

Optikusnevritt – diagnose, behandling og oppfølging

Sammendrag

Bakgrunn. Optikusnevritt er en vanlig tilstand som kan opptre isolert eller som en manifestasjon av multippel sklerose. Tilstanden er godt klinisk karakterisert, men differensialdiagnostisk vil mange tilstander måtte overveies. Behandling av optikusnevritt har vært undersøkt i flere studier. Disse viser at kortikosteroider bidrar til raskere restitusjon av synsstyrken uten at den endelige synsstyrken påvirkes vesentlig. Både diagnose og behandlingsmuligheter har endret seg i de senere år. Aspekter ved utredning, behandling og oppfølging er kontroversielle.

Materiale og metode. En nasjonal gruppe av nevrologer og øyeleger har vurdert retningslinjer for diagnose, behandling og oppfølging av optikusnevritt basert på egen klinisk erfaring og gjennomgåelse av relevante bokkapitler samt litteratursøk i PubMed.

Resultater. Alle pasienter med optikusnevritt bør utredes med magnetisk resonanstomografi av hjerne og ryggmarg. Ved optikusnevritt av ukjent årsak eller ved påvisning av asymptomatiske multippel sklerose-lesjoner bør nevrologisk utredning utføres. Fastlege og øyelege kan følge pasienten ved fravær av sykdomstegn fra sentralnervesystemet og negativ utredning, mens pasienter med subjektive eller objektive sykdomstegn i tillegg bør følges hos nevrolog. Behandling med høydoserte kortikosteroider peroralt eller intravenøst eller moderne immunmodulerende behandling må vurderes individuelt basert på gjeldende retningslinjer. Balansert og nøktern informasjon om sammenhengen mellom optikusnevritt og multippel sklerose bør tilstrebes.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter:
Se til slutt i artikkelen

Rune Midgard

rune.midgard@helsenr.no
Neurologisk avdeling
Molde sjukehus
6407 Molde
og
Haukeland Universitetssykehus

Johan H. Seland

Haukeland Universitetssykehus

Harald Hovdal

St. Olavs Hospital

Elisabeth Gulowsen Celius

Ketil Eriksen
Ullevål universitetssykehus

Ditlev Jensen

Rikshospitalet

Hilde Heger

Ullevål universitetssykehus

Svein Ivar Mellgren

Universitetssykehuset Nord-Norge

Alexandra Wexler

Øyeavdelingen
St. Olavs Hospital

Antonie Giæver Beiske

Akershus universitetssykehus

Kjell-Morten Myhr

Haukeland Universitetssykehus

Forfatterne utgjør Nevrologisk-oftalmologisk arbeidsgruppe ved Nasjonalt kompetansesenter for multippel sklerose/Nasjonalt multippel sklerose-register, Haukeland Universitetssykehus

Optikusnevritt er en vanlig tilstand med en incidens på 1–5/100 000 per år, hyppigst i aldersgruppen 20–49 år, der kvinner affiseres oftere enn menn (1–5). Sykdommen gir oftest en subakutt ensidig synsreduksjon, men tap av synsstyrke på begge øyne kan også opptre, samtidig eller sekvensielt. I de fleste tilfeller skyldes optikusnevritt en idiopatisk inflammatorisk demyelinisering manifestert som en isolert episode eller som ledd i multippel sklerose (6).

Utredning, behandling og oppfølging av optikusnevritt kan fortsatt være et kontroversielt tema. Ulike synspunkter kommer tydelig frem i nylig publiserte studier (7, 8). Hensikten med denne artikkelen er å diskutere utredning og behandling av optikusnevritt inkludert betydningen av supplerende undersøkelser i differensialdiagnostikken. I tillegg drøftes risiko for utvikling av multippel sklerose samt akuttbehandling med kortikosteroider og eventuell langtidsbehandling med immunmodulerende preparater (9, 10).

Klinikk og sykdomsforløp

I ramme 1 skisseres de typiske symptomer og tegn ved optikusnevritt (11). Tilstanden viser seg som regel som en subakutt ensidig synsreduksjon med moderate smerter som aksentueres ved øyebevegelser og progredierer i løpet av få dager til to uker (12). Smerteintensiteten er varierende, nattesøvn forstyrres vanligvis ikke, og en tidel rapporterer ingen smerte. Enkelte pasienter observerer lysglimt (fotopsier) ved øyebevegelser. Noen pasienter fremviser Uthoff's fenomen (synsreduksjon ved økt kroppstemperatur eller i tilknytning til fysisk anstrengelse). Forsinket visuelt fremkalt respons er heller ikke uvanlig å finne ved debut av multippel sklerose, noe som kan tyde på en tilsynelatende asymptomatisk optikusnevritt (13).

Den maksimale synsreduksjon varierer fra lett tåkesyn til manglende lyssans på affisert øye. Redusert fargesyn, redusert kontrastsensitivitet, synsfeltutfall og relativ afferent pupilldefekt i pupillrefleks ved belysning er vanligvis til stede i det affiserte øyet. Selv om ingen av disse funn isolert sett er spesifikke for optikusnevritt, gir de sammen hovedgrunnlaget for å stille diagnosen.

Spaltelampeundersøkelse viser oftest normale forhold, men av og til kan man påvise korpuskler i øyets forkammer eller i corpus vitreum. Ulike uveitt-typer er beskrevet i sammenheng med optikusnevritt og multippel sklerose. Uveitten kan opptre år før debut av optikusnevritt eller multippel sklerose (14). Papillen er ødematøs hos 36–58% av pasientene (papillitt) ved debut (12, 15).



Hovedbudskap

- Alle pasienter med optikusnevritt bør utredes med magnetisk resonanstomografi av hjerne og ryggmarg
- Metylprednisolon kan øke hastigheten og graden av restitusjon i synsstyrke ved akutt monosymptomatisk optikusnevritt, men det er ingen langtids-effekt
- Risikoen for å utvikle multippel sklerose etter en isolert episode med optikusnevritt varierer betydelig mellom studier
- Vi anbefaler full åpenhet om muligheten for å utvikle multippel sklerose

Ramme 1**Typiske symptomer og tegn ved optikusnevritt***Typiske symptomer*

- Periokulær smerte og smerte ved øyebevegelser
- Smerte kan gå forut for debut av synssymptomer
- Progredierende synstap over få dager
- Fotopsier (spontane lysglimt) provosert av øyebevegelser
- Kjent multipel sklerose eller tidligere neurologiske symptomer
- Spontan bedring av synsfunksjon
- Uhthoffs fenomen (vanligvis ikke registrert før i restitusjonsfasen)
- Avbleking eller falmning av synet (vanligvis ikke registrert før i restitusjonsfasen)
- Pulfrich pendel-fenomen (vanligvis ikke registrert før i restitusjonsfasen)

Typiske tegn

- Redusert synsstyrke
- Svekket fargesyn
- Redusert kontrastsensitivitet
- Enhver synsfeltdefekt – oftest sentralt skotom
- Relativ afferent pupill, defekt i pupillrefleks ved belysning
- Normal eller ødematøs papille
- Normal macula og perifer retina
- Uveitt eller retinal periflebitt kan observeres

Små flammeformede blødninger og bomullseksudater kan også ses. Optikusnevritt uten ødematøs papill kalles retrobulbær nevritt. Retina viser ofte normale forhold, men en perifer retinal periflebitt kan også observeres (16). Retinal periflebitt er assosiert med høyere risiko for utvikling av multipel sklerose (17, 18).

Smerten ved optikusnevritt varer som regel noen få dager. Synsstyrken avtar oftest

over få dager til to uker før spontan bedring starter (11). I placebogruppen i en nordamerikansk behandlingsstudie av optikusnevritt (19) forelå tegn til bedring hos 79 % etter tre uker og hos 93 % etter fem uker. Initialt skjer restitusjonen hurtig og er sannsynligvis knyttet til avtakende akutt inflammasjon og ødem og derved redusert ledningsblokkade gjennom synsnerven. Ytterligere bedring i synsstyrken kan ses inntil et år etter den akutte episoden. Remyelinisering og fremvekst av natriumkanaler i de demyeliniserte segmentene av nerven som gjenoppretter ledningsevnen, kan være ansvarlig for denne restitusjonen. Remyelinisering kan fortsette i inntil to år. Graden av synsstyrketap initialt synes å være relatert til den endelige restituerte synsstyrke, selv om det fleste pasienter viser god restitusjon. Andre synsvariabler tenderer til å bedre seg parallelt med bedring i synsstyrke, men subjektive restplager som redusert fargesyn er likevel hyppige (20). Papillen hos pasienter med optikusnevritt blir oftest avbleket og atrofisk, vanligvis temporalt, selv med bedring av synsstyrke (11). Pulfrichs pendelfenomen – en stereosillisjon der en pendel som svinger i rett vinkel på blikkretningen oppfattes å beskrive en ellipsebane når det plasseres et absorberende filter foran det ene øyet – er beskrevet etter gjennomgått optikusnevritt (21).

Differensialdiagnoser og diagnostiske undersøkelser

Differensialdiagnoser ved optikusnevritt med anbefaling om relevant utredning er detaljert omtalt i en engelsk oversiktsartikkel (22). De differensialdiagnostiske overveielser må omfatte en rekke tilstander, selv om mange av de aktuelle diagnoser allerede etter anamneseopptaket er klart mindre sannsynlige. Av og til kan både barn og voksne presentere en typisk sykehistorie, mens undersøkelse av fundus viser en ødematøs synsnerve og en stjernefigur i macula forenlig med nevoretinit. Dette er oftest en kryptogen tilstand, men en rekke infeksjonssykdommer kan ligge bak (23). Prognosen er god, og det er ingen risiko for utvikling av multipel sklerose (11).

Oftest kan diagnosen optikusnevritt stilles på klinisk grunnlag, men atypiske symptomer og tegn kan indikere alternative diagnoser (24). Varsel tegn ved debut av optikusnevritt som gjør at andre muligheter må overveies, er vist i ramme 2. Enkelte av de differensialdiagnostiske tilstandene krever relativt rask intervensjon for å hindre varig synstap. En kombinert vurdering hos oftalmolog og nevrolog kan øke den diagnostiske presisjon. Hurtig revurdering bør også sikres, slik at en eventuell manglende restitusjon fanges opp. Supplerende undersøkelser må benyttes basert på den kliniske presentasjon. Bildediagnostikk i form av computertomografi eller helst MR er viktig for å utelukke sykdom av strukturell karakter (25). Ved mistanke om optikusnevropati som re-

sponderer på kortikosteroider (for eksempel sarkoidose), bør utredningen omfatte MR med kontrast (gadolinium) (26).

Visuelt fremkalt respons kan være til nytte for å skille mellom ulike typer optikusnevropatier (27), mens en kombinasjon av visuelt fremkalt respons og elektroretinografi kan være til hjelp for å skille retinapatologi fra prosesser i synsnerven (28). Patologisk forlenget visuelt fremkalt respons kan oftest påvises tross komplett klinisk restitusjon. Serologiske undersøkelser i blod og spinalvæske samt andre supplerende undersøkelser for å utelukke infeksjose eller inflammatoriske lidelser, er viktig (22).

Behandling

En rekke behandlingsstudier ved typisk optikusnevritt har benyttet synsstyrken som endepunkt. Det ble tidlig gjort observasjoner som tydet på at kortikosteroider hadde effekt (12). Metaanalyser og evidensbaserte studier har imidlertid vist at effekten er begrenset til å redusere antall pasienter uten klinisk forbedring etter 30 dager. Intervensjon med kortikosteroider har ikke ført til forbedring i et lengre tidsperspektiv (22, 29, 30).

Beslutningen om behandling med kortikosteroider må derfor ofte baseres på andre ikke-evidensbaserte faktorer som helserelatert livskvalitet, risiko for pasienten og synsfunksjon på ikke-affisert øye. Vanligvis benyttes 1 000 mg metylprednisolon intravenøst i 3–5 på hverandre følgende dager (7). Behandlingen kan gis som én daglig infusjon og kan administreres som ambulant dagbehandling. Nedtrapping med peroral metylprednisolon anvendes oftere i USA enn i Europa. Rasjoalet for nedtrapping er bekymringen for suppresjon av hypothalamus-hypofyse-binyre-aksen, men dette er antakelig av underordnet betydning ved så korte kurer (31). En annen bekymring er den potensielle oppblomstring av inflammasjon og tilhørende forverring i synsfunksjon ved seponering av metylprednisolon. Ingen studier har undersøkt dette, og erfaring tilsier at dette sjelden forekommer.

Siden vi mangler sikre holdepunkter for langsiktige fordeler og pga. de potensielle bivirkninger av kortikosteroider, anbefaler vi ikke rutinemessig behandling med kortikosteroider ved isolert optikusnevritt. Hvis det derimot foreligger betydelig nedsatt syn (fingertelling) eller nedsatt syn på det ikke-affiserte øyet, anbefales behandling med kortikosteroider for å korte ned perioden med funksjonsnedsettelse. Underliggende infeksjon må alltid utelukkes først.

Ved bilateral optikusnevritt, enten simultan eller sekvensiell, vil de fleste anbefale at man starter med intravenøs administrasjon av metylprednisolon, etterfulgt av peroral nedtrapping. Under nedtrapping følges pasienten nøye klinisk for tidligst mulig å fange opp en ev. forverring i synsstyrke. Det foreligger imidlertid ikke evidensbasert dokumentasjon for denne anbefalingen.

! Fakta

- Optikusnevritt viser seg som regel som en subakutt ensidig synsreduksjon med moderate smerter som aksentueres ved øyebevegelser og progredierer i løpet av få dager til to uker
- Redusert fargesyn, redusert kontrastsensitivitet, synsfeltutfall og relativ afferent pupilldefekt i pupillrefleks ved belysning er vanligvis til stede i det affiserte øyet
- Restitusjonen skjer hurtig initialt og er sannsynligvis knyttet til avtakende akutt inflammasjon og ødem og dermed redusert ledningsblokkade gjennom synsnerven

Barn har hyppigere bilateral og simultant opprettede optikusnevritt enn voksne. Tilstanden opptrer ofte etter en virusinfeksjon. Synsstyrkens restitusjon er oftest god (32, 33). Det foreligger ingen behandlingsstudier med kortikosteroider hos barn med optikusnevritt. Etter adekvat utredning anbefaler vi en vent-og-se-holdning ved unilateral og bilateral optikusnevritt med lett til moderat synstap. Ved typisk bilateral optikusnevritt med alvorlig visusreduksjon bør man starte medikamentell intervensjon med tre til fem dagers intravenøs metylprednisolon i doser på 15 mg/kg/dag ekvivalent til 1 000 mg/dag hos voksne uten peroral nedtrapping, men under omhyggelig klinisk kontroll.

Den kumulative sannsynlighet for å få residiv av optikusnevritt etter fem års oppfølging er rapportert til 19% for det affiserte øyet, 17% for det ikke-affiserte øyet og 30% uansett øye (19). Risiko for residiv var to ganger så høy hos pasienter som allerede hadde utviklet multipel sklerose, og var også høyere hos dem som initialt hadde fått behandling med peroral prednisolon. Man kunne ikke påvise noen forklaring på den underliggende mekanismen bak denne observasjonen.

Optikusnevritt og multipel sklerose

Sammenhengen mellom optikusnevritt og multipel sklerose er velkjent (12). Multipel sklerose er en klinisk diagnose basert på påvisning av lesjoner i sentralnervesystemet disseminert i tid og lokalisasjon. Risikoen for å utvikle multipel sklerose etter en isolert episode med optikusnevritt varierer betydelig mellom studier, men øker generelt med observasjonstidens lengde. I en populasjonsbasert studie fra Minnesota var risikoen for å utvikle en klinisk sikker multipel sklerose 39% etter ti år, 49% etter 20 år, 54% etter 30 år og 60% etter 40 år (5). Risikoen er økt hos kvinner, hos dem som er HLA-DR2-positive, og hos dem som har oligoklonale bånd ved analyse av spinalvæske (6). Den sterkeste prediktor for utvikling av multipel sklerose er imidlertid funnet av asymptomatiske lesjoner i hvit substans i hjernen ved MR (19, 34). En prospektiv studie av klinisk isolerte episoder forenlig med demyeliniserende sykdom (optikusnevritt, myelitt eller hjerne-stammelesjoner), har vist at risikoen for å utvikle klinisk sikker multipel sklerose (en ny episode) var 88% etter 14 år hos dem som hadde asymptomatiske MR-lesjoner, men kun 19% hos dem som var uten slike lesjoner (35). Pasienter med stor permanent funksjonssvikt etter 14 år hadde numerisk flere lesjoner og større lesjonsareal ved debut av det klinisk isolerte syndrom. Ved bruk av nye diagnostiske kriterier inkludert MR for å evaluere tegn til nye episoder, utviklet 98% av dem med asymptomatiske MR-lesjoner multipel sklerose (36–38).

En studie har antydnet redusert risiko for utvikling av multipel sklerose hos pasienter

Ramme 2

Varseltegn ved debut av optikusnevritt som bør føre til videre utredning for å utelukke alternative diagnoser

- Optikusatrofi fra debut uten tidligere gjennomgått optikusnevritt eller multipel sklerose
- Markert papillødem med reaksjon i corpus vitreum
- Blødning på papillen
- Bilateralt synstap
- Tidligere sykehistorie som omfatter malign sykdom
- Afrikanske eller afrokaribiske pasienter med visus < 6/12 og manglende tidlig restitusjon
- Visustap til manglende lyssans uten tegn til tidlig restitusjon
- Synstap til < 6/60 uten smerter og uten tegn til tidlig restitusjon
- Alvorlig og vedvarende smerte i mer enn to uker etter debut
- Progredierende synstap i mer enn to uker etter debut av synssymptomer
- Manglende bedring/restitusjon mer enn tre uker etter debut av synssymptomer
- Forverring av synsstyrke etter seponering av kortikosteroider

som hadde fått intravenøs metylprednisolon sammenliknet med dem som fikk peroral prednisolon og med placebogruppen etter to års observasjonstid (39). Disse funnene var imidlertid basert på en retrospektiv analyse av data fra en studie uten intravenøs placebogruppe og antall pasienter var lite. Betydningen av dette funnet er derfor usikker. Risiko for residiv av optikusnevritt ble ikke redusert av behandling med intravenøs metylprednisolon. Dersom intravenøs metylprednisolon utsetter debut av klinisk sikker multipel sklerose, er effekten kortvarig og endrer ikke risikoen for å få sikker multipel sklerose eller utvikling av uførhet (19). Intravenøs metylprednisolon bør derfor ikke administreres hvis målet utelukkende er å beskytte mot utvikling av multipel sklerose.

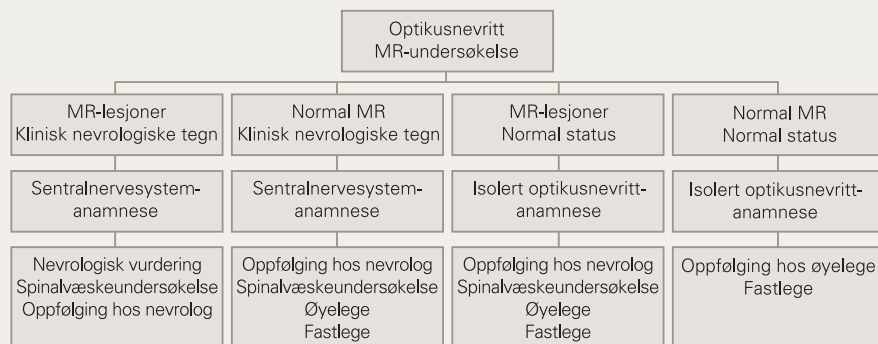
To kliniske studier har undersøkt om beta-interferoner kan påvirke frekvensen av og tiden til konversjon fra klinisk isolerte syndromer (optikusnevritt, myelitt eller hjerne-stammelesjoner) til klinisk sikker multipel sklerose (et nytt attack) (9, 10). Begge studiene viser at den kumulative sannsynlighet for å utvikle klinisk sikker multipel sklerose etter to års oppfølging er klart lavere i betainterferongruppen enn i placebogruppen. Resultatene er ikke overraskende, siden

betainterferonbehandling nettopp reduserer attackfrekvensen ved multipel sklerose, noe som er kjent fra studiene med betainterferoner ved attackpreget multipel sklerose. Det foreligger ikke langtidsdata som sier noe om hvorvidt reduksjon av den inflammatoriske aktivitet kan bidra til å forebygge uførhetsutvikling ved multipel sklerose.

Anbefaling

Alle pasienter med optikusnevritt bør utredes med MR av hjerne og ryggmarg etter multipel sklerose-protokoll (38). Nyttens av MR-undersøkelse av ryggmargen viser imidlertid noe spridende resultater i nyere studier (40, 41). Ved optikusnevritt av ukjent årsak, ved asymptomatiske MR-lesjoner eller ved anamnesticke opplysninger om annen sentralnervøs affeksjon, bør pasienten henvises til nevrologisk vurdering. Pasienter med negativ MR og normal nevrologisk status samt en sykehistorie uten holdepunkter for tidligere symptomer fra sentralnervesystemet kan følges opp av fastlege og øyelege. Pasienter med positiv sykehistorie, tegn til multifokal nevrologisk sykdom eller asymptomatiske MR-lesjoner bør i tillegg følges opp av nevrolog. Mange pasienter med klinisk isolerte syndromer og lesjoner i hjernen

Figur 1



Utredning og oppfølging av pasienter med optikusnevritt

kan imidlertid ha et godartet forløp på lengre sikt (35).

Dagens retningslinjer for immunmodulerende behandling av multipel sklerosepasienter med betainterferoner og glatirameracetat forutsetter en sikker diagnose, et attackpreget sykdomsforløp med 2–3 attacker de siste 2–3 år, og at pasienten er i stand til å gå 100 meter eller mer uten ganghjelpemidler. Det er imidlertid også åpnet for å vurdere behandlingsstart hos pasienter med klinisk isolerte syndromer som optikusnevritt hvis det samtidig foreligger markert sykdomsaktivitet forenlig med multipel sklerose bedømt ved mange lesjoner og kontrastoppladning ved MR. McDonald-kriteriene (36) vil kunne føre til en tidligere diagnostisering av multipel sklerose etter gjennomgått optikusnevritt. Det er imidlertid stort behov for studier som ser på nytten av tidlig intervensjon med immunmodulerende behandling vurdert med en lengre tidshorison. Hos barn er risikoen for utvikling av multipel sklerose etter optikusnevritt mye lavere enn hos voksne. Betainterferoner og glatirameracetat er ikke godkjent til bruk hos barn, men i tilfeller med betydelig sykdomsaktivitet bedømt ved MR bør behandlingstiltak kunne vurderes. En algoritme for utredning og oppfølging av optikusnevritt er skissert i figur 1.

Annen relevant okulær komorbiditet enn optikusnevritt forekommer også hos multipel sklerose-pasienter. Det er rapportert at om lag 20 % av pasientene kan ha refraksjonsanomalier, katarakt og glaukom (42). Dette understreker behovet for henvisning til oftalmologisk vurdering for multipel sklerose-pasienter, slik at hensiktsmessige tiltak kan settes i verk.

Informasjon til pasienten

Det har lenge vært en forståelig tilbakeholdenhet når det gjelder å diskutere sammenhengen mellom optikusnevritt og multipel sklerose med pasientene (8). Erkjennelsen av risikoen for å utvikle multipel sklerose kan føre til mye angst på tross av det faktum at mange slett ikke utvikler sykdommen etter en optikusnevritt. En tidligere gjennomgått optikusnevritt kan eksempelvis påvirke muligheten til å få innvilget søknad om forsikring, og noen pasienter oppdager at det foreligger risiko for å utvikle multipel sklerose ved at de får avslag på en forsikrings-søknad. Mange pasienter henter mye informasjon på Internett, og dette øker behovet for åpen og direkte informasjon. Vi anbefaler full åpenhet om muligheten for å utvikle multipel sklerose, men betoner samtidig at på langt nær alle utvikler multipel sklerose etter en optikusnevritt.

Oppgitte interessekonflikter: Elisabeth Gulowsen Celius har mottatt reisetilskudd/støtte til kongresser og honorar for foredrag fra Aventis, Biogen, Schering og Serono.

Litteratur

- Anmarkrud N, Slettnes ON. Uncomplicated retrobulbar neuritis and the development of multiple sclerosis. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1989; 67: 306–9.
- Grønning M, Mellgren SI, Schive K. Optic neuritis in the two northernmost counties of Norway. A study of incidence and the prospect of later development of multiple sclerosis. *Arctic Med Res* 1989; 48: 117–21.
- Jin YP, Pedro-Cuesta J, Söderström M et al. Incidence of optic neuritis in Stockholm, Sweden, 1990–1995. I. Age, sex, birth and ethnic-group related patterns. *J Neurol Sci* 1998; 159: 107–14.
- Kinnunen E. The incidence of optic neuritis and its prognosis for multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1983; 68: 371–7.
- Rodriguez M, Siva A, Cross SA et al. Optic neuritis: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Neurology* 1995; 45: 244–50.
- Sandberg-Wollheim M, Bynke H, Cronqvist S et al. A long-term prospective study of optic neuritis: evaluation of risk factors. *Ann Neurol* 1990; 27: 386–93.
- Trobe JD, Sieving PC, Guire KE et al. The impact of the optic neuritis treatment trial on the practices of ophthalmologists and neurologists. *Ophthalmology* 1999; 106: 2047–53.
- Ghosh A, Kelly SP, Mathews J et al. Evaluation of the management of optic neuritis: audit on the neurological and ophthalmological practice in the north west of England. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72: 119–21.
- Jacobs LD, Beck RW, Simon JH et al. Intramuscular Interferon Beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 898–904.
- Comi G, Filippi M, Barkhof F et al. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. *Lancet* 2001; 357: 1576–82.
- Beck RW. Optic neuritis. I: Miller NR, Newman NJ, red. Walsh and Hoyt's clinical neuro-ophthalmology. 5. utg. Baltimore: Williams and Wilkins, 1998: 599–647.
- Perkin GD, Rose FC. Optic neuritis and its differential diagnosis. Oxford: Oxford University Press, 1979.
- Gronseth GS, Ashman EJ. Practice parameter: The usefulness of evoked potentials in identifying clinically silent lesions in patients with suspected multiple sclerosis (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000; 54: 1720–5.
- Biousse V, Trichet C, Bloch-Michel E et al. Multiple sclerosis associated with uveitis in two large clinic-based series. *Neurology* 1999; 52: 179–81.
- Optic Neuritis Study Group. The clinical profile of optic neuritis: experience of the Optic Neuritis Treatment Trial. *Arch Ophthalmol* 1991; 109: 1673–8.
- Haarr M. Periphlebitis retinae ved sklerose multiplex. En klinisk undersøkelse. Doktoravhandling. Oslo: Øyeavdelingen, Rikshospitalet, 1951.
- Lightman S, McDonald WI, Bird AC et al. Retinal venous sheathing in optic neuritis: its significance for the pathogenesis of multiple sclerosis. *Brain* 1987; 110: 405–14.
- Engell T, Sellebjerg F, Jensen C. Changes in the retinal veins in acute optic neuritis. *Acta Neurol Scand* 1999; 100: 81–3.
- Optic Neuritis Study Group. The 5-year risk of MS after optic neuritis: experience of the optic neuritis treatment trial. *Neurology* 1997; 49: 1401–13.
- Frederiksen JL, Sørensen TL, Sellebjerg F. Residual symptoms and signs after untreated optic neuritis. A one-year follow-up. *Acta Ophthalmol Scand* 1997; 75: 544–7.
- Slagsvold JE. Pulfrich pendulum phenomenon in patients with a history of acute optic neuritis. *Acta Ophthalmol* 1978; 56: 817–26.
- Hickman SJ, Dalton CM, Miller DH et al. Management of acute optic neuritis. *Lancet* 2002; 360: 1953–62.
- Eggenberger ER. Inflammatory optic neuropathies. *Ophthalmol Clin North Am* 2001; 14: 73–82.
- Lee AG, Lin DJ, Kaufman M et al. Atypical features prompting neuroimaging in acute optic neuropathy in adults. *Can J Ophthalmol* 2000; 35: 325–30.
- Gass A, Moseley IF. The contribution of magnetic resonance imaging in the differential diagnosis of optic nerve damage. *J Neurol Sci* 2000; 172 (suppl 1): S17–22.
- Carmody RF, Mafee MF, Goodwin JA et al. Orbital and optic pathway sarcoidosis: MR findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 1994; 15: 775–83.
- Acheson J. Optic nerve and chiasmal diseases. *J Neurol* 2000; 247: 587–96.
- Holder GE. Pattern electroretinography (PERG) and an integrated approach to visual pathway diagnosis. *Prog Ret Eye Res* 2001; 20: 531–61.
- Brusaferrri F, Candelise L. Steroids for multiple sclerosis and optic neuritis: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *J Neurol* 2000; 247: 435–42.
- Kaufman DI, Trobe JD, Eggenberger ER et al. Practice parameter: the role of corticosteroids in the management of acute monosymptomatic optic neuritis. Report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000; 54: 2039–44.
- Wenning GK, Wietholter H, Schnauder G et al. Recovery of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis from suppression by short-term, high-dose intravenous prednisolone therapy in patients with MS. *Acta Neurol Scand* 1994; 89: 270–73.
- Morales DS, Siatkowski RM, Howard CW et al. Optic neuritis in children. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2000; 37: 254–9.
- Kriss A, Francis DA, Cuendet F et al. Recovery after optic neuritis in childhood. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51: 1253–8.
- Brex PA, O'Riordan JI, Miszkal KA et al. Multisequence MRI in clinically isolated syndromes and the early development of MS. *Neurology* 1999; 53: 1184–90.
- Brex PA, Ciccarelli O, O'Riordan JI et al. A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2002; 346: 158–64.
- McDonald WI, Compston A, Edan G et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 50: 121–7.
- Midgard R, Beiske AG, Celius EG et al. Nye diagnostiske kriterier ved multipel sklerose. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2003; 123: 1345–8.
- Bakke SJ, Lilleås F, Smievoll AI et al. Bruk av MR i diagnostikk av multipel sklerose. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2003; 123: 1349–51.
- Beck RW, Cleary PA, Trobe JD et al. The effect of corticosteroids for acute optic neuritis on the subsequent development of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1993; 329: 1764–9.
- Dalton CM, Brex PA, Mizkiel KA et al. Spinal cord MRI in clinically isolated optic neuritis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 1577–80.
- Bot JCJ, Barkhof F, Polman CH et al. Spinal cord abnormalities in recently diagnosed MS patients. Added value of spinal cord MRI examination. *Neurology* 2004; 62: 226–33.
- Polman CH, Uitdehaag BNU, Klok AM. Ocular comorbidity in multiple sclerosis. *Lancet* 2003; 361: 1230.