



Tidsskriftet
DEN NORSKE LEGEFORENING

Den første norske doktorgraden om multippel sklerose

I TIDLIGERE TIDER

TRYGVE HOLMØY

trygve.holmoy@medisin.uio.no

Trygve Holmøy er spesialist i nevrologi og seksjonsoverlege for neuroimmunologiske sykdommer ved nevrologisk avdeling, Akershus universitetssykehus, og professor ved Universitetet i Oslo. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

ØYSTEIN KALSNES JØRSTAD

Øystein Kalsnes Jørstad er spesialist i øyesykdommer, ph.d. og jobber spesielt med neurooftalmologiske problemstillinger ved Øyeavdelingen på Oslo universitetssykehus. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Historien om forskningen på multippel sklerose i Norge begynner i 1945 ved en privat katolsk klinikk på Hamar. Her blir øyelegen Marius Haarr engasjert i pasienter med retinal periflebitt og nevrologiske symptomer. Han gjennomfører sitt doktorgradsprosjekt som enkemann med to små barn.

«I 1945 ble der på St Torfinns klinikk i Hamar innlagt en pasient som hadde et interessant sykdomsbilde ... En tid etter fant jeg abducensparese hos en pasient som 2 år i forveien hadde hatt retinal periflebitt. Det var disse 2 pasienter som satte meg på ideen til dette arbeid. Finnes der sykdommer i sentralnervesystemet som kan tenkes å bero på en cerebral periflebitt? (1).»



Figur 1 Marius Haarr disputerer i Gamle festsal 1952. Foto: Aftenposten

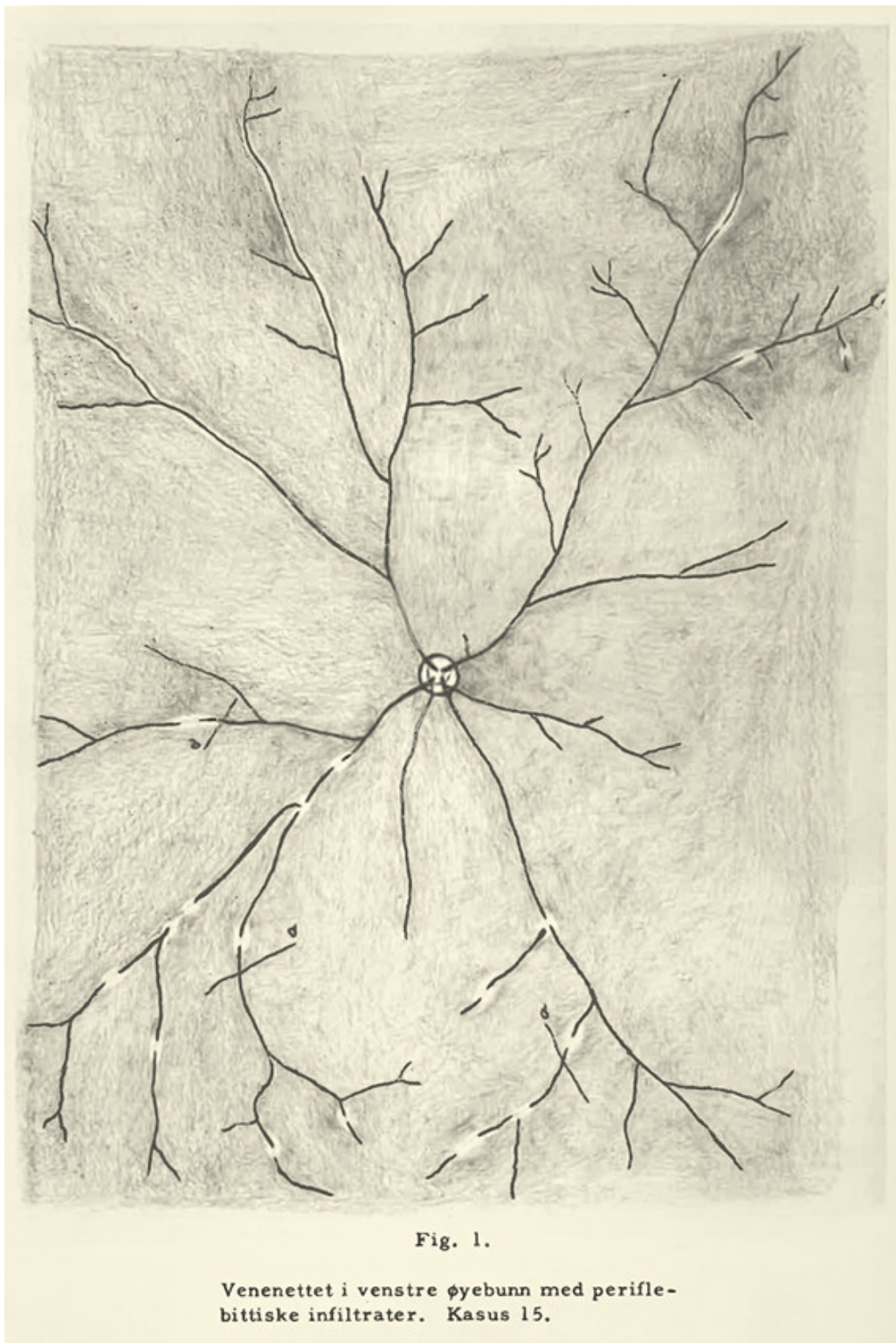
I 1951 publiserte øyelegen Marius Haarr (1908–1999) den første norske doktorgradsavhandlingen om multipel sklerose (MS): *Periphlebitis retinae ved sclerosis multiplex – en klinisk undersøkelse* (1). Han forsvarte avhandlingen det følgende året figur 1). Haarr hadde undersøkt mer enn 300 MS-pasienter og funnet betennelse langs blodårene i netthinnen hos nær tredjeparten av disse. I ettertid fremstår hans observasjoner som grundige og oppsiktsvekkende, og tolkningen som innsiktsfull ((2–5).

Marius Haarr ble cand.med. ved universitetet i Oslo i 1935, og etter praksis i psykiatrien og som distriktslege, begynte han som hospitant ved øyeavdelingen på Ullevål sykehus i 1942. Han arbeidet ved den private øyeklinikken St. Torfinn og øyeavdelingene i Bodø og på Rikshospitalet, før han ble spesialist i øyesykdommer i 1948. Etter praksis i Molde og på Ullevål sykehus, ble han i 1952 avdelingsoverlege ved øyeavdelingen i Ålesund, som han ledet i mange år (6).

Selv om mange i senere tid har beskrevet øyet som et vindu inn til hjernen, har Haarr blitt glemte. Dette til tross for at han var blant de første som betraktet multipel sklerose gjennom nettopp øyet. Haarr siteres ikke i oversiktsartikler om den tilstanden han selv var blant de første til å beskrive.

Funn på fundus

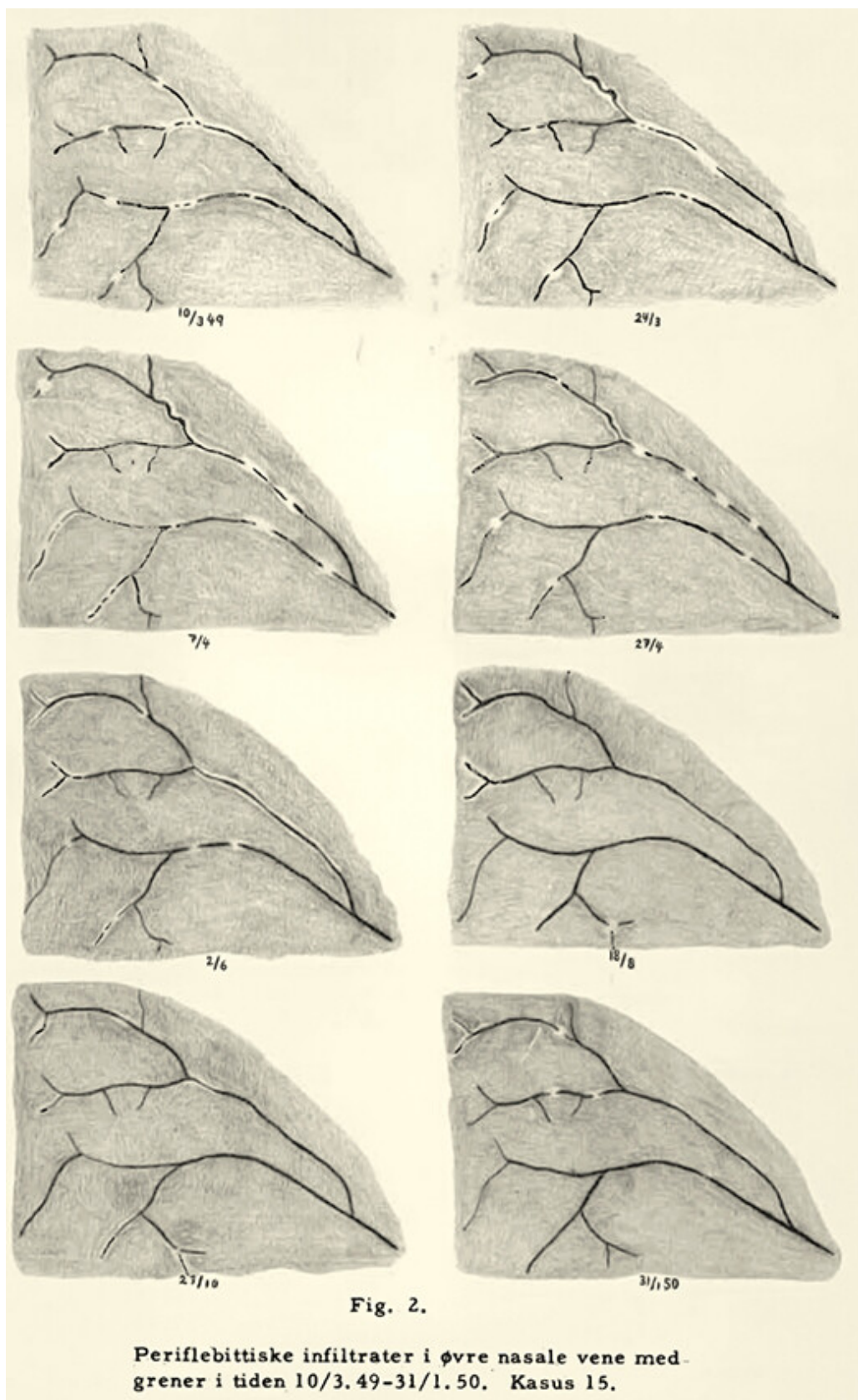
I en nedtegnelse til sine barn og barnebarn fra rundt 1995, skrev Haarr at det skulle gå mange år fra han så den første pasienten med påfallende stripete flekker på netthinnen og samtidige nevrologiske symptomer, til han startet systematiske studier av dette fenomenet:



Figur 2 Fra Marius Haarrs doktorgradsavhandling

«Det som interesserte meg var hvorledes det stod til oppe i hjernen hans. Det som vi kaller netthinnen i øyet er ikke annet enn en fremlagt del av hjernen. Fandtes det en nervesykdom med vekslende neurologisk utfall som kunde være forenelig med det øyebunnsbildet jeg hadde sett? Den eneste jeg i min ukyndighet kunde tenke meg var multippel sklerose.»

Haarr visste at lesjonene ved multippel sklerose forårsakes av lymfocytter som migrerer over blod-hjernebarrieren rundt venyler i hjernen og ryggmargen. Han kjente også til litteratur som beskrev lignende lymfocytteinfiltrasjon rundt blodkar ved periphlebitis retina (1). Det var derfor en godt begrunnet hypotese at forandringene i netthinnen gjenspeiler lesjonene i hjernen ved multippel sklerose.



Figur 3 Fra Marius Haarrs doktorgradsavhandling

Fra 1947 til 1950 undersøkte Haarr 303 pasienter med multipel sklerose og 225 kontrollpasienter med andre nevrologiske sykdommer (inkludert tre med *morbus nullus*). Pasientene ble rekruttert ved Ullevål sykehus og Rikshospitalet i Norge, samt Fredriksberg sykehus, Militærhospitalet, Nørre Hospital, Københavns kommunehospital og Odense Amt- og bysykehus i Danmark. Om mulig ble funnene kontrollert av kolleger. Mange pasienter ble imidlertid undersøkt hjemme, slik at verken kolleger eller undersøkelse av synsfeltet med perimetri var tilgjengelig.

Haarr fant inflammatoriske infiltrater rundt netthinnevenene hos 23 % av multippel sklerose-pasientene og 3 % av kontrollene (figur 2). 18 tvilsomme funn ble regnet som negative. Aktiv periflebitt forekom hyppigst hos de som hadde hatt multippel sklerose i mindre enn 10 år, mens forandringene oftest var «avløpne» ved lenger sykdomsvarighet. Haarr undersøkte 24 av pasientene flere ganger (figur 3); «kasus no. 3» ble undersøkt hele 36 ganger over en periode på 40 måneder. Han kunne derfor beskrive hvordan eksudative betennelsesforandringer utviklet seg rundt venylene i løpet av uker og i noen tilfeller gikk tilbake.

«Mye tyder derfor på at Haarr hadde rett og at lesjonene i hjernen og i retina har samme årsak»

Haarr så to mulige forklaringer på den hyppige forekomsten av retinal periflebitt ved multippel sklerose: Betennelsesinfiltratene i øyebunnen kunne enten ha samme årsak som lesjonene i hjernen, eller være sekveler etter disse (2). Han så sterke argumenter for at forklaringen lå i en felles årsak; både blodåreforandringene og lymfocytinfiltrasjonen var relativt like. Han var også klar over at amerikaneren Rivers nylig hadde fremkalt eksperimentell allergisk encefalomyelitt (EAE) – som har mange likhetstrekk med multippel sklerose – gjennom immunisering med hjernevev (1,7). Haarr påpekte imidlertid en vesentlig forskjell: Nervebanene i retina er ikke myeliniserte, og kan derfor ikke bli demyeliniserte, som jo er kjennetegn ved både multippel sklerose og EAE. Indirekte foregrep han altså den senere kritikken av EAE-modellen, som forklarer multippel sklerose som en autoimmun reaksjon mot myelin (8). Senere har det vist seg at det er felles genetisk disposisjon for uveitt og multippel sklerose, og at uveitt og multippel sklerose kan forekomme simultant i samme dyreeksperimentelle modell (9). Mye tyder derfor på at Haarr hadde rett og at lesjonene i hjernen og i retina har samme årsak.

Krevende arbeidsbetingelser

Haarr hadde selv ideen til sin systematiske studie av retinal periflebitt og gjennomførte den uten veileder. Han utførte doktorgradsarbeidet på fritiden, samtidig som han arbeidet i full klinisk stilling ved Rikshospitalet. Han hadde også et studieopphold i Danmark, der han undersøkte pasienter ved sykehus og sykehjem. Han ble enkemann i 1948 og var eneforsørger for døtrene Anne-Marie (født 1938) og Elisabeth (født 1945) mens han arbeidet med doktorgraden. Anne-Marie forteller om husholdersker og anstrengt økonomi i en tid preget av overskudd på leger, inntil faren ble overlege i Ålesund i 1952. Han forfulgte ingen akademisk karriere etter disputas, men var korresponderende medlem i The National MS Society og publiserte flere kliniske arbeider (2,3,10)-(12).

Berømmelse og glemsel

Haarr var ikke den første som satte retinal periflebitt i forbindelse med multippel sklerose. Den amerikanske oftalmologen Charles Wilbur Rucker beskrev det samme sykdomsbildet på midten av 1940-tallet (13) og disputerte i 1947 med avhandlingen *Retinopathy in multiple sclerosis* (14). Haarr gjorde grundig rede for Ruckers funn i sin avhandling og påpekte at hans eget virkelig originale bidrag var de longitudinelle observasjonene (figur 3). Rucker på sin side krediterte Haarr for å ha oppdaget sammenhengen mellom multippel sklerose og retinal periflebitt omtrent samtidig og uavhengig av ham selv. I 1971 skrev han til Haarr: «Am I not correct in believing that you discovered this fundus picture quite independently, and that I just happened to stumble across it a few years before you did?»

«Mangelen på fotodokumentasjon og publiseringen i en norsk monografi kan ha bidratt til at Haarr sjelden siteres»

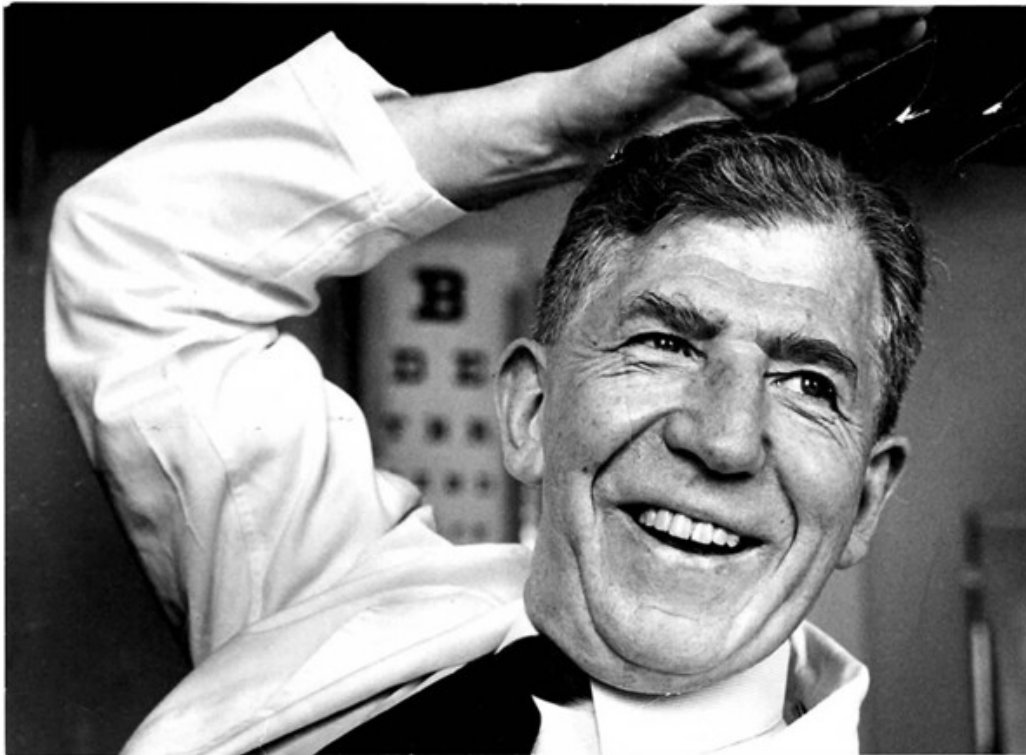
Rucker utførte sitt doktorarbeid ved Mayoklinikken i Minnesota, der han senere både ble professor og ledet øyeavdelingen (15). Han hadde tilgang til moderne fotoutstyr og publiserte fotografier av sine funn i det ledende tidsskriftet Journal of the American Medical Association (JAMA) (13). Haarr hadde på sin side ikke tilgang til fotoutstyr. Han dokumenterte sine funn i form av tegninger og publiserte dem først på norsk i 1951 i sin doktoravhandling. Senere publiserte han også funnene i engelskspråklige tidsskrifter, blant annet etter invitasjon fra den danske multippel sklerose-pioneren Torben Fog som var redaktør i Acta Neurologica et Psychiatrica Scandinavica (2,5). Mangelen på fotodokumentasjon og publiseringen i en norsk monografi kan ha bidratt til at Haarr sjelden siteres. Det er imidlertid neppe hele forklaringen, ettersom også Ruckers arbeid om retinopati ved multippel sklerose gjerne neglisjeres (16). En alternativ forklaring er et ofte uttalt ønske om å fremstå oppdatert ved å unngå «foreldede» referanser. Haarr selv unngikk denne fellen og siterte det første publiserte tilfellet av periflebitis retina fra 1891 (1).

Multippel sklerose og uveitt

I dag vet vi at det finnes en assosiasjon mellom både periflebitt og andre former for uveitt og multippel sklerose. Intermediær uveitt regnes som den aller vanligste manifestasjonen og opptrer gjerne som en lavgradig, kronisk betennelse i den perifere delen av netthinnen og glasslegemet (9). Multippel sklerose-assosiert retinal periflebitt er oftest et asymptomatisk funn, men av og til ses synstruende forløp med utvikling av retinal iskemi og neovaskulære komplikasjoner. Prevalensen av uveitt blant multippel sklerose-pasienter er estimert å være omtrent 1 %, altså betydelig lavere enn tallene både Haarr og Rucker fant for 70 år siden. Retinal periflebitt er imidlertid assosiert med høyere multippel sklerose-aktivitet (17). De første forsøkene på antiinflammatorisk behandling av multippel sklerose med adrenokortikotrop hormoner ble for øvrig beskrevet av tidligere nevnte Torben Fog i 1951, året Haarr publiserte sin avhandling (18). Det er mulig at den høye prevalensen i historiske studier gjenspeiler den tids mangel på sykdomsmodulerende behandling av multippel sklerose eller seleksjon av hospitaliserte pasienter med alvorlig sykdom.

Tre pionerer

Samme år som Haarr disputerte (figur 1), publiserte kanadiske Roy Laver Swank i 1952, sammen med blant annet norske Julie Backer, den første epidemiologiske studien av multippel sklerose i Norge i The New England Journal of Medicine ((19)). Swank postulerte at et kosthold med mye meieriprodukter og mye animalsk fett disponerer for multippel sklerose. Han mente at Norge, med sin særegne topografi og heterogene levekår, var best egnet til å studere dette. Studien fant lav prevalens av multippel sklerose og lavt inntak av meieriprodukter og animalsk fett langs kysten, funn som støttet Swanks hypotese. Studien fra Norge ble viktig for «The Swank diet» og The Swank MS Foundation, som fortsatt står sterkt i USA. Forfatterne drøftet imidlertid muligheten for seleksjonsbias; den første nevrologiske avdelingen utenfor Rikshospitalet ble først opprettet i Bergen i 1952. Sannsynligvis var terskelen for å få en multippel sklerose-diagnose i fiskeridistriktene på Vestlandet og i Nord-Norge derfor høy. Likevel tilkjennes gjerne Swank – og ikke Haarr – æren for å ha innledet moderne multippel sklerose-forskning i Norge.



Figur 4 Marius Haarr på 70-årsdagen. Foto: Sunnmørsposten

Det er kanskje ikke så rart – Swank testet en original hypotese, brukte de beste epidemiologiske metoder som forelå og samarbeidet med Julie Backer, som var en ledende ekspert på helsestatistikk. En publikasjon i *The New England Journal of Medicine* hadde den gang som nå dessuten større gjennomslagskraft enn en norsk monografi. I anledning 70-årsjubileet for multipel sklerose-forskningen i Norge er det like fullt på sin plass trekke pioneren Marius Haarr frem fra glemselen (Figur 4).

Takk til Marius Haarrs døtre, Anne-Marie og Elisabeth Haarr, for biografiske opplysninger og tilgang til etterlatte dokumenter og bilder.

LITTERATUR

1. Haarr M. Periphlebitis retinae – en klinisk undersøkelse. Oslo: Rikshospitalets øyueavdeling, Akademisk trykningsentral, 1951.
2. Haarr M. Periphlebitis retinae in association with multiple sclerosis; a contribution to the discussion on the pathogenesis of multiple sclerosis. *Acta Psychiatr Neurol Scand* 1953; 28: 175–90. [PubMed][CrossRef]
3. Haarr M. Uveitis with neurological symptoms. *Acta Neurol Scand* 1962; 38: 171–87. [PubMed][CrossRef]
4. Haarr M. Retinal periphlebitis in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand Suppl* 1963; 39: 270–2. [PubMed]
5. Haarr M. Changes of the retinal veins in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand Suppl* 1964; 40 (S10): 17–20. [PubMed][CrossRef]
6. Getz B. Norges leger. Oslo: Centraltrykkeriet, 1996.
7. Rivers TM, Schwentker FF. Encephalomyelitis accompanied by myelin destruction experimentally produced in monkeys] *Exp Med* 1935; 61: 689–702. [PubMed][CrossRef]
8. Sriram S, Steiner I. Experimental allergic encephalomyelitis: a misleading model of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2005; 58: 939–45. [PubMed][CrossRef]
9. Abraham A, Nicholson L, Dick A et al. Intermediate uveitis associated with MS: Diagnosis, clinical features, pathogenic mechanisms, and recommendations for management. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2020; 8: e909. [PubMed][CrossRef]
10. Haarr M. Rheumatic iridocyclitis. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1960; 38: 37–45. [PubMed][CrossRef]

11. Haarr M. Endophthalmitis phaco-anaphylactica. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1961; 39: 707-10. [PubMed][CrossRef]
 12. Leira H, Haarr M. Encephalo-myelo-meningitis in Behcet's syndrome. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1961; 39: 711-7. [PubMed][CrossRef]
 13. Rucker CW. Sheathing of the retinal veins in multiple sclerosis. *JAMA* 1945; 127: 970-3. [CrossRef]
 14. Rucker CW. Retinopathy of multiple sclerosis. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1947; 45: 564-70. [PubMed]
 15. Kearns TP, Charles W. Rucker. Orbituary. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1991; 89: 12-4.
 16. Olsen TG, Frederiksen J. The association between multiple sclerosis and uveitis. *Surv Ophthalmol* 2017; 62: 89-95. [PubMed][CrossRef]
 17. Ortiz-Pérez S, Martínez-Lapiscina EH, Gabilondo I et al. Retinal periphlebitis is associated with multiple sclerosis severity. *Neurology* 2013; 81: 877-81. [PubMed][CrossRef]
 18. Fog T. ACTH therapy of disseminated sclerosis. *Nord Med* 1951; 46: 1742-8. [PubMed]
 19. Swank RL, Lerstad O, Strøm A et al. Multiple sclerosis in rural Norway its geographic and occupational incidence in relation to nutrition. *N Engl J Med* 1952; 246: 722-8. [PubMed][CrossRef]
-

Publisert: 22. mars 2021. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.20.0993

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2023. Lastet ned fra tidsskriftet.no 8. februar 2023.