

# Multipel skleros – en sjukdom även hos barn

MATTI IIVANAINEN, MERI SEVON, PENTTI J. TIENARI OCH MATTI HALTIA

Multipel skleros (MS) är en inflammatorisk demyeliniserande sjukdom av det centrala nervsystemet (CNS), som först beskrevs av Cruveilhier (1829–1842). Vi får dock tacka Jean-Martin Charcot (1877) för den definitiva klinisk-patologiska karakteriseringen av sjukdomen i dess klassiska form ("sclérose en plaque"). Det första fallet av multipel skleros i vårt land har beskrivits i denna tidskrift år 1880 [1]. MS uppfattades snart som en av de viktigaste neurologiska sjukdomarna vilket resulterade

i en intensiv forskningsaktivitet. Men trots den över 150-åriga forskningen är sjukdomens etiologi ironiskt nog fortfarande oklar.

Epidemiologiska studier har visat att prevalensen av MS är hög bland populationer av nord- och västeuropeisk härstamning som huvudsakligen är bosatta i världens tempererade klimatiska zoner, medan den är sällsynt eller ick-förekommande bland svarta populationer och på tropiska latituder. Prevalenser av MS 50–200 per 100 000 invå-

nare har funnits i de nordiska länderna, på Brittiska öarna och i länder befolkade av emigranter från dessa områden och deras avkomlingar, dvs. Förenta staterna, Kanada, Australien och Nya Zeeland [2, 3]. Ett fokus med speciellt hög risk för MS med en prevalens av 200 patienter per 100 000 invånare och en incidens av 11 nya fall per 100 000 invånare per år omfattar vissa delar av västra Finland i södra Österbotten [4] (figur 1). Denna incidens är den högsta hittills beskrivna i hela världen. Studier av emigranter som har flyttat mellan världens olika klimatzoner, har visat att det händelseförlopp som leder till MS med all sannolikhet börjar redan i ungdomen. Förbättrade diagnostiska metoder, framför allt MRT, har gjort det möjligt att avslöja även tidiga och hittills oanade latent eller subkliniska fall. Det är därför förvånansvärt att studier av MS hittills nästan uteslutande fokuserat på vuxna patienter, dvs. sjukdomens förmodade sena stadium, medan det hypotetiska debutskedet i ungdomen har förbisetts.

Denna översikt sammanfattar aktuella synpunkter på diagnostik, differentieldiagnostik, etiopatogenes och behandling av MS med speciell hänsyn till förekomsten av sjukdomen även under barn- och ungdomsåren.

## KLINISK BILD OCH DIAGNOS

### KLINISKA MANIFESTATIONER

Den kliniska manifestationsåldern av MS uppvisar en bifasisk fördelning med toppar vid 25–30 år och vid 40–45 år.

## FÖRFATTARNA

Matti Iivanainen är professor i barnneurologi och överläkare för Barnneurologiska enheten vid Helsingfors universitetscentralsjukhus och Meri Sevón är forskare vid samma institution.

Pentti J. Tienari är docent i experimentell neurologi vid Institutionen för neurovetenskap vid Helsingfors universitet.

Matti Haltia är professor i neuropatologi vid Haartmaninstitutet vid Helsingfors universitet.



FIGUR 1. Prevalensen av MS (per 100 000 invånare) i olika regioner och länder i Europa.

Ungefär två tredjedelar av patienterna är av kvinnligt kön. Sjukdomen debuterar oftast med pareser, spasticitet, sensoriska symtom, synrubbningar på grund av opticusneurit, övriga kranialnervsymtom och ataxi (Tabell I) [5]. Tillståndet förbättras oftast inom 2–3 veckor, och symtomen försvinner helt eller delvis för att upprepas efter månader eller år. Cirka hälften av patienterna med denna fluktuerande sjukdomsbild insjuknar på nytt inom två år. De ovannämnda symtomen och fynden försvåras efter upprepade episoder och blir bestående med ökad invaliditet som följd (Tabell II). Autonoma rubbningar (svettning, takykardi, hypotoni, impotens, urinerings- och defekationsstörningar) blir vanliga. Kognitiva eller psykiska störningar (dys-

TABELL II. *Frekvensen av debutsymtom och deras utveckling under 10 år hos patienter med multipel skleros<sup>1</sup>*

Symptom	Debut-symtom	Efter 10 år (%)
Pareser	43	77
Sensibilitetsstörningar	41	73
Optikusneurit	36	52
Lesion i hjärnstammen eller cerebellum	23	75
Spasticitet eller Babinskis tecken positivt	19	78
Rörelsestörning i ögat	13	15
Störning i det autonoma nervsystemet	10	56
N. facialis- eller n. trigeminusparet	7	13
Kognitiv eller psykisk störning	4	36

<sup>1</sup>Enligt Poser et al. [6].

TABELL I. *Debutsymtom vid multipel skleros<sup>1</sup>*

#### Definitiva:

Dessa symtom måste pågå i minst 24 timmar.  
 Ensidig optikusneurit/retrobulbär neurit  
 Förvärvad monokulär färgblindhet  
 Oscillopsi  
 Verklig binokulär diplopi  
 Tic douloureux (under 40 år)  
 Hemifacial spasm (under 40 år)  
 Akut ensidigt försvagad hörsel­förmåga  
 Tillfällig akut "non-positional" svindel  
 Tillfälligt skanderande tal  
 Transversal myelit  
 Lhermitte-symtom  
 Gångataxi  
 Ensidig dysmetri/intentionstremor/inkoordination  
 Sensoriskt "useless hand-syndrom"  
 Tillfällig svaghet/parestesi i en extremitet  
 Tillfällig smärtfri urinretention  
 Tillfällig smärtfri urin­trängning/inkontinens hos män (under 40 år)

#### Möjliga:

För att dessa skall kunna accepteras som debutsymtom måste definitiva symtom följa inom två år.  
 Ensidig facial pares  
 Tillfällig smärtfri pollakisuri hos män (under 40 år)  
 Tillfällig hemipares (under 40 år)  
 Organisk dysfunktion av erektion  
 Smärtsamma toniska anfall

<sup>1</sup>Enligt Poser [5].

fasi, depression, demens) förekommer hos en tredjedel. Den genomsnittliga durationen av MS uppskattas till 25–30 år. Patienterna dör oftast av infektioner i andningsvägarna eller urinvägarna eller av andra långvårdskomplikationer [7]. Det måste dock betonas att ungefär en tredjedel av patienterna är helt arbetsföra ännu efter 20 sjukdomsår.

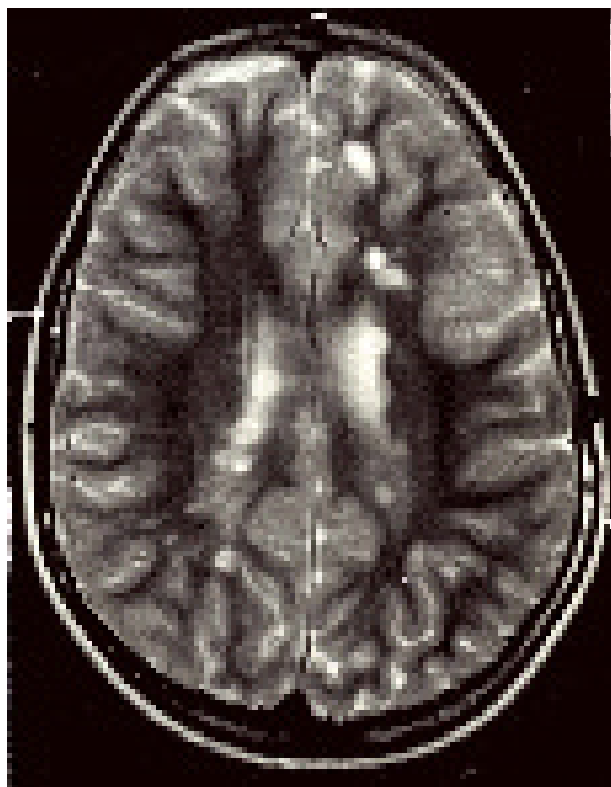
Ett ofta förbisett faktum är att kliniskt manifest MS förekommer även hos barn. Hittills har cirka tusen pedia-triska fall publicerats; hos de yngsta patienterna debuterade sjukdomen vid 2 års ålder [8]. Debutsymtomen hos barn liknar dem hos vuxna (Tabell I). Enligt sjukdomens förlopp särskiljer man följande fyra typer av MS: a) en typ med återfall och förbättringar (40 procent; efter återfallen blir patienten signifikant bättre) b) en benign typ (10 procent; efter ett initialt förlopp med återfall och förbättringar förblir patientens tillstånd stabilt) c) en sekundärt progredierande typ (40 procent; cirka 10 år efter ett initialt förlopp med återfall och förbättringar förvärras patientens tillstånd progressivt och d) en primärt progredierande typ (10 procent; patientens tillstånd progredierar hela tiden snabbt och leder till svår invaliditet eller död). En liten undergrupp, som kallas transitionellt progredierande, följer samma progredierande förlopp men har ett enstaka återfall vid någon tidpunkt [9]. Observationer av ett begränsat antal patienter tyder på att sjukdomsförloppet vore svårare hos barn än hos vuxna [10], men det är för tidigt att dra några definitiva slutsatser i detta avseende.

#### NEUROIMAGING

Magnetisk resonanstomografi (MRT) visar förändringar i den vita hjärnsubstansen bättre än datortomografi (DT). Cirka 90 procent av MS-patienterna uppvisar demyeliniserade plack vid MRT. Förändringarna i MRT är dock ospecifika för MS (figur 2). De kan förändras och även försvinna med tiden, vilket återspeglar det kliniska sjukdomsförloppet med återfall och remissioner. Minskat N-acetylaspartat i protonmagnetospektroskopi (MRS), minskad "magnetisation transfer ratio", hypointensitet i T1-bilder och minskning av korta T2-fraktioner är några fynd som sannolikt bättre korrelerar med klinisk invaliditet än konventionella MRT-fynd [11]. Den s.k. FLAIR-sekvensen (T2 weighted fluid attenuated inversion recovery) är till nytta i visualiseringen av spinala MS-härddar [12]. Undersökningar av enäggstvillingar har visat att den kliniskt friska tvillingen kan ha MS-liknande MRT-förändringar i de neurologiskt stumma områdena av hjärnan, medan den kliniskt sjuka tvillingen har liknande lesioner i områden som ger upphov till symtom. Också friska släktingar till patienter med familjär MS kan ha "tysta" MRT-lesioner i hjärnan [13]. Med tiden kan individer med dessa tysta lesioner utveckla den neurologiska sjukdomsbilden hos MS.

#### LABORATORIEFYND

Över 90 procent av kliniskt definitiva MS-fall uppvisar lymfoid cellreaktion och oligoklonalt IgG i likvor samt ökad



FIGUR 2. MRT visar många enskilda vita fläckar som tecken på MS-placker i den vita hjärnsubstansen i bå-da hemisfärerna hos en 12-årig flicka med kliniskt säker MS

OBS! BILDKAVLITETEN I DETTA DOKUMENT ÄR MYCKET LÅG PGA PDF-FORMATET

intratekal produktion av IgG. En del av MS-patienternas kliniskt friska identiska tvillingsyskon har haft oligoklonalt IgG i likvor och senare utvecklat MS. Intratekal produktion av virusantikroppar mot mässling och mot många andra, t.o.m. orelaterade, virus samt även mot bakterietoxiner kan ofta konstateras hos MS-patienter. Alla dessa förändringar är dock ospecifika och korrelerar inte med sjukdomsaktiviteten.

Myelinbasproteinindex (MBP-index), vissa MBP-fraktioner i likvor och olika interleukiner [14, 15] kan korrelera med sjukdomsaktiviteten. MBP, proteolipidprotein och myelinoligodendrocytglykoprotein har encefalitogena egenskaper [16]. Av dessa är MBP det bäst beskrivna. En anmärkningsvärd posttranslationell modifikation av MBP är citrullination. MBP med sex citrullinheter (MBP-C8) är förhöjt vid kronisk MS [17] och rentav mer i ickerecidiverande akut MS av så kallad Marburg-typ [18]. Mekanismen i bildningen av MBP-C8 samt denna molekyls biochemiska och immunologiska egenskaper kan vara väsentliga för förståelsen av återfall och förbättringar vid MS. All-

deles färskas undersökningar visar att en nedsatt aktivitet av interleukin-10 och en förhöjd aktivitet av interleukin-12p40-mRNA korrelerar med sjukdo-

mens aktivitet [19]. Det är intressant att se om dessa observationer leder till terapeutiska tillämpningar.

#### DIAGNOS

Diagnosen MS ställs på kliniska kriterier av vilka det väsentligaste är symptomens och fyndens spridning i tid och rum. Topografisk dissemination betyder att symptom och/eller neurologiska fynd uppstår på grund av lesioner i minst två separata härdar i CNS. Dissemination i tid förutsätter minst två återfall. Återfall definieras såsom en försämring av patientens tillstånd med neurologiska symptom som varar minst 24 h. Avståndet mellan två relaps måste vara minst en månad. Cirka 20 procent av fallen uppvisar dock en jämnt progredierande form av sjukdomen, och då förutsätts en försämringsperiod på minst sex månader. MS-diagnos kan ställas om övriga sjukdomar har kunnat uteslutas. Diagnosen MS kan ställas enligt fyra nivåer av sannolikhet på grund av antalet återfall, avvikande kliniska och parakliniska fynd samt laboratoriefynd [20] (Tabell III). Den topografiska disseminationen kan också dokumenteras i form av parakliniska fynd, såsom förändringar i MRT och undersökningar av "evoked potentials" (SEP, BAEP, VEP). En definitiv MS-diagnos är dock möjlig bara genom neuropatologisk undersökning post mortem.

TABELL III. Diagnostiska kriterier för multipel skleros<sup>1</sup>

Kategori	Antalet anamnestic attacker	Klinisk-fysikaliska bevis <sup>2</sup>	Parakliniska bevis	Likvor O/IgG <sup>3</sup>
A. Kliniskt definitiv				
A1	2	2		
A2	2	1	och 1	
B. Laboratoriefynd stöder diagnosen				
B1	2	1	eller 1	+
B2	1	2		+
B3	1	1	och 1	+
C. Kliniskt förmodad				
C1	2	1		
C2	1	2		
C3	1	1	och 1	
D. Laboratoriefynd stöder en förmodad diagnos				
D1	2			+

<sup>1</sup>Enligt Poser et al. [20]. <sup>2</sup>Antalet härdar i det centrala nervsystemet. <sup>3</sup>O/IgG = oligoklonala fraktioner eller förhöjd IgG.

## DIFFERENTIALDIAGNOS

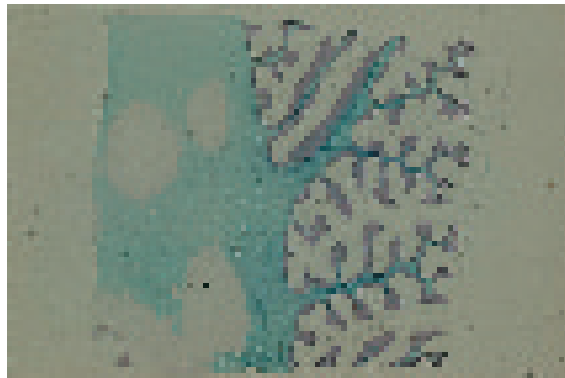
Diagnostiska problem kan uppstå i samband med en monofokal och/eller monofasisk neurologisk sjukdomsbild, som dock annars är förenlig med MS. Exempel på sådana tillstånd är bl.a. unilaterala optikusneurit, internukleär oftalmoplegi eller partiell myelopati. I avsaknad av dissemination i tid och rum kan MS-diagnos i sådana fall inte ställas på enbart kliniska grunder. MRT kan dock visa även asymtomatiska härdar i CNS och därigenom tillsammans med avvikande immunglobuliner och lymfocytära celler i likvor innebära ytterligare stöd för diagnosen.

De kliniska manifestationerna av MS kan imiteras av ett stort antal andra sjukdomar. Ett ofta förekommande differentialdiagnostiskt problem är att skilja mellan MS och andra sjukdomar som drabbar den vita substansen i CNS, såsom sarkoidos, vaskulit, hjärnlymfom eller gliomatos (Tabell IV). Encefalomyeliter med neuroborrelios och HIV-encefalit/leukoencefalopati är aktuella exempel som i förbluffande utsträckning kan imitera kliniska manifestationer av MS.

Akut exacerbation av MS kan åtföljas av symtom på förhöjt intrakraniellt tryck, epileptiska anfall och påverkad medvetandegrad. I sådana fall måste intrakraniella blödningar, tumörer eller andra expansiva processer uteslutas bl.a. med hjälp av DT eller MRT.

TABELL IV. *Differentialdiagnos av MS*

Meningoencefalomyelit
Sarkoidos i det centrala nervsystemet
Vasculit i det centrala nervsystemet
Gliomatos, gliom eller metastaser i det centrala nervsystemet
Multipla cystor i det centrala nervsystemet
Sjukdomar i vit hjärnsubstans
Olika ataxier
Akut disseminerad encefalomyelit (ADEM)
Morbus Schilder
Lupus erythematosus disseminatus (LED)
Devic neuromyelitis optica
Balós koncentrisk skleros
Tillstånd med epileptiska anfall, förhöjt intrakraniellt tryck eller påverkad medvetandegrad



Figur 3. Tvärsnitt genom vänstra hemisfären av lilla hjärnan hos en MS-patient. Fyra delvis konfluerande demyeliniserade områden (placker) är synliga som vita fläckar mot blå bakgrund (normal vävnad) i den vita substansen. Paraffinsnitt, Luxol Fast Blue-kresylvioletfärgning.



Figur 4. Perivaskulär manschett av lymfocyter inom en subakut plack med partiell nedbrytning av myelinskidor samt makrofaginfiltration. Paraffinsnitt, hematoxylin-eosinfärgning, x 100.

OBS! BILDKAVLITETEN I DETTA DOKUMENT ÄR MYCKET LÅG PGA PDF-FORMATET

inte kan skilja en MS-härd från en tumör, kan protonmagnetospektroskopi vara till nytta och – i fall av MS-plack – visa typiska förändringar, till exempel sänkt N-acetylaspartat, förhöjt kolin och inositol med sannolikt ursprung i myelinets nedbrytningsprodukter [21]. Diagnosen kan dock inte alltid ställas genom kliniska undersökningar, och då är det viktigt att de kliniska observationerna korreleras med neuropatologiska fynd post mortem.

## PATOLOGI

De karakteristiska lesionerna vid MS består av multipla skarpt avgränsade områden ("placker") av myelinförlust (demyelination) i det centrala nervsystemet (figur 3). De förekommer framför allt i hjärnans vita substans, ofta i nära förhållande till ventrikelsystemet och terminala vener. Predilektionsställena omfattar sidoventriklarnas laterala vinklar och botten av akvedukten och fjärde ventrikeln. Synnerverna och ryggmärgen är vanligen svårt drabbade, och i vissa fall befinner sig lesionerna nästan uteslutande i dessa strukturer.

Ett annat väsentligt drag är förekomsten av inflammatoriska cellinfiltrationer (mikroglia, makrofager och lymfocyter) i samband med tidiga plackformationer (figur 4). Forskarna är dock inte eniga om vad som är primärt: mikroglial hyperplasi, myelinsönderfall eller perivaskulära inflammatoriska cellinfiltrat. Den tidigaste upptäckta förändringen i en ny MS-lesion är ökad vaskulär permeabilitet följt av ödem. Den första beskrivna histologiska lesionen är förekomsten av IgG-täckta makrofager med fagocyterat MBP-positivt material bland ännu huvudsakligen intakta myelinskidor. Några av myelinskidorna i närheten av makrofager uppvisar dock förändringar i form av progressiv uttunning. De etablerade lesionerna kännetecknas i alla fall av såväl förekomsten av makrofager och myelinskidornas sönderfall som perivaskulär infiltration av lymfocyter och plasmaceller. Också astrocytär hyperplasi och hypertrofi hör till bilden medan axonerna i allmänhet är intakta i tidiga lesioner. Gamla placker uppvisar en mer eller mindre total förlust av både myelinskidor och oligodendrocyter samt glios. Höga aktiviteter av ett



antal lysosomala enzymer förekommer i plackerna och deras närhet. De så kallade "shadow plaques" anses representera delvis remyeliniserade plack. Förändringar i den vita substansen har även beskrivits utanför de avgränsade plackerna. En viktig observation har varit förekomsten av MS-lesioner som sporadiska obduktionsfynd med en frekvens av 1:500 även hos kliniskt normala individer.

## ETIOPATOGENES

### HYPOTES OM AUTOIMMUN MEKANISM

Det finns en viss likhet i lesionernas karaktär mellan akut MS och vissa fall av den monofasiska autoimmuna sjukdomen akut perivenös encefalomyelit, som i sin tur liknar experimentell allergisk encefalit (EAE). En kronisk recidiverande modell av EAE, som leder till en MS-liknande klinisk bild och demyelinisering genom upprepade injektioner av MBP, är den bästa tillgängliga experimentella modellen för MS. De senaste undersökningarna pekar även på ett genetiskt sammanband mellan EAE och MS [22]. Alla är dock inte eniga om modellens validitet för MS. Epidemiologiska studier av förekomsten av vedertagna autoimmuna eller maligna neoplastiska sjukdomar hos MS-patienter har inte stött hypotesen om den primärt autoimmuna karaktären av MS. Något specifikt autoantigen har inte heller kunnat identifieras.

De senaste observationerna pekar på en komplementförmedlad mekanism av demyelination [23] och en heterogen patogenes av demyelination hos olika MS-patienter [24, 25].

### HYPOTES OM INFEKTION

Den andra etiologiska huvudhypotesen går ut på infektion. Det främsta argumentet för denna hypotes är sjukdomens speciella geografiska fördelning (se inledningen) och framför allt studier av emigranter. Emigration före 15 års ålder från en zon med hög MS-frekvens till en zon med låg MS-frekvens minskar risken för MS och vice versa, medan flyttning efter denna ålder inte alls påverkar risken. Barn av immigranter från Västindien (med låg risk) födda på Brittiska öarna uppvisade en incidens och prevalens av samma (anmärkningsvärda) storlek som hos den inhemska kaukasiska befolkningen. De

eventuella isolerade MS-epidemierna på Orkney-, Shetland- och Färöarna [26] kunde peka på infektiös etiologi, även om tolkningen av fakta är kontroversiell och inget infektiöst agens hittills har isolerats.

### HYPOTES OM GENETISK MEKANISM

Den individuella benägenheten hos kaukasier att insjukna i MS anses vara delvis beroende av vävnadsantikroppen HLA-DR15 (tidigare DR2), som kan observeras hos 60–70 procent av MS-patienter men hos bara 20–30 procent av individer som inte har MS. Någon gen för specifik mottaglighet i HLA har hittills inte identifierats, men den är belägen mycket nära DR- och DQ-generna. Man har också vissa indicier på existensen av ytterligare en HLA-associerad gen, som har ett samband med MS [27, 28].

Undersökningar av tvilling- och adoptivbarn har påvisat ärftlighetens betydande roll [29]. Risken för MS-patienternas syskon att insjukna i MS är tjugofemfaldig jämfört med den övriga befolkningen, medan risken för adoptivsyskon adopterade under spädbarnsålder är densamma som för den allmänna befolkningen. Den bristfälliga konkordansen vid MS mellan enäggs- (30–40 procent) och tvåäggstvillingar (2–5 procent) visar dock att de genetiska faktorernas roll är begränsad.

Det finns många separata genlokus som till synes påverkar risken att insjukna i MS och som varierar mellan olika populationer; till exempel HLA och kromosom 17q22 förefaller att vara betydelsefulla i Storbritannien [30], 5p12–p14 och HLA i Kanada [28], och HLA, 5p12–p14, 17q22 och 18q22–q23 eller MBP-gen i Finland [22, 27, 31, 32]. MS tycks sålunda vara splittrat på många undergrupper.

### HYPOTES OM MULTIFAKTORIELL ETIOLOGI

En hypotes om multifaktoriell etiologi till MS postulerar avvikande immunologiska responser, som precipiteras av infektiösa agenser under barndomen. Detta skulle i de flesta fallen betyda en ganska lång inkubationstid [33]. Den bärande principen är att både endogena (genetisk benägenhet) och exogena (infektiösa eller andra okända faktorer, "nonhuman reservoir") faktorer behövs för uppkomsten av MS.

## BEHANDLING

Terapeutiska försök med medel som påverkar de förmodade immunpatologiska processerna vid MS har inte haft någon nämnvärd effekt på långtidsprognosen. För tillfället är rekombinant betainterferon (1a och 1b) ett av de mest lovande terapeutiska medlen. Randomiserade, dubbelblinda och placebokontrollerade multicenterstudier har visat dess värde. Både återfallens frekvens och deras svårighetsgrad, progressionen av neurologisk invaliditet och förekomsten av nya MS-lesioner i MRT var signifikant mindre hos behandlade patienter med MS med återfall och remissioner [34–36] än hos kontrollpersoner. De praktiska erfarenheterna är dock än så länge begränsade, och behandlingens verkningsmekanismer är inte kända i detalj.

Fas III-studier har också visat en positiv effekt av co-polymer, intravenöst immunoglobulin och mitoxantin [37]. Men dessa medel används ännu inte rutinemässigt. Man har sedan länge behandlat akuta MS-relapser med steroider, och en snabbare remission har uppnåtts i kontrollerade studier med ACTH. För tillfället rekommenderas metylprednisolon i.v., även för akut optikusneurit [38]. Övriga immunsuppressiva behandlingsmetoder har inte varit till signifikant nytta. Någon kausal behandling finns inte, eftersom etiologin till MS fortfarande är okänd.

En bra allmänvård är av väsentlig betydelse. Patienten rekommenderas mångsidig kost och lämplig motion för att upprätthålla konditionen. Behandling med vitamin D kan reducera hastigheten av skeletturkalkning och osteoporosrelaterade frakturer hos MS-patienter [39]. För att förebygga relapser är det väsentligt att sanera infektionsfokus och att undvika och sköta infektioner såsom sinuiter, respiratoriska infektioner, urinvägsinfektioner och tandrotsinfektioner så noggrant som möjligt.

En kritisk inställning till vaccinationer rekommenderas, även om det inte finns några direkta bevis på att vaccinationer skulle påskynda förloppet av MS. Till exempel vaccinationer mot tetanus och influensa accepteras [40]. Däremot kan tuberkulintest enligt Mantoux vara farligt och orsaka svår och irreversibel optikusneurit inte bara

i samband med ett progressivt sjukdomsförlopp men också under en återhämtningsfas av MS [41].

Symtomatisk behandling ges vid behov. Vid svår spasticitet av de nedre extremiteterna kan intratekal administration av baklofen med hjälp av en implanterad pump komma i fråga. Optimal behandling av neurogen blåsa är viktig för att undvika inkontinens och infektioner.

Behandlingen av impotens omfattar både peroral (sildenafil) och transuretrala (alprostadil) läkemedel samt vid behov lokala injektioner av en prostaglandininhäbitor i corpus cavernosum [42]. Graviditet skall undvikas under ett progredierande skede av sjukdomen.

God vård av MS-patienter på lång sikt omfattar även mångsidig fysisk och psykisk rehabilitering, lämpliga hjälpmedel samt specialbostäder. Sociala aktiviteter och stödföreningar är av väsentlig betydelse.

## PROGNOS

En lång första remission, kvinnligt kön och kranialnervssymtom, till exempel optikusneurit, eller sensoriska symtom antyder ett benigt förlopp. Efter 20 sjukdomsår har i medeltal var femte MS-patient ingen betydande olägenhet av sin sjukdom. För cirka var tjugonde MS-patient är sjukdomsförloppet malignt och fatalt inom fem år. En betydande del MS-patienter blir aldrig diagnostiserade: de är antingen asymtomatiska eller har psykiska och psykosomatiska symtom. Ett ökande antal sådana fall har kunnat identifieras under senare år med hjälp av MRT.

Hos de allra flesta patienter orsakar MS relativt begränsad funktionsskada under de första sex sjukdomsåren. Därefter börjar patienten ha störningar i rörelseförmågan, i synnerhet med svaghet och spasticitet i de nedre extremiteterna, koordinations- och balansstörningar, klumpighet samt dubbelseende. När sjukdomen progredierar, drabbas synförmågan, och störningar i de autonoma funktionerna uppstår. Hos ett fåtal patienter har man redan i begynnelsestadiet av klinisk MS funnit omfattande MRT-förändringar periventrikulärt och i corpus callosum i kombination med störningar av kognitiva funktioner. MRT-förändringarna står i relation till progressionen av MS [43, 44].

MS förkortar livstiden med nästan tio år i genomsnitt och mest hos dem som insjuknat i ungdomsåldern [45, 46]. Patienter med cerebellära symtom i begynnelsestadiet hade den kortaste livstiden och de med hjärnstamslesioner eller retrobulbär neurit den längsta återstående livstiden. Också psykiatriska symtom, urinvägssymptom, samt en kort intervall mellan de första kliniska fynden och det första återfallet hade negativ prognostisk betydelse.

Trots det ovannämnda kan sjukdomsförloppet hos de flesta patienter med MS anses vara relativt benigt, förutsatt att alla terapeutiska, rehabiliterande och stödjande åtgärder aktivt tillämpas och baseras på noggrann klinisk undersökning. Man vet inte om detta också gäller barn med MS. Därför behövs långvariga uppföljande undersökningar av individer som insjuknat i MS som barn.

PROFESSOR MATTI IIVANAINEN  
DOKTOR MERI SEVON  
BARNNEUROLOGISKA ENHETEN  
HELSINGFORS  
UNIVERSITETSCENTRALSJUKHUS  
BARN- OCH UNGDOMSSJUKHUSET  
BARNETS BORGES VÄG 2  
00250 HELSINGFORS

DOCENT PENTTI J. TIENARI  
INSTITUTIONEN FÖR NEUROVETENSKAP  
HELSINGFORS UNIVERSITET  
HAARTMANGATAN 4  
00290 HELSINGFORS

PROFESSOR MATTI HALTIA  
HAARTMANINSTITUTET  
HELSINGFORS UNIVERSITET  
HAARTMANGATAN 3  
00290 HELSINGFORS

## REFERENSER

1. Runeberg JW. Ett fall av multipel cerebrospinal skleros. *Finska Läkaresällskapets Handlingar* 1880; 22:426-7.
2. Kurtzke JF. Epidemiologic evidence for multiple sclerosis as an infection. *Clin Microbiol Reviews* 1993;6:382-427.
3. Poser CM. Viking voyages: the origin of multiple sclerosis? An essay in medical history. *Acta Neurol Scand* 1995; suppl. 161:11-22.
4. Sumelahti ML, Tienari PJ, Wikström J, Palo J, Hakama M. Regional and temporal variation in multiple sclerosis incidence in Finland during 1979-93. *Neuroepidemiol* 2000;19:67-75.
5. Poser CM. Onset symptoms of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;58:253-4.
6. Poser S, Wikström J, Bauer HJ. Clinical data and the identification of special forms of multiple sclerosis in 1271 cases studied with a stan-

7. dardized documentation system. *Acta Neurol Scand* 1979;40:159-68.
7. Bauer HJ, Hanefeld FA (eds). *Multiple Sclerosis. Its impact from childhood to old age*, vol 26 in the series of Major Problems in Neurology, London: W.B. Saunders Company, 1993.
8. Bejar JM, Ziegler DK. Onset of multiple sclerosis in a 24-month-old child. *Arch Neurol* 1984;41:881-2.
9. Stevenson VL, Miller DH, Rovaris M et al. Primary and transitional progressive MS. A clinical and MRT cross-sectional study. *Neurology* 1999;52: 839-45.
10. Hanefeld F, Bauer HJ, Christen H-J, Kruse B, Bruhn H, Frahm J. Multiple sclerosis in childhood: report of 15 cases. *Brain Dev* 1991;13:410-6.
11. Miller DH, Albert PS, Barkhof F et al. Guidelines for the use of magnetic resonance techniques in monitoring the treatment of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1996;39:6-16.
12. Thomas DJ, Pennock JM, Hajnal JV, Young IR, Bydder GM, Steiner RE. Magnetic resonance imaging of spinal cord in multiple sclerosis by fluid-attenuated inversion recovery. *Lancet* 1993;341:593-4.
13. Tienari PJ, Salonen O, Wikström J, Valanne L, Palo J. Familial multiple sclerosis: MRT findings in clinically affected and unaffected siblings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:883-6.
14. Olsson T. Role of cytokines in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis. *Eur J Neurol* 1994;1:7-19.
15. Rieckmann P, Albrecht M, Kitzke B et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$  messenger RNA expression in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis is associated with disease activity. *Ann Neurol* 1995;37:82-8.
16. Whitaker JN, Mitchell GW. A possible role for altered myelin basic protein in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1996; 40:3-4.
17. Moscarello MA, Wood DD, Ackerley CA, Boulias CA. Myelin in multiple sclerosis is developmentally immature. *J Clin Invest* 1994;94:146-54.
18. Wood DD, Bilbao JM, O'Connors P, Moscarello MA. Acute multiple sclerosis (Marburg type) is associated with developmentally immature myelin basic protein. *Ann Neurol* 1996;40:18-24.
19. van Boxel-Dezaire AHH, Hoff SCJ, van Oosten BW et al. Decreased interleukin-10 and increased interleukin-12p40 mRNA are associated with disease activity and characterize different disease stages in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1999; 45:695-703.
20. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis; guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983;13:227-51.
21. Koopmans RA, Li DKB, Zhu G, Allen PS, Penn A, Paty DW. Magnetic resonance spectroscopy of multiple sclerosis: in-vivo detection of myelin breakdown products. *Lancet* 1993; 341:631-2.
22. Kuokkanen S, Sundvall M, Terwilliger JD, Tienari PJ et al. A putative vulnerability locus to multiple sclerosis maps to 5p14-p12 in a region syntenic to the murine locus Eae2. *Nature Genetics* 1996;13:477-80.
23. Storch MK, Piddlesden S, Haltia M, Iivanainen M, Morgan P, Lassmann H. Multiple sclerosis: in situ evidence for antibody- and complement-mediated demyelination. *Ann Neurol* 1998;43: 465-71.
24. Lucchinetti CF, Brueck W, Rodriguez M, Lassmann H. Distinct patterns of multiple sclerosis pathology indicates heterogeneity on pathogenesis. *Brain Pathology* 1996;6:259-74.
25. Lucchinetti CF, Brueck W, Rodriguez M, Lassmann H. Multiple sclerosis: lessons from neu-

- ropathology. *Seminars in Neurology* 1998;18:337-49.
26. Kurtzke JF, Hyllested K, Heltberg A, Olsen Å. Multiple sclerosis in the Faroe Islands. 5. the occurrence of the fourth epidemic as validation of transmission. *Acta Neurol Scand* 1993;88:161-73.
  27. Tienari PJ, Wikström J, Koskimies S, Partanen J, Palo J, Peltonen L. Reappraisal of HLA in multiple sclerosis: close linkage in multiplex families. *Eur J Hum Genet* 1993;1:257-268.
  28. Ebers GC, Kukay K, Bulman DE et al. A full genome search in multiple sclerosis. *Nature Genetics* 1996; 13:472-6.
  29. Ebers GC, Sadovnick AD, Risch NJ and the Canadian Collaborative Study Group. A genetic basis for familial aggregation in multiple sclerosis. *Nature* 1995;377:150-1.
  30. Sawcer S, Jones HB, Feakes R, Gray J et al. A genome screen in multiple sclerosis reveals susceptibility loci on chromosome 6p21 and 17q22. *Nature Genetics* 1996;13:464-8.
  31. Tienari PJ, Kuokkanen S, Pastinen T et al. Golli-MBP gene in multiple sclerosis susceptibility. *J Neuroimmunol* 1998; 81: 158-167.
  32. Kuokkanen S, Gschwend M, Rioux JD et al. Genome-wide scan of multiple sclerosis in finnish multiplex families. *Am J Hum Genet* 1997;61: 1379-1387.
  33. Iivanainen M. The significance of abnormal immune response in patients with multiple sclerosis. *J Neuro-immunol* 1981;1:141-72.
  34. Lublin FD, Whitaker JN, Eidelman BH, Miller AE, Arnason BGW, Burks JS. Management of patients receiving interferon beta-1b for multiple sclerosis: report of a consensus conference. *Neurology* 1996;46:12-8.
  35. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA et al, the Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). Intramuscular interferon Beta-1 $\alpha$  for disease progression in relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1996;39:285-94.
  36. Rudick RA, Goodkin DE, Jacobs LD et al, The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. Impact of interferon beta-1a on neurologic disability in relapsing multiple sclerosis. *Neurology* 1997;49:358-63.
  37. Smith PF, Darlington CL. Recent developments in drug therapy for multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 1999; 5:110-20.
  38. Beck RW, Cleary PA, Anderson MM et al and the Optic Neuritis Study Group. A randomized, controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis. *N Engl J Med* 1992;326: 581-8.
  39. Cosman F, Nieves J, Komar L, Ferrer G, Herbert J, Formica C, Shen V, Lindsay R. Fracture history and bone loss in patients with MS. *Neurology* 1998;51:1161-5.
  40. De Keyser J, Zwanikken C, Boon M. Effects of influenza vaccination and influenza illness on exacerbations in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 1998; 159:51-3.
  41. Linssen WHJP, Kruisdijk JJM, Barkhof F, Smit LME. Severe irreversible optic neuritis following Mantoux tuberculin skin test in a child with multiple sclerosis - a case report. *Neuropediatrics* 1997;28:338-40.
  42. Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H, Rosen RC, Steers WD, Wicker PA. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. *N Engl J Med* 1998; 338:1397-404.
  43. 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* 1993;116:135-46.
  44. Losseff NA, Wang L, Lai HM et al. Progressive cerebral atrophy in multiple sclerosis. A serial MRT study. *Brain* 1996;119: 2009-19.
  45. Phadke JG. Survival pattern and cause of death in patients with multiple sclerosis: results from an epidemiological survey in north east Scotland. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987;50:523-31.
  46. Poser S, Kurtzke JF, Poser W, Schlaf G. Survival in multiple sclerosis. *J Clin Epidemiol* 1989;42:159-68.