



## MODUL 3

# Diagnose og vurdering av MS

norsk version



## Modul 3: Diagnose og vurdering av MS



### Intro 1 Innledning av modulen

Undersøkelser av personer med MS indikerer at de fleste føler at de ikke får tilstrekkelig støtte med tanke på å forstå og sette seg inn i diagnosen<sup>1</sup>. Selv om legene har blitt bedre til å informere pasientene om diagnosen, er det fortsatt rom for forbedringer. Det er derfor viktig at MS-sykepleieren er i stand til å forklare diagnosen, testene som benyttes under diagnostiseringsprosessen samt eventuelle fremtidige tiltak som kan være aktuelle for den enkelte pasient etter konsultasjon med nevrologen. Dette vil gi pasienten styrke og vil bidra til å bygge tillit og fremme kommunikasjon for å sørge for best mulig pasientbehandling.



Undersøkelser av personer med MS indikerer at de fleste føler at de ikke får tilstrekkelig støtte med tanke på å forstå og sette seg inn i diagnosen.

Diagnostiske kriterier for MS har utviklet seg betydelig for å tilpasses bruken av magnetresonanstomografi – helt fra de første, klinisk orienterte Poser-kriteriene som ble introdusert i 1983, til de omfattende, reviderte McDonald-kriteriene publisert i 2001 og 2005 og oppdatert i 2010<sup>2-5</sup>. Når man mistenker at en person har MS og jobber for å finne en nøyaktig diagnose, involverer det mye mer enn bare å hake av kriterier på en liste. Det finnes mange faktorer fra «det virkelige liv» som man må ta hensyn til. Det kan for eksempel være variasjoner

i MR-resultater blant ulike sentre, pasienter som presenterer symptomer som ikke passer perfekt i de diagnostiske kriteriene og det kan være den emosjonelle uroen og sosioøkonomiske byrden som denne diagnosen fører til for pasientene og familiene deres.

I denne modulen skal vi gå gjennom kriteriene sammen med de tilknyttede diagnostiske verktøyene, samt resultatene og konsekvensene av disse på en slik måte at en MS-sykepleier lett kan forstå og tolke dette, i tillegg til å videreformidle informasjonen til en person som har MS. Dette er viktig, ikke bare med tanke på informasjonsutveksling, men også med tanke på den viktige utviklingen av en jevnbyrdig relasjon bygget på tillit mellom pasient og MS-sykepleier.

Etter at diagnosen er stilt, er det i tillegg viktig at alle tegn på angrep hos pasienten identifiseres og skilles fra andre tilknyttede, men ikke nødvendigvis klinisk relevante, faktorer som blant annet blæreinfeksjoner. Å identifisere et angrep, og dermed være i stand til å behandle pasienten så raskt som mulig, kan redusere effekten av angrepet (tid til bedring og også eventuelt alvorlighetsgraden av angrepet). Det å vite når et angrep har skjedd og ha kunnskap om effektene og konsekvensene av angrepet, kan bidra til å bygge pasientens historie og si noe om sykdomsaktivitet. Av den grunn er nøyaktig nedtegning av pasientens sykehistorie og notater også viktige aspekter for MS-sykepleieren.



Nøyaktige nedtegning av pasientens sykehistorie og notater er et viktig aspekt for MS-sykepleieren.

## 2 Nevrologiske undersøkelser



### 2.1 Læringsmål

Når du har gått gjennom denne delen skal du være bedre rustet til å:

- beskrive den nevrologiske undersøkelsen og dens rolle i diagnostiseringen av MS
- forstå konseptet *disseminasjon i tid og rom* som beskrevet i McDonald-kriteriene
- drøfte kritiske komponenter i differensialdiagnosen til MS.

### 2.2 Nevrologiske vurderinger

Den kliniske diagnosen av MS involverer bruk av flere nevrologiske vurderinger. De fleste leger starter med en vurdering av mental status etterfulgt av en vurdering av hjernenervene, det motoriske systemet, det sensoriske systemet, koordinasjon og gange. Det finnes imidlertid ikke noen entydig, universelt akseptert rekkefølge for de ulike vurderingene som utgjør den nevrologiske undersøkelsen<sup>6</sup>. Det er også viktig at man først foretar en vurdering av pasientens grad av forståelse og eventuelle kognitive svekkelser som kan påvirke vedkommendes evne til å gi en nøyaktig redegjørelse under disse testene.



De fleste leger starter med en vurdering av mental status etterfulgt av en vurdering av hjernenervene, det motoriske systemet, det sensoriske systemet, koordinasjon og gange.

En **undersøkelse av hjernenervene** omfatter å sjekke øyets fundus, synsfelt, pupillestørrelse og pupillereaksjon. Øyebevegelser, hørsel og ansiktsbevegelser blir også undersøkt, i tillegg til svelg- og talemuskler samt nakkemuskler.

Det utføres en **muskelundersøkelse** for å undersøke muskelstyrke, atrofi og muskeltonus i ekstremitetene. For å evaluere den øvre muskelstyrken, kan man sjekke pasientens pronator-drift og styrke i håndledd eller fingrenes bøye- og strekkemuskler i tillegg til proksimale muskler. For å evaluere pronator-drift (se figur 1) blir pasienten bedt om å holde begge armene strekt ut foran seg i skulderhøyde, med håndflatene vendt oppover. En svakhet i øvre motornevroner kan avdekkes hvis det foreligger en tendens i en av armene til å drifte på den siden som er rammet, når øynene er lukket. Mange andre bevegelser kan brukes til å avdekke umerkelige mangler ved styrke.



*Figur 1. Test av pronator-drift*

Pasientene bør også testes for styrke i de nedre ekstremitetene ved for eksempel å få dem til å gå normalt, deretter på hælene og på tærne. En grundig undersøkelse involverer vanligvis evaluering av hvordan muskelen fremstår – tonus, styrke og reflekser, inkludert strekkreflekser, hudreflekser og primitive reflekser.

Den **sensoriske undersøkelsen** benyttes for å sjekke om pasienten kan kjenne leddenes stilling og bevegelse, vibrasjoner, lett berøring, smerte samt føle temperaturen på en gjenstand i den distale delen av hver av ekstremitetene. Hos personer som er samarbeidsvillige og har god forståelse av evalueringen, kan en sensorisk undersøkelse være ekstremt nyttig når det gjelder å fastslå nøyaktig hvor lesjonen er lokalisert. Hos andre pasienter som har mindre forståelse, vil det være av liten nytte. De fem primære sensoriske modalitetene som bør testes i ekstremitetene er lett berøring, smerte, temperatur, vibrasjon og leddstilling. Lett berøring evalueres ved å stimulere huden med enkle, svært forsiktige berøringer med behandlerens finger eller en vattpinne. Smerte testes ved hjelp av en ny nål, og temperatur evalueres ved å bruke en metallgjenstand som har vært nedsenket i kaldt og varmt vann. Vibrasjon evalueres med en stemmegaffel som man får til å vibrere og som plasseres på et benfremspring – for eksempel malleolene (ankelkulene) på beina eller andre områder som kan respondere på vibrasjon.



Den sensoriske undersøkelsen kan være ekstremt nyttig når det gjelder å fastslå nøyaktig hvor lesjonen er lokalisert.

**For å teste koordinasjon** utføres undersøkelser som inkluderer raske, skiftende bevegelser i fingre og føtter, finger-nese-/hæl-kne-prøve. Finger-nese-prøven er hovedsakelig en vurdering av cerebellar funksjon. Personen blir bedt om å berøre nesen med pekefingeren, og deretter behandlerens utstrakte finger som flytter seg ved hver repetisjon. Pasienten har øynene åpne under denne testen.

**Gangfunksjonen** til pasienten undersøkes ved at pasienten går normalt, på hælene og på tærne, samt langs en rett linje med hæl mot tå (tandemgange).

En person som har blitt henvist til nevrolog etter en episode med nevrologiske forstyrrelser, enten sensoriske (f.eks. nummenhet, parestesier, ubehagelig følelse av stramhet rundt thorax – «MS-klemmen») eller andre typer (f.eks. optikusnevritt, diplopi, Bell parese), vil gå gjennom ovennevnte tester. Den aller første kliniske presentasjonen av MS blir vanligvis kalt et «klinisk isolert syndrom» (CIS), og klassifiseres som regel i henhold til topografien til de mistenkte lesjonene: optikusnevritt, myelitt, hjernestamme-/lillehjernesyndromer, hemisfære-syndromer, syndromer eller annet i flere andre områder. Ovenstående fysiske tester sammen med pasientens anamnese vil i et tenkt tilfelle kunne føre til klinisk mistanke om MS og kreve MR-undersøkelse. Dette vil være svært nyttig med tanke på å kunne stille en sikrere MS-diagnose i henhold til allment aksepterte diagnostiske kriterier. Kort sagt brukes MR for å avdekke lesjoner i sentralnervesystemet. Disse lesjonene kan indikere områder der det kan være skade på myelinskjedene rundt aksoner i sentralnervesystemet, og det er dette som skjer med personer med MS. For å kunne stille diagnosen MS, kreves det at MR-undersøkelsen avdekker flere lesjoner disseminert i både tid og rom. (Vi vil snakke mer om MR senere i denne modulen).



Lesjoner kan indikere områder der det kan være skade på myelinskjedene rundt aksoner i sentralnervesystemet, og det er dette som skjer med personer med MS.

**Disseminasjon i tid og rom** er en av de mest grunnleggende kliniske indikatorene på MS. Dette betyr at episoder med symptomer eller oppdagelse av nye lesjoner gjennom MR, skal indikere forskjellig utvikling i tid (dvs. kronisitet) og være lokalisert til forskjellige områder i sentralnervesystemet (hjerne og ryggmarg).



Disseminasjon av lesjoner «i tid» innebærer evidens på nye lesjoner over tid.

Disseminasjon av lesjoner «i rom» innebærer evidens på at lesjonene rammer mer enn én del av sentralnervesystemet.

For å stille en MS-diagnose, må en rekke faktorer være til stede, som forklart av Schumacher og kollegaer<sup>7</sup>, med endringer av Poser og kollegaer<sup>2</sup>. Noen av disse faktorene beskrives i de nylig reviderte McDonald-kriteriene, som vil bli diskutert i mer detalj senere i denne modulen<sup>5</sup>.

Andre kliniske tester som brukes for å bekrefte MS-diagnosen er evaluering av cerebrospinalvæske (CSF) for oligoklonale bånd (OCB), fremkalt respons (forsinket respons indikerer myelinskade), optisk koherenstomografi (OCT) og en rekke biomarkører (hovedsakelig for eksklusjon av eller indikasjon på annen diagnose). Vi vil se mer på disse testene senere i modulen.

Det er viktig å kunne forklare pasienten at de nevrologiske testene som de må gjennomgå, eller allerede har gjennomgått, har betydning for diagnosen og hvorfor. Det er også viktig å fortelle at det som regel kreves både klinisk og radiologisk (MR) evidens for å kunne bekrefte en MS-diagnose.

### 2.2.1 Differensialdiagnose

Siden noen av tegnene og symptomene på MS ikke er eksklusive for MS, men også kan indikere andre sykdommer, er det viktig å ekskludere slike alternative lidelser i den grad det er mulig. MS er en såkalt *diagnose basert på eksklusjon* og det betyr at det ikke er mulig å stille

diagnosen direkte basert på spesifikke forhold (f.eks. laboratorietester). MS kan kun diagnostiseres etter nøye eksklusjon av mulige differensialdiagnoser.



Det er viktig å være sikker på MS-diagnosen ved å ekskludere alternative lidelser.

Det finnes en rekke **røde flagg** som kan øke mistanken om en MS-diagnose. Disse omfatter ubønnhørlig progressivt forløp, spesielt hos yngre personer, uttalt eller vedvarende hodepine, uttalte kortikale tegn (anfall, afasi, neglect-syndromer), plutselig og/eller forbigående (få minutter til flere timer) symptomvarighet, perifer nevropati, og involvering av andre organsystemer, som det kardiologiske, hematologiske eller revmatologiske.

Differensialdiagnoser ved MS er omfattende, og grundig og detaljert anamnesetaking er derfor avgjørende. Gjennomgang av pasientnotater kan bidra til å finne riktig diagnose, og et av de viktigste elementene i alle diagnostiske kriterier har vært at «det skal ikke finnes noen bedre forklaring på det kliniske bildet». De største sykdomskategoriene som vanligvis bør vurderes er blant annet vaskulære, infeksjøs, metabolske, neoplastiske og nevrodegenerative prosesser. Vurderinger av laboratorietester til andre formål omfatter fullstendig celletelling i blod, blodsenkning (SR), vitamin B12-nivåer, autoantistoff-analyser, nivåer av tyreostimulerende hormoner og tyreoidhormoner, og, dersom pasienthistorien tilsier det, humant immunsviktvirus (HIV) og *Borrelia* antistoff-titere. Uansett er det en svært lang liste over mulige prøver som må tas, og listen bør utarbeides i tråd med pasientens kliniske presentasjon. Tabell 1 lister opp vanlige differensialdiagnoser.



Grundig og detaljert anamnesetaking er avgjørende.

Demyeliniserende sykdommer	Ikke-demyeliniserende sykdommer
Neuromyelitis optica (NMO)	Systemisk lupus erythematosus
Akutt post-infeksiøs disseminert encefalomyelitt (ADEM)	Systemisk sklerose
Sentral pontin myelinolyse	Behçets sykdom
Andre leukodystrofier (f.eks. Krabbes sykdom)	Sarkoidose
	Subakutt kombinert degenerasjon av ryggmargen, cervikal myelopati
	Cerebrovaskulær sykdom (slag)
	Meningovaskulær syfilis
	Paraneoplastiske syndromer
	Hereditære ataksier og paraplegier
	Lymes sykdom / nevroborreliose
	AIDS-relaterte myelopatier

Tabell 1. Lidelser med lignende symptomer som multipel sklerose

To spesifikke eksempler er neuromyelitis optica (NMO) og akutt disseminert encefalomyelitt (ADEM). Disse to lidelsene kan betraktes som en del av MS-spekteret av idiopatiske, inflammatoriske demyeliniserende sykdommer. Hos pasienter som presenterer symptomer på optikusnevritt og/eller transvers myelitt, må diagnosen NMO vurderes<sup>8,9</sup>. ADEM, som noen ganger kan forveksles med første forekomst av MS, opptrer vanligvis oftere hos barn etter en virussykdom eller vaksinerings, er monofasisk og forekommer ikke oftere hos kvinner slik som MS gjør.

(NMO): **Wingerchuks diagnostiske kriterier for NMO** publisert i 2006<sup>8</sup> sier at i tillegg til optikusnevritt og/eller transvers myelitt, krever en NMO-diagnose minst to av følgende støttekriterier:

- MR av hjernen oppfyller ikke diagnostiske kriterier
- sammenhengende lesjoner i ryggmargen som strekker seg over tre eller flere segmenter i ryggraden, oppdaget ved MR.
- seropositivitet for NMO-antistoffer (mot vannkanalen akvaporin-4).

**Miller og kollegaer**<sup>9</sup> foreslo et nytt sett diagnostiske kriterier for NMO der det kreves tre hovedkriterier i tillegg til minst et mindre kriterium.

Hovedkriterier er:

- optikusnevritt
- transvers myelitt, klinisk komplett eller inkomplett, men som radiologisk strekker seg over tre eller flere ryggmargsegmenter
- andre diagnoser er utelukket

Mindre kriterier inkluderer:

- normal MR av hjernen eller oppfyller ikke Barkhof-kriteriene
- positive NMO-antistoffer

I tillegg er det mye mindre vanlig med oligoklonale bånd i cerebrospinalvæsken hos personer med NMO enn hos dem som har MS – forekommer kun i omtrent 20 % av tilfellene.

(ADEM): **ADEM** kjennetegnes klinisk av subakutt encefalopati (endret bevissthetsnivå, adferd eller kognitiv funksjon) med MR som viser diffuse lesjoner i hjernen med variabel gadolinium-forsterkning. I tillegg er det mer sannsynlig at cerebrospinalvæsken viser pleocytose og forhøyet totalt antall hvite blodceller og proteinnivåer, og det er mindre sannsynlig at det finnes oligoklonale bånd ved ADEM enn ved MS. Miller og kollegaer<sup>9</sup> foreslo et sett med diagnostiske kriterier der tilstedeværelsen av encefalopati kreves for å stille diagnosen ADEM, og der symptomene kan komme tilbake innen en tre-måneders periode, men de kan ikke oppstå etter en periode med fullstendig bedring. Det er ikke uvanlig at en pasient som først ble diagnostisert med ADEM, senere utvikler en klassisk form for MS, noe som vektlegger spektrum-teorien.

**Komorbiditeter** kan også forsinke diagnosen. En nylig studie med journaler fra nesten 9 000 personer med MS viste at tilstedeværelsen av komorbide tilstander – inkludert vaskulær, autoimmun, gastrointestinal, eller psykisk komorbiditet eller komorbiditeter knyttet til muskel- og skjelett eller syn – kan forsinke MS-diagnosen med alt fra 1 til 10 år. Man fant også at pasienter med komorbiditeter hadde høyere nivå av funksjonsnedsettelse på diagnosetidspunktet enn dem som ikke hadde komorbiditeter<sup>10</sup>.



Tilstedeværelsen av komorbiditeter kan forsinke MS-diagnosen med alt fra 1 til 10 år.

Kort fortalt er det viktig å kjenne til differensialdiagnosene for dem som undersøkes for en mulig MS-diagnose. Man må også vite at komorbiditeter kan påvirke diagnosen, siden disse kan ligne på eller maskere indikatorene for en reell MS-diagnose. Det er også veldig viktig å føre detaljerte pasientnotater og ta nøyaktig anamnese.



## 2.2.2 Klinisk isolert syndrom (CIS)

Når en persons første forekomst av en nevrologisk episode er en av dem som opptrer ved MS, spesielt optikusnevritt, transvers myelitt eller hjernestamme-/lillehjernesyndromer, sier man at personen har et «**klinisk isolert syndrom (CIS) som tyder på MS**». Disse personene oppfyller ikke alle kriteriene for en MS-diagnose (som definert i McDonald-kriteriene fra 2010).



Når en persons første forekomst av en nevrologisk episode er en av dem som vi ser ved MS, sier man at personen har et «klinisk isolert syndrom (CIS) som tyder på MS».

I 2008 publiserte et ekspertpanel en konsensusuttalelse som hevdet at definisjonen på CIS «ignorerer de første forekomstene som kanskje ikke er kliniske, men som kan oppdages ved parakliniske og laboratoriefunn»<sup>9</sup>. Forfatterne antydte at å ha en klinisk presentasjon med eller uten ytterligere symptomatiske MR-lesjoner er to ting som har forskjellige prognoser. Konsensuspanelet anbefalte en mer spesifikk oppdeling av CIS i underkategorier (se tabell 2) for å oppnå en bedre beskrivelse av kliniske og radiologiske funn i de tidligste fasene av MS. De fem CIS-typene er listet opp i tabell 2.

Underkategori	Beskrivelse
Type 1	Klinisk monofokal – minst en asymptomatisk MR-lesjon (høy risiko for MS*)
Type 2	Klinisk multifokal – minst en asymptomatisk MR-lesjon (høyrisiko for MS)
Type 3	Klinisk monofokal – MR-bildene kan virke normale uten asymptomatiske MR-lesjoner (lav risiko for MS)
Type 4	Klinisk multifokal – MR-bildene kan virke normale uten asymptomatiske MR-lesjoner (veldig sjelden)
Type 5	Ingen klinisk presentasjon som tyder på en demyeliniserende sykdom, men MR er tvetydig

**Tabell 2. Underkategorier for klinisk isolert syndrom (CIS)**

I den lengste longitudinelle studien av pasienter med CIS, fant Fisniku og kollegaer at tilstedeværelsen av én eller flere lesjoner i baseline MR var assosiert med mer enn 80 % risiko for forekomst av enda et angrep i løpet av en 20-års oppfølgingsperiode<sup>11</sup>. Opptil 21 % av pasienter uten lesjoner ved kranial MR, men som hadde et klinisk isolert syndrom, utviklet deretter enda et angrep i løpet av oppfølgingsperioden.

## 2.2.3 Radiologisk isolert syndrom (RIS)

En ny MR-entitet som har blitt beskrevet som et «radiologisk isolert syndrom» (RIS)<sup>12</sup>. RIS brukes for å beskrive en situasjon der en pasient presenterer karakteristiske MS-lesjoner på MR av kranie eller ryggmarg, utført av andre årsaker enn mistanke om MS, og der det ikke finnes noen tidligere historie som tyder på en demyeliniserende episode. Studier som fulgte grupper av pasienter med RIS over flere år viser at omtrent en tredjedel utviklet kliniske angrep senere.<sup>13,14</sup>. En nylig studie har indikert at klinisk stumme lesjoner i ryggmarg kan være en indikator på høy risiko for utvikling til MS<sup>15</sup>. Det er imidlertid nødvendig å utføre flere studier for å kunne bekrefte og identifisere faktorer som kan bidra til å forutsi overgang til MS hos personer med RIS.



Klinisk stumme lesjoner i ryggmarg kan være en indikator på høy risiko for utvikling til MS.



## 2.3 Oppsummering

- Det finnes en rekke nevrologiske tester som utføres på personer som man mistenker har MS.
  - Disse inkluderer en evaluering av kognitiv status, hjernenervene, det motoriske systemet, det sensoriske systemet samt koordinasjon og gange.
  - Det finnes ikke noen entydig, universelt akseptert rekkefølge for de ulike vurderingene som utgjør en nevrologisk undersøkelse.
- Parakliniske tester inkluderer en evaluering av oligoklonale bånd (OCB) i cerebrospinalvæsken (CSF), multimodale fremkalte responser (spesielt visuelt fremkalte responser) og MR.
- I henhold til McDonald-kriteriene, kan MR-bilder bekrefte MS-diagnosen hvis lesjonene i sentralnervesystemet (CNS) er disseminert i tid og/eller rom.
- Røde flagg som bør øke mistanken om en attackvis form for MS inkluderer:
  - ubønnhørlig progressivt forløp
  - uttalt eller vedvarende hodepine eller kortikale tegn (anfall, afasi, neglect-syndromer)
  - plutselig og/eller forbigående symptomvarighet
  - perifer nevropati og involvering av andre organsystemer, som det kardiologiske, hematologiske eller revmatologiske.
- Det er viktig å skille en MS-diagnose fra andre sykdommer med lignende debutsymptomer som hører til MS-spekteret (f.eks. NMO og ADEM).
- Første forekomst av nevrologiske episoder av samme type som forekommer ved MS, blir som regel beskrevet som klinisk isolerte syndromer (CIS).
- Forekomst av 1 eller flere lesjoner på det første MR-bildet er assosiert med >80 % sannsynlighet for å oppleve enda et attack i løpet av de påfølgende 20 årene.
- Radiologisk isolert syndrom (RIS) innebærer tilfeldige funn på kranial eller ryggmargs-MR av lesjoner som kjennetegner MS hos personer uten tidligere eller nåværende historie med CIS.
  - Det er ennå ikke klart hvor mange mennesker med RIS som senere utvikler MS-attack, og hvor lang tid det går. Risikoen for å utvikle kliniske tegn på MS er imidlertid helt sikkert økt betydelig.
  - Klinisk stumme lesjoner i ryggmarg kan hos personer med RIS være en indikator på høy risiko for å utvikle angrep av typen som vi ser ved MS.



**Punkter til refleksjon:**

Hvordan vil du forklare hvordan resultatene av de ulike kliniske og parakliniske diagnostiske testene gjør det mulig for nevrologen å bekrefte eller utelukke en MS-diagnose?

---

---

---

**Punkter til refleksjon:**

Hvordan vil du forklare forskjellen mellom MS, CIS og RIS til en pasient?

---

---

---

**Punkter til refleksjon:**

Hvordan jobber du med pasientene dine for å sørge for at de er i stand til å formålet med den diagnostiske prosessen og hvordan den arter seg?

---

---

---

### 3 Diagnostiske kriterier



#### 3.1 Læringsmål

Når du har gått gjennom denne delen skal du være bedre rustet til å:

- beskrive McDonald-kriteriene i tilknytning til en MS-diagnose
- undersøke effekten av McDonald-kriteriene (revidert 2010)



#### 3.2 Innledning

Som tidligere beskrevet inkluderer de diagnostiske kriteriene for MS klinisk undersøkelse i tillegg til parakliniske evalueringer. Det endelige målet er å demonstrere disseminasjon av lesjoner i rom (DIS) og i tid (DIT) etter at eventuelle alternative diagnoser, i den grad det er mulig, har blitt utelukket. Selv om diagnosen kan stilles på klinisk grunnlag alene, kan MR-bilder støtte opp om, være et tillegg til eller til og med erstatte noen av de kliniske kriteriene, som det nylig ble lagt vekt på i «McDonald-kriteriene» som ble publisert av det internasjonale panelet for MS-diagnoser<sup>5</sup>.

#### 3.3 McDonald-kriteriene

McDonald-kriteriene ble først introdusert i 2001<sup>3</sup>, og ble revidert i 2005<sup>4</sup> og 2010<sup>5</sup> med det mål å forenkle og fremskynde diagnostiseringen av MS uten å miste spesifisitet.

Disse diagnostiske kriteriene har tidligere blitt kritisert for å «erstatte den kliniske evalueringen». Dette ble imidlertid avkreftet av forfatterne, som i de siste revideringene la vekt på at McDonald-kriteriene kun skulle benyttes på dem som hadde kliniske symptomer som tydet på MS eller demyeliniserende sykdom<sup>5</sup>. Diagnostiske kriterier skal ikke erstatte klinisk undersøkelse og historie, men kan validere og bekrefte disse.



Diagnostiske kriterier skal ikke erstatte klinisk undersøkelse og historie, men kan validere og bekrefte disse.

McDonald-kriteriene benytter følgende evalueringer for å støtte opp om en diagnose:

- kliniske tegn (evidens på kliniske angrep basert på symptomer som kan indikere evidens på lesjoner)

Disse suppleres der dette er mulig og nødvendig, av:

- MR
- vurdering av cerebrospinalvæske

### 3.3.1 McDonald-kriteriene fra 2010

Nylig publiserte det internasjonale panelet for MS-diagnoser 2010-revideringen av McDonald-kriteriene fra 2005<sup>5</sup>. Revideringen fra 2010 fokuserte på å forenkle kriteriene med den hensikt å forbedre forståelsen og nytten. I tillegg evaluerte panelet kriterienes egnethet i populasjoner som skiller seg fra den i stor grad vest-kaukasiske voksne populasjonen som kriteriene var basert på.

Noen av de anbefalte endringene fra kriteriene som var publisert i 2005 var:

- Forenkling av **MR-kriteriene for lesjoner i rom (DIS)** (se tabell 3).

MR-kriteriene som tidligere ble brukt var basert på Barkhof/Tintoré-kriteriene, som hadde blitt sett på som vanskelige å tolke av ikke-spesialister på bildetaking<sup>16-19</sup>. Gjennom MAGNIMS-arbeidet, rapportert av Swanton og kollegaer<sup>20,21</sup> og oppsummert av Montalban og kollegaer<sup>22</sup>, ble det utviklet et nytt sett av kriterier for å påvise DIS (tabell 3), og disse ble foretrukket i McDonald-kriteriene fra 2010 fremfor Barkhof/Tintoré-kriteriene.

DIS kan påvises av $\geq 1$ T2-lesjon(er) <sup>a</sup> i minst 2 av disse 4 områdene i sentralnervesystemet:
• Periventrikulær
• Juxtakortikal
• Infratentoriell <sup>b</sup>
• Ryggmargen <sup>b</sup>

<sup>a</sup>Gadolinium-forsterkning av lesjoner kreves ikke for DIS.

<sup>b</sup>Hvis en pasient har et hjernestamme- eller lillehjernesyndrom, utelukkes de symptomatiske lesjonene fra kriteriene og regnes ikke med i antall lesjoner.

**Tabell 3. 2010 McDonald MR-kriterier for påvisning av DIS<sup>20,21</sup>**

- Forenkling av **MR-kriteriene for lesjoner i tid (DIT)** (se tabell 4).

I kriteriene fra 2005 ble kravet om en periode på minst 90 dager etter et CIS for å oppnå et første referanse-bilde som man kunne sammenligne et nytt MR-bilde med for å påvise en ny lesjon, kortet ned til 30 dager. Tur og kollegaer<sup>23</sup> viste at å fjerne dette kravet fullstendig ikke svekket spesifisiteten. Derfor er det i den nåværende revisjonen av McDonald-kriteriene mulig å bruke en ny T2-lesjon for å etablere DIT, uavhengig av tid fra baseline MR.

Når det gjelder tilstedeværelsen av gadoliniumforsterkende lesjoner for å påvise DIT, har nok en gang arbeidet til MAGNIMS-gruppen påvist at hos pasienter med et typisk CIS, vil en enkelt MR-undersøkelse som viser både gadoliniumforsterkende og ikke-forsterkende lesjoner være typisk for prediksjon av tidlig utvikling av et nytt attack<sup>22,24</sup>. McDonald-kriteriene fra 2010 indikerer nå at tilstedeværelsen av både gadoliniumforsterkende og ikke-forsterkende lesjoner på baseline MR kan erstatte en oppfølgings-MR for å bekrefte DIT (tabell 4).

DIT kan påvises ved enten:
• en ny T2 og/eller gadoliniumforsterkende lesjon(er) på oppfølgings-MR, med referanse i baseline-MR, uavhengig av tid fra baseline MR
• samtidig tilstedeværelse av asymptomatiske gadoliniumforsterkende og ikke-forsterkende lesjoner på hvilket som helst tidspunkt.

**Tabell 4. 2010 McDonald MR-kriterier for påvisning av DIT<sup>22</sup>**

Klinisk presentasjon	Ytterligere data nødvendig for å stille MS-diagnose
≥2 angrep <sup>a</sup> ; objektiv klinisk evidens på ≥2 lesjoner eller objektiv klinisk evidens på 1 lesjon med tilfredsstillende historisk evidens på tidligere angrep <sup>b</sup>	Ingen <sup>c</sup>
≥2 angrep <sup>a</sup> ; objektiv klinisk evidens på 1 lesjon	Disseminasjon i rom, påvist ved: ≥1 T2-lesjoner i minst 2 av 4 typiske MS-områder i CNS (periventrikulær, juktakortikal, infratentoriell eller ryggmarg) <sup>d</sup> ; eller avvent ytterligere klinisk angrep <sup>a</sup> i et annet område i CNS
1 angrep <sup>a</sup> ; objektiv klinisk evidens på ≥2 lesjoner	Disseminasjon i tid, påvist ved: Samtidig tilstedeværelse av asymptomatiske gadoliniumforsterkende og ikke-forsterkende lesjoner på hvilket som helst tidspunkt. En ny T2 og/eller gadoliniumforsterkende lesjon(er) på oppfølgings-MR, uavhengig av tid i forhold til baseline-MR; eller Avvent et nytt klinisk angrep <sup>a</sup>
1 angrep <sup>a</sup> ; objektiv klinisk evidens på 1 lesjon (klinisk isolert syndrom)	Disseminasjon i rom og tid, påvist ved: For DIS ≥1 T2-lesjoner i minst 2 av 4 typiske MS-områder i CNS (periventrikulær, juktakortikal, infratentoriell eller ryggmarg) <sup>d</sup> ; eller avvent et nytt klinisk angrep <sup>a</sup> i et annet område i CNS; og For DIT Samtidig tilstedeværelse av asymptomatiske gadoliniumforsterkende og ikke-forsterkende lesjoner på hvilket som helst tidspunkt. En ny T2 og/eller gadoliniumforsterkende lesjon(er) på oppfølgings-MR, uavhengig av tid i forhold til baseline-MR; eller Avvent et nytt klinisk angrep <sup>a</sup>
Snikende nevrologisk progresjon som tyder på MS (PPMS)	1 år med sykdomsprogresjon (fastslått retrospektivt eller prospektivt) pluss 2 av 3 av følgende kriterier <sup>d</sup> : 1. Evidens for DIS i hjernen basert på ≥1 T2-lesjoner i områdene som er karakteristiske for MS (periventrikulær, juktakortikal, infratentoriell) 2. Evidens for DIS i ryggmargen basert på ≥2 T2-lesjoner i ryggmargen 3. Positiv CSF (isoelektrisk fokusering med funn av oligoklonale bånd og/eller forhøyet IgG-indeks)

Dersom kriteriene oppfylles, og det ikke finnes noen bedre forklaring på den kliniske presentasjonen, er diagnosen «MS». Ved mistanke, men når kriteriene ikke oppfylles fullstendig, er diagnosen «mulig MS». Dukker det opp en annen diagnose som forklarer den kliniske presentasjonen bedre, er diagnosen «ikke MS».

- a. Et attack (forverringsepisode, forverring) defineres som nåværende eller historiske, pasient-rapporterte eller objektivt observerte hendelser som er typiske for en akutt inflammatorisk, demyeliniserende hendelse i sentralnervesystemet, som varer minst 24 timer, uten at det foreligger feber eller infeksjon. Dette bør dokumenteres av samtidig nevrologisk undersøkelse, men enkelte historiske hendelser med symptomer og utvikling som er karakteristisk for MS, men der det ikke er dokumentert noen objektive nevrologiske funn, kan likevel sørge for tilstrekkelig evidens på en tidligere demyeliniserende hendelse. Rapporter om paroksysmale symptomer (historiske eller nåværende) skal imidlertid bestå av flere episoder som oppstår over en periode på ikke mindre enn 24 timer. Før det kan stilles en sikker MS-diagnose, må minst 1 attack underbygges av funn i nevrologisk undersøkelse, av respons på visuelt fremkalt respons hos pasienter som rapporterer om tidligere synsforstyrrelse, eller av MR som samsvarer med demyelinisering i områder i sentralnervesystemet knyttet til den historiske rapporten om nevrologiske symptomer.
- b. Klinisk diagnose basert på objektive kliniske funn av 2 attacker er det sikreste. Tilstrekkelig historisk evidens på 1 tidligere attack, når det ikke foreligger dokumenterte objektive nevrologiske funn, kan omfatte historiske hendelser med symptomer og utvikling som kjennetegner en tidligere inflammatorisk, demyeliniserende hendelse – minst 1 attack må imidlertid underbygges av objektive funn.
- c. Det kreves ingen ytterligere tester. Det er imidlertid ønskelig, basert på disse kriteriene, at enhver MS-diagnose skal gjøres med tilgang på bilder. Dersom bilder eller andre tester (for eksempel CSF) tas og resultatet er negativt, må det utvises ekstrem forsiktighet før en MS-diagnose stilles, og alternative diagnoser skal tas i betraktning. Det må ikke foreligge noen bedre forklaring på den kliniske presentasjonen, og det må foreligge objektive bevis som støtter en MS-diagnose.
- d. Gadoliniumforsterkede lesjoner kreves ikke. Symptomatiske lesjoner skal ikke tas i betraktning ved pasienter med hjernestamme- eller ryggmargssyndromer.

MS=Multippel sklerose; CNS=sentralnervesystemet; MRI=magnetisk resonanstomografi; DIS=disseminasjon i rom; DIT=disseminasjon i tid; PPMS=primær progressiv multippel sklerose; CSF=cerebrospinalvæske; IgG=immunglobulin G.

#### **Tabell 5. 2010 McDonald-kriterier for diagnostisering av MS**

I McDonald-kriteriene fra 2010 peker panelet på at disse kriteriene ikke har blitt fullstendig validert i asiatiske og latinamerikanske populasjoner, og mener at det kreves ytterligere studier for å bekrefte sensitivitet og spesifisitet i disse populasjonene. Dette gjelder spesielt differensialdiagnoser av andre lidelser, som for eksempel neuromyelitis optica og infeksjonssykdommer, som kan forekomme oftere i enkelte områder i disse regionene.

Bruk av McDonald-kriteriene fra 2010 kan føre til raskere MS-diagnostisering, noe som kan fjerne mange av pasientenes bekymringer knyttet til det å vente på en diagnose. Sensitiviteten og spesifisiteten knyttet til en MS-diagnose skal være lik eller bedre ved bruk av kriteriene fra 2010 enn med kriteriene fra 2005, så det vil fortsatt være høyt konfidensnivå ved diagnostisering – på den måten kan MS-sykepleieren forsikre dem som har fått en MS-diagnose om at diagnosen er korrekt.



Bruk av McDonald-kriteriene fra 2010 kan føre til raskere MS-diagnostisering.

Selv om MS-sykepleieren vanligvis ikke er involvert i den endelige diagnosen, er kunnskap om kriteriene som legges til grunn svært nyttig å ha i samtaler med personer som har fått diagnosen MS, i dagene og ukene etter at nevrologen har bekreftet diagnosen.

Til slutt er det viktig å gjenta at de diagnostiske kriteriene bare skal brukes i tilfeller der pasienten har opplevd et typisk CIS. Pasienter med ikke-spesifikke symptomer og/eller ikke-spesifikke MR-funn skal henvises til MS-sentre i spesialisthelsetjenesten der dette finnes.



Diagnostiske kriterier skal bare brukes i tilfeller der pasienten har opplevd et typisk CIS.



### 3.4 Oppsummering

- McDonald-kriteriene skal kun brukes på personer som har kliniske symptomer som ofte forekommer ved MS
- McDonald-kriteriene gir rom for 3 mulige diagnoser:
  - MS
  - CIS («mulig MS»)
  - «Ikke MS»
- De reviderte McDonald-kriteriene fra 2010 har forenklet definisjonen på DIS og DIT, og sørger for raskere og enklere diagnostisering av MS med høy sensitivitet og spesifisitet. Det gjør at MS-sykepleieren kan forsikre pasienten om at den stilte diagnosen er sikker.



#### *Punkter til refleksjon:*

Hva har vært de viktigste nyvinningene i den reviderte versjonen av McDonald-kriteriene, og hva har de betydd for nevrologer og personer med MS?

---

---

---



## 4 Undersøkelser og tester



### 4.1 Læringsmål

Når du har gått gjennom denne delen skal du være bedre rustet til å:

- forklare resultatene av magnetisk resonanstomografi (MR) og relevansen med tanke på en MS-diagnose
- drøfte betydningen av tilstedeværelse av oligoklonale bånd i cerebrospinalvæsken (CSF)
- beskrive fremkalt respons-tester og deres betydning

### 4.2 Magnetresonanstomografi (MR)

Mekanismene ved MR er ekstremt komplekse. Enkelt fortalt måler MR atferden til hydrogenatomer (også kalt protoner) i vann i kroppens vev under eksponering av et kraftig magnetisk felt. MR-teknologien gjør det mulig å konvertere spesifikke områder, inkludert mykt vev, til tredimensjonale bilder og kan være med på å fastslå type vev som er til stede<sup>25</sup>.



MR-teknologien gjør det mulig å konvertere spesifikke områder til tredimensjonale bilder.

MR kan med høy sensitivitet, avdekke makroskopiske abnormaliteter i vev hos personer med MS. De fleste forskningsstudier innenfor MS-feltet har blitt utført på 1,5 tesla skannere (tesla er enheten for magnetisk feltstyrke), som også er den type skanner som oftest blir benyttet til kliniske formål.

I dag brukes de kraftige 3 tesla skannere mer og mer både i forskning og ved kliniske sentre. Deres merverdi for diagnostisering av MS er imidlertid fremdeles ikke fullstendig etablert<sup>26</sup>. Skannere med feltstyrke over 3 tesla brukes vanligvis kun i forskningsøyemed.



MR brukes for å avdekke makroskopiske abnormaliteter i vev hos personer med MS.

Standard MR bildefremstilling, som for eksempel dobbel-ekko (protontetthet og T2-vekting), FLAIR-sekvenser (fluid-attenuated inversion-recovery) og T1-vektet bildetaking (med og uten administrasjon av et gadoliniumbasert kontrastmiddel) (se figur 2), sørger for viktig informasjon for å kunne diagnostisere MS, forstå bakgrunnen og evaluere behandlingseffekten.



Hvordan vil du forklare formålet med MR innenfor diagnostisering av MS, og hvordan vil du forklare hva resultatene kan vise?

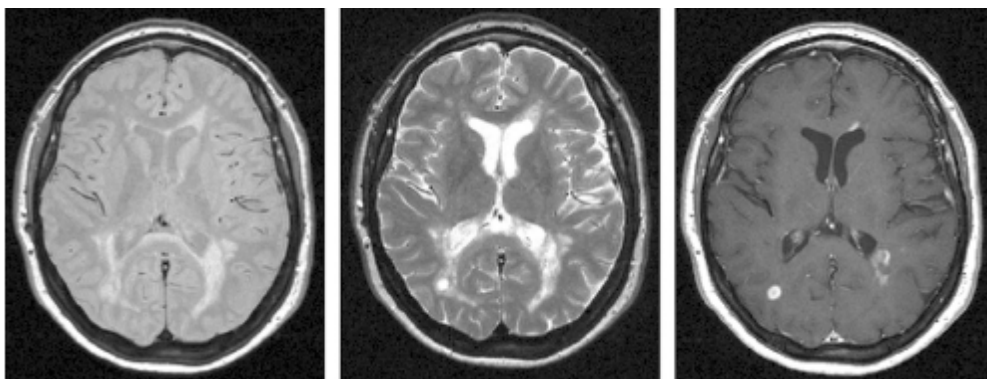
MS-diagnosen handler i all hovedsak om disseminasjon av lesjoner i tid og rom. Selv om dette kan fastslås klinisk av en nevrolog, kan diagnosen bare bekreftes som endelig når det foreligger evidens på dette gjennom en MR-skanning. En MR-skanning kan påvise symptomatiske eller asymptomatiske lesjoner dypt inne i den hvite substansen i forskjellige områder i sentralnervesystemet. En MR-skanning vil også vise nye og gamle lesjoner som kan påvise disseminasjon i tid, selv om det kan være nødvendig med flere MR-skanninger over tid for å bekrefte dette.

Forekomst av lesjoner på MR-bilder har blitt stadig viktigere i løpet av det siste tiåret, og er viet mye oppmerksomhet i de nyeste diagnostiske kriteriene for å fastslå en endelig MS-diagnose. Det kreves et visst antall lesjoner, som er av en viss størrelse og lokalisert til spesifikke områder av sentralnervesystemet, for å kunne stille en endelig diagnose.

MR-skanning kan sørge for nødvendig ekstra informasjon for å avklare det kliniske bildet ved at pasienten injiseres med et kontrastmiddel kalt gadolinium (Gd). Dette kontrastmiddelet gjør det mulig å visualisere eventuell skade på blod-hjerne-barrieren – et vanlig patologisk funn ved MS. Gadolinium forsterker de fleste nye MS-lesjoner og er derfor en pålitelig metode for å måle nye, aktive eller inflammatoriske lesjoner.



Standard MR-bildeframstilling sørger for viktig informasjon for å kunne diagnostisere MS, forstå bakgrunnen og evaluere behandlingseffekten..

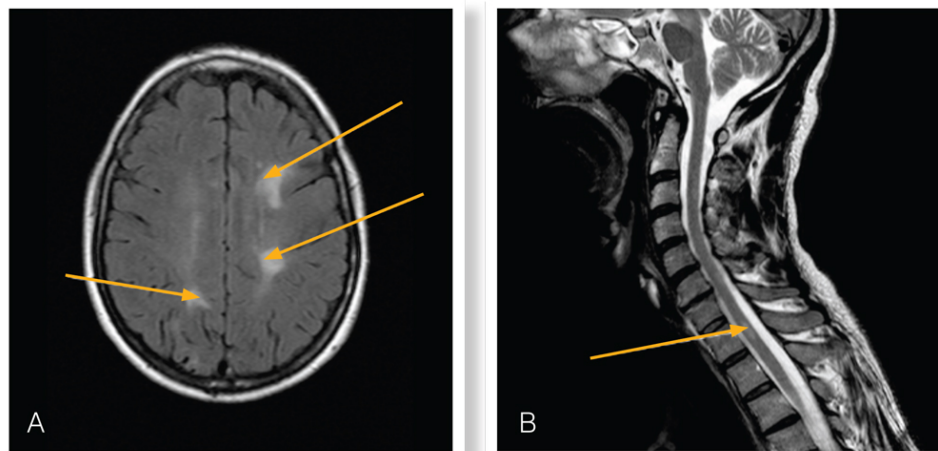


**Figur 2. Aksial (a) protontetthetsvektet, (b) T2-vektet og (c) gadoliniumforsterket T1-vektet spinn-ekko MR av hjernen til en 37 år gammel pasient med RRMS**

Flere hyperintense lesjoner som tyder på multifokal sykdom i hvit substans er synlige på (a). Disse lesjonene er også synlige på (b), og noen av dem blir kontrastforsterket på (c), noe som indikerer lokal forstyrrelse av blod-hjerne-barrieren.

Dobbel-ekko og FLAIR-sekvenser har høy sensitivitet for deteksjon av MS-lesjoner (skade på myelin og/eller aksonalt tap i CNS), som vises som lokaliserte hyperintense lesjoner eller lyse, hvite flekker på denne typen bilder (se figur 2).

Det mangler imidlertid spesifisitet på grunn av den heterogene patologiske naturen ved individuelle hyperintense lesjoner. Lesjoner som indikerer ødem, inflammasjon, demyelinisering, remyelinisering, gliose og aksonalt tap fører imidlertid til lignende lyse, hvite flekker på dobbel-ekko og FLAIR MR-bilder (se figur 3).

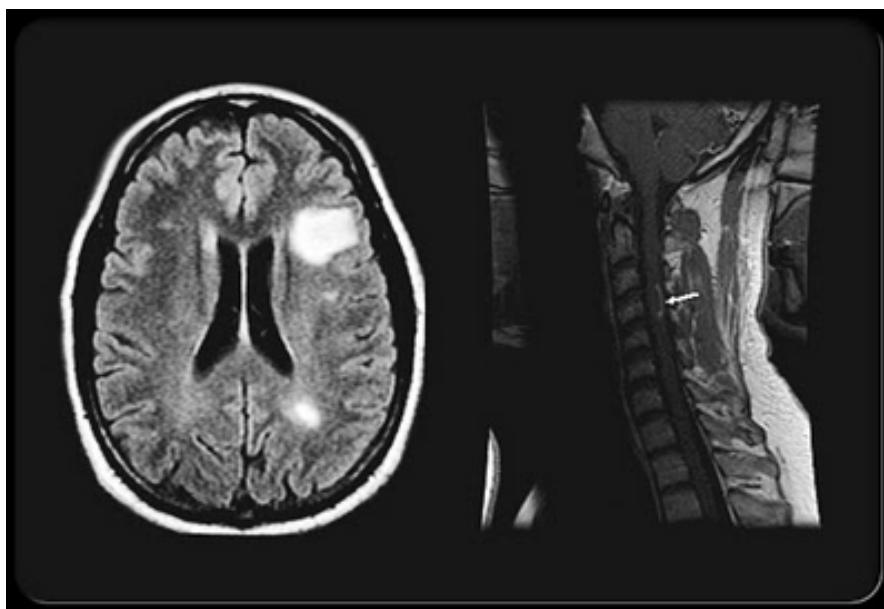


**Figur 3 – MR-bilder som viser inflammatoriske MS-lesjoner hos en nylig diagnostisert person med nummenhet i den ene foten. A: Lesjoner i hjernen; B: Lesjon i ryggmargen som forårsaker nummenheten i foten**

Gadoliniumforsterket, T1-vektet MR gjør at aktive lesjoner kan skilles fra inaktive lesjoner. Vanligvis kan ikke gadolinium passere gjennom blod-hjerne-barrieren. Det forekommer imidlertid økt permeabilitet ved inflammatoriske tilstander, og det gjør at gadolinium kan passere, noe som fører til forsterkning av lesjoner.



Gadoliniumforsterket, T1-vektet MR gjør at aktive lesjoner kan skilles fra inaktive lesjoner.



**Figur 4 MR av pasienter**

Til venstre ser vi MR av hjernen til en 35 år gammel mann med atakkvis multipel sklerose. Den viser flere lesjoner med høy signalintensitet på T2 og én stor lesjon i hvit substans. Bildet til høyre viser den cervikale delen av ryggmargen til en 27 år gammel kvinne med demyeliniserende arrvev ved MS (se pil).

En annen form for MR (pre- og post-kontrast, T1-vektet skanning) viser lesjoner som konsekvent opptrer som mørke, og ikke lyse, hvite flekker som tidligere beskrevet (lesjoner som også er kjent som «svarte hull»). Disse «svarte hullene» er assosiert med mer alvorlig vevsskade (både demyelinisering og aksonalt tap), sammenlignet med lesjoner som ikke fremstår som mørke på T1-vektet skanning<sup>27</sup>.

De ulike MR-teknikkene som beskrives over kalles ofte «konvensjonelle», og nyere metoder for bildefremstilling kalles **«ikke-konvensjonelle»**<sup>28</sup>.

**«Ikke-konvensjonelle» MR-teknikker** kan gi mer innsikt i patologien ved MS. Disse teknikkene har i stor grad bidratt til å påvise skade på hjernevev som i utgangspunktet fremstår som «normalt». *Måling av hjernevolum* (måling av atrofi) regnes som regel som en ikke-konvensjonell teknikk, men har allerede blitt brukt i en rekke kliniske forsøk i tillegg til i kliniske situasjoner, og er i ferd med å bli en «konvensjonell» teknikk. Tabell 6 lister opp de mest relevante ikke-konvensjonelle teknikkene, og beskriver på hvilken måte disse kan si noe om patologien ved MS, spesielt vedrørende skader som oppstår utenfor lesjonene. Tabell 7 lister opp de viktigste fordelene og ulempene ved ikke-konvensjonelle teknikker.

Teknikk	Forkortelse eller akronym	Beskrivelse
Målinger av hjernevolum	Atrofi-analyser	Kvantifiserer tap av hjernevev
Magnetisation transfer imaging	MTI	Viser myelinintegritet
Diffusion Tensor Imaging	DTI	Viser nervefiberbaner
Proton Magnetic Resonance Spectroscopy	<sup>1</sup> H-MRS	Måler distribusjon av relevante hjernekomponenter
Funksjonell MR	fMRI	Viser hjemeaktivitet og kan indikere hjerneplastisitet

**Tabell 6. Ikke-konvensjonelle bildediagnostiske teknikker**

	Fordeler	Bakdeler
<b>Atrofi-analyser</b>	Reproduserbarhet	Viser irreversibel skade
<b>MTI</b>	Patologisk spesifisitet	Overflødig informasjon
<b><sup>1</sup>H-MRS</b>	Patologisk spesifisitet	Tekniske problemer i noen områder i CNS
<b>DTI</b>	Brukes til traktografi	Få korrelasjoner med patologier
<b>fMRI</b>	Viser funksjonelle endringer	Komplisert analyse og tolkning

**Tabell 7. Fordeler og ulemper ved ikke-konvensjonelle teknikker.**

Det er viktig å understreke at til tross for den udiskutable nytteverdien til MR når det gjelder diagnostisering og behandling av personer med MS, er korrelasjonen mellom klinisk effekt og radiologi fortsatt langt fra perfekt, og det er opphavet til begrepet «**klinisk/radiologisk paradoks**»<sup>29</sup>.

Det antas at det finnes en nær sammenheng mellom omfang og rate for utvikling av MR-abnormaliteter og klinisk status og rate for utvikling av funksjonsnedsettelse. Selv om det kan virke innlysende at pasienter som utvikler nye lesjoner har det verre enn dem som ikke utvikler nye lesjoner, er koblingen mellom kliniske funn og graden av radiologisk involvering som regel dårlig. Ulike konfunderende faktorer, inkludert utilstrekkelig klinisk vurdering, mangel på histopatologisk spesifisitet (spesielt for aksonalt tap), unnløse å ta i betraktning involvering av ryggmargen, undervurdering av skade på hjernevev som fremstår som normalt (både hvit og grå substans), og maskeringseffekt ved kortikal tilpasning kan bidra til dette tilsynelatende klinisk/radiologiske paradokset<sup>29</sup>.

### 4.3 Analyse av lumbalpunksjon og cerebrospinalvæske (CSF)

Analyse av cerebrospinalvæske (CSF) kan utføres for å bidra til å fastslå en MS-diagnose når det foreligger få kliniske eller radiologiske funn. Eksempel på cerebrospinalvæske fås ved å utføre en lumbalpunksjon.



En analyse av cerebrospinalvæske (CSF) kan utføres for å bidra til å fastslå en MS-diagnose.



**Figur 5. En prøve av cerebrospinalvæsken tas ved lumbalpunksjon**

**En lumbalpunksjon** er en prosedyre for å ta ut en prøve på CSF fra ryggmargen. Den utføres ved å stikke en hul nål inn i nedre del av ryggmargskanalen for å tappe ut en prøve av CSF som drypper ut gjennom nålen.

En analyse av CSF gjør det mulig å oppdage abnormaliteter som kan være en indikator på MS. En slik analyse er også nyttig for å utelukke andre tilstander som kan ligne på MS. De hyppigst forekommende abnormalitetene omfatter intratekal syntese av immunglobuliner (tilstedeværelse av oligoklonale bånd (OCB), økt rate og indeks for IgG-syntese). Ikke alle med MS vil imidlertid ha unormal CSF, slik at selv om normal spinalvæske kan så tvil om diagnosen, så utelukker det ikke MS.

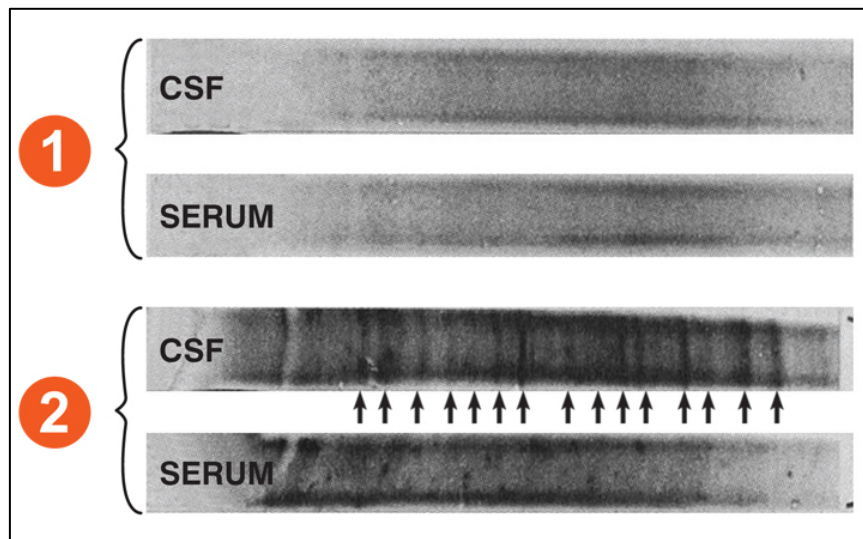


En analyse av CSF gjør det mulig å oppdage abnormaliteter som kan være en indikator på MS. Men ikke alle personer med MS vil nødvendigvis ha unormal CSF.

Oligoklonale bånd består av en gruppe proteiner som kan skilles ut fra immunglobuliner i CSF ved elektroforese (se figur 6). Hvilke antigener som trigger produksjonen av OCB er foreløpig ikke blitt identifisert. Opptil 90 % av personer med attackvis MS har OCB i cerebrospinalvæsken (CSF), og for å få diagnosen MS, må det være minst 2 bånd i CSF, som ikke finnes i serum<sup>30</sup>.



Opptil 90 % av personer med attackvis MS har oligoklonale bånd i CSF.



**Figur 6. Forskjellige CSF/serum-mønstre ved isoelektrisk gelelektroforese<sup>31</sup>**

(1) Normalt mønster som viser fravær av tydelige bånd; (2) typisk mønster for oligoklonale bånd i CSF (men ikke i serum) hos en person med klinisk fastslått MS.

En annen markør for intratekal IgG-produksjon er IgG-indeks sammenlignet med IgG i serum. En CSF IgG-indeks som er større enn 0,7 er unormal, og denne kan være forhøyet hos omtrent 75 % av personer med MS<sup>32</sup>. MBP-nivået (myelinbasisk protein) kan være normalt hos personer med MS, og selv om det er forhøyet, er det ikke en spesifikk markør og dermed ikke nyttig for diagnostisering.

Standard verdier i CSF, dvs. celletelling og kjemiske analyser, er vanligvis normale eller kun litt forhøyet hos personer med MS. Hvis antallet hvite blodceller er høyere enn 50 celler/ml eller proteinnivået er tydelig forhøyet, eller cytologisk undersøkelse av CSF viser en signifikant andel granulocytter, bør alternative diagnoser vurderes<sup>33</sup>. Typisk cytologi av CSF ved MS viser kun lymfocytter og monocytter, som begge kan være aktive. Et viktig unntak er CSF ved NMO, som ofte kan ha forhøyet antall hvite blodceller, økning i granulocytter ved cytologisk undersøkelse samt forhøyede proteinnivåer, og i sjeldnere tilfeller vil oligoklonale bånd være til stede<sup>34</sup>.

Tilstedeværelsen av oligoklonale bånd er på nåværende tidspunkt ikke påkrevd for å kunne stille diagnosen attakkvis MS, og er kun nødvendig ved diagnostisering av primær progressiv MS i henhold til McDonald-kriteriene fra 2010. En analyse av spinalvæsken kan imidlertid likevel brukes for å skaffe til veie prognostisk informasjon, sørge for veiledning ved differensialdiagnostisering samt øke den diagnostiske sikkerheten<sup>35</sup>.



En analyse av spinalvæsken kan imidlertid likevel brukes for å skaffe til veie prognostisk informasjon, sørge for veiledning ved differensialdiagnostisering samt øke den diagnostiske sikkerheten.

## 4.4 Fremkalt respons-test

Langsommere overføring av nerveimpulser indikerer at nervebanen som blir testet har svekket funksjon, siden tap av myelinskjeder ved MS fører til langsommere nervekonduksjon. Fremkalt respons (EP)-tester er enkle elektriske tester som måler tiden det tar for nervene å respondere på stimuli (f.eks. hvor lang tid nerveimpulsene i øyet, øret eller huden tar før de kommer frem til et spesifikt kortikalt område i hjernen). Den viktigste funksjonen ved slike tester er å finne evidens på klinisk stumme lesjoner i sentralnervesystemet.



Fremkalt respons (EP)-tester er enkle elektriske tester som måler integritet og hastighet ved nervekonduksjon.

De vanligste formene for fremkalt respons (EP – evoked potentials) er visuelt (VEP), somatosensorisk (SSEP) og auditivt fremkalt hjernestammerespons (BAEP). VEP kunne i noen spesifikke tilfeller bidra til diagnosen MS i henhold til tidligere revideringer av McDonald-kriteriene, men dette er ikke lenger med i de diagnostiske algoritmene for 2010-versjonen av McDonald-kriteriene.

VEP-testen er den nyttigste i diagnosearbeidet med MS fordi VEP kan sørge for objektive bevis på en lesjon på synsnerven som ikke nødvendigvis er synlig på et MR-bilde<sup>1</sup>. Vanligvis foreligger det en forsinkelse på 100 millisekunder (kjent som P100-bølge) fra lys kommer inn i øyet til signalet når synsbarken (visuell cortex). Ved MS kan P100-bølgen være fraværende, forsinket eller forstyrret, avhengig av nerveskadens alvorlighetsgrad. For å registrere visuelt fremkalt potensial eller respons plasseres elektroder på pasientens oksipitallapp og pasienten blir bedt om å se på et skiftende rutemønster på en skjerm. Unormale funn i nerveoverføring kan oppdages til tross for normal måling av skarpsyn (visus) eller hos pasienter som ikke husker noen tidligere episoder med optikusnevritt. Dette kan derfor sørge for nyttig retrospektiv registrering av en tidligere demyeliniserende hendelse<sup>36</sup>. Hos pasienter som tidligere har hatt optikusnevritt, er VEP unormal i omtrent 90 % av tilfellene, men i gjennomsnitt kan VEP være unormal hos mer enn 50 % av pasientene som ikke tidligere har hatt optikusnevritt<sup>37</sup>.

Selv om de ikke er inkludert i dagens diagnostiske algoritmer, sier retningslinjene til «American Academy of Neurology» for fremkalt respons at VEP anbefales som «antakeligvis nyttig» for å identifisere pasienter med risiko for å utvikle MS, at SSEP «kanskje kan være nyttig» og at det foreligger «utilstrekkelig evidens» for å anbefale BAEP til dette formålet<sup>38</sup>.

Hos pasienter med et CIS (f.eks. optikusnevritt, hjernestamme-/lillehjernesyndromer eller transvers myelitt), har EP (fremkalt respons) liten nytte med tanke på å forutsi høyere risiko for å utvikle ytterligere angrep<sup>39</sup>.

## 4.5 Laboratorietester og biomarkører

Generelle laboratorietester som for eksempel metabolsk panel og komplett blodtelling, blodsenkning (SR), vitamin B12-nivå, dobbelttrådet DNA-test, konsentrasjon av revmatoid faktor, nivå av tyroïdstimulerende hormon (TSH) og, dersom pasientens historie tilsier det, HIV- (humant immunsviktvirus) og *Borrelia*-titre kan være nyttige med tanke på å utelukke en MS-diagnose (ved å indikere andre sykdommer), men vil ikke bidra til en positiv MS-diagnose<sup>40,41</sup>.





Generelle laborietester er nyttige med tanke på å utelukke en MS-diagnose (ved å indikere andre sykdommer).

Validerte biomarkører for klinisk sykdomsaktivitet vil være svært nyttig i diagnostiseringen av MS. Pålitelige biomarkører er med på å bestemme den innledende behandlingen, overvåker responsen på behandlingen og kan til og med bidra til en *a priori* prediksjon av terapivikt.

Som tidligere nevnt er tilstedeværelsen av oligoklonale bånd i spinalvæsken en godt validert biomarkør som er nyttig når den initielle diagnosen av MS skal stilles. Antistoffer mot akaporin-4 hos pasienter med NMO identifiserer pasienter med en underliggende patofysiologi og et klinisk forløp som er fundamentalt forskjellig fra MS.

Det diskuteres fortsatt om nøytralisering av antistoffer mot interferon-beta (IFN- $\beta$ ) er nyttig med tanke på å identifisere terapivikt og eventuelt sørge for veiledning vedrørende terapeutiske endringer.

Etter godkjenningen av natalizumab har tre nye laborietester blitt introdusert i klinisk praksis. I motsetning til IFN- $\beta$ -antistoffer er det ingen tvil om at nøytralisering av anti-natalizumab-antistoffer indikerer tap av effekt og gir høyere risiko for allergiske reaksjoner. Behandling med natalizumab bør derfor avsluttes når man har testet positivt på anti-natalizumab-antistoffer to ganger.

Selv om flere andre mulige biomarkører i serum og spinalvæske har blitt beskrevet, har ingen så langt blitt validert for klinisk bruk. Mikromatrise eller metode for samtidig analyse av store antall gener eller proteiner kan bidra til å identifisere mer pålitelige biomarkører eller mønstre av flere biomarkører, og gir forbedret spesifisitet. Den heterogene naturen til MS kan gjøre det nødvendig å identifisere individualiserte biomarkører for å kunne bidra til diagnostisering og behandling<sup>41</sup>.



Hvordan vil du forklare de ulike undersøkelsene som er nødvendige for å komme frem til en diagnose, og kan du tenke deg hva begrepet «klinisk diagnose» kan bety for en som utredes for mulig MS?

Den viktigste faktoren for diagnostisering av MS er om personen oppfyller kriteriene for diagnosen på et klinisk nivå. En «klinisk diagnose» innebærer at det gjennom spørsmål og nevrologisk undersøkelse er tydelig at personen innfrir kravene til «bildet» av en person som har MS, og at det foreligger tilstrekkelig evidens på dette i pasientens symptomer samt i resultatene fra den nevrologiske undersøkelsen. Nevrologen samler evidens fra pasienthistorien og undersøkelsen, og vil om nødvendig gi personen en «klinisk diagnose» og forklare at det nå vil være behov for å utføre laboratorieundersøkelser for å bekrefte det kliniske bildet.

Det kan ta tid å gjennomføre disse undersøkelsene og tolke resultatene, og denne lange ventetiden vil være en periode med stor usikkerhet for pasientene og de pårørende. Det kan hevdes at diagnosen kun bør stilles etter at alle tester er gjennomført, men fordi en MS-diagnose er såpass signifikant, er det viktig at nevrologen gir et lite «forvarsel» for å forberede

pasienten på hva resultatet kan bli. Det finnes fortsatt ikke én spesifikk diagnostisk test for MS så en pakke med laboratorieundersøkelser er nyttig, selv om det ikke alltid er nødvendig med alle.

For pasienter som mistenkes å ha primær progressiv MS, kan perioden før en endelig diagnose stilles føles spesielt lang, fordi de diagnostiske kriteriene kun kan oppfylles etter at pasienten har vist sykdomsprogresjon over tid. Dette kan være en ekstremt frustrerende tid for pasienten.



På hvilken måte vil du gi støtte til familien i denne perioden?

Denne tiden kan føles som en berg-og-dalbane – ikke bare for den som undersøkes for en mulig MS-diagnose, men også for de pårørende. Tiden det tar å stille en endelig diagnose kan for noen være en tid full av frykt, fortvilelse og stor usikkerhet. Det er derfor viktig at familien tar dette innover seg, og at de får mulighet til å snakke med noen som har kunnskap om MS og MS-diagnosen og kan stille eventuelle spørsmål de måtte ha. Det er selvsagt viktig å forsøke å berolige familien i en slik tid, men husk, de kommer aldri til å glemme (eller tilgi) eventuelle falske forhåpninger.

Det er viktig at sykepleieren viser empati med familien i en slik stund og å si ting som: «dette må være en veldig vanskelig tid for deg og familien din» eller «det er tydelig at du er veldig glad i ... din og du føler deg nok litt hjelpeløs akkurat nå...» gjør at familien får følelsen av at de kan snakke med deg, og det kan være med på å oppmuntre til effektiv toveis-kommunikasjon.

Det er viktig å gi familien god informasjon om hvordan den diagnostiske prosessen foregår, og det er viktig at de er klar over at denne perioden, som noen ganger kan gå over lang tid, kan innebære stor usikkerhet. Det er også viktig å forklare familien at deres kjære kan komme til å oppleve humørsvingninger og være redde og frustrerte, og de kan kanskje ta dette ut på familien. Familien ønsker kanskje å vite hva de kan gjøre for å støtte sin kjære, og da er det viktig at de får forklart hvordan de kan være til hjelp. De kan (for eksempel) følge dem til legetimer, for «to sett med ører er bedre enn ett». De kan også gi emosjonell støtte, snakke med sin kjære, men må ikke være overoptimistiske (eller underoptimistiske) når det gjelder utfallet. Legg vekt på hvor viktig det er at familien lytter til sine kjære – de må ikke undervurdere betydningen av sin støtte i en slik tid.

Det er helt avgjørende at familien er klar over hvor de kan henvende seg, og hvem de kan henvende seg til hvis de vil snakke om det som bekymrer dem. Sørg for at de får kontaktinformasjon til organisasjoner eller personer som forstår hva de går gjennom – det gjør at det blir mindre ensomt. Disse ressursene vil selvfølgelig variere fra land til land. Det er også viktig å luke ut de mange mytene og misforståelsene angående MS, så spør de pårørende hva de vet om MS slik at du kan gi dem riktig og oppdatert informasjon. Gi de pårørende tilstrekkelig informasjon! Hvis du gir for lite informasjon eller bruker en profesjonell sjargong, vil de nesten

helt sikkert blir engstelige. Kanskje de har lyst til å lete etter informasjon om diagnosen på egen hånd. Henvis dem derfor til pålitelig nettsteder eller anbefal informasjonshefter og bøker med god og riktig informasjon.

Foreldre kan føle skyld dersom barnet deres undersøkes for MS, og det kan være de føler at de har noen direkte skyld i barnets diagnose. Nok en gang, det er viktig å gi ærlig og riktig informasjon og forklare at MS-diagnosen ikke skyldes noe de har gjort eller har unnlatt å gjøre for barnet sitt.



## 4.6 Oppsummering

- T2-vektet bildetaking og FLAIR-sekvenser har høy sensitivitet for deteksjon av MS-lesjoner, som vises på bildene som lokaliserte hyperintense lesjoner (lyse, hvite flekker).
- Den heterogene patologiske naturen ved individuelle hyperintense lesjoner mangler spesifisitet.
- Gadoliniumforsterket T1-vektet MR gjør at aktive lesjoner kan skilles fra inaktive lesjoner.
- Det kreves DIS og DIT for å kunne bekrefte MS-diagnosen.
- Bruk av MR for å påvise lesjoner er viktig når det gjelder diagnostisering og behandling av personer med MS. Korrelasjonen mellom lesjoner og de kliniske aspektene ved en forverringsepisode eller progresjon av funksjonsnedsettelse er langt fra godt nok bevist.
- Oligoklonale bånd i spinalvæsken er støttende evidens for PPMS-diagnose, men dette er ikke lenger med i den diagnostiske algoritmen for RRMS.
  - Det må minst være 2 eller 3 bånd i spinalvæsken som ikke er til stede i serum.
  - Opptil 90 % av personer med RRMS har oligoklonale bånd i spinalvæsken.
- VEP-testing kan være nyttig i det diagnostiske arbeidet med MS, siden det sørger for objektive bevis på en lesjon på nervus optikus, som ikke nødvendigvis er synlig på MR, men dette er ikke med i den diagnostiske algoritmen for MS i henhold til de reviderte McDonald-kriteriene fra 2010.
- MS er fortsatt en *diagnose basert på eksklusjon*, og det innebærer at det ikke er mulig å stille diagnosen direkte basert på spesifikke forhold (f.eks. laboratorietester). MS kan kun diagnostiseres etter omhyggelig eksklusjon av mulige differensialdiagnoser. Generelle laboratorietester er mer nyttig for å utelukke en MS-diagnose enn å bekrefte MS.
- Det foreligger per i dag ingen klinisk testede biomarkører for MS, med unntak av:
  - Oligoklonale bånd i spinalvæsken er en validert biomarkør for å stille en MS-diagnose.
  - Tilstedeværelsen av akvaporin-4-antistoffer indikerer en NMO-diagnose.



**Punkter til refleksjon:**

Hva betyr en økning i antall lesjoner og lesjoner i ulike områder av sentralnervesystemet for personer med MS, og hvordan kan dette knyttes til en MS-diagnose?

---

---

---

**Punkter til refleksjon:**

Kan MS diagnostiseres på bakgrunn av oligoklonale bånd i spinalvæsken?

---

---

---

**Punkter til refleksjon:**

Finnes det spesifikke biomarkører for å diagnostisere eller utelukke MS?

---

---

---

**Punkter til refleksjon:**

Hvilken rolle har MS-sykepleieren i det diagnostiske arbeidet?

---

---

---

## 5 Identifisering av MS-attakk (forverringsepisoder)

### Intro

### 5.1 Læringsmål

Når du har gått gjennom denne delen skal du være bedre rustet til å:

- identifisere et MS-attakk
- skille attakk fra sykdomsprogresjon og andre ikke-MS-relaterte lidelser.

### 5.2 Hvordan kan man identifisere en forverringsepisode eller attakk?

Attakk eller forverringsepisoder ved MS forekommer som inflammatoriske prosesser som forårsaker akutt skade på eller ødeleggelse av myelinskjeden rundt aksonene eller av selve aksonene i sentralnervesystemet (se Modul 1), og som dermed fører til nye og forbigående funn ved nevrologisk undersøkelse (tegn) og/eller som fører til symptomer. Attakker følges som regel av bedring når det gjelder tegn/symptomer, samt fullstendig bedring i de tidligere fasene av sykdommen. Attakker ble av panelet for diagnostiske kriterier i 2010, definert som «pasient-rapporterte symptomer eller objektivt observerte tegn som er typiske for en akutt inflammatorisk, demyeliniserende hendelse i sentralnervesystemet, som varer minst 24 timer, uten at det foreligger feber eller infeksjon». Attakker eller forverringsepisoder må skilles fra pseudo-attakker som vanligvis forekommer ved feber. Når det foreligger tegn og symptomer uten tilsynelatende bedring, beskrives situasjonen som en klinisk progresjon, da dette forekommer fra symptomdebut hos personer med primær progressiv MS og, hos noen personer, etter en periode med forverringsepisoder (sekundær progressiv MS)<sup>42</sup>.



MS-attakk forekommer som inflammatoriske prosesser som forårsaker akutt skade på eller ødeleggelse av myelinskjeden rundt aksonene eller av selve aksonene i sentralnervesystemet.



Hvordan vil du hjelpe en person med MS med å identifisere hva en forverringsepisode er, og skaffe seg den kunnskap og kompetanse som er nødvendig for å kunne vite forskjellen på en forverringsepisode eller attakk og fluktuerende symptomer?

Det er ofte vanskelig for personer med MS å forstå hva som faktisk er en forverringsepisode – spesielt fordi mange andre miljømessige og emosjonelle faktorer kan trigge en økning i MS-symptomer. Det er avgjørende at pasientene får informasjon på et tidlig stadium med tanke på «hva er en forverringsepisode», slik at de ikke blir redde og er i stand til å håndtere symptomene effektivt selv, eller vet når de bør be om hjelp og hvem de bør snakke med. Hvis de ikke får riktig informasjon, kan det hende at noen vil søke hjelp og råd hyppig, siden symptomene deres fluktuerer over tid. Forklar pasienten hva de kan gjøre for å fastslå om det er

en forverringsepisode, for eksempel hvile mer eller holde seg vekke fra varmen. Forklar hvorfor det er viktig å ikke få panikk og forestille seg økt funksjonsnedsettelse. Det kan være nyttig å forklare pasientene at et spørsmål det kan være lurt å tenke over er «påvirker det aktivitetsnivået mitt eller forårsaker det betydelig smerte?» Hvis svaret på noe av dette er ja, bør de be om hjelp.

Pasientene må få informasjon om forskjellen på en forverringsepisode og sykdomsprogresjon. Man kan forklare at et tilbakefall forekommer akutt, eller subakutt. Hvis symptomene har kommet snikende over flere måneder, er det mindre sannsynlig at det er en forverringsepisode og mer sannsynlig at det dreier seg om sykdomsprogresjon. Informer pasienten om at en forverringsepisode involverer symptomer som varer i minst én dag, som regel flere dager. Det er viktig å forklare at for å bli vurdert som en ny forverringsepisode, må symptomene oppstå minst 30 dager etter starten på en tidligere episode. Symptomer som minner om dem som forekommer ved en forverringsepisode kan oppstå når det foreligger en infeksjon, ofte urin- eller luftveisinfeksjon. Det er derfor viktig å utelukke infeksjoner før man tenker at de nye symptomene helt klart skyldes en forverringsepisode, og pasienten må få råd om hvem vedkommende skal kontakte for å gjøre dette og når. I tillegg til informasjon, er det viktig å supplere med skriftlig materiale og adresser til spesifikke nettsteder som kan hjelpe pasienten med å lage en sjekkliste knyttet til symptomene sine.

Det er viktig å forklare hva som skjer rent fysiologisk når det oppstår en forverringsepisode, slik at pasienten blir minst mulig engstelig. Hvilke symptomer som oppleves vil avhenge av det spesifikke området i hjernen eller ryggmargen som er rammet. Noen forverringsepisoder er relativt milde, mens andre kan forårsake mer alvorlige problemer. Det er viktig at pasientene forstår hva som trigger forverringsepisoder som f.eks. fatigue, en infeksjon og til og med stress, selv om evidens på det siste fortsatt er kontroversielt. Livsstilsrelaterte temaer har også betydning når det gjelder å redusere risikoen for forverringsepisoder. Et godt balansert kosthold og regelmessig trening fremmer god helse og kan være med på å redusere risikoen for triggere som f.eks. infeksjoner.

Du kan for eksempel gi pasientene en sjekkliste som inneholder følgende: «du opplever en forverringsepisode dersom du svarer “ja” på følgende spørsmål:»

- Opplever jeg nye symptomer eller en forverring av eksisterende symptomer?
- Har denne forverringen skjedd i løpet av en periode på 24 timer til et par dager?
- Har disse symptomene vart i mer enn 24 timer?
- Har det gått minst en måned siden min forrige forverringsepisode? (Med andre ord, var disse symptomene ikke-eksisterende eller stabile i minst 30 dager før de oppstod eller ble verre?)
- Er jeg fri for feber eller infeksjoner?

Autentiske forverring forekommer minst 30 dager etter oppstarten av enhver tidligere episode, og forventes vanligvis å vare i minst 24 timer. Ved en forverring kan ofte symptombildet omfatte utvikling av nye symptomer som pasienten ikke har opplevd før, men kan også omfatte gjensyn med symptomer som pasienten tidligere har opplevd (i slike tilfeller kan det imidlertid være svært utfordrende å skille dette fra pseudo-attakker). Symptomene oppstår vanligvis over en periode på få timer (muligens dager), og kan vare i alt fra noen få dager til flere måneder. Dette vil være vanskelig for pasienten, ikke bare fysisk, men også psykisk, og MS-sykepleieren kan sørge for hjelp og støtte i en slik tid<sup>42</sup>.



Når det foreligger tegn og symptomer uten tilsynelatende bedring, beskrives situasjonen som en klinisk progresjon.

Vi vil se nærmere på screening-redskaper til bruk i evalueringen av symptomer og sykdomsprogresjon i den neste delen av denne modulen.

Det er klart at vedvarende fatigue ikke nødvendigvis er et tegn på forverring, men dersom akutt, uttalt fatigue som debutsymptom oppstår plutselig og vedvarer i mer enn noen få dager, er det grunnlag for å gjennomføre ytterligere undersøkelser.

Det er godt etablert at høye doser av kortvarig, intravenøs kortikosteroidbehandling gir symptomatisk lindring og forkorter bedringsfasen ved akutte sykdomsrelaterte angrep, og det er derfor viktig at denne typen behandling tilbys til alle pasienter. Den endelige avgjørelsen om å gi kortikosteroider bør bare tas etter nøye vurdering av nytte/risiko-forholdet, siden kortikosteroider ikke er uten bivirkninger, og bedring til slutt vil finne sted uavhengig av behandling.

Hvis personen med MS opplever en økning i symptomer som har klar temporal sammenheng med midlertidig forhøyet kjerne kroppstemperatur som skyldes infeksjon (f.eks. urinveisinfeksjon), feber, trening eller omgivelsestemperatur, skal ikke disse symptomene vurderes som en forverringsepisode, men heller som en pseudo-forverring. Det er derfor avgjørende at MS-sykepleieren utelukker at personen oppfyller ovenstående, ved å stille grundige spørsmål og sjekke anamnese og notater.



Hvilke spørsmål og undersøkelser vil du gå gjennom for å fastslå om pasienten opplever en forverringsepisode?

### 1. Historien til symptomdebuten

Spør pasienten om symptomene satte inn subakutt/akutt. Når startet symptomene? Har symptomene vært til stede kontinuerlig i mer enn 24 timer? Be pasienten om å beskrive hvordan tilstanden er nå i forhold til hva den var for 30 dager siden. Hvilke symptomer opplever pasienten? Er disse symptomene nye eller har pasienten opplevd dem før? Er det noe som gjør dem verre?

2. I hvilken grad er symptomene funksjonsnedsettende?

Det er viktig å fastslå på hvilken måte disse «nye» eller økte symptomene påvirker personen i dagliglivet. Hva kan de ikke gjøre nå som de kunne gjøre for noen dager siden? Be pasienten om å beskrive hvordan de «nye» eller økte symptomene hindrer ham eller henne i dagliglivet, både hjemme og på jobb.

3. Utelukk at det dreier seg om en pseudoforverring

Før man bekrefter en forverringsepisode, er det viktig å utelukke en pseudoforverring, selv om det ikke alltid er enkelt. Det er viktig å spørre pasienten om symptomene virker å sette inn eller øke når pasienten blir overopphetet. Dette betyr ikke at pasienten har et MS-attakk, det er mer sannsynlig at det er Uhthoffs fenomen, der varme fører til oppblussing av gamle MS-symptomer.

Det kan også skyldes fysisk eller psykisk stress. Fatigue kan ofte føre til en økning i MS-symptomer. Det er svært viktig å spørre pasienten om aktivitetsnivået den siste tiden – kanskje har pasienten hatt en spesielt strevsom eller stressende livsstil, eller har trent mer enn vanlig, noe som kan øke fatigue-nivåene og dermed forverre eksisterende nevrologiske symptomer. Som regel vil de nevrologiske symptomene opphøre så snart den underliggende årsaken av pseudoforverringen er eliminert.

Det er avgjørende å sjekke at pasienten ikke har hatt noen infeksjoner i den siste tiden – det er viktig å vite dette før man administrerer steroider. Still pasienten spørsmål om den generelle helsetilstanden. Spør om pasienten har hatt noen infeksjoner i det siste, eller har vært eksponert for noen som har en infeksjon. Be pasienten om å evaluere kroppen sin fra topp til tå når de skal vurdere om de har en infeksjon. Hvis det nylig har vært en infeksjon, vent til denne er borte før du vurderer bruk av steroider på nytt. Ta en standard MSU (Mid Stream of Urine) selv om pasienten ikke har noen blæresymptomer.

4. Kan de økte symptomene knyttes til menstruasjonssyklusen?

Det er en kjent sak at menstruasjonssyklusen kan ha innvirkning på MS-symptomer. Noen kvinner rapporterer at de opplever økt grad av fatigue og forverring av de andre, allerede eksisterende symptomene omtrent 7 dager før og 3 dager inn i menstruasjonsperioden. Derfor er det viktig å spørre kvinner om hvor i menstruasjonssyklusen de befinner seg.

5. Har pasienten begynt på nye legemidler?

Noen legemidler som forskrives til personer med MS har bivirkninger som kan ligne på en forverringsepisode. Spør pasienten om de nylig har begynt å bruke noen nye legemidler.

6. Det er viktig å gjennomføre en eller annen form for objektiv måling, som for eksempel ta tiden på en 100 m gåtur eller en NHPT (Nine Hole Peg Test). Det er selvfølgelig en fordel at man allerede har utført disse testene når pasienten er «stabil» for å fastslå baseline. Deretter kan dette sammenlignes med resultatene når pasienten kommer til deg med et «attakk». Det er



imidlertid viktig å utføre disse testene også under et angrep slik at en eventuell bedringsprosess kan overvåkes, og det kan avgjøres om steroider er til hjelp for den enkelte pasient.



### 5.3 Oppsummering

- Forverringsepisoder, angrep eller forverringer er nye symptomer eller tegn som oppstår hos en person med MS, og som vanligvis forventes å vare i minst 24 timer.
- Forverringsepisoder kan involvere nye symptomer eller gjensyn med tidligere symptomer:
  - Symptomene kan vedvare i noen få dager eller flere måneder.
- Nye tegn og symptomer som oppstår under midlertidig forhøyet kjerne kroppstemperatur utgjør ikke en forverring, men beskrives som en pseudoforverring.
  - Midlertidig økning i kjernetemperatur kan skyldes en infeksjon (f.eks. UTI), feber, trening eller endring i omgivelsestemperatur.



#### *Punkter til refleksjon:*

Hvilke er de viktigste indikatorene på at en persons symptomer skyldes en forverringsepisode eller angrep?

---

---

---

## 6 Verktøy for å vurdere sykdomsprogresjon



### 6.1 Læringsmål

Når du har gått gjennom denne delen skal du være bedre rustet til å:

- beskrive vurderingsverktøyene EDSS, MSFC og MSSS
- drøfte hvordan disse verktøyene kan være med på å overvåke sykdomsprogresjon ved MS.



### 6.2 Innledning

Vurderingsverktøy brukes vanligvis for å vurdere MS-relatert funksjonsnedsettelse og dens utvikling i løpet av sykdomsforløpet. Verktøyene brukes i kartlegging av sykdommen over tid til:

- å overvåke sykdomsprogresjon hos personer med MS, slik at helsepersonell kan
  - sørge for best mulig behandling i takt med at sykdommen utvikler seg
- å vurdere (i klinisk forskning) hvor effektiv behandlingen som det forskes på er.



Vurderingsverktøy brukes vanligvis for å evaluere MS-relatert funksjonsnedsettelse og dens utvikling i løpet av sykdomsforløpet.

For å gjøre dette, må et verktøy være **presist**, **konsekvent** og **reproduserbart**. Den nøyaktige naturen ved kliniske forsøk krever vurderingsverktøy som er bedre tilpasset til vitenskapelige analyser. Behovene til omsorgspersoner og MS-sykepleiere er imidlertid av en slik karakter at en mer skreddersydd tilnærming er å foretrekke for personer med MS.

Det finnes mange vurderingsverktøy. I denne delen vil vi se på tre av de mest brukte verktøyene:

- Expanded Disability Status Scale (EDSS)
- Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC)
- Multiple Sclerosis Severity Scale (MSSS)



Hvilke vurderingsverktøy bruker du vanligvis? Hvordan vil du kommunisere resultatene av disse verktøyene til pasientene?

GNDS (Guys Neurological Disability Score) er spesielt godt tilpasset for vurdering av funksjonsevne/funksjonsnedsettelse hos personer med MS. Det er et spørreskjema som er svært pasientorientert og mye mer sykepleiervennlig sammenlignet med noen av de andre

medisinske vurderingsverktøyene som f.eks. EDSS. Skjemaet vurderer pasientens funksjonsnedsettelse i foregående måned gjennom intervju av pasienten, og kan gjennomføres av en hvilken som helst helsearbeider. Det er et praktisk skjema der pasientenes synspunkter på sin egen funksjonsnedsettelse inkorporeres på en svært strukturert måte. Skjemaet kan fullføres på telefon, pasienten kan fylle ut skjemaet på venterommet eller det kan sendes til pasienten for utfylling før neste avtale med pasienten.

Du bør snakke med pasienten om at du bruker vurderingsverktøyet, og si hvorfor du gjør det. Alle resultater bør forklares til pasienten nøye, slik at eventuelle funn ikke fører til bekymringer eller frykt.

### 6.3 Expanded Disability Status Scale (EDSS)

EDSS (The expanded disability status scale) er det mest brukte vurderingsverktøyet ved MS. EDSS ble laget i 1983 av dr. Kurtzke<sup>43</sup> ved å utvide verktøyene DSS/FS (Functional Systems) som han opprinnelig hadde utarbeidet i 1955<sup>44</sup>. Disse to systemene (EDSS og FS) ble brukt i det som mest sannsynlig var de to første randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte multisenterstudiene av behandling noensinne utført for MS. Resultatene av studiene ble publisert i 1957 og 1965<sup>44</sup>.



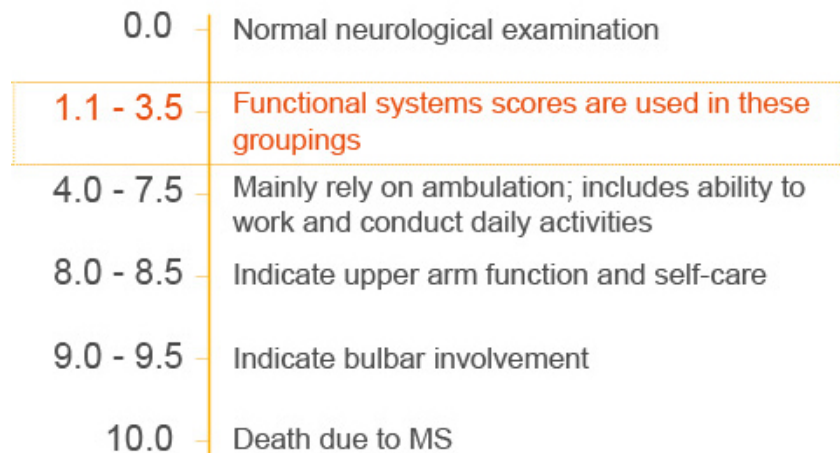
EDSS (The expanded disability status scale) er det mest brukte vurderingsverktøyet ved MS.

EDSS går fra 0 – til 10 og intervallet mellom skårene er 0,5 (med unntak av trinnet 0,5 som ikke eksisterer). Poengskåren representerer sekvensielt høyere grad av funksjonsnedsettelse, der 0 innebærer normal nevrologisk status og 10 innebærer død på grunn av MS. Poengskåren man får på denne skalaen er basert på undersøkelse av en øvet spesialist, som for eksempel en nevrolog eller en spesialisert MS-sykepleier, som gir poeng til en person med MS i henhold til et sett med åtte funksjonstrinn (FFS – Functional System Scales) (se figur 7). Dette kombineres med personens aktuelle gangfunksjon (måles i den midtre delen av skalaen) og armfunksjon og bulbær funksjon som måles i den øvre delen av skalaen.



EDSS går fra 0 til 10 der 0 er knyttet til normal nevrologisk status og 10 innebærer død på grunn av MS..

Den ordinale 20-trinnsskalaen kan samles i følgende grupper:



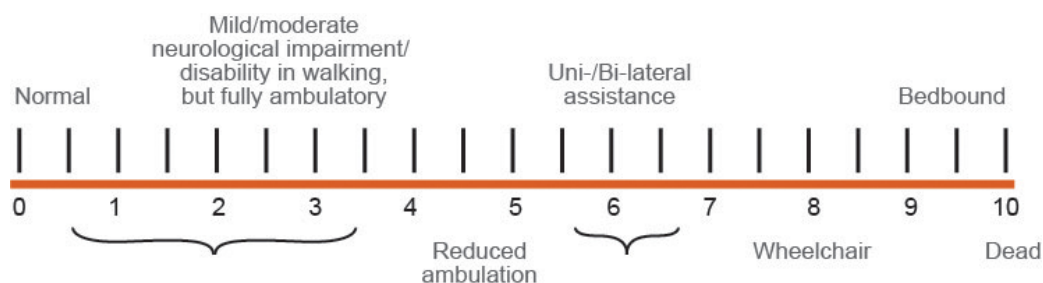
Figur 7. Oppsummering av den ordinale EDSS-skalaen

### 8 funksjonssystemer

- **Pyramidal funksjon** – svakhet eller problemer med å bevege lemmer, spastisitet
- **Cerebellar funksjon** – ataksi, tap av koordinasjon eller skjelvinger (tremor)
- **Hjernestammefunksjon** – problemer knyttet til svekkelse av hjernenervene
- **Sensorisk funksjon** – tap av sensorisk funksjon
- **Blære- og tarm-funksjon**
- **Visuell funksjon**
- **Cerebral (eller mental) funksjon**
- **Annet**

Hvert funksjonsområde gis poeng på en skala fra 0 (ingen svekkelse eller funksjonsnedsettelse) til 5 eller 6 (mer alvorlig svekkelse eller funksjonsnedsettelse).

EDSS kan også illustreres lineært som i figur 8.



Figur 8. Lineær representasjon av EDSS-skalaen

Selv om funksjonsnedsettelsene er plassert i en omtrentlig orden knyttet til i hvilken grad det er trolig at de vil oppstå når sykdommen utvikler seg, er det lite sannsynlig at progresjonen gjennom disse trinnene vil være lineær.



EDSS brukes i stor grad og nevrologer er godt kjent med standard begrepsbruk. Skalaen vurderes som lett å bruke siden den er basert på nevrologisk undersøkelse, bruker et relativt enkelt poengsystem og det foreligger betydelig evidens som underbygger skalaens pålitelighet.

### Fullstendig informasjon om EDSS-skalaen finner du her.

Score	Description
1.0	No disability, minimal signs in one FS
1.5	No disability, minimal signs in more than one FS
2.0	Minimal disability in one FS
2.5	Mild disability in one FS or minimal disability in two FS
3.0	Moderate disability in one FS, or mild disability in three or four FS. No impairment to walking
3.5	Moderate disability in one FS and more than minimal disability in several others. No impairment to walking
4.0	Significant disability but self-sufficient and up and about some 12 hours a day. Able to walk without aid or rest for 500m
4.5	Significant disability but up and about much of the day, able to work full day, may otherwise have some limitation of full activity or require minimal assistance. Able to walk without aid or rest for 300m
5.0	Disability severe enough to impair full daily activities and ability to work a full day without special provisions. Able to walk without aid or rest for 200m
5.5	Disability severe enough to preclude full daily activities. Able to walk without aid or rest for 100m
6.0	Requires a walking aid - cane, crutch, etc - to walk about 100m with or without resting
6.5	Requires two walking aids - pair of canes, crutches, etc - to walk about 20m without resting
7.0	Unable to walk beyond approximately 5m even with aid. Essentially restricted to wheelchair; though wheels self in standard wheelchair and transfers alone. Up and about in wheelchair some 12 hours a day
7.5	Unable to take more than a few steps. Restricted to wheelchair and may need aid in transferring. Can wheel own self but cannot carry on in standard wheelchair for a full day and may require a motorised wheelchair
8.0	Essentially restricted to bed or chair or pushed in wheelchair. May be out of bed much of the day. Retains many self-care functions. Generally has effective use of arms
8.5	Essentially restricted to bed much of the day. Has some effective use of arms. Retains some self-care functions
9.0	Confined to bed. Can still communicate and eat
9.5	Confined to bed and totally dependent. Unable to communicate effectively or eat/swallow
10.0	Death due to MS

**Tabell 8. EDSS oppsummert poengsystem<sup>31</sup>**

EDSS har imidlertid blitt kraftig kritisert, og noen av begrensningene det refereres til er som følger<sup>45</sup>:

- dårlig respons fra personer med MS som har alvorlige funksjonsnedsettelse (EDSS-skår  $\geq 6,0$ )
- lav reproduserbarhet i nedre del av skalaen
- sterkt avhengig av gangfunksjon i midtre del

- begrenset evaluering av funksjon i øvre ekstremiteter
- tar ikke hensyn til kognitiv svikt

En annen begrensning er at progresjon gjennom EDSS ikke er lineær. Funksjonsnedsettelse vurdert med EDSS vil naturlig nok ikke fortsette progresjonen med lik hastighet gjennom hele sykdomsprogresjonen.

I tillegg tar ikke EDSS høyde for mange av de plagsomme symptomene på MS som fatigue (utmattelse) og smerte, evaluerer ikke kognisjon på en tilfredsstillende måte og enda viktigere, skalaen inkluderer ikke personens eget perspektiv på sin egen sykdom.



EDSS tar ikke høyde for mange av symptomene på MS som fatigue (utmattelse) og smerte, evaluerer ikke kognisjon på en tilfredsstillende måte og inkluderer ikke personens eget perspektiv på egen sykdom.

## 6.4 Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC)

Dette vurderingsverktøyet ble utviklet av en arbeidsgruppe som del av et internasjonalt initiativ ledet av det nasjonale MS-forbundet i USA. De ble bedt om å utarbeide anbefalinger for et nytt flerdimensjonalt vurderingsverktøy basert på bruk av kvantitative målinger. Resultatet var MSFC (the Multiple Sclerosis Functional Composite), en sammensatt skala som ble anbefalt til fremtidige kliniske studier av MS<sup>46</sup>.

MSFC er delt i tre deler som omfatter målinger av tre kliniske dimensjoner som på forhånd ble identifisert som viktige aspekter ved MS (tabell 9). MSFC krever minimalt med utstyr og kan gjennomføres på 15 minutter av øvet helsepersonell<sup>47</sup>.



MSFC krever minimalt med utstyr og kan gjennomføres på 15 minutter av øvet helsepersonell.

Klinisk dimensjon	Måling	Enheter
Gangfunksjon	Timed 25-foot walk (gåtur på 25 fot på tid)	Sekunder
Armfunksjon	NHPT (Nine Hole Peg Test)	Sekunder
Kognisjon	PASAT (Paced Auditory Serial Addition Test)	Antall korrekt

Tabell 9. MSFC (Multiple Sclerosis Functional Composite)<sup>47</sup>

**Timed 25-foot walk (25FTW)** innebærer at pasienten går den spesifiserte distansen på 25 fot på vanlig måte – raskest, men tryggest mulig. **Nine-hole peg test (9HPT)** innebærer å ta ni små brikker fra en åpen eske, plassere dem i hullene på en plate (peg board) og så flytte dem tilbake til den åpne esken. Testen gjøres to ganger med hver hånd, og man finner gjennomsnittet for hver hånd separat<sup>48</sup>. **Paced auditory serial-addition test (PASAT)**

innebærer å summere 60 tall sekvensielt i grupper på to, og si svaret med høy stemme. Skåren baseres på poeng gitt for antall korrekte svar<sup>49</sup>.

MSFC omfatter altså tester for fot-/gangfunksjon, armfunksjon og kognitiv funksjon, men inkluderer ikke tester av to andre kliniske dimensjoner som antas å være viktige – visuell og sensorisk funksjon.



MSFC omfatter tester for fot-/gangfunksjon, armfunksjon og kognitiv funksjon.

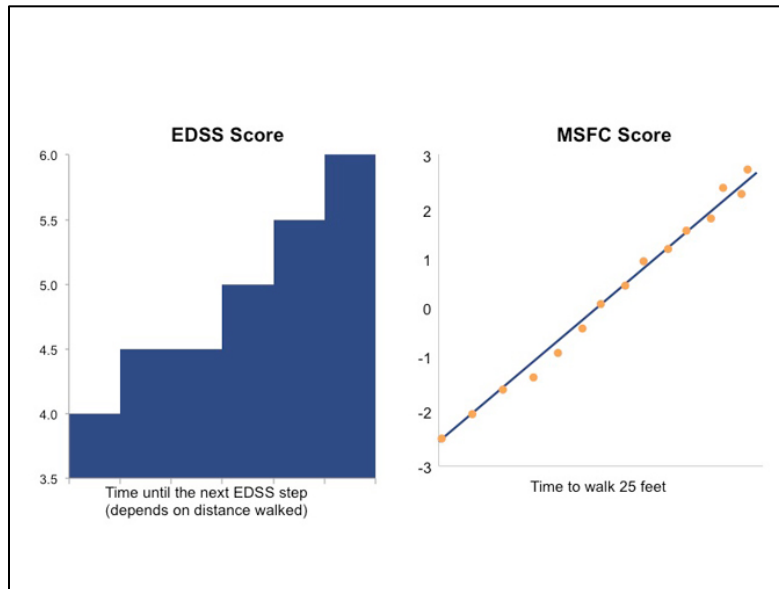
Utfallet fra de individuelle testene blir standardisert mot en referansepopulasjon, og den resulterende z-skåren blir justert slik at en økning i skår representerer forbedring, og man tar gjennomsnittet av z-skårene fra hver kliniske test for å lage en totalskår (se tabell 10). Resultatet består av en total, gjennomsnittlig og standardisert skår som representerer relativ prestasjon på de tre oppgavene sammenlignet med referansepopulasjonen<sup>50</sup>.

<b>Trinn 1</b>	Måling av ubehandlet skår for komponentene: 25FTW (sekunder) 9HPT (sekunder) PASAT (antall korrekt)
<b>Trinn 2</b>	Konverter komponentskår til z-skår basert på gjennomsnitt og standardavvik (SD) hos en referansepopulasjon (vanligvis samlet baseline-populasjon)
<b>Trinn 3</b>	Konverter 25FTW og 9HPT z-skår slik at en reduksjon representerer forverring
<b>Trinn 4</b>	MSFC z-skår = gjennomsnitt av komponentenes z-skår

**Tabell 10. Utrekning av MSFC-skår**

Positive egenskaper ved MSFC inkluderer:

- Skalaen viser moderat god korrelasjon med EDSS.
- MSFC har fordeler i forhold til EDSS i det at den er kontinuerlig, i motsetning til ordinal (se figur 9), og sørger for bedre pålitelighet med tanke på inter- og intrarate.
- MSFC gir god korrelasjon med andre måleverktøy som er spesifisert for funksjonsnedsettelse, inkludert MR og pasientrapportert, sykdomsrelatert QOL.
- Den kan gi klare antydninger om kliniske og MR-resultater.



**Figur 9.** En kontinuerlig skala (f.eks. MSFC, vist til høyre) inneholder mer informasjon enn en ordinal skala (f.eks. EDSS, vist til venstre).

Sammenligninger mellom EDSS og MSFC tyder på at MSFC kan ha bedre korrelasjon med målinger av sykdomsbyrde, inkludert MR<sup>51</sup>. Korrelasjoner mellom MSFC og hjernelesjoner virket å være høyere enn korrelasjoner mellom EDSS og hjernelesjoner hos de samme pasientene<sup>52</sup>. MSFC virket også, i to separate studier, å ha bedre korrelasjon med hjerneatrofi enn EDSS<sup>52,53</sup>. Dette tyder på at MSFC er tettere knyttet til hjernepatologier avdekket av MR enn EDSS.

Til slutt er det verdt å huske at den kliniske betydningen av en endring i MSFC z-skår ikke er entydig<sup>31</sup>, og som det ble sagt i publikasjonen som først beskrev MSFC: «Vi må ha klart for oss at vi leter etter en sammensetning som kan fungere som et målingsinstrument for klinisk utfall i en klinisk studie. Selv om pasientene som var inkludert dekket hele EDSS-spekteret fra lavt til høyt, passer ikke dette sammensatte målingsinstrumentet nødvendigvis til individuell pasientbehandling eller -evaluering, og vil ikke nødvendigvis påvise en betydelig klinisk endring som sådan, men vil være knyttet til klinisk endring.»<sup>50</sup>.

## 6.5 Multiple Sclerosis Severity Scale (MSSS)



MSSS-skalaen er utformet for å sørge for en måling av sykdommens alvorlighetsgrad.

I MSSS blir elementet sykdomsvarighet lagt til EDSS-skalaen, og den er utformet for å sørge for en måling av sykdommens alvorlighetsgrad<sup>54</sup>.

Tidligere forelå det ingen enkel relasjon mellom EDSS og sykdomsvarighet, og å innlemme dette parameteret er ikke gjort i en håndvending. MSSS korrigerer EDSS med tanke på



varighet ved å bruke en enkel aritmetisk metode for å sammenligne en persons funksjonsnedsettelse med distribusjon av skår i tilfeller med tilsvarende sykdomsvarighet<sup>54</sup>.

MSSS-algoritmen er en enkel metode for å justere funksjonsnedsettelse med sykdomsvarighet. Pasientene ble stratifisert med hensyn til antallet hele år fra første symptomer til EDSS-vurdering. Hvert år ble analysert med de to årene på hver side. For eksempel ble resultatene fra år 5 generert med utgangspunkt i data for alle pasienter med debut av symptomer som kunne tilskrives MS fra 3 til 7 år. Innenfor hvert år ble EDSS-skårene rangert og gjennomsnittet for laveste og høyeste resultat for hver mulige EDSS-verdi (0, 1, 1,5, , , 9,5) ble utregnet. Disse gjennomsnittlige tallene ble så normalisert ved å dele på antallet tilgjengelige vurderinger for det aktuelle året. De normaliserte verdiene ble multiplisert med 10 for å gi en rangering fra 0 til 10 (for enklere sammenligning med rådata fra EDSS). Derfor er MSSS desilen av EDSS innenfor området av pasienter som hadde samme sykdomsvarighet<sup>54</sup>.

Roxburgh og kollegaer demonstrerte at gjennomsnittlig MSSS viste stabilitet over tid, selv om det var betydelige endringer i individuell MSSS-skår, noe som kan skyldes den uforutsigbare naturen til MS. Dette tyder på at MSSS er en nyttig måling for studier av pasientgrupper, men kan ikke brukes til å forutsi senere funksjonsnedsettelse hos enkeltindivider med nøyaktighet. Med andre ord vil en pasientgruppe med høyere gjennomsnittlig MSSS enn en annen gruppe sannsynligvis opprettholde en høyere MSSS 5, 10 og til og med 15 år senere, selv om individuelle MSSS-skårer innenfor gruppene kan fluktuere over tid.

Derfor er verdien av dette screening-verktøyet i den daglige pleien av personer med MS trolig ikke så god som med EDSS eller MSFC.

På nåværende tidspunkt kan det virke som om de fleste nevrologer vil bruke EDSS for å vurdere sykdomsprogresjon, og MSFC vil bli validert og få mer innflytelse etter hvert som tiden går. Det er sannsynlig at MSFC aldri vil bli brukt i klinisk praksis, men kan bli en god erstatning for kliniske studier, der EDSS uansett fortsatt blir vurdert som det foretrukne primære målingsverktøyet for utfall med tanke på sykdomsprogresjon. Det vil være nyttig for MS-sykepleieren å kunne forklare pasienten hva EDSS og MSFC faktisk innebærer, og hva endringer i skår fra disse verktøyene kan bety for den enkelte over tid.



## 6.6 Oppsummering

- Vurderingsverktøy overvåker sykdomsprogresjon hos personer med MS
- Tre av de mest brukte verktøyene er EDSS (Expanded Disability Status Scale), MSFC (the Multiple Sclerosis Functional Composite) og MSSS (the Multiple Sclerosis Severity Scale)
- På nåværende tidspunkt kan det virke som om de fleste nevrologer vil bruke EDSS for å vurdere sykdomsprogresjon



***Punkter til refleksjon:***

Hva er forskjellen på vurderingsverktøyene EDSS, MSFC og MSSS?

---

---

---

***Punkter til refleksjon:***

Hvordan vil du forklare en endring i EDSS- eller MSFC-skår med hensyn til en pasients sykdomsprogresjon og effekten på funksjonsnedsettelse?

---

---

---

***Punkter til refleksjon:***

Hvordan kan du knytte resultatmålene og skårene til de daglige erfaringene til personer som lever med MS?

---

---

---



## Oppsummering av modulen

- MS-diagnosen avhenger av en lang rekke kliniske og parakliniske tester og kriterier.
- Kliniske symptomer er avgjørende for å kunne bekrefte MS, men tilstander som er forløpere for MS (CIS og RIS) blir nå identifisert via blant annet MR.
- En MS-diagnose er svært kompleks, og det tar lang tid å stille diagnoser, noe som kan være både forvirrende og bekymringsfullt for pasienten.
- MS-sykepleiere skal kunne forklare testene, resultatene og hva dette innebærer slik at pasientene kan håndtere sykdommen selv i denne svært utfordrende tiden.
- Dette bygger en sterk relasjon og vil understøtte og underbygge fremtidig pleie gjennom hele MS-forløpet.
- Evalueringen av sykdomsstatus og -progresjon vil utføres enten etter en forverringsepisode eller ved jevnlige kontroller.
- Vi understreker at dersom MS-sykepleieren klarer å hjelpe pasienten gjennom testene og resultatene og forklare betydningen av endringer i skår, vil forholdet mellom MS-sykepleieren og pasienten bli styrket gjennom delt beslutningstaking, avtalte mål og gjensidig tillit. Dette vil fremme pasientetterlevelse og kommunikasjon.
- Kunnskap om pasienthistorie, komorbiditeter og sykdomsstatus er avgjørende for å kunne gi optimal pasientpleie.
- I modul 4 vil vi ta for oss ulike behandlingsmuligheter.



## Fullstendig referanseliste

1. Edwards RG, Barlow JH, Turner AP. Experiences of diagnosis and treatment among people with multiple sclerosis. *J Eval Clin Pract* 2008; 14(3): 460–4.
2. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, *et al.* New diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983; 13(3): 227–31.
3. McDonald WI, Compston A, Edan G, *et al.* Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 50(1): 121–7.
4. Polman CH, Reingold SC, Edan G, *et al.* Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the “McDonald Criteria”. *Ann Neurol* 2005; 58(6): 840–6.
5. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, *et al.* Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the “McDonald Criteria”. *Ann Neurol* 2011; 69(2): 292–302.
6. Martin J, Lowenstein DH, Hauser SL in Harrison's Neurology in Clinical Medicine. Ed Hauser SL. Hill Companies, Inc. 2006; p17–23.
7. Schumacher G, Beebe G, Kibler R, *et al.* Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: Report by the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. *Ann N Y Acad Sci* 1965; 122: 552–68.
8. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, *et al.* Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 2006; 66(10): 1485–9.
9. Miller D, Weinshenker B, Filippi M, *et al.* Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Mult Scler* 2008; 14(9): 1157–74.
10. Marrie RA, Horwitz R, Cutter G, *et al.* Comorbidity delays diagnosis and increases disability at diagnosis in MS. *Neurology* 2009; 72(2): 117–24.
11. Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR, *et al.* Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain* 2008; 131(Pt 3): 808–17.
12. Okuda DT, Mowry EM, Beheshtian A, *et al.* Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome. *Neurology* 2009; 72(9): 800–5.
13. Lebrun C, Bensa C, Debouverie M, *et al.* Association between clinical conversion to multiple sclerosis in radiologically isolated syndrome and magnetic resonance imaging, cerebrospinal fluid, and visual evoked potential: follow up of 70 patients. *Arch Neurol* 2009; 66(7): 841–6.
14. Siva S, Saip S, Altintas A, *et al.* Multiple sclerosis risk in radiologically uncovered asymptomatic possible inflammatory demyelinating disease. *Mult Scler* 2009; 15(8): 918–27.
15. Okuda DT, Mowry EM, Cree BA, *et al.* Asymptomatic spinal cord lesions predict disease progression in radiologically isolated syndrome. *Neurology* 2011; 76(8): 686–92.
16. Barkhof F, Filippi M, Miller DH, *et al.* Comparison of MR imaging criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain* 1997; 120(Pt 11): 2059–69.
17. Tintoré M, Rovira A, Martínez MJ, *et al.* Isolated demyelinating syndromes: comparison of different MR imaging criteria to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21(4): 702–6.
18. McHugh JC, Galvin PL, Murphy RP. Retrospective comparison of the original and revised McDonald Criteria in a general neurology practice in Ireland. *Mult Scler* 2008; 14(1): 81–5.
19. Albertyn C, O'Dowd S, McHugh J, *et al.* Compliance with McDonald criteria and red flag recognition in a general neurology practice in Ireland. *Mult Scler* 2010; 16(6): 678–84.

20. Swanton JK, Fernando K, Dalton CM, *et al.* Modification of MRI criteria for multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77(7): 830–3.
21. Swanton JK, Rovira A, Tintore M, *et al.* MRI criteria for multiple sclerosis in patients presenting with clinically isolated syndromes: a multicentre retrospective study. *Lancet Neurol* 2007; 6(8): 677–86.
22. Montalban X, Tintoré M, Swanton J, *et al.* MRI criteria for MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology* 2010; 74(5): 427–34.
23. Tur C, Tintoré M, Rovira A, *et al.* Very early scans for demonstrating dissemination in time in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008; 14(5): 631–5.
24. Rovira A, Swanton J, Tintoré M, *et al.* A single, early magnetic resonance imaging study in the diagnosis of multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2009; 66(5): 587–92.
25. Boesch C. Molecular aspects of magnetic resonance imaging and spectroscopy. *Mol Aspects Med* 1999; 20(4–5): 185–318.
26. Wattjes MP, Harzheim M, Lutterbey GG, *et al.* Does high field MRI allow an earlier diagnosis of multiple sclerosis? *J Neurol* 2008; 255(8): 1159–63.
27. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL *et al.* Multiple sclerosis and other demyelinating diseases. Chapter 375 in: *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2008.
28. Zivadinov R, Leist TP. Clinical-magnetic resonance imaging correlations in multiple sclerosis. *J Neuroimaging* 2005; 15(4 Suppl): 10S–21S.
29. Barkhof F. The clinico-radiological paradox in multiple sclerosis revisited. *Curr Opin Neurol* 2002; 15(3): 239–45.
30. Link H, Huang YM. Oligoclonal bands in multiple sclerosis cerebrospinal fluid: an update on methodology and clinical usefulness. *J Neuroimmunol* 2006; 180(1): 17–28.
31. Compston A, Confavreux C, Lassmann H *et al.* *McAlpine's Multiple Sclerosis*. 4th ed. London: Churchill Livingstone; 2006.
32. Mehling M, Kuhle J, Regeniter A. 10 most commonly asked questions about cerebrospinal fluid characteristics in demyelinating disorders of the central nervous system. *Neurologist* 2008; 14(1): 60–5.
33. Bourahoui A, de Seze J, Gutierrez R, *et al.* CSF isoelectrofocusing in a large cohort of MS and other neurological diseases. *Eur J Neurol* 2004; 11(8): 525–9.
34. Zaffaroni M. Cerebrospinal fluid findings in Devic's neuromyelitis optica. *Neurol Sci* 2004; 25(Suppl 4): S368–70.
35. Tintoré M, Rovira A, Río J, *et al.* Do oligoclonal bands add information to MRI in first attacks of multiple sclerosis? *Neurology* 2008; 70(13 Pt 2): 1079–83.
36. Hassan-Smith G and Douglas MR. Epidemiology and diagnosis of multiple sclerosis. *Br J Hosp Med (Lond)* 2011; 72(10): M146–53.
37. Chiappa K. Pattern-shift visual, brainstem auditory and short-latency somatosensory evoked potentials in multiple sclerosis. *Ann N Y Acad Sci* 1984; 436: 315–27.
38. Gronseth GS, Ashman EJ. Practice parameter: the usefulness of evoked potentials in identifying clinically silent lesions in patients with suspected multiple sclerosis (an evidence-based review). *Neurology* 2000; 54(9): 1720–5.
39. Pelayo R, Montalban X, Minoves T, *et al.* Do multimodal evoked potentials add information to MRI in clinically isolated syndromes? *Mult Scler* 2010; 16(1): 55–61.
40. Giesser BS. Diagnosis of multiple sclerosis. *Neurol Clin* 2011; 29(2): 381–8.
41. Graber JJ and Dhib-Jalbut S. Biomarkers of disease activity in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2011; 305(1–2): 1–10.
42. Multiple Sclerosis Society; Frohman E M, in *A Practical Primer: Multiple Sclerosis for the Physician Assistant* Ed; Frohman T, O'Donoghue D, and Northrop D. 2011: 71–81.

43. Kurtzke JF. Rating neurological impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33(11): 1444–52.
44. Kurtzke JF. Historical and clinical perspectives of the expanded disability status scale. *Neuroepidemiology* 2008; 31(1): 1–9.
45. Rudick RA, Polman CH, Cohen JA, *et al.* Assessing disability progression with the Multiple Sclerosis Functional Composite. *Mult Scler* 2009; 15(8): 984–97.
46. Rudick R, Antel J, Confavreux C, *et al.* Recommendations from the National Multiple Sclerosis Society Clinical Outcomes Assessment Task Force. *Ann Neurol* 1997; 42(3): 379–82.
47. Fischer JS, Jack AJ, Knicker JE, Rudick RA, Cutter G. *Administration and scoring manual for the Multiple Sclerosis Functional Composite Measure (MSFC)*. Canada: Demos, 1999.
48. Goodkin DE, Hertsgaard D, Seminary J. Upper extremity function in multiple sclerosis: improving assessment sensitivity with box-and-block and nine-hole peg tests. *Arch Phys Med Rehabil* 1988; 69(10): 850–4.
49. Gronwall DM. Paced auditory serial-addition task: a measure of recovery from concussion. *Percept Mot Skills* 1977; 44(2): 367–73.
50. Cutter GR, Baier ML, Rudick RA, *et al.* Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure. *Brain* 1999; 122(Pt 5): 871–82.
51. Kalkers NF, Bergers L, de Groot V, *et al.* Concurrent validity of the MS Functional Composite using MRI as a biological disease marker. *Neurology* 2001; 56(2): 215–19.
52. Kalkers NF, Bergers E, Castelijns JA, *et al.* Optimizing the association between disability and biological markers in MS. *Neurology* 2001; 57(7): 1253–8.
53. Fisher E, Rudick RA, Cutter G, *et al.* Relationship between brain atrophy and disability: an 8-year follow-up study of multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2000; 6(6): 373–7.
54. Roxburgh RH, Seaman SR, Masterman T, *et al.* Multiple Sclerosis Severity Score: using disability and disease duration to rate disease severity. *Neurology* 2005; 64(7): 1144–51.