

# SPÅRA MULTIPEL SKLEROS I CEREBROSPINALVÄTSKAN

**Diagnosen multipel skleros, MS, ställs främst på kliniska grunder. Symtomen vid en begynnande MS är dock ofta vaga och kan lätt förväxlas med andra sjukdomar. För att öka säkerheten i diagnostiken kan man bl a analysera cerebrospinalvätska.**

**En konsensusrapport ger råd om hur diagnostiken bör gå till.**

**Nya rön angående användbarheten av olika metoder redovisas, liksom laboratoriets bidrag till diagnostiken i olika fall.**

Multipel skleros, MS, är en sjukdom som ofta kommer smygande. De första, vaga symtomen kan göra det svårt att skilja en begynnande MS från andra neurologiska och icke-neurologiska sjukdomar. Även om omfattande och lovande kliniska test pågår med användning av bl a beta-interferon [1] saknas fortfarande en specifik terapi.

Preliminära resultat tyder på en ca 30-procentig reduktion av antalet skov vid beta-interferonbehandling. Andra terapier (Linomide, alfa-2A-interferon, T-cellsvaccination, TCR V $\beta$ -peptidimmunisering) har kortare historia och är ännu inte utvärderade [1].

Diagnostiken av MS har en längre historia än terapin, och även om resultaten inte alltid är fullständigt säkra kan man med modern metodik ställa diagnosen tämligen säkert. Ett arbete som 1990 initierades av dåvarande EG-kommissionen resulterade nyligen i ett slutdokument – en konsensusrapport [2]. Ett stort antal europeiska MS-forskare har kommit överens om hur laboriediagnostiken av MS bör gå till. Nedan sammanfattas de senaste rönen.

## Författare

STEN ÖHMAN

med dr, institutionen för klinisk kemi, Universitetssjukhuset, Linköping.

## Autoimmun sjukdom

MS räknas till gruppen autoimmuna sjukdomar; den utlösande faktorn till angreppet är ännu inte känt. Symtomen uppkommer till följd av en demyelinisering inom centrala nervsystemet, CNS, i form av ett s k MS-plack.

Laboriemässigt kan man spåra den immunologiska processen i CNS i cerebrospinalvätska. Främst mäts immunoglobulin G (IgG), men även IgM och IgA har ett visst intresse. Enklast och billigast är att mäta koncentrationen av respektive protein, t ex spinalvätske(Sp)-IgG. Detta kan ske med automatisk analysutrustning. Eftersom ett begränsat antal kloner av B-lymfocyter är aktiverade inom CNS vid MS, kan en oligoklonal fördelning av IgG ses vid denna sjukdom. Denna oligoklonalitet påvisas med elektroforetiska metoder.

Koncentrationen av Sp-IgG hos friska är låg (mindre än 45 mg/l beroende på åldern). Huvuddelen av denna mängd härrör från blodet via transsudation till cerebrospinalrummet. Vid en barriärskada, orsakad av t ex en meningit, ökar denna transsudation och därmed även Sp-IgG. För att kunna särskilja om en ökning av Sp-IgG beror på en barriärskada eller lokal (intratekal) syntes inom CNS eller bådadera måste analysvärdet jämföras med någon komponent som inte syntetiseras intratekalt. Från praktisk synpunkt är albumin den enda användbara markören för en barriärskada [2].

Hastigheten varmed ett protein transsuderar till cerebrospinalvätska är beroende av blodkoncentrationen. Därför tas alltid ett venprov samtidigt med lumbalpunktionen. Som ett mått på barriärfunktionen används Sp/S-albuminkvoten, dvs kvoten mellan koncentrationen av albumin i cerebrospinalvätska och i serum [2].

För att påvisa den intratekala IgG-syntes som är typisk för MS kan man ur Sp-IgG, S-IgG, Sp-albumin och S-albumin härleda olika ekvationer (formler) i avsikt att kompensera för den mängd IgG som transsuderats från blodet. Förutom Sp-IgG-index [3], vilket är den i Sverige mest använda formeln, finns exempel på andra formler [4-9]. För närmare detaljer om dessa formler, se

[10, 11]. I den senare artikeln konstaterades att Sp-IgG-index visserligen var den bästa formeln, men att även denna var otillräckligt selektiv i fall med barriärskada. Detta föranledde mig att försöka hitta en bättre formel, vilket resulterade i utvecklandet av Sp-IgG-syntesindex (IgG Extended Index) [12].

## Klinisk utvärdering

Härledningen av en ny formel blir med nödvändighet ganska teoretisk. Avgörande för användbarheten är dock värdet i klinisk praxis. För att utvärdera detta jämfördes därför de olika formelerna mellan grupper av patienter med kända sjukdomar. En viktig sådan grupp var patienter med säkerställd MS [13]. Dessutom studerades dels patienter med andra neurologiska sjukdomar, dels patienter utan neurologiska eller autoimmuna sjukdomar.

Diagnoserna sammanfördes i följande grupper:

- Referensgrupp (retrospektivt bedömda som friska eller med i sammanhanget oväsentliga symtom, t ex spänningshuvudvärk),
- multipel skleros,
- meningiter,
- icke-inflammatoriska neurologiska och neoplastiska sjukdomar med CNS-symtom,
- Guillain-Barrés syndrom, och
- sjukdomar utan CNS-symtom.

Övre referensgränsen beräknades i enlighet med internationellt fastställda normer [14] till en klinisk specificitet av 97,5 procent, dvs 2,5 procent av personerna i referensgruppen hade positivt test, »patologiskt värde».

Förutom formlerna studerades även utfallet av vår elektroforetiska metod (isofokusering i agarosgel, överföring till cellulosanitrat och specifik immunkemisk färgning med avseende på IgG [15]). Med användning av den konventionella definitionen på oligoklonala band (minst två band i cerebrospinalvätska utan motsvarighet i serum) blev även i detta fall specificiteten 97,5 procent, dvs oligoklonala band kan påvisas hos 2–3 procent av kliniskt friska personer.

Inom var och en av de kliniska grupperna beräknades frekvensen av positi-

**ANNONS**

**ANNONS**

va test, dvs hur stor andel av patienterna där diagnosmetoden (formeln respektive isofokuseringen) visade »patologiskt» värde. I fallet MS är detta tal samma som den kliniska sensitiviteten. För övriga diagnoser finns inget etablerat namn på denna variabel. Lämpligtvis används begreppet »sannolikheten för positivt test» som neutral beteckning. Detta tal skall vara stort för den sjukdom (i detta fall MS) man vill diagnostisera och samtidigt vara litet för såväl friska personer som för personer med symtom som kan förväxlas med sjukdomen i fråga.

Jämförelsen visade att närvaron av oligoklonala band med hjälp av isofokusering och specifik IgG-färgning hade den bästa sensitiviteten (93 procent) för MS. De olika formlerna var i stort sett likvärdiga med omkring 88 procents sensitivitet.

### Färre falskt positiva svar

Skillnaderna mellan diagnosmetoderna framkom i övriga kliniska grupper. Sålunda visade sig isofokusering ge en mycket låg (2 procent) sannolikhet för positivt test för patienter utan CNS-symtom, medan vissa formler gav upp till 36 procents positiva test i samma grupp. Mest markant var skillnaden för patienter med Guillain-Barrés syndrom, vilket karakteriseras av en kraftig barriärskada. Bland 23 patienter med denna sjukdom fanns inget fall med oligoklonala band, medan vissa av formlerna uppvisade 74 procents positiva test.

Bland formlerna visade sig Sp-IgG-syntesindex och Reibers hyperboliska formel vara bäst på att »räkna bort» en barriärskada. Bland äldre formler var Sp-IgG-index bäst.

### Jämförelse med magnetomografi

Denna teknik, MRT, är relativt ny och har därför tilldragit sig stort intresse, delvis på grund av det tilltalande visuella intrycket. Vanligen ställer man in instrumentet så att det lätta vätet i vatten syns som mörkt alternativt ljus på bilden. Vätets resonansspektrum varierar något beroende på i vilken omgivning vätet sitter. Ett sätt att förändra detta är att tillsätta ett ämne med paramagnetiska egenskaper, t ex komplexbundet gadolinium. MRT-tekniken har nyligen beskrivits i Läkartidningen [16].

Uppgifter om denna methods kliniska sensitivitet och specificitet varierar starkt (47–95 procent) beroende på dels relativt litet antal studerade patienter, dels varierande inklusions- och exklusionskriterier. Bedömningen av bilderna är dessutom subjektiv. Försök med automatisk utvärdering pågår. Jämfört med kemisk undersökning av cerebrospinalvätska så är magnetomografien ca

**Tabell I.** Prediktiva värden för positivt test (i procent) för multipel sklerosposttest efter isofokusering i agarosgel med immunoblotting specifik för IgG (AIF), Sp-IgG-syntesindex (E(IgG)), »vanligt» Sp-IgG-index (I(IgG)) och magnetomografi (MRT). I första kolumnen förutsätts ingen klinisk bedömning ske. Incidensen av MS förutsätts vara 5 procent, övriga neurologiska sjukdomar 45 procent och icke-neurologiska sjukdomar 50 procent. I övriga kolumner har klinisk bedömning skett, varvid pretest sannolikheten för MS satts till 50 respektive 90 procent.

Metod	pv <sub>pre+</sub> (procent)		
	5	50	90
AIF	66	97,4	99,7
E(IgG)	49	95,1	99,4
I(IgG)	31	90,1	98,8
MRT	9	66,9	94,8

**Tabell II.** Prediktiva värden för negativt posttest (i procent), dvs sannolikheten för att en patient inte har multipel skleros, MS. Samma förutsättningar som i Tabell I förutsätts.

Metod	pv <sub>pre-</sub> (procent)		
	95	50	10
AIF	99,6	93,3	61
E(IgG)	98,6	79	30
I(IgG)	98,8	82	33
MRT	99,5	91	54

sex gånger dyrare (3 000 kr mot 500 kr för isofokusering plus Sp-syntesindex).

Magnetomografins största värde i MS-diagnostiken ligger inte i primärdiagnostiken utan i dess förmåga att hos en viss patient se sjukdomens progress eller – idag sällsynt, men i framtiden förhoppningsvis till följd av terapi – regress. I samband med ovan nämnda kliniska undersökningar av beta-interferon m fl terapier har metoden därmed en given plats.

### Andra immunglobuliner

I analogi med IgG kan liknande syntesindex även härledas för IgA och IgM [17]. Den slutliga kliniska utvärderingen av dessa formler återstår, bl a beroende på att dessa immunglobuliners funktion vid MS är mindre känd än för IgG. Förhöjt Sp-IgM i form av oligoklonala band har föreslagits som en tidig indikator på begynnande MS, medan frånvaro av sådana band innebär en gynnsam prognos [18]. IgA bildas främst vid virusinfektioner i CNS [19].

### Laboratoriemetodernas prediktiva värde

Diagnosen MS ställs huvudsakligen på kliniska grunder, antingen på grundval av enbart kliniska kriterier eller med laboratoriestöd [13]. Eftersom MS är en allmänt känd och fruktad sjukdom är

det viktigare att diagnosmetoden säkert utesluter än påvisar sjukdomen. En felaktig diagnos får stora konsekvenser. Förutom de etiska aspekterna (nog så viktiga) så kan felet få den konsekvensen att en annan, kanske behandlingsbar, sjukdom blir odiagnostiserad. Dessutom är återbesök, uppföljning, rådgivning m m kostsam.

Värdet av en diagnostisk metod hänger intimt samman med dess prediktiva värde i kombination med konsekvenserna av en felaktig diagnos.

Prediktiva värdena av positivt och negativt test (pv<sub>+</sub> respektive pv<sub>-</sub>) kan räknas ut från sensitiviteten och specificiteten enligt Bayes teorem. De prediktiva värdena är variabler som uttrycker sannolikheten att en patient har respektive inte har en viss sjukdom. Ett enkelt sätt att räkna ut dessa är att först göra om sannolikheterna till odds, och sedan multiplicera oddsen [20]. Resultatet kan sedan (om så önskas) åter räknas om till sannolikhet.

Låt oss anta att 5 procent av patienterna på en mottagning har MS, 45 procent har andra neurologiska sjukdomar och 50 procent är friska alternativt har en icke-neurologisk sjukdom. Meningiter och encefaliter ger liksom MS upphov till ett immunologiskt svar och har därför uteslutits i detta hypotetiska material.

Genom att bara gissa diagnosen kommer man att ha rätt i 95 procent av fallen om man gissar att patienten inte har MS och i 5 procent av fallen rätt om man gissar motsatsen. Man kan uttrycka detta som att pretest-sannolikheten för MS (pv<sub>pre+</sub>) är 0,05 och för icke-MS (pv<sub>pre-</sub>) 0,95. Om man på dessa patienter gör en laboratorieundersökning förändras de prediktiva värdena till posttestsannolikheter, se Tabell I och II.

Som synes är isofokusering med specifik färgning med avseende på IgG den klart bästa metoden. Det är följaktligen denna metod som rekommenderas i det europeiska konsensusarbetet [2].

Om man (t ex av kostnadsskäl) använder kvantitativ analys skall man använda en olinjär formel, lämpligen Sp-IgG-syntesindex, vilken ger något sämre pv<sub>+</sub> än isofokusering men betydligt bättre än »vanligt» Sp-IgG-index.

Siffrorna för magnetomografi fås med mycket stor reservation beroende på att litteraturuppgifter om metodens specificitet och sensitivitet varierar starkt. Exemplet i tabellerna är räknat på uppgifter i en färsk konferensrapport [21], vars förutsättningar stämmer tämligen bra med de kriterier som anges för laboratoriemetoderna.

### Laborariestödd MS-diagnostik

När man inkluderar den kliniska bedömningen i pre-testförutsättningarna i

Bayes teorem kan man uttrycka laboratoriets roll i diagnosen på sätt som ovan. I Tabell I och II har räknats på dels ett fall med oklara symtom, och där man på kliniska grunder bedömer  $p_{V_{pre+}}$  till 50 procent, dels ett med relativt säkra kliniska tecken, och där man bedömer  $p_{V_{pre+}}$  till 90 procent. Som synes ökar säkerheten markant när resultatet av isofokusering läggs till de kliniska kriterierna.

För den »kliniskt osäkra» patienten ökar sannolikheten för MS från 50 till 97,4 procent om oligoklonala band kan påvisas, men minskar till 6,7 procent om så inte är fallet (Tabell I och II). Även för den »ganska säkra» patienten bidrar isofokuseringen i icke ringa grad till att säkra diagnosen (Tabell I och II). Särskilt gäller detta i de fall där oligoklonala band inte kan påvisas, där sannolikheten för att patienten inte har MS ökar från 10 till 61 procent. I detta fall finns all anledning att (trots patientens MS-liknande kliniska bild) aktivt söka efter andra, och kanske behandlingsbara, orsaker till symtomen.

### Konklusion

Exemplet visar att en statistisk analys av laboratoriedata kan ge utdelning i form av säkrare kunskap. En grundlig kartläggning av hur analysvärden förhåller sig till kliniska tillstånd kan till en relativt låg kostnad ge säkrare diagnostik och därmed bespara sjukvården dyrare undersökningar och patienten onödig vård.

### Litteratur

1. Massaro A. Workshop report: Therapy in MS. *Adv Multiple Sclerosis* 1995; 1: 12-4.
2. Andersson M, Alvarez-Cermeño J, Bernadi G, Cogato I, Fredman P, Fredriksen J et al. The role of cerebrospinal fluid analysis in the diagnosis of multiple sclerosis: A consensus report. *J Neurol Neurosurg Psych* 1994; 57: 897-902.
3. Tibbling G, Link H, Öhman S. Principles of albumin and IgG analyses in neurological disorders. I. Establishment of reference values. *Scand J Clin Lab Invest* 1977; 37: 385-90.
4. Blennow K, Fredman P, Wallin A, Gottfries CG, Skoog I, Wikkelso C et al. Protein analysis in cerebrospinal fluid. III. Relation to blood-cerebrospinal fluid barrier function for formulae for quantitative determination of intrathecal IgG production. *Eur Neurol* 1993; 33: 134-42.
5. Luxton RW, McLean BN, Thompson EJ. Isoelectric focusing versus quantitative measurements in the detection of intrathecal local synthesis of IgG. *Clin Chim Acta* 1990; 187: 297-308.
6. Reiber H. Evaluation of IgG synthesis in the central nervous system. In: Bauer HJ, Poser S, Ritter G, eds. *Progress in multiple sclerosis research*. Berlin: Springer 1980:154-6.
7. Reiber H, Felgenhauer K. Protein transfer at the blood cerebrospinal fluid barrier and the quantitation of humoral immune response within the central nervous system. *Clin Chim Acta* 1987; 163: 319-28.

8. Schuller EAC, Sagar HJ. Local synthesis of CSF immunoglobulins. *J Neurol Sci* 1981; 51: 316-70.
9. Tourtellotte WW. What is multiple sclerosis? Laboratory criteria for diagnosis. In: Davidson AN, Humphrey JH, Liversedge AL, eds. *Multiple sclerosis research*. New York: Elsevier 1975: 9-26.
10. Öhman S. Diagnostic methods for demonstration of intrathecal synthesis of immunoglobulins within the central nervous system. Linköping: Department of medicine, University of Linköping, 1994. Thesis.
11. Lefvert AK, Link H. IgG production within the central nervous system: A critical review on proposed formulae. *Ann Neurol* 1985; 17: 13-20.
12. Öhman S, Forsberg P, Nelson N, Vrethem M. An improved formula for the judgement of intrathecally produced IgG in the presence of blood brain barrier damage. *Clin Chim Acta* 1989; 181: 265-72.
13. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983; 13: 227-31.
14. Solberg HE. Approved recommendation (1987) on the theory of reference values. Part 5. Statistical treatment of collected reference values. Determination of reference limits. *Clin Chim Acta* 1987; 170: 13-32.
15. Olsson T, Kostulas V, Link H. Improved detection of oligoclonal IgG in cerebrospinal fluid by isoelectric focusing in agarose, double-antibody peroxidase labelling, and avidin-biotin amplification. *Clin Chem Acta* 1984; 30: 1246-9.
16. Fredrikson S, Hillert J, Isberg B, Link H, Söderström M. MS-vården intensifieras. *Läkartidningen* 1996; 93: 1015-20.
17. Öhman S, Emerudh J, Forsberg P, von Schenck H, Vrethem M. Improved formulae for the judgement of intrathecally produced IgA and IgM in the presence of blood CSF barrier damage. *Ann Clin Biochem* 1993; 30: 454-62.
18. Sharief MK, Thompson EJ. The predictive value of intrathecal immunoglobulin synthesis and magnetic resonance imaging in acute isolated syndromes of subsequent development of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1991; 29: 147-51.
19. Öhman S, Emerudh J, Roberg M, Forsberg P. Determination of total and herpes simplex virus specific monomeric and dimeric IgA in serum and cerebrospinal fluid by ultracentrifugation. *Ann Clin Biochem* 1995; 32: 550-6.
20. Rembold CM, Watson D. Posttest probability calculation by weights. *Ann Intern Med* 1988; 108: 115-20.
21. Barkhof F, Filippi M, Tas MW, Comi G, Walderveen MAA, Campi A et al. Towards specific MR imaging criteria for early MS. Proceedings of the 10th congress of the European committee for treatment and research in multiple sclerosis 1994. Thessaloniki: Univ studio press: 1995:21.

## Meningokockutbrott i Nigeria

Ett utbrott av meningokockmeningit i Nigeria började i januari 1996 och omfattar nu 12 delstater med 15 733 fall, varav 2 411 har avlidit. De flesta insjuknade i Bauchi (4 399 fall/802 döda), Kebbi (2 812/429), Kano (2 475/419), Sokoto (1 687/246) och Katsina (1 590/419). Preliminära laboratorieundersökningar har identifierat *Neisseria Meningitidis* serogrupp a i tre fall och serogrupp b i ett fall.

Epidemin nådde sin topp i februari. Nigerias hälsoministerium har i samarbete med Världshälsoorganisationen Unicef och internationella hjälporganisationer skickat ut läkare och sjuksköterskor till de drabbade områdena för att få kontroll på utbrottet. Mer än 8 miljoner doser vaccin, antibiotika och vätskeersättning har distribuerats och man har beställt ytterligare 10 miljoner doser vaccin. Vaccination planeras för befolkningen i alla städer i de aktuella områdena. I delstaten Kano ger en fransk hjälporganisation MSF läkemedel och utrustning för 1,9 miljoner US dollar.

Nigerias hälsoministerium hävdar att de gemensamma insatserna har lett till att läget är under kontroll. Resande till de aktuella områden som kan komma i nära kontakt med lokal befolkning bör enligt WHO överväga vaccination med tillgängligt meningokockvaccin mot serogrupp a och c.

## Flera fall av kolera i Afrika

WHO uppger i sitt veckoblad den 8 mars 1996 att flera västafrikanska stater har rapporterat förhållandevis många fall av kolera under januari och februari 1996, vilket dock inte innebär att situationen är särskilt anmärkningsvärd.

WHO påpekar att man väl kan besöka områden med pågående kolerautbrott förutsatt att vanliga försiktighetsåtgärder vidtas vad gäller mat och dricksvatten. I Nigeria har 2 836 fall, varav 299 döda, rapporterats under 1996 till och med 5 mars. Andra länder som rapporterat kolera under den senaste veckan är Cape Verde, Niger, Senegal, Somalia och Mexico.

*Epidemiologiska enheten,  
Smittskyddsinstitutet*