

Brunstad Henriette Svenning  
Borgen Sondre Nilsen  
Hasli Synnøve Myre

# Er gadoliniumkontrast alltid nødvendig ved oppfølgingsundersøkelser av MS-pasienter?

Bacheloroppgave i Radiografi  
Veileder: Beathe Sitter  
Mai 2022



Brunstad Henriette Svenning  
Borgen Sondre Nilsen  
Hasli Synnøve Myre

# **Er gadoliniumkontrast alltid nødvendig ved oppfølgingsundersøkelser av MS-pasienter?**

Bacheloroppgave i Radiografi  
Veileder: Beathe Sitter  
Mai 2022

Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet  
Fakultet for medisin og helsevitenskap  
Institutt for sirkulasjon og bildediagnostikk



## Sammendrag

**Innledning:** Pasienter med Multippel sklerose (MS) er en pasientgruppe som undersøkes med MR både med og uten gadolinium (Gd) kontrastvæske, ved diagnostisering, etter 3-6 mnd. og deretter årlig. Kontrastmiddelet brukes til å fremstille aktiv inflammasjon og følge behandlingsrespons. European Medicines Agency (EMA) har anbefalt restriksjoner hovedsakelig ved bruk av lineære kontrastmidler på bakgrunn av gadoliniumsavleiringer i hjernevev. Double Inversion Recovery (DIR) og Fluid Attenuated Inversion Recovery (FLAIR) er sekvenser som benyttes uten kontrastmiddel, der DIR undertrykker både fett- og væskeholdig vev, mens FLAIR undertrykker signal fra væske. Dermed vil resterende vev som i utgangspunktet har lik signalintensitet, få større kontrastforskjeller. Hensikten med denne studien var å undersøke hvilken diagnostisk nytte Gd-kontrast har ved oppfølgingsundersøkelser av MS-pasienter.

**Metode:** Vi utførte en litteraturstudie med systematiske søk i databasene Oria, SCOPUS og Pubmed. Vi gjennomførte 15 søk med en kombinasjon av 8 ulike søkeord. Det ble funnet artikler i 8 av søkene. Etter filtrering med inklusjons- og eksklusjonskriterier ble totalt 9 unike artikler inkludert.

**Resultat:** I gjennomsnitt 79% (75,8-86,3%) av pasientene kunne blitt undersøkt uten kontrast ved å basere kontrastadministrasjon på lesjonsaktivitet fra DIR og/eller FLAIR. Det var kun to studier som påviste kontrastladende lesjoner blant pasienter som ikke viste en forverring på MR-opptak uten Gd-kontrast. Resterende artikler fant ingen kontrastladende lesjoner uten korrelasjon til nye eller forstørrede lesjoner basert på MR-opptakene uten kontrast på DIR og FLAIR. Flere kontrastladende lesjoner ble også påvist på MR-opptak uten kontrast. Der DIR i de fleste tilfellene påviste flere lesjoner sammenlignet med FLAIR og T2-TSE.

**Konklusjon:** Dersom pasientene er medikamentelt og klinisk stabile, og uten økt lesjonsaktivitet, vil ikke Gd-kontrast bidra med særlig stor diagnostisk nytte. DIR vil kunne være en god supplerende metode for måling av lesjonsaktivitet på MS-pasienter.

## Abstract

**Introduction:** Multiple Sclerosis (MS) patients undergoes MRI examinations with and without Gadolinium-based contrast agents (GBCAs) regularly, at diagnosis, after 3-6 months and then annually. GBCAs are used to show active inflammation and follow treatment response. European Medicines Agency (EMA) has recommended restrictions mainly on the use of linear contrast agents, based on Gd deposits in the brain tissue. Double Inversion Recovery (DIR) and Fluid Attenuated Inversion Recovery (FLAIR) are sequences that doesn't use GBCAs. DIR suppresses tissue with both fat and liquid, and FLAIR suppresses signal from liquid. Thus, the remaining tissues which in principle have the same signal intensity will achieve greater contrast differences. The purpose of this study was to examine the diagnostic value of GBCAs in follow-up examinations of MS-patients.

**Method:** We performed a literature study with systematic searches in the databases Oria, Scopus and Pubmed. We conducted 15 searches with a combination of 8 different keywords. We found articles in 8 of the searches. After filtering with inclusion and exclusion criteria, a total of 9 unique articles were included.

**Results:** An average of 79% (75,8-86,3%) of patients could be examined without GBCAs by basing contrast administration on lesion activity from DIR and/or FLAIR. There were only two studies that showed contrast enhanced lesions (CEL) without correlation to new or enlarged lesions from unenhanced images. The remaining articles found no CELs without correlation to new or enlarged lesions from unenhanced images. Several CELs were also detected on the unenhanced images. Where DIR in most cases detected more lesions compared to FLAIR and T2-TSE.

**Conclusion:** If the patients are medically and clinically stable, and does not show an increase in lesion activity, GBCAs will not contribute with much diagnostic benefit. DIR could be a good supplementary method for measuring lesion activity in MS-patients.

## Forord

Denne oppgaven er skrevet som siste del i fullføringen av bachelorgraden vår i radiografi ved NTNU Trondheim. Arbeidet med oppgaven er gjennomført i samarbeid mellom tre radiografstudenter. Vi valgte dette temaet basert på en personlig interesse for både MR og kontrast. Gjennom arbeidet med denne oppgaven har vi fått mye kunnskap om hvordan kontrast benyttes på oppfølgingsundersøkelser av MS-pasienter. Det har også gitt oss et innblikk i hvilke forandringer man kan forvente seg i fremtiden.

Vi ønsker å takke vår veileder Beathe Sitter, som alltid har vært tilgjengelig og gitt oss gode tilbakemeldinger. Videre ønsker vi å takke St. Olavs hospital, sykehuset i Vestfold og Østfold, Haukeland universitetssykehus, Stavanger Universitetssjukehus, Universitetssykehuset Nord-Norge, Nordlandssykehuset og Sørlandet sykehus som har bidratt med protokoller for diagnostikk og oppfølging ved MS. Til slutt vil vi takke venner og familie som har støttet og hjulpet oss i gjennomføringen av denne oppgaven.

# Innholdsfortegnelse

1.0 Innledning.....	1
1.1 MS .....	1
1.2 Diagnostisering.....	2
1.3 Gadolinium.....	6
1.4 Årsak og problemstilling .....	7
2.0 Metode.....	8
2.1 Søkestrategi .....	8
2.2 Overlapp.....	9
3.0 Resultat .....	11
4.0 Diskusjon .....	14
4.1 Metodediskusjon .....	14
4.2 Metodiske forskjeller mellom artiklene.....	15
4.3 Resultatdiskusjon .....	17
4.3.1 Basere kontrastadministrasjon på MR-opptak uten kontrast .....	17
4.3.2 Behovet for Gadoliniumkontrast .....	18
5.0 Konklusjon .....	20
<b>Litteraturliste.....</b>	<b>21</b>



## 1.0 Innledning

### 1.1 MS

Multipel sklerose (MS) er en kronisk demyeliniserende inflammatorisk sykdom som angriper myelinet i sentralnervesystemet (CNS) (1). Nervetrådene i hjernen og ryggmargen blir angrepet og det vil oppstå en betennelse rundt disse. Nerveceller i CNS behandler informasjon og kommuniserer med forskjellige områder av kroppen som da utløser en respons. Ved MS så er det dermed vårt eget immunforsvar som angriper CNS ved en feiltagelse. Ved et slikt angrep retter immunforsvaret seg mot myelinet rundt nervene. Ved en demyelinisering vil nervesignaler forsinkes eller ikke nå frem i det hele tatt (2). Disse skadede områdene kalles for lesjoner og er årsaken til symptomene som oppstår (3).

Det er omtrent 10 000-13 000 personer i Norge som lever med MS (1,2,4). Der den vanligste alderen for symptomutbrudd er mellom 20-45 år. MS rammer også over dobbelt så mange kvinner som menn (1). Det er fortsatt usikkert hvorfor noen får MS, men det trekkes frem flere mulige årsaker eller "triggere". For eksempel Epstein-Barr virus, mangel på D-vitamin, røyking, høyt saltinntak, overvekt i puberteten og en kombinasjon av arv og miljø (1,5). Symptomene vil variere fra person til person avhengig av hvilke områder i CNS som har blitt berørt (1). Vanlige startsymptomer kan være føleforstyrrelser i en arm eller et ben, dobbeltsyn og betennelse i synsnerven som kan gi dårligere syn på ett av øynene (1,5).

Det finnes tre hovedtyper som klinisk kjennetegner sykdommen: attackpreget MS (RRMS), primær progressiv MS (PPMS) og sekundær progressiv MS (SPMS) (1). MS-pasienter har i gjennomsnitt 0,8 attack i året, og ca. 80-90 % av MS-pasientene vil oppleve gjentatte anfall som en start på sykdommen (6). På grunnlag av sykehistorie og eventuelle funn ved kliniske undersøkelser vil diagnosen bli stilt, inkludert at man har utelukket andre årsaker til symptomene (1). Episoder med nevrologiske symptomer er kjennetegnet på RRMS (5), der ett enkelt attack kan føre til en liten forverring av tilstanden (6). Symptomene utvikler seg ofte gjennom noen timer til dager, og etter noen uker til måneder vil symptomene avta. I starten vil symptomene avta fullstendig, men i løpet av sykdomsforløpet vil de kun avta delvis (5). Ved en påvisning av to eller flere attack med utfall fra minst to ulike steder i

CNS, vil man foreta Magnetisk Resonans (MR) undersøkelser og cerebrospinalvæskeanalyser for å bekrefte MS-diagnosen. Undersøkelsene bidrar til å kunne utelukke eventuelle andre årsaker til de aktuelle symptomene og utfall (7). Dersom sykdommen ikke blir behandlet vil ca. 65% av de med RRMS utvikle SPMS. Omtrent 25% av RRMS-pasienter vil utvikle SPMS etter ca. 20 år, selv om de har fått rett behandling (6). SPMS er en mer alvorlig form av MS med symptomer som kjennetegnes av stigende invaliditet. Overgangen fra RRMS til SPMS skjer gradvis og er ofte utydelig, og vil kunne kjennetegnes ved en gradvis økende irreversibel funksjonssvikt, uavhengig av angrep. Personer med SPMS kan fortsatt ha angrep, men som er uavhengig av sykdomsforløpet (4,5).

PPMS er en mer sjelden, men meget ondartet type. Sykdommen vil utvikle seg langsomt hos ca. 10-20%, med symptomer som jevnt forverres, uten tydelige angrep (6). Dette kan foregå over mange år. Tiltagende spastiske lammelser av bena er et typisk symptom som oppstår fra starten av, og i løpet av ett år kan sykdommen utvikles til alvorlig invaliditet eller død (5). Ved diagnostisering av PPMS tas det stilling til at utfallene forverres fra CNS over minst ett år. For å støtte diagnosen tas det også MR undersøkelser og cerebrospinalvæskeanalyser (7).

## 1.2 Diagnostisering

McDonald-kriteriene er ett sett med diagnostiske kriterier som bidrar til en raskere diagnostisering av MS. Kriteriene er også til for at pasientene raskere skal få tilbud om tilgjengelig behandling. MS-diagnosen stilles på grunnlag av sykehistorie, kliniske funn ved nevrologisk undersøkelse, og dersom en har klart å utelukke andre årsaker til symptomene. Tilleggsundersøkelser slik som MR og cerebrospinalvæskeundersøkelse er med på å støtte diagnosen (1).

**Tabell 1.** Helsedirektoratets kriterier for RRMS (7):

<b>Kliniske angrep</b>	<b>Objektive kliniske lesjoner</b>	<b>Tilleggsriterier for MS- diagnose</b>
≥2	≥2	Ingen - men tilleggundersøkelser (MR og ryggmargsvæske) bør gjennomføres for å utelukke andre diagnoser. Ved normal MR og/eller ryggmargsvæskeanalyse må en være ekstra varsom ved diagnosestilling.
≥2	1+ sikre anamnesticke opplysninger om et typisk angrep	
≥2	1	Spredning i områder i sentralnervesystemet påvist ved: <ul style="list-style-type: none"><li>• MR – eller</li><li>• Avvente et nytt klinisk angrep med lokalisasjon et annet sted i sentralnervesystemet.</li></ul>
1	≥2	Spredning i tid påvist ved: <ul style="list-style-type: none"><li>• MR - eller</li><li>• Nytt klinisk angrep</li></ul>

**Tabell 2.** Helsedirektoratets kriterier for PPMS (7):

Kliniske angrep og objektive kliniske lesjoner	Tilleggskriterier
Minst ett år (retro- eller prospektiv) sykdomsprogresjon og 2 av følgende 3 kriterier:	<ul style="list-style-type: none"><li>• Spredning av hjernelesjoner påvist ved MR; en eller flere T2-lesjon(er) i minst et -typisk sted i sentralnervesystemet for MS (periventrikulært, juktakortikalt eller infratentorielt)</li><li>• Spredning av ryggmargslesjoner påvist ved MR; to eller flere T2-lesjoner i ryggmargen</li><li>• Patologisk ryggmargsvæske (oligoklonale bånd ved isoelektrisk fokusering og/ eller forhøyet IgG-indeks)</li></ul>

I utredning og oppfølging av MS-pasienter har MR fått en sentral rolle, og anses som en nøyaktig og pålitelig teknikk. MR bidrar med flere faktorer for diagnostisering og overvåking av sykdommen. Blant annet kan MR sammen med kliniske symptomer gi en raskere og mer sikker diagnose. Det kan også gi en fysiopatologisk beskrivelse av sykdommen, og samtidig være et godt verktøy for å overvåke effekten av sykdomsbehandlingen (8). Sammen med klinisk overvåking får MS-pasientene tett oppfølging på MR. Da ved utredning, etter 3-6 måneder og deretter årlig (9). I tillegg til disse gjennomgår de også MR-undersøkelser ved nylig behandlings endring, og dersom det er usikkerhet knyttet til om en eventuell klinisk forverring skyldes noe annet enn MS (10). Ved årskontroller ser man etter lesjonsutvikling, endring i oppladning av kontrast, vurdering av atrofi og eventuelt andre funn som kan oppdages på MR-undersøkelsen (9).

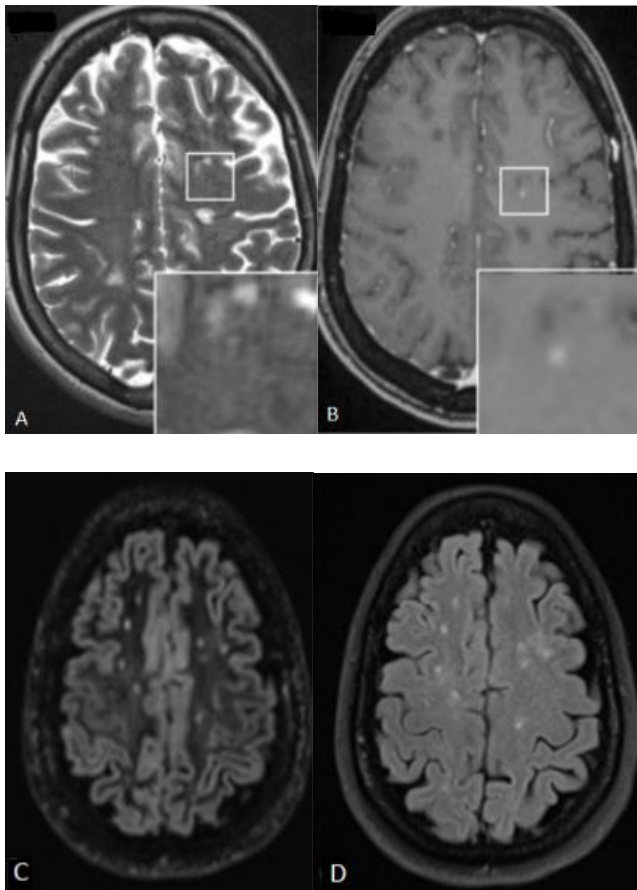
En MR-protokoll for MS består av flere forskjellige sekvenser, der alle gir ulik informasjon som er av interesse, spesielt med tanke på spørsmål og oppfølging av pasientene (9). MR-

sekvensene vil kunne beskrive MS-lesjonene basert på plassering, morfologi, signalintensitet og grad av gadolinium (Gd) oppladning (8). T1-vektede sekvenser gir oss en god anatomisk fremstilling av hjernen, samt informasjon om substanstap eller atrofi (9). Sekvensene gir gode kontrastforskjeller mellom vev som består av fett og vann. Myelinet som inneholder mye fett vil bli fremstilt som lyst, og Cortex med mye væske vil bli mørkt. Demyelinisering og aksonalt tap vil redusere fettinnholdet i aksonale strukturer/vev og øke vanninnholdet. Dermed får man fremstilt hypointense lesjoner ved utredning og oppfølging (11). T2-vektede sekvenser viser oss hyperintense lesjoner i CNS og brukes til å bestemme antall lesjoner som eksisterer, samt for å se om det er forskjell fra tidligere undersøkelser (9). Sekvensene som blir brukt er spinn-ekko eller turbo spinn-ekko, og Fluid Attenuated Inversion Recovery (FLAIR) (11). I motsetning til T1 vil disse sekvensene fremstille væske i lysere gråtoner. Dermed vil demyeliniseringen og plakk ha høy signalintensitet (12).

T1-vektede sekvenser etter kontrastinjeksjon brukes for å si noe om eventuell skade på blod-hjerne-barrieren (BBB). Kontrastvæske vil påvirke de magnetiske egenskapene, og gjøre at ulike vev får større kontrastforskjeller (13). Ved aktiv inflammasjon og brudd på BBB vil Gd-kontrast passere BBB og man vil dermed kunne oppdage kontrastladende lesjoner (9). På bakgrunn av dette kan man få fremstilt både nye og reaktiverte lesjoner (14). Disse to typene kontrastladning kan man skille mellom. Det er enten en helhetlig ladning som tyder på nyoppståtte lesjoner, eller en ringlignende ladning som tyder på en reaktivering av eldre lesjoner (8).

I en artikkel av Eichinger et al. sammenligner de antall lesjoner Double Inversion Recovery (DIR) og FLAIR uten kontrast kunne påvise, mot antall lesjoner funnet på MR-opptak med kontrast. FLAIR er allerede en standard sekvens i de fleste MS-protokoller. DIR har i senere tid fått mer oppmerksomhet for sin evne til å påvise kortikale lesjoner. På bakgrunn av Eichinger et al. sine resultater valgte vi å inkludere DIR i denne studien, ettersom sekvensen virket lovende og relevant for hva vi ønsket å se på (10). FLAIR er en sekvens som blir brukt for å nulle ut væskesignal. Det gjøres ved å bruke en lang inversjonstid (TI), og da vil man kunne undertrykke cerebrospinalvæske (CSF) (15). Ved å bruke denne metoden vil man få

bedre kontrast mellom andre vev, da man har undertrykt det som normalt ville hatt høyest intensitet. DIR blir også brukt for å undertrykke ulike typer vev, men den nuller ut signalet til både CSF og hvit substans. Det gjøres ved å bruke to 180 RF-pulser etter hverandre, der den første undertrykker CSF og den andre hvit substans. Det gjør at denne sekvensen vil fremstille kontrastforskjeller i grå substans bedre. DIR-sekvensen er spesielt god til fremstilling av MS-plakk og lesjoner i hjernebarken (16).



**Figur 1.** Bilder tatt fra ulike pasienter som viser hvordan de forskjellige sekvensene avbilder hjernen. A: T2-vektet sekvens (17), B: T1-vektet sekvens etter kontrastinjeksjon (17), C: 3D DIR-sekvens (18), D: 2D FLAIR-sekvens (18).

### 1.3 Gadolinium

Gadolinium ( $Gd^{3+}$ ), som er det sentrale elementet i de mest brukte kontrastmidlene, er paramagnetisk (13,19). Paramagnetiske kontrastmidler vil redusere T1-tiden og gi et hyperintens signal i T1-vektede MR-bilder. Fritt gadolinium har en toksisk effekt på mennesker, og i kontrastmidler er gadolinium derfor bundet til chelater. På denne måten kan man redusere den toksiske effekten, men samtidig beholde de paramagnetiske

egenskapene (20). Gadoliniumbaserte kontrastmidler klassifiseres ut fra egenskaper ved chelatet som gadolinium-ionet er koblet til: ionisk lineær, ikke-ionisk lineær, ionisk makrosyklisk og ikke-ionisk makrosyklisk. Ionisk makrosykliske kontrastmidler er de mest stabile (20). Dette fordi makrosykliske chelater pakker inn gadoliniumatomet på en måte som gjør de vanskeligere å bryte opp enn lineære chelater, med mer åpne kjeder. I tillegg er de også ioniske som gir sterkere bindinger til gadolinium-ionet enn ikke-ioniske chelater (21).

#### 1.4 Årsak og problemstilling

European Medicines Agency (EMA) kom ut med nye retningslinjer og anbefalinger i 2017 angående bruk av gadolinium. Det er bekreftet gadoliniumsavleiringer i hjernevev etter bruk av gadoliniumbaserte kontrastmidler. Selv om det ikke er noe bevis på at avleiringene har hatt noen konsekvenser for pasientene, har EMA anbefalt noen restriksjoner, da man fortsatt er usikker på langtidsbivirkninger. Dette gjelder hovedsakelig lineære kontrastmidler da de har større evne til å frigjøre gadolinium, enn makrosykliske kontrastmidler (22).

I prosessen med å undersøke bruken av kontrast ved MS-pasienter, tok vi kontakt med ulike sykehus i alle helseregioner i Norge om prosedyrer ved diagnostikk og oppfølging av MS-pasienter. Vi har vært i kontakt med St. Olavs hospital, sykehuset i Vestfold og Østfold, Haukeland universitetssykehus, Stavanger universitetssjukehus, Universitetssykehuset Nord-Norge, Nordlandssykehuset og Sørlandet sykehus. Flere forteller at det nå jobbes for å redusere bruken av kontrast hos MS-pasienter. Blant annet skal Helse Vest sine protokoller revideres nå i 2022. Alle har oppgitt at kontrastadministrasjon baseres på individuell vurdering av pasientene, men det varierer hvem som avgjør dette. Noen oppgir at det er henvisende lege, radiolog eller nevrolog som tar denne beslutningen. I arbeidet med artikkelen til Rudie et al. ble nevrordiologer og nevrologer spurt om hvor ofte de trodde kontrast ble gitt unødvendig til MS-pasienter. Her oppga nevrologer at omtrent 20% av kontrastinjeksjonene mest sannsynlig var unødvendige. Nevroradiologene mente derimot nærmere 74% av kontrastinjeksjonene som ble gitt var unødvendige (23).

MS-pasienter er en pasientgruppe som gjennomfører MR-undersøkelser ganske ofte. Både med og uten kontrast. De undersøkes med MR ved utredning, etter 3-6 måneder og deretter årlig (9). I denne studien skal vi se nærmere på hva litteraturen sier om behovet for MR-opptak med gadolinium-basert kontrastmiddel etter MR-opptak uten bruk av kontrastmidler ved oppfølgingsundersøkelser av MS-pasienter. Hensikt med studien er altså å undersøke hvilken diagnostisk nytte Gd-kontrast har på oppfølgingsundersøkelser av MS-pasienter.

## 2.0 Metode

For å kunne svare på problemstillingen vår benyttet vi litteraturstudie. Dette er en god metode for å systematisk analysere relevant litteratur. Ved å analysere flere artikler om temaet gir det oss et oversiktlig bilde over kunnskapen som finnes om dette temaet (24). Ettersom dette er en bacheloroppgave, gir litteraturstudie oss mulighet til å sette oss grundig inn i temaer som ellers begrenses av tid og tilgjengelige ressurser.

### 2.1 Søkestrategi

For å finne relevante artikler gjennomførte vi systematiske søk i databasene Oria, SCOPUS og Pubmed. Vi benyttet 8 ulike søkeord: "Multiple sclerosis", MRI, Lesion, Contrast, Gadolinium, Unenhanced, "Double inversion recovery" og FLAIR. Søkeordene ble koblet sammen i forskjellige kombinasjoner ved å bruke "AND" (Tabell 3-5). På denne måten fikk vi snevret inn søkene våre slik at vi endte opp med 250 eller færre treff. Søk som ga mer enn 250 treff ble ikke vurdert. Vi inkluderte kun engelskspråklige artikler publisert innenfor tidsrommet 2007-2022. Søk som ga oss 250 eller færre treff ble gjennomgått, og eventuelle relevante artikler ble i første omgang valgt ut basert på overskrifter. I de tilfellene hvor overskriften virket relevant, ble også sammendraget gjennomgått. Artikkene vi anså som relevante basert på overskrift og sammendrag, ble deretter gjennomgått grundigere og vurdert på nytt. På forhånd hadde vi valgt ut noen kriterier artikkene skulle vurderes ut fra. Vi anså artikler som relevante dersom det ble gjennomført en sammenligning mellom MR-opptak uten kontrast mot MR-opptak med kontrast. Eller mellom ulike MR-sekvenser, slik som DIR, FLAIR og T2-TSE. Artikler ble deretter ekskludert dersom de ikke omhandlet forsøk på mennesker eller der det kun ble utført tekniske utprøvelser av sekvensene og/eller



algoritmer. Videre ble de som ikke benyttet seg av enten DIR eller FLAIR filtrert ut. Til slutt ekskluderte vi alle artikler som ikke var primærartikler publisert i fagfelleverderte tidsskrift. Tabell 3-5 viser at vi inkluderte 27 artikler, men dette inkluderer overlapp.

## 2.2 Overlapp

I flere av søketreffene våre ble det en overlapp av artikler. Både på tvers av databaser og søkeordskombinasjonene. Det var både relevante og inkluderte artikler som overlappet. Som man kan se i Tabell 3-5 satt vi igjen med 53 relevante artikler etter gjennomgangen av overskrift og sammendrag. Ved å trekke fra de eventuelle overlappene som oppstod satt vi igjen med 27 unike relevante artikler. Etter en grundigere gjennomgang av disse viste det seg at 18 var irrelevante for studien vår. Ved å fjerne disse endte vi til slutt opp med 9 unike artikler som dannet datagrunnlaget for studien vår. Det var kun 1 av søkene på Oria som ga oss under 250 treff (Tabell 3). Fra det søket inkluderte vi 3 artikler. I SCOPUS var det 3 søk som ga oss under 250 treff. Fra disse 3 søkene ble det inkludert 2 nye artikler (Tabell 4). 2 av artiklene vi inkluderte fra Oria ble også funnet i SCOPUS. Fra Pubmed var det 4 søk som ga oss under 250 treff (Tabell 5). Her ble de resterende 4 artiklene funnet på tvers av søkeordskombinasjonene. Alle artiklene vi inkluderte fra Oria og SCOPUS ble også funnet på Pubmed.

**Tabell 3.** Oria 2007-2022.

Søk nr.	Søkeord	Antall treff	Relevant	Inkludert
1	“Multiple sclerosis”	267 867	N/A	N/A
2	MRI	1 086 847	N/A	N/A
3	Lesion	2 098 154	N/A	N/A
4	Contrast	8 346 012	N/A	N/A
5	Gadolinium	149 589	N/A	N/A
6	Unenhanced	24 116	N/A	N/A
7	“Double inversion recovery”	2012	N/A	N/A
8	FLAIR	108 045	N/A	N/A
9	1 + 2	57 362	N/A	N/A
10	1 + 2 + 3	39 444	N/A	N/A
11	1 + 2 + 3 + 4	22 788	N/A	N/A
12	1 + 2 + 3 + 4 + 5	6931	N/A	N/A
13	1 + 2 + 3 + 4 + 6	542	N/A	N/A
14	1 + 2 + 4 + 7 + 8	466	N/A	N/A
15	1 + 2 + 3 + 4 + 5 + 6 + 7 + 8	67	12	3

**Tabell 4.** SCOPUS 2007-2022.

Søk nr.	Søkeord	Antall treff	Relevant	Inkludert
1	“Multiple sclerosis”	75 261	N/A	N/A
2	MRI	261 132	N/A	N/A
3	Lesion	515 532	N/A	N/A
4	Contrast	1 121 050	N/A	N/A
5	Gadolinium	66 539	N/A	N/A
6	Unenhanced	3 381	N/A	N/A
7	“Double inversion recovery”	320	N/A	N/A
8	FLAIR	5 329	N/A	N/A
9	1 + 2	7 925	N/A	N/A
10	1 + 2 + 3	4 704	N/A	N/A
11	1 + 2 + 3 + 4	1 192	N/A	N/A
12	1 + 2 + 3 + 4 + 5	537	N/A	N/A
13	1 + 2 + 3 + 4 + 6	12	4	3
14	1 + 2 + 4 + 7 + 8	14	5	3
15	1 + 2 + 3 + 4 + 5 + 6 + 7 + 8	2	2	2

**Tabell 5.** Pubmed 2007-2022.

Søk nr.	Søkeord	Antall treff	Relevant	Inkludert
1	“Multiple sclerosis”	56 241	N/A	N/A
2	MRI	457 130	N/A	N/A
3	Lesion	425 954	N/A	N/A
4	Contrast	613 771	N/A	N/A
5	Gadolinium	22 737	N/A	N/A
6	Unenhanced	3081	N/A	N/A
7	“Double inversion recovery”	276	N/A	N/A
8	FLAIR	4145	N/A	N/A
9	1 + 2	10 337	N/A	N/A
10	1 + 2 + 3	5380	N/A	N/A
11	1 + 2 + 3 + 4	942	N/A	N/A
12	1 + 2 + 3 + 4 + 5	248	15	5
13	1 + 2 + 3 + 4 + 6	11	4	3
14	1 + 2 + 4 + 7 + 8	23	9	6
15	1 + 2 + 3 + 4 + 5 + 6 + 7 + 8	2	2	2

### 3.0 Resultat

Vi inkluderte ni unike artikler (10,18,25-31). Disse artiklene sammenligner i all hovedsak antall lesjoner funnet med sekvenser uten bruk av kontrastmidler, som DIR, FLAIR og T2-TSE, mot antall lesjoner funnet ved bruk av kontrastmidler.

En oversikt over alle artiklene er presentert i Tabell 6. I tabellen kan man se at antall deltakere varierte fra 15-464. Det ble også benyttet forskjellig feltstyrke i artiklene, i all hovedsak 3T, men i noen tilfeller 1,5T. Det er varierende hvilke sekvenser som blir benyttet, de fleste bruker DIR, FLAIR og T1 med kontrast (10,18,26,27,29). To av artiklene benyttet også T2-TSE, men ikke T1 med kontrast (25,30). To artikler brukte kun FLAIR og T1 med kontrast (28,31). Det var bare tre av artiklene som oppga sensitivitet og/eller spesifisitet (18,26,31). Resultatene som presentert i Tabell 6 viser at i de fleste tilfeller har DIR en høyere deteksjonsrate av lesjoner enn FLAIR og T2-TSE (10,25,26,30). Vi kan også se at en stor andel kontrastladende lesjoner ble påvist med DIR og/eller FLAIR. Det er altså svært få lesjoner som ikke blir oppdaget på MR-opptak uten kontrast (10,18,26-29,31). I noen av artiklene ble det også funnet reaktiverte lesjoner (29,31). Altså lesjoner som allerede eksisterte, men som igjen har begynt å lade kontrast (29). En slik reaktivering skjer ved at det oppstår et nytt brudd på BBB der det tidligere har vært et brudd (31,32). Som man kan se i Figur 2 er det mulig å redusere antall pasienter som mottar kontrast med et gjennomsnitt på 79% ved å basere kontrastadministrasjon på nye eller forstørrede lesjoner fra MR-opptak uten kontrast (18,28,29,31).

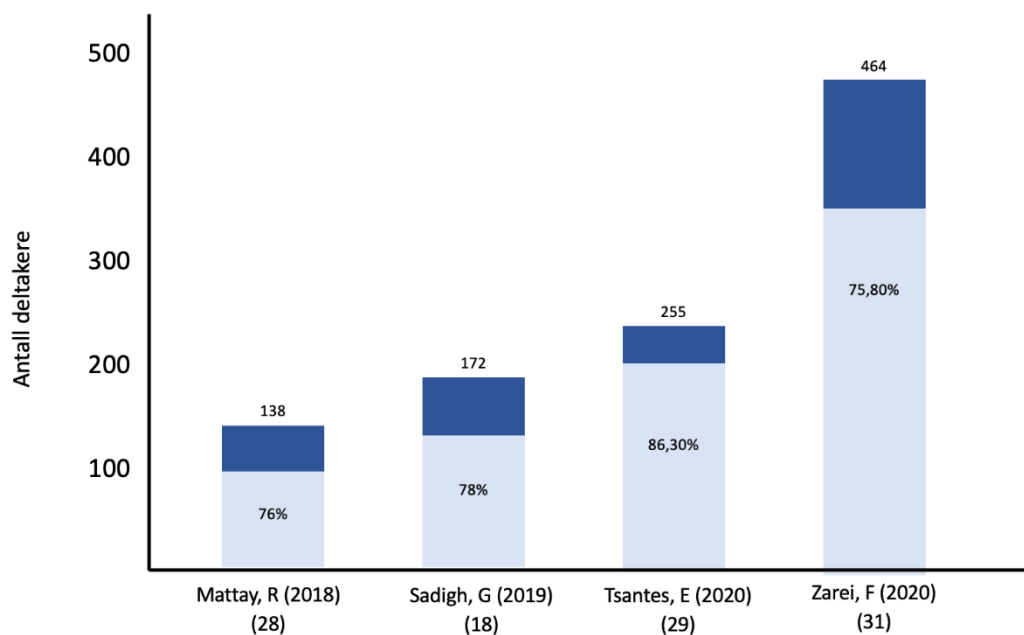
**Tabell 6.** Oversikt over inkluderte artikler med førsteforfatter, år, feltstyrke og antall deltakere. For hver av sekvensene DIR, FLAIR og T2-TSE presenteres antall detekterte lesjoner og/eller bildesett med lesjoner. I de tilfellene det ikke ble spesifisert hvilke sekvenser som ble brukt, er kolonnene slått sammen. Det presenteres antall lesjoner og/eller bildesett med lesjoner som kun var synlige etter injeksjon av gadolinium, og sensitivitet og spesifisitet.

Første- forfatter	År	Felt- styrke	Deltakere	DIR	FLAIR	T2-TSE	Lesjoner kun synlig med Gd-kontrast.	Sensitivitet  Spesifisitet
Abidi, Z. (25)	2017	1,5 T	55	2658 lesjoner	2513 lesjoner	2423 lesjoner	N/A	N/A
Eichinger, P. (26)	2017	3T	106	73 Bildesett med lesjoner <sup>1</sup>	61 Bildesett med lesjoner <sup>1</sup>	N/A	4 Bildesett <sup>2</sup>	DIR: 95% FLAIR: 79%  DIR: 100% FLAIR: 90%
Eichinger, P. (10)	2019	3T	359	1992 lesjoner <sup>1</sup>	1442 lesjoner <sup>1</sup>	N/A	4 Lesjoner <sup>2</sup>	N/A
Hodel, J. (27)	2017	3T	15	264 lesjoner	264 lesjoner	N/A	0 Lesjoner	N/A
Mattay, R (28)	2018	3T	138	N/A	33 Bildesett med lesjoner <sup>1</sup>	N/A	1 Bildesett <sup>2</sup>	N/A
Sadigh, G (18)	2019	3T	172	16 bildesett med lesjoner <sup>1</sup>		N/A	1 Bildesett <sup>2</sup>	DIR og FLAIR: 94%
Tsantes, E (29)	2020	3T	255	124 bildesett med lesjoner <sup>1</sup>			10 bildesett (1,1%) <sup>3</sup>	N/A
Wattjes, M (30)	2007	3T	26	232 lesjoner	216 lesjoner	201 lesjoner	N/A	N/A
Zarei, F (31)	2021	1,5 T	464	N/A	112 bildesett med lesjoner <sup>1</sup>		13 bildesett (3,7%) <sup>3</sup>	FLAIR og T2-TSE: 81,6%  FLAIR og T2-TSE: 86,2%

<sup>1</sup> Nye eller forstørrede lesjoner.

<sup>2</sup> Nye kontrastladende lesjoner.

<sup>3</sup> Reaktiverte kontrastladende lesjoner.



**Figur 2.** Andel deltakere i % som ikke vil ha behov for gadoliniumkontrast dersom MR-opptak uten kontrast ikke viste nye eller forstørrede lesjoner, fra studiene hvor det er oppgitt.

Det var kun i to artikler det ble påvist kontrastladende lesjoner blant pasienter som ikke viste en forverring på MR-opptak uten Gd-kontrast (18,29). Sadigh et al. fant kun en ny kontrastladet lesjon hos en pasient uten korrelasjon til økt lesjonsaktivitet. De klarte da å påvise nye kontrastladende lesjoner blant 16 av 17 (94%) deltakere på basis av MR-opptak uten Gd-kontrast (18). I artikkelen av Tsantes et al. var det 10 bildesett (1,1%) som viste kontrastladende lesjoner uten korrelasjon til nye eller forstørrede lesjoner på MR-opptak uten Gd-kontrast. Disse lesjonene var alle reaktiverte lesjoner (29). Av de resterende artiklene som sammenlignet antall kontrastladende lesjoner med antall lesjoner funnet på DIR og FLAIR, var det ingen som fant nye kontrastladende lesjoner uten korrelasjon til nye eller forstørrede lesjoner (10,27,28,31).

## 4.0 Diskusjon

Hovedformålet for denne studien var å undersøke hvilken diagnostisk nytte Gd-kontrast har på oppfølgingsundersøkelser av MS-pasienter på MR. Vi ønsket altså å se nærmere på behovet og nytten av MR-opptak med kontrast på oppfølgingsundersøkelser av MS-pasienter. Vi var i tillegg interesserte i å se nærmere på noen av sekvensene man benytter seg av før kontrast og hvordan de stiller seg opp mot hverandre. Basert på litteraturen vi har samlet inn, kan det tyde på at det er svært få lesjoner som går uoppdaget fra DIR og FLAIR sekvensene så lenge pasientene ikke har nye eller forstørrede lesjoner (Tabell 6). Det kan virke som at MR-opptak med kontrast bidrar med lite av diagnostisk nytte på oppfølgingsundersøkelser dersom pasientene er medikamentelt og klinisk stabile, og ikke viser økt lesjonsaktivitet på MR-opptak uten kontrast.

### 4.1 Metodediskusjon

Det er noen begrensninger og svakheter ved studien vår. Vi benyttet oss blant annet av kun tre databaser for innsamlingen av litteraturen vår. Ved å begrense oss til disse tre kan man ha gått glipp av annen, mer relevant litteratur som kun ligger tilgjengelig i andre databaser. Det kan også tenkes at ved å benytte både andre søkeord og søkeordkombinasjoner enn det vi har brukt ville det kunne resultere i andre og kanskje mer relevante artikler. Det er kun inkludert ni artikler i studien vår. Dette er nok litt mindre enn hva som ville vært gunstig, men med tanke på at dette er en bacheloroppgave, har vi hatt en tidsbegrensning som har hatt en innvirkning på søkeprosessen vår. Med tanke på dette, kan det også tenkes at mulig relevante artikler er blitt oversett. Vi har valgt å inkludere artikler innenfor et tidsrom på 15 år, men ettersom åtte av ni inkluderte artikler ikke er eldre enn fem år ser vi ikke på dette som en svakhet. Det er flere andre faktorer som også gjør studien vår sterk. Den er blant annet lett å reprodusere ettersom alt av søkeord og søkeordkombinasjoner er listet opp på en oversiktlig måte i tabeller (Tabell 3-5). Det burde derfor ikke være særlig krevende å finne igjen litteraturen vi har benyttet oss av. Vi har benyttet oss av gode databaser vi er kjent med som har gitt oss mulighet til å utføre gode søk med riktige avgrensninger. Vi har også kun inkludert artikler publisert i fagfelleverderte tidsskrifter, noe som er med på å sikre at litteraturen vi har benyttet oss av er av god kvalitet. Alle inkluderte artikler ble grundig

gjennomgått av hele gruppen, noe vi ser på som enda en faktor som styrker studien. Dette bidrar også til å sikre at litteraturen vi har inkludert er av god kvalitet.

Artiklene vi har inkludert har også noen begrensninger og svakheter. Det benyttes blant annet forskjellig feltstyrke og forskjellige sekvenser i de ulike artiklene. Det er også et stort gap mellom antall deltakere, med variasjon fra 15 – 464. Hvilken type MS-deltakerne i artiklene har varierer i stor grad, alt fra RIS, CIS, SPMS, PPMS og RRMS. Typen vi ser går igjen er RRMS, som også er den vanligste formen for MS. For hver 100 som får diagnosen MS, vil 85 av dem diagnostiseres med RRMS, og 10-15 diagnostiseres med PPMS (33,34). Det kan da tenkes at resultatene fra artiklene er påvirket av denne fordelingen, og vil ikke nødvendigvis være like relevante for PPMS og SPMS. Flere av artiklene har hatt ulikt fokusområde, og har derfor presentert resultatene sine på veldig forskjellige og til tider uoversiktlige måter. Dette ser vi på som en begrensning ettersom det har vanskeliggjort en sammenligning av resultatene deres.

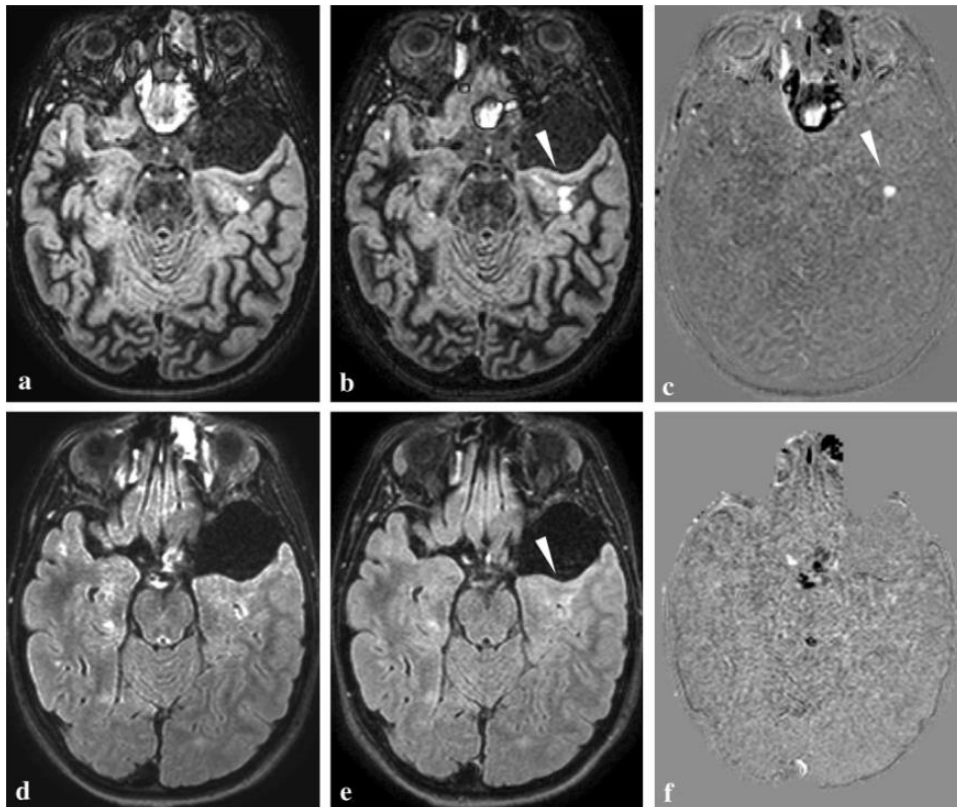
#### 4.2 Metodiske forskjeller mellom artiklene.

Artiklene inkludert i vår studie bruker enten DIR eller FLAIR alene eller sammen som alternativ sekvens for å påvise lesjoner hos MS-pasienter. Som vist i Tabell 6 har DIR en høyere deteksjonsrate av lesjoner sammenlignet med FLAIR i flere artikler. I de fire artiklene som har benyttet både DIR og FLAIR samt presentert resultatene hver for seg, kan man se at DIR påviste flest lesjoner av de to sekvensene (10,25,26,30). Abidi et al. konkluderer i sin studie med at DIR har en høyere sensitivitet og nøyaktighet enn de andre sekvensene for både antall og størrelse på lesjonene (25). At DIR har høyest sensitivitet i påvisning av lesjoner konkluderer også Wattjes et al. med, også sammenlignet med T2-TSE sekvensen (30).

Fire av studiene har også brukt subtraksjonskart eller Computer-aided detection (CAD) i tolkningsprosessen av bildene sine (10,26,28,31). CAD er et verktøy som skal være behjelpelig ved granskning, i dette tilfellet av lesjoner. Radiologene bruker dette programmet etter sin egen tolkning for å se om det lokaliserer andre suspekke funn på bildene, og dermed kan redusere sjansen for falske negative svar (35). Dette er noe ikke alle har tilgang til, og er nok også grunnen til at ikke alle har brukt det i studiene sine. Dermed vil det også kunne ha en innvirkning på det totale resultatet. Eichinger et al. brukte subtraksjonskart som metode for å lokalisere nye og forstørrede lesjoner. Dette skal også være et verktøy som kan oppdage endringer i størrelse og form på allerede påviste lesjoner, samt øke sensitiviteten for intervallprogresjon (10). For å kunne ta i bruk subtraksjonskart finnes det en gratis programvare tilgjengelig, men også flere leverandører selger metoder for å kunne kalkulere dette selv (10,26). Det er ikke alle inkluderte artikler som har benyttet seg av CAD og/eller subtraksjonskart. Tsantes et al. og Sadigh et al. har valgt å benytte seg av visuell bildeanalyse ettersom dette i størst grad etterligner praksisen vi ser i de fleste bildediagnostiske klinikker i dag (18,29).

I begge studiene til Eichinger resulterer han i at det oppdages både flere nye og forstørrede lesjoner med DIR-subtraksjonskart enn med FLAIR-subtraksjonskart (10,26). På den andre siden er det lang avbildningstid ved bruk av DIR-sekvensen (27) sammenlignet med FLAIR-sekvensen (10,26). Fordelen ved bruk av subtraksjonskartene er også at bildetolkningstiden forkortes betraktelig. Fra en median på åtte minutter med visuell tolkningsprosess, til en median på to minutter. Og fortsatt ha et likt eller et bedre funn av lesjoner (26).





**Figur 3.** Eksempel på en lesjon sett ved DIR-subtraksjon, men ikke på FLAIR-subtraksjonsbilder hos en 20 år gammel kvinne med RRMS. A og B viser baseline og oppfølgings DIR-bilder. C; DIR-subtraksjonsbilde. D-F; tilsvarende FLAIR-bilder (26).

### 4.3 Resultatdiskusjon

#### 4.3.1 Basere kontrastadministrasjon på MR-opptak uten kontrast

Som man kan se i Tabell 6 har de fleste av artiklene våre sett på sammenhengen mellom lesjonsaktivitet fra MR-opptak uten kontrast og kontrastladende lesjoner ved oppfølgingsundersøkelser av MS-pasienter. Bakgrunnen for forsøkene var at dersom det ikke ble oppdaget nye eller forstørrede lesjoner på MR-opptak uten kontrast ville det heller ikke være kontrastladende lesjoner til stede. I de syv artiklene som gjennomførte undersøkelser både med og uten kontrast, kan man se at det er svært få lesjoner som går uoppdaget fra MR-opptak uten kontrast (10,18,26-29,31). I nesten alle tilfeller var det en tydelig korrelasjon mellom økt lesjonsaktivitet vist på MR-opptak uten kontrast og kontrastladende lesjoner. Både hos Tsantes et al. og Sadigh et al. ble det funnet kontrastladende lesjoner uten korrelasjon til nye eller forstørrede lesjoner (18,29). I Tsantes et al. sitt tilfelle var alle disse lesjonene reaktiverte lesjoner. Også Zarei et al. oppdaget

reaktiverte lesjoner, men i dette tilfellet ble alle funnet i sammenheng med nye eller forstørrede lesjoner (31).

Resultatene våre viser at det nesten alltid er en sammenheng mellom nye eller forstørrede lesjoner og nye kontrastladende lesjoner. Basert på økt lesjonsaktivitet fra DIR og FLAIR, klarte Sadigh et al. å oppdage 94% av nye kontrastladende lesjoner (18). På den andre siden viste resultatene til Hodel et al. ingen funn av kontrastladende lesjoner som ikke allerede var oppdaget på DIR og FLAIR (27). Noe vi ser går igjen blant de resterende artiklene som så på lesjoner før og etter kontrast (10,26,28,31), er at alle kontrastladende lesjoner ble funnet i sammenheng med økt lesjonsaktivitet. Slike resultater tyder på at dersom man baserer kontrastadministrasjon på lesjonsaktivitet fra MR-opptak uten kontrast, vil man i nesten alle tilfeller kunne påvise eventuelle kontrastladende lesjoner. Samtidig vil man kunne spare medikamentelt og klinisk stabile pasienter for unødvendige kontrastinjeksjoner. Det er en klar anbefaling fra de fleste artikkelforfatterne om å reservere kontrastinjeksjon til pasienter som viser nye eller forstørrede lesjoner på MR-opptak uten kontrast (10,18,26,28,29,31).

#### 4.3.2 Behovet for Gadoliniumkontrast

Eichinger et al. fremstilte hypotesen om at Gd-kontrastinjeksjon ikke ville tilføye noe av diagnostisk verdi med tanke på påvisning av nye eller forstørrede lesjoner ved oppfølgingsundersøkelser av medikamentelt og klinisk stabile pasienter. I sine forsøk var det ingen tilfeller av lesjonsprogresjon som ble oversett på MR-opptak uten kontrast. Det ble funnet fire lesjoner som kun var synlige etter kontrastinjeksjon, men alle disse hadde en korrelasjon til økt lesjonsaktivitet (10). Resultatene våre som er illustrert i Tabell 6 viser oss at det er svært få lesjoner som går uoppdaget fra DIR og FLAIR uten kontrast. På bakgrunn av dette foreslår flere av artiklene at Gd-kontrastadministrasjon bør reserveres til pasienter med klinisk forverring av symptomer, progressiv lesjonsutvikling basert på MR-opptak uten kontrast eller i de tilfellene hvor nye kontrastladende lesjoner vil endre pasientens behandling (10,18,26,28,29,31). Selv om Eichinger et al. ikke mener at Gd-kontrast har noe diagnostisk verdi ved oppfølgingsundersøkelser av medikamentelle og stabile pasienter, legger de frem flere positive sider ved bruk av det i andre tilfeller. Blant annet ved

utredning, for å få innblikk i lesjonsalder, etter endret behandling eller i de tilfellene hvor det er usikkerhet knyttet til årsakene for forverring av kliniske symptomer (10).

Resultatene våre som er presentert i Figur 2 viser at ved å basere kontrastadministrasjon på lesjonsaktivitet ved oppfølgingsundersøkelser av MS-pasienter, er det kun i gjennomsnitt 21% av pasientene som vil ha nytte av kontrast. Det er altså i gjennomsnitt 79% av MS-pasienter som ikke vil ha nytte av en kontrastinjeksjon. Flere andre har også kommet frem til lignende resultater. Ved å basere behovet for kontrast på lesjonsaktivitet på MR-opptak uten kontrast, oppnådde Rudie et al. en reduksjon av kontrastinjeksjoner hos 87% av deltakerne sine (23). Det var altså kun hos 13% av deltakerne Gd-kontrast ga ekstra diagnostisk nytte, noe som er litt lavere enn våre 21%. En mulig årsak til at Rudie et al. klarte å oppnå en så stor reduksjon i kontrastadministrasjon kan være at det involverte helsepersonellet mottok ekstra målrettet trening i bruk av CAD på forhånd av studien (23). Så lenge pasientene er medikamentelt og klinisk stabile og ikke viser lesjonsprogresjon, mener også Karimian-Jazi et al. at Gd-kontrast vil tilføye lite av diagnostisk nytte. I sine egne forsøk viste 30% av deltakerne lesjonsprogresjon fra MR-opptak uten kontrast, samt tre (1,9%) nye kontrastladende lesjoner uten korrelasjon til lesjonsprogresjon. Noe som betyr at det var mulig å redusere kontrastinjeksjoner hos omtrent 69% av deltakerne (17). Dette er igjen litt lavere enn hva både våre egne og Rudie et al. sine resultater viser. En mulig årsak til dette kan være at både våre og Rudie et al. sine resultater i varierende grad har benyttet seg av CAD og subtraksjonskart. Mens Karimian-Jazi et al. utelukkende har benyttet seg av visuell granskning (17,23). Også Johnston et al. sine resultater viser at man kan oppnå en betydelig reduksjon i kontrastadministrasjon ved å basere injeksjonen på lesjonsaktivitet fra MR-opptak uten kontrast. Der 85% av deltakerne deres ikke hadde behov for Gd-kontrast. Funnene deres tyder da på at rutinemessig kontrastadministrasjon ikke vil gi ytterligere klinisk informasjon hos de fleste MS-pasienter (36). Ved å sammenligne våre og andre sine resultater kan man se at det er svært få tilfeller det vil oppstå kontrastladende lesjoner uten korrelasjon til nye eller forstørrede lesjoner påvist på MR-opptak uten kontrast.

Som en mulig løsning for å redusere kontrastadministrasjon, foreslår Karimian-Jazi et al. at MR-opptaket uten kontrast blir gransket samtidig som pasientene ligger i MR-skanneren. Dersom det oppdages nye eller forstørrede lesjoner, vil man først sette i gang kontrastinjeksjon og deretter MR-opptak (17). Fra vår egen erfaring i feltet opplever vi at det er begrenset med tid og lange ventelister på MR. Samt en varierende grad av effektivitet og arbeidserfaring blant radiologene. På bakgrunn av disse faktorene virker det ikke som en slik løsning er gjennomførbart i praksis. Det som derimot vil kunne være gjennomførbart, er en løsning der pasientene drar hjem etter å ha gjennomført MR-opptak uten kontrast. Dette foreslår blant annet Mattay et al. og Sadigh et al. der begge mener denne løsningen vil være den mest praktiske for alle parter (18,28). Dersom MR-opptakene uten kontrast viser nye eller forstørrede lesjoner vil man innkalle de aktuelle pasientene til en ny undersøkelse med kontrast. I de tilfellene der MR-opptak uten kontrast ikke påviser nye eller forstørrede lesjoner, mener Johnston et al. at kontrastadministrasjon skal reserveres til pasienter med nye eller forverrede symptomer, eller ved behandlingsendringer (36). Ved å benytte seg av en slik undersøkelsesmetode er det både positive og negative sider man må tenke på. Logistikkplanlegging som lang reisevei og dårlige forbindelser kan være problematisk for enkelte pasienter som må tilbakekalles. På den andre siden kan det tenkes at ved å benytte en slik undersøkelsesmetode vil flere pasienter kunne unngå unødvendige IV-injeksjoner og mulige bivirkninger som følge av Gd-kontrast. I tillegg vil man muligens kunne spare kostnader, ressurser og tid for både helsevesenet og helsepersonellet (10,17,28,29).

## 5.0 Konklusjon

Funnene våre kan tyde på at dersom pasientene er medikamentelt og klinisk stabile bidrar gadoliniumkontrast med lite av diagnostisk nytte. Det kan også være mulig å basere kontrastadministrasjon på lesjonsaktivitet fra MR-opptak uten kontrast. Da med liten risiko for å gå glipp av kontrastladende lesjoner. I tillegg kan vi se at DIR fremstiller flere MS-lesjoner sammenlignet med FLAIR og T2-TSE, og vil i framtiden kunne være en god supplerende sekvens i MS-protokollen.

## Litteraturliste

1. Midgard R, Johannessen TA. Multipel sklerose (MS) [Internett]. Tiller: Norsk elektronisk legehåndbok; [oppdater 11. april 2022; hentet 25. april 2022]. Tilgjengelig fra: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/nevrologi/tilstander-og-sykdommer/inflammatoriske-sykdommer/multipel-sklerose>
2. MS- forbundet. Introduksjon til MS [Internett]. Oslo: MS-forbundet; [oppdatert februar 2021; hentet 07. april 2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.ms.no/fakta-om-ms/hva-er-ms/introduksjon-til-ms>
3. Multiple sclerosis trust. MS: the facts [Internett]. Hertfordshire: Multiple sclerosis trust; [oppdatert april 2022; hentet 07. april 2022]. Tilgjengelig fra: <https://mstrust.org.uk/about-ms/what-ms/ms-facts#facts-about-ms>
4. Bøe Lunde HM, Ljøstad U, Mygland Å. Multipel sklerose (MS) [Internett]. Trondheim: Norsk elektronisk legehåndbok nevrologi; [oppdatert 6. juni 2020; hentet 25. april 2022]. Tilgjengelig fra: <https://nevrologi.legehandboka.no/handboken/sykdommer/demyeliniserende-sykdommer/ms/kort-om-ms/>
5. Felleskatalogen. Multipel sklerose (MS) [Internett]. Oslo: Felleskatalogen AS; [oppdatert 8. desember 2021; hentet 7. april 2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.felleskatalogen.no/medisin/sykdom/multipel-sklerose>
6. MS-forbundet. Typer av MS [Internett]. Oslo: MS-forbundet; [oppdatert februar 2021; hentet 07. april 2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.ms.no/fakta-om-ms/hva-er-ms/typer-av-ms>
7. Helsedirektoratet. 2.3 Diagnosekriterier for multipel sklerose [Internett]. Oslo: Helsedirektoratet [oppdatert 30. mai 2017; hentet 07. april 2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/multipel-sklerose/diagnostisk-utredning-av-multipel-sklerose-ms/diagnosekriterier-for-multipel-sklerose#diagnosekriterier-for-multipel-sklerose>
8. Lövblad KO, Anzalone N, Dörfler A, Essig M, Hurwitz B, Kappos L et al.. MR Imaging in Multiple Sclerosis: Review and Recommendations for Current Practice. Am J Neuroradiol. 2010;31(6):983–9.

9. Moen SM, Harbo HF, Sowa P, Celius EG, Nygaard GO, Beyer MK. MR-undersøkelser ved multipel sklerose. Tidsskr Nor Legeforen. 2016;136(16):1373-6.
10. Eichinger PE, Schön S, Pongratz V, Wiestler H, Zhang H, Bussas M et al.. Accuracy of Unenhanced MRI in the Detection of New Brain Lesions in Multiple Sclerosis. Radiology. 2019;291(2):429-35.
11. Hemond CC, Bakshi R. Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis. Cold Spring Harb Perspect Med. 2018;8(5): a028969.
12. St. Olavs Hospital. MR bildekontrast [Internett]. Trondheim: St. Olavs Hospital; 18. mars 2020 [hentet 2. mai 2022]. Tilgjengelig fra: <http://www.funksjonellmr.no/index.php/informasjon-til-fagpersonell/mr-bildekontrast>
13. Brekke M, Borthne A. Kontrastmiddel [Internett]. Oslo: Store medisinske leksikon 2019 [oppdatert 27. april 2022; hentet 11. april 2022]. Tilgjengelig fra: <https://sml.snl.no/kontrastmiddel>
14. Traboulsee A, Simon JH, Stone L, Fisher E, Jones DE, Malhotra A et al.. Revised Recommendations of the Consortium of MS Centers Task Force for a Standardized MRI Protocol and Clinical Guidelines for the Diagnosis and Follow-Up of Multiple Sclerosis. Am J Neuroradiol. 2016;37(3):394–401.
15. Bailey WM. Fast Fluid Attenuated Inversion Recovery (FLAIR) imaging and associated artefacts in Magnetic Resonance Imaging (MRI). Radiography. 2007;13(4):283-90.
16. Elster AD. Double Inversion Recovery [Internett]. Questions and answers in MRI. [hentet 15. april 2022]. Tilgjengelig fra: <https://mriquestions.com/double-ir.html>
17. Karimian-Jazi K, Wildemann B, Diem R, Schwarz D, Hielscher T, Wick W et al.. Gd contrast administration is dispensable in patients with MS without new T2 lesions on follow-up MRI. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2018;5(5):e480
18. Sadigh G, Saindane AM, Waldman AD, Lava NS, Hu R. Comparison of Unenhanced and Gadolinium-Enhanced Imaging in Multiple Sclerosis: Is Contrast Needed for Routine Follow-Up MRI? Am J Neuroradiol. 2019;40(9):1476-80.
19. Ibrahim MA, Hazhirkarzar B, Dublin AB. Gadolinium Magnetic Resonance Imaging [Internett]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [hentet 11. april 2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482487/>

20. Pasquini L, Napolitano A, Visconti E, Longo D, Romano A, Tomà P, et al.. Gadolinium-Based Contrast Agent-Related Toxicities. *CNS Drugs*. 2018;32(3):229–40
21. Morcos SK. Extracellular gadolinium contrast agents: Differences in stability. *Eur J Radiol*. 2008;66(2):175–9.
22. European medicines agency. Gadolinium- containing contrast agents [Internett]. Amsterdam: European Medicines Agency; 19. desember 2017 [oppdatert 19. desember 2017; hentet 15. April 2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/gadolinium-containing-contrast-agents>
23. Rudie JD, Mattay RR, Schindler M, Steingall S, Cook TS, Loevner L et al.. An Initiative to Reduce Unnecessary Gadolinium-Based Contrast in Multiple Sclerosis Patients. *J Am Coll Radiol*. 2019;16(9):1158-64.
24. Aveyard H. *Doing A Literature Review In Health And Social Care: A Practical Guide*. 2. utg. Berkshire: McGraw-Hill Education; 2010.
25. Abidi Z, Faeghi F, Mardanshahi Z, Mortazavi H. Assessment of the diagnostic accuracy of double inversion recovery sequence compared with FLAIR and T2W\_TSE in detection of cerebral Multiple sclerosis lesions. *Electronic Physician*. 2017;9(4):4162-70.
26. Eichinger P, Wiestler H, Zhang H, Biberacher V, Kirschke JS, Zimmer C et al.. A novel imaging technique for better detecting new lesions in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2017;264(9):1909-18.
27. Hodel J, Badr S, Outteryck O, Lebert P, Chechin D, Benadjaoud MA et al.. Altered signal intensity of active enhancing inflammatory lesions using post-contrast double inversion recovery MR sequence. *Eur Radiol*. 2017;27(2):637-41.
28. Mattay RR, Davtayan K, Bilello M, Mamourian AC. Do All Patients with Multiple Sclerosis Benefit from the Use of Contrast on Serial Follow-up MR Imaging? A Retrospective Analysis. *Am J Neuroradiol*. 2018;39(11):2001-6.
29. Tsantes E, Curti E, Ganazzoli C, Puci F, Bazzurri V, Fiore A et al.. The contribution of enhancing lesions in monitoring multiple sclerosis treatment: is gadolinium always necessary? *J Neurol*. 2020;267(9):2642-47.

30. Wattjes MP, Lutterbey GG, Gieseke J, Träber F, Klotz L, Schmidt S et al.. Double inversion recovery Brain Imaging at 3T: Diagnostic Value in the Detection of Multiple Sclerosis Lesions. *Am J Neuroradiol.* 2007;28(1):54-9.
31. Zarei F, Ghaedian M, Ghaedian T. The role of contrast-enhanced and non-contrast-enhanced MRI in the follow-up of multiple sclerosis. *Acta radiologica.* 2020;62(7):916-21
32. Campbell Z, Sahm D, Donohue K, Jamison J, Davis M, Pellicano C et al.. Characterizing contrast-enhancing and re-enhancing lesions in multiple sclerosis. *Neurology.* 2012;78(19):1493–99.
33. Multiple sclerosis trust. Relapsing remitting MS [Internett]. Hertfordshire: Multiple sclerosis trust; [oppdatert mars 2022; hentet 07. april 2022]. Tilgjengelig fra:
34. Multiple sclerosis trust. Primary progressive MS [Internett]. Hertfordshire: Multiple sclerosis trust; [oppdatert april 2022; hentet 07. april 2022]. Tilgjengelig fra <https://mstrust.org.uk/a-z/primary-progressive-ms>
35. Castellino RA. Computer aided detection (CAD): an overview. *Cancer Imaging.* 2005;5(1):17-19.
36. Johnston G, Johnson T, Solomon AJ, Bazylewicz M, Allison JB, Azalone E et al.. Limited Utility of Gadolinium Contrast Administration in Routine Multiple Sclerosis Surveillance. *J Neourimaging.* 2020;31(1):103-7.



