

Reza Bagheri

Bruk av MR i utredningen av Multippel Sklerose

Utilization of Magnetic Resonance Imaging (MRI)
in the Investigation of Multiple Sclerosis

Bacheloroppgave i Radiografi

Veileder: Ann Mari Gransjøen

Mai 2023

Reza Bagheri

Bruk av MR i utredningen av Multippel Sklerose

Utilization of Magnetic Resonance Imaging (MRI) in the Investigation of Multiple Sclerosis

Bacheloroppgave i Radiografi
Veileder: Ann Mari Gransjøen
Mai 2023

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



Kunnskap for en bedre verden

Forord:

Jeg er glad for å kunne presentere denne bacheloroppgaven, som markerer slutten på min akademiske reise innen radiografi. Denne oppgaven utforsker bruk av magnetisk resonansavbildning (MR) i utredning av multippel sklerose (MS), en nevrodegenerativ sykdom som stadig utfordrer medisinsk vitenskap og personer som lever med denne sykdommen.

Jeg ønsker å uttrykke min dype takknemlighet overfor min veileder, hvis uunnværlige veiledning, støtte og ekspertise har formet denne oppgaven.

Til slutt vil jeg uttrykke min dype respekt for alle personer som lever med MS og deres familier.

Gjøvik 26.05.2023

RAG 2900- NTNU Gjøvik

Reza Bagheri

Innholdsfortegnelse:

SAMMENDRAG	4
ABSTRACT	5
1.0 INNLEDNING	6
2.0 TEORI	7
2.1 SENSITIVITET OG SPESIFISITET	7
2.2 MS	7
2.3 MR	8
2.4 T1-VEKT (T1-w)	10
2.5 T2-VEKT (T2-w)	10
2.6 FLUID ATTENUATED INVERSE RECOVERY (FLAIR)	11
2.7 GADOLINIUM (Gd)	11
2.8 DIT OG DIS	12
3.0 METODE	14
3.1 LITTERATURSØK	14
3.2 UTVELGELSE	17
3.3 KRITISK VURDERING OG BESKRIVELSE AV INKLUDERTE STUDIER	18
4.0 ANALYSEPROSESSEN	20
5.0 FORSKNINGSETISKE OVERVEIELSER	20
6.0 RESULTATDEL	21
6.1 LESJONER I HJERNEN	21
6.2 LESJONER I RYGGMARGEN	22
7.0 DISKUSJON	23
7.1 RESULTATDISKUSJON	23
7.2 METODEDISKUSJON	26
8.0 KONKLUSJON	28
KILDER:	30

Tabeller

Tabell 1: PICO skjema	15
Tabell 2: Systematisk litteratursøk i Pubmed, EMBASE og Cochranlibrary	16
Tabell 3: Inklusjonskriterier	17
Tabell 4: Presentasjon av inkluderte studier	19
Tabell 5: Oppsummering av resultatet	21

Figurer

Figur 1: viser fargeendringen til vevene i forhold til vekten av sekvensene	9
Figur 2: viser de vanligste MR-sekvensene og deres omtrentlige TR- og TE-tider	9
Figur 3: Utvelgelsesprosessen	17

Vedlegg

Vedlegg 1: Oppsummering av artiklene	34
--	----

Sammendrag

Innledning:

Anslagsvis 2 millioner mennesker lever med MS på verdensbasis i dag, derav ca. 12.000 mennesker i Norge. Her tilkommer det hvert år 500-550 nye tilfeller. Internasjonal forskning har resultert i flere retningslinjer for bruk av MR i diagnostiseringen av MS.

Hensikt:

Hensikten med studien var å finne ut hvordan MR sekvensene T1, T2 og FLAIR brukes i tidlig diagnostisering av MS for å få best mulig sensitivitet og spesifisitet.

Metode:

Denne systematiserte litteraturstudien følger Aveyard (2018) sin metode. Det ble gjennomført et systematisk litteratursøk i databasene PubMed, Cochranlibrary og Embase. De fem inkluderte artiklene ble vurdert kritisk, analysert tematisk og funnene ble kategorisert.

Resultat:

T1, T2 og FLAIR har forskjellig sensitivitet og spesifisitet på ulike MS lesjoner. Sekvensene brukes derfor på forskjellig måte for å diagnostisere lesjoner i hjernen og i ryggmargen på et tidlig stadium av MS. T1-w med kontrastmiddel (Gd) og T2-w brukes for å identifisere lesjoner i både hjerne og ryggmarg, mens T2 FLAIR i 2D eller 3D brukes for å oppdage lesjoner forskjellige steder i hjernen.

Konklusjon:

Ved å følge eksisterende internasjonale protokoller og kriterier for hvordan MR sekvenser bør brukes i diagnostiseringen av MS kan man oppnå god sensitivitet og spesifisitet selv om man ikke har mulighet til å anvende den nyeste teknologien.

Nøkkelord:

MS, multippel sklerose, MR, tidlig diagnose, sensitivitet, spesifisitet

Antall ord: 5513

Abstract

Introduction:

Approximately 2 million people worldwide are living with MS today, including around 12,000 people in Norway. Here, there are 500-550 new cases each year. International research has resulted in several guidelines for the use of MRI in the diagnosis of MS.

Purpose:

The purpose of the study was to find out how the MRI sequences T1, T2, and FLAIR are used in the early diagnosis of MS to achieve the best possible sensitivity and specificity.

Method:

This systematic literature study follows Aveyard's (2018) method. A systematic literature search was carried out in the databases PubMed, Cochranlibrary, and Embase. The five included articles were critically assessed, thematically analyzed, and the findings were categorized.

Results:

T1, T2, and FLAIR have different sensitivities and specificities for different MS lesions. The sequences are therefore used differently to diagnose lesions in the brain and spinal cord at an early stage of MS. T1-weighted with contrast agent (Gd) and T2-weighted are used to identify lesions in both the brain and spinal cord, while T2 FLAIR in 2D or 3D is used to detect lesions at different locations in the brain.

Conclusion:

By following existing international protocols and criteria for how MRI sequences should be used in the diagnosis of MS, good sensitivity and specificity can be achieved even if there is no opportunity to use the latest technology.

Keywords:

MS, multiple sclerosis, MRI, early diagnosis, sensitivity, specificity.

Number of words: 5513

1.0 Innledning

Multipel sklerose (MS) er en kronisk sykdom som rammer sentralnervesystemet. Ifølge MS-forbundet lever ca. 12 000 mennesker med MS i Norge i dag, og det tilkommer 500-550 nye tilfeller årlig (MS-forbundet, 2023). På verdensbasis regner man med at ca. 2 millioner mennesker er rammet av MS (Celius, 2022).

MS er en sammensatt diagnose som kan gi mange ulike symptomer, ettersom hvilken del av sentralnervesystemet som er angrepet, og kan derfor være vanskelig å diagnostisere. Siden det ikke finnes noen kur for MS, er tidlig gjenkjennelse og nøyaktig diagnose avgjørende for å forsinke sykdomsprogresjonen så mye som mulig og forbedre pasientenes livskvalitet (Celius, 2022). I dag er MR standardundersøkelse ved MS-screening, sammen med nevrologiske undersøkelser og spinalvæskeprøver. Hos mer enn 90 % av alle pasienter med mistanke om MS kan en MR oppdage sykdomsrelaterte endringer i hjernen eller ryggmargen (Brownlee *et al.*, 2017) MR-sekvensene kan deles inn basert på den dominerende effekten på utseendet til forskjellige typer vev på bildene. Dette gjør at ulike sekvenser egner seg best til å vurdere en bestemt patologi, som for eksempel forskjellige MS lesjoner. MR sekvensene må anvendes på rett måte for å kunne gi sensitivitet og spesifisitet (Gaillard *et al.*, 2023).

Internasjonal forskning har produsert flere MS diagnostiske retningslinjer som også inkluderer bruk av MR. MR har en skiftende rolle i diagnostiseringen av pasienter med MS, så disse retningslinjene er et viktig skritt mot riktig bruk i rutinemessig klinisk praksis. Rask teknologisk utvikling fortsetter å gi nye muligheter, krever stadig ny forskning og oppdaterte retningslinjer, men kan også øke risikoen for pasientene. T2-sekvensen (Fast spin ekko) har vært brukt som referansestandard, fordi den har vist høy sensitiv for å oppdage fokale MS lesjoner uavhengig av plassering (Rovira *et al.*, 2015).

Formålet med denne studien er å undersøke hvordan sekvensene T1, T2 og FLAIR brukes for å diagnostisere MS med tanke på å oppdage sykdommen tidlig. Følgende problemstilling vil belyses:

Hvordan brukes MR sekvensene T1, T2 og FLAIR i tidlig diagnostisering av MS for å få best mulig sensitivitet og spesifisitet?

2.0 Teori

I det følgende presenteres relevant teori i forhold til MS, MR, T1, T2, FLAIR, kontrastmiddel og DIS/DIT.

2.1 Sensitivitet og spesifisitet

Sensitivitet angir ifølge Store Norske Leksikon

«sannsynligheten for at man ved hjelp av en undersøkelsesmetode for en viss sykdom kan påvise sykdommen hos dem som virkelig har den aktuelle sykdommen. Jo større sensitivitet, jo mindre er sannsynligheten for falskt negative prøveresultater.» (Malt og Stoltenberg, 2020).

Spesifisitet uttrykker

«sannsynligheten for at en undersøkelsesmetode for en bestemt sykdom kan klassifisere de som faktisk ikke har sykdommen som friske. Jo større spesifisitet, jo mindre er sannsynligheten for falskt positive prøveresultater.» (Braut, 2023).

2.2 MS

MS er en demyeliniserende autoimmun kronisk inflammatorisk sykdom, som betyr at kroppens eget immunsystem angriper myelin på forskjellige steder i sentralnervesystemet (Ørn og Bach-Gansmo, 2019). Dagens praksis deler MS inn i fire fenotyper: klinisk isolert syndrom (CIS), relapsing-remitting MS (RRMS), primær-progressiv MS (PPMS) og sekundær progressiv MS (SPMS) (Lublin *et al.*, 2014). CIS er en episode med nevrologiske symptomer. CIS innebærer demyelinisering av sentralnervesystemet. Dette betyr at man har mistet litt myelin, belegget som beskytter nervecellene. For å bli klassifisert som CIS må en episode vare i minst 24 timer. Det har ingenting med feber, infeksjon eller annen sykdom å gjøre (National MS Society, 2023). RRMS er den vanligste typen MS, preget av perioder med tilbakefall (relapses) etterfulgt av remisjon (bedring) av symptomene (MS Society UK, 2023). PPMS er en form for MS som kjennetegnes ved forverring av nevrologisk funksjon (oppbygging av funksjonshemming) fra starten av symptomene, uten tidlige tilbakefall eller

remisjoner (National MS Society, 2023) Denne typen MS krever at funksjonshemmingen forverres over minst ett år uten relapser for å stille diagnosen (MS Society UK, 2023). I følge av Cree *et al.* (2021) MS har en tendens til å starte med et forløp med tilbakefall og remitterende symptomer, etterfulgt av en gradvis begynnelse og progresjon av funksjonshemming som ikke er knyttet til noen merkbare tilbakefall, referert til som SPMS. Det er betydelige forskjeller mellom RRMS og SPMS, spesielt med hensyn til effektiviteten av terapeutiske intervensjoner (Cree *et al.*, 2021).

MS Sykdommen kan vise seg gjennom mangfoldige symptomer, og dette er forskjellig fra person til person og nokså uforutsigbart. Symptomene forårsakes av at de skadede nervefibrene slutter å fungere som de skal. Det vanligste er forbigående nevrologiske symptomer, som nummenhet, prikking eller lammelse i en arm eller et ben, eller tap av muskelkoordinasjon. Forbigående svekket syn på grunn av optikusnevritt, muskelspasmer, smerte, kognitiv dysfunksjon og psykiske problemer kan også være en del av sykdomsbildet (Dobson og Giovannoni, 2019).

Det finnes ingen spesifikk behandling for denne sykdommen, men symptomene kan reduseres ved bruk av medisiner, steroider, fysioterapi og nye behandlingsmetoder som magnetterapi og magnetisk stimulering av hjernen (Transcranial magnetic stimulation) (Chen *et al.*, 2022; Ørn og Bach-Gansmo, 2019 og Granja-Domínguez *et al.*, 2022).

2.3 MR

MR er en sofistikert bildeteknologi basert på fysikkens prinsipper om atomkjerne magnetisering. Et kraftig, ensartet eksternt magnetfelt blir anvendt for å orientere protoner, som generelt har en tilfeldig distribusjon, innenfor vannmolekylenes kjerner i det vevet som blir undersøkt. Denne induerte magnetiseringen blir forstyrret ved introduksjonen av en eksternt radiofrekvens (RF) energi. Kjernene tilbake vender til sin grunnstilling gjennom flere avspenningsprosesser, hvor de emitterer RF energi. Etter en definert periode post-initiell RF, blir de utsendte signalene detektert og målt. Fourier-transformasjon brukes som en metode for å konvertere frekvensdata i signalet fra hvert spesifikke sted i det avbildede området til korresponderende intensitetsnivåer, som deretter representeres som gråtoner i et piksel-

matrisearrangement. Gjennom å manipulere sekvensen av RF pulser som påføres og samles inn, kan det genereres ulike typer bilder. Repetisjonstid (TR) er tiden mellom påfølgende pulsekvenser påført det samme skiveområdet. Ekko-tid (TE) er intervallet mellom leveringen av RF pulsen og mottaket av det korresponderende ekkosignalet. Vevsegenskaper kan karakteriseres ved to distinkte avslapningstider, T1 og T2. T1, eller longitudinell relaksasjonstid, er tidskonstanten som bestemmer hastigheten ved hvilken eksiterte protoner returnerer til termisk likevekt. Det fungerer som et mål på tiden det tar for spinnende protoner å justere seg i henhold til det eksterne magnetfeltet. T2, eller transvers relaksasjonstid, er tidskonstanten som bestemmer hastigheten ved hvilken eksiterte protoner oppnår termisk likevekt eller mister fasekoherens med hverandre. Det tjener som en indikator på tiden det tar for spinnende protoner å miste fasekoherens mellom kjerner som spinner vinkelrett på hovedfeltet (Preston, 2016).

Fig.1 (Preston, 2016).

Tissue	T1-Weighted	T2-Weighted	Flair
CSF	Dark	Bright	Dark
White Matter	Light	Dark Gray	Dark Gray
Cortex	Gray	Light Gray	Light Gray
Fat (within bone marrow)	Bright	Light	Light
Inflammation (infection, demyelination)	Dark	Bright	Bright

Figur 1: viser fargeendringen til vevene i forhold til vekten av sekvensene

Fig.2 (Preston, 2016).

	TR (msec)	TE (msec)
T1-Weighted (short TR and TE)	500	14
T2-Weighted (long TR and TE)	4000	90
Flair (very long TR and TE)	9000	114

Figur 2: viser de vanligste MR-sekvensene og deres omtrentlige TR- og TE-tider

2.4 T1-vekt (T1-w)

T1-w er basert på longitudinal relaksasjon av nettomagnetiseringsvektoren (NMV) i et vev. I utgangspunktet forskyves spinn som er justert i et eksternt felt (B_0) inn i tverrplanet av en RF-puls. De glir deretter tilbake til den opprinnelige B_0 likevekten. Ikke alle vev går tilbake til likevekt på samme tid, og T1-w for et vev gjenspeiler tiden det tar for protonspinnene å justere seg med hovedmagnetfeltet (B_0) (Jones *et al.*, 2009).

Dette gir mye anatomisk informasjon om hjernen. Denne typen bilder er spesielt gode til å identifisere gamle skader. Skadde områder vises som mørke flekker i bildet. Ulike hjernestrukturer som grå og hvit substans, basale ganglier og ventrikkelsystem er lett gjenkjennelig på T1 bilder (Nasjonalt kompetansetjeneste for funksjonell MR, 2020). Det finnes en avansert versjon av denne typen bilder som er tatt med kontrastmateriale. Denne typen bilder viser skader som ikke kan sees uten kontrast. Gadolinium (Gd) kontrastmiddel får aktive MS lesjoner til å vises som lyse områder. Gamle arr forblir mørke. Ved denne typen bildediagnostikk injiseres kontraststoffet før undersøkelsen for å fremheve de betente områdene og påvise sykdommens aktivitet (Pedersen, 2021).

2.5 T2-vekt (T2-w)

T2-w bilde viser at kontrasten mellom vev er avhengig av forskjellene i T2 decay tider. T2-decay tider er perioden det tar for et vevs magnetiske vektorer å miste koherensen og bli uorganisert. Parameteren TE, eller ekkotid, styrer mengden av T2-decay som oppstår før signalet mottas i T2-w bilder. TE må være long nok til å avfase fett og vannmagnetiske vektorer for å oppnå T2-w. Hvis TE er for kort, har de fett og vannmagnetiske vektorene ikke hatt nok time til å avfases, og bildet viser ikke T2-decay tider deres (Westbrook og Talbot, 2019, S. 44)

I følge Bitar *et al.* (2006, som sitert i Chen *et al.*, 2018), er T2-w bilder mest effektive for å visuelt fange sykdommer. De fleste vev involvert i en patologisk prosess har et høyere

vanninnhold enn normalt, noe som får berørte områder til å fremstå lysere på T2-w bilder på grunn av væskeansamling (Bitar *et al.*, 2006, som sitert i Chen *et al.*, 2018).

2.6 Fluid Attenuated Inverse Recovery (FLAIR)

FLAIR sekvensen er spesielt avledet fra T2-vevskontrast og er designet for å undertrykke signalet fra frittflytende væske, slik som cerebrospinalvæske (CSF). Ved å gjøre dette, blir det eneste signalet som oppfanges, det som kommer fra væske som er til stede i vevet, både interstitielt (mellom celler) og intracellulært (inne i celler). Forandringer som lyser opp på FLAIR vevskontrast skyldes ulike tilstander som øker væskemengden i vevet som ved slag, svulst eller betennelse (Preston, 2016). FLAIR brukes i hjerne og ryggradsavbildning for å se periventrikulære lesjoner og ledningslesjoner klarere, fordi høye signaler fra CSF som ligger tilstøtende blir nullet. Det er spesielt nyttig for å visualisere MS plakk (Westbrook og Talbot, 2019, S. 85). Forskjellen mellom FLAIR og T2 er at FLAIR har veldig lange TR- og TE-tider. Ved å velge FLAIR forblir anormalitetene klare, mens den normale CSF blir svekket og mørknet. Derfor er denne sekvensen svært følsom for patologi og gjør det mulig å differensiere CSF fra en abnormitet (Nasjonal kompetansetjeneste for funksjonell MR, 2020).

2.7 Gadolinium (Gd)

Gadolinium er et grunnstoff med symbolet Gd og atomnummer 64. Det er et sjeldent jordmetall som brukes i medisinsk avbildning, spesielt i MR skanning. Ved tidlig diagnose av MS brukes Gd som et kontrastmiddel i MR-sekvenser (Kofstad og Pedersen, 2023).

I motsetning til vanlige MR-skanninger, blir pasienten ved en Gd- ladende MR-skanning injisert med en liten mengde Gd-basert kontrastmiddel (GBCA) før skanningen (helst 0.1 mmol/kg kroppen) (Sąsiadek *et al.*, 2020). Ved å forbedre bildekontrasten fremhever og skiller Gd aktive eller nydannede lesjoner i hjernen eller ryggmargen som kan indikere tidlige tegn på MS. Kontrastmiddelet virker ved å binde seg til proteiner i blod-hjerne-barrieren, som vanligvis begrenser kjemiske forbindelser fra å passere. Visse MS-relaterte skader på barrieren kan tillate Gd å lekke gjennom og samle seg opp i områder med betennelse eller ny

lesjonsdannelse, noe som vises som en lys flekk på MR, og muliggjør tidlig diagnose av MS (Ku *et al.*, 2018). GBCAs (Gadolinium-baserte kontrastmidler) kan deles inn i fire forskjellige strukturelle typer (makrosykliske, lineære, ioniske og ikke-ioniske) basert på kjemien til de kelaterende ligandene. Disse ligandenes primære formål er å beskytte kroppen mot dissosiasjon av den relativt giftige Gd³⁺ ionen fra liganden (Hao *et al.*, 2012).

Makrosykliske kontrastmidler foretrekkes faktisk i moderne medisinsk praksis på grunn av deres reduserte bivirkninger sammenlignet med lineære kontrastmidler (European Medicines Agency, 2017).

2.8 DIT og DIS

DIS (Dissemination in Space) og DIT (Dissemination in Time) er sentrale komponenter i McDonald-kriteriene, som brukes til å diagnostisere MS (CIS og RRMS). DIS indikerer at neurologisk skade oppstår i flere deler av sentralnervesystemet (Martins og Wexler, 2023). DIT betyr at neurologisk skade oppstår på mer enn ett tidspunkt. Dette kan enten vises ved en sekundær sykdomsforverring, fremkomsten av nye lesjoner på MR skanninger, eller når det er tydelig at skadene i hjernen har oppstått på forskjellige tidspunkt, for eksempel nye inflammatoriske lesjoner ved siden av eldre lesjoner som ikke lenger er aktivt betente (Martins og Wexler, 2023). McDonald-kriteriene er et sett med retningslinjer som inkluderer kliniske og laboratorievurderinger, så vel som data fra MR for å stille en diagnose av MS. Den første versjonen av kriteriene ble publisert i 2001 av et internasjonalt team ledet av nevrologen Ian McDonald. Siden den gang har kriteriene blitt grundig oppdatert flere ganger, sist i revisjonene fra 2017 (Martins og Wexler, 2023).

Revisjonen av McDonald-kriteriene fra 2017, som bygger videre på versjonen fra 2010, opphever ikke diagnosen MS for de som ble diagnostisert basert på tidligere versjoner av kriteriene. Hovedmålet med denne oppdaterte versjonen er å forenkle eller klargjøre visse aspekter av de tidligere kriteriene. En av de viktigste oppdateringene er den mulige bruken av oligoklonale band funnet i CSF som en erstatning for DIT. Denne revisjonen tar hensyn til både asymptomatiske og symptomatiske lesjoner når det bestemmes spredning i tid eller rom. I tillegg tar den oppdaterte versjonen også hensyn til kortikale hjernelesjoner, så vel som

juxtakortikale, når det evalueres for DIS (Martins og Wexler, 2023). Oligoklonale band er antistoffer, også referert til som immunglobuliner, som er karakteristisk identifisert i CSF. Hos personer med MS antyder tilstedeværelsen av disse proteinene inflammasjon i CNS, og det er en uavhengig prediktor for tilbakefall hos personer med CIS. Individer med CIS opplever en enkelt episode med MS-lignende symptomer (Martins og Wexler, 2023).

3.0 Metode

Denne systematiserte litteraturstudien har et kvalitativt deskriptivt design. Studien følger Aveyard (2018) sin metode, og innebærer et systematisert litteratursøk og interpretasjon av litteratur som omhandler det valgte emnet. Den følger stegene i forskningsprosessen og tar utgangspunkt i en klart formulert problemstilling. Problemstillingen besvares ved å benytte en anerkjent metode for kritisk vurdering, analyse og fremstilling av resultatene. De neste kapitlene gir en nærmere beskrivelse av disse prosessene.

3.1 Litteratursøk

Som beskrevet av Aveyard (2018), ble det identifisert hvilken type litteratur som best vil kunne besvare problemstillingen. Siden det finnes veldig mye forskning på området vil det være review av nyere forskning som tar utgangspunkt i allerede eksisterende, internasjonalt anerkjente anbefalinger og retningslinjer for bruken av MR i diagnostiseringen av MS pasienter. Ytterligere inklusjonskriterier er beskrevet nærmere i Tabell 3. For å planlegge søkestrategien slik Aveyard (2018) anbefaler, begynte man med et usystematisk søk etter relatert litteratur i google scholar og referanselister. Ut fra nøkkelordene i disse artiklene ble det utarbeidet søkeord/Mesh termer, som ble satt inn i et PICO-skjema (se Tabell 1).

Populasjon	Intervensjon	Outcome (Utfall)
MS pasient	MR	Tidlig diagnose
<ul style="list-style-type: none"> - Multiple sclerosis - MS - Clinically isolated syndrome - Relapsing remitting multiple sclerosis - lesions 	<ul style="list-style-type: none"> - Magnetic resonance imaging - Magnetic Resonance Imaging / standards - Magnetic Resonance Imaging / methods* - MRI - MR sequence - MRI protocols - T1 - T1 weighted - T2 - T2 weighted - FLAIR - Fluid-attenuated inversion recovery imaging - Contrast medium - gadolinium - MRI protocols - Consensus recommendations - guidelines 	<ul style="list-style-type: none"> - Diagnosis - early diagnosis - diagnostic criteria - Disease-modifying therapy - early detection - early identification - sensitivity - specificity

Tabell 1: PICO skjema

I søket kombinerte man først søkeordene i hver av de tre rubrikkene med OR for å identifisere alle artikler som omhandler temaet i rubrikken. Deretter kombinerte man resultatene fra disse søkene med AND for å identifisere de artiklene som har treff i alle tre rubrikkene. Søket ble gjennomført i tre elektroniske databaser som er tilgjengelige gjennom universitetsbiblioteket: PubMed, Cochranelibrary og Embase. Disse databasene inneholder internasjonale studier innen medisinske fag. Søkeordene måtte endres noe i de ulike databasene for å få treff. Søket ble kvalitetssikret av en bibliotekar. Det systematiske litteratursøket er fremstilt i Tabell 2.

Database	Søkeord og kombinasjon	Resultat (antall treff)
Pubmed	(((((Multiple sclerosis) OR (MS)) OR (Relapsing-remitting MS)) OR (Relapsing-remitting Multiple sclerosis)) AND ((y_5[Filter]) AND (ffrft[Filter]) AND (review[Filter]) AND (english[Filter]))) AND (((((((((((Magnetic Resonance Imaging) OR (MRI)) OR (MR sequence)) OR (MRI protocols)) OR (Magnetic Resonance Imaging / standards)) OR (Magnetic Resonance Imaging / methods*)) OR (Guidelines)) OR (T1 weighted)) OR (T1)) OR (T2 weighted)) OR (T2)) OR (FLAIR) AND ((y_5[Filter]) AND (ffrft[Filter]) AND (review[Filter]) AND (english[Filter]))) AND (((((((Early diagnosis) OR (Early detection)) OR (Early identification)) OR (Disease-modifying therapy)) OR (MS early)) OR (Sensitivity)) OR (specificity)) OR (Multiple Sclerosis / diagnosis) AND ((y_5[Filter]) AND (ffrft[Filter]) AND (review[Filter]) AND (english[Filter])))	265
EMBASE	('multiple sclerosis':ab,ti OR ms:ti,ab,kw OR 'clinically isolated syndrome':ti,ab,kw OR 'relapsing remitting multiple sclerosis':ti,ab,kw) AND 'magnetic resonance imaging':ti,ab,kw OR 'consensus recommendations':ti,ab,kw OR 'fluid-attenuated inversion recovery imaging':ti,ab,kw) AND diagnosis:ti,ab,kw AND ('contrast medium'/dd OR 'gadolinium'/dd) AND 'multiple sclerosis'/dm AND [2018-2023]/py	103
Cochrane library	Search manager: #1 ("multiple sclerosis"):ti,ab,kw OR ("MS scan"):ti,ab,kw OR ("relapsing/remitting multiple sclerosis"):ti,ab,kw OR ("relapsing remitting multiple sclerosis"):ti,ab,kw OR ("relapsing-remitting multiple sclerosis"):ti,ab,kw with Cochrane Library publication date Between Jan 2018 and Feb 2023, in Cochrane Reviews, Cochrane Protocols 40 #2 ("magnetic resonance imaging"):ti,ab,kw OR ("MRI studies"):ti,ab,kw OR ("guideline"):ti,ab,kw OR ("T1 weighted image"):ti,ab,kw OR ("T2 weighted image"):ti,ab,kw with Cochrane Library publication date Between Jan 2018 and Feb 2023, in Cochrane Reviews, Cochrane Protocols 69 #3 ("diagnostic imaging"):ti,ab,kw OR ("sensitivity"):ti,ab,kw OR ("specificity"):ti,ab,kw OR ("diagnosis"):ti,ab,kw with Cochrane Library publication date Between Jan 2018 and Feb 2023, in Cochrane Reviews 669 #4 #1 AND #2 AND #3 1	1

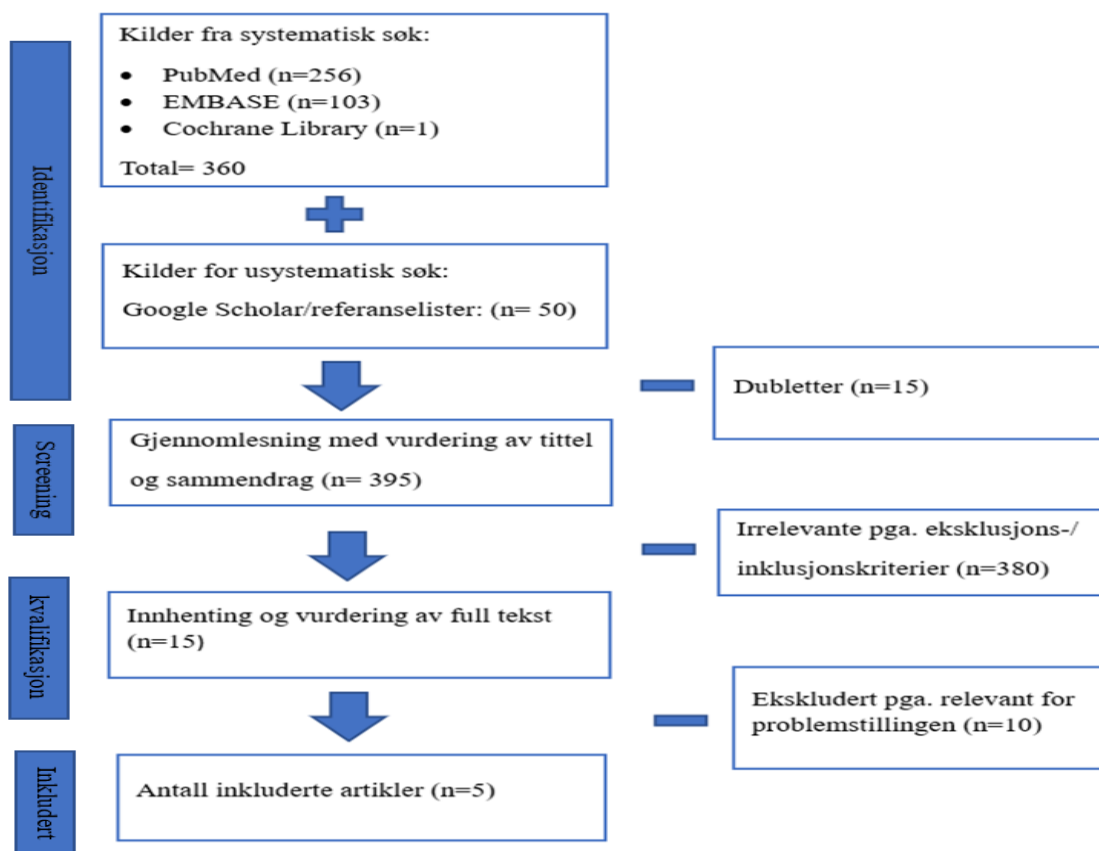
Tabell 2: Systematisk litteratursøk i Pubmed, EMBASE og Cochranelibrary

3.2 Utvalgelse

Som forklart hos Aveyard (2018) ble det utviklet detaljerte inklusjons kriterier (se Tabell 3), som gjorde det mulig å avgjøre om funn fra litteratursøket er relevante for å besvare problemstillingen eller ikke. Figur 3 viser utvelgelsesprosessen (Aveyard, 2018).

Inklusjonskriterier
➤ 5 år eller nyere
➤ review
➤ nordisk eller engelsk språk
➤ publisert i vitenskapelig, fagfelleurdert tidsskrift
➤ internasjonalt anerkjente protokoller eller guidelines
➤ beskriver bruk av MR sekvenser i tidlig diagnose av MS

Figur 3: Utvelgelsesprosessen



Tabell 3: Inklusjonskriterier

3.3 Kritisk vurdering og beskrivelse av inkluderte studier

I boken sin fra 2018 gir Aveyard detaljert veiledning om hvordan man skal bli kjent med og kritisk vurdere litteratur innen forskning. Denne fremgangsmåten innebærer en dybdelesing som er helt nødvendig for å kunne gi en effektiv vurdering. Ved å følge dette rådet, ble fem utvalgte studier gjennomgått nøye. De ble lest flere ganger for å sikre en fullstendig forståelse. Det er også verdt å merke seg at alle artiklene som ble vurdert følger IMRAD-strukturen, som er en velkjent og mye brukt standard i vitenskapelige artikler. Dette betyr at de alle har en introduksjon, beskrivelse av metoden, fremstilling av resultatene og en diskusjon. Denne strukturen gjør det lettere å følge forfatterens argumentasjon og forstå studiens oppbygning. I tillegg bekrefter Kanalregisteret at alle artiklene stammer fra vitenskapelige tidsskrift rangert på nivå 1 og 2. Dette sikrer at all inkludert litteratur holder et høyt akademisk nivå, og at de kommer fra anerkjente og pålitelige kilder (Kanalregistre, 2023).

For å sikre en omfattende og rettferdig vurdering av disse studiene, ble anbefalinger og retningslinjer fra Polit og Beck (2021) brukt. Dette bidro til en strukturert og systematisk tilnærming til vurderingen, noe som bidrar til å sikre at alle relevante aspekter av studiene ble vurdert (Polit og Beck, 2021). For å gi et klart og tilgjengelig sammendrag av hver studie, er de viktigste elementene i hver artikkel kort oppsummert i (Tabell 4).

Studie 1	Wattjes <i>et al.</i> (2021) 2021 MAGNIMS–CMSC–NAIMS consensus recommendations on the use of MRI in patients with multiple sclerosis, <i>The Lancet Neurology</i> , 20(8), s. 653-670.
Tidsskrift	Lancet Neurology. Nivå 2
Land	N USA, EU og Asia
Hensikt	Revisjon av tidligere retningslinjer for bruk av MR i MS pasienter. Sammenslåing av retningslinjene fra MAGNIMS, CMSC og NAIMS. Gjøre forskningsfunn tilgjengelig for klinisk praksis for å forbedre bruken av MR i diagnose, prognose og overvåking av MS pasienter.
Metode	Kritisk vurdering av litteraturen med utgangspunkt i tidligere retningslinjer, ved at internasjonale ekspertpanel i diagnose og behandling av MS pasienter møttes for å diskutere og bli enig om nye retningslinjer
Resultater	Oppdaterte retningslinjer for bruk av MR i MS pasienter i form av bl a standardiserte protokoller for undersøkelse av hjerne og ryggmarg
Relevans	Veldig relevant som svar på problemstillingen
Studie 2	Pereira <i>et al.</i> (2020) Consensus Recommendations of the Multiple Sclerosis Study Group and the Portuguese Neuroradiological Society for the Use of Magnetic

	Resonance Imaging in Multiple Sclerosis in Clinical Practice: Part 2, <i>Acta Med Port</i> , 33(1), s. 66-75.
Tidsskrift	Acta Medica Portuguesa. Nivå 1
Land	Portugal
Hensikt	Lage nasjonale retningslinjer for bruk av MR i MS pasienter i Portugal
Metode	Review og workshop med eksperter på MS og MR
Resultater	Protokoller for diagnose og oppfølging av MS pasienter ved bruk av MR
Relevans	Gir nyttig innsikt i forhold til bruk av sekvenser for å identifisere MS lesjoner i hjerne og ryggmarg
Studie 3	Thompson <i>et al.</i> (2018) Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria, <i>The Lancet Neurology</i> , 17(2), s. 162-173.
Tidsskrift	Position paper. <i>Lancet neurology</i> . Nivå 2
Land	internasjonal (UK)
Hensikt	Revisjon av 2010 McDonald criteria med spesiell oppmerksomhet på forhold rundt diagnostisering av MS
Metode	Et panel med internasjonale eksperter reviderte retningslinjene ved hjelp av forskningsdata og diskusjoner, der de jobbet hardt for å underbygge endringene med funn fra forskning
Resultater	Det diskuteres sensitiviteten og spesifisiteten av McDonald criteria og rollen til MR i diagnostiseringen av MS
Relevans	Gir nyttig innsikt i forhold til sensitivitet og spesifisitet av MR i diagnostisering av MS
Studie 4	Filippi <i>et al.</i> (2019) Assessment of lesions on magnetic resonance imaging in multiple sclerosis: practical guidelines, <i>Brain</i> , 142(7), s. 1858-1875.
Tidsskrift	<i>Brain – a journal of neurology</i> . Nivå 2
Land	UK
Hensikt	Formulere praktiske retningslinjer for korrekt interpretasjon og klassifisering av lesjoner hos MS pasienter som kan være til hjelp både i klinikken og i forskning, og ved dette bidra til mer nøyaktig diagnostisering
Metode	Review og workshop med internasjonale eksperter på MS og MR
Resultater	Artikkelen gir anbefalinger for optimale bildesekvenser og en oversikt over hvordan man kan skille mellom lesjoner for å øke sensitivitet og spesifisitet av undersøkelsen
Relevans	Veldig relevant som svar på problemstillingen
Studie 5	Hemond og Bakshi (2018) Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis, <i>Cold Spring Harb Perspect Med</i> , 8(5).
Tidsskrift	<i>Cold Spring Harbor perspectives in medicine</i> . Nivå 1.
Land	USA
Hensikt	Oppsummerer status og fremtidsutsikter til MR rolle i karakteriseringen av MS relaterte skader i hjerne og ryggmarg
Metode	Review og workshop med internasjonale eksperter på MS og MR
Resultater	Gir en oversikt over rollen til konvensjonell MR for MS samt et overblikk over avanserte MR teknikker som kan forbedre behandlingen av MS
Relevans	Gir nyttig innsikt i forhold til bruk av sekvenser for å identifisere MS lesjoner i hjerne og ryggmarg

Tabell 4: Presentasjon av inkluderte studier

4.0 Analyseprosessen

Analysen av de inkluderte artiklene følger Aveyard (2018) sin beskrivelse av tematisk analyse, som er en systematisk fremgangsmåte med utgangspunkt i studiens problemstilling. Det ble plukket ut en kjerneartikkel som man valgte å begynne med for å få en god forståelse av temaet. Det gjorde det enklere å analysere de resterende artiklene. Som første trinn i analysen oppsummerte man innholdet i artiklene og laget oversiktsbeskrivelser (Tabell 4) som hjalp til å forstå hvordan artiklene står i forbindelse med hverandre.

Det neste skrittet i analysen er ifølge Aveyard (2018) å identifisere meningsbærende enheter. Det er setninger eller avsnitt som svarer på problemstillingen. Alle artiklene ble lest nøye flere ganger og de meningsbærende enhetene ble markert med farger og nummerert. På denne måten ble det enklere å finne igjen konteksten.

Ut fra alle disse utsagn ble det tydelig at det er to hovedkategorier, som også blir brukt i alle artiklene. For å få synliggjort likheter og forskjeller i hvilke resultater og anbefalinger artiklene kommer med, ble det laget en egen oversikt for dette (Vedlegg 1). I slutten av analyseprosessen kom det frem et overordnet tema, som dekker begge kategoriene og formidler meningen av de undersøkte data. Veilederen var behjelpelig i denne prosessen.

5.0 Forskningsetiske overveielser

Alle de inkluderte studier er offentlig publisert i fagfelleverderte tidsskrift. Man går derfor ut fra at de er godkjent av en etisk komite og at de etiske problemstillingene som blant annet anonymitet er ivaretatt av forskerne. Studenten har fulgt en anerkjent metode for systematisert litteratursøk og har ikke bevisst utelukket studier som har motstridende funn. De begrensede tidsrammene og inklusjonskriteriene kan ha ført til at studenten ikke har funnet all relevant litteratur som kunne ha gitt svar på problemstillingen. Studiene er oversatt etter beste evne, men man kan ikke utelukke misforståelser på grunn av språket. Resultatene fra studiene har blitt gjengitt så nøyaktig som mulig. Studenten har fulgt de gjeldende retningslinjene for bruk av referanser og sitater (Polit og Beck, 2021).

6.0 Resultatdel

Tema	Sensitivitet og spesifisitet av T1, T2 og FLAIR på ulike MS lesjoner	
Kategorier	Hjerne	Ryggmarg
	<ul style="list-style-type: none">- anbefales for alle- hovedsekvens sagittal 3D T2-w FLAIR- i tillegg aksial T2-w (TSE eller FSE) og aksial T1-w med Gd.- DIS og DIT	<ul style="list-style-type: none">- ikke strengt nødvendig- minst to av sagittal T2-w (TSE eller FSE), PD-w (TSE eller FSE) eller STIR- i tillegg sagittal T1-w (TSE eller FSE) med Gd

Tabell 5: Oppsummering av resultatet

Temaet uttrykker hovedfunnene fra studien, som viser at T1, T2 og FLAIR har ulik sensitivitet og spesifisitet ved ulike MS lesjoner. De tre sekvensene brukes derfor på forskjellig måte for å diagnostisere lesjoner i hjernen og i ryggmargen på et tidlig stadium av MS.

T1-w med kontrastmiddel (Gd) og T2-w brukes for å identifisere lesjoner i både hjerne og ryggmarg, mens T2 FLAIR i 2D eller 3D brukes for å oppdage lesjoner forskjellige steder i hjernen.

6.1 Lesjoner i hjernen

MR undersøkelse av hjernen anbefales for alle pasienter som utredes for MS (Thompson *et al.*, 2018). Hovedsekvensen for MR undersøkelse av hjernen er ifølge Wattjes *et al.* (2021) sagittal 3D T2-w FLAIR, fordi den har høy sensitivitet i diagnostisering av MS. Her brukes en snitt tykkelse på 1 mm isotropisk, men ikke > 1,5 mm med 0,75 mm overlapp. Høykvalitets 2D pulsserier, for eksempel med ≤ 3 mm skivetykkelse uten mellomrom, kan gi akseptabel sensitivitet. MAGNIMS-CMSC-NAIMS protokollen omfatter i tillegg aksial T2-w (TSE eller FSE) og aksial T1-w med Gd. Det anbefales en feltstyrke på $\geq 1,5$ T, helst 3 T og en in-plan oppløsning på ≤ 1 mm x 1 mm (Wattjes *et al.*, 2021; Pereira *et al.*, 2020; Thompson *et al.*,

2018). Filippi *et al.* (2019) bekrefter at 3D T2-w FLAIR har høyest sensitivitet for påvisning av både periventrikulære, juxtacortikale og infratentorielle lesjoner, mens Pereira *et al.* (2020) påstår at T2 og PD har bedre sensitivitet for infratentorielle lesjoner. T1-w med en enkeltdose Gd (0,1 mmol/kg kroppsvekt), injisert minst 5 minutter før bildetaking er best egnet for å oppdage aktive lesjoner med ødelagt blod-hjerne-barriere (Pereira *et al.*, 2020; Hemond og Bakshi, 2018). McDonald kriteriene fremhever betydningen av DIS og DIT for å kunne stille MS diagnosen med god spesifisitet (Thompson *et al.*, 2018).

6.2 Lesjoner i ryggmargen

MR undersøkelse av ryggmargen er ikke strengt nødvendig for diagnostiseringen av MS, men anbefales dersom øvrige symptomer tyder på at ryggmargen er involvert eller man trenger mer data for å styrke diagnosen (Thompson *et al.*, 2018). Wattjes *et al.* (2021) og Hemond og Bakshi (2018) anbefaler at man bruker minst to av følgende sekvenser: sagittal T2-w (TSE eller FSE), PD-w (TSE eller FSE) eller STIR. Her er en feltstyrke på $\geq 1,5$ T tilstrekkelig. I tillegg anbefales sagittal T1-w (TSE eller FSE) med en enkeltdose Gd (0,1 mmol/kg kroppsvekt). Pereira *et al.* (2020) mener at man også skal bruke aksial T2-w fordi de sagittale sekvensene ikke gir god nok sensitivitet og spesifisitet. Ifølge Filippi *et al.* (2019) er det optimale for å oppdage ryggmargslesjoner ≥ 2 sagittale sekvenser, deriblant STIR, T2, PD, PSIR eller 3D T1-w MPRAGE. Undersøkelsene utføres med en snitt tykkelse på ≤ 3 mm uten mellomrom i sagittalplan, ≤ 5 mm uten mellomrom i aksialplan og en in-plan oppløsning på ≤ 1 mm x 1 mm (Wattjes *et al.*, 2021; Pereira *et al.*, 2020).

7.0 Diskusjon

7.1 Resultatdiskusjon

Hensikten med studien var å finne ut hvordan MR sekvensene T1, T2 og FLAIR brukes i tidlig diagnostisering av MS for å få best mulig sensitivitet og spesifisitet.

Hovedfunnene fra studien viser at T1, T2 og FLAIR har ulik sensitivitet og spesifisitet ved ulike MS lesjoner. De tre sekvensene brukes derfor på forskjellig måte for å diagnostisere lesjoner i hjernen og i ryggmargen på et tidlig stadium av MS. T1-w med kontrastmiddel (Gd) og T2-w brukes for å identifisere lesjoner i både hjerne og ryggmarg, mens T2 FLAIR i 2D eller 3D brukes for å oppdage lesjoner forskjellige steder i hjernen.

MR undersøkelse av hjernen anbefales for alle pasienter som utredes for MS, mens MR undersøkelse av ryggmargen ikke er strengt nødvendig for diagnostiseringen av MS. Det anbefales kun dersom øvrige symptomer tyder på at ryggmargen er involvert eller man trenger mer data for å styrke diagnosen (Thompson *et al.*, 2018).

McDonald kriteriene legger vekt på faktorer som pasientens kliniske symptomer, analyse av CFS for å påvise oligoklonale bånd (OCB) og DIT og DIS. Det kan være vanskelig å stille MS diagnosen, siden lesjonene kan sitte på forskjellige steder i kroppen og pasienten kan ha mange forskjellige symptomer. McDonald kriteriene krever at det påvises sykdomslesjoner i minst to av de fire følgende områdene i nervesystemet: periventrikulær, jukstakortikal/kortikal, infratentoriell og i ryggmargen (Thompson *et al.*, 2018). DIT kan også være aktuell for tidlig diagnose, dersom pasienten ikke ble utredet med MR ved første kliniske manifestasjon av sykdommen.

Tilstedeværelsen av OCB kan støtte MS diagnosen gjennom å vise DIT og DIS, men verdien av OCB for å skille MS fra andre immunmedierte lidelser i sentralnervesystemet (CIND) er fortsatt omdiskutert (Thompson *et al.*, 2018). Bernitsas *et al.* (2017) fant at en cut-off verdi på $\geq 3,5$ ISO-OCB (Isolated oligoclonal bands) hadde en sensitivitet på 98% og spesifisitet på

87%. I praksis vil en cut-off verdi på ≥ 4 ISO-OCB støtte diagnosen MS, mens en verdi på ≤ 3 ISO-OCB støtter diagnosen CIMD (Bernitsas *et al.*, 2017).

MR har en hovedrolle i å diagnostisere MS siden den har høy sensitivitet (Wattjes *et al.*, 2021; Pereira *et al.*, 2020; Thompson *et al.*, 2018; Filippi *et al.*, 2019; Hemond og Bakshi, 2018). Dessuten er MR en ikke-invasiv teknikk som kan gi omfattende informasjon om strukturelle, funksjonelle og metabolske trekk ved hjernevev (Sun *et al.*, 2020; Nikpanah *et al.*, 2023). På den andre siden mangler MR undersøkelser ofte spesifisitet for MS (Hemond og Bakshi, 2018). MR kan være kontraindikert ved graviditet eller om pasienten har implantater som ikke må utsettes for magnetfeltet. Klaustrofobi eller problemer med å ligge stille kan også hindre pasienten fra å ta MR (Grainger *et al.*, 2021). Andre faktorer man må ta hensyn til når det gjelder bruk av MR er at MR er en kostbar teknologi. Utstyret er både dyrt å kjøpe og installere, dyrt å drifte og vedlikeholde, og i tillegg må personalet ha avansert opplæring for å kunne gjennomføre undersøkelsene og tolke bildene riktig. Det kan derfor være begrenset tilgang til MR utstyr i mindre byer eller mindre utviklede områder (Reed, 2019, som sitert i Heartland Imaging Centers, 2021).

Denne studien handler første og fremst om de konvensjonelle MR sekvensene som T1 med Gd, T2 og FLAIR, som har høy sensitivitet for å oppdage MS. Men avanserte sekvenser som for eksempel Double Inversion Recovery (DIR) kan gi mer detaljert informasjon som kan være viktig for tidlig diagnostisering av MS (Wattjes *et al.*, 2021). Rovira *et al.* (2015) fant at DIR har høyere sensitivitet enn T2 og FLAIR når det gjelder kortikale og jukstakortikale lesjoner og at den gir bedre visualisering av kortikale lesjoner. På den andre siden er DIR mer utsatt for artefakter og gir hyppig falsk positiv diagnose (Rovira *et al.*, 2015). Nelson *et al.* (2008) fant også at bruk av DIR ga lavere interobservatør samsvar når bildene skulle analyseres.

Wattjes *et al.* (2021) påpeker at det per i dag ikke finnes noen standardisering av bruken av avanserte MR teknikker i diagnostikken av MS. Det fører til begrenset spesifisitet og disse metodene bør derfor ikke anvendes som eneste diagnostiske verktøy. Bruken av disse komplekse teknikkene er tidkrevende og har begrenset tilgjengelighet (Wattjes *et al.*, 2021).

Det er derfor foreløpig vanskelig å implementere dem utenfor rammen av forskning (Hemond og Bakshi, 2018).

Magnetfeltstyrken er et annet område der teknologien utvikles. Det finnes i dag MR maskiner med 1,5 Tesla (T), 3 T og 7 T, der 7 T ikke er allment tilgjengelig og kun brukes i forskningsøyemed. Tolkningen av 7 T bilder krever spesiell ekspertise og klinisk bruk anbefales derfor ikke (Wattjes *et al.*, 2021). Hagens *et al.* (2018) sammenlignet i sin studie 1,5 T og 3 T. De fant at man med 3 T kunne oppdage 15 % flere T2 hjerne lesjoner enn med 1,5 T. Men siden det ikke var noen forskjell hverken på ryggmargs bildene eller DIT og DIS hadde denne forskjellen ingen signifikant innvirkning på tidlig diagnostisering av MS (Hagens *et al.*, 2018). Forskerne påviste også at personale med mye erfaring fra bildetolkning fikk bedre informasjon av 3 T bildene og var mer enige om funnene enn de som hadde mindre erfaring. For de uerfarne bildetolkerne skapte 3 T heller mer usikkerhet (Hagens *et al.*, 2018). Dette viser at den kliniske relevansen av 3 T skanning fortsatt er usikker.

I følge Hemond og Bakshi (2018) er Spin ekko bilder mest brukt ved en magnetisk feltstyrke på 1,5 T, mens gradient ekko bilder er mer vanlig ved en styrke på 3 T (Hemond og Bakshi, 2018). 3 T gir mer nøyaktige bilder og reduserer støy, noe som gir en høyere deteksjonsrate av MS lesjoner. Denne kombinasjonen av 1,5 T og 3 T ser ut til å gi den optimale balansen mellom bildekvalitet og tilgjengelighet, noe som gjør den til et verdifullt verktøy i tidlig diagnostisering av MS (Wattjes *et al.*, 2021; Thompson *et al.*, 2018).

Det er også diskusjoner rundt bruken av todimensjonale (2D) eller tredimensjonale (3D) MR sekvenser, siden noen lesjoner kun er synlige på 3D bilder. Hu *et al.* (2019) beskriver at 3D skanninger lett kan reformateres uten at bildekvaliteten forringes og at det er tidsbesparende å ta 3D bilder, fordi man ikke behøver å ta både aksialt og sagittalt plan. Sammenlignet med 2D er 3D overlegent når det gjelder å oppdage lesjoner både i hjernen og ryggmargen, fordi man unngår artefakter og kan oppdage mindre lesjoner. Dette kan hjelpe til at kravet om DIT og DIS i McDonald kriteriene kan oppfylles tidligere med 3D enn med 2D undersøkelser og dermed at MS diagnosen kan stilles tidligere (Hu *et al.*, 2019).

Det vil være nyttig for pasientene det gjelder å få stilt MS diagnosen så tidlig som mulig for å få rett behandling. Samtidig bør man være sikker på diagnosen, da feil behandling er meget kostbart for samfunnet. Derfor bør det være en avveining av kost og nytte i et samfunn, om denne nye teknologien bør prioriteres. Men slik det ser ut vil 3D versjonene av MR maskinene fortsette med å erstatte sine 2D forgjengere. Dette på grunn av fremskrittene i teknologien, og den overlegne kvaliteten til 3D bildene (Hu *et al.*, 2019).

7.2 Metodediskusjon

Denne systematiserte litteraturstudien har tatt utgangspunkt i en klart formulert problemstilling, og fulgt Aveyard (2018) sin anerkjente metode. Metoden var utførlig beskrevet og lett anvendelig. Den hjalp med å finne og analysere litteratur på en systematisk måte og man har funnet svar på problemstillingen ved hjelp av den. Man har fulgt trinnene i metoden, slik som beskrevet i metodekapitlet. Veileder og bibliotekar ble brukt aktivt i prosessen for å minske nybegynner bias (Polit og Beck, 2021).

Utfordringer med denne studien var at det ved første gjennomgang av referanser viste seg at den nyeste forskningen bestod i internasjonalt anerkjente protokoller. Disse protokollene bygger på en gjennomgang av all tilgjengelig tidligere forskning. Det ble derfor ikke naturlig å inkludere enkeltstudier. Metoden er ikke så utførlig beskrevet i artiklene, og man har ikke tilgang til vedleggene der beskrivelsen finnes. Derfor var det ikke så lett å gjøre en egen vurdering av metodene som ble brukt i artiklene. Dessuten satte protokollene allerede en viss ramme for analysen, og kategoriseringen av resultatene ble derfor mer deduktiv enn induktiv.

Den største svakheten med denne studien er at man sannsynligvis ikke har funnet all relevant litteratur. Det skyldes blant annet at studenten er nybegynner, jobbet alene og hadde kort tidsramme. Når det ble klart at det var protokoller og retningslinjer som var mest relevante, burde man ha utvidet søket til flere databaser, samt forandret noe på søkeord og inklusjonskriterier, for eksempel til å inkludere artikler som beskriver enkeltlands retningslinjer for bruk av MR i diagnostiseringen av MS. Dette hadde sannsynligvis gitt flere treff. Man valgte bort artikler som er eldre enn fem år, fordi det har kommet mye ny teknologi

og forskning på temaet de siste få årene. På denne måten fikk man oppdatert og relevant informasjon. Det er gjort veldig mye forskning på dette området, derfor var det naturlig å velge review for å få oversikt over mest mulig data.

Studiens tidsramme gjorde at det ikke var mulig å søke etter litteratur som ikke har blitt publisert. Andre faktorer som kan ha påvirket studiens troverdighet er at studenten har liten erfaring med kritisk vurdering av artikler og begrenset kunnskap om litteratursøk. Man opplevde ikke at språket bød på vanskeligheter i prosessen (Polit og Beck, 2021). Funnene fra studien viser at bruken av MR i diagnostiseringen av MS er et tema som har stor relevans for klinisk praksis. De underbygger også behovet for videre forskning på temaet etter hvert som teknologien utvikler seg videre. Det hadde vært interessant å forske på hvordan de internasjonale retningslinjene har blitt implementert i Norge, og sammenligne anbefalingene i protokollene med prosedyrene på norske sykehus.

8.0 Konklusjon

Resultatene fra de inkluderte studiene viser at det er laget gode protokoller og kriterier for hvordan MR sekvenser bør brukes i diagnostiseringen av MS. Disse er bygd på internasjonal forskning og samarbeid og tar hensyn til at de ulike sekvensene har varierende sensitivitet og spesifisitet ettersom hvilken type vev de brukes på.

MR undersøkelse er i dag en viktig del av utredningen for å kunne stille diagnosen MS. Sekvensene T1 med Gd, T2 og FLAIR spiller hovedrollen i undersøkelser av både hjernen og ryggmargen, der man finner lesjoner i tidlig fase av sykdommen.

Det er likevel viktig å huske på at MR alene ikke har nok spesifisitet til å slå fast en MS diagnose. Både kliniske symptomer og analyse av CFS inngår i diagnostiseringen. For å unngå feil behandling av pasienten bør man unngå å stille feil diagnose, som for eksempel CIMD. Feil behandling vil påføre samfunnet store unødvendige utgifter og det vil heller ikke være til hjelp for pasienten.

MR teknologi har vært et avgjørende verktøy for å diagnostisere MS, men konvensjonelle MR bilder har begrensninger i mengden informasjon de kan gi. Avanserte MR teknikker, som DIR, er laget for å overgå disse begrensningene ved å gi mer omfattende data og økt sensitivitet ved MS diagnose. Til tross for deres potensial til å forbedre MS diagnose, er disse teknikkene har imidlertid begrenset tilgjengelighet og spesifisitet, og bruken av dem til diagnostiske formål i MS har ennå ikke blitt standardisert. Derfor er videre forskning og utvikling av avanserte MR teknikker nødvendig for å fullt ut forstå og diagnostisere MS.

Den teknologiske utviklingen har alltid vært en viktig faktor i helsevesenet, og dagens rivende utvikling fører til nye dilemmaer som må løses. Nye teknologier som 3D skannere og 3 T magnetfeltstyrke har gjort det mulig å ta bedre bilder og oppdage lesjoner som tidligere var usynlige. Selv om dette er en stor fordel for pasienter, er det også en stor utfordring for helsevesenet. En av de største utfordringene ved å ta i bruk ny teknologi er kostnadene. Å anskaffe nye maskiner og utstyr kan være svært kostbart, noe som kan være et stort hinder for

mange sykehus og klinikker. I tillegg krever tolkning av avanserte bilder mer opplæring og erfaring av personalet for å få riktig svar. Dette kan være en utfordring for helsevesenet da det kan være vanskelig å finne kvalifisert personell med nødvendig opplæring og erfaring (Hagens *et al.*, 2018; Hu *et al.*, 2019; Wattjes *et al.*, 2021; Thompson *et al.*, 2018; Reed ,2019, som sitert i Heartland Imaging Centers, 2021).

Kilder:

- Aveyard, H. (2018) *Doing a Literature Review in Health and Social Care: A Practical Guide*. McGraw-Hill Education.
- Bernitsas, E. *et al.* (2017) Cerebrospinal fluid humoral immunity in the differential diagnosis of multiple sclerosis, *PLoS One*, 12(7), s. e0181431. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181431>.
- Bitar, R. *et al.* (2006) MR pulse sequences: what every radiologist wants to know but is afraid to ask, *Radiographics*, 26(2), s. 513-537. <https://doi.org/10.1148/rg.262055063> .
- Braut, G.S (2023) *spesifisitet*. Tilgjengelig fra: <https://quizlet.com/271392035/window-widths-window-levels-flash-cards/> (Hentet: 18.05.23).
- Brownlee, W. J. *et al.* (2017) Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges, *The Lancet*, 389(10076), s. 1336-1346. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30959-X](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30959-X)
- Celius, E.G. (2022) *Nye medisiner gir MS-pasienter bedre liv*. Tilgjengelig fra: <https://www.med.uio.no/om/aktuelt/blogg/2022/nye-medisiner-gir-ms-pasienter-bedre-liv.html> (Hentet: 18.05.23).
- Chen, X. *et al.* (2022) Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis, *Mult Scler Relat Disord*, 59, s. 103564. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2022.103564>.
- Chen, Y. *et al.* (2018) T2-Weighted Image, i Schmidt-Erfurth, U. og Kohnen, T. (red.) *Encyclopedia of Ophthalmology*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, s. 1750-1752. https://doi.org/10.1007/978-3-540-69000-9_1229
- Cree, B. A. C. *et al.* (2021) Secondary Progressive Multiple Sclerosis, *New Insights*, 97(8), s. 378-388. <https://doi.org/10.1212/wnl.00000000000012323> .
- Dobson, R. og Giovannoni, G. (2019) Multiple sclerosis – a review, *European Journal of Neurology*, 26(1), s. 27-40. <https://doi.org/10.1111/ene.13819>.
- European Medicines Agency (2017) *Gadolinium-containing contrast agents*. Tilgjengelig fra: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/gadolinium-containing-contrast-agents> (Hentet: 22.05.23).

- Filippi, M. *et al.* (2019) Assessment of lesions on magnetic resonance imaging in multiple sclerosis: practical guidelines, *Brain*, 142(7), s. 1858-1875.
<https://doi.org/10.1093/brain/awz144> .
- Gaillard, F. *et al.* (2023) *MRI sequences (overview)*. Reference article, Radiopaedia.org.
<https://doi.org/10.53347/rID-37346>
- Grainger D. *et al.* (2021) *Safety Guidelines for Magnetic Resonance Imaging Equipment in Clinical Use*. Tilgjengelig fra: <https://www.gov.uk/government/publications/safety-guidelines-for-magnetic-resonance-imaging-equipment-in-clinical-use>. (Hentet: 14.05.23).
- Granja-Domínguez, A. *et al.* (2022) Effects of pulsed electromagnetic field therapy on fatigue, walking performance, depression, and quality of life in adults with multiple sclerosis: a randomized placebo-controlled trial, *Brazilian Journal of Physical Therapy*, 26(5), s. 100449.
- Hagens, M. H. J. *et al.* (2018) Three-Tesla MRI does not improve the diagnosis of multiple sclerosis: A multicenter study, *Neurology*, 91(3), s. e249-e257.
<https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000005825>.
- Hao, D. *et al.* (2012) MRI contrast agents: basic chemistry and safety, *J Magn Reson Imaging*, 36(5), s. 1060-1071. <https://doi.org/10.1002/jmri.23725>
- Heartland Imaging Centers (2021) *Why Are MRIs So Expensive at Hospitals?*. Tilgjengelig fra: <https://heartlandimagingcenters.com/2021/03/19/why-are-mris-so-expensive-at-hospitals/>. (Hentet: 13.05.23).
- Hemond, C. C. og Bakshi, R. (2018) Magnetic resonance imaging in multiple sclerosis, *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 8(5), s. a028969.
<https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028969> .
- Hu, X. Y. *et al.* (2019) Three-dimensional MRI sequences in MS diagnosis and research, *Mult Scler*, 25(13), s. 1700-1709. <https://doi.org/10.1177/1352458519848100>.
- Jones, J. *et al.* (2009) *T1 weighted image*. Tilgjengelig fra: <https://radiopaedia.org/articles/t1-weighted-image?lang=us> (Hentet: 28.02.23).
- Kanalregistre (2023) *REGISTER OVER VITENSKAPELIGE PUBLISERINGSKANALER*. Tilgjengelig fra: <https://kanalregister.hkdir.no/publiseringskanaler/KanalTreffliste.action?xs=the+lancet&tv=true> (Hentet: 17.05.23).
- Kofstad, P.K. og Pedersen, B. (2023) *Gadolinium*. Tilgjengelig fra: <https://snl.no/gadolinium> (Hentet: 17.05.23).

- Ku, M. C. *et al.* (2018) Assessment of Blood Brain Barrier Leakage with Gadolinium-Enhanced MRI, *Methods Mol Biol*, 1718, s. 395-408. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7531-0_23.
- Lublin, F. D. *et al.* (2014) Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions, *Neurology*, 83(3), s. 278-286. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000000560>.
- Malt, U. og Stoltenberg, C. (2020) *sensitivitet (test)*. Tilgjengelig fra: [https://snl.no/sensitivitet - test](https://snl.no/sensitivitet-test) (Hentet: 18.05.23).
- Martins, I., og Wexler, M (2023) *Guidelines for MS diagnosis: McDonald criteria*. Tilgjengelig fra: [McDonald Criteria | Guidelines for MS Diagnosis | Multiple Sclerosis News Today](#) (Hentet: 17.05.23).
- MS Society UK (2023) *Relapsing remitting MS (RRMS)* Tilgjengelig fra: <https://www.mssociety.org.uk/about-ms/types-of-ms/relapsing-remitting-ms> (Hentet: 05.02.23).
- Nasjonal kompetansetjeneste for funksjonell MR (2020) *Strukturell MR*. Tilgjengelig fra: <http://www.funksjonellmr.no/index.php/informasjon-til-alle/strukturell-mr> (Hentet: 02.02.23).
- National MS Society (2023) *Types of Multiple Sclerosis* Tilgjengelig fra: <https://www.nationalmssociety.org/What-is-MS/Types-of-MS#CIS> (Hentet: 05.02.23).
- Nelson, F. *et al.* (2008) 3D MPRAGE improves classification of cortical lesions in multiple sclerosis, *Mult Scler*, 14(9), s. 1214-1219. <https://doi.org/10.1177/1352458508094644>.
- Nikpanah M. *et al.* (2023). Low Versus Ultra-High Field MRI: How to Select Your MRI Fleet. *Appl Radiol*. 2023; 52(1):28-41. <https://appliedradiology.com/articles/low-versus-ultra-high-field-mri-how-to-select-your-mri-fleet#>. (Hentet: 11.05.23).
- Ørn, S. og Bach-Gansmo, E. (2019) *Sykdom og behandling*. Gyldendal academic. Available at: <https://allvit.no/bok/9788205528819-sykdom-og-behandling/lese?annotationId=7282eb85-9e59-4b25-96f3-49dd711cdb1e> (Hentet: 29.01.23 2023).
- Pedersen, J.T. (2021) *MR-undersøkelse og MS*. Tilgjengelig fra: <https://www.helsenett.no/151-sykdommer/multipel-sklerose/multipel-sklerose/14626-mr-undersokelse-og-ms.html> (Hentet: 06.02.23).

- Pereira, D. J. *et al.* (2020) Consensus Recommendations of the Multiple Sclerosis Study Group and the Portuguese Neuroradiological Society for the Use of Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis in Clinical Practice: Part 2, *Acta Médica Portuguesa*, 33(1), s. 66-75. <https://doi.org/10.20344/amp.11532>.
- Polit, D. F. og Beck, C. T. (2021) *Nursing research: generating and assessing evidence for nursing practice*. Eleventh edition.; International edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Preston, D. C. (2016) *Magnetic Resonance Imaging (MRI) of the Brain and Spine: Basics*. Tilgjengelig fra: <https://case.edu/med/neurology/NR/MRI%20Basics.htm> (Hentet: 04.02.23).
- Rovira, À. *et al.* (2015) Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis-clinical implementation in the diagnostic process, *Nat Rev Neurol*, 11(8), s. 471-482. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2015.106>.
- Szaśiadek, M. *et al.* (2020) Recommendations of the Polish Medical Society of Radiology and the Polish Society of Neurology for a protocol concerning routinely used magnetic resonance imaging in patients with multiple sclerosis, *Neurol Neurochir Pol*, 54(5), s. 410-415. <https://doi.org/10.5603/PJNNS.a2020.0084>.
- Sun, C. *et al.* (2020) Advanced non-invasive MRI of neuroplasticity in ischemic stroke: Techniques and applications, *Life Sciences*, 261, s. 118365. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118365>.
- Thompson, A. J. *et al.* (2018) Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria, *The Lancet Neurology*, 17(2), s. 162-173. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30470-2](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30470-2).
- Wattjes, M. P. *et al.* (2021) 2021 MAGNIMS–CMSC–NAIMS consensus recommendations on the use of MRI in patients with multiple sclerosis, *The Lancet Neurology*, 20(8), s. 653-670. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00095-8](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00095-8).
- Westbrook, C. og Talbot, J. (2018) *MRI in Practice*. 5th. Newark: Newark: Wiley .

	Wattjes <i>et al.</i> (2021)	Pereira <i>et al.</i> (2020)	Thompson <i>et al.</i> (2018)	Filippi <i>et al.</i> (2019)	Hemond og Bakshi (2018)
Hjerne	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Standardprotokoll: MAGNIMS–CMSC–NAIMS (minst 1-5 T; 3 T hvis tilgjengelig) <ul style="list-style-type: none"> • Aksiale T2-w (TSE eller FSE) sekvenser. • Sagittal T2-w FLAIR (helst 3D; fettundertrykkelse er valgfritt). • Aksial T2-w FLAIR (unødvendig hvis en sagittal 3D FLAIR med multiplanar rekonstruksjon oppnås; fettundertrykkelse er valgfritt). • Aksiale (eller 3D sagittal) T1-vektede sekvenser etter kontrast. ➤ CMSC Protocol: <ul style="list-style-type: none"> • Kjernesekvenser er: T2-w 3D-FLAIR, aksial T2-w og T1-w med Gd. • Separat identifikasjon av kortikale lesjoner (sammen med juxtacortical lesjoner) basert på standardbilder (f.eks. FLAIR) anbefales. ➤ NAIMS <ul style="list-style-type: none"> • Kjernesekvensene er: T2-w 3D-FLAIR, aksial T2-w, og T1-w med gadolinium. • T1-w sekvenser før kontrast er ikke nødvendig. 	<ul style="list-style-type: none"> • Axial T2. • T2-FLAIR axial. • Sagittal T2-FLAIR (2D og 3D). • Axial T1 SE 2D + Gd. 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ McDonald-kriteriene vurderer spredning av lesjoner i tid (DIT) og space (DIS) for å etablere en MS-diagnose. ➤ DIS (DIS kan påvises ved tilstedeværelse av minst én T2-lesjon i minst to av følgende fire områder: a. Periventrikulær område (i hjernen) b. Kortikal eller juxtacortical område (i hjernen) c. Infratentorial område (hjernestamme eller lillehjernen) d. spinal cord): 3D FLAIR eller T2-w ➤ DIT (DIT-kriteriet tar sikte på å fastslå at lesjonene har oppstått på forskjellige tidspunkter), T2-w og Post-kontrast T1-w 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Kjernesjonskarakteristika for diagnostiske kriterier: ➤ Periventricular (Alternativer: T2-w eller 3D T1-w MPRAGE). - Juxtacortical (Alternativer: 3D T1-w MPRAGE eller T2-w). - Infratentorial (Alternativer: T2 eller T1-w MPRAGE). - Cortical (3D T1-w MPRAGE eller T2 FLAIR) <p>Prioritet for Periventricular, Juxtacortical og Infratentorial er: T2-FLAIR (helst 3D)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Fast SE T2-w og FLAIR sekvens. • T1-w SE eller GRE + Gd
Ryggmarg	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Standard protokol: MAGNIMS–CMSC–NAIMS • Minst to av følgende: sagittal T2-w sekvenser (TSE eller FSE), PD-w sekvenser eller STIR. • Sagittale T1-vektede sekvenser (TSE eller FSE) etter kontrast ➤ CMSC <ul style="list-style-type: none"> • Følger Standard protokollen ➤ NAIMS Protokoll: <ul style="list-style-type: none"> • følger standard protokollen 	<ul style="list-style-type: none"> • Sagittal T2 SE or FSE • Axial T2 (lesjon fokuset) • Sagittal T1 SE + Gd (hvis T2-lesjon er til stede) 	<p>Revisjonene fra 2017 av McDonalds diagnostiske kriterier krever ikke vesentlige endringer i denne standardiserte protokollen. 3D anskaffelsesteknikker (spesielt for FLAIR og T1-w sekvenser) foretrekkes nå fremfor todimensjonale (2D) anskaffelser. Høykvalitets 2D puls-sekvenser kan gi et akseptabelt alternativ (protokollen er nesten lik med MAGNIMS) (Wattjes <i>et al.</i>, 2021).</p>	<p>(cervical + thoracic): ≥2 Sagittale sekvenser inkluderer: T2-w og 3D T1-w MPRAGE.</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ kontrastladende lesjoner: Mild/moderat T1 SE eller GE etter en enkeltdose Gd-basert kontrastmiddel med ≥5-minutters forsinkelse — unngå kraftig 3D-inversjon-prepared T1-w MPRAGE. 	<ul style="list-style-type: none"> • FSE T2-w. • Axial FSE T2-w. • T1-w.

Vedlegg 1: Oppsummering av artiklene

T1-w= T1-vekt, **T2-w**= T2-vekt, **FLAIR**= Fluid Attenuated Inverse Recovery, **PD**= Proton density, **STIR**= Short Tau Inversion Recovery, **2D**= Todimensjonal, **3D**= Tredimensjonal, **SE**: Spin Ekko, **FSE**: Fast Spin Ekko, **TSE**: Turbo Spin Ekko, **Gd**: Gadolinium, **DIS**: Dissemination in Space, **DIT**: Dissemination in Time, **MPRAGE**= Magnetization-Prepared Rapid Acquisition Gradient Echo, **GE**= Gradient Echo

