

NEDERLANDSE SAMENVATTING

DIAGNOSE EN VROEGE PROGNOSE  
VAN MULTIPLE SCLEROSE

Multiple Sclerose (MS) is bij jong volwassenen de meest voorkomende invaliderende ziekte van het centraal zenuwstelsel. De meeste patienten presenteren zich aan het begin van de ziekte met een acute of sub-acute episode van klachten, ook wel een 'clinically isolated syndrome' (CIS) genoemd. Patienten hebben meestal klachten van de oogzenuw, het ruggenmerg en/of de hersenstam. Van de patienten die zich met een eenmalige episode presenteren krijgt 30-70% uiteindelijk MS en daarmee de zogenaamde relapsing remitting vorm van MS (RR-MS). Een klein deel van de patienten presenteert zich met langzaam progressieve klachten en heeft primair progressieve MS (PP-MS).

Er is geen eenvoudige diagnostische test om de diagnose te stellen. Wel zijn er diagnostische criteria. Om de diagnose MS te kunnen stellen is bewijs nodig voor 'spreiding in ruimte en tijd' van lesies in het centraal zenuwstelsel. Dat betekent dat de klachten en bevindingen bij het onderzoek te herleiden moeten zijn tot minimaal 2 plekken in het centrale zenuwstelsel (bijvoorbeeld de oogzenuw en het ruggenmerg) op minimaal 2 verschillende tijdstippen ontstaan. Werd aanvankelijk de diagnose vooral met klinische gegevens, evt. een liquorpunctie en/of VEP gesteld, de laatste decade is de rol van MRI enorm toegenomen. MRI is het meest gevoelige onderzoek voor MS. Bij ca. 95% van de patienten met MS laat de MRI typische afwijkingen zien. Daarnaast is MRI waardevol voor het uitsluiten van andere ziektebeelden. De opeenvolgende versies van de diagnostische criteria bevatten gedetailleerde en steeds verbeterde MRI criteria. Bij aanwezigheid van een minimum aantal (nieuwe) lesies op voor MS specifieke plaatsen (oorspronkelijk de zgn. Barkhof-Tintore criteria) levert de MRI voldoende bewijs voor 'spreiding in ruimte' en/of 'spreiding in tijd' en kan zo een deel van het klinische bewijs vervangen worden door MRI bevindingen. Zo hoeft vaak niet meer gewacht te

worden of en wanneer er een tweede episode van klachten optreedt en kan de diagnose sneller gesteld worden. Deze MRI criteria zijn getest in groepen patiënten die zich presenteerden met één episode typische MS klachten en vervolgd zijn in de tijd. Van deze patiënten is daardoor bekend is of ze nog een episode MS klachten hebben gekregen. Deze studies vinden plaats in gespecialiseerde MS centra en patiënten waarbij er in tweede instantie toch verdenking is op een andere ziekte dan MS zijn niet geïnccludeerd. In dergelijke patiënten groepen bleken de MRI criteria een goede sensitiviteit (zie voor uitleg van deze termen ook box 1 in hfd. 1 pag.13 ) en specificiteit te hebben voor het ontstaan van een tweede episode klachten. Echter, het is onbekend hoe goed deze criteria andere ziektebeelden, die zich op een vergelijkbare manier als MS kunnen presenteren, uitsluiten. Deze patiënten zijn immers niet in deze groepen geïnccludeerd. Voor de neuroloog in de dagelijkse praktijk is het uitsluiten van andere diagnoses erg belangrijk. Hier gaat het tweede hoofdstuk grotendeels over: hoe goed kunnen de diagnostische (MRI) criteria de diagnose MS uitsluiten en hoe vaak wordt bij een patiënt waarbij bij een second opinie geen diagnose gesteld kon worden alsnog een diagnose gesteld. In 2003 heeft de American Academy of Neurology (AAN) een stuk gepubliceerd waarin wordt gesteld dat de diagnose MS net zo goed te stellen is door 3 T2 lesies op een MRI van de hersenen aan te tonen als door het toepassen van de hierboven beschreven MRI criteria. Om dit te onderzoeken worden in **2.1** van dit proefschrift de MRI criteria zoals in de diagnostische criteria staan vergeleken met de criteria uit het AAN artikel. Dit wordt gedaan in een groep patiënten die in een periode van 3 jaar naar een gespecialiseerd MS centrum werden verwezen vanwege een mogelijke MS diagnose. De verschillende MRI criteria worden toegepast op patiënten uit deze groep die een andere diagnose kregen (om te kijken hoe vaak inderdaad niet aan de criteria werd voldaan) en patiënten die wel de diagnose MS kregen (om te kijken of inderdaad ook aan de criteria werd voldaan). De MRI criteria zoals in de diagnostische richtlijn staan blijken specifiek terwijl de criteria zoals voorgesteld door de AAN dit niet zijn. Desalniettemin blijken de diagnostische criteria ingewikkeld voor de dagelijkse praktijk voor zowel neurologen als radiologen. In 2005 wordt de richtlijn aangepast om hem

te versimpelen, ruggenmerglesies beter te incorporeren en de diagnose sneller, maar net zo betrouwbaar te kunnen stellen. In 2006 worden opnieuw aangepaste MRI criteria voorgesteld, de criteria volgens Swanton et al., ook dit keer om de diagnose verder te versimpelen. In **2.2** worden deze MRI criteria volgens Swanton et al. vergeleken met de MRI criteria zoals in de 2001 en 2005 McDonald criteria zijn geïncorporeerd. De Swanton criteria blijken in deze groep even specifiek. In **2.3** worden patiënten die geen zekere diagnose kregen bij een second opinion wegens een mogelijke MS vervolgd om te kijken bij hoeveel patiënten in het beloop alsnog een diagnose is gesteld. Dit blijkt bij 15 patiënten (dit is 4% van de hele patiënten groep en 20% van de patiënten die initieel geen diagnose kregen) het geval te zijn. Zeven patiënten kregen alsnog de diagnose MS en 8 patiënten een andere diagnose waarvan bij 4 patiënten de andere diagnose cerebrovasculaire ziekte was. Hieruit wordt geconcludeerd dat de kans op een andere diagnose na een verwijzing naar een tertiair MS centrum klein is. In **2.4** wordt de waarde van de MRI gedemonstreerd voor het stellen van een andere diagnose bij een verdenking op MS. Er wordt een casus beschreven van een patient met fluctuerende, progressieve sensibiliteitsstoornissen aan het been bij wie de diagnose MS is gesteld vanwege witte stof lesies op de MRI cerebrum, die echter niet aan de MRI criteria voldoen. Vanwege de klinisch mogelijke localisatie in het ruggenmerg wordt een MRI van het ruggenmerg gemaakt waarop een schwannoom de oorzaak van de klachten blijkt te zijn. Er wordt een flow chart gesuggereerd voor het gebruik van de MRI bij de verdenking op MS.

In hoofdstuk **3** staat een mogelijke klinische definitie van spreiding in ruimte centraal. Hoewel voor de MRI regels zijn opgesteld waaraan deze moet voldoen om te mogen spreken van spreiding in ruimte, een van de voorwaarden om de diagnose MS te mogen stellen, staat er in de diagnostische criteria niet wanneer de bevindingen uit de anamnesis en het lichamelijke onderzoek voldoende zijn om te spreken van spreiding in ruimte. Uit eerder onderzoek bleek dat er veel verschillen zijn tussen artsen wanneer er sprake is van spreiding in ruimte. In 2005 werd een klinisch classificatiesysteem voorgesteld om deze spreiding in ruimte uniform te definiëren. In dit systeem worden de klachten van patiënten

en de bevindingen bij lichamelijk onderzoek vertaald naar onderliggende lesies en zo bepaald of er sprake zal zijn van één lesie (monofocaal) of meer dan één lesie (multifocaal). In **3.1** wordt dit systeem geëvalueerd door het te vergelijken met MRI lesies. Patiënten waarvan de presentatie gedefinieerd wordt als monofocaal zouden minder lesies moeten hebben dan patiënten waarvan de presentatie gedefinieerd wordt als multifocaal en zouden minder vaak moeten voldoen aan de criteria voor spreiding in ruimte volgens MRI. Hiervoor werden gegevens van alle patiënten bij aanvang en van de placebo patiënten over de tijd uit de BENEFIT studie gebruikt. In deze studie wordt interferon beta-1b met placebo vergeleken. De geïnccludeerde patiënten werden geclassificeerd als mono- of multifocaal. De multifocale patiënten bleken inderdaad meer T2 lesies en meer T1 hypointense lesies te hebben en vaker aan de MRI criteria voor spreiding in ruimte te voldoen. Er was geen verschil in het aantal aankleurende lesies. Hiermee lijkt deze classificatie inderdaad klinische betekenis te hebben. In **3.2** wordt gekeken naar de prognostische waarde van het classificatiesysteem. Er wordt gekeken of er een verschil is in tijd tot een tweede episode van klachten tussen mono- en multifocale patiënten. Hierbij worden opnieuw data van (placebo) patiënten uit de BENEFIT studie gebruikt. Er blijkt geen verschil te zijn tussen mono- en multifocale patiënten in tijd tot een tweede episode (ofwel tijd tot CDMS). Wel blijkt het risico op CDMS bij monofocale patiënten in 2 jaar groter te zijn als er  $\geq 9$  T2 of minimaal één met gadolinium aankleurende lesie aanwezig is. Bij multifocale patiënten hebben deze MRI parameters geen voorspellende waarde. Het lijkt er dus op dat de MRI bij monofocale patiënten een voorspellende waarde heeft, maar niet bij multifocale patiënten. Deze bevindingen wijzen erop dat bij patiënten met een CIS een nauwkeurige anamnese en lichamelijk onderzoek van belang zijn voor het risico op een tweede episode van klachten.

