

Paweł Gierach, Andrzej Głąbiński

Received: 06.12.2011

Accepted: 12.12.2011

Published: 30.12.2011

Korelacja obrazu MRI z neuropatologią i kliniką w stwardnieniu rozsianym

Correlation between MRI, neuropathology and clinics in multiple sclerosis

Oddział Kliniczny Propedeutyki Neurologicznej z Pododdziałem Udarowym Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika, ul. Pabianicka 62, 93-513 Łódź

Praca finansowana ze środków własnych

Streszczenie

Badanie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) techniką rezonansu magnetycznego (*magnetic resonance imaging*, MRI) jest obecnie najważniejszym badaniem dodatkowym w diagnostyce i monitorowaniu stwardnienia rozsianego (SM). W ostatnich latach pojawiło się duże zainteresowanie możliwościami poszukiwania korelacji między obrazem uzyskanym w MRI a kliniką i neuropatologią podczas rozwoju SM. Badacze poszukują korelacji między obrazem MRI a zapaleniem, demielinizacją, neurodegeneracją oraz gliozą w OUN. Obecnie uważa się, że hipointensywne zmiany w obrazach T1-zależnych najlepiej korelują z rozwojem demielinizacji i neurodegeneracją. Ponadto liczne badania potwierdzają, że objętość ognisk widzianych w sekwencji T1 może korelować z nasileniem niesprawności u pacjentów z SM. Obrazy T1-zależne wzmocnione gadoliną ujawniają miejsca w OUN, w których nastąpiło uszkodzenie bariery krew-mózg i świadczą o aktywnym procesie zapalnym. Olbrzymia większość ognisk patologicznych w OUN w przebiegu SM jest hiperintensywna w sekwencji T2. Nie jest to jednak obraz typowy dla jakiegokolwiek procesu patologicznego. Istnieją badania sugerujące, że liczba ognisk w sekwencji T2 u chorych z CIS (*clinically isolated syndrome*) koreluje z prawdopodobieństwem rozwoju SM w przyszłości. Przedstawione wyniki wskazują, że przy pomocy MRI wciąż nie uzyskujemy odpowiedzi na wiele pytań dotyczących przyżyciowej oceny zmian patologicznych zachodzących w OUN podczas SM, niemniej jednak dostępne dane sugerują, że możemy to już robić z pewnym przybliżeniem.

Słowa kluczowe: stwardnienie rozsiane, tomografia rezonansu magnetycznego, zapalenie, demielinizacja, neurodegeneracja, gliozą

Summary

Magnetic resonance imaging (MRI) of the central nervous system (CNS) is currently the most important imaging tool for diagnosis and monitoring of multiple sclerosis (MS). Recently several studies were published looking for the correlation between neuroimaging, clinics and pathology in the CNS during MS. These efforts are focused on seeking correlation between changes in MRI scans and inflammation, demyelination, neurodegeneration and gliosis in CNS. T1-weighted hypointensive lesions in MS correlate mostly with demyelination and neuronal loss. Moreover many trials indicate that the volume of T1-hypointense lesions correlate well with clinical disability in MS patients. Gadolinium enhancement in T1-weighted images reflects blood-brain barrier (BBB) breakdown and histologically correlates with the inflammatory phase of lesion development. Most MS lesions are hyperintense on T2-weighted MRI scans. The appearance of MRI changes in MS is not typical for any kind of tissue destruction. There are some trials suggesting that in clinically isolated syndromes (CIS) the number of cerebral T2-lesions is predictive for the development of definite MS in the

future. All of data presented above indicate that there are still many problems with correlating CNS neuroimaging data from MS patients with their clinical status as well as with CNS histopathology. However, there is some progress in that field lately because of development of the new MRI techniques.

Key words: multiple sclerosis, magnetic resonance imaging, inflammation, demyelination, neurodegeneration, gliosis

Stwardnienie rozsiane (łac. *sclerosis multiplex*, SM) jest chorobą o bardzo dużej różnorodności zarówno pod względem klinicznym, jak i patologicznym. Wprowadzenie do diagnostyki SM badania rezonansowego (*magnetic resonance imaging*, MRI) stanowi bardzo istotny etap w poznawaniu tej choroby. Poza znacznym ułatwieniem diagnozowania SM, MRI pozwala również z pewnym przybliżeniem przybliżyć obrazować procesy patologiczne zachodzące w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) w przebiegu tej choroby. Wiadomo jednocześnie, że nie ma żadnej specyficznej dla SM cechy w obrazie MRI, wobec czego nie można nigdy ustalić rozpoznania SM jedynie na podstawie samego obrazu MRI⁽¹⁾.

OBRAZ MRI MÓZGU W SM

Typowe zmiany rezonansowe obserwowane w SM to obecność tzw. plak demielinizacyjnych zlokalizowanych okołokomorowo z zajęciem ciała modzelowatego i podnamiotowo, a także zajęcie podkorowych włókien U oraz płata skroniowego, owoidalny kształt zmian czy wzmacnianie się niektórych plak w MRI po podaniu gadoliny. Istnieje jednak wiele chorób OUN, w których obraz MRI jest podobny do obrazu w SM. Diagnostyka różnicowa SM jest bardzo bogata i obejmuje między innymi choroby o podłożu naczyniowym, infekcyjnym czy autoimmunizacyjnym. We wszystkich tych chorobach obraz MRI OUN może być zbliżony.

MRI nie jest w SM tylko narzędziem diagnostycznym, ale również pomaga w monitorowaniu postępu choroby oraz w ocenie skuteczności jej leczenia^(2,3). Powszechnie przyjmuje się, że w miarę postępu choroby stwierdza się pojawianie się nowych ognisk oraz ich wzmacnianie się po podaniu środka kontrastowego – gadoliny. Obecnie wiemy, że MRI jest dużo bardziej czułą metodą oceny uszkodzenia OUN w SM niż stan kliniczny pacjenta⁽⁴⁾. Dotychczasowe badania wykazały jednak, że liczba i objętość plak demielinizacyjnych widocznych w OUN w sekwencji T2 nie koreluje znacząco ze stanem klinicznym chorego⁽⁵⁾. Podobnie nie wykazano takiej korelacji dla liczby plak wzmacniających się po podaniu gadoliny⁽⁶⁾.

Zmiany w obrazach T2-zależnych mają zwykle niewielkie rozmiary, są okrągłe lub owoidalne. Mogą pojawiać się we wszystkich obszarach OUN, najczęściej jednak występują okołokomorowo, podkorowo, jak również podnamiotowo. Chociaż SM jest chorobą istoty białej, w 5-10% zmiany mogą lokalizować się w istocie szarej – w korze mózgowej i w zwojach podstawy⁽⁷⁾. Zmiany te zwykle charakteryzują się mniejszym stopniem intensywności i są słabiej widoczne w obrazach T2-zależnych w porównaniu ze zmianami w istocie białej⁽⁸⁾. Z kolei zmiany

w istocie białej o słabiej zarysowanych granicach i mniejszym natężeniu intensywności sygnału, w porównaniu z tymi o silnym sygnale i wyraźnych brzegach, nazywane są *dirty-appearing white matter* (DAWM) i opisywane są u około 17% chorych z SM⁽⁹⁾.

OBRAZ MRI RDZENIA KRĘGOWEGO W SM

Rdzeń kręgowy stanowi częste umiejscowienie ognisk demielinizacyjnych u chorych z SM. Bywa zajęty nawet u więcej niż 80% pacjentów z SM^(10,11). Asymptomatyczne zajęcie rdzenia kręgowego dotyczy nawet 30-40% pacjentów z CIS⁽¹²⁾. Zmiany zajmują najczęściej odcinek szyjny rdzenia, umiejscawiają się grzbietowo-bocznie i są mniejsze niż długość dwóch sąsiadujących przestrzeni międzykręgowych⁽¹³⁾. W rdzeniu rzadziej niż w mózgu spotyka się wzmocnienie gadolinowe plak demielinizacyjnych^(14,15). Rzadziej również występują zmiany T1-zależne, podczas gdy atrofia rdzenia jest powszechnym zjawiskiem u chorych z SM^(16,17). Pacjenci ze zmianami w rdzeniu często prezentują objawy poprzecznego zapalenia rdzenia, a gdy ogniska demielinizacji przekraczają 3 sąsiednie przestrzenie międzykręgowo, należy przeprowadzić diagnostykę różnicową z chorobą Devica (*neuromyelitis optica*, NMO). W tej jednostce chorobowej MRI mózgu zwykle nie ujawnia zmian (poza pniem mózgu, gdzie mogą być obecne), a kluczowe dla różnicowania z SM jest oznaczenie wysokoswoistych dla NMO przeciwciał przeciwko akwaporynie-4⁽¹⁸⁻²⁰⁾.

POSZUKIWANIE KORELACJI POMIĘDZY OBRAZEM MRI A PATOLOGIĄ W OUN

W obrębie każdej plaki SM toczy się jednocześnie wiele procesów patologicznych. Zasadnicze z nich, takie jak: zapalenie, demielinizacja, neurodegeneracja i gliozę, próbuje się skorelować z obrazem MRI, poszukując nieinwazyjnej metody oceny zmian patologicznych w OUN chorych. Za miernik nasilenia zapalenia uważa się liczbę komórek zapalnych, a nasilenie demielinizacji bada się, określając liczbę komórek fagocytujących mielinę. Neurodegenerację ocenia się analizując ubytek neuronów, a gliozę – przy pomocy oceny aktywności astrocytów⁽²¹⁾. W analizie zależności między obrazem MRI a zmianami patologicznymi w OUN wykorzystuje się między innymi modele zwierzęce. Za prowadzeniem tego typu analiz przemawia łatwość uzyskiwania materiału patologicznego. Istnieją jednak liczne wątpliwości, czy te wyniki można odnosić do SM, głównie ze względu na brak idealnego modelu doświadczalnego SM^(22,23). Z tych powodów próbuje się również wykorzystywać materiał

autopsyjny do oceny zależności między patologią w OUN a obrazem MRI. Istotny problem tych badań stanowi obecność bardzo małej liczby aktywnych plak, ze względu na analizę materiału od pacjentów z przewlekłą fazą choroby. Ponadto na ocenę patologii wpływają w tych badaniach warunki przygotowywania materiału autopsyjnego.

Wobec słabości powyższych metod próbuje się wykorzystywać do oceny korelacji między MRI a patologią w OUN również biopsje mózgu. Jest to metoda stosowana bardzo rzadko u pacjentów z SM, jedynie w przypadkach nietypowego obrazu klinicznego i rezonansowego w celu wykluczenia innych chorób OUN, głównie nowotworów⁽²³⁾. Dzięki zastosowaniu aparatury stereotaktycznej możliwe jest jednak dość dokładne porównanie MRI z obrazem patologicznym z tego samego obszaru mózgu. Kolejną korzyścią tego typu analizy jest możliwość długoterminowej obserwacji tego obszaru OUN przy pomocy MRI⁽²⁴⁻²⁶⁾.

ZMIANY PATOLOGICZNE W OUN OCENIANE W SEKWENCJI T1

Obrazy T1-zależne wzmocnione gadoliną ujawniają miejsca w OUN, w których nastąpiło uszkodzenie bariery krew-mózg, i histologicznie świadczą o aktywnym procesie zapalnym. Te wzmocniające się w T1 zmiany zwykle wyprzedzają pojawienie się ognisk hiperintensywnych w obrazach T2 o kilka dni⁽²⁷⁾. Nadzwyczaj rzadko spotyka się zmiany w T1 wzmocniające się po kontrakcie przez okres dłuższy niż 6 miesięcy, zwykle jest to od 2 do 6 tygodni⁽²⁸⁾. Szacuje się, że około 65-80% zmian w T1 wzmocniających się po kontrakcie ma odpowiedniki hipointensywne w obrazach T2-zależnych⁽²⁹⁾. Te właśnie zmiany najczęściej stają się tzw. czarnymi dziurami – *black holes*⁽³⁰⁻³²⁾. Jednym z bardziej charakterystycznych objawów dla różnicowania zmian w SM od guzów czy zmian zakaźnych jest objaw otwartego pierścienia – *open-ring sign*, czyli niepełny pierścień skierowany swoją otwartą częścią w stronę istoty szarej lub przylegający do niej. Objaw ten występuje u 66-90% chorych z SM i tylko u 6-17% z guzami czy ropniami⁽³³⁾. Na podstawie badań stwierdza się, że istota szara jest nieporównywalnie bardziej dotknięta atrofią niż istota biała⁽³⁴⁾.

Zmiany hipointensywne w obrazach T1-zależnych zwane są czarnymi dziurami (*black holes*) wtedy, gdy utrzymują się nieprzerwanie przez minimum 6 miesięcy od czasu pojawienia się⁽³⁵⁾. Czas i intensywność sygnału w obrazach T1-zależnych odzwierciedla po części umiejscowienie tych zmian, okazuje się bowiem, że zmiany te pojawiają się stosunkowo często nadnamiotowo, rzadziej w tylnym dole czaszki i rdzeniu kręgowym⁽³⁴⁾. Czarne dziury najlepiej korelują histopatologicznie z demielinizacją i utratą neuronów⁽³⁶⁾. Szacuje się, że wśród chorych z postacią rzutowo-remisyjną zanik mózgu występuje z częstością 0,6-1,35% na rok⁽³⁷⁾. Atrofia mózgu jest zjawiskiem postępującym i niezależnym od postaci SM⁽³⁸⁾. Średnio pacjent z RRMS traci na rok 17,3 ml objętości mózgu⁽³⁹⁾. W różnych technikach obrazowania OUN wskaźniki oceny objętości mózgu świadczą o oczywistej przewadze atrofii istoty szarej w porównaniu z istotą białą⁽⁴⁰⁾. Mierzalne wskaźniki atrofii mózgu

są jednym z markerów stosowanych w badaniach klinicznych prowadzonych wśród chorych z SM⁽⁴¹⁾.

Przyjmuje się, że hipointensywność w T1 jest wynikiem powiększenia się przestrzeni zewnątrzkomórkowej, co może być konsekwencją wzrostu zawartości wody w tym regionie lub utratą tkankowych składników strukturalnych. Wzrost zawartości wody w danym obszarze OUN może wynikać z uszkodzenia bariery krew-mózg w tym obszarze, a ubytek tkanki doprowadza do powiększenia przestrzeni pozakomórkowej *ex vacuo*. W badaniach eksperymentalnych wykazano, że hipointensywność w T1 pojawia się już na bardzo wczesnych etapach rozwoju plaki demielinizacyjnej^(42,43).

ZMIANY PATOLOGICZNE W OUN OCENIANE W SEKWENCJI T2

Olbrzymia większość ognisk patologicznych w OUN w przebiegu SM jest hiperintensywna w sekwencji T2. Nie jest to obraz typowy dla jakiegokolwiek procesu patologicznego, ponieważ prawie każdy rodzaj patologii w OUN daje zmiany hiperintensywne w T2. Część tych zmian jest wynikiem lokalnego obrzęku tkanki w OUN⁽⁴⁴⁾. Obecność zmian hipointensywnych w T2 nasuwa podejrzenie choroby innej niż SM. Zmiany hipointensywne w T2 pojawiają się w SM jedynie na granicy zmian hiperintensywnych w T2 oraz na granicy zmian wzmocniających się po gadolinie lub w obszarach aktywnej demielinizacji z dużą liczbą komórek fagocytujących mielinę, które produkują dużo paramagnetycznych wolnych rodników^(45,46). Są sugestie, że nawet remielinizacja może objawiać się obecnością zmian hiperintensywnych w T2⁽⁴⁷⁾.

Poza zmianami T2-zależnymi w pniu mózgu i rdzeniu kręgowym inne T2-zależne zmiany rzadko mają tendencję do samostnej regresji^(45,48,49). Produkowane przez makrofagi substancje pozbawione właściwości paramagnetycznych powodują, że zmiany zapalne aktywne czasem są hipointensywne w obrazach T2-zależnych z towarzyszącym izo- lub hiperintensywnym pierścieniem wokół nich⁽³⁶⁾. Inną nieprawidłowością w MRI są hipointensywne zmiany w obrazach T2-zależnych spowodowane depozytami żelaza w istocie szarej, głównie w jądrach: soczewkowatym, ogoniastym, czerwionym, niskowzgórzowym, korze rolandycznej⁽⁴⁰⁾. Technika FLAIR dobrze uwidacznia zmiany okołokomorowe, natomiast jest mniej czuła w wykrywaniu plak w obrębie pnia mózgu i mózdzku⁽⁵⁰⁾.

ROLA KONTRASTU GADOLINOWEGO W OCENIE OUN

Wzmocnienie danej plaki przez gadolinę jest konsekwencją uszkodzenia bariery krew-mózg w tej okolicy⁽⁵¹⁻⁵⁴⁾. Pojawia się ono zwykle w świeżych aktywnych plakach, ale też niektóre plaki przewlekłe mogą charakteryzować się stałym uszkodzeniem tej bariery^(55,56). Charakterystyczne dla świeżych plak jest wzmocnienie obrączkowate. W pozostałych typach ognisk demielinizacyjnych wzmocnienie gadolinowe ma kształt bardziej nieregularny. Uważa się, że obrączkowate wzmocnienie świeżych plak koreluje z aktywacją makrofagów i ich udziałem w degradacji

mieliny. Potwierdza to, że wzmocnienie gadolinowe plaki jest markerem toczącego się w niej zapalenia i demielinizacji^(43,51,52).

KORELACJA MIĘDZY NEURODEGENERACJĄ A ZAPALENIEM I DEMIELINIZACJĄ W PLAKACH SM

Dotychczas sądzono, że uszkodzenie neuronów jest cechą późnego etapu SM, kiedy to choroba wchodzi w fazę przewlekłą. Obecnie dzięki badaniom histopatologicznym wiemy, że neurodegeneracja występuje już we wczesnej fazie choroby, w czasie powstawania zmian demielinizacyjnych⁽⁵⁷⁾. Badania prowadzone na materiale ludzkim dowodzą, że utrata neuronów jest przynajmniej w części niezależna od demielinizacji i że zależy głównie od makrofagów i limfocytów CD8. Ponadto na proces uszkodzenia neuronów istotny wpływ mają także limfocyty CD4, niektóre cytokiny oraz tlenek azotu. Badania przeprowadzone metodą spektroskopii rezonansu magnetycznego potwierdzają większy ubytek NAA wśród pacjentów z SPMS niż z RRMS i świadczą o większej neurodegeneracji właśnie u osób z tej grupy chorych⁽⁵⁸⁾. Ponieważ jednak w badaniach przeprowadzonych na materiale ludzkim obserwowano istotne różnice w utracie neuronów, nawet w obrębie tej samej postaci SM, stwierdzono, że muszą istnieć dodatkowe czynniki wyzwalające ten proces⁽⁵⁹⁾. Okazuje się, że ani wiek zachorowania, ani czas trwania choroby przed wykonywaną biopsją mózgu nie mają wpływu na utratę neuronów. Pacjenci z PPMS cechowali się najmniejszą utratą neuronów mózgu, ale największą utratą neuronów w rdzeniu kręgowym^(17,60).

Powszechnie uważa się, że hipointensywność w T1 w przebiegu SM koreluje dobrze z rozwojem neurodegeneracji, natomiast nie stwierdzono korelacji między hipointensywnością w T1 a demielinizacją oraz zapaleniem⁽⁴⁵⁾. Jest to szczególnie dobrze widoczne w przewlekłych nieaktywnych plakach demielinizacyjnych, gdzie nie ma oznak zapalenia oraz lokalnego obrzęku w OUN. W plakach aktywnych, gdzie obserwuje się wyraźne nacieki zapalne i demielinizację, oraz w plakach z istotną remielinizacją, której zwykle towarzyszy również odczyn zapalny, hipointensywność w T1 nie wynika jedynie z neurodegeneracji, ale częściowo także z zapalenia, demielinizacji i obrzęku lokalnej tkanki⁽⁴⁵⁾. Niektóre plaki hipointensywne w T1 mogą z czasem zanikać w kolejnych obrazach MRI, co potwierdza, że ta hipointensywność może w tych plakach mieć wieloczynnikowe podłoże, ponieważ nie ma podstaw do uznania odwracalności procesu neurodegeneracji^(31,61). Plaki, w których hipointensywność w T1 nie zanika, z czasem możemy uznać za ogniska o dużym nasileniu nieodwracalnej utraty neuronów. Obserwacja ta ma duże znaczenie w przypadku wykorzystywania hipointensywności w T1 do oceny skuteczności nowych leków na SM^(36,45). Opierając się na powyższych danych, można stwierdzić, że zanikanie hipointensywności w T1 po leczeniu niekonięcznie może być uznawane za indukowanie przez dany lek neuroregeneracji, ale również hamowanie przez niego rozwoju zapalenia, demielinizacji czy lokalnego obrzęku⁽⁴²⁾.

Bardzo trudnym zadaniem okazuje się dobranie odpowiedniej techniki umożliwiającej ocenę utraty komórek nerwowych.

Istnieje przynajmniej kilka tego przykładów: proces zapalny i demielinizacja mogą pojawiać się i zmieniać w ciągu kilku dni⁽²¹⁾, nieprecyzyjna jest również ocena gęstości neuronów w istocie białej w stosunku do przylegających plak demielinizacyjnych mierzona metodą spektroskopii MR (MRS)⁽⁶²⁾. Z kolei wykazano dość dobrą korelację obecności białka prekursorowego amyloidu (APP), a zwłaszcza jego akumulacji w proksymalnych odcinkach uszkodzonych aksonów w okresie do 30 dni od ostrego uszkodzenia, np. niedokrwienia, zapalenia, obrzęku⁽⁶³⁻⁶⁶⁾. Ocena APP jest dużo bardziej czuła niż klasyczne barwienie srebrem⁽⁶⁷⁾. Nadal jednak nie wiadomo, czy akumulacja APP w uszkodzonych aksonach odzwierciedla ich trwałe uszkodzenie, czy też mogą one przechodzić regenerację⁽⁶⁸⁾.

Mechanizmy zaangażowane w uszkodzenie aksonów różnią się od mechanizmów rozwoju demielinizacji. Na podstawie korelacji między ekspresją APP, liczbą makrofagów, mikrogleju i limfocytów CD8 wykazano, że proces zapalny ma bardzo istotny wpływ na uszkodzenie neuronów⁽⁶⁸⁾. Inne dane dotyczące roli limfocytów CD8 w uszkodzeniu aksonów pochodzą z badań eksperymentalnych nad białkami MHC klasy I prowadzonymi na myszach. Okazuje się, że po zainfekowaniu myszy wirusem Theilera (*Theiler's murine encephalomyelitis virus*, TMEV) występuje u nich demielinizacja, ale nie dochodzi jednocześnie do uszkodzenia aksonów⁽⁶⁹⁾. Aktywacja makrofagów i mikrogleju, podobnie jak ekspresja APP, dobrze koreluje z utratą aksonów. Jednym z możliwych mechanizmów zaangażowania makrofagów w neurodegenerację jest niszczenie aksonów przez wiązanie się z fragmentem Fc przeciwciał lub przez receptory dla dopełniacza.

Główne mediatory zapalne obecne w aktywnych plakach są produkowane przez makrofagi i mikroglej i stanowią istotny czynnik prowadzący do rozwoju demielinizacji. Nie wiążą się one z oznakami ostrego uszkodzenia neuronów, a zmniejszona gęstość aksonów w ogniskach większej ekspresji syntetazy tlenu azotu może być konsekwencją obrzęku powodowanego uszkodzeniem przez tlenek azotu bariery krew-mózg⁽⁷⁰⁾.

Podsumowując, demielinizacja jest zjawiskiem częściowo odwracalnym i nie prowadzi do utraty przewodzenia bodźców, natomiast uszkodzenie aksonów nieodwracalnie prowadzi do utraty przewodzenia impulsów nerwowych, ponieważ nie wykazano zjawiska regeneracji aksonów w OUN. Zatem wszelkie metody leczenia SM muszą nie tylko zapobiegać demielinizacji, ale przede działać neuroprotekcji i nie dopuszczać do rozwoju uszkodzenia aksonów.

KORELACJA OBRAZU MRI OUN Z KLINIKĄ

Zmiany OUN widoczne w badaniu MRI są często nieme klinicznie, a te obecne nie zawsze dokładnie korelują z niesprawnością u chorych (tzw. paradoks kliniczno-radiologiczny). Tłumaczy się to niską czułością powszechnie stosowanej skali niesprawności Kurtzkiego (EDSS), obecnością zmian w „niemych” obszarach OUN, niedających manifestacji klinicznej oraz z niską swoistością zmian opisywanych w tradycyjnych metodach obrazowania⁽⁷¹⁾. Na krótko przed i w czasie trwania rzutu choroby wzrasta liczba zmian wzmacniających się

po kontrakcie, co stanowi zapowiedź dalszej aktywności choroby. Wykazano korelację pomiędzy niesprawnością pacjentów a średnią częstością pojawiania się aktywnych ognisk w MRI wśród pacjentów z rzutowo-remisyjną i wtórnie postępującą postacią SM⁽⁷²⁾. MRI stanowi również bardzo istotne narzędzie oceny pacjentów z CIS (*clinically isolated syndrome*). U tych chorych liczba ognisk w obrazach T2-zależnych w dużym stopniu koreluje z ryzykiem rozwoju SM, w mniejszym zaś – z rozwojem niesprawności^(73,74).

Liczne badania potwierdzają, że objętość ognisk widzianych w sekwencji T1 może korelować z nasileniem niesprawności u pacjentów z SM⁽⁷⁵⁾. Podobną zależność obserwowano dla oceny atrofii mózgu i rdzenia kręgowego oraz obniżenia wskaźnika MTR (*magnetic transfer ratio*)^(41,76-78). Wykorzystując technikę MRS (*magnetic resonance spectroscopy*), wykazano, że obniżenie poziomu markera neurodegeneracji w OUN – NAA (N-acetyloasparaginianu) również dobrze koreluje z poziomem niepełnosprawności u chorych z SM⁽⁶⁰⁾. Tak zwane czarne dziury są związane z większym uszkodzeniem OUN i lepiej korelują z niesprawnością chorych niż zmiany w obrazach T2-zależnych⁽⁷⁵⁾. Związek zmian T2-zależnych jest również silniejszy z upośledzeniem funkcji poznawczych niż z niesprawnością ruchową u pacjentów z SM⁽⁷⁹⁾.

ROLA MRI W MONITOROWANIU SKUTECZNOŚCI LECZENIA SM

Aktywność choroby jest 5-10 razy częściej wykrywana w badaniu MRI OUN niż w badaniu klinicznym u pacjentów z RRMS i SPMS⁽⁸⁰⁾. Ten fakt stanowi istotny czynnik zachęcający do stosowania MRI jako bardzo wartościowego dodatkowego wskaźnika w badaniach klinicznych. Mimo że wstępne prace opierające się na wynikach badań klinicznych sugerują, że obecność i ilość aktywnych zmian w MRI może identyfikować stan odpowiedzi klinicznej pacjenta na interferon beta, nie ma w pełni wyskalowanych metod monitorowania leczenia immunomodulującego^(81,82). Ostatnio zwraca się uwagę na konieczność prowadzenia dalszych badań dotyczących monitorowania skuteczności leczenia SM przy pomocy MRI⁽⁸³⁾.

Przedstawione powyżej dane wskazują, że przy pomocy MRI wciąż nie poznajemy odpowiedzi na wiele pytań dotyczących przyżyciowej oceny zmian patologicznych zachodzących w OUN podczas SM, niemniej jednak dostępne dane sugerują, że możemy to już robić z pewnym przybliżeniem, a pojawianie się nowych zaawansowanych metod MRI, takich jak MRS czy MTR, może tę ocenę jeszcze bardziej ułatwić.

PIŚMIENNICTWO: BIBLIOGRAPHY:

1. Fazekas F., Barkhof F., Filippi M. i wsp.: The contribution of magnetic resonance imaging to the diagnosis of multiple sclerosis. *Neurology* 1999; 53: 448-456.
2. Miller D.H.: Guidelines for MRI monitoring of the treatment of multiple sclerosis: recommendations of the US

Multiple Sclerosis Society's task force. *Mult. Scler.* 1996; 1: 335-338.

3. Erickson B.J., Noseworthy J.H.: Value of magnetic resonance imaging in assessing efficacy in clinical trials of multiple sclerosis therapies. *Mayo Clin. Proc.* 1997; 72: 1080-1089.
4. Thompson A.J., Miller D., Youl B. i wsp.: Serial gadolinium-enhanced MRI in relapsing/remitting multiple sclerosis of varying disease duration. *Neurology* 1992; 42: 60-63.
5. Thompson A.J., Kermode A.G., MacManus D.G. i wsp.: Patterns of disease activity in multiple sclerosis: clinical and magnetic resonance imaging study. *BMJ* 1990; 300: 631-634.
6. Kappos L., Moeri D., Radue E.W. i wsp.: Predictive value of gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging for relapse rate and changes in disability or impairment in multiple sclerosis: a meta-analysis. *Gadolinium MRI Meta-analysis Group. Lancet* 1999; 353: 964-969.
7. Ormerod I.E., Miller D.H., McDonald W.I. i wsp.: The role of NMR imaging in the assessment of multiple sclerosis and isolated neurological lesions. A quantitative study. *Brain* 1987; 110: 1579-1616.
8. Bo L., Vedeler C.A., Nyland H. i wsp.: Intracortical multiple sclerosis lesions are not associated with increased lymphocyte infiltration. *Mult. Scler.* 2003; 9: 323-331.
9. Zhao G.J., Koopmans R.A., Li D.K. i wsp.: Effect of interferon beta-1b in MS. Assessment of annual accumulation of PD/T2 activity on MRI. *UBC MS/MRI Analysis Group and the MS Study Group. Neurology* 2000; 54: 200-206.
10. Bot J.C., Barkhof F., Polman C.H. i wsp.: Spinal cord abnormalities in recently diagnosed MS patients: added value of spinal MRI examination. *Neurology* 2004; 62: 226-233.
11. Nijeholt G.J., van Walderveen M.A., Castelijns J.A. i wsp.: Brain and spinal cord abnormalities in multiple sclerosis. Correlation between MRI parameters, clinical subtypes and symptoms. *Brain* 1998; 121: 687-697.
12. O'Riordan J.I., Losseff N.A., Phatouros C. i wsp.: Asymptomatic spinal cord lesions in clinically isolated optic nerve, brain stem, and spinal cord syndromes suggestive of demyelination. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1998; 64: 353-357.
13. Polman C.H., Reingold S.C., Edan G. i wsp.: Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the „McDonald Criteria”. *Ann. Neurol.* 2005; 58: 840-846.
14. Thorpe J.W., Kidd D., Moseley I.F. i wsp.: Serial gadolinium-enhanced MRI of the brain and spinal cord in early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology* 1996; 46: 373-378.
15. Kidd D., Thorpe J.W., Kendall B.E. i wsp.: MRI dynamics of brain and spinal cord in progressive multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1996; 60: 15-19.
16. Gass A., Filippi M., Rodegher M.E. i wsp.: Characteristics of chronic MS lesions in the cerebrum, brainstem, spinal cord, and optic nerve on T1-weighted MRI. *Neurology* 1998; 50: 548-550.
17. Stevenson V.L., Leary S.M., Losseff N.A. i wsp.: Spinal cord atrophy and disability in MS: a longitudinal study. *Neurology* 1998; 51: 234-238.
18. Brinar V.V., Habek M., Zadro I. i wsp.: Current concepts in the diagnosis of transverse myelopathies. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2008; 110: 919-927.
19. Brinar V.V., Habek M., Brinar M. i wsp.: The differential diagnosis of acute transverse myelitis. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2006; 108: 278-283.
20. Sahraian M.A., Moinfar Z., Khorramnia S., Ebrahim M.M.: Relapsing neuromyelitis optica: demographic and clinical features in Iranian patients. *Eur. J. Neurol.* 2010; 17: 794-799.
21. Lassmann H., Raine C.S., Antel J., Prineas J.W.: Immunopathology of multiple sclerosis: report on an international meeting held at the Institute of Neurology of the University of Vienna. *J. Neuroimmunol.* 1998; 86: 213-217.

22. Gold R., Hartung H.P., Toyka K.V.: Animal models for autoimmune demyelinating disorders of the nervous system. *Mol. Med. Today* 2000; 6: 88-91.
23. Lucchinetti C., Bruck W., Parisi J. i wsp.: Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann. Neurol.* 2000; 47: 707-717.
24. Nesbit G.M., Forbes G.S., Scheithauer B.W. i wsp.: Multiple sclerosis: histopathologic and MR and/or CT correlation in 37 cases at biopsy and three cases at autopsy. *Radiology* 1991; 180: 467-474.
25. Estes M.L., Rudick R.A., Barnett G.H., Ransohoff R.M.: Stereotactic biopsy of an active multiple sclerosis lesion. Immunocytochemical analysis and neuropathologic correlation with magnetic resonance imaging. *Arch. Neurol.* 1990; 47: 1299-1303.
26. Newcombe J., Hawkins C.P., Henderson C.L. i wsp.: Histopathology of multiple sclerosis lesions detected by magnetic resonance imaging in unfixed postmortem central nervous system tissue. *Brain* 1991; 114: 1013-1023.
27. Miller D.H., Rudge P., Johnson G. i wsp.: Serial gadolinium enhanced magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. *Brain* 1988; 111: 927-939.
28. He J., Grossman R.I., Ge Y., Mannon L.J.: Enhancing patterns in multiple sclerosis: evolution and persistence. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2001; 22: 664-669.
29. Filippi M., Rovaris M., Rocca M.A. i wsp.: Glatiramer acetate reduces the proportion of new MS lesions evolving into „black holes”. *Neurology* 2001; 57: 731-733.
30. Bagnato F., Jeffries N., Richert N.D. i wsp.: Evolution of T1 black holes in patients with multiple sclerosis imaged monthly for 4 years. *Brain* 2003; 126: 1782-1789.
31. van Waesberghe J.H., van Walderveen M.A., Castelijns J.A. i wsp.: Patterns of lesion development in multiple sclerosis: longitudinal observations with T1-weighted spin-echo and magnetization transfer MR. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 1998; 19: 675-683.
32. Ciccarelli O., Giugni E., Paolillo A. i wsp.: Magnetic resonance outcome of new enhancing lesions in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur. J. Neurol.* 1999; 6: 455-459.
33. Masdeu J.C., Moreira J., Trasi S. i wsp.: The open ring. A new imaging sign in demyelinating disease. *J. Neuroimaging* 1996; 6: 104-107.
34. Neema M., Stankiewicz J., Arora A. i wsp.: MRI in multiple sclerosis: what's inside the toolbox? *Neurotherapeutics* 2007; 4: 602-617.
35. Simon J.H., Li D., Traboulsee A. i wsp.: Standardized MR imaging protocol for multiple sclerosis: Consortium of MS Centers consensus guidelines. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2006; 27: 455-461.
36. Bitsch A., Kuhlmann T., Stadelmann C. i wsp.: A longitudinal MRI study of histopathologically defined hypointense multiple sclerosis lesions. *Ann. Neurol.* 2001; 49: 793-796.
37. Bermel R.A., Bakshi R.: The measurement and clinical relevance of brain atrophy in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2006; 5: 158-170.
38. Kalkers N.F., Ameziane N., Bot J.C. i wsp.: Longitudinal brain volume measurement in multiple sclerosis: rate of brain atrophy is independent of the disease subtype. *Arch. Neurol.* 2002; 59: 1572-1576.
39. Ge Y., Grossman R.I., Udupa J.K. i wsp.: Brain atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis and secondary progressive multiple sclerosis: longitudinal quantitative analysis. *Radiology* 2000; 214: 665-670.
40. Neema M., Stankiewicz J., Arora A. i wsp.: T1- and T2-based MRI measures of diffuse gray matter and white matter damage in patients with multiple sclerosis. *J. Neuroimaging* 2007; 17 suppl. 1: 16S-21S.
41. Rudick R.A.: Impact of disease-modifying therapies on brain and spinal cord atrophy in multiple sclerosis. *J. Neuroimaging* 2004; 14: 54S-64S.
42. Simon J.H., Lull J., Jacobs L.D. i wsp.: A longitudinal study of T1 hypointense lesions in relapsing MS: MSCRG trial of interferon beta-1a. *Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. Neurology* 2000; 55: 185-192.
43. Morrissey S.P., Stodal H., Zettl U. i wsp.: *In vivo* MRI and its histological correlates in acute adoptive transfer experimental allergic encephalomyelitis. Quantification of inflammation and oedema. *Brain* 1996; 119: 239-248.
44. Larsson H.B., Frederiksen J., Kjaer L. i wsp.: *In vivo* determination of T1 and T2 in the brain of patients with severe but stable multiple sclerosis. *Magn. Reson. Med.* 1988; 7: 43-55.
45. Bruck W., Bitsch A., Kolenda H. i wsp.: Inflammatory central nervous system demyelination: correlation of magnetic resonance imaging findings with lesion pathology. *Ann. Neurol.* 1997; 42: 783-793.
46. Powell T., Sussman J.G., Davies-Jones G.A.: MR imaging in acute multiple sclerosis: ringlike appearance in plaques suggesting the presence of paramagnetic free radicals. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 1992; 13: 1544-1546.
47. Bruck W., Sommermeier N., Bergmann M. i wsp.: Macrophages in multiple sclerosis. *Immunobiology* 1996; 195: 588-600.
48. Willoughby E.W., Grochowski E., Li D.K. i wsp.: Serial magnetic resonance scanning in multiple sclerosis: a second prospective study in relapsing patients. *Ann. Neurol.* 1989; 25: 43-49.
49. Koopmans R.A., Li D.K., Oger J.J. i wsp.: The lesion of multiple sclerosis: imaging of acute and chronic stages. *Neurology* 1989; 39: 959-963.
50. Hajnal J.V., De Coene B., Lewis P.D. i wsp.: High signal regions in normal white matter shown by heavily T2-weighted CSF nulled IR sequences. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 1992; 16: 506-513.
51. Hawkins C.P., Munro P.M., MacKenzie F. i wsp.: Duration and selectivity of blood-brain barrier breakdown in chronic relapsing experimental allergic encephalomyelitis studied by gadolinium-DTPA and protein markers. *Brain* 1990; 113: 365-378.
52. Seeldrayers P.A., Syha J., Morrissey S.P. i wsp.: Magnetic resonance imaging investigation of blood-brain barrier damage in adoptive transfer experimental autoimmune encephalomyelitis. *J. Neuroimmunol.* 1993; 46: 199-206.
53. Namer I.J., Steibel J., Piddlesden S.J. i wsp.: Magnetic resonance imaging of antibody-mediated demyelinating experimental allergic encephalomyelitis. *J. Neuroimmunol.* 1994; 54: 41-50.
54. Karlik S.J., Munoz D., St Louis J., Strejan G.: Correlation between MRI and clinico-pathological manifestations in Lewis rats protected from experimental allergic encephalomyelitis by acylated synthetic peptide of myelin basic protein. *Magn. Reson. Imaging* 1999; 17: 731-737.
55. Barnes D., Munro P.M., Youl B.D. i wsp.: The longstanding MS lesion. A quantitative MRI and electron microscopic study. *Brain* 1991; 114: 1271-1280.
56. Kwon E.E., Prineas J.W.: Blood-brain barrier abnormalities in longstanding multiple sclerosis lesions. An immunohistochemical study. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 1994; 53: 625-636.
57. Trapp B.D., Peterson J., Ransohoff R.M. i wsp.: Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 1998; 338: 278-285.
58. Matthews P.M., Pioro E., Narayanan S. i wsp.: Assessment of lesion pathology in multiple sclerosis using quantitative MRI morphometry and magnetic resonance spectroscopy. *Brain* 1996; 119: 715-722.
59. Lucchinetti C.F., Bruck W., Rodriguez M., Lassmann H.: Distinct patterns of multiple sclerosis pathology indicates heterogeneity on pathogenesis. *Brain Pathol.* 1996; 6: 259-274.

60. Davie C.A., Barker G.J., Thompson A.J. i wsp.: ¹H magnetic resonance spectroscopy of chronic cerebral white matter lesions and normal appearing white matter in multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1997; 63: 736-742.
61. Rovira A., Alonso J., Cucurella G. i wsp.: Evolution of multiple sclerosis lesions on serial contrast-enhanced T1-weighted and magnetization-transfer MR images. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 1999; 20: 1939-1945.
62. van Walderveen M.A., Kamphorst W., Scheltens P. i wsp.: Histopathologic correlate of hypointense lesions on T1-weighted spin-echo MRI in multiple sclerosis. *Neurology* 1998; 50: 1282-1288.
63. Li G.L., Farooque M., Holtz A., Olsson Y.: Changes of beta-amyloid precursor protein after compression trauma to the spinal cord: an experimental study in the rat using immunohistochemistry. *J. Neurotrauma* 1995; 12: 269-277.
64. Pierce J.E., Trojanowski J.Q., Graham D.I. i wsp.: Immunohistochemical characterization of alterations in the distribution of amyloid precursor proteins and beta-amyloid peptide after experimental brain injury in the rat. *J. Neurosci.* 1996; 16: 1083-1090.
65. Bramlett H.M., Kraydieh S., Green E.J., Dietrich W.D.: Temporal and regional patterns of axonal damage following traumatic brain injury: a beta-amyloid precursor protein immunocytochemical study in rats. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 1997; 56: 1132-1141.
66. Yam P.S., Takasago T., Dewar D. i wsp.: Amyloid precursor protein accumulates in white matter at the margin of a focal ischaemic lesion. *Brain Res.* 1997; 760: 150-157.
67. Gentleman S.M., Roberts G.W., Gennarelli T.A. i wsp.: Axonal injury: a universal consequence of fatal closed head injury? *Acta Neuropathol.* 1995; 89: 537-543.
68. Ferguson B., Matyszak M.K., Esiri M.M., Perry V.H.: Axonal damage in acute multiple sclerosis lesions. *Brain* 1997; 120: 393-399.
69. Rivera-Quinones C., McGavern D., Schmelzer J.D. i wsp.: Absence of neurological deficits following extensive demyelination in a class I-deficient murine model of multiple sclerosis. *Nat. Med.* 1998; 4: 187-193.
70. Giovannoni G.: Cerebrospinal fluid and serum nitric oxide metabolites in patients with multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 1998; 4: 27-30.
71. Goodin D.S.: Magnetic resonance imaging as a surrogate outcome measure of disability in multiple sclerosis: have we been overly harsh in our assessment? *Ann. Neurol.* 2006; 59: 597-605.
72. Filippi M., Rocca M.A.: Conventional MRI in multiple sclerosis. *J. Neuroimaging* 2007; 17 supl. 1: 3S-9S.
73. Brex P.A., Ciccarelli O., O'Riordan J.I. i wsp.: A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 158-164.
74. Morrissey S.P., Miller D.H., Kendall B.E. i wsp.: The significance of brain magnetic resonance imaging abnormalities at presentation with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. A 5-year follow-up study. *Brain* 1993; 116: 135-146.
75. Truyen L., van Waesberghe J.H., van Walderveen M.A. i wsp.: Accumulation of hypointense lesions („black holes”) on T1 spin-echo MRI correlates with disease progression in multiple sclerosis. *Neurology* 1996; 47: 1469-1476.
76. Losseff N.A., Webb S.L., O'Riordan J.I. i wsp.: Spinal cord atrophy and disability in multiple sclerosis. A new reproducible and sensitive MRI method with potential to monitor disease progression. *Brain* 1996; 119: 701-708.
77. Simon J.H., Jacobs L.D., Campion M.K. i wsp.: A longitudinal study of brain atrophy in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Neurology* 1999; 53: 139-148.
78. Gass A., Barker G.J., Kidd D. i wsp.: Correlation of magnetization transfer ratio with clinical disability in multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 1994; 36: 62-67.
79. Rovaris M., Filippi M., Falautano M. i wsp.: Relation between MR abnormalities and patterns of cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neurology* 1998; 50: 1601-1608.
80. Rovaris M., Filippi M.: Defining the response to multiple sclerosis treatment: the role of conventional magnetic resonance imaging. *Neurol. Sci.* 2005; 26 supl. 4: S204-S208.
81. Sormani M.P., Bonzano L., Roccatagliata L. i wsp.: Magnetic resonance imaging as a potential surrogate for relapses in multiple sclerosis: a meta-analytic approach. *Ann. Neurol.* 2009; 65: 268-275.
82. Filippi M., Rocca M.A., Arnold D.L. i wsp.: EFNS guidelines on the use of neuroimaging in the management of multiple sclerosis. *Eur. J. Neurol.* 2006; 13: 313-325.
83. Lövgren K.O., Anzalone N., Dörfler A. i wsp.: MR imaging in multiple sclerosis: review and recommendations for current practice. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2010; 31: 983-989.