

Nowe techniki MR w stwardnieniu rozsianym: obecny stan i przyszłe wyzwania

Robert J. Fox, MD,^{a,b} Erik Beall, PhD,^c Pallab Bhattacharyya, PhD,^c Jacqueline T. Chen, PhD,^d Ken Sakaie, PhD^c

^a Mellen Center for Multiple Sclerosis, Neurological Institute, Cleveland, Stany Zjednoczone

^b Cleveland Clinic Lerner College of Medicine, Cleveland, Stany Zjednoczone

^c Mellen Imaging Center, Imaging Institute, Cleveland, Stany Zjednoczone

^d Department of Neurosciences, Lerner Research Institute, Cleveland Clinic, Cleveland, Stany Zjednoczone

Adres do korespondencji:
Robert J. Fox, MD
Mellen Center for Multiple Sclerosis, Neurological Institute, 9500 Euclid Avenue, U-10, Cleveland, OH 44195.

e-mail: FOXR@ccf.org

Neurol Clin 29 (2011) 357–380

Neurologia po Dyplomie
2012; 7 (5): 45-60

SŁOWA KLUCZOWE: MR, obrazowanie, obrazowanie metodą transferu magnetyzacji, spektroskopia, czynnościowy MR, obrazowanie tensora dyfuzji

Rezonans magnetyczny (MR) jest nieinwazyjną techniką obrazowania pozwalającą odróżnić prawidłową istotę białą od istoty białej ulegającej demielinizacji. Zmiany w MR utrzymują się zazwyczaj przez dziesiątki lat, co daje możliwość udokumentowania długotrwałego uszkodzenia mózgu i rdzenia kręgowego w przebiegu stwardnienia rozsianego (SM). Ta technika obrazowania została formalnie włączona do kryteriów diagnostycznych SM w 2000 roku i może być wykorzystana do wykazania charakterystycznych zmian demielinizacyjnych w tej chorobie – rozsianych w przestrzeni i w czasie.¹ MR stał się także ważnym narzędziem w badaniach nad nowymi lekami w stwardnieniu rozsianym, gdzie zmniejszenie liczby nowych zmian jest zwykle pierwszorzędnym punktem końcowym w badaniach klinicznych II fazy, oceniających leki o działaniu przeciwpalnym i immunomodulującym.

Do podstawowych technik MR należą: obrazowanie w czasie T2 zależnym, T1 zależnym oraz ocena w czasie T1 zależnym po podaniu gadoliny. Mimo że przydatne w diagnostyce i leczeniu SM techniki konwencjonalne mają wiele ograniczeń. Stwierdzone zmiany są nieswoiste i mogą odpowiadać zapaleniu, demielinizacji, niedokrwieniu, obrzękowi, utracie komórek lub gliozie. Obrazowanie technikami konwencjonalnymi nie pozwala zróżnicować tych patologii. Nie pozwala ponadto dobrze scharakteryzować stopnia uszkodzenia w obrębie zmian demielinizacyjnych. Poza tym nie jest ono w stanie zidentyfikować wszystkich zmian – wiele nieprawidłowości w istocie białej nie jest widocznych zarówno w obrazach T1, jak i T2 zależnych. Często obecna u pacjentów z SM demielinizację w obrębie kory trudno zobrazować w typowym obrazowaniu. W późnym okresie stwardnienia rozsianego powszechną cechą jest stopniowo postępująca niesprawność, chociaż konwencjonalne obrazowanie nie wykazuje zazwyczaj nowych zmian. Aby wyeliminować te niedogodności, opracowano i wdrożono do stosowania w SM nowe, bardziej zaawansowane techniki obrazowania. Zapewniają one bardziej czułą i swoistą ocenę uszkodzenia tkanek w przebiegu tej choroby. MR jest ponadto metodą przydatną w badaniach nad patofizjologią SM, gdzie wykorzystanie rozmaitych technik pozwala na wgląd w mechanizmy uszkodzenia i regeneracji zachodzących w SM. Niniejsze opracowanie omawia niektóre techniki MR wykorzystywane w badaniach nad SM.

Zanik mózgu

Uszkodzenie w mechanizmie zapalnym w przebiegu SM prowadzi zarówno do demielinizacji, jak i utraty aksonów.² Ostatecznym następstwem uszkodzenia jest utrata tkanki, którą można mierzyć przez ocenę stopnia zaniku mózgu.³ Zanik mózgu rozpoczyna się już we wczesnym stadiach choroby i postępuje w trakcie jej trwania.

Chociaż zanik mózgu tylko w niewielkim stopniu koreluje ze współistniejącą niesprawnością, jego narastanie jest ważnym czynnikiem prognostycznym progresji niesprawności.⁴

Leczenie stosowane w SM może również wpływać na zanik mózgu, ale związek ten jest złożony.⁵⁻⁷ Leki przeciwzapalne stosowane w terapii SM mogą zmniejszać objętość mózgowia, powodując jego rzekomy zanik.⁸ Nawet stan nawodnienia pacjenta może wpływać na wynik pomiaru objętości mózgowia.⁹ Jednak zanik mózgu może stanowić przydatny sposób oceny w badaniach analizujących potencjalne neuroprotektynowe działanie leków, gdzie konwencjonalne metody nie odzwierciedlają istniejących procesów zwyrodnieniowych.¹⁰

Analiza ilościowa w konwencjonalnych metodach obrazowania

Ponieważ pojawianie się nowych i powiększanie się istniejących zmian jest wykładnikiem aktywnego procesu zapalnego, czułe i dokładne metody ilościowe ich oceny są ważnym narzędziem badawczym. Oprogramowanie służące do analizy obrazów pozwala na precyzyjne i powtarzalne pomiary istniejących zmian. Dzięki zastosowaniu metod ilościowej analizy w długoterminowych badaniach możliwa jest ocena dynamiki zmian w czasie, w tym powstawania nowych, oraz ocena całościowa uszkodzenia układu nerwowego. Analiza ilościowa obrazowania konwencjonalnego należy obecnie do standardowych metod oceny w badaniach klinicznych dotyczących SM. Pojawianie się nowych zmian ulegających wzmocnieniu po gadolinie oraz zmian w czasie T2 zależnym jest obecnie głównym parametrem oceny wyników w badaniach fazy II nad lekami przeciwzapalnymi w SM, natomiast analiza wielkości zmian stanowi drugorzędowy punkt końcowy w badaniach fazy III.

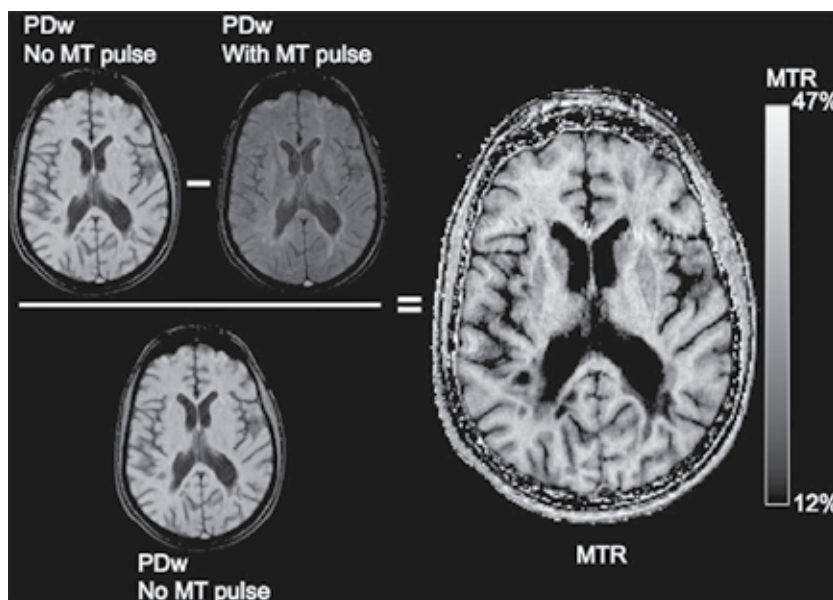
Mimo że w wielu przypadkach użyteczne, metody oceny ilościowej mają wiele ograniczeń. Zależą one od sekwencji impulsów i innych ustawień skanera. Zmiany ustawienia skanera, w tym uaktualnienie sekwencji impulsów, mogą wywierać ogromny wpływ na wyniki analiz ilościowych. Każde oprogramowanie może działać inaczej, czego następstwem mogą być różne wyniki analizy uszkodzenia mózgu i jego zaniku.¹¹ Na otrzymywane wyniki wpływać mogą także artefakty ruchowe. Ponieważ nieprawidłowości stwierdzane w badaniach obrazowych nie są swoiste dla SM, nie wszystkie obserwowane zmiany odpowiadają ogniskom demielinizacji w SM. Niemniej jednak analiza ilościowa obrazowania stanowi użyteczne narzędzie, pomocne w diagnostyce zmian demielinizacyjno-zapalnych w przebiegu stwardnienia rozsianego.

Obrazowanie transferu magnetyzacji

Do ilościowej oceny demielinizacji i remielinizacji zachodzącej u chorych z SM niezbędne są markery pozwalające na przyzyciowe badanie mieliny. Niestety czas relaksacji protonów związanych z mielina jest w obrazowaniu T2 zależnym zbyt krótki (<1 ms), aby mógł zostać uchwycony w konwencjonalnym badaniu MR. Dla oceny protonów związanych z mielina wykorzystuje się zjawisko fizyczne zwane transferem magnetyzacji (magnetization transfer, MT). Obrazowanie z zastosowaniem współczynnika transferu magnetyzacji (magnetization transfer ratio, MTR) jest jedną z najbardziej obiecujących metod szeroko dostępną, a ponadto czułą i swoistą w stosunku do oceny mieliny.

Transfer magnetyzacji jest zjawiskiem, w którym dochodzi do wymiany magnetyzacji między przynajmniej dwoma pulami protonów o różnych właściwościach. W prostym modelu mózgu dwie pule protonów, różniące się pod względem pola magnetycznego i właściwości biologicznych, można podzielić na protony wolne (poruszające się swobodnie) i protony związane z makromolekułą. Protony związane z wodą (zarówno wewnątrz-, jak i zewnątrzkomórkową) tworzą wolną pulę protonów. Protony związane z mielina, błonami komórkowymi oraz białkami należą do makromolekularnej puli protonów. Do wykrywania makromolekularnej puli protonów stosuje się technikę wykorzystującą impuls pozarezonansowy o częstotliwości radiowej (często określaną jako puls transferu magnetyzacji). Impuls ten preferencyjnie wzbudza makromolekularną pulę protonów. Metoda ta jest stosowana zazwyczaj przed konwencjonalnymi technikami obrazowania MR (zazwyczaj T1 zależne lub technika wizualizacji gęstości protonów [proton density-weighted, PDw]). Zastosowanie tego dodatkowego pulsu indukuje transfer magnetyzacji między protonami makromolekularnymi a znajdującymi się w sąsiedztwie protonami wolnymi, co powoduje zmianę intensywności obrazu MR, zależną od obecności mieliny.

Jedną z metod obrazowania MT jest ilościowa ocena transferu magnetyzacji (quantitative MT, qMT). Podczas obrazowania qMT uzyskuje się wiele obrazów MR o różnych parametrach (modalności bez impulsu MT, ze zmiennym czasem trwania impulsu MT, ze zmienną jego częstotliwością i wiele innych). Uzyskane wyniki są następnie analizowane, co pozwala na dokładne scharakteryzowanie modeli dwóch lub więcej pul protonów w mózgu. Dzięki takiej analizie można na przykład zobrazować trójwymiarowo frakcję protonów makromolekularnych (fB). Czułość i swoistość fB w odniesieniu do gęstości mieliny w uszkodzonej i prawidłowej istocie białej wykazano w badaniu doświadczalnym przeprowadzonym na nieutrwalonych skrawkach mózgowia, które poddawano następnie ocenie histopatologicznej.¹² Niestety obrazowanie z zastosowaniem qMT jest dostępne jedynie w wyspecjalizowanych ośrodkach. Ponadto jeżeli ocenia



RYCINA 1. Obrazowanie MTR u pacjenta z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozсіяnego, 1,5 tesla: obraz 3-D MTR został wyliczony na podstawie pomiaru procentowej różnicy obrazu MT_{on} w stosunku do MT_{off} . Impuls MT został zastosowany w seryjnych obrazach 3-D PDw (czas powtórzenia = 30 ms, czas echa = 11 ms, kąt odchylenia = 15°).

się mózg w całości, uzyskane obrazy charakteryzują się niską rozdzielczością.^{13,14}

Kolejnym rodzajem obrazowania rezonansu magnetycznego jest obrazowanie MTR (ryc. 1). Aby otrzymać obraz MTR w trakcie jednej sesji wykonuje się dwa rodzaje badań: (1) obrazowanie MT_{off} , czyli konwencjonalne badanie MR (w czasie T1 zależnym lub sekwencji PD), oraz (2) obrazowanie MT_{on} , czyli konwencjonalne badanie MR uzupełnione o dodatkowy impuls MT. Łączny trójwymiarowy obraz MTR uzyskiwany jest przez pomiar różnicy procentowej MT_{on} w odniesieniu do MT_{off} ($MTR = 100 \times [MT_{on} - MT_{off}] / MT_{off}$). Czulość MTR w odniesieniu do gęstości mieliny wykazano doświadczalnie w badaniach *post mortem* wraz z oceną histopatologiczną skrawków mózgowia. W pracach tych stwierdzono zależność między zawartością mieliny w obrazach MTR w zmianach chorobowych oraz w niezmięnionej istocie białej.^{15,16} Dodatkowo, zarówno badania *in vivo*, jak i ocena histopatologiczna *post mortem* mózgowia chorych na SM potwierdzają przydatność MTR do oceny remielinizacji i demielinizacji w ulegających wzmocnieniu kontrastowemu zmianach w istocie białej.¹⁷

Względna swoistość MTR w stosunku do gęstości mieliny wykazano w obrazowaniu *post mortem* oraz w badaniach histopatologicznych, które nie wykazały zależności z ilością aksonów (po uwzględnieniu korelacji między zawartością mieliny a liczbą aksonów) czy gliozą.¹⁶ W badaniach *in vivo* nowych zmian w przebiegu SM nie wykazano także istotnego wpływu procesu zapalnego na korelację MTR z ilościowo

oznaczaną pulą makromolekularną.¹⁸ Mimo że ze względu na współistnienie obrzęku zmiany wartości MTR w mózgu nie oddają w pełni stopnia demielinizacji,¹⁸ wiele obserwacji wskazuje na rolę tej metody obrazowania w badaniach nad stwardnieniem rozсіяnym: silna zależność między MTR a frakcją makromolekularną w qMT, silny związek między MTR a histopatologicznie uzyskaną wartością gęstości mieliny oraz możliwość przeprowadzenia obrazowania całego mózgowia z zastosowaniem tej techniki w większości z dostępnych aparatów z odpowiednią rozdzielczością.

MTR W STWARDNIENIU ROZŚIANYM

Dzięki technice MTR uzyskano wiele istotnych danych dotyczących przebiegu demielinizacji i remielinizacji zachodzących w ostrych zmianach chorobowych w istocie białej. Obniżona wartość MTR stwierdzana przed pojawieniem się zmian w istocie białej, obecnych w obrazowaniu T2 zależnym lub wzmacniających się po gadolinie w obrazach T1 zależnych, sugeruje wczesną patologię mieliny, która nie jest widoczna w konwencjonalnym badaniu rezonansu magnetycznego.¹⁹⁻²¹ Ewolucja MTR w nowopowstałych zmianach chorobowych może być różna: średnia wartość MTR w obrębie zmiany może zwiększać się w ciągu 1-5 miesięcy,²¹⁻²⁵ co sugeruje remielinizację, może pozostawać na stabilnie niskim poziomie^{21,22,25} lub dalej spadać,^{22,25,26} co wskazuje na trwającą demielinizację. Zmienność wartości MTR w „świeżych” zmianach chorobowych znajduje poparcie w badaniach histopatologicznych, w których obserwuje

się w obrębie tych samych ognisk zarówno przejaśnienia mieliny (shadow plaques) typowe dla remielinizacji, jak i zmiany demielinizacyjne.²⁷ Ewolucja MTR w poszczególnych wkselach zmian chorobowych (zazwyczaj od 1 do 3 mm³) również cechuje się zmiennością: w obrębie jednej zmiany mogą znajdować się grupy wkseli stabilne, o niskim MTR, co sugeruje stałą demielinizację, grupy o wzrastającym MTR, co przemawia za remielinizacją oraz o malejącym MTR, co wskazuje na aktywną demielinizację.^{17,28} Zmienność wyniku MTR dla poszczególnych zmian chorobowych znajduje potwierdzenie w badaniach *post mortem* nieaktywnych zmian demielinizacyjnych w istocie białej ze zmienną obwodową remielinizacją.²⁹ Także w badaniach MTR *in vivo* z potwierdzeniem histopatologicznym w materiale autopsyjnym wykazano, że zmienność przestrzenna MTR wiąże się z obecnością zmian podlegających demielinizacji i remielinizacji.¹⁷

Współczynnik MTR u chorych z SM jest również znacznie obniżony w obszarach nie zajętych przez zmiany chorobowe, zarówno w prawidłowej istocie białej,³⁰ jak i w prawidłowej istocie szarej.^{30,31} Wykazano także zależność między MTR tkanki niedotkniętej przez zmiany chorobowe a współistniejącą niesprawnością. Średnia wartość MTR zdrowej tkanki korelowała także ze stwierdzanymi klinicznie zaburzeniami funkcji poznawczych.³² MTR w obszarach korowych powiązany był z istotnymi klinicznie wynikami oceny w skali niesprawności.³³ Średnia wartość MTR w obrębie kory była istotnie niższa u pacjentów z zaburzeniami funkcji poznawczych w porównaniu z chorymi o łagodnym przebiegu SM, bez zaburzeń kognitywnych.³⁴

MTR tkanki nie zajętej przez zmiany chorobowe może być czynnikiem predykcyjnym narastania niesprawności. Średni MTR w prawidłowej istocie białej pozwala przewidywać narastanie niesprawności w ciągu 5 lat, czyli progresję kliniczną SM.³⁵ Histogram MTR i jego maksymalne wartości w prawidłowej istocie szarej są czynnikiem rokowniczym progresji niesprawności w okresie trzech lat.³⁶ Mimo znaczenia klinicznego opisywanych pomiarów MTR w obszarach mózgu niedotkniętych zmianami chorobowymi, widocznymi w MR, dotychczas nie przeprowadzono badań rezonansu magnetycznego (w tym MTR o wysokiej rozdzielczości) i histopatologicznych (z oceną immunohistochemiczną rozkładu i patologii mieliny oraz oceną jej ultrastruktury w mikroskopii elektronowej) pozwalających zrozumieć różnice w rozkładzie wartości tego parametru.

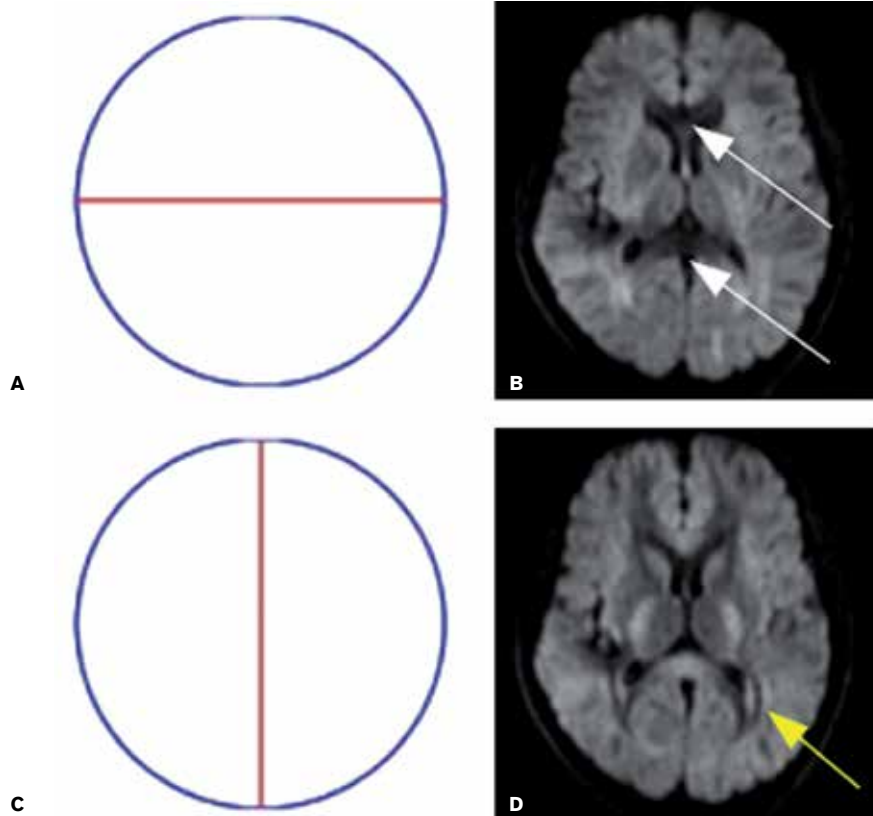
Wykazano także znaczne obniżenie wartości MTR w odcinku szyjnym rdzenia u chorych ze stwardnieniem rozsianym oraz jego związek z niesprawnością.³⁷ Obrazowanie MTR w rdzeniu kręgowym jest wyzwaniem ze względu na zmiany jego położenia podczas wykonywania każdego skanowania, a także między nimi. Ostatnio opracowana technika wymagająca jedynie skanowania MT_{on} oraz normalizacji intensywności za pomocą płynu mózgowo-rdzeniowego wykazała związek między swoistymi zmianami MT w sznurach rdzenia

a odpowiednimi pomiarami zaburzeń funkcji ruchowych i czuciowych.

PRZYSZŁOŚĆ OBRAZOWANIA ZA POMOCĄ MTR

Istotnym celem terapii SM mogłoby być przyspieszenie remielinizacji, lecz nie opracowano jeszcze techniki MR mogącej obrazować to zjawisko. Czułość i swoistość MTR w odniesieniu do mieliny sugerują, że ta metoda obrazowania mogłaby być przydatna w ocenie stopnia remielinizacji. Jak wspomniano powyżej, pojawiły się doniesienia o skuteczności MTR jako przydatnej metody oceny demielinizacji i remielinizacji w ostrych zmianach w istocie białej.¹⁷ Opisano również inną metodę wykrywania zmian w MTR w mózgowiu, w wkselach zarówno w miejscach zajętych przez chorobę, jak i nieuszkodzonych,³⁹ konieczna jest jednak dalsza walidacja wspomnianych metod. Zaletą MTR jest to, że metoda ta jest dostępna w większości systemów obrazowania, dzięki czemu jej zastosowanie w wieloośrodkowych badaniach klinicznych jest łatwiejsze niż innych zaawansowanych technik rezonansu magnetycznego. Dalsze udoskonalenie w zakresie pozyskiwania standaryzowanych obrazów oraz ich analizy mogą przyczynić się do upowszechnienia stosowania MTR w ocenie wyników terapii skierowanych na remielinizację. W kilku aktualnie trwających badaniach klinicznych z użyciem MTR uzyskano wstępne bardzo zachęcające wyniki.⁴⁰

Demielinizacja w obrębie kory mózgu jest często obserwowana w badaniach histopatologicznych materiału autopsyjnego, a jej nasilenie może być znaczne. Część zmian korowych można wykazać w metodach obrazowania, takich jak technika podwójnego odwrócenia magnetyzacji (double inversion-recovery, DIR),⁴¹⁻⁴³ sekwencja odwrócenia magnetyzacji z saturacją sygnału płynowego (fluid-attenuated inversion recovery, FLAIR) oraz techniki echa gradientowego (spoiled gradient recalled-echo),⁴⁴ DIR oraz sekwencji PSIR (z rekonstrukcją obrazu uwzględniającą czynnik fazowy sygnału MR [phase-sensitive inversion recovery])⁴⁵ oraz techniki MPRAGE (magnetization-prepared rapid acquisition with gradient echo – szybka sekwencja echa gradientowego z krótkim czasem repetycji z inwersją magnetyzacji),⁴⁶ a także MPRAGE i obrazowanie w czasie T2 zależnym.⁴⁷ Jednak wszystkie z tych metod obrazują jedynie niewielką część zmian korowych widocznych w badaniach histopatologicznych. Zmiany korowe zajmują najczęściej warstwy powierzchniowe położone najbliżej opony miękkiej, które trudno jest uwidocznić w obecnie dostępnych technikach badania, w tym MTR. Zaawansowany system przetwarzania obrazu w MTR może jednak służyć do oceny korowej demielinizacji *in vivo*, nie zawsze możliwej do wykazania innymi metodami. Jak wcześniej wspomniano, przetwarzanie obrazów MTR z warstw korowych może uwidocznić nieprawidłowości, dla określenia korelacji między uszkodzeniem w obrębie kory a wynikami MTR niezbędne są jednak dalsze badania z uwzględnieniem obrazowaniem MR oraz oceny histopatologicznej.



RYCINA 2. Przedstawienie kontrastu indukowanego gradientem dyfuzji (DWG). Kiedy DWG jest ustawiony poprzecznie (A), tłumienie sygnału jest większe w obszarach, gdzie zlokalizowane są wysoko zorganizowane pęczki włókien mielinowych usytuowane w tej osi (strzałki (B)). Kiedy DWG jest ustawiony podłużnie (C), tłumienie sygnału jest większe w obszarach, gdzie osłonki mielinowe przebiegają również w tej osi (strzałka (D)).

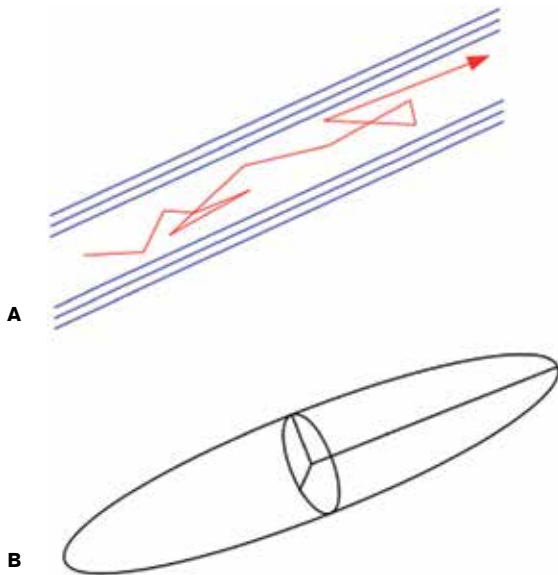
Obrazowanie tensora dyfuzji

Obrazowanie tensora dyfuzji (diffuse tensor imaging, DTI) jest zaawansowaną techniką przetwarzania obrazu, pozwalającą na uwidocznienie w trzech wymiarach dyfuzji wody w tkankach. W latach 60. XX wieku Stejskal i Tanner wykazali, że gradient pola magnetycznego może być stosowany do pomiaru swobody dyfuzji cząsteczek.⁴⁸ Moseley i wsp.⁴⁹ wykazali, że dodanie gradientu dyfuzji (diffusion weighting gradients, DWG) lub gradientu pola magnetycznego dla całej płaszczyzny do obrazowania MR pozwala uwidocznić obrzęk w ostrym niedokrwieniu, co doprowadziło do pierwszego zastosowania klinicznego tej metody.

DWG może być stosowany tylko w jednym kierunku w danym skanowaniu (akwizycja pojedynczego obrazu), natomiast technika DTI pozwala na wykorzystanie kierunku dyfuzji gradientu pojedynczego kontrastu wewnątrz tkanek. Większe wytłumienie sygnału uzyskuje się, gdy DWG jest

równoległy do aksonów i osłonek mielinowych (najmniej ograniczony kierunek dyfuzji). Gdy DWG jest prostopadły do osłonki mielinowej (najbardziej ograniczony kierunek dyfuzji), sygnał jest jaśniejszy (ryc. 2). Trójwymiarowy obraz dyfuzji wody można uzyskać dzięki integracji sygnału kontrastu, gdy gradienty dyfuzji są stosowane w wielu kierunkach na wielu skanach.

Schemat elipsoidy pozwala na intuicyjne przedstawienie tensora dyfuzji (ryc. 3). Kształt elipsoidy odpowiada mikrostrukturze tkanki, gdzie oś długa (główna) przebiega równoległe do osi wiązki włókien. Do pełnego przedstawienia w postaci elipsoidy konieczne jest jedynie 6 DWG, przy zastosowaniu takiej liczby oszacowanie tensora zmienia się w zależności od orientacji elipsoidy w stosunku do pierwotnego pola magnetycznego. Dlatego zazwyczaj stosuje się co najmniej 30 niewspółliniowych (tj. w różnych kierunkach) DWG, co pozwala na wiarygodne oszacowanie tensora dyfuzji.⁵⁰



RYCINA 3. (A) Schematyczne przedstawienie aksonu i otaczających go osłonek mielinowych (niebieskie linie). Cząsteczka wody dyfundująca w tym środowisku przebywa drogą ruchem wzdłuż osłonek mielinowych (czerwona strzałka). (B) Elipsoida dyfuzji odzwierciedla tensor dyfuzji, z osią długą wzdłuż kierunku dyfuzji wody.

Dla określenia korelacji między obrazem DTI a stopniem i rodzajem uszkodzenia tkanek wykorzystuje się kilka parametrów uzyskanych dzięki obrazowaniu tensora dyfuzji. Najczęściej używa się średniej dyfuzyjności, która odzwierciedla ogólną wielkość dyfuzji, oraz anizotropii frakcjonowanej (fractional anisotropy, FA), która odpowiada stopniowi wydłużenia dyfuzji. Wzrost średniej dyfuzyjności może towarzyszyć utracie fizjologicznych barier dla dyfuzji, co związane jest z utratą lub zniszczeniem komórek; zjawisko to często obserwuje się u pacjentów z SM. Anizotropia frakcjonowana jest znaczna w wyspecjalizowanej istocie białej, ponieważ dyfuzja jest zazwyczaj wydłużona, dlatego uszkodzenie tkanki (np. demielinizacja) może prowadzić do spadku FA.

Poszczególne wartości elipsoidy dyfuzji (tzw. wartości własne) można również oceniać oddzielnie. Dyfuzyjność podłużna (longitudinal diffusivity, LD) jest po prostu najdłuższym z wektorów i określa się ją także jako dyfuzyjność osiową. Względny spadek LD koreluje z uszkodzeniem aksonalnym w ostrej fazie procesu zapalnego,^{51,52} takie nieprawidłowości obserwuje się dystalnie od miejsca uszkodzenia.^{53,54} Obserwacja ta sugeruje, że poprzeczne uszkodzenie aksonów zmniejsza swobodę przemieszczania się wody wzdłuż pęczków aksonalnych.^{55,56} Dyfuzyjność poprzeczna (transverse diffusivity, TD) jest średnią z dwóch niższych wartości wektorów i określa się ją także mianem dyfuzyjności radialnej. W wyspecjalizowanych pęczkach włókien dyfuzyjność

radialna odpowiada dyfuzji w poprzek włókien. Względny wzrost TD koreluje z demielinizacją i sugeruje, że ubytki mielin lub jej całkowity brak stanowią mniejszą przeszkodę dla dyfuzji wody.^{53,57}

TRAKTOGRAFIA DTI

Traktografia jest techniką analizy dyfuzji, której celem jest zobrazowanie poszczególnych dróg istoty białej. Metoda ta może przybliżyć związek między uszkodzeniem istoty białej a deficytem funkcjonalnym. Wykazano na przykład, że pomiary TD w drodze ruchowej koreluje z wynikami oceny funkcji kończyny górnej (test 9 kołków) u chorych z SM. Wykazano obecność uszkodzenia dystalnie do ogniska demielinizacji, co koreluje ze zwyrodnieniem wallerowskim.^{55,56,58} Obserwacje te mogą również wyjaśniać zaawansowane zmiany w istocie białej, które w konwencjonalnym obrazowaniu wyglądają prawidłowo.

Podstawowa zasada traktografii wymaga dołączenia informacji o orientacji każdego woksela. Najczęściej stosuje się w praktyce główny wektor własny związany z najdłuższą osią elipsoidy dyfuzji. Jej linie określa się przez połączenia tego wektora z każdym wokslem, w wyniku czego uzyskuje się mapę włókien w całym mózgu.^{59,60} Niestety metoda ta nie zdaje egzaminu w przypadku małych włókien, w miejscach ich krzyżowania się oraz przy uszkodzeniu tkanek, na przykład przez zmiany demielinizacyjne w SM.⁶¹ Dla oceny włókien krzyżujących się opracowano kilka bardziej złożonych metod,⁶²⁻⁶⁴ a bardziej szczegółowe poznanie anatomii pęczków nerwowych staje się możliwe dzięki zaawansowanym technikom traktografii.^{65,66}

Analiza wyników traktografii może odbywać się dwójako. W pierwszym z nich dokonuje się pomiarów wartości swoistych dla poszczególnych dróg, takich jak LD, TD, FA i MD.⁶⁷ W ten sposób można wykazać korelację z kliniczną oceną stopnia niesprawności w SM oraz oceną zahamowania przewodzenia bodźców przez ciało modzłowate dokonywaną przy użyciu funkcjonalnego MR (fMR). Drugi sposób polega na obliczeniach wykresów uzyskanych za pomocą algorytmów traktografii. Metoda ta i związane z nią pomiary objętości szlaków nerwowych charakteryzują się jednak dużą zmiennością i małą czułością.⁶⁸

Opracowanie statystyczne oparte na przestrzennym rozkładzie szlaków nerwowych jest metodą przetwarzania obrazu odmienną od traktografii, polegającą na konstruowaniu zarysu istoty białej dzięki informacjom uzyskanym z FA.⁶⁹ Pomiary obrazowania uzyskane z tych zarysów można porównywać u poszczególnych pacjentów, tak więc dzięki metodzie tej być może będzie można korelować wyniki badań obrazowych ze stopniem niesprawności.^{70,71}

DTI W STWARDNIENIU ROZŚCIANYM

Czułość i fizjologiczna interpretacja DTI sugerują wiele zastosowań tej metody w SM. DTI charakteryzuje się czułością w stosunku do nieprawidłowości w istocie białej, których nie

można uwidocznic w konwencjonalnych badaniach obrazowych,^{72,73} i może być przydatna w różnicowaniu rodzaju zmian.^{74,75} Metoda ta może być także wykorzystywana do oceny działania nowych leków.^{76,77} Korelacje między wieloma parametrami klinicznymi, fizjologicznymi i psychologicznymi sugerują możliwość zastosowania DTI do oceny i być może określenia ryzyka progresji choroby indywidualnie dla danego i odpowiedzi na stosowane leczenie.^{67,78,79}

PRZYSZŁOŚĆ OBRAZOWANIA DTI

Przedstawianie dyfuzji wody jako tensora pomaga w ocenie wyspecjalizowanych dróg istoty białej, natomiast technika ta jest mniej dokładna w opisie dyfuzji wody w tkankach bardziej złożonych, w strukturach, takich jak krzyżujące się włókna, istota szara oraz obszary, które uległy uszkodzeniu. Dlatego zaproponowano kilka innych metod służących do przedstawienia wieloskładnikowej dyfuzyjności, które mogą dostarczyć dodatkowych informacji o tkankach. Do metod tych należy technika spektralna obrazowania dyfuzyjnego,⁸⁰ technika obrazowania q-przestrzennego (q-space imaging, QSI),⁸¹ modelowanie wielowykładnicze⁸² oraz technika obrazowania dyfuzyjnego z oceną kurtozy dyfuzji.⁸³

Szeroki zakres pomiarów oraz względna swoistość DTI w stosunku do integralności aksonów i mieliny sugerują, że technika ta może być przydatna w ocenie wpływu leczenia SM. Ponieważ wprowadzane są metody terapii mające na celu stymulowanie remielinizacji oraz działające neuroprotekcynie, DTI wydaje się być interesującą metodą oceny ich skuteczności.⁸⁴ Konieczne jest opracowanie metod zapewniających porównywalność DTI przy użyciu różnych pól magnetycznych i badań przeprowadzanych w różnych ośrodkach, co pozwoli na stosowanie tej techniki w wieloosrodkowych badaniach klinicznych.

Spektroskopia

Spektroskopia rezonansu magnetycznego (MRS) jest narzędziem diagnostycznym stosowanym do scharakteryzowania tkanek pod względem ich składu chemicznego. Podczas gdy konwencjonalne badanie MR ocenia właściwości fizyczne tkanki w stosunku do obszarów sąsiadujących, spektroskopia rezonansu magnetycznego służy do określenia właściwości chemicznych danego obszaru, koncentrując się na metabolitach komórkowych. Czulość pomiarów MRS jest proporcjonalna do $A\gamma^3$, gdzie A oznacza naturalną zawartość izotopu w aktywnym w polu magnetycznym jądrze komórkowym, a γ oznacza współczynnik żyromagnetyczny określany przez moment magnetyczny jądra. Czulość izotopów stosowanych powszechnie w spektroskopii MR przedstawia tabela 1.

Z 3 izotopów wymienionych w tabeli 1 w praktyce klinicznej najczęściej używa się protonu (1H). Tabela 2 przedstawia główną charakterystykę najczęściej występujących *in*

vivo związków, których widma uzyskuje się przy obrazowaniu mózgowia. Zaburzenia rozkładu względnych ilości metabolitów mierzonych *in vivo* wskazują na istnienie określonych chorób, dlatego dokładna identyfikacja pików widm MR jest niekiedy niezbędna do precyzyjnego ustalenia rozpoznania.

MRS W STWARDNIENIU ROZŚIANYM

MRS znalazła zastosowanie w ocenie zmian i zaburzeń rozkładu wielu różnych metabolitów komórkowych w przebiegu SM. Metoda jest także stosowana jako narzędzie diagnostyczne, aczkolwiek nie jest ona uważana za podstawowe badanie w tej chorobie.⁸⁷

N-acetyloasparaginian

Zmiany w przebiegu SM charakteryzują się niskim stężeniem N-acetyloasparaginianu (NAA), będącego wykładnikiem utraty lub dysfunkcji aksonów lub neuronów. Istotne obniżenie NA (sumy NAA i glutaminianu NAA) wykazano w przewlekłych zmianach w istocie białej u chorych z rzutowo-remisyjną (relapsing-remitting, RR), wtórnie postępującą (secondary progressive, SP) i pierwotnie postępującą (primary progressive, PP) postacią stwardnienia rozсіяnego, natomiast takiego obniżenia NA nie obserwowano u pacjentów z łagodną postacią choroby.⁸⁸ W tym samym badaniu stwierdzającej się istocie białej u pacjentów z RRMS, natomiast nie obserwowano tego u chorych z postacią łagodną. W spektroskopii MR wykazano także obniżony stosunek NAA/Cr u pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim przebiegiem choroby.⁸⁹

W badaniu obserwacyjnym o długim czasie trwania stwierdzono przemijające zmiany NAA także w ostrych zmianach, co wskazuje, że spadek stężenia NAA nie musi być związany jedynie z utratą aksonów.⁹⁰ W tym samym badaniu wykazano ujemną korelację umiarkowanych stężeń NAA w objętości spektroskopii z całkowitą objętością zmian chorobowych w mózgowiu. Zmniejszenie stężenia NAA w istocie szarej kory mózgu (cortical grey matter, CGM), w istocie białej o prawidłowym sygnale oraz w obrębie zmian chorobowych obserwowano u pacjentów z RRMS, co sugeruje rozlaną utratę neuronów lub ich dysfunkcję już we wczesnych stadiach choroby.⁹¹ Zmniejszenie stężenia NA w istocie szarej kory mózgu oraz istocie białej o prawidłowym sygnale stwierdzano we wczesnej fazie RRMS.⁹² Istotne zmniejszenie stężenia NAA w całym mózgowiu wykazano u chorych z RRMS, przy czym spadek był większy u pacjentów starszych w porównaniu z grupą młodszą.⁹³

Kreatyna

Oznaczanie stężenia kreatyny (Cr) w spektroskopii rezonansu magnetycznego przyniosło niejednoznaczne wyniki. Stężenie kreatyny było podobne w istocie białej o prawidłowym sygnale i istocie szarej kory mózgu zarówno u chorych z RRMS, jak i u zdrowych osób z grupy kontrolnej,⁹⁴ a także

TABELA 1. ROZPOWSZECHNIENIE I CZUŁOŚĆ IZOTOPÓW POWSZECHNIE OCENIANYCH W BADANIACH KLINICZNYCH Z ZASTOSOWANIEM SPEKTROSKOPII

Izotop	γ (MHz T ⁻¹)	Rozpowszechnienie (%)	% Czulość
¹ H	42,58	99,98	1,00
³¹ P	17,25	100,0	6,65 × 10 ⁻²
¹³ C	10,71	1,108	1,76 × 10 ⁻⁴

TABELA 1. GŁÓWNE PIKI REZONANSU W SPEKTROSKOPII MR

Metabolit	Opis
N-acetyloasparaginan	Obecny przede wszystkim w ciałach komórek, służy jako marker neuronów
Cr/PCr	PCr ulega przemianie w Cr podczas konwersji ADP do wysokoenergetycznego ATP
Związki zawierające cholinę	Zazwyczaj wchodzi w skład kompleksu witamin B, obecne są w zakończeniach synaptycznych neuronów cholinergicznym i błonach komórkowych, biorą udział w metabolizmie lipidów
Glutaminian i glutamina	Glutaminian jest głównym neuroprzebieżnikiem pobudzającym, a glutamina jest regulatorem metabolizmu glutaminianu
Mioinozytol	Jest głównym markerem komórek glejowych w mózgu
Mleczany i glukoza	Mleczany są końcowym produktem beztlenowego cyklu glikolizy, pełnią istotną rolę w ocenie niedokrwienia tkanek i nowotworów, glukoza odgrywa ważną rolę w metabolizmie energetycznym mózgu
Alanina	Alanina należy do aminokwasów glukogennych, łatwo ulega przekształceniu w pirogronian, biorąc udział w cyklu TCA
GABA	Główny neuroprzebieżnik hamujący
Makrocząsteczki i lipidy	Składniki komórkowe

ADP – dwufosforan adenozy, ATP – trójfosforan adenozy, TCA – cykl kwasów trójkarboksylowych

w pozornie prawidłowej istocie białej u pacjentów z PPMS i osób zdrowych.⁹⁵ W innych jednak badaniach wykazano, że stężenie kreatyny było nieznacznie większe w pozornie prawidłowej istocie białej u chorych z SM w porównaniu z grupą kontrolną,^{96,97} chociaż było ono podobne w obrębie zmian izointensywnych w obrazach T1 zależnych i w istocie białej o prawidłowym sygnale u pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią SM. Stężenie kreatyny w istocie szarej kory mózgu korelowało ze stopniem niesprawności ocenianym w złożonej skali oceny sprawności MSFC (MS Functional Composite).⁹²

Cholina

W jednym z badań z zastosowaniem MRS nie wykazano istotnej różnicy między stężeniem choliny (Cho) w obrębie zmian izointensywnych w obrazach T1 zależnych i w pozornie prawidłowej istocie białej u pacjentów z rzutowo-remisyjnym stwardnieniem rozsianym, natomiast stężenie choliny w istocie białej o prawidłowym sygnale u chorych z RRMS było o 14% wyższe w porównaniu z grupą kontrolną.⁹⁶ Podwyższone stężenia choliny i kreatyny były interpretowane jako: (1) wykładnik remielinizacji w zmianach izointensywnych oraz pojawiającej się gliozy oraz (2) wzrost

liczby komórek (gliozą, proces zapalny) łącznie ze zmianami zachodzącymi w błonie komórkowej. Obserwowano znaczący wzrost stężenia choliny w obszarach demielinizacji,⁹⁸ a spadek współczynnika NAA/Cho interpretowano w tym samym badaniu jako wynikający zarówno z uszkodzenia aksonalnego, jak i z gliozy. W seryjnym badaniu z krótkim okresem obserwacji⁹⁹ wykazano, że stężenia choliny w dużych zmianach demielinizacyjnych wzrastały po trzech dniach od początku objawów, a po 8 miesiącach stężenie choliny pozostawało wysokie w centralnej części ogniska uszkodzenia. Z kolei stężenia choliny w obwodowej części zmiany ulegały normalizacji po 8 miesiącach. Nieprawidłowe stężenie choliny interpretowano jako wskaźnik trwałej demielinizacji. W badaniu obserwacyjnym o długim czasie trwania stężenie choliny w obrębie istoty białej o prawidłowym sygnale, gdzie po 6-12 miesiącach widoczne były zmiany typowe dla stwardnienia rozsianego, było wyższe niż w istocie białej o prawidłowym sygnale, w której w późniejszym okresie nie stwierdzano zmian.¹⁰⁰ Podobnie w obrębie zmian, które uległy powiększeniu po 6 miesiącach, wykazano podwyższone wyjściowe wartości wskaźnika Cho/Cr w porównaniu do zmian, których wielkość nie zmieniła się. Znaczące obniżenie

stężenia cholicy obserwowano w istocie szarej kory mózgu u chorych z rzutowo-remisyjną postacią SM.⁹²

Glutaminian i glutamina

Podwyższone stężenia glutaminianu (Glu) opisywano w ostrych zmianach oraz w istocie białej o prawidłowym sygnale, natomiast nie stwierdzano istotnie zwiększonego stężenia Glu w zmianach przewlekłych.¹⁰¹ Powyższe obserwacje sugerują zmieniony metabolizm glutaminianu w stwardnieniu rozсіяnym. Istotne obniżenie stężeń Glx (łącznie glutaminian i glutamina [Gln]) stwierdzano w istocie szarej kory mózgu, opisywano także statystycznie istotną korelację między stężeniem Glx a stopniem niesprawności u chorych z SM, ocenianym w skali MSFC.⁹² Zależność między stopniem niesprawności we wczesnej fazie rzutowo-remisyjnej postaci SM a stężeniami kreatyny i Glx w istocie szarej kory mózgu, przy braku korelacji między niesprawnością a stężeniem NA w istocie białej o prawidłowym sygnale, sugeruje ścisły związek między obniżeniem NAA a zaburzeniami metabolicznymi w neuronach.⁹²

Mioinozytol

Badania spektroskopii rezonansu magnetycznego u chorych z SM wykazały podwyższone stężenia mioinozytolu (ml) zarówno w ostrych zmianach, jak i w zmianach przewlekłych widocznych w czasie T2 zależnym.^{91,102} Stężenia mioinozytolu są także zwiększone w istocie białej o prawidłowym sygnale i obserwuje się odwrotną ich korelację z niesprawnością ocenianą w skali MSFC.⁹² Uważa się, że ta korelacja ma związek z proliferacją gleju i jego funkcją w stwardnieniu rozсіяnym. Stężenie mioinozytolu jest także zwiększone w istocie białej o prawidłowym sygnale oraz istocie szarej kory mózgu u chorych z SM, jak również z klinicznie izolowanym zespołem objawów sugerujących to schorzenie.^{91,103}

Inne metabolity

W ostrych zmianach w SM wykazano także podwyższone stężenie mleczanów.¹⁰² Zwiększone stężenia makrocząsteczek stwierdzano w ostrych zmianach demielinizacyjnych, w odróżnieniu od zmian przewlekłych u chorych na stwardnienie rozсіяne i analizy stężenia makrocząsteczek w obrębie istoty białej o prawidłowym sygnale u osób zdrowych. Uzyskane wyniki pozwalają wnioskować, że ocena stężenia makrocząsteczek może być użytecznym wskaźnikiem ostrych zmian w SM.¹⁰⁴ Podwyższone stężenia lipidów w zmianach ulegających wzmocnieniu kontrastowemu (Gd+) odzwierciedlają najprawdopodobniej obecność lipidowych produktów rozpadu mieliny. Zwiększone stężenia lipidów utrzymywały się przez średnio 5 miesięcy.¹⁰⁵ Podwyższone piki lipidów stwierdzano także w zmianach przewlekłych w czasie T2 zależnym, co sugeruje mechanizm fizjopatologiczny prowadzący do demielinizacji o innej chronologii.⁹⁰ Duże stężenia lipidów w istocie szarej oraz istocie białej o prawidłowym sygnale obserwowano także w pierwotnie postępującej postaci

SM nawet przy braku widocznych w badaniach obrazowych zmian. Sugeruje to miejscowo zmienioną strukturę makromolekuł mieliny.¹⁰⁶

MRS w ocenie skuteczności leczenia stwardnienia rozсіяnego

Ponieważ uważa się, że MRS może zapewnić ilościowe (względne i bezwzględne) pomiary stężeń wielu różnych metabolitów, uzasadniona wydaje się hipoteza, że technika ta może być przydatna w monitorowaniu skuteczności terapii SM. Do tej pory jednak przeprowadzono zaledwie kilka badań, w których wykorzystano MRS jako metodę oceny skuteczności leczenia, a ich wyniki są niejednoznaczne.⁸⁷

PRZYSZŁOŚĆ OBRAZOWANIA MRS

Ostatnie osiągnięcia w dziedzinie doskonalenia urządzeń (większa wytrzymałość skanerów, cewki zewnętrzne generujące pole magnetyczne o pożądanym natężeniu, itd.) oraz oprogramowania (ulepszenie sekwencji impulsów i programów analizujących dane) sprawiły, że spektroskopia rezonansu magnetycznego staje się coraz bardziej użytecznym narzędziem w poznawaniu stwardnienia rozсіяnego. Rozwój techniki może przyczynić się do lepszego rozumienia patofizjologii stwardnienia rozсіяnego i funkcjonowania mózgowia.

MRS rdzenia kręgowego

Większość badań dotyczących MRS w SM dotyczy mózgowia. Mimo że zajęcie rdzenia kręgowego związane jest z niesprawnością towarzyszącą tej chorobie,^{107,108} zaledwie kilka badań z zastosowaniem MRS poświęcono patologii rdzenia w SM. Spektroskopia protonowa może dostarczyć użytecznych informacji dotyczących uszkodzenia aksonalnego w rdzeniu kręgowym. Badanie to jest jednak technicznie trudne ze względu na niewielkie wymiary rdzenia, dużą liczbę artefaktów kostnych, zakłóceń związanych z ruchami oddechowymi i serca oraz pulsacją płynu mózgowo-rdzeniowego. Dlatego dotychczas przeprowadzono niewiele takich badań. Niemniej w ostatnio przeprowadzonym badaniu z użyciem systemu wysokopolowego (3,0 T) wykonano spektroskopię MR odcinka szyjnego rdzenia i oceniono ilościowo metabolity u osób zdrowych.¹⁰⁹ Obserwowano istotne różnice stężeń NA, kreatyny, cholicy i mioinozytolu między pniem mózgu a rdzeniem kręgowym. W badaniu przeprowadzonym u pacjentów z SM wykazano zmniejszone stężenie NAA w odcinku szyjnym rdzenia, co wskazuje na uszkodzenie i utratę aksonów w prawidłowych morfologicznie strukturach.¹¹⁰ Obserwowano także istotne korelacje między stężeniami kreatyny, cholicy i mioinozytolu w tym odcinku a stopniem niesprawności ocenianym w rozszerzonej skali stanu niesprawności (EDSS) oraz teście 9 kołków.¹¹¹

Identyfikacja markera zajęcia struktur korowych w SM

W badaniach neuropatologicznych od dawna stwierdzano uszkodzenie istoty szarej kory mózgu w SM.^{112,113} Spektroskopia rezonansu magnetycznego może stanowić potencjalny

marker zajęcia kory w tej chorobie. W tym celu należałoby zbadać metabolity znajdujące się przede wszystkim w neuronach istoty szarej. Kwas γ -aminomasłowy (GABA) jest neuroprzebieżnikiem o działaniu hamującym, obecnym w istocie szarej w znacznie większych stężeniach niż w istocie białej.^{114,115} Mimo że w badaniach neuropatologicznych oceniano rolę GABA w SM,¹¹⁶ nie przeprowadzono dotychczas na większą skalę takich badań z zastosowaniem spektroskopii rezonansu magnetycznego. Pomiar *in vivo* GABA w korze za pomocą MRS są trudne technicznie ze względu na bardzo niskie stężenia tego przebieżnika w mózgu oraz obecność innych rezonansów nakładających się na siebie. Niemniej wstępne wyniki ostatnio opublikowanego badania nad GABA w spektroskopii rezonansu magnetycznego u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym są zachęcające.¹¹⁷

Artefakty ruchowe

Istotnym problemem w przypadku spektroskopii rezonansu magnetycznego są artefakty ruchowe. Pojedyncze badanie trwa 30-45 minut lub nawet dłużej i dla wielu chorych pozostawanie bez ruchu przez tak długi czas stanowi trudność. Ruch pacjenta może sprawić, że zeskanowany zostanie obszar mózgu inny niż zaplanowany, co może skutkować nieprawidłowymi wynikami.¹¹⁸ Wprowadzenie cewek wielokanałowych i równoległego obrazowania pozwoliło skrócić całkowity czas badania, niemniej nadal wymagane jest unieruchomienie przez ok. 5-10 minut, co dla wielu chorych ze stwardnieniem rozsianym może być problemem. Co więcej, nie zawsze jest możliwe odróżnienie ruchu pacjenta od ostatecznego rozkładu widm,¹¹⁹ dlatego istotne jest, aby dysponować innymi metodami pozwalającymi zidentyfikować ruch pacjenta podczas badania. Mimo że w kilku badaniach zaproponowano sposoby rozwiązania tego problemu,¹¹⁹⁻¹²² pozostaje on nie rozwiązany przy obrazowaniu trwającym dłuższy czas.

Czynnościowy rezonans magnetyczny

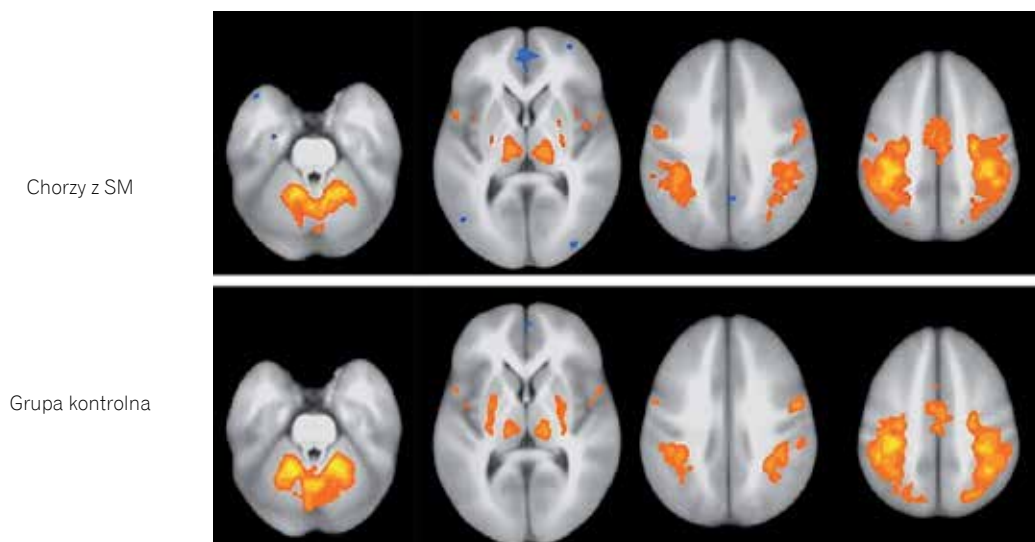
Technika czynnościowego rezonansu magnetycznego (functional MR, fMR) wykorzystuje powiązania między aktywnością mózgowia a niewielkimi zmianami sygnału w MR. Efekt ten, określane jako zależność intensywności sygnału od natlenowania krwi (blood oxygen level-dependent, BOLD), jest wynikiem kaskady zjawisk fizjologicznych, łączących aktywność neuronalną ze zmianami sygnału MR.^{123,124} Po zainicjowaniu zadania dochodzi do zwiększenia się wyładowań w neuronach w obszarach mózgu zaangażowanych w jego wykonanie. Ta aktywność neuronalna prowadzi do wzrostu zapotrzebowania metabolicznego i następnej odpowiedzi mózgu. Dzięki połączeniu sygnałów metabolicznych i przebieżnictwa synaptycznego mózgowy przepływ krwi

(odpowiedź hemodynamiczna) w miejscowych naczyniach krwionośnych ulega zwiększeniu w obszarze ok. 1 mm od miejsca aktywności neuronalnej. Następstwem zwiększonego przepływu jest wzrost całkowitej zawartości tlenu we krwi. Przy odpowiednich współrzędnych urządzenie wzrost stężenia tlenu powoduje zwiększenie sygnału rezonansu magnetycznego. Zmiana sygnału BOLD zazwyczaj przekracza o jedynie kilka procent wyjściową wartość sygnału, co utrudnia jego odróżnienie od zakłóceń tła.

Efekt BOLD został wykorzystany do identyfikacji i badań aktywności mózgu w odpowiedzi na różne zadania lub bodźce przez analizę czasu ewolucji jego zmian w różnych obszarach mózgu.^{125,126} Typową sekwencją MR w czynnościowym badaniu jest sekwencja obrazowania funkcjonalnego EPI (echo planar imaging). Ta sekwencja impulsów pozwala szybko (w ciągu 2-3 sekund) zobrazować efekt BOLD w całym mózgu z rozdzielczością przestrzenną rzędu 10-100 mm³. Badania neuroobrazowe czynnościowego MR zazwyczaj polegają na wykonywaniu określonych zadań w czasie skanowania. Odpowiedź badanego na wykonywane zadanie porównywana jest z sygnałem MR, co pozwala na uzyskanie wielu parametrów związanych z aktywnością neuronalną, takich jak mapowanie trójwymiarowe czy aktywacja BOLD. Zadania lub bodźce mogą być odpowiednio dobrane, tak aby stymulować obszary odpowiadające określonym funkcjom: ruchowej, czuciowej, sferze emocjonalnej czy poznawczej. W ogólnym schemacie badania zwykle ocenia się aktywację podczas danego zadania i porównuje uzyskane wyniki między dwiema grupami badanych. Możliwe jest na przykład porównywanie chorych z SM z osobami zdrowymi albo porównywanie między grupami pacjentów z różnymi postaciami choroby (ryc. 4). MR z oceną połączeń czynnościowych jest nową techniką fMR oceniającą oscylacje sygnałów BOLD o niskiej częstotliwości w całym mózgu.^{127,128} Ten sam typ danych, jakie otrzymuje się w fMR, uzyskuje się dzięki badaniom połączeń czynnościowych, lecz pacjent zazwyczaj nie wykonuje żadnych zadań podczas takiego skanowania. Analiza połączeń czynnościowych odzwierciedla połączenia między poszczególnymi obszarami kory mózgu.

CZYNNOŚCIOWY REZONANS MAGNETYCZNY W SM

Czynnościowy rezonans magnetyczny w stwardnieniu rozsianym dostarczył wielu informacji na temat postępu choroby. Początkowo badania fMR dotyczyły oceny dróg wzrokowych i układu ruchowego. Pierwsze zastosowanie tej techniki w SM opisano u pacjenta z SM i niedowidzeniem połowicznym o nagłym początku, które wycofało się całkowicie.¹²⁹ Podczas badania przeprowadzono stymulację połowy pola widzenia, a uzyskane mapy aktywacji porównano z wynikami grupy kontrolnej. Wykazano, że kora ruchowa u opisywanego chorego przedstawiała się podobnie jak w grupie kontrolnej. Kilka lat później do oceny zmian u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym wykorzystano aktywację bodźcami wzrokowymi i ruchowymi.¹³⁰ W badaniu tym wykazano,



RYCINA 4. Uśredniona wartość BOLD podczas testu stukania palcem u chorych na stwardnienie rozsiane i w grupie kontrolnej. U pacjentów ze stwardnieniem rozsianym wykazano zwiększoną o 5% objętość aktywacji korowej.

że u chorych z SM i osłabieniem siły mięśniowej aktywacja w obszarach ruchowych jest większa niż w grupie kontrolnej, natomiast u chorych z zapaleniem nerwu wzrokowego aktywacja w obszarach wzrokowych jest mniejsza w porównaniu z grupą kontrolną. Ta ostatnia obserwacja zyskała wkrótce potwierdzenie, wykazano ponadto zależność między wydłużoną latencją wzrokowych potencjałów wywołanych rejestrowanych z kory wzrokowej mózgu dla danego oka, a takimi testami czynnościowymi, jak PASAT (słuchowy test seryjnego dodawania w odstępach czasu),^{132,133} test pamięci operacyjnej (test Sternberga),¹³⁴ testy uwagi^{135,136} oraz słownej pamięci operacyjnej.¹³⁷

Kompensacja i reorganizacja

Większość badań z zastosowaniem czynnościowego MR w stwardnieniu rozsianym ocenia procesy wyrównawcze i możliwości funkcjonalnej reorganizacji tkanek. Obserwacje dotyczące reorganizacji korowej potwierdzają hipotezę, że procesy kompensacyjne w tkankach mózgu ograniczają powiązania między patologicznie zmienionymi obszarami a obserwowaną niesprawnością.^{138,139} Najczęstszym zjawiskiem jest zwiększony zakres lub stopień aktywacji u chorych ze stwardnieniem rozsianym w porównaniu z grupą kontrolną, co sugeruje kompensację lub reorganizację aktywności neuronalnej.^{140,141} W późniejszych badaniach oceniano, jak ograniczenia zmian adaptacyjnych w korze mogą wpływać na progresję kliniczną.¹³⁶ Podstawy tych ograniczeń obserwowano w badaniach, w których wykazano, że obszary zaangażowane przy wykonywaniu prostych zadań u pacjentów z SM wchodzą w skład obszarów zaangażowanych przy bardziej złożonych zadaniach u osób zdrowych.¹⁴² W badaniu fMR

z zastosowaniem ruchów biernych obserwowano reorganizację dróg czuciowych z ich włączeniem do czuciowo-ruchowych obwodów integracyjnych (np. skorupy).¹⁴³ Badania dotyczące możliwości adaptacyjnych reorganizacji sugerują, że niesprawność wynika z uszkodzenia tkanek, mechanizmów naprawczych i reorganizacji korowej.¹⁴⁴ Do zrozumienia tych złożonych relacji i zapewnienia korzyści dla chorych z SM niezbędne są badania długoterminowe z wykorzystaniem czynnościowego rezonansu magnetycznego.¹⁴⁵

Rehabilitacja i badania długoterminowe

W badaniach długoterminowych oceniano, jak wyniki fMR odnoszą się do ewolucji choroby i ustępowania objawów. Wstępne badania wykazały zmniejszenie aktywacji w obszarze ruchowym po stronie uszkodzenia korelujące z postępem choroby.¹⁴⁶ W późniejszych pracach stwierdzono adaptacyjną plastyczność w korze wzrokowej obustronnie i w jądrze kolankowatym bocznym po ustąpieniu objawów ostrego jednostronnego zapalenia nerwu wzrokowego.¹⁴⁷ Zmiana aktywności poznawczej w korze przedczołowej bocznej wykazywała korelację ze zmianami wyników w teście PASAT w ponad rocznej obserwacji.¹⁴⁸ Zastosowanie powtarzalnej oceny za pomocą testu PASAT jest ograniczone przez wpływ efektu uczenia się na osiągnięte wyniki.¹⁴⁹ Wpływ uczenia się oceniano w badaniach fMR wykonywanych przed zadaniami ruchowymi i po ich zakończeniu. U chorych z SM obserwowano zmniejszony wpływ treningu, co oznacza mniejszą zdolność adaptacji.¹⁵⁰ Podawanie rywastygminy, inhibitora cholinesterazy, u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym normalizuje aktywację funkcji poznawczych badaną za pomocą zadań oceniających koncentrację i uwagę (test

Stroopa).^{135,151} Wyjaśnienie przydatności fMR w rehabilitacji wymaga jednak dalszych badań.¹⁵²

Zmęczenie

Zmęczenie jest częstym objawem SM. W badaniach z zastosowaniem fMR zaobserwowano powiązania między aktywnością korową a nasileniem zmęczenia.¹⁵³ Wyniki uzyskane w skali nasilenia zmęczenia wykazują odwrotną zależność z aktywnością w kilku obszarach związanych z ruchem, badaną przy ruchu zginania-prostowania palca prawej ręki. Większe zmęczenie obserwowano przy stosunkowo niższej aktywności w tych regionach. Kolejne badania wskazują, że pozaruchowe funkcje zwojów podstawy mogą być związane z uczuciem zmęczenia. U chorych z SM obserwowano większą aktywność w określonym czasie przy powtarzanych zadaniach oceniających prędkość przetwarzania.¹⁵⁴ Wykonywanie zadań mogących powodować zmęczenie w zakresie funkcji poznawczych (test PASAT) między sesjami fMR z wykorzystaniem zadań ruchowych prowadzi do wzrostu aktywności w pierwotnych obszarach pozaruchowych u chorych z SM, natomiast powoduje spadek aktywności u osób zdrowych. Oznacza to, że zmęczenie może sugerować wzrost poziomu reorganizacji neuronalnej wymaganej do wykonania określonego zadania.¹⁵⁵ Ponadto przy zmęczeniu nowo rekrutowane komórki mogą zachowywać się lub reagować inaczej niż już istniejące połączenia. W podobnym badaniu wykazano, że wykonywanie męczącego pod względem fizycznym zadania ruchowego między kolejnymi sesjami fMR prowadzi do niewielkiej zmiany aktywności u chorych z SM podczas drugiego skanowania (przeprowadzanego po zadaniu), natomiast u osób zdrowych obserwowano wzrost aktywności.¹⁵⁶ Porównanie między grupami wykazało jednak, że u pacjentów z SM aktywność była znacznie większa podczas pierwszego skanowania, a poziom aktywności podczas drugiego skanowania osiągał już maksymalne wartości u tych chorych. Powyższe badania wskazują, że zmęczenie u pacjentów z SM związane jest z wcześniejszym osiągnięciem limitu kompensacji neuronalnej. Konieczne są dalsze badania nad zagadnieniem zmęczenia w stwardnieniu rozsianym.

Zdolność połączeniowa

Biomarkerami progresji stwardnienia rozsianego w obrazowaniu było dotychczas pojawianie się zmian w obrazach T2 zależnych i ulegających wzmocnieniu kontrastowemu, przy założeniu, że liczba połączeń strukturalnych w mózgu chorych jest niższa. Hipotezę tę wspierają wyniki badań oceniających zależność między uszkodzeniem strukturalnym (zmiany w obrazach T2 zależnych) a zmianami funkcjonalnymi.^{157,158} Przechaszczkowa stymulacja magnetyczna i fMR oceniający funkcje ruchowe wykazały, że ubytek hamujących włókien ruchowych przechodzących przez ciało modzelewate koreluje ze wzrostem aktywności ruchowej po tej samej stronie.¹⁵⁹ U chorych na stwardnienie rozsiane z uszkodzeniem pęczka podłużnego górnego obserwowano obustronną aktywność

przy powtarzanych zadaniach dodawania bodźców, natomiast jednostronną aktywność (w zakresie półkuli językowo dominującej) stwierdzano u osób zdrowych oraz pacjentów z nieuszkodzonym pęczkiem podłużnym górnym (brak różnicy przy wykonywaniu zadania).¹⁶⁰ Badania połączeń funkcjonalnych i DTI z oceną połączeń strukturalnych między obszarami kory ruchowej wykazały bezpośrednią zależność między tymi połączeniami u chorych ze stwardnieniem rozsianym i u osób zdrowych.¹⁶¹

PRZYSZŁE KIERUNKI ROZWOJU

Kilka zagadnień wymaga dalszych badań czynnościowego rezonansu magnetycznego. Potrzebne są dalsze długoterminowe badania oceniające plastyczność adaptacyjną i rehabilitację.^{145,162} Obecne biomarkery obrazowania oceniające progresję choroby wykazują słabą perspektywną korelację z przebiegiem klinicznym i wymagają udoskonalenia.¹⁶³ Zdolność do prognozowania przebiegu SM może poprawić rozumienie procesu reorganizacji (włącznie z naturalnymi procesami naprawy tkanek, naturalną reorganizacją, reorganizacją w następstwie rehabilitacji oraz działań farmakologicznych) oraz ograniczenia korowej zdolności do adaptacji w zależności od potrzeb poznawczych. Pojedynczy obraz fMR obejmuje zazwyczaj jeden lub dwa szlaki, lecz objawy w SM mogą wynikać z uszkodzenia lub dysfunkcji wielu różnych dróg. Możliwość obrazowania ograniczone do jednego szlaku może zmniejszać zastosowanie fMR w prognozowaniu rokowania w stwardnieniu rozsianym. Funkcjonalne i strukturalne zdolności połączeń można jednak określać dla wielu różnych szlaków podczas tego samego badania, co może pozwolić pokonać to ograniczenie. Długoterminowe badania zdolności powstawania połączeń oraz badania innych biomarkerów czynnościowego rezonansu magnetycznego są niezbędne do lepszego zdefiniowania zastosowania fMR do analizy postępu choroby.

Często niedocenianym problemem w ocenie zależności intensywności sygnału od natlenowania krwi w fMR jest wpływ asymetrii funkcji półkulowych oraz niewłaściwe założenia badania. Na wyniki uzyskiwane w fMR i technikach obrazujących zdolności powstawania połączeń działa kilka możliwych czynników zakłócających i wpływających na ostateczny wynik, a wielu z nich nie uwzględniono w uprzednich badaniach. Należą do nich między innymi efekt ruchu,¹⁶⁵ liczne artefakty fizjologiczne,^{166,167} w tym reaktywność naczyń i przepływ krwi.¹⁶⁸ Należy także poszukiwać czułych metod behawioralnej oceny sprawności. Na przykład rękawice wykorzystujące światłowód są dokładniejsze w monitorowaniu ruchów ręki niż kontrola wzrokowa, ponieważ przy śledzeniu ruchów wzrokiem można łatwo przeoczyć delikatne ruchy mogące mieć wpływ na ostateczny wynik fMR. Pacjenci ze stwardnieniem rozsianym różnią się od osób zdrowych w wielu aspektach. Należą do nich m.in. mniejsza zdolność do pozostawania w bezruchu, zmieniony mózgowy przepływ krwi oraz zmniejszona zdolność do wykonywania

zadań behawioralnych. Jeżeli pominiemy te różnice w badaniach populacyjnych, można postawić pytanie, czy uzyskane wyniki nie wpływają z czynników niezwiązanych z chorobą, a cechujących daną populację chorych. Nawet w pojedynczej populacji pacjentów z SM zmiana powyższych zmiennych w czasie może wpływać na uzyskiwane dzięki fMR wyniki lub maskować istniejącą aktywność. Niezależnie od wspomnianych zastrzeżeń fMR stanowi cenne narzędzie służące obrazowaniu czynności kory mózgu oraz połączeń między różnymi obszarami mózgowia. Dane uzyskiwane dzięki obrazowaniu czynnościowego rezonansu magnetycznego, będące dopełnieniem danych pochodzących z konwencjonalnego obrazowania, przyczyniają się do lepszego zrozumienia mechanizmów leżących u podłoża SM.

Podsumowanie

Rezonans magnetyczny w krótkim czasie stał się podstawowym narzędziem badawczym w pracach nad stwardnieniem rozsianym. Postępy w zakresie obrazowania zapewniają bardziej precyzyjną charakterystykę mechanizmów uszkodzenia tkanek, takich jak demielinizacja i uszkodzenie aksonalne, oraz ich następstwa funkcjonalne i metaboliczne. Wspomniane narzędzia nie tylko zapewniają lepszy wgląd w patofizjologię stwardnienia rozsianego, lecz także mogą być przydatne w ocenie skuteczności terapii umożliwiających remielinizację oraz leczenia neuroprotektoryjnego.

Artykuł z Neurologic Clinics of North America (Volume 29, Issue 2, May 2011, Robert J. Fox, MD, Erik Beall, PhD, Pallab Bhattacharyya, PhD, Jacqueline T. Chen, PhD, Ken Sakaie, PhD) 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.

PIŚMIENICTWO

- McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001;50:121.
- Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, et al. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1998;338:278.
- Bermel RA, Bakshi R. The measurement and clinical relevance of brain atrophy in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2006;5:158.
- Fisher E, Rudick RA, Simon JH, et al. Eight-year follow-up study of brain atrophy in patients with MS. *Neurology* 2002;59:1412.
- Kappos L, Radue EW, O'Connor P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010;362:387.
- Miller DH, Soon D, Fernando KT, et al. MRI outcomes in a placebo-controlled trial of natalizumab in relapsing MS. *Neurology* 2007;68:1390.
- Rudick RA, Fisher E, Lee JC, et al. Use of the brain parenchymal fraction to measure whole brain atrophy in relapsing-remitting MS. Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. *Neurology* 1999;53:1698.
- Zivadinov R, Reder AT, Filippi M, et al. Mechanisms of action of disease-modifying agents and brain volume changes in multiple sclerosis. *Neurology* 2008;71:136.
- Duning T, Kloska S, Steinstrater O, et al. Dehydration confounds the assessment of brain atrophy. *Neurology* 2005;64:548.
- Altmann DR, Jaspars B, Barkhof F, et al. Sample sizes for brain atrophy outcomes in trials for secondary progressive multiple sclerosis. *Neurology* 2009;72:595.
- Fisher E, Barkhof F, van den Elskamp I, et al. Comparison of brain atrophy measurement methods in the context of a clinical trial. *Mult Scler* 2009;15:S217.
- Schmierer K, Tozer DJ, Scaravilli F, et al. Quantitative magnetization transfer imaging in postmortem multiple sclerosis brain. *J Magn Reson Imaging* 2007;26:41.
- Cercignani M, Basile B, Spano B, et al. Investigation of quantitative magnetisation transfer parameters of lesions and normal appearing white matter in multiple sclerosis. *NMR Biomed* 2009;22:646.
- Tozer D, Ramani A, Barker GJ, et al. Quantitative magnetization transfer mapping of bound protons in multiple sclerosis. *Magn Reson Med* 2003;50:83.
- Barkhof F, Bruck W, De Groot CJ, et al. Remyelinated lesions in multiple sclerosis: magnetic resonance image appearance. *Arch Neurol* 2003;60(8):1073.
- Schmierer K, Scaravilli F, Altmann DR, et al. Magnetization transfer ratio and myelin in postmortem multiple sclerosis brain. *Ann Neurol* 2004;56:407.
- Chen JT, Kuhlmann T, Jansen GH, et al. Voxel-based analysis of the evolution of magnetization transfer ratio to quantify remyelination and demyelination with histopathological validation in a multiple sclerosis lesion. *Neuroimage* 2007;36:1152.
- Giacomini PS, Levesque IR, Ribeiro L, et al. Measuring demyelination and remyelination in acute multiple sclerosis lesion voxels. *Arch Neurol* 2009;66:375.
- Filippi M, Rocca MA, Comi G. Magnetization transfer ratios of multiple sclerosis lesions with variable durations of enhancement. *J Neurol Sci* 1998;159(2):162.
- Fox J, Pike GB, De Stefano N, Narayanan S, et al. Multiple sclerosis: magnetization transfer MR imaging of white matter before lesion appearance on T2-weighted images. *Radiology* 2000;215(3):824.
- Richert ND, Ostuni JL, Bash CN, et al. Interferon beta-1b and intravenous methylprednisolone promote lesion recovery in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2001;7(1):49.
- Filippi M, Rocca MA, Sormani MB, et al. Short-term evolution of individual enhancing MS lesions studied with magnetization transfer imaging. *Magn Reson Imaging* 1999;17:979.
- Lai HM, Davie CA, Gass A, et al. Serial magnetisation transfer ratios in gadolinium-enhancing lesions in multiple sclerosis. *J Neurol* 1997;244(5):308.
- Silver N, Lai M, Symms M, et al. Serial gadolinium-enhanced and magnetization transfer imaging to investigate the relationship between the duration of bloodbrain barrier disruption and extent of demyelination in new multiple sclerosis lesions. *J Neurol* 1999;246:728.
- van Waesberghe JH, van Walderveen MA, Castelijns JA, et al. Patterns of lesion development in multiple sclerosis: longitudinal observations with T1-weighted spin-echo and magnetization transfer MR. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998;19:675.
- Dousset V, Gayou A, Brochet B, et al. Early structural changes in acute MS lesions assessed by serial magnetization transfer studies. *Neurology* 1998;51:1150.
- Bruck W, Schmied M, Suchanek G, et al. Oligodendrocytes in the early course of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1994;35:65.
- Chen JT, Collins DL, Atkins HL, et al. Magnetization transfer ratio evolution with demyelination and remyelination in multiple sclerosis lesions. *Ann Neurol* 2008;63:254.
- Prineas JW, Connell F. Remyelination in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1979;5:22.
- De Stefano N, Battaglini M, Stromillo ML, et al. Brain damage as detected by magnetization transfer imaging is less pronounced in benign than in early relapsing multiple sclerosis. *Brain* 2006;129:2008.
- Ramio-Torrenta L, Sastre-Garriga J, Ingle GT, et al. Abnormalities in normal appearing tissues in early primary progressive multiple sclerosis and their relation to disability: a tissue specific magnetisation transfer study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:40.
- Filippi M, Tortorella C, Rovaris M, et al. Changes in the normal appearing brain tissue and cognitive impairment in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:157.
- Khaleeli Z, Cercignani M, Audoin B, et al. Localized grey matter damage in early primary progressive multiple sclerosis contributes to disability. *Neuroimage* 2007;37:253.

34. Amato MP, Portaccio E, Stromillo ML, et al. Cognitive assessment and quantitative magnetic resonance metrics can help to identify benign multiple sclerosis. *Neurology* 2008;71:632.
35. Santos AC, Narayanan S, de Stefano N, et al. Magnetization transfer can predict clinical evolution in patients with multiple sclerosis. *J Neurol* 2002;249:662.
36. Khaleeli Z, Altmann DR, Cercignani M, et al. Magnetization transfer ratio in gray matter: a potential surrogate marker for progression in early primary progressive multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2008;65:1454.
37. Bozzali M, Rocca MA, Iannucci G, et al. Magnetization-transfer histogram analysis of the cervical cord in patients with multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999;20:1803.
38. Zackowski KM, Smith SA, Reich DS, et al. Sensorimotor dysfunction in multiple sclerosis and column-specific magnetization transfer-imaging abnormalities in the spinal cord. *Brain* 2009;132:1200.
39. Dwyer M, Bergsland N, Hussein S, et al. A sensitive, noise-resistant method for identifying focal demyelination and remyelination in patients with multiple sclerosis via voxel-wise changes in magnetization transfer ratio. *J Neurol Sci* 2009;282:86.
40. Arnold DL, Dalton CM, Narayanan S, et al. Magnetization transfer ratio imaging is feasible in large multicenter MS trials. *Neurology* 2010;74:A118.
41. Calabrese M, Rocca MA, Atzori M, et al. A 3-year magnetic resonance imaging study of cortical lesions in relapse-onset multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2010;67:376.
42. Geurts JJ, Pouwels PJ, Uitdehaag BM, et al. Intracortical lesions in multiple sclerosis: improved detection with 3D double inversion-recovery MR imaging. *Radiology* 2005;236:254.
43. Simon B, Schmidt S, Lukas C, et al. Improved in vivo detection of cortical lesions in multiple sclerosis using double inversion recovery MR imaging at 3 Tesla. *Eur Radiol* 2010;20(7):1675-83.
44. Bagnato F, Butman JA, Gupta S, et al. In vivo detection of cortical plaques by MR imaging in patients with multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27:2161.
45. Nelson F, Poonawalla AH, Hou P, et al. Improved identification of intracortical lesions in multiple sclerosis with phase-sensitive inversion recovery in combination with fast double inversion recovery MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007;28:1645.
46. Nelson F, Poonawalla A, Hou P, et al. 3D MPRAGE improves classification of cortical lesions in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008;14:1214.
47. Bagnato F, Yao B, Cantor F, et al. Multisequence-imaging protocols to detect cortical lesions of patients with multiple sclerosis: observations from a postmortem 3 Tesla imaging study. *J Neurol Sci* 2009;282:80.
48. Stejskal E, Tanner J. Spin diffusion measurements: spin echoes in the presence of a time-dependent field gradient. *J Chem Phys* 1965;42:288.
49. Moseley ME, Cohen Y, Mintorovitch J, et al. Early detection of regional cerebral ischemia in cats: comparison of diffusion- and T2-weighted MRI and spectroscopy. *Magn Reson Med* 1990;14:330.
50. Jones DK. The effect of gradient sampling schemes on measures derived from diffusion tensor MRI: a Monte Carlo study. *Magn Reson Med* 2004;51:807.
51. Feng S, Hong Y, Zhou Z, et al. Monitoring of acute axonal injury in the swine spinal cord with EAE by diffusion tensor imaging. *J Magn Reson Imaging* 2009;30:277.
52. Kim JH, Budde MD, Liang HF, et al. Detecting axon damage in spinal cord from a mouse model of multiple sclerosis. *Neurobiol Dis* 2006;21:626.
53. Budde MD, Kim JH, Liang HF, et al. Toward accurate diagnosis of white matter pathology using diffusion tensor imaging. *Magn Reson Med* 2007;57:688.
54. DeBoy CA, Zhang J, Dike S, et al. High resolution diffusion tensor imaging of axonal damage in focal inflammatory and demyelinating lesions in rat spinal cord. *Brain* 2007;130:2199.
55. Ciccarelli O, Werring DJ, Barker GJ, et al. A study of the mechanisms of normal appearing white matter damage in multiple sclerosis using diffusion tensor imaging—evidence of Wallerian degeneration. *J Neurol* 2003;250:287-374. Fox et al 56. Yu CS, Lin FC, Li KC, et al. Diffusion tensor imaging in the assessment of normal-appearing brain tissue damage in relapsing neuromyelitis optica. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27:1009.
57. Song SK, Yoshino J, Le TQ, et al. Demyelination increases radial diffusivity in corpus callosum of mouse brain. *Neuroimage* 2005;26:132.
58. Simon JH, Zhang S, Laidlaw DH, et al. Identification of fibers at risk for degeneration by diffusion tractography in patients at high risk for MS after a clinically isolated syndrome. *J Magn Reson Imaging* 2006;24:983.
59. Basser PJ, Pajevic S, Pierpaoli C, et al. In vivo fiber tractography using DT-MRI data. *Magn Reson Med* 2000;44(4):625.
60. Mori S, Crain B, Chacko V, et al. Three-dimensional tracking of axonal projections in the brain by magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 1999;45:265.
61. Behrens TE, Berg HJ, Jbabdi S, et al. Probabilistic diffusion tractography with multiple fibre orientations: what can we gain? *Neuroimage* 2007;34:144.
62. Jian B, Vemuri BC. Multi-fiber reconstruction from diffusion MRI using mixture of Wisharts and sparse deconvolution. *Inf Process Med Imaging* 2007;20:384.
63. Ozarslan E, Shepherd TM, Vemuri BC, et al. Resolution of complex tissue microarchitecture using the diffusion orientation transform (DOT). *Neuroimage* 2006;31:1086.
64. Tuch DS. Q-ball imaging. *Magn Reson Med* 2004;52:1358.
65. Kreher BW, Mader I, Kiselev VG. Gibbs tracking: a novel approach for the reconstruction of neuronal pathways. *Magn Reson Med* 2008;60:953.
66. Staempfli P, Jaermann T, Crelier GR, et al. Resolving fiber crossing using advanced fast marching tractography based on diffusion tensor imaging. *Neuroimage* 2006;30:110.
67. Lowe MJ, Horenstein C, Hirsch JG, et al. Functional pathway-defined MRI diffusion measures reveal increased transverse diffusivity of water in multiple sclerosis. *Neuroimage* 2006;32:1127.
68. Heiervang E, Behrens TE, Mackay CE, et al. Between session reproducibility and between subject variability of diffusion MR and tractography measures. *Neuroimage* 2006;33:867.
69. Smith SM, Jenkinson M, Johansen-Berg H, et al. Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *Neuroimage* 2006;31:1487.
70. Dineen RA, Vilisaar J, Hlinka J, et al. Disconnection as a mechanism for cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Brain* 2009;132:239.
71. Giorgio A, Palace J, Johansen-Berg H, et al. Relationships of brain white matter microstructure with clinical and MR measures in relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Magn Reson Imaging* 2010;31:309.
72. Filippi M, Cercignani M, Inglese M, et al. Diffusion tensor magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. *Neurology* 2001;56:304.
73. Ge Y, Law M, Johnson G, et al. Preferential occult injury of corpus callosum in multiple sclerosis measured by diffusion tensor imaging. *J Magn Reson Imaging* 2004;20:1.
74. Naismith RT, Xu J, Tutlam NT, et al. Increased diffusivity in acute multiple sclerosis lesions predicts risk of black hole. *Neurology* 2010;74:1694.
75. Werring DJ, Clark CA, Barker GJ, et al. Diffusion tensor imaging of lesions and normal-appearing white matter in multiple sclerosis. *Neurology* 1999;52(8):1626.
76. Shukla DK, Kaiser CC, Stebbins GT, et al. Effects of pioglitazone on diffusion tensor imaging indices in multiple sclerosis patients. *Neurosci Lett* 2010;472:153.
77. Sijens PE, Mostert JB, Irwan R, et al. Impact of fluoxetine on the human brain in multiple sclerosis as quantified by proton magnetic resonance spectroscopy and diffusion tensor imaging. *Psychiatry Res* 2008;164:274.
78. Fox RJ, McColl RW, Lee JC, et al. A preliminary validation study of diffusion tensor imaging as a measure of functional brain injury. *Arch Neurol* 2008;65:1179.
79. Reich DS, Zackowski KM, Gordon-Lipkin EM, et al. Corticospinal tract abnormalities are associated with weakness in multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;29:333.
80. Wedeen VJ, Hagmann P, Tseng WY, et al. Mapping complex tissue architecture with diffusion spectrum magnetic resonance imaging. *Magn Reson Med* 2005;54:1377.
81. Assaf Y, Ben-Bashat D, Chapman J, et al. High b-value q-space analyzed diffusion-weighted MRI: application to multiple sclerosis. *Magn Reson Med* 2002;47:115.
82. Mulkern RV, Gudbjartsson H, Westin CF, et al. Multi-component apparent diffusion coefficients in human brain. *NMR Biomed* 1999;12:51.
83. Jensen JH, Helpert JA, Ramani A, et al. Diffusional kurtosis imaging: the quantification of non-gaussian water diffusion by means of magnetic resonance imaging. *Magn Reson Med* 2005;53:1432.
84. Fox RJ. Picturing multiple sclerosis: conventional and diffusion tensor imaging. *Semin Neurol* 2008;28:453.
85. de Graaf RA. In vivo NMR spectroscopy Principles and techniques. New York: John Wiley & Sons; 1998.
86. Govindaraju V, Young K, Maudsley AA. Proton NMR chemical shifts and coupling constants for brain metabolites. *NMR Biomed* 2000;13:129.
87. Sajja BR, Wolinsky JS, Narayana PA. Proton magnetic resonance spectroscopy in multiple sclerosis. *Neuroimaging Clin N Am* 2009;19:45.

88. Davie CA, Barker GJ, Thompson AJ, et al. 1H magnetic resonance spectroscopy of chronic cerebral white matter lesions and normal appearing white matter in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;63:736.
89. Arnold DL, Matthews PM, Francis G, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy of human brain in vivo in the evaluation of multiple sclerosis: assessment of the load of disease. *Magn Reson Med* 1990;14:154.
90. Narayana PA, Doyle TJ, Lai D, et al. Serial proton magnetic resonance spectroscopic imaging, contrast-enhanced magnetic resonance imaging, and quantitative lesion volumetry in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1998;43:56.
91. Kapeller P, McLean MA, Griffin CM, et al. Preliminary evidence for neuronal damage in cortical grey matter and normal appearing white matter in short duration relapsing-remitting multiple sclerosis: a quantitative MR spectroscopic imaging study. *J Neurol* 2001;248:131.
92. Chard DT, Griffin CM, McLean MA, et al. Brain metabolite changes in cortical grey and normal-appearing white matter in clinically early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Brain* 2002;125:2342.
93. Gonen O, Catalaa I, Babb JS, et al. Total brain N-acetylaspartate: a new measure of disease load in MS. *Neurology* 2000;54:15.
94. Tiberio M, Chard DT, Altmann DR, et al. Metabolite changes in early relapsing-remitting multiple sclerosis. A two year follow-up study. *J Neurol* 2006;253:224.
95. Leary SM, Davie CA, Parker GJ, et al. 1H magnetic resonance spectroscopy of normal appearing white matter in primary progressive multiple sclerosis. *J Neurol* 1999;246:1023.
96. He J, Inglese M, Li BS, et al. Relapsing-remitting multiple sclerosis: metabolic abnormality in nonenhancing lesions and normal-appearing white matter at MR imaging: initial experience. *Radiology* 2005;234:211.
97. Inglese M, Li BS, Rusinek H, et al. Diffusely elevated cerebral choline and creatine in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Magn Reson Med* 2003;50:190.
98. Larsson HB, Christiansen P, Jensen M, et al. Localized in vivo proton spectroscopy in the brain of patients with multiple sclerosis. *Magn Reson Med* 1991;22:23.
99. Arnold DL, Matthews PM, Francis GS, et al. Proton magnetic resonance spectroscopic imaging for metabolic characterization of demyelinating plaques. *Ann Neurol* 1992;31:235.
100. Tartaglia MC, Narayanan S, De Stefano N, et al. Choline is increased in prelesional normal appearing white matter in multiple sclerosis. *J Neurol* 2002; 249:1382.
101. Srinivasan R, Sailasuta N, Hurd R, et al. Evidence of elevated glutamate in multiple sclerosis using magnetic resonance spectroscopy at 3 T. *Brain* 2005; 128:1016.
102. De Stefano N, Matthews PM, Antel JP, et al. Chemical pathology of acute demyelinating lesions and its correlation with disability. *Ann Neurol* 1995;38:901.
103. Fernando KT, McLean MA, Chard DT, et al. Elevated white matter myo-inositol in clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Brain* 2004;127: 1361.
104. Mader I, Seeger U, Weissert R, et al. Proton MR spectroscopy with metabolitenulling reveals elevated macromolecules in acute multiple sclerosis. *Brain* 2001; 124:953.
105. Davie CA, Hawkins CR, Barker GJ, et al. Serial proton magnetic resonance spectroscopy in acute multiple sclerosis lesions. *Brain* 1994;117(Pt 1):49.
106. Narayana PA, Wolinsky JS, Rao SB, et al. Multicentre proton magnetic resonance spectroscopy imaging of primary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler* 2004;10(Suppl 1):S73.
107. Bastianello S, Paolillo A, Giugni E, et al. MRI of spinal cord in MS. *J Neurovirol* 2000;6(Suppl 2):S130.
108. Tartaglino LM, Friedman DR, Flanders AE, et al. Multiple sclerosis in the spinal cord: MR appearance and correlation with clinical parameters. *Radiology* 1995;195:725.
109. Marliani AF, Clementi V, Albini-Riccioli L, et al. Quantitative proton magnetic resonance spectroscopy of the human cervical spinal cord at 3 Tesla. *Magn Reson Med* 2007;57:160.
110. Kendi AT, Tan FU, Kendi M, et al. MR spectroscopy of cervical spinal cord in patients with multiple sclerosis. *Neuroradiology* 2004;46:764.
111. Ciccarelli O, Wheeler-Kingshott CA, McLean MA, et al. Spinal cord spectroscopy and diffusion-based tractography to assess acute disability in multiple sclerosis. *Brain* 2007;130:2220.
112. Brownell B, Hughes JT. The distribution of plaques in the cerebrum in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1962;25:315.
113. Kidd D, Barkhof F, McConnell R, et al. Cortical lesions in multiple sclerosis. *Brain* 1999;122(Pt 1):17.
114. Choi IY, Lee SP, Merkle H, et al. In vivo detection of gray and white matter differences in GABA concentration in the human brain. *Neuroimage* 2006;33:85.
115. Petroff OA, Pleban LA, Spencer DD. Symbiosis between in vivo and in vitro NMR spectroscopy: the creatine, N-acetylaspartate, glutamate, and GABA content of the epileptic human brain. *Magn Reson Imaging* 1995;13:1197.
116. Dutta R, McDonough J, Yin X, et al. Mitochondrial dysfunction as a cause of axonal degeneration in multiple sclerosis patients. *Ann Neurol* 2006;59:478.
117. Bhattacharyya P, Phillips M, Bermel R, et al. Impaired motor performance in MS is associated with increased GABA level in sensorimotor cortex. *Proc Int Soc Magn Reson Med* 2010;18:390.
118. Kreis R. Issues of spectral quality in clinical 1H-magnetic resonance spectroscopy and a gallery of artifacts. *NMR Biomed* 2004;17:361.
119. Bhattacharyya PK, Lowe MJ, Phillips MD. Spectral quality control in motioncorrupted single-voxel J-difference editing scans: an interleaved navigator approach. *Magn Reson Med* 2007;58:808.
120. Felblinger J, Kreis R, Boesch C. Effects of physiologic motion of the human brain upon quantitative 1H-MRS: analysis and correction by retro-gating. *NMR Biomed* 1998;11:107.
121. Posse S, Cuenod CA, Le Bihan D. Human brain: proton diffusion MR spectroscopy. *Radiology* 1993;188:719.
122. Ziegler A, Decorp M. Signal-to-noise improvement in in-vivo spin-echo spectroscopy in the presence of motion. *J Magn Reson* 1993;102:26.
123. Buxton RB, Uludag K, Dubowitz DJ, et al. Modeling the hemodynamic response to brain activation. *Neuroimage* 2004;23(Suppl 1):S220.
124. Logothetis NK, Pauls J, Augath M, et al. Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature* 2001;412:150.
125. Kwong KK, Belliveau JW, Chesler DA, et al. Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992;89:5675.
126. Ogawa S, Lee TM, Kay AR, et al. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990;87: 9868.
127. Biswal B, Yetkin FZ, Haughton VM, et al. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn Reson Med* 1995;34:537.
128. Lowe MJ, Mock BJ, Sorenson JA. Functional connectivity in single and multislice echoplanar imaging using resting-state fluctuations. *Neuroimage* 1998;7:119.
129. Miki A, Nakajima T, Fujita M, et al. Functional magnetic resonance imaging of the primary visual cortex: evaluation of human afferent visual system. *Jpn J Ophthalmol* 1995;39:302.
130. Yousry TA, Berry I, Filippi M. Functional magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64(Suppl 1):S85.
131. Gareau PJ, Gati JS, Menon RS, et al. Reduced visual evoked responses in multiple sclerosis patients with optic neuritis: comparison of functional magnetic resonance imaging and visual evoked potentials. *Mult Scler* 1999;5:161.
132. Audoin B, Ibarrola D, Ranjeva JR, et al. Compensatory cortical activation observed by fMRI during a cognitive task at the earliest stage of MS. *Hum Brain Mapp* 2003;20:51.
133. Staffen W, Mair A, Zauner H, et al. Cognitive function and fMRI in patients with multiple sclerosis: evidence for compensatory cortical activation during an attention task. *Brain* 2002;125:1275.
134. Hillary FG, Chiaravalloti ND, Ricker JH, et al. An investigation of working memory rehearsal in multiple sclerosis using fMRI. *J Clin Exp Neuropsychol* 2003;25:965.
135. Parry AM, Scott RB, Palace J, et al. Potentially adaptive functional changes in cognitive processing for patients with multiple sclerosis and their acute modulation by rivastigmine. *Brain* 2003;126:2750.
136. Penner IK, Rausch M, Kappos L, et al. Analysis of impairment related functional architecture in MS patients during performance of different attention tasks. *J Neurol* 2003;250:461.
137. Sweet LH, Rao SM, Primeau M, et al. Functional magnetic resonance imaging of working memory among multiple sclerosis patients. *J Neuroimaging* 2004;14:150.
138. Lee M, Reddy H, Johansen-Berg H, et al. The motor cortex shows adaptive functional changes to brain injury from multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2000;47:606.

139. Reddy H, Narayanan S, Arnoutelis R, et al. Evidence for adaptive functional changes in the cerebral cortex with axonal injury from multiple sclerosis. *Brain* 2000;123(Pt 11):2314.
140. Reddy H, Narayanan S, Woolrich M, et al. Functional brain reorganization for hand movement in patients with multiple sclerosis: defining distinct effects of injury and disability. *Brain* 2002;125:2646.
141. Rocca MA, Matthews PM, Caputo D, et al. Evidence for widespread movement-associated functional MRI changes in patients with PPMS. *Neurology* 2002; 58:866.
142. Filippi M, Rocca MA, Mezzapapa DM, et al. A functional MRI study of cortical activations associated with object manipulation in patients with MS. *Neuroimage* 2004;21:1147.
143. Ciccarelli O, Toosy AT, Marsden JF, et al. Functional response to active and passive ankle movements with clinical correlations in patients with primary progressive multiple sclerosis. *J Neurol* 2006;253:882.
144. Rocca MA, Filippi M. Functional MRI in multiple sclerosis. *J Neuroimaging* 2007; 17(Suppl 1):36S.
145. Buckle GJ. Functional magnetic resonance imaging and multiple sclerosis: the evidence for neuronal plasticity. *J Neuroimaging* 2005;15:82S.
146. Pantano P, Mainero C, Lenzi D, et al. A longitudinal fMRI study on motor activity in patients with multiple sclerosis. *Brain* 2005;128:2146.
147. Korsholm K, Madsen KH, Frederiksen JL, et al. Recovery from optic neuritis: an ROI-based analysis of LGN and visual cortical areas. *Brain* 2007;130:1244.
148. Audoin B, Reuter F, Duong MV, et al. Efficiency of cognitive control recruitment in the very early stage of multiple sclerosis: a one-year fMRI follow-up study. *Mult Scler* 2008;14:786.
149. Cardinal KS, Wilson SM, Giesser BS, et al. A longitudinal fMRI study of the paced auditory serial addition task. *Mult Scler* 2008;14:465.
150. Morgen K, Kadam N, Sawaki L, et al. Training-dependent plasticity in patients with multiple sclerosis. *Brain* 2004;127:2506.
151. Cader S, Palace J, Matthews PM. Cholinergic agonism alters cognitive processing and enhances brain functional connectivity in patients with multiple sclerosis. *J Psychopharmacol* 2009;23:686.
152. Pelletier J, Audoin B, Reuter F, et al. Plasticity in MS: from functional imaging to rehabilitation. *Int MS J* 2009;16:26.
153. Filippi M, Rocca MA, Colombo B, et al. Functional magnetic resonance imaging correlates of fatigue in multiple sclerosis. *Neuroimage* 2002;15:559.
154. DeLuca J, Genova HM, Hillary FG, et al. Neural correlates of cognitive fatigue in multiple sclerosis using functional MRI. *J Neurol Sci* 2008;270:28.
155. Tartaglia MC, Narayanan S, Arnold DL. Mental fatigue alters the pattern and increases the volume of cerebral activation required for a motor task in multiple sclerosis patients with fatigue. *Eur J Neurol* 2008;15:413.
156. White AT, Lee JN, Light AR, et al. Brain activation in multiple sclerosis: a BOLD fMRI study of the effects of fatiguing hand exercise. *Mult Scler* 2009;15:580.
157. Mainero C, Caramia F, Pozzilli C, et al. fMRI evidence of brain reorganization during attention and memory tasks in multiple sclerosis. *Neuroimage* 2004;21:858.
158. Rocca MA, Gallo A, Colombo B, et al. Pyramidal tract lesions and movement-associated cortical recruitment in patients with MS. *Neuroimage* 2004;23:141.
159. Lenzi D, Conte A, Mainero C, et al. Effect of corpus callosum damage on ipsilateral motor activation in patients with multiple sclerosis: a functional and anatomical study. *Hum Brain Mapp* 2007;28:636.
160. Bonzano L, Pardini M, Mancardi GL, et al. Structural connectivity influences brain activation during PVSAT in Multiple Sclerosis. *Neuroimage* 2009; 44:9.
161. Lowe MJ, Beall EB, Sakaie KE, et al. Resting state sensorimotor functional connectivity in multiple sclerosis inversely correlates with transcallosal motor pathway transverse diffusivity. *Hum Brain Mapp* 2008;29:818.
162. Mainero C, Pantano P, Caramia F, et al. Brain reorganization during attention and memory tasks in multiple sclerosis: insights from functional MRI studies. *J Neurol Sci* 2006;245:93.
163. Ingle GT, Thompson AJ, Miller DH. Magnetic resonance imaging in primary progressive multiple sclerosis. *J Rehabil Res Dev* 2002;39:261.
164. Iannetti GD, Wise RG. BOLD functional MRI in disease and pharmacological studies: room for improvement? *Magn Reson Imaging* 2007;25:978.
165. Bullmore ET, Brammer MJ, Rabe-Hesketh S, et al. Methods for diagnosis and treatment of stimulus-correlated motion in generic brain activation studies using fMRI. *Hum Brain Mapp* 1999;7:38.
166. Bhattacharyya PK, Lowe MJ. Cardiac-induced physiologic noise in tissue is a direct observation of cardiac-induced fluctuations. *Magn Reson Imaging* 2004;22:9.
167. Lund TE, Madsen KH, Sidaros K, et al. Non-white noise in fMRI: does modelling have an impact? *Neuroimage* 2006;29:54.

Ciąg dalszy piśmiennictwa ze str. 43

63. Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR, et al. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain* 2008;131(Pt 3): 808–17.
64. Sormani MP, Rovaris M, Comi G, et al. A reassessment of the plateauing relationship between T2 lesion load and disability in MS. *Neurology* 2009;73(19): 1538–42.
65. Fisniku LK, Chard DT, Jackson JS, et al. Gray matter atrophy is related to longterm disability in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2008;64(3):247–54.
66. Fisher E, Lee JC, Nakamura K, et al. Gray matter atrophy in multiple sclerosis: a longitudinal study. *Ann Neurol* 2008;64(3):255–65.
67. Zhao Y, Petkau AJ, Trabulsee A, et al. Does MRI lesion activity regress in secondary progressive multiple sclerosis? *Mult Scler* 2010;16(4):434–42.
68. Li DK, Held U, Petkau J, et al. MRI T2 lesion burden in multiple sclerosis: a plateauing relationship with clinical disability. *Neurology* 2006;66(9): 1384–9.
69. Rio J, Comabella M, Montalban X. Predicting responders to therapies for multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2009;5(10):553–60.
70. Rovaris M. The definition of non-responder to multiple sclerosis treatment: neuroimaging markers. *Neurol Sci* 2008;29(Suppl 2):S222–4.
71. O'Riordan JI, Losseff NA, Phatourous C, et al. Asymptomatic spinal cord lesions in clinically isolated optic nerve, brain stem, and spinal cord syndromes suggestive of demyelination. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64(3): 353–7.
72. Freedman MS, Forrestal FG. Canadian treatment optimization recommendations (TOR) as a predictor of disease breakthrough in patients with multiple sclerosis treated with interferon beta-1a: analysis of the PRISMS study. *Mult Scler* 2008; 14(9):1234–41.
73. Sahraian MA, Radue EW, Haller S, et al. Black holes in multiple sclerosis: definition, evolution, and clinical correlations. *Acta Neurol Scand* 2010;122(1):1–8.
74. Calabrese M, Filippi M, Rovaris M, et al. Morphology and evolution of cortical lesions in multiple sclerosis. A longitudinal MRI study. *Neuroimage* 2008;42(4): 1324–8.
75. Bagnato F, Jeffries N, Richert ND, et al. Evolution of T1 black holes in patients with multiple sclerosis imaged monthly for 4 years. *Brain* 2003;126(Pt 8): 1782–9.
76. Giacomini PS, Arnold DL. Non-conventional MRI techniques for measuring neuroprotection, repair and plasticity in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 2008; 21(3):272–7.
77. Filippi M, Agosta F. Magnetic resonance techniques to quantify tissue damage, tissue repair, and functional cortical reorganization in multiple sclerosis. *Prog Brain Res* 2009;175:465–82.