klinisk forløp og diagnose

Det finnes mange oversiktsartikler om dette temaet. Vi har hentet materiale blant annet fra Noseworthys oversiktsartikkel (5), læreboken "Nevrologi fra barn til voksen"(6) og hefte om MS utgitt av Den Norske Lægeforening (7).

Multipel sklerose kan deles inn i tre hovedtyper:

Relapserende-remitterende MS (RR MS): Denne typen finnes hos ca 80% av MS-pasientene. Symptomer og funn utvikler seg typisk over noen dager og stabiliserer seg for så å ofte bedres (går i remisjon) i løpet av uker, enten spontant eller som respons på steroidbehandling. Denne tilstanden debuterer vanligvis hos pasienter i 20-30 årene og har en kvinne til mann ratio på ca. 2:1. Pasientene har varierende antall sykdomsutbrudd/attakk, og de kan få varig nevrologisk dysfunksjon etter et

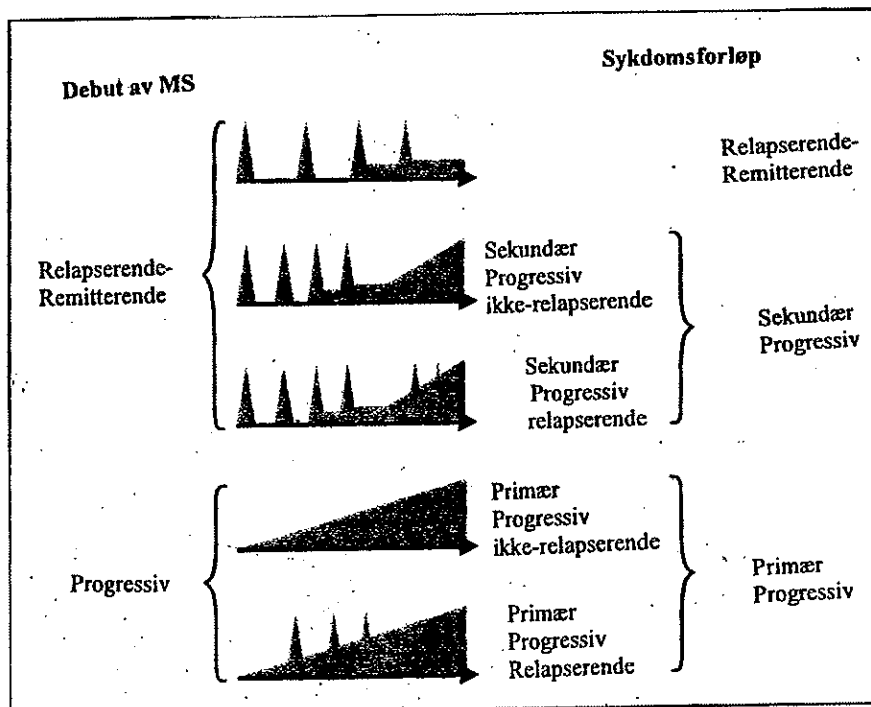
attakk. RR MS starter typisk med sensoriske forstyrrelser, unilateral opticusnevritt, diplopi, Lhermittes tegn (parestesier i truncus og ekstremiteter ved nakkefleksjon), svakhet i ekstremiteter, ataksi og nevrologiske blære-/tarmsymptomer. Svært mange pasienter beskriver også fatigue (abnorm tretthet eller følelse av utmatthet).

Sekundær progressiv MS: Når sykdommen med eller uten forverrelsesepisoder (relapser) begynner å progrediere langsomt og jevnt, er den gått over i en sekundær progressiv type.

Primær progressiv MS (PP MS): Denne formen finnes hos 10-20% av pasientene. Den er hyppigere hos menn enn hos kvinner, og karakteriseres av et gradvis progressivt forløp helt fra sykdomsstart. PP MS presenterer seg ofte med langsomt utviklende øvre motornevron-syndrom i underekstremitetene (kronisk progressiv myelopati). Det kan etter hvert utvikle seg quadriparese, kognitiv reduksjon, synstap, hjernestammesyndrom og cerebellar-, tarm-, blære- og seksuell dysfunksjon. Pasienter med denne typen MS har generelt dårligere prognose.

10% av MS-pasientene ser ut til å ha et relativt benignt forløp.

Figur 1. Figuren viser de ulike forløpsformene av MS



Spesiell omtale av fatigue (abnorm tretthet/følelse av utmattethet) ved MS

Fatigue er spesielt de senere årene erkjent som et svært vanlig symptom hos MS-pasienter, og er til stede i varierende grad hos ca. 80% (8). Fatigue kan være debutsymptomet på MS. Hos 25% av pasientene angis dette å være det mest invalidiserende symptom (6). Man vet foreløpig ikke så mye om patofysiologien bak fatigue ved MS, men sannsynligvis er den multifaktoriell. Ulike faktorer som kan virke inn er: dårligere energiutbytte, svakhet og spastisitet, dårlig søvn, depresjon og økte infeksjonsparametre. En studie utført ved National Hospital of Neurology and Neurosurgery i London, UK (8), konkluderte med at patogenesen ved fatigue hos MS-pasienter er kompleks, og synes ikke å være direkte relatert til markører for inflammatorisk sykdom. Studier har vist at pasienter med benign MS var like plaget med fatigue som pasienter med ikke-benign MS. Pasienter med primær progressiv MS var derimot mindre plaget med fatigue enn de med relapsing-remitting MS og sekundær progressiv MS. Fatigue kan påvirke både fysisk og psykisk utholdenhet. Den fysiske utholdenheten kan være så sterkt redusert at pasienten må hvile etter få minutters gange. En undersøkelse tok sikte på å kartlegge kognitive prestasjoner viste at MS-pasienter fikk reduserte prestasjoner i løpet av en testperiode (9). Typisk for fatigue er at det bedres ved lavere temperatur. Dette kan ha sammenheng med at MS-pasientene som regel har mest slike symptomer om ettermiddagen/kvelden (kroppstemperaturen er økt på denne tiden av døgnet).

MS-diagnosikk

Diagnosen MS baserer seg på kliniske kriterier og eventuelt laboratoriefunn (MR, spinalvæskeundersøkelse, undersøkelse av evoked potentials). I Poser-kriteriene (se nedenfor) er det imidlertid bare spinalvæskefunn som kan danne grunnlag for såkalt "laboriestøttet MS". RR MS er klinisk sikker når det foreligger neurologisk dysfunksjon atskilt i tid og rom (5) dvs. at pasienten har hatt minst to kliniske episoder med symptomer fra ulike deler av CNS og kliniske funn som tyder på adskilte lesjoner, eller funn som tyder på en lesjon og parakliniske funn som tyder på en annen adskilt lesjon. Parakliniske funn bygger på evoked potentials og nå spesielt på MR (magnetisk resonans)-undersøkelse. Da Poser-kriteriene ble lansert i 1983 var MR-undersøkelse imidlertid ikke tilgjengelig, men hos noen pasienter kunne meget store lesjoner ses på CT (computertomografi)-bilder. PP MS kan defineres klinisk når man har et klinisk forløp med progressiv sykdomsstart og utvikling over 6 måneder, og andre årsaker til de aktuelle symptomer og funn er utelukket. Viktige differensialdiagnoser er tumores, cervical spinal stenose, vaskulær sykdom, infeksjoner og eksposisjon for nevrotoksiner.

Man har altså etter hvert fått ulike hjelpemidler til å stille diagnosen, og følgende støtter denne:

Magnetisk resonans (MR) som viser multifokale forandringer (såkalte "white spots") av ulik alder, spesielt i periventrikulær hvit substans, hjernestammen, cerebellum eller hvit substans i medulla spinalis.

Spinalvæskefunn: Økt lokal syntese av immunglobuliner med moderat lymfocytær pleocytose.

Evoked potentials-funn ved VEP (Visual Evoked Potentials), SEP (Sensory Evoked Potentials) og BAER (Brain stem Auditory Evoked Response). Typisk for MS er forsinkede svarpotensialer som uttrykk for redusert sentral ledningshastighet og eventuelt reduserte svaramplityder.

Spinal MR og evoked potentials kan f.eks. utgjøre paraklinisk evidens for en lesjon på ett tidspunkt i tillegg til en klinisk på et annet tidspunkt med symptomer/tegn fra et annet område i sentralnervsystemet, og bekrefter dermed diagnosen med at der foreligger lesjoner atskilt i tid og rom. I denne oppgaven har vi brukt de diagnostiske kriteriene som i 1983 ble vedtatt av Poser-komiteen (vedlegg 1). Det er i 2001 publisert nye diagnostiske kriterier, MacDonald-kriteriene (10). Disse er i ferd med også å bli tatt i bruk i Norge, men var ikke aktuelle å bruke på det tidspunktet vi arbeidet med materialet.

Patologiske funn og patogenese

MS regnes for å være en immunmediert sykdom som opptrer hos genetisk disponerte individer (5). Hva som initierer sykdommen er ennå ikke avklart, men man tror det er flere patogenetiske faktorer som bidrar til vevsødeleggelsen. Dette har igjen terapeutiske konsekvenser. Det patologiske kjennetegnet for kronisk MS er demyeliniserte plakk som består av et hypocellulært område med tap av myelin, reaktiv opprettholdelse av aksoner og dannelsen av astrocytiske arr. Særlig ved progressiv MS er det imidlertid både en gammel og ny erkjennelse at aksonal degenerasjon kan være fremtredende, og uttrykker da at utfall blir mer eller mindre irreversible.

Predileksjonssteder for MS-lesjoner er n. opticus, periventrikulær hvit substans, cerebellum og hvit substans i medulla spinalis. Det inflammatoriske infiltratet består av lymfocytter og makrofager. Identifisering av degraderingsprodukter av myelin i makrofagene er den beste måten å identifisere aktive lesjoner. Remyeliniseringen er minimal i lesjoner assosiert med kronisk MS, men i akutte plakk kan det være utbredt remyelinisering. Man har også observert forløpere for oligodendrocytter

(myelindannende) i kroniske plakk. Dette kan i fremtiden danne grunnlag for en mulig terapeutisk innfallsvinkel. Tidlige symptomer ved MS tror man skyldes fokal demyelinisering som fører til blokkade av eller nedsatt ledning av nerveimpulser. Remisjon av symptomene har vært tilskrevet redusert inflammatorisk ødem og en delvis fokal remyelinisering. I forbindelse med den inflammatoriske prosessen dannes det også cytokiner som kan hemme aksonfunksjonen direkte. Gjentatte episoder med sykdomsaktivitet kan resultere i irreversibel aksonal skade, arrdannelse og tap av forløpere til oligodendrocytter og dermed progressivt tap av nevrologisk funksjon. Ulike undersøkelser har vist at både autoimmune reaksjoner og virusinfeksjoner kan indusere MS-lignende plakk.

Man tror altså at MS kan skyldes autoimmune prosesser, og man har funnet ulike antistoffer som reagerer mot selv-antigener bl.a. på overflaten av myelinskjeder og oligodendrocytter. I tillegg vil aktiverte makrofager kunne skille ut cytokiner som kan degradere myelin og ødelegge oligodendrocytter via proinflammatoriske cytokiner.

Senere års forskning har vist at man hos ulike pasienter kan ha forskjellige mekanismer og lesjoner, og MS kan derfor være representere syndromer med ulik årsak og ulike patogenetiske mekanismer (cellemediert skade, komplement- og antistoff-mediert ødeleggelse eller primær oligodendroglial dystrofi). Å kartlegge dette nærmere vil være viktige forskningsoppgaver for fremtiden, bl.a. for å kunne finne best mulig behandling for den enkelte pasient.

Behandling av MS

Pasienter med MS møter en stor prognostisk usikkerhet. Det er viktig at de informeres godt om sykdommen. Særlig viktig er det å lære pasientene å skille mellom et relaps og en forbigående symptomforverring som skyldes økt kroppstemperatur, at man er nedkjørt etc. Pasientene bør unngå å utsette seg unødvendig for virale sykdommer, da dette kan trigge et relapse. Vaksinerings anses ikke generelt å være noen risikofaktor. F.eks bør influensavaksine vurderes hos denne pasientgruppen.

Behandling av relapse: Det er stort sett bare corticosteroider som benyttes i behandlingen av MS-relaps, f.eks i.v methylprednisolon i 5 dager, i noen tilfeller etterfulgt av en kort peroral avtrappende prednisolonkur.

Relapseforebyggende immunmodulerende behandling: Flere overbevisende studier har demonstrert at interferon beta 1b reduserer relapsfrekvensen med ca. 30% (11). Man så også at behandlingen forsinket progresjonen av funksjonsnedsettelse, men disse funnene var ikke statistisk signifikante. Der er også vist at interferon beta 1a og glatiramer acetate, som er en helt annen type preparat,

reduserer relapsefrekvensen. De to sistnevnte gruppene har mest effekt ved relapserende MS med lav grad av funksjonsnedsettelse.

Beta-interferon setter i gang en rekke immunmedierte mekanismer. Den helt spesifikke virkningsmekanismen preparatene har ved MS kjenner man ikke. Man vet at interferonene reduserer proliferasjonen av T celler og produksjon av TNF (tumor nekrose faktor), samt nedsetter antigen presentasjonen, endrer cytokin produksjonen mot Th2 overvekt, øker sekresjon av IL-10 og reduserer passasje av immunceller over blod-hjerne barrieren.

Glatiramer acetate er en blanding av syntetiske polypeptider. Preparatet øker proliferasjon av Th2 cytokiner, noe som igjen hemmer antigen spesifikk T-celle aktivering (via MHC 2) og endrer makrofagenes funksjon samt induserer antigen spesifikke supressor T-celler.

Alle de medikamentene som er nevnt ovenfor reduserer utviklingen av nye MR-funn med varierende effekt. Høydose interferon beta 1a (Rebif 44 mikrogram 3 ganger per uke) benyttes også og synes å ha ytterligere doseavhengig effekt. Høydose preparat er imidlertid kostbart og langtids- effektene er fremdeles usikre. Kostnads-effektive studier er i gang.

Alle interferon-preparatene medfører produksjon av nøytraliserende antistoff, og særlig i de 18 første månedene av behandlingen. Relevansen av nøytraliserende antistoff er usikker. Det antas at høye titre av nøytraliserende antistoff kan nedsette den biologiske aktiviteten til interferon.

Det er ulike meninger om når man skal starte opp med behandling med interferon og glatiramer acetate. I retningslinjene til "National Multiple Sclerosis Society" (12) står det at disse preparatene skal vurderes hos pasienter med relapserende-remitterende MS, som nylig har hatt et relapse. Praxis er imidlertid varierende. Det er fortsatt ulike oppfatninger om hva som er den optimale behandlingen av pasienter som har sin første kliniske episode av mulig MS. To nylige fase 3 studier (13) fant at behandling med Interferon beta 1a kan forsinke debuten av neste relapse, og følgelig forsinke utviklingen av en klinisk sikker MS. Man har også i en rekke ulike studier funnet at Interferon beta reduserer og forsinke utviklingen av lesjoner på MR. Likevel mangler man fremdeles nok studier på interferon-behandling (og særlig langtidsstudier). Det er også viktig å informere hver enkelt pasient om at effekten tross alt er nokså beskjeden (ca. 30% reduksjon i relapse-frekvens) og om bivirkninger før man starter opp behandling. Kostnadene (i hovedsak for Rikstrygdeverket) er også meget store.

Data på langtids effektiviteten (dvs. over 5 år) og sikkerheten av disse preparatene er ikke tilgjengelig. På tross av behandling fortsetter de fleste pasientene å ha relapse.

Hvilket preparat som skal velges diskuteres i de ulike miljøer. Glatiramer acetat er generelt godt tolerert. Mange MS-spesialister mener at det publiserte materialet likevel favoriserer interferon effektmessig, selv om bivirkningene som regel er mer plagsomme enn med glatiramer acetat.

Behandling av sekundær progressiv MS: Indikasjonen for behandling av sekundær progressiv MS er uklar. Flere studier har rapportert marginale fordeler ved immunosuppressiv behandling. En nylig fase 3 studie fra Europa (14) rapporterte at interferon beta 1a reduserte kliniske- og MR-manifestasjoner som indikerer sykdomsaktivitet hos pasienter med sekundær progressiv MS. Behandlingen forsinket progresjonen av funksjonsnedsettelse, selv om effekten var moderat. Bruk av betainterferon på pasienter med sekundær progressiv MS er fremdeles regnet for å være kontroversiell.

Behandling av primær progressiv MS: Det finnes foreløpig ingen studier på medikamentell behandling av primær progressiv MS som har vist effekt. Fase 3 studier på interferoner og glatiramer acetat er i gang, men så langt synes ikke disse medikamentene å ha noen plass her.

Behandling av komplikasjoner og symptomatisk behandling: Fatigue kan hos noen respondere på behandling med amantidin. Depresjon og søvnproblemer kan bidra til fatigueutvikling, så dette må undersøkes og behandles adekvat. Når det gjelder spastisitet kan fysioterapi og øvelser med uttøying hjelpe forbigående. Baclofen er aktuelt hos pasienter med smertefulle spasmer som medfører redusert bevegelighet. Urinveisinfeksjoner er hyppige hos MS-pasienter og må selvsagt behandles med dertil egnede midler.

MS-EPIDEMIOLOGI

Selv om det i dag er en alminnelig oppfatning om at eksogene faktorer utgjør en vesentlig del av patogenesen, har man i mange år også forsket på de genetiske forhold som kan spille en rolle ved MS. Gjennom epidemiologiske studier av sykdommen forsøker man også å trekke slutninger om årsaksforholdene.

Tvillingstudier

Tvillingstudier har vist at det er en sterk arvelig disposisjon forbundet med MS, med risiko på ca 40% for monozygote tvillinger og vel 3% hos ikke-monozygote tvillinger og ikke-tvilling søsken

(15). Hvis dette høye tallet bare delvis skulle skyldes genetiske forhold, må man anta at miljøfaktorer spiller en viktig rolle fordi søsken ofte befinner seg i samme miljø.

Mortalitetsstudier

Mortaliteten av MS defineres som antall døde av MS i en bestemt tidsperiode på basis av dødsmeldingene. Det er flere problemer knyttet til å bruke dette som utgangspunkt for epidemiologiske studier. For eksempel kan MS-pasienter ha dødsårsaker som ikke er relatert til MS, og dermed er det disse og ikke MS-diagnosen som registreres. Det er også store forskjeller med tanke på utfylling av dødsmeldingene. Man får i det hele tatt lite eller ingen informasjon om etiologi ut fra disse undersøkelsene. Man kan derimot finne ut noe om prognosen til MS-pasienter, og livstabeller indikerer at levetidsene til pasienter med diagnosen MS er redusert med 6-7 år (16).

Etniske forskjeller

Man har vist at forekomsten av MS er forskjellig hos ulike raser. For eksempel er MS mye vanligere hos nordamerikanere enn hos asiater og chilenerne (17). Sykdommen sees veldig sjelden hos f.eks. svarte afrikanere, inuitter, japanere, indianere og samer (18). Her er det gjort mange studier. En studie viste f.eks. at to rasemessig ulike befolkninger som bor i det samme miljøet kan ha ulik risiko for å utvikle MS, mens andre studier viser at også to rasemessig like populasjoner som bor i samme miljø kan ha forskjellig risiko for å utvikle MS.

Prevalens- og insidensstudier

De fleste epidemiologiske studier rapporterer insidens og prevalens i en definert geografisk region over en bestemt tidsperiode. Prevalensstudiene viser ikke noen enkel ytre sykdomsårsak, men gir mange interessante data. Dessverre er det mange forstyrrende faktorer i disse studiene slik at tolkning av resultatene kan være vanskelig. De kan også føre til at man finner variasjoner i forekomsten av MS som ikke er reelle. Blant de faktorene som kan virke inn er:

- demografiske særegenheter
- ulike diagnostiske kriterier i ulike studier
- mangel på enighet om standardpopulasjonen
- uoverensstemmelse i overlevelsestid

I retrospektive studier blir dessuten differensialdiagnoser til MS også sjelden tatt i betraktning. Dette kan føre til diagnostiske feil og bør tas med i betraktning. Eksempler på dette er isolert opticusnevridd og PP MS (primær progressiv MS) som man er usikker på om er isolerte sykdommer.

Prevalens av klinisk sikker eller sannsynlig MS var i London og Ontario, Canada i 1984 94/100 000 (19). Insidensen fra 1974-83 var 3,4/100 000 med en kvinne til mann forhold på 2,5:1. Av disse pasientene hadde 14,4% nære slektninger med MS. Disse høye tallene er typisk for Nord-Europa og Canada, og man antar at de er høyere nå. Ulike epidemiologiske studier tas til inntekt for enten genetiske eller miljørelaterte årsakssammenhenger.

Det er tydelig at det finnes en gradient hvor MS-prevalens og -insidens øker når man beveger seg fra ekvator. Det har vært diskutert hvorvidt denne trenden kan skyldes genetiske faktorer ettersom befolkningen i de områdene av verden hvor MS-prevalensen i dag er høy, er etterkommere av nordeuropeere. Det finnes unntak fra Nord-Sør gradienten, f.eks. er forekomsten av MS lav i Japan selv om det ligger relativt nordlig.

De ulike prevalensratioene som bl.a. er beskrevet i Øst-Europa, Midtøsten, Middelhavsområdet og Norge har blitt tatt til inntekt for genetiske årsaker fremfor miljøårsaker. En studie (20,21) konkluderte med at en befolknings herkomst/aner er av større betydning for MS-risiko enn individets etnisitet. En undersøkelse i USA viste at personer med svenske eller franske aner hadde økt risiko for MS (22).

Fremtidige studier vil bli best dersom man tar for seg en genetisk homogen populasjon i et land med ulike geografiske forhold, f.eks. Chile. En studie som er brukt som viktig bevis for rollen til miljøfaktorer i MS patogenesen er en studie fra Australia (23). Denne viser en tydelig Nord-Sør gradient med størst forekomst av MS i sør. Man fant ingen forskjell i genene (HLA DR2 antigen) til befolkningen. Det var heller ingen opphopning av skotter i sør, noe som betyr at hvis det er slik at skotter er veldig utsatt for å utvikle MS, er det i såfall bare mens de bor i Skottland.

I Storbritannia har man også sett at fordelingen av MS ikke er lik over hele landet. Dette mener man gir støtte til hypotesen om at en populasjon med høy MS-prevalens kan være genetisk predisponert for sykdommen (24).

Bevis på sykliske variasjoner i insidensraten av MS innenfor en definert geografisk region ville være viktig bevis for miljøårsaker. Dette har vært beskrevet på Newfoundland (25) og i Øst-Norge (26). Det er likevel fare for overtolkning når det gjelder disse funnene. Det er nemlig mange problemer med slike analyser. Det gjelder usikkerhet omkring debuttidspunktet, bedring av dokumentasjon og diagnostisk verktøy, bruk av ulike diagnostiske kriterier, økt bevissthet i befolkningen og blant helsepersonell om sykdommen, og registrering av diagnosetidspunkt fremfor debuttidspunkt av symptomer.

En annen følge av de ovennevnte vanskelighetene er at i alle områder som har vært undersøkt mer enn en gang finner man økt antall tilfeller.

MR har hatt mindre effekt på MS-epidemiologien enn forventet viser en studie hvor tre av 69 pasienter ville blitt oversett uten MR, men hos en del ble diagnosen endret fra sannsynlig til sikker (27).

Clustere

Clustere utgjøres av en samling tilfeller innenfor et geografisk område som er tilstrekkelig i størrelse og konsentrasjon til at det er usannsynlig at det har skjedd tilfeldig. Høy prevalens av MS innen en region er av stor interesse fordi det gir mulighet for å finne en ytre sykdomsårsak, men foreløpig har man altså ikke funnet noen enkelt årsak.

Det er også problemer med forstyrrende faktorer som familieclustering, tilfeldigheter, migrasjon av friske med det resultat at det blir opphoping av syke, mindre mobile pasienter i området tilbake og innvandring.

Siden det er flere faktorer som innvirker på prevalens enn insidens, f.eks. størrelse på området som studeres, kan det ofte være bedre å bruke insidens i epidemiologiske undersøkelser.

Migrasjonsstudier

Det er ikke sikkert at immigranter på alle måter er representative for populasjonen i det landet de kommer ifra, ei heller at de bosetter seg tilfeldig i det landet de kommer til. Men man har sett at mennesker som flytter fra et lavrisikoområde til et høyrisiko område for MS, etter de er 15 år tar med seg sin lave risiko, og tilegner seg risikoen for å utvikle MS som er i det området de flytter til. Det er også vist av studier foretatt i England at 2. generasjons innvandrere, der foreldrene har lav risiko, har samme risiko for å utvikle MS som resten av befolkningen der de har bosatt seg. Det vil si at den beskyttende faktoren, hva den nå måtte være, ikke holder til 2. generasjon. En rekke studier støtter teorien om at omgivelsene og oppvekstmiljøet er hovedfaktorer når det gjelder å avgjøre risiko for å utvikle MS.

FORMÅL MED UNDERSØKELSEN

På det femte studieåret for medisin i Tromsø skal alle studentene skrive en valgfri oppgave. Vi søkte om å få tildelt et prosjekt på Nevrologisk avdeling ved UNN fra prosjektkatalogen. Dette skulle være en oppfølgingsstudie av tidligere prevalensstudier av MS for å avdekke om tilveksten av MS-pasienter nå hadde stabilisert seg eller om det fortsatt er en økning som man har sett tidligere. I den forrige prevalensundersøkelsen så man en økning i prevalens og insidens som man i hovedsak tilskrev nye diagnostiske hjelpemidler som MR. Det ville nå være interessant å se om insidens/prevalens fortsatt var økende eller hadde stabilisert seg.

I tillegg ønsket vi å registrere følgende opplysninger hos de nydiagnostiserte MS-pasientene. kjønn, debutår, debutalder, diagnoseår, diagnosealder, debutsymptomer, sykdomsforløp, diagnoseklassifisering etter Washington/Poser-kriteriene og diagnostiske hjelpemidler som MR, evoked potentials og spinalvæskefunn. Til slutt ville vi også registrere om pasienten hadde fått medikamentell behandling enten i form av steroider eller beta-interferon. Når det gjelder debutår/debutalder ville vi også kunne få korrigert tallene fra forrige dekad (1983-92) i og med at vi nå fikk inkludert pasientene som hadde debut før 1993, men som ikke hadde fått diagnosen før perioden mellom 1993-2000. Vi ville dermed få et korrigert insidenstall for perioden 1984-92.

Planen var også å se på registreringen av EDSS i journalene. EDSS (Expanded Disability Status Scale, vedlegg 2) er en måte å gradere funksjonsnivået til MS-pasientene. Det er åtte ulike funksjonssystemer som vurderes på en skala fra 0 (normal funksjon) til 5 eller 6 (dårligste funksjon). Skår i de ulike funksjonssystemene og hvor mye pasienten klarer å utføre i dagliglivet, bestemmer den totale EDSS skår. CAMBS (Cambridge Multiple Sclerosis Basic Score, vedlegg 3) handikappskala brukes for å selvpoppfattet situasjon hos den enkelte MS-pasient. EDSS ville vi kunne bruke til å sammenligne nevrologens oppfatning av sykdomsutviklingen samt progresjon med pasientens egen opplevelse. For å få dette til ville vi sende ut et spørreskjema til MS-pasientene for å registrere pasientens egen opplevelse ved hjelp av CAMBS-skår. I den forbindelse ville vi også se på EDSS utvikling hos pasienter som får medikamentell behandling (beta-interferon) i forhold til EDSS hos de som ikke får behandling.

Det ble søkt Regional etisk komite og Datatilsynet via Norsk samfunnsvitenskapelige datatjeneste om godkjenning av prosjektet og om å få bruke datafilen fra forrige undersøkelse for å kunne bestemme prevalens av MS i Troms og Finnmark den 1.1.2001 uten å måtte gjennom alle disse journalene på nytt. På grunn av lang behandlingstid (mer enn et halvt år) kunne vi dessverre ikke utnytte denne og heller ikke gjøre en mer bred epidemiologisk undersøkelse med spørreskjemaer. Vi

ble derfor enige med vår veileder om å heller vinkle oppgaven som en kvalitetssikringsstudie. Sammen med veileder, som er ansvarlig for MS-klinikken ved Nevrologisk avdeling, Universitetssykehuset Nord-Norge HF, fikk vi registrert opplysninger fra journalene til den enkelte pasient som utgjør grunnlaget for diagnosen MS og om medikamentell behandling av pasientene. Selv om ikke de nødvendige opplysningene var tilgjengelige for en komplett prevalensstudie, idet vi jo ikke hadde tilgang til journaler tilhørende pasienter som hadde vært ved Harstad sykehus og ikke kunne sende ut spørreskjemaene, var det fremdeles mulig å få et noenlunde estimat på insidensratene for Troms og Finnmark for 1990-årene. Hensikten var også å kartlegge hvordan de supplerende undersøkelsene virket inn på diagnostikken (delstudie I).

Vi var også med vår veileder under konsultasjoner med MS-pasienter og lærte registrering av EDSS-skår, som for øvrig refereres av undersøkende nevrolog i journalen. Veileder ba også pasienten angi CAMBS-skår samtidig som det under samme konsultasjon ble registrert EDSS-skår og som begge ble ført inn i journalen. Det var meningen å sende spørreskjema til alle de nye pasientene med henblikk på en registrering av egenevaluering i form av CAMBS-skår for hele gruppen, men på grunn av at de offisielle tillatelser ikke forelå, ble dette ikke mulig. Disse resultatene presenteres i delstudie to. EDSS-skår brukes nå regelmessig i mange medikamentutprøvinger og ved Universitetssykehuset Nord-Norge (UNN) hos alle pasienter som får immunmodulerende behandling. Det var derfor av interesse å studere hvordan dette mål på sykdomsaktivitet samsvarer med pasientens egen oppfatning av sykdomsgrad (CAMBS-skår) (delstudie II).

MATERIALE OG METODER

Vi tok utgangspunkt i de MS-pasientene som er diagnostisert i perioden fra og med 1993 til og med 2000, altså over en 8 års periode. Dette er alle pasienter som følges opp på MS-klinikken på UNN og som har fått diagnosen MS her. Pasienter som hadde blitt fulgt opp på MS-klinikken i denne perioden, men som ikke hadde fått diagnosen på UNN, ble ekskludert fra kohorten. Pasienter som kun hadde hatt en episode med opticusnevritt og som ikke oppfylte diagnosekriteriene ble ikke inkludert. På denne måten fikk vi laget en oversikt over alle nydiagnostiserte MS-pasienter i perioden 1993-2000 i Troms og Finnmark da UNN er det eneste sykehuset med nevrologisk avdeling i dette området. Dette utgjorde 125 pasienter. Det vil være noen svært få pasienter som ikke er registrert i vår kohort da det de siste årene har vært en nevrolog i Harstad. De aller fleste MS-pasientene blir likevel henvist til UNN og UNN's desentraliserte spesialistservice for diagnostisering.

Sammen med veileder registrerte vi følgende data:

Symptomer og kliniske funn som grunnlag for diagnoseklassifisering etter Poser/Washington-kriteriene. Det vises til vedlegg 1, som sammenfatter disse kriteriene. For øvrig ble kjønn, alder, sykdomsdebutår, diagnoseår, debutsymptomer og forløp ekstrahert. EDSS-registreringer som var gjort av nevrolog ble også notert sammen med tiden som var gått siden sykdomsdebut og fram til registrering. Dette for å kunne regne ut årlig gjennomsnittlig tilvekst i EDSS-skår. Resultater av spinalvæskeundersøkelser og evoked potentials samt MR-resultater ble også ekstrahert fra journalene. Alle opplysningene ble kodet inn i en anonymisert datafil, som er blitt slettet etter de aktuelle utregninger.

RESULTATER

Delstudie I

Det var totalt 125 pasienter som fikk diagnosen MS i Troms og Finmark i perioden 1993-2000. Av disse var det 80 som hadde debut i samme periode. Den 01.01.02 var det registrert ca. 225 000 innbyggere i Troms og Finmark (28) Det er dette tallet vi har tatt utgangspunkt i når vi har beregnet nye insidenstall.

Tabell 1: Insidens

Bygger på tall fra tidligere undersøkelse (4) og nye pasienter ved UNN (Universitetssykehuset i Nord-Norge) til og med 2000.

	Antall nye tilfeller	Årlig insidensrater	Årlig insidensrate	Gjennomsnittlig årlig insidens	Gjennomsnittlig årlig insidens etter korreksjon
1974-78 (3)				2,6 (1,7-3,2)	
1974	2	0,9			
1975	4	1,8			
1976	8	3,6			
1977	8	3,6			
1978	7	3,2			
1979-83 (3)				3,0 (2,1-4,2)	

1979	6	2,7			
1980	10	4,5			
1981	7	3,2			
1982	8	3,6			
1983	2	0,9			
1984-88 (4)	(ant. pas. etter korreksjon)	Ukorrigert:	Korrigert: (ant. nye pas. funnet)	3,5 (2,5-4,8)	4,3
1984	7 (7)	3,1	3,1 (+0)		
1985	9 (12)	4,0	5,3 (+3)		
1986	7 (10)	3,1	4,4 (+3)		
1987	4 (5)	1,8	2,2 (+1)		
1988	12 (15)	5,4	6,7 (+3)		
1989-92				4,3 (3,0-5,9)	7,2
1989	10 (17)	4,5	7,6 (+7)		
1990	7 (16)	3,1	7,1(+9)		
1991	12 (18)	5,4	8,0(+6)		
1992	9 (14)	4,0	6,2(+5)		
1993-2000				4,4	
1993	18	8,0			
1994	6	2,7			
1995	12	5,3			
1996	11	4,9			
1997	13	5,8			
1998	9	4,0			
1999	8	3,6			
2000	3	1,3			

For perioden 1992-2000 fant vi en årlig insidens på gjennomsnittlig 4,4 pr. 100 000. Insidenstallet i perioden 1984 til 92 økte ved korreksjon fra 3,9 til 5,1 pr 100 000.

Blant de 125 var den gjennomsnittlige debutalderen 35,7 år med en medianverdi på 34 og en spredning fra 14 til 64 år.

Den gjennomsnittlig diagnosealder var 39,8 år, median 39 år og variasjonsbredde 17 til 70.

Dette er en høyere gjennomsnittlig diagnosealder i forhold til de to tidligere undersøkelsene som har vært utført i Troms og Finmark (3,4).

Tabell 4: Kjønnfordeling:

Kjønn	Antall	Prosent
Kvinne	82	65,6
Mann	43	34,4

Vi fant 82 kvinner og 43 menn som hadde fått MS-diagnosen i disse to fylkene i perioden 1993-2000. Dette gir en kvinne/mann ratio på 1.91:1. I forrige dekadere var dette tallet 1.47:1.

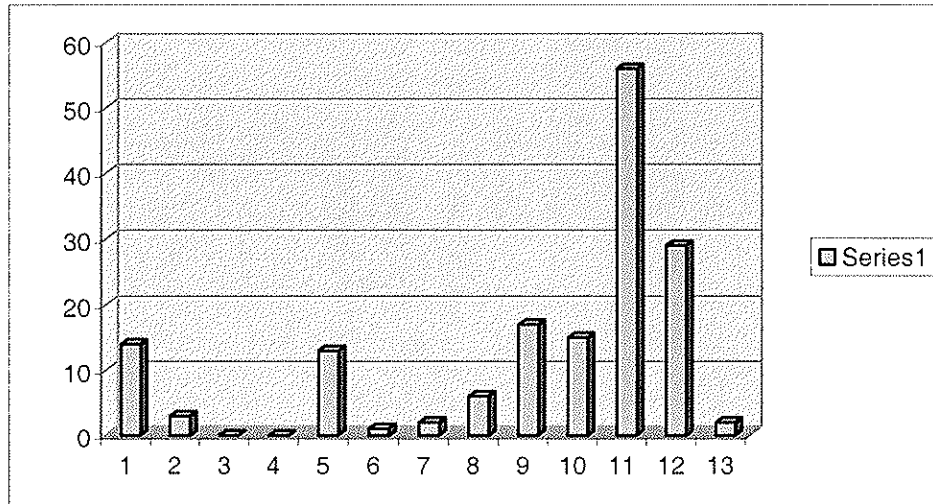
Tabell 5: Diagnoseklassifisering etter Poser-kriteriene:

Klasse	Antall	Prosent
Klinisk sikker	67	53,6
Lab.støttet sikker	32	25,6
Klinisk sannsynlig	22	17,6
Lab.støttet sannsynlig	4	3,2

Av totalt 125 pasienter hadde 67 dvs. 53,6% en klinisk sikker MS etter Poser kriteriene. 32 pasienter (25,6%) hadde laboratoriestøttet sikker MS, 22 (17,6%) hadde klinisk sannsynlig MS og 4 (3,2%) hadde laboratoriestøttet sannsynlig MS.

Det var 104 pasienter av 125 (84,6 %) som hadde et initialt remitterende forløp, mens 19 (15,4 %) hadde et primært progressivt forløp.

Figur x: Debutsymptomer:



1:pyramidale, 2:myelitt, 3:cerebellare, 4:hjernestamme, 5:diplopi, 6:trigeminusneuralgi, 7:facialisparese, 8:dysartri, 9:vertigo, 10: ataksi, 11:sensoriske, 12:visuelle, 13:urinveier.

Debutsymptomene fordelte seg som vist i tabell 6. I vår studie var det flest pasienter som hadde sensoriske (44,8%) og visuelle (23,2%) symptomer ved sykdomsdebut. Visuelle symptomer er oftest redusert syn som uttrykk for opticusnevritt, og vi registrerte dobbeltsyn/diplopi som et eget punkt. Ataksi og pyramidale symptomer ble også registrert som to separate punkt, det var det hhv. 12% og 11,2% som hadde. Dersom pasienten hadde flere en ett debutsymptom ble også dette registrert.

Tabell 7: Supplerende diagnostiske undersøkelser

	Antall	Prosent
MR		
normal	0	
funn forenlig med MS	120	100
Spinalvæske total		
normal	17	14,5
abnormal	100	85,5
Oligoklonale bånd		
tilstede	87	75
ikke tilstede	29	25

Evoked Potentials		
normal	38	35,9
abnormal	68	64,1

Oligoklonale bånd var tilstede i spinalvæsken hos 75% (87 av 116 undersøkte pasienter). Totalt var det 85.5% (100 av 117) som hadde abnormale spinalvæskefunn, når man også tok med de som hadde forhøyet konsentrasjon av IgG i spinalvæsken.

MR undersøkelse var blitt utført på 120 pasienter, dvs. 96% av det totale pasient materialet. Hos alle av de det hadde blitt utført MR på, viste MR såkalte typiske MS-lesjoner i form av "whitespots".

I vårt materiale var VEP utført på 80,8% (n=101) av pasientene. Det ble funnet patologi hos 50 (49,5%) av disse.

BAER var blitt utført på 66,4% (n=83) av pasientene. Her ble det funnet patologi hos 17 (20,5%).

SEP var utført på 67,2% (n=84), med patologiske funn hos 26 (31%).

Det var 44 pasienter i vår studie som hadde fått utført EDSS av behandlende lege, dette er 35,2 % av pasientene. Gjennomsnittlig EDSS skår var 3,2 (SD 1,7). Spredningen var fra 0 til 6,5 og medianverdien var 3.25. Den gjennomsnittlige årlige EDSS tilveksten var 0,69 med en spredning fra 0 til 5. Årlig økning i EDSS baseres på total skår dividert med sykdomsvarighet hos hver enkelt pasient. Median årlig EDSS var 0,48.

Vi brukte en uparret t-test for å se om medikamentell behandling med betainterferon eller glatiramer acetat hadde noen innvirkning på den årlige gjennomsnittlige EDSS økning. Av de 44 pasientene hvor EDSS skåring var foretatt hadde 25 fått medikamentell behandling. Av disse hadde 22, dvs. 88%, et remitterende forløp. Gjennomsnittlig EDSS hos de som fikk behandling var 3.2 (SD 1.6) og de uten behandling 3.3 (SD 1.9) (p=0.87). Årlig tilvekst av EDSS med immunmodulerende behandling var 0,77, mens den uten var 0,57 (p=0.43) og forskjellen var altså ikke signifikant.

Når det gjelder steroider hadde 19,2 % av pasientene blitt behandlet med dette ved et relapse. (n=125)

Delstudie II

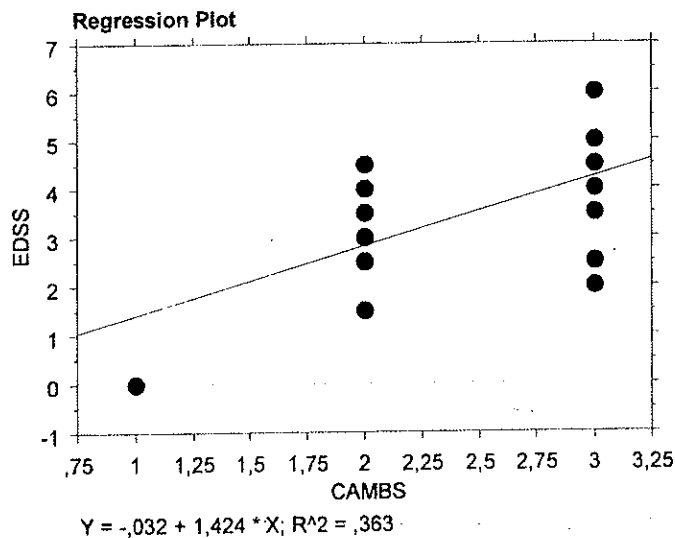
Det ble foretatt en registrering av EDSS ved samme undersøker og av pasientens selvopplevelse av handikap (CAMBS)

Denne undergruppen bestod av 20 pasienter, gjennomsnittlig alder 41,6 år ± 9,8 (24-58 år). Gjennomsnittlig sykdomsvarighet var 10,2 år ± 6,2 (1-24 år).

Tabell x viser de ulike skår innenfor de forskjellige funksjonene som utgjør EDSS, CAMBS, årlig EDSS-økning og årlig CAMBS-økning.

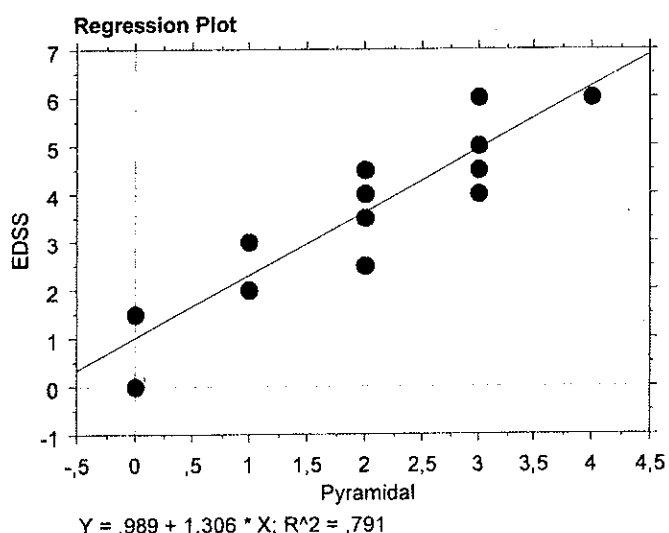
	Gjennomsnitt (standardavvik)	Variasjonsbredde
Mental	1,0 (0,9)	0,0-2,0
Visuell	1,2 (1,3)	0,0-4,0
Hjernestamme	1,1 (0,9)	0,0-3,0
Sensorisk	1,8 (0,1)	0,0-4,0
Pyramidal	2,0 (1,0)	0,0-4,0
Cerebellær	1,4 (1,0)	0,0-3,0
Blære/rektum	1,5 (0,8)	0,0-3,0
Total EDSS	3,6 (1,4)	0,0-6,0
CAMBS	2,6 (0,6)	1,0-3,0
Årlig EDSS	0,56 (0,59)	0,0-2,2
Årlig CAMBS	0,48 (0,65)	1,1-3,0

Figur 2 viser et enkelt regresjonsplot med total EDSS og CAMBS skår. $R = 0,60$, $p = 0,005$.



Vi gjorde også sammenligning av de ulike funksjonelle skår og deres påvirkning på total EDSS. Det understrekes at de funksjonelle skår ikke er enkeltelementer i en aritmetrisk, summarisk EDSS-sum, men innebærer vektning av svikt i ulike funksjoner med påvirkning på den totale EDSS-skala. Det var ingen signifikant assosiasjon mellom mental funksjon og EDSS. Det samme gjaldt for hjernestammefunksjon, mens det var en svak statistisk signifikant sammenheng mellom cerebellær skår og total EDSS ($r=0,45$, $p=0,048$). Sammenhengen mellom EDSS og sensorisk skår var noe sterkere med $r=0,55$, $p=0,011$, mens det var sterkest assosiasjon med pyramidal funksjon ($r=0,89$, $p<0,0001$) (Fig. 3) og med blære/rektum skår ($r=0,65$, $p=0,002$).

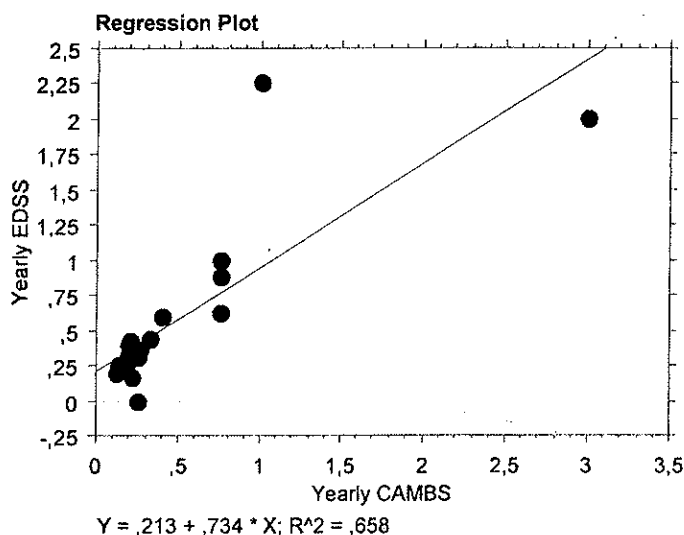
Figur 3 viser regresjonsplot med total EDSS og pyramidal funksjon:



Vi undersøkte også de enkelte funksjonsskår i EDSS og deres påvirkning på pasientens selvopplevelse av handikapp uttrykt med CAMBS skår fra 1 til 5. Der var sammenhengene mindre enn for delkomponentene i EDSS mot total EDSS, men det var statistisk signifikant sammenheng mellom pyramidal og skår og CAMBS ($r=0,63$, $p=0,0032$) og blære/rektum skår versus CAMBS skår ($r=0,52$, ($p=0,02$)).

Endelig undersøkte vi sammenhengen mellom årlig tilvekst i EDSS-skår og CAMBS-skår, basert på totalskår dividert med antall år sykdomsvarighet hos hver pasient. Her var det også en klar statistisk signifikant sammenheng ($r=0,81$, $p<0,0001$) (Fig x).

Figur 4 viser regresjonsplot med årlig EDSS og årlig CAMBS:



DISKUSJON

I vår undersøkelse, dvs. i perioden 1993 til 2000, fant vi en gjennomsnittlig årlig insidens på 4,4 per 100 000, som indikerer en fortsatt økning i insidens i forhold til tidligere publiserte studier. Årsaker til dette kan være bedre diagnostiseringsmetoder, spesielt bruk av MR som er svært sensitiv for påvisning av demyeliniserende lesjoner typisk for multippel sklerose. MR er også blitt mer tilgjengelig (det er i løpet av perioden anskaffet to MR-maskiner ved Universitetssykehuset Nord-Norge (UNN)). Noe av effekten av dette diagnostiske verktøy så man antagelig allerede ved forrige dekaundersøkelse da det ble funnet en relativt stor økning i insidens forhold til den foregående periode. MR undersøkelse ble det først mulig å få utført i Tromsø i 1991. Hvis man sammenlikner gjennomsnittlig tid mellom debut og diagnose alder i periodene 1983-92 og 1993-00 ser man en generell nedgang i tidsrommet mellom debut og diagnose. I forrige periode var gjennomsnittlig debutalder 31,9, mens gjennomsnittlig diagnose alder var 36,4. I vår studie fant vi hhv. 35,7 og 39,8. Det vil si en reduksjon fra 4,5 år til 4,1 år mellom debut og diagnose. En raskere diagnostisering vil gi innvirkning på insidenstallene. En annen grunn til den økte insidensen kan være bedre tilgang på spesialisthelsetjeneste og legetjenester generelt.

Det korrigerede tallet vi regnet ut for forrige periode (1984 til 1992) blir 5,1 per 100 000 når vi tar våre tall og sammenholder med de publiserte tall (4). Antagelig vil den insidensen vi har funnet i vår undersøkelse også stige ved korreksjon i ettertid, slik at man vil se en jevn stigning.

Forholdet kvinner/menn er litt økt i vår undersøkelse. Den ble sist gang funnet til å være 1,47:1,0, mens det i denne perioden ble 1,91:1,0. Dette forholdet stemmer med bl.a. undersøkelser som har vist et 2:1 forhold ved RR-MS. (5). Ca 85% av pasientene i vår undersøkelse hadde RR-MS.

Vi fant at 84,6% av pasientene hadde et initialt remitterende forløp, mens 15,4 hadde et primært progressivt forløp. Dette passer med tidligere resultater som angir en prosentandel på henholdsvis 80 og 20 prosent.

De vanligste debutsymptomene i undersøkelsen var sensoriske og visuelle. Disse er også vist å være hyppige debutsymptomer i andre materialer (5). På grunn av at diagnosen MS ofte stilles flere år etter sykdomsdebut, vil det kunne være vanskelig for pasienten å huske de første symptomene og i tillegg å finne ut hvilke symptomer som kan skyldes MS-sykdommen. Dette utgjør en viktig feilkilde. Nøyaktig fastsetting av debutalder vanskeligjøres også av dette.

MR undersøkelse viste seg som forventet å være den mest sensitive parakliniske undersøkelse for diagnostisering av MS. MR viste patologiske funn forenlig med MS hos 100% av de pasientene der undersøkelsen ble utført. 96% av pasientene i vår undersøkelse hadde fått utført MR. I den forrige dekadene var det kun 51,3% som hadde blitt MR undersøkt. Her fant man også MS lesjoner hos tilnærmet 100%. I og med at dette er et så sensitivt diagnostiseringsmiddel, kan det ha bidratt til å oppspore flere MS-tilfeller i den siste perioden.

Når det gjelder spinalvæskeundersøkelser fant vi at IgG-index ikke var registrert hos noen av de 125 pasientene. Dette kan skyldes at man benytter andre, mer sensitive diagnostiseringsmetoder. I vårt materiale fikk 75% av de 116 som ble undersøkt påvist oligoklonale bånd i spinalvæsken. Andre undersøkelser viser opp mot 95% når man bruker såkalt isoelektrisk fokusering. Det er derfor stadig et problem at den metoden som brukes ved UNN ser ut til å være mindre sensitiv enn ønskelig.

Det ble funnet patologi hos 64,2% av pasientene som ble undersøkt ved hjelp av en eller flere evoked potentials-undersøkelser. Dette bekrefter at MR er mer sensitivt enn evoked potentials. At det blant evoked potentials er større andel patologi ved visual evoked potentials passer godt med at man i de nye MacDonald-kriteriene har valgt å bare ha med visual evoked potentials og ikke de to andre som et av kriteriene i diagnoseprosessen for multippel sklerose. Vår undersøkelse viser altså også at det har liten hensikt å bruke ressurser på undersøkelsene SEP og BAER hos MS-pasienter.

Ingen signifikant mindre årlig EDSS-økning hos pasienter med den meget kostbare immunmodulerende behandling var noe overraskende. Denne studien var imidlertid ikke lagt opp for å vise en slik forskjell i

favør av behandling og resultatet kan skyldes et lite pasientmateriale og at effekten av slik behandling først og fremst uttrykker seg ved ca. 30% mindre relaps-hyppighet og at den egentlig er marginal på progresjon målt ved EDSS. Mange av pasientene har dessuten hatt sykdommen i mange år før de begynte med behandling.

Vi fant en viss sammenheng mellom CAMBS-skår og EDSS-skår. En av grunnene til at denne sammenheng ikke var så sterk, kan være at EDSS-skår ikke tar hensyn til fatigue. Dette er et meget vanlig symptom på MS. På CAMBS-skår som er pasientens egen vurderingsskala, vil dette gi utslag. 4 av de 20 pasientene beskrev fatigue som et fremtredende symptom. Fatigue er dessuten et tidlig symptom (debutsymptom hos 25 %), slik at pasienten kan føle seg dårlig på et tidlig tidspunkt uten at dette nødvendigvis gir så mye utslag på EDSS-skår, men derimot på pasientens selvrapporing av sykdomsaffeksjon. CAMBS-skår graderes fra en til fem. Man ville muligens kunne få et mer nyansert bilde dersom ikke denne skalaen hadde vært så grov. Undersøkelsen viser likevel at EDSS gjenspeiler pasientens funksjonsnivå relativt godt ettersom vi fant en statistisk signifikant sammenheng mellom EDSS og CAMBS. For at EDSS skal kunne bli et bedre mål på pasientens funksjonsnivå bør skalaen suppleres med bedring kvantifisering av mentalfunksjon og fatigue. Mental-komponenten i EDS skalaen legger hovedsakelig vekt på sinnsstemning og hukommelse.

Det var en sterk sammenheng mellom årlig utvikling av CAMBS og EDSS. Dette viser at begge skåringene i gjennomsnitt øker relativt likt hvert år.

Ikke overraskende skåret pasientene høyt på selvevalueringsskalaen CAMBS når de hadde funksjonssvikt i pyamidebaner, noe som innebærer sentrale pareser av varierende grad, samt i blære/rektum. Det er lett å forestille seg at det er nedsettelse av disse to funksjonene som har størst innvirkning på daglige gjøremål, på sosialt samvær og livskvalitet.

Multippel sklerose er en sykdom som fortsatt er vanskelig å behandle og dagens terapimuligheter er begrensede med hensyn til effekt. Utvikling av instrumenter for klinisk evaluering av eventuell behandlingseffekt er derfor være en prioritert oppgave og i tillegg til kliniske mål og kvantifisering av MR-lesjoner bør ulike og bedre skalaer for selvevaluering prøves ut.

Referanseliste:

1. Trapp BD et al. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1998; 338:278-85.
2. De Graaf AS (1974). Multiple sclerosis in northern Norway. *Eur Neurol* 11: 281-295
3. Grønning M, Mellgren SI (1985). Multiple sclerosis in the two northernmost counties of Norway. *Acta Neurol Scand* 72: 321-327
4. Grønlie SA, Myrvoll E, Hansen G, Grønning M, Mellgren SI . *J Neurol* (2000) 247:129-133.
5. Noseworthy JH et al. Multiple sclerosis, review article. *N Engl J Med* 2000; 938-940
6. Nyland H, Myhr KM, *Multipel sklerose fra Nevrologi fra barn til voksen* utg.1997 side 397-405.
7. Midgard R. *Utredning og behandling av multipel sklerose*. Den Norske Lægeforening 2000.
8. Giovannoni G et al. Fatigue is not associated with raised inflammatory markers in multiple sclerosis. *Neurology* 2001; 54:676-680
9. Lauren B Krupp et al. Fatigue and declines in cognitive functioning in multiple sclerosis . *Neurology* 2000; 55:934-939
10. MacDonald WI et al, Recommended Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis, Guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Annals of Neurology*. 2001; 50:121-127
11. Paty DW et al. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis .MRI analysis results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1993; 43:662-7.
12. Van den Noort S, Eidelman B, Rammohan K et al. National Multiple Sclerosis Society (NMSS): disease management consensus statement: New York: National MS Society, 1998.
13. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH et al . Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343:898-904
14. Miller DH et al. Effect on interferon beta-1b on magnetic resonance imaging outcomes in secondary progressive multiple sclerosis: results of a European multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Neurol* 1999;46:850-9
15. Pryse-Phillips W , Costello F. The Epidemiology of Multiple Sclerosis. *Handbook of Multiple Sclerosis*. University of Medicine and Dentistry of New Jersey and New Jersey Medical School, New Jersey 2001;15-31.
16. Sadovnick AD and Evens G. Epidemiology of multiple sclerosis: a critical overview. *Can J Neurol Sci* 1993;20:17-29.
17. Alvarez G, Castillo JL, Ruiz F, et al. Multiple Sclerosis in Chile. *Acta Neurol Scand* 1992; 851:1-4.

18. Granieri E. Multiple Sclerosis in Italy. A reappraisal of incidence and prevalence in Ferrara. *Arch Neurol* 1996; 538:793-798
19. Ebers G, Sadovnick AD. Epidemiology. In Paty DW, Ebers G, eds. *Multiple Sclerosis*. Philadelphia: Davis, 1998; 5-28.
20. Martyn CN. The epidemiology of multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand Suppl* 1997; 169:3-7.
21. Koch-Henriksen N . Multiple sclerosis in Scandinavia an Finland. *Acta Neurol Scand*. 1995; (suppl 161):55-59
22. Page WF, Mack TM, Kurtzke JF, et al. Epidemiology of multiple sclerosis in US veterans. 6. Population ancestry and surname ethnicity as risk factors for multiple sclerosis. *Neuroepidemiology* 1995; 146:286-296.
23. McLeod JG, Hammond SR, Hallpike JF. Epidemiology of multiple sclerosis in Australia. With NSW and SA survey results. *Med J Aust* 1994; 1603:117-122.
24. Forbes RB, Swingler RJ. Estimating the prevalence of multiple sclerosis in the United Kingdom by using capture-recapture methodology. *An J Epidemiol* 1999; 149:1016-1024.
25. Pryse-Phillips WEM. The incidence and prevalence of multiple sclerosis in Newfoundland and Labrador, 1960-1985. *Ann Neurol* 1986; 20:323-328
26. Edland A. Epidemiology of multiple sclerosis in the county of Vestfold, eastern Norway : Incidence and prevalence calculation. *Acta Neurol Scand* 1996; 932-933:104-109.
27. Poser S, Scheidt P, Kitze B, et al . Impact of magnetic resonance imaging MRI on the epidemiology of MS. *Acta Neurol Scand* 1991; 833:172-175.
28. Statistisk årbok 2001, Statistisk sentralbyrå.

Vedlegg 1:

Klassifisering etter Poser-komiteen i 1983:

Klinisk sikker MS:

1. To kliniske episoder med symptomer fra ulike deler av CNS og kliniske funn som tyder på adskilte lesjoner (multiplisitet i tid og lokalisasjon).
2. To kliniske episoder med symptomer fra ulike deler av CNS, kliniske funn som tyder på en lesjon og parakliniske funn som tyder på en annen adskilt lesjon.

Labstøttet sikker MS:

3. To kliniske episoder med symptomer fra ulike deler av CNS, kliniske eller parakliniske funn som taler for en lesjon og karakteristiske spinalvæskeforandringer.
4. En klinisk episode, kliniske funn som taler for to adskilte lesjoner og karakteristiske spinalvæskefunn.
5. En klinisk episode, kliniske funn som taler for en lesjon og parakliniske funn som taler for en annen adskilt lesjon og karakteristiske spinalvæskeforandringer.

Klinisk sannsynlig MS:

6. To kliniske episoder med symptomer fra adskilte deler av CNS med kliniske funn som taler for en lesjon.
7. En klinisk episode og kliniske funn som taler for to adskilte lesjoner.
8. En klinisk episode, og kliniske funn som taler for en lesjon og parakliniske funn som taler for en annen adskilt lesjon.

Labstøttet sannsynlig MS:

9. To kliniske episoder med symptomer fra ulike deler av CNS og karakteristiske spinalvæskeforandringer.

EXPANDED DISABILITY STATUS SCALE (EDSS) IN MULTIPLE SCLEROSIS

Note: EDSS steps below 5 refer to patients who are fully ambulatory, and the precise step is defined by the Functional System (FS) score(s). EDSS steps from 5 up are defined by ability to ambulate, and usual equivalents in Functional Systems scores are provided. A Mental function grade of 1 does not enter into FS scores for EDSS steps.

- 0.0: Normal neurologic exam (all grade 0 in Functional Systems (FS); Cerebral grade 1 acceptable).
- 1.0: No disability, minimal sign in one FS (i.e., grade 1 excluding Cerebral grade 1).
- 1.5: No disability, minimal sign in more than one FS (more than one grade 1 excluding Cerebral grade 1).
- 2.0: Minimal disability in one FS (one FS grade 2, others 0 or 1).
- 2.5: Minimal disability in two FS (two FS grade 2, others 0 or 1).
- 3.0: Moderate disability in one FS (one FS grade 3, others 0 or 1), or mild disability in three or four FS (three/four FS grade 2, others 0 or 1) though fully ambulatory.
- 3.5: Fully ambulatory but with moderate disability in one FS (one grade 3) and one or two FS grade 2; or two FS grade 3; or five FS grade 2 (others 0 or 1).
- 4.0: Fully ambulatory without aid, self-sufficient, up and about some 12 hours a day despite relatively severe disability consisting of one FS grade 4 (others 0 or 1), or combinations of lesser grades exceeding limits of previous steps. Able to walk without aid or rest some 500 meters.
- 4.5: Fully ambulatory without aid, up and about much of the day, able to work a full day, may otherwise have some limitation of full activity or require minimal assistance; characterized by relative severe disability, usually consisting of one FS grade 4 (others 0 or 1) or combinations of lesser grades exceeding limits of previous steps. Able to walk without aid or rest some 300 meters.
- 5.0: Ambulatory without aid or rest for about 200 meters; disability severe enough to impair full daily activities (e.g., to work full day without special provisions. Usual FS equivalents are one grade 5 alone others 0 or 1; or combinations of lesser grades usually exceeding specifications for step 4.0).
- 5.5: Ambulatory without aid or rest for about 100 meters; disability severe enough to preclude full daily activities. (Usual FS equivalents are one grade 5 alone, others 0 or 1; or combinations of lesser grades usually exceeding those for step 4.0).
- 6.0: Intermittent or unilateral constant assistance (cane, crutch or brace) required to walk about 100 meters with or without resting. (Usual FS equivalents are combinations with more than two FS grade 3+).
- 6.5: Constant bilateral assistance (cane, crutch or brace) required to walk about 20 metres without resting. (Usual FS equivalents are combinations with more than two FS grade 3+).
- 7.0: Unable to walk beyond about 5 meters even with aid, essentially restricted to wheelchair; wheels self in standard wheelchair and transfers alone; up and about in w/c some 12 hours a day. (Usual FS equivalents are combinations with more than one FS grade 4+, very rarely pyramidal grade 5 alone).
- 7.5: Unable to take more than a few steps; restricted to wheelchair; may need aid in transfer; wheels self but cannot carry on in standard wheelchair a full day; may require motorized wheelchair. (Usual FS equivalents are combinations with more than one FS grade 4+).
- 8.0: Essentially restricted to bed or chair or perambulated in wheelchair, but may be out of bed itself much of the day; retains many self-care functions; generally has effective use of arms. (Usual FS equivalents are combinations generally grade 4+ in several systems).
- 8.5: Essentially restricted to bed much of the day; has some effective use of arm(s); retains some self-care functions. (Usual FS equivalents are combinations generally grade 4+ in several systems).
- 9.0: Helpless bed patient; can communicate and eat. (Usual FS equivalents are combinations mostly grade 4+)
- 9.5: Totally helpless bed patient; unable to communicate effectively or eat/swallow. (Usual FS equivalents are combinations almost all grade 4+).
- 10.0: Death due to MS

NOTE: EDSS should not change by 1.0 step unless there is a change in same direction of at least one step in at least one FS.

FUNCTIONAL SYSTEMS (Kurtzke)

Strek under eller ring inn aktuelt tall/bokstav

MENTAL FUNCTIONS:

- 0= Normal
- 1= Mood alteration only.
- 2= Mild decrease in mentation.
- 3= Moderate decrease in mentation
- 4= Marked decrease in mentation.
- 5= Dementia and/or chronic depressed alertness.

VISUAL FUNCTIONS:

- 0= Normal.
- 1= Visual acuity (corrected) better than 6/9 in the worse eye
- 2= Visual acuity (corrected) 6/9 to 6/18 in the worse eye.
- 3= Visual acuity (corrected) 6/18 to 6/30 in the worse eye.
- 4= Visual acuity (corrected) 6/30 to 6/60 in the worse eye or grade 3 plus better eye 6/18 or less.
- 5= Visual acuity (corrected) 6/60 or less in worse eye or grade 4 plus better eye 6/18 or less.
- 6= Grade 5 plus better eye 6/18 or less.

BRAINSTEM FUNCTION

- 0= Normal.
- 1= Abnormal signs without disability.
- 3= Moderate nystagmus, marked extraocular weakness, or moderate disability of other cranial nerves.
- 4= Marked dysarthria or other marked disability of other cranial nerves.
- 5= Inability to swallow or speak.

SENSORY FUNCTIONS

- 0= Normal
- 1= Vibration or figure-writing decrease only in one or two limbs.
- 2= Mild decrease in touch or pain or position sense and/or moderate decrease in vibration in one or two limbs; or vibratory decrease in three or four limbs.
- 3= Moderate decrease in touch or pain or position sense and/or essentially lost vibration in one or two limbs; or mild decrease in touch or pain and/or moderate decrease in all proprioceptive tests in three or four limbs.
- 4= Marked decrease in touch or pain or proprioception alone or combined in one or two limbs; or moderate decrease in touch or pain and/or severe proprioceptive decrease in more than two limbs.
- 5= Loss of sensation in one or two limbs; or moderate decrease in touch or pain and/or loss of proprioception below the head.

PYRAMIDAL FUNCTIONS:

- 0= Normal
- 1= Abnormal signs without disability.
- 2= Minimal disability
- 3= Mild or moderate paraparesis, hemiparesis or severe monoplegia.
- 4= Marked paraparesis or hemiparesis or moderate quadriparesis or monoplegia
- 5= Paraplegis, hemiplegia or marked quadriparesis.
- 6= Quadriplegia.

CEREBELLAR FUNCTIONS:

- 0= Normal.
- 1= Abnormal signs without disability.
- 2= Mild ataxia.
- 3= Moderate truncal or limb ataxia.
- 4= Severe ataxia all limbs.
- 5= Unable to perform coordinated movements due to ataxia.

BOWEL AND BLADDER FUNCTIONS:

- 0= Normal.
- 1= Mild urinary hesitancy, urgency or retention.
- 2= Moderate hesitancy, urgency or retention of bowel and bladder, or rare urinary incontinence.
- 3= Frequent urinary incontinence.
- 4= In need of almost constant catheterization.
- 5= Loss of bladder control.
- 6= Loss of bowel and bladder control.

OTHER FUNCTIONS:

- 0= None.
- 1= Any other neurologic findings attributed to MS (specify).

Vedlegg 3:

Mål på funksjonshemming:

Sett ring rundt det tallet på skalaen som passer best for deg for å vise hvordan sykdommen påvirker ditt funksjonsnivå i dagliglivet, med hensyn til utførelse av yrke, husarbeid, familieliv og fritidsaktiviteter. Bruk eventuelt tallene mellom en og fem hvis du mener at et av disse passer best.

1. Jeg har et normalt funksjonsnivå
- 2.
- 3.
- 4.
5. Jeg er fullstendig ute av stand til å utføre mine tidligere aktiviteter

