

# Optikusneurit

-State of the Art

Socialstyrelsen klassificerar från och med år 2001 sin utgivning i olika dokumenttyper. Detta är ett **underlag från experter**. Det innebär att det bygger på vetenskap och/eller beprövad erfarenhet som tas fram av huvudsakligen externa experter på uppdrag av Socialstyrelsen. Experternas material ger underlag till myndighetens ställningstaganden. Författarna svarar själva för innehåll och slutsatser.

Dokumentdatum: 2001-08-01

Artikelnummer:2001-123-34

## Innehåll

Epidemiologi	5
Etiologi	6
Symptom och klinisk bild	7
Störningar av synfunktionen	7
Oftalmoskopi	7
Förlopp	9
Kliniska varianter	10
Autoimmun ON	10
Kronisk ON	10
Bilateral optikusneurit	11
Utredning av optikus neurit	13
Provtagning	13
Multipel Skleros	14
Förlopp	14
Rational för tidiga diagnos och behandling av multipel skleros	16
Behandling av multipel skleros	17
Hur skall resultaten tolkas?	18
Beslut om behandling av multipel skleros	18
Kopplingen mellan optikus neurit och multipel skleros	20
Riskfaktorer för kliniskt definitiv multipel skleros efter akut optikusneurit	21
MS-associerade likvorförändringar	23
Behandling av optikusneurit	24
Optic Neuritis Treatment Trial	24
Information till patienter med ON	30
Annan behandling av multipel skleros	30
Referenser	33

## Definition

Någon allmänt accepterad definition av optikusneurit (ON) finns inte. Termen har använts för att beskriva varje form av inflammatorisk optikusneuropati (Walsh & Hoyt 1969), men reserveras numera oftast för tillstånd som karakteriseras av en akut, fokal inflammation i synnerven associerad med demyelinisering. Om en svullnad av synnervshuvudet, papillen, påvisas vid ögonbottenundersökning används beteckningen papillit. Är papillen normal används istället termen retrobulbär neurit. ON används således synonymt med "akut demyeliniserande optikus neuropati". ON kan uppträda som ett nytt skov i en etablerad kliniskt definitiv multipel skleros (MS) eller som ett isolerat, idiopatiskt eller monosymptomatiskt tillstånd om anamnes och/eller statusfynd indikerande MS eller annan systemsjukdom saknas (Söderström 2001).

# Epidemiologi

När det gäller ON har det saknats välgjorda populationsbaserade, prospektiva studier med längre uppföljningstid. Tidigare studier har i allmänhet varit retrospektiva, ej populationsbaserade och med otillfredsställande uppföljningstid. Varierande diagnoskriterier har dessutom använts, och i flera studier har ON-patienter med känd MS inkluderats (Percy et al 1972, Wikström 1975, Kahana et al 1976, Kinnunen 1983). I dessa studier varierar incidensen av ON mellan 0,4 och 3,9 per 100 000 invånare och år. Rodriguez (1995) har retrospektivt (1935-91) analyserat förekomsten av ON i Olmsted County, USA, och funnit en klar ökning av incidensen under åren 1985-1991, som under denna period uppgick till 5,1 per 100 000 invånare och år.

Incidensen av ON i Stockholm har nyligen beskrivits i en prospektiv, populationsbaserad studie (Jin et al 1998, Jin et al 1999). Ungefär hälften av de här undersökta patienterna med misstänkt ON (totalt 290 patienter under perioden 1990-1995) befanns ha monosymptomatisk ON, ungefär en fjärdedel hade ON tillsammans med andra MS-manifestationer (dvs. patienterna uppfyllde accepterade diagnoskriterier för kliniskt definitiv MS) medan en fjärdedel hade andra ögonsjukdomar än ON. Incidensen i Stockholm av monosymptomatisk ON var under åren 1990-1995, 1,46 per 100,000 personår (2,28 för kvinnor och 0,59 för män) vilket är lägre än i tidigare studier. Incidensen av ON hos personer födda utanför de nordiska länderna var låg. Om siffrorna kan antas gälla för hela Sverige skulle uppskattningsvis 150 personer insjukna i akut monosymptomatisk ON varje år i vårt land. Därutöver tillkommer de MS patienter som har akut ON som ett skov.

## Etiologi

Det finns ett stort antal möjliga orsaker till ON. Patogenesen torde i de flesta fall vara relaterad till demyelinisering fokalt i synnerven, oavsett om MS redan har diagnosticerats hos patienten eller om utredningen ger laboratoriestöd för MS-diagnosen. Det är svårt att ha någon exakt uppfattning om hur stor andel av patienterna som har ON av annan orsak än inflammatorisk demyelinisering (och därmed egentligen en annan diagnos - se definitioner ovan). Men sannolikt är andelen sådana patienter liten. Mikroskopiska undersökningar av synnerver hos MS-patienter har påvisat patoanatomiska förändringar identiska med dem som ses i övriga delar av centrala nervsystemet (CNS) hos dessa patienter. Förändringarna karakteriseras av fokal inflammation, förlust av det fettrika myelinet, axonal undergång och förekomst av en ökad mängd stödjeceller (McDonald 1986).

## Symptom och klinisk bild

Perkin & Rose (1979) definierade ON som "a condition causing a relatively rapid onset of visual failure, in which no evidence for a toxic, vascular, or compressive etiology can be discovered, and where local retinal lesions have been excluded". Ögonläkaren skall således hos en patient med misstänkt akut ON påvisa symptom och undersökningsfynd indikerande inflammatorisk optikusneuropati, exempelvis synnedsättning, färgsinnesstörning, synfältsdefekter, relativ afferent pupilldefekt mm. Samt därefter utesluta en rad differentialdiagnostiska tillstånd med liknande symptomatologi ('imitatörer'), men även påvisa en eventuell underliggande specifik orsak till inflammationen, exempelvis systemisk lupus erythematosus (SLE), neuroborrelios mm. Diagnosen ON är således en klinisk uteslutningsdiagnos (Optic Neuritis Study Group 1991, Söderström 2001).

### Störningar av synfunktionen

De funktionella konsekvenserna av en akut demyeliniserande inflammation i en tidigare frisk synnerv är i allmänhet uttalade, och torde i de flesta fall föra patienten till en ögonläkare. Det dominerande symptomet är en (sub-) akut förlust av den centrala synskärpan i ett öga. Synförlusten föregås eller åtföljs i allmänhet av värk runt ögat (> 95%) som förvärras av ögonrörelser (Optic Neuritis Study Group 1991). Vid den kliniska undersökningen av en ON-patient påvisas varierande grad av störning av olika synfunktioner. Graden av synnedsättning varierar från en knappt påvisbar nedsättning av visus till total förlust av synskärpa, amauros. Andra funktionella konsekvenser av ON är färgsinnesstörning och nedsatt kontrastkänslighet, och båda dessa funktioner är ofta gravt störda även hos de patienter där synskärpan är relativt bevarad (Trobe et al 1996). Synfältspåverkan vid ON utgörs av en utbredd nedsättning av känsligheten som i allmänhet är mest uttalad i det centrala synfältet. Det är dock ovanligt att ON leder till ett isolerat centralt skotom med bevarad perifer funktion. I stället ses högst varierande mönster av synfältsdefekter, inkluderande bågformade defekter, caekocentrala defekter, diffus påverkan och t.o.m. unilaterala hemianoptiska synfältsdefekter (Keltner et al 1994). En relativ afferent pupilldefekt påvisas hos praktiskt taget alla ensidiga eller asymmetriskt bilaterala fall av ON (Optic Neuritis Study Group 1991).

### Oftalmoskopi

Vid ögonbottenundersökning ses en normal papill (retrobulbär ON) hos omkring två tredjedelar av patienterna (Optic Neuritis Study Group 1991). Är inflammationen belägen i den främre delen av synnerven, ses en måttlig svullnad av synnervshuvudet (papillit) med utsuddade papillgränser, måttlig protrusion och hyperemisk papill, men sällan blödningar. I undantagsfall påvisas en lätt cellulär reaktion i glaskroppen ovanför papillen. Diskreta kärlinskidningar (periflebit) ses hos enstaka ON-patienter (Lightman 1987).

Inflammationen i synnerven leder till mer eller mindre uttalad förlust av synnervsaxoner, och i typiska fall ses defekter i det retinala nervfiberlagret och lätt atrofi och avblekning av papillen efter 1-2 månader.



## Förlopp

Det typiska förloppet vid ON är en snabb försämring av synfunktionen under 1-3 dagar, oförändrat dålig syn under 1-2 veckor och därefter förbättring (Beck et al 1994). Förbättringen inträffar i allmänhet plötsligt och är påtaglig under 1-2 veckor för att därefter gå långsamt. Fortsatt förbättring av synen förekommer upp till ett år efter genomliden ON (Beck et al 1993a). Prognosen är god för i det närmaste full synrestitution efter en första attack av ON. Omkring 90% av ON patienter når en synskärpa på minst 0,5 och cirka 75% en synskärpa på 1,0 eller bättre efter sex månader (Beck et al 1992). Även om synskärpan normaliseras, kvarstår dock ofta störningar i kontrastkänslighet, färgsinne och pupillfunktion (Fleishman et al 1987, Beck et al 1994).

Det är dock värt att notera att hos en ung person är synskärpan 1,0 inte ett normalt resultat. Om man hos en person med ON inte kan nå upp till bättre synskärpa än 1,0 i det kontralaterala ögat måste misstanken vara hög att detta öga tidigare drabbats av ON. Objektiva tecken på detta kan vara avblekning av papillen, och defekter i det retinala nervfiberlagret.

# Kliniska varianter

## Autoimmun ON

Akut ON uppträder ibland hos patienter med känd autoimmun systemsjukdom, exempelvis SLE. SLE är den klassiska kollagenosen som kan ha ett skovvist förlopp och ibland initialt förväxlas med MS. Dock är det bara några få procent av SLE-patienterna som enbart har neurologiska symtom, exempelvis ON, initialt. I likvor kan MS-liknande förändringar påvisas hos dessa patienter, som pleocytos och oligoklonala band, men dessutom ses ofta en påtaglig proteinstegring och barriärskada. SLE-misstanke utreds med bl a autoantikroppsanalys. Sannolikt är högdosbehandling med kortikosteroider av större värde vid SLE-associerad optikusneuropati än vid MS-associerad ON.

Även andra immunmedierade sjukdomar som Sjögrens syndrom (SS) har beskrivits som associerade med inflammatorisk optikusneuropati. Frekvensen av CNS-påverkan vid SS har uppskattats till cirka 20%. Diagnosen SS ställs serologiskt genom ANA, SS-A, och SS-B, oftalmologiskt genom tårfunktionstester och PAD-mässigt genom salivkörtelbiopsi.

En sjukdom med mer oklart autoimmunt inslag är Sarkoidos, en granulomatös multiorganisk sjukdom där neurologiska manifestationer, inklusive optikuspåverkan, uppträder hos cirka 5% av patienterna. Optikusneuropatin kan orskas antingen av sarkoidgranulom eller ischemiska förändringar pga sekundär angiopati. Sarkoidos utreds i första hand med lungröntgen och analys av S-ACE (angiotensin-converting-enzyme). Vid CNS-påverkan görs en neuroradiologisk undersökning.

Det finns således flera systemsjukdomar där autoimmuna mekanismer tycks vara involverade och som kan ge optikuspåverkan. Oftast är den bakomliggande diagnosen känd eller uppenbar, men i framför allt tidiga fall där nödvändiga diagnoskriterier för sådana systemsjukdomar ännu inte är uppfyllda, kan optikusneuropatin vara det som via ögonläkarens differentialdiagnostiska utvärdering leder fram till den korrekta diagnosen och terapin. Det är naturligtvis orimligt att laboratoriemässigt utreda samtliga tänkbara diagnostiska alternativ hos varje patient med misstänkt ON men en viss vaksamhet vid framför allt 'atypiska' fall bör iaktas och en basal utredning åtminstone övervägas.

## Kronisk ON

Det är inte ovanligt att man kan påvisa tecken till kronisk ON med mer eller mindre långsam förlust av synfunktionen i ena eller båda ögonen hos MS-patienter utan anamnestiska uppgifter om genomliden ON. Med längre duration av MS-sjukdomen tycks sådan kronisk ON vara ännu vanligare. Det är t.o.m. så att frånvaro av statusfynd indikerande genomliden ON hos

en patient med någorlunda långvarig MS-sjukdom utgör en varningssignal om att MS-diagnosen kan vara felaktig (Rudick et al 1986). Även hos patienter med isolerad ON är förloppet ibland atypiskt, med utebliven eller endast obetydlig synförbättring, eller t.o.m. successiv försämring under längre tid. Hos sådana patienter måste stora ansträngningar göras för att utesluta differentialdiagnostiska tillstånd och behandlingskrävande expansiva processer (optikus gliom, intrakanalickulära eller tuberculum sellae associerade meningeom, hypofystumörer och aneurysm).

## **Bilateral optikusneurit**

ON anses i sin typiska presentation vara ett akut tillstånd som drabbar ena synnerven. Detta är nog inte helt korrekt då det visats att subklinisk påverkan på det andra ögat inte är ovanlig, exempelvis demonstrerad vid synfältsprovning eller undersökning av VEP. Sådan påverkan kan representera såväl tidigare genomliden 'tyst' ON, som samtidig bilateral ON med allt överskuggande symptom från ett öga (Keltner et al 1994). Dock är samtidig bilateral ON med väsentligen sidlik visuspåverkan ovanlig hos vuxna. Hos barn däremot tycks sådan bilateral ON vara vanligare. Delvis kan detta bero på att barn inte alltid noterar eller rapporterar ensidig synnedsättning, men också på att utslagssjukdomar och andra virussjukdomar är frekventare hos barn. Bilateral samtidig ON hos vuxna är ovanlig, och specifik orsak till optikusneuropatin skall aktivt sökas hos dessa patienter, exempelvis infektiösa, toxiska och metabola sjukdomar, eller Lebers hereditära optikusneuropati. Synnerven (-na) kan sekundärt påverkas av olika infektiösa processer i orbita och paranasal sinus och meningier. Oftast är förekomsten av sådan infektion uppenbar.

Bilateral ON anses ibland vara utlöst av vaccinationer, getingstick och virala eller bakteriella infektioner mm. Även om ett säkert kausalt samband sällan kan beläggas kan dessa 'postvirala' ON uppfattas som varianter av sjukdomen postinfektiös encefalomyelit (PEM). Tillståndet kallas även akut disseminerad encefalomyelit (ADEM), och är en demyeliniserande sjukdom som drabbar CNS. ON tillhör de neurologiska manifestationer som ofta ledsagar PEM/ADEM. Vid detta tillstånd anses en virusframkallad aktivering av immunsystemets celler föreligga, och dessa celler antas finna vägen till CNS där de framkallar en autoimmun encefalopati (och ON). Tidigare ansågs PEM/ADEM vara mycket ovanligt och ha hög mortalitet, men sedan magnetisk resonanstomografi (MRT) blivit allmänt tillgängligt, diagnostiseras sjukdomen oftare, och har beskrivits vid mässling, rubella, varicella, parotit, influensa, mononukleos, mycoplasma och efter ospecifik övre luftvägsinfektion (Stricker et al 1992). PEM/ADEM bryter vanligen ut 4-18 dagar efter vaccination eller infektionsdebut. Symtomen kommer akut och progredierar snabbt. MRT-fyndet påminner om dem som ses vid MS, och även likvorfynden kan överensstämma med dem vid MS. Det som skiljer tillståndet från MS är att PEM/ADEM är monofasisk, medan MS-diagnostiken bygger på att MS är en skovvist förlöpande sjukdom. Dessutom är allmänpåverkan i åtminstone allvarliga fall av PEM/ADEM mer uttalad än vid MS, och vidare är optikuspåverkan vid PEM/ADEM oftast dubbelsidig. Högdosbehandling med kortikosteroider anses allmänt

vara av värde vid PEM/ADEM, även om detta inte har belagts i någon kontrollerad behandlingsstudie.

Samma 'post-virala' autoimmuna mekanismer torde även kunna ge ensidig ON, eller så dominerande symtom i ett öga att patienten (och ögonläkaren) inte noterar påverkan på det andra ögat. Uttalad papillit tycks vara vanlig hos dessa patienter, och ibland ses även peripapillärt ödem i nervfiberlagret och djupa exsudat i makula, sk. stjärnfigur. Detta tillstånd kallas 'neuroretinit' och leder ofta till en bestående synnedsättning, men anses inte vara förenat med risk för framtida MS. Värdet av steroider är även vid detta tillstånd oklart.

Diagnosen vid Lebers hereditära optikusneuropati (LHON) kan numera enkelt verifieras via ett vanligt blodprov som påvisar förekomst av specifika mitokondriella (mtDNA) mutationer, och provtagning av misstänkta Leberpatienter bör ske på vida indikationer. Det har visat sig att långt ifrån alla patienter med LHON har familjär sjukdom, eller de ögonbottenförändringar med peripapillär mikro-angiopati som tidigare ansågs typiska. LHON är vanligare hos män, som oftast saknar andra neurologiska manifestationer och har normal MRT av hjärna. Kvinnor med LHON kan, förutom bilateral optikusneuropati, ha multifokala neurologiska symtom och MS-liknande MRT-förändringar. Tillståndet kallas då Leber-plus, eller Hardings-sjukdom efter den engelska neurolog som först beskrev sambandet mellan LHON och MS hos kvinnor.

Kellar-Wood et al (1994) studerade relationen mellan LHON och MS hos 307 patienter med MS och 20 patienter som var utvalda på grund av tidig och uttalad ON som delmanifestation av MS. Ingen av de 307 MS-patienterna hade de två vanligaste mtDNA-mutationerna (som benämnes 11778 respektive 3460 efter mutationens positionen i mitokondrie-DNA), men av de 20 utvalda ON-patienterna visade sig tre ha LHON, en hade 11778-mutationen och två hade 3460-mutationen. En association mellan MS och Leber framför allt hos kvinnor tycks således finnas. Det är också sedan länge känt att barn till MS-mödrar har något större risk att insjukna i MS än barn till MS-fäder. En förklaring, vid sidan av intrauterina faktorer och större sannolikhet för exempelvis delade infektioner i tidig ålder mellan barn och mor, är mitokondriella faktorer (eftersom faderns mitokondrier inte överförs till barnet).

En sjukdomsbild som kan likna den vid LHON är malnutritionell optikusneuropati (inklusive det som förr kallades tobak-alkohol amblyopi). Orsaken är ofta brist av någon komponent i B-vitamin-komplexet. Sjukdomen drabbar ofta alkoholmissbrukare men eftersom missbruk inte alltid är uppenbart av en persons utseende eller beteende är det klokt att alltid hålla denna differentialdiagnos i åtanke. Vid minsta misstanke skall B-vitaminsubstitution ges utan dröjsmål.

Neuromyelitis optica eller Devics sjukdom, är en kombination av bilateral ON och transversell myelit med parapares. Relationen mellan detta tillstånd och MS är omdiskuterad, men många uppfattar i dag Devics sjukdom

snarare som ett postinfektiöst autoimmunt tillstånd liknande PEM/ADEM än som MS (O'Riordan et al 1996).

## Utredning av optikus neurit

Ögonläkarens undersökning vid misstänkt akut ON syftar till en korrekt diagnos. Den kliniska bilden vid ON är i allmänhet så typisk att diagnosen kan ställas med enbart den kliniska undersökningen som grund. Om det kliniska förloppet är typiskt och förenligt med ON, är det osannolikt att en utvidgad utredning och provtagning leder fram till en alternativ diagnos (Optic Neuritis Study Group 1991). Hos patienter med atypisk ON (oklart insjuknande, utebliven synförbättring, avvikande symptom och statusfynd mm.) skall däremot en differentialdiagnostisk utredning göras.

### Provtagning

Utredningen hos patienter med atypisk ON bör innefatta bestämning av B12, folsyra och eventuellt P-homosystemin (för B12/folatomsättningsrubbning), ANA, SR, S-elektrofores, kardioproteinantikroppar (för kollagenoscreening), HIV-, syfilis- och Borreliaserologi (för infektionsscreening), eventuellt rtg pulm och S-ACE (för sarkoidoscreening). Radiologisk undersökning med datortomografi eller helst MRT för att utesluta tumör eller annan expansiv process, och likvorundersökning (med cellräkning, albuminkvot, IgG-index och isoelektrisk fokusering (IEF), eventuellt cytologi och virus-, syfilis- och Borreliaserologi) är också viktiga delar i den differentialdiagnostiska utvärderingen.

Likvorundersökning respektive MRT av hjärnan hos ON-patienter är dock främst av värde för att ge laboratoriestöd för MS-diagnosen, för att bedöma risken hos den enskilde patienten för utveckling av kliniskt definitiv MS, och för att avgöra risken för allvarligt framtida handikapp. Resultatet av dessa undersökningar ligger till grund för informationen till patienten om MS-sjukdomen respektive för selektionen av ON-patienter för tidig MS-behandling.

# Multipel Skleros

MS är en inflammatorisk sjukdom som enbart drabbar CNS och som karakteriseras av fokal myelin destruktion och axonal undergång. MS är vid sidan av trauma den vanligaste orsaken till neurologiskt handikapp hos yngre vuxna i vårt land. I Sverige finns minst 15,000 patienter med MS och i världen är mellan 0.5 - 1 miljon människor drabbade. Hos de flesta patienter karakteriseras MS initialt av återkommande attacker av neurologiska bortfalls symptom, sk skovvist förlöpande MS. Efterhand utvecklar dessa patienter i allmänhet en ackumulation av handikapp utan tydligt urskiljbara skov, sk sekundärt kronisk progressiv MS. Omkring 10% har redan från början ett kroniskt förlopp med kontinuerlig utveckling av funktions handikapp, sk primärt progressiv MS. Som en konsekvens resulterar MS-sjukdomen i stora personliga och samhällsliga förluster. De direkta och indirekta kostnaderna för MS i Sverige uppskattades nyligen överstiga fem miljarder kronor årligen.

## Förlopp

MS uppfattas allmänt idag som en autoimmun sjukdom orsakad av en kombination av ärftliga faktorer och omgivningsfaktorer (exempelvis virus infektioner) där nervvävnads antigen i CNS angrips med skador på myelin och axoner som konsekvens. MS är en allvarlig sjukdom som obehandlad resulterar i fysiskt och kognitivt handikapp hos en majoritet av patienterna. Dock diagnosticeras MS vanligen innan konsekvenserna av sjukdomen blivit alltför omfattande. På senare år har utvecklingen och tillgängligheten av MRT underlättat diagnostiken av MS. Symtomen är högst varierande vid MS, men sjukdomen debuterar ofta som ett akut demyeliniserande syndrom. Tre vanliga sådana symptomkomplex är akut ensidig ON, akut hjärnstams syndrom och partiell transversell myelit. Av dessa debut symptom är ON det mest väl undersökta. En rad studier har övertygande visat att de patienter som har MRT förändringar i hjärnans vita substans utanför synnerven, dvs en kliniskt tyst spridning av sjukdomen, löper mycket stor risk att snabbt utveckla nya neurologiska bortfall. Även graden av MRT förändringar (antalet lesioner, förekomst av kontrast laddande lesioner, volymen av förändringarna mm) är korrelerat till risken för nya skov, men också med graden av neurologiskt handikapp efter 10 års uppföljning (O’Riordan et al 1998). ON studien i Stockholm visade att mer än hälften av de ON patienter som hade både MRT förändringar (>2 lesioner i hjärnan) och oligoklonala band i likvor utvecklade kliniskt definitiv MS inom ett år genom att få ett nytt skov i en annan skade lokal än i synnerverna (Söderström et al 1998). Tvärtemot, av de patienter som saknade såväl MRT förändringar som oligoklonala band var det ingen som utvecklade MS under 6 års uppföljning (Söderström et al 1998). Detta betyder att man med hjälp av två enkla och allmänt tillgängliga undersökningsmetoder, MRT och likvorprov, kan erhålla viktig och träffsäker prognostisk information om det framtida förloppet efter en akut ON. I all rimlighet gäller även detta för patienter med andra isolerade demyeliniserande syndrom. Att utreda dessa patienter är således nödvändigt för att kunna bedöma vilka patienter som löper stor risk

att få en allvarlig MS- sjukdom, men lika viktigt är att dessa utredningar kan leda till ett lugnande besked för ett stort antal patienter. Det är viktigt att påpeka att det är neurologen som ansvarar för MS-utredningen av ON-patienter, informationen till patienten och eventuell MS-behandling.

## **Diagnos av multipel skleros**

De förbättrade möjligheterna att diagnosticera MS har förändrat definitionen på sjukdomen. Någon specifik 'MS test' finns inte utan diagnosen MS ställs av en kompetent neurolog som kombinerar kliniska statusfynd, anamnes, laboratorieprover för att både utesluta MS-immitatörer och för att stödja MS-diagnosen. Historiskt har sedan slutet av 1800-talet, diagnosen kliniskt definitiv MS baserats på anamnes och statusfynd som indikerat 'spridning av sjukdomen i tid och rum', dvs påvisandet av neurologiska avvikelser motsvarande minst två anatomiskt åtskilda CNS lokaler vid minst två olika tidpunkter (Schumacher et al 1965). En isolerad ON är enligt denna definition inte kliniskt definitiv MS. Men eftersom MRT nu redan vid det första skovet kan påvisa spridning av sjukdomen 'i tid och rum' behövs nya diagnos kriterier. Arbetet för att ta fram sådana nya kriterier pågår internationellt och nyligen presenterades ett förslag till nya diagnoskriterier (McDonald et al, in press). Enligt dessa kriterier kan en patient som uppvisar ett typiskt MS-symptom och samtidig har övertygande MS-förändringar i hjärnan påvisade med MRT, erhålla diagnosen definitiv MS. I själva verket finns det inget vetenskapligt skäl att göra någon skillnad mellan en MS-patient som haft en attack och en MS-patient som haft två attacker. Detta desto mer som MS sjukdomen sannolikt bryter ut i unga år, men sedan har en lång kliniskt tyst period när det inflammatoriska och destruktiva angreppet på CNS dock är höggradigt aktivt, innan slutligen sjukdomen blir kliniskt uppenbar genom exempelvis en akut ON.

## Rational för tidiga diagnos och behandling av multipel skleros

1. A priori skall effektiv behandling av MS initieras innan irreversibel skada uppstått i CNS. Flera studier har visat att olika behandlingar ofta haft bäst effekt hos patienter i den tidiga sjukdomsfasen.
2. Obehandlad har MS i allmänhet ett allvarligt förlopp. En klar majoritet av patienterna utvecklar allvarligt neurologiskt handikapp, omkring 50% efter 10 år och 90% efter 25 år (Weinshenker et al 1989). Eftersom MS vanligtvis diagnosticeras vid 25-30 år ålder kommer de flesta patienter vara märkta av sin sjukdom vid 50-60 års ålder.
3. Rationalen för tidig immunmodulerande behandling stöds även av experimentella studier. Under den kontinuerliga inflammatoriska process som karakteriserar MS, presenteras olika CNS antigen för immunsystemet. Detta har visats leda till ett bredare och mer diversifierat autoimmunt svar. Denna process kallas epitop-spridning och kan göra immunologiskt aktiva behandlingar mindre effektiva över tiden.
4. MRT har visat att MS är höggradigt aktiv redan från början. Typiskt motsvaras varje kliniskt skov av ca 10-20 nya, men kliniskt tysta, inflammatoriska lesioner i hjärnan iakttagbara med MRT (Miller et al 1993).
5. Undersökningar med MRT har även visat att MS-patienter med relativt kort sjukdomsduration och endast måttligt handikapp har en påtaglig hjärnatrofi (Simon et al 1999, Rudick et al 1999) och att denna hjärnatrofi redan under en kort uppföljningstid progredierar påtagligt. Belägg finns för att behandling med interferon beta-1a (Avonex<sup>TM</sup>) kan bromsa upp denna atrofi (Rudick et al 1999).



## Behandling av multipel skleros

Sedan ett par år finns för första gången bevisat effektiva läkemedel mot MS (IFNB Multiple Sclerosis Study Group 1993, Jacobs et al 1996, PRISMS 1998). I Sverige finns tre rekombinant framställda interferon-beta preparat registrerade; Avonex<sup>TM</sup> som är interferon-beta-1a i dosen 30 µg som ges en gång i veckan intramuskulärt, Rebif<sup>R</sup> som är interferon-beta-1a i doserna 22 och 44 µg som ges tre gånger i veckan subcutant, samt Betaferon<sup>R</sup> som är interferon-beta-1b i dosen 250 µg som ges varannan dag subcutant. De tre preparaten skiljer sig således åt vad gäller dos, administreringsätt och injektionsfrekvens, men även vad gäller formulering, glykosylering och risken för uppträdandet av neutraliserande antikroppar efter en tids behandling. Avonex<sup>TM</sup> och Rebif<sup>R</sup> är identiskt med det i kroppen naturligt förekommande interferon-beta, medan Betaferon<sup>R</sup> är icke-glykosylerat och modifierat avseende aminosyre sekvensen. Betydelsen för den kliniska effekten av dessa skillnader mellan preparaten är omtvistad. Enligt läkemedelsmyndigheternas bedömning avspeglad i SmPC är de tre preparatens kliniska effekt överlag lika vid skovvist förlöpande MS. Behandling med interferon-beta har visats minska antalet nya skov med omkring en tredjedel och bromsa upp utvecklingen av MS-handikapp. Därutöver är Betaferon<sup>R</sup> som enda preparat registrerat för behandling vid sekundärt kroniskt progressiv MS.

### CHAMPS

Tidigt insatt behandling med interferon beta-1a (Avonex<sup>TM</sup>) har visats sig gynnsamt påverkar MS sjukdomen. I den så kallade CHAMPS studien (Controlled High Risk Subjects Avonex Multiple Sclerosis Prevention Study) (Jacobs et al 2000) inkluderades 383 patienter, 18 - 50 år, som insjuknat i ett väl definierat akut demyeliniserande syndrom samtidigt som MRT påvisade två eller fler högsignalerande lesioner >3 mm i hjärnan. Omkring hälften av patienterna hade akut ON och en fjärdedel var hade akut hjärnstams syndrom eller partiell transversell myelit. Efter en inledande kur med högdos kortison intravenöst (1 g metylprednisolon iv i 3 dagar, följt av prednisolon 1 mg/kg per oralt i 11 dagar), randomiserades patienterna till Avonex<sup>TM</sup> 30 µg intramuskulärt en gång per vecka eller placebo. Studiens primära effekt mått var utvecklingen av kliniskt definitiv MS, definierat som uppträdandet av ett nytt MS-skov representerande en ny skadelokal i CNS. Sekundärt effekt mått var resultaten från MRT som gjordes före behandlingsstart och efter 6, 12 och 18 månaders behandling. Studien var tänkt att löpa över tre år men avbröts när alla patienter följts i minst 18 månader p.g.a. tydligt positiv behandlings effekt enligt förutbestämda kriterier i en förplanerad interimanalys. Efter upp till tre års behandling var den kumulativa incidens av kliniskt definitiv MS, 35% hos de Avonex<sup>TM</sup> behandlade patienterna jämfört med 50% hos placebo gruppen (rate ratio 0.56; 95% CI 0.38-0.81, p = 0.002). Behandling med Avonex<sup>TM</sup> resulterade således i en 44% minskning (dvs  $1 - 0.56 = 0.44$ ) av utvecklingen av kliniskt definitiv MS. Effekten på MRT var lika övertygande. Jämfört med placebo patienterna hade Avonex<sup>TM</sup> patienterna en relativ minskning av volymen av

MRT lesioner i hjärnan ( $p < 0.001$ ), färre nya eller växande lesioner ( $p < 0.001$ ) och färre kontrast laddande lesioner ( $p < 0.001$ ). Avonex var uppenbarligen väl tolererat och endast de kända influensa liknade biverkningarna uppträdde hos 54% av Avonex<sup>TM</sup> patienterna jämfört med 26% av kontrollerna. Incidensen av neutraliserande antikroppar var endast 1-2% bland Avonex<sup>TM</sup> patienterna, en låg siffra jämfört med tidigare studier.

En annan kontrollerad läkemedelsprövning (ETOMS) av interferon-beta-1a behandling av tidig MS, denna gång med preparatet Rebif<sup>R</sup> givit i den konventionella dosen 22 µg men endast administrerat en gång i veckan subcutant, har publicerats (Comi et al 2001). Även i denna studie sågs en positiv behandlings effekt med fördröjning av tiden till skov nummer två (dvs diagnosen kliniskt definitiv MS) och på MRT. Behandlingseffekten var dock mindre uttalad än i CHAMPS, sannolikt beroende på att Rebif<sup>R</sup> endast gavs en gång i veckan mot normalt tre gånger i veckan. Således finns nu två studier som visar att tidigt insatt behandling vid MS med interferon-beta-1a är gynnsamt.

### **Hur skall resultaten tolkas?**

Hur skall man nu tolka dessa resultat? Har CHAMPS och ETOMS visat att interferon-beta-1a behandling kan förhindra utvecklingen av MS? Eller visar de två studierna att MS gynnsamt kan påverkas med interferon-beta behandling? Eftersom alla patienter som inkluderades i studierna hade minst två kliniskt tysta MRT lesioner i hjärnan förutom ett typiskt MS-insjuknande får man nog anse att alla redan hade MS vid tidpunkten för inklusion i respektive studie. CHAMPS och ETOMS har således visat att behandling med interferon-beta-1a är effektivt och gynnsamt kan påverka MS sjukdomen genom att ge en minskning av skovutvecklingen, och en tydlig reduktion av inflammatoriska förändringar i hjärnan iakttagbara med MRT. Huruvida de positiva korttidseffekter som demonstrerats i dessa studier också leder till gynnsamma och betydelsefulla långtidseffekter är inte klarlagt. Av uppenbara etiska skäl är det nu omöjligt att genomföra placebokontrollerade långtidsstudier med denna frågeställning. Det är därför viktigt att de patienter som deltagit i dessa två läkemedelsprövningar och andra tidigt behandlade MS-patienter blir föremål för noggrann långtidsuppföljning. Resultaten från CHAMPS och ETOMS måste också ses i ljuset av alla andra data som övertygande visar att interferon-beta verkligen på ett avgörande sätt kan påverka MS-sjukdomens förödande naturalförlopp.

### **Beslut om behandling av multipel skleros**

Det är patienten och dennes läkare som tillsammans fattar beslut om och när behandling av MS skall inledas. Behandlings rekommendationer skall helst vara evidensbaserade men när det gäller MS saknas fortfarande alltigenom konklusiva bevis. Behandlings rekommendationer måste därför i bland baseras på svagare grund och allmän konsensus om vad som är optimal MS

behandling lär dröja. Trots det är det viktigt att individuella neurologer tar aktiv ställning till vad som utgör den bästa MS-behandlingen. Terapi skepticism vid tidig MS baseras ofta på den felaktiga föreställningen att den initiala MS-fasen är en 'benign' och icke destruktiv fas av sjukdomen, givet den i de flesta fall typiska återkomsten av den neurologiska funktionen mellan de inledande skoven. Men ett stort antal studier visar nu att irreversibel CNS skada, ledande till senare neurologiskt handikapp, är en konsekvens av de inflammatoriska attackerna i den tidiga fasen av MS, en slags domino effekt. Det är också sannolikt att ett relativt begränsat tidsfönster existerar för att insatt antiinflammatorisk behandling av MS skall kunna vara riktigt effektiv.

## Kopplingen mellan optikus neurit och multipel skleros

ON är nära associerat med MS och uppträder hos de flesta MS-patienter någon gång under sjukdomsförloppet, samt är debutsymptomet hos cirka 20% (Matthews 1991). Frågan hur ofta en första episod av isolerad ON följs av nya neurologiska störningar till följd av demyeliniserande lesioner i CNS utanför synnerven, och därmed till diagnosen kliniskt definitiv MS (Schumacher et al 1965), har varit föremål för otaliga studier. Retrospektiva studier har funnit högst varierande risksiffror vad gäller MS-utveckling efter ON, varierande från 11,5% (Kurland et al 1963) till 85% (Lynn 1959).

Den kraftiga variationen i rapporterade risksiffror kan åtminstone delvis hänföras till skillnader i studiedesign, varierande inklusions- och exklusionskriterier och eventuella reella skillnader i MS-risk i olika populationer. Moderna prospektiva studier med längre uppföljningstid har funnit att åtminstone hälften av patienterna med isolerad ON kommer att utveckla kliniskt definitiv MS (tabell 1).

*Tabell 1. Kliniskt definitiv multipel skleros (MS) efter akut isolerad optikusneurit*

	<i>n</i>	Kliniskt definitiv MS	Uppföljningstid (år)
Hely et al 1986	82	42%	7
Francis et al 1987	101	75%	15
Rizzo & Lessel 1988	60	74% hos kvinnor och 34% hos män	15
Sandberg-Wollheim et al 1990	86	45%	15
Rodriguez et al 1995	95	39%	10
		49%	20
		54%	30
		60%	40
Optic Neuritis Study Group 1997	388	30%	5
Söderström et al 1998	147	36%	6

O’Riordan et al 1998	81	59%	10
Ghezzi et al 1999	102	42	8

Bland ögonläkare har det nog åtminstone tidigare funnits en allmän inställning att inte närmare diskutera kopplingen mellan ON och MS. Argumenten för att inte ‘avslöja’ har varierat. Den mer officiella motiveringen har ofta angivits som en önskan att inte belasta patienten med en obehaglig sanning. Varför belasta patienten med utsikten att eventuellt drabbas av MS om/när denna risk sannolikt är liten, det inte går att förutsäga vilka patienter som har störst risk att utveckla MS, när det ändå inte finns någon behandling att erbjuda? Andra förklaringar till förtigandet av sanningen finns säkert också, exempelvis läkarens egen oro och ångest inför MS-sjukdomen, bristande empati men framför allt bristande kunskap. I en intressant artikel som diskuterade just informationen kring ON påpekas det att ”It is also the doctor’s obligation to be knowledgeable and well-informed about optic neuritis and multiple sclerosis to avoid rationalizing nondisclosure as a refuge from ignorance about the disease” (Slamovitz & Macklin 1991).

### **Riskfaktorer för kliniskt definitiv multipel skleros efter akut optikusneurit**

#### *Ålder*

De flesta studier har funnit att ju yngre en patient är vid tidpunkten för insjuknandet i ON, desto större är risken för framtida MS (Rizzo & Lessell 1988, Sandberg-Wollheim et al 1990)

#### *Kön*

Flera studier har funnit en högre risk för MS-utveckling hos kvinnor (Rizzo & Lessell 1988, Sandberg-Wollheim et al 1990, Hely et al 1986), men i andra studier har skillnader i köns-specifik risk inte kunnat påvisas (Beck et al 1993b).

#### *Tidigare ON*

Flera studier har försökt belysa om tidigare ON i det kontralaterala-andra-ögat är en riskfaktor för utveckling av MS, men fynden i dessa studier har varit inkonklusiva. Nyligen har dock övertygande data publicerats som stöder uppfattningen att en tidigare ON i det andra ögat utgör en klar riskfaktor för framtida MS-utveckling (Beck et al 1993b).

### Årstid vid insjuknandet

Sandberg-Wollheim et al (1990) rapporterade en högre risk för MS-utveckling hos de ON-patienter som insjuknat under vinterhalvåret. Även i Stockholms studien utgjorde insjuknande i akut ON under januari-mars en klar riskfaktor för senare kliniskt definitiv MS trots att incidensen av akut ON var lägre unders samma tid (Jin et al 1999).

### MRT-förändringar

I olika ON-patientmaterial har kliniskt tysta MS-liknande hjärnlesioner påvisade med MRT registrerats hos 45-70% (Ormerod et al 1987, Morrissey et al 1993, Söderström et al 1998). Flera prospektiva studier visar klart att förekomst av MS-liknande MRT-lesioner vid tidpunkten för ON markant ökar risken för framtida MS (tabell 2). Även graden av CNS-inflammation påvisad med MRT, kvantifierad antingen som antal lesioner eller som lesionsvolym, är korrelerad med den frekvensen och hastigheten med vilket MS utvecklas hos ON-patienter (Beck et al 1993b, Filippi et al 1994). Även handikappnivån efter 5 respektive 10 år är relaterad till graden av de initiala MRT-förändringarna hos dessa patienter (Morrissey et al 1993, O’Riordan 1998).

Tabell 2. Förekomst av magnetkamera (MRT) förändringar hos patienter med akut ON eller andra isolerade syndrom associerade med multipel skleros (MS) är prediktivt för framtida utveckling av kliniskt definitiv MS. Antal (procent) av patienterna som utvecklade kliniskt definitiv MS vid förekomst av (MRT+) respektive avsaknad av (MRT-) MS-typiska MRT förändringar i hjärnan. MRT+ definierad som förekomst av minst en högsignalerande T2 lesion i hjärnan.

	MRT+	MRT-	Uppföljningstid (år)
Morrissey et al 1993	37/57 (65%)	1/32 (3%)	5
Optic Neuritis Study Group 1997	67/149 (45%)	32/202 (16%)	5
Jacobs et al 1997	16/42(38%)	5/32 (16%)	6
O’Riordan et al 1998	45/54 (83%)	3/27 (11%)	10
Söderström et al 1998	42/75 (56%)	5/41 (12%)	6
Ghezzi et al 1999	37/71 (65%)	0/31	8

## **MS-associerade likvorförändringar**

Hos patienter med MS förekommer praktiskt taget alltid sk oligoklonala IgG-band i likvor som tecken på ett till CNS och likvor begränsat B-cellssvar. I olika ON-patientmaterial har undersökningar med IEF påvisat intratekal immunglobulinsyntes i form av oligoklonala band hos 60-70% av patienterna (Frederiksen 1992, Söderström 1998). Det är viktigt att IEF utförs med optimal teknik, vilket inkluderar parallell undersökning av likvor och plasma, och visualisering av de oligoklonala banden med IgG-specifik antikropps-färgning. Förekomst av oligoklonala band i likvor är dock inte specifikt för ON och MS, utan ses vid en rad andra inflammatoriska CNS-sjukdomar (t.ex. syfilis, aseptisk meningit, HIV-infektion, vaskuliter och neuroborrelios), varför det är viktigt att utesluta sådana differentialdiagnoser med relevanta tester.

Förekomst av oligoklonala band i likvor hos en patient med isolerad ON har i flera studier visats vara förenat med en markant ökad risk för utveckling av kliniskt definitiv MS (Söderström et al 1998, Ghezzi et al 1999).

### *HLA-antigen-profil*

Det har sedan länge varit känt att den serologiskt definierade specificiteten HLA-DR2 förekommer i ökad omfattning hos MS-patienter jämfört med friska kontrollpersoner. HLA-DR2 motsvarar förekomsten av en specifik HLA-DR-DQ haplotyp kallad Dw2. Denna vanliga haplotyp finns hos cirka 60% av MS-patienterna i norra och västra Europa jämfört med 25-30% av friska kontrollpersoner i samma regioner (Hillert & Olerup 1993), och innebär en 3-4 gånger ökad risk för MS. I flera studier har man funnit en lätt ökning av förekomsten av Dw2 hos ON-patienter, men MS-risken efter akut ON tycks inte påverkas mer än marginellt av HLA-typ (Sandberg-Wollheim et al 1990, Söderström et al 1998).

## Behandling av optikusneurit

1949 visades att kortikosteroider var effektiva vid behandling av reumatoid artrit, och kortikosteroider och ACTH kom snart att användas även vid ON. En rad studier med mer eller mindre tveksam design har publicerats och har genomgående visat att steroidbehandling påskyndar återkomsten av synfunktion vid ON, men några säkra slutsatser vad gäller långtidseffekterna av steroider har inte kunnat dras från dessa studier.

### **Optic Neuritis Treatment Trial**

Mellan åren 1988 och 1991 inkluderades 457 patienter från 15 centra i USA i en randomiserad klinisk prövning av steroidbehandling vid akut ON, den sk. optic neuritis treatment trial (ONTT). Inklusionskriterierna var ensidig akut ON med <8 dagars duration, 18-45 års ålder, ej tidigare ON i det angripna ögat (däremot accepterades att patienterna tidigare haft ON i det andra ögat), och ingen tidigare steroidbehandling. Detta senare krav eliminerade de flesta patienter där ON var delmanifestation i en redan diagnostiserad MS. Dock kom 13% av de inkluderade patienterna att ha en känd MS.

Patienterna randomiserades till tre behandlingsgrupper:

Prednison peroralt (1 mg/kg/dag i 14 dagar).

Metylprednisolon intravenöst (250 mg x 4) i 3 dagar, följt av prednison enligt ovan i 11 dagar.

Placebo peroralt i 14 dagar.

Det primära effektmåttet i ONTT var synfunktionen mätt som visus, färgsinne, kontrastkänslighet och synfält efter 6 månader.

Ett av flera sekundära effektmått i studien var utvecklingen av kliniskt definitiv MS. Patienterna genomgick därför en standardiserad neurologisk statusundersökning (av neurolog) vid studiestarten, efter sex månader, efter ett år och därefter årligen.

### *Resultat*

Vid sex månaders uppföljningen påvisades ingen skillnad i synskärpa mellan de tre behandlingsgrupperna. De flesta patienterna återfick synen, och 95% hade en synskärpa som var lika med eller översteg 0,5, och 79% hade en synskärpa som var lika med eller översteg 1,0 (Beck et al 1992).

De intravenöst behandlade patienterna återfick synen något snabbare. I denna grupp hade mediansynskärpan ökat till 0,8 efter 4 dagar jämfört med efter 15 dagar i de två andra grupperna.



Synskärpan efter sex månader var korrelerad med synskärpan vid studiestart. Men även patienter med initialt djup synnedbudsättning hade god chans att återfå synen. Av 30 patienter med en synskärpa som var endast amauros eller perception, återfick 20 patienter (67%) en synskärpa som var 0,5 eller bättre (Beck et al 1992).

### *Nya attacker av ON*

Vid sex månaders uppföljningen fann man oväntat att de patienter som erhållit prednison peroralt hade en ökad risk att insjukna i nya attacker av ON (Beck et al 1993b). I denna grupp återinsjuknade 30% i ettdera ögat under 6-24 månaders uppföljning, jämfört med 16% i placebogrupper och 13% i den intravenösa gruppen (tabell 2).

*Tabell 3. Patienter (%) i ONTT som utvecklade kliniskt definitiv multipel skleros respektive hade minst en ny attack av optikusneurit. Modifierat från Beck et al 1993b, med tillstånd.*

Uppföljning	Behandlingsgrupp		
	Intravenös (n=134)	Placebo (n=126)	Prednison (n=129)
Kliniskt definitiv multipel skleros			
6 mån	3	7	7
1 år	6	13	11
2 år	8	18	16
3 år	17	21	25
4 år	25	27	30
Ny attack av optikus neurit 2 år			
öga 1*	10	10	17
öga 2	6	8	17
öga 1+2	13	16	30

\*öga 1 = ögat med den optikus neurit som ledde till inklusion i studien

### *Utveckling av kliniskt definitiv multipel skleros*

Kliniskt definitiv MS kunde diagnosticeras när nya neurologiska bortfalls symptom och statusfynd utvecklades hos patienterna, förutsatt att dessa besvär kunde förklaras av nya demyeliniserande lesioner i CNS utanför de båda synnerverna. De neurologiska störningarna fick uppträda tidigast fyra

veckor efter insjuknandet i ON och skulle kvarstå minst 24 timmar, samt vara objektivt påvisade vid en neurologisk statusundersökning (av neurolog).

389 patienter som inkluderats i studien (de ON-patienter som hade MS vid studiestarten var exkluderade) följdes i upptill fyra år. Resultaten efter två år (Beck et al 1993b) visade att 50 patienter (13%) utvecklade MS. Tio patienter tillhörde den intravenöst behandlade gruppen (8%), 19 patienter prednisongruppen (16%) och 21 patienter placebogruppen (18%). Den kumulativa 2-årsincidensen av MS hos den intravenöst behandlade gruppen var således lägre än i placebogruppen ( $p=0,03$ ), eller annorlunda uttryckt: De patienter som behandlades med metylprednisolon intravenöst hade en 57% minskning av risken att utveckla kliniskt definitiv MS. Någon skillnad förelåg inte mellan prednisongruppen och placebogruppen ( $p=0,54$ ). Risken att utveckla kliniskt definitiv MS korrelerade starkt med förekomsten av och antalet lesioner vid den initiala MRT-undersökningen av hjärnan. Behandlingseffekten var likaså korrelerad med antalet MRT-förändringar. Hos patienter med multipla MRT-lesioner i hjärnan utvecklades MS hos 36% av placebopatienterna, 32% av prednisonpatienterna, men bara hos 16% av de patienter som behandlats med metylprednisolon intravenöst. Oberoende av behandling var risken liten att utveckla MS bland de patienter som hade normal MRT (<5%).

Den intravenösa metylprednisoloneffekten var temporär, d.v.s. förhindrade inte MS utan fördröjde utvecklingen (Tabell 3). Efter tre år var den kumulativa incidensen av MS inte statistiskt skild i de tre grupperna - 17% i den intravenösa gruppen, 21% i placebogruppen och 25% i prednisongruppen - och efter fyra år var motsvarande siffror 25%, 27% och 30% (Beck et al 1995).

### *Biverkningar*

Lättare biverkningar som sömnstörningar, humörförändringar, gastrit, viktökning mm var vanligare bland de aktivt behandlade patienterna. Två patienter i den intravenöst behandlade gruppen fick allvarliga biverkningar. En patient fick akut pankreatit och en patient drabbades av en steroidpsykos.

### *Hur skall dessa resultat tolkas?*

Skillnaden mellan de två aktiva behandlingsgrupperna tycks huvudsakligen hänföra sig till dosen; de intravenöst behandlade patienterna erhöll en prednisolondos som var omkring 15 ggr högre under de tre första dygnet, därefter var behandlingen identisk.

Ett par faktorer övertygar i ONTT-studien:

2-årsrisken för MS-utveckling i placebogruppen var i samma storleksordning som den som rapporterats i flera andra serier, d.v.s. resultaten från ONTT tyder på att den intravenösa gruppen verkligen hade

en lägre 2-års risk för MS, snarare än att placebogrupperna skulle ha en ökad risk.

Metylprednisoloneffekten korrelerar med resultaten av MRT-undersökningen, d.v.s. patienter med kliniskt tyst spridning av inflammation i CNS, och därmed större risk att utveckla MS, drog störst nytta av behandlingen. Tyvärr gjordes inga uppföljande MRT-undersökningar i ONTT-studien, och därför stöds inte den kliniska effekten av metylprednisolon av en motsvarande minskning av MRT-förändringarna hos dessa patienter.

Det finns flera invändningar mot ONTT-studien:

De intravenöst behandlade patienterna (och deras läkare!) visste att de erhöll aktiv behandling. Någon intravenöst behandlad placebogrupp fanns således inte, och det är en uppenbar risk att detta förhållande kan ha påverkat exempelvis patienternas rapportering av diskreta neurologiska störningar.

Patienter med en tidigare dokumenterad demyeliniserande episod i form av ON i andra ögat tilläts delta i studien, och fler sådana patienter, liksom fler patienter med familjär MS och fler med multipla MRT-lesioner i hjärnan (samtliga kända riskfaktorer för MS), kom av slumpen att tillhöra placebogrupperna.

Det finns således en klar risk för att den skillnad som tolkats som en positiv behandlingseffekt istället kan bero på effekten av en obalans mellan riskfaktorer för MS i de tre behandlingsgrupperna. Det faktiska antalet patienter som utvecklade kliniskt definitiv MS var litet, bara 11 fler patienter utvecklade MS i placebogrupperna jämfört med i den intravenösa gruppen. Denna skillnad på 11 patienter motsvarar den 57% reduktionen av risken för kliniskt definitiv MS ( $p=0,03$ ). Tar man dock bort endast två av dessa 11 patienter (exempelvis antagandes att dessa patienter varit mer benägna att rapportera sina MS-symptom, eller att de skulle ha utvecklat MS snarare till följd av en ansamling av riskfaktorer än att de inte fick metylprednisolon), når man inte längre formell statistisk signifikans ( $p>0,05$ ). Om dessutom  $p$ -värdena, d.v.s. signifikansnivåerna, korrigeras med hänsyn till att multipla statistiska beräkningar utförts, blir skillnaden mellan grupperna förstås ännu mindre övertygande.

### *Biologisk förklaring?*

Någon allmänt accepterad förklaring till varför en kortvarig kur med metylprednisolon intravenöst skulle ha en långvarigt skyddande effekt på MS-utveckling finns inte. Den antiinflammatoriska effekten av kortikosteroider och effekten på blod-hjärnbarriärens permeabilitet anses vara kortvariga.

Starka belägg finns för att MS är en autoimmun sjukdom, och det är klarlagt att myelinantigenreaktiva T-celler är kraftigt förhöjda i blod och framförallt

likvor vid såväl MS som ON (Söderström 1994). Efter igenkänning av myelinantigen frisätter T-cellerna effektormolekyler, s.k. cytokiner, som kan vara såväl proinflammatoriska som immunsväddämpande. Experimentella studier visar att kortikosteroider kan påverka tidiga steg i olika immunologiska processer, exempelvis antigenpresentation och cytokinproduktion (Wandinger et al 1998). Dosberoende suppression av sjukdomsinitierande och myelinantigenreaktiva T-celler, och/eller dosberoende påverkan av nettobalansen mellan proinflammatoriska och immunsväddämpande cytokiner i en sådan autoimmun process, skulle kunna förklara en eventuell gynnsam effekt av intravenös högdosbehandling med metylprednisolon. Detta resonemang är dock spekulativt och delvis oklart.

### *Slutsatser av ONTT*

Peroral kortikosteroid behandling i standarddoser skall inte användas för behandling av ON. Sådan behandling leder varken till snabbare synrestitution eller förbättrad slutlig synfunktion jämfört med placebo. Dessutom antyder resultaten i ONTT att sådan behandling kan vara förenad med ökad risk för nya attacker av ON.

Intravenös metylprednisolonbehandling i hög dos (250 mg x 4 i 3 dygn, följt av peroral behandling i standarddos under 11 dagar, givet till ineliggande patient), ger en marginellt snabbare återkomst av synen, men förbättrar inte den slutliga synfunktionen (efter ett år) jämfört med placebo.

Att behandling med intravenöst metylprednisolon enligt ovan verkligen skulle minska två-års risken för kliniskt definitiv MS, har inte övertygande visats.

Behandling med höga doser metylprednisolon kan dessutom ge upphov till allvarliga biverkningar.

Undersökning med MRT vid akut ON är bara av värde för att påvisa kliniskt tyst spridning av MS, inte för att påvisa 'annan orsak till ON'.

### *Behandlingsrekommendationer avseende kortikosteroider vid akut optikusneurit*

Peroral behandling med standarddoser av kortikosteroider är kontraindicerad.

Intravenöst metylprednisolon i dos enligt ovan (doseringsintervallet kan diskuteras, 500 mg x 2 är kanske lämpligare?) i 3-5 dygn ges i sluten vård till patienter med bilateral ON med god uppsikt över möjliga biverkningar. Hos dessa patienter är snabb synrestitution viktig, och dessutom har bilateral ON ibland kanske en annan genes än ensidig ON, varför steroider kan vara av större värde hos dessa patienter?

Till patienter med akut ensidig ON ges inte intravenös metylprednisolonbehandling.

För att utvärdera den betydelse som ONTT haft för behandlingen av ON i USA gjordes en enkätundersökning där sammanlagt cirka 450 oftalmologer och neurologer medverkade (Trobe et al., 1999). Resultatet visar att 40% av ögonläkarna och 81% av neurologerna använde intravenös metylprednisolon för behandling av ON hos minst hälften av sina patienterna. Det av läkarna angivna skälet för denna behandling var att förbättra synresultatet efter ett år. Någon sådan behandlingseffekt är dock inte visad i ONTT! Vidare angav 66% av ögonläkarna och 71% av neurologerna att man utförde MRT av hjärnan i mer än 50% av fallen. Mer än en tredjedel gjorde denna undersökning för att utesluta annan orsak till optikusneuropatin trots att denna indikation förkastades i ONTT. Nuvarande behandlings- och undersökningsrutiner i USA kan därför i vissa avseende sägas vila på en bräcklig vetenskaplig grund. Även i Skandinavien varierar behandlings- och undersökningsrutinerna vid akut ON mellan olika läkare och länder, vilket tydligt klartgjorts i en artikel (Nikoskelainen et al 1999).

## Information till patienter med ON

De etiska övervägandena läkaren gör syftar till patientens bästa. Både läkaretiken och hälso- och sjukvårdslagen föreskriver att vården i Sverige skall bygga på respekt för patientens självbestämmande och integritet, och att patienten skall ges upplysning om sitt hälsotillstånd och tillgängliga behandlingsmetoder. Med mer och mer välinformerade patienter och de ökade möjligheterna att behandla MS kräver läkaretiken nu att patienter med akut ON informeras om kopplingen till MS och erbjuds remiss till neurolog, eller till något av de MS Center som byggts upp som ett resultat av de nya behandlings möjligheterna. Man kan inte ställa upp några 'kokboksregler' om hur denna information skall ges och den skickliga läkaren litar här på sin erfarenhet och goda omdöme.

Ett problem med den konservativa attityden att 'inte informera' ON patienter är att många MS- symptom är vaga och okarakteristiska, exempelvis kronisk trötthet, yrsel, smärttillstånd, urinvägsbesvär mm. Patienter med akut ON av MS-typ, som inte informerats om sin diagnos och om kopplingen till MS, vandrar ofta runt i sjukvårdsapparaten hos en rad olika läkare på grund av olika diffusa MS symptom. Dessa patienter möter ofta liten förståelse och betraktas inte sällan som hysteriska och nervösa. Patienter uttrycker ofta en stor lättnad när de slutligen får sin MS-diagnos. Först då kan de få symptomatisk behandling mot sina besvär, respektive erbjudas interferon-beta behandling. Man kan inte förvänta sig att ögonläkare håller sig uppdaterade på vad som är aktuell MS-behandling varför dessa patienter skall handläggas av neurolog. Det är idag allmänt konsensus bland neurologer och myndigheter i den utvecklade världen att MS patienter med aktiv sjukdom skall erbjudas interferon-beta behandling. Då ögonläkare rimligtvis inte i allmänhet genomför en fullständig neurologisk status undersökning, eller har god vana att ta en MS-riktad anamnes, är risken stor att de ON-patienter som inte informeras och erbjuds remiss till neurolog kanske redan vid besöket hos ögonläkaren faktiskt har kliniskt definitiv MS, och därmed uppfyller indikationerna för interferon-beta behandling!

### **Annan behandling av multipel skleros**

#### *Copaxone<sup>R</sup>*

Copaxone<sup>R</sup> består av syntetiska polypeptider som beträffande sin uppbyggnad liknar myelinbasiskt protein (MBP). MBP är en viktig beståndsdel i det isoleringshölje (myelinskidan) som omger nervfibrer och som angrips vid MS. En hypotes om uppkomsten av MS är att celler som tillhör immunsystemet i abnorm utsträckning känner igen och angriper MBP. Tanken bakom Copaxone<sup>R</sup> var att konstruera ett läkemedel som 'drar till sig' de MBP-reaktiva cellerna och därmed avleder dem från att reagera med nervsystemets myelin. Flera forskargrupper har visat att denna princip tycks fungera.

En amerikansk placebokontrollerad multicenterstudie som omfattade 251 patienter har publicerats (Johnson et al 1995). Behandlingen gavs intramuskulärt dagligen under två år. Jämfört med placebo medförde behandling med Copaxone<sup>R</sup> färre nya skov (minskning med 29%) och en viss fördröjning av handikapp utvecklingen. Också positiva resultat vad gäller MRT-effekten av Copaxone<sup>R</sup> har rapporterats. En fördel är att medlet ger få och lindriga biverkningar. En nackdel är att preparatet måste tas som injektion varje dag. Copaxone<sup>R</sup> är ännu inte godkänt i Sverige.

### *Behandling med immunsuppressiva läkemedel och cytostatika*

Metylprednisolon är en av många varianter av kortikosteroider som hämmar inflammation och kroppens immunförsvar. En rad kliniska prövningar har genomförts med kortikosteroider, men p.g.a. tveksam studiedesign, få patienter etc., har dessa studier inte givit klara belegg för att sådan behandling verkligen påverkar MS gynnsamt. Den allmänna uppfattningen bland neurologer är dock att högdosbehandling med metylprednisolon under några dygn kan förkorta akuta MS-skov. En dansk studie antyder inte bara att en sådan behandling har en gynnsam effekt utan också att behandlingen kan ske peroralt (Sellebjerg et al 1998). En meta-analys av 12 randomiserade kontrollerade studier av steroid behandling vid ON och MS fann att sådan behandling bara var effektiv när det gällde att förkorta skovens längd men inte gav någon positiv långtidseffekt på handikapp utvecklingen eller någon minskning av skovfrekvensen (Brusaferrri & Candelesi 2000).

Vid MS anses en störning av kroppens immunsvår föreligga. En omhuldad hypotes om uppkomstmekanismerna för MS är att kroppens egna immunceller frisätter proinflammatoriska cytokiner i abnorm omfattning till följd av en störd reglering, vilket leder till att nervfibrernas myelinskidor skadas. Om detta är riktigt, vore det logiskt att tillföra läkemedel som dämpar det kroppsegna immunsvaret (immunsuppressiva läkemedel) eller cellgifter (cytostatika) som nedreglerar bl a immuncellerna. Sådan immunsuppressiv behandling är numera rutin för att exempelvis förhindra avstötning efter njurtransplantation mm. Vid MS har effekterna av flera immunsuppressiva läkemedel (azatioprin, ciklosporin) och cytostatika (cyklfosfamid) studerats. I stora och vanligtvis väl genomförda prövningar har inget av dessa läkemedel visat sig tillräckligt effektivt för behandling av MS. Dessutom är dessa preparat oftast förknippade med allvarliga biverkningar. Ett undantag är mitoxantron som nyligen godkänts i USA för behandling av terapiresistent progressiv MS. Mitoxantron som är ett cytostatikum och ges som infusion en gång i månaden. Ett allvarligt problem med preparatet är dock en ackumulerad kardiotoxicitet som begränsar användningen till drygt ett år.

En lovande behandlingsform mot MS har prövats i England. MS-patienter med hög sjukdomsaktivitet behandlades med antikroppar (Campath<sup>R</sup>) mot en receptor, CDw52, som finns på såväl T- som B-lymfocyternas ytterhölje. Behandlingen gavs intravenöst under 10 dagar och ledde till en kraftig utarmning av lymfocyterna i blodet kombinerat med akut försämring av

patienternas MS symtom (sannolikt p g a kraftig utströmning av cytokiner från skadade lymfocyter i de inflammatoriska härdarna i CNS). Därefter inträffade en viss förbättring av neurologisk status, samt en ordentlig minskning av antal och volym av MRT-lesioner i hjärnan (Moreau et al 1994). En sådan kraftig och allmän nedpressning av immunsystemets celler under längre tid är dock inte utan risker, och en större behandlingsstudie av reumatoid artrit med samma antikropp fick avbrytas p.g.a. flera fall av allvarliga och dödliga infektioner.

### *Sammanfattning*

Med oftalmologisk kompetens, och med iakttagande av varningssignaler för olika differentialdiagnoser, bör träffsäkerheten vid ON diagnostiken bli hög. Utförs dessutom likvorundersökning och MRT på dessa patienter av neurolog ökas inte bara den diagnostiska träffsäkerheten, utan framförallt ges möjligheter till en individualiserad prognostisk bedömning av risken för framtida och allvarlig MS. En ON patient med MS-associerade MRT och likvor förändringar, och där en differential diagnostisk utredning inte påvisat annan sjukdom, har MS enligt moderna diagnoskriterier. När det nu dessutom finns evidens från välgjorda behandlingsstudier att tidig interferon-beta behandling gynnsamt påverkar MS-sjukdomen är det ögonläkarens skyldighet att ställa en korrekt ON diagnos och sedan remittera patienten till neurolog för vidare utredning. När det gäller patienter med misstänkt MS är det lika självklart att hjälpa dessa till en korrekt diagnos och behandling som det är att hjälpa diabetiker, hypertoniker, astmapatienter etc.

Då den kliniska bilden vid ON i allmänhet är alarmerande, för den praktiskt taget alltid patienten till en ögonläkare. En ON-patient med MS-liknande MRT- och likvor förändringar anses ha MS diagnosticerat i ett så tidigt skede som idag är möjligt med till buds stående metoder. I framtiden kanske det bli möjligt att diagnosticera MS ännu tidigare med utgångspunkt från familjär förekomst, HLA-antigen profil och laboriemarkörer för demyelinisering och abnormt immunsvär, så som idag delvis sker vid insulinberoende diabetes mellitus (Nepsom 1995). Genom att applicera moderna genetiska, immunologiska och molekylärbiologiska metoder på väldefinierade och homogena grupper av MS-patienter, skapas möjligheter för bättre karakteristik av patogenetiska uppkomstmekanismer, respektive ökad förståelse för såväl kliniska som laboriemässiga prognostiska markörer. Undersökning av patienter med akut ON ger goda möjligheter att belysa sådana frågeställningar.



## Referenser

Beck RW, Cleary PA, Anderson MM et al. A randomized, controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis. *N. Engl. J Med.* 326:581-588,1992.

Beck RW, Cleary PA and the Optic Neuritis Study Group: Optic Neuritis Treatment Trial: One-year follow-up results. *Arch. Ophthalmol.* 111:773-775,1993a.

Beck RW, Cleary PA, Trobe JD et al. The effect of corticosteroids for acute optic neuritis on the subsequent development of multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 329:1764-1769, 1993b.

Beck RW, Cleary PA, Baclund JC et al. The course of visual recovery after optic neuritis. *Ophthalmology* 101:1771-1778, 1994.

Beck RW, Trobe JD, for the Optic Neuritis Study Group. What we have learned from the Optic Neuritis Treatment Trial. *Ophthalmology* 10:1504-1508,1995.

Brusaferri F & Candelise L. Steroids for multiple sclerosis and optic neuritis: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *J Neurol.* 247: 435-442, 2000.

Comi G, Filippi M, Barkhof F, Durelli L, Edan G, et al. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. *Lancet.* 357:1576-82, 2001.

Filippi M, Horsfield MA, Morrissey SP et al. Quantitative brain MRI lesion load predicts the course of clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Neurology* 44:635-641, 1994.

Fleishman JA, Beck RW, Linares OA et al. Deficits in visual function after resolution of optic neuritis. *Ophthalmology* 94:1029-1035,1987.

Francis DA, Compston DAS, Batchelor JR et al. A reassessment of the risk of multiple sclerosis developing in patient with optic neuritis after extended follow up. *J. Neurol. Neurosurg. Psych.* 50:758-765,1987.

Frederiksen JL, Larsson HBW, Olesen J. Correlation of magnetic resonance imaging and CSF findings in patients with acute monosymptomatic optic neuritis. *Acta Neurol. Scand.* 86:317-322,1992.

Ghezzi A, Martinelli V, Torri V, et al. Long-term follow-up of isolated optic neuritis: the risk of developing multiple sclerosis, its outcome, and the prognostic role of paraclinical tests. *J Neurol.* 246:770-775, 1999.

Hely MA, McManis PG, Doran TJ et al. Acute optic neuritis: a prospective study of risk factors for multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psych.* 49:1125-1130, 1986.

Hillert J & Olerup O. Multiple sclerosis is associated with genes within ore close to the HLA-DR-DQ subregion on a normal DR15,DQ6,Dw2 haplotype. *Neurology* 43: 163-168, 1993.

The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1-b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology* 43:655-661,1993.

Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann. Neurol.* 39:285-294,1996.

Jacobs LD, Kaba SE, Miller CM, et al. Correlation of clinical, magnetic resonance imaging, and cerebrospinal fluid findings in optic neuritis. *Ann Neurol.* 41:392-398, 1997.

Jacobs LD, Beck R, Simon J, Kinkel P, et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 343:898-904, 2000.

Jin Y-P, de Pedro-Cuesta J, Söderström M, Stawiarz L, Link H. Age, sex, birth and ethnic-group related patterns. *J Neurol Sci.* 159:107-114, 1998.

Jin Y-P, de Pedro-Cuesta J, Söderström M, Link H. Incidence of optic neuritis in Stockholm, Sweden 1990-1995. II. Time and space patterns. *Arch Neurol.* 56: 975-980, 1999.

Johnson K, Brooks BR, Choen JA et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology* 45: 1268-1276, 1995.

Kahana E, Alter M, Feldman S. Optic neuritis in relation to multiple sclerosis. *J. Neurol.* 213:87-95,1976.

Kellar-Wood H, Robertson N, Govan GG et al. Leber's hereditary opticneuropathy mitochondrial DNA mutations in multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 36:109-112, 1994.

Keltner JL, Johnson CA, Spurr JO et al. Visual field profile of optic neuritis: one-year follow-up in the Optic Neuritis Treatment Trial. *Arch. Ophthalmol.* 112: 946-953, 1994.

Kinnunen E. The incidence of optic neuritis and its prognosis for multiple sclerosis. *Acta Neurol. Scand.* 68:371-377,1983.

Kurland LT, Beebe GW, Kurtzke JF et al. Studies on the natural history of multiple sclerosis. 2. The progression of optic neuritis to multiple sclerosis. *Acta*

*Neurol. Scand.* 42(suppl 19):157-176,1966.

Lightman S, McDonald WI, Bird AC et al. Retinal venous sheathing in optic neuritis: Its significance for the pathogenesis of multiple sclerosis. *Brain* 110:405-414,1987.

Lynn BH. Retrobulbar neuritis. *Trans. Ophthalmol. Soc. UK* 79:701-716,1959.

Matthew WB. Symptoms and signs. In: McAlpine's Multiple Sclerosis, WB Matthews (Ed), Churchill Livingstone, Edinburgh, pp 43-47, 1991.

McDonald WI. The mystery of the origin of multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psych.* 40:113-123,1986.

McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Ann. Neurol.*, in press.

Miller DH, Barkhof F, Nauta JJ. Gadolinium enhancement increases the sensitivity of MRI in detecting disease activity in multiple sclerosis. *Brain*. 116:1077-1094, 1993.

Morrissey SP, Miller DH, Kendall BE et al. The significance of brain magnetic resonance imaging abnormalities at presentation with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. A 5-year follow-up study. *Brain* 116:135-146,1993.

Moreau T, Thorpe J, Miller D et al. Preliminary evidence from magnetic resonance imaging for reduction in disease activity after lymphocyte depletion in multiple sclerosis. *Lancet* 344: 298-301, 1994.

Nepsom GT. Class II antigens and disease susceptibility. *Annu. Rev. Med.* 46:17-25, 1995.

Nikoskelainen E, Lindblom B, Kerty E, Lahdes K, Frederiksen J. A case of isolated acute optic neuritis. *Acta Ophthalmol Scand* 1999;77:485-488.

Optic Neuritis Study Group. The clinical profile of optic neuritis. Experience of the Optic Neuritis Study group. *Arch. Ophthalmol.* 109:1673-1678,1991.

Optic neuritis Study Group. The 5-year risk of MS after optic neuritis. Experience of the optic neuritis treatment trial. *Neurology.* 46:1404-1413,1997.

O'Riordan JI, Gallhager HL, Thompson AJ et al. Clinical, CSF and MRI findings in Devic's neuromyelitis optica. *J. Neurol. Neurosurg Psych.* 60: 382-387, 1996.

O'Riordan JI, Thompson AJ, Kingsley DPE, et al. The prognostic value of brain MRI in clinically isolated syndromes of the CNS. A 10-year follow-up. *Brain.* 121:495-503, 1998.

Ormerod IEC, Miller DH, McDonald WI et al. The role of NMR imaging in the assessment of multiple sclerosis and isolated neurological lesions. *Brain* 110:1579-1616,1987.

Percy AK, Nobrega FT, Kurland LT. Optic neuritis and multiple sclerosis: an epidemiologic study. *Arch. Ophthalmol.* 87:135-139,1972.

Perkin GD, Rose FC. Optic neuritis and its differential diagnosis. Oxford University Press, Oxford, 1979.

PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon-beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet* 352:1498-1504, 1998.

Rizzo JF, Lessell S. Risk of developing multiple sclerosis after uncomplicated optic neuritis. A long-term prospective study. *Neurology* 38:185-190,1988.

Rodriguez M, Siva A, Cross SA et al. Optic neuritis: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Neurology* 45:244-250,1995.

Rudick RA, Schiffer RB, Schwetz KM et al. Multiple sclerosis: the problem of incorrect diagnosis. *Arch. Neurol.* 43:578-583,1986.

Rudick RA, Fisher E, Lee JC, et al. Use of the brain parenchymal fraction to measure whole brain atrophy in relapsing-remitting MS. *Neurology.* 53:1698-1704, 1999.

Sandberg-Wollheim M, Bynke H, Cronqvist S et al. A long-term prospective study of optic neuritis: Evaluation of risk factors. *Ann. Neurol.* 27:386-393,1990.

Schumacher GA, Beebe G, Kibler RF, et al. Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: report by the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. *Ann NY Acad Sci.* 122:552-568, 1965.

Sellebjerg F, Fredriksen JL, Nielsen PM, Olesen J. Double-blind, randomized, placebo-controlled study of oral, high-dose methylprednisolone in attacks of MS. *Neurology* 51:529-534, 1998.

Simon JH, Jacobs LD, Campidu MK, and the Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). A longitudinal study of brain atrophy in relapsing multiple sclerosis. *Neurology* 53: 139-148, 1999.

Slamovitz TL, Macklin R. What to tell the patient with optic neuritis about multiple sclerosis (Editorial). *Survey of ophthalmol.* 36:47-48, 1991.

Stricker RB, Miller RG, Kiprov DD. Role of plasmapheresis in acute disseminated (postinfectious) encephalomyelitis. *J. Clin. Apheresis.* 7: 173-179, 1992.

Söderström M, Link H, Sun J-B et al. Autoimmune T cell repertoire in optic neuritis and multiple sclerosis: T cells recognising multiple myelin proteins are accumulated in cerebrospinal fluid. *J. Neurol. Neurosurg. Psych.* 57:544-551,1994.

Söderström M, Jin Y-P, Hillert J, Link H. Optic neuritis. Prognosis for multiple sclerosis from MRI, CSF and HLA findings. *Neurology* 50:708-714, 1998.

Söderström M. Optic neuritis and multiple sclerosis. *Acta Ophthalmol. Scand.* 79: 233-227, 2001.

Trobe JD, Beck RW, Moke PS et al. Contrast sensitivity and other vision tests in the optic neuritis treatment trial. *Am. J. Ophthalmol.* 121:547-553, 1996.

Trobe JD, Sieving PC, Guire KE, Fendrick AM. The impact of the Optic Neuritis Treatment Trial on the practices of ophthalmologists and neurologists. *Ophthalmology* 106:2047-2053, 1999.

Wandinger KP, Wessel K, Trillenber P, Heindl N, Kirchner H. Effect of high-dose methylprednisolone administration on immune functions in multiple sclerosis patients. *Acta Neurol Scand* 97:359-365, 1998.

Walsh FB, Hoyt WF. *Clinical neuro-ophthalmology.* Williams & Wilkins, Baltimore, 1969.

Wikström J. The epidemiology of optic neuritis in Finland. *Acta Neurol. Scand.* 52:167-178,1975.

Weinshenker BG, Bass B, Rice GPA, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain.* 112:133-146, 1989.