

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Uændret lav scoring på forskningsspørgsmålet i projektperioden understreger behovet for en klar definition og beskrivelse af forskningstræning. Ledelsesmæssig opbakning fra højeste niveau i kombination med engagerede projektmedarbejdere i de enkelte afdelinger var altafgørende for projektets gennemførelse. At projektgruppen var forankret i flere specialer viste sig at være en stor styrke. Projektet illustrerer tydeligt, at implementering af en uddannelsesreform kræver tid, mange forskellige indsatsområder og en åben og vedvarende dialog. Disse forandringsprocesser er ligeledes beskrevet i uddannelsesmæssige sammenhænge af *Gale & Grant* [8].

Den økonomiske baggrund for projekt I-KU muliggjorde, ud over de beskrevne specifikke tiltag, en frigørelse af projektledere og uddannelsesansvarlige overlæger fra kliniske opgaver, og projektet kunne ikke have været gennemført uden. Det har derfor været velkomment, at Vejle Amt havde afsat midler til videre implementering af speciallægereformen.

Korrespondance: *Kirsten Müller Bested*, Anæstesiologisk Afdeling, Vejle og Give Sygehuse, DK-7100 Vejle. E-mail: kirbes@vgs.vejleamt.dk

Antaget: 8. februar 2007
Interessekonflikter: Ingen

Litteratur

1. Betænkning fra Speciallægekommisionen. Fremtidens speciallæge. Sundhedstilsynet Betænkning 1384.. København: Statens Information. Publikationer og Oplysning, 2000.
2. Bruning RH, Schraw GJ, Ronning RR. Building knowledge and reflective thoughts. I: Bruning RH, Schraw GJ, Ronning RR, red. Cognitive psychology and instruction. New Jersey: Prentice-Hall, 1995:211-31.
3. Andra. Center for Voksenuddannelse og Vejledning, Vodroffsvej, Frederiksberg. www.andra.dk/aug. 2000
4. Center for Udvikling og Uddannelse, Vejle Amt. www.cuu.dk/aug. 2000.
5. Patrick J. Training Research and Practise. London: Academic Press, 1992: 76-105.
6. Ringsted C, Østergaard D. Uddannelsesbog for introduktionsuddannelse i anæstesiologi. www.dasaim.dk/juni 2001.
7. Roff S, McAleer S, Skinner A. Development and validation of an instrument to measure the postgraduate clinical learning and teaching educational environment for hospital-based junior doctors in the UK. Med Teach 2005;27: 326-31.
8. Gale R, Grant J. Managing change in a medical education context: Guidelines for cction. AMEE Education Guide no. 10. Med Teach 1997;19:239-49.

Diagnosticering af multipel sklerose: de reviderede McDonald-kriterier

1. reservelæge Henrik Kahr Mathiesen,
overlæge Mads Henrik Ravnborg &
professor Per Soelberg Sørensen

Rigshospitalet, Dansk Multipel Sclerose Center

Formålet med denne artikel er at fremme kendskabet til nye diagnostiske kriterier (McDonald-kriterierne) for multipel sklerose (MS) inklusive revisioner samt at fremhæve betydningen af standardiserede protokoller for magnetisk resonans (MR) og diagnostiske strategier i daglig klinisk praksis.

Baggrund

MS er en kronisk neurologisk sygdom, der er karakteriseret af angreb med vekslende fokale neurologiske udfald fra forskellige dele af centralnervesystemet (CNS). Sygdommen er således dissemineret i tid og sted, og på grund af varierende lokalisation og sværhedsgrad af de patologiske forandringer varierer det kliniske billede betydeligt. I typiske tilfælde er diagnosen let at stille, men den kan være vanskelig ved at-

ypiske præsentationer eller ved vage debutsymptomer. Anvendelsen af immunmodulerende behandlinger, der kan reducere sygdomsaktiviteten, og som i tiltagende grad påbegyndes tidligt i sygdomsforløbet, stiller stadigt stigende krav til hurtig og præcis diagnose. Nye diagnostiske kriterier for MS blev foreslået i 2001 og revideret i 2005 af et internationalt ekspertpanel [1, 2]. Formålene var at gøre diagnosen sikrere på et tidligere tidspunkt og implementere MR. Introduktionen af kriterierne har imidlertid ikke været problemfri, herunder implementeringen af de ret stringente MR-kriterier, der ikke altid følges i den kliniske dagligdag. Dette kan skyldes, at der ikke angives en klar MR-protokol. Endelig er det en udbredt misforståelse, at McDonald-kriterierne er synonyme med MR-kriterier for MS. McDonald-kriterierne er diagnostiske kriterier med hovedvægt på anamnese og klinisk undersøgelse suppleret med parakliniske undersøgelser omfattende MR-skanning og i visse tilfælde undersøgelser af cerebrospinalvæske (CSF) og visuelt evokerede potentialer (VEP).

Diagnosen hviler i høj grad på påvisning af disseminering af sygdommen i tid og sted. Kriterierne og revisionerne skal kort gennemgås her.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Tabel 1. Reviderede McDonald-kriterier.

Klinisk præsentation	Yderligere data nødvendige for at stille diagnosen multipel sklerose
2 eller flere attacke ^a 2 eller flere kliniske fund	Ingen ^b
2 eller flere attacke, 1 positivt klinisk fund	Disseminering i sted: – Positiv MR (3 af 4 modificerede Barkhof MR-kriterier) eller – 2 MR-læsioner og positiv CSF ^c eller – Afvent nyt klinisk attack, der tyder på ny lokalisering
1 attack, 2 kliniske fund	Disseminering i tid: – En opladende læsion mindst 3 måneder fra klinisk debut. Den opladende læsion skal være lokaliseret et andet sted end svarende til lokaliseringen af den primære læsion. eller – En ny T ₂ -vægtet læsion, der ses på anden MR-skanning og ikke sås på den initiale skanning. Den initiale skanning skal ligge mindst 1 måned fra klinisk debut. Ingen tidskrav mellem initiale og anden MR-skanning eller – Afvent nyt klinisk attack
1 attack, 1 klinisk fund (monosymptomatisk)	Både disseminering i sted: – Positiv MR (3 af 4 modificerede Barkhof MR-kriterier) eller – 2 MR-læsioner og positiv CSF Og disseminering i tid: – En opladende læsion mindst 3 måneder fra klinisk debut. Den opladende læsion skal være lokaliseret et andet sted end den primære læsions lokalisering eller – En ny T ₂ -vægtet læsion, der ses på anden MR-skanning og ikke sås på den initiale skanning. Den initiale skanning skal ligge mindst en måned fra klinisk debut. Ingen tidskrav mellem initiale og anden MR-skanning eller – Afvent nyt klinisk attack
PPMS	1 år med progredierende sygdom (retro- eller prospektivt) og mindst 2 af følgende 3 kriterier: 1. Mindst 9 T ₂ -vægtede hjernelæsioner (eller 4 + abnorm VEP ^d) 2. Mindst 2 T ₂ -vægtede medullære læsioner 3. Positiv CSF

MR = magnetisk resonans, CSF = cerebrospinalvæske, PPMS = primær progressiv multipel sklerose, VEP = visuelt evokerede potentialer

- a) Attack: Episode med neurologisk forstyrrelse, der varer over 24 timer og skyldes inflammation eller demyelinisering.
b) Negativ MR- og CSF-undersøgelse: revurder diagnosen.
c) Positiv CSF: oligoklonale bånd eller forhøjet immunglobulin G-indeks.
d) Abnorm VEP: forlænget latens.

Kliniske betragtninger

Primær fremtræden, symptomer og kliniske fund varierer betydeligt ved MS. Hyppigst forekomne debutsymptomer er paræstieser, pareser, opticus neuritis, ataksi, svimmelhed, dobbeltsyn, kognitive deficit og vandladningsforstyrrelser [3]. Det internationale ekspertpanel diskuterede, om udvalgte symptomer (som for eksempel Lhermittes tegn og trigeminus

neuralgi) uden klare objektive kliniske fund kan betragtes som attacke, hvis de er ledsaget af parakliniske fund. Man besluttede ikke at acceptere diagnosen MS uden objektive fund, før denne problematik er nærmere undersøgt i prospektive studier.

Magnetisk resonans-kriterier: disseminering i sted

Det internationale ekspertpanel valgte en lettere modificeret udgave af *Barkhofs* MR-kriterier [1, 4, 5]. MR er positiv for MS og viser disseminering i sted hvis mindst tre ud af fire af følgende kriterier er opfyldt: 1) mindst en opladende læsion (T₁-vægtet MR) eller ni læsioner på T₂-vægtede billeder, 2) mindst en infratentoriel læsion, 3) mindst en subkortikal læsion og 4) mindst tre periventrikulære læsioner.

Andre har foreslået mindre stringent påvisning af disseminering i sted, og patienter kan da også have MS, uden at ovenstående MR-kriterier er opfyldt (Tabel 1). Kriterierne er imidlertid ikke ændrede i den reviderede form, og fravigelser frarådes, indtil værdien af eventuelle andre kriterier måtte være vist i prospektive studier.

Med nye MR-teknikker som diffusionsvægtet MR, MR-spektroskopi og *magnetization transfer imaging* (MTI) kan man påvise patologi i tilsyneladende normalt hjernevæv [6]. Indtil videre har disse metoder dog ikke fundet almindelig klinisk anvendelse på grund af manglende validering eller standardisering.

I de oprindelige McDonald-kriterier kunne en medullær MS-læsion erstatte en hjernelæsion, hvilket var lidt uklart. Desuden var det ikke angivet, i hvilke tilfælde MR af medulla skulle udføres. I de reviderede McDonald-kriterier kan medullære læsioner tælles med som T₂-vægtede læsioner og erstatte infratentorielle hjernelæsioner. En opladende medullær læsion opfylder to MR-kriterier (både infratentoriel læsion og opladende læsion).

Magnetisk resonans-kriterier: disseminering i tid

Kravene til påvisning af disseminering i tid er blevet simplificeret i den reviderede udgave. Tidligere kunne dette kræve op til et halvt års observationstid og eventuelt tre MR-skanninger. Disseminering i tid kan nu vises på to måder: Enten ved påvisning af en gadoliniumopladende læsion ved MR-skanning foretaget mindst tre måneder efter klinisk debut, hvor den opladende læsion skal være lokaliseret et andet sted end den primære læsion. Eller, såfremt der foreligger en MR-skanning foretaget mindst en måned efter symptomstart, ved påvisning af en nytilkommen T₂-vægtet læsion på en opfølgende MR-skanning, som kan være udført når som helst efter den første skanning. En MR-skanning, som er foretaget inden for de første fire uger efter symptomdebut kan således ikke fungere som *baseline* [2]. Det kan være vanskeligt at fastslå, om læsioner faktisk er nye, hvis der ikke anvendes standardiserede MR-procedurer med ensartet positionering, der sikrer ensartede skiver og ensartet evaluering fra gang til gang.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Magnetisk resonans-protokol

McDonald-kriterierne indeholder ikke en specificeret MR-protokol. Ud fra MR-kriterierne er det indlysende, at der bør foretages T₂-vægtede billeder såvel som T₁-vægtede billeder efter kontrastinjektion efter ensartede retningslinjer hver gang, medmindre MR-skanning nummer to udføres tidligere end tre måneder fra debut alene for at påvise disseminering i tid med nye T₂-vægtede læsioner.

En række faktorer kan ændre MR-følsomheden for MS-læsioner, herunder feltstyrke af skanneren, skivetykkelse, specifikationer for T₂-vægtet teknik og kontrastdosis. I tilfælde med få læsioner kan disse tekniske valg få betydning for det registrerede antal læsioner [7] og dermed få indflydelse på, om skanningen opfylder MR-kriterierne for disseminering i tid og sted – og altså i sidste ende påvirke diagnosen.

Der henvises til to konsensusrapporter vedrørende MR-metodologien [8, 9]. Patientens behov for hurtig afklaring af diagnosen og muligheden for tidlig immunmodulerende behandling er argumenter for hurtig MR-skanning. Hvis steroidbehandling påtænkes, bør MR udføres før denne, da behandlingen kan reducere antallet af opladende læsioner. MR-protokollen bør omfatte følgende: Aksiale T₂-vægtede billeder; aksiale, sagittale eller koronale *fluid-attenuated inversion recovery* (FLAIR)-billeder samt aksiale T₁-vægtede billeder før og efter injektion af gadolinium-diethylen-triamin-penta-acetat i standarddosis (0,1 mmol pr. kg).

Læsioner i hjernen kan ses som følge af almindelig aldring. Dette er ikke almindeligt i medulla, hvorfor påvisning af blot en enkelt typisk MS-læsion her kan være yderst nyttig i tilfælde hvor MR-skanningen af hjernen ikke har kunnet afklare spørgsmålet om disseminering i sted. MR-skanning af medulla foreslås som rutine initialt, men værdien er meget begrænset til påvisning af disseminering i tid, hvorfor gentaget skanning af rygmarven kun bør overvejes ved klinisk mistanke om ny læsion [2].

Lumbalpunktur

Undersøgelse af CSF kan understøtte, at der foreligger en inflammatorisk sygdom i CNS, men kan ikke påvise disseminering i tid eller sted. Undersøgelse af CSF med påvisning af oligoklonale bånd eller forhøjet IgG-indeks kan have diagnostisk værdi, når MR-kriterierne ikke opfyldes (Tabel 1), og vil altid have differentialdiagnostisk betydning. Nye undersøgelsesresultater fra patienter med primær progressiv MS (PPMS) har ført til ændringer i de diagnostiske kriterier for denne kliniske form af MS. Diagnosticeringen af PPMS er fortsat vanskelig.

Positive CSF-undersøgelser er ikke længere et krav. I den reviderede udgave er kriterierne for PPMS simplificeret til følgende: et år med progredierende sygdom og mindst to af følgende tre kriterier: 1) mindst ni T₂-vægtede hjernelæsioner (eller blot fire læsioner og positiv VEP), 2) mindst to T₂-vægtede medullære læsioner eller 3) positiv CSF (Tabel 1).

Visuelt evokerede potentialer

Abnorm VEP med forlænget latens er udtryk for demyelinerings i n. opticus. Undersøgelsen indgår kun i McDonald-kriterierne i forbindelse med PPMS-diagnosen.

Andre parakliniske undersøgelser

Det er fortsat en del af de diagnostiske kriterier, at andre tilstande til forklaring af sygdomsbilledet er udelukket. Derfor foretages der afhængigt af sygdomspræsentationen en række blodprøver til udelukkelse af tilstande som apopleksi, B₁₂-vitamin-mangel-myelopati, systemisk lupus erythematosus-associeret cerebral vaskulitis, sarkoidose, hiv-encefalomyelopati eller adult leukodystrofi.

Konklusion

De reviderede McDonald-kriterier har bevaret de originale træk med hovedvægt på de kliniske fund, disseminering i tid og sted og brug af parakliniske undersøgelser (MR-skanning, CSF-undersøgelse og VEP). Formålet med revisionen var at gøre kriterierne mere klare og operationelle. Væsentlige ændringer er forenklede krav til forekomsten af nye T₂-vægtede læsioner og mere simple retningslinjer ved påvisning af disseminering i tid. Vedrørende disseminering i sted er kriterierne stort set uændrede, fraset ændret vurdering af medullære læsioner. Diagnosticering af PPMS kræver ikke længere påvisning af oligoklonale bånd ved CSF-undersøgelser, men kan stilles alene på klinik og MR-forandringer.

En række fordele og begrænsninger ved McDonald-kriterierne er diskuteret af Miller *et al* [10], som pointerer, at de anvendte MR-kriterier er baseret på korte opfølgingsperioder af relativt få patienter med deres første episode af sygdommen. Metodernes egnethed til at adskille MS fra andre sygdomme med lignende kliniske eller radiologiske fund er ikke afklaret. Den diagnostiske specificitet og sensitivitet af de nye reviderede McDonald-kriterier undersøges prospektivt, men indtil videre er de det bedste bud på diagnostiske kriterier ved MS.

Det skal understreges, at de enkelte MR-centre ved benyttelse af standardiserede MR-undersøgelser med både T₂-vægtet billeddannelse og T₁-vægtede billeder efter kontrastinjektion med ensartet positionering fra gang til gang kan sikre korrekt vurdering af disseminering i både tid og sted. Den radiologiske beskrivelse skal således som et minimum indeholde stillingtagen til, om de reviderede kriterier for disseminering i tid og sted er opfyldt. De klinisk neurologiske afdelinger bør ligeledes følge standardiserede undersøgelsesprogrammer omfattende klinisk undersøgelse foretaget af en læge med speciel erfaring inden for MS, MR-skanning, lumbalpunktur, VEP og blodprøvescreening til udelukkelse af differentialdiagnoser. Herudover kan der suppleres med udvidede neurofysiologiske undersøgelser og neuropsykologisk testning.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINALARTIKEL

Korrespondance: *Henrik Kahr Mathiesen*, Neurofysiologisk Klinik NF, Neurocentret, Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: henrikm@drcomr.dk

Antaget: 14. marts 2007

Interessekonflikter: *Mads Henrik Ravnborg* har modtaget foredrags- og konsulent-honorarer samt rejselegater fra Biogen-Idec, Coloplast, Schering og Sanofi-Aventis.

Litteratur

1. McDonald WI, Compston A, Edan G et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001;50:121-7.
2. Polman CH, Reingold SC, Edan G et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the »McDonald Criteria«. *Ann Neurol* 2005;58:840-6.
3. Sørensen PS. Demyeliniserende sygdomme. I: Paulson OB, Gjerris F, Sørensen PS, red. *Klinisk neurologi og neurokirurgi*, 4. udgave. København: FADL's Forlag, 2004:511-26.
4. Barkhof F, Filippi M, Miller DH et al. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain* 1997;120:2059-69.
5. Tintore M, Rovira A, Martinez MJ et al. Isolated demyelinating syndromes: comparison of different MR imaging criteria to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000;21:702-6.
6. Mathiesen HK, Langkilde AR, Larsson HB. Magnetisk resonans og multipel sklerose II. Nye diagnostiske metoder. *Ugeskr læger* 2002;164:1031-6.
7. Nielsen K, Rostrup E, Frederiksen JL et al. Magnetic resonance imaging at 3.0 tesla detects more lesions in acute optic neuritis than at 1.5 tesla. *Invest Radiol* 2006;41:76-82.
8. Filippi M, Dousset V, McFarland HF et al. Role of magnetic resonance imaging in the diagnosis and monitoring of multiple sclerosis: consensus report of the White Matter Study Group. *J Magn Reson Imaging* 2002;15:499-504.
9. Simon JH, Li D, Traboulsee A et al. Standardized MR imaging protocol for multiple sclerosis: consortium of MS centers consensus guidelines. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27:455-61.
10. Miller DH, Filippi M, Fazekas F et al. Role of magnetic resonance imaging within diagnostic criteria for multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2004;56:273-8.

Nordisk Ulykkesklassifikation anvendt i Landspatientregisteret til registrering af årsager til hovedtraumer

Forskningskonsulent Aase Worsaa Engberg,
læge Elisabeth Irene Penninga & lektor Thomas William Teasdale

Hvidovre Hospital, Afdeling for Neurorehabilitering,
Bispebjerg Hospital, Klinisk Farmakologisk Enhed, og
Københavns Universitet, Institut for Psykologi

Resume

Introduktion: Formålet med undersøgelsen var at belyse, hvorledes Nordisk Ulykkesklassifikation (NOMESCO-systemet) har fungeret ved registrering af årsager til svære traumatiske hjerneskader, specielt i den form hvori kodningen indgår i Landspatientregisteret (LPR).

Materiale og metoder: Der indgik 117 patienter fra Østdanmark med svære traumatiske hjerneskader, indlagt i perioden fra den 1. oktober 2000 til den 30. september 2002 på Afdeling for Neurorehabilitering på Hvidovre Hospital. Prospektiv kodning af ulykkesårsager ved udskrivningen blev sammenlignet med uafhængig retrospektiv kodning på basis af journaloplysninger. Endvidere blev sidstnævnte sammenlignet med LPR-registrerede ulykkeskoder fra den første indlæggelse i hvert af disse 117 forløb. Endelig blev det undersøgt, i hvilket omfang ulykkeskoder i LPR for konsekutive indlæggelser efter en given ulykke var identiske.

Resultater: For 65% af 588 enkeltkoder, der var indtastet for 117 forløb, var der overensstemmelse mellem prospektiv og uafhængig retrospektiv kodning. Tilsvarende sæt a seks koder stemte overens i 28% af tilfældene. Kodesættet i LPR for første indlæggelse i et forløb stemte kun i 17% af tilfældene overens med den retrospek-

tive kodning, og kun i 7% af tilfældene var kodesæt i LPR fra to afdelinger ens for den samme ulykke.

Konklusion: Den måde, hvorpå Nordisk Ulykkesklassifikation anvendes til kodning i LPR, forekommer at være problematisk, idet systemet selv i den forenklede udgave, der anvendes, synes at være for kompliceret i forhold til de investerede resurser. En bedre funktion af systemet må forudsætte øget prioritering og bedre styring af kodearbejdet samt undervisning af det personale, der foretager kodningen.

Registrering af årsager til ulykker, der medfører hjerneskader, er en forudsætning for en målrettet forebyggende indsats. Trods fremskridt med hensyn til rehabilitering må det specielt vedrørende hjerneskaderne fortsat hævdes, at forebyggelse er bedre end behandling.

Siden 1987 har Nordisk Ulykkesklassifikation [1-3] været anvendt i Danmark som supplement til *International Classification of Diseases* (ICD)-diagnosekodesystemet [2] ved indberetning af ulykker til Landspatientregisteret (LPR). Her anvendes fortsat 2. reviderede udgave (1984) af Nordisk Ulykkesklassifikation; opdatering med den nyeste version, 3. reviderede udgave, der udkom i 1997, er således ikke sket. Nordisk Ulykkesklassifikation, som i dag kun anvendes obligatorisk i Danmark og Island, er i høj grad baseret på et udvikelingsarbejde på Odense Universitetshospital [4] og på en