

Användande av MR för diagnos och uppföljning av MS

Färdigställt 2016-02-14

Senast reviderat 2016-05-22 (revisionshistorik återfinns sist i dokumentet)

Rådgivande dokument utformat av Svenska MS-sällskapets MR-utskott i samarbete med Svensk Förening för Neuroradiologi

Innehåll

Förkortningar.....	2
Allmänt om dokumentet	2
Rekommenderad användning av MR vid utredning och uppföljning av MS.....	3
I vilka situationer bör MR göras?.....	3
Vilka delar av CNS bör undersökas?	4
Rekommenderade MR-protokoll för-diagnostik och uppföljning av MS	5
Hur ofta bör MR göras?	6
När kan undersökningarna begränsas eller MR-uppföljningen avslutas?.....	7
Frekvens av MR	7
Kontrastmedelsadministration.....	7
Vad bör remisstext och remissvar innehålla?	8
Referenser	9
Konsensuspanel.....	9
Appendix 1; Diagnostiska kriterier vid MS	10
McDonald-kriterierna version 2010	10
Framtidsperspektiv på diagnoskriterier vid MS; MAGNIMS rekommendationer 2016	11
Appendix 2; Förslag till mall för radiologiskt utlåtande vid MS-uppföljning.....	12
Appendix 3; Vilken information ger MR?	13
Kliniska skov och radiologisk aktivitet	13
Ytterligare diskussion kring frekvens och användande av MR.....	13
Typiska MR-förändringar vid MS.....	13
Revisionshistorik.....	15

Förkortningar

Förkortning	Betydelse
MR	Magnetresonans
MS	Multipel Skleros
CIS	Clinically Isolated Syndrome, ett första kliniskt insjuknande som inger misstanke om MS men där diagnoskriterierna ej uppfylls
RIS	Radiologically Isolated Syndrome, en radiologisk bild som inger misstanke om MS i avsaknad av kliniska MS-symtom eller annan sjukdom/tillstånd som kan förklara den radiologiska bilden
FLAIR	Fluid Attenuated Inversion Recovery
SWI	Susceptibility Weighted Imaging
GRE	Gradient Echo
FFE	Fast Field Echo
DWI	Diffusion Weighted Imaging
PML	Progressiv Multifokal Leukoencefalopati
JCV	JC-virus
CSF	Cerebrospinal Fluid
HyFa	Hypophysis-Fastigium
AC-PC	Anterior Commissure – Posterior Commissure

Allmänt om dokumentet

- Denna skrift är avsedd som ett stöd i vården av individer med sjukdomen multipel skleros (MS). Den innehåller rekommendationer kring olika aspekter av MR-användningen vid MS. Rekommendationerna är allmänt hållna och individuella faktorer kan motivera avsteg från dessa rekommendationer.
- Dokumentet är framtaget genom konsensusförfarande av personer namngivna i appendix, med stöd från internationella riktlinjer publicerade under 2013-2015 [1-5] och synpunkter från de remissinstanser som anges nedan.
- Dokumentet har granskats och godkänts av styrelserna för Svensk Förening för Neuroradiologi och Svenska MS-sällskapet samt av representanter för neurologisk samt neuroradiologisk klinik vid Akademiska Sjukhuset (Uppsala), Karolinska Universitetssjukhuset (Stockholm), Norrlands Universitetssjukhus (Umeå), Sahlgrenska Universitetssjukhuset (Göteborg), Skånes Universitetssjukhus (Malmö/Lund), Universitetssjukhuset i Linköping, Universitetssjukhuset Örebro och Östersunds Sjukhus
- Detta dokument behandlar i första hand undersökning av hjärnan, dokumentet planeras framgent att uppdateras med mer detaljerade rekommendationer även kring MR av ryggmärgen.
- I syfte att korta ned texten används i detta dokument "MR" som ensamstående substantiv istället för den längre sammansättningen "MR-undersökning"

Rekommenderad användning av MR vid utredning och uppföljning av MS

I vilka situationer bör MR göras?

Det finns ett antal olika situationer vid vilka en individ med misstänkt eller verifierad MS bör genomgå MR-undersökning. De dominerande skälen är diagnostik och monitorering av sjukdomsaktivitet/behandlingseffekt. Typsituationerna framgår av Tabell 1 nedan. Dessa avser individer med inflammatoriskt aktiv MS, inkluderande progressiv MS med överlagrade skov och/eller nya lesioner. Då det huvudsakliga syftet med MR-undersökning vid MS är att påvisa fokal inflammatorisk aktivitet är värdet av upprepade MR-undersökningar av individer med ett progressivt sjukdomsförlopp utan fokal inflammatorisk aktivitet mycket begränsat. Information kring MS-typiska MR-fynd återfinns i appendix 3. McDonaldkriterierna återfinns i appendix 2.

Situation	Syfte med undersökningen	Metod
Utredning av individ med misstänkt MS	Att finna radiologiska argument för eller emot diagnosen MS. Att erhålla en uppfattning om grad av sjukdomsaktivitet.	<ul style="list-style-type: none"> • Påvisande av MS-typiska sjukdomstecken • Att påvisa/utesluta differentialdiagnoser som är rimliga utifrån klinisk bild
Uppföljning av individ med verifierad MS	Se om någon radiologisk sjukdomsaktivitet skett. Indikation för förändrad terapi?	<ul style="list-style-type: none"> • Vid behov bedömning kring kliniskt rimliga differentialdiagnoser
Uppföljning av individ med CIS eller RIS	Identifiera radiologisk progress och ev. kunna ställa MS-diagnos. Identifiera behov av behandlingsstart eller -ändring	<ul style="list-style-type: none"> • Att påvisa nytillkomna MS-sjukdomstecken • Bedömning av huruvida de radiologiska McDonaldkriterierna är uppfyllda
Undersökning inför och efter ändring av terapi/immunmodulerande behandling	Genom undersökning före och efter terapiändring kan ev. nytillkommen sjukdomsaktivitet tolkas korrekt i förhållande till terapibytet	<ul style="list-style-type: none"> • Påvisande av MS-typiska sjukdomstecken
Vid kliniskt skov eller oförutsedd försämring, särskilt när differentialdiagnostiken gentemot pseudoskov* är svår	Det är vid skov inte nödvändigt att genomföra akut MR och skovbehandling med kortikosteroider bör ej fördröjas av väntan på MR. MR kan dock vara värdefullt i samband med eller efter skov för att undersöka grad och utbredning av inflammatorisk aktivitet inför beslut om fortsatt terapi.	<ul style="list-style-type: none"> • Att påvisa nytillkomna MS-sjukdomstecken • Att påvisa/utesluta differentialdiagnoser som är rimliga utifrån klinisk bild

Tabell 1. Typsituationer när MR bör genomföras.

*Nya eller förvärrade symtom av annan orsak än MS-sjukdomsaktivitet, såsom samtidig infektion.

Vilka delar av CNS bör undersökas?

Vid utredning och rutinuppföljning av MS bör alltid hjärnan undersökas. Undersökning av ryggmärgen kan ge ytterligare information men ger i de flesta fall mindre information än undersökning av hjärnan vid rutinmässig uppföljning. Vid några situationer föreligger särskild indikation för MR av ryggmärgen. Exempel på sådana finns i Tabell 2. Tabellen är en översättning samt omskrivning av motsvarande tabell från MAGNIMS rekommendationer från 2015 [1]. Ytterligare information finns i appendix 3.

Situation	Syfte med undersökningen
Första MS-liknande symtom med ryggmärgssymtom	Detektera symtomatiska och kliniskt tysta lesioner. Utesluta andra sjukdomar än MS.
Första MS-liknande symtom utan ryggmärgssymtom men där MR av hjärnan antingen är inkonklusiv (t.ex. bild som inte uppfyller kriteriet för spridning i rum) eller helt saknar fynd.	Detektera kliniskt tysta lesioner. Öka sensitivitet och specificitet för MS-diagnos.
Oklar radiologisk bild (t.ex. perivaskulära lesioner, åldersförändringar, incidentella fynd associerade med migrän eller kronisk huvudvärk) där differentialdiagnostiken mellan inflammatorisk sjukdom och annan genes till de radiologiska förändringarna är svår.	Öka sensitiviteten för MS-diagnos. Incidentellt funna och åldersrelaterade förändringar är mindre vanliga i ryggmärgen än i hjärnan varvid förekomst av spinala lesioner kan styrka en MS-misstanke.
RIS	Öka specificiteten för diagnos. Förekomst av spinala lesioner vid RIS är även associerat med en högre risk för konvertering till MS.
Primärprogressiv MS	Öka sensitivitet och specificitet för MS-diagnos. Utesluta andra sjukdomar än MS.

Tabell 2. Särskilda indikationer för MR av ryggmärgen

Rekommenderade MR-protokoll för-diagnostik och uppföljning av MS

Rekommenderade MR-protokoll för diagnostisk utredning av hjärnan vid misstänkt MS samt vid uppföljning och utvärdering av insatt immunmodulerande terapi finns specificerade nedan. Dessa protokoll utgör minimiprotokoll för att erhålla adekvat information i typfallet. Vid undersökning av individ med MS där det finns misstanke om icke-MS-relaterad patologi får protokollen vid behov justeras utifrån aktuell klinisk misstanke.

UTREDNINGSPROTOKOLL MRT HJÄRNA

Ett bredare protokoll som syftar till att undersöka både förekomst av radiologiska tecken till MS samt utesluta differentialdiagnoser

1. 3D T1 (före kontrastmedel)
2. Blödningkänslig sekvens (SWI, GRE, FFE)
3. DWI
4. Kontrastmedelsadministration
5. Axial T2
6. 3D T2-FLAIR
7. 3D T1 (efter kontrastmedel)

UPPFÖLJNINGSPROTOKOLL MRT HJÄRNA

Ett smalare protokoll som syftar till att undersöka tillkomst av ny inflammatorisk aktivitet.

1. Kontrastmedelsadministration
2. Axial T2
3. 3D T2-FLAIR
4. 3D T1 (efter kontrastmedel)

Bild 1 Rekommenderade MR-protokoll

Kommentarer:

- Undersökning bör vid uppföljning genomföras så tekniskt likt föregående undersökning som möjligt, för att underlätta jämförelse mellan undersökningar. Strävan bör vara att så långt det är möjligt använda samma MR-kamera, samma lutning av axiella snitt (exempelvis orientering efter corpus callosum, HyFa eller AC-PC) etc.
- Eftersom individer med MS genomgår upprepade kontrastmedelsförstärkta undersökningar bör makrocycliskt kontrastmedel (t.ex. gadobutrol, gadoterinsyra eller gadoteridol) väljas med hänsyn till att linjära kontrastmedel innebär risk för vävnadsinlagring vid upprepad användning samt medför en ökad risk för nefrogen systemisk fibros vid nedsatt njurfunktion.
- Vid uppföljningsundersökning måste alltid den aktuella undersökningen jämföras med föregående undersökning för att se ev. tillkomst av nya lesioner. Då diskreta sjukdomsförändringar ibland kan vara svåra att detektera mellan två konsekutiva undersökningar kan det vara en fördel att jämföra aktuell undersökning även med undersökning längre tillbaka i tiden än den direkt föregående.

Hur ofta bör MR göras?

Det saknas evidens för att definiera exakta undersökningsintervall för MR-monitorering av MS. Nedanstående bild är ett exempel på undersökningsintervall som kan praktiseras både den första tiden samt långsiktigt. Rekommendationerna förutsätter att diagnosen skovvist förlöpande MS har bekräftats vid initial MR (diagnoskriterier finns angivna i appendix). Frekvensen av MR är initialt angiven som intervall, där det kortare tidsintervallet bör väljas vid tecken till hög sjukdomsaktivitet medan det längre intervallet kan användas om förväntad sjukdomsaktivitet är låg.

Rekommenderade intervall kan behöva anpassas utifrån individuell sjukdomsaktivitet. Detta diskuteras vidare i avsnittet "När kan undersökningarna begränsas eller MR-monitoreringen avslutas?". Ytterligare diskussion kring frekvens av MR-undersökningar återfinns i appendix 3.

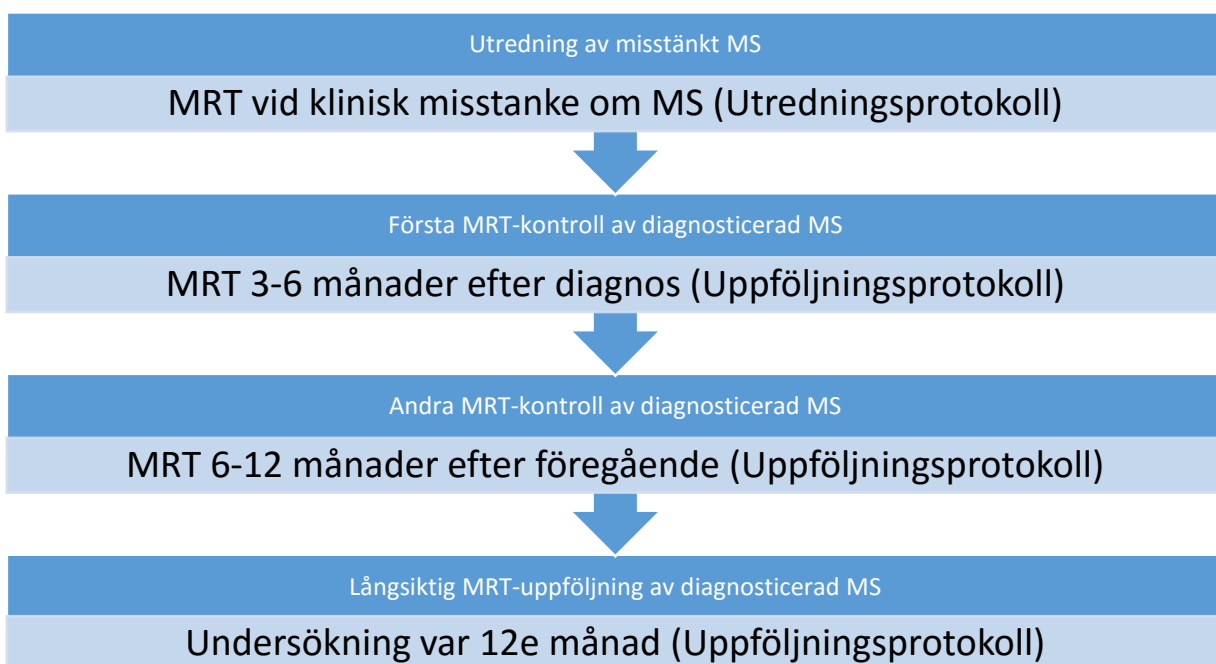


Bild 2. Exempel på protokoll för MR-monitorering efter MS-diagnos, vid CIS kan samma protokoll tillämpas

Kommentarer:

- Vid byte av terapi rekommenderas MR inför bytet samt 3-12 månader efter, beroende av hur inflammatoriskt aktiv sjukdomen bedömts vara innan terapibytet. Ett specialfall är byte från natalizumab till annan terapi hos JCV-positiv patient, där utveckling av PML kan uppkomma även efter att natalizumabbehandling avslutats varvid undersökning med vigilans för PML rekommenderas 3 och 6 månader efter terapibytet.
- Under pågående behandling med natalizumab hos JCV-positiv individ bör undersökning göras mer frekvent för att eftersöka tidiga tecken till PML. Evidens för hur frekvent MR bör göras saknas, men ett praktiskt förslag är att göra MR var 3e till 6e månad, utifrån individuell riskvärdering. Vid så pass täta undersökningar kan vid behov ett förkortat protokoll användas, där dock absolut en 3D FLAIR bör ingå. Inklusion även av DWI kan öka sensitiviteten ytterligare.

När kan undersökningarna begränsas eller MR-uppföljningen avslutas?

Frekvens av MR

Den fokala inflammatoriska aktiviteten vid MS är som högst mellan ca 20 och 40 års ålder, vilket också är det åldersintervall inom vilket de flesta debuterar med första kliniska symtom. Den inflammatoriska aktiviteten går sedan generellt ned med stigande ålder men kan ibland förekomma även i högre ålder. Det saknas tyvärr vetenskapliga studier som kan slå fast när MR-uppföljning kan trappas ut eller avslutas. Nedanstående förslag och exempel är baserade på klinisk erfarenhet.

Som regel bör patienter med inflammatoriskt aktiv MS följas med upprepade MR-undersökningar (till inflammatoriskt aktiv MS räknas också sjukdom med pågående sjukdomsmodulerande behandling, även om den inflammatoriska aktiviteten nedtryckts av behandlingen). Individuell riskfaktorvärdering kan motivera såväl högre som lägre frekvens av undersökningar och förnyad riskfaktorvärdering bör göras om förutsättningar ändras, t.ex. vid tillkomst av sjukdomsaktivitet. Faktorer som bör vägas in är förloppstyp, ålder, samt tidigare och aktuell klinisk och radiologisk inflammatorisk sjukdomsaktivitet.

Exempel på situationer som kan motivera lägre frekvens av MR inkluderar:

- MS som varit skovfri och radiologiskt stabil under uppföljning utan någon terapiändring och där prognosen bedöms vara gynnsam.
- RIS eller CIS som varit kliniskt och radiologiskt stabil under en uppföljning om 3-5 år utan immunomodulerande behandling.

Exempel på situationer där avslut av MR-uppföljningen kan övervägas inkluderar situationerna nedan. Innan MR-monitorering avslutas bör ett noggrant individuellt riskavvägande göras.

- MS i högre ålder (>55-60 år) som varit skovfri och radiologiskt stabil utan immunomodulerande behandling under en längre tids uppföljning och där den individuella kliniska riskbedömningen är gynnsam.
- RIS eller CIS som varit skovfri och radiologiskt stabil under en längre tids uppföljning utan immunomodulerande behandling.

Kontrastmedelsadministration

Information om huruvida någon lesion uppvisar kontrastladdning är central vid diagnos av MS. Vid uppföljningsundersökning är dock betydelsen av denna information lägre än vid diagnostisk undersökning. Hos en individ som varit kliniskt och radiologiskt stabil under åtminstone 5 års uppföljningstid kan det därför, av praktiska och resursmässiga skäl, övervägas att avstå kontrastmedelsadministration vid årlig uppföljningsundersökning. Om tecken till ny inflammatorisk sjukdomsaktivitet uppkommer bör ny kontrastförstärkt MR-undersökning genomföras.

Vad bör remisstext och remissvar innehålla?

Remisstext och remissvar är centrala kommunikationsverktyg i samarbetet mellan neurolog, neuroradiolog och övrig MR-personal. Nedan framgår exempel på information som är av vikt i kommunikationen vid diagnostisk utredning samt uppföljningsundersökning av patient med känd MS. Delar av informationen i remisstexten kan med fördel inhämtas via andra sätt utifrån lokala rutiner, t.ex. genom frågeformulär som patienten medtager till undersökning eller skickar in i förväg eller genom att uppgifter automatiskt överförs mellan journalsystem.

	Utredningsundersökning	Uppföljningsundersökning
Remisstext	<p>Syftet med texten är att förmedla den information som neuroradiolog och omhändertagande personal behöver för att kunna prioritera och planera undersökningen samt att ge korrekt sammanhang för neuroradiologen att tolka undersökningen inom.</p> <p>Viktig information i remisstexten inkluderar:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kliniska symtom och under vilken tidsrymd de utvecklats • Kliniska differentialdiagnoser • Önskad tidpunkt för undersökningen • Vilka delar av CNS som är aktuella att undersöka • Komorbiditet • Särskilda behov; svårt rörelsehandikapp, klaustrofobi, tolkbehov, lång resväg. • Aktuellt kreatinivärde • Ev. känd kontrastmedelsallergi 	<p>Syftet med texten är att förmedla aktuellt läge avseende sjukdomen samt beskriva ev. ny klinisk information. Vid kliniskt stabil sjukdom utan komplicerande faktorer hos patient som är känd sedan tidigare kan remisstexten vara mycket kortfattad.</p> <p>Viktig information i remisstexten inkluderar:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diagnos: MS/CIS/RIS • Kliniska tecken till sjukdomsaktivitet • Pågående behandling • Önskad tidpunkt för undersökningen • Vilka delar av CNS som är aktuella att undersöka • Om tecken till PML särskilt bör eftersökas • Särskilda behov; svårt rörelsehandikapp, klaustrofobi, tolkbehov. • Aktuellt kreatinivärde • Ev. känd kontrastmedelsallergi
Remissvar	<p>Syftet med texten är att förmedla den radiologiska information som neurologen behöver för att planera den fortsatta handläggningen samt ställa eller avstå från att ställa MS-diagnos.</p> <p>Viktig information i remissvaret* inkluderar:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vilka delar av CNS som undersökts och huruvida kontrastmedel getts • Ev. tekniska problem med undersökningen som påverkar tolkningen • Beskrivning av undersökningsfynd och vilka differentialdiagnoser som är aktuella utifrån radiologisk bild • Om det finns lesioner av demyeliniserande utseende bör antal, lokal och ungefärlig storleksfördelning av dessa anges. • Föreligger kontrastladdande lesioner? Antal? • Uppfylls radiologiskt McDonaldkriterierna avseende spridning i tid och rum? 	<p>Syftet med texten är att förmedla den radiologiska information som neurologen behöver för att planera den fortsatta handläggningen.</p> <p>Viktig information i remissvaret* inkluderar:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vilka delar av CNS som undersökts och huruvida kontrastmedel getts • Ev. tekniska problem med undersökningen som påverkar tolkningen • Om något i bilden förändrats jämfört tidigare undersökningar, ange datum för den eller de tidigare undersökning(ar) som använts för jämförelse • Beskrivning av antal, lokal och ungefärlig storleksfördelning av ev. nytillkomna lesioner Föreligger kontrastladdande lesioner? Antal?

Tabell 3. Rekommenderat innehåll i remisstext och remissvar

* I Appendix 2 finns förslag på svarsmall som kan användas.

Referenser

1. Rovira A, Wattjes MP, Tintore M, Tur C, Yousry TA, Sormani MP, De Stefano N, Filippi M, Auger C, Rocca MA *et al*: **Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis-clinical implementation in the diagnostic process.** *Nat Rev Neurol* 2015, **11**(8):471-482.
2. Traboulsee A, Simon JH, Stone L, Fisher E, Jones DE, Malhotra A, Newsome SD, Oh J, Reich DS, Richert N *et al*: **Revised Recommendations of the CMSC Task Force for a Standardized MRI Protocol and Clinical Guidelines for the Diagnosis and Follow-up of Multiple Sclerosis.** Available on the CMSC website; <http://cymcdncom/sites/wwwmscareorg/resource/collection/9C5F19B9-3489-48B0-A54B-623A1ECEE07B/MRIprotocol2015pdf>; accessed August 30th 2015 2015.
3. Cotton F, Kremer S, Hannoun S, Vukusic S, Dousset V, Imaging Working Group of the Observatoire Francais de la Sclerose en P: **OFSEP, a nationwide cohort of people with multiple sclerosis: Consensus minimal MRI protocol.** *J Neuroradiol* 2015, **42**(3):133-140.
4. Traboulsee A, Letourneau-Guillon L, Freedman MS, O'Connor PW, Bharatha A, Chakraborty S, Girard JM, Giuliani F, Lysack JT, Marriott JJ *et al*: **Canadian Expert Panel Recommendations for MRI Use in MS Diagnosis and Monitoring.** *Can J Neurol Sci* 2015, **42**(3):159-167.
5. Filippi M, Rocca MA, Bastianello S, Comi G, Gallo P, Gallucci M, Ghezzi A, Marrosu MG, Minonzio G, Pantano P *et al*: **Guidelines from The Italian Neurological and Neuroradiological Societies for the use of magnetic resonance imaging in daily life clinical practice of multiple sclerosis patients.** *Neurol Sci* 2013, **34**(12):2085-2093.
6. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, Fujihara K, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L *et al*: **Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria.** *Ann Neurol* 2011, **69**(2):292-302.
7. Filippi M, Rocca MA, Ciccarelli O, De Stefano N, Evangelou N, Kappos L, Rovira A, Sastre-Garriga J, Tintore M, Frederiksen JL *et al*: **MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines.** *Lancet Neurol* 2016.
8. He J, Grossman RI, Ge Y, Mannon LJ: **Enhancing patterns in multiple sclerosis: evolution and persistence.** *AJNR Am J Neuroradiol* 2001, **22**(4):664-669.

Konsensuspanel

Mattias Vågberg (ordförande), Richard Birgander, Joachim Burman, Carmen Cananau, Yngve Forslin, Tobias Granberg, Lars Jönsson, Virginija Karrenbauer, Thomas Lindqvist, Jan Lycke, Lucas Lönn, Eleni Mentessidou, Fredrik Piehl, Anders Svenningsson, Anders von Heijne.

Appendix 1; Diagnostiska kriterier vid MS

McDonald-kriterierna version 2010

De senast reviderade diagnostiska kriterierna för MS, senaste versionen av de s.k. McDonald-kriterierna, publicerades 2011 [6] och bygger på påvisande av inflammatorisk sjukdomsaktivitet på olika lokaler i CNS (spridning i rum) samt vid olika tidpunkter (spridning i tid). Kriterierna sammanfattas här nedan i tabellform. Det bör beaktas att även om de diagnostiska kriterierna tillåter MS-diagnos helt på klinisk grund, utan några MR-fynd som stödjer diagnosen, så bedöms s.k. MR-negativ MS vara mycket ovanligt och differentialdiagnoser bör noga övervägas innan MS-diagnos ställs i sådant fall.

	Vid MR-undersökning	Kliniskt
Spridning i rum kan påvisas genom	<p>≥1 T2-lesion i minst 2 av de 4 lokalerna:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Periventrikulärt • Juxtakortikalt • Infratentoriellt • Ryggmärg* <p>*Om en patient har ett hjärnstams- eller ryggmärgssyndrom räknas den symtomatiska lesionen inte in i kriteriebedömningen</p>	<p>≥2 säkra kliniska skov från minst två skilda områden av CNS.</p>
Spridning i tid kan påvisas genom	<p>Antingen</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥1 ny T2- och/eller kontrastladdande lesion vid uppföljande MR jämfört med baseline-MR där det påvisats minst en MS-misstänkt lesion <p>Eller</p> <ul style="list-style-type: none"> • Samtidig förekomst av asymtomatisk(a) kontrastladdande och icke-kontrastladdande lesioner 	<p>≥2 säkra kliniska skov vid olika tidpunkter.</p>

Tabell 4. McDonaldkriterierna för spridning i tid och rum

Diagnosticering av primärprogressiv MS utgör ett specialfall i McDonaldkriterierna, detta specificeras nedan.

Primärprogressiv MS kan diagnosticeras efter påvisande genom

<ol style="list-style-type: none"> 1. Ett år av progressiv sjukdomsutveckling Samt: 2. Minst 2 av de 3 följande kriterierna: <ul style="list-style-type: none"> • Bevis för spridning i rum i hjärnan genom påvisande av ≥1 T2-lesion i minst 2 MS-typiska lokaler (periventrikulärt, juxtakortikalt, infratentoriellt) • Bevis för spridning i rum i ryggmärgen genom påvisande av ≥2 T2-lesioner i ryggmärgen* • Elfores av CSF som påvisar oligoklonala IgG-band och/eller förhöjt IgG-index. <p>* Om en patient har ett hjärnstams- eller ryggmärgssyndrom räknas den symtomatiska lesionen inte in i kriteriebedömningen</p>

Tabell 5. Diagnosticering av primärprogressiv MS

Framtidsperspektiv på diagnoskriterier vid MS; MAGNIMS rekommendationer 2016

Den senaste revisionen av McDonald-kriterierna (version 2010) publicerades som nämnt ovan 2011. I början av 2016 publicerade den europeiska samarbetsgruppen för MR-studier inom området MS (MAGNIMS) förslag på modifikationer av de MR-kriterier för spridning i tid och rum på vilken den radiologiska delen av McDonald-kriterierna bygger [7]. De mest betydelsefulla skillnaderna jämfört McDonald-kriterierna version 2010 sammanfattas nedan.

MAGNIMS-gruppen rekommenderar att:

- Tre eller fler periventrikulära lesioner krävs för att konstatera spridning i rum periventrikulärt.
- Nervus optikus adderas som ett ytterligare CNS-område inom bedömningen av spridning i rum.
- CNS-området "juxtakortikalt" utökas till "juxtakortikalt/kortikalt", varvid även alla typer av kortikala lesioner räknas in i detta område vid bedömning av spridning i rum.
- Ingen distinktion görs mellan symtomatiska och asymtomatiska lesioner vid bedömning av spridning i tid eller rum
- Samma MR-kriterier som används för att diagnosticera MS bör användas för att ställa diagnosen RIS
- Kriterierna för radiologisk spridning i rum bör vara desamma för diagnos av primärprogressiv MS som för skovvist förlöpande MS.

Om MAGNIMS-gruppens förslag implementerades skulle de innebära att de radiologiska kriterierna för diagnos av skovvist förlöpande MS utformades enligt Tabell 6 nedan.

Vid MR-undersökning	
Spridning i rum kan påvisas genom	Minst 2 av nedanstående: <ul style="list-style-type: none">• ≥ 1 T2-lesion i nervus opticus• ≥ 1 T2-lesion juxtakortikalt/kortikalt• ≥ 1 T2-lesion infratentoriellt• ≥ 1 T2-lesion spinalt• ≥ 3 T2-lesioner periventrikulärt
Spridning i tid kan påvisas genom	Antingen <ul style="list-style-type: none">• ≥ 1 ny T2- och/eller kontrastladdande lesion vid uppföljande MR jämfört med baseline-MR där det påvisats minst en MS-misstänkt lesion Eller <ul style="list-style-type: none">• Samtidig förekomst av ≥ 1 kontrastladdande och ≥ 1 icke-kontrastladdande lesion.

Tabell 6: MAGNIMS-gruppens nya rekommendationer för att radiologiskt påvisa spridning i tid och rum vid diagnosticering av MS

MAGNIMS nya rekommendationer är i skrivande stund alldeles nyligen publicerade och har ännu inte implementerats internationellt. Tills ytterligare övervägande hunnit göras gällande vad en övergång till dessa skulle innebära för specificitet och sensitivitet för MS diagnos så rekommenderas fortsatt användande av McDonaldkriterierna version 2010. Dessa nya rekommendationer är dock värdefulla att nämna här som ett framtidsperspektiv då de innehåller flera betydelsefulla förändringar och det är sannolikt att de i ursprunglig eller modifierad form kommer att nå användning framöver.

Appendix 2; Förslag till mall för radiologiskt utlåtande vid MS-uppföljning

Nedan (Bild 3) följer ett exempel på svarsmall vid MR-uppföljning av en individ med MS. Denna mall kan med fördel anpassas efter lokala behov och rutiner, men ger en rekommendation om väsentlig information att inkludera. Vid utredningsundersökning tillkommer behov av kommentar kring övriga differentialdiagnoser samt huruvida de radiologiska McDonaldkriterierna är uppfyllda.

UTREDNINGSUNDERSÖKNING

MRT hjärna utan och med i.v. kontrastmedel

Föregående MRT-undersökning: datum, sjukhus

Antal T2-lesioner i hjärnan (0, 1-9, 10-20, >20):

Lokalisation:

- Periventrikulärt: ja/nej
- Infratentoriellt: ja/nej
- Juxtakortikalt: ja/nej
- Spinalt (om undersökt): ja/nej

Uppfylls de radiologiska McDonaldkriterierna?

- Spridning i tid: ja/nej
- Spridning i rum: ja/nej

Kontrastladdande lesioner i hjärnan:

- Lokalisation:

Bedömning:

UPPFÖLJNINGSUNDERSÖKNING

MRT hjärna med i.v. kontrastmedel

Föregående MRT-undersökning: datum, sjukhus

Antal T2-lesioner i hjärnan (0, 1-9, 10-20, >20):

Antal nytillkomna T2-lesioner:

Antal kontrastladdande lesioner i hjärnan:

- Lokalisation:

Bedömning:

(Om uppföljningen avser RIS/CIS rekommenderas även vid uppföljningsundersökning redovisning av lokalisation av T2-lesioner och huruvida McDonaldkriterierna uppfylls.)

Bild 3: Exempel på mallar för radiologiskt utlåtande

Appendix 3; Vilken information ger MR?

Kliniska skov och radiologisk aktivitet

Sjukdomsaktiviteten vid MS mäts kliniskt med skovfrekvens. På gruppnivå ligger denna aktivitet på ca 0,2-1 skov/år hos behandlade patienter. Vid upprepad MR ses dock en frekvens av nya inflammatoriska lesioner som är ca 9 gånger högre än skovfrekvensen. Det är därför inte möjligt att säkert bedöma sjukdomsaktiviteten enbart på kliniska grunder utan upprepad MR är nödvändig.

Ytterligare diskussion kring frekvens och användande av MR

Frekvensen av MR i bild 2 under "Hur ofta bör MR göras" är angiven som intervall, där det kortare tidsintervallet bör väljas vid kliniska och/eller radiologiska tecken till hög sjukdomsaktivitet medan det längre intervallet kan användas om förväntad sjukdomsaktivitet är låg. Rekommenderade intervall kan behöva anpassas utifrån individuell sjukdomsaktivitet, som kan vara skäl att välja såväl högre som lägre frekvens av undersökningar. Eftersom grad av sjukdomsaktivitet är individuell och det med den kunskap vi har idag inte på ett tillförlitligt sätt går att bedöma individuell risk för framtida aktivitet vid diagnostillfället är det rimligt att initialt i uppföljningen av en ny patient genomföra MR mer frekvent, medan en patient som under uppföljning varit kliniskt och radiologiskt stabil kan undersökas mindre ofta. En första, relativt tidig, undersökning syftar till att dels snabbt upptäcka patienter med hög sjukdomsaktivitet och dels etablera en referensundersökning under behandling för framtida jämförelse.

Vid RIS är det av stor vikt att patienten bedöms kliniskt av neurolog samt att bildmaterialet granskas av neuroradiolog med stor erfarenhet av MS, om så ej redan gjorts. Om MS-diagnos efter adekvat klinisk bedömning ej kan ställas måste individuell riskbedömning göras och vid hög risk för konvertering till MS rekommenderas initial uppföljning som angivet i Bild 2. Om risken för konvertering till MS ej bedöms som hög kan längre undersökningsintervall väljas.

Typiska MR-förändringar vid MS

Lesioner vid MS kan uppkomma var som helst i CNS. Då den intrakraniella delen av CNS (som kan bedömas vid undersökning som brukar betecknas "MR hjärna") utgör en större andel än extrakraniella CNS (ryggmärgen) ses också flest lesioner intrakraniellt. Av denna anledning rekommenderas att MR av hjärnan alltid görs vid utredning och rutinuppföljning av MS.

De sjukdomstecken som typiskt eftersöks vid MR-undersökning av individ med MS är:

- Nyttillkomna eller förstörade områden med hög signal (hyperintensiteter) på T2-viktade sekvenser; benämns oftast som "T2-lesioner"
- Lesioner som uppvisar hög signal (hyperintensitet) på T1-viktade bilder efter administration av gadoliniumkontrastmedel; benämns oftast som "kontrastladdande" eller "aktiva" lesioner.
- I litteraturen diskuteras även lesioner som uppvisar låg signal (hypointensitet) på T1-viktade bilder; sådana brukar benämnas "T1 black holes". Värde av att identifiera T1 black holes i det kliniska arbetet är dock begränsad, vilket diskuteras utförligare nedan.

Utöver detta behöver vid utredning av patienter med misstänkt MS även radiologiska tecken talandes för eller emot rimliga differentialdiagnoser eftersökas, vilket är skälet till att en mer utförlig MR-undersökning rekommenderas i utredningsskedet jämfört vid uppföljning av diagnosticerad MS.

Ovan angivna MS-sjukdomstecken är inte i sig specifika för MS utan liknande MR-förändringar kan uppkomma vid andra sjukdomstillstånd. Utseende och lokalisation av förändringarna kan dock öka

eller minska sannolikheten att de orsakats av just MS. Det är av denna anledning viktigt att undersökningar granskas av neuroradiolog med erfarenhet av MS och att de radiologiska fynden tolkas i relation till den kliniska bilden.

Om någon av ovan beskrivna MR-förändringar upptäcks och bedöms bero på MS-sjukdom kan de generellt tolkas enligt nedan (tabell 7):

<p>Nyttillkomna eller förstörade T2-lesioner</p> <p>Hyperintensitet på T2-viktade bilder uppkommer tidigt, om än inte momentant, i förloppet av en ny fokal inflammation vid MS. Initialt står hyperintensiteten för ödem i samband med den akuta inflammationen. En nybildad T2-lesion kan gå helt i regress efter att den akuta inflammationen upphört men det är vanligt att inflammationen lämnar efter sig glios vilket leder till en kvarvarande hyperintensitet.</p> <p>Kliniskt innebär detta att en nyttillkommen eller förstörad T2-lesion kan ses som att ny inflammatorisk episod uppstått någon gång sedan senaste föregående MR-undersökning utan att det är möjligt att uttala sig om när inom detta tidsfönster den uppkommit.</p>
<p>Kontrastladdande lesioner</p> <p>Blod-hjärnbarriären är i normalfallet inte genomsläpplig för gadoliniumkontrastmedel vilket medför att kontrastmedelseffekt (hyperintensitet på T1-viktade bilder) vanligen bara ses i blodkärlen. Vid en akut inflammation ökar dock blod-hjärnbarriärens genomsläpplighet både pga processer som syftar till att facilitera utträde av immunceller ut i parenkymet men också pga inflammatorisk skada i området. Detta innebär att det i akutskedet av en ny inflammation ofta uppstår kontrastmedelseffekt i parenkymet där lesionen uppstått. En tid efter att den akuta inflammationen avtagit kommer reparation av blod-hjärnbarriären åter begränsa dess genomsläpplighet och kontrastladdningen upphör. Kontrastladdningen upphör i de allra flesta fall inom 2 månader men kan i undantagsfall kvarstå 6 månader eller längre [8].</p> <p>Kliniskt innebär detta att förekomst av kontrastladdning i en lesion kan tolkas som att fokal inflammation i området skett inom de närmsta månaderna, men det finns ovanliga undantag enligt ovan.</p>
<p>T1 black holes</p> <p>Hypointensitet i MS-lesioner på T1-viktade bilder står för ökat vätskeinhåll och gliosbildning. Detta representerar i sin tur förlust av parenkym i lesionen och hög grad av hypointensitet tolkas som hög grad av vävnadsskada i lesionen. I praktiken uppvisar dock de flesta MS-lesioner T1-hypointensitet i någon grad på de känsliga MR-kameror (vanligen 3T) och sekvenser vi har idag och det saknas en vedertagen definition på var gränsen för att beteckna en lesion som T1 black hole ska dras. Av denna anledning är begreppet av begränsad nytta i kliniskt rutinarbete.</p>

Tabell 7: MS-typiska MR-fynd

Revisionshistorik

2016-05-22 - Korrigerat felskrivning i svarsmallen för uppföljningsundersökning i Appendix 2