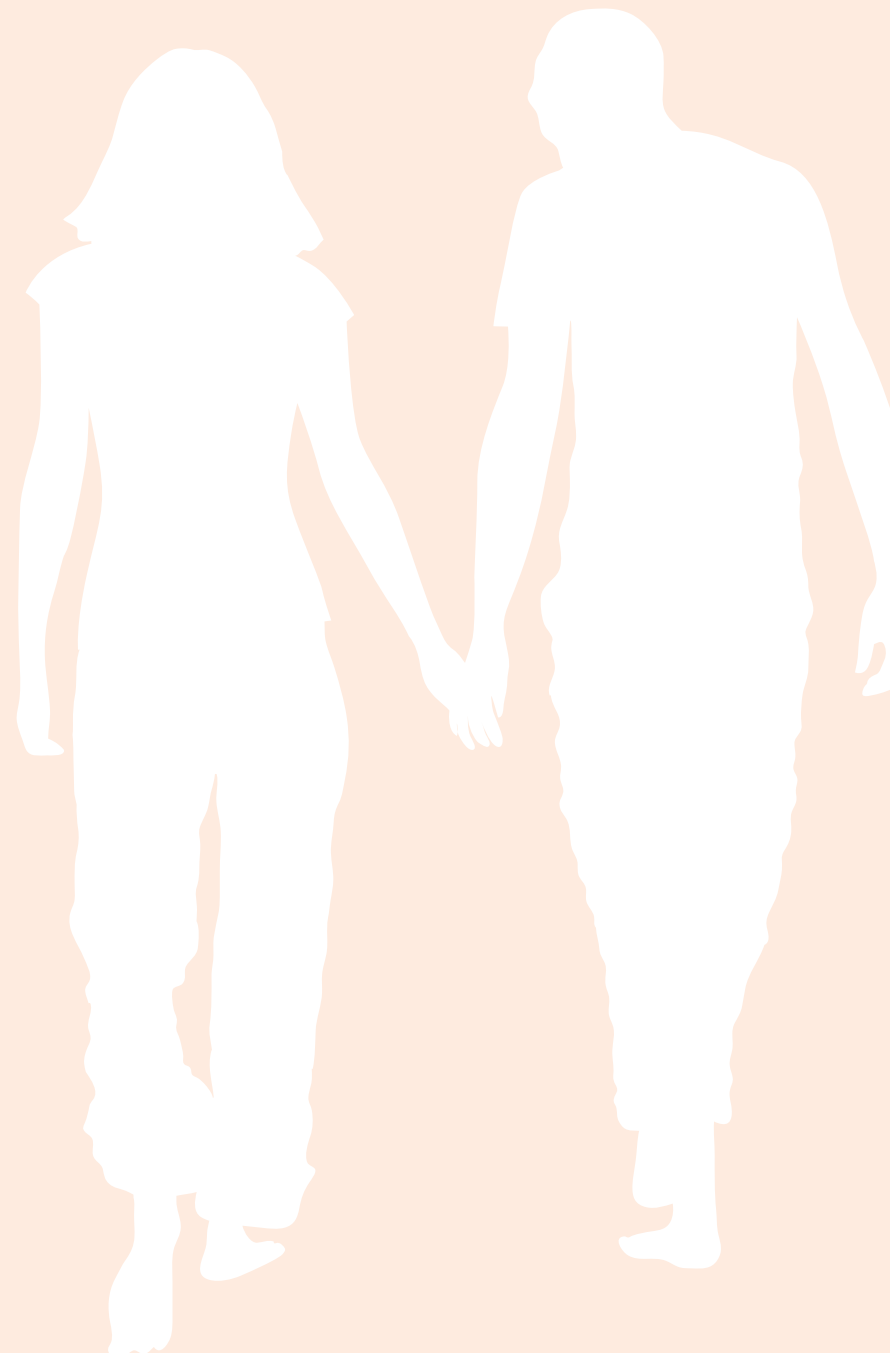




Inzicht in diagnose en screening

2 Inzicht in diagnose en screening

Diagnose	2
Diagnostische criteria	6
Klinische beoordeling	8
Welke diagnostische tests worden toegepast?	10
Prognose	16
Prognostische markers	16
Screening	19
EDSS	20
GNDS	23
MSFC	24
Verdieping van de leerstof	27
Referenties	38



In deze module

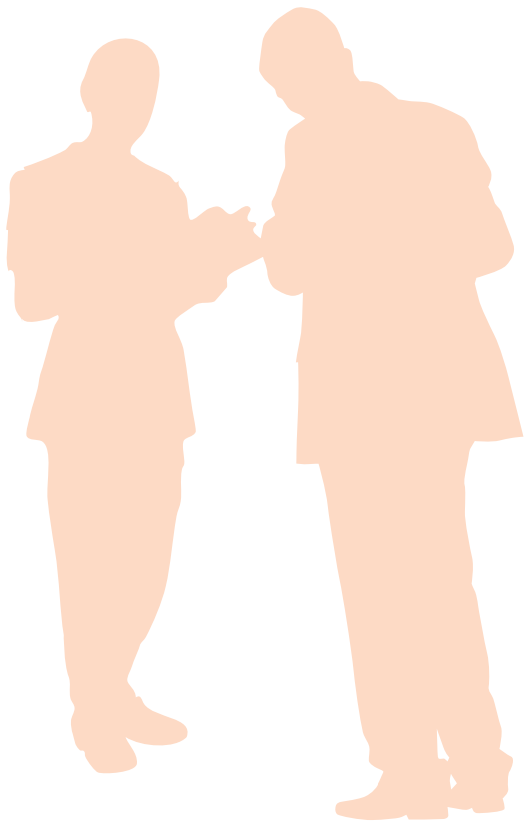
In deze module krijgt u informatie over de verschillende onderzoeken die worden gebruikt tijdens de diagnosestelling voor MS, waaronder bepaalde criteria zoals die zijn voorgesteld door McDonald, Lublin en eerder door Poser. U komt ook meer te weten over de verschillende beoordelingen die worden gebruikt om de progressie van de aandoening te bepalen, zoals EDSS en GNDS. De voor- en nadelen van deze beoordelingssystemen worden beoordeeld en besproken. U leest ook enkele getuigenissen van mensen met MS, om zo meer inzicht te krijgen in het gezichtspunt van de patiënt tijdens de diagnose en de beoordeling.

Diagnose

Het diagnosticeren van multiple sclerose kan een langdurig en problematisch proces zijn voor de persoon bij wie er een vermoeden bestaat van de aandoening, en leiden tot een lange periode van onzekerheid en onrust. Dit komt gedeeltelijk doordat er momenteel niet één onderzoek bestaat dat de diagnose definitief bevestigt of uitsluit, maar ook doordat er verscheidene andere neurologische aandoeningen bestaan met soortgelijke symptomen. Het verdient echter voorkeur om zo vroeg mogelijk een accurate diagnose te stellen om met de juiste behandeling te kunnen beginnen.

De persoon bij wie er een vermoeden bestaat van MS, dient volledig betrokken te zijn bij het proces van diagnosestelling, vanaf het eerste doktersbezoek tot aan de bevestiging van de diagnose. Het stellen van de diagnose en het op de hoogte brengen van de persoon is een proces dat enige tijd in beslag kan nemen. Het is bekend dat mensen met MS vaak een uitgesproken mening hebben over het proces van het stellen en mededelen van de diagnose. Het krijgen van de diagnose van een chronische ziekte als MS heeft veel impact op het leven, daarom is het belangrijk de persoon te betrekken bij het proces. Meestal vinden ze dat dit beter had gekund. Twee opmerkingen van een MS-focusgroep illustreren dit.¹

“Bij geen enkel onderzoek dat wordt uitgevoerd, krijg je de resultaten te horen. Je moet teruggaan naar de neuroloog en de huisarts; hij wist helemaal niets... Uiteindelijk is het een opluchting als je wordt verteld dat je het hebt.”¹



De diagnose van MS wordt gesteld door een neuroloog of MS-specialist op basis van klinische kenmerken en de bevindingen van een aantal onderzoeken en procedures. Bij de diagnosestelling worden vaak de McDonald-criteria² aangehouden omdat hiervoor factoren worden gebruikt waarbij een afweging wordt gemaakt tussen de behoefte aan een snelle diagnose en het belang van het vermijden van een vals-positieve diagnose.

Een vroege diagnose van MS is van belang, omdat in sommige gevallen waarbij behandeling is geïndiceerd, geldt dat hoe eerder de aandoening wordt gediagnosticeerd en met de behandeling wordt begonnen, hoe groter de kans is dat de toegepaste behandeling van invloed kan zijn op de progressie van de aandoening.³ Evenzo is een nauwkeurige diagnose nodig om er zeker van te zijn dat de toegepaste behandeling de geschiktste behandeling is die beschikbaar is.



Voor de betreffende persoon zal de diagnose MS een enorme invloed op zijn/haar leven hebben, dus de neuroloog moet er zo veel mogelijk zeker van zijn dat de diagnose juist is.

Het neurologische onderzoek

Er is niet een enkele, algemeen geaccepteerde reeks beoordelingen die samen een neurologisch onderzoek vormen, maar de meeste artsen beginnen met een beoordeling van de geestelijke toestand, gevolgd door de hersenzenuwen, het motorische systeem, het sensorische systeem, coördinatie en gang.⁴ Het is echter van essentieel belang dat de beoordelingen op een methodische en systematische manier worden uitgevoerd om fouten en ernstige weglatingen te vermijden.⁴ De vaker toegepaste onderdelen van het onderzoek worden hieronder samengevat, met nadruk op de onderdelen die het zinvolst zijn voor de beoordeling van de symptomen van neurologische aandoeningen. Het eerste niveau van beoordeling wordt het eerst beschreven, met daarna details over verdere onderzoeken.

Onderzoek van de geestelijke toestand

Eerste onderzoek: beoordelen van moeilijkheden met communiceren en bepalen of het individu zich recente en vroegere gebeurtenissen kan herinneren en hier inzicht in heeft.⁴

Verder onderzoek kan worden uitgevoerd met behulp van een geschikt instrument zoals de Mini mental status examination (MMSE) van Folstein. Dit is een gestandaardiseerd screeningsinstrument voor cognitieve functies dat eenvoudig is toe te passen en binnen 10 minuten is af te nemen. Het volgende wordt onder andere beoordeeld:

- Mate van bewustzijn
- Oriëntatie
- Spraak
- Taal
- Geheugen
- Feitenkennis
- Inzicht en beoordelingsvermogen
- Abstract denken
- Rekenvermogen⁴

Onderzoek van de hersenzenuwen

Eerste onderzoek: de fundi, gezichtsvelden, pupilgrootte en -reactie, extraoculaire bewegingen en bewegingen van het gezicht.⁴

Meer details hierover zijn beschikbaar in 'Meer verdieping'.

Motorisch onderzoek

Eerste onderzoek: spieratrofie en tonus van de ledematen onderzoeken; beoordeling van de kracht van de bovenste ledematen door middel van de proef van Barré en de kracht van de pols- of vingerstrekspijeren; controle van de biceps- en achillespeesreflex; kracht in de onderste extremiteiten testen door de persoon normaal, op de hielen en op de tenen te laten lopen.⁴



Proef van Barré: de persoon wordt gevraagd beide armen volledig uitgestrekt voor zich te houden op schouderniveau, met de handpalmen naar boven gericht.

Zwakke van de bovenste motorische neuronen kan duidelijk worden als een van de armen uitzakt of proneert naar de getroffen zijde wanneer de ogen gesloten zijn.



Diepgaander onderzoek betreft doorgaans onderzoek van de spier:

- Aanzicht
- Tonus
- Kracht
- Reflexen: inclusief spierrekreflexen, huidreflexen en primitieve reflexen⁴

Sensorisch onderzoek

Eerste onderzoek: controleren of de betreffende persoon lichte aanraking en de temperatuur van een koel voorwerp kan voelen in elke distale extremiteit. Dubbele gelijktijdige stimulatie controleren met behulp van lichte aanraking op de handen.⁴

Bij personen die coöperatief zijn en een goed inzicht hebben in de beoordeling, kan het sensorische onderzoek uitermate nuttig zijn voor het vaststellen van de precieze plaats van een laesie. Bij anderen die zich er minder bewust van zijn, heeft het onderzoek mogelijk geen enkel voordeel.⁴ De vijf primaire zintuigmodaliteiten die in beide ledematen moeten worden getest, zijn lichte aanraking, pijn, temperatuur, trilling en stand van de gewrichten. Lichte aanraking wordt beoordeeld door de huid te prikkelen met enkele, zeer zachte aanrakingen met de vinger van de onderzoeker of met een wattenstokje. Pijn wordt getest met een nieuwe speld en temperatuur wordt beoordeeld met een metalen voorwerp dat in koud en in warm water is ondergedompeld.⁴

Coördinatieonderzoek

Eerste onderzoek: snel wisselende beweging van vingers en voeten testen, en de vinger-neustest.⁴

De vinger-neustest is primair een test van de cerebellaire functie; de persoon wordt gevraagd beurtelings met zijn/haar wijsvinger op de neus te tikken en op de uitgestrekte vinger van de onderzoeker, die zich bij elke herhaling verplaatst.⁴

Onderzoek van gang

Eerste onderzoek: de persoon observeren terwijl deze normaal, op de hielen, op de tenen en langs een rechte lijn loopt.

Kijken hoe de persoon loopt, is het belangrijkste onderdeel van het neurologische onderzoek. Voor een normale gang moeten meerdere systemen (waaronder kracht, gevoel en coördinatie) op een zeer geïntegreerde wijze samenwerken. De persoon moet worden geobserveerd terwijl deze normaal loopt, op de hielen, op de tenen en langs een rechte lijn afrollend van de hielen naar de tenen.⁴



Diagnostische criteria

In de loop der tijd zijn er een aantal systemen gebruikt om de diagnose MS met relatieve zekerheid te kunnen stellen. Eerst waren deze alleen gebaseerd op klinische kenmerken, maar in 1983 werd een classificatie bedacht genaamd de Poser-criteria. Deze is vervangen door een recenter systeem bedacht door McDonald en voor het eerst gepubliceerd in 2001. De McDonald criteria worden in de praktijk het meest toegepast.

De McDonald-criteria

De McDonald-criteria werden in 2001 geïntroduceerd, maar werden in 2005, 2010 en 2017 herzien omdat men de diagnose van MS wilde vereenvoudigen en versnellen.⁵ Bij de test worden de volgende beoordelingen gebruikt om een diagnose te stellen:

- Klinische kenmerken (bewijs van klinische aanvallen op basis van symptomen die op de aanwezigheid van laesies kunnen wijzen)

Aangevuld waar van toepassing door:

- Magnetic resonance imaging (MRI);
- Onderzoek van hersen- en ruggenmergvloeistof (liquor cerebrospinalis);
- Onderzoek met visueel geëvoceerde potentialen (Visual Evoked Potential, VEP).⁶

Het kernconcept bij de diagnose van MS is het bepalen van de disseminatie van laesies in tijd en plaats, en de McDonald-criteria zijn aangepast om dit te benadrukken. In het algemeen laten de criteria een grote betrouwbaarheid zien bij het vaststellen van MS bij personen met een verscheidenheid aan ziektefasen of -toestanden.⁵ Afhankelijk van de MRI en andere bevindingen worden personen in een van de volgende categorieën ingedeeld:

MS – als een persoon voldoet aan de 2017 McDonald criteria en er is geen betere verklaring voor de klinische presentatie, dan kan de diagnose MS worden gesteld.

Mogelijk MS – de diagnose is niet bevestigd, maar is ook niet uitgesloten; in afwachting van aanwijzingen van disseminatie (dissociatie) in tijd en plaats.

Geen MS – door het onderzoek is MS uitgesloten.

In nevenstaande tabel staat de Nederlandse vertaalde versie van de McDonald criteria uit 2017. Hierin komen termen voor zoals: disseminatie in tijd (DIT), disseminatie in plaats (DIS (dissimination in space)), en T2 laesies. Hierover lees je meer in de rest van het hoofdstuk en in 'Verdieping van de leerstof'. In de 'verdieping van de leerstof' staat een meer gedetailleerde tabel over de McDonald Criteria 2017.

Klinische Presentatie ⁷	Aanvullende gegevens nodig voor MS diagnose
≥ 2 exacerbaties + - objectief klinisch bewijs voor ≥ 2 laesies of - objectief klinisch bewijs voor 1 laesie EN duidelijk bewijs dat een eerdere exacerbatie gepaard ging met een laesie op andere plek in het CNS	Geen (want DIS en DIT is aangetoond)
≥ 2 exacerbatie + objectief klinisch bewijs voor 1 laesie	DIS aangetoond met: - additionele klinische exacerbatie welke duidt op betrokkenheid van een andere plek in het CNS of - MRI
1 exacerbatie + objectief klinisch bewijs voor ≥ 2 laesies	DIT aangetoond met: - tweede klinische episode of - MRI of - MS specifieke oligoklonale banden in de liquor
1 exacerbatie + objectief klinisch bewijs voor 1 actieve laesie	DIS aangetoond met: - additionele klinische exacerbatie welke duidt op betrokkenheid van een andere plek in het CNS of - MRI EN DIT aangetoond met: - tweede klinische episode of - MRI of - MS specifieke oligoklonale banden in de liquor
Ziektebeloop dat vanaf de start progressief is (PPMS) Minstens één jaar een progressief ziektebeloop (retrospectief of prospectief vastgesteld) onafhankelijk van een exacerbatie	DIS aangetoond met 2 van de 3 volgende criteria ≥ 1 T2 laesies in tenminste 1 gebied karakteristiek voor MS: periventriculair, corticaal of juxtacorticaal of infratentorieel ≥ 2 T2 laesies in het ruggenmerg - MS specifieke oligoklonale banden in de liquor

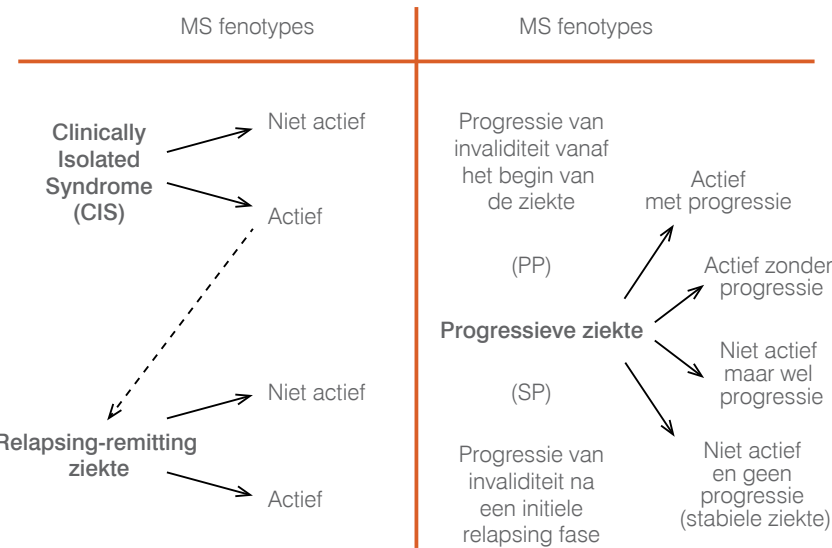
Tabel 1. McDonald criteria 2017 Dik gedrukte criteria zijn nieuw toegevoegd in 2017 t.o.v. 2010

De aanpassingen die zijn gedaan in 2017 ten opzichte van de criteria gesteld in 2010 zijn er met name op gericht om een vroege diagnose mogelijk te maken en de kans op een verkeerde diagnose te verkleinen. Het is nu makkelijker om patiënten die slechts 1 klinische episode hebben meegemaakt (Clinically Isolated Syndrom (CIS)) te diagnosticeren met MS, doordat de criteria voor het vaststellen van disseminatie van tijd en plaats zijn verruimd.⁵ Een concreet voorbeeld hiervan is het gebruik maken van liquor om DIT aan te tonen. Het liquor kan worden getest op de aanwezigheid van oligoklonale banden. Dit geeft een verhoogde kans op een nieuwe klinische episode in de toekomst.

Een ander wijziging in McDonald Criteria 2017 is dat zowel symptomatische als asymptomatische MRI laesies gebruikt kunnen worden om DIS en DIT aan te tonen (neuritis optica uitgezonderd), in de criteria van 2010 mochten enkel asymptomatische laesies hiervoor worden gebruikt. Symptomatische MRI laesies zijn laesies die corresponderen met duidelijke klinische symptomen. Deze zijn beschreven in tabel 2.⁵

Voor het vaststellen van disseminatie in plaats mag met de vernieuwde criteria ook gebruik worden gemaakt van een laesie in de cortex. Voorheen konden alleen periventriculaire laesies, juxtacorticale laesies, infratentoriele laesies en laesies in het ruggenmerg worden meegenomen in deze beoordeling.⁵

Schematische weergaven van de Lublin Criteria⁷



De Lublin criteria

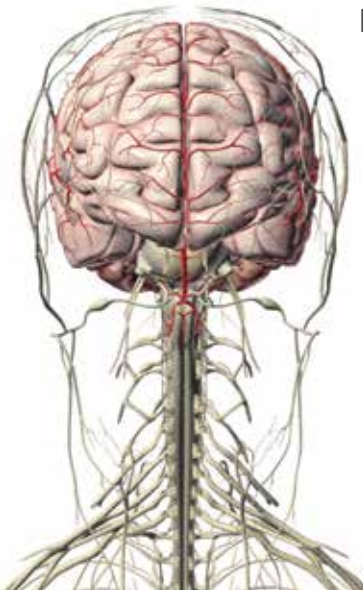
De Lublin criteria zijn niet bedoeld om MS te diagnosticeren, maar ze beschrijven de verschillende fenotypes van MS. De standaard MS fenotypes zijn: Clinically Isolated Syndrom (CIS), Relapsing Remitting MS (RRMS), Secondary Progressive MS (SPMS), Primair Progressive MS (PPMS) en Progressive Relapsing MS (PRMS). De originele Lublin criteria zijn opgesteld in 1996 en zijn in 2013 herzien. De Lublin Criteria maken onderscheid op basis van activiteit van de ziekte en progressie van de ziekte. Dit is belangrijk om een prognose te stellen, nieuwe studies voor MS op te zetten en beslissingen te maken over het behandelbeleid van een patiënt.⁷

Vaststellen van ziekteactiviteit en progressie

Ziekte activiteit kan worden vastgesteld door klinische episodes of/door MRI activiteit. Progressie van de ziekte bij PPMS of SPMS patiënten kan worden aangetoond door verslechtering van de symptomen van MS, onafhankelijk van een relaps. Voorbeelden van fenotypen die MS patiënten kunnen hebben op basis van deze criteria zijn: actieve RRMS zonder progressie, niet-actieve SPMS met progressie, non-actieve SPMS zonder progressie etc.⁷

De Poser Criteria

In veel landen worden de Poser-criteria tegenwoordig minder toegepast. Het waren echter de eerste criteria waarin de vereiste stond van twee of meer aanvallen op twee of meer afzonderlijke plaatsen binnen het CZS (waaronder één oogzenuw).⁶



Klinische beoordeling en bewijs van laesies

Ondanks de huidige technologische vooruitgang blijft de klinische beoordeling een belangrijk onderdeel bij het stellen van een MS-diagnose. Deze diagnose moet worden gesteld door een arts met ervaring op het gebied van MS die ook bekend is met differentiële diagnoses en de evaluatie van paraklinische beoordelingen. Eerdere exacerbaties (relapsen, aanvallen) vormen een belangrijk onderdeel van de McDonald-criteria en kunnen worden vastgesteld op basis van de medische voorgeschiedenis van de persoon.

Sinds de McDonald criteria 2010 worden toegepast is het mogelijk om een MS-diagnose te stellen na slechts één voorval. Hierbij zijn aanwijzingen nodig van laesies op meer dan één plaats in het CZS. Deze plaatsen moeten volledig afzonderlijk (**disseminatie in plaats**) zijn en er moet bewijs zijn dat deze gedurende een periode van ten minste één maand zijn opgetreden (**disseminatie in tijd**).⁶

De klinische beoordeling is gericht op het aan het licht brengen van een reeks voorvallen die bewijs leveren voor een laesie in specifieke functionele systemen in het CZS. Enkele voorbeelden hiervan zijn:

Tabel 2

Klinische symptomen	Plaats van de laesie
Visusstoornissen: onder meer slechter zien of pijn achter een oog	Laesie in de oogzenuw
Nystagmus: (onwillekeurige oogbewegingen), spraak- en/of slikproblemen	Laesie in de hersenstam
Paresthesie in een of meer ledematen: spierzwakte of afwijkende reflexen	Laesie in de piramidebaan
Slechte coördinatie en/of wankele gang	Laesies in het cerebellum
Spastische paraparese	Laesie in het ruggenmerg
Darm- en blaasstoornissen	Laesies in het ruggenmerg

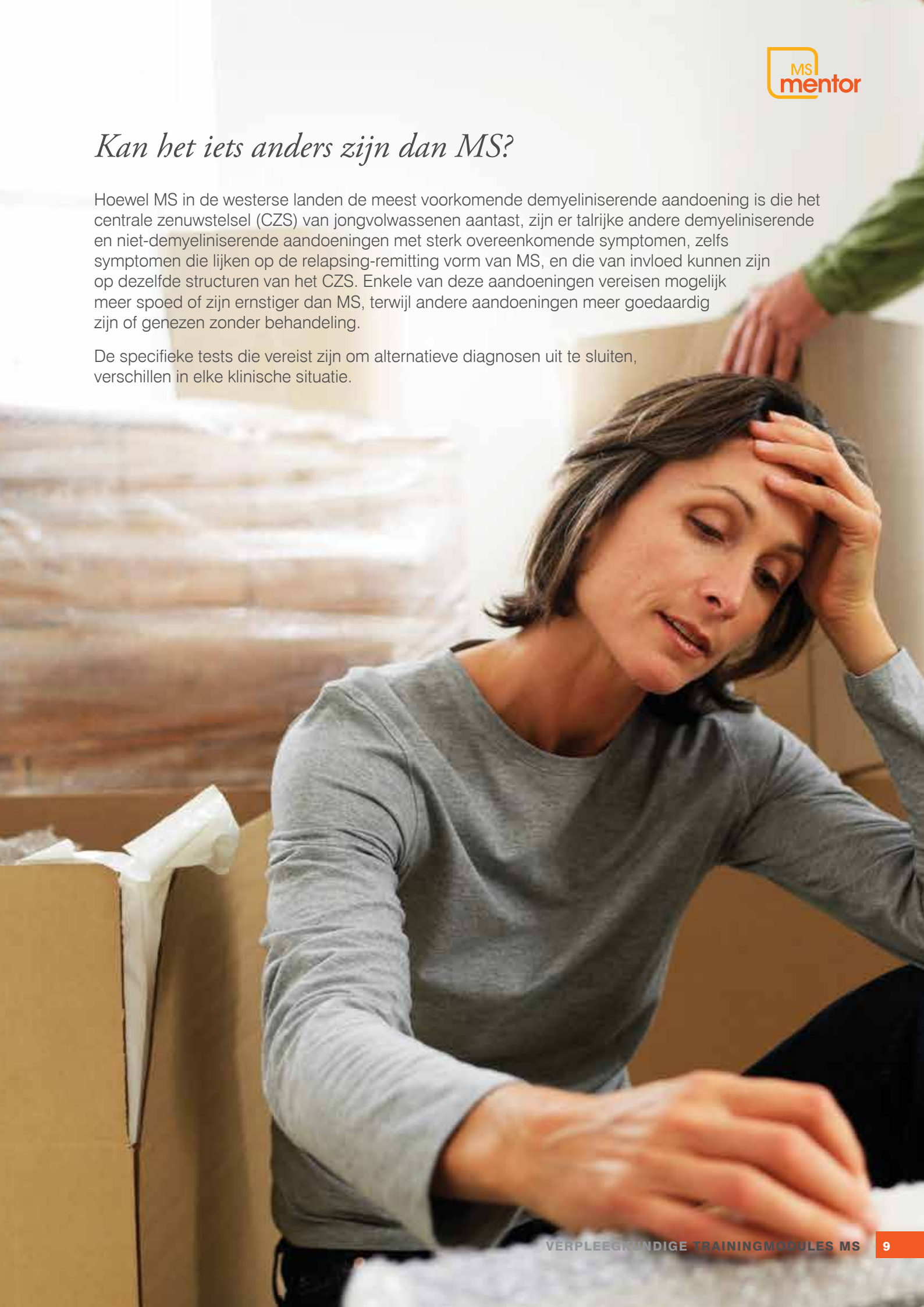
Disseminatie van laesies in tijd verwijst naar bewijs van een toegenomen aantal laesies in de loop van de tijd

Disseminatie van laesies in plaats verwijst naar bewijs van laesies die meer dan één deel van het CZS aantasten

Kan het iets anders zijn dan MS?

Hoewel MS in de westerse landen de meest voorkomende demyeliniserende aandoening is die het centrale zenuwstelsel (CZS) van jongvolwassenen aantast, zijn er talrijke andere demyeliniserende en niet-demyeliniserende aandoeningen met sterk overeenkomende symptomen, zelfs symptomen die lijken op de relapsing-remitting vorm van MS, en die van invloed kunnen zijn op dezelfde structuren van het CZS. Enkele van deze aandoeningen vereisen mogelijk meer spoed of zijn ernstiger dan MS, terwijl andere aandoeningen meer goedaardig zijn of genezen zonder behandeling.

De specifieke tests die vereist zijn om alternatieve diagnoses uit te sluiten, verschillen in elke klinische situatie.



Welke diagnostische tests worden toegepast?

Magnetic resonance imaging (MRI)

Magnetic resonance imaging (MRI) is een belangrijk diagnostisch instrument voor MS. Het wordt standaard gebruikt voor de initiële diagnose van de aandoening, maar daarna slechts af en toe, mogelijk om een bepaald voorval te onderzoeken of onder bepaalde omstandigheden, of om de effecten van bepaalde medicijnen te beoordelen. Bij het gebruik van aantal medicijnen wordt aangeraden om jaarlijks een MRI uit te voeren.

Bij MRI wordt gebruik gemaakt van de magnetische eigenschappen van de waterstofatomen in water om zo scans met een hoge resolutie van de weke delen van het lichaam te maken. Beschadigd weefsel en laesies veroorzaakt door MS zijn op de scans zichtbaar als gebieden met een hoge signaalintensiteit (lichte vlekken) (zie afbeelding 2.1). Over het algemeen kan 90% van de demyeliniserende laesies in de witte stof in de hersenen en ongeveer 64% van de laesies in het ruggenmerg op deze manier worden opgespoord.⁶ De plaats van laesies kan

vervolgens worden vergeleken met de klinische symptomen en pathologische verschijnselen om een correcte diagnose te stellen.

MRI-beelden kunnen T₁-gewogen, T₂-gewogen of protondichtheid-gewogen zijn. T₂-gewogen beelden laten vocht en pathologie (bijv. tumoren, ontsteking, letsel) optimaal zien, terwijl T₁-gewogen beelden de anatomie van de weke delen en vet optimaal weergeven. De inflammatoire aard van MS houdt in dat de MRI-beelden die voor de diagnose worden gebruikt, doorgaans T₂-gewogen zijn.⁸

Omdat de concentratie van water in het weefsel het belangrijkste mechanisme is om bij conventionele MRI normale en pathologische weefsels van elkaar te onderscheiden, geeft dit de techniek een opvallende hoge sensitiviteit bij het opsporen van pathologische afwijkingen in weke delen. De techniek is echter beperkt omdat deze niet specifiek is wat betreft de oorzaak van die pathologie. Daarom kan de diagnose MS niet worden gesteld met alleen MRI.⁶

Gadoliniumversterkte beelden

MRI wordt vaak toegepast in combinatie met gadolinium versterkte contrastmiddelen (Gd+ of gadoliniumchelaat).⁹ Gadolinium is een groot molecuul dat normaal gesproken niet in de hersenen wordt toegelaten door de bloed-hersenbarrière, maar als de bloed-hersenbarrière beschadigd is, zoals in gebieden met aan MS gerelateerde ontstekingen, kunnen gadoliniumchelaten de barrière passeren. De gadoliniumchelaten zijn eenvoudig waar te nemen met MRI en produceren een sterk MRI-signaal. Dit houdt in dat gadoliniumversterkte MRI-beelden een nuttige indicatie verschaffen van ontstekingsactiviteit die verband kan houden met MS. Denk eraan dat T₁-gewogen scans nodig zijn voor het waarnemen van gebieden met contrastversterking veroorzaakt door gadoliniumchelaten.⁶

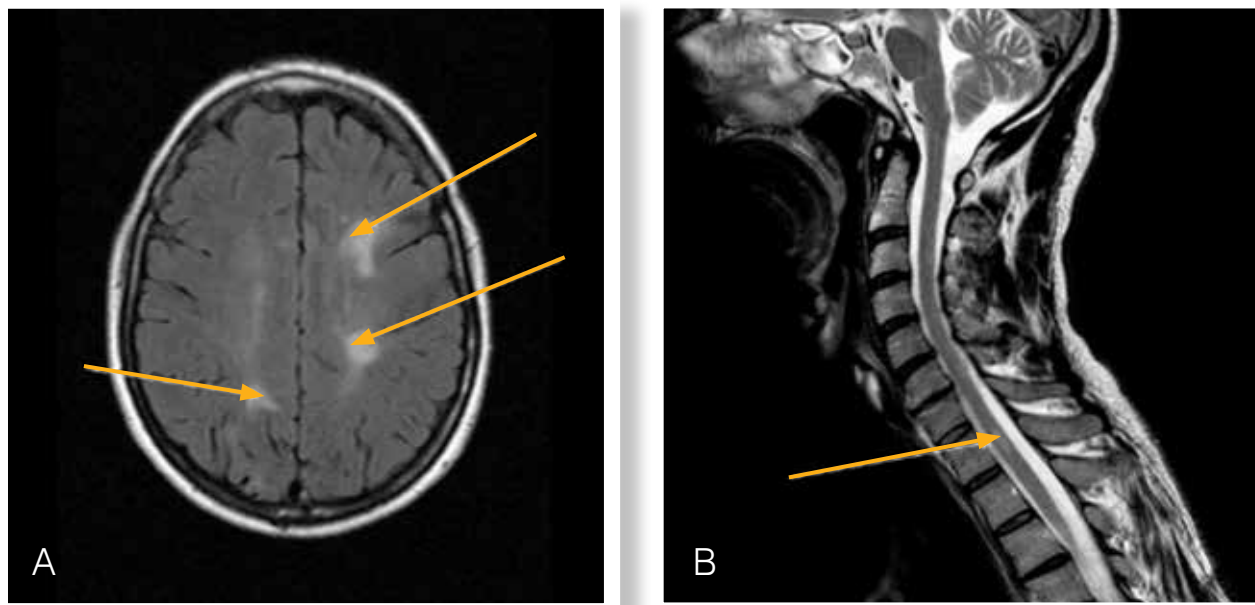
FLAIR (fluid attenuated inversion recovery)-MRI is een sterk T₂-gewogen techniek die een nog sterkere relatieve onderdrukking van het liquorsignaal geeft dan PD-gewogen technieken, zodanig dat liquor zwart wordt weergegeven. FLAIR-beelden zijn met name bruikbaar voor een verbeterde detectie van MS-laesies in de hersenhelften.

Tesla is de maat voor de sterkte van de magneet die gebruikt wordt bij de MRI-scan. De standaard is 1,5 Tesla, maar de sterkte kan variëren tot 7 Tesla. Hiermee kunnen laesies nog duidelijker gedetecteerd worden.

Onderzoeken met geëvoceerde potentialen

Onderzoeken met geëvoceerde potentialen (Evoked Potential, EP) zijn eenvoudige en pijnloze elektrische onderzoeken waarbij de tijd wordt gemeten die verstrijkt voor zenuwen reageren op stimulatie (bijv. hoe lang het duurt voordat zenuwimpulsen van het oog, het oor of de huid de hersenen bereiken).¹⁰

Omdat het verlies van de myelineschede bij MS de zenuwgeleiding vertraagt, geeft een tragere geleidingssnelheid dan normaal aan dat de geteste zenuwbaan is aangetast. Hoewel er verschillende typen onderzoeken met geëvoceerde potentialen zijn, is VEP-onderzoek het zinvolst voor het diagnosticeren van MS omdat de test objectief bewijs kan verschaffen voor een laesie in de oogzenuw die mogelijk niet zichtbaar is op een MRI-scan.¹¹ Normaal gesproken is er een vertraging van 100 ms (genaamd de 'P100 wave') tussen het moment dat er licht in het oog valt en het moment dat het signaal de hersenen bereikt. Bij MS kan de 'P100-wave' afwezig, vertraagd of verstoord zijn, afhankelijk van de ernst van de zenuwschade.



Afbeelding 2.1 - MRI-scans waarop zichtbaar inflammatoire laesies van MS bij een nieuw gediagnosticeerde persoon met gevoelloosheid in één been. A: laesies in de hersenen; B: de laesie in het ruggenmerg die verantwoordelijk is voor het gevoelloze been

Liquoranalyse

Een monster van hersen- en ruggenmergvloeistof (liquor) wordt verkregen door een **lumbaalpunctie** uit te voeren. Door liquoranalyse kunnen afwijkende eiwitten, kleine deeltjes myeline en specifieke witte bloedcellen worden aangetoond. Dit kan helpen bij het stellen van de diagnose MS. Het is ook zinvol voor het uitsluiten van andere aandoeningen die op MS lijken.

Door analyse van de liquor kunnen afwijkingen in de samenstelling worden opgespoord die een aanwijzing kunnen zijn voor MS.

Een **lumbaalpunctie** is een ingreep voor het verkrijgen van een monster van de hersen- en ruggenmergvloeistof onder het ruggenmerg. De punctie wordt uitgevoerd door een holle naald in het onderste deel van het ruggenmergkanaal in te brengen om een monster af te nemen.



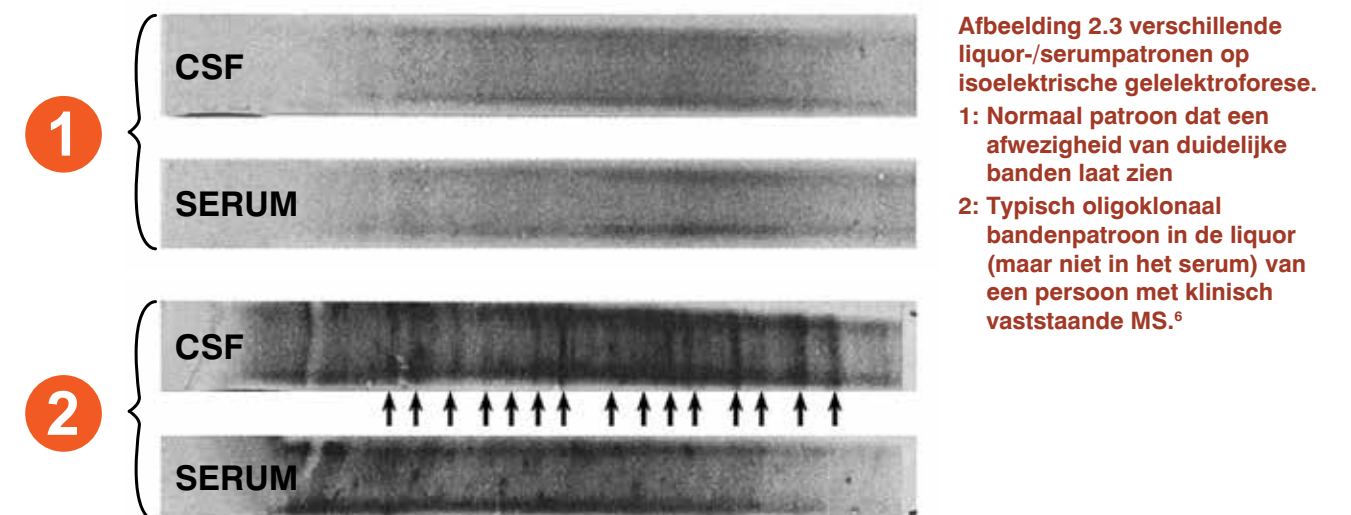
Afbeelding 2.2 een monster van liquor dat via een lumbaalpunctie wordt afgenomen

- **Bloedbeeld:** normale liquor bevat slechts circa 5 witte bloedcellen/mm³, maar bij MS (en andere neurologische aandoeningen) kan dit verhoogd zijn tot circa 10-20 cellen/mm³ ⁶
- **Totaal eiwit:** liquor bevat normaal gesproken erg weinig eiwitten (minder dan 0,4 g/l) omdat de meeste eiwitmoleculen te groot zijn om over de bloed-hersenbarrière te diffunderen in de liquor. Veel mensen met MS hebben een normale eiwitspiegel, maar bij sommigen kan deze verhoogd zijn, soms tot wel 1,0 g/l in de acute fase van de aandoening⁶
- **Immunobiochemie:** liquor kan ook met gelelektroforese worden onderzocht op de aanwezigheid van immunoglobulinen, zoals IgG, en op 'myelin basic protein' (MBP, een bijproduct van demyelinisatie)

die aanwezig zijn bij meer dan 85% van de mensen met MS. Meer dan 90% van de mensen met MS heeft een verhoogde IgG-spiegel of de liquorspecifieke aanwezigheid van oligoklonale banden zoals aangetoond met immuno-elektroforese (zie afbeelding 2.3).⁶ Dit zijn banden van immunoglobulinen die doorgaans worden waargenomen in de liquor, maar niet in het serum van mensen met MS. De banden zijn het resultaat van intrathecale (binnen de hersen- en ruggenmergvliezen) productie van IgG. Omdat de aanwezigheid van oligoklonale banden echter ook kenmerkend is voor andere aandoeningen, is een positief IgG-resultaat op zichzelf geen bewijs voor MS.

Elektroforese is de scheiding van moleculen (hoofdzakelijk eiwitten) door differentiële migratie door een gel afhankelijk van de grootte en lading van de moleculen in een elektrisch veld.

Iso-elektrische gelelektroforese is een hoge-resolutietechniek waarbij een gestabiliseerde pH-gradiënt wordt gebruikt om moleculen te scheiden afhankelijk van de pH waarbij de deeltjes geen nettolading dragen.



Hoe denkt iemand met MS over het diagnostische proces?

Bij onderzoek dat in het Verenigd Koninkrijk werd uitgevoerd, werden de ervaringen onderzocht van mensen die de diagnose MS hadden gekregen.¹¹ Veel mensen die voor en na 2000 werden gediagnosticeerd, ervoeren lange vertragingen bij het stellen van de diagnose. Op het moment van de diagnose moesten deelnemers hun diagnose zien te doorgronden en begrijpen, vaak zonder voldoende ondersteuning. Sommigen waren boos over de manier waarop ze hun diagnose hadden gekregen. Velen waren van mening dat ze op dat moment niet voldoende informatie over hun ziekte hadden ontvangen.¹¹

Het onderzoek duidt erop dat zowel vroeger als nu veel mensen met MS angst ervaren vanwege langdurige vertragingen bij de diagnose; soms wordt de diagnose enkele jaren eerder gesteld of vermoed, maar wordt deze niet aan de persoon met MS doorgegeven. Bij sommige mensen ging de diagnose gepaard met gevoelens van ontzetting die werden verminderd door opluchting dat de symptomen eindelijk verklaard konden worden.¹¹ Gebrek aan sociale geloofwaardigheid van de gezondheidstoestand van mensen is in verband gebracht met een slechtere psychische aanpassing.¹¹ Dit verklaart mogelijk waarom mensen met MS opgelucht waren toen ze de diagnose kregen, omdat ze geen onzekerheid meer hadden over wat ze mankeerden.

Resultaten uit het onderzoek duiden er ook op dat mensen moeite hebben met het vertellen over hun MS-diagnose aan anderen omdat ze bang zijn dat ze hun naasten bezorgd maken. Ook vrezen ze negatieve reacties van anderen.¹¹

“Mensen met MS onthullen of verbergen hun MS-diagnose om devaluerende sociale interacties tegen te gaan.”¹¹



Getuigenissen van mensen met MS

- “Mijn huisarts zei tegen mij dat ik neurotisch was. Ik was daar erg verbitterd over. Hij zei dat het kwam doordat ik een tweeling van 4 maanden had en zei: ‘Over 12 maanden voel je je niet meer zo’. Maar dat deed ik wel.”¹¹
- “Ik wilde niet dat mijn ouders moesten leven met het feit dat een tweede kind MS had. Mijn vader gaf zichzelf de schuld omdat hij jaren geleden de diagnose MS had gekregen. Hij had altijd het gevoel dat het zijn schuld was dat zijn zoon MS had.”¹¹
- “Mij werd verteld, in de woorden van de specialist zelf: ‘Je hebt dat waaraan je neef is overleden...’ Daar was ik niet blij mee. Toen liep hij gewoon weg en mocht ik het verder zelf uitzoeken.”¹¹
- “Ze doen niet aan ziekte. Dus wat familie betreft maakt het niet echt uit. Maar vrienden zijn vreselijk geschokt en vervolgens beginnen ze me te behandelen als... je weet wel, met zachte stem vragen ‘denk je dat je naar de hoek kunt lopen?’ Als ik kan blijven doen of ik ‘normaal’ ben, zal ik het niet tegen mensen vertellen, omdat ik niet bekend wil staan als niet normaal.”¹¹
- “Ik was behoorlijk ontdaan toen het me werd verteld... maar daarna was ik ook opgelucht dat het een naam had, dat ik wist wat er met me aan de hand was.”¹¹

Prognose

Bij de meeste mensen met MS leidt de aandoening uiteindelijk tot progressieve neurologische invaliditeit. Er is recent vooruitgang geboekt bij het begrijpen hoe en waarom MS zich ontwikkelt, samen met verbeteringen in de betrouwbaarheid en timing van de diagnose en de ontwikkeling van nieuwe behandelingen. Dit heeft ertoe bijgedragen dat mensen hogere verwachtingen over de uitkomst krijgen. Toch stopt ongeveer 50% van de mensen met MS met werken 10 jaar na het manifesteren van de aandoening vanwege invaliderende symptomen.¹²

Het is bijna onmogelijk om de prognose (verwachte beloop van de aandoening) bij een individu te voorspellen omdat het klinische beloop van de aandoening per persoon enorm kan verschillen. Hoewel MS over het algemeen niet als een dodelijke ziekte wordt beschouwd, kunnen secundaire complicaties (bijv. longontsteking bij een verzwakt persoon) tot de dood leiden. Uit een Deens onderzoek, waarbij patiënten werden beoordeeld bij wie de MS tussen 1949 en 1996 manifest was geworden, bleek dat voor Denen met MS de levensverwachting ongeveer 10 jaar korter was dan voor de totale Deense bevolking van gelijke leeftijd. Vergeleken met de totale Deense bevolking hadden de mensen met MS een hoger risico op sterfte door alle oorzaken behalve kanker. De verbeterde overlevingscijfers van de afgelopen decennia kwamen door verbeterde overleving in alle groepen ernstige aandoeningen behalve kanker en cardiovasculaire aandoeningen voor vrouwen en door ongelukken en zelfdoding bij zowel mannen als vrouwen (daarvoor bleef het sterftecijfer nagenoeg onveranderd).¹³

De bevindingen van dit onderzoek komen ook overeen met de resultaten van een analyse uit 2008 van epidemiologische onderzoeken naar prognose, overleving, mortaliteit en doodsoorzaken bij MS, waaruit bleek dat het aantal verloren levensjaren door MS tussen de 5 en 10 lag.¹⁴ Belangrijk is om te realiseren dat er na die tijd meerdere medicijnen voor het behandelen van MS op de markt zijn gekomen. Daarom is het lastig om een voorspelling te doen over het klinische beloop en sterftecijfer voor patiënten die nu de diagnose MS krijgen.

Prognostische markers

De betrouwbaarste prognostische indicatoren van MS lijken de kenmerken van exacerbatie in de eerste jaren en het optreden van een progressieve fase te zijn.¹⁵ Progressie naar onomkeerbare invaliditeit duurt langer bij mensen met de relapsing-remitting vorm van de aandoening wanneer deze zich voor het eerst manifesteert dan bij degenen bij wie de aandoening progressief is bij de eerste manifestatie. Er is echter ook gesuggereerd dat de progressieve fase een leeftijdsafhankelijk, degeneratief proces is dat onafhankelijk is van eerdere exacerbaties.¹⁵



Gesprekken tussen zorgprofessionals en een persoon die zojuist de diagnose MS heeft gekregen over de langetermijnresultaten van het leven met de aandoening, zijn doorgaans iets te positief. Na verloop van tijd kan het echter aangewezen zijn om prognostische richtlijnen te gebruiken om meer informatie te verschaffen. Er zijn enkele factoren die kunnen worden gebruikt bij het voorspellen van de uitkomst op lange termijn bij MS, zoals:¹⁶

Gunstige prognostische factoren

- Jonge leeftijd bij eerste manifestatie
- Vrouwelijk geslacht
- Normale MRI bij presentatie
- Volledig herstel na de eerste exacerbatie
- Lage exacerbatiefrequentie
- Lang interval tot tweede exacerbatie
- Weinig invaliditeit bij 2 en 4 jaar

Ongunstige prognostische factoren

- Oudere leeftijd bij eerste manifestatie
- Mannelijk geslacht
- Veel laesies op de MRI-scan bij presentatie
- Geen herstel na eerste exacerbatie
- Hoge exacerbatiefrequentie
- Vroege aantasting cerebellum
- Kort interval tot tweede exacerbatie
- Vroege ontwikkeling van lichte invaliditeit
- Sluipend begin van motorische symptomen

Biomarkers

Er vindt momenteel intensief wetenschappelijk onderzoek plaats om de beste biologische markers, of biomarkers, van multipale sclerose te identificeren. Een voorbeeld van een biomarker is de verhoging van prostaatspecifiek antigeen bij prostaatkanker. Voor multipale sclerose is het onderzoek gericht op het vinden van een bepaald gen dat bij MS tot expressie komt, of een biologische marker waarvan de spiegels schommelingen vertonen die correleren met de aandoening. De ontwikkeling van betrouwbare biomarkers zou niet alleen neurologen kunnen helpen bij het stellen van een correcte diagnose, maar kan hen ook helpen het waarschijnlijke beloop van de aandoening beter te voorspellen.

Beoordeling van ziekteprogressie

Neurologen beoordelen de progressie van MS met behulp van testen en procedures die lijken op die toegepast tijdens de diagnosestelling.

- **Neurologisch onderzoek** – om te testen op verslechtering in gevoel, mobiliteit en reflexen
- **MRI** – om te zoeken naar nieuwe laesies of ander bewijs van schade of aantasting zoals cerebrale atrofie (verlies van hersenweefsel)
- **Onderzoek met geëvoceerde potentialen** – om bewijs van beschadigde zenuwgeleiding te testen en vast te leggen

Klinische beoordelingen worden over het algemeen periodiek herhaald (doorgaans elke 6-12 maanden) en aangevuld met functionele beoordelingen van de lichamelijke en cognitieve vermogens met behulp van screeningsinstrumenten om het beloop van de ziekteprogressie vast te leggen. MRI wordt ingezet als een patiënt bepaalde ziektemodificerende behandelingen ondergaat of om specifieke klinische problemen te onderzoeken. EP-onderzoeken worden niet meer standaard op dit gebied uitgevoerd.



Screening

Screeningsinstrumenten worden gebruikt om te beoordelen hoe de beperkingen die verband houden met MS, zich ontwikkelen gedurende het beloop van de aandoening. Bij het in kaart brengen van de aandoening in de loop van de tijd hebben ze twee hoofddoelen:

1. Screeningsinstrumenten zijn essentieel bij het uitvoeren van klinisch onderzoek om de effectiviteit van de behandeling die wordt getest te beoordelen. Het instrument moet bondig, consistent en reproduceerbaar zijn om een vergelijking te kunnen maken tussen de behandeling die wordt getest en de controlegroep of -persoon.
2. Het monitoren van de progressie van de aandoening bij individuen zorgt ervoor dat zorgverleners de geschikteste behandeling op dat moment kunnen geven en deze kunnen aanpassen als de aandoening van de persoon voortschrijdt.

Deze twee vereisten kunnen soms echter conflicteren. De strikte aard van klinische onderzoeken vereist een screening die klinisch is en volledig reproduceerbaar. Zorgverleners zoals MS-verpleegkundigen geven echter de voorkeur aan een screening die persoonlijker is afgestemd op de behoeften van de persoon met MS.

In deze paragraaf worden de verschillende screeningsmethoden besproken die momenteel worden gebruikt en hun voordelen en beperkingen. Ook wordt besproken waar de behoeften van klinisch onderzoek kan botsen met die van de MS-verpleegkundige in de klinische praktijk.

Veelgebruikte screeningsinstrumenten

Het meest gebruikte screeningsinstrument is de 'expanded disability status scale' (EDSS). Deze wordt op grote schaal gebruikt in vele landen bij zowel klinisch onderzoek als in de klinische praktijk. Er zijn zelfs meer dan 80 gerandomiseerde/gecontroleerde klinische onderzoeken gepubliceerd waarbij gebruik werd gemaakt van dit instrument.¹ De Guy's Neurological Disability Scale (GNDS) wordt vooral in het Verenigd Koninkrijk gebruikt, maar minder in andere landen en verschijnt slechts in enkele gepubliceerde gerandomiseerde/gecontroleerde klinische onderzoeken.¹ De Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) is een samenstelling van meerdere screeningsinstrumenten die afzonderlijk zijn beoordeeld in gecontroleerde klinische onderzoeken, maar er zijn nog altijd weinig gegevens over de integriteit van de MSFC als afzonderlijk instrument.

Een beetje geschiedenis

Tot het midden van de vorige eeuw werden standaarden voor het bepalen van de mate van invaliditeit bij MS doorgaans gebaseerd op het vermogen om te werken of op mobiliteit. Het eerste criterium werd echter als onbetrouwbaar beschouwd, omdat het afhangt van de werkhouding en omstandigheden van het individu, dus de mate van mobiliteit kwam snel naar voren als een betere standaard. Maar schalen die alleen op mobiliteit zijn gebaseerd, houden geen rekening met andere beperkingen, zoals functie van de bovenste ledematen, sensorische symptomen, blaas- en darmstoornissen, gebrekkige visus, cognitieve gebreken, stemmingsstoornissen of vermoeidheid. Bovendien kan het normale verouderingsproces de op deze classificaties gebaseerde resultaten compliceren.⁶

Een arts genaamd Kurtzke ontwikkelde in 1955 de DSS. Samen met de functionele systemen (FS) die hij opstelde voor gebruik met de DSS, werd het instrument gebruikt in de in 1957 en 1965 gepubliceerde eerste twee multicentrische, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken naar behandeling die bij MS zijn uitgevoerd.¹⁷ De schaal werd later in 1983 uitgebreid tot de EDSS.¹⁸



Professor John F. Kurtzke

Expanded Disability Status Scale (EDSS)

Wat houdt de EDSS in?

De EDSS is een methode voor het kwantificeren van invaliditeit bij MS en het monitoren van veranderingen in de mate van invaliditeit in de loop van de tijd.¹⁸

De EDSS-schaal loopt van 0 tot 10 in stappen van 0,5 eenheden die staan voor hogere niveaus van invaliditeit. Dus 0 verwijst naar normaal neurologisch functioneren en 10 betekent overleden door multipale sclerose. Scorebepaling op deze schaal is gebaseerd op onderzoek door een neuroloog die een persoon met MS beoordeelt volgens een set van 8 functionele systeemschalen. Deze worden gecombineerd met hoe ambulant de persoon op dat moment is.

De ordinale schaal met 20 stappen kan in de volgende groepen worden samengevat:

0.0	Normaal neurologisch onderzoek
1.1 - 3.5	In deze groepen worden scores voor functionele systemen gebruikt
4.0 - 7.5	Betreffen vooral ambulantie, waaronder het vermogen om te werken en dagelijkse activiteiten uit te voeren
8.0 - 8.5	Verwijzen naar functioneren van de bovenarm en de mate van zelfzorg
9.0 - 9.5	Verwijzen naar bulbaire betrokkenheid
10.0	Overleden als gevolg van MS

Opmerking: alle bijzonderheden van de EDSS-schaal zijn te vinden in het hoofdstuk 'Meer verdieping'.

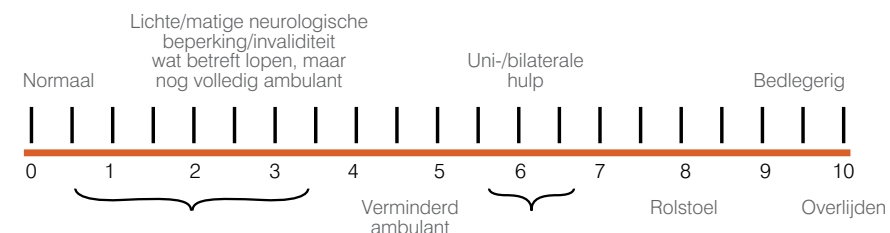
Samenvatting van ordinale schaal van EDSS⁶

De 8 functionele systeemschalen

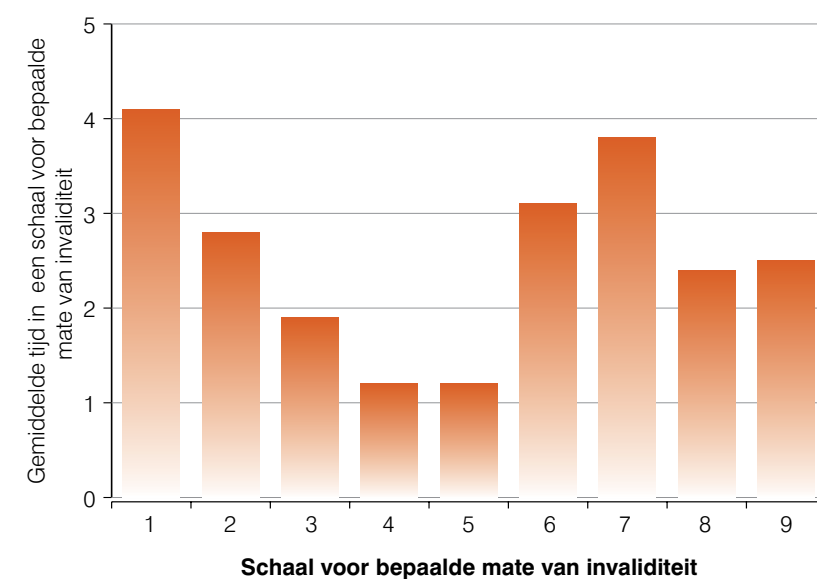
- **Piramidaal:** zwakte of moeite met het bewegen van de ledematen
- **Cerebellair:** ataxie, coördinatieverlies of tremor
- **Hersenstam:** spraak- en slikproblemen en nystagmus
- **Sensorisch:** gevoelloosheid of verminderde gevoeligheid
- **Darm- en blaas:** functie
- **Visuele** functie
- **Cerebrale** (of geestelijke) functies
- **Anders**

Elke FS krijgt een score op een schaal van 0 (geen invaliditeit) tot 5 of 6 (ernstigere invaliditeit).

De EDSS kan ook lineair worden afgebeeld, zoals hieronder:



Hoewel de beperkingen in een volgorde zijn geplaatst die benadert hoe deze waarschijnlijk optreden als de ziekte voortschrijdt, is het onwaarschijnlijk dat de progressie door deze fasen lineair verloopt. Er is onderzoek uitgevoerd om vast te stellen hoe lang mensen met MS in elke fase van de schaal blijven. Dit wordt door de volgende grafiek geïllustreerd.



Afbeelding 2.4 Gemiddelde tijd in elke fase van bepaalde mate van invaliditeit op de EDSS⁶

De EDSS wordt wereldwijd gebruikt en de gangbare taal ervan is bij neurologen bekend. De EDSS is eenvoudig uit te voeren op basis van neurologisch onderzoek, maakt gebruik van een relatief duidelijk scoresysteem en er is veel bewijs dat de betrouwbaarheid ervan ondersteunt.¹



Wat zijn de nadelen van EDSS?

De EDSS is algemeen bekritiseerd, waarbij onder meer vanwege de volgende beperkingen:

- slechte responsiviteit bij mensen met MS met grotere invaliditeit (EDSS-score $\geq 6,0$);
- lage reproduceerbaarheid aan de onderkant van de schaal;
- zware nadruk op ambulante in het middenbereik;
- beperkte beoordeling van functioneren van bovenste ledematen;
- ongevoeligheid voor cognitieve stoornissen¹⁹

Nog een beperking is de niet-lineaire aard van progressie door de EDSS. Zoals hierboven is besproken, is het duidelijk dat invaliditeit zich niet van nature met een gelijke snelheid ontwikkelt gedurende het ziektebeloop. Daarom heeft bij het gebruik van deze beoordelingsschaal de tijd om van het ene punt op de EDSS naar een ander punt te gaan, een andere betekenis, afhankelijk van welke EDSS-fase het beginpunt was.

Bovendien is het duidelijk dat de EDSS niet veel van de symptomen van MS weergeeft, zoals vermoeidheid, pijn, cognitieve problemen en incontinentie. En wat het belangrijkste is: deze schaal bevat niet het perspectief van een persoon met MS over zijn/haar ziekte.



Hoewel erg weinig artsen deze handig vinden voor routinematige toepassing, dienen ze als belangrijke descriptoren voor patiënten die deelnemen aan klinisch onderzoek.⁶

En hoe zit het met de beoordeling door de patiënt..?

Er zijn flinke inspanningen gedaan om uitkomstmetingen voor therapeutische interventies te ontwikkelen, maar is weinig onderzoek verricht naar de waarde van lichaamsfuncties vanuit het perspectief van de patiënt. In een willekeurig geselecteerd cohort met een vroeg (< 5 jaar, $n = 84$) en langer bestaand ziektebeloop (> 15 jaar, $n = 82$) werd patiënten gevraagd om de belangrijkheid van 13 lichaamsfuncties aan te geven. De resultaten werden vergeleken met de werkelijke invaliditeit zoals gemeten met de United Kingdom Disability Scale. Het functioneren van de onderste ledematen kreeg de hoogste prioriteit in beide patiëntgroepen, gevolgd door visueel functioneren en cognitie, vooral bij patiënten die al langer MS hadden. De werkelijke invaliditeit van de patiënten correleerde niet goed met de subjectieve beoordelingen van de lichaamsfuncties, vooral wanneer de tekortkoming al langer bestond. De resultaten bevestigden dat schalen die zijn gericht op lopen een belangrijke dimensie weergeven voor mensen met MS, maar dat visuele stoornissen meer aandacht zouden moeten krijgen.²⁰

Overige screeningsinstrumenten

Guy's Neurological Disability Scale (GNDS)

Dit screeningsinstrument werd opgesteld in het Guy's Hospital in Londen²¹ en wordt derhalve behoorlijk vaak gebruikt in het Verenigd Koninkrijk, terwijl een aangepaste versie is gevalideerd in Brazilië.²³ Het bestaat uit een ordinale schaal met 12 items die de mate van invaliditeit beoordeelt met behulp van een scoresysteem met 6 niveaus. Er wordt beweerd dat alle niveaus van invaliditeit worden vastgelegd, en dat het instrument door elke zorgprofessional kan worden gebruikt, in plaats van alleen door de neuroloog zoals met de EDSS.

Met de GNDS wordt het niveau van de invaliditeit vastgelegd in elk van de 12 functionele domeinen, op volgorde van ernst en impact op een invaliditeitssubschaal met 6 punten.²¹

De beoordeelde domeinen zijn:

1. Cognitieve beperkingen
2. Stemningsstoornissen
3. Visuele beperkingen
4. Beperkingen in spraak en communicatie
5. Slikproblemen
6. Beperkingen van bovenste ledematen
7. Beperkingen van onderste ledematen
8. Blaasproblemen
9. Darmproblemen
10. Seksuele problemen
11. Vermoeidheid
12. Overige beperkingen

Bij de schaal wordt het volgende type classificatie binnen elk domein gebruikt, hoewel er een specifieke schaal is voor elk domein. Dus 'cognitieve beperkingen' heeft zijn eigen schaal van 0-5 op basis van de hieronder getoonde schaal, maar specifiek voor cognitieve problemen.⁶

- | | |
|---|---|
| 0 | Normale toestand |
| 1 | Symptomen veroorzaken geen beperkingen |
| 2 | Weinig beperkingen – geen hulp van anderen nodig |
| 3 | Matige beperkingen – hulp van anderen nodig |
| 4 | Ernstige beperkingen – bijna totaal verlies van functies |
| 5 | Totaal verlies van functies – maximale hulp nodig |



Van 176 patiënten met MS vond 96% dat de schaal [GNDS] geschikt was voor hun behoeften en was van mening dat de schaal de aspecten van MS vastlegde die zij belangrijk vonden.²²





Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC)

Dit screeningsinstrument werd ontwikkeld door een taakgroep als onderdeel van een internationaal initiatief, dat werd geleid door de National MS Society uit de Verenigde Staten.⁶ De groep moest aanbevelingen doen voor een nieuw multidimensionaal beoordelingsinstrument op basis van het gebruik van kwantitatieve maten. Het initiële MSFC-voorstel was een uit 3 delen bestaand samengesteld geheel van kwantitatieve maten van ambulantie, functioneren van de bovenste ledematen en cognitieve functie uitgedrukt als enkele, samengestelde Z-score. Het omvatte de volgende, al erkende tests:

- Armfunctie in de vorm van de 9-hole peg test (9HPT) om de functie van de bovenste extremiteiten te meten
- Ambulantie in de vorm van een getimed stukje lopen (8 meter) om de functie van de onderste extremiteiten te meten
- 3-second Paced Auditory Serial Addition Test PASAT-3 een cognitieve test

Bij de initiële MSFC werden de algehele scores berekend door eerst afzonderlijke componentscores om te zetten naar Z-scores, die het aantal standaardafwijkingseenheden onder of boven het gemiddelde van een interne of externe referentiepopulatie weergeven, en vervolgens het gemiddelde te berekenen van de Z-scores om een samenvattende MSFC Z-score te maken.

Positieve kenmerken van de MSFC zijn onder meer:

- Het instrument laat een redelijk goede correlatie met EDSS zien.⁶
- MSFC heeft voordelen boven EDSS omdat het continu is, in plaats van ordinaal, en een betere inter- en intra-individuele betrouwbaarheid verschaft.⁶
- MSFC biedt een goede correlatie met andere maten die specifiek zijn voor invaliditeit, waaronder MRI en door de patiënt gerapporteerde, aandoeningsgerelateerde kwaliteit van leven.⁶
- Het instrument voorspelt klinische en MRI-resultaten.⁶

Sommige specialisten betwijfelen echter of schalen die op patiëntenervaringen zijn gebaseerd een acceptabel niveau van objectiviteit hebben en goed presteren in vergelijking met andere instrumenten. Bovendien is de klinische betekenis van een verandering in de MSFC Z-score niet duidelijk.⁶

Door de patiënt gerapporteerde uitkomstmaten

Dit zijn alternatieven voor door artsen gerapporteerde uitkomstmaten, die van oudsher biomedisch gebaseerd neurologisch onderzoek, MRI en exacerbaties omvatten. Uitkomsten die op patiëntenervaringen zijn gebaseerd of door patiënten zijn gerapporteerd, betreffen de gevolgen van de aandoening en behandeling die belangrijk zijn voor mensen met MS. Er zijn twee soorten uitkomstmaten op die op patiëntenervaringen zijn gebaseerd:

Generieke maten die kunnen worden toegepast op verschillende soorten aandoeningen, medische interventies en demografische en culturele groepen, zodat onderzoeken met elkaar vergeleken kunnen worden. Een voorbeeld hiervan is SF-36 die is gebruikt bij MS, hoewel deze psychometrische beperkingen heeft.

Ziektespecifieke maten ontworpen om klinisch relevante problemen voor een specifieke aandoening weer te geven. Er zijn nu verscheidene ziektespecifieke maten voor mensen met MS ontwikkeld, zoals hieronder wordt getoond.²⁴

Door patiënten gerapporteerde uitkomstmaten worden steeds meer gebruikt in gezondheidszorgevaluaties, hoewel het gebruik van zulke schalen voor mensen met MS nog beperkt is. Er is een aantal MSspecifieke maten ontwikkeld, hoewel er nog uitvoerige evaluaties en vergelijkingen vereist zijn om deze te valideren. Het kan momenteel moeilijk zijn om een keuze te maken tussen de verschillende MS specifieke maten, en nieuwere psychometrische benaderingen kunnen in de toekomst verdere voordelen bieden op dit gebied.²⁴

Voorbeelden van ziektespecifieke maten voor mensen met MS

- Multiple Sclerosis Quality of Life-54 (MSQoL-54)
- Functional Assessment of MS (FAMS)
- MS Quality of Life Inventory (MSQLI)
- Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS-29)
- Leeds Multiple Sclerosis Quality of Life (Leeds MSQoL)

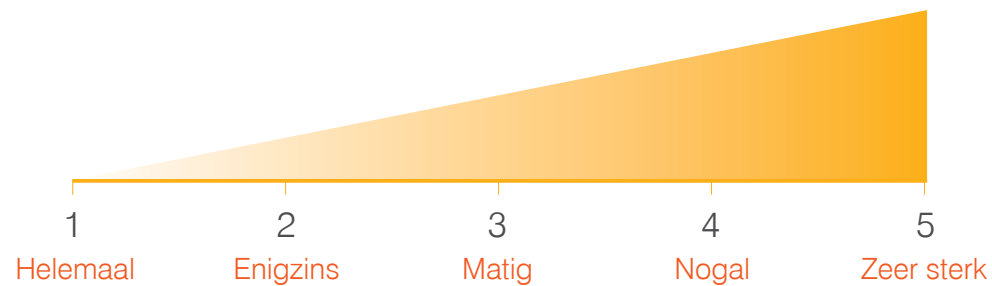
Uitkomstmaten op basis van patiëntenervaringen in de klinische praktijk voor mensen met MS zijn nog altijd beperkt. Er is aangetoond dat dit komt door:

- het gebrek aan kennis bij artsen over uitkomsten op basis van patiëntenervaringen;
- logistieke en financiële implicaties van toepassing, verwerking en bepaling van de score van de maten;
- momenteel zijn de betrouwbaarheidsintervallen rondom de meeste uitkomstscores op basis van patiëntenervaringen te breed voor het nemen van betrouwbare en valide, klinische beslissingen voor afzonderlijke patiënten..

MSIS-29

MSIS-29 is een door patiënten gerapporteerde uitkomstmaat die relatief nieuw is.²⁵ Met MSIS-29 wordt de fysieke en psychische impact van MS onderzocht vanuit het perspectief van iemand met MS. Er worden 20 fysieke items en 9 psychische items gemeten en psychometrisch onderzoek en kwesties inzake de kwaliteit van leven worden gecombineerd. Het instrument bestaat uit vragen die informeren naar de mening van de persoon over de impact van MS op het dagelijks leven gedurende de afgelopen 2 weken. Mensen wordt gevraagd het cijfer te omcirkelen dat hun situatie het beste beschrijft en om alle vragen te beantwoorden.

De gebruikte cijfers komen overeen met de volgende cijfers op een schaal met 5 punten:⁶



De vragen die aan mensen met MS worden gesteld, zijn in 2 groepen ingedeeld:

Voor groep 1 wordt mensen het volgende gevraagd:

In hoeverre heeft uw multipale sclerose u beperkt bij het uitvoeren van de volgende activiteiten in de afgelopen 2 weken?

1. Het uitvoeren van fysiek zware taken?
2. Dingen stevig vastgrijpen (bijv. de kraan opendraaien)?
3. Dingen dragen?⁶

Er bestaat geen instrument dat universeel bruikbaar is; het is daarom van belang om de voor- en nadelen van afzonderlijke maten vast te stellen.⁶

Voor groep 2 wordt mensen het volgende gevraagd:

Hoeveel last hebt u van het volgende gehad in de afgelopen 2 weken?

Dit omvat een lijst met 25 vragen en een aantal items met betrekking tot:

Angst en depressie
Evenwicht **Beweging**
Afhankelijkheid
Tremor en spasmen
Slaap en vermoeidheid
Werk
Sociale en vrijetijdsactiviteiten

Er worden lekentermen gebruikt en er hoort geen neurologische beoordeling bij.⁶

Verdieping van de leerstof

Meer details over de hersenzenuw-onderzoeken die worden uitgevoerd tijdens een neurologisch onderzoek

In dit hoofdstuk komt het volgende aan bod...

- Meer details over de hersenzenuwonderzoeken die worden uitgevoerd tijdens een neurologisch onderzoek
- Meer details over de diagnostische criteria voor MS volgens McDonald
- Meer details over de diagnostische criteria voor MS volgens Poser
- Enkele van de vele aandoeningen die zich presenteren met soortgelijke symptomen als multipale sclerose
- MRI
- Wat is de toekomst van positronemissietomografie (PET)?
- Kenmerken van mensen bij wie MS is vastgesteld
- Prognose voorspellen n EDSS meer details over het scoresysteem
- Kurtzke verdedigt zijn EDSS
- Heeft MSFC werkelijk waarde?

Hersenenuw I (n. olfactorius)

Het testen hiervan wordt meestal overgeslagen bij MS omdat deze zenuw doorgaans niet is aangetast.⁴

Hersenenuw II (n. opticus)

Er moeten onderzoeken worden uitgevoerd om de gezichtsscherpte, gezichtsvelden en waarneming van beweging te controleren. De fundi oculi (oogfundus) moeten worden onderzocht op veranderingen in kleur, grootte en mate van zwelling of verhoging van de blinde vlek. Het netvlies moet onder andere worden gecontroleerd op grootte, kleur, weefselstructuur, regelmaat en bloeding.⁴

Hersenenuw III, IV en VI (n. oculomotorius, n. trochlearis, n. abducens)

Bekijk de grootte en vorm van de pupillen en de reactie op licht en de scherpstelling. Controleer de oogbewegingen door de persoon te vragen om de bewegingen van een vingertop te volgen. Let op eventuele paresthesie, nystagmus of andere afwijkingen. Bepaal of de persoon diplopie (dubbelzien) beschrijft in een kijkrichting; echte diplopie verdwijnt bijna altijd als één oog wordt gesloten.⁴

Hersenenuw V (n. trigeminus)

Onderzoek gevoel binnen de drie takken van de n. trigeminus (n. ophthalmicus, n. maxillaris, n. mandibularis) aan beide kanten van het gezicht. Het testen van twee sensorische modaliteiten zoals lichte aanraking en temperatuur is doorgaans voldoende voor screening.

CN VII (Facial)

Let op asymmetrie in het gezicht als dit niet beweegt en bij spontane bewegingen. Test het optrekken van de wenkbrauwen, het rimpelen van het voorhoofd, het sluiten van de ogen, glimlachen en het opblazen van de wangen. Zwakte van het onderste tweederde deel van het gezicht met behoud van het bovenste derde deel wijst op een laesie in de bovenste motorische neuronen, terwijl zwakte van een volledige kant wijst op een laesie in de onderste motorische neuronen.⁴

Hersenenuw VIII (n. vestibulocochlearis)

Controleer het vermogen van de persoon om tegen elkaar wrijvende vingers of een fluisterstem te horen. Controleer elk oor.⁴

Hersenenuw IX, X (n. glossopharyngeus, n. vagus) Bekijk de positie en symmetrie van het gehemelte en de huid in rust en met productie van klank ('aah'). Controleer of er een kokhalsreflex is door de achterwand van de farynx aan elke kant aan te raken met een steriel, stomp voorwerp. Deze reflex is echter vaak afwezig bij gezonde personen.⁴

Hersenenuw XI (n. accessorius) Controleer het ophalen van de schouders en draaien van het hoofd naar elke kant tegen weerstand.⁴

Hersenenuw XII (n. hypoglossus) Controleer de tong op atrofie, de positie bij uitsteken en de kracht wanneer de tong aan elke kant tegen de binnenkant van de wangen wordt geduwd.⁴

Verdieping van de leerstof

Meer details over de diagnostische criteria voor MS volgens McDonald

De McDonald-criteria zijn bedoeld voor het vereenvoudigen van de diagnose van MS bij mensen die zich presenteren met klachten en symptomen van de aandoening.⁵ Dit zijn onder meer monosymptomatische aandoening, aandoening met een kenmerkend relapsingremitting verloop, aandoening met sluipende progressie maar geen duidelijke aanvallen en remissies zoals bij primaire progressieve multipele sclerose (PPMS).

Tabel 2.1. McDonald criteria 2017
Dik gedrukte criteria zijn nieuw toegevoegd in 2017 t.o.v. 2010.

Sinds 2017 mogen zowel asymptomatische als symptomatische MRI laesies worden gebruikt om DIS en DIT aan te tonen

De aanwezigheid van MS specifieke oligoklonale banden in de liquor is niet perse een aantoning van DIT, maar in de 2017 criteria kan dit als vervanging worden gebruikt om te voldoen aan het DIT criterium

De diagnostische criteria volgens McDonald 2017⁵

Klinische Presentatie ⁷	Aanvullende gegevens nodig voor MS diagnose
≥ 2 exacerbaties + • objectief klinisch bewijs voor ≥ 2 laesies of • objectief klinisch bewijs voor 1 laesie EN duidelijk bewijs dat een eerdere exacerbatie gepaard ging met een laesie op andere plek in het CNS	Geen (want DIS en DIT is aangetoond)
≥ 2 exacerbatie + • objectief klinisch bewijs voor 1 laesie	DIS aangetoond met: • additionele klinische exacerbatie welke duidt op betrokkenheid van een andere plek in het CNS of • MRI: 1 of meer T2 laesies karakteristiek voor MS in 2 of meer delen van het CNS: periventriculair, corticaal of juxtacorticaal, infratentoriaal of het ruggenmerg
1 exacerbatie + • objectief klinisch bewijs voor 1 actieve laesie	DIT aangetoond met: • tweede klinische episode of • MRI: gelijktijdige aanwezigheid van Gd+ T1 laesie én T2 laesie, of een nieuwe Gd+ T1 laesie of T2 laesie op een vervolg MRI vergeleken met een vorige MRI of • MS specifieke oligoklonale banden in de liquor
1 episode + • objectief klinisch bewijs voor 1 actieve laesie	DIS aangetoond met: • additionele klinische exacerbatie welke duidt op betrokkenheid van een andere plek in het CNS of • MRI: 1 of meer T2 laesies karakteristiek voor MS in 2 of meer delen van het CNS: periventriculair, corticaal of juxtacorticeel, infratentoriaal of het ruggenmerg EN DIT aangetoond met: • tweede klinische episode of • MRI: gelijktijdige aanwezigheid van Gd+ T1 laesie én T2 laesie, of een nieuwe Gd+ T1 laesie of T2 laesie op een vervolg MRI vergeleken met een vorige MRI of • MS specifieke oligoklonale banden in de liquor
Ziektebeloop dat vanaf de start progressief is (PPMS) • Minstens één jaar een progressief ziektebeloop (retrospectief of prospectief vastgesteld) onafhankelijk van een exacerbatie	DIS aangetoond met 2 van de 3 volgende criteria • ≥ 1 T2 laesies in tenminste 1 gebied karakteristiek voor MS: periventriculair, corticaal of juxtacorticaal of infratentorieel • ≥ 2 T2 laesies in het ruggenmerg • MS specifieke oligoklonale banden in de liquor

Meer details over de diagnostische criteria voor MS volgens Poser⁶

Categorie	Aanvallen	Clinical evidence	Klinisch bewijs	liquor/ OB/IgG*
A. Klinisch zekere MS (CDMS)				
CDMS A1	2	2		
CDMS A2	2	1	1	
B. Door laboratoriumonderzoek ondersteunde zekere MS (LSDMS)				
LSDMS B1	2	1	1	+
LSDMS B2	1	2		+
LSDMS B3	1	1	1	+
C. Klinisch waarschijnlijke MS (CPMS)				
CPMS C1	2	1		
CPMS C2	1	2		
CPMS C3	1	1	1	
D. Door laboratoriumonderzoek ondersteunde waarschijnlijke MS (LSPMS)				
LSPMS D1	2		+	

*OB/IgG=oligoklonale banden of verhoogd IgG.



Verdieping

van de leerstof

Enkele van de vele aandoeningen met soortgelijke symptomen als multiple sclerose, maar met een andere differentiële diagnose staan in de nevenstaande tabel.

Aandoeningen met soortgelijke symptomen als multiple sclerose	
Demyeliniserende ziekten	Niet-demyeliniserende ziekten
Acute postinfectieuze gedissemineerde encefalomyelitis (ADEM)	Systemische lupus erythematoses
Centrale pontiene myelinolyse	Systemische sclerose
Geïsoleerde syndromen van demyelinisatie	Ziekte van Behçet
Andere leukodystrofieën (bijv. ziekte van Krabbe)	Sarcoïdose
	Subacute gecombineerde degeneratie van het ruggenmerg
	Cerebrovasculaire ziekte (beroerte)
	Meningovasculaire syfilis
	Paraneoplastische syndromen
	Erfelijke vormen van ataxie en paraplegie
	Ziekte van Lyme/neuroborreliose
	Aidsgerelateerde myelopathie



MRI

Gadoliniumversterkte beelden

De standaardmethode voor het detecteren van aankleuring is het uitvoeren van een T₁-gewogen MRI-scan 5–10 minuten na een intraveneuze bolusinjectie van 0,1 mmol/kg met gadolinium versterkt contrastmiddel. Hierna worden enkele laesies doorgaans uniform aangekleurd, terwijl andere, vaak grotere laesies ringvormig zijn aangekleurd. De ringen kunnen volledig of onvolledig zijn. Dit laatste, ook wel een onvolledige ring genoemd, wordt als zeer kenmerkend voor MS beschouwd. Ringvormige aankleuring wordt echter ook bij een aantal andere pathologische aandoeningen gezien, waaronder hersenabscessen en -metastasen.

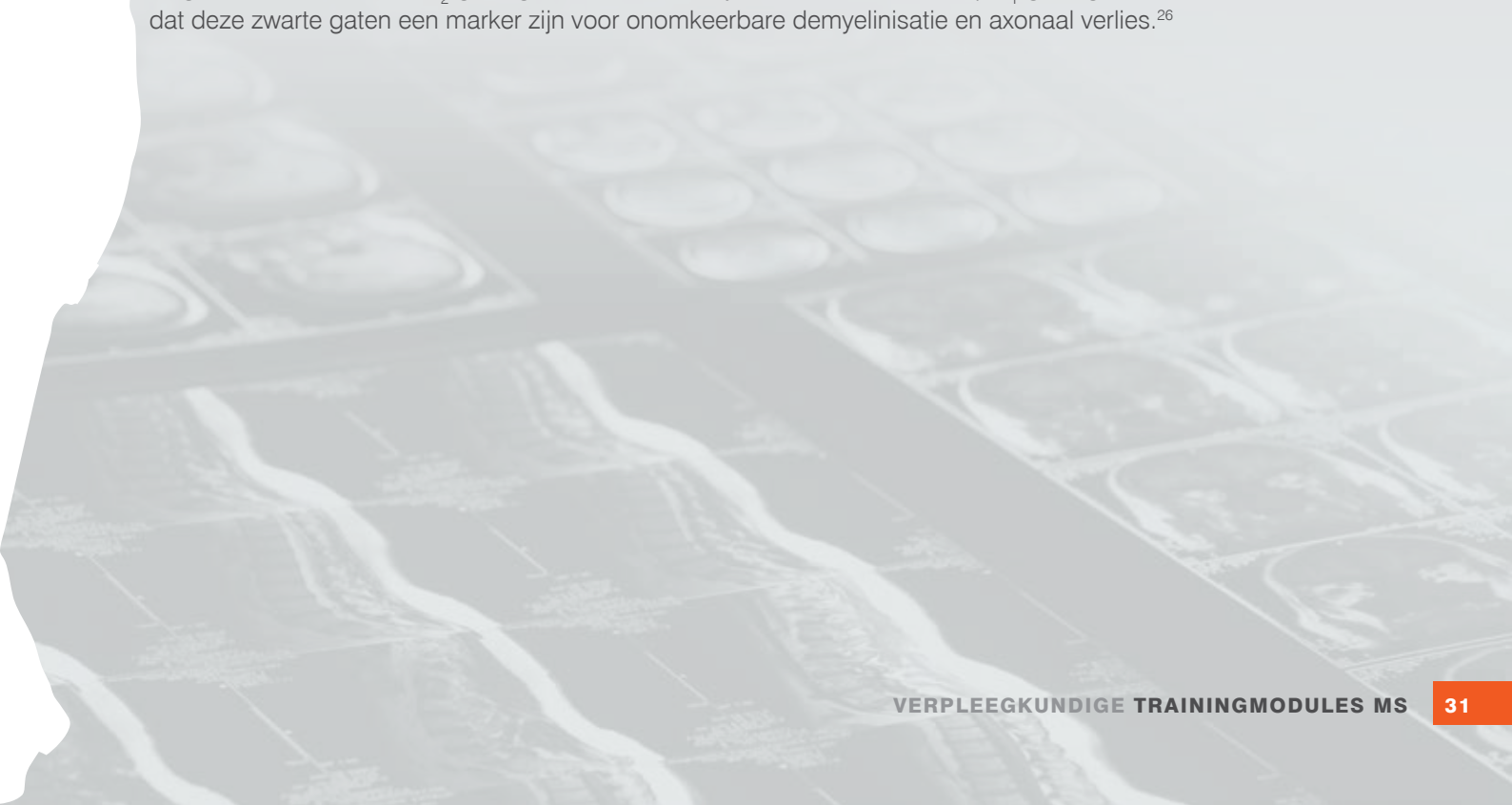
Aankleuring is de eerste met MRI waarneembare verandering bij de ontwikkeling van de meeste nieuwe laesies bij relapsing-remitting en secundair progressieve MS. Aankleuring is bijna altijd te zien in de betreffende route bij de eerste manifestatie van de symptomen. Aankleuring is ook vaker op andere plaatsen zichtbaar tijdens klinische exacerbatie, meer dan tijdens remissie. Het is niet ongevoen om op een bepaald moment verscheidene aangekleurde gebieden in de witte stof te zien, soms kunnen er zelfs wel 100 van dergelijke gebieden te zien zijn.⁶

Aankleuringen bestaan zelden langer dan 2 tot 3 maanden, wat nuttig is bij het onderscheid maken tussen MS en andere aandoeningen, zoals een tumor of neurosarcoïdose, waarbij aankleuring (zonder corticosteroïden of andere behandeling) doorgaans aanhoudt.⁶

Aankleuring is opvallend zeldzamer bij de primaire progressieve vorm, waarbij slechts ongeveer 5% van de nieuwe laesies aankleurt.⁶

‘Black holes’

Ongeveer een derde van T₂-gewogen laesies verschijnen als ‘black holes’ op T₁-gewogen beelden.⁸ Men denkt dat deze zwarte gaten een marker zijn voor onomkeerbare demyelinisatie en axonaal verlies.²⁶



Verdieping van de leerstof

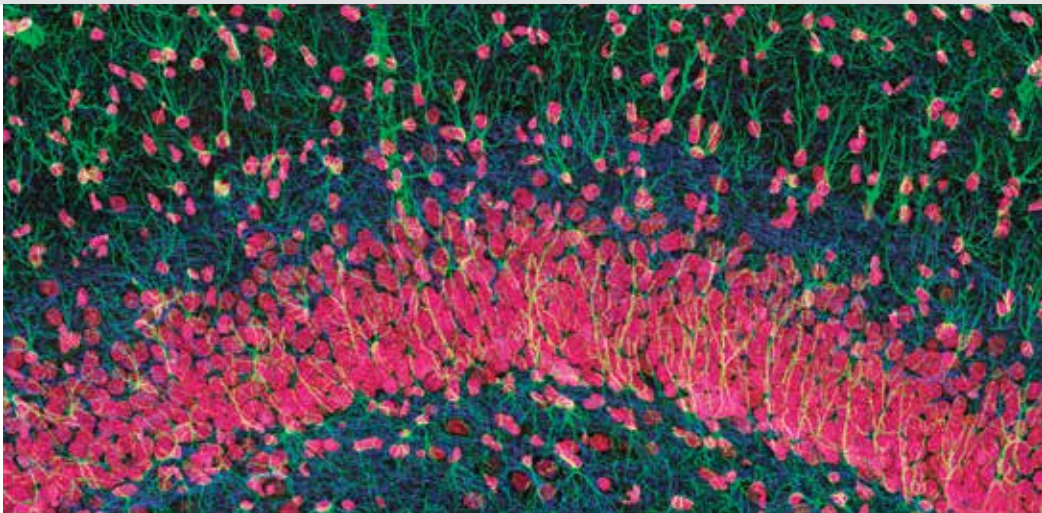
Conventionele beeldvormende technieken¹

Voor MRI-beelden kunnen verschillende technieken worden gebruikt, afhankelijk van wat er onderzocht wordt. De technieken die bij de diagnose en beoordeling van MS worden gebruikt – te weten technieken met T₁- en T₂-gewogen beelden – worden in tabel 2.2 samengevat.

Techniek	Principe	Zichtbare laesies
Gadoliniumversterkte T1-weging (post-contrastsequentie)	Toediening van gadolinium (Gd), een paramagnetisch contrastmiddel, om gebieden van lekkage door de bloedhersenbarrière (zie 'aanvullende informatie') aan te kleuren	Lekkage door debloedhersenbarrière duidt op laesies met acute ontsteking - Gaan vooraf aan de ontwikkeling van nieuwe T₂-laesies (uren) - Nemen in de loop van een aantal dagen in afmeting toe, houden 6-8 weken aan en verdwijnen daarna
T ₂ -weging	Maakt vloeistof en pathologie optimaal zichtbaar (ontsteking en een afbraak van de bloedhersenbarrière bij MS leidt tot extravasculaire vloeistof die zichtbaar is als gebieden van hyperintensiteit)	Gebieden van hyperintensiteit geven alle gebieden van ontsteking (nieuw, uitbreidend of oud) aan - Nieuwe T₂-laesies verdwijnen niet - De totale hoeveelheid T₂-laesies, 'T₂-laesielast' genaamd, geeft een indicatie van de voorgeschiedenis van ontstekingsactiviteit van MS bij een bepaalde patiënt
Precontrast T ₁ -weging	Maakt de anatomie van weke delen en vet optimaal zichtbaar	Gebieden van afbraak van matrix en axonen (als gevolg van eerdere ontstekingsactiviteit) zijn zichtbaar als hypo-intense gebieden (donkergrijs of zwart) - Worden vaak 'black holes' genoemd (zie Meer verdieping, pagina 31) - De totale hoeveelheid 'black holes' geeft een indicatie van de mate van weefselaftbraak door ontsteking

Tabel.2.2. Conventionele MRI-technieken die bij de diagnose en beoordeling van MS worden gebruikt.²⁷

Bij mensen met MS zijn afnamen van de algehele metabole snelheid voor glucose het meest uitgesproken in de prefrontale cortex en in specifieke subcorticale gebieden, waaronder de hippocampus en de thalamus



Wat is de toekomst van positronemissie tomografie (PET)?

PET wordt al enkele jaren toegepast voor metabool onderzoek bij MS. De cerebrale metabole snelheid van de oxidatie van glucose kan worden gemeten met een injectie van positronemitterende 18F-2-fluoro- 2-deoxy-D-glucose (FDG). Bij mensen met MS zijn afnamen van de algehele metabole snelheid voor glucose het meest uitgesproken in de prefrontale cortex en in specifieke subcorticale gebieden, waaronder de hippocampus en de thalamus. Progressieve afnamen zijn na verloop van tijd te zien, wat duidt op een nauwe relatie tussen metabolisme en de veranderingen in neuronale activiteit die bijdragen aan invaliditeit op langere termijn.²⁷

Focale inflammatoire laesies laten een verhoogd glucosemetabolisme zien als gevolg van de verhoogde afbraak van glucose in ontstekingscellen. Deze veranderingen zijn in witte stof te zien en worden in verband gebracht met acute exacerbaties.²⁷ In de komende 10 jaar zullen de toepassingen van PET voor het meten van de opname van bepaalde specifieke moleculen bijdragen aan meer inzicht in de aard van de aangeboren immuunrespons bij MS.²⁷

Bovendien is er met PET steeds meer de mogelijkheid om pathologische bevindingen te definiëren in een specifieke neuronale populatie, waardoor differentiatie van afzonderlijke neuronale subklassen mogelijk wordt, gebaseerd op bijvoorbeeld de verspreiding van neurotransmitterreceptoren. Histopathologische aanwijzingen duiden op selectieve neuronale gevoeligheid bij MS, kleinere axonen lijken gevoeliger te zijn voor schade.²⁷

Ten slotte is rechtstreekse beeldvorming van myeline een doel dat op de korte termijn haalbaar zou moeten zijn. Met congorood gekleurde moleculen binden zich aan myeline met een relatieve specificiteit die duidt op het mogelijk gebruik van deze moleculen als myeline-PET-tracers.²⁷

Verdieping van de leerstof

Kenmerken van mensen bij wie de diagnose MS is gesteld

Net bij andere auto-immuunziekten komt MS vaker voor bij vrouwen en er is gerapporteerd dat de vrouw:man verhouding is gestegen in de afgelopen decennia. In een recent onderzoek naar de veranderende kenmerken van mensen met de diagnose MS werd gekeken naar de trend over een periode van 70 jaar.²⁸ Het onderzoek, uitgevoerd in Noorwegen (een land waar MS veel voorkomt), beoordeelde verschillende kenmerken uit medische dossiers over een periode van 70 jaar, van 1910-1919 tot 1970-1979. Uit de resultaten bleek het volgende:²⁸

- De vrouw:manverhouding nam toe van 1,48 in het eerste decennium tot 2,30 in het laatste decennium.
- De gemiddelde leeftijd bij diagnose daalde van 43,4 jaar in het eerste decennium tot 26,8 in het laatste decennium.
- De gemiddelde tijd van het manifest worden van de symptomen tot de diagnose verminderde van 8,1 jaar in het eerste decennium tot 2,5 jaar in het laatste decennium.
- De verhouding van de mensen met relapsing-remitting MS ten opzichte van die met primair progressieve MS nam toe van 1,93 in het eerste decennium tot 16,00 in het laatste decennium.

De stijging in de vrouw:manverhouding is consistent met andere onderzoeken, hoewel de toename in de verhouding van RRMS ten opzichte van PPMS in de loop der tijd een nieuwe bevinding is. De afname in de leeftijd op het moment van de diagnose was meer uitgesproken dan uitsluitend kon worden veroorzaakt door de kortere tijd tussen het eerste optreden van de verschijnselen en diagnose. Daarom kon de lagere leeftijd op het moment van de diagnosestelling slechts gedeeltelijk worden verklaard door de toegenomen kennis over de aandoening en nieuwe diagnostische instrumenten als MRI.

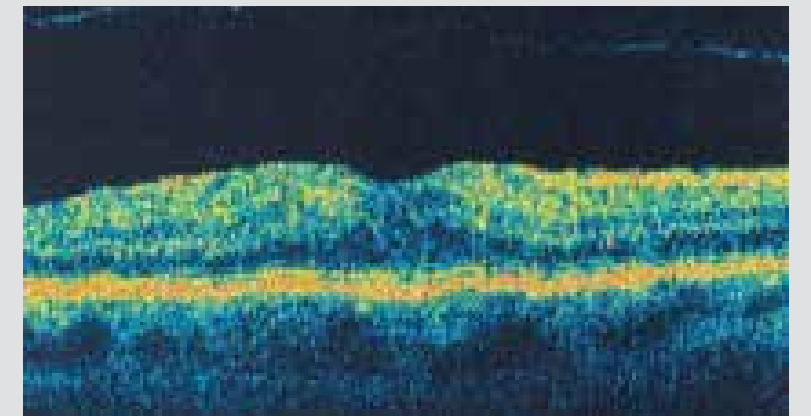
Over het algemeen laat het onderzoek zien dat er bij MS een verandering heeft plaatsgevonden in de geslachtsverhouding, het ziektebeloop en de leeftijd bij de diagnosestelling gedurende een periode van 70 jaar. Dit duidt op een omgevingsfactor die voornamelijk van invloed is op vrouwen op een jongere leeftijd en een ziektebeloop passend bij RRMS veroorzaakt.²⁸



Een prognose opstellen

Er wordt veel onderzoek uitgevoerd naar het vaststellen van betrouwbare biomarkers om het eerste optreden van MS en de prognose van de aandoening te voorspellen. Meer bijzonderheden van enkele prognostische markers worden hieronder besproken.

Optical coherence tomography (OCT)



Neuritis optica, een veel voorkomend symptoom van MS, treedt vaak op als de eerste manifestatie van demyelinisatie van het CZS of ontwikkelt zich tijdens het beloop van de aandoening. Het is handig dat de retina uniek is binnen het CZS in die zin dat deze axonen en glia bevat, maar geen myeline. Hierdoor is het een ideale structuur voor het beoordelen van neurodegeneratie en axonaal verlies tijdens het beloop van MS.

OCT is een nieuwe, niet-invasieve hoge-resolutietechniek waarbij de dikte van de retinale zenuwvezellaag wordt gemeten. Het lijkt op echografie, maar er wordt een laser gebruikt in plaats van geluidsgolven. Er wordt met licht op de retina geschoten, dat wordt teruggekaatst door het weefsel. Met OCT worden dwarsdoorsneden van de retina afgebeeld vanuit een reeks lateraal na elkaar uitgevoerd dieptescans. Afhankelijk van het reflectievermogen van het retinale weefsel worden verschillende signalen vastgelegd waarna er een door de computer gegenereerde kleurcodering van signalen aan wordt toegekend. Uit vroege resultaten is gebleken dat het een veelbelovend nieuw instrument is voor het beoordelen van atrofie bij mensen met MS.²⁹

MRI-parameters als prognostische markers

Bij mensen die zich eerst presenteren met geïsoleerde syndromen hebben die doen denken aan MS, correleren toenamen in het aantal laesies dat zichtbaar is op een MRI van de hersenen gedurende de eerste vijf jaar met de mate van invaliditeit op lange termijn als gevolg van MS.³⁰ Daarom is MRI (samen met klinische maten van ziekteactiviteit) in de eerste twee tot vijf jaar na de ontwikkeling van een geïsoleerd syndroom belangrijk voor de prognose op lange termijn met betrekking tot invaliditeit bij mensen met MS.



Verdieping van de leerstof

EDSS – meer details over het scoring systeem

Een samenvatting van het EDSS-screeningsinstrument is al gegeven. Hieronder worden meer bijzonderheden van het EDSS-scoresysteem gegeven om meer inzicht te krijgen in dit vaak gebruikte instrument.

Samenvatting EDSS-scoresysteem⁶

Score	Beschrijving
1.0	Geen beperking, minimale verschijnselen in één functioneel systeem (FS)
1.5	Geen beperking, minimale verschijnselen in meer dan één functioneel systeem (FS)
2.0	Minimale beperking in één FS
2.5	Lichte beperking in één FS of minimale beperking in twee FS
3.0	Matige beperking in één FS of lichte beperking in drie of vier FS. Geen beperking wat betreft lopen
3.5	Matige beperking in één FS en meer dan minimale beperking in meerdere andere FS. Geen beperking wat betreft lopen
4.0	Aanzienlijke beperking maar geen hulp nodig en ongeveer 12 uur per dag actief. Kan 500 meter lopen zonder hulp of rusten
4.5	Aanzienlijke beperking maar groot deel van de dag actief, in staat om een hele dag te werken, volledig actief zijn is verder mogelijk beperkt of er is enige hulp nodig. Kan 300 meter lopen zonder hulp of rusten
5.0	Beperking zo ernstig dat volledige dagelijkse activiteiten en vermogen om een volledige dag te werken niet mogelijk zijn zonder speciale voorzieningen. Kan 200 meter lopen zonder hulp of rusten
5.5	Beperking zo ernstig dat volledige dagelijkse activiteiten niet mogelijk zijn. Kan 100 meter lopen zonder hulp of rusten
6.0	Heeft een hulpmiddel bij het lopen nodig (wandestok, kruk enz.) om ongeveer 100 meter te lopen, met of zonder rust
6.5	Heeft twee hulpmiddelen bij het lopen nodig (paar wandelstokken, krukken enz.) om ongeveer 20 meter te lopen zonder te rusten
7.0	Kan niet meer dan ongeveer 5 meter lopen, zelfs met hulpmiddel. In feite aangewezen op een rolstoel, kan wel een standaardrolstoel zelf voortbewegen en kan er zelfstandig in en uit stappen. Ongeveer 12 uur per dag actief in de rolstoel
7.5	Kan niet meer dan een paar stappen lopen. Aangewezen op rolstoel en heeft mogelijk hulp nodig bij in- en uitstappen. Kan zichzelf voortbewegen maar kan geen volledige dag vooruit komen in een standaardrolstoel en heeft mogelijk een elektrische rolstoel nodig
8.0	Ligt in bed of zit in een stoel, of wordt in rolstoel voortgeduwd. Mogelijk een groot deel van de dag uit bed. Behoud van nog veel zelfzorgfuncties. Effectief gebruik van de armen doorgaans mogelijk
8.5	Groot deel van de dag in bed. Enig effectief gebruik van de armen mogelijk. Behoud van nog enkele zelfzorgfuncties
9.0	Bedlegerig. Kan nog communiceren en eten
9.5	Bedlegerig en volledig afhankelijk. Kan niet effectief communiceren of eten/slikken
10.0	Overleden als gevolg van MS

Zoals eerder besproken wordt de EDSS veel gebruikt in de klinische praktijk en vooral als instrument voor klinisch onderzoek. Er is echter ook veel kritiek op vanwege een aantal beperkingen.



Kurtzke verdedigt zijn EDSS

In een publicatie in 2008 beoordeelt Kurtzke meer dan 500 gevallen van MS vanaf de Tweede Wereldoorlog, waarvan uitgebreide documentatie van de symptomen over een langere periode bestond. Hij concludeerde dat de kritiek die was geuit op zijn neurologisch beoordelingssysteem (bestaand uit 8 functionele systemen en de (E)DSS) tot 1989, uitgebreid was besproken maar dat later voorgestelde verbeteringen, verwijderingen en veranderingen alle, naar zijn mening, irrelevant waren of zelfs een averechtse uitwerking hebben gehad.

Hij wijst erop dat voor EDSS boven 5,0 zowel betrokkenheid van FS vereist is als verstoorde gang, en suggereert dat waar deze twee aspecten duidelijk tegenstrijdig zijn, het hele neurologische onderzoek opnieuw moet worden uitgevoerd.¹⁷

“Ik heb patiënten gezien die voldeden aan de criteria voor elke stap in elke FS en de EDSS. Toewijzing van stappen zou niet moeilijk moeten zijn na een zorgvuldig neurologisch onderzoek.”¹⁷

Heeft de MSFC werkelijk waarde?

Een samenvatting van de MSFC en een beschrijving van hoe de MSFC Z-score wordt verkregen, is hier al eerder gegeven. Zelfs degenen die er verantwoordelijk voor zijn, geven echter toe dat het nut van de MSFC Z-score als primaire uitkomstmaat beperkt is. Deze beperkingen zijn onder meer:

- het ontbreken van een maat voor visuele functie;
- de mogelijkheid om een leereffect te introduceren met de PASAT;
- het ontbreken van duidelijke klinische interpreteerbaarheid van veranderingen in de Z-score;
- het complexe effect van de referentiepopulatie op scores en vergelijkbaarheid in onderzoeken.¹⁹

Dit laatste punt verwijst naar het feit dat, omdat de MSFC Z-score afhankelijk is van de kenmerken van een referentiepopulatie, scores van onderzoeken waarbij andere referentiepopulaties zijn gebruikt om de MSFC Z-score te bepalen niet rechtstreeks kunnen worden vergeleken.¹⁹

Daarom werd de MSFC-werkgroep in het leven geroepen om alternatieve benaderingen te ontwikkelen voor het gebruik van MSFC-gegevens op een manier die in klinisch opzicht meer betekenis heeft voor artsen en daardoor een nuttigere maat is voor neurologische invaliditeit bij MS. De werkgroep bestudeerde het concept van het aannemen van een specifieke percentuele verandering op ten minste één component van de MSFC als maat voor de progressie van invaliditeit. Volgens hun definitie moest progressieverandering volgens de MSFC ≥ 3 maanden aanhouden zodat het waarschijnlijker was dat verslechtering progressie van de aandoening weergaf dan tijdelijke schommelingen in neurologische functies.

Naar aanleiding van hun onderzoek stelde de werkgroep aanpassingen voor, genaamd de MSFC Progression-20 en MSFC Progression-15, die gevoeliger maten van invaliditeitsprogressie zijn en waarvan is aangetoond dat ze correleren met de EDSS.¹⁹

Referenties

1. The National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Multiple Sclerosis – National Clinical Guideline for Diagnosis and Management in Primary and Secondary Care. Royal College of Physicians, London. 2004
2. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Ann Neurol*. 2001;50:121–127.
3. Kappos, L, Freedman MS, Polman CH et al. Effect of early versus delayed interferon beta-1b treatment on disability after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: a 3-year follow-up analysis of the BENEFIT study. *Lancet*. 2007;370:389-397.
4. Martin J, Lowenstein DH, Hauser SL in Harrison's Neurology in Clinical Medicine. Ed Hauser SL. McGraw Hill Companies, Inc. 2006; p17-23
5. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria AJ Thompson et al. *The Lancet Neurology*, Volume 17, No. 2, p162-173, February 2018
6. Compston A, Confavreux C, Lassmann H et al. *McAlpine's Multiple Sclerosis*. 4th ed. London:Churchill Livingstone;2006.
7. Defining the clinical course of multiple sclerosis The 2013 revisions. F.D. Lublin et al. *Neurology*. 2014 Jul 15; 83(3): 278–286
8. Multiple sclerosis and other demyelinating diseases. Chapter 375 in:
9. Fillipi M, Yousry T, Campi A, Kandziora C, Colombo B, Voltz R, Martinelli V, Spuler S, Bressi S, Scotti G, Comi G. Comparison of triple dose gadolinium – DTPA for detection of MRI enhancing lesions in patients with MS. *Neurology* 1996;46(2):379-84.
10. Calabresi PA. Diagnosis and management of multiple sclerosis. *Am Fam Physician*. 2004;70:1935-1944.
11. Edwards RG, Barlow JH and Turner AP. Experiences of diagnosis and treatment among people with multiple sclerosis. *J Eval Clin Pract* 2008;14:460-464
12. Langgartner M, Langgartner I, Drlicek M. The patient's journey: multiple sclerosis. *BMJ*. 2005;330:885–888.
13. Brønnum-Hansen H, Koch-Henriksen N, Stenager E. Trends in survival and cause of death in Danish patients with multiple sclerosis. *Brain*. 2004;127:844–850.
14. Ragonese P, Aridon P, Salemi G et al. Mortality in multiple sclerosis: a review. *Eur J Neurology* 2008; 15: 123-127
15. Vukusic S, Confavreux C. Natural history of multiple sclerosis: risk factors and prognostic indicators. *Curr Opin Neurol*. 2007;20:269–274.
16. Halper J, Costello K, Harris C. *Nursing Practice in Multiple Sclerosis. A Core Curriculum*. Second Edition. New York: Desmos Medical Publishing; 2006
17. Kurtzke JF. Historical and Clinical Perspectives of the Expanded Disability Status Scale. *Neuroepidemiology* 2008;31:1-9
18. Kurtzke JF. Rating neurological impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983;33(11):1444-1452
19. Rudick RA, Polman CH, Cohen JA, Walton MK et al. Assessing disability progression with the Multiple Sclerosis Functional Composite. *Multiple Sclerosis* 2009;15:984-0997
20. Heeson C, Bohm J, Reich C et al Patient Perspective of bodily functions in multiple sclerosis: gait and visual function are the most valuable. *Mult Scler* 2008;14(7):988
21. Sharrack B, Hughes RAC. The Guy's Neurological Disability Scale: a new disability scale for multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 1999a;5:223-233

Referenties

22. Sharrack B, Hughes RAC. Scale development and the Guy's Neurological Disability Scale. *Journal of Neurology* 1999b;246:236
23. Araujo CR, Simao, LM, Ybarra MI, Faria NVMG et al. Validation of the Brazilian Version of Guy's Neurological Disability Scale. *Arq Neuropsiquiatr* 2007;65(3-A):615-618
24. Riazi A. Patient-reported Outcome Measures in Multiple Sclerosis. *The International MS Journal* 2006;13:92-99
25. Hobart JC, Lamping DL, Fitzpatrick R et al. The Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS-29)' a new patient-based outcome measure. *Brain* 2001;124:962-973
26. McFarland HF. The lesion in multiple sclerosis: clinical, pathological and magnetic resonance imaging considerations. *J Neurol Neurosurg Psych*. 1998;64(Suppl):S26–S30.
27. Stone LA, Albert PS, Smith ME et al. Changes in the amount of diseased white matter over time in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology*. 1995;45(10):1808-114.
28. Matthews PM. Brain Imaging of Multiple Sclerosis: the Next 10 years. *Neuroimag Clin N Am* 2009;19:101-112
29. Celius EG, Smestad C. Change in sex ratio, disease course and age at diagnosis in Oslo MS patients through seven decades. *Acta Neurol Scand* 2009;120 (suppl. 189):27-29.
30. Sergott RC, Frohman E, Glanzman R et al. The role of optical coherence tomography in multiple sclerosis: expert panel consensus. *J Neurol Sci*. 2007;263(1-2):3-14. Epub 2007 Jul
31. Brex PA, Ciccarelli O, Riordan JI et al. A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2002;346:158- 64.



Novartis Pharma B.V.
Postbus 22101, 1100 CC AMSTERDAM
www.novartis.nl

