

Obrazowanie rezonansu magnetycznego w stwardnieniu rozsianym: rola badań konwencjonalnych

Nancy L. Sicotte, MD

Multiple Sclerosis Program,
Cedars-Sinai Medical Center,
David Geffen School of
Medicine at UCLA, Los Angeles,
Stany Zjednoczone

Adres do korespondencji:
Multiple Sclerosis Program,
Cedars-Sinai Medical Center,
David Geffen School of
Medicine at UCLA, 8730 Alden
Drive, Thelians E216, Los
Angeles, CA 90048, USA

e-mail: Nancy.Sicotte@cshs.org

Neurol Clin 29 (2011) 343-356

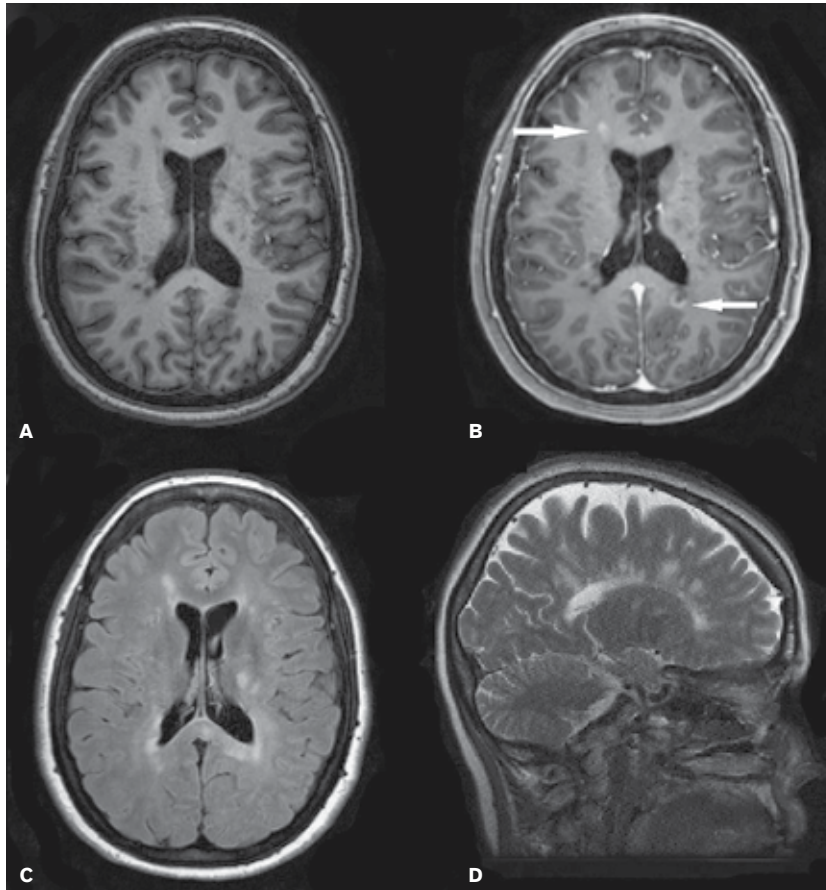
Neurologia po Dyplomie
2012; 7 (5): 35-43

SŁOWA KLUCZOWE: stwardnienie rozsiane, obrazowanie rezonansu magnetycznego, zmiany w istocie białej, rozpoznanie

Technika rezonansu magnetycznego (MR) wykorzystuje silne pole magnetyczne oraz energię fal radiowych do obrazowania ośrodkowego układu nerwowego (OUN) z niezwykłą dokładnością anatomiczną. Możliwość nieinwazyjnej oceny mózgowia i rdzenia kręgowego zmieniła podejście do diagnostyki i leczenia stwardnienia rozsianego (SM). Ewolucja kryteriów diagnostycznych stwardnienia rozsianego odzwierciedla rosnące znaczenie rezonansu magnetycznego w rozpoznawaniu tej choroby, od ocen opartych na badaniu przedmiotowym do obecnie przyjętych kryteriów McDonald, w których wyniki obrazowania MR pozwalają na ocenę rozsiania zmian w czasie i przestrzeni.¹⁻³ Obecność typowych dla SM zmian w czasie wystąpienia pierwszego epizodu izolowanych objawów klinicznych (CIS) pozwala klinicyście na ustalenie, czy pacjent należy do grupy dużego czy małego ryzyka konwersji do SM.^{4,5} Wykazano, że wszystkie obecnie stosowane leki modyfikujące przebieg choroby (disease-modifying therapies, DMT), zaaprobowane przez FDA, prowadzą do zmniejszenia liczby i objętości zmian w istocie białej, widocznych w konwencjonalnym obrazowaniu rezonansu magnetycznego.⁶⁻¹¹ Obecnie rutynowo wykonuje się obrazowanie MR w trakcie leczenia chorych na SM, co jest pomocne w ocenie skuteczności terapii i progresji choroby. Poniższy artykuł omawia aspekty klinicznego zastosowania rezonansu magnetycznego w stwardnieniu rozsianym.

Standardowe badanie MR w praktyce klinicznej

Rutynowe obrazowanie rezonansu magnetycznego mózgowia i rdzenia kręgowego zawiera sekwencje przedstawiające różnice między tkankami, co odzwierciedla odmienne odpowiedzi protonów w poszczególnych tkankach. W SM standardowe badanie obejmuje ocenę w obrazach T1 i T2 zależnych oraz po podaniu środka cieniującego. W obrazach T1 zależnych (spin-siatka) tłuszcz jest jasny, a woda ciemna, co zapewnia dobry kontrast między istotą białą i szarą. W obrazach T2 zależnych (spin-spin) tłuszcz jest ciemny, a woda jasna, dlatego procesy patologiczne przebiegające z obrzękiem w tym obrazowaniu będą przedstawione jako jasne ogniska. Opcja FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery) jest odmianą obrazowania T2 zależnego, w której dodatkowy impuls inwersji wygasza sygnał wody z przestrzeni zawierających płyn mózgowo-rdzeniowy, takich jak komory mózgu, co pozwala na dokładne obrazowanie zmian okołokomorowych i przykorowych, typowych dla SM. Obrazowanie z opcją FLAIR ułatwia także dokładną



RYCINA 1. Konwencjonalne badanie MR w stwardnieniu rozsianym. **(A)** Obraz T1 zależny w projekcji osiowej bez podania środka cieniującego przedstawia liczne zmiany hipointensywne, czyli tzw. czarne dziury. Zwraca uwagę także poszerzenie bruzd i układu komorowego. **(B)** Obraz T1 zależny w projekcji osiowej po podaniu gadoliny. Środek kontrastowy uwidacznia się w istocie białej w obszarach, gdzie toczy się aktywny proces zapalny, prowadzący do uszkodzenia bariery krew-mózg. Dwa obszary wzmocnienia po podaniu kontrastu zostały zaznaczone strzałkami. Obie te zmiany były hipointensywne przed podaniem gadoliny. **(C)** Sekwencja FLAIR w projekcji osiowej przedstawia typowe okołokomorowe zmiany w istocie białej. **(D)** Obraz T2 zależny w projekcji osiowej przedstawia linijne obszary podwyższonego sygnału, odpowiadające okołozylnej demielinizacji, określane mianem palców Dawsona.

ocenę liczby i objętości zmian i jest powszechnie stosowane w badaniach klinicznych oceniających skuteczność immunoterapii.¹²

Obrazowanie T2 zależne lub FLAIR w projekcji strzałkowej są szczególnie przydatne dla oceny zajęcia ciała modzlowatego oraz wykazania obecności tzw. palców Dawsona, czyli zmian okołokomorowych równoległych do przesywających naczyń żylnych.¹³ Oba te rodzaje zmian są typowe dla demielinizacji i dlatego ich stwierdzenie jest pomocne w potwierdzeniu rozpoznania tej choroby.¹⁴

W ustaleniu rozpoznania i monitorowaniu skuteczności leków modyfikujących przebieg choroby przydatne jest również badanie po podaniu dożylnym środka cieniującego. Środki cieniujące oparte na gadolinie powodują skrócenie obrazowania T1 zależnego, co sprawia, że obszary zmienione

chorobowo stają się jaśniejsze. Jeśli czynny proces zapalny związany jest ze wzrostem przepuszczalności bariery krew-mózg, zmiany po podaniu kontrastu (Gd+) mogą być widoczne w tkankach jako obszary nieprawidłowego wzmocnienia. Stwierdzenie zmian Gd+ jest pomocne w ustaleniu prawdopodobnego rozpoznania SM,³ a także w ocenie aktywności choroby¹⁵ (patrz niżej). W przeciwieństwie do zmian w obrazach T2 zależnych, stwierdzenie zmian Gd+ świadczy o aktywnym procesie chorobowym, ponieważ zmiany te wykazują wzmocnienie po podaniu środka cieniującego przez krótki czas, zazwyczaj 6-8 tygodni (ryc. 1).¹⁶

Mimo że urządzenia wykorzystywane do badań są podobne, w poszczególnych ośrodkach stosowane są często różne protokoły badań. Odzwierciedla to preferencje ośrodków, wymagania dotyczące szybkości i rozdzielczości obrazu,

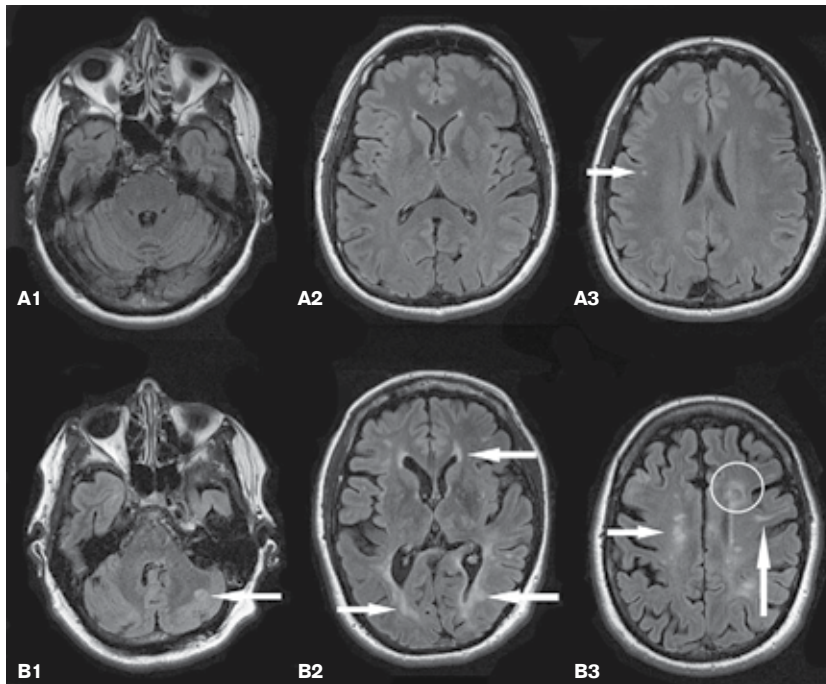
a niekiedy wynika z ograniczeń związanych z konkretnym modelem sprzętu używanego w danej pracowni. W większości przypadków czas jest najważniejszym czynnikiem determinującym specyfikę standardowych protokołów. Czas badania może zostać skrócony przez obrazowanie mniejszej liczby przekrojów w mniejszej rozdzielczości. Standardowy protokół badania mającego na celu poszukiwanie dużych nieprawidłowości, takich jak guz czy zmiana w przebiegu stwardnienia rozсіяnego, przewiduje wykonywanie przekrojów co 5 mm z odstępami do 2,5 mm, co pozwala na zobrazowanie całego mózgowia w jak najkrótszym czasie. W ten sposób można uwidocznici duże zmiany, natomiast metoda ta zawodzi w przypadku, gdy szczegółowa analiza najdrobniejszych nawet zmian wykrywanych w obrazach T2 zależnych stała się ważnym parametrem diagnostycznym w rozpoznawaniu SM. Aby rozwiązać ten problem, konsorcjum zrzeszające ośrodki zajmujące się SM opracowało ujednolicony protokół badania, który powinien być używany zarówno w diagnostyce przy podejrzeniu choroby, jak i w monitorowaniu jej przebiegu. Kluczowe jest stosowanie odpowiednio silnego pola (co najmniej 1,5 T) oraz wykonywanie przekrojów co 3 mm, przy standardowym nachyleniu kąta i bez odstępów.¹³ Te stosunkowo proste zalecenia, o ile są realizowane w rutynowych badaniach, mogą zwiększyć przydatność standardowo wykonywanych badań rezonansu magnetycznego. Co istotne, przyjęcie tych wytycznych wymaga współpracy radiologów klinicznych, którzy mają zazwyczaj decydujący głos w kwestii szczegółowych protokołów badania w poszczególnych ośrodkach. Istotną rolę neurologów może być informowanie neuroradiologów w swoich ośrodkach o nowych metodach diagnostycznych w stwardnieniu rozсіяnym oraz podkreślanie konieczności powtarzania badań w trakcie terapii u poszczególnych chorych (traktując MR jako marker progresji choroby i skuteczności immunoterapii).

Jednocześnie postęp w dziedzinie sprzętu i oprogramowania służącego do obrazowania doprowadził do przyjęcia innowacyjnych rozwiązań w praktyce klinicznej. Przykładem jest szybkie wdrożenie badania z oceną dyfuzji (diffusion-weighted imaging, DWI), niezwykle czonego w ocenie świeżych zmian niedokrwiennych.¹⁷ Duża liczba obrazów może być szybko zbierana dzięki wykorzystaniu techniki skanowania funkcjonalnego (echo-planar imaging, EPI). Połączenie wysokiej czułości i szybkiego zbierania obrazów spowodowało, że opcja DWI została włączona do wielu protokołów obrazowania, w tym stosowanych rutynowo w SM. W wielu ośrodkach stosuje się także systemy MR o dużym natężeniu pola (3,0 T). Zapewniają one lepszy współczynnik sygnału do szumu, co poprawia jakość uzyskiwanych obrazów, skraca czas skanowania, ale także umożliwia zbieranie uznawanych wcześniej za niekonwencjonalne sekwencji (takich jak spektroskopia) w akceptowalnym przedziale czasu. W miarę rozwoju technologii wspomniane zaawansowane techniki mogą znaleźć swoje miejsce w codziennej praktyce klinicznej.

Zmiany w MR w stwardnieniu rozсіяnym

Obrazowanie za pomocą rezonansu magnetycznego pozwala ocenić wiele cech, istotnych dla rozpoznania SM lub oceny aktywności choroby. Najlepiej widocznymi i najczęściej opisywanymi nieprawidłowościami w przebiegu stwardnienia rozсіяnego są zmiany w istocie białej. Najlepiej widoczne w obrazach T2 zależnych, a zwłaszcza sekwencji FLAIR, typowe dla stwardnienia rozсіяnego zmiany mają zazwyczaj owalny kształt, zlokalizowane są na ogół prostopadle do osi długiej komór w płaszczyźnie osiowej, natomiast w płaszczyźnie strzałkowej mogą przybierać wygląd podłużnych kolumn. Zmiany demielinizacyjne są większe (>3 mm) niż zwykle punktowate nieswoiste zmiany w istocie białej obserwowane u osób z naczyniowymi czynnikami ryzyka lub w migrenie. Z czasem zmiany zlewają się, zwłaszcza w okolicach rogów tylnych komór bocznych. Oprócz lokalizacji okołokomorowej zmiany typowe dla SM znajdują się często przykorowo i podnamiotowo.¹⁴ Wykazano, że obecność takich zmian z dużą czułością i swoistością charakteryzuje SM. Zostały one włączone do najnowszych, powszechnie przyjętych kryteriów rozpoznawania tej choroby.³ W uzupełnieniach kryteriów McDonalda, podkreślono także, że istotną rolę w rozpoznawaniu stwardnienia rozсіяnego mają zmiany stwierdzane w rdzeniu kręgowym (ryc. 2).¹⁸

Obrazowanie T1 zależne po podaniu środka cieniującego wykorzystuje się do wykrywania uszkodzenia bariery krew-mózg w obrębie ognisk widocznych w obrazach T2 zależnych, co wskazuje na czynny proces zapalny. Obrazowanie T1 zależne przed podaniem kontrastu dostarcza również istotnych informacji, między innymi pozwala na stwierdzenie obecności tzw. czarnych dziur.¹⁹ Mianem tym określa się obszary obniżonego sygnału w istocie białej, odpowiadające zmianom widocznym w obrazach T2 zależnych, które odzwierciedlają znaczne stopnia uszkodzenie tkanek z utratą aksonów.²⁰ Liczba i objętość czarnych dziur widocznych w obrazach T1 zależnych wykazują lepszą korelację ze stopniem niesprawności niż zmiany stwierdzane w obrazach T2 zależnych, dlatego zaproponowano, aby właśnie czarne dziury uznać za potencjalny biomarker neurodegeneracji.²¹ Należy pamiętać, że wszystkie aktywne lub ulegające powiększeniu zmiany będą hipointensywne w obrazach T1 zależnych bez kontrastu, co wynika ze współistniejącego obrzęku. Jedynie niewielka część z tych zmian ulega przekształceniu w tzw. przewlekłe czarne dziury, podczas gdy reszta ulega zanikowi.²² Ponadto, podłożem przewlekłych czarnych dziur mogą być bardzo różne zmiany neuropatologiczne, co oznacza, że nie są one swoiste.²³ Można powiedzieć, że u niektórych pacjentów z SM obserwuje się skłonność do powstawania przewlekłych czarnych dziur, co może odzwierciedlać ograniczenie możliwości naprawczych, a co za tym idzie zjawisko to może być pomocne w identyfikacji chorych



RYCINA 2. Zmiany w istocie białej w sekwencji FLAIR. **(A)** Badanie w projekcji osiowej osoby zdrowej. Pojedynczy punktowy hiperintensywny obszar w istocie białej widoczny na zdjęciu A3 odzwierciedla obecność nieswoistej zmiany. **(B)** Badanie w projekcji osiowej chorego na stwardnienie rozsiane przedstawia zmiany zawarte w kryteriach Barkhofa, zlokalizowane podnamiotowo **(B1)**, okołokomorowo **(B2 i B3)** oraz przykorowo **(B3, strzałka prostopadła)**. Obszar obniżonego sygnału z dużą zlewną zmianą położoną okołokomorowo, odpowiadającą czarnej dziurze **(B3, okrąg)**.

obarczonych większym ryzykiem rozwoju szybko narastającej znacznej niesprawności.²⁴ Przydatnym narzędziem do oceny tego ryzyka jest także wskaźnik T1/T2. Bakshi i wsp.²⁵ wykazali, że u osób o wysokim współczynniku T1/T2 ryzyko późniejszego pogorszenia stanu neurologicznego jest większe.

Zmiany w rdzeniu kręgowym w przebiegu SM w badaniach obrazowych wykrywano najczęściej w odcinku szyjnym, lecz można je także stwierdzić w odcinku piersiowym i w stożku.²⁶ Rozwój neuroobrazowania doprowadził do lepszego wykrywania zmian w rdzeniu kręgowym, lecz nadal stanowiąc one mogą istotny problem diagnostyczny, szczególnie w projekcji osiowej. Badania obrazowe rdzenia kręgowego są bardzo przydatne diagnostycznie, zwłaszcza gdy rozpoznanie budzi wątpliwości, jak również w niektórych szczególnych postaciach stwardnienia rozsianego.²⁷ W postaci pierwotnie postępującej, np. przebiegającej pod postacią postępującej mielopatii (bez wyraźnych rzutów), obrazowanie rdzenia kręgowego ma kluczowe znaczenie, ponieważ pozwala wykluczyć inne strukturalne uszkodzenia rdzenia oraz choroby imitujące SM.²⁸

Charakterystyczne zmiany w badaniach obrazowych rdzenia kręgowego stwierdza się także w zapaleniu nerwów wzrokowych i rdzenia (neuromyelitis optica, NMO), określanym

również eponimem choroba Devica. Do najważniejszych cech wyróżniających NMO należą rozległe zmiany w rdzeniu kręgowym, rozciągające się na kilku poziomach, ze znacznym obrzękiem i towarzyszącym wzmocnieniem po podaniu środka cieniującego, a także ciężkie rzuty zapalenia nerwu wzrokowego, często dotyczącego naprzemiennie obu oczu.²⁹ Przy podejrzeniu zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia konieczne jest badanie w kierunku przeciwciał NMO obecnych w surowicy i płynie mózgowo-rdzeniowym.^{30,31} Leczenie NMO jest inne niż SM, ponieważ standardowa terapia lekami modyfikującymi przebieg choroby jest zazwyczaj w tym schorzeniu nieskuteczna. Dlatego rozpoznanie NMO warto ustalić jak najwcześniej, najlepiej przy pierwszych objawach sugerujących tę chorobę. Ponieważ dostępne jest badanie przeciwciał będących biomarkerem NMO, do cech tego schorzenia obecnych w obrazowaniu zalicza się obecnie także zmiany w okolicy czwartej komory i podwzgórza, obszarów o dużym stężeniu akwaporyny 4, będącej antygenem docelowym przeciwciał stwierdzanych w NMO (ryc. 3).^{29,32,33}

ZMIANY POZA ISTOTĄ BIAŁĄ W SM

Mimo że zmiany zapalne w istocie białej widoczne w MR są charakterystyczne dla SM, w konwencjonalnym



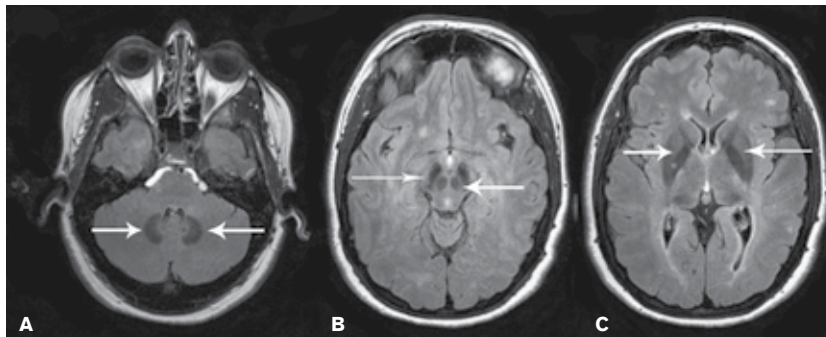
RYCINA 3. Obrazowanie rdzenia kręgowego w zapaleniu nerwów wzrokowych i rdzenia (NMO). **(A)** Projekcja strzałkowa w obrazach T2 zależnych odcinka piersiowego przedstawia hiperintensywny obszar z cechami obrzęku, rozciągający się na wielu poziomach (strzałki poziome). **(B)** Projekcja strzałkowa w obrazie T1 zależnym po podaniu gadoliny uwidocznia obszary wzmacniające się, odpowiadające aktywnemu procesowi zapalnemu. W trakcie dalszej diagnostyki u tego chorego stwierdzono obustronnie nieprawidłowe wzrokowe potencjały wywołane oraz dodatnie miano przeciwciał anty-NMO.

obrazowaniu można także stwierdzić wiele innych odchyleń. Warto pamiętać, że nie zawsze zmiany te będą opisane przez neuroradiologa i dlatego można je przeoczyć. Stanowi to kolejny powód, aby neurolog kierujący chorego na badanie samodzielnie oglądał otrzymane zdjęcia, co pozwala na uzyskanie wielu cennych informacji.

ZANIK

Najłatwiejszy do zaobserwowania, zwłaszcza w obrazach T1 zależnych bez podania środka cieniującego, jest uogólniony zanik mózgu, widoczny jako poszerzenie układu komorowego i bruzd. Wczesnym i wyraźnym objawem jest

poszerzenie trzeciej komory,³⁴ korelujące z zanikiem wzgórza i związane z zaburzeniami funkcji poznawczych.³⁵ Podobnie już we wczesnych fazach SM można zaobserwować poszerzenie rogów skroniowych komór bocznych, graniczących z częścią przyśrodkową płatów skroniowych, w tym hipokampa. Istnieją dowody, że zanik w obrębie hipokampa można stwierdzić już we wczesnym etapie stwardnienia rozсіяnego i jest on związany z zaburzeniami pamięci werbalnej.³⁶ Powtarzane badania MR mogą ujawnić szybko postępujący zanik mózgu występujący w SM, narastający jak wyliczono o 0,8% rocznie, aczkolwiek z dużą zmiennością,³⁷⁻³⁹ często wyraźniejszy w pojedynczych badaniach (ryc. 4).



RYCINA 4. Obszary hipointensywne w istocie szarej w stwardnieniu rozsianym. Sekwencja FLAIR w projekcji osiowej ukazuje obszary obniżonego sygnału w strukturach głębokich istoty szarej u pacjenta ze stwardnieniem rozsianym, w jądrze zębatym (A), jądrze czerwonym i istocie czarnej (B) oraz w jądrach podstawy (C) (strzałki).

ZAJĘCIE ISTOTY SZAREJ

Zastosowanie obrazowania w sekwencji FLAIR, szczególnie przy dużym natężeniu pola, pozwala uwidocznić podwyższony sygnał w korze i obszarach przykorowych, co odpowiada różnego typu zmianom demielinizacyjnym.⁴⁰ Zmiany w obrębie kory występują częściej w postępującej postaci stwardnienia rozsianego, można je jednak także stwierdzić w postaci rzutowo-remisyjnej choroby.^{41,42} Ich obecność wiąże się ze zwiększonym ryzykiem napadów drgawkowych i zaburzeń funkcji poznawczych,^{43,44} lecz swoistość tych zmian wymaga bardziej zaawansowanych technik badania, lepiej wykrywających zmiany korowe.⁴⁵ Brakuje także obecnie dowodów na skuteczność leków modyfikujących przebieg choroby w zmniejszaniu liczby tych zmian. Z klinicznego punktu widzenia szybki wzrost liczby zmian korowych oznacza ciągle postępowanie choroby, podobnie jak zwiększanie się liczby zmian w istocie białej, jednak zajęcie kory związane jest z większym stopniem niesprawności, a zwłaszcza zaburzeń funkcji poznawczych.⁴⁶

Oprócz obszarów podwyższonego sygnału w obrazach T2 zależnych u pacjentów z SM często obserwuje się także obecność zmian hipointensywnych, zwłaszcza w strukturach głębokich istoty szarej, takich jak skorupa, gałka błada i wzgórze.⁴⁷ Zmiany te związane są z obecnością złogów żelaza, będącego markerem neurodegeneracji.⁴⁸ Podobne zmiany obserwuje się także w schorzeniach układowych, na przykład w przewlekłych chorobach wątroby,⁴⁹ a ich znaczenie kliniczne pozostaje przedmiotem badań. Nowsze techniki, na przykład obrazowanie oparte na ocenie podatności magnetycznej (susceptibility weighted imaging, SWI) są obecnie wykorzystywane jako metoda pomiaru ilościowego złogów żelaza.⁵⁰ Trwają cały czas badania, które pozwolą zrozumieć dynamikę tego procesu u chorych z SM.⁵¹ Można przyjąć, że obecność rozległych zmian hipointensywnych w istocie szarej w obrazach T2 zależnych świadczy o długim czasie trwania SM.

Zastosowanie konwencjonalnego MR w SM

ROZPOZNIANIE

Podstawą rozpoznania SM jest potwierdzenie zajęcia OUN prowadzącego z czasem do wystąpienia deficytów neurologicznych, zarówno przebiegających rzutami (postać rzutowo-remisyjna), jak i progresywnie (postać pierwotnie postępująca). Cechą charakterystyczną jest pojawianie się nowych ognisk demielinizacyjno-zapalnych w kolejnych odstępach czasu. W przeszłości wymagane było stwierdzenie na podstawie objawów klinicznych co najmniej dwóch rzutów. Dawniej na przykład u młodej kobiety z objawami zapalenia nerwu wzrokowego oceniano, że istnieje duże ryzyko zachorowania na SM lecz przy braku innych objawów nie można było postawić pewnego rozpoznania. Przed wprowadzeniem leków modyfikujących przebieg choroby ustalenie właściwego rozpoznania nie było kwestią pilną. Uległo to zmianie, gdy pojawiła się pierwsza generacja tych leków, a konieczność precyzyjnego oraz jak najszybszego postawienia diagnozy nabrała znaczenia. W tym samym czasie w długoterminowych badaniach obserwacyjnych wykazano, że stwierdzenie w chwili wystąpienia pierwszych objawów, czyli zespołu izolowanych objawów klinicznych (clinically isolated syndrome, CIS) – charakterystycznych zmian w istocie białej w obrazowaniu MR – wiąże się z wysokim ryzykiem rozwoju klinicznie pewnego SM.⁵² Późniejsze próby z użyciem leków modyfikujących przebieg choroby u pacjentów z CIS i zmianami w MR wykazały, że terapia DMT opóźnia pojawianie się drugiego rzutu objawów klinicznych, a także spowalnia narastanie zmian w istocie białej.⁵³⁻⁵⁵ W niedawno opublikowanym doniesieniu z udziałem chorych obserwowanych przez 6 i 20 lat, sugerowano, że u około 15% pacjentów z CIS mimo narastania zmian w obrazie radiologicznym nie obserwuje się nowych objawów klinicznych, a wyniki wyjściowych badań obrazowych między grupą, u której doszło do

progresji zmian klinicznych i (lub) radiologicznych, a grupą bez takiej progresji, nie różnią się istotnie.⁵⁶ Wyniki te wskazują, że konieczne są dalsze badania tych grup pacjentów, niezbędne jest także poszukiwanie innych czynników, m.in. genetycznych, mogących mieć wpływ na ryzyko konwersji do SM.

Coraz większą rolę MR w diagnozowaniu CIS potwierdzają także kryteria McDonalda, które zalecają wykonywanie tego badania dla oceny rozsiania zmian w czasie i przestrzeni, a tym samym podkreślają konieczność powtarzania rezonansu magnetycznego jako podstawowego narzędzia diagnostycznego w SM.³ Obrazowanie MR jest najbardziej przydatne, gdy przeprowadza się je według zasad opisanych powyżej, z uwzględnieniem skanowania w warstwach co 3 mm, bez przerw i przy zastosowaniu odpowiedniego kąta. Jak zawsze, ważne jest poszukiwanie chorób mogących przypominać SM. Czytelnika odsyłamy w tym miejscu do prac poglądowych, szczególnie przydatnych w definiowaniu objawów, na które trzeba zwrócić szczególną uwagę w obrazowaniu MR i które mogą sugerować inne rozpoznanie i wskazywać na konieczność wykonania innych badań diagnostycznych.^{57,58}

Obecnie, przy niezwykle łatwym dostępie do rezonansu magnetycznego, często dotychczas zdrowa osoba poddawana jest badaniu obrazowemu z powodu banalnego urazu głowy lub migrenowego bólu głowy, a w badaniu MR stwierdza się obecność zmian w istocie białej odpowiadających demielinizacji i spełniających kryteria McDonalda rozsiania w przestrzeni. Do potwierdzenia braku epizodu objawów klinicznych lub nieprawidłowości w badaniu neurologicznym.⁵⁹ Niedawno opublikowane prace rzuciły nieco światła na to zagadnienie, określane mianem epizodu izolowanych objawów radiologicznych (radiologically isolated syndrome, RIS).⁶⁰ W powtarzanych badaniach wykazano, że w ciągu 2 lat u około 1/3 osób pojawi się CIS, a u 2/3 będzie można zaobserwować radiologiczną progresję.^{59,60} Obecność zmian ulegających wzmocnieniu po gadolinie, zmian w rdzeniu kręgowym oraz nieprawidłowości w badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego związane są z większym ryzykiem konwersji RIS do CIS lub klinicznie pewnego SM,^{61,62} lecz u znacznej części osób nie stwierdza się objawów klinicznych lub stan ich pozostaje stabilny, co każe postawić trudne pytanie, kiedy i czy wprowadzać leczenie.

ROKOWANIE

Obrazowanie MR w chwili ustalenia rozpoznania SM nie dostarczyło szczególnie użytecznych informacji, które pozwalałyby na prognozowanie dalszego przebiegu choroby. Jednak szybsze tempo narastania zmian w obrazach T2 zależnych w ciągu 5 lat od rozpoznania związane jest z większą niesprawnością po 20 latach.⁶³ Stwierdzenie to koreluje z obserwacjami, że u osób z częstymi rzutami w ciągu pierwszych 5 lat ryzyko późniejszej niesprawności jest większe. Wydaje się również, że zmiany w istocie białej w późniejszych stadiach choroby są mniej istotne, natomiast ważniejszą rolę zaczynają odgrywać zmiany w korze, istocie szarej i zanik mózgu.⁶⁴⁻⁶⁸

ODPOWIEDŹ NA LECZENIE

Choć przydatność MR w diagnozowaniu stwardnienia rozsianego nie budzi wątpliwości, nieco mniej danych zgromadzono na temat roli tego badania w monitorowaniu odpowiedzi na leczenie. W codziennej praktyce klinicznej schematy postępowania różnią się w zależności od neurologa prowadzącego i niewiele jest danych, które mogą być pomocne w podejmowaniu decyzji, chociaż w tej dziedzinie poczyniono postęp. Większość klinicystów zleca wykonanie badania w chwili ustalenia rozpoznania oraz przed wprowadzeniem nowego leczenia. Kiedy i czy wykonywać kolejne badania, pozostaje zagadnieniem nierozstrzygniętym. Objawy kliniczne tylko w części odzwierciedlają aktywność procesu chorobowego, zatem okresowe wykonywanie kontrolnych badań MR u chorych w stabilnym stanie klinicznym wydaje się uzasadnione, lecz nie rozstrzyga to wszystkich wątpliwości. Jeżeli stwierdzi się subkliniczną aktywność choroby, czy należy zmieniać leczenie? Ponieważ żaden z leków modyfikujących przebieg choroby nie leczy stwardnienia rozsianego, kiedy liczba nowych zmian jest „za duża”? Czy badania obrazowe powinno się wykonywać częściej w pierwszych latach od ustalenia rozpoznania?

Definicja choroby utrzymującej się mimo leczenia

W ostatnich latach przeprowadzono wiele badań, które miały na celu ustalenie istotnych z klinicznego punktu widzenia wytycznych pomocnych w określaniu, kiedy należy rozważyć poszerzenie diagnostyki i modyfikację leczenia przy wykazaniu klinicznej i radiologicznej aktywności choroby.⁶⁹ W tej ocenie istotną rolę odgrywają zmiany stwierdzone w obrazowaniu MR, a zwłaszcza obecność nowych zmian ulegających wzmocnieniu po gadolinie, wskazujących na aktywny proces zapalny.⁷⁰ Należy także rozważyć przeprowadzenie badań odcinka szyjnego rdzenia kręgowego, które często ujawniają zmiany nieme klinicznie.⁷¹ W ostatnim okresie opublikowano prace omawiające szczegółowe algorytmy uwzględniające dane kliniczne i radiologiczne sugerujące utrzymywanie się aktywnej choroby mimo leczenia.⁷²

BADANIA KONTROLNE

Wyniki uzyskiwane z kolejnych badaniach MR należy zawsze rozpatrywać łącznie z oceną stanu klinicznego pacjenta, zgodnie z zasadą „leczyć chorego, nie wyniki badań”, uwzględniając jednak fakt, że nie wiadomo, jak zmiany widoczne w MR przekładają się na rokowanie co do postępu choroby w indywidualnych przypadkach. Istnieje jednak kilka markerów aktywności choroby, które mogą być oceniane w konwencjonalnym MR. Należą do nich: narastanie zmian w istocie białej w obrazach T2 zależnych w sekwencji FLAIR oraz pojawianie się w obrazach T1 zależnych czarnych dziur, które świadczą o zaawansowanym uszkodzeniu tkanek. Czarne dziury w obrazach T1 zależnych, zwłaszcza rozległe, mogą być widoczne jako obszary obniżonego sygnału w sekwencji FLAIR, ponieważ dochodzi do całkowitego ubytku

tkanki z pozostawieniem pustych przestrzeni wypełnionych płynem, mogących przypominać niewielkie komory z wytłumieniem sygnału wody po zastosowaniu impulsu inwersji (ryc. 2). Objętość zmian w obrazach T1 zależnych wykazuje lepszą korelację ze stopniem niesprawności niż ocena w obrazach T2 zależnych,¹⁹ a wskaźnik objętości zmian w T1 do T2 może stanowić przydatne narzędzie do oceny ciężkości przebiegu stwardnienia rozsianego, jak opisano wcześniej.²⁵ W miarę upływu czasu pojawianie się nowych zmian w obrazach T2 zależnych może być ograniczone, jednak niektórzy badacze sugerują, że progresji choroby towarzyszy narastanie zniszczenia tkanek w obrębie zmian widocznych w obrazach T2 zależnych.⁷³

Narastanie zmian w istocie szarej można również zaobserwować w badaniach kontrolnych w obrazach T2 zależnych, o czym świadczy pojawianie się ognisk korowych i (lub) zmian o obniżonym sygnale w strukturach głębokich.^{51,74} Przejawem zaniku mózgu, zarówno uogólnionego, jak i w obrębie istoty szarej, jest poszerzenie bruzd i układu komorowego, w tym komory trzeciej oraz rogów skroniowych komór bocznych. Jak wspomniano wcześniej, do potencjalnych pułapek badań kontrolnych należą zmiany w grubości warstw, odstępów między nimi, różnice kąta wykonywania badania, różnice techniczne poszczególnych aparatów i ich oprogramowanie lub najczęściej brak dostępu do poprzednich badań mogących służyć jako porównanie.

Ograniczenia w zastosowaniu klinicznym MR w stwardnieniu rozsianym

Kilka czynników ogranicza zastosowanie tradycyjnego obrazowania MR w ocenie i monitorowaniu aktywności stwardnienia rozsianego. Najbardziej oczywistym jest to, że nieprawidłowości stwierdzane jako obszary o podwyższonym sygnale w obrazach T2 zależnych w sekwencji FLAIR odzwierciedlają zwiększoną zawartość wody, w związku z tym nie są swoiste i mogą być przejawem wielu procesów, począwszy od obrzęku, aż do całkowitego zniszczenia tkanek. Pomocne w pewnym stopniu jest uwzględnienie obecności zmian w obrazach T1 zależnych, jednak również one są nieswoiste i mogą zmieniać się w miarę upływu czasu.^{23,75}

Ważniejsze jest jednak, i zostało to dobrze udokumentowane, że tradycyjne techniki MR mogą uwidoczniać tylko niewielką część zmian, jakie pojawiają się w przebiegu stwardnienia rozsianego, a które można diagnozować za pomocą innych metod i weryfikować badaniem histopatologicznym. Obejmują one dyskretne zmiany w istocie białej i szarej o prawidłowym sygnale oraz obecność rozległych ognisk zlokalizowanych w korze.⁷⁶

Dodatkowo, metody diagnostyczne oceniające jedynie zmiany strukturalne nie uwzględniają zmian funkcjonalnych

w przebiegu SM, które mogą, przynajmniej w początkowym okresie, łagodzić przebieg choroby, a więc w znacznym stopniu odpowiadają za paradoks kliniczno-radiologiczny obserwowany w SM.⁷⁷

Podsumowanie

Niezależnie od swoich ograniczeń konwencjonalne metody obrazowania rezonansu magnetycznego odgrywają istotną rolę w rozpoznawaniu stwardnienia rozsianego, diagnostyce różnicowej i podziale tego schorzenia na podtypy. Obrazowanie MR uwidocznia zmiany zapalne w istocie białej. Ich obecność, zwłaszcza tych ulegających wzmocnieniu po podaniu gadoliny, jest ważnym czynnikiem predykcyjnym rzutów choroby. Metody te będą nadal odgrywać ważną rolę w praktyce klinicznej i badaniach klinicznych, gdzie mogą służyć jako przydatne narzędzie do oceny bezpośredniej skuteczności terapii. Potrzebne są wciąż lepsze markery odległego rokowania w SM, przede wszystkim zajęcia istoty szarej, kompensacji funkcjonalnej i rozlanych zmian w istocie białej. Nowsze metody pozwalające lepiej zobrazować powyższe zmiany omawia artykuł autorstwa Foxa i wsp.

Artykuł z *Neurologic Clinics of North America* (Volume 29, Issue 2, May 2011, Nancy L. Sicotte, MD) jest publikowany za zgodą Elsevier Inc., New York, New York, USA. Tłumaczenie Medical Tribune Polska. Autorzy, licencjonodawca, Elsevier Inc., i wydawca, Medical Tribune Polska, nie gwarantują ani nie odnoszą się do jakości i wartości reklamowanych produktów i usług, ani stanowiska reprezentowanego przez reklamodawców.

PIŚMIENNICTWO

1. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983;13(3):227–31.
2. Schumacher F, Beeve G, Kibler F, et al. Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. *Ann N Y Acad Sci* 1965;122:552–68.
3. McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001;50(1):121–7.
4. Optic Neuritis Study Group. Multiple sclerosis risk after optic neuritis: final optic neuritis treatment trial follow-up. *Arch Neurol* 2008;65(6):727–32.
5. Tintore M, Rovira A, Rio J, et al. Baseline MRI predicts future attacks and disability in clinically isolated syndromes. *Neurology* 2006;67(6):968–72.
6. Paty DW, Li DK. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. II. MRI analysis results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. UBC MS/MRI Study Group and the IFNB Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1993;43(4):662–7.
7. Simon JH, Jacobs LD, Campion M, et al. Magnetic resonance studies of intramuscular interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group [see comments]. *Ann Neurol* 1998;43(1): 79–87.
8. Li DK, Paty DW. Magnetic resonance imaging results of the PRISMS trial: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of interferon-beta1a in relapsing-remitting multiple sclerosis. Prevention of Relapses and Disability by Interferon-beta1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis. *Ann Neurol* 1999;46(2): 197–206.
9. Ge Y, Grossman RI, Udupa JK, et al. Glatiramer acetate (Copaxone) treatment in relapsing-remitting MS: quantitative MR assessment. *Neurology* 2000;54(4): 813–7.
10. Miller DH, Khan OA, Sheremata WA, et al. A controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2003;348(1):15–23.

11. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010;362(5):402–15.
12. Filippi M, Yousry T, Baratti C, et al. Quantitative assessment of MRI lesion load in multiple sclerosis. A comparison of conventional spin-echo with fast fluidattenuated inversion recovery. *Brain* 1996;119:1349–55.
13. Simon JH, Li D, Traboulsee A, et al. Standardized MR imaging protocol for multiple sclerosis: consortium of MS Centers consensus guidelines. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27(2):455–61.
14. Barkhof F, Filippi M, Miller DH, et al. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain* 1997; 120(Pt 11):2059–69.
15. Sormani MP, Bonzano L, Roccatagliata L, et al. Magnetic resonance imaging as a potential surrogate for relapses in multiple sclerosis: a meta-analytic approach. *Ann Neurol* 2009;65(3):268–75.
16. Miller DH, Rudge P, Johnson G, et al. Serial gadolinium enhanced magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. *Brain* 1988;111(Pt 4):927–39.
17. Fisher M, Prichard JW, Warach S. New magnetic resonance techniques for acute ischemic stroke. *JAMA* 1995;274(11):908–11.
18. Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the “McDonald Criteria”. *Ann Neurol* 2005;58(6):840–6.
19. Truyen L, van Waesberghe JH, van Walderveen MA, et al. Accumulation of hypointense lesions (“black holes”) on T1 spin-echo MRI correlates with disease progression in multiple sclerosis. *Neurology* 1996;47(6):1469–76.
20. van Walderveen MA, Kamphorst W, Scheltens P, et al. Histopathologic correlate of hypointense lesions on T1-weighted spin-echo MRI in multiple sclerosis. *Neurology* 1998;50(5):1282–8.
21. Barkhof F, Calabrese PA, Miller DH, et al. Imaging outcomes for neuroprotection and repair in multiple sclerosis trials. *Nat Rev Neurol* 2009;5(5):256–66.
22. Cadavid D, Cheryan J, Skurnick J, et al. New acute and chronic black holes in patients with multiple sclerosis randomised to interferon beta-1b or glatiramer acetate. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80(12):1337–43.
23. Li BS, Regal J, Soher BJ, et al. Brain metabolite profiles of T1-hypointense lesions in relapsing-remitting multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003;24(1):68–74.
24. Pozzilli C, Tomassini V, Marinelli F, et al. ‘Gender gap’ in multiple sclerosis: magnetic resonance imaging evidence. *Eur J Neurol* 2003;10(1):95–7.
25. Bakshi R, Neema M, Healy BC, et al. Predicting clinical progression in multiple sclerosis with the magnetic resonance disease severity scale. *Arch Neurol* 2008;65(11):1449–53.
26. Edwards LJ, Tench CR, Gilmore CP, et al. Multiple sclerosis findings in the spinal cord. *Expert Rev Neurother* 2007;7(9):1203–11.
27. Bot JC, Barkhof F, Polman CH, et al. Spinal cord abnormalities in recently diagnosed MS patients: added value of spinal MRI examination. *Neurology* 2004; 62(2):226–33.
28. Miller DH, Leary SM. Primary-progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2007; 6(10):903–12.
29. Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, et al. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol* 2007;6(9):805–15.
30. Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 2004;364(9451): 2106–12.
31. Jarius S, Wildemann B. AQP4 antibodies in neuromyelitis optica: diagnostic and pathogenetic relevance. *Nat Rev Neurol* 2010;6(7):383–92.
32. Simon JH, Kleinschmidt-DeMasters BK. Variants of multiple sclerosis. *Neuroimaging Clin N Am* 2008;18(4):703–16, xi.
33. Li Y, Xie P, Lv F, et al. Brain magnetic resonance imaging abnormalities in neuromyelitis optica. *Acta Neurol Scand* 2008;118(4):218–25.
34. Benedict RH, Bruce JM, Dwyer MG, et al. Neocortical atrophy, third ventricular width, and cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2006;63(9):1301–6.
35. Houtchens MK, Benedict RH, Killiany R, et al. Thalamic atrophy and cognition in multiple sclerosis. *Neurology* 2007;69(12):1213–23.
36. Scotte NL, Kern KC, Giesser BS, et al. Regional hippocampal atrophy in multiple sclerosis. *Brain* 2008;131(Pt 4):1134–41.
37. Fisher E, Rudick RA, Simon JH, et al. Eight-year follow-up study of brain atrophy in patients with MS. *Neurology* 2002;59(9):1412–20.
38. Zivadinov R, Bakshi R. Central nervous system atrophy and clinical status in multiple sclerosis. *J Neuroimaging* 2004;14(Suppl 3):275–355.
39. De Stefano N, Giorgio A, Battaglini M, et al. Assessing brain atrophy rates in a large population of untreated multiple sclerosis subtypes. *Neurology* 2010; 74(23):1868–76.
40. Bakshi R, Ariyaratana S, Benedict RH, et al. Fluid-attenuated inversion recovery magnetic resonance imaging detects cortical and juxtacortical multiple sclerosis lesions. *Arch Neurol* 2001;58(5):742–8.
41. Calabrese M, Battaglini M, Giorgio A, et al. Imaging distribution and frequency of cortical lesions in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2010;75(14):1234–40.
42. Mainero C, Benner T, Radding A, et al. In vivo imaging of cortical pathology in multiple sclerosis using ultra-high field MRI. *Neurology* 2009;73(12):941–8.
43. Kutzelnigg A, Lassmann H. Cortical demyelination in multiple sclerosis: a substrate for cognitive deficits? *J Neurol Sci* 2006;245(1–2):123–6.
44. Koch M, Uyttenboogaart M, Polman S, et al. Seizures in multiple sclerosis. *Epilepsia* 2008;49(6):948–53.
45. Geurts JJ, Bo L, Pouwels PJ, et al. Cortical lesions in multiple sclerosis: combined postmortem MR imaging and histopathology. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005;26(3): 572–7.
46. Calabrese M, Agosta F, Rinaldi F, et al. Cortical lesions and atrophy associated with cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2009;66(9):1144–50.
47. Bakshi R, Benedict RH, Bermel RA, et al. T2 hypointensity in the deep gray matter of patients with multiple sclerosis: a quantitative magnetic resonance imaging study. *Arch Neurol* 2002;59(1):62–8.
48. Brass SD, Chen NK, Mulkern RV, et al. Magnetic resonance imaging of iron deposition in neurological disorders. *Top Magn Reson Imaging* 2006;17(1):31–40.
49. Malecki EA, Devenyi AG, Barron TF, et al. Iron and manganese homeostasis in chronic liver disease: relationship to pallidal T1-weighted magnetic resonance signal hyperintensity. *Neurotoxicology* 1999;20(4):647–52.
50. Haacke EM, Makki M, Ge Y, et al. Characterizing iron deposition in multiple sclerosis lesions using susceptibility weighted imaging. *J Magn Reson Imaging* 2009; 29(3):537–44.
51. Neema M, Arora A, Healy BC, et al. Deep gray matter involvement on brain MRI scans is associated with clinical progression in multiple sclerosis. *J Neuroimaging* 2009;19(1):3–8.
52. O’Riordan JI, Thompson AJ, Kingsley DP, et al. The prognostic value of brain MRI in clinically isolated syndromes of the CNS. A 10-year follow-up. *Brain* 1998; 121(Pt 3):495–503.
53. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. *N Engl J Med* 2000;343(13):898–904.
54. Comi G, Martinelli V, Rodegher M, et al. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009;374(9700):1503–11.
55. Kappos L, Polman CH, Freedman MS, et al. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology* 2006;67(7):1242–9.
56. Chard DT, Dalton CM, Swanton J, et al. MRI only conversion to multiple sclerosis following a clinically isolated syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82(2):176–9.
57. Miller DH, Weinschenker BG, Filippi M, et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Mult Scler* 2008;14(9):1157–74.
58. Charil A, Yousry TA, Rovaris M, et al. MRI and the diagnosis of multiple sclerosis: expanding the concept of „no better explanation”. *Lancet Neurol* 2006;5(10):841–52.
59. Lebrun C, Bensa C, Debouverie M, et al. Unexpected multiple sclerosis: followup of 30 patients with magnetic resonance imaging and clinical conversion profile. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79(2):195–8.
60. Okuda DT, Mowry EM, Beheshtian A, et al. Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis. The radiologically isolated syndrome. *Neurology* 2009;72(9): 800–5.
61. Okuda DT, Crabtree E, Mowry EM, et al. Asymptomatic spinal cord lesions predict clinical progression in Radiologically Isolated Syndrome (RIS) subjects. *Neurology* 2010;74(Suppl 2):A119.
62. Lebrun C, Bensa C, Debouverie M, et al. Association between clinical conversion to multiple sclerosis in radiologically isolated syndrome and magnetic resonance imaging, cerebrospinal fluid, and visual evoked potential: follow-up of 70 patients. *Arch Neurol* 2009;66(7):841–6.