



Nationella rekommendationer för MR-diagnostik vid MS

Version 2.1, 2019-12-06

Innehåll

Innehåll	1
Allmänt om dokumentet.....	2
Förändringar i senaste revisionen.....	2
Kontaktperson.....	2
Rekommenderad MR-användning vid MS	3
I vilka situationer bör MR göras?	3
Vilka delar av centrala nervsystemet bör undersökas?	4
Rekommenderade MR-protokoll	4
Kontrastmedelsadministration	6
Hur ofta bör MR göras?.....	7
När kan undersökningarna begränsas eller MR-uppföljningen avslutas?.....	8
Frekvens av MR	8
Vad bör remisstext och remissvar innehålla?	9
Referenser.....	10
Ursprunglig konsensuspanel	11
Svenska MS-sällskapets MR-utskott vid senaste revision	11
Revisionshistorik	11
Appendix 1: Diagnostiska kriterier vid MS	12
McDonald-kriterierna version 2017	12
Appendix 2: Förslag till svarsmall för MR vid MS	13
Appendix 2: Vilken information ger MR?.....	14
Kliniska skov och radiologisk aktivitet.....	14
Ytterligare diskussion kring frekvens och användande av MR.....	14
Typiska MR-förändringar vid MS.....	14
Patientinformation från Svenska MS-sällskapets MR-utskott gällande nya rutiner för användning av MR-kontrastmedel	16



Allmänt om dokumentet

- Rådgivande dokument som utgör ett stöd i vården av individer med multipel skleros (MS) genom rekommendationer för användning av magnetkamera (MR) vid MS. Rekommendationerna är allmänt hållna och individuella faktorer kan motivera avsteg från dessa rekommendationer.
- Dokumentet är framtaget genom konsensusförfarande med representanter från både Svenska MS-sällskapet och Svensk förening för neuroradiologi och hålls uppdaterat av Svenska MS-sällskapets MR-utskott.
- Dokumentet behandlar i första hand undersökning av hjärnan. Framledes planeras mer detaljerade rekommendationer även kring MR av ryggmärgen och forskning.

Förändringar i senaste revisionen

- Tabell 1 förtydligad och val av MR-protokoll har lagts till.
- MR-protokollet för hjärna *MS-uppföljning* byter namn till *MS-rutinkontroll*.
- Vid *MS-rutinkontroll* administreras kontrastmedel numera enbart på begäran.
- Vid *MS-utredning* bör Susceptibility-Weighted Imaging (SWI) användas (ej T2*-viktad bild).
- Vid *MS-utredning* rekommenderas sekvenser som är känsliga för kortikala lesioner på begäran, detta förväntas dock inte kunna finnas tillgängligt på alla MR-kliniker då sekvenserna är relativt nya.
- Dedikerad synnervsbildtagning bör vara tillgänglig på begäran.
- T2-viktade bilder kan istället för 2D köras som 3D eller i vissa fall ersättas av multi-viktningsssekvens, vilket kan vara lämpligt framför allt vid rutinkontroller.
- 3D-sekvenser bör köras med 1 mm isotropisk upplösning eller bättre.
- Tillägg av Patientinformation gällande uppdateringarna som bilaga.

För mer utförligt resonemang kring förändringarna i MR-protokollen, var god se *Rekommenderade MR-protokoll för-diagnostik och uppföljning av MS*, sidan 4.

Kontaktperson

Vid frågor kring innehållet i dokumentet eller önskemål om exempel på MR-protokoll kan kontakt tas med Ordförande i Svenska MS-sällskapets MR-utskott, Tobias Granberg (tobias.granberg@ki.se).

Rekommenderad MR-användning vid MS

I vilka situationer bör MR göras?

Det finns ett flertal situationer vid vilka en individ med misstänkt eller verifierad MS bör genomgå MR-undersökning. De dominerande skälen är ny-diagnostik och monitorering av sjukdomsaktivitet. Exempel på typsituationer och rekommenderat MR-protokoll för hjärnan framgår av Tabell 1. 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 begränsat. Information kring MS-typiska MR-fynd återfinns i Appendix 2. De senaste McDonaldkriterierna från 2017 återfinns i Appendix 3.

Tabell 1. Typsituationer när MR bör utföras och val av lämpligt MR-protokoll.

Situation	Syftet med MR	Protokoll för hjärnan
Utredning vid <i>misstänkt</i> MS	<ul style="list-style-type: none"> • Bedöma om MR-fynden är typiska för MS, i sådana fall bedömning av <u>spridning i rum och tid</u>. • Påvisa/utesluta differentialdiagnoser. • Erhålla en <u>uppfattning om grad av sjukdomsaktivitet</u> (antal lesioner, antal kontrastladdande lesioner) och ev. <u>atrofi</u> (förekomst redan vid diagnos, vilka områden?). 	MS-utredning
Rutinkontroll vid <i>diagnosticerad</i> MS	<ul style="list-style-type: none"> • Påvisa <u>sjukdomsaktivitet</u> (nya/förstorade/kontrastladdande lesioner) för ställningstagande till förändring av behandling. • Påvisa incidentella tecken till <u>biverkningar</u> (PML). • Bedöma om <u>atrofi</u> tillkommit. 	MS-rutinuppföljning, överväg att begära <i>med</i> kontrastmedel
Kontroll inför/efter insättande/förändring av terapi		
Skov eller oförutsedd försämring*	<ul style="list-style-type: none"> • Påvisa <u>sjukdomsaktivitet</u> (nya/förstorade/kontrastladdande lesioner) för ställningstagande till förändring av behandling. • Påvisa/utesluta differentialdiagnoser. • Påvisa tecken till <u>biverkningar</u> (exempelvis PML). 	MS-utredning
Uppföljning av individ med CIS/RIS	<ul style="list-style-type: none"> • Bedöma om MR-fynden är typiska för MS, fortsatt bedömning av <u>spridning i rum och tid</u>. • Påvisa <u>sjukdomsaktivitet</u> (nya/förstorade/kontrastladdande lesioner) för ställningstagande till insättning/förändring av behandling. • Påvisa/utesluta differentialdiagnoser. 	MS-rutinuppföljning, eller möjligen MS-utredning.

*Särskilt när differentialdiagnostiken gentemot pseudoskov (nya/förvärrade symtom av annan orsak än sjukdomsaktivitet såsom samtidig infektion) är svår. Det är vid skov inte nödvändigt att genomföra *akut* MR; skovbehandling med kortikosteroider *bör ej fördröjas av väntan på MR*. MR kan dock vara värdefullt i samband med (subakut) eller efter skov (elektivt) för att undersöka grad och utbredning av inflammatorisk aktivitet inför beslut om fortsatt terapi.

CIS = kliniskt isolerat syndrom (clinically isolated syndrome), RIS = radiologiskt isolerat syndrom (radiologically isolated syndrome).



Vilka delar av centrala nervsystemet bör undersökas?

Vid utredning och rutinuppföljning av MS bör alltid hjärnan undersökas. MR av ryggmärgen kan ge ytterligare information men har begränsad nytta vid rutinkontroller för att detektera subklinisk sjukdomsaktivitet eftersom ryggmärgslesioner i större utsträckning ger symtom/skov än lesioner i hjärnan. Vid några situationer föreligger särskild indikation för MR av ryggmärgen (se Tabell 2). Tabellen är en fri översättning från MAGNIMS rekommendationer.¹ Ytterligare information finns i Appendix 3.

Tabell 2. Särskilda indikationer för MR av ryggmärgen

Situation	Syfte med MR-undersökningen
Första MS-liknande symtom med ryggmärgssymtom	<ul style="list-style-type: none">• Detektera både 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 kriterier för spridning i rum) eller helt saknar fynd.	<ul style="list-style-type: none">• 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.	<ul style="list-style-type: none">• Öka specificiteten för MS-diagnos. <i>Incidentellt funna och åldersrelaterade förändringar är mindre vanliga i ryggmärgen än i hjärnan, varvid förekomst av spinala lesioner kan styrka en MS-misstanke.</i>
Radiologiskt isolerat syndrom	<ul style="list-style-type: none">• Öka specificiteten för MS-diagnos. <i>Förekomst av spinala lesioner vid RIS är associerat med en högre risk för konvertering till MS.</i>
Primärprogressiv MS	<ul style="list-style-type: none">• Öka sensitivitet och specificitet för MS-diagnos. Utesluta andra sjukdomar än MS.

Rekommenderade MR-protokoll

Rekommenderade MR-protokoll av hjärnan för utredning och uppföljning vid MS specificeras i Bild 1. De rekommenderade protokollen utgör en föreslagen minimi-nivå för att erhålla adekvat information i typfallet och kan kompletteras med ytterligare sekvenser. Vid undersökning av individ med MS där det finns misstanke om icke-MS-relaterad patologi bör protokollen justeras utifrån aktuell frågeställning.

Bild 1. Rekommenderade MR-protokoll för MR hjärna vid MS.

MS-utredning	MS-rutinkontroll
<p><i>Ett bredare protokoll som syftar till att påvisa fynd talande för MS samt utesluta differentialdiagnoser. <u>Används även vid oväntad försämring hos patient med känd MS.</u></i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 3D T1WI 2. SWI 3. DWI <p><i>Kontrastmedelsadministration</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 4. T2WI 5. 3D FLAIR 6. 3D T1WI 	<p><i>Ett smalare protokoll som syftar till att påvisa sjukdomsaktivitet och atrofiprogres och är huvudsakligen avsett för planerade kontroller.</i></p> <p><i>(Kontrastmedelsadministration, <u>endast på begäran</u>)</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. T2WI 2. 3D FLAIR 3. 3D T1WI

DWI = diffusionsviktad bild, FLAIR = fluid-attenuated inversion recovery, SWI = susceptibilitetsviktad bild, WI = viktad bild.

Kommentarer

- **Nytt:** Protokollet "MS-uppföljning" byter namn till "MS-rutinkontroll" för att tydliggöra att detta förkortade protokoll är tänkt att användas vid planerade rutinkontroller. Vid oväntad försämring ska det mer omfattande protokollet "MS-utredning" användas (även om patienten har en känd MS-diagnos) eftersom det är mer lämpat för differentialdiagnostik.
- **Nytt:** Vid "MS-rutinkontroll" administreras kontrastmedel numera enbart på begäran (OBS: rutinmässig kontrastmedelsanvändning kvarstår vid "MS-utredning" där det har en särskild roll för uppfyllelse av spridning i tid). Syftet är att minska slentrianmässig användning av kontrastmedel då nyttan minskat (minskad förekomst av kontrastladdande lesioner med mer effektiva behandlingar) och därmed inte bedöms överväga nackdelarna (biverkningar, obehag för patienten, oklarheten kring gadoliniumretentions eventuella långtidseffekter, personaltid och materialkostnader). Det rekommenderas att behålla den 3D T1-viktade sekvensen oavsett om kontrastmedel begärs eller inte för att:
 1. Underlätta planeringen av körning/bokning när samma sekvenser används. Det är särskilt viktigt för att undvika att 3D T1-viktad sekvens missas efter given kontrastdos (om man annars normalt inte använder sekvensen vid rutinuppföljning).
 2. 3D T1-viktad sekvens är särskilt lämplig för att bedöma/bekräfta lesioner i bakre skallgropen och i/vid cortex samt områden där T2-viktade bilder är behäftade med artefakter.
 3. 3D T1-viktad sekvens används för volumetri och forskning i Fas 5-studier som de flesta patienter med nya läkemedel medverkar i.
- **Nytt:** Vid "MS-utredning" bör Susceptibility-Weighted Imaging (SWI) användas eftersom man då kan bedöma förekomsten av centrala venoler i vitsubstansförändringarna, vilket ökar specificiteten för MS-diagnostik.² (Tidigare rekommenderades antingen SWI eller T2*-viktad bild.)



- **Nytt:** Vid "MS-utredning" rekommenderas möjlighet att på begäran kunna lägga till sekvenser som är känsligare för kortikala lesioner (Double Inversion Recovery, DIR, eller Phase-Sensitive Inversion Recovery, PSIR). Rutinmässig användning rekommenderas dock ännu inte p.g.a. svårigheter att uppnå en god överensstämmelse i bedömningen mellan olika radiologer.³ Då dessa sekvenser är relativt nya kan de dock inte förväntas vara tillgängliga på alla MR-kliniker i landet.
- **Nytt:** Vid både "MS-utredning" och "MS-uppföljning" kan den T2-viktade sekvensen övervägas att köras som 3D, vilket ger bättre spatiell upplösning och är lämpligare för forskning men kräver optimering för bra gråskala i bilderna samt är behäftad med liknande artefakter som 3D T2-viktad FLAIR och således minskar möjligheten att bekräfta/avfärda fynd på FLAIR (se ovan avseende värdet av 3D T1-viktade sekvenser). Man kan även överväga att ersätta den T2-viktade sekvensen med en multi-viktningsssekvens såsom syntetisk MR-tekniker eller EPI-mix. Det möjliggör mer olika typer av viktningar/information utan nämnvärd tidsökning men i dagsläget på viss bekostnad av den spatiella upplösningen. Denna typ av utbyte av den traditionella T2-viktade bilden bör vara aktuellt främst vid rutinkontroller.
- **Nytt:** För 3D-sekvenser rekommenderas 1 mm isotropisk upplösning eller bättre, vilket underlättar detektion av små lesioner och möjliggör volumetrisk analys för klinik/forskning.
- Undersökning vid uppföljning bör genomföras så tekniskt jämförbart med föregående undersökning som möjligt för att underlätta jämförelse mellan undersökningar. Strävan bör vara att så långt det är möjligt använda samma kamera och samma vinkling av snitten (exempelvis orientering efter corpus callosum, främre-bakre kommissuren, sellabotten-fjärde ventrikeln, hypophysis-fastigium).
- Eftersom individer med MS genomgår upprepade kontrastmedelsförstärkta undersökningar ska endast makrocycliskt kontrastmedel väljas, t.ex. gadobutrol (Gadovist®), gadoteridol (ProHance®) eller gadoterinsyra (Clariscan®, Dotarem®). Detta med hänsyn till att linjära kontrastmedel innebär risk för vävnadsinlagring, inkl. hjärnan, vid upprepad användning samt medför en ökad risk för nefrogen systemisk fibros vid nedsatt njurfunktion.⁴
- 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. Subtraktionsteknik kan övervägas för ökad sensitivitet för nya/förstorade lesioner.⁵

Kontrastmedelsadministration

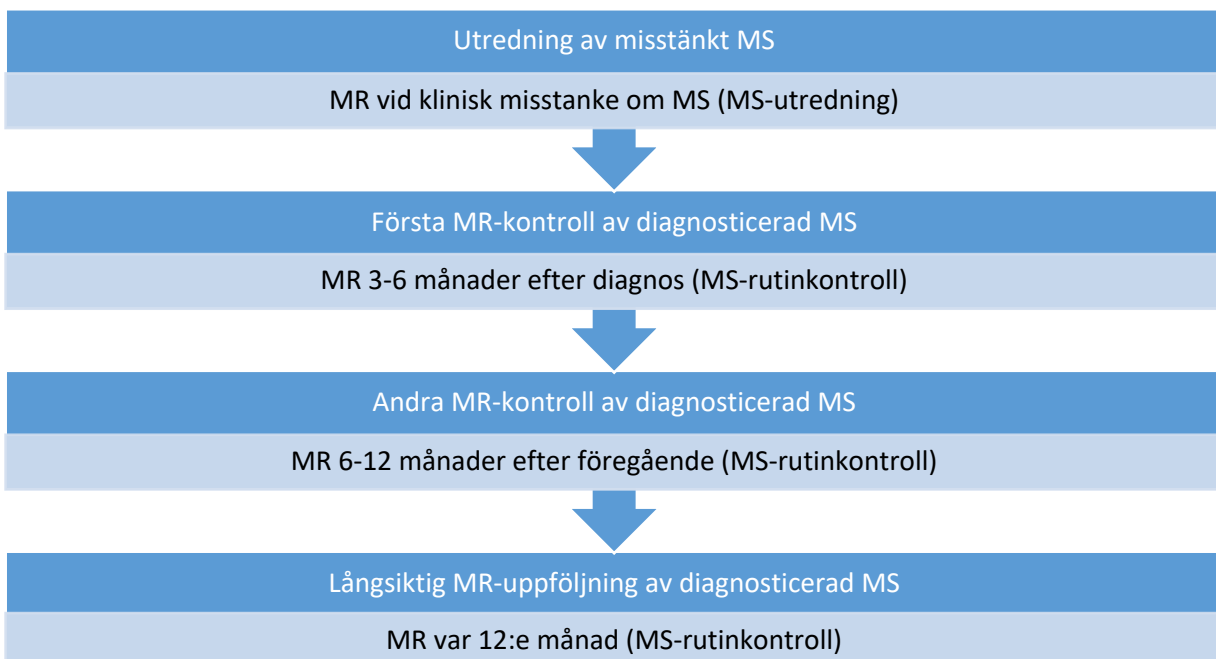
Information om huruvida någon lesion uppvisar kontrastladdning är central vid diagnos av MS och kontrastmedel ingår därför som rutin i "MS-utredning". Vid uppföljningsundersökning är dock betydelsen av denna information lägre än vid diagnostisk undersökning, varför kontrastmedel vid MS-rutinkontroller enbart utförs med kontrastmedel på begäran. Kontrastmedel vid rutinkontroll kan begäras exempelvis efter hos en individ som uppvisat klinisk/radiologisk aktivitet vid föregående kontroller samt vid terapiändringar.

Hur ofta bör MR göras?

Det saknas evidens för att definiera exakta uppföljningsintervall för MR vid MS. Nedanstående bild är ett praktiskt exempel på undersökningsintervall som kan användas 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 MR-uppföljningsintervall och val av protokoll för MR-hjärna efter MS-diagnos. Vid CIS kan samma schema 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 3:e till 6:e månad, utifrån individuell riskvärdering. Inklusion även av DWI vid MR-kontroll kan öka sensitiviteten ytterligare för PML.



När kan undersökningarna begränsas eller MR-uppföljningen avslutas?

Frekvens av MR

Den med MR detekterbara fokala inflammatoriska aktiviteten vid MS är som högst mellan cirka 20 och 40 års ålder, vilket också är det åldersintervall inom vilket de flesta debuterar med första kliniska symtom. Den inflammatoriska aktiviteten som kan detekteras med MR 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 och/eller pågående sjukdomsmodulerande behandling följas med upprepade MR. 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.



Vad bör remisstext och remissvar innehålla?

Remisstext och remissvar är centrala kommunikationsverktyg i samarbetet mellan neurolog, radiolog och övrig MR-personal. Nedan framgår exempel på information som är av vikt i kommunikationen vid diagnostisk utredning samt kontroll 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 tar med till undersökning eller skickar in i förväg eller genom att uppgifter automatiskt överförs mellan journalsystem.

	Utredningsundersökning	Kontrollundersökning
Remisstext	<p>Syftet med texten är att förmedla den information som radiolog och omhändertagande personal behöver för att kunna prioritera och planera undersökningen samt att ge korrekt sammanhang för radiologen 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 standardiserade svarsmallar som med fördel kan användas.

Referenser

1. Rovira À, Wattjes MP, Tintoré M, 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;11:471–482.
 2. Evaluation of the Central Vein Sign as a Diagnostic Imaging Biomarker in Multiple Sclerosis. - PubMed - NCBI [online]. Accessed at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31424490>. Accessed November 22, 2019.
 3. Geurts JGG, Roosendaal SD, Calabrese M, et al. Consensus recommendations for MS cortical lesion scoring using double inversion recovery MRI. *Neurology*. 2011;76:418–424.
 4. Quattrocchi CC, Ramalho J, van der Molen AJ, Rovira À, Radbruch A, GREC, European Gadolinium Retention Evaluation Consortium and the ESNR, European Society of Neuroradiology. Standardized assessment of the signal intensity increase on unenhanced T1-weighted images in the brain: the European Gadolinium Retention Evaluation Consortium (GREC) Task Force position statement. *Eur Radiol*. 2019;29:3959–3967.
 5. Moraal B, Wattjes MP, Geurts JGG, et al. Improved detection of active multiple sclerosis lesions: 3D subtraction imaging. *Radiology*. 2010;255:154–163.
 6. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018;17:162–173.
 7. Filippi M, Rocca MA, Ciccarelli O, et al. MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. *The Lancet Neurology*. 2016;15:292–303.
 8. Cotton F, Weiner HL, Jolesz FA, Guttman CRG. MRI contrast uptake in new lesions in relapsing-remitting MS followed at weekly intervals. *Neurology*. 2003;60:640–646.
 9. He J, Grossman RI, Ge Y, Mannon LJ. Enhancing Patterns in Multiple Sclerosis: Evolution and Persistence. *American Journal of Neuroradiology*. 2001;22:664–669.
-
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.

Ursprunglig 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 Mentesidou, Fredrik Piehl, Anders Svenningsson, Anders von Heijne.

Svenska MS-sällskapets MR-utskott vid senaste revision

Tobias Granberg (ordförande), Katharina Fink, Sara Haghighi, Johan Mellergård, Yumin Link, Anders von Heijne.

Revisionshistorik

- v. 2.0 (2019-11-21) – Omfattande revision, se *Förändringar i senaste revisionen*, sidan 2.
- v. 1.1 (2016-05-22) – Korrigerat felskrivning i svarsmallen för uppföljningsundersökning i Appendix 2.
- v. 1.0 (2016-02-14) – Ursprunglig version.



Appendix 1: Diagnostiska kriterier vid MS

McDonald-kriterierna version 2017

De senast reviderade diagnostiska kriterierna för MS, senaste versionen av de s.k. McDonald-kriterierna, publicerades 2017,⁶ 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 Tabell 4. 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 nogt övervägas innan MS-diagnos ställs i sådant fall.

Tabell 4. McDonaldkriterierna för spridning i tid och rum vid MR.

Spridning i rum	Lesioner på minst 2 av de 4 lokalerna: <ul style="list-style-type: none">• Periventrikulärt• Juxtakortikalt/kortikalt• Infratentoriellt• Ryggmärg
Spridning i tid	Antingen: <ul style="list-style-type: none">• Förekomst av både kontrastladdande lesion(er) och icke-kontrastladdande lesioner.• Nyttillkommen/kontrastladdande lesion vid uppföljande MR.

Förändringar jämfört med 2010 års version inkluderar:

- Inklusion även av kortikala lesioner för spridning i rum.
- Till skillnad från MAGNIMS rekommendation 2016,⁷ så ingår synnerverna fortsatt inte i spridning i rum.
- Samtliga kontrastladdande lesioner räknas in i spridning i tid (även symtomatiska lesioner vid hjärnstams- eller ryggmärgssyndrom).
- Oligoklonala band kan nu ersätta klinisk/radiologisk spridning i tid.

Diagnostisering av primärprogressiv MS utgör ett specialfall i McDonaldkriterierna, detta specificeras nedan i Tabell 5.⁶

Tabell 5. Diagnostisering av primärprogressiv MS

Primärprogressiv MS kan diagnosticeras efter påvisande genom

1. Ett år av progressiv sjukdomsutveckling
Samt:
2. Minst 2 av de 3 följande kriterierna:
 - Bevis för spridning i rum i hjärnan genom påvisande av minst 1 lesions i minst 2 MS-typiska lokaler (periventrikulärt, juxtakortikalt/kortikalt, infratentoriellt)
 - Bevis för spridning i rum i ryggmärgen genom påvisande av minst två lesioner i ryggmärgen
 - Elfores av CSF som påvisar oligoklonala IgG-band och/eller förhöjt IgG-index.



Appendix 2: Förslag till svarsform för MR vid MS

Nedan (Bild 3) följer ett exempel på svarsform 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.

Bild 3: Rekommenderade standardvarsformlar för MR vid MS.

MR hjärna utan och med i.v. kontrastmedel (MS-utredning)

Föregående MR-undersökning: [datum, sjukhus]

Antal T2-lesioner i hjärnan: [0 / 1-9 / 10-20 / >20]:

Lokalisation:

- Periventrikulärt: [ja / nej]
- Infratentoriellt: [ja / nej]
- Juktakortikalt/kortikalt: [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: [0, antal + lokalisation]

Bedömning:

MR hjärna [utan/med] i.v. kontrastmedel (MS-rutinkontroll)

MRT hjärna med i.v. kontrastmedel

Föregående MR-undersökning: [datum, sjukhus]

Antal T2-lesioner i hjärnan: [0, 1-9, 10-20, >20]

Antal nytillkomna/förstorade T2-lesioner: [antal]

Antal kontrastladdande lesioner i hjärnan: [0, antal + lokalisation]

Bedömning:

Om uppföljningen avser RIS/CIS ska ev. uppfyllelse av spridning i rum och tid anges.



Appendix 2: 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. Upprepad MR är därför 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 även radiologiska tecken talandes för eller emot rimliga differentialdiagnoser eftersökas vid utredning av patienter med misstänkt MS, vilket är skälet till att en mer utförlig MR-undersökning rekommenderas i utredningskedet jämfört vid rutinkontroll av diagnosticerad MS.



Ovan angivna MS-sjukdomstecken är i sig intes 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 6):

Tabell 7: MS-typiska MR-fynd.

<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 bestående T2-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 gadoliniumbaserade kontrastmedel. Vid en akut inflammation ökar dock blod-hjärnbarriärens genomsläpplighet både p.g.a. processer som syftar till att underlätta utträde av immunceller ut i parenkymet men också p.g.a inflammatorisk skada i området. Det innebär att det i akutskedet av en ny inflammation ofta uppstår kontrastuppladdning 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. Mediantiden för kontrastuppladdning är ett par enstaka veckor och den upphör i de allra flesta fall inom 2 månader.⁸ I undantagsfall kan den kvarstå 6 månader eller längre.⁹</p> <p>Kliniskt innebär detta att förekomst av kontrastladdning i en lesion kan tolkas som att fokal inflammation i området skett inom de närmsta veckorna/månaderna.</p>
<p>T1 black holes</p> <p>Hypointensitet i MS-lesioner på T1-viktade bilder står för minskat fettinnehåll, som vid MS ofta även innebär ökat vätskeinhåll och gliosbildning. Detta representerar i sin tur förlust av myelin och neuroaxonal skada i lesionen, varför 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 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>



Patientinformation från Svenska MS-sällskapets MR-utskott gällande nya rutiner för användning av MR-kontrastmedel

Bakgrund

- Sedan 2015 finns nationella rekommendationer för hur magnetkamera (MR) kan användas för diagnostik och uppföljning av multipel skleros (MS). Dessa uppdaterades i november 2019.
- Uppdateringen gäller bland annat minskad användning av MR-kontrastmedel vid rutinkontroller av känd MS.

Varför minskar man användningen av kontrastmedel?

- Det huvudsakliga skälet är att nyttan minskat av kontrastmedel vid rutinkontroller av känd MS. Detta eftersom MS-behandlingarna blivit allt mer effektiva, vilket gör att kontrastladdande MS-förändringar också blivit mindre vanliga.
- MR-kontrastmedel har använts rutinmässigt sedan 1980-talet och har generellt få biverkningar. Dessa biverkningar, som inkluderar en låg risk för allergi-liknande reaktioner, gör att MR-kontrastmedel inte bör användas om den medicinska nyttan är relativt liten.
- Under de senaste åren har det uppmärksamats att gadolinium från MR-kontrastmedel kan bli kvar i kroppen i låga koncentrationer, huvudsakligen i skelett, hud och mjälte men i mindre utsträckning även i hjärnan. Det gäller främst äldre MR-kontrastmedel som inte finns kvar på den europeiska marknaden för undersökning av hjärna eller rygg. Det finns för närvarande heller inga övertygande vetenskapliga belägg för att detta har någon påverkan på hjärnans funktion på kort eller lång sikt. Det manar dock till extra försiktighet.
- Utöver den medicinska risk-nytta-bedömningen finns även andra positiva effekter av att minska användningen av MR-kontrastmedel såsom: Minskat obehag då man slipper intravenös nål; Minskad förberedelsestid inför undersökningen; Minskade materialkostnader (som dock är relativt försumbara i förhållande till övriga kostnader för MR).

Varför kan det ändå vara så att jag får kontrastmedel?

- MR-kontrastmedel blir aktuellt när man bedömer att den medicinska nyttan överväger risken för eventuella biverkningar.
- MR-kontrastmedel rekommenderas fortsatt att användas för utredning då man ännu inte satt MS-diagnosen. Det är viktigt för att kontrastladdande MS-förändringar är en central del i diagnoskriterierna, som avgör om en MS-diagnos kan ges.
- MR-kontrastmedel är ofta viktigt vid oförutsedd försämring för att bättre kunna ta ställning till om sjukdomen har hög inflammatorisk aktivitet eller om det möjligen kan röra sig om en läkemedelsbiverkan eller annan orsak till symtomen.
- MR-kontrastmedel är ibland viktigt även vid rutinkontroller av känd MS för att bilda sig en uppfattning om ett läkemedel har god effekt eller inte.