

恶性多发性硬化的人口学及临床特点

Demographic and clinical characteristics of malignant multiple sclerosis

T. Gholipour, MD
B. Healy, PhD
N.F. Baruch, BSc
H.L. Weiner, MD
T. Chitnis, MD

Address correspondence to Dr. Tanuja Chitnis, Partners Multiple Sclerosis Center, Department of Neurology, Brigham and Women's Hospital, 1 Brookline Place, Suite 602, Brookline, MA 02445
tchitnis@partners.org

摘要

目的：恶性多发性硬化定义为从多发性硬化 (MS) 起病到患者需要行走辅助器 (残疾评分量表扩展版 EDSS ≥ 6) 不超过 5 年。恶性状态指 5 年内短暂加重 (TM) 或持续进展 (SM)。本研究旨在探讨恶性多发性硬化的发生率、预测因子、人口学和临床特点。

方法：患者来源于多发性硬化中心资料库，选择 2002-2005 年期间首次出现症状的患者并随访 5 年。恶性多发性硬化的患者被进一步分组到 TM 和 SM 组。判定达到 EDSS6 (复发-缓解或原发进展) 的机制。结果：487 例病例 (17 TM, 42 SM) 中，恶性多发性硬化 (EM=SM+TM) 的发病率是 12.11%，SM 占 8.62%。更晚起病、男性、吸烟史的患者更可能发展为 SM。与非恶性患者相比，在 SM 组中，原发进展型 MS 的比例明显增高，但 TM 组中没有差异。TM 组中，大多数表现为复发-缓解，SM 组中复发-缓解者比例很小。EM 和非恶性多发性硬化的最终预测模型中，更晚起病、以运动症状起病、进展性起病是 EM 的预测因素。在恶性多发性硬化患者，TM vs SM 预测模型中，更早发病和脑干症状起病是 TM 的预测因素。

结论：超出 10% 的 MS 患者经历恶性病程 (如上述定义)。一些人口学和临床特征可用来预测恶性结果。以持续进展方式起病、很快达 EDSS 高分的 MS 患者病程可能持续恶化。

NEUROLOGY 2011;76:1996-2001 孙林娟译;秦朝晖校

词汇表

CLIMB- 在 Brigham 和如女医院进行的多发性硬化的广泛纵向研究; EDSS- 残疾状态量表扩展版; EM- 既往恶性; FS- 功能系统; MS- 多发性硬化; NM- 良性; SM- 持续性恶性状态; TM- 短暂性恶性状态

尽管经历一段时间后，所有多发性硬化的患者均有累积残疾，但是累积残疾率变异很大^[1]。疾病过程预测的信息很有限。已发表的研究表明，MS 自然病程与从发病到需要行走辅助器的平均时间 (残疾状态评分量表扩展版 EDSS6 分或更大) 的比值为: 23.1 vs 7.1^[2]，复发-缓解型为 18 vs 8^[3]；原发进展型为 30.3 vs 13.3 年^[4]。所有这些研究均显示，在女性患者中疾病进程更慢。

以往有些研究将 MS 分为最初的炎症性阶段，这个阶段在患者中变异很大；接下来的快速进展阶段则变异不大，在这个阶段中，患者病情很快进展至 EDSS6^[1,5,6]。疾病在 5 年内快速进展到 EDSS6 被称作是“恶性”MS^[7]。相反，“良性”病程的患者在几十年后仅有部分残疾。在遗传学，临床过程和对治疗反应方面，恶性 MS 与良性 MS 都是不同的^[8,11]。

了解恶性患者的人口学和临床特点至少有两个方面的益处。第一，鉴别出那些恶性病程中的高危险性因素，将有利于更早期进行更积极的治疗。第二，理解了恶性 MS 的预测因素和危险因素能够为设计和评价用于这种“灾难性”疾病亚型的治疗方法的研究提供更多信息。

在本研究中，我们评价恶性 MS 的发病率，与非恶性 (NM)MS 患者比较，研究恶性 MS 的人口学和临床特点。并且，研究了恶性 MS 的预测因素。

方法

患者

从多发性硬化临床中心的资料库中选取患者，从 2002 年起，诊所里所有 MS 患者的纵向前瞻性

From the Partners Multiple Sclerosis Center, Department of Neurology, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA.
Study Funding: Supported by the National Multiple Sclerosis Society (TC-RC-4256A4/2) and EMD Serono, Inc. (HLW-Independent Investigator Award CLIMB).

Disclosure: Author disclosures are provided at the end of the article.

	EM	TM	SM	NM
人数	59	17	42	428
女性, %	57.6 ^b	70.6	52.4 ^b	76.2
起病年龄, 平均(SD)	43.7(11.4) ^c	36.9(9.2)	46.4(11.1) ^d	35.6(10.0)
白种人/高加索人, % ^e	89.3	100	84.6	91.4
西班牙人/拉丁美洲人, % ^e	0	0	0	2.4
MS家族史, %	25.9	23.5	26.8	21.4
吸烟, n(%) ^f	29(63.0) ^f	9(60.0)	20(64.5) ^f	157(44.5)

缩写词: EM-曾经恶性; NM-非恶性; SM-持续性恶性; TM-短暂性恶性

^a患者报告种族和民族

^bP<0.005与NM组比较

^cP<0.0005与NM组比较

^d在这些研究中, 12个患者缺失

^e在这些研究中, 88个患者缺失

^fP<0.05与NM组比较

研究资料被记录在 Oracle 相关资料库中。我们选择所有临床诊断为 MS 的患者, 首次 MS 的症状发生在 2002 年之后, 症状出现后至少 5 年, 至少有一个 EDSS 评分的临床访问记录。我们检查患者的记录, 确认病史, 包括影像和实验室检查, 确保排除视神经脊髓炎。基于可用的主观和客观资料, 神经科专家将首次发病定义为 MS 相关的第一次发作。患者症状出现后的 5 年内没有随访和患者首次症状出现后超出 5 年才进行的第一次随访都被排除。恶性 MS 预测因素的分析只有 Brigham 妇女医院 (CLIMB) 的多发性硬化的广泛纵向研究的参加者来进行分析, 在多发性硬化中心, 进一步确诊详细的前瞻性复发的资料^[10]。

恶性 MS 是指首次发病后的第一个 5 年内的任何时间, EDSS 评分达到 6 分, 不考虑在 EDSS 6 分或高于 6 分的时间比率 (即既往恶性 EM)。5 年随访时仍保持这个状态的患者被认为是持续性恶性 (SM), 其余的被认为是短暂恶性 (TM)。每一个患者在达到 EDSS 6 分之前的最后一次发作的描述 (如果有) 被回顾。我们也基于临床记录评价到达恶性状态的机如果在到达 EDSS 6 的时间点之前的 6 个月有一次发作, 具有相同或更高水平的残疾评价且以后不再回到基线水平, 则达到 EDSS 6 被认为是复发相关。

诊断标准认可, 注册, 患者同意

人类研究委员会批准回顾性研究。

统计分析

我们计算恶性 MS 的发生率, 代表了 EM 和 SM

的平均危险率^[12]。我们也分析从发病到第一次恶性随访的时间, 应用间隔-检查方法, 因为一些患者在第一次临床随访时已经达到 EDSS 6^[13]。评价每一个人口或临床因素和恶性状态的相关性, 主要指标是应用 *t* 检验或 Fisher 精确检验比较 EM 和 NM 组。我们应用 Wilcoxon 秩和检验比较组间在第一个 2 或 5 年内复发的次数, 应用 log 秩和检验比较第一次发作间隔。最后, 检查治疗的效果, 比较 MS 一线或二线治疗时间的比率和从发病到各组开始治疗的时间。另外对于主要分析, 所有以前的分析都用来进行 NM 组和 EM、TM、SM 亚组分别比较。我们也直接比较 TM 和 SM 组的病程, 应用 Fisher 精确检验和 Wilcoxon 检验率分析在刚达到 EDSS 6 时的功能系统影响。在 EDSS6 后那些立即改变用药方法的患者比率也被认为与 TM、SM 有潜在相关性。

最后, 我们应用 logistic 回归模型分析 2 个预测模型。在第一个模型中, 恶性状态是结果, 所有人口和疾病病程因素是潜在的预测因素。为选择一个最终模型, 应用前向逐步选择, *P*<0.05 进入, *P*>0.05 排除, 报道的是最终模型。在第二个模型中, 仅仅是恶性疾病的患者被考虑, 结果是 SM 和 TM 比较。应用相同的方法, 但是第一次达到 EDSS6 的时间特点也是潜在的预测因素。

结果

发生率

纳入符合标准的患者共 487 例。59 例患者在 5 年期间达到或高于 EDSS 6 (EM)。这些患者中, 42 例在 5 年时维持或高于 EDSS 6 (SM)。因此, 5 年发生率是 EM 12.11%, 和 SM 8.62%。在 EM 患者中, 发病到 EDSS 6 的时间显示在 www.neurology.org 图 1 中。

人口学特点

表 1 显示了研究组的人口学情况。在恶性和 NM 患者中, 种族和种族划分上没有显著差异, 男性比例在 EM 和 SM 组中明显增高 (*p*SM-NM=0.002, *p*EM-NM=0.004)。首次发病的年龄在 EM 和 SM 组中也显著增高 (*p*SM-NM<0.0001, *p*EM-NM<0.0001)。在 EM 和 SM 组中, 首次发病的性别和年龄没有差异。从吸烟史来计算, 与 NM 组相比, EM 和 SM 组中患者吸烟更多 (*p*SM-NM=0.04, *p*EM-NM=0.02); 大概 2/3 的 SM 患者曾经吸烟。

	EM	TM	SM	NM
复发起病, n(%)	42(71.2)*	15(88.2)	27(84.3)*	415(97.0)
首发症状, n(%)				
视觉	8(13.6) ^a	2(11.8)	6(14.3) ^b	127(29.7)
运动	31(52.5)*	7(41.2) ^b	24(57.1)*	75(17.5)
感觉	22(37.3) ^b	8(47.1)	14(33.3) ^b	232(54.2)
共济失调	9(15.3)	6(35.3) ^b	3(7.1)	42(9.8)
首发症状定位, n(%)				
视神经	8(13.6)	0(0)	8(19.0)	87(20.3)
脑干/小脑	15(25.4)	8(47.1) ^b	7(16.7)	106(24.8)
脊髓	26(44.1)	8(47.1)	18(42.9)	182(42.5)
大脑	5(8.5)	1(5.9)	4(9.5)	22(5.1)

缩写词: EM-曾经恶性; NM-非恶性; SM-持续性恶性; TM-暂时性恶性

* $P < 0.0005$ 与NM组比较

^b $P < 0.05$ 与NM组比较

病程

复发-缓解和继发进展型的患者分组为复发-起病组,而原发进展性和进展复发型被作为进展起病^[14]。在SM和EM组中,进展-起病病程的比例高于NM组($p_{SM-NM} < 0.0001$, $p_{EM-NM} < 0.0001$)。TM组显示高复发-起病病程,但是在TM和SM或SM组中差异没有统计学意义。

首次到达EDSS6的机制在短暂和持续性的患者中进行了比较。大多数的TM MS患者有到达EDSS6的复发-相关机制(14/17),而很小比例的SM患者有复发相关机制(9/42);组间有显著差异($P < 0.0001$)。有趣的是,仅仅对复发-起病的患者进行分析,差异仍保持显著统计学意义。尤其在TM组中,14/15复发-起病患者有复发-相关机制,在SM组中则有9/27($P = 0.0002$),大多数是运动复发(资料没有展示)。

首发症状和复发特点

恶性和NM MS组,首发症状和他们的定位进行比较。SM和EM组中,第一次发作的视觉(包括视神经炎和复视)和感觉症状明显少于NM组中患者,(视觉 $p_{EM-NM} = 0.008$,和 $p_{SM-NM} = 0.047$;感觉 $p_{EM-NM} = 0.018$ 和 $p_{SM-NM} = 0.014$),与NM比较,运动症状更多发生在3个恶性分类中($p_{EM-NM} < 0.0001$, $p_{SM-NM} < 0.0001$, $p_{TM-NM} = 0.023$)。起病时的多种症状与TM的结局有关($p_{TM-NM} = 0.049$)(表2)。

在复发-缓解队列研究中,我们比较在第一个2或5年(表e-1)中发作的次数,患者是CLIMB自然病程研究中纳入的15名EM患者和202名NM患者。在起病的第一个2年或5年内,复发的总次数、运动复发、复合复发在EM和NM组中有统计学差异。在所有的病例中,恶性病例有更多的复发($P < 0.005$)。TM和SM组与NM组比较,2年和5年,恶性组有更多所有种类的复发(表e-1)。NM组中的患者首次发作间隔明显长于EM组患者($P = 0.035$)。

治疗

在NM和任何恶性组之间,治疗第一个2年的时间比率没有统计学意义。TM组患者开始治疗的时间明显短于NM组($P = 0.027$,秩和检验),但是,SM组患者开始治疗时间与NM组比较没有差别。TM组(4/7),开始到达EDSS6后转为新治疗方法的患者比率与SM组(5/13)相似,这个差异没有统计学意义($P = 0.64$)。在TM和SM组中存在很大治疗转变的异质性,被排除在正常分析之外。在各个组中,几乎所有的复发相关的恶性状态都接受了静脉注射类固醇,没有统计学差异($P = 1.0$)。

EDSS轨迹

在EM和SM组中,症状首发的第一年平均EDSS很高,5年中这个差异变得越来越显著(资料没有展示)。首次得到的功能系统评分(FS)显示了在所有FS(每一个比较 $P < 0.0001$)中显著地更高评分,除了视觉FS。

首次达到EDSS6时的功能状态评分比较显示,SM组患者比TM($P = 0.013$)组患者有更高锥体系的评分,但持续评分没有统计学差异。

恶性MS的预测

考虑到联合效应,恶性状态候选变量的预测价值应用logistic回归进行分析。EM最终模型与非恶性比较,包括进展性起病、起病年龄、起始运动症状(表3)。这些因素中的每一个指标都与更多机会的恶性MS显著相关。在单变量分析中,男性与恶性MS具有高度相关性,但是它被我们的最终模型排除了。

因子	OR	95% CI	P值
EM vs NM			
进展性起病	5.53	2.29-13.3	0.0001
起病更晚	1.05	1.02-1.09	0.0007
起始运动症状	2.9	1.51-5.56	0.0014
SM vs TM			
更晚起病	1.09	1.02-1.17	0.011
起始脑干定位	0.23	0.06-0.93	0.039

缩略词: CI-可信区间; EM-曾经恶性; NM-非恶性; OR-优势比; SM-持续性恶性; TM-短暂性恶性

与TM相比, SM状态预测的最终模型也包括更大年龄起病, 起始脑干首次症状定位(表3)。在我们的模型中, 种族和视神经作为症状定位不能应用logistic回归进行估计, 因为所有TM患者是白种人, 所有TM患者都没有起始视神经炎的症状。因为我们相信这个完全分离可能是由于小样本引起, 而不是真正的完全分离, 我们从模型中去除了这些因素。更晚起病有更高的机会成为SM, 脑干作为第一症状定位的患者成为SM的机会更低。

讨论

本研究探讨了恶性MS的人口学和临床特点。来源于欧洲中心的大样本资料显示, 大约12%的患者在5年时达到EDSS 6, 与我们以往定义的SM相似^[19]。然而, 由于以往的研究是横断面的, 达到EDSS 6的时间不能被估计。另外, 值得一提的是, 在以往那些患者接受随访的年代里, 改变疾病进程的治疗并未普及。相反, 本研究的患者使用了免疫调节药物, 并且绝大多数的患者在疾病早期接受了治疗。

与以前的报道相同, 我们发现在疾病进展中的几个人口学特点: 男性和起病较晚是MS预后不良的预测因素^[20]。在我们的资料中, 我们观察到相似的相关性。另外, 在多变量分析中, 我们发现这2个因素对恶性状态有着独立的影响, 但是在观察的年龄和性别之间没有明显的相互作用(资料没有展示)。在恶性患者中, 首次出现EDSS 6的年龄在男性和女性均相似, 支持所有MS患者以前报道的结果^[4]。以前的研究显示, 非洲

裔美国人或北非裔欧洲人的疾病过程更为恶性^[16,17]。然而, 我们的结果没有显示任何种族和民族的影响。这可能是由于不同研究中的种族和民族的构成比例存在一定差异, 在我们的队列中非洲裔美国人的数量太少, 不能单独分组。

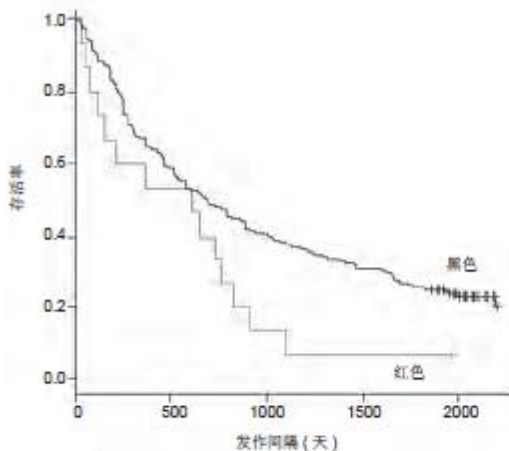
临床及影像学资料均显示, 吸烟者更可能发展为MS^[21], 并且更容易进入进展阶段^[19,20]。有假说认为, 尼古丁具有神经毒性, 能加速与疾病进展有关的退行性变过程, 逆转免疫调节作用, 甚至可能作为协同因素参与其它病理过程, 如上呼吸道感染。本研究显示, 吸烟者更可能发展为恶性病程, 这就更加肯定了吸烟对MS疾病严重程度的负面影响。

疾病起始过程和达到EDSS 6的机制都是未来疾病进程重要的决定因素。以进展方式起病的患者的病程可能更为恶性。这个发现并不意外, 因为进展方式起病往往意味着残疾累积的迅速进展^[22]。同时, 复发方式起病的患者的累积残疾程度却与频繁复发无关。在恶性MS中进行TM和SM机制的比较, 发现到达EDSS 6与新近临床发作(进展相关)无关, 而与症状持续性有关, 甚至在复发-起病的患者中也能观察到这一关联。这也许能用炎症-退变假说来解释: MS病程中, 复发只是一个短暂的、可逆性的过程; 而不可逆的、持续进展才是MS不变的本质特征^[14]。

首发症状的比较提示: 恶性病程与运动症状正相关, 与感觉和视觉症状负相关。这个发现与来源于自然病程研究的数据是一致的: 以运动症状者预后更差, 以视觉和感觉症状起病者预后好^[9,24]。

在复发-缓解的患者中, 虽然复发对长期临床结局的影响尚存争论, 但以前研究一致支持在第一个2或5年中更多次复发、第一次发作恢复差、更短的第一次发作间隔往往伴随更差的结局^[5,9,10]。本研究在恶性组中, 症状首发的第一个2或5年内复发的总次数, 运动和共济失调复发与恶性病程有关(EM组)。这个发现和以前报道的一致, 到达EDSS更短时间, 继进展预示更高的复发率^[25]。尤其是在短期内, 早期复发影响预后^[26]。2年后, 持续恶性病程的患者, 将继续有更多的复发率和运动症状复发。如图1示, 与NM组比较, 复发起病恶性患者到达

图1 恶性和非恶性患者的第一次发作间隔的Kaplan-Meier曲线



实线: 曾经恶性; 虚线: 非恶性

他们第二次临床复发的时间更早。这个说明恶性患者有更不稳定的免疫系统, 很容易导致临床发作和随后的残疾。

对EM和NM组的治疗状态进行比较, 恶性患者没有EDSS评分的改善仅仅归咎于缺乏治疗。在第一次EDSS 6时改变治疗没有显示有逆转恶性状态的效果。因此, 治疗方案的变化不是TM患者恢复的主要问题。

候选因素的联合效应在预测EM vs NM vs SM vs TM时受到模型中病例数少的显著影响。尽管如此, 一些因素仍然能预示更差的结局。这个模型首次是建立了危险因素评价方法, 危险评价方法可用于: 预测恶性状态, 不可逆性的残疾和在第一次发作时评价何时到达EDSS 6。

由于评价终点有限的MRI检查数目, 在这个队列分析中, 我们不能进行MRI分析; 然而, 我们希望在未来的研究中能够揭示这个问题。包括进展性起病的所有患者, 没有首发症状的准确日期是这个研究的不足之处。我们根据数据资料和MS诊断方面的神经科专家记录的医学资料判断症状起病的时间。

恶性MS已经被报道与HLA-DRB1*01等位基因的缺乏相关, 它可能是疾病进程的重要修饰基因^[7]。快速恶化的患者也许对细胞毒药物环磷酰胺^[27]和米托蒽醌^[28,29]有效。

如果恶性病程可以被预测, 患者和内科医师可能同意选择一种更积极的治疗方案。我们的研究尚未开展基因检查来检测可能的相关性。

我们的资料显示, 复发起病和进展起病的患者都可能进展为恶性MS; 然而, 更大比例的恶性MS是以进展方式起病的。本研究提示, 恶性MS应尽早诊断, 以便积极采取治疗措施以阻止疾病迅速恶化、减少残疾。未来研究将应用免疫学和基因标记物, 以及影像学手段来寻找恶性病程的预测因子和相关因素, 最终得以深刻揭示影响疾病进程的病理生理过程。

DISCLOSURE

Dr. Chhillipour receives research support from Merck Serono, Inc. Dr. Healy serves on the editorial board of *Statistical Methods in Medical Research* and receives research support from Merck Serono. N.P. Baruch reports no disclosures. Dr. Weiner has served/serves on scientific advisory boards for and received speaker honoraria from Biogen Idec, Genentech, Inc., Autoimmune Inc., Genzyme Corporation, EMD Serono, Inc., and Teva Pharmaceutical Industries Ltd.; serves on the editorial boards of *Clinical Immunology*, *Multiple Sclerosis*, *the Journal of Immunology*, and *the Journal of Autoimmunity*; and receives research support from Merck Serono, Inc., the NIH (NINDS, NIAID) and the National Multiple Sclerosis Society. Dr. Chitnis has served as a consultant for Biogen Idec, Teva Pharmaceutical Industries Ltd., and EMD Serono, Inc.; receives research support from Merck Serono, Inc., the NIH/NINDS, and the National Multiple Sclerosis Society; and her spouse is employed by Novartis.

参考文献

- Confavreux C, Vukusic S. Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. *Brain* 2006;129:606-616.
- Confavreux C, Vukusic S, Motrono T, Adelman P. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000;343:1430-1438.
- Weinstenker BG, Bass B, Rice GP, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study: 1: clinical course and disability. *Brain* 1989;112:133-146.
- Tremlett H, Paty D, Devonshire V. Disability progression in multiple sclerosis is slower than previously reported. *Neurology* 2006;66:172-177.
- Leray E, Yaouanq J, Le Page E, et al. Evidence for a twostage disability progression in multiple sclerosis. *Brain* 2010;133:1900-1912.
- Weiner HL. The challenge of multiple sclerosis: how do we cure a chronic heterogeneous disease? *Ann Neurol* 2009;65:239-248.
- DeLuca GC, Ramagopalan SV, Herrera BM, et al. An extreme of outcome strategy provides evidence that multiple sclerosis severity is determined by alleles at the HLA-DRB1 locus. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:20896-20901.
- Pincock SJ, McClelland RL, Mayr WT, et al. Clinical implications of benign multiple sclerosis: a 20 year population-based follow up study. *Ann Neurol* 2004;56: 303-306.
- Weinstenker BG, Rice GP, Noseworthy JH, Carriere W, Barkhoff J, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study: 3: multivariate analysis of predictive factors and models of outcome. *Brain* 1991;114:1043-1056.
- Confavreux C, Vukusic S, Adelman P. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an

- nesic process. *Brain* 2003;126:770-778.
11. Gaubler SA, Glanz BI, Mandel M, Weiner HL. A model for the comprehensive investigation of a chronic autoimmune disease: the multiple sclerosis CLIMB study. *Autoimmun Rev* 2006;5:532-536.
 12. Greenland S, Rothman KJ. Measures of occurrence. In: Rothman KJ, Greenland S, Lash TL, eds. *Modern Epidemiology*, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
 13. Fray MP. Weighted logrank tests and NPMLR for interval censored data. In: R package version 0.9-9. Available at: <http://CRAN.R-project.org/package=interval>. Accessed August 1, 2010.
 14. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology* 1996;46:907-911.
 15. Roodburgh RH, Scaman SR, Masterman T, et al. Multiple Sclerosis Severity Score: using disability and disease duration to rate disease severity. *Neurology* 2005;64:1144-1151.
 16. Cross HA, Khan O, Bourdette D, et al. Clinical characteristics of African Americans vs Caucasian Americans with multiple sclerosis. *Neurology* 2004;63:2039-2045.
 17. Debouverie M, Lebrun C, Jeannin S, Pillion-Vouyouvitch S, Rooderh T, Vespignani H. More severe disability of North Africans vs Europeans with multiple sclerosis in France. *Neurology* 2007;68:29-32.
 18. Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis: part II: noninfectious factors. *Ann Neurol* 2007;61:504-513.
 19. Healy BC, Ali EN, Guttman CR, et al. Smoking and disease progression in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2009;66:858-864.
 20. Hernan MA, Jick SS, L'ongrosino G, Citek MJ, Ascherio A, Jick H. Cigarette smoking and the progression of multiple sclerosis. *Brain* 2005;128:1461-1465.
 21. Sopori ML, Kozak W. Immunomodulatory effects of cigarette smoke. *J Neuroimmunol* 1998;83:148-156.
 22. Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis: part I: the role of infection. *Ann Neurol* 2007;61:288-299.
 23. Ebers GC, Koopman WJ, Hader W, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study: 8: familial multiple sclerosis. *Brain* 2000;123:641-649.
 24. Confavreux C. Defining the natural history of MS: the need for complete data and rigorous definitions. *Mult Scler* 2008;14:289-291.
 25. Lublin FD, Baker M, Cutter G. Effect of relapses on development of residual deficit in multiple sclerosis. *Neurology* 2003;61:1528-1532.
 26. Treadwell H, Yousefi M, Devonshire V, Rieckmann P, Zhao Y. Impact of multiple sclerosis relapses on progression diminishes with time. *Neurology* 2009;73:1616-1623.
 27. Weiner HL, Cohen JA. Treatment of multiple sclerosis with cyclophosphamide: critical review of clinical and immunologic effects. *Mult Scler* 2002;8:142-154.
 28. Hartung HP, Conzelmann R, Koenig N, et al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet* 2002;360:2018-2025.
 29. Fox RJ. Management of worsening multiple sclerosis with mitoxantrone: a review. *Clin Ther* 2006;28:461-474.