

# Multippel sklerose og sosioøkonomisk status

*Kan utdanningsnivå ha sammenheng med  
risiko for multippel sklerose?*

Anja Sidseldatter Husebye



Studentoppgave ved det Medisinske fakultet

UNIVERSITETET I OSLO

09.12.2015

# **Multipel sklerose (MS) og sosioøkonomisk status – en analyse av utdanningsnivå som mulig risikofaktor**

© Forfatter Anja Sidseldatter Husebye

År 2015

MS og sosioøkonomisk status

Forfatter Anja Sidseldatter Husebye

<http://www.duo.uio.no/>

Trykk: Reprosentralen, Universitetet i Oslo

# Sammendrag

**Bakgrunn og formål** Multippel sklerose (MS) er en kronisk, inflammatorisk og neurodegenerativ demyeliniserende sykdom i sentralnervesystemet som oftest rammer unge voksne (20-40 års alder). Årsaksforholdene som bidrar til utvikling av MS er sammensatte og ufullstendig forstått. I tillegg til genetiske faktorer, spiller miljøpåvirkning en rolle. Røyking, lave vitamin D-nivåer og infeksjøs mononukleose er blant de etablerte risikofaktorer for MS. I tillegg er andre risikofaktorer foreslått, og ulike hypoteser er lansert i forsøket på å forklare disse sammenhengene i ulike studier. I denne hovedoppgaven var målet å undersøke sammenhengen mellom sosioøkonomisk status og risiko for MS i en norsk kohort.

**Metode** Datagrunnlaget er basert på et spørreskjema til 756 norske MS-pasienter og 1090 friske kontrollere. Skjemaet inneholdt informasjon om eksponering for ulike miljøfaktorer, livsstil, komorbiditet og demografiske data. Logistisk regresjon ble brukt for å beregne odds ratio med 95 % konfidensintervall for MS-risiko assosiert med sosioøkonomisk status (SØS). Utdanningsnivå ble benyttet som variabel for å beskrive SØS. Alder, kjønn, infeksjøs mononukleose og røyking ble inkludert som uavhengige variable (kovariater).

**Resultat** Høyt utdanningsnivå viste seg å være signifikant assosiert med redusert risiko for MS etter å ha justert for kovariater (odds ratio = 0.75, 95 % konfidensintervall 0.567-0.994,  $p=0.045$ ).

**Konklusjon** Denne norske kasus-kontrollstudien indikerer en protektiv effekt av høyt utdanningsnivå og dermed høy sosioøkonomisk status på MS-risiko. Resultatet er i overensstemmelse med flere nyere studier, og i tråd med hypotesen om at eksponering for høyere nivå av stress gjennom livsløpet kan påvirke immunforsvaret på en måte som kan gi økt risiko for MS.

# Abstract

**Background and purpose** Multiple sclerosis (MS) is a chronic, inflammatory, neurodegenerative disease with myelin destruction in the central nervous system as the main feature. The disease most frequently affects young adults (20-40 years of age). The etiology of MS is complex with many factors of importance yet to be discovered. Genetic factors as well as environmental exposures are known to play a role. Smoking, low vitamin D levels and infectious mononucleosis are among the well-established risk factors for MS. Other factors of uncertain importance are suggested and various hypothesis have been introduced trying to explain certain associations found across studies. The purpose of this student thesis has been to examine the possible association between socioeconomic position (SEP) and risk of MS in a Norwegian cohort.

**Method** The data is based on a questionnaire for 756 Norwegian MS patients and 1090 healthy controls, questioning exposure to environmental factors, lifestyle, comorbidity and demographic data. Logistic regression was used to calculate odd ratio (OR) with a confidence interval (CI) of 95 % for risk of MS associated with SEP. Educational level was used as the dependent variable describing SEP, while age, gender, infectious mononucleosis and smoking were included as independent variables (covariates).

**Result** High educational level was found to be significantly associated with an decreased risk of MS after adjusting for covariates (OR = 0.75, CI 95 % 0.567-0.994, p=0.045).

**Conclusion** This Norwegian case control study indicates a protective effect of higher education level and thereby higher SEP on the risk of MS. The result is in line with other recent studies. Further, it is in accordance with the so called stress hypothesis which proposes that higher levels of exposure to stressors through the life course can affect the immune system in a way that might contribute to the development of MS.

# Forord

Dette studentarbeidet ble utført høsten 2015 som del av profesjonsstudiet i medisin ved Universitetet i Oslo. Nevrologi har pekt seg ut som et spennende fagfelt i løpet av studiet, og jeg ønsket å fordype meg i et tema innen fagområdet. Hygienehypotesen og nyere kunnskap om betydningen av et balansert samspill mellom kroppen og våre «gamle venner», mikroorganismene, engasjerer spesielt. Dermed ble det aktuelt å se på MS-data samlet inn ved Oslo Universitetssykehus (OUS) i lys av denne hypotesen. I tillegg ønsket jeg øvelse i vitenskapelig arbeid gjennom å gjøre litteratursøk og foreta en mindre statistisk analyse for en innføring i, og bedre forståelse av, forskningsarbeid. Jeg vil takke miljøet for nevrologi ved OUS for tilgang på et svært omfattende datasett av høy kvalitet som grunnlag for analysen. En spesiell takk til Elisabeth G. Celius for alltid positiv og entusiastisk veiledning, kombinert med inspirerende kreativitet og tenkning rundt temaet. Takk også til Marte W. Gustavsen for god introduksjon til datagrunnlag og spørreskjema i tillegg til nyttig læring fra deler av hennes doktorarbeid.

# Innholdsfortegnelse

1	Innledning.....	1
1.1	Hva er MS.....	1
1.2	Hygienehypotesen .....	4
1.3	Stresshypotesen .....	5
1.4	Sosioøkonomisk status .....	6
1.4.1	Utdanningsnivå som markør .....	7
1.5	Formål.....	8
2	Metode.....	9
3	Resultater.....	10
3.1	Bakgrunnsdata .....	10
3.2	Utdanningsnivå og sosioøkonomisk status.....	12
4	Diskusjon.....	14
4.1	Sammenheng mellom utdanningsnivå og MS .....	14
4.2	Refleksjoner rundt analysen .....	14
4.3	Mulige skjevheter i analysen .....	17
4.4	Oppsummering .....	18
5	Konklusjon .....	20
	Litteraturliste .....	21





# 1 Innledning

## 1.1 Hva er Multippel sklerose

Multippel sklerose (MS) er en kronisk, inflammatorisk og nevrodegenerativ demyeliniserende sykdom i CNS som oftest rammer unge voksne (20-40 års alder). Kvinner rammes omtrent dobbelt så hyppig som menn. Norge er et høyprevalensland, omtrent 10 000 (203 per 100 000 i 2012 (1)) pasienter har MS i Norge, og om lag 350-400 nye rammes hvert år. Man har i de senere år sett en markant økt prevalens av sykdommen (i hovedsak blant kvinner) i den vestlige del av verden, Skandinavia i særdeleshet, uten at årsaken til dette er forstått. Forekomsten er høyere blant nordeuropeere og i områder der disse tidlig utvandret (Nord-Amerika, Australia, New Zealand). Sykdommen er mindre utbredt i Asia, Latin Amerika og Afrika (2).

MS har ukjent *etiologi*, men mye tyder på at autoimmunitet spiller en avgjørende rolle i utvikling av sykdommen (3). MS antas å skyldes et komplekst samspill mellom ulike miljøfaktorer hos genetisk disponerte individer. Arvemønster indikerer at flere gener må være involvert. Antagelig er gener for immunforsvar og CNS viktige, men den genetiske assosiasjonen er så svak at den ikke kan brukes i diagnostikk. Betydningen av miljøfaktorer illustreres kanskje sterkest gjennom geografisk fordeling og migrasjonsstudier. Forflytning fra lavrisikoområde til et høyrisikoområde i ung alder gir økt risiko på samme måte som å flytte fra høy- til lavrisikoområde gir redusert risiko for å utvikle sykdommen. Den raske økningen i forekomst i senere tid underbygger nødvendigheten av flere årsaksfaktorer enn gener alene. Faktorer som antagelig er ansvarlig for noe av denne tilleggseffekten er sollys/vitamin D-mangel, enkelte virale infeksjoner (Ebstein Barr virus (EBV) i særdeleshet), og røyking (3-5). Årsaksforhold og utløsende faktorer er fortsatt ufullstendig forstått (2). I en nylig gjennomført review av systematiske oversikter og metaanalyser fant man at EBV-infeksjon og røyking er de faktorene kommer ut med sterkest og mest konsistente bevis på en assosiasjon med MS (6). De risikofaktorer som er kjent i dag kan antagelig ikke forklare individuell risiko fullt ut. Ukjente faktorer er trolig avgjørende for å kunne forklare årsakssammenhengen ved utvikling av MS (7).

*Sykdomsprosessen* er også ufullstendig forstått, men antas å starte med økt migrasjon av autoreaktive lymfocytter over blod-hjernebarrieren. Dette skyldes en feilregulering i immunforsvaret og resulterer i ansamling av såkalt plakk rundt laterale ventrikler, corpus

callosum, i cortex og subkortikal hvit substans, nervus opticus, hjernestammen og i ryggmargen. I den sekundære progressive fase av sykdommen, tilkommer neurodegenerativ skade i tillegg til demyeliniseringen. I tidlig fase av sykdommen ses tilbakegang av inflammasjon, ødem og til en viss grad remyelinisering. Demyeliniserte aksoner leder impulser saktere og dårligere, eller kan fyre spontant og gi ubehagelige sensasjoner (8). Inflammasjon og arrdannelse vil videre degradere aksoner og med tiden gi bortfall av funksjon.

Det *kliniske bildet* er uforutsigbart, veldig varierende og karakterisert av gjentatte angrep med symptomer og neurologiske utfall fra ulike deler av CNS, som kan vedvare eller gå i fullstendig eller delvis remisjon. Opticusnevritt er et vanlig debutsymptom. Andre kliniske manifestasjoner kan være sensibilitetsforstyrrelser, motoriske utfall, hjernestamme- og cerebellare symptomer, autonom dysfunksjon, nevropsykiatriske symptomer og fatigue blant flere. Med tiden vil tilheling etter hver episode bli ufullstendig og persisterende symptomer og bortfall av funksjon oppstår i økende grad (8). Sykdommen har da gått over fra atakkpreget til progressiv fase. 10-20% av pasienter går rett i progressiv fase ved debut, mens halvparten av pasienter med atakkpreget MS vil 15-20 år utvikle sekundær progressiv MS (2).

*Diagnose* kan ikke stilles utfra enkeltfunn, utfall eller symptom, men er basert på en samlet vurdering av sykehistorie (disseminasjon i tid og sted), klinisk neurologisk undersøkelse, MR, analyse av ryggmargsvæske (oligoklonale IgG-bånd) og eventuelt evoked potentials. Dersom sykdom disseminert i tid og lokasjon (2 eller flere steder) i CNS kan påvises, og andre forklaringer kan ekskluderes, kan diagnosen MS stilles. Det er viktig å utelukke andre sykdommer. De vanligste differensialdiagnosene er malignitet, vaskulær sykdom og infeksjoner (som nevroborreliose), eller annen inflammatorisk sykdom (Sjøgrens, IBD, systemisk lupus) (2).

*Forløp og prognose* kan variere i veldig stor grad. Atakkpreget MS kjennetegnes ved subakutt symptomdebut med delvis eller fullstendig remisjon av symptomer. Denne gruppen utgjør 80-90 % av pasientene. Ubehandlet vil omtrent halvparten av disse etter 15-20 år utvikle sekundær progressiv MS. Halvparten vil fortsette et atakkpreget forløp med mer eller mindre hyppige og alvorlige atakker og hel eller delvis remisjon mellom atakkene. Primær progressiv MS utgjør 10-20% og kjennetegnes ved en jevn progresjon, uten remisjon. Kliniske og demografiske faktorer synes å kunne påvirke prognose i første del av sykdommen, men når vedvarende funksjonssvikt er tilkommet virker sykdomsutviklingen uavhengig av

prognosefaktorer. De faktorer som er funnet å være assosiert med bedre prognose (i betydningen lenger tid til funksjonstap) ved debut er alder, etnisitet, kjønn, type symptomer og initielt forløp (bedre prognose ved atakkpreget debut med lite hyppige atakker og full remisjon). De fleste prediktorer har imidlertid liten betydning for langtidsprognose og dermed av begrenset verdi på individnivå. Nevrodegenerative forandringer later til å, i hvert fall delvis, være en aldersavhengig prosess (9). Snittalder for død er ikke vist å være forskjellig avhengig av sykdomsdebut og –forløp (10).

Nyere populasjonsbaserte studier har vist en median overlevelsesrate på 24.5 til 43 år fra debut eller MS-diagnose. MS er ikke i seg selv en dødelig sykdom, men MS-pasienter har økt dødelighet fra andre tiår av sykdommen. Infeksjoner er antagelig viktigste direkte dødsårsak (10).

Det finnes ingen kurativ *behandling* for MS. Behandlingsmulighetene har imidlertid vært i rask utvikling de senere årene og sykdomsmodulerende behandling kan bremse sykdomsutvikling og redusere risiko for permanent funksjonssvikt. Tidlig diagnostikk er viktig ettersom det ser ut til at behandling tidlig i forløpet har størst effekt. Behandlingen er tredelt; atakkbehandling, sykdomsmodulerende og ulike typer symptombehandling. Atakkbehandling består av glukokortikoider og forkorter atakket samtidig som det antas å kunne påvirke graden av remisjon. Sykdomsmodulerende førstelinjebehandling gis med dimetylfumarat, teriflunomid, interferon beta eller glatirameracetat. Medikamentene bremser utvikling av permanent funksjonssvikt og reduserer atakkraten i varierende grad. Behandlingen krever tett oppfølging klinisk med MR og blodprøver for å vurdere effekt og bivirkninger. Dersom førstelinjebehandling ikke har tilfredsstillende effekt, går man over til andrelinjebehandling som består av natalizumab, fingolimod eller alemtuzumab. Disse medikamentene virker blant annet hemmende på lymfocytter og bidrar antagelig til redusert migrasjon av inflammatoriske celler over blod-hjernebarrieren. Ved fortsatt sykdomsaktivitet kan andre typer immunmodulerende behandling vurderes, eventuelt også stamcelletransplantasjon. Ingen av de sykdomsmodulerende behandlingene er vist å ha effekt ved primær progressiv MS, kun for pasienter med atakkpreget MS (2).

Tradisjonelt har man startet med førstelinjebehandling og eskalert ved behov. Nyere studier tyder på at induksjonsterapi kan være mer passende for pasientgrupper med mer aggressivt forløp, det vil si oppstart med mer potent immunmodulerende behandling tidlig. Det er også en utfordring å vurdere når man skal gå videre fra førstelinjebehandling. Bruk av biomarkører

og farmakogenetikk vil i fremtiden kunne muliggjøre bedre vurderinger og mer individualiserte behandlingsløp (11).

## 1.2 Hygienehypotesen

Gjennom det 20. århundre har man sett en slående økning i insidens av mange kroniske inflammatoriske tilstander (blant annet Type I Diabetes (T1D) og MS) i den velstående delen av verden. Økningen har vært så merkbar og rask at en årsaksforklaring som ikke involverer miljøfaktorer vil være utilstrekkelig. Enkelte studier tyder på at flere miljøfaktorer, særlig mikrobielle, har ført til redusert effektivitet av immunregulerende mekanismer hos mennesker fordi vi står i et gjensidig avhengighetsforhold til de organismene som har fulgt oss gjennom evolusjonen (12). Disse organismene antas å indusere immunregulerende kretser som er avgjørende for et velregulert og velfungerende immunforsvar.

Hygienehypotesen ble først presist formulert av Strachan (1989), som observerte en invers korrelasjon mellom høysnue og antall eldre søsken etter å ha fulgt over 17 000 britiske barn født i 1958. Allerede i 1966 viste en studie av Leibowitz med kolleger at insidensen av MS var positivt korrelert med nivået på sanitære forhold (13). Ifølge hygienehypotesen er allergier og autoimmune sykdommer i hovedsak sykdommer av det moderne industrialiserte samfunn, en uventet konsekvens av ellers fordelaktige fremskritt innen sanitærforhold, matproduksjon og offentlig helsehjelp. Manglende eksponering for «evolusjonært normale» infeksjoner ('old friends') som helmintinfeksjoner, malaria, mykobakterielle infeksjoner og hepatitt A kan være den kritiske faktoren som bidrar til sykdomsutvikling hos et individ med genetiske og/eller andre predisposisjoner. Tanken er at enkelte mikroorganismer, som har fulgt menneskeorganismen gjennom evolusjonen, har beskyttende effekt mot et stort spekter av immunrelaterte sykdommer (3). Økningen i prevalens av flere immunrelaterte sykdommer kan tenkes delvis forklart ut fra redusert mikrobiell eksponering i oppvekst og barndom (14).

I tillegg indikerer en såpass rask økning i antall tilfeller av autoimmune sykdommer, i en ellers stabil populasjon, at miljøfaktorer har betydning. Hypotesen er støttet av flere studier innen epidemiologi, immunologi og av dyremodeller. Relativ mangel på T-regulatoriske celler ved disse tilstandene er et felles funn i flere studier. I enkelte dyremodeller har man ved eksponering for agens, for eksempel helminter, sett en økt aktivitet hos disse cellene. Det er også sett bedring hos MS-pasienter etter en helmintinfeksjon sammenlignet med kontrollgruppe av pasienter uten infeksjon. Man har allerede begynt å utnytte helmintenes

immunmodulerende egenskaper i kliniske utprøvinger i forhold til flere autoimmune sykdommer (15, 16).

Når det gjelder betydningen av infeksjoner/eksponering for mikrober viser nyere studier til et nyansert og sammensatt bilde. Enkelte infeksjoner og mikrober synes å kunne bidra til å trigge/forverre MS (for eksempel EBV) mens andre igjen synes å kunne virke beskyttende i forhold til utvikling av eller forverring av tilstanden.

Hygiene og dermed eksponering for enkelte mikrober har vært antatt å kunne påvirke risikoen for å utvikle MS hos disponerte individer. Enkelte studier har vist en invers sammenheng mellom forekomst av MS og antall søsken (17, 18), mens en annen viste en invers assosiasjon mellom forekomst av MS og hvor sent man er født i rekken av søsken (19). En studie indikerer at oppvekst med et eller flere søsken, i storby og opphold i barnehage er uavhengig assosiert med redusert forekomst av MS (20). Andre har konkludert med at plassering i søskenrekken ikke har noen betydning for risiko (21). Gustavsen et al. indikerer en protektiv effekt av å vokse opp med katt eller hund i husholdningen og at høy hygienestandard kan gi økt risiko for å utvikle autoimmune sykdommer, deriblant MS (22).

### **1.3 Stresshypotesen**

Stresshypotesen er en alternativ forklaringsmodell brukt i enkelte studier der man har sett en invers sammenheng mellom utdanningsnivå og risiko for MS. Forskingen som omhandler stress og MS gir ikke konsistente svar, men enkelte studier viser en sammenheng. Lav sosioøkonomisk status (SØS) som akutt og kronisk stressor kan tenkes å påvirke dysregulering av immunsystemet og bidra til sårbarhet for utvikling av MS hos genetisk og miljømessig disponerte individer (23). Forskning som omhandler stress tidlig i livet og effekt på MS-risiko hos mennesker er imidlertid inkonklusiv. En nyere dansk studie har blant annet tatt for seg en stor kohort (alle danske menn og kvinner født over en 40års periode) og sett på belastende livshendelser som tap av eget barn, ektefelle og skilsmisse. Studien finner imidlertid ingen sammenheng mellom denne typen stressor og risiko for MS (24). I dyremodeller er moderat stress påført før sykdomsdebut vist å redusere insidens og alvorlighetsgrad av MS. Man tenker seg en potensiell protektiv mekanisme gjennom nedregulert aktivitet hos Th1-celler som spiller en rolle i MS patofysiologi (25).

## 1.4 Sosioøkonomisk status

Sosioøkonomisk status (SØS) utgjøres av en sammensatt pakke parametere som resulterer i ujevn fordeling av ressurser. SØS er en kritisk determinant når det gjelder ulikhet i helse der individer med lav SØS opplever økt morbiditet og mortalitet i nær alle sykdomskategorier (23). En studie fra 2002 indikerte imidlertid en positiv korrelasjon mellom BNP og insidensen av astma, T1D og MS i Europa (26). Begrepet sosioøkonomisk status omfatter en rekke faktorer som er relatert til miljø (forurensning, ressurstilgang, bokkvalitet), psykososiale forhold (stresseksponering, subjektiv sosial status) og adferdsmessige forhold (kosthold, røyking, fysisk aktivitet). MS er en av tilstandene som skiller seg ut ved at enkelte studier kan tyde på en positiv korrelasjon mellom høy SØS og forekomst av MS. Bildet er imidlertid høyst uklart. SØS innebefatter også en del av de etablerte risikofaktorer for MS (alder for EBV, røyking, fedme.), noe som kompliserer tolkningen av resultater (25).

I en systematisk oversiktsartikkel publisert i august 2014 gjennomgås 21 utvalgte artikler publisert på temaet MS i forhold til SØS innen august 2013. Flere av studiene viste seg å ikke være av tilfredsstillende kvalitet, for eksempel hadde flere kasus-kontrollstudier et for lite utvalg. Hovedproblemet ved studiene var likevel at de, kun med ett unntak, viste seg å ikke ha korrigert for etablerte risikofaktorer i tilfredsstillende grad (enkelte studier var dog publisert før risikofaktorer som i dag er kjent var etablert kunnskap) (27). Den eneste kasus-kontrollstudien som ble vurdert å justere for risikofaktorer på en tilfredsstillende måte konkluderte med assosiasjon mellom lav SØS og MS (28). Denne, som også var størst og ble vurdert å være av høyest kvalitet, var en kohortstudie utført i Danmark over 26 år hvor man ikke fant noen assosiasjon mellom SØS og MS (29).

Problemet med en del av studiene som er gjort, særlig litt tilbake i tid, er altså lite utvalg og manglende korreksjon for etablerte risikofaktorer. I senere tids studier er det korrigert for risikofaktorer i større grad og resultatene har da vist en invers sammenheng mellom SØS og MS (27, 28). Ingen av disse studiene har imidlertid justert for faktorer som eksponering for sollys og D-vitaminnivå (7).

Positiv korrelasjon mellom SØS og MS er kun observert i studier gjort i land og tidsperioder med høyt nivå av ulikhet (27). En nylig utført multinasjonal kasus-kontrollstudie tyder imidlertid på at ulikhet i samfunnet som undersøkes ikke er en konsistent bestemmende faktor i forhold til hvorvidt og hvordan SØS påvirker risiko for MS. Sprikende resultater når det gjelder hvordan ulikhet påvirker assosiasjon mellom SØS og MS risiko kan tyde på noen

uidentifiserte risikofaktorer for MS, assosiert med SØS, som varierer mellom land/samfunn (25).

Så hva har skjedd etter reviewartikkelen av 2014? En nyere reviewartikkel fra 2015 konkluderer med at ufordelaktige sosiale forhold i barndom og voksenliv spiller en rolle i forhold til utvikling av MS gjennom stressrespons og videre dysregulering av immunforsvaret (23). En kasus-kontroll studie utført i North Carolina med 1643 deltagere fant en signifikant sammenheng mellom lavere SØS og risiko for MS (28). Denne studien er den første som ser på effekten av SØS i barndommen og voksenliv uavhengig. Konklusjonen er på linje med to andre nyere studier (29, 30). Ingen av studiene har imidlertid korrigert for D-vitaminnivåer.

Den nyeste kasus-kontrollstudie funnet inkluderer 2144 caser og 3859 kontroller hentet fra Norge, Canada og Italia. Studien ser på SØS i barndom (målt ved foreldres utdanningsnivå) i relasjon til MS. Det er justert for sollyseksponering, alder, kjønn, EBV infeksjon, røyking og familiestørrelse. Studien finner ingen signifikant sammenheng mellom SØS og MS i Norge, Canada eller Italia. En svak protektiv effekt av lav SØS ble funnet kun i Canada (27).

#### **1.4.1 Utdanningsnivå som markør**

Utdanningsnivå er ansett å være en valid markør for SØS (31). Sammenhengen mellom utdanningsnivå og forekomst av MS er kun undersøkt i et fåtall studier. Slik det kommenteres av Riise et al. (30), er studier av denne sammenhengen gjort innen 2011 alle beheftet med stor usikkerhet grunnet konfunderende faktorer. Der noen studier indikerer en positiv korrelasjon mellom utdanningsnivå og forekomst av MS (32-35), tyder andre på det motsatte (5, 30). Samtlige studier har i manglende grad korrigert for velkjente risikofaktorer for MS som røyking (og vitamin D-nivå) som kan være korrelert med utdanningsnivå og gjøre resultatene vanskelig å tolke.

Den nyeste store studien innen temaet er en multinasjonal case-kontrollstudie (7). Denne konkluderer med en signifikant assosiasjon mellom lavt utdanningsnivå og økt risiko for MS, etter å ha korrigert for alle kjente risikofaktorer (røyking, D-vitamin, EBV). Genetikk og BMI er derimot ikke justert for. Lav responsrate blant kontrollene ble vurdert å ikke kunne utgjøre en skjevhet som kunne påvirke resultatet i betydelig grad.

## **1.5 Formål**

Resultater fra nyere studier kan tyde på at utdanning er en markør for ukjent miljøeksponering som har betydning for MS etiologi. Med dette som bakteppe ønsker jeg å undersøke om det finnes en sammenheng mellom utdanningsnivå og forekomst av MS i datamaterialet samlet inn ved OUS. Dette for ytterligere å belyse teamet og bidra til grunnlaget for nye hypoteser rundt MS og årsaksfaktorer.



## 2 Metode

Følgende litteratursøk ble gjennomført i PubMed/MedLine: Multiple sclerosis AND hygiene hypothesis OR educational level/education OR socioeconomic position/status. De mest relevante artikler ble valgt ut basert på tittel og sammendrag, og referanselistene gjennomgått for ytterligere funn.

Datamaterialet er hentet fra en retrospektiv observasjonell kasus-kontrollstudie utført ved OUS i 2011-12. Et standardisert spørreskjemaet med et variert utvalg spørsmål basert på tidligere validerte undersøkelser som HUNT (Helseundersøkelsen i Trøndelag) ligger til grunn. Spørsmålene omhandler demografiske, genetiske og kliniske data i tillegg til miljøeksponering og livsstilsdata. Skjemaet ble delt ut til 756 MS-pasienter fra Oslo MS Register og 1090 kontroller hentet fra Norsk register for benmargsdonorere. MS-gruppen hentet fra MS-registeret i Oslo inneholder pasienter bosatt på Østlandet og i hovedsak i Oslo. Responsraten for MS pasienter var på 70,1%, mens den hos kontrollene var 84,2%.

Den statistiske analysen ble utført med IBM SPSS Statistics 22. En logistisk regresjon ble gjennomført for å beregne odds ratio med 95% konfidensintervall for den avhengige variabelen, MS, i forhold til utdanningsnivå. Som kovariate variable ble de etablerte risikofaktorer for MS; alder, kjønn, røyking, EBV-infeksjon lagt inn. Alle variablene ble analysert som kategoriske.

Studien var godkjent av Regional Etisk Komitè og pasientene samtykket skriftlig.

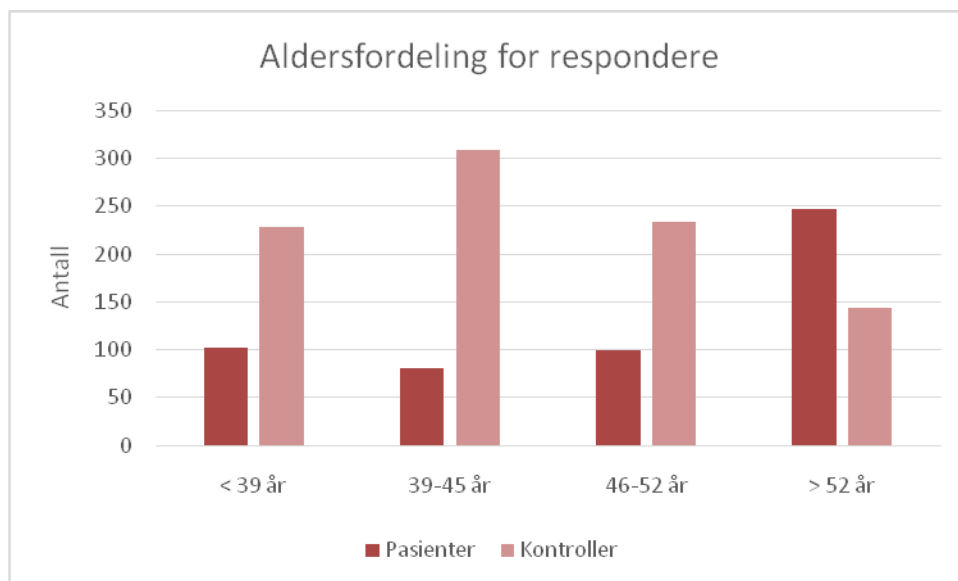
# 3 Resultater

## 3.1 Bakgrunnsdata

Responsraten var på 70.7 % (n=530) for pasienter og 84.2 % (n=918r) for kontroller. (Tre registreringer for kontroller ble forkastet på grunn av feil, slik at endelig antall kontroller i analysen er 915). Demografiske, genetiske og kliniske data for respondere er presentert i Tabell 1. Dataene viser ingen store skjevheter når det gjelder alder, kjønn, sykdomsvariant eller utdanning. Fordelingen mellom atakkpreget og primær progressiv MS hos pasienter var også i tråd med nivået i basispopulasjonen av MS-pasienter. Andelen kvinner var høyere blant pasienter (73.8 %) enn blant kontroller (58.3 %). Pasientgruppen hadde også en høyere snittalder (50.5 versus 44.0) ved tidspunktet for deltagelse i studien. Både alder og kjønn påvirker risiko for MS og ble justert for i analysen. Gjennomsnittlig utdanningsnivå var likt i de to gruppene.

<b>Tabell 1</b>	<b>Bakgrunnsdata for pasienter og kontroller</b>	
	<b>MS pasienter (n=530)</b>	<b>Kontroller (n=915)</b>
<b>Demografiske data</b>		
Kjønn, kvinner (%)	391 (73.8)	534 (58.4)
Alder, snitt (SD)	50.5 (12.7)	44.0 (6.9)
Universitet/høyskole (%)	330 (62.6)	567 (62.9)
Etnisitet, nordisk (%)	487 (92.8)	877 (96.8)
I arbeid (%)	279 (52.8)	836 (95.7)
<b>Kliniske karakteristika pasienter</b>		
Atakkpreget debut (%)	454 (88.7)	
Alder ved debut, snitt (SD)	32.3 (9.3)	
Sykdomsvarighet, snitt (SD)	18.2 (11.6)	
Oligoklonale bånd i CSF (%)	448 (88.9)	
EDSS, median (spenn)	3.0 (0-9)	
<b>Forkortelser: SD = standardavvik, EDSS= Expanded Disability Status Scale. Manglende verdier ikke inkludert i utregningene.</b>		

Figur 1 illustrerer noen grad av asymmetri i aldersfordelingen mellom de to gruppene. Pasientgruppen viser overvekt av eldre aldergrupper mens kontrollgruppen er mer normalfordelt, som forventet ettersom disse er friske benmargdonorer.



**Figur 1** Aldersfordeling blant pasienter og i kontrollgruppen

Tabell 2 viser livsstilsdata og miljøeksponering for pasienter og kontroller i barndom og ungdomstid. 74.5 % av pasientene rapporterte å ha røyket, i motsetning til 54.6% av kontrollene. Andelen som oppga å ha andre autoimmune sykdommer i tillegg var lik for pasienter og kontroller. Noe større andel av pasientene rapporterte å ha gjennomgått infeksiøs mononukleose (19.0 % versus 12.3 %).

<b>Tabell 2</b>	<b>Livsstilsdata og miljøeksponering for pasienter og kontroller</b>	
	<b>MS pasienter (n=530)</b>	<b>Kontroller (n=915)</b>
<b>Røyking</b>		
Noensinne røyket, n (%)	386 (74.5)	492 (54.6)
Noensinne snust, n (%)	60 (11.4)	141 (15.6)
Noensinne eksponert for passiv røyking (%)	380 (72.2)	652 (72.0)
<b>Komorbiditet</b>		
Andre autoimmune sykdommer, n (%)	85 (16.0)	150 (16.4)
Tonsillektomi, n (%)	118 (23.3)	174 (19.3)
Appendektomi, n (%)	60 (11.8)	106 (12.3)
<b>EBV/Infeksiøs Mononukleose, n (%)</b>	<b>84 (19.0)</b>	<b>106 (12.3)</b>
<b>Forkortelser: SD = standardavvik. Manglende verdier ikke inkludert i utregningen.</b>		

## 3.2 Utdanningsnivå og sosioøkonomisk status

Direkte logistisk regresjon ble gjennomført for å beregne odds ratio med 95%

konfidensintervall for MS-risiko i forhold til utdanningsnivå. Utdanningsnivå ble kategorisert til høyt (universitet/høyskole) eller lavt (til og med videregående skole). Resultatet er presentert i tabell 3. Modellen inneholdt fire uavhengig variable (alder, kjønn, røyking, EBV-infeksjon/Infeksiøs mononukleose). Valg av relevante kovariate variable er basert på kjøring av Kji-kvadrattester og tosidig t-test for følgende variable i datagrunnlaget; kjønn, alder, utdanningsnivå, røyking, snusing, passiv røyking, autoimmun komorbiditet og infeksiøs mononukleose. Variable med p-verdi < 0.05 ble valgt (22). Alle variablene ble analysert som kategoriske.

Utdanning viste seg å være det sterkeste prediktoren sammenlignet med de etablerte risikofaktorer, med en odds ratio på 0.75 (95% CI: 0,567-0,994). Dette indikerer at respondere med høy utdanning hadde 25% lavere forekomst av MS enn de med lav utdanning, korrigert for uavhengige variable (se tabell 3). Modellkjøring korrigert kun for alder, kjønn og infeksiøs mononukleose ga ikke signifikant resultat. Først da variabelen røyking ble tatt inn i modellen (justert for) ble sammenhengen mellom utdanningsnivå og MS-risiko signifikant.

**Tabell 3** Utdanningsnivå hos pasienter og kontroller

	MS pasienter (n=530)	Kontroller (n=915)	Ujustert analyse <sup>1</sup> p-verdi, OR (95 % KI)	Justert analyse <sup>2</sup> p-verdi, OR (95 % KI)
<b>Utdanning lav (&lt;=videregående skole), n (%)</b>	197 (37.4)	335 (37.1)	0.927, 1.0 (0.809-1.262)	0.045, 0.75 (0.567-0.994)

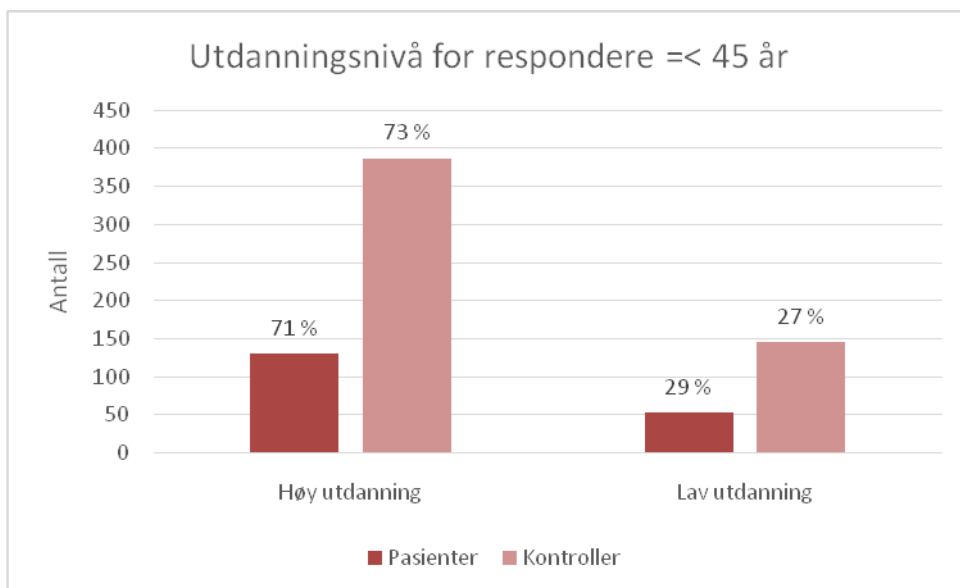
Forkortelser: SD = standardavvik. Manglende verdier er ikke inkludert i analysen.

Figur 2 og 3 viser en sammenligning av utdanningsnivå for pasienter og kontroller blant henholdsvis yngre og eldre respondere (yngre definert som alder =< 45 år, eldre > 46 år). Blant de yngre responderne er andelen pasienter som har høyere utdanning lik andelen hos kontrollene. Det er totalt sett flere med høy utdanning i den yngre aldersgruppen, dette gjelder for både pasienter og kontroller. Det er jevnt over lavere utdanningsnivå blant eldre

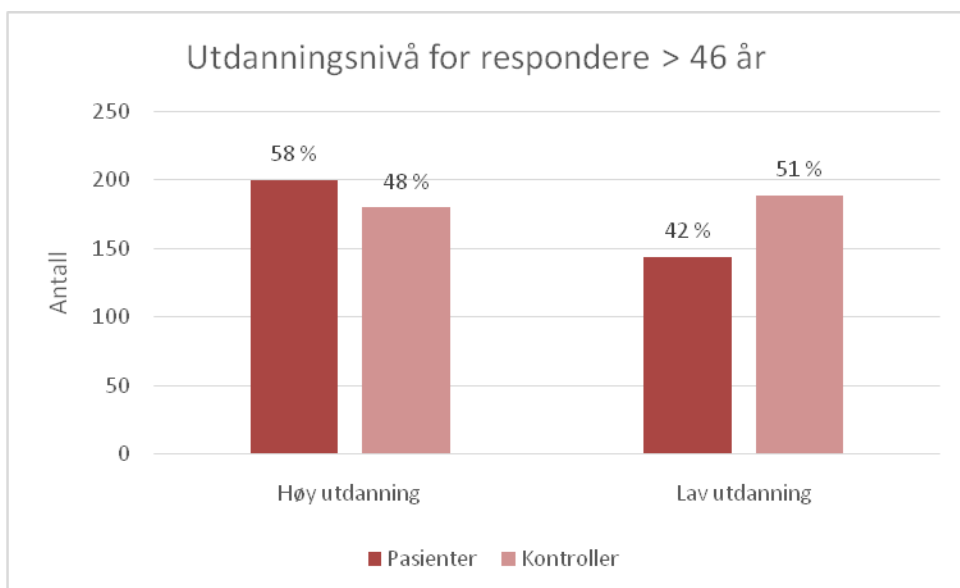
<sup>1</sup> Ujustert logistisk regresjon

<sup>2</sup> Logistisk regresjon, justert for alder (inndelt som følger; <39,39-45,46-52 og >52), kjønn, røyking og EBV

respondere, men pasienter har forholdsvis høyere utdanning enn kontroller i denne gruppen.



**Figur 2** Utdanningsnivå for respondere til og med 45 års alder



**Figur 3** Utdanningsnivå for respondere eldre enn 46 år

## 4 Diskusjon

### 4.1 Sammenheng mellom utdanningsnivå og MS

Denne studien er basert på et omfattende datamateriale innsamlet ved OUS som karakteriserer 530 norske MS pasienter og 915 friske kontroller med tanke på livsstil, miljøeksponering og sosioøkonomisk status. Formålet er å se om det finnes en sammenheng mellom utdanningsnivå, som markør for sosioøkonomisk status, og risiko for MS. Studier gjort på området hittil er begrenset i antall og fremviser sprikende resultater og kvalitet.

Observasjonene i dette arbeidet viser en signifikant sammenheng mellom sosioøkonomisk status/utdanningsnivå og risiko for MS etter justering for de mest veldokumenterte miljømessige risikofaktorer assosiert med MS. Dette kan tyde på at lav utdanning er en markør for ukjent eksponering som er involvert i sykdomsutvikling ved MS.

Funnene er på linje med funn ved andre nyere studier (7) (30, 36), og kan ikke forklares direkte utfra hygienehypotesen. Resultatet vil bedre kunne forklares under stresshypotesen. Lav SØS som akutt og kronisk stressor kan påvirke dysregulering av immunsystemet og bidra til sårbarhet i forhold til utvikling av MS hos genetisk og miljømessig disponerte individer (23). Andre tidligere studier har konkludert med en positiv korrelasjon mellom utdanningsnivå og risiko for MS (32-35). Et hovedproblem ved disse studiene er imidlertid lite utvalg og manglende justering for risikofaktorer (30). Det er ikke mulig å utelukke en sammenheng mellom SØS og MS, selv om denne sammenhengens karakter hverken er kartlagt eller godt forstått.

### 4.2 Refleksjoner rundt analysen

Datagrunnlaget for analysen er basert på et stort *antall deltakere* og med høy responsrate for både pasienter og kontroller. Dette gir statistisk styrke. I en systematisk oversiktsartikkel publisert i august 2014 gjennomgås 21 utvalgte artikler publisert på temaet MS i forhold til SØS innen august 2013. Flere av studiene viste seg å ikke være av tilfredsstillende kvalitet, for eksempel hadde flere kasus-kontrollstudier et for lite utvalg. Hovedproblemet var likevel at kun en av studiene viste seg å ha korrigert for etablerte *risikofaktorer* (enkelte studier var dog publisert før risikofaktorer som i dag er kjent var etablert kunnskap) (27). Studien som

ligger til grunn for denne analysen er omfattende og bygger på et stort utvalg. I tillegg er det korrigert for relevante risikofaktorer i den grad de tilgjengelig i materialet. Dette gir analysen styrke. Det kan innvendes at manglende korreksjon for D-vitaminnivåer (og BMI som er av mer usikker betydning) kan svekke analysen noe.

*Pasientgruppen* i datamaterialet har vist seg å være svært representativ for basispopulasjonen av MS-pasienter, noe som gir styrke til analysen. Ettersom *kontrollgruppen* har hovedvekt av yngre aldergrupper kunne man tenke seg muligheten av at det her lå udiagnostiserte tilfeller som i så fall var tilordnet feil gruppe. Ser man på insidensen for MS og kontrollgruppens størrelse ville dette maksimalt utgjøre 1-2 respondere og dermed ikke gi utslag av betydning for analyseresultatet. Det er også mulig å tenke seg at respondere hentet fra benmargsregisteret er friskere og kanskje også høyere utdannet enn gjennomsnittsbefolkningen. Ettersom gjennomsnittlig utdanning er lik mellom de to gruppene antas dette ikke å utgjøre noen betydelig svakhet ved analysen.

Begrepet *sosioøkonomisk status* omfatter en rekke faktorer som er relatert til miljø (forurensning, ressurstilgang, bokkvalitet), psykososiale forhold (stresseksponering, subjektiv sosial status) og adferdsmessige forhold (kosthold, røyking, fysisk aktivitet). Disse faktorene kan ha innvirkning på biologiske systemer, inflammatoriske eller nevroendokrine, og derigjennom muligens ha relevans for utvikling av MS. Det finnes ingen gullstandard for å måle et multidimensjonalt begrep som SØS, og valg av enkeltfaktoren *utdanningsnivå* som markør kan gjøre det utfordrende å tolke resultater. Ettersom utdanningsnivå ikke er en perfekt markør for SØS kan man tenke seg feilklassifisering av eksponering. Utdanning og faktorer som påvirker (eller påvirkes av) SØS endrer seg med tid og sted, og har ulik betydning for SØS avhengig av samfunnsstruktur. Dette kan by på utfordringer i tolkningen av enkeltstudier, men også ved sammenligning av et utvalg studier gjort over en variasjon i lokasjon og tid. Røykevaner, kosthold, mosjon, overvekt og lignende kan fordele seg ulikt i grupper med forskjellig sosioøkonomisk status avhengig av tid og sted.

Både stresshypotesen og hygienehypotesen reiser spørsmålet om hvorvidt det i realiteten er foreldres utdanningsnivå som avgjør eksponeringsgrad for faktorer som kan lede til en MS-diagnose i voksen alder. Sosioøkonomiske forhold under oppvekst er vist å være korrelert med sosioøkonomiske forhold senere i livet (37). Utdanning er vist å påvirke jobb, inntekt og velferdsnivå (38, 39). Husholdningens utdanningsnivå er foreslått som proxy for å vurdere SØS i barndommen (28) (40). I tillegg spiller foreldres utdanning en rolle for barnas

fremtidige utdanningsnivå, karriere og helseadferd (37). Ut fra dette kan man argumentere for at utdanningsnivå hos respondere likevel kan være en god indikator for SØS gjennom livsløpet.

En nyere studie fra USA har funnet at både SØS i oppvekst og i voksenlivet uavhengig er assosiert med MS-risiko (28). Her kommenteres også at den biologiske relevansen til denne type proxyvariable er usikker ettersom de har ulik betydning for inntekt og livskvalitet avhengig av demografisk gruppe.

Ulike hypoteser er lansert for å tolke sammenhenger mellom SØS og sykdomsrisiko som nevnt i innledningen. For eksempel har man i enkelte studier funnet at lavere SØS tidlig i livet er assosiert med en proinflammatorisk fenotype, noe som underbygger den nevnte stresshypotesen. I tillegg er lav SØS gjennom livet assosiert med høyere titer av inflammasjonsmarkører i serum (27). Immunologiske prosesser kan derfor tenkes å være den primære mekanismen som bidrar til en invers sammenheng mellom SØS i barndom og risiko for utvikling av MS og andre sykdommer (28). De medierende biologiske prosessene som eventuelt ligger til grunn er ikke forstått.

*Hygienehypotesen* er brukt for å forklare positiv korrelasjon mellom SØS og MS i studier der det forekommer. Dersom det eksisterer en sammenheng, er det imidlertid flere faktorer som kan bidra til denne (27). Under hygienehypotesen tenker man seg at høy SØS gir mindre eksponering for enkelte infeksjoner tidlig i livet, infeksjoner som er antatt å ha betydning for utviklingen av et velfungerende immunforsvar (blant annet enkelte parasittinfeksjoner). På den annen side er andre infeksjoner som EBV vist å bidra negativt i forhold til MS-risiko. I tillegg er røyking, overvekt og langtidsseksponering for stressorer overrepresentert i grupper med lavere SØS og kan bidra til en assosiasjon. Flere risikofaktorer, både etablerte og uoppdagede, er antagelig tett koblet til SØS. Dette kompliserer arbeidet med og tolkningen av analyser gjort på SØS i forhold til risiko for MS.

Kan forskjellen i utdanningsnivå mellom kontroller og pasienter tenkes å skyldes andre faktorer? Man kan for eksempel tenke seg at MS pasienter har dårligere forutsetninger for å skaffe seg høyere utdanning. Det kan tenkes at denne forskjellen er en virkning av sykdommen heller enn at utdanningsnivå representerer noe som påvirker årsaksforhold. En nyere studie viser forandringer i hjernen med atrofi i tidlig voksen alder hos MS-pasienter med debut i barndom og ungdomstid (41). Tidlige nevrodegenerative forandringer kan tenkes



å påvirke muligheten for å skaffe seg utdanning og tilhørighet i gruppen med høyere SØS. Dette kompliserer i så fall tolkningen av sammenhengen ytterligere.

Reviewartikkelen av 2014 som ser på MS og SØS, finner at de studiene som konkluderer med en sammenheng mellom SØS og MS er gjort i samfunn og tidsperioder preget av markante sosiale forskjeller. Studier utført i mer egalitære samfunn som de skandinaviske kommer ut inkonklusive (27). Kan relativt små forskjeller i utdanningsnivå slik vi ser i Norge utgjøre en reell forskjell når det gjelder sosioøkonomisk status? Det kan stilles spørsmål ved om forskjellen er stor nok til å være den faktoren som eventuelt bidrar til økt stresseksposering (eller et ulikt infeksjonstrykk).

### 4.3 Mulige skjevheter

Denne studien er en observasjonell retrospektiv kasus-kontrollstudie. Ettersom informasjon om eksponering registreres etter at sykdommen er diagnostisert, er man utsatt for såkalt *recall bias* som kan gi systematisk feil. Det vil si skjevheter mellom gruppene som skyldes at deltagere rapporterer feil om data fra langt tilbake i tid på en måte som slår ut ulikt i de to gruppene. Pasienter og kontroller fikk utdelt eksakt samme spørreskjema, samtidig som ingen ble informert om hovedhypotesen. Dette for å minimere sannsynligheten for at pasientgruppen som helhet svarte konsekvent annerledes på enkelte spørsmål enn kontrollene utfra fokus i spørreskjemaet eller en tanke om studiens formål. Når det gjelder utdanning er dette antagelig ikke et problem, og vil trolig ikke slå ut forskjellig mellom pasienter og kontroller. Kanskje kan dette utgjøre et problem i forhold til mononukleose ettersom pasienter kanskje vil ha dette mer present som en følge av sykdommen og tanker rundt mulige årsaksforhold. Det er usikkert i hvilken grad variabelen røyking påvirkes, men det kan kanskje være rimelig å anta at gruppene ikke skiller i særlig grad med tanke på recall.

*Informasjonsskjevhet* oppstår når eksponering eller sykdom er feilaktig registrert. Ettersom diagnosen er verifisert fra journal er det små sjanser for at dataene er påvirket av dette.

Denne typen studier kan også by på problemer med *seleksjonsskjevhet*, det vil si at kontrollene ikke et utvalg som reflekterer basispopulasjonene for kasusene på en god måte. For eksempel kan man tenke seg at kontroller med MS i familien mer motivert for å delta, økt genetisk predisposisjon blant kontroller kan tenkes å gi et underestimat for effekt målet. Ettersom kontrollene her er valgt fra Norsk Benmargsregister kan man for eksempel se for seg

at disse har over gjennomsnittet god helse i forhold til normalbefolkningen. Gjennomsnittlig utdanningsnivå og grad av autoimmune sykdommer viste seg likt mellom pasienter og kontroller, noe som skulle innebære sammenlignbarhet i forhold til helse og sosioøkonomisk status. Kan man tenke seg at pasienter er mer motivert for å svare? Eventuelt kan det tenkes at flere nonresponere blant kontrollene tilhører en av utdanningsgruppene sammenlignet med nonrespondere i pasientgruppen? Dette vil i så fall være eksempler på seleksjonsskjevhet. Kontrollgruppen lignet normalbefolkningen med tanke på andel som røykte, noe som kan tyde på at det ikke er store skjevheter i forhold til livsstilsfaktorer (22). I tillegg viste de to gruppene seg å være sammenlignbare når det gjelder utdanningsnivå som vist i tabell 1. Det er derfor rimelig å anta at seleksjonsskjevhet ikke er en betydelig kilde til feil i modellen.

*Konfunderende faktorer* defineres som faktorer som påvirker resultatet av studien men som ikke nødvendigvis måles. For eksempel er andre risikofaktorer foreslått i forhold til MS; saltinntak, mikroflora i tarm osv. Ukjente risikofaktorer kan påvirke SØS og opptre som konfunderende. Er utdanningsnivå for eksempel assosiert med graden av mosjon og matvaner og dermed både BMI og D-vitaminsstatus? En nyere internasjonal (Norge, Sverige, Serbia, Canada, Italia) kasus-kontrollstudie viste ujevn fordeling av risikofaktorer hos grupper med høy og lav utdanning; gruppen med lav utdanning hadde mer utendørstid, spiste mer fet fisk og røyket mer, mens gruppen med høy utdanning viste overvekt av EBV-infeksjon og tilskudd av D-vitamin (tran) i ungdomsår (7). Alternative risikofaktorer kan fordele seg ulikt hos ulike utdanningsgrupper i ulike studier og vanskeliggjøre tolkning av resultater. Man kan også stille spørsmål ved om graden av nøyaktighet i gjengivelse av data fra en tid tilbake kan påvirkes av sosioøkonomisk status og utdanning. Dette vil i så fall kunne gi skjevhet i dataene.

Summen av disse feilkildene sier noe om *intern validitet*, måten data er innhentet, analysert og fortolket på, som er en forutsetning for *ekstern validitet* - i hvilken grad vi kan generalisere resultatene til å gjelde for individer utenfor studiepopulasjonen (42). Kan feilkildene forklare de forskjellene man ser? Eller kan feilkilder maskere reelle forskjeller?

## 4.4 Oppsummering

Denne analysen viser at responere med høy utdanning, i dette materialet, har en redusert risiko på 25% for å utvikle MS i forhold til responere med lav utdanning. Dette innebærer ikke en kausal sammenheng mellom de to observasjonene, og assosiasjonen er heller ikke

veldig sterk, noe som maner til forsiktighet i tolkningen av resultatet. Hva sier utdanningsnivå egentlig om måten vi lever på, og dermed miljøfaktorer vi er eksponert for? Ved denne typen analyser er det viktig å huske på at man ikke får frem noen signifikant sammenheng der man ikke leter, på samme måte som man kun får justert for de risikofaktorer man kjenner til. Her kan ligge flere faktorer som kovarierer med utdanningsnivå men som vi ikke kjenner til og dermed ikke får korrigert for i analysen.

## 5 Konklusjon

Utfra hygienehypotesen har man tenkt seg en protektiv effekt av lavere sosioøkonomisk status i forhold til risiko for MS. Observasjoner fra dette arbeidet antyder at utdanningsnivå, som markør for sosioøkonomisk status, har betydning for MS-risiko. Assosiasjonen er imidlertid invers og gjør at vi må forkaste hygienehypotesen som forklaringsmodell, dersom antagelsen om at sosioøkonomisk status er prediktor for mikrobeeksponering legges til grunn. Hvilke faktorer som ligger bak disse observasjonene er usikkert og bør undersøkes nærmere.

# Litteraturliste

1. Berg-Hansen P, Moen S, Harbo H, Celius E. High prevalence and no latitude gradient of multiple sclerosis in Norway. *Multiple Sclerosis Journal*. 2014;20(13):1780-2.
2. *Nevrologi og nevrokirurgi fra barn til voksen*. 6. ed: Forlaget Vett & Viten; 2014. 702 p.
3. Correale J, Gaitán MI. Multiple sclerosis and environmental factors: the role of vitamin D, parasites, and Epstein–Barr virus infection. *Acta Neurol Scand*. 2015;132:46-55.
4. Miller FW, Alfredsson L, Costenbader KH, Kamen DL, Nelson LM, Norris JM, et al. Epidemiology of environmental exposures and human autoimmune diseases: findings from a National Institute of Environmental Health Sciences Expert Panel Workshop. *J Autoimmun*. 2012;39(4):259-71.
5. Ghadirian P, Dadgostar B, Azani R, Maisonneuve P. A case-control study of the association between socio-demographic, lifestyle and medical history factors and multiple sclerosis. *Canadian Journal of Public Health*. 2001;92(4):281-5.
6. Belbasis L, Bellou V, Evangelou E, Ioannidis JP, Tzoulaki I. Environmental risk factors and multiple sclerosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet Neurol*. 2015;14(3):263-73.
7. Bjernevik K, Riise T, Cortese M, Holmoy T, Kampman MT, Magalhaes S, et al. Level of education and multiple sclerosis risk after adjustment for known risk factors: The EnvIMS study. *Mult Scler*. 2015.
8. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *The Lancet*. 372(9648):1502-17.
9. Renoux C. Natural History of Multiple Sclerosis: Long-Term Prognostic Factors. *Neurol Clin*. 2011;29(2):293-308.
10. Smestad C, Sandvik L, Celius E. Excess mortality and cause of death in a cohort of Norwegian multiple sclerosis patients. *Mult Scler*. 2009;15(11):1263-70.
11. Michel L, Larochelle C, Prat A. Update on treatments in multiple sclerosis. *Presse Med*. 2015;44(4 Pt 2):e137-51.
12. Rook GA. Hygiene hypothesis and autoimmune diseases. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2012;42(1):5-15.
13. Leibowitz U, Antonovsky A, Medalie JM, Smith HA, Halpern L, Alter M. Epidemiological study of multiple sclerosis in Israel. II. Multiple sclerosis and level of sanitation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1966;29(1):60-8.
14. Hughes AM, Lucas RM, McMichael AJ, Dwyer T, Pender MP, van der Mei I, et al. Early-life hygiene-related factors affect risk of central nervous system demyelination and asthma differentially. *Clin Exp Immunol*. 2013;172(3):466-74.
15. Versini M, Jeandel PY, Bashir T, Bizzaro G, Blank M, Shoenfeld Y. Unraveling the Hygiene Hypothesis of helminthes and autoimmunity: origins, pathophysiology, and clinical applications. *BMC Med*. 2015;13(1):81.
16. Fleming J, Fabry Z. The hygiene hypothesis and multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2007;61(2):85-9.
17. Ponsonby AL, van der Mei I, Dwyer T, Blizzard L, Taylor B, Kemp A, et al. Exposure to infant siblings during early life and risk of multiple sclerosis. *JAMA*. 2005;293(4):463-9.
18. Montgomery SM, Lambe M, Olsson T, Ekbom A. Parental age, family size, and risk of multiple sclerosis. *Epidemiology*. 2004;15(6):717-23.
19. Isager H, Andersen E, Hyllested K. Risk of multiple sclerosis inversely associated with birth order position. *Acta Neurol Scand*. 1980;61(6):393-6.

20. Conradi S, Malzahn U, Schroter F, Paul F, Quill S, Spruth E, et al. Environmental factors in early childhood are associated with multiple sclerosis: a case-control study. *BMC Neurol.* 2011;11:123.
21. Sadovnick AD, Yee IM, Ebers GC, Canadian Collaborative Study G. Multiple sclerosis and birth order: a longitudinal cohort study. *Lancet Neurol.* 2005;4(10):611-7.
22. Gustavsen MW, Page CM, Moen SM, Bjolgerud A, Berg-Hansen P, Nygaard GO, et al. Environmental exposures and the risk of multiple sclerosis investigated in a Norwegian case-control study. *BMC Neurol.* 2014;14(1):196.
23. Briggs FB, Green MC, Ritterman Weintraub ML. Role of socioeconomic position in multiple sclerosis etiology. *Neurodegener Dis Manag.* 2015;5(4):333-43.
24. Nielsen NM, Bager P, Simonsen J, Hviid A, Stenager E, Bronnum-Hansen H, et al. Major stressful life events in adulthood and risk of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014;85(10):1103-8.
25. Goulden R, Riise T, Myhr KM, Pugliatti M, Wolfson C. Does low socioeconomic status in early life protect against multiple sclerosis? A multinational, case-control study. *Eur J Neurol.* 2015:n/a-n/a.
26. Bach JF. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *N Engl J Med.* 2002;347(12):911-20.
27. Goulden R, Ibrahim T, Wolfson C. Is high socioeconomic status a risk factor for multiple sclerosis? A systematic review. *Eur J Neurol.* 2015;22(6):899-911.
28. Briggs FBS, Acuna BS, Shen L, Bellesis KH, Ramsay PP, Quach H, et al. Adverse socioeconomic position during the life course is associated with multiple sclerosis. *J Epidemiol Community Health.* 2014;68(7):622-9.
29. Nielsen NM, Jorgensen KT, Bager P, Stenager E, Pedersen BV, Hjalgrim H, et al. Socioeconomic factors in childhood and the risk of multiple sclerosis. *Am J Epidemiol.* 2013;177(11):1289-95.
30. Riise T, Kirkeleit J, Aarseth J, Farbu E, Midgard R, Mygland Å, et al. Risk of MS is not associated with exposure to crude oil, but increases with low level of education. *Multiple Sclerosis Journal.* 2011;17(7):780-7.
31. Shavers V. Measurement of socioeconomic status in health disparities research. *J Natl Med Assoc.* 2007;99(9):1013-23.
32. Hammond SR, McLeod JG, Macaskill P, English DR. Multiple sclerosis in Australia: socioeconomic factors. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1996;61(3):311-3.
33. Russell WR. Multiple sclerosis: occupation and social group at onset. *Lancet.* 1971;2(7729):832-4.
34. Miller H, Ridley A, Schapira K. Multiple sclerosis. A note on social incidence. *Br Med J.* 1960;2(5195):343-5.
35. Kurtzke JF, Page WF. Epidemiology of multiple sclerosis in US veterans: VII. Risk factors for MS. *Neurology.* 1997;48(1):204-13.
36. Bjørnevik K, Riise T, Cortese M, Holmøy T, Kampman MT, Magalhaes S, et al. Level of education and multiple sclerosis risk after adjustment for known risk factors: The EnvIMS study. *Multiple Sclerosis Journal.* 2015.
37. Cohen S, Janicki-Deverts D, Chen E, Matthews KA. Childhood socioeconomic status and adult health. *Ann N Y Acad Sci.* 2010;1186(1):37-55.
38. Galobardes B, Shaw M, Lawlor DA, Lynch JW. Indicators of socioeconomic position (part 1). *J Epidemiol Community Health.* 2006;60(1):7-12.
39. Galobardes B, Shaw M, Lawlor DA, Lynch JW. Indicators of socioeconomic position (part 2). *J Epidemiol Community Health.* 2006;60(2):95-101.
40. Hauser RM. Measuring socioeconomic status in studies of child development. *Child Dev.* 1994;65(6):1541-5.

41. Damasceno A, Von Glehn F, Brandão C, Damasceno B, Cendes F. Prognostic indicators for long-term disability in multiple sclerosis patients. *J Neurol Sci.* 2013;324(1-2):29-33.
42. Aalen OOm. *Statistiske metoder i medisin og helsefag.* 1 ed: Gyldendal Norsk Forlag; 2006.