



MODUL 1:

Å forstå i multippel sklerose

norsk version



MODUL 1: Å forstå i multippel sklerose



1 Hvorfor innsikt i de patofysiologiske mekanismene ved multippel sklerose (MS) vil gi bedre pleie og omsorg til pasienten

Intro

Det er viktig for MS-sykepleiere å ha kunnskap om de patofysiologiske mekanismene som bidrar til utviklingen av MS. I denne modulen skal vi gå gjennom viktige konsepter og informasjon som er nødvendig for å svare på pasientenes spørsmål om hva som forårsaker sykdommen, og hvordan sykdommen vil påvirke fremtiden deres. Denne opplæringen og veiledningen vil hjelpe pasientene og deres familier og omsorgspersoner til å danne seg et realistisk bilde av sykdomsprogresjonen, evaluere fordelene ved behandling og skape riktige forventninger knyttet til behandling av sykdommen.

Patofysiologien bidrar også til å forklare de mange symptomene som mennesker med MS ofte opplever, og til å underbygge identifiseringen av behandlingsmål samt optimeringen av aktuelle og nye behandlingsformer. I tillegg kan en forståelse av de patofysiologiske mekanismene ved MS bidra til at man kan forutse hvordan en person med MS vil respondere på behandling. Det vil også gi verdifull innsikt i å identifisere og håndtere mulige bivirkninger som kan oppstå som følge av behandlingene.

2 Demografi ved MS



2.1 Læringsmål

Når du har gått gjennom denne delen skal du være bedre rustet til å:

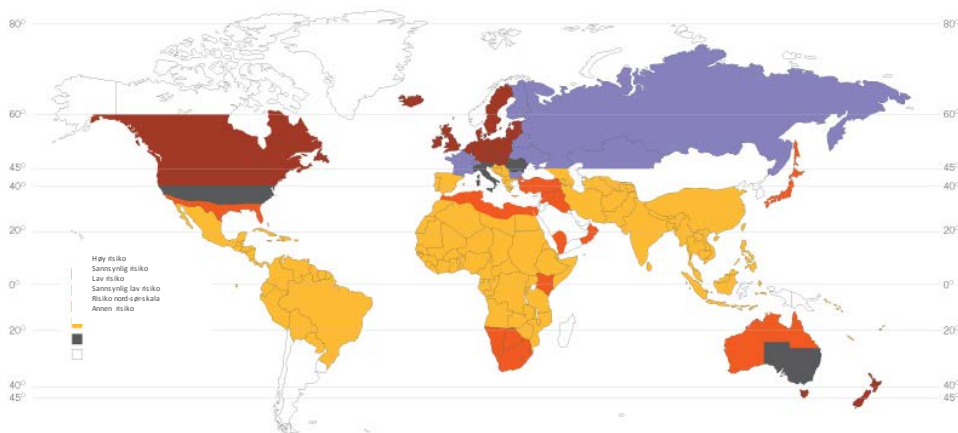
- se betydningen av å forstå de patofysiologiske mekanismene ved MS for å kunne ta avgjørelser som gjelder pleie og omsorg av mennesker med MS.
- kunne identifisere de ulike formene for MS, og være kjent med bakgrunnen for og progresjonen av disse
- gjøre rede for faktorer (genetikk, rase, kjønn og miljø) som har innvirkning på forekomsten av MS

2.2 Oversikt over MS

Forekomst av MS varierer over hele verden og virker å være knyttet til geografisk lokasjon og genetisk bakgrunn. Det er estimert at opptil 2,5 millioner mennesker over hele verden er rammet av MS, og sykdommen er mer vanlig i områder med kaldere klimaer¹. På verdensbasis er median estimert forekomst av MS 2,5 per 100 000 (innenfor området 1,1–4)². Regionalt er median estimert forekomst av MS høyere i Europa (3,8 per 100 000), etterfulgt av det østlige middelhavsområdet (2), Amerika (1,5), det vestlige stillehavsområdet (0,9) og Afrika (0,1). Sykdommen rammer to til tre ganger så mange kvinner som menn (livstidsrisiko for MS: 2,5 % for kvinner og 1,4 % for menn)³. Forekomsten virker å være høyest i alderen 35 til 64 år⁴.

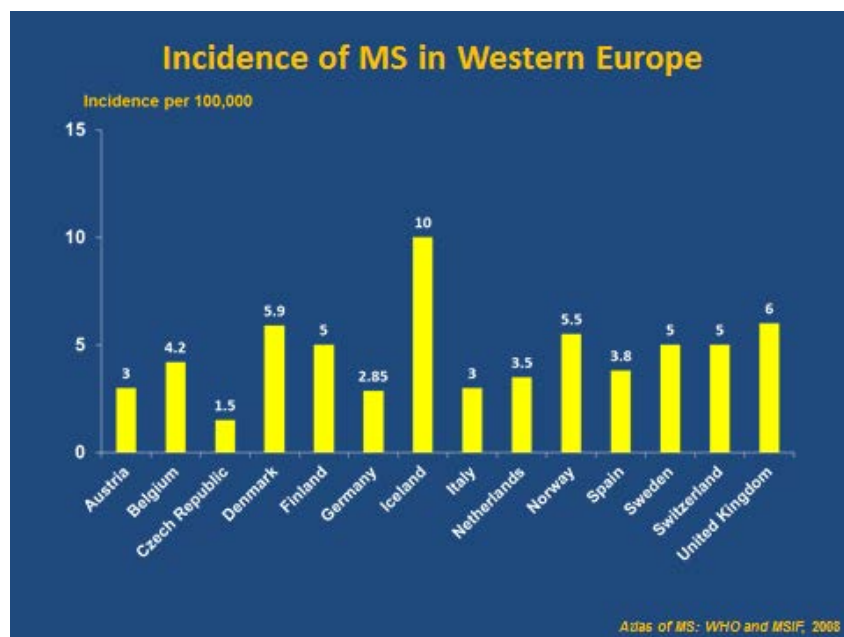


I Europa anslås forekomsten av MS å være 4 tilfeller per 100 000 innbyggere per år, og dobbelt så mange kvinner som menn får sykdommen.

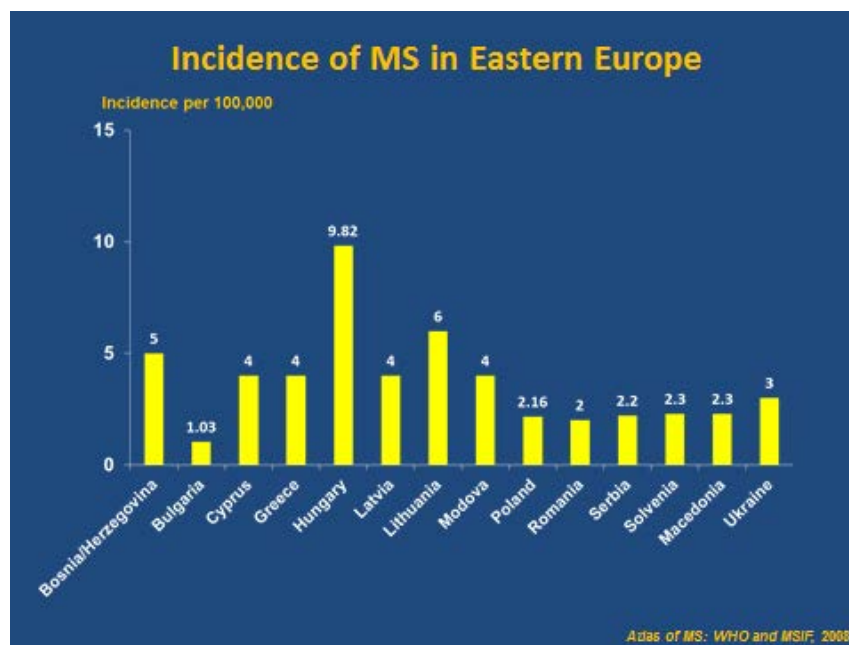


Figur 1 – Geografisk utbredelse av multippel sklerose

De europeiske landene som rapporterer om høyest estimert forekomst av MS er blant annet Kroatia (29 per 100 000), Island (10), Ungarn (9,8), Slovakia (7,5), Storbritannia (6), Litauen (6), Danmark (5,9), Norge (5,5) og Sveits (5) (Figur 2 og 3)².



Figur 2 – Forekomst av MS i Vest-Europa



Figur 3 – Forekomst av MS i Øst-Europa

MS er den hyppigst forekommende, kroniske nevrologiske sykdommen blant unge voksne⁵. Det er en autoimmun sykdom preget av degenerasjon som kjennetegnes ved inflammasjon i sentralnervesystemet (CNS), hovedsakelig den hvite substansen, noe som skyldes en interaksjon mellom gener og miljø⁶. Sykdommen starter vanligvis i alderen 20 til 40 år og er vanligere hos unge kvinner enn hos unge menn. Menn har imidlertid ofte senere sykdomsdebut og dårligere prognose⁷. Hos begge kjønn blir sykdommen ofte diagnostisert på et tidspunkt der ansvaret for familie og jobb er på sitt mest krevende, og dette kan få alvorlige sosiale og økonomiske følger for familien^{8,9}.

MS kan forårsake en rekke forskjellige og uforutsigbare nevrologiske problemer som varierer fra individ til individ. Siden nevrologisk skade kan ramme alle deler av sentralnervesystemet, kan MS forårsake en lang rekke plagsomme symptomer, inkludert utmattelse, synssvekkelse, manglende kontroll over blære- og tarmfunksjon, mobilitetsproblemer, spastisitet, skjelving (tremor), smerte, seksuell dysfunksjon, depresjon og kognitiv dysfunksjon. Mange personer med MS opplever flere symptomer samtidig, og 90 % av dem som har MS opplever disse på et tidlig stadium. De fleste vil utvikle progressiv funksjonsnedsettelse⁸. Det er denne kombinasjonen av symptomer og uforutsigbarhet som gjør at MS er en av de vanskeligste nevrologiske sykdommene å håndtere.

Dokumentert overlevelse blant mennesker med MS har tidligere variert betydelig, men nyere studier har vist noen reproducerbare resultater. For eksempel ble britiske personer med MS nylig rapportert å ha 3,5 ganger økt dødelighet, sammenlignet med den generelle befolkningen¹⁰. Røyking og luftveissykdommer ble rapportert som de viktigste faktorene knyttet til den økte dødeligheten. I en norsk studie var median overlevelse fra debut av MS 41 år sammenlignet med 49 år i tilsvarende befolkning, og dødelighet økte 2,5 gang¹¹. Median overlevelse var høyere blant pasienter med attackvis MS (49 år) enn hos pasienter med primær progressiv (PP) sykdom (43 år), og den relative risikoen for dødelighet (RMR) var høyere ved PPMS (RMR = 1,55). I henhold til dødsattester døde 57 % av MS. Likeledes fant en stor kanadisk studie med 6 917 MS-pasienter en total standardisert dødelighet på 2,89 hos mennesker med MS, og MS-pasienter levde omtrent 6 færre år enn forventet, sammenlignet med den generelle befolkningen¹².



MS er den hyppigst forekommende, kroniske nevrologiske sykdommen blant unge voksne. Menn har ofte senere sykdomsdebut og dårligere prognose. MS kan forårsake en rekke forskjellige og uforutsigbare nevrologiske problemer som varierer fra individ til individ.



Punkter til refleksjon

Hvordan vil min evne til å snakke om MS med pasientene kunne bli bedre ved at jeg får en økt forståelse av de underliggende årsakene?

2.3 Definisjon og klassifisering av multipel sklerose

I klinisk praksis kan det være vanskelig å identifisere en spesifikk sykdomskategori eller klassifisering, siden MS viser betydelig individuell variasjon. Derfor er det ytterst viktig å være forsiktig når man diskuterer sykdomsmønstre, og man må sørge for at pasientene forstår at deres type MS kommer til å ha et forløp som er unikt for dem. I tillegg vil ikke alle som har MS oppleve samme grad av funksjonsnedsettelse, og det kan være store variasjoner med hensyn til prognose og funksjonsvansker for den enkelte person. Det finnes flere godt definerte stadier og typer av MS som beskrives i det følgende.



Det er viktig å sørge for at pasientene forstår at deres type MS kommer til å ha et forløp som er unikt for dem.

En kort beskrivelse av de fire kategoriene for sykdomsforløp følger under¹³. [En mer utfyllende beskrivelse kommer i Modul 2](#) Kort sagt klassifiseres kategoriene som:

2.3.1 Attakkvis eller relapserende-remitterende MS (RRMS)

RRMS er den vanligste formen for MS og utgjør 85 % av MS-tilfellene ved sykdomsdebut¹⁴. RRMS kjennetegnes ved tydelig definerte forverringsepisoder (en periode der en person med MS opplever akutt funksjonsforverring som varer i minst 24 timer, vanligvis flere dager eller uker, etterfulgt av bedring som varer i minst én måned) som vanligvis utvikler seg i løpet av dager eller uker, etterfulgt av enten fullstendig bedring eller der man har noen restplager igjen etter bedring.



RRMS er den vanligste formen for MS og utgjør 85 % av MS-tilfellene ved sykdomsdebut.

2.3.2 Sekundær progressiv MS (SPMS)

SPMS er det langsiktige utfallet for mer enn halvparten av RRMS-pasientene og forekommer når det kliniske forløpet ved RRMS endres slik at pasienten opplever en stabil nedgang i funksjonsevne. Perioden mellom forverringsepisoder blir progressivt lengre, og det foreligger en stabil forverring av funksjoner¹.

2.3.3 Primær progressiv MS (PPMS)

PPMS diagnostiseres hos ~10–15 % av MS-populasjonen. I motsetning til RRMS vil både kvinner og menn som har denne formen for MS utvikle symptomene raskere, og sykdommen er progressiv fra debut uten noen merkbare forverringsepisoder eller remisjoner.



PPMS diagnostiseres hos ~10–15 % av MS-populasjonen.

2.3.4 Progressiv relapserende MS (PRMS)

PRMS utgjør ~5 % av MS-tilfellene. Som ved PPMS opplever pasienter med PRMS en stabil forverring av sykdommen fra debut, men som pasientene med SPMS, opplever de sporadiske akutte angrep parallelt med det progressive sykdomsforløpet.



PRMS utgjør ~5 % av MS-tilfellene.

Alvorlighetsgraden varierer betydelig blant mennesker med MS, uavhengig av hva slags sykdomskategori de plasseres i når de får diagnosen¹⁵.

2.4 Det kliniske MS-forløpet over tid

Til tross for at MS er en uforutsigbar sykdom, har resultater fra kohort-studier gitt generelle prognostiske markører.

- (i) Faktorer som peker på en mer gunstig prognose er:
 - lavere alder ved sykdomsdebut
 - pasienten er kvinne
 - monosymptomatisk presentasjon (spesielt visuell eller sensorisk presentasjon)
 - fullstendig bedring mellom forverringsepisoder
 - lange intervaller mellom forverringsepisoder og lavt antall episoder
- (ii) Faktorer som peker på en dårligere prognose er:
 - pasienten er mann
 - høyere alder ved sykdomsdebut (>40 år)
 - motoriske og cerebellære symptomer samt symptomer knyttet til blære-/tarmkontinens ved presentasjon
 - polysymptomatisk presentasjon
 - hyppige angrep i de første 5 årene
 - kort intervall mellom de første to angrepene
 - kort tid før man oppnår EDSS (Expanded Disability Status Scale) på 4

[Vennligst klikk her for ytterligere informasjon om prognoser knyttet til MS.](#)

2.5 Faktorer som bidrar til MS

Både miljømessige og genetiske faktorer bidrar til etiologien til MS, og genetiske faktorer bidrar også til disposisjon for MS. MS er særlig utbredt blant befolkningsgrupper fra Nord-Europa og deres etterkommere, inkludert de som bor i Australia, New Zealand og Nord-Amerika. Det er hevdet at MS forekommer hyppigere i områder kolonisert av vikinger og gotere, og at migranter fra disse områdene tok med seg denne disposisjonen gjennom Europa, Amerika, Sør-Afrika, Australia og New Zealand¹⁶. Andre forekomstrater er som følger^{17,18}:

- Storbritannia: 80–250 per 100 000
- Skandinavia: 32–93 per 100 000
- Nordlige USA (over 37° N): 69 per 100 000
- Asia, Afrika, Sør-Amerika: 5 per 100 000
- Canada: 150-200 per 100 000
- Orknøyene og Shetland samt det sørøstlige Skottland: 250 per 100 000 – dette er den høyeste forekomsten i verden.

Forekomsten av MS øker signifikant for hver nordlige breddegrad, med 1,5 % hos menn ($p = 0,013$) og 1 % hos kvinner ($p = 0,015$). Land i nærheten av Ekvator er som regel områder med lav risiko, mens de nordligste og sørligste landene på den nordlige halvkulen (og vice versa på den sørlige halvkulen) har en tendens til å være høyrisiko-områder⁷. Denne antagelsen har imidlertid fått noe kritikk siden medisinske standarder er lavere i land som ligger på lavere breddegrader.



Både miljømessige og genetiske faktorer bidrar til etiologien til MS, og genetiske faktorer bidrar også til disposisjon for MS.

2.5.1 Rase, kjønn, genetikk og miljø – innvirkning på forekomst av MS

Mennesker vil ofte spørre om hvorfor de har MS. Det finnes ikke bare én årsak, sykdommen er multifaktoriell – blant annet genetisk disposisjon, miljøfaktorer, viruseksponering og mulig hormonelt interaksjon.

MS-sykepleiere må forstå de aktuelle konseptene innenfor etiologien til MS samt de patologiske endringene som kjennetegner sykdommen, slik at de er bedre rustet til å håndtere bekymringene til både pasienter og pårørende.

2.5.2 Rase

MS rammer oftere kaukasiere (hvite) enn andre raser¹⁹. MS var så godt som ukjent blant svarte afrikanere, men i den senere tid er det rapportert om stadig flere forekomster blant disse rasene. Selv om det er høyere forekomst av MS hos hvite amerikanere enn afro-amerikanere, kan faktisk afro-amerikanere ha et mer aggressivt sykdomsforløp og oppleve større funksjonsnedsettelse²⁰. Det er særlig interessant å studere migrasjon når man studerer årsakene til MS. Det kan være at risikoen for å utvikle MS etableres tidlig i livet. Av den grunn, hvis en person blir født i et høyrisiko-område (f.eks. Nord-Europa, det nordlige USA, det sørlige Canada, Sør-Australia eller New Zealand), men flytter til et lavrisiko-område (f.eks. Asia, Latin-Amerika, Midtøsten) før fylte 15 år, vil vedkommende overta den lave risikoen. Likeledes er det mer sannsynlig at mennesker av japansk herkomst som bor i USA utvikler MS, enn dem som bor i Japan²¹.

Noen etniske grupper viser uforholdsmessig lav forekomst av MS, f.eks. maltesere, eskimoer, samer, sibirere, ungarske sigøynere og sentral-asiatere¹⁵.



MS rammer oftere hvite enn andre raser. Det kan være at risikoen for å utvikle MS etableres tidlig i livet.

2.5.3 Alder

Selv om MS kan forekomme i hvilken som helst alder, er den gjennomsnittlige alderen på tidspunktet for diagnosen omtrent 30 år over hele verden. MS hos barn er uvanlig (~5 % av tilfellene). Mer enn 90 % av den pediatriske MS-populasjonen har RRMS. Sykdomsforløpet er vanligvis langsommere enn hos voksne, men signifikant funksjonsnedsettelse kan likevel forekomme innen tidlig voksen alder. Ved symptomstart er det ikke klart hvilke barn som vil utvikle MS²².



Gjennomsnittsalderen ved diagnose er omtrent 30 år verden over.

2.5.4 Kjønn

Som med de fleste andre autoimmune sykdommer rammer MS hovedsakelig kvinner. Forholdet kvinner til menn med MS er omtrent 2 til 3:1. Dette stemmer overens med at kvinner har større sannsynlighet for å få autoimmune sykdommer, spesielt i fertil alder. Kvinner i høyrisiko-områder har en livstidsrisiko på 1 av 200²³. I tillegg påvirkes MS-symptomer av normal oppgang og nedgang av hormoner under menstruasjonssyklusen²⁴. Det eneste unntaket er PPMS, der det ikke er flere kvinner som rammes. Når man er rammet av MS, er sykdommen imidlertid ofte mer alvorlig hos menn, og menn er ofte assosiert med dårlig prognose²⁵.



Når man er rammet av MS, er sykdommen imidlertid ofte mer alvorlig hos menn, og menn er ofte assosiert med dårlig prognose.

Kjønns hormoner er kjent for å spille en viktig rolle som modulatorer av immunrespons ved autoimmune sykdommer. Bruk av hormonerstatningsbehandling kan knyttes til lavere risiko for MS – og det tyder på at kjønns hormoner kan ha en rolle i nedgangen i attackrater som observeres under graviditet og økningen som kan observeres etter fødsel. Det er behov for flere studier for å fastslå det nøyaktige forholdet mellom MS og hormonell ubalanse.

2.5.5 Genetikk

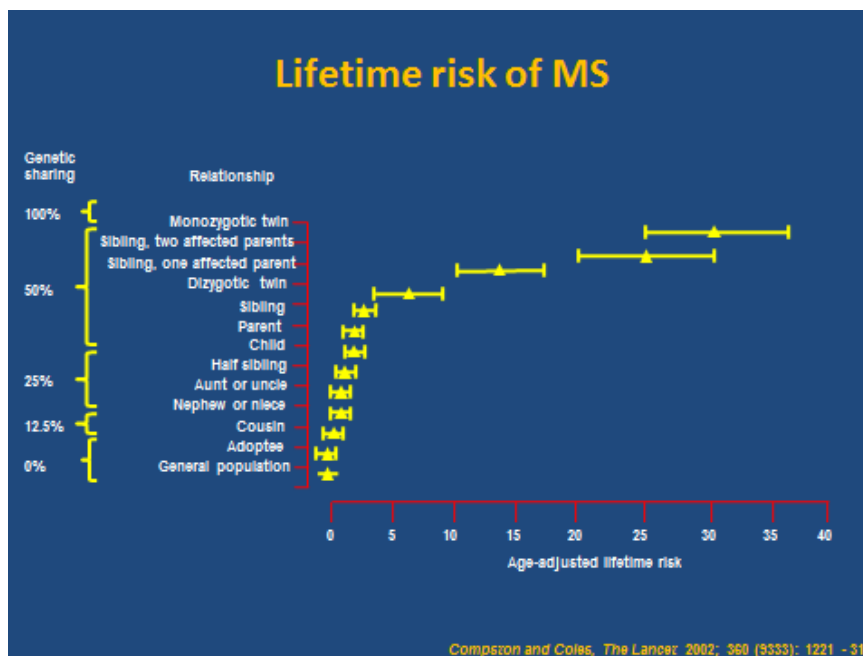
Noe av den geografiske variasjonen for denne sykdommen kan skyldes genetisk predisposisjon. Familiestudier og [tvillingstudier](#) har vist at det ligger en sterk genetisk komponent bak etiologien til multipel sklerose. Forekomst av MS blant familiemedlemmene til en person som er rammet av sykdommen er høyere enn det som kan forventes ved tilfeldigheter. Forekomst av sykdommen blant slektninger i første ledd av noen som er rammet av MS er 20 til 40 ganger høyere enn for den generelle populasjonen²⁶. Dette kan imidlertid ikke tilskrives genetikk alene, siden de fleste familiemedlemmer lever i lignende miljøer og har lik livsstil.



20 % av mennesker med MS har en positiv familiehistorie. Bortsett fra en genetisk disposisjon er imidlertid ikke MS en genetisk sykdom.

Et av de vanligste spørsmålene som en person som nettopp har fått diagnosen MS vil stille er [«Har jeg arvet MS?»](#) Når man veileder mennesker med MS og familien deres, er det viktig å forklare at risikoen for slektninger i første ledd av noen som er rammet av MS er høyere enn

risikoen for slektninger i andre ledd. Totalt sett har søsken høyest aldersjustert risiko, etterfulgt av foreldre, barn, onkler, tanter og søskenbarn²⁶ (figur 4).



Figur 4 – Livstidsrisiko for MS

En britisk studie undersøkte risikoen for å utvikle MS hos slektninger i både første og andre ledd, og følgende tall ble rapportert²⁷

- Søster = 4,4 %
- Bror = 3,2 %
- Forelder = 2,1 %
- Barn = 1,8 %

Hvis begge foreldrene har MS, er risikoen for barna deres høyere – nærmere 20 %.



Risikoen for slektninger i første ledd av noen som er rammet av MS er høyere enn risikoen for slektninger i andre ledd.

Man har identifisert noen spesifikke genmarkører som mulige kausale gener ved MS, men hvorvidt dette gjelder for hele MS-populasjonen er ennå ikke fastslått. Det kan være at pasientene ber om genetisk veiledning hvis de planlegger familie, men på grunn av genetikkens komplekse natur og interaksjonen mellom genetiske og miljømessige faktorer, er det vanskelig å foreta genetisk screening eller veiledning. Det er foreløpig ingen genetisk testing tilgjengelig for MS. Det finnes en forbindelse mellom enkelte HLA-alleler (humane leukocyttantigener), som for eksempel HLA-DR2, og utviklingen av MS²⁸. Andre ikke-HLA-gener kan også spille en rolle ved disposisjon for MS.

MS er ikke utelukkende en arvelig sykdom som vist ved [tvillingdata](#). Det at eneggede tvillinger har høyere konkordansrate (25–34 %) enn toeggede tvillinger (2–5 %) indikerer høy grad av arvelighet. Forskjellige genetiske studier har undersøkt sykdomsrisikoen for slektningene til en rammet person. De som er genetisk identiske (eneggede tvillinger) har altså høyest risiko (~25–34 %), og de som ikke er genetisk forbundet (den generelle befolkningen) har lavest risiko

(~0,1–0,2 % i høyrisiko-områder). Adopterte har en risiko som kan sammenlignes med risikoen til den generelle befolkningen, noe som indikerer at det å leve med noen som er rammet av MS har liten eller ingen innvirkning på den adoptertes disposisjon når det ikke foreligger biologisk slektsskap^{7,26}. Forskere har konkludert at både genetisk disposisjon og miljømessig påvirkning har innvirkning på utviklingen og den kliniske manifestasjonen av MS²⁹.



Genetisk disposisjon og miljømessig påvirkning har innvirkning på utviklingen og den kliniske manifestasjonen av MS.

I teorien, dersom gener alene hadde vært ansvarlig for å bestemme risikoen for utviklingen til MS, ville følgene ha vært at hvis en eneggetvilling ble diagnostisert med MS, ville det vært 100 % sjanse for at den andre tvillingen også ville utvikle sykdommen. Men slik er det ikke. I en kanadisk studie av tvillingpar fulgte Sadovnick og kolleger opp studiegruppen sin i 7,5 år³⁰. De fant at konkordansraten var omtrent 30 % hos eneggede tvillinger, noe som står i kontrast til raten hos toeggede tvillinger som var på omtrent 4,7 %. Raten i den siste gruppen tilsvarte stort sett den samme risikoen som hos søsken som ikke er tvillinger.

Nylige studier har fremhevet det faktum at det faktisk ikke er sikkert at eneggede tvillinger er genetisk eller epigenetisk identiske³¹. Baranzini og kolleger sekvenserte genomet fra et eneggetvillingpar, der den ene tvillingen hadde multipel sklerose og den andre ikke, og sammenlignet også DNA-metylering og genuttrykk i genomet³². Det ble ikke funnet særlige forskjeller i DNA-sekvens, DNA-metylering eller genuttrykk blant rammede og ikke-rammede tvillinger. Dette resultatet antyder at miljøet er en nøkkeldriver for tvillingdiskordans.

Man har dermed kommet frem til en konklusjon om at opptil 75 % av MS-tilfeller må skyldes ikke-genetiske faktorer^{33,34}.

Fordi det ikke finnes noen tester man kan gjøre for å evaluere et menneskes genetiske disposisjon for MS, er det vanskelig å gi råd til pasienter som ønsker å vite hvor stor sjanse det er for at sykdommen skal gå i arv. Det beste vi kan gjøre er å evaluere familiehistorien og vise omsorg. Det kan definitivt fastslås at MS ikke er en genetisk sykdom.

2.5.6 Vitamin D

En annen faktor som antas å påvirke MS er [vitamin D](#) fra sollys og kosthold³⁵. Geografiske gradienter er observert gjentatte ganger ved MS, og forekomst av sykdommen øker med høyere breddegrader – dvs. med økende avstand fra ekvator.

Viforstår stadig mer av hvilken effekt vitamin D har på immunsystemet og i sentralnervesystemet, og også hva slags underliggende effekt vitamin D har på MS. Eksperimentelle studier har vist at den biologisk aktive metabolitten til vitamin D kan endre sammensetningen av T-celler til en mer anti-inflammatorisk og regulert tilstand³⁶. Den geografiske distribusjonen av MS kan derfor forklares gjennom vitamin D-hypotesen.

Hygiene-hypotesen – tanken om at de moderne og ultra-rene leveforholdene våre fremkaller hyper-reaktivitet i immunsystemet – kan også spille en rolle, siden den geografiske distribusjonen også sammenfaller med lokaliseringen av i-land³⁷.

2.5.7 Stress og MS

Ideen om at stress kan utløse tilbakefall går langt tilbake i tid, og dette har blitt bekreftet i nyere studier. Det var for eksempel en signifikant økning i MS-tilbakefall blant pasienter som befant seg i en krigssone³⁸.

2.5.8 Røyking og MS

Det er observert at røyking bidrar til MS. Epidemiologiske studier har vist at røyking øker risikoen for MS med 40–80 %³⁹. Barn som eksponeres for sigarettøyk (dvs. passiv røyking) har

også økt risiko for å utvikle MS – jo mer eksponering, desto høyere risiko³⁹. Det foreligger motstridende data om hvorvidt sigarettøyking er en risikofaktor for at RRMS skal utvikle seg til SPMS.

Blant mennesker med MS, er røyking assosiert med høyere funksjonsnedsettelse, større antall forsterkende T2- og T1-lesjoner, større lesjonsvolum og mer hjerneatrofi⁴⁰.

2.5.9 Virusfaktorer

En rekke studier viser at MS og tilhørende forverring er forbundet med virale eller mikrobielle infeksjoner⁴¹. En forverringsepisode kan blant annet utløses etter en virusinfeksjon, som for eksempel en øvre luftveisinfeksjon⁴². Det finnes en rekke virus som kan utløse angrep – blant annet paramyxovirus, coronavirus, Epstein-Barr-virus, herpes zoster, herpes simplex, humant herpesvirus, meslinger og røde hunder⁴³.



Hvordan vil du beskrive noen av dagens teorier om årsakene til MS til noen som akkurat har fått diagnosen?

- Hvordan vil du kontrollere at personen har forstått informasjonen du har gitt vedkommende?

Det finnes flere teorier om hva som forårsaker MS, og pasienter som nylig har fått diagnosen vil ofte vite: «Hvordan fikk jeg denne sykdommen?» Det er viktig at man forklarer dette, for uten en klar forståelse vil de ofte benekte at de har sykdommen og kan velge å ikke behandle med sykdomsmodifiserende behandlinger. Både miljømessige og genetiske faktorer bidrar til etiologien til MS, og genetiske faktorer bidrar også til disposisjon for MS. MS forekommer spesielt ofte blant populasjoner fra Nord-Europa samt deres etterkommere. Det finnes ikke bare én årsak, sykdommen skyldes mange faktorer – blant annet genetisk disposisjon, miljøfaktorer, viruseksponering og mulig hormonell interaksjon.

MS rammer oftere hvite enn andre raser. Det kan være at risikoen for å utvikle MS etableres tidlig i livet. Hvis en person blir født i et høyrisiko-område (f.eks. Nord-Europa, det nordlige USA), men flytter til et lavrisiko-område (f.eks. Asia, Latin-Amerika, Midtøsten) før fylte 15 år, vil vedkommende overta den lave risikoen. Selv om MS kan forekomme i hvilken som helst alder, er den gjennomsnittlige alderen på tidspunktet for diagnosen omtrent 30 år over hele verden. Den kan også forekomme hos barn og eldre. Som med de fleste andre autoimmune sykdommer rammer MS hovedsakelig kvinner.

Noe av den geografiske variasjonen for denne sykdommen kan skyldes genetisk predisposisjon. Forekomsten av denne sykdommen blant slektninger i første ledd av en MS-pasient er 20 til 40 ganger høyere enn for den generelle populasjonen. Dette kan imidlertid ikke tilskrives genetikk alene, siden de fleste familiemedlemmer lever i lignende miljøer og har lik livsstil. Man har identifisert noen spesifikke genmarkører som mulige kausale gener ved MS, men hvorvidt dette gjelder for hele MS-populasjonen er ennå ikke fastslått.

En annen faktor som antas å påvirke MS er vitamin D fra sollys og kosthold. Geografiske grader er observert gjentatte ganger ved MS, og forekomst av sykdommen øker med høyere breddegrader – dvs. med økende avstand fra ekvator. Det er observert at røyking bidrar til MS. Epidemiologiske studier har vist at røyking øker risikoen for MS med 40–80 %. En rekke studier viser at MS og tilhørende forverring er forbundet med virale eller mikrobielle infeksjoner.

Sykepleiere bør gjennomgå denne informasjonen med pasienten og de pårørende. Det bør fokuseres spesielt på eventuelle spesifikke spørsmål fra pasienten og de pårørende, for eksempel tilknyttet historie med MS i familien. All denne informasjonen kan gjennomgås når man skal se på eventuelle sykdomsmodifiserende behandlinger. Du kan også be pasientene om å gjenta med egne ord hvordan de har forstått årsakene til sykdommen.



Hva forårsaker MS?

<http://www.youtube.com/watch?v=5F4zrZX9tzo>



2.6 Oppsummering

- MS er den hyppigst forekommende, kroniske nevrologiske sykdommen blant unge voksne.
- Den er som regel vanligere i de landene som ligger lengst fra ekvator.
- Rase, kjønn, genetikk og miljømessige faktorer kan ha innvirkning på sykdomsforekomst.
- Selv om MS vanligvis klassifiseres i fire hovedtyper (RRMS, SPMS, PPMS og PRMS), kan prognosen variere betydelig fra pasient til pasient.



Punkter til refleksjon

På hvilken måte er kunnskap om faktorene som bidrar til MS knyttet til min kompetanse som MS-sykepleier?

3 Innsikt i årsakene til MS

Intro

3.1 Innledning

Det er viktig for en MS-sykepleier å ha god kunnskap om de patofysiologiske mekanismene ved MS, da et av de vanligste spørsmålene som personer med MS stiller er: «Hva er det som forårsaker denne sykdommen?». Det er derfor viktig at vi er i stand til å gi et tydelig svar som hjelper pasienten til å få bedre innsikt i sin egen sykdom, og som sørger for et godt grunnlag, slik at pasienten kan forstå hva som ligger bak behandlingen – både med tanke på legemidler og den viktige egenbehandlingen de vil bli anbefalt å følge.



Det er viktig for en MS-sykepleier å ha god kunnskap om de patofysiologiske mekanismene ved MS, da et av de vanligste spørsmålene som personer med MS stiller er: «Hva er det som forårsaker denne sykdommen?»

De patofysiologiske mekanismene ved MS omfatter også mekanismene som ligger bak inflammasjonene i og degenereringen av nervesystemet som vanligvis forekommer ved MS. Dette har praktisk betydning for bruken av de sykdomsmodifiserende behandlingene som i dag er tilgjengelige, samt for dagens og fremtidens forskningsarbeid. Denne kunnskapen sørger for et rammeverk som legger til rette for riktig valg av behandling, og som bidrar til å finne svar og til å forstå eventuelle bivirkninger.



3.2 Anbefalt lesing for denne delen

Marieb EN. *Essentials of Human Anatomy and Physiology*. 8th Edition. San Francisco, CA: Pearson Benjamin Cummings; 2006.

Herlihy B. Nervous system: nervous tissue and brain. In: Herlihy B. (ed.), *The Human Body in Health and Illness*. 3rd ed. Philadelphia, PA: W B Saunders; 2007.

Hauser SL (ed.). *Harrison's Neurology in Clinical Medicine*. New York, NY: McGraw Hill; 2006.



3.3 Læringsmål

Når du har gått gjennom denne delen skal du være bedre rustet til å:

- beskrive nervesystemets struktur og hvordan dets funksjon blir forstyrret pga. MS
- forklare immunsystemets funksjon og hvordan dets rolle forstyrres av MS

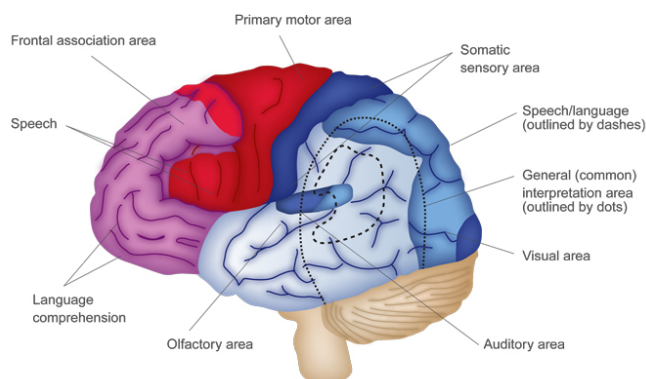
3.4 Generell struktur for et sunt nervesystem

Nervesystemet er i hovedsak delt inn i to områder:

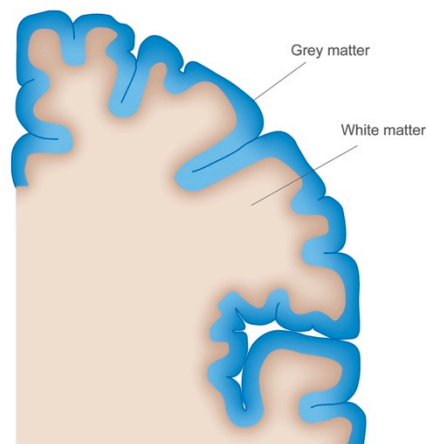
- sentralnervesystemet (CNS)
- det perifere nervesystemet (PNS): som består av nerver som går ut fra hjernestammen og ryggmargen

CNS består av hjernen og ryggmargen i tillegg til syns- og luktenervene. Det er kroppens kontrollsenter og koordineringssystem, mottar og behandler inngående data og bestemmer responser. Hjernen består av fire hovedområder:

De **cerebrale hemisfærene** (hjernehalvdelene) som styrer overordnede funksjoner i hjernen, som for eksempel tale, hukommelse, logikk, følelser, samvittighet, tolkning og prosessering av sansing og viljemessige bevegelser. Nervecellenes cellelegemer som er involvert i disse overordnede funksjonene er lokalisert i den ytterste, lite myeliniserte grå substansen i hjernen, kalt **hjernebarken**, og også i basalgangliene. Hjernebarken består av flere hundre milliarder nerveceller, og det er der informasjonsbehandlingen finner sted. Den myeliniserte hvite substansen består av tettpakkede bunter av nervefibre som formidler elektriske impulser til og fra hjernebarken. Den hvite substansen sørger for kommunikasjon mellom ulike områder med grå substans og mellom den grå substansen og resten av kroppen (se figur 5 og 6).



Figur 5 – De funksjonelle områdene i venstre hjernehalvdel



Figur 6 – Hjernebarken

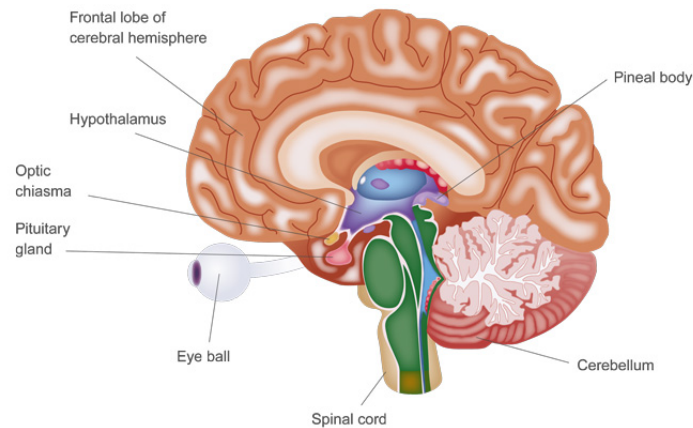
Mellomhjernen (diencefalon) som ligger øverst i hjernestammen er omsluttet av hjernehalvdelene. Den rommer:

- **thalamus**, som er en mellomstasjon for sensoriske impulser som skal inn i den sensoriske delen av hjernebarken
- **hypothalamus**, som regulerer kroppstemperaturen, vannbalansen og metabolismen

epithalamus, som inneholder pinealkjertelen og plexus choroideus – et nettverk av blodkar som produserer cerebrospinalvæske

hjernestammen som blant annet kontrollerer grunnleggende kroppsfunksjoner, som for eksempel åndedrett, blodtrykk, svelging samt oppkast

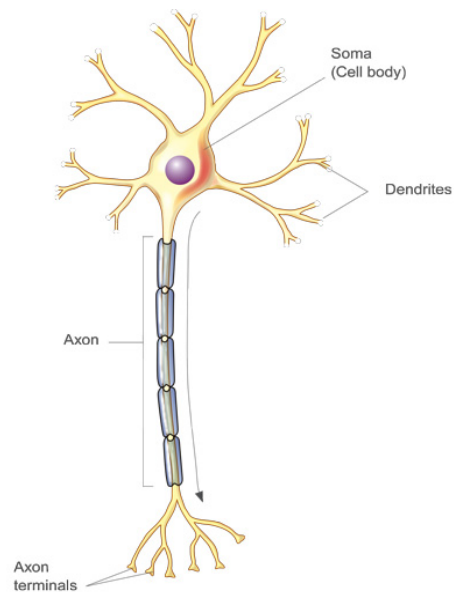
Lillehjernen (cerebellum) som koordinerer skjelettmuskelaktivitet og kontrollerer balanse og likevekt (se figur 7)



Figur 7 – Hjernestammen, cerebrum (storehjernen) og cerebellum (lillehjernen)

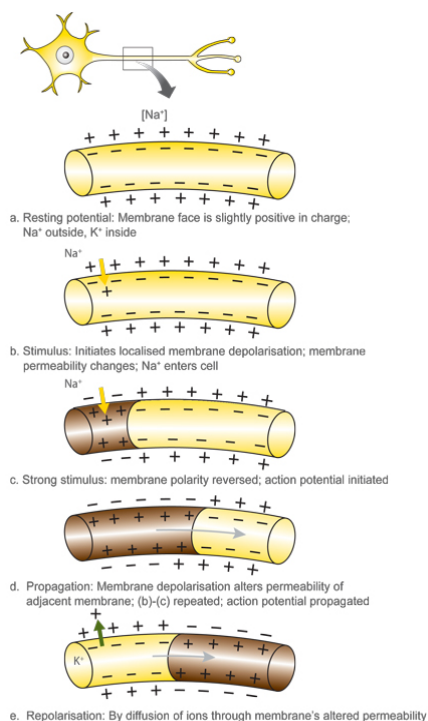
En **nervecelle** består av soma, eller cellelegemet, som inneholder en cellekjerne og andre cellestrukturer, og som er metabolsk sentrum i cellen (se figur 8). Fra cellen stikker armlignende utløpere eller fibre ut, og disse kan være så lange som én meter. Det er to typer fibre:

- **Dendritter**, som mottar elektriske signaler fra omkringliggende celler
- **Aksoner**, som genererer, overfører og sprer signalene til neste nervecelle



Figur 8 – Illustrasjon av en nervecelle

Informasjonen sendes langs en nervecelle gjennom elektriske signaler (se figur 9). Disse signalene involverer en rekke hendelser (hovedsakelig bevegelse av ioner, spesielt natrium (Na^+) og kalium (K^+), som får den elektriske ladningen inni cellen til å bevege seg fra sin positive depolariserte tilstand tilbake til sin negative hviletilstand igjen. De resulterende bølgene av elektrisk aktivitet kalles aksjonspotensialer.



Figur 9 – Nerveimpulsen

Når nerveimpulsen kommer til en aksonterminal, stimuleres frigjøringen av nevrotransmittere i den synaptiske kløften mellom de to nervecellene. Nevrotransmitterene diffunderer så over den synaptiske kløften, binder seg til reseptorer og stimulerer dendrittene i den andre nervecellen. Et nervesignal formidles altså både ved elektrisk og kjemisk overføring, i og mellom celler.



Et nervesignal formidles både ved elektrisk og kjemisk overføring, i og mellom celler.

Aksonene er isolert av **myelinskjeder** på samme måte som plast isolerer en elektrisk kabel. Dette forhindrer at det elektriske signalet spres langs lengden av aksonet. Disse skjedene er dannet av en type celle i sentralnervesystemet som kalles *oligodendrocytter*, som vikler seg rundt flere aksoner – opptil 60 forskjellige aksoner samtidig. Myelinskjedene blir adskilt av en rekke mellomrom langs hvert akson, kalt *Ranviers noder*, der det ikke er myelin. Elektriske nerveimpulser føres raskt gjennom et akson ved hjelp av Ranviers noder – de lar aksjonspotensialer hoppe fra node til node med stor hastighet.

Myelin er et glykoprotein (et protein som har karbohydratmolekyler bundet til seg), og blir som sådan gjenkjent av deler av immunsystemet. Ved MS blir myelinet angrepet og skadet av pasientens eget immunsystem, og det resulterer i hardt arvev som kalles **skleroser**. Myelinskjeden blir altså skadet, og de elektriske signalene kortslutter. Først blir myelinskjeden reparert (bedring i tidlige stadier ved noen typer MS), men etter hvert ødelegges myelinskjeden og selve aksonet angripes og blir slitt av. Dette er forbundet med økt funksjonsnedsettelse.



Ved MS blir myelinet angrepet og skadet av pasientens eget immunsystem, og det resulterer i hardt arvev som kalles skleroser.

De ulike celletypene som omgir nervecellene kalles gliaceller.

Gliacellene omfatter:

Astrocytter

Disse cellene sørger for støtte og feste mellom nerveceller og kapillærer. De spiller også en rolle i formidlingen mellom nerveceller og kapillærer, og fungerer som en buffer som beskytter den skjøre nervecellen mot giftstoffer i blodet.

Mikroglia

Disse cellene fungerer som fagocytter (celle-slukende) og er immunkompetente. De er delaktige i utviklingen av en rekke demyeliniserende sykdommer, inkludert MS.

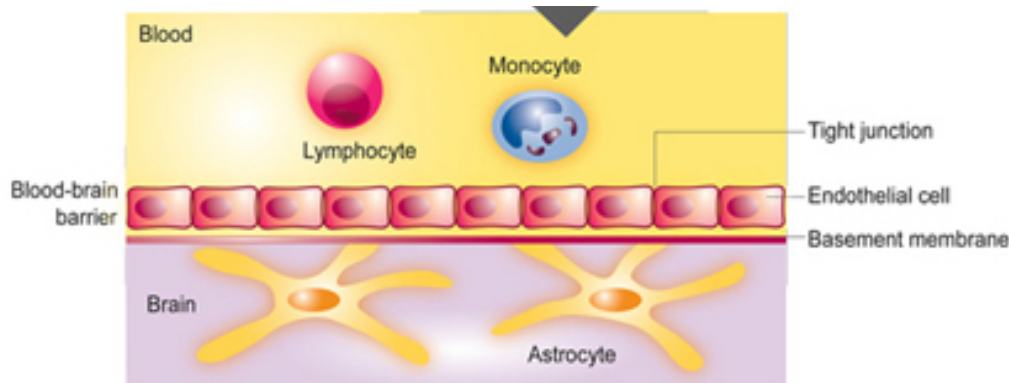
Ependym celler

Gliaceller som kler hulrommene i hjernen og ryggmargen og får cerebrospinalvæsken til å flyte, og dermed sørger for å beskytte hjernen og ryggmargen mot støt.

Hjernen og nervesystemet beskyttes mot potensielt giftige kjemikalier (inkludert noen legemidler) og organismer gjennom **blod-hjerne-barrieren**. Den består av de minst permeable kapillærene i kroppen, er kledd med endotelceller som er tettere pakket sammen enn i resten av kroppen og skaper tette sammenføyninger. På CNS-siden av barrieren er i tillegg endotelialcellene dekket av en tynn basalmembran av celler kalt *pericytter* og «føttene» til *astrocyttene* (se figur 10).



Hjernen og nervesystemet beskyttes mot potensielt giftige kjemikalier og organismer gjennom blod-hjerne-barrieren.



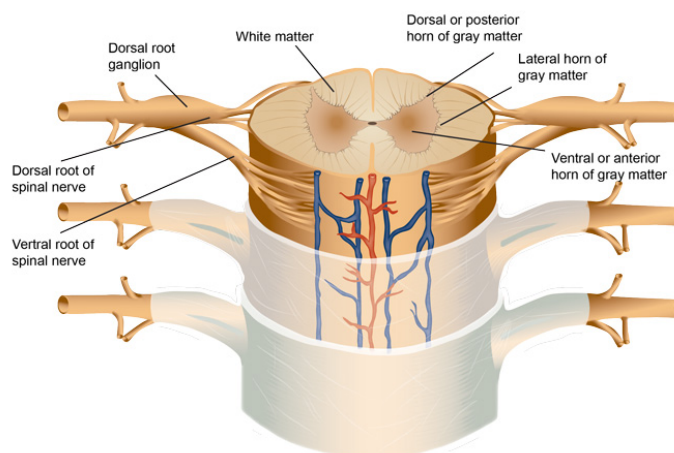
Figur 10 – Illustrasjon av blodkar i CNS som utgjør blod-hjerne-barrieren

Kun vann, glukose, essensielle aminosyrer, lipider og lipidløselige molekyler kan trenge gjennom membranene til disse kapillærene. På den måten vil ikke hormoner vanligvis krysse barrieren, mens lipidløselige forbindelser som alkohol, anestetika og enkelte legemidler kan krysse blod-hjerne-barrieren.

3.4.1 Ryggmargens struktur

Ryggmargen er den lange forlengelsen fra hjernestammen som sørger for toveis kommunikasjon mellom kroppen og hjernen. Mennesker har 31 par med spinalnerver som kommer inn i ryggmargen ved å trenge gjennom rygggraden fra resten av kroppen.

Ryggmargen består av grå og hvit substans. Grå substans omgir sentralkanalen i ryggmargen, som er fylt av cerebrospinalvæske og formet i to horn – bakhorn (dorsal) og forhorn (ventral). Nerver kommer inn i ryggmargen via den dorsale nerverot, mens de motoriske nervecellene går ut via den ventrale nerverot. Det finnes hvit substans i de bakre, laterale og fremre kolonnene, rundt hornene med grå substans (se figur 11).



Figur 11 – Illustrasjon av strukturen i ryggmargen

3.4.2 Oppsummering



Nervesystemet er delt i to deler – sentralnervesystemet (CNS) og det perifere nervesystemet (PNS). Sammen overfører de både fysisk og kognitiv informasjon om makro- og mikromiljøer i og rundt kroppen ved bruk av elektriske impulser som signalsystem.

Skjeden som omslutter aksonfibrene er laget av myelin, og dette er svært viktig for generering og spredning av elektriske signaler langs aksonfibrene. Ved MS blir myelinskjeden angrepet av en persons eget immunsystem og ødelagt.

3.5 Generell funksjon i et sunt immunsystem

Immunsystemet er svært spesialisert og består av mange ulike celletyper og en rekke komplekse mekanismer. Det har utviklet seg som en måte å beskytte kroppen på mot spesifikke trusler, inkludert mikroorganismer, enkelte molekyler som for eksempler giftstoffer og interne trusler som for eksempel maligniteter. Immunsystemet:

- er antigenspesifikt – det gjenkjenner proteiner eller glykoproteiner på en angripende celledens membran
- er systemisk – komponentene finnes i den systemiske sirkulasjonen
- har hukommelse – når kroppen gjenkjenner et antigen, husker den det og setter i gang en immunrespons mot nettopp det antigenet om det samme antigenet skulle dukke opp i kroppen igjen.



Immunsystemet beskytter kroppen mot spesifikke trusler, inkludert mikroorganismer, enkelte molekyler som for eksempel giftstoffer og interne trusler som for eksempel maligniteter.

3.5.1 Naturlig og spesifikk immunitet

Immunsystemet har to tydelige funksjoner som jobber sammen for å beskytte kroppen mot farlige organismer og forbindelser som kommer inn i kroppen:

- det mer primitive **naturlige immunsystemet** (første ikke-spesifikke forsvarslinje mot infeksjoner fra andre organismer)
- det **spesifikke immunsystemet**, som består av svært spesialiserte, systemiske celler og prosesser som eliminerer eller forhindrer patogen vekst. Det sørger for evnen til å gjenkjenne og huske spesifikke patogener (for å generere immunitet), og til å sette i gang sterkere angrep hver gang patogenet oppdages.

Alle cellene i immunsystemet dannes fra stamceller i benmargen. De formerer seg først som ikke-spesialiserte stamceller og begynner deretter å spesialisere seg til lymfoide og myeloide celler.

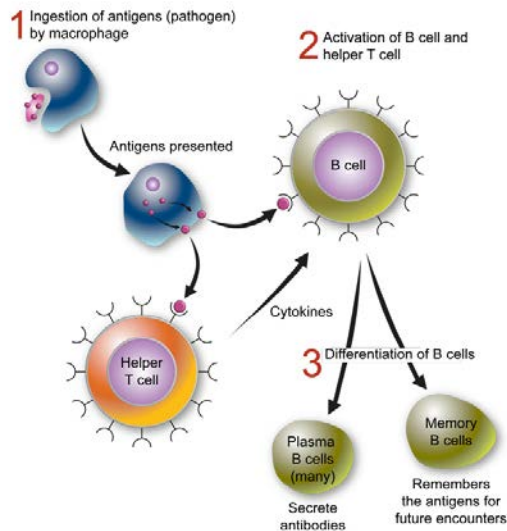


Alle cellene i immunsystemet dannes fra stamceller i benmargen.

Lymfoide celler (T- og B-lymfocytter) har svært spesifikke oppgaver og er en del av den spesifikke immunresponsen.

Lymfoide celler deles inn i B-celler og T-celler, avhengig av om de blir produsert i benmargen (B-celler) eller blir produsert i benmargen og så migrerer til thymus hvor de modnes (T-celler). De har alle unike reseptorer på overflaten sin, og de gjenkjenner dermed en spesifikk type antigen (se figur 12).

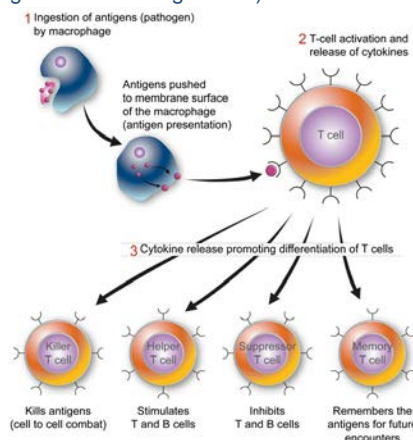
B-celler migrerer til milten, lymfeknuter og mucosa-assosiert lymfoid vev (MALT). De har ansvaret for å produsere og utskille antistoffer. De deles inn i B-plasmaceller, som produserer antistoffer som respons på antigener, og B-hukommelsesceller som bærer antistoffer eller reseptorer for et spesifikt antigen, dannet etter første eksponering for nettopp det antigenet. Når de eksponeres overfor antigenet for andre gang, kan hukommelsesceller sette i gang en raskere og mer effektiv immunrespons enn en B-celle som ikke har vært eksponert før.



Figur 12 – Humoral immunrespons

T-celler modnes i thymus og samles så i sekundære lymfoides organer, der de deles inn i cytotoksiske T-celler (også kjent som CD8+T-celler) og T-hjelperceller (også kjent som CD4+ T-celler). T-celler stimuleres av makrofager som har slukt angripende celler eller virus, delvis fordøyd dem og deretter uttrykt ulike deler av angriperen på celleoverflaten sammen med en egen cellemarkør fra MHC (major histocompatibility complex). Dette stimulerer de cytotoksiske T-cellene til å reagere ved å frigjøre giftige kjemikalier for å drepe de infiserte cellene. Cytotoksiske T-celler stimulerer også T-celler til å dele seg inn i:

- T-dreperceller (dreper celler som uttrykker antigener som de er spesifikke for)
- T-hjelperceller (stimulerer T- og B-celler)
- Regulatoriske T-celler (hemmer T- og B-celler og trapper ned immunresponsen så snart angrepet er fullført)
- T-hukommelsesceller (husker antigener for fremtidige møter)



Figur 13 – Cellulær immunrespons

Lymfocytter som kan gjenkjenne egne celler, fjernes normalt raskt og effektivt så snart de produseres. Denne prosessen mislykkes ved autoimmune sykdommer.

3.5.2 Naturlig immunitet

Myeloide celler responderer tidlig og ikke-spesifikt på infeksjoner og danner den naturlige immunresponsen.

Det naturlige immunsystemet er en genetisk bestemt, ikke-spesifikk forsvarsmekanisme som sørger for en umiddelbar barriere mot infeksjoner. Det mangler spesifisitet og hukommelse og gir ikke langvarig eller beskyttende immunitet. Det spiller imidlertid en viktig rolle i aktiveringen av det spesifikke immunsystemet gjennom antigenpresentasjon.

De cellulære mediatorene i det naturlige immunsystemet er fagocytter (monocytter, makrofager, dendritiske celler og granulocytter) og naturlige dreperceller (NK). De oppløselige komponentene er blant annet komplement-proteiner og cytokiner.

3.5.3 Spesifikk immunitet

Det er to typer spesifikk adaptiv immunrespons: den humorale og den cellulære immunresponsen. T-celler er effektive mediatorer av den cellulære responsen, mens antistoffene som B-cellene utskiller er effektorene i den humorale responsen.

Cellulær eller celle-mediert immunitet

Her er de hvite cellene involvert i immunaktivitet. Hovedsakelig er det lymfocytter som er involvert – noen av disse virker direkte ved å ødelegge fremmede celler, eller indirekte ved å frigjøre kjemiske mediatorer, som forbedrer betennelsesreaksjonen eller aktiverer celler for å ødelegge angriperne.

Humoral immunitet

Immunsystemet fungerer hovedsakelig ved å produsere antistoffer mot antigener. Antistoffer er molekyler produsert av B-lymfocytter, og de sirkulerer i blodet og lymfesystemet. De binder seg til antigener uttrykt av angripende bakterier, virus eller andre organismer, og inaktiverer dem eller sørger for at de blir ødelagt av celler i immunsystemet.



På hvilken måte vil du beskrive immunsystemets funksjon til en person med MS?

Det er viktig å ha god kunnskap om de patofysiologiske mekanismene ved MS, da et av de vanligste spørsmålene som mennesker med MS stiller er: «Hva er det som forårsaker denne sykdommen?».

Jeg begynner vanligvis med å forklare at nervesystemet hovedsakelig er delt inn i to deler:

- sentralnervesystemet (CNS)
- det perifere nervesystemet (PNS) som består av nerver som går ut fra hjernestammen og ryggmargen

CNS består av hjernen og ryggmargen i tillegg til nervus optikus (synsnerven). Det er kroppens kontrollsenter og koordineringssystem, mottar og behandler inngående data og bestemmer responser. Sentralnervesystemet består av mange typer celler, inkludert nervecellene. Nerveceller er celler som sender beskjeder fra hjernen ut til kroppen og tilbake. Nervecellene består av et cellelegeme og et akson som er som en lang hale. Aksonet er ofte dekket av et beskyttende lag kalt myelin. Ved MS blir myelinet angrepet og skadet av pasientens eget immunsystem, og det resulterer i hardt arrvev som kalles skleroser. Når myelinet er skadet, kan

også aksonene bli ødelagt. Disse lesjonsområdene kan ofte ses på MR-bilder, og mange utvikler MS-symptomer.

Immunsystemet beskytter oss fra patogener og responderer på skade. Det normale immunsystemet gjenkjenner en lang rekke patogener, lar kroppens eget vev være i fred og husker tidligere eksponering overfor et fremmed patogen. Er immunsystemet unormalt, vil imidlertid immunceller som T- og B-celler angripe kroppens eget vev. Det er dette som skjer ved autoimmune sykdommer som MS. Forskning tyder på at MS er en konsekvens av en unormal autoimmun respons på myelin, som utvikler seg etter eksponering overfor enkelte miljøfaktorer hos genetisk predisponerte individer. Det kombinerte resultatet av denne autoimmune responsen forårsaker demyelinisering, skade på aksoner og arrdannelse, og er årsaken til de nye hjerne- og ryggmargsskadene som kan ses på MR-bildene til personer med MS.



3.5.4 Oppsummering

- Immunsystemet beskytter oss fra patogener og responderer på skade. Immunsystemet har en rekke viktige karakteristika: diversitet, spesifisitet, evne til å skille eget vev fra fremmed vev (toleranse), samt hukommelse.
- Det normale immunsystemet gjenkjenner en lang rekke patogener, lar kroppens eget vev være i fred og husker tidligere eksponering overfor et fremmed patogen og husker responser.
- Noen T- og B-celler har også evnen til å reagere på selv-antigener. Et normalt fungerende immunsystem holder disse autoreaktive immuncellene i sjakk, slik at de ikke skaper uønskede responser.
- Ved dysregulert immunsystem kan imidlertid toleransen overfor noen selv-antigener bli forstyrret, og autoreaktive T- og B-celler angriper personens eget vev. Det er dette som skjer ved autoimmune sykdommer som MS.

3.6 Patofysiologiske mekanismer ved MS

Mån kjenner ikke årsakene til MS, men sykdommen virker å oppstå når immunsystemet ikke er i stand til å skille mellom selv-antigener og fremmede antigener. Forskning tyder på at MS er en konsekvens av en unormal autoimmun respons på myelin, som utvikler seg etter eksponering overfor enkelte miljøfaktorer hos genetisk predisponerte individer⁴⁴.



Forskning tyder på at MS er en konsekvens av en unormal autoimmun respons på myelin, som utvikler seg etter eksponering overfor enkelte miljøfaktorer hos genetisk predisponerte individer⁴⁴.

Når en immunrespons utløses, skjer det en perifer aktivering av T-celler, og disse aktiverte lymfocytene emigrerer fra lymfeknutene og migrerer over blod-hjerne-barrieren (BBB) inn i sentralnervesystemet (CNS). På innsiden av CNS reaktiveres disse cellene og stimulerer til produksjon av inflammatoriske cytokiner som skader BBB og delene som utgjør CNS.

Det kombinerte resultatet av denne autoimmune responsen forårsaker demyelinisering, skade på aksoner og arrdannelse, og er årsaken til de nye hjerne- og ryggmargsskadene som kan ses på MR-bildene til personer med MS⁴⁴. Demyelinisering, i tillegg til aksonal degenerasjon og transeksjon, kan føre til forbigående eller permanent nevrologisk dysfunksjon, og dette kan starte tidlig i sykdomsforløpet. Denne forstyrrelsen av nerveimpulser og nervefunksjon forårsaker de sensoriske, motoriske og kognitive tegnene og symptomene som kjennetegner MS. I tillegg kan det forekomme hjerneatrofi, og det antas å innebære irreversibel skade på vev.

- Det finnes helt sikkert en genetisk komponent.
- Potensielle miljørisikoer er blitt foreslått.



Denne forstyrrelsen av nerveimpulser og nervefunksjon forårsaker de sensoriske, motoriske og kognitive tegnene og symptomene som kjennetegner MS.

3.6.1 Multipel sklerose – Lesjoner

Det patologiske kjennetegnet på MS er arvevet^{45,46}. Lesjoner karakteriseres histologisk av hypercellularitet, lymfocytt-infiltrasjoner langs blodkar, tap av oligodendrocytter og myelin, skade på aksoner og parenkymatøst ødem. Remyelinisering forekommer av og til. Lesjoner kan forekomme hvor som helst i den hvite og grå substansen i sentralnervesystemet. De fleste oppstår imidlertid i den dype hvite substansen og i ryggmargen.



Det patologiske kjennetegnet på MS er arvevet. Lesjoner kan forekomme hvor som helst i den hvite og grå substansen i sentralnervesystemet. De fleste oppstår imidlertid i den dype hvite substansen og i ryggmargen.

Det vanligste er at lesjoner dannes rundt arterier og vener. I tråd med dette, finner man vanligvis lesjoner i områder med mange blodkar, inkludert nervus optikus (synsnerven), ryggmargen, det juxtakortikale området og det periventrikulære området.

De første kliniske symptomene er dermed ofte assosiert med hjernestammen, nervus optikus (synsnerven), ryggmargen eller lesjoner på cerebellum, og kan forårsake optikusnevritt, transvers myelitt eller et hjernestammesyndrom.

3.6.2 De viktigste patologiske prosessene: Inflammasjon og nevrodegenerasjon

De viktigste kliniske trekkene ved MS er forverringsepisoder og sykdomsprogresjon som fører frem til progressiv, vedvarende funksjonsnedsettelse.

- Forverringsepisodene forårsakes av **akutt inflammatorisk demyelinisering**
- Kontinuerlig progresjon er resultatet av **nevrodegenerasjon**, inkludert aksontap med økende hjerneatrofi⁴⁷⁻⁵⁰.

Tidligere mente man at den patologiske sekvensen var initiell inflammasjon som førte til demyelinisering, og som i sin tur førte til aksontap senere i sykdomsforløpet, sekundært til gjentatte betennelseshendelser. Nyere data tyder imidlertid på at inflammasjonen og nevrodegenerasjonen forekommer samtidig eller nesten samtidig. Dette støttes ved obduksjon og vurdering av MR-bilder som avdekker at den aksonale skaden forekommer i de tidligste

fasene av MS^{14, 47,50-52}. Det finnes faktisk data som viser at aksonal/nevronal skade ved MS i stor grad kan forekomme uavhengig av betennelsesprosessen⁵².

Disse dataene taler for initiering av behandling ved MS på et så tidlig tidspunkt som mulig, gjerne før permanent funksjonsnedsettelse er tydelig.



Forverringsepisoder forårsakes av akutt inflammatoriske demyelinisering. Vedvarende progresjon gjenspeiler neurodegenerasjon, inkludert aksontap. Data tyder på at inflammasjonen og neurodegenerasjonen forekommer samtidig eller nesten samtidig.

3.6.3 Celler involvert i patogenesen ved MS

De viktigste celletypene som er involvert ved MS er T-celler og B-celler. MS virker å skyldes aktiverte myelinspesifikke T-celler, som reagerer med ett eller flere antigener i myelinet, noe som fører til dannelsen av de typiske inflammatoriske demyeliniserende lesjonene^{46,47,53}.

Dette støttes av data fra dyrestudier, som viser at autoreaktive CD4+ or CD8+ T-celler forårsaker demyelinisering i sentralnervesystemet. Når disse aktiverte cellene kommer fra det perifere systemet og inn i sentralnervesystemet, fører det til forstyrrelse av blod-hjerne-barrieren (BBB). Hos personer som er genetisk disponert for MS, utløses dette sannsynligvis av en miljøfaktor, som det antydes over (f.eks. et smittestoff)^{46,53}. Denne initielle hendelsen kan oppregulere de endoteliale adhesjonsmolekylene i hjernen og ryggmargen (f.eks. VCAM-1), og tillater transmigrasjon av sirkulerende lymfocytter^{46,53}.

T-cellene må være aktivert (f.eks. gjennom en virusinfeksjon i kroppen) for å komme inn i sentralnervesystemet. Denne prosessen, hendelsene som er involvert i at cellene går gjennom BBB og den påfølgende skaden på vevet er kompleks og krever adhesjon og påfølgende reaktivering etter inngang.

Det første steget er perifer aktivering av T-celler som gjenkjenner antigener i CNS. For at dette skal kunne skje, må antigenfragmentet presenteres for T-cellen innkapslet i MHC, som er uttrykt på antigen-presenterende celler (dendritiske celler, monocytter, makrofager, mikroglia-celler i sentralnervesystemet og B-celler)⁴⁴. De aktiverte T-cellene binder seg til endotelialcellene i BBB (steg 2) og transmigrerer gjennom BBB inn i sentralnervesystemet, der de reaktiveres og skader myelinet.

Aktiverte T-celler deles inn i undergrupper kalt hjelperceller, blant annet:

Type 1 hjelperceller (Th-1): Cytokinene som dannes omfatter de ødeleggende, pro-inflammatoriske IL-12, IL-23, INF- γ , TNF- α

Type 2 hjelperceller (Th-2): Cytokinene som frigjøres inkluderer anti-inflammatoriske/beskyttende IL-4, IL-5 og IL-13, og muligens IL-10.

Ved MS er det flere Th-1-responser, og påvirkning av Th-1- og Th-2-respons er ett av målene med MS-behandling⁴⁴.

Selv om størstedelen av CNS-skader ved MS tyder på T--cellemediert patogenese, tyder nye bevis på at humoral immunitet også spiller en rolle⁵⁴⁻⁵⁶. Det har lenge blitt observert forhøyede nivåer av immunglobuliner i cerebrospinalvæsken (CSF) hos personer med MS⁵⁴.

I de siste årene har det blitt foreslått at demyelinisering er induisert av immunglobuliner^{54,55}. Det er rapportert om B-celler i hjernehinne til MS-pasienter, spesielt pasienter med SPMS, noe som indikerer at modning av B-celler kan foregå i sentralnervesystemet⁵⁶.

Antigenpresentasjon, produksjon av pro-inflammatoriske cytokiner, komplementfiksering og anti-idiotypiske nettverk er noen potensielle mekanismer gjennom hvilke akkumulering av B-celler i CNS kan bidra til patogenesen ved MS. En teori er at B-hukommelsesceller i cerebrospinalvæsken hos MS-pasienter kan forsterke T-celleresponsene i sentralnervesystemet via antigenpeptid-presentasjon.



3.6.4 Oppsummering

- Patofysiologien ved MS består av to komponenter: inflammasjon og neurodegenerasjon.
- Forverringsepisoder uttrykkes klinisk ved akutt inflammatorisk demyelinisering, mens kontinuerlig progresjon snarere er resultatet av neurodegenerative prosesser, inkludert aksontap med økende hjerneatrofi.
- Nyere forskning tyder på at inflammasjonen og neurodegenerasjonen forekommer samtidig eller nesten samtidig.
- Disse dataene taler for tidlig initiering av behandling av MS.



Punkter til refleksjon

Hvilken betydning har det for meg som MS-sykepleier å forstå de inflammatoriske og neurodegenerative prosessene ved MS?

4.0 Kobling av patofysiologi til MS-symptomer



< 4.1 Læringsmål

Når du har gått gjennom denne delen skal du være bedre rustet til å:

- beskrive de underliggende patofysiologiske årsakene til de mest vanlige symptomene som assosieres med MS
- vite at inflammasjon og demyelinisering av aksoner, som forstyrrer overføringen av nerveimpulser, er sentralt i den forbindelse
- vite at kortikal patologi, altså inflammatoriske fokale lesjoner (kortikale lesjoner) og atrofi (tykkelse av korteks), kan bestemme kognitiv uførhet ved MS

4.2 Innledning



Anbefalt lesing: Smith KJ. Pathophysiology of multiple sclerosis. *Rev Prat* 2006; 56(12): 1299–303.



Personer med MS kan ha en utrolig lang rekke symptomer. Dette skyldes i stor grad den delvis tilfeldige distribusjonen av lesjoner i sentralnervesystemet (CNS). De fleste lesjoner forekommer i tilsynelatende «stumme» områder i hjernen, og forårsaker derfor ingen detekterbare symptomer. Sykdommen er derfor mye mer aktiv enn det klinisk overvåking skulle antyde. De fleste symptomene er knyttet til tap av funksjon. Ved attack skyldes dette at den aksonale overføringen av nerveimpulser svikter på lesjonsstedet. Denne blokkeringen forårsakes av lokal demyelinisering som hindrer saltatorisk konduksjon. Dette påvirkes også av inflammasjon, som bidrar til nevrologisk svikt ved å modifisere egenskapene til nerveceller og gliaceller, spesielt astrocytter og mikroglia-celler. Dette kan påvirke den nevrologiske funksjonen.

Bedring er knyttet til gjenoppretting av funksjon i de rammede aksonene, og remyelinisering som gjenoppretter konduksjonen til demyeliniserte aksoner. Også inflammasjonen forsvinner. Nervekonduksjonen forblir imidlertid svakere og mindre sikker enn normalt, og kan lett forandres som følge av endringer, som for eksempel økt kroppstemperatur (Uhthoffs fenomen), eller hvis pasienten nylig har overført mange nerveimpulser. Bedring avhenger av størrelsen på og lokaliseringen av lesjonen og er ikke nødvendigvis fullstendig. Progresjon ved MS er hovedsakelig knyttet til «langsomtbrennende», diffus og kronisk aksonal skade ved inflammasjon.



Bedring er knyttet til gjenoppretting av funksjon i de rammede aksonene, og remyelinisering som gjenoppretter konduksjon til demyeliniserte aksoner. Progresjon ved MS er hovedsakelig knyttet til «langsomtbrennende», diffus og kronisk aksonal skade ved inflammasjon.

Noen symptomer ved MS er såkalt positive, og stammer fra en ervervet hypereksitabilitet fra demyeliniserte aksoner. Disse kan forekomme enten spontant (f.eks. parestesier) eller mekanisk.

4.3 Varmesensitivitet hos mennesker med MS



Anbefalt lesing⁵⁷: Flensner G, Ek A-C, Söderhamn O, *et al.* Sensitivity to heat in MS patients: a factor strongly influencing symptomology – an explorative survey. *BMC Neurol* 2011; 11: 27.

Det rapporteres at mellom 60 % og 80 % av personer som er diagnostisert med MS er varmesensitive⁵⁸. Tåkesyn, kjent som Uthoffs fenomen, og som først ble beskrevet i 1890, forårsakes nettopp av økt kroppsvarme på grunn av fysisk aktivitet eller fysisk sikring⁵⁹. I en multinasjonal internettbasert undersøkelse av personer med MS (n=2 529), rapporterte 70 % at høye temperaturer forverret MS (f.eks. å ta en varm dusj eller bruke hårtørrer), mens å drikke et glass kaldt vann kunne lindre symptomene⁶⁰.



Det rapporteres at mellom 60 % og 80 % av personer som er diagnostisert med MS er varmesensitive.

Varmereaksjonen blokkerer aksjonspotensialer / gir ledningsblokk for nerveceller som har et demyelinisert akson^{59,61}. Demyeliniseringen fører til langsommere nervekonduksjon. Interessant nok kan også veldig små økninger i temperatur (som skyldes både eksterne omgivelser og trening) blokkere aksjonspotensialer^{61,62}. Rapporter fra pasienter om temperaturavvik kan variere kraftig, noe som tyder på at det kan være flere mekanismer.

Etter normalisert temperatur, blir tegn og symptomer vanligvis bedre eller forsvinner helt^{58,59}. Varmesensitivitet blir beskrevet som et signifikant korrelat for symptomet fatigue ved MS⁶³⁻⁶⁵.



Svært små økninger i temperatur kan blokkere aksjonspotensialer. Etter normalisert temperatur, blir tegn og symptomer vanligvis bedre eller forsvinner helt.

4.4 Relasjonen mellom fatigue og patofysiologien til MS



Anbefalt lesing⁶⁶: Pellicano C, Gallo A, Li X, *et al.* Relationship of fatigue to MS pathophysiology. *Arch Neurol* 2010; 67(4): 447–53.

Fatigue er et hyppig symptom hos pasienter med multipel sklerose⁶³. Dette har alvorlig innvirkning på livskvaliteten til pasienten⁶⁷, men de patofysiologiske mekanismene er fortsatt ikke helt avklart. En forklaring er at fatigue ved MS kan skyldes dårlige valg og dårlig planlegging av handlinger, i tillegg til at man får ulik informasjon, og at det altså ikke skyldes graden av fysisk funksjonsnedsettelse og motorisk svekkelse⁶⁸⁻⁷¹. Dette er i tråd med en modell foreslått av Chaudhuri og Behan, som sier at det foreligger «dårlig initiering og/eller opprettholdelse av oppmerksomhet (psykisk utmattelse) og fysiske aktiviteter (fysisk utmattelse), og at det krever egenmotivasjon⁷².



Fatigue ved MS kan skyldes dårlige valg og dårlig planlegging av handlinger.

4.5 Optikusnevritt



Anbefalt lesing⁷³: Chu ER. Optic neuritis-more than a loss of vision. *Australian Family Physician* 2009; 38(10): 789–93.

Optikusnevritt (ON) forårsakes av akutt inflammasjon i nervus opticus, og det fører til synstap. Ved ON kan også øyebevegelser føre til smerte i det skadde øyet. Det er den vanligst forekommende optiske nevropatien i klinisk praksis^{74,75} og assosieres ofte med MS⁷⁶. Mellom attackene kan man imidlertid oppleve bedring i synsnervene, og man kan få tilbake synet.



Optikusnevritt forårsakes av akutt inflammasjon i nervus opticus, og det fører til synstap.

ON kan skyldes demyelinisering og betennelse i nervus opticus og området rundt, noe som fører til betennelse i de ekstraokkulære rette musklene som omslutter nervus opticus. Involvering av de rette musklene fører til øyesmerte, spesielt ved øyebevegelser. Uavhengig av etiologi omslutter inflammatoriske celler nervus opticus og fører til hevelse og fragmentering av nervevevet, som deretter blir fagocyttert av makrofager, noe som resulterer i ytterligere degenerasjon av nerven og tegn på optisk nervedysfunksjon⁷⁷.

4.6 Positive symptomer og MS

Mennesker med MS kan oppleve en lang rekke positive fenomener, og undersøkelser av eksperimenter med demyeliniserte aksoner tyder på at dette skyldes ektopisk aktivitet i hypereksitabile demyeliniserte aksoner. Dette kommer til klinisk uttrykk som prikking i torso, armer og ben. Noen pasienter rapporterer også om sensasjoner forårsaket av kroppsbevegelser, som forstyrrer områder i nervesystemet som inneholder demyeliniserte aksoner. For eksempel kan pasienter med lesjoner i halsvirvlene oppleve en følelse av «elektrisk sjokk» når de snur hodet. På samme måte kan pasienter med demyeliniserende lesjoner i nervus opticus oppleve lysblink ved øyebevegelser.

MS-pasienter klager ofte på smerte, og dette virker å kunne ha flere opphav. Det virker som at smertefølelser kan skyldes ektopiske impulser dannet i smertefibre. Det finnes evidens som tyder på at noen positive fenomener kan utløses av spredning av den normale impulstrafikken gjennom demyeliniseringsstedet.

4.7 Psykiatriske lidelser hos mennesker med MS



Anbefalt lesing⁷⁸: Fazzito MM, Jordy SS, Tilbery CP. Psychiatric disorders in multiple sclerosis patients. *Arq Neuropsychiatr* 2009; 67(3a): 664–7.

MS kan knyttes til flere psykiske lidelser som forstyrrer humør, atferd og personlighet. Blant disse lidelsene er depresjon den mest vanlige⁷⁹. Psykiske symptomer blir ofte observert under sykdomsforløpet, men de er sjelden de første symptomene, og forekomst av disse er estimert til 1 % av MS-tilfeller.

Psykiske lidelser hos mennesker med MS kan ofte forekomme sekundært til demyeliniserende lesjoner i temporallappen. Fysiopatologien ved denne observasjonen er ikke fullt ut avklart^{80,81}. Funksjonene som styres i temporallappen er språk, hukommelse og følelser. Lesjoner i dette området i hjernen kan forårsake hallusinasjoner, humør- og tankeforstyrrelser, eufori, irritabilitet og kognitiv svikt. Dette området i hjernen er spesielt knyttet til psykiske forstyrrelser⁸⁰.

4.8 Kognitiv svikt ved MS

Avhengig av sykdomsfase og -type, utvikler 40–65 % av mennesker med MS ulike grader av kognitiv dysfunksjon. Patologiske og MR-undersøkelser har ikke klart å vise at det finnes et strengt forhold mellom kognitiv svikt og patologien ved subkortikal hvit substans. Korrelasjonen er også dårlig når man tar MR-bilder av hjerneatrofi (både hvit og grå substans) i betraktning. Det siste tiåret har stadig flere observasjoner sørget for evidens om at kortikal patologi har en primær rolle – det vil si, inflammatoriske fokale lesjoner (kortikale lesjoner) og atrofi (tykkelse av korteks) – når det gjelder å fastsette global og/eller selektiv nedsatt kognitiv funksjonsevne hos pasienter med MS. Ved hjelp av en ny teknikk har man observert at spesifikk kognitiv svikt, som for eksempel hukommelsessvikt, oppmerksomhetsvansker og nedsatt mental prosesseringshastighet, kan forklares bedre med kortikale strukturelle abnormaliteter enn med lesjoner i subkortikal hvit substans. Derfor bør MR-bilder av kortikal patologi evalueres i rutineundersøkelsen av personer med MS, spesielt dem som har initielle tegn/symptomer på kognitiv dysfunksjon.



Patologiske og MR-undersøkelser har ikke klart å vise at det finnes et strengt forhold mellom kognitiv svikt og patologien ved subkortikal hvit substans. MR-bilder av kortikal patologi bør evalueres og inkluderes i rutineundersøkelsen av personer med MS.

Disse observasjonene ble bekreftet av en studie gjort av Calabrese og kollegaer, der 24 pasienter med attakkvis eller relapserende-remitterende MS (34,3 %) ble klassifisert som kognitivt svekket⁸². Studien sørget for evidens om at belastningen av kortikale lesjoner og vevstap er blant de viktigste strukturelle forandringene knyttet til kognitiv svikt ved attakkvis eller relapserende-remitterende MS.

4.9 Patofysiologisk nedsatt tarmfunksjon ved MS



Anbefalt lesing⁸³: Wiesel PH, Norton C, Glickman S, *et al.* Pathophysiology and management of bowel dysfunction in multiple sclerosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13(4): 441–8.



MS kan påvirke den ekstrinsiske nevrologiske kontrollen over tarmer og lukkemuskel.

Tarmfunksjon og kontinens avhenger av normal tarmgjennomgang og fungerende bekkenbunnsmuskulatur, intakt anorektal følelse og motivasjon til å opprettholde tarmkontroll samt at man har tilgang på toalett. MS kan påvirke den ekstrinsiske nevrologiske kontrollen over tarmer og lukkemuskel. Dette kan forekomme på hvilket som helst nivå i nervesystemets hierarkiske oppbygning. For eksempel kan emosjonell forstyrrelse forårsaket av frontallappene føre til atferdsforstyrrelser, som igjen kan føre til svekket bekkenbunnsmuskulatur eller at man ignorerer behovet for å gå på do. Involvering av hjernesentrene for autonom kontroll kan føre til redusert motorisk funksjon av tykktarmen.

Det finnes også evidens på involvering av motoriske baner i ryggmargen hos personer med MS som har nedsatt tarmfunksjon. Andre faktorer som kan påvirke tarmfunksjonen inkluderer muskelsvakhet, spastisitet, fatigue og dårlig mobilitet. Noen legemidler påvirker den viscerale funksjonen, for eksempel antikolinergika forskrevet for blæredysfunksjon, antidepressiva eller antispastiske midler.

4.10 Blæresymptomer og MS



Anbefalt lesing⁸⁴: Nicholas R, Young C, and Friede T. Bladder symptoms in multiple sclerosis: a review of pathophysiology and management. *Expert Opin Drug Saf* 2010; 9(6): 905-15.

Det anslås at 64–68 % av pasienter med MS har økt vannlatingstrang på dagtid, hyppigere vannlating, urininkontinens og urinretensjon.

Den endelige banen som medierer den motoriske blærefunksjonen går via de kolinerge banene. MS kan forårsake en kompleks forstyrrelse i urinveiene på flere nivåer, og dette problemet kan utvikle seg. Urinveissymptomene øker i takt med økt sykdomsvarighet og involvering av det motoriske systemet. De anatomiske lesjonene forekommer vanligvis i ryggmargen – men de kortikale sentrene kan også være involvert.



4.11 Oppsummering

- Hovedårsaken til symptomer som blant annet lammelse, blindhet og nummenhet er forstyrrelse av nerveimpulsene. Dette skyldes i stor grad demyelinisering og inflammasjon.
- Det er velkjent at disse symptomene er ømfintlige for endringer i kroppstemperatur.
- Symptomer som prikking skyldes utbrudd av ektopiske nerveimpulser samt at overføringen av normale impulser i det demyeliniserte området utløser andre falske impulser.
- Kognitiv svikt skyldes trolig lesjoner assosiert med hjernebarken.



Punkter til refleksjon

På hvilken måte kan forståelse av patofysiologiske mekanismer ved MS-symptomer kobles til vellykket omsorg og pleie av pasientene?



Oppsummering av modulen

- MS er den hyppigst forekommende, kroniske nevrologiske sykdommen blant unge voksne.
- Sykdommen er som regel vanligere i de landene som ligger lengst fra ekvator.
- Rase, kjønn, genetikk og miljømessige faktorer kan ha innvirkning på sykdomsforekomst.
- Selv om MS vanligvis klassifiseres i fire hovedtyper, kan prognosen variere betydelig fra pasient til pasient.
- Nervesystemet er delt i to områder – sentralnervesystemet (CNS) og det perifere nervesystemet (PNS).
- Sammen overfører de både fysisk og kognitiv informasjon om makro- og mikromiljøer i og rundt kroppen, ved bruk av elektriske impulser som signalsystem.
- Skjeden som omslutter aksonfibrene er laget av myelin, og dette er svært viktig for generering og spredning av elektriske signaler langs aksonfibrene.
- Ved MS blir myelinskjeden angrepet av en persons eget immunsystem og ødelagt.

- Immunsystemet beskytter oss fra patogener og responderer på skade. Immunsystemet har en rekke viktige karakteristika: diversitet, spesifisitet, evne til å skille eget vev fra fremmed vev (toleranse), samt hukommelse.
- Det normale immunsystemet gjenkjenner en lang rekke patogener, lar kroppens eget vev være i fred og husker tidligere eksponering overfor et fremmed patogen og husker responser.
- Noen T- og B-celler har også evnen til å reagere på selv-antigener. Et normalt fungerende immunsystem holder disse autoreaktive immuncellene i sjakk, slik at de ikke skaper uønskede responser.
- Ved dysregulert immunsystem kan toleransen overfor noen selv-antigener bli forstyrret, og autoreaktive T- og B-celler angriper personens eget vev. Det er dette som skjer ved autoimmune sykdommer som MS.
- Patofysiologien ved MS består av to komponenter: inflammasjon og neurodegenerasjon.
- Forverringsepisoder uttrykkes klinisk ved akutt inflammatorisk demyelinisering, mens kontinuerlig progresjon snarere er resultatet av neurodegenerative prosesser, inkludert aksontap med økende hjerneatrofi.
- Nyere forskning tyder på at inflammasjonen og neurodegenerasjonen forekommer samtidig eller nesten samtidig.
- Hovedårsaken til symptomer som blant annet lammelse, blindhet og nummenhet er forstyrrelse av nerveimpulsene. Dette skyldes i stor grad demyelinisering og inflammasjon.
- Det er velkjent at disse symptomene er ømfintlige for endringer i kroppstemperatur.
- Symptomer som prikking skyldes utbrudd av ektopiske nerveimpulser samt at overføringen av normale impulser i det demyeliniserte området utløser andre falske impulser.
- Kognitiv svikt skyldes trolig lesjoner assosiert med hjernebarken.



Anbefalt lesing

1. Hauser SL and Goodin SC. Multiple sclerosis and other demyelinating diseases. In Fauci AS, Braunwald E, Karger DL *et al.* Harrison's Principles of Internal Medicine. 17th edition. New York, NY: McGraw-Hill Medical; 2008: Chapter 375.
2. World Health Organisation and Multiple Sclerosis International Federation. Atlas Multiple Sclerosis Resources in the World 2008.
3. Alonso A and Hernán MA. Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis. A systematic review. *Neurology* 2008; 71(2):129–35.
4. Pugliatti M, Rosati G, Carlton H, *et al.* The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *Eur J Neurol* 2006; 13(7): 700–22.
5. Fleming JO and Carrithers MD. Diagnosis and management of multiple sclerosis: A handful of patience. *Neurology* 2010; 74(11): 876–7.
6. Gold R, Linington C, Lassmann H. Understanding pathogenesis and therapy of multiple sclerosis via animal models: 70 years of merits and culprits in experimental autoimmune encephalomyelitis research. *Brain* 2006; 129(Pt 8):1953–71.
7. Kantarci O and Wingerchuck D. Epidemiology and natural history of multiple sclerosis: new insights. *Curr Opin Neurol* 2006; 19(3): 248–54.
8. Coleman J, Rath L, Carey J. Multiple Sclerosis and the role of the MS nurse consultant. *Aust Nurs J* 2001; 9(3): Suppl. 1–4.
9. Hopman WM, Coo H, Edgar CM, *et al.* Factors associated with health-related quality of life in multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 2007; 34(2):160–66.
10. Lalmohamed A, Bazelier MT, Van Staa TP, *et al.* Causes of death in patients with multiple sclerosis and matched referent subjects: A population-based cohort study. *Eur J Neurol* 2012; e pub ahead of print.
11. Grytten Torkildsen N, Lie SA, Aarseth JH, *et al.* Survival and cause of death in MS: results from a 50-year follow-up in Western Norway. *Mult Scler* 2008; 14(9): 1191–8.
12. Kingwell E, van de Kop M, Zhao Y, *et al.* Relative mortality and survival in multiple sclerosis: findings from British Columbia, Canada. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83(1): 61–6.
13. Lublin FD and Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology* 1996; 46(4): 907–11.
14. Murray TJ. Diagnosis and treatment of multiple sclerosis. *BMJ* 2006; 332(7540): 525–7.
15. Compston A. The basis for treatment in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand Suppl* 2006; 183: 41–7.
16. Poser CM. Viking voyages: the origin of multiple sclerosis? An essay in medical history. *Acta Neurol Scand Suppl.* 1995; 161: 11–22.
17. McAlpine D, Lumsden CE, Acheson ED (eds). *Multiple sclerosis: a re-appraisal*. Edinburgh; Churchill Livingstone; 1972: 543–48.
18. Kurtzke JF. Epidemiology and etiology of multiple sclerosis. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2005; 16(2): 327–49.
19. Kurtzke JF. The epidemiology of multiple sclerosis. In: *Multiple Sclerosis, Clinical and Pathogenic Basis*. Rainew CS, McFarland HF, Tourelotte WW, Eds. London: Chapman and Hall, 1997.
20. Huang H, Hughes M, Mobley S, *et al.* APOE genotypes in African American female MS patients. *Neurosci Lett* 2007; 414(1): 51–6.

21. Detels R, Visscher BR, Malmgren RM, *et al.* Evidence for lower susceptibility to MS in Japanese-Americans. *Am J Epidemiol* 1977; 105(4): 303–10.
22. Absoud M, Cummins C, Chong WK, *et al.* Paediatric UK demyelinating disease longitudinal study (PUDDLs). *BMC Pediatr* 2011; 11: 68.
23. Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: the role of infection. *Ann Neurol* 2007; 61(4): 288–99.
24. Willer CJ and Ebers GC. Susceptibility to multiple sclerosis: interplay between genes and environment. *Curr Opin Neurol* 2000; 13(3): 241–7.
25. Barnes D. *Multiple sclerosis. Questions and answers.* UK Merit Publishing International; 2000.
26. Compston A and Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2002; 359(9313): 1221–31.
27. Robertson NP, Fraser M, Deans J, *et al.* Age-adjusted recurrence risks for relatives of patients with multiple sclerosis. *Brain* 1996; 119(Pt 2): 449–55.
28. de Jong BA, Huizinga TW, Zanelli E, *et al.* Evidence of additional genetic risk indicators of relapse-onset MS within the HLA region. *Neurology* 2002; 59(4): 549–55.
29. Zuvich RL, McCauley JL, Pericak-Vance MA, *et al.* Genetics and Pathogenesis of Multiple Sclerosis. *Semin Immunol* 2009; 21(6): 328–33.
30. Sadovnick AD, Armstrong H, Rice GP, *et al.* A population-based study of multiple sclerosis in twins: update. *Annals of Neurology* 1993; 33(3): 281–5.
31. Bruder CE, Piotrowski A, Gijsber AA, *et al.* Phenotypically concordant and discordant monozygotic twins display different DNA copy-number-variation profiles. *Am J Hum Genet* 2008; 82(3): 763–71.
32. Baranzini SE, Mudge J, van Velkinburgh JC, *et al.* Genome, epigenome and RNA sequences of monozygotic twins discordant for multiple sclerosis. *Nature* 2010; 464(7293): 1351–6.
33. Willer CJ, Dymant DA, Risch NJ, *et al.* Twin concordance and sibling recurrence rates in multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100(22): 12877–82.
34. Handunnetthi L, Handel AE, Ramagopalan SV. Contribution of genetic, epigenetic and transcriptomic differences to twin discordance in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother* 2010; 10(9): 1379–81.
35. Goodin DS. The causal cascade to multiple sclerosis: a model for MS pathogenesis. *PLoS One* 2009; 4(2): e4565.
36. Smolders J, Thewissen M, Peelen E, *et al.* Vitamin D status is positively correlated with regulatory T-cell function in patients with multiple sclerosis. *PLoS One* 2009; 4(8): e6635.
37. Cantorna MT. Vitamin D and multiple sclerosis: an update. *Nutr Rev* 2008; 66(10 Suppl 2): S135–8.
38. Golan D, Somer E, Dishon S, *et al.* Impact of exposure to war stress on exacerbations of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2008; 64(2): 143–8.
39. Mikaeloff Y, Caridade G, Tardieu M *et al.* KIDSEP study group. Parental smoking at home and the risk of childhood-onset multiple sclerosis in children. *Brain* 2007; 130(Pt 10): 2589–95.
40. Zivadinov R, Weinstock-Guttman B, Hashmi K, *et al.* Smoking is associated with increased lesion volumes and brain atrophy in MS. *Neurology* 2009; 73(7): 504–10.
41. Buljevac D, Flach HZ, Hop WC *et al.* Prospective study on the relationship between infections and multiple sclerosis exacerbations. *Brain* 2002; 125(Pt 5): 952–60.
42. Kriesel JD, Sibley WA. The case for rhinoviruses in the pathogenesis of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005; 11(1): 1–4.
43. Murray J. Infection as a cause of multiple sclerosis. *BMJ* 2002; 325(7373): 1128.
44. Bar-Or A. Immunology of multiple sclerosis. *Neurol Clin* 2005; 23(1): 149–75.
45. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M *et al.* Multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343(13): 938–52.

46. Frohman EM, Racke MK, Raine CS. Multiple sclerosis – the plaque and its pathogenesis. *N Engl J Med* 2006; 354(9): 942–55.
47. Fox RJ, Bethoux F, Goldman MD *et al.* Multiple sclerosis: Advances in understanding, diagnosing and treating the underlying disease. *Cleve Clin J Med* 2006; 73(1): 91–102.
48. Confavreux C, Vukusic S, Moreau T *et al.* Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343(20): 1430–8.
49. Frohman EM. Multiple sclerosis. *Med Clin North Am* 2003; 87(4): 867–97.
50. Trapp BD, Petersen J, Ransohoff RM, *et al.* Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1998; 338(5): 278–85.
51. Peterson LK, Fujinami RS. Inflammation, demyelination, neurodegeneration and neuroprotection in the pathogenesis of MS. *J Neuroimmunol* 2007; 184(1-2): 37–44.
52. Filippi M, Bozzali M, Rovaris M, *et al.* Evidence for widespread axonal damage at the earliest clinical stage of multiple sclerosis. *Brain* 2003; 126(Pt 2): 433–7.
53. Dhib-Jalbut S. Pathogenesis of myelin/oligodendrocyte damage in multiple sclerosis. *Neurology* 2007; 68(22 Suppl 3): S13–21.
54. Edwards JC, Cambridge G. B-cell targeting in rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases. *Nat Rev Immunol* 2006; 6(5): 394–403.
55. Magliozzi R, Howell O, Vora A, *et al.* Meningeal B-cell follicles in secondary progressive multiple sclerosis associated with early onset of disease and severe cortical pathology. *Brain* 2007; 130(Pt 4): 1089–104.
56. Uccelli A, Aloisi F, Pistoia V. Unveiling the enigma of the CNS at a B-cell fostering environment. *Trends Immunol* 2005; 26(5): 254–6.
57. Flensner G, Ek A-C, Söderhamn O, *et al.* Sensitivity to heat in MS patients: a factor strongly influencing symptomology – an explorative survey. *BMC Neurol* 2011; 11: 27.
58. Syndulko K, Jafari M, Woldanski A, Baumhefner RW, Tourtellotte WW: Effects of Temperature in multiple sclerosis: a review of the literature. *Neurorehabil Neural Repair* 1996; 10:23-34.
59. Guthrie TC, Nelson DA. Influence of temperature changes on multiple sclerosis: critical review of mechanisms and research potential. *J Neurol Sci* 1995; 129(1): 1–8.
60. Simmons RD, Ponsonby AL, van der Mei I, *et al.* What affects your MS? Responses to an anonymous, Internet-based epidemiological survey. *Mult Scler* 2004; 10(2): 202–11.
61. Marino FE. Heat reactions in multiple sclerosis: An overlooked paradigm in the study of comparative fatigue. *Int J Hyperthermia* 2009; 25(1): 34-40.
62. Baker DG. Multiple sclerosis and thermoregulatory dysfunction. *J Appl Physiol* 2002; 92(5): 1779–80.
63. Freal JE, Kraft GH, Coryell JK. Symptomatic fatigue in multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehab* 1984; 65(3):135–8.
64. Krupp LB, Alvarez LA, LaRocca NG, *et al.* Fatigue in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1988; 45(4): 435–7.
65. Lerdal A, Celius EG, Krupp L, *et al.* A prospective study of fatigue in Multiple Sclerosis. *Eur J Neurol* 2007; 14(12): 1338–43.
66. Pellicano C, Gallo A, Li X, *et al.* Relationship of cortical atrophy to fatigue in patients with MS. *Arch Neurol* 2010; 67(4): 447–53.
67. Janardhan V, Bakshi R. Quality of life in patients with multiple sclerosis: the impact of fatigue and depression. *J Neurol Sci* 2002; 205(1): 51–8.
68. Tartaglia MC, Narayanan S, Arnold DL. Mental fatigue alters the pattern and increases the volume of cerebral activation required for a motor task in multiple sclerosis patients with fatigue. *Eur J Neurol* 2008; 15(4): 413–9.
69. DeLuca J, Johnson SK, Natelson BH. Information processing efficiency in chronic fatigue syndrome and multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1993; 50(3): 301–4.

70. DeLuca J, Genova HM, Hillary FG, *et al.* Neural correlates of cognitive fatigue in multiple sclerosis using functional MRI. *J Neurol Sci* 2008; 270(1–2): 28–39.
71. Ford H, Trigwell P, Johnson M. The nature of fatigue in multiple sclerosis. *J Psychosom Res* 1998; 45(1): 33–8.
72. Chaudhuri A, Behan PO. Fatigue in neurological disorders. *Lancet* 2004; 363(9413): 978–88.
73. Chu ER and Chen CS. Optic neuritis - more than a loss of vision. *Aust Fam Physician* 2009; 38(10) 789–93.
74. Foroozan R, Buono LM, Savino PJ, *et al.* Acute demyelinating optic neuritis. *Curr Opin Ophthalmol* 2002; 13(6): 375–80.
75. Balcer LJ. Clinical practice. Optic neuritis. *N Engl J Med* 2006; 354(12): 1273–80.
76. Boomer JA, Siatkowski RM. Optic neuritis in adults and children. *Semin Ophthalmol* 2003; 18(4): 174–80.
77. Germann CA, Baumann MR, Hamzavi S. Ophthalmic diagnoses in the ED: Optic neuritis. *Am J Emerg Med* 2007; 25(7): 834–7.
78. Fazzito MM, Jordy SS, Tilbery CP. Psychiatric disorders in multiple sclerosis patients. *Arq Neuropsiquiatr* 2009; 67(3a): 664–7.
79. Feinstein A. Neuropsychiatric syndromes associated with multiple sclerosis. *J Neurol* 2007; 254(Suppl 2): 1173–6.
80. Gudiene D, Burba B. Mental disorders and their relation to brain location: diagnostic problems. *Medicina (Kaunas)* 2003; 39(2): 114–21.
81. Reiss JP, Sam D, Sareen J. Psychosis in multiple sclerosis associated with left temporal lobe lesions on serial MRI scans. *J Clin Neurosci* 2006; 13(2): 282–4.
82. Calabrese M, Agosta F, Rinaldi F, *et al.* Cortical lesions and atrophy associated with cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2009; 66(9): 1144–50.
83. Wiesel PH, Norton C, Glickman S, *et al.* Pathophysiology and management of bowel dysfunction in multiple sclerosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13(4): 441–8.
84. Nicholas R, Young C, and Friede T. Bladder symptoms in multiple sclerosis: a review of pathophysiology and management. *Expert Opin Drug Saf* 2010; 9(6): 905–15