

VLOGA MAGNETNE RESONANCE PRI OBRAVNAVI DEMIELINIZACIJSKIH OBOLENJIH OSREDNJEGA ŽIVČEVJA



rn

MEDICINSKI
RAZGLEDI

MEDICINSKI RAZGLEDI

Marec 2016

VLOGA MAGNETNE RESONANCE PRI OBRAVNAVI DEMIELINIZACIJSKIH OBOLENJIH OSREDNJEGA ŽIVČEVJA

ORGANIZATORJI

Katedra za slikovno diagnostiko
Medicinske fakultete Univerze
v Ljubljani in Nevroradiološka sekcija
Združenja radiologov Slovenije.

ORGANIZACIJSKI ODBOR

Aleš Koren, Nuška Pečarič Meglič,
Katarina Šurlan Popovič, Tina
Vipotnik Vesnaver, Matej Vrabec

UREDNIKA

Katarina Šurlan Popovič

UREDNIŠTVO

Tjaša Divjak, Nik Krajnc,
Urban Neudauer, Nika Vrabič

UREDNIŠTVO

Društvo Medicinski razgledi
Korytkova ulica 2
1000 Ljubljana
Slovenija

T (01) 524 23 56 **F** (01) 543 70 11

E info@medrazgl.si

S www.medrazgl.si

POR: 02014-0050652588

GLAVNI UREDNIK

Rok Kučan

ODGOVORNI UREDNIK

Matej Goričar

TEHNIČNI UREDNIKI

Valentina Ahac, Sara Kukman,
Urban Neudauer

UREDNIŠKI ODBOR

Tjaša Divjak, Tjaša Gortnar, Kristina
Jevnikar, Nik Krajnc, Ožbej Kunšič,
Klemen Lovšin, Andraž Nendl, Saša
Štupar, Lana Vodnik, Nika Vrabič, Dinko
Zavrl, Črt Zavrnjak, Hana Zavrtanik

LEKTORJA

Mateja Hočevar Gregorič,
Kristijan Armeni

PRELOM

SYNCOMP d.o.o.

TISK

Tiskarna VEK d.o.o.

ZBORNIK ABSTRAHIRAJO IN/ALI INDEKSIRAJO

Biological Abstracts, Biomedicina
Slovenica, Bowker International,
Chemical Abstracts, Nutritional
Abstracts

COPYRIGHT © MEDICINSKI RAZGLEDI 2016

Vse pravice pridržane. Razmnoževanje ali razširjanje posameznih delov ali celotne publikacije s katerim koli sredstvom brez pisnega privoljenja založbe je prepovedano.

VLOGA MAGNETNE RESONANCE PRI OBRAVNAVI DEMIELINIZACIJSKIH OBOLENJIH OSREDNJEGA ŽIVČEVJA

- 5 Magnetnoresonančno slikanje pri multipli sklerozi – *Nuška Pečarič Meglič*
- 23 Magnetna resonanca hrbtenjače pri demielinizacijskem obolenju osrednjega živčevja – *Katarina Šurlan Popovič*
- 33 Akutni diseminirani encefalomyelitis – *Tina Vipotnik Vesnaver*
- 39 Nevromielitis vidnega živca ali Devicova bolezen – *Tina Vipotnik Vesnaver*
- 45 Progresivna multifokalna levkoencefalopatija in vnetni sindrom imunske obnove pri bolnikih z multiplo sklerozo, zdravljenih z natalizumabom – vloga magnetnoresonančnega slikanja – *Matej Vrabec*
- 51 Arteriopatije, ki povzročajo demielinizaciji podobne spremembe v možganovini – *Aleš Koren*

SLOVAR KRATIC

- ACM** – srednja možganska arterija; lat. *arteria cerebri media*
- ADC** – mapa difuzijskega koeficienta; angl. *apparent diffusion coefficient map*
- AQP4-Ab** – protitelesa proti vodnemu kanalčku, akvaporinu 4; angl. *aquaporin-4 antibodies*
- ADEM** – akutni diseminirani encefalomieltis
- BG** – bazalna jedra; angl. *basal ganglia*
- CADASIL** – cerebralna avtosomno dominantna arteriopatija s subkortikalnimi infarkti in levkoencefalopatijo; angl. *cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy*
- CIS** – klinično izoliran sindrom; angl. *clinical isolated syndrome*
- CTA** – CT-angiografija
- CTV** – CT-venografija
- DIR** – slikanje z dvojno inverzijo magnetizacije; angl. *double inversion recovery*
- DIS** – razpršenost bolezni v prostoru, angl. *dissemination in space*
- DIT** – razpršenosti bolezni v času, angl. *dissemination in time*
- DSA** – digitalna subtrakcijska angiografija
- DTI** – difuzijsko tenzorsko slikanje; angl. *diffusion tensor imaging*
- DWI** – difuzijsko poudarjena slika; angl. *diffusion weighted imaging*
- FA** – frakcijska anizotropija
- FLAIR** – sekvenca z inverzijo magnetizacije, ki izniči signal tekočine; angl. *fluid attenuated inversion recovery*
- Gd-KS** – gadolinijevo kontrastno sredstvo
- HAART** – visoko aktivna retrovirusna terapija; angl. *highly active antiretroviral therapy*
- IRIS** – vnetni sindrom imunske obnove; angl. *immune reconstitution inflammatory syndrome*
- JCV** – virus JC
- KS** – kontrastno sredstvo
- LESCL** – lezije v hrbtenjači, ki zajemajo osrednjo sivo substanco in se raztezajo v dolžini več kot treh vretenc; angl. *longitudinally extensive spinal cord lesions*
- MELAS** – mitohondrijska encefalomiopatija, laktatna acidoza in možganskim kapem podobne epizode; angl. *mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes*
- MIP** – projekcija največje intenzitete; angl. *maximum intensity projection*
- MKP** – možgansko-krvna pregrada
- MR** – slikanje z magnetno resonanco
- MRA** – MR-angiografija
- MRS** – MR-spektroskopija
- MS** – multipla skleroza
- OŽ** – osrednje živčevje
- STIR** – sekvenca za izničenje signala maščobe; angl. *short tau inversion*
- SLE** – sistemski lupus eritematozus
- SWI** – slikanje s sekvenco, občutljivo na lokalne nehomogenosti magnetnega polja; angl. *susceptibility weighted imaging*
- PD** – sekvenca spinskega odmeva in s protonsko gostoto; angl. *proton density*
- PML** – progresivna multifokalna levkoencefalopatija
- PPMS** – primarna progresivna multipla skleroza
- PRES** – posteriorna reverzibilna encefalopatija; angl. *posterior reversible encephalopathy syndrome*
- 3D SPGR** – 3D T1-poudarjena sekvenca gradientnega odmeva; angl. *3D spoiled gradient recalled echo*

UVODNA BESEDA

S pričetkom klinične uporabe magnetne resonance v zgodnjih 80. letih prejšnjega stoletja smo radiologi končno dobili orodje, s katerim smo jasno videli in spremljali potek bolezni možganov in hrbtenjače. Hiter tehnološki razvoj nam danes omogoča ne le morfološki prikaz bolezenskih sprememb, temveč tudi vpogled v njihovo celično strukturo in delovanje. Hkrati so se z razvojem tehnologije razvijala tudi paramagnetna kontrastna sredstva, s katerimi smo začeli spremljati naravni potek bolezni in učinke zdravljenja. Z magnetnoresonančnimi preiskavami demielinizacijskih bolezni osrednjega živčnega sistema se radiologi srečujemo vsak dan. Demielinizacija je beseda, ki opisuje bolezenski propad mielina v osrednjem živčnem sistemu in zajame veliko skupino bolezni. Demielinizacijske bolezni imajo ne glede na različne vzroke nastanka in njihov klinični potek pri magnetnoresonančni preiskavi pogosto podoben izgled. To za radiologa predstavlja velik diagnostični izziv. A kljub temu magnetna resonanca z morfološkimi in s funkcionalnimi sekvencami ostaja radiološka metoda izbora v obravnavi demielinizacijskih bolezni osrednjega živčnega sistema. Zato je za vsakega radiologa pomembno, da pozna klinični potek, način zdravljenja, predvsem pa vse radiološke značilnosti in diferencialne diagnoze demielinizacijskih bolezni, kar smo avtorji tudi poskušali predstaviti. V pričujoči publikaciji smo opisali najpogostejše demielinizacijske bolezni osrednjega živčnega sistema, s katerimi se srečujemo v naši vsakdanji radiološki praksi. Verjamemo, da bo publikacija dober učni pripomoček za radiologe, specializante radiologije, študente in vse ostale klinike, ki se pri svojem delu srečujejo s tovrstnimi obolenji.

Doc. dr. Katarina Šurlan Popovič, dr. med.





Science For A Better Life

Nuška Pečarič Meglič¹

Magnetnoresonančno slikanje pri multipli sklerozi

UVOD

Multipla skleroza (MS) je najpogostejša vnetna demielinizacijska bolezen osrednjega živčevja (OŽ) pri mladih in ljudeh srednjih let, lahko pa prizadene tudi starejše ljudi. Zanj so značilna žarišča demielinizacije, razpršena v prostoru in času. Diagnoza temelji na značilni klinični sliki in poteku, ki ga predstavljajo bodisi zagoni ali postopno napredovanje nevrološke prizadetosti.

Po McDonaldovih merilih so za postavitev diagnoze MS potrebni dokazi razpršenosti žarišč v prostoru in času. Pri tem ima MR-preiskava pomembno vlogo, saj lahko pokaže raztresene lezije v možganih in hrbtenjači (razpršenost v prostoru) ter lezije v različnih stadijih razvoja, aktivne, neaktivne in nove lezije na kontrolnem slikanju (prikaz razpršenosti v času), kar omogoča čim zgodnejšo diagnozo in čim zgodnejše zdravljenje. V kombinaciji z značilnimi kliničnimi simptomi omogoča zgodnejšo in zanesljivejšo diagnozo bolezni kot klinična slika sama. MR-preiskava je slikovna metoda izbora za diagnozo in spremljanje bolezni pri odraslih in otrocih z MS.

MR je v zadnjih dveh desetletjih veliko prispevala k razumevanju patofiziologije MS in povezanosti patofizioloških sprememb s klinično izraženostjo bolezni. Pomembno vlogo ima tudi pri spremljanju učinkov zdravljenja in pri prognozi bolezni oziroma napovedi invalidnosti. Z MR-preiskavo tudi izključimo druge možne bolezni. Z razvojem MR-tomografov in novih tehnik slikanja se je pojavila velika raznolikost med protokoli MR-slikanja pri bolnikih z MS med različnimi centri.

Na srečanju mednarodne skupine nevrologov in radiologov v Vancouvru novembra 2001 so bile sprejete smernice in priporočila za standardizirane protokole MR-slikanja za diagnozo in spremljanje bolnikov z MS.

¹ Nuška Pečarič Meglič, dr. med., Klinični inštitut za radiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana

KLINIČNA SLIKA IN PATOLOŠKE SPREMEMBE

MS najpogostejše poteka kot ponavljajoča se remitentna oblika z zagoni bolezni, ki se kažejo z znaki žariščne okvare bele možganine različnih delov OŽ. Simptomatika zagonov pri večini bolnikov v zgodnjih fazah bolezni povsem izžveni. Kadar ob prvem kliničnem dogodku še nimamo dokazov za razsoj bolezni v času, govorimo o klinično izoliranem sindromu (angl. *clinical isolated syndrome*, CIS). Za napredujoče oblike bolezni, tako primarno kot sekundarno napredujočo obliko, je značilno postopno napredovanje prizadetosti v obdobju več mesecev ali let, z dodatnimi zagoni ali brez.

Pri vseh oblikah bolezni so v OŽ prisotna žarišča demielinizacije, t. i. plaki, v katerih najdemo infiltrate vnetnih celic, demielinizacijo aksonov, remielinizacijo, gliozo in nevrodegeneracijo aksonov. V akutnih plakih so vidni izdatni obžilni ali parenhimski infiltrati predvsem citotoksičnih limfocitov T, makrofagov in aktivirane mikroglije. V kroničnih plakih prevladujejo demielinizacija, izguba aksonov (tudi do 80 %) in gliosa. Prav vnetje bi lahko bilo vzrok za demielinizacijo in nevrodegeneracijo, hkrati pa predstavlja neugodno okolje za remielinizacijo znotraj plaka. Vnetje je prisotno tudi v kroničnih plakih. S trajanjem bolezni in staranjem bolnika je vnetje vse manj izraženo.

Spoznanja zadnjih dveh desetletij o nezadostni učinkovitosti protivnetnih zdravil pri napredujočih oblikah bolezni so pozornost raziskovalcev usmerila tudi na nevrodegeneracijo. Čeprav lahko posledice nevrodegeneracije prepričljivo ugotovimo le s kliničnim napredovanjem prizadetosti, lahko za spremljanje nevrodegeneracije uporabljamo tudi slikovno merjenje atrofije možganov in hrbtenjače.

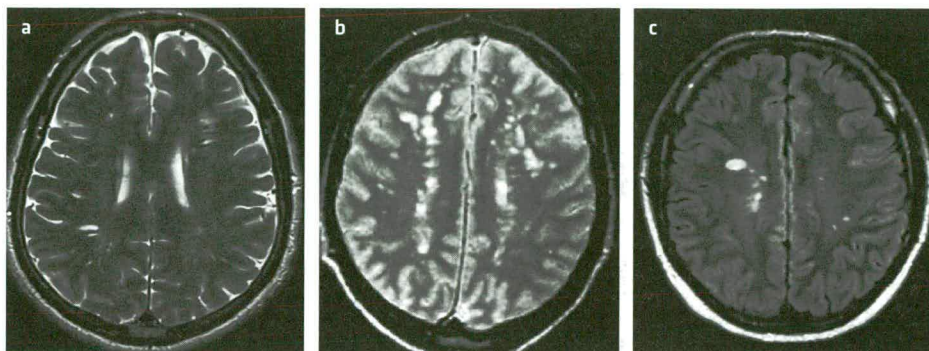
ZNAČILNE NAJDBE NA MAGNETNORESONANČNIH SLIKAH

MS se na MR-slikah pokaže z žariščnimi spremembami, s t. i. demielinizacijskimi

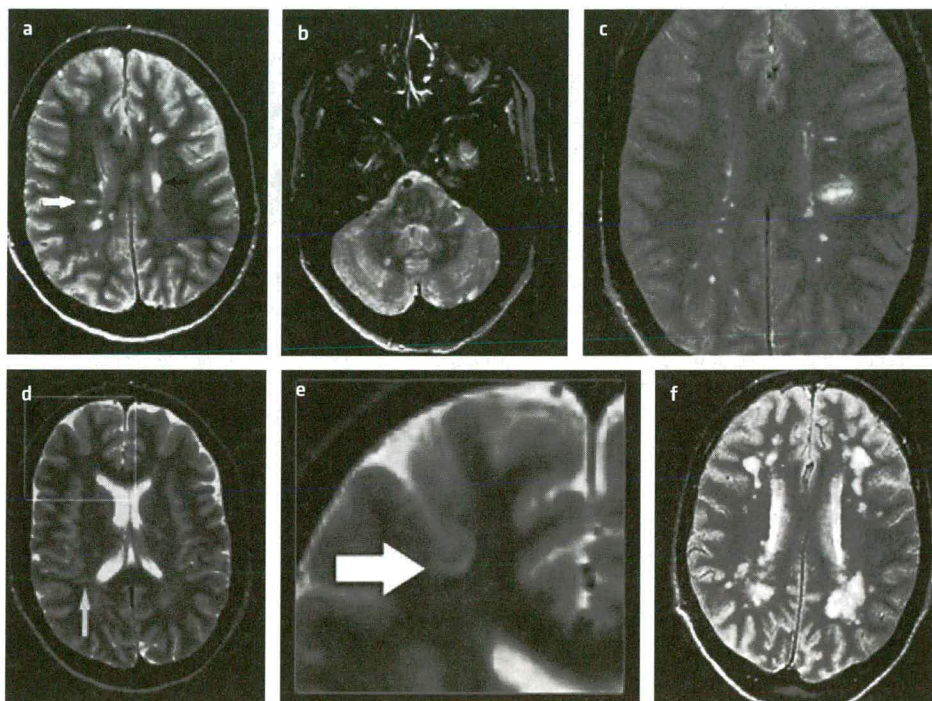
lezijami v različnih delih OŽ, in kot razpršena bolezen. Prizadene belo in sivo možgano-vino ter hrbtenjačo. Demielinizacijske lezije patohistološko predstavljajo tri različne stadije razvoja bolezni, in sicer vnetje z edemom, demielinizacijo in gliozo. Nova področja aktivnega vnetja in demielinizacije so na T2-sekvencah in sekvencah z inverzijo magnetizacije, ki izniči signal tekočin (angl. *fluid attenuate inversion recovery*, FLAIR) hiperintenzivnega – zvišanega signala, na T1-obteženih slikah pa so področja izointenzivnega ali rahlo hipointenzivnega – znižanega signala. Zaradi vnetja in okvare možgansko-krvne pregrade (MKP) se v aktivnih lezijah na T1-sekvencah z gadolinijevim kontrastnim sredstvom (Gd-KS) ojača signal. Pravimo, da se lezije s kontrastom obarvajo. Ti plaki lahko izginejo ali se zmanjšajo v roku meseca ali več, simptomi se popravijo. Sčasoma obnova tkiva ni več popolna in ostanejo trajne spremembe tkiva v predelu vnetnega žarišča. Nekateri plaki se spremenijo v črne luknje (angl. *black holes*) in imajo izrazito znižan T1-signal. V njih pride do popolne izgube mielina ter do okvare živčnih celic in aksonov, ki pa sta nepovratni.

Večina žarišč, ki jih ugotovimo z MR-slikanjem, je klinično nemih in ne sproži nastanka kliničnih simptomov oz. znakov. Le približno 10 % sprememb v OŽ je povezanih s simptomi oz. z znaki bolezni, medtem ko je delež sprememb v hrbtenjači, ki povzročajo bolezenske znake, znatno večji (30–40 %).

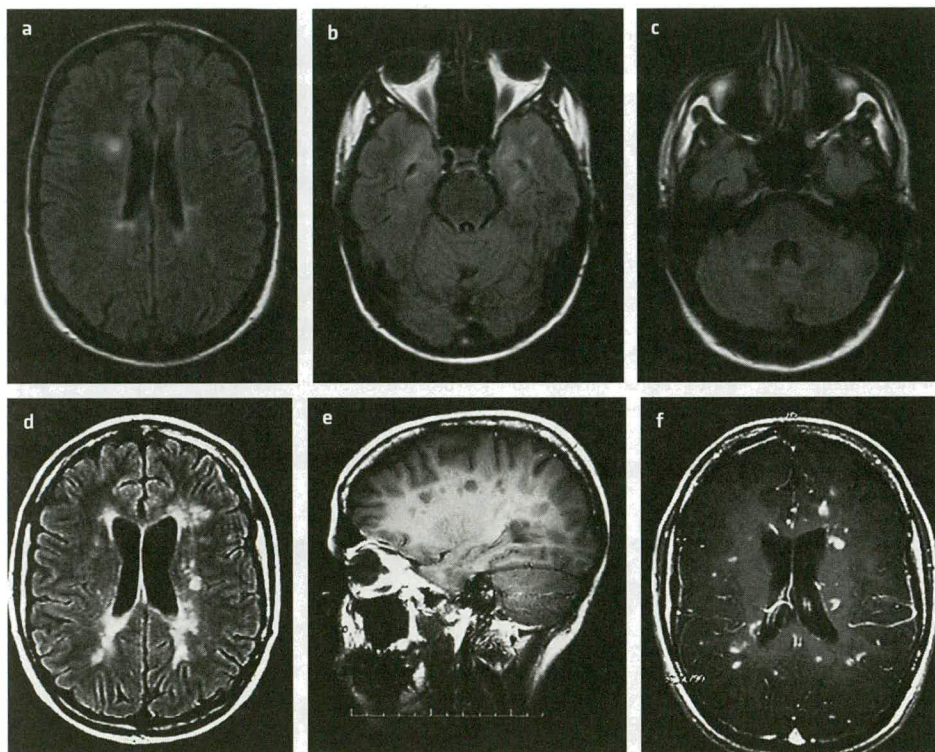
Razpršena bolezen je prisotna v tistih predelih možganov, ki so na MR-slikah videti normalni (angl. *normal appearing white matter*, NAWM; *normal appearing gray matter*, NAGM). Gre za izgubo aksonov in nevronov, kar lahko zaznamo z novejšimi funkcionalnimi MR-tehnikami, kot sta magnetnoresonančna spektroskopija (MRS) in difuzijsko tenzorsko slikanje (angl. *diffusion tensor imaging*, DTI). MRS pokaže znižanje N-acetil asparta (NAA) kot označevalca aksonov, DTI pa povečan parameter difuzibilnosti in znižano frakcijsko anizotropijo (FA).



Slika 1. Razširjeni obilni intersticijski Virchow-Robinovi prostori (a). Številne kronične ishemične lezije zaradi mikroangiopatije ob arterijski hipertenziji (b). Demielinizacijske lezije pri multipli sklerozi (c).



Slika 2. Značilne okroglaste in jajčaste do 5 mm velike demielinizacijske lezije, posamezne so v stiku s stenno prekatov (črna puščica). Ena od lezij ima značilno obliko Dawsonovega prsta (bela puščica) (a). Značilna lega demielinizacijskih lezij bolj v stranskem delu možganskega debla in v cerebelarnih pedunklih (b). Številne drobne, neznatne, nekaj mm velike lezije v globoki beli možganovini in ena, za demielinizacijsko obolenje značilna, lezija ob perimedularni veni v globoki beli možganovini leve možganske poloble z robom okolnega edema, ki omogoča pravilno diagnozo (c). Rahle zlivajoče se spremembe v globoki beli možganovini in ena linearna, sumljiva za demielinizacijo (d). Za multiplo sklerozo značilna t. i. jukstakortikalna lezija, ki se prilaga možganski skorji (e). Zlivajoče se spremembe zvišanega T2-signala v globoki beli možganovini obojestransko v čelnem in temenskem režnju. Nobena se ne dotika stene prekatov, nobena lezija ne leži tik ob možganski skorji. Gre za kronične ishemične spremembe globoke bele možganovine (f).



Slika 3. 27-letna bolnica z multiplo sklerozo. Sekvenca z inverzijo magnetizacije, ki izniči signal tekočin (angl. *fluid attenuated inversion recovery*, FLAIR) v aksialni ravnini na treh različnih nivojih. Zlivajoče se lezije v globoki periventrikularni beli možganovini temenskega predela segajo do stene prekata. Večja okroglasta lezija v sprednjem delu korone radiate desno ima videz tarče (a). Značilne delno zlivajoče se lezije v senčnih režnjih ob prekatih in ob možganski skorji (b). Demielinizacijske lezije v srednjih cerebelarnih pedunklih (c). FLAIR-aksialna ravnina: razsežne kronične zlivajoče se demielinizacijske spremembe zajemajo globoko belo možganovino obeh možganskih polobel (d). T1-sagitalna ravnina: hipointenzivne lezije videza črnih lukenj (e). T1-aksialna ravnina po vnosu gadolinijevega kontrastnega sredstva: signal številnih lezij se intenzivno ojača, kar je znak aktivnih lezij (f).

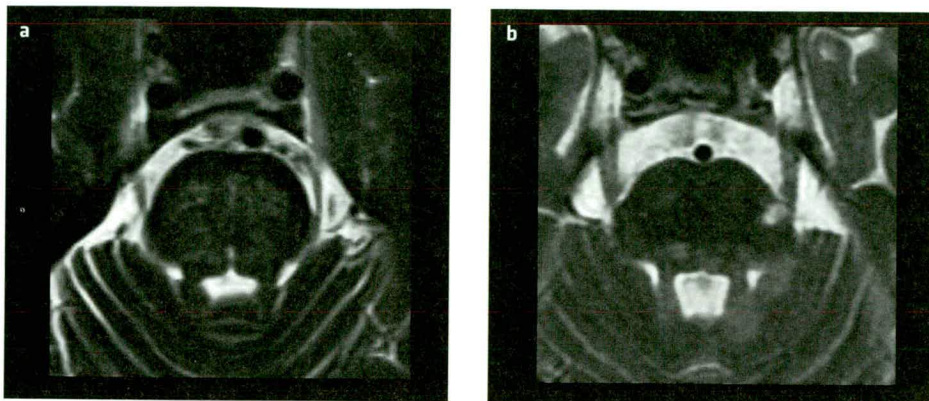
Kot posledico nevrodegeneracije vidimo tudi izgubo možganskega volumna ali atrofijo, ki se na slikah kaže kot razširitev možganskih prekatov in subarahnoidnih prostorov. Znak nevrodegeneracije je tudi povečano kopičenje železa v možganskem tkivu, najbolj v bazalnih jedrih, lahko pa tudi v beli možganovini pod možgansko skorjo, kar vidimo kot znižanje signala na T2-gradientni sekvenci ali sekvenci, ki je dovzetna za lokalne nehomogenosti magnetnega polja (angl. *susceptibility weighted imaging*, SWI).

MR-slikanje omogoča zgodnejšo diagnozo in posledično zgodnejše zdravljenje bolezni.

Pomembno je za prikaz subklinično aktivne bolezni, saj je občutljivejše od klinične slike, in za spremljanje razpršene aksonske okvare. Velik pomen ima tudi v kliničnih raziskavah.

MR-slikanje je visoko občutljivo, ima pa nekoliko nižjo specifičnost za diagnozo MS. Skoraj vsaka sprememba v beli možganovini povzroči zvišanje signala na T2-obteženi sliki. Lezije MS se od sprememb pri drugih boleznih razlikujejo po značilni razporeditvi in obliki. Kljub temu je razlikovanje včasih težko.

Spodnje slike prikazujejo primere podobnih lezij v beli možganovini pri različnih boleznih (slika 4).



Slika 4. Spremembe v osrednjem delu ponsa vzdolž centralnih pontinih vlaken so značilne za kronične ishemične spremembe (a). Značilna obrobna razporeditev demielinizacijskih lezij ob bazalnih cisternah in ob četrtem prekatu, pogosto tudi ob izstopiščih trojnega živca (b).

Predilekcijska mesta za lezije pri MS so periventrikularna bela možganovina, korpus kalozum, subkortikalna bela možganovina (U-vlakna), senčni režnji, možgansko deblo, cerebelarni pedunkli, mali možgani in hrbtenjača. Ta vzorec je neobičajen pri drugih boleznih.

Značilne lezije se pri demielinizacijskem obolenju nahajajo jukstaventrikularno – dotikajo se stene prekatov (tudi ob temporalnih rogovi) in jukstakortikalno – dotikajo se možganske skorje. V korpus kalozumu na kalozo-septalni meji so prisotne linearne lezije, v globoki beli možganovini, ob perimedularnih venah, pa se nahajajo najčisto oblikovane lezije, ki so pravokotne na vzdolžno os stranskih prekatov (Dawsonovi prsti). Dobro jih vidimo na sekvencah FLAIR in T2 spin echo (SE) (slika 2). Večinoma so lezije raznolike, nesimetrično razporejene, različno velike, od nekaj mm do 1,5 cm pa tudi večje, ki spominjajo na tumor. Govorimo o tumorski obliki MS (slika 11). Z Gd-KS se obarvajo lezije v fazi vnetja – govorimo o aktivnih lezijah (slika 3).

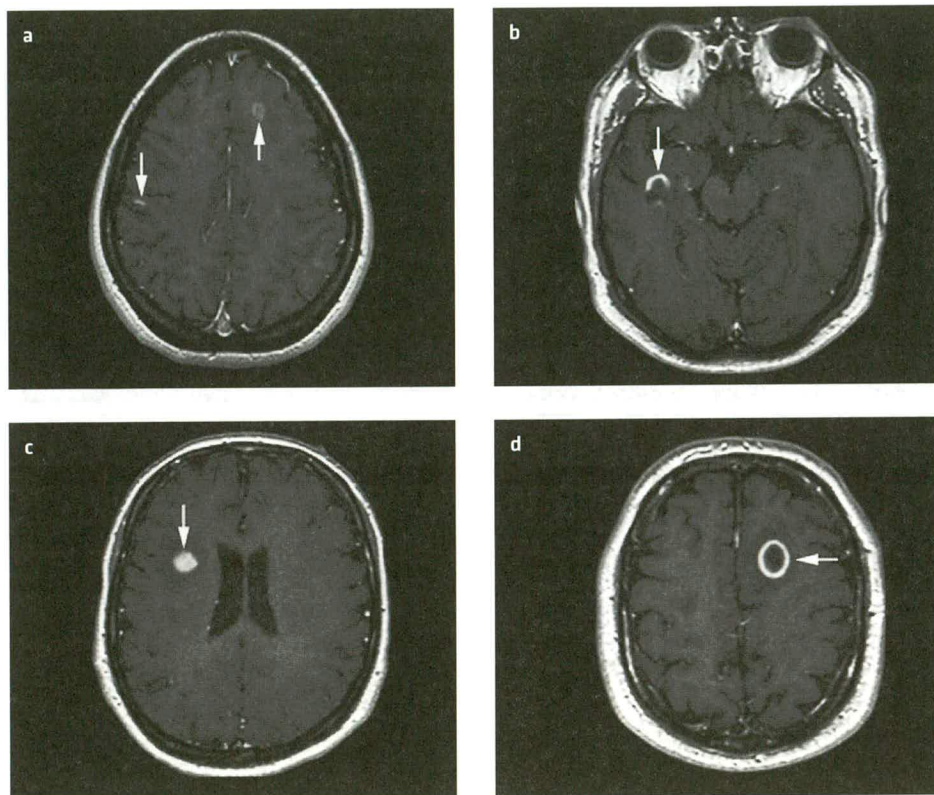
V možganskem deblu je značilno, da lezije MS pogosto ležijo na meji z bazalnimi cisternami, ob robu možganskega debela, za razliko od ishemičnih sprememb, ki

pogosteje ležijo v bolj osrednjem delu možganskega debela (slika 4).

OBARVANJE Z GADOLINIJEVIM KONTRASTNIM SREDSTVOM

Aktivne lezije so lahko klinično neme. Kopičenje Gd-KS v leziji je posledica akutnega vnetja, posledične okvare MKP in prehajanja Gd-KS skozi okvarjeno pregrado v bolezensko spremenjeno možgansko tkivo. Povprečno trajanje aktivnosti lezije je tri tedne, lahko pa traja do tri mesece. Pri MS lahko najdemo na slikah po KS obarvane in neobarvane, torej različno stare lezije, s tem prikažemo raztresenost patološkega procesa v času.

Po videzu je obarvanje lahko nodularno, linearno ali obročasto v obliki podkvice (slika 5). Enakomerno obarvana lezija predstavlja novo lezijo, obročasto obarvanje reaktivacijo starejše lezije, neobarvane lezije pa so kronične spremembe po prodromalnih epizodah bolezni. Oblika obarvanja nepopolnega obroča (angl. *open ring sign*) poveča specifičnost diagnoze MS na 84–93 %. Način obarvanja pomaga tudi pri izključitvi drugih diferencialnih diagnoz. Uporaba Gd-KS se zelo priporoča pri sumu na MS in pri začetni MR-preiskavi že klinično potrjene MS.



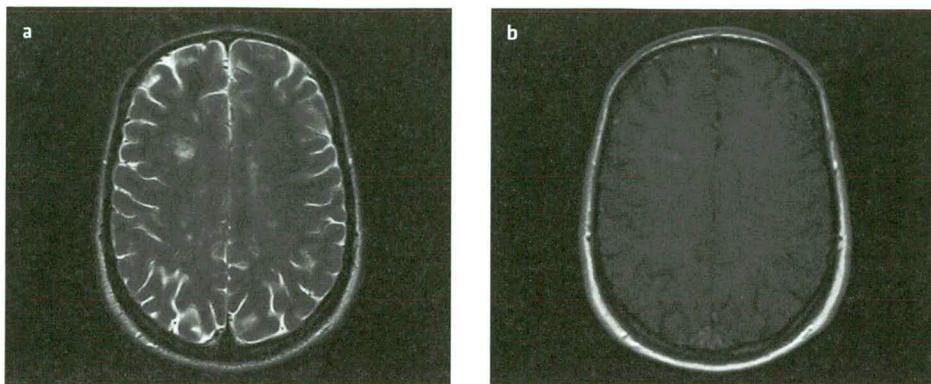
Slika 5. Sekvenca T1 spin echo v aksialni ravnini po intravenski aplikaciji gadolinijevega kontrastnega sredstva. Majhni, rahlo obarvani linearna in obročasta lezija (a). V obliki nepopolnega obroča obarvana lezija v desnem senčnem režnju (b). Nodularno obarvana lezija v globoki beli možganovini desnega čelnega režnja (c). Obročasto obarvana lezija subkortikalno v levem čelnem režnju (d).

MCDONALDOVA MERILA ZA MULTIPLO SKLEROZO

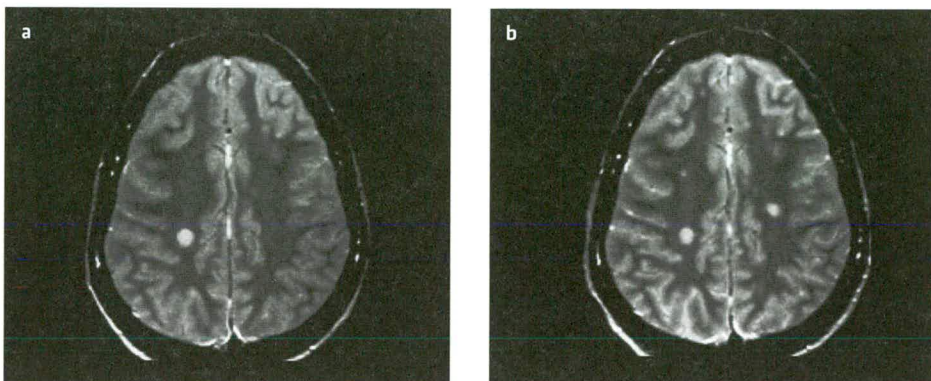
Za pomoč pri postavitvi diagnoze MS se poslužujemo prenovljenih McDonaldovih meril iz leta 2005, ki določajo pogoje za opredelitev razpršenosti bolezni v prostoru (angl. *dissemination in space*, DIS) in času (angl. *dissemination in time*, DIT). Če ima bolnik dva ali več kliničnih simptomov in dva ali več nevroloških izpadov, za postavitev diagnoze MS niso potrebne dodatne preiskave, ker je merilo razpršenosti v prostoru in času izpolnjen. Če ima bolnik manj kot dva simptoma ali manj kot dva nevrološka izpada, lahko z MR-preiskavo dopolnimo diagnostična merila.

Razpršenost v prostoru pri MR-preiskavi predstavlja ena ali več T2-lezij v vsaj dveh od značilnih štirih lokacij: periventrikularno, jukstakortikalno, infratentorialno ali v hrbtenjači (sliki 9 in 10). Razpršenost v času pomeni nove T2 in/ali T1 z Gd-KS ojačane lezije na kontrolnem MR-slikanju, glede na prvo MR-preiskavo, neodvisno od časovnega intervala med obema preiskavama, ali istočasna prisotnost asimptomatskih z Gd-KS obarvanih in neobarvanih lezij v kateremkoli času (sliki 6 in 7).

Na osnovi klinične slike in MR-preiskave lahko postavimo diagnozo zanesljive MS (vsa merila so izpolnjena), možne MS (vsa merila niso izpolnjena) ali



Slika 6. T2-aksialna slika. Prikaz razpršenosti v prostoru – številne lezije v beli možganovini obeh možganskih polobel na različnih mestih (a). Razpršenost v času – ena od lezij iz prejšnje slike se po dodatku gadolinijevega kontrastnega sredstva ojača, kar je znak sveže aktivne lezije, ostale lezije so starejše (b).



Slika 7. Razpršenost v času in prostoru. Dodatni novi leziji na T2-aksialni sliki na kontrolni MR-preiskavi.

izključimo diagnozo MS (nobeno merilo ni izpolnjeno).

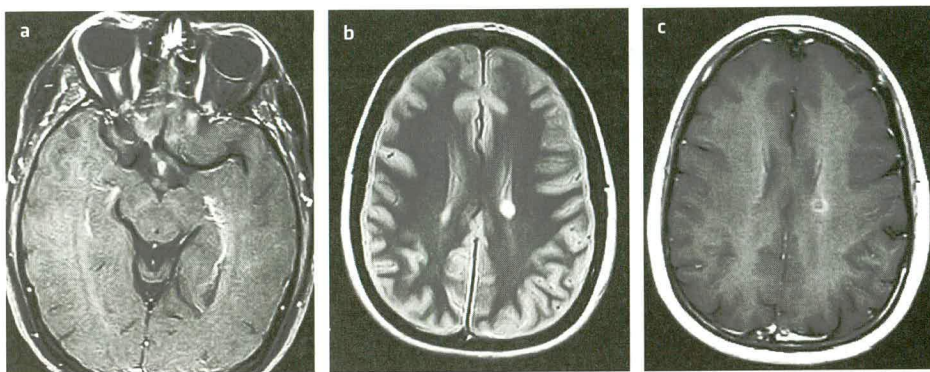
Diagnoza MS je še vedno klinična in je lahko postavljena tudi brez MR-slikanja. Normalno MR-slikanje ne izključuje možnosti MS. Okoli 5 % ljudi s potrjeno MS ni imelo lezij na začetnih MR-slikah.

Pri odločitvi, ali je MS najbolj verjetna diagnoza, nam pomagajo razumevanje značilnosti MS-lezij na različnih MR-sekvencah ter vzorec in topografija lezij v OŽ.

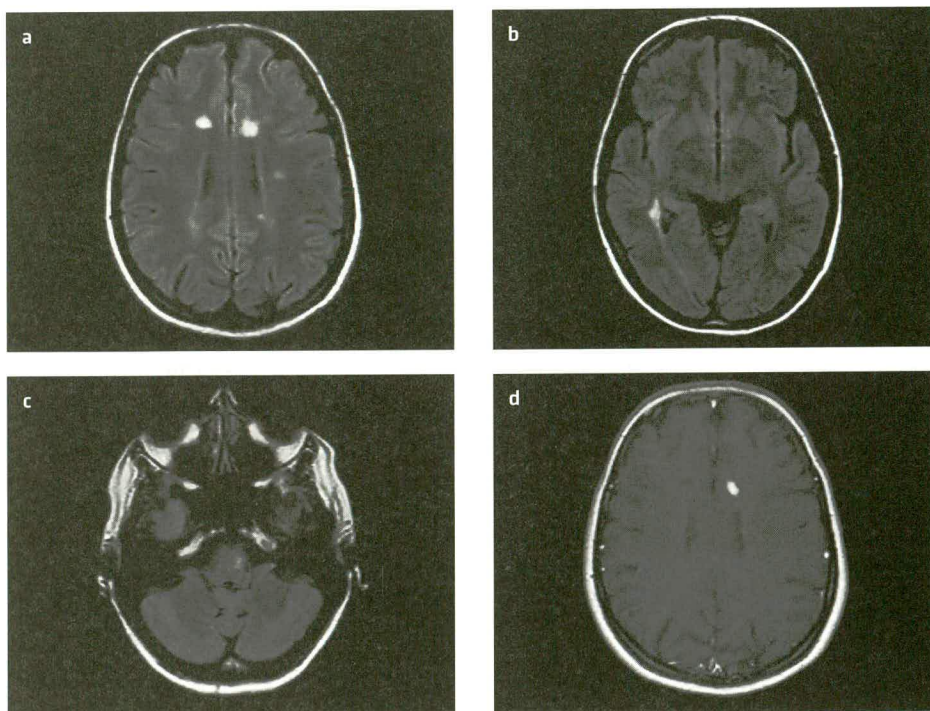
KLINIČNO IZOLIRAN SINDROM

Pri bolnikih z eno samo klinično epizodo, na primer nevritisa vidnega živca, inter-

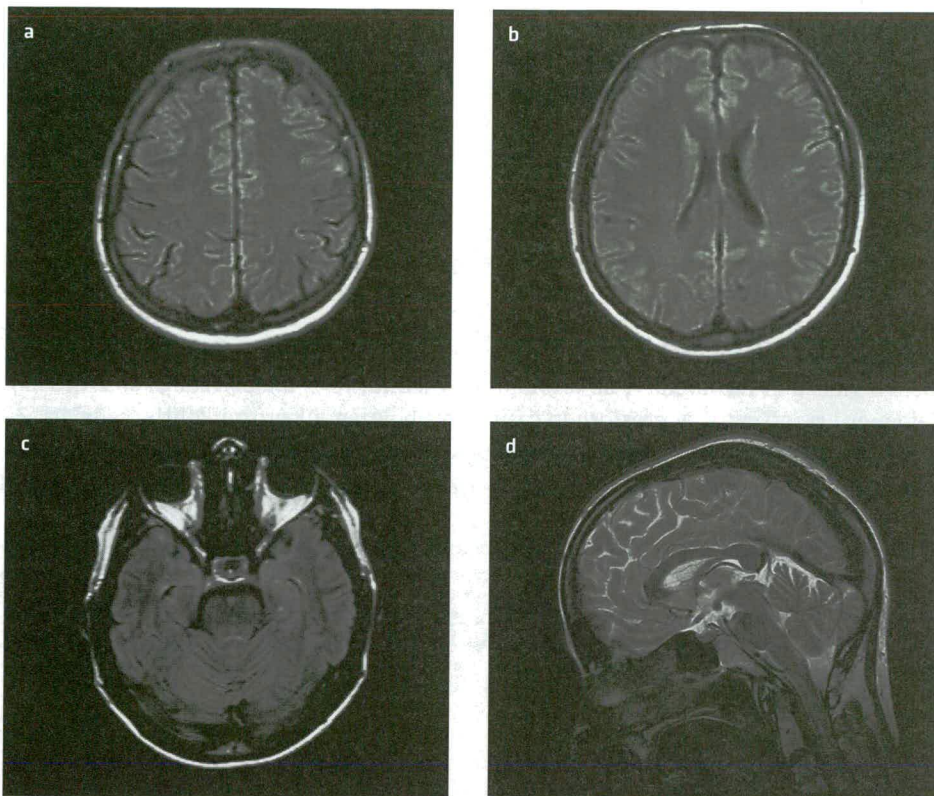
nuklearne oftalmoplegije (znak okvare možganskega debla), delnega transverznega mielitisa (znak okvare hrbtenjače), ali z Lhermittovim znakom, nevralgijo trigeminusa, s spastičnostjo, tremorjem ali z ataksijo in brez znakov razpršenosti bolezni v prostoru in času ne moremo postaviti diagnoze MS. Če ima bolnik s CIS lezije na MR, kot jih vidimo pri bolnikih z MS, obstaja velika verjetnost drugega nevrološkega dogodka in diagnoze klinično verjetne MS v nekaj letih. Če bolnik s CIS nima lezij na MR-slikanju, je majhna verjetnost, da bo v istem časovnem obdobju razvil MS (slika 8).



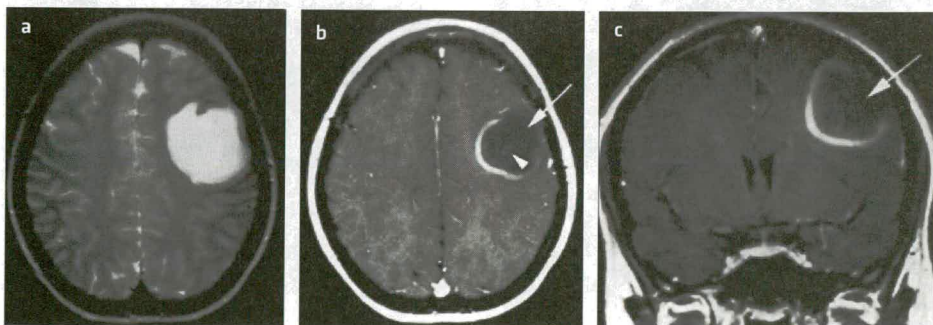
Slika 8. 13-letno dekle s klinično sliko nevnitisa vidnega živca in z izpolnjenimi merili za multiplo sklerozo – razpršenosti v prostoru in času. T1-aksialna slika z gadolinijevim kontrastnim sredstvom: ojačan signal desnega vidnega živca potrjuje nevnitis le-tega (a). T2-aksialna slika: 5 mm velika okroglasta hiperintenzivna lezija ob zadnjem delu trupa levega stranskega prekata in nekaj mm velika lezija ob zadnjem delu desnega stranskega prekata. Drugod v možganovini lezij ni videti (b). T1-aksialna slika z gadolinijevim kontrastnim sredstvom: obročasto obarvana lezija ob zadnjem delu levega stranskega prekata – klinično nema aktivna lezija (c).



Slika 9. Sekvenca z inverzijo magnetizacije, ki izniči signal tekočin (angl. *fluid attenuated inversion recovery*, FLAIR) – aksialne slike. Dve večji okroglasti hiperintenzivni leziji v globoki beli možganovini obojestransko čelno, ena majhna lezija v levi koroni radiati in ena drobna lezija ob zadnjem delu levega stranskega prekata. Lisasto zvišanje signala periventrikularne bele možganovine obojestransko v temenskem predelu (razpršenost v prostoru) (a). Jukstaventrikularna lezija, velika 1 cm, se dotika stene preddvora desnega stranskega prekata (b). Nekaj mm velika lezija ob robu medule oblongate na levi strani (supra- in infratentorialne lezije) (c). T1-aksialna slika z gadolinijevim kontrastnim sredstvom: aktivna s kontrastnim sredstvom obarvana lezija v levem čelnem predelu – razpršenost v času (d).



Slika 10. Drobne hiperintenzivne lezije, ki z razporeditvijo izpolnjujejo merila za multiplo sklerozo. Sekvenca z inverzijo magnetizacije, ki izniči signal tekočin (angl. *fluid attenuated inversion recovery*, FLAIR) – aksialne slike (a–c). T2-sagitalna slika (d) drobna, nekaj mm velika značilna jukstakortikalna lezija v girusu levo frontotemporalno. Dve drobni leziji v globoki beli možganovini temenskega predela, neznčilnega videza. Drobne značilne lezije v desnem senčnem režnju ob temporalnem rogu desnega stranskega prekata, desno temporopolarno ob skorji, v sprednjem delu ponsa ob robu s pontino cisterno. Rahle linearne lezije v korpus kalozumu na kalozoseptalni meji.



Slika 11. 21-letna bolnica z novo nastalo epilepsijo. Z biopsijo potrjena tumorfaktivna demielinizacijska sprememba T2-zvišanega signala z majhnim okolnim edemom (a). Obarvanje v obliki nepopolnega obroča in rahlo obarvanje osrednje venske strukture (b). Majhen učinek mase glede na velikost spremembe (c).

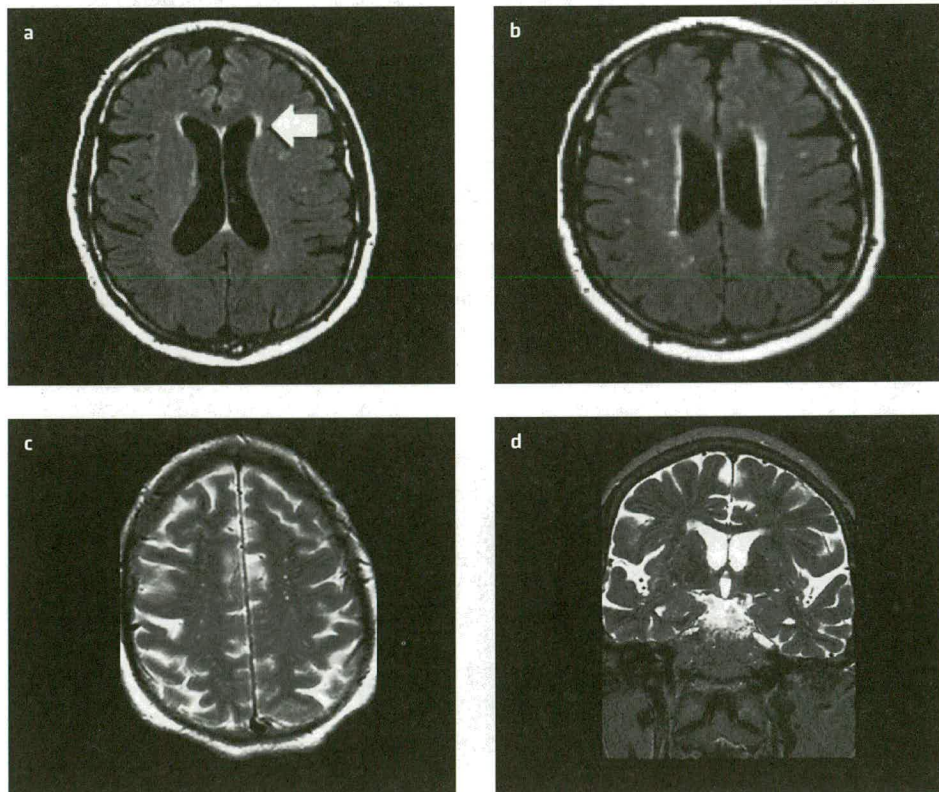
BOLEZNI, KI JIH MORAMO RAZLIKOVATI OD MULTIPLE SKLEROZE, ALI DIFERENCIALNE DIAGNOZE LEZIJ BELE MOŽGANOVINE

Kronične ishemične spremembe so najpogostejši vzrok T2- in FLAIR-hiperintenzivnih lezij v globoki in subkortikalni beli možganovini in so posledica mikroangiopatije zaradi arterioskleroze, diabetične mikroangiopatije, arterijske hipertenzije ali migrene. Po videzu in razporeditvi ne izpolnjujejo meril razpršenosti v prostoru in času.

Že pri normalnem staranju lahko v možganovini vidimo hiperintenzivne lezije na T2- in FLAIR-sekvencah, in sicer razširjene intersticijske Virchow-Robinove prostore, periventrikularne kapice in trakove

ter maloštevilne drobne kronične ishemične lezije (slika 12). Razširjeni obžilni prostori so beli na T2- in temni na FLAIR-sekvenci.

Hiperintenzivne lezije lahko vidimo tudi pri vnetnih boleznih. Najpogostejša vnetna bolezen je MS. Vnetni vaskulitis v možganih vidimo pri sistemskem lupusu eritematozusu, Behçetovi bolezni, sifilisu, Wegenerjevi granulomatozi, Sjögrenovi bolezni, primarnem angiitisu OŽ, pri vnetnih črevesnih boleznih, kot so Crohnova bolezen, ulcerozni kolitis, celiakija. Za večino bolezni z vaskulitisom je značilno točkasto obarvanje. Sarkoidoza lahko povsem posnema sliko MS na MR-preiskavi, le na slikah po kontrastu je drugačen način obarvanja sprememb, kjer se poleg



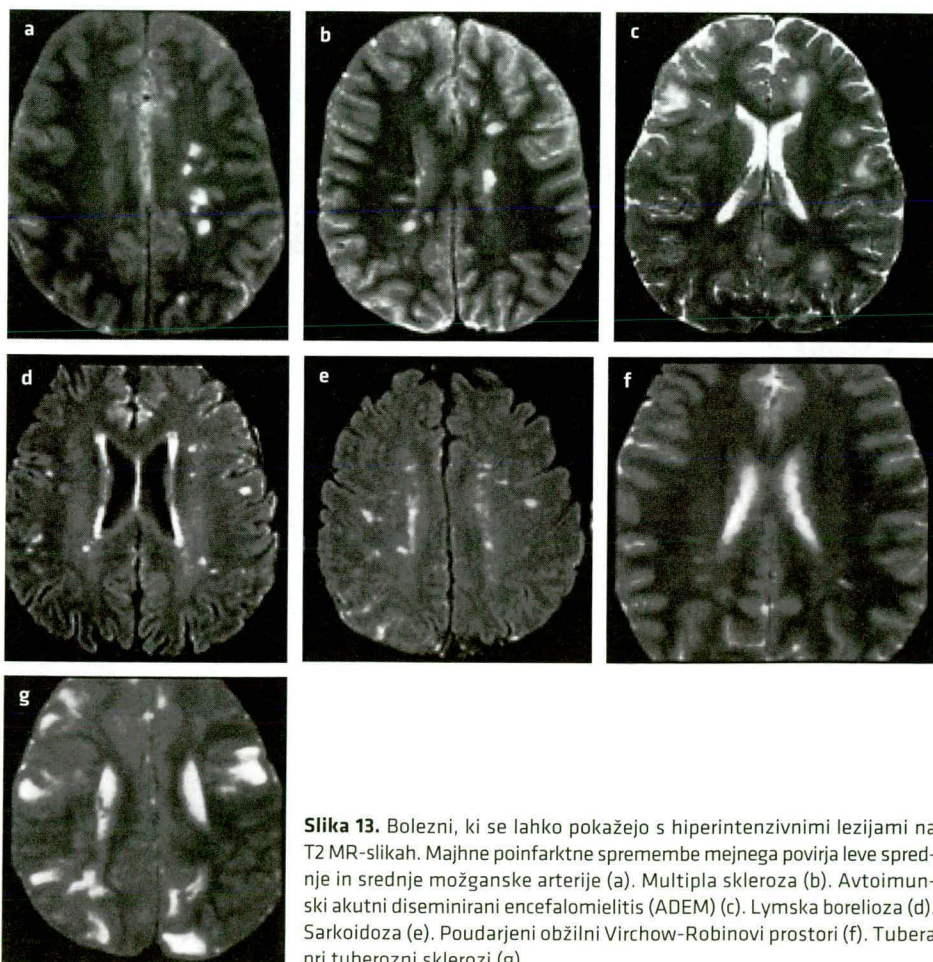
Slika 12. Normalno staranje, neznatne lezije. Periventrikularne kapice (a). Drobne kronične ishemične lezije v beli možganovini (b). Razširjeni obžilni prostori (c, d).

lezij obarvajo tudi obšilni prostori in leptomeninge (slika 14).

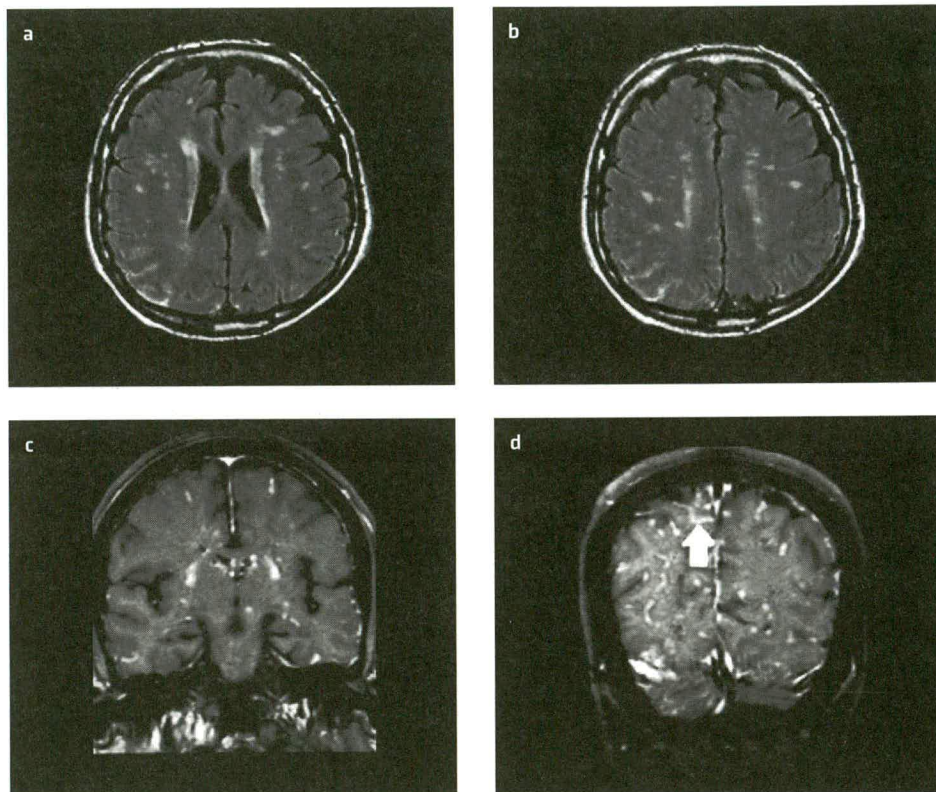
Od infekcijskih bolezni so MS podobne hiperintenzivne lezije pri Lymški boreliozii, HIV-u in sifilisu (slika 13). Pri boreliozii ima bolnik navadno tudi kožni izpuščaj in znake, podobne gripi, lahko pa ima tudi zvišan signal v hrbtenjači in obarvanje sedmega možganskega živca na slikah po Gd-KS.

Najpogostejša diferencialna diagnoza MS pri mladostnikih je postinfekcijski avtoimunski akutni diseminirani encefalomieliitis (ADEM), ki ima v primerjavi z MS navadno večje demielinizacijske spremembe v možganih (slika 13).

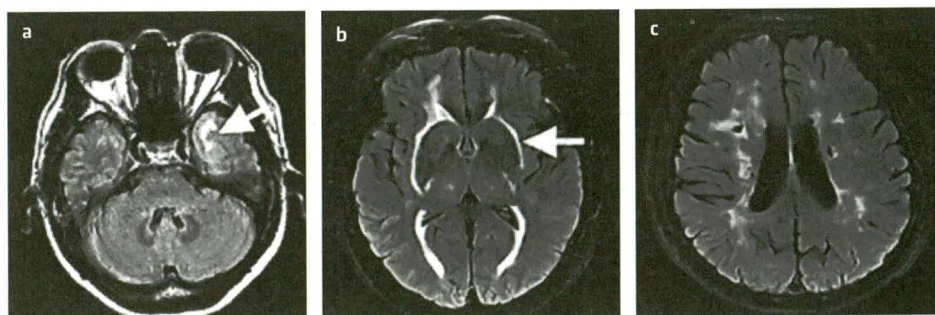
Od nevnetnih žilnih sindromov moramo zlasti pri razširjeni bolj kronični obliki MS pomisliti na cerebralno avtosomno dominantno arteriopatijo s subkortikalnimi infarkti in levkoencefalopatijo (angl. *cerebral autosomal-dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy*, CADASIL), kjer so v beli možganovini vidne bolj zlivajoče se demielinizacijske spremembe s subkortikalnimi lakunarnimi infarkti, značilna pa je tudi zajetost tempopolaranih predelov in kapsule eksterne (slika 15). Redkeje lahko lezije MS zamenjamo s travmatskimi ali postradiacijskimi spremembami.



Slika 13. Bolezni, ki se lahko pokažejo s hiperintenzivnimi lezijami na T2 MR-slikah. Majhne poudarjene spremembe mejnega povirja leve sprednje in srednje možganske arterije (a). Multipla skleroza (b). Avtoimunski akutni diseminirani encefalomieliitis (ADEM) (c). Lymeška borelijoza (d). Sarkoidoza (e). Poudarjeni obšilni Virchow-Robinovi prostori (f). Tuberoza pri tuberozni sklerozi (g).



Slika 14. Sarkoidoza. Sekvenca z inverzijo magnetizacije, ki izniči signal tekočin (angl. *fluid attenuated inversion recovery*, FLAIR) – aksialni sliki: razporeditev in morfologija lezij je zelo podobna multipli sklerozi, vidni so celo Dawsonovi prsti (a, b). Točkasto obarvanje v bazalnih jedrih, značilno leptomeningealno obarvanje in linearno obarvanje vzdolž Virchow-Robinovih prostorov (c, d).



Slika 15. Cerebralna avtosomno dominantna arteriopatija s subkortikalnimi infarkti in levkoencefalopatijo (angl. *cerebral autosomal-dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy*, CADASIL). Sekvenca z inverzijo magnetizacije, ki izniči signal tekočin (angl. *fluid attenuated inversion recovery*, FLAIR) – aksialne slike: zajetost senčnih režnjev in kapsule eksterne, bolj razpršeno zvišanje signala v beli možganovini in lakunarni infarkti (a–c).

Če na MR-slikah slučajno najdemo lezije bele možganovine in klinik ne sumi, da ima bolnik MS, v izvidu ni priporočljivo postaviti diagnoze MS. Žilne spremembe v beli možganovini so 50–500-krat verjetnejše od MS-plakov. Če pri bolniku s kliničnim sumom na MS najdemo lezije v beli možganovini, jih moramo razlikovati od mikroangiopatije. Slediti moramo McDonaldovim merilom.

VLOGA MAGNETNORESONANČNEGA SLIKANJA PRI DIAGNOZI PEDIATRIČNE MULTIPLE SKLEROZE

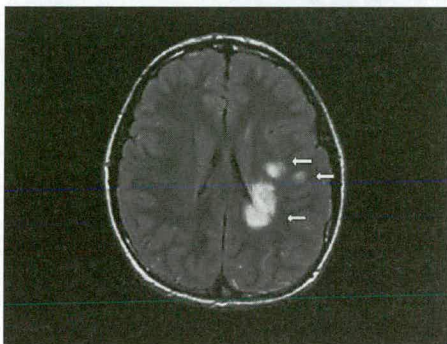
MR-videz MS v pediatrični populaciji se razlikuje od MS pri odraslih, zlasti pri mlaj-

ših otrocih. Z vedno boljšim prepoznavanjem bolezni in večjimi možnostmi zdravljenja se pojavljajo potrebe po specifičnih MR-diagnostičnih merilih za pediatrično populacijo. Mikaeloff in sodelavci so pokazali, da je že prisotnost dobro omejenih lezij in lezij, pravokotnih na korpus kalozum, visoko značilna za MS pri otrocih, čeprav ta merila najdemo le pri približno 30 % pediatrične MS. Callenin in sodelavci so predlagali prilagoditev sedaj veljavnih MR-meril pri odrasli MS za pediatrično populacijo, ki bi imela večjo občutljivost in specifičnost za diagnozo MS pri otrocih.

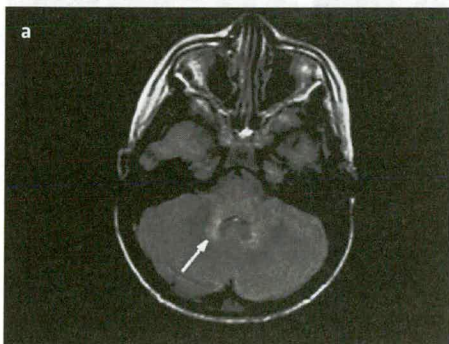
Napovedna vrednost teh predlaganih meril za razvoj MS pri otrocih, ki so doživeli izoliran klinični znak, je še del raziskav.

Za pediatrično MS pred puberteto so značilne večje, okrogle lezije v beli in sivi možganovini ali razpršene, slabo omejene lezije (sliki 16 in 17). Poseben MR fenotip MS so velike zlivajoče se lezije (zajemajo več kot dva girusa na izhodiščnih MR-slikah), ki s časom izginejo.

Glavna diferencialno diagnostična bolezen MS pri otrocih je ADEM. Ločiti ADEM od prve epizode MS je težko, zlasti če se prvi simptomi pojavijo pred puberteto. Značilni ADEM je enofazna bolezen, a lahko poteka tudi v več fazah. Do 24 % takih bolnikov lahko razvije MS. Za zdaj ni na voljo zanesljivih prognostičnih kliničnih, bioloških



Slika 16. Sekvenca z inverzijo magnetizacije, ki izniči signal tekočin (angl. *fluid attenuated inversion recovery*, FLAIR) – aksialna slika, velike hiperintenzivne demielinizacijske lezije pri otroku.

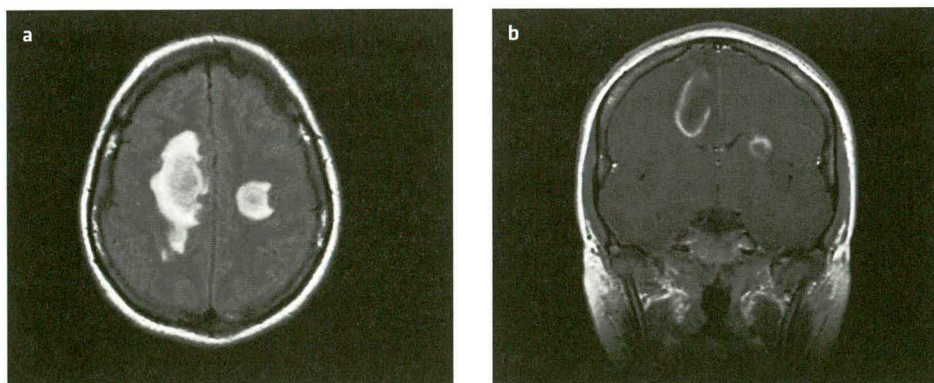


Slika 17. Pediatrična multipla skleroza pred puberteto. Sekvenca z inverzijo magnetizacije, ki izniči signal tekočin (angl. *fluid attenuated inversion recovery*, FLAIR): večje lisaste slabo razmejene demielinizacijske lezije v globoki beli možganovini supratentorialno in periventrikularno ob četrtem prekatu (a, b).

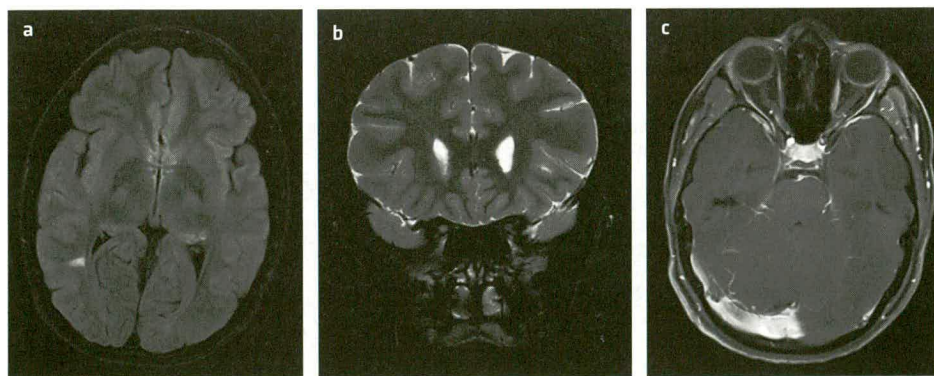
ali MR-kazalcev, ki bi napovedali diagnozo MS pri otrocih. Za ADEM so, enako kot za MS, značilne večžariščne lezije bele in globoke sive možganovine, ki enako zajamejo korpus kalozum, subkortikalna U-vlakna, hrbtenjačo in se obarvajo z Gd-KS (slika 18). ADEM je večinoma enofazna bolezen in nastopi 10–14 dni po okužbi ali cepljenju.

Pri otrocih gre bolj verjetno za ADEM kot za MS, če je imel otrok predhodno infekcijsko obolenje, če ima polisimptomatsko

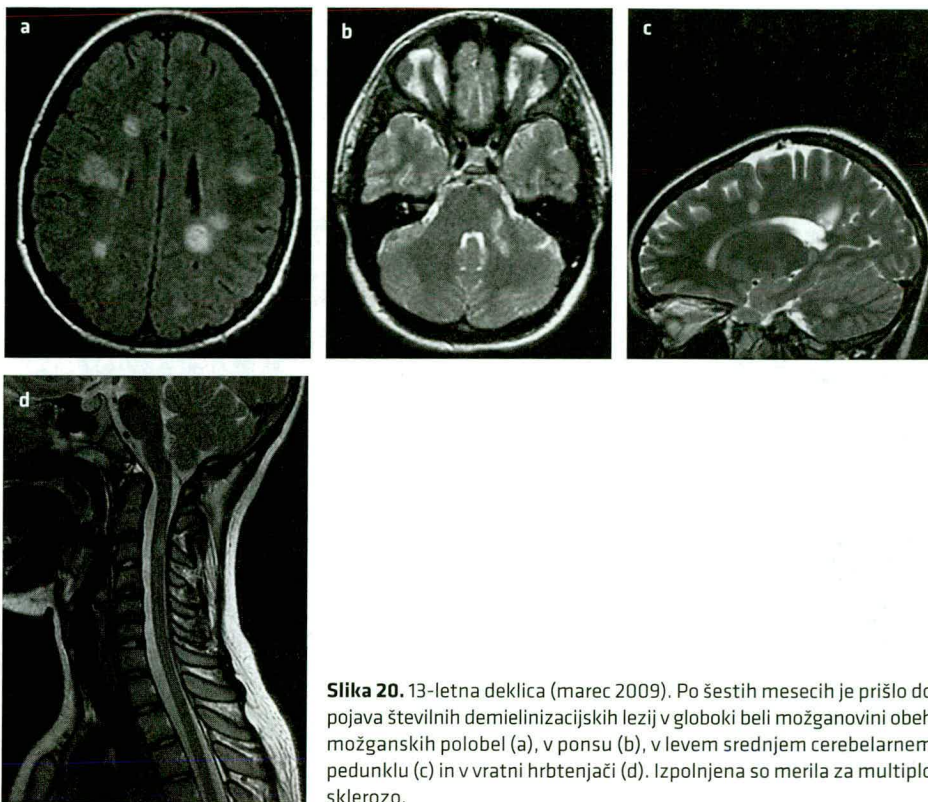
klinično sliko, pridruženo encefalopatijo, obojestranski nevritis vidnega živca ali epileptične napade. Razlik v pogostosti transverznega mielitisa, zajetosti možganskega debla in cerebeluma med obema diagnozama ni. Manj pogosto je pri ADEM-u zajeta periventrikularna bela možganovina. Callen s sodelavci je pripravil preново odraslih McDonaldovih MR-meril za razlikovanje MS od ADEM-a pri pediatričnih bolnikih. Verjetnost za MS se poveča, če najdemo pri



Slika 18. Avtoimunski akutni diseminirani encefalomieltis (ADEM). Sekvenca z inverzijo magnetizacije, ki izniči signal tekočin (angl. *fluid attenuated inversion recovery*, FLAIR) – aksialno, veliki tumefaktivni leziji v beli možganovini centroma semiovale obojestransko s priležnim edemom (a). T1 spin echo po gadolinijevem kontrastnem sredstvu z robnim obarvanjem lezij v obliki nepopolnega obroča (b).



Slika 19. 13-letna deklica (avgust 2008). Nevritis vidnega živca desno in ena hiperintenzivna lezija v možganovini: sum na multiplo sklerozo. Osamljena hiperintenzivna lezija na sekvenci z inverzijo magnetizacije, ki izniči signal tekočin (angl. *fluid attenuated inversion recovery*, FLAIR) – v globoki beli možganski snovi desno temporookcipitalno (a). Zvišan signal v posteriornem intraorbitalnem in kanalikularnem delu desnega vidnega živca na koronarni T2-sliki (b). Na T1 z gadolinijevim kontrastnim sredstvom se obarva posteriorni del desnega vidnega živca (c).



Slika 20. 13-letna deklica (marec 2009). Po šestih mesecih je prišlo do pojava številnih demielinizacijskih lezij v globoki beli možganovini obeh možganskih polobel (a), v ponsu (b), v levem srednjem cerebelarnem pedunklu (c) in v vratni hrbtenjači (d). Izpolnjena so merila za multiplo sklerozo.

otroku vsaj pet lezij, vsaj dve periventrikularni leziji, vsaj eno lezijo v možganskem deblu, prisotne črne luknje, odsotne razpršene obojestranske zlivajoče se spremembe. Razsežne lezije v hrbtenjači, daljše od višine treh vretenc, govorijo v prid ADEM-u ali nevromielitisu vidnega živca.

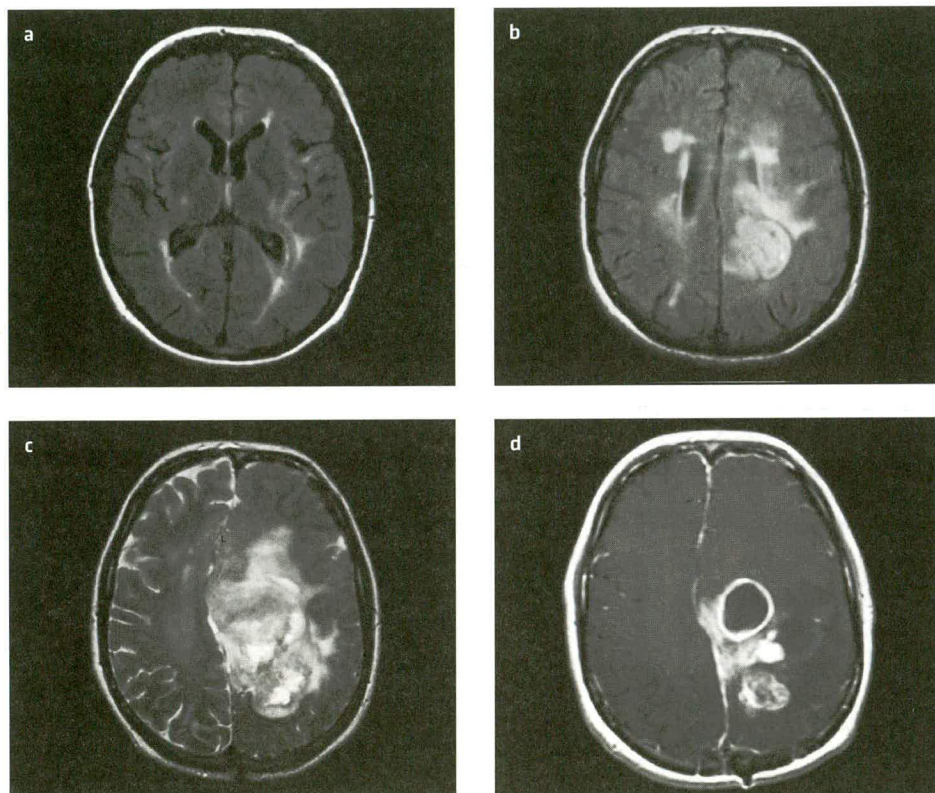
Diferencialno diagnostično moramo pri pediatrični MS poleg ADEM-a pomisliti še na infekcijske, genetske in metabolne bolezni, endokrine bolezni, vaskulopatije, levkodistrofije, mitohondrijske bolezni, motnje hranjenja in novotvorbe.

Najpogostejši simptomi MS so lahko podobni pri otrocih in odraslih, čeprav so pri otrocih pogostejši epileptični napadi in mentalne spremembe, od senzornih motenj pa so pogostejši motorični izpadi. Mnogo otrok z MS ima kognitivne težave, zato je kognitivno testiranje in spremljanje napre-

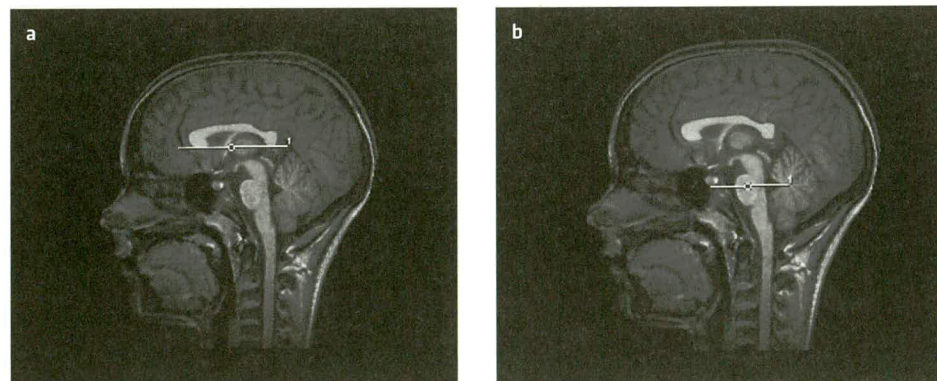
dovanja v šoli nujno. Klinična posebnost je tudi ta, da je pri otrocih, mlajših od 10 let, pogostost MS pri dečkih in deklicah enaka, pri starosti nad 10 let pa pogostejše zbolevalo deklice (sliki 19 in 20).

PROTOKOL MAGNETNORESONANČNEGA SLIKANJA PRI BOLNIKI Z MULTIPLO SKLEROZO

Klinične indikacije za MR-preiskavo so sum na MS (klinično izoliran sindrom), bazično slikanje pri klinično verjetni ali potrjeni MS in spremljanje zdravljenja. Kontrolni MR-pregled je potreben pri kliničnem poslabšanju in pri sumu na sekundarno diagnozo, na primer ekspanzivni proces ali progresivno multifokalno levkoencefalopatijo (angl. *progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML) (slika 21).



Slika 21. Glioblastom in ekspanzivni proces. Sekvenca z inverzijo magnetizacije, ki izniči signal tekočin (angl. *fluid attenuated inversion recovery*, FLAIR) – aksialni sliki kažeta številne zlivajoče se demielinizacijske spremembe zvišanega signala globoke in mestoma subkortikalne bele možganovine obeh možganskih polobel (a, b). Levo v temenskem delu je več cm velika ekspanzivna sprememba, drugačna od ostalih lezij, ki nekoliko utesnjuje zadnji del levega stranskega prekata in ima učinek mase (b). T2-aksialna slika: ekspanzivna multilobarna sprememba, obdana z zmernim vazogenim edemom (c). Na T1-sliki po gadolinijevem kontrastnem sredstvu se intenzivno heterogeno obarva in ima tudi cistično komponentno (d). Šlo je za glioblastom pri bolnici z multiplo sklerozo, zdravljeni z interferonom.



Slika 22. Subkaloza ravnina (a). Ravnina hy-fa (b).

Za čim boljše ponovljivost rezin pri kontrolnem slikanju uporabljamo standardizirano ravnino. Uporabljamo bodisi subkalozno linijo, ki poteka pod spodnjo površino rostruma in spleniuma korpus kalozuma, ali ravnino hy-fa, ki poteka skozi dno turškega sedla in fastigium četrtega prekata (slika 22). Pri slednji je natančnost ponovitve večja.

Za čim natančnejšo določitev ravnine rezin naredimo dve topogramski sliki v koronalni in sagitalni ravnini in nato na koronalnem topogramu nastavimo pravo sredinsko sagitalno sliko vzporedno s falksom, na kateri določimo natančno ravnino hy-fa. Sredinsko rezino nato postavimo na spodnji rob spleniuma korpus kalozuma. Zadovoljivo kvaliteto slik dosežemo pri jakosti MR-polja vsaj 1,0 tesla ali višje, kar vpliva na hitrost preiskave, ločljivost slike in s tem na zanesljivost diagnoze. Odprti magnetnoresonančni tomografi nižje jakosti polja pridejo v poštev le za bolnike s klavstrofobijo.

Priporočen protokol je sledeč: slika topograma za optimalen in nespremenljiv položaj rezin, sledi T1 SE-aksialna sekvenca 3 mm brez presledka, SWI in DWI, nato intravenski vnos Gd-KS (približno 15 min, preden izvedemo T1 SE-sekvenco po kontrastu, tako dosežemo najbolj optimalno ojačanje signala aktivnih lezij). Sledijo: FLAIR-sekvenca v sagitalni ravnini, ki je optimalna za odkrivanje lezij v korpus kalozumu, sekvenci FLAIR in T2 fast SE v aksialni ravnini, debeline 3 mm ali manj (če je na voljo, je priporočena konvencionalna sekvenca T2 SE (dvojni echo), ki ima večjo občutljivost). Namesto FLAIR v dveh ravninah se priporoča 3D FLAIR-sekvenca, ki omogoča najboljše zaznavanje majhnih in jukstakortikalnih lezij. Na koncu se opravi T1 SE.

Pri CIS ali sumu na MS opravimo MR možganov za postavitev diagnoze (prikaz razpršenosti boleznih v času in/ali v prostoru)

in MR-slikanje hrbtenjače, če so glavni simptomi ali če so spremembe v možganih dvomne.

Pri potrjeni MS opravimo začetno MR-preiskavo možganov s standardiziranim protokolom. Rutinske MR-kontrole v naprej definiranih intervalih niso priporočljive. Klinične indikacije za kontrolni MR so ponovna ocena za začetek ali prilagajanje zdravljenja, nepričakovano klinično poslabšanje ali sum na sekundarno diagnozo.

Gd-KS vnašamo intravensko v dozi 0,1 mmol/kg, največ 20 ml, v 30 sekundah (enojna doza). Pomembno je slikanje s sekvenso T1 SE z vsaj 5 minut zakasnitve po vnosu, najnovejše smernice pa priporočajo od 15 do 20 min zakasnitve. Gd-KS ni potrebno, če na T2/FLAIR-slikah ni videti nobenih lezij.

Radiološki izvid naj vključuje opis najdb (okvirno število lezij, lokalizacijo, velikost, obliko, lastnosti in kvalitativno oceno možganske atrofije), primerjavo s prejšnjimi preiskavami (nove, povečane, obarvane lezije, atrofija), razlago in možne diferencialne diagnoze. Po priporočilih bi morale biti kopije MR-preiskav trajno arhivirane in na voljo, preiskave bi morale biti shranjene v standardnem formatu (angl. *digital imaging and communications in medicine*, DICOM), za bolnike bi bilo koristno, da bi imeli svoje preiskave pri sebi na prenosnem digitalnem mediju.

ZAKLJUČEK

MR ima velik pomen pri diagnozi in spremljanju bolnikov z MS in v kliničnih raziskavah. Zanj sta značilni velika občutljivost za odkrivanje sprememb in nekoliko manjša specifičnost, ki jo lahko povečamo s čim boljším poznavanjem MR-značilnosti lezij MS in poznavanjem diferencialno diagnostičnih možnosti. Glede kliničnega vprašanja je nujno sodelovanje s klinikom. Velikega pomena za kvalitetno MR-diagnostiko so standardizirani protokoli.

LITERATURA

1. Barkhof F, Smithuis R, Hazewinkel M. Multiple sclerosis [internet]. Radiology Assistant; 2013 [citirano 2015 Apr 21]. Dosegljivo na: <http://www.radiologyassistant.nl/en/p4556dea65db62/multiple-sclerosis.html>
2. Magdič J. Nevrodegeneracija pri multipli sklerozi. Med Razgl. 2014; 53 (Suppl 5): 3–9.
3. Lövblad KO, Anzalone N, Dörfler A, et al. MR imaging in multiple sclerosis: review and recommendations for current practice. AJNR Am J Neuroradiol. 2010; 31 (6): 983–9.
4. Chabas D, Castillo-Trivino T, Mowry EM, et al. Vanishing MS T2-bright lesions before puberty: a distinct MRI phenotype? Neurology. 2008; 71 (14): 1090–3.
5. Tenenbaum S, Chamois N, Fejerman N. Acute disseminated encephalomyelitis: a longterm follow-up study of 84 pediatric patients. Neurology. 2002; 59 (8): 1224–31.
6. Dale RC, de Sousa C, Chong WK, et al. Acute disseminated encephalomyelitis, multiphasic disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis in children. Brain. 2000; 123: 2407–22.
7. Callen DJ, Shroff MM, Branson HM, et al. MRI in the diagnosis of pediatric multiple sclerosis. Neurology. 2009; 72 (11): 961–7.
8. Callen DJ, Shroff MM, Branson HM, et al. Role of MRI in the differentiation of ADEM from MS in children. Neurology. 2009; 72 (11): 968–73.
9. Banwell B, Ghezzi A, Bar-Or A, et al. Multiple sclerosis in children: clinical diagnosis, therapeutic strategies, and future directions. Lancet Neurol. 2007; 6 (10): 887–902.

Katarina Šurlan Popovič¹

Magnetna resonanca hrbtenjače pri demielinizacijskem obolenju osrednjega živčevja

UVOD

T2-hiperintenzivne spremembe bele možganovine, ki naj bi bile značilne za multiplo sklerozo (MS), lahko najdemo pri številnih drugih avtoimunskih vnetnih obolenjih možganovine in žilja. Zelo pogosto predstavljajo naključne najdbe pri preiskavah z MR pri nevrološko popolnoma zdravih posameznikih. Najdba takšnih sprememb pri MR-preiskavi možganov narašča s starostjo bolnika in jih najdemo pri 30 % vseh preiskovancev, starejših od 60 let.

Začetna diagnostična MR-merila za MS so vključevala le T2-hiperintenzivne spremembe možganovine, ne pa tudi hrbtenjače. Natančnost teh meril je bila slaba s posledično statistično pomembnim številom napačno postavljenih diagnoz.

Hrbtenjača je pogosto prizadeta pri bolnikih z MS. Pri več kot 90 % bolnikov, ki imajo T2-hiperintenzivne spremembe možganovine zaradi MS, najdemo T2-hiperintenzivne spremembe v hrbtenjači. V nasprotju z možgani so naključne najdbe T2-hiperintenzivnih sprememb v hrbtenjači redke, tudi pri bolnikih, starejših od 60 let. MR-preiskava hrbtenjače, pridružena MR-preiskavi možganov, ima zato velik dodaten diagnostičen pomen v prepoznavi T2-hiperintenzivnih oziroma demielinizacijskih sprememb, ki so posledica MS.

¹ Doc. dr. Katarina Šurlan Popovič, dr. med., Klinični inštitut za radiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana

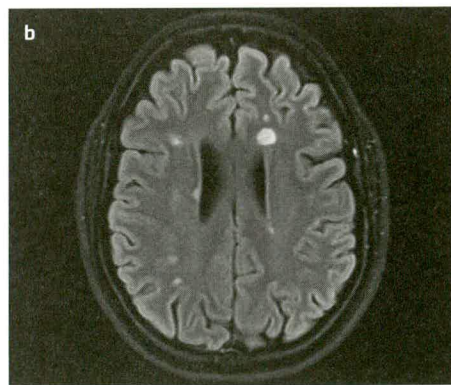
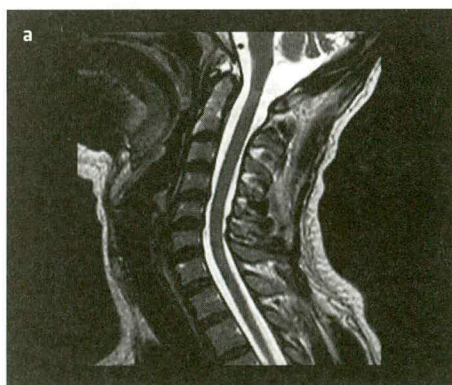
PROTOKOL MAGNETNORESONANČNE PREISKAVE HRBTENJAČE PRI MULTIPLI SKLEROZI

MR-preiskava hrbtenjače je izpostavljena številnim artefaktom, ki so posledica anatomije hrbteničnega kanala, premikanja prsnega koša med dihanjem, utripanja srca in utripajočega pretoka likvorja v hrbteničnem kanalu.

Razvoj novih tuljav in hitrih sekvenc nam danes omogoča sočasen prikaz celotne hrbtenjače v sagitalni ravnini. Zlati standard MR-preiskave hrbtenjače pri bolnikih s sumom na MS je T2-poudarjena sekvenca spinskega odmeva in s protonsko gostoto (angl. *proton density*, PD) poudarjena sekvenca. Sekvenca PD je obvezen del protokola MR-preiskave hrbtenjače. Na sekvenci PD se signal možganske tekočine izenači s signalom hrbtenjače, zato tudi blago hiperintenziven signal demielinizacijskih sprememb hrbtenjače izrazito izstopi in posledično lahko vidimo tudi zelo majhne spremembe. Manj je tudi pulznih artefaktov srca in pretoka možganske tekočine, ki jih običajno vidimo na T2-poudarjeni sekvenci. Druge sekvence, kot sta sekvenca za izničenje signala maščobe (angl. *short tau inversion*

recovery, STIR) in sekvenca z inverzijo magnetizacije, ki izniči signal tekočin (angl. *fluid attenuated inversion recovery*, FLAIR), ki ju pogosto uporabljamo v protokolih za prikaz hrbtenice, imajo za prikaz hrbtenjače in njenih bolezenskih sprememb slabo občutljivost in kakovost signala. T1-poudarjena sekvenca ne prikaže demielinizacijskih sprememb hrbtenjače. Zato je dovolj, če v protokol vključimo le T1-poudarjeno sekvenco po vnosu gadolinijevega kontrastnega sredstva (Gd-KS), s katerim prikažemo aktivne vnetne demielinizacijske spremembe, ki so po navadi vzrok trenutnih žariščnih nevroloških simptomov bolnikov. Vse našte te sekvence naredimo v sagitalni ravnini.

Prikaz demielinizacijskih sprememb v transversalni ravnini je otežen zaradi majhnega premera hrbtenjače in pulznih artefaktov. Transverzalna ravnina nam služi za dokaz demielinizacijskih sprememb, ki smo jih videli v sagitalni ravnini, in njihovo natančno anatomsko umestitev. Demielinizacijski spremembi v transversalni ravnini določimo mesto v stebričku hrbtenjače in odnos spremembe do sive možganovine. Uporabljamo sekvence z visoko ločljivostjo in s hitrim časom pridobivanja podatkov (sekvence hitrega spinskega odmeva in gra-



Slika 1. Magnetnoresonančna slika vratne hrbtenjače, T2-poudarjena sekvenca v sagitalni ravnini: žariščna demielinizacijska sprememba zgornje vratne hrbtenjače (a). Magnetnoresonančna slika možganov, sekvenca z inverzijo magnetizacije, ki izniči signal tekočin (angl. *fluid attenuated inversion recovery*, FLAIR) v transversalni ravnini: številne demielinizacijske spremembe bele možganovine, značilne za multiplo sklerozo, pri istem bolniku kot na sliki a (b).

dientnega odmeva), debeline reza 3–4 mm in velikostjo piksla 1 mm² (slika 2).

RAZPRŠENE IN ŽARIŠČNE SPREMEMBE HRBTENJAČE

Demielinizacijske spremembe hrbtenjače, značilne za MS, delimo v razpršene in žariščne.

Žariščne spremembe ne presegajo dolžine telesa enega vretenca, so ostro zamejene, ovalne oblike in jih dobro prikažemo tako na PD- kot T2-poudarjeni sekvenci. Po navadi jih najdemo v stranskem in zadnjem stebričku hrbtenjače, kjer zajamejo tako belo kot sivo možganovino (slika 2). Nekatere raziskave so pokazale, da so žariščne spremembe pri več kot 50 % bolnikov številne (več kot tri) in jih najdemo predvsem v vratni hrbtenjači. Razpršene demielini-

zacijske spremembe MS redko povzročajo lokalno oteklino ali propad hrbtenjače, ki se na MR-preiskavi pokaže kot zadebelitev ali stanjšanje hrbtenjače.

Razpršene spremembe so slabo zamejene in presegajo dolžino teles večjega števila vretenc. Pogosto zajemajo tudi celoten premer hrbtenjače. Težje jih prikažemo s PD- in T2-poudarjenima sekvencama, ker je njihov signal nižji v primerjavi z žariščnimi spremembami, pa tudi z okolno možgansko tekočino.

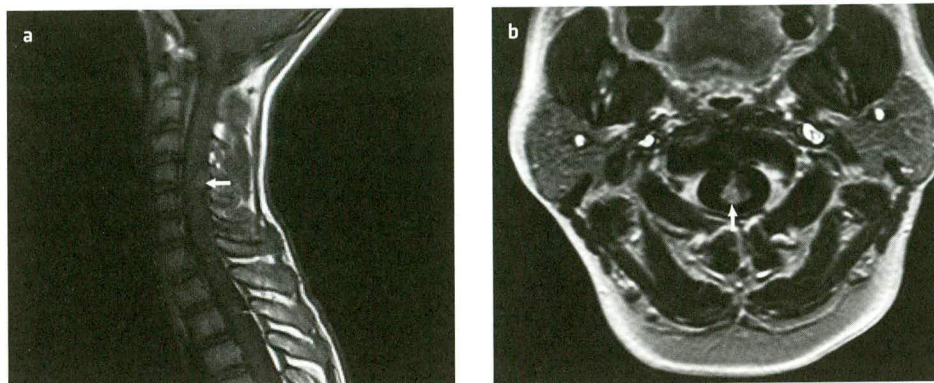
Demielinizacijske spremembe hrbtenjače so pogoste tudi v zgodnjem stadiju MS. Redko jih najdemo pri bolnikih s klinično izoliranim sindromom, ki nimajo simptomov v področju hrbtenjače. Pogostost pojavljanja pri teh bolnikih je 30–60 %. Pri bolnikih, ki imajo obliko MS z zagoni in izboljšanji (angl. *relapsing-remitting multiple sclerosis*, RRMS), običajno najdemo več žariščnih demielinizacijskih sprememb hrbtenjače. Pri primarno in sekundarno napredujoči obliki MS pa poleg žariščnih sprememb najdemo še razpršene, ki se jim v napredovalni obliki bolezni pridruži tudi atrofija hrbtenjače.

UPORABA GADOLINIJEVEGA KONTRASTNEGA SREDSTVA

Za oceno vnetne aktivnosti demielinizacijskih sprememb in nastanka novih sprememb moramo pri vsaki preiskavi dodati Gd-KS in narediti T1-poudarjene sekvence po kontrastnem sredstvu v sagitalni in transverzalni ravnini. Ojačitev signala v demielinizacijskih spremembah na T1-poudarjeni sekvenci je posledica porušene krvno-možganske pregrade kot posledice aktivnega vnetja. Stopnja ojačitve signala je odvisna od prehoda Gd-KS čez možgansko-krvno pregrado in s tem tudi od časa dovajanja le-tega. Zato je zaželeno, da T1-poudarjene sekvence naredimo s časovnim zamikom od 15 do 30 min po vnosu Gd-KS. Demielinizacijske spremembe, ki imajo ojačan signal po Gd-KS v področju hrbtenjače, so v primerjavi z možgani redke.



Slika 2. Magnetnoresonančna slika vratne hrbtenjače, sekvenca za izničenje signala maščobe (angl. *short tau inversion recovery*, STIR) v sagitalni ravnini: žariščna demielinizacijska sprememba v vratni hrbtenjači, značilna za multiplo sklerozo. Sprememba ima zvišan signal, leži v zadnjem stebričku hrbtenjače na meji med sivo in belo možganovino (označena z belo puščico).



Slika 3. Magnetnoresonančna slika vratne hrbtenjače, T1-poudarjena sekvenca v sagitalni ravnini z gadolinijevim kontrastnim sredstvom: po vnosu kontrastnega sredstva se ojača signal v dveh aktivnih demielinizacijskih spremembah vratne hrbtenjače, značilnih za multiplo sklerozo (označeni z belima praznima puščicama) (a). Magnetnoresonančna slika vratne hrbtenjače, T1-poudarjena sekvenca v transverzalni ravnini z gadolinijevim kontrastnim sredstvom: ojačitev signala po vnosu gadolinijevega kontrastnega sredstva v demielinizacijski spremembi zadnjega stebrička vratne hrbtenjače, značilni za multiplo sklerozo (označeno z belo puščico) (b).

Po navadi so majhne, posamezne, v dolžino ne merijo več kot dve vretenčni telesi, nimajo okolnega edema in so povezane z nevrološkimi simptomi bolnika (slika 3). Zato moramo Gd-KS dodati vedno, kadar obstaja klinični sum na pojav demielinizacijske spremembe v hrbtenjači.

POVEZAVA DEMIELINIZACIJSKIH SPREMOMB Z NEVROLOŠKIMI SIMPTOMI – RADIOLOŠKI PARADOKS

Pogosto pri bolnikih, ki nimajo nevroloških simptomov oziroma izpadov, pri MR-preiskavi najdemo številne demielinizacijske spremembe, in obratno, pri bolnikih z izrazitimi nevrološkimi izpadi je le malo sprememb. Govorimo o t. i. klinično-radiološkem paradoksu.

Vzrok za to je lahko še vedno preslaba ločljivost sekvenc MR, da bi prikazale vse demielinizacijske spremembe možganovine. Enako velja tudi za demielinizacijske spremembe v hrbtenjači, kljub temu pa so raziskave pokazale, da pri spremembah hrbtenjače obstaja večja povezava s klinično sliko. Na splošno velja, da imajo bolniki z demielinizacijskimi spremembami v hrb-

tenjači izrazitejše nevrološke izpade. Bolniki s primarno napredujočo multiplo sklerozo (angl. *primary progressive multiple sclerosis*, PPMS) imajo številne demielinizacijske spremembe v hrbtenjači, bolniki s sekundarno napredujočo obliko manj in bolniki z RRMS najmanj. Razpršene demielinizacijske spremembe hrbtenjače so vedno povezane z izrazitimi nevrološkimi izpadi in s primarno napredujočim potekom MS.

DIFERENCIALNA DIAGNOZA DEMIELINIZACIJSKIH SPREMOMB HRBTENJAČE

MR-preiskava hrbtenjače je pomembna pri razločevanju demielinizacijskih sprememb možganovine MS od demielinizacijskih sprememb možganovine, ki jih najdemo pri drugih boleznih osrednjega živčnega sistema, kot so žilna obolenja, infekcijske bolezni, metabolna obolenja, npr. pomanjkanje vitaminov, poobsevalne spremembe, tumorji, sistemske bolezni (npr. sistemski lupus eritematozus, sarkoidoza), in popoškodbenih spremembah možganovine.

Najpogostejše se v vsakdanji klinični praksi pri ocenjevanju MR-preiskav srečamo z razločevanjem majhnih ishemičnih

sprememb, ki so posledica možgansko-žilnih obolenj in imajo podoben videz in anatomske položaj kot demielinizacijske spremembe pri MS. V nasprotju z MS pri bolnikih z možgansko-žilnimi obolenji simptomatske ishemične spremembe najdemo zelo redko, naključnih pa nikoli.

Iz prej navedenih dejstev sledi, da MR hrbtenjače predstavlja pomembno diagnostično orodje za ločevanje MS od ostalih obolenj osrednjega živčnega sistema, kadar je MR-preiskava možganovine negativna ali dvoumna. Z negativno MR-preiskavo hrbtenjače lahko v primerih negativne ali dvoumne MR-preiskave možganovine skoraj zanesljivo izključimo MS.

OSTALA AKUTNA VNETHA DEMIELINIZACIJSKA OBOLENJA HRBTENJAČE

Nevromielitis vidnega živca ali Devicova bolezen

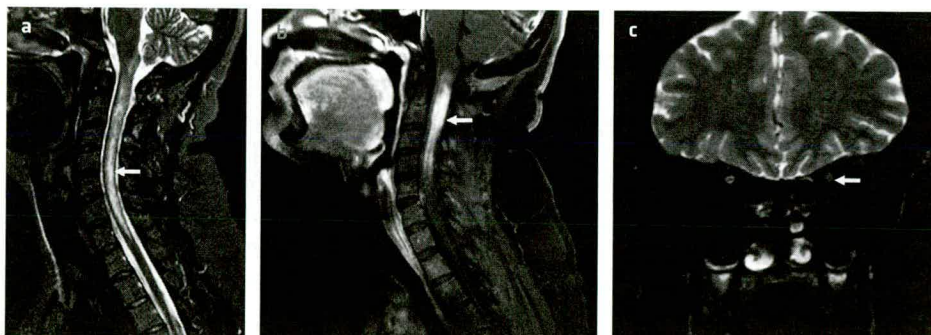
Za obolenje nevromielitis vidnega živca (angl. *neuromyelitis optica*, NMO) je značil-

na bolezenska zajetost vidnega živca in hrbtenjače, zelo redko, po navadi v kasnejših obdobjih bolezni, najdemo demielinizacijske spremembe tudi v možganovini. Pri imunoloških preiskavah so v možganski tekočini prisotni akvaporini 4 (angl. *aquaporins 4*, AQP4).

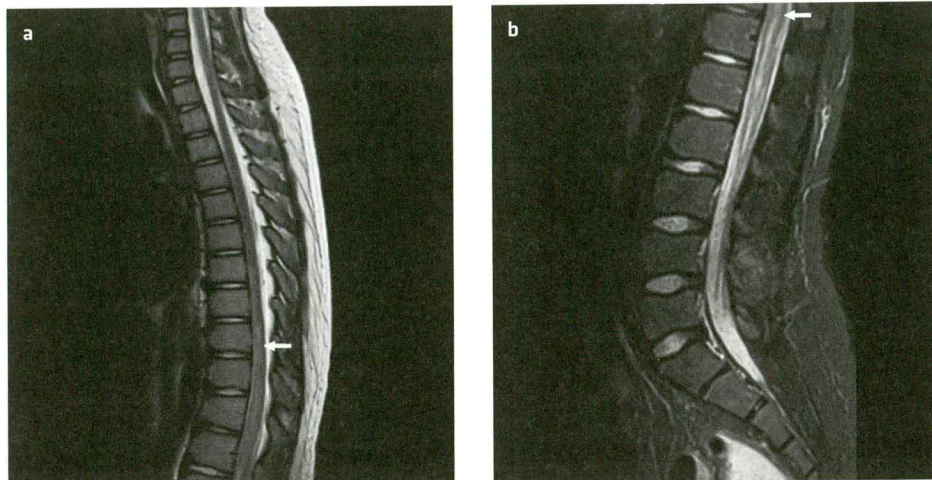
Pri akutnem zagonu bolezni so spremembe v hrbtenjači obsežne. V njih po vnosu Gd-KS pride do izrazite, neenakomerne ojačitve signala in edema hrbtenjače, česar pri MS-spremembah ne vidimo. V kroničnem stadiju bolezni ni več ojačitve signala po Gd-KS, hrbtenjača propade in pojavijo se cistične spremembe z značilnim znižanim signalom na T1-poudarjeni sekvenci. Spremembe, značilne za nevromielitis vidnega živca, so prikazane na sliki 4.

Akutni transverzni mielititis

Pri akutnem transverzernem mielitisu so spremembe hrbtenjače obsežne, obdaja jih edem in v dolžino segajo čez več kot dve vretenčni teles. Pogosto jih najdemo na več mestih



Slika 4. Magnetnoresonančna slika vratne hrbtenjače, sekvenca za izničenje signala maščobe (angl. *short tau inversion recovery*, STIR) v sagitalni ravnini: obsežne T2-hiperintenzivne demielinizacijske spremembe vratne hrbtenjače, ki segajo preko več segmentov vratnih vretenc. Hrbtenjača je zadebeljena zaradi edema. Opisane spremembe so značilne za nevromielitis vidnega živca ali Devicovo bolezen (označeno z belo puščico) (a). Magnetnoresonančna slika vratne hrbtenjače, T1-poudarjena sekvenca z gadolinijevim kontrastnim sredstvom v sagitalni ravnini: po vnosu kontrastnega sredstva je v obsežnih demielinizacijskih spremembah vratne hrbtenjače vidna neenakomerna ojačitev signala, kar je značilno za obolenje nevromielitis vidnega živca ali Devicovo bolezen (označeno z belo puščico) (b). Magnetnoresonančna slika orbit za prikaz vidnih živcev, STIR: zaradi vnetnega edema je zadebeljen levi vidni živec. Okolni likvorski prostor je izstisnjen, kar je vidno kot znižan signal na T2-poudarjeni sekvenci. Spremembe so značilne za obolenje nevromielitis vidnega živca ali Devicovo bolezen (c).



Slika 5. Magnetnoresonančna slika prsno-ledvene hrbtenjače, T2-poudarjena sekvenca v sagitalni ravnini: T2-hiperintenzivne spremembe v področju spodnje prsne hrbtenjače, spremembe segajo prek več segmentov vretenc, kar je značilno za tranzverzni mielitis (označeno z belo puščico) (a). Magnetnoresonančna slika ledvene hrbtenjače, sekvenca za izničenje signala maščobe (angl. *short tau inversion recovery*, STIR) v sagitalni ravnini: hiperintenziven signal tudi v ledvenem delu hrbtenjače pri bolniku s transversnim mielitom (označeno z belo puščico) (b).

hrbtenjače, hrbtenjača je tam zadebeljena. Po Gd-KS v spremembah prihaja do izrazite ojačitve signala (slika 5).

Podobne spremembe lahko z MR-preiskavo najdemo tudi pri trombozi sprednje spinalne arterije, arterio-venski duralni fistuli in pri že prej opisanih MS in NMO. Zaradi podobnosti MR-sprememb pri naštetih obolenjih je za diferencialno diagnozo zelo pomembna tudi klinična slika.

Akutni desiminirani encefalomyelitis

Najpogostejše ga najdemo pri otrocih po virusnih obolenjih. Pokaže se v obliki številnih T2-hiperintenzivnih sprememb možganovine in hrbtenjače, ki imajo ojačitev signala po Gd-KS. V primerjavi z MS so spremembe v hrbtenjači obsežnejše in imajo okolni edem. Pomembno je, da bolezen spremljamo tako klinično kot z MR-preiskavo tudi po prenehanju simptomov, ker pojav novih demielinizacijskih sprememb na kontrolnih MR-preiskavah pomeni pojav MS-otroškega obdobja.

MAGNETNORESONANČNA DIAGNOSTIČNA MERILA ZA MULTIPLO SKLEROZO: VLOGA MAGNETNORESONANČNE PREISKAVE HRBTENJAČE

McDonaldova merila, ki jih uporabljamo za postavitev diagnoze MS, vključujejo tako klinične najdbe kot MR-spremembe. Za radiološko sledenje MS je najpomembnejša razpršenost demielinizacijskih sprememb v času in prostoru. Razpršenost v prostoru pomeni pojav novih T2-hiperintenzivnih sprememb na značilni lokaciji možganov v primerjavi s predhodno MR-preiskavo, razpršenost v času pa nove demielinizacijske spremembe, ki se ojačajo po Gd-KS v primerjavi s predhodno MR-preiskavo.

V zadnjih posodobljenih McDonaldovih merilih je posamezna T2-hiperintenzivna sprememba hrbtenjače enakovredna infratentorialni T2-hiperintenzivni spremembi možganov, ne pa tudi T2-hiperintenzivnim spremembam, ki ležijo ob možganskem prekatu ali tik ob možganski skorji. T2-hiperintenzivna sprememba v hrbtenjači, ki se

ojača po Gd-KS, je enakovredna spremembi v možganovini, ki se ojača po Gd-KS ali T2-infratentorialni spremembi. Posamezna T2-hiperintenzivna sprememba hrbtenjače sodi v skupno število devetih T2-hiperintenzivnih sprememb, ki so potrebne za doseg McDonaldovih meril za diagnozo MS.

KDAJ NAREDIMO MAGNETNORESONANČNO PREISKAVO HRBTENJAČE PRI BOLNIKU Z MULTIPLO SKLEROZO

Vsak bolnik s kliničnim sumom na MS mora opraviti MR-preiskavo možganovine. Bolniki s T2-hiperintenzivnimi spremembami možganovine, ki imajo značilen videz demielinizacijskih sprememb MS in nimajo simptomov ali kliničnih znakov prizadetosti hrbtenjače, ne potrebujejo MR-preiskave hrbteničnega kanala. Nasprotno moramo MR hrbteničnega kanala obvezno narediti pri bolnikih, pri katerih MR-preiskava možganov ni povedna (npr. negativna kljub izrazitemu kliničnemu sumu na MS ali pa ima bolnik pridruženo žilno bolezen), kadar ima klinične simptome oz. znake prizadetosti hrbtenjače in kadar se MS začne s primarno napredujočo obliko. MR hrbteničnega kanala naredimo tudi pri bolnikih, ki nimajo zadostnega števila ali razpršenosti T2-hiperintenzivnih sprememb v času ali prostoru za izpolnitev McDonaldovih meril. Kontrolne MR-preiskave hrbtenjače ob kontrolnih MR možganovine niso potrebne, razen če ima bolnik klinične znake in simptome, ki kažejo na nove demielinizacijske spremembe hrbtenjače.

PRIHODNOST: NOVE MAGNETNORESONANČNE METODE

T2- in PD-poudarjene sekvence MR-slikanja na 1,5 T MR-aparatih, ki prevladujejo v bolnišnicah, imajo povprečno občutljivost, specifičnost in prostorsko ločljivost za prikaz hrbtenjače. Ojačitev magnetnega polja vpliva

na izboljšanje prostorske ločljivosti in omogoča prikaz majhnih demielinizacijskih sprememb. Poleg izboljšane prostorske ločljivosti nam nove tehnike omogočajo tudi opredelitev vzroka in stopnje demielinizacije.

Prenos magnetizacije

Prenos magnetizacije (ang. *magnetization transfer ratio*, MTR) je MR-tehnika, ki temelji na razmerju med protoni, ki so prosto razpršeni, in tistimi, ki so vezani v makromolekule, kot je npr. mielin. Z omenjeno MR-tehniko lahko kvantificiramo število molekul v določeni prostornini mielina in s tem posredno sklepamo o ohranjenosti strukture možganovine in hrbtenjače. Znižanje MTR, izmerjeno v možganovini, pokaže stopnjo poškodovanega mielina zaradi demielinizacije. Raziskave so pokazale, da imajo bolniki z MS nižje vrednosti MTR v možganih in hrbtenjači tako v demielinizacijskih spremembah kot v področju bele možganovine, ki ima na MR-preiskavi normalen videz v primerjavi z zdravimi preiskovanci. Razlike so bile statistično pomembne predvsem pri bolnikih s primarno in sekundarno napredujočo obliko, medtem ko pri bolnikih z RRMS ni bilo razlik v primerjavi z zdravimi preiskovanci.

Magnetnoresonančno difuzijsko poudarjeno slikanje in difuzijsko tenzorsko slikanje

Difuzijsko poudarjeno slikanje (angl. *diffusion weighted imaging*, DWI) zazna gibanje molekul vode znotraj snovi, kjer je difuzija izotropna. V zdravi beli možganovini je difuzija močno anizotropna. Zmanjšana anizotropija je zato pogosto znak razvojne nepravilnosti oziroma bolezenskega dogajanja znotraj bele možganovine. DWI trenutno predstavlja eno izmed najbolj raziskovanih MR-tehnik za zgodnje odkrivanje in oceno poškodbe hrbtenjače pri bolnikih z MS. Nedavne raziskave so pokazale, da obstaja statistično značilna povezava med frakciionalno anizotropijo in povprečno difuzijo,



Slika 6. Magnetnoresonančna slika možganov, difuzijsko tenzorsko slikanje (angl. *diffusion tensor imaging*, DTI) v transversalni ravnini: prikaz še normalne strukture možganov pri bolniku s posameznimi demielinizacijskimi spremembami.

izmerjeno v hrbtenjači pri bolnikih z MS, in merili za klinično prizadetost. Bolniki z MS imajo v primerjavi z zdravimi preiskovanci znižane vrednosti frakcionarne anizotropije in povečane povprečne difuzije v področju hrbtenjače (slika 6).

ZAKLJUČKI

- MS je bolezen, ki zajame ves osrednji živčni sistem, zato MR-preiskava hrbtenjače zelo pripomore k postavitvi dokončne diagnoze.
- Današnji MR-protokoli z uporabo T2-poudarjene sekvence spinskega odmeva in PD-poudarjene sekvence so dovolj občutljivi za odkrivanje demielinizacijskih sprememb hrbtenjače.
- Klinično neme demielinizacijske spremembe hrbtenjače, ki jih odkrijemo z MR-preiskavo, skupaj z demielinizacijskimi spremembami možganovine povečujejo občutljivost MR-preiskave za postavitev dokončne diagnoze MS.
- MR hrbtenjače predstavlja pomembno diagnostično orodje za ločevanje MS od ostalih obolenj osrednjega živčnega sistema, kadar je MR-preiskava možganovine negativna ali dvoumna.
- Nove MR-tehnike, ki omogočijo kvantitativno oceno izgube mielina, lahko prikažejo bolezen hrbtenjače, še preden so demielinizacijske spremembe vidne na strukturnih MR-sekvencah.

LITERATURA

1. Bot JC, Barkhof F. Spinal-cord MRI in multiple sclerosis: conventional and nonconventional MR techniques. *Neuroimaging Clin N Am*. 2009; 19 (1): 81–99.
2. Agosta F, Filippi M. MRI of spinal cord in multiple sclerosis. *J Neuroimaging*. 2007; 17 (Suppl 1): 46–9.
3. Barkhof F, Filippi M, Miller DH, et al. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain*. 1997; 120: 2059–69.
4. Silver NC, Good CD, Sormani MP, et al. A modified protocol to improve the detection of enhancing brain and spinal cord lesions in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2001; 248: 215–24.
5. Vaithianathan L, Tench CR, Morgan PS, et al. Magnetic resonance imaging of the cervical spinal cord in multiple sclerosis: a quantitative T1 relaxation time mapping approach. *J Neurol*. 2003; 250 (3): 307–15.
6. Lycklama à Nijeholt GJ, Barkhof F, Scheltens P, et al. MR of the spinal cord in multiple sclerosis: relation to clinical subtype and disability. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1997; 18 (6): 1041–8.
7. Provenzale JM, Barboriak DP, Gaensler EH, et al. Lupus-related myelitis: serial MR findings. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1994; 15 (10): 1911–7.
8. Bot JC, Barkhof F, Nijeholt G, et al. Differentiation of multiple sclerosis from other inflammatory disorders and cerebrovascular disease: value of spinal MR imaging. *Radiology*. 2002; 223 (1): 46–56.
9. Bergers E, Bot JC, van der Valk P, et al. Diffuse signal abnormalities in the spinal cord in multiple sclerosis: direct postmortem in situ magnetic resonance imaging correlated with in vitro high-resolution magnetic resonance imaging and histopathology. *Ann Neurol*. 2002; 51 (5): 652–6.
10. Bronskill MJ, McVeigh ER, Kucharczyk W, et al. Syrinx-like artifacts on MR images of the spinal cord. *Radiology*. 1988; 166 (2): 485–8.
11. Curtin AJ, Chakeres DW, Bulas R, et al. MR imaging artifacts of the axial internal anatomy of the cervical spinal cord. *AJR*. 1989; 152 (4): 835–42.
12. Czervionke LF, Czervionke JM, Daniels DL, et al. Characteristic features of MR truncation artifacts. *AJR*. 1988; 151 (6): 1219–28.
13. Hittmair K, Mallek R, Prayer D, et al. Spinal cord lesions in patients with multiple sclerosis: comparison of MR pulse sequences. *AJNR*. 1996; 17 (8): 1555–65.
14. Filippi M, Yousry TA, Alkadhi H, et al. Spinal cord MRI in multiple sclerosis with multicoil arrays: a comparison between fast spin echo and fast FLAIR. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996; 61 (6): 632–5.
15. Agosta F, Absinta M, Sormani MP, et al. In vivo assessment of cervical cord damage in MS patients: a longitudinal diffusion tensor MRI study. *Brain*. 2007; 130 (Pt 8): 2211–9.

CARSO

Trženje kontrastnih sredstev

GE Healthcare



Tina Vipotnik Vesnaver¹

Akutni diseminirani encefalomyelitis

UVOD

Akutni diseminirani encefalomyelitis (ADEM) je akutno imunsko pogojeno demielinizacijsko obolenje osrednjega živčevja (OŽ), ki prizadene tako belo kot sivo substanco v možganih in hrbtenjači.

Bolezen ima pri 70–90 % bolnikov enofazen potek in pogosto sledi okužbi ali cepljenju (5–12 % bolnikov), praviloma v razmiku dveh dni do štirih tednov. Okužbe, ki so statistično najpogostejše povezane z ADEM, so ošpice in rdečke. Največ primerov bolezni zabeležimo v zimskih in pomladnih mesecih.

Bolezen se pogostejše pojavlja v pediatrični populaciji, povprečna starost pri otrocih je 5–8 let. Pojavnost je nekoliko večja pri dečkih. V številnih raziskavah so že odkrili posamezne alele človeških levkocitnih antigenov (angl. *human leukocyte antigen*, HLA), ki se pogostejše pojavljajo pri bolnikih z ADEM.

Diagnozo postavimo s pomočjo klinične slike in slikovnodiyagnostičnih preiskav.

¹ Tina Vipotnik Vesnaver, dr. med., Klinični inštitut za radiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana

PATOGENEZA

Histopatološko je v akutni fazi za bolezen značilen perivenozni edem, demielinizacija z vdorom makrofagov in limfocitov ter relativna neprizadetost aksonov, za pozno fazo pa je značilna obšilna glijoza.

KLINIČNA SLIKA

Klinična slika bolezni je raznolika in odvisna od razsežnosti in lokacije lezij v možganovini in hrbtenjači. Po trenutno veljavnih diagnostičnih merilih mora biti pri bolniku prisotna polisimptomatska encefalopatija (tabela 1).

Bolezen se lahko začne s kratko začetno fazo, ki vključuje vročino, slabo počutje, glavobol, slabost in bruhanje, ki ji sledi motnja zavesti (od letargije do kome) ter večžariščni nevrološki izpadi. Le-ti so odvisni od lokacije lezij, pogosto so prisotni piramidni znaki, hemiplegija, ataksija, prizadetost možganskih živcev, izguba vida zaradi nevrinitisa vidnega živca, epileptični napadi, prizadetost hrbtenjače, motnja govora in hemiparestezije. Bolezen klinično hitro napreduje, nevrološki simptomi se razvijejo pri večini bolnikov v 4,5–7,5 dneh.

Bolezen lahko poteka tudi subklinično z neznačilno sliko razdražljivosti, glavobola in somnolence, občasno pa je potek fulminanten s hitrim napredovanjem simptomov, komo in decerebracijsko držo. Ob prizadetosti možganskega debla ali hudi motnji zavesti lahko pride tudi do odpovedi dihanja.

Likvor je pri več kot polovici bolnikov z ADEM normalen, pri ostalih pa so spremembe majhne in neznačilne – blaga limfocitna pleocitoza in zvišane beljakovine (do 1 g/dl).

OBLIKE AKUTNEGA DISEMINIRANEGA ENCEFALOMIELITISA Ponavljajoči se akutni diseminirani encefalomyelitis

Nova demielinizacija, ki ustreza diagnostičnim merilom za ADEM, se pojavi najmanj tri mesece po primarni bolezni oz. najmanj štiri tedne po zaključku zdravljenja s kortikosteroidi ter ima enake klinične simptome in prizadene ista področja na MR-slikah. Če se simptomi ponovijo prej, gre za podaljšano primarno bolezen.

Tabela 1. Diagnostična merila za enofazni akutni diseminirani encefalomyelitis, sprejeta s strani mednarodne skupine International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group (2007). ADEM – akutni diseminirani encefalomyelitis, OŽ – osrednje živčevje.

Diagnostična merila za enofazni ADEM

- Odsotnost predhodnega demielinizacijskega obolenja v anamnezi.
- Prvi klinični dogodek, pri katerem sumimo na vnetni ali demielinizacijski vzrok.
- Akutni ali subakutni začetek.
- Prizadeta različna področja OŽ.
- Polisimptomatika.
- Obvezna prisotnost encefalopatije (tj. osebnostne spremembe ali spremenjena stopnja zavesti (ed.)).
- Na MR-posnetku vidne žariščne/večžariščne lezije, ki prizadenejo pretežno belo možganovino.
- Odsotnost znakov prej obstoječih uničujočih lezij bele možganovine na MR-posnetku.
- Klinično in radiološko izboljšanje (lahko so prisotni rezidualni nevrološki izpadi).
- Odsotnost dokazov za druge vzroke.
- Novi ali nihajoči klinični simptomi, znaki ali spremembe, vidni na MR-slikah, ki se pojavijo v roku treh mesecev, so del akutnega dogodka.

Večfazni akutni diseminirani encefalomielitis

Eden ali več ponovnih izbruhov bolezni, ki ustreza diagnostičnim merilom za ADEM, se pojavi najmanj tri mesece po primarni bolezni oz. najmanj štiri tedne po zaključku zdravljenja s kortikosteroidi, vendar prizadene nova področja v OŽ.

Prognoza obeh bolezni je relativno ugodna.

Akutni hemoragični levkoencefalitis, akutni hemoragični encefalomielitis in akutni nekrotizirajoči hemoragični levkoencefalitis Weston Hurst so oblike akutne, hitro napredujoče in pogosto fulminantne hemoragične demielinizacije bele možganovine, ki se pojavijo pri približno 2 % otrok. Po navadi jih sproži vnetje zgornjih dihal. Smrt zaradi možganskega edema pogosto nastopi že v prvem tednu bolezni, novejše raziskave pa opisujejo možnost ugodnega izida bolezni ob hitrem in agresivnem zdravljenju s kombinacijami kortikosteroidov, protiteles, ciklofosfamida in plazmafereze.

SLIKOVNA DIAGNOSTIKA

Metoda izbora in poleg kliničnega pregleda tudi najmočnejše diagnostično orodje pri bolnikih s sumom na ADEM je MR-preiska-

va. Magnetnoresonančne značilnosti ADEM prikazuje tabela 2.

Za ADEM značilne spremembe so razsežne obojestranske asimetrične lezije, ki imajo na T2-poudarjenih sekvencah homogeno ali nekoliko nehomogeno hiperintenziven signal. Na T1-poudarjeni sekvenci so izointenzivne, večje lezije pa so lahko nakazano hipointenzivne glede na okolno možganovino (sliki 1 in 2).

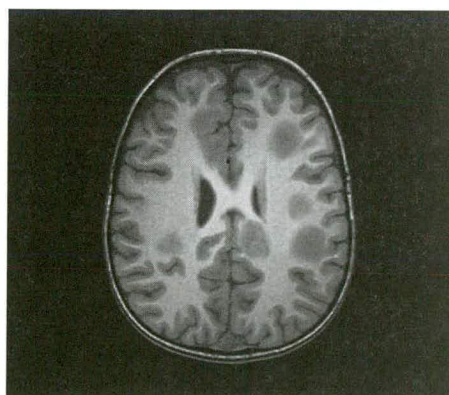
Lezije se nahajajo najpogosteje jukstakortikalno ter v globoki beli in sivi možganovini, možganskem deblu in beli možganovini malih možganov. Periventrikularna bela možganovina, skorja in hrbtenjača so redkeje prizadeti, redko vidimo tudi lezije v korpus kalozumu, kar nam je v pomoč pri ločevanju ADEM in multiple skleroze (MS) (slika 3).

Lezije so lahko različnih velikosti, od majhnih okroglih ali ovalnih do velikih zlivajočih se lezij nepravilnih oblik. Po navedi lahko pri enem bolniku vidimo različno velike lezije (slika 4).

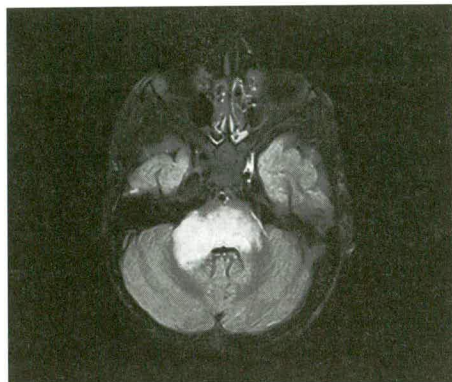
Po vnosu paramagnetnega kontrastnega sredstva se signal lezij lahko ojača (v literaturi opisujejo ojačitev signala v 30–100 %). Ojačitev signala je neznačilna, lahko homogena, nehomogena, robna ali v obliki



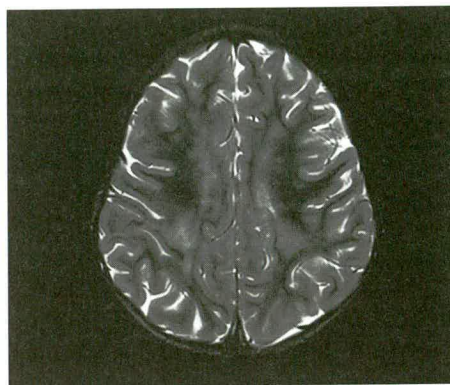
Slika 1. Asimetrične lezije subkortikalne in globoke bele možganovine, sekvenca z inverzijo magnetizacije, ki izniči signal tekočin (angl. *fluid attenuated inversion recovery*, FLAIR).



Slika 2. Hipointenzivne subkortikalne lezije, T1-sekvenca.



Slika 3. Lezija v ponsu in desnem srednjem cerebelarnem pedunklu, sekvenca z inverzijo magnetizacije, ki izniči signal tekočin (angl. *fluid attenuated inversion recovery*, FLAIR).



Slika 4. Zlivajoče se hiperintenzivne lezije bele možganovine, T2-sekvenca.

nesklenjenega obroča. Signal možganskih ovojnic se pri ADEM ne ojača (slika 5).

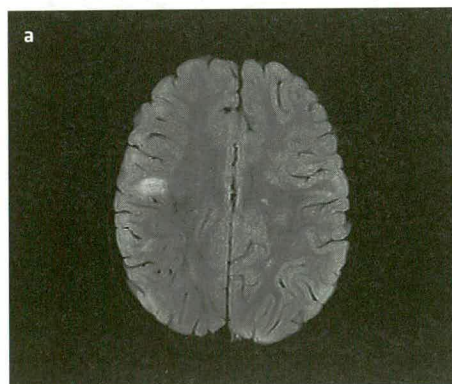
V začetni (akutni) fazi bolezni lahko občasno vidimo omejitve difuzije, ki je najverjetneje posledica edema mielinskih ovojnic in vdiranja vnetnih celic. Po sedmih dneh (subakutna faza) pa lahko zaznamo povečano difuzijo zaradi demielinizacije in povečanja zunajceličnega prostora.

Difuzijsko tenzorsko slikanje (angl. *diffusion tensor imaging*, DTI) za zdaj še nima pomembnega mesta v diagnostiki ADEM, so pa v posameznih raziskavah opazovali zmanjšano frakcijsko anizotropijo in pove-

čano prečno difuzijo v predelih aktivnega vnetja.

Z MR-spektroskopijo lahko v akutni fazi prikažemo zvišane vrednosti lipidov, za razliko od MS pa je razmerje mioinozitol/kreatin zmanjšano. V napredovali fazi bolezni je prisotno znižanje N-acetilaspargata in zvišanje holina ter posledično znižanje razmerij N-acetilaspargat/holin in N-acetilaspargat/kreatin. Po izginotju lezij se na normalne vrednosti povrnejo tudi vrednosti metabolitov.

Pri večini bolnikov se lezije pojavijo hkrati s pojavom simptomov, odsotnost lezij



Slika 5. Delno obarvanje lezije desno precentralno, sekvenca z inverzijo magnetizacije, ki izniči signal tekočin (angl. *fluid attenuated inversion recovery*, FLAIR) (a), in T1-sekvenca po vnosu kontrastnega sredstva (b).

ob prvi MR-preiskavi pa ne izključuje bolezni, saj se lahko prve spremembe pojavijo šele štiri tedne po pojavu simptomov. V teh primerih tudi izginotje lezij zaostaja za kliničnim izboljšanjem. Popolno izginotje lezij je pri 70 % bolnikov vidno v prvih mesecih po pojavu bolezni.

DIFERENCIALNA DIAGNOZA

Pri diagnostični obravnavi ADEM pridejo v poštev številne bolezni (okužbe, vnetja, metabolne in degenerativne bolezni itd.), ki imajo podobno klinično sliko in podobne radiološke značilnosti.

Najtežje ločimo ADEM od prvega napada MS, zato so bila na podlagi retrospektivne analize postavljena naslednja merila (81 % občutljivost in 95 % specifičnost):

- odsotnost difuznega obojestranskega vzorca lezij,

- prisotnost »črnih lukenj« in
- prisotnost dveh ali več periventrikularnih lezij.

Bolnik ima prvi napad MS in ne ADEM, če izpolnjuje vsaj dve izmed zgornjih meril.

ZDRAVLJENJE IN PROGNOZA

ADEM najpogosteje zdravimo s kortikosteroidi, v uporabi pa so tudi ciklofosfamid, plazmafereza in intravenski vnos protiteles.

Napoved izida bolezni je ugodna, 70–90 % bolnikov popolnoma okreva v šestih mesecih po pojavu bolezni. Resni zapleti so predvsem pri otrocih redki, razen v primerih okužbe z ošpicami. Smrtnost je danes manjša od 2 %.

Pri otrocih, ki so preboleli ADEM pred petim letom, se kasneje pogosto pojavijo subtilne nevrokognitivne motnje (motnje pozornosti, obnašanja, izvršilnih funkcij).

Tabela 2. Magnetnoresonančne značilnosti akutnega diseminiranega encefalomielitisa. ADEM – akutni diseminirani encefalomiELITIS, DWI – difuzijsko obteženo slikanje (angl. *diffusion weighted imaging*), MRS – MR-spektroskopija.

MR-značilnosti ADEM

- Večžariščne lezije bele možganovine, globoke sive možganovine, možganskega debla in malih možganov 10–14 dni po okužbi/cepljenju:
 - obojestranske, asimetrične, različnih velikosti,
 - hiperintenzivne na T2-sekvenci in
 - ojačitev signala po vnosu kontrastnega sredstva (nehomogena, homogena, robna ali kot neskljenjen obroč).
 - Možna omejitev difuzije v akutni fazi na DWI.
 - MRS: zvišani lipidi in zmanjšano razmerje mioinozitol/kreatin v akutni fazi, znižan N-acetilaspartat in zvišan holin v napredovali fazi ter normalne vrednosti metabolitov po resoluciji.
-

LITERATURA

1. Tenenbaum S, Chitnis T, Ness J, et al. Acute disseminated encephalomyelitis. *Neurology*. 2007; 68 (16 Suppl 2): 23–36.
2. Marin SE, Callen DJ. The magnetic resonance imaging appearance of monophasic acute disseminated encephalomyelitis: an update post application of the 2007 consensus criteria. *Neuroimaging Clin N Am*. 2013; 23 (2): 245–66.
3. Rossi A. Imaging of acute disseminated encephalomyelitis. *Neuroimaging Clin N Am*. 2008; 18 (1): 149–61.
4. Krupp LB, Banwell B, Tenenbaum S. Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related disorders. *Neurology*. 2007; 68 (16 Suppl 2): 7–12.
5. Honkaniemi J, Dastidar P, Kähärä V, et al. Delayed MR imaging changes in acute disseminated encephalomyelitis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2001; 22 (6): 1117–24.
6. Callen DJ, Shroff MM, Branson HM, et al. Role of MRI in the differentiation of ADEM from MS in children. *Neurology*. 2009; 72 (11): 968–73.
7. Medscape [internet]. New York: WebMD LLC; c1994–2015 [citirano 2015 Feb 10]. Dosegljivo na: <http://www.medscape.com/>
8. Osborn A, Blaser S, Salzman KL, et al. Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM). In: Osborn A, Blaser S, Salzman KL, eds. *Diagnostic Imaging: Brain*. Salt Lake City: Amirsys; 2004. p. 78–80.

Tina Vipotnik Vesnaver¹

Nevromielitis vidnega živca ali Devicova bolezen

UVOD

Nevromielitis vidnega živca (angl. *neuromyelitis optica*, NMO) je avtoimunsko demielinizacijsko obolenje osrednjega živčevja (OŽ), ki prizadene predvsem vidna živca in hrbtenjačo. Bolezen se pogosteje pojavlja pri ženskah srednjih let, opisani pa so tudi primeri začetka bolezni v otroštvu in pri starejših. Prvi je bolezen opisal Eugene Devic leta 1894 in po njem je bolezen dobila tudi ime. Dolgo je veljalo, da je NMO oblika multiple skleroze (MS), danes pa poznamo klinične, laboratorijske, imunološke in patološke značilnosti bolezni, s pomočjo katerih jo ločimo od MS. Ločevanje obeh bolezni je nujno tako s prognostičnega kot tudi terapevtskega vidika, saj lahko zdravila, ki se uporabljajo pri zdravljenju MS, povzročijo izbruh ali poslabšanje NMO. Radiološka obravnava ima pri tem ključno vlogo.

¹ Tina Vipotnik Vesnaver, dr. med., Klinični inštitut za radiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana

KLINIČNA SLIKA IN PATOGENEZA

Klinični potek bolezni je raznolik. Bolezen je sicer lahko enofazna, vendar v 80–90 % poteka v zagonih. Pri 20–30 % bolnikov je pričetek bolezni povezan s predhodno okužbo ali cepljenjem. Značilna klinična slika NMO je kombinacija obojestranskega nevritisa vidnega živca in akutnega mielitisa. Pogosto je zamik med pojavom nevritisa vidnega živca in mielitisa več tednov ali celo let, prizadet je lahko le en vidni živec, bolezen pa lahko prizadene tudi druga področja OŽ.

Velik napredek v diagnostiki in zdravljenju bolezni se je zgodil leta 2004, ko so prvič opisali protitelesa proti vodnemu kanalčku, akvaporinu 4 (angl. *aquaporin-4 antibodies*, AQP4-Ab). Testiranje za AQP4-Ab je danes najpomembnejše diagnostično orodje pri sumu na NMO. 60–90 % bolnikov, ki dosegajo klinična in radiološka merila za NMO, ima pozitivna AQP4-Ab.

Diagnostična merila za NMO, ki jih je po tem odkritju leta 2006 predlagal Wingerchuk s sodelavci, so vsaj ena epizoda nevritisa vidnega živca in akutnega mielitisa v anamnezi, poleg tega pa mora bolnik izpolnjevati vsaj dve izmed treh meril:

- na MR-slikah vidna lezija v hrbtenjači v dolžini najmanj treh vretenc,
- na MR-slikah vidne lezije v možganih ob pričetku bolezni, ki ne izpolnjujejo diagnostičnih meril za MS ali
- AQP4-Ab-pozitiven status.

Merila so klinično uporabna za postavljanje diagnoze, za izključevanje pa ne, saj so lezije v možganih in (redkeje) krajše lezije v hrbtenjači lahko prisotne pri sicer značilni obliki NMO.

Histopatološko je v lezijah najprej viden propad astrocitov, ki mu sledita demielinizacija in vdor granulocitov, z odlaganjem protiteles in komplemeta v obšilni likvorski prostor.

SLIKOVNA DIAGNOSTIKA

Metoda izbora pri diagnostični obravnavi NMO je MR-preiskava. Pri vseh bolnikih s sumom na NMO ne glede na klinične simptome opravimo MR-preiskavo glave, orbit in hrbtenjače pred vnosom gadolinijevega kontrastnega sredstva (Gd-KS) in po njem (tabela 1).

Tabela 1. Magnetnoresonančne značilnosti nevromielitisa vidnega živca. Gd-KS – gadolinijevo kontrastno sredstvo, LESCL – lezije v hrbtenjači, ki zajemajo osrednjo sivo substanco in se raztezajo v dolžini več kot treh vretenc (angl. *longitudinally extensive spinal cord lesions*), DWI – difuzijsko poudarjeno slikanje (angl. *diffusion weighted imaging*).

• Orbits	• T2-hiperintenziven signal in edem vidnega živca • pogosto obojestransko, dorzalno do optične kiazme • ojačitev signala po vnosu Gd-KS
• Hrbtenjača	• LESCL – T2-hiperintenzivna lezija v dolžini najmanj treh vretenc • edem hrbtenjače • T1 pogosto hipointenziven signal • ojačitev signala po vnosu Gd-KS
• Možganovina	• na T2-sekvenci hiperintenzivne lezije: • periependimalno • zlivajoče se lezije periventrikularno in v korpus kalozumu (marmoriran vzorec) • pikčaste lezije subkortikalne in globoke bele možganovine • longitudinalne lezije kortikospinalne poti • lezije hemisferične bele možganovine (angl. <i>spilled ink</i>) • redko ojačitev signala po vnosu Gd-KS • vazogeni edem na DWI-posnetku

Lezije v možganovini

Pri večini bolnikov (do 93 %) so v možganovini vidne lezije, ki so pretežno asimptomatske. Lezije imajo na T2-sekvenci značilno nehomogeno hiperintenziven signal in zabrisane robove.

Glede na lokacijo jih lahko delimo v štiri skupine:

- Lezije v predelih, kjer je večje število akvaporinskih kanalčkov (periependimalna možganovina):
 - ob tretjem ventriklu (hipotalamus/medralni talamus),
 - ob četrtem ventriklu (dorzalni pons/podaljšana hrbtenjača) in
 - v periakveduktalni sivi substanci.
- Zlivajoče se lezije bele možganovine tik ob stranskih ventriklih (drugačne od za MS značilnih Dawsonovih prstov) in nehomogene lezije v trunksu korpus kalozuma (marmoriran vzorec). V akutni fazi je lahko splenium edematozen in difuzno prizadet. V kronični fazi lahko lezije izginejo, lahko pa pride tudi do atrofije in cističnih sprememb v kolenu in spleniumu korpus kalozuma (slika 1).
- Pikčaste (manj kot 3 mm velike) lezije globoke, redkeje subkortikalne bele možganovine (lahko so podobne lezijam pri MS).



Slika 1. Zlivajoče se lezije v korpus kalozumu in periventrikularno, več desno. Sekvenca za izničenje signala tekočine (angl. *fluid attenuated inversion recovery*, FLAIR).

- Razsežne longitudinalne lezije v poteku kortikospinalne poti (pogostejše vidne pri azijski populaciji, značilno pri Korejcih).
- Večje, nepravilno oblikovane (angl. *spilled ink*) lezije hemisferne bele možganovine (pogostejše vidne pri otrocih ter črnih in azijski populaciji), ki pogosto izginejo po uvedbi kortikosteroidov.

Po vnosu Gd-KS je ojačitev signala lezij redka, kadar pa je prisotna, je nehomogena in zabrisanih robov, nežno se lahko ojača tudi signal ependima. Ojačitev signala v obliki nesklenjenega obroča pri NMO ni opisana. Pri difuzijsko poudarjenem slikanju (angl. *diffusion weighted imaging*, DWI) imajo lezije znake povečane difuzije – vazo-genega edema.

Skorja pri bolnikih z NMO ni prizadeta, kar nam jo pomaga ločiti od MS. Sekvenca, s katero lahko natančneje prikažemo kortikalne lezije, je slikanje z dvojno inverzijo magnetizacije (angl. *double inversion recovery*, DIR).

MR-spektroskopija pri NMO je v neprizadeti beli in sivi možganovini v mejah normalnega, kar je drugače kot pri MS, pri kateri tudi v neprizadeti možganovini zasedimo znižano razmerje med N-acetilasparratom in kreatinom.

Z difuzijskim tenzorskim slikanjem (angl. *diffusion tensor imaging*, DTI) lahko pri bolnikih z NMO prikažemo zmanjšano frakcijsko anizotropijo v poteku kortikospinalnih in vidnih poti, kar se ujema s propadom aksonov zaradi lezij v hrbtenjači in sprednjih vidnih poteh, spremembe so vidne tudi v korpus kalozumu.

Lezije v hrbtenjači

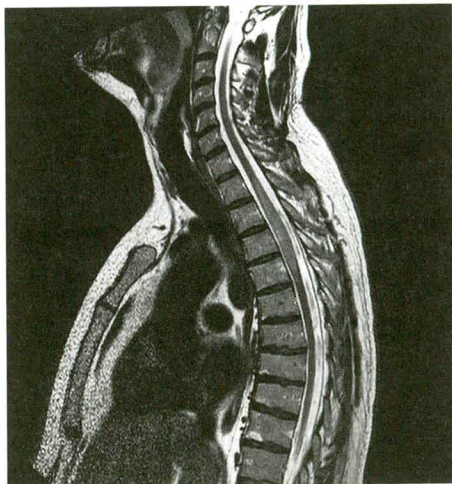
Lezije v hrbtenjači, ki zajemajo osrednjo sivo substanco in se raztezajo v dolžini več kot treh vretenc (angl. *longitudinally extensive spinal cord lesion*, LESCL), so radiološki podpis NMO (tabela 2).

Na T2-sekvenci imajo hiperintenziven signal, na T1-sekvenci pa so pogosto hipointenzivne. V akutni fazi lahko pride do nehomogene ojačitve signala v leziji in do

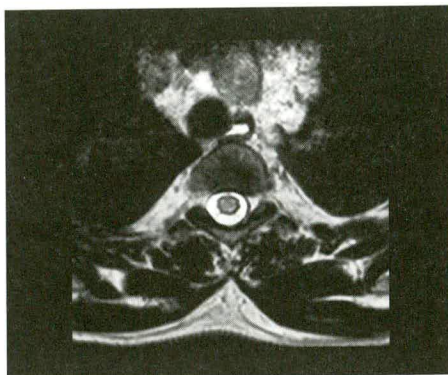
razširjenja hrbtenjače, nežno se lahko ojača tudi signal ependima. Pogosto se vnetna aktivnost v že obstoječih lezijah ponavlja, kar vidimo kot kratke odseke ojačitve signala v prej obstoječih lezijah. V kronični fazi

je vidna atrofija hrbtenjače in hipointenziven signal na T1-sekvenci (slike 2–4).

Poleg LESCL lahko pri NMO vidimo tudi lezije, ki zajemajo krajše odseke hrbtenjače. Le-te nas še posebej ob prisotnosti drugih



Slika 2. Na sagitalnem preseku je vidna lezija hrbtenjače, ki zajema osrednjo sivo substanco in se razteza v dolžini več kot treh vretenc (angl. *longitudinally extensive spinal cord lesion*, LESCL). Na T2-obteženi sekvenci sta prisotna hiperintenziven signal in edem hrbtenjače.

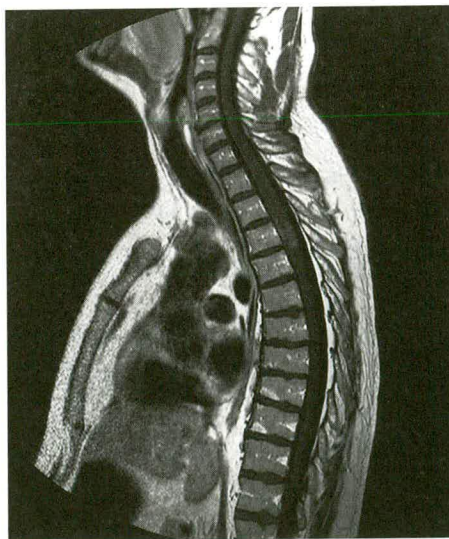


Slika 3. Lezija v hrbtenjači na T2-obteženi sliki, ki zajema osrednjo sivo substanco in se razteza v dolžini več kot treh vretenc (angl. *longitudinally extensive spinal cord lesion*, LESCL). Na aksialnem prerezu je viden hiperintenziven signal hrbtenjače.

Tabela 2. Diferencialna diagnoza lezij v hrbtenjači, ki zajemajo osrednjo sivo substanco in se raztezajo v dolžini več kot treh vretenc. LESCL – lezije v hrbtenjači, ki zajemajo osrednjo sivo substanco in se raztezajo v dolžini več kot treh vretenc (angl. *longitudinally extensive spinal cord lesions*), MS – multipla skleroza.

Diferencialna diagnoza LESCL

- idiopatski izoliran ali ponavljajoč se transverzni mielitis
- mielitis pri sistemskih avtoimunskih boleznih
- postinfekcijski mielitis
- več zlivajočih se lezij pri MS
- nevrosarkoidoza
- Behçetova bolezen
- paraneoplastični mielitis
- žilni vzroki



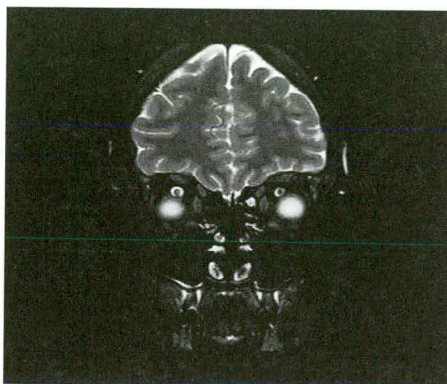
Slika 4. Lezija v hrbtenjači, ki zajema osrednjo sivo substanco in se razteza v dolžini več kot treh vretenc (angl. *longitudinally extensive spinal cord lesion*, LESCL). Na T1-obteženi sekvenci je v sagitalni ravnini po vnosu kontrastnega sredstva vidna nehomogena ojačitev signala prizadetega dela hrbtenjače.

značilnih radioloških znakov ne smejo odvrniti od diagnoze.

Prizadetost hrbtenjače je pogosto povezana s težko klinično sliko, ki pa se lahko izvrstno popravi. Razlog je reverzibilni vazogeni edem, ki je posledica prehodne funkcionalne okvare vodnih kanalčkov.

Orbitalne lezije

Slika nevritisa vidnega živca pri NMO je enaka kot pri nevritisih vidnega živca drugega izvora, tj. edem in hiperintenziven signal vidnega živca na T2-sekvenci. Po vnosu Gd-KS se ojača signal prizadetega vidnega živca. Prizadetost obeh vidnih živcev in dorsalno širjenje sprememb v optično kiazmo sta značilna za NMO (sliki 5 in 6).



Slika 5. Nevritis vidnega živca na T2-obteženi sekvenci. Na koronarnem posnetku sta vidna edem in hiperintenziven signal desnega vidnega živca.

TERAPIJA IN PROGNOZA

Namen terapije je remisija in dolgoročna stabilizacija bolezni. Z zdravljenjem bolezni je treba pričeti zgodaj. V prvi vrsti prideta v poštev zdravila azatioprin in rituximab. Slednje se vedno bolj uveljavlja kot učinkovito zdravilo z dolgoročnim pozitivnim učinkom in s sprejemljivim varnostnim profilom pri bolnikih z NMO. V primerih slabega odgovora ali kontraindikacij so v uporabi in v razvoju številna druga zdravila.

Bolezen ima sicer slabo prognozo, saj lahko privede do slepote, paraplegije, motenj mokrenja in izločanja blata ali celo do dihalne odpovedi in smrti.



Slika 6. Nevritis vidnega živca na T1-obteženi sekvenci. Po vnosu kontrastnega sredstva je na posnetku v koronarni ravnini vidna ojačitev signala desnega vidnega živca.

LITERATURA

1. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock DJ, et al. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology*. 2006; 66 (10): 1485–9.
2. O'Riordan JI, Gallagher HL, Thompson AJ, et al. Clinical, CSF, and MRI findings in Devic's neuromyelitis optica. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996; 60 (4): 382–7.
3. Trebst C, Jarius S, Berthele A, et al. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). *J Neurol*. 2014; 261 (1): 1–16.
4. Barnett Y, Sutton IJ, Ghadiri M, et al. Conventional and advanced imaging in neuromyelitis optica. *AJNR*. 2014; 35 (8): 1458–66.
5. Radiopaedia.org [internet]. London: UBM plc; c2005–2015 [citirano 2014 Jun 7]. Dosegljivo na: <http://radiopaedia.org/>
6. Kim W, Kim S, Huh S, et al. Brain abnormalities in neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler Int*. 2010; 16 (10): 1229–36.
7. De Seze J, Blanc F, Kremer S, et al. Magnetic resonance spectroscopy evaluation in patients with neuromyelitis optica. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010; 81 (4): 409–11.

Matej Vrabec¹

Progresivna multifokalna levkoencefalopatija in vnetni sindrom imunske obnove pri bolnikih z multiplo sklerozo, zdravljenih z natalizumabom – vloga magnetnoresonančnega slikanja

UVOD

Progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML) je demielinizacijska bolezen osrednjega živčevja (OŽ) in je najpogostejša klinična izraženost okužbe OŽ z virusom JC (angl. JC virus, JCV). Pojavlja se pri osebah z oslabiljeno celično imunostjo.

Okužba z JCV je možna z vdihavanjem ali zaužitjem onesnažene vode. Pri 85 % odrasle populacije so prisotna protitelesa proti virusu, kar kaže na predhodno asimptomatsko izpostavitve ali možnost latentne okužbe sečil, kostnega mozga oziroma vranice. Reaktivacija JCV in razsoj po krvi v OŽ sta posledici zelo oslabiljene celične imunosti. Okužba s HIV je najpogostejši vzrok reaktivacije JCV in je prisotna pri 80 % bolnikov s PML. Pojavnost PML se je pri teh bolnikih z uvedbo visoko aktivnega retrovirusnega zdravljenja (angl. *highly active antiretroviral therapy*, HAART) nekoliko znižala, izboljšalo se je tudi njihovo preživetje.

V zadnjih letih se je povečala pogostost PML pri bolnikih z multiplo sklerozo (MS), ki jih zdravijo z monoklonskimi protitelesi. Pri bolnikih z MS monoklonsko protitelo proti celični adhezijski molekuli $\alpha 4$ -integrin natalizumab zmanjša pogostnost ponovitev bolezni za 68 % in njeno napredovanje za 54 %. Učinek je zelo izrazit tudi pri MR-slikanju, saj se število s kontrastom obarvanih lezij v dveh letih zmanjša za do 92 %.

Natalizumab ni imel opisanih večjih stranskih učinkov, dokler niso odkrili dveh primerov PML pri bolnikih z MS in enega primera PML pri bolniku s Crohnovo boleznijo. Tveganje za PML je bilo ocenjeno na približno 1 : 1.000 pri srednjem času zdravljenja 17,9 meseca.

Klinično se PML najpogosteje izrazi z napredujočim kognitivnim upadom ali pojavom novih nevroloških izpadov. Nezdravljena PML ima izrazito napredujoč potek, zato je bistvenega pomena čim prejšnja potrditev diagnoze. Zaradi neinvazivnosti in lažje dostopnosti se v ta namen vse pogosteje uporabljajo radiološke slikovne diagnostične metode.

Glavno vlogo med radiološkimi slikovnimi diagnostičnimi metodami ima MR-slikanje, s katerim lahko prikažemo demielinizacijska žarišča že v predklinični fazi bolezni. Pri PML so demielinizacijske spremembe značilno asimetrično razporejene v beli možganovini. Nahajajo se predvsem v čelnem ali temenskem režnju.

¹ Dr. Matej Vrabec, dr. med., Klinični inštitut za radiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana

Osnovni patološki proces PML je demielinizacija oligodendrocitov. Začne se v posameznih žariščih, ki se nato s postopnim širjenjem in združevanjem spreminjajo v večja demielinizirana področja z možno osrednjo nekrozo. Značilni histopatološki znaki so nabrekli oligodendrociti in astrociti ter blago ali odsotno vnetje. Klinična slika PML je odvisna od lokalizacije sprememb in je posledično neznačilna. Najpogosteje se izrazi z napredujočim kognitivnim upadom, zmedenostjo in osebnostnimi spremembami. Pridružijo se jim lahko tudi motorični in senzorični simptomi ter v 20 % epileptični napadi.

MAGNETNORESONANČNI IZGLED LEZIJ PRI PROGRESIVNI MULTIFOKALNI LEVKOENCEFALOPATIJ

Spremembe bele možganovine pri PML pri bolnikih z MS, zdravljenih z natalizumabom, se najpogosteje nahajajo supratentorialno, in sicer v temenskem, lahko pa tudi čelnem režnju. Demielinizacija se začne na mestu največjega krvnega pretoka, tj. subkortikalno, in U-vlaknih bele možganovine in je valovitega videza.

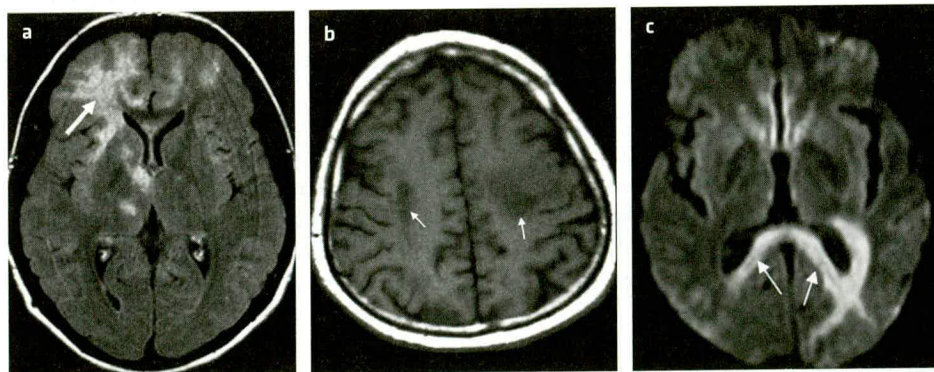
Spremembe, ki so običajno v premeru večje od treh centimetrov, so na T2-sekven-

ci in sekvenci z inverzijo magnetizacije, ki izniči signal tekočin (angl. *fluid attenuated inversion recovery*, FLAIR) hiperintenzivne, T1-hipointenzivne, pogosto je prizadeta skorja, lahko tudi bazalna jedra. Robovi lezije so ostri proti možganski sivini in zabrisani proti beli možganovini. Značilno je robno zmanjšanje difuzije (slika 1). Na predelu demielinizacijske spremembe, kjer se le-ta širi, je na T1-obteženi sekvenci lahko prisoten višji signal. Spremenjena intenzivnost je posledica prisotnosti penastih makrofagov ob razpadu mielina.

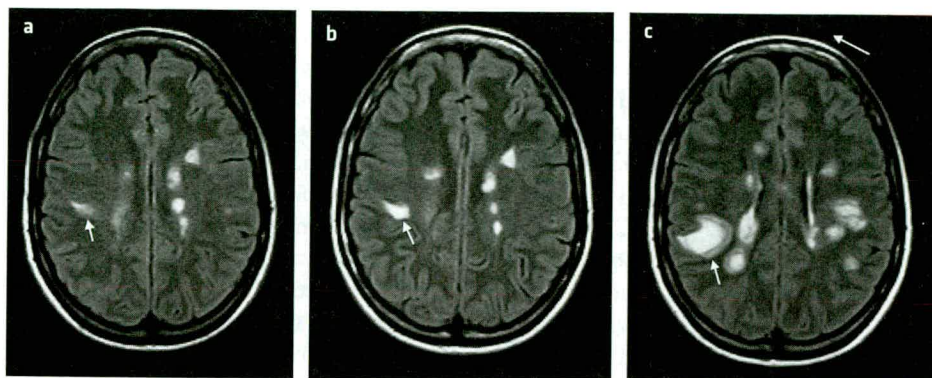
V akutni fazi ni niti učinka mase niti atrofije. Značilne za PML pri bolnikih z MS, ki se zdravijo z natalizumabom, so tudi T2- in FLAIR-hiperintenzivne pikčaste spremembe na obrobju večjih lezij, ki najverjetneje predstavljajo vnetne spremembe v okolnih obžilnih prostorih. Lezije lahko zajemajo samo belo možganovino, lahko belo in sivo možganovino, izjemoma tudi samo skorjo (slika 2).

Za razliko od lezij PML pri HIV-pozitivnih bolnikih, kjer se lezije redko obarvajo, se lezije PML pri bolnikih z MS sorazmerno pogosto (v približno 40 %) obarvajo robno ali točkasto.

Videz spremembe PML, kot smo ga opisali, je značilen ob diagnozi. V nadaljnjem



Slika 1. Značilne spremembe v zgodnji fazi progresivne multifokalne levkoencefalopatije. Lezija z ostrim robom proti skorji, ki je manj ostro omejena proti globoki beli možganovini, je na sekvenci z inverzijo magnetizacije, ki izniči signal tekočin (angl. *fluid attenuated inversion recovery*) hiperintenzivna (a). Na T1 podarjeni sekvenci so hipointenzivne (b) in na difuzijsko poudarjenem slikanju (angl. *diffusion weighted imaging*, DWI) hiperintenzivna (c).



Slika 2. Napredovanje progresivne multifokalne levkoencefalopatije v času. Novonastala lezija na sekvenci z inverzijo magnetizacije, ki izniči signal tekočin (angl. *fluid attenuated inversion recovery*) obteženi sekvenci desno (a), ki se je 6 mesecev kasneje (b) in 12 mesecev kasneje še povečala (c).

poteku bolezni se obseg lezije PML večja, nastajajo nove lezije, ki se zlivajo med seboj, se širijo globlje v periventrikularno področje, pri nekaterih bolnikih je opisano tudi širjenje vzdolž dolgih prog, npr. kortikospinalne proge (slika 2). Vzdolž kortikospinalne proge se lezije lahko širijo tudi infratentorialno, primarno infratentorialna lokalizacija je redkejša.

Poleg rasti lezij in nastanka novih lezij se spreminjajo tudi njihove struktura in značilnosti na posameznih sekvencah MR. Ko demielinizacijski proces napreduje, lezije postajajo bolj hipointenzivne na T1-poudarjeni sekvenci. Lezije postajajo tudi bolj heterogene z majhnimi vakuolami ali mikrocistami.

Sprememba signala na difuzijsko poudarjenih slikah (angl. *diffusion weighted imaging*, DWI) je odvisna od aktivnosti PML. Nove aktivne spremembe imajo pospešeno difuzijo v osrednjem delu in omejeno difuzijo na napredujočem robu demielinizacijske spremembe.

Omejeno difuzijo na napredujočem robu povzročijo penasti makrofagi, oligodendrociti in astrociti, ki s svojim nabrekanjem utesnjujejo zunajcelični prostor, tj. prostor največje možne difuzije. V osrednjem delu spremembe je zunajcelični prostor razšir-

jen zaradi propadlih oligodendrocitov in porušene arhitektonike celic, kar omogoča lažjo oziroma hitrejšo difuzijo molekul vode.

Opisane značilne spremembe za PML nam omogočajo razlikovanje le-teh od sprememb bele možganovine pri bolnikih z MS oziroma HIV. Ob vse večjem številu imunsko oslabljenih oseb je zgodnja diagnoza PML izrednega pomena. Pomagamo si z radiološkimi slikovno-preiskovalnimi metodami, dokazovanjem virusne DNA z verižno reakcijo s polimerazo (angl. *polymerase chain reaction*, PCR) likvorja ter biopsijo možganov. Slednja je sicer najbolj specifična, vendar tudi najbolj invazivna diagnostična metoda. Uporaba PCR je ob uvedbi zdravljenja HAART pri bolnikih s HIV izgubila svoj prvotni pomen, saj prihaja, kljub radiološko in klinično jasnim znakom za PML, do PCR-negativnih rezultatov. Zaradi lažje dostopnosti, hitrosti in neinvazivnosti je vse bolj pomembna vloga radioloških slikovno-preiskovalnih metod. O »zanesljivi PML« govorimo, kadar so, poleg značilnih kliničnih in radioloških znakov, prisotne še značilne histopatološke spremembe ali je dokazan JCV v likvorju. Ob odsotnosti neposrednega prikaza JCV, a prisotnosti klinične slike in značilnih slikovno-radioloških znakov, govorimo o »verjetni PML«.

PROGRESIVNA MULTIFOKALNA LEVKOENCEFALOPATIJA – VNETHI SINDROM IMUNSE OBNOVE

Vnetni sindrom imunske obnove (angl. *immune reconstitution inflammatory syndrome*, IRIS) so prvič opazili pri bolnikih okuženih s HIV, in sicer kot razkritje klinično predhodno nemih okužb z bakterijo *Mycobacterium avium intracellulare* po začetku zdravljenja z antiretrovirusnimi zdravili. Opisani paradoksní učinek protivirusnega zdravila je posledica neuravnoteženosti populacij CD4-pozitivnih limfocitov. Podobna paradokсна poslabšanja stanja se pojavljajo tudi pri bolnikih s PML po prenehanju zdravljenja z imunosupresivnimi zdravili.

IRIS je klinično opredeljen kot pojav novih simptomov in/ali poslabšanje obstoječih, v povezavi z vnetnimi spremembami na MR-slikah (napredovanje lezij, učinek edema, patološko obarvanje s kontrastnim sredstvom). IRIS se pojavi skoraj pri vseh bolnikih s PML v tednih ali mesecih po prenehanju zdravljenja z natalizumabom, medtem ko se pri PML pri bolnikih s HIV pojavi le pri eni četrtini do eni tretjini.

Patohistološko gre pri IRIS-u za kopičenje CD8-pozitivnih limfocitov T v možganih. Istočasno gre lahko pri bolniku za kombinacijo napredovanja PML-okužbe in vnetnega sindroma PML – IRIS. Z MR-preiskavo ne moremo zanesljivo ločiti med obeh stanjema.

POMEN RADIOLOŠKE SLIKOVNE DIAGNOSTIKE PRI PROGRESIVNI MULTIFOKALNI LEVKOENCEFALOPATiji

MR-slikanje je najbolj občutljiva radiološka slikovno-preiskovalna metoda in se uporablja tako za odkrivanje predklinične oblike PML kot tudi za spremljanje klinično že razvite bolezni. Aktivnosti demielinizacijskih sprememb najbolj sledimo s FLAIR- in DWI-obteženimi sekvencami, morebitno prisotnost vnetja pa lahko dokažemo z dodatkom gadolinijevega kontrasta.

Bolezen ima izrazito hitro napredujoči potek in je povezana z visoko umrljivostjo. Za izboljšanje preživetja je odkritje demielinizacijskih sprememb že v predklinični fazi PML ključnega pomena. V ta namen bolnike z visokim tveganjem za PML sledimo z rednimi MR-preiskavami.

V raziskavah so pokazali do 100 % preživetje bolnikov s PML, če so bili odkriti v predklinični fazi, ko simptomi še niso bili prisotni, v primerjavi z 69 % preživetjem tistih, pri katerih je bila diagnoza PML postavljena, ko so že imeli simptome.

DIFERENCIALNA DIAGNOZA PROGRESIVNE MULTIFOKALNE LEVKOENCEFALOPATije PRI BOLNIKIh Z MULTIPLO SKLEROZO, ZDRAVLJENIH Z NATALIZUMABOM

Glede na zelo dobro učinkovitost natalizumaba pri zdravljenju MS tako po kliničnih kot MR-parametrih moramo vsako novo T2-hiperintenzivno spremembo pri bolnikih z MS obravnavati kot potencialno PML. Novo nastale T2-hiperintenzivne lezije, ki se pojavijo v prvih dveh letih zdravljenja z natalizumabom, običajno niso PML-lezije, temveč po navadi plaki v sklopu MS, pogojeni z nezadostno odzivnostjo bolnika na natalizumab.

Morfologija lezij pri MS je podrobno opisana v prejšnjih poglavjih. Običajno so lokalizirane na značilnih anatomskih lokacijah – vzdolž obžilnih prostorov, jukstakortikalno, periventrikularno, infratentorialno – in so po navadi manjše in jasno razmejene tako proti skorji kot proti globoki beli možganovini. Najpogostejše so manjše od treh centimetrov, značilno je obarvanje s kontrastnim sredstvom v obliki nesklenjenega obroča.

Med druge bolezni, ki lahko izgledajo podobno, sodi še akutni diseminirani encefalomyelitis (ADEM). Pri tej bolezni najdemo velike lezije, ki prizadenejo tako skorjo kot bazalna jedra, običajno brez patološkega obarvanja s kontrastnim sredstvom.

Pri zdravljenju z natalizumabom lahko pride tudi do sindroma posteriorne povrn - ljive encefalopatije (angl. *posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES), ki ima značilno razporeditev vazogenega edema po zadajšnjih delih možganovine, običajno pa ga spremljajo tudi značilni klinični znaki, kot je hipertenzija.

ZAKLJUČEK

Pri bolnikih z MS, ki se zdravijo z natalizumabom, je zelo pomembno redno sledenje z MR-slikanjem, da bi ob pojavu neželene - ga stranskega učinka PML bolezen odkrili

v predsimptomatskem obdobju, ko je bistveno bolj ozdravljiva.

Potrebna je pozornost pri pojavu novih T2-hiperintenzivnih lezij pri vseh bolnikih, posebej še tistih, ki se zdravijo že več kot dve leti. Razlikovanje značilnih lezij PML od plakov MS ob poznavanju morfoloških značilnosti le-teh ni težavno, medtem ko so atipične lezije, posebno če jih spremlja nasen likvorski izvid PCR, pogosto velik izziv.

Opomba: Vsi prikazani primeri so iz literature, v Sloveniji do oddaje prispevka še ni bil zabeležen noben primer PML pri bolnikih z MS, zdravljenih z natalizumabom.

LITERATURA

1. Zabret U, Šurlan Popovič K. Progresivna multifokalna encefalopatija [internet]. eSINAPSA; 2014 [citirano 2015 May 23]. Dosegljivo na: http://www.sinapsa.org/eSinapsa/stevilke/2014-8/137/Progresivna_multifokalna_encefalopatija
2. Gheuens S, Pierone G, Peeters P, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in individuals with minimal or occult immunosuppression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010; 81: 247–54.
3. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2006; 354: 899–910.
4. Langer-Gould A, Atlas SW, Green AJ, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient treated with natalizumab. *N Engl J Med*. 2005; 353: 375–81.
5. Kleinschmidt-DeMasters BK, Tyler KL. Progressive multifocal leukoencephalopathy complicating treatment with natalizumab and interferon beta-1a for multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2005; 353: 369–74.
6. Yousry TA, Major EO, Ryschkewitsch C, et al. Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med*. 2006; 354: 924–33.
7. Yousry TA, Pelletier D, Cadavid D, et al. Magnetic resonance imaging pattern in natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol*. 2012; 72: 779–87.
8. Wattjes MP, Richert ND, Killestein J, et al. The chameleon of neuroinflammation: magnetic resonance imaging characteristics of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Multi Scler*. 2013; 19 (14): 1826–40.
9. Dong-Si T, Richman S, Wattjes MP, et al. Outcome and survival of asymptomatic PML in natalizumab-treated MS patients. *Ann Clin Transl Neurol*. 2014; 1 (10): 755–64.

Aleš Koren¹

Arteriopatije, ki povzročajo demielinizaciji podobne spremembe v možganovini

UVOD

MR-preiskava je preiskava izbora pri dokazovanju in razlikovanju med demielinizacijskimi in ishemičnimi spremembami. Odlična prostorska ločljivost ter posledično dobra občutljivost za prikaz teh lezij omogoča natančnejšo morfološko opredelitev sprememb glede na njihovo lokacijo, ki je najpomembnejša pri diferencialni diagnostiki. MR-angiografija (MRA) še ne dosega prostorske ločljivosti digitalne subtrakcijske angiografije (DSA), zato je za natančen prikaz in oceno sprememb na perifernih in perforantnih arterijah predvsem pri vaskulitisih in drugih angiopatijah potrebna še DSA, ki bolje prikaže vzroke za krvavitev, zožitev, trombozo in druge pridružene spremembe na znotrajlobanjskih arterijah.

¹ Asist. dr. Aleš Koren, dr. med., Klinični inštitut za radiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana

ARTERIOLOSKLEROZA

Arterioskleroza malih žil ali levkoaraiioza, ki se razvije zaradi hiperlipidemije, hipertenzije in sladkorne bolezni, prizade ne predvsem arteriole na meji med sivo in belo možganovino, globoko belo možganovino in perforantne arterije v bazalnih jedrih (angl. *basal ganglia*, BG). Histopatološko se kaže s propadanjem mielinskih ovojníc in aksonov, z zaporo drobnih arterij in gliozo. Klinično lahko pri bolnikih najdemo le minimalni upad kognitivnih sposobnosti ali demenco, odvisno od izraženosti bolezni. Podobne spremembe najdemo tudi v fiziološkem procesu staranja, zato je pri opredelitvi izraženosti mikrovaskularnih lezij pomembna tudi starost preiskovanca. Lakunarne poinfarktné lezije ob arteriosklerozi je treba ločiti od širših obžilnih Virchow-Robinovih prostorov, ki se pojavljajo na značilnih mestih (spodnja tretjina BG, sprednja komisura) in imajo na vseh sekvencah signal likvorskih prostorov.

Radiološko se bolezen kaže z atrofijo možganovine, s širšimi obžilnimi prostori, z lakunarnimi infarkti in levkopatijo.

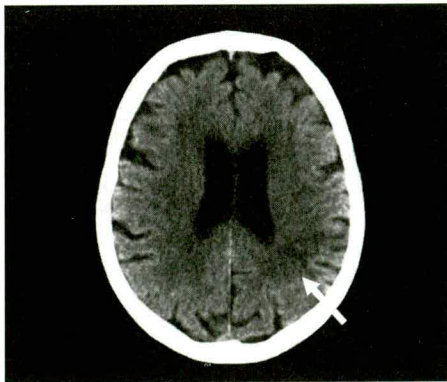
CT pokaže zlivajoče se hipodenznosti v beli možganovini, lokalizirane hipodenzne in dobro razmejene lakunarne infarkte ter periventrikularne hipodenznosti predvsem čelnih in zatilnih rogovih stranskih

prekatov (slika 1). S kontrastnim sredstvom (KS) se spremembe ne obarvajo.

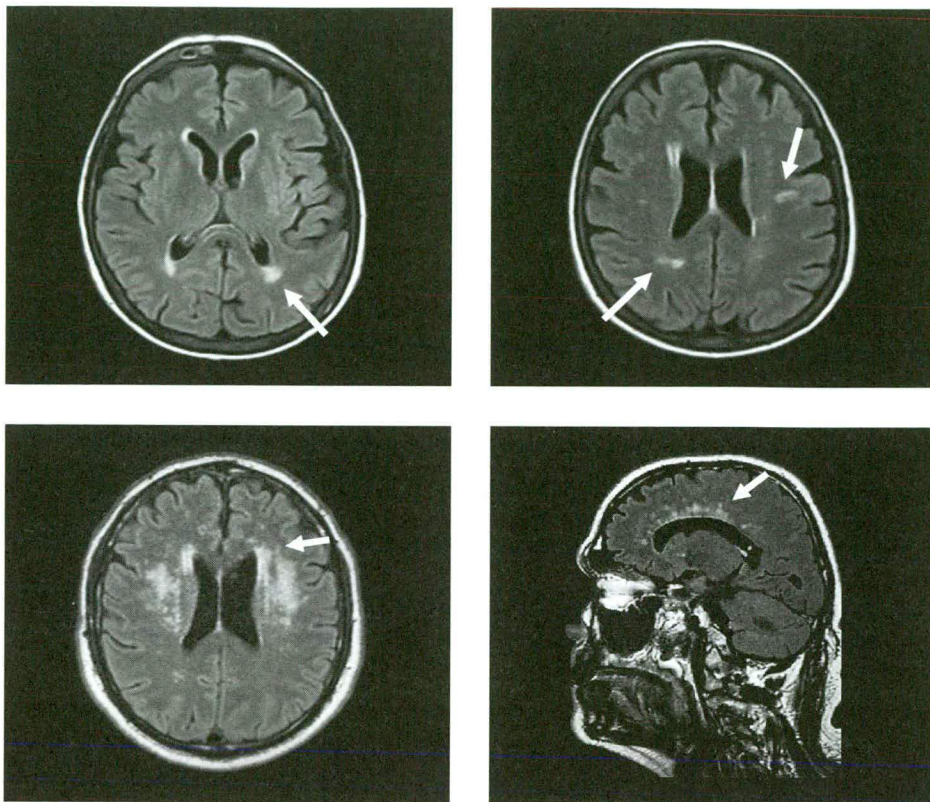
Prizadetost bele možganovine na MR je pri arteriosklerozi na T1-poudarjenih slikah hipointenzivna, na T2-sekvenci in sekvenci z inverzijo magnetizacije, ki izniči signal tekočin (angl. *fluid attenuated inversion recovery*, FLAIR), pa so spremembe hipointenzivne (slika 2). T2-poudarjeno slikanje in slikanje s sekvenco, občutljivo na lokalne nehomogenosti magnetnega polja (angl. *susceptibility weighted imaging*, SWI), lahko pokažeta pridružene drobne lokalizirane hipointenzivne mikrokrvavitve. Spremembe se po vnosu gadolinijevega kontrastnega sredstva (Gd-KS) ne obarvajo, prav tako ne zaznamo omejitve difuzije, saj gre za kronične ishemične lezije.

ARTERITISI IN DRUGE ARTERIOPATJE

Infarkti in znotrajmožganske krvavitve lahko nastanejo tudi pri neateromatoznih vaskulopatijah in vnetnih spremembah na arterijah, ki jih najdemo pri arteritidih in vaskulitidih različnega izvora, sistemskem lupusu eritematozusu (SLE), Behçetovi bolezni, cerebralni avtosomno dominantni arteriopatiji s subkortikalnimi infarkti in z levkoencefalopatijo (CADASIL) in amiloidozni angiopatiji. Radiološke značilnosti sprememb



Slika 1. Računalniška tomografija možganovine. Prikazane so hipodenzne spremembe ob levkoaraiiozi, ki se nahajajo obojestransko periventrikularno in v beli možganovini (označeno s puščicami).



Slika 2. Magnetnoresonančni posnetek možganovine, sekvenca z inverzijo magnetizacije, ki izniči signal tekočin (angl. *fluid attenuated inversion recovery*, FLAIR). Prikazane so dobro razmejene hiperintenzivne spremembe ob levkoaraiiozi, ki se nahajajo obojestransko periventrikularno in v beli možganovini (označeno s puščicami).

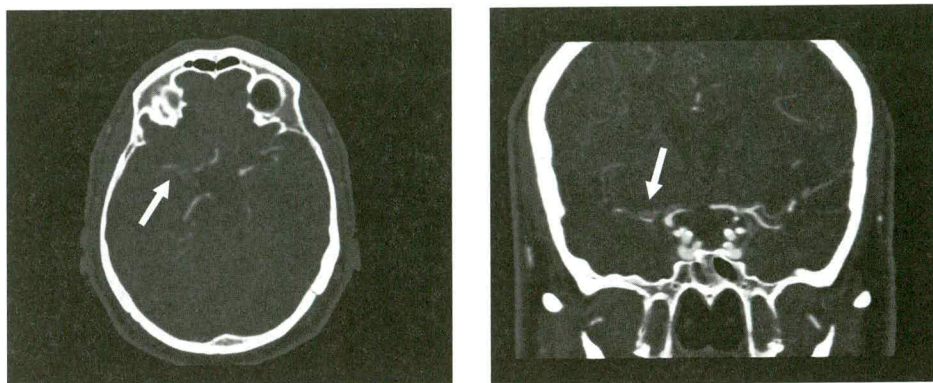
pri navedenih boleznih so opisane v nadaljevanju.

Arteritisi

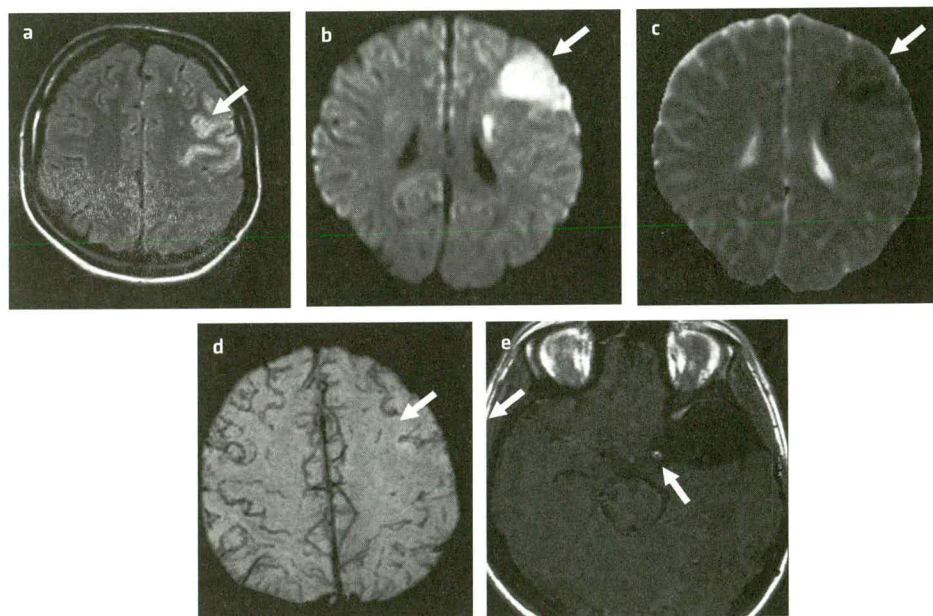
Pri vaskulitisih (prizadetost arterij in ven) oz. arteritisih (prizadetost arterij) najdemo vnetne spremembe na žilju, ki so lahko posledica okužbe ali različnih vnetnih odgovorov, zaradi katerih pride do nekroze žilne stene, tromboze ter ishemije in/ali krvavitve v prizadetem povirju. Ishemija ob trombozi zaradi ožje svetline prej in pogostejše prizadene drobne arterije subkortikalno in perforantne arterije v BG, ki sta značilni lokaciji ishemičnih sprememb pri vaskulitisih.

CT je pri vaskulitisih pogosto normalen. Redko pokaže manjše hipodenzne infarkte in lokalizirane hiperdenzne točkaste krvavitve kortiko-subkortikalno in v BG (perforantne arterije), po vnosu KS pa v aktivni fazi bolezni lahko najdemo lisasta obarvanja v teh področjih. CT-angiografija (CTA) prikaže nejasno in nepravilno očitnost žilne stene ter morebitne zožitve ali tromboze prizadetih arterij (slika 3).

MR-slikanje pri vaskulitisih največkrat pokaže lokalizirane hipointenzivne spremembe na T1-poudarjenih slikah ter hiperintenzivne spremembe na T2-poudarjenih slikah in FLAIR-sekvenci kortiko-subkortikalno in v BG (slika 4). Pridružene drobne lokalizirane



Slika 3. CT-angiografija znotrajlobanjskih arterij pri vaskulitisu, projekcija največje intenzitete (angl. *maximum intensity projection*, MIP) v transverzalni in koronarni ravnini. Obrisi srednje možganske arterije (ACM) na desni strani so zabrisani, žilna stena je nejasno razmejena, polnitev arterij po kontrastnem sredstvu pa je na desni strani zmanjšana tako v proksimalnem kot tudi distalnem delu povirja. Ob tem je vidna zožitve osrednjega dela M2-odseka ACM desno (označeno s puščicama).



Slika 4. Magnetnoresonančni posnetek možganovine prikazuje aktivni vaskulitis s posledično ishemijo v prizadetem povirju. Na sekvenci z inverzijo magnetizacije, ki izniči signal tekočin (angl. *fluid attenuated inversion recovery*, FLAIR), je vidno hiperintenzivno ishemično področje (a) z znaki omejitve difuzije na difuzijsko obteženih slikah (angl. *diffusion weighted imaging*, DWI) in mapi difuzijskega koeficienta (angl. *apparent diffusion coefficient map*, ADC) (b, c). Slikanje s sekvenco, občutljivo na lokalne nehomogenosti magnetnega polja (angl. *susceptibility weighted imaging*, SWI) pokaže zmanjšano ožiljenost v prizadetem področju (d), T1-poudarjena slika po vnosu kontrastnega sredstva pa obarvanje žilne stene ob aktivnem vnetju (e).

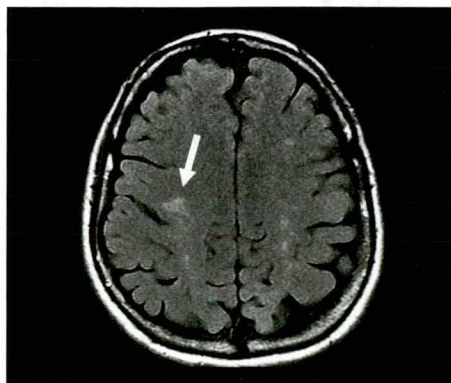
stare krvavitve, neustrezna ožiljenost, spremembe na žilni steni ter tromboze prizadetih arterij so najboljše vidne na T2- ali SWI-poudarjenih slikah, omejitev difuzije pri svežih ishemičnih spremembah pa zaznamo z difuzijsko poudarjenim slikanjem (angl. *diffusion weighted imaging*, DWI). Aktivna vnetna središča in stene prizadetih arterij se lahko podobno kot na CT po Gd-KS trakasto obarvajo.

Sistemski lupus eritematozus

SLE je kompleksna multisistemska avtoimunska bolezen, ki se pojavlja predvsem pri mladih ženskah. Nastane zaradi odlaganja imunskih kompleksov in v 40 % prizadene tudi osrednje živčevje (OŽ), kjer se najpogosteje kaže z znaki angiopatije, manj pa z demielinizacijo in s primarnimi trombembolijami ali koagulopatijami. Za bolezen so značilni atrofija možganovine in infarkti, redkeje odkrijemo krvavitve (pri bolnikih s hipertenzijo in trombocitopenijo) ali trombozo venskih sinusov (pri bolnikih s psihiatrično simptomatiko). Radio-loške spremembe so pogosto podobne tistim pri arteritisu ali antifosfolipidnem sindromu (AFS), zato sta serološka diagnostika in klinična slika odločilni za postavitev diagnoze.

CT je pogosto normalen, lahko najdemo le blago atrofijo, ob izraziti prizadetosti bele možganovine pa tudi hipodenzna področja ter lokalizirane, najpogostejše stare poinfarktne hipodenzne spremembe. Večji infarkti, tromboza venskih sinusov, ki jo dokažemo z izpadom polnitve s CT-venografijo (CTV), in lokalizirane hiperdenzne znotrajmožganske krvavitve so redkejši.

MR-spremembe so podobne spremembam pri arteritisih. Kortiko-subkortikalno in v BG odkrijemo lokalizirane hipointenzivne spremembe na T1-poudarjenih slikah ter hiperintenzivne spremembe na T2- in FLAIR-poudarjenih slikah (slika 5). Redkejša so večja, na T2- in FLAIR-poudarjenih slikah vidna hiperintenzivna lisasta demielinizacijska področja (tudi v deblu), podobna tistim pri akutnem diseminiranem encefalomyelitisu (ADEM). Pridružene drobne hipointenzivne lokalizirane stare krvavitve in žilne spremembe so najboljše vidne na T2- ali SWI-poudarjenih slikah. Omejitev difuzije pri svežih ishemičnih spremembah ovrednotimo z DWI. 3D T1-poudarjena sekvenca gradientnega odmeva (angl. *three-dimensional spoiled gradient recalled echo*, 3D SPGR) sekvenca po vnosu Gd-KS in z ustreznimi rekonstrukcijami je odlična za izključevanje venske tromboze pri MR-preiskavi.



Slika 5. Magnetnoresonančni posnetek možganovine pri SLE, sekvenca z inverzijo magnetizacije, ki izniči signal tekočin (angl. *fluid attenuated inversion recovery*, FLAIR). Prikazane so delno zlivajoče se hiperintenzivne spremembe subkortikalno (označeno s puščicama). SLE – sistemski lupus eritematozus.

Behçetova bolezen

Behçetova bolezen je kronična ponavljajoča se idiopatska multisistemska vnetna bolezen z značilnimi kožnimi in genitalnimi aftoznimi ulkusnimi lezijami, ki v 25 % po nekaj letih prizadene tudi OŽ. Patološke znotrajlobanjske spremembe delimo v parenhimske (meningoencefalitis in lezije v možganskem deblu in BG) ter neparenhimske (predvsem tromboza venskih sinusov, medtem ko so zapore arterij in anevrizme mnogo redkejša). Etiološko gre za obšilne infiltrate ter posledično nekrozo in gliozo v okolni možganovini. Bolezen prizadene predvsem mlade odrasle, pogosteje moške. Klinično se najpogosteje kaže s prizadetostjo piramidne proge in z znaki povišanega znotrajlobanjskega tlaka ob venski trombozi. Prepoznavanje kožnih sprememb je ključno za razlikovanje od drugih bolezni (multipla skleroza, sarkoidoza, SLE, AFS itd.), saj so spremembe v OŽ pogosto značilne.

Pri Behçetovi bolezni CT ni preiskava izbora za parenhimske lezije, saj lahko pokaže le velike hipodenzne spremembe v možganskem deblu in BG, ki se po vno-



Slika 6. CT možganovine pri Behçetovi bolezni. Obojestransko so vidne hipodenzne lezije v bazalnih jedrih.

su KS včasih lisasto in nehomogeno obarvajo (slika 6). CTV je primerna preiskava za izključevanje tromboze venskih sinusov in izključevanje drugih vzrokov za povišan znotrajlobanjski tlak.

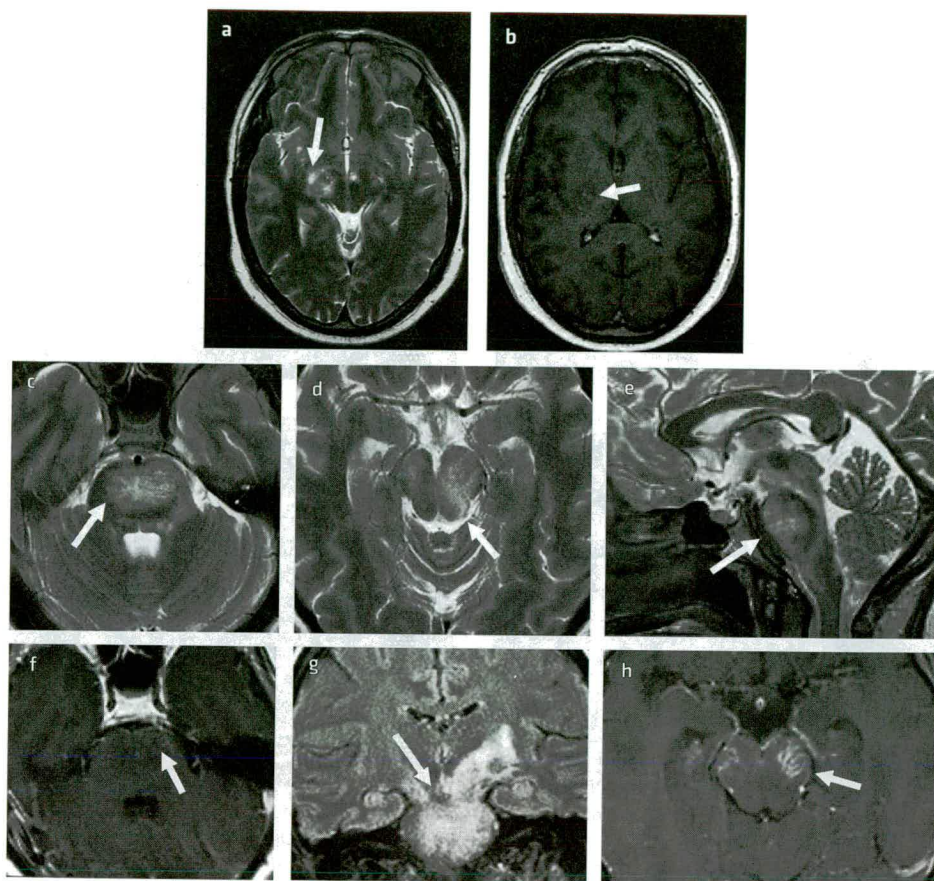
Parenhimske spremembe se na MR-posnetku pri Behçetovi bolezni kažejo kot lisaste hiperintenzivne spremembe na T2-poudarjenih slikah, ki se pogosteje pojavljajo v mezencefalonu (možganski pedunkli), talamusu in BG ter redko v hrbtenjači (slika 7). Lezije se širijo le v akutni fazi, po vnosu Gd-KS pa se nehomogeno in lisasto obarvajo. V primeru tromboze venskih sinusov ali arterijskih infarktov so pridruženi še MR-znaki teh sprememb.

Cerebralna avtosomno dominantna arteriopatija s subkortikalnimi infarkti in levkoencefalopatijo

CADASIL je kratica za progresivno cerebralno avtosomno dominantno arteriopatijo s subkortikalnimi infarkti in levkoencefalopatijo, ki z leti v 75 % privede do demence. Vzrok za nastanek bolezni so različne mutacije gena *NOTCH3*, posledice pa poškodbe bazalnih membran malih perforantnih arterij in arteriol ter fibroza in zožitev le-teh. CADASIL predstavlja najpogostejšo dedno bolezen, ki povzroča kap in demenco pri odraslih. Izraža se pri mlajših odraslih brez običajnih dejavnikov tveganja za žilne bolezni. Najpogosteje se kaže s ponavljajočimi se kapmi, z migrenskimi glavoboli, s psihiatrično simptomatiko in kognitivnim upadom.

CT pri CADASIL je v zgodnji fazi bolezni pogosto normalen, kasneje pa pokaže številne lakunarne infarkte v BG in spremembe v beli možganovini, praviloma obojestransko v sprednjem senčnem režnju.

Za CADASIL je na MR značilen hiperintenziven signal na T2- in FLAIR-poudarjenih slikah ob prizadetosti bele možganovine v obeh sprednjih senčnih režnjih in kapsuli eksterni (slika 8). Ti dve lokaciji sta dokaj



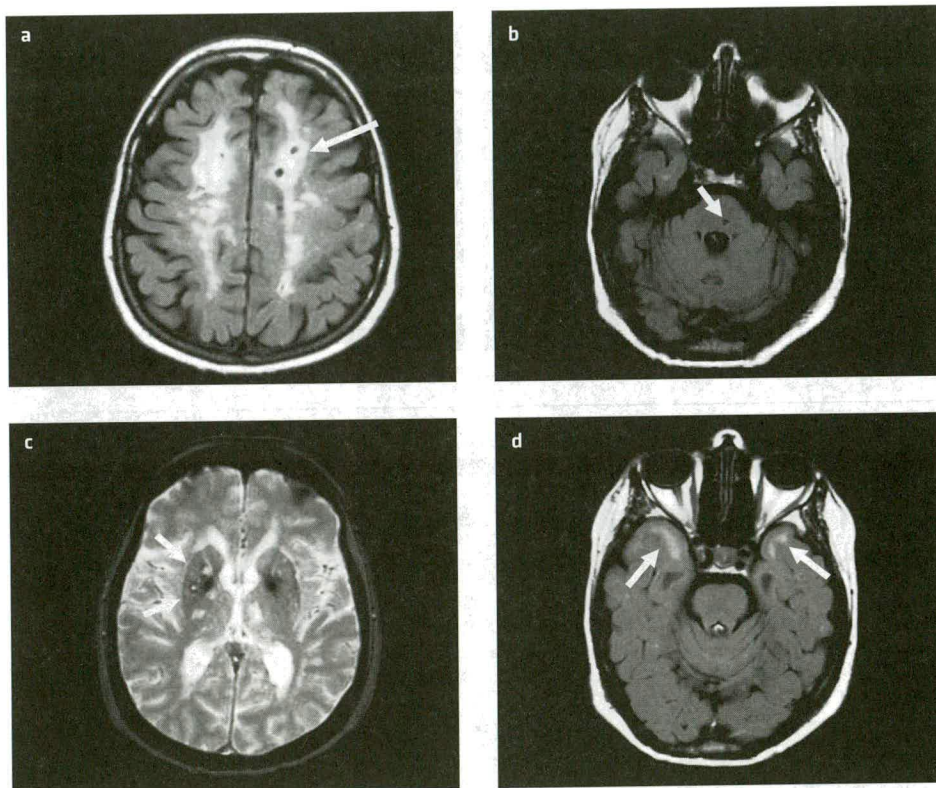
Slika 7. Magnetnoresonančni posnetki možganovine pri Behçetovi bolezni. Vidna je lezija v možganskem pedunklu desno na T2-poudarjeni sliki v transversalni ravnini (a) in T1-poudarjeni sliki (b). Podobna sprememba je prikazana v ponsu in predsem levem možganskem pedunklu na T2-poudarjenih slikah v transversalni (c, d) in sagitalni ravnini (e) ter sekvenci z inverzijo magnetizacije, ki izniči signal tekočin (angl. *fluid attenuated inversion recovery*, FLAIR), v koronarni ravnini (f). Po vnosu kontrastnega sredstva se na T1-poudarjeni sliki lezija v ponsu obarva le nežno robno (g), sprememba v pedunklu pa lisasto in nehomogeno (h).

značilni za to bolezen in pomembni za razlikovanje od podobnih sprememb pri drugih boleznih, kot so vaskulitis, sindrom MELAS (angl. *mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes*), AFS itd. Na T1-poudarjenih slikah najdemo hipointenzivne lakunarne infarkte tudi v BG, deblu, talamusu in subkortikalno. Predvsem pri starejših pogosto vidimo še več znotrajmožganskih krvavitev, ki so na T2-poudarjenih slikah hipointenzivne.

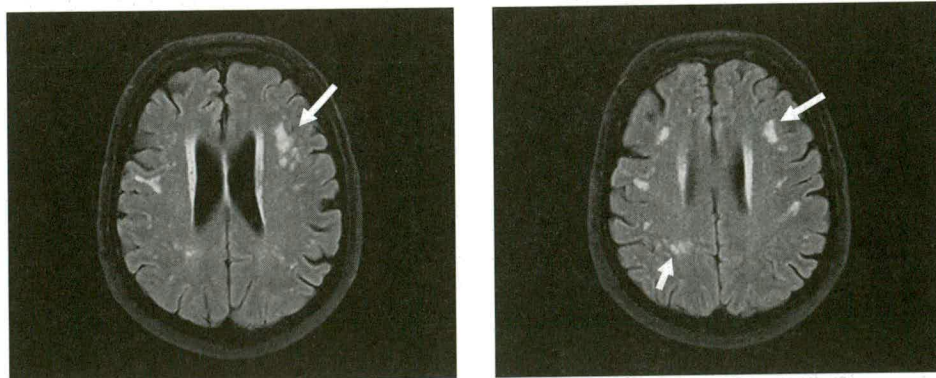
ANTIFOSFOLIPIDNI SINDROM

AFS predstavlja multisistemsko mikroangiopatijo zaradi endotelne disfunkcije drobnega žilja, ki privede do arterijskih in venskih infarktov. Pogosteje prizadene odrasle ženske. Pri bolnicah pogosto pride do spontanega splavov. V OŽ lahko hkrati najdemo lokalizirane arterijske infarkte in vensko trombozo.

CT ima pri AFS omejeno diagnostično vrednost, saj prikaže le večje hipodenznosti ob izraziti prizadetosti bele možganovine,



Slika 8. Magnetnoresonančni posnetki možganovine pri cerebralni avtosomno dominantni arteriopatii s subkortikalnimi infarkti in levkoencefalopatijo (CADASIL). Na sekvenci z inverzijo magnetizacije, ki izniči signal tekočin (angl. *fluid attenuated inversion recovery*, FLAIR), so vidne hiperintenzivne zlivajoče se spremembe v beli možganovini obojestransko supratentorialno in pridružene hipointenzivne lakunarne lezije (a, b). Značilna je prizadetost bele možganovine obojestransko temporalno, vidna na FLAIR-sliki (b, d). Ob običajnih hipointenzivnih kalcinacijah bazalnih jedrih najdemo tudi drobne pikčaste hipointenzivne lokalizirane krvavitve, vidne na T2-poudarjeni sliki (c).



Slika 9. Magnetnoresonančni posnetek možganovine pri antifosfolipidnem sindromu, sekvenca z inverzijo magnetizacije, ki izniči signal tekočin (angl. *fluid attenuated inversion recovery*, FLAIR). Vidne so delno zlivajoče se, dobro razmejene hiperintenzivne spremembe obojestransko subkortikalno (označeno s puščicami). Lezije so podobne spremembam pri sistemskem lupusu eritematozusu.

večje hipodenzne infarkte ter specifično parietalno atrofijo možganovine. V kombinaciji s CTV pa je nepogrešljiv pri dokazovanju venske tromboze in zapletov.

Na MR pri AFS najdemo na T2- in FLAIR-poudarjenih slikah hiperintenzivne večžariščne lokalizirane infarkte kortiko-subkortikalno in v beli možganovini, ki so različnih starosti, in/ali znake venske tromboze (slika 9). Levkopatija je preizrazita za starost. Pridružena je še za bolezen dokaj značilna izolirana atrofija možganovine parietalno.

AMILOIDOZA OSREDNJEGA ŽIVČEVJA

Amiloidoza OŽ nastane zaradi odlaganja amiloida v možganih in se kaže v različnih oblikah, najpogosteje kot amiloidna angiopatija. Odlaganje amiloida v žilni steni drobnih perforantnih (predvsem supratentorialno) in leptomeningealnih arterij povzroči drobne infarkte, ishemične spremembe v beli možganovini, v področjih z obilo amiloida pa pikčaste kronične mikrokrvavitve in lobarne krvavitve različnih starosti, predvsem frontalno ali frontoparietalno. Deblo in mali možgani pogosto niso prizadeti. Do 20 % vseh spontanah (netravmatskih) znotrajmožganskih krvavitev pri starejših je posledica amiloidne angiopatije. Odlaganje amiloida v nevritičnih plakih je značilno tudi za Alzheimerjevo bolezen (demenca), zato sta ti dve bolezni klinično pogosto povezani – pri bolnikih pogosto odkrijemo žariščni nevrološki primanjkljaj (ishemija, krvavitve) ter pridružen kognitivni upad. Redkejši obliki amiloidoze OŽ sta še lokalizirano, tumorju podobno odlaganje amiloida (amiloidom) ter vnetno spremenjena bela možganovina zaradi odlaganja amiloida (amiloidni angitis) pri mlajših bolnikih s pogosto fulminantnim potekom.

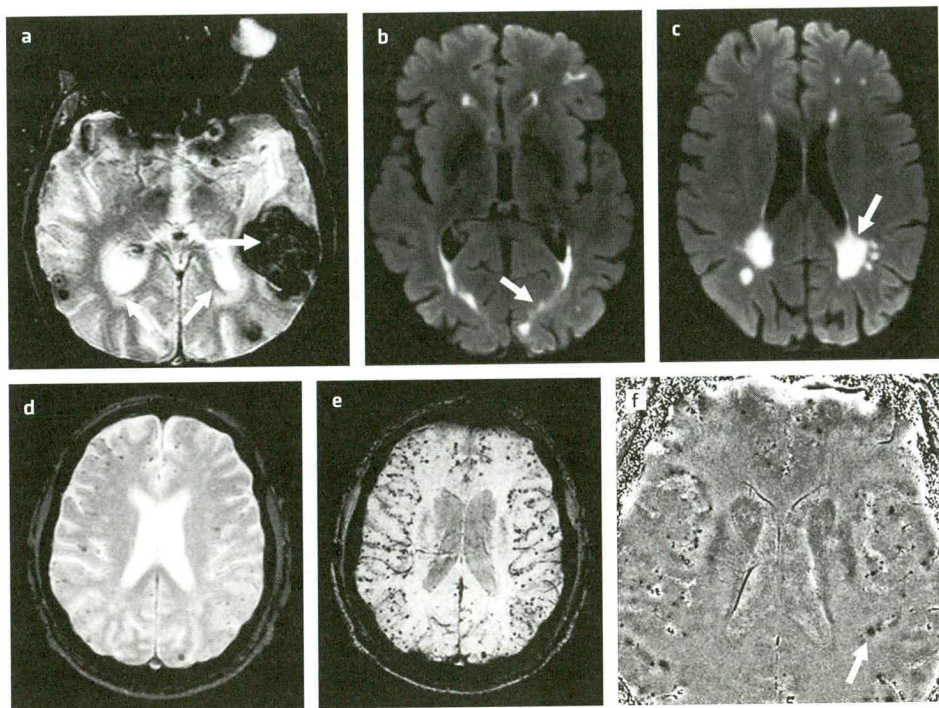
Spremembe na CT pri amiloidozni so odvisne od vrste bolezni. Pri angiopatiji najpogosteje najdemo difuzno atrofijo možganovine in lokalizirana področja hipodenzne

bele možganovine. Pogosti so tudi hiperdenzni lobarni subkortikalni hematomi različnih starosti s pomembnim okolnim vazogenim edemom, medtem ko redkeje najdemo pridružene lokalizirane subarahnoidne krvavitve le po sulkusih obeh konveksitet. Hipodenzna tumorju podobna lezija pri amiloidomu in prizadeta bela možganovina ob amiloidnem angitisu se po vnosu KS obarvata.

Signal hematoma na MR-posnetku pri amiloidni angiopatiji je odvisen od starosti hematoma. Po vnosu Gd-KS se ne obarva. Drobne, na T2- in SWI-poudarjenih slikah hipointenzivne pikčaste krvavitve najdemo predvsem kortikalno, subkortikalno in po meningah, najpogosteje parietalno, medtem ko so v BG redke. Občutljivost SWI za prikaz mikrokrvavitev je boljša, saj omogoča razlikovanje med pridruženimi kalcinacijami in mikrokrvavitvami. Hiperintenzivne lezije v beli možganovini na T2-poudarjenih slikah in FLAIR-sekvenci so pri angiopatiji manjše, lokalizirane in asimetrične, pri amiloidomu in amiloidnem angitisu pa večje in zlivajoče se, brez pridruženih mikrokrvavitev na T2- ali SWI-poudarjenih slikah, in se po vnosu KS na T1-poudarjenih slikah intenzivno obarvajo.



Slika 10. CT možganovine pri amiloidni angiopatiji. Levo temporoparietalno je vidna sveža lobarna znotrajmožganska krvavitev z zmernih okolnim hipodenznim vazogenim edemom (označeno s puščico). Pridružena je atrofija možganovine.



Slika 11. Magnetnoresonančni posnetki glave pri amiloidni angiopatiji. Na T2-poudarjeni sliki je prikazan večji lobarni svež hematoma ter nekaj manjših subkortikalnih pikčastih krvavitv (a). Sekvenca z inverzijo magnetizacije, ki izniči signal tekočin (angl. *fluid attenuated inversion recovery*, FLAIR), pokaže prizadetost bele možganovine okcipitalno in subkortikalne spremembe (b, c). Številne drobne mikrokrvavitve so bolj vidne na slikanju s sekenco, občutljivo na lokalne nehomogenosti magnetnega polja (angl. *susceptibility weighted imaging*, SWI) (e) kot na T2-poudarjeni sliki (d). Pri SWI-poudarjenem slikanju nastane fazno kontrastna slika, ki med drugim omogoča razlikovanje med hipointenzivnimi krvavitvami in hiperintenzivnimi kalcifikacijami, ki na sliki niso prikazane (f).

ZAKLJUČEK

MR je preiskava izbora pri dokazovanju in razlikovanju med demielinizacijskimi in ishemičnimi spremembami. Te spremembe so najbolj vidne kot hiperintenzivne lezije na FLAIR-sekvenci. Pridružene krvavitve izključujemo s T2- ali SWI-poudarjenim slikanjem, ki ima boljšo prostorsko ločljivost. Aktivne spremembe se na T1-poudarjenih slikah obarvajo po vnosu KS. Angiografije, predvsem neinvazivna CTA ali MRA s KS ter invazivnejša DSA, pomagajo pri opredelitvi pridruženih sprememb na arterijah (zožitve, tromboze). S CTV in MIP v treh ravninah ter 3D SPGR lahko po vnosu KS z ustreznimi rekonstrukcijami izključujemo

trombozo venskih sinusov in kortikalnih ven, medtem ko DWI omogoča razlikovanje med svežimi in starimi ishemičnimi spremembami.

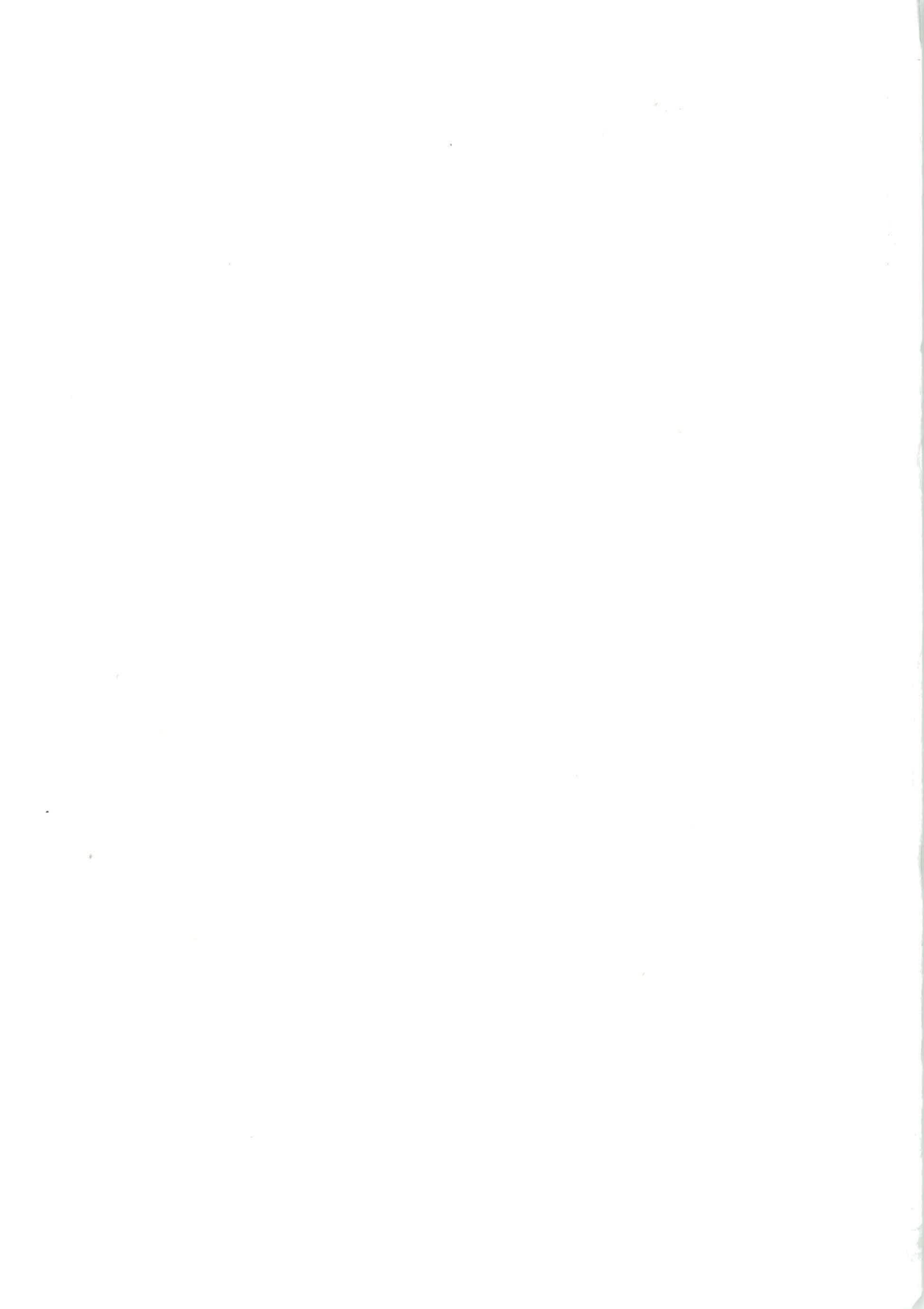
Periventrikularne in subkortikalne hiperintenzivne spremembe pri arteriosklerozi so pogoste v starosti in jih zaradi podobnega videza težko ločimo od hiperintenzivnih lezij drugega, neateromatoznega izvora. Klinični potek simptomatike ter starost, spol in porazdelitev pridruženih sprememb, predvsem mikrokrvavitv in redkeje lobarnih znotrajmožganskih hematomov, nam olajšajo postavitve končne diagnoze. Pri tem nam lahko pomaga porazdelitev sprememb v značilnih primerih (tabela 1).

Tabela 1. Poenostavljen prikaz nekaterih pomembnih radioloških značilnosti navedenih bolezni. AFS – anti-fosfolipidni sindrom, BG – bazalna jedra (angl. *basal ganglia*), BM – bela možganovina, CVI – možganska kap (angl. *cerebrovascular insult*), CADASIL – cerebralna avtosomno dominantna arteriopatija s subkortikalnimi infarkti in z levkoencefalopatijo, SLE – sistemski lupus eritematosus, 0 – ni razlik med spoloma, M – moški, Ž – ženske, * – pomembno.

Diagnoza	Starost	Spol	BM	Mikrokrvavitve	Hematomi	CVI
Arterioskleroza	stari*	0	periventrikularno in subkortikalno*	redko	redko	včasih
Vaskulitis	mladi*	0	subkortikalno	subkortikalno in BG	redko/včasih	včasih
SLE	mladi	Ž*	subkortikalno	subkortikalno in BG	redko*	redko
Behçetova bolezen	odrasli*	M*	možgansko deblo*	redko	redko	redko
CADASIL	mladi	0	temporalno in kapsula eksterna*	BG	redko	pogosto*
AFS	mladi	Ž*	subkortikalno	subkortikalno in BG	pogosto*	pogosto*
Amiloidoza	odrasli*	0	difuzno*	subkortikalno	pogosto*	včasih

LITERATURA

1. Yousem DM, Zimmerman RD, Grossman RI. *Neuroradiology: the requisites*. Philadelphia: Mosby; 2010.
2. Osborn AG. *Osborn's brain: imaging, pathology, and anatomy*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
3. Osborn AG, Salzman KL, Barkovich JA. *Diagnostic imaging: brain*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
4. Lalani TA, Kanne JP, Hatfield GA, et al. Imaging findings in systemic lupus erythematosus. *Radiographics*. 2004; 24 (4): 1069–86.
5. Abdel Razek AA, Alvarez H, Bagg S, et al. Imaging spectrum of CNS vasculitis. *Radiographics*. 2014; 34 (4): 873–94.

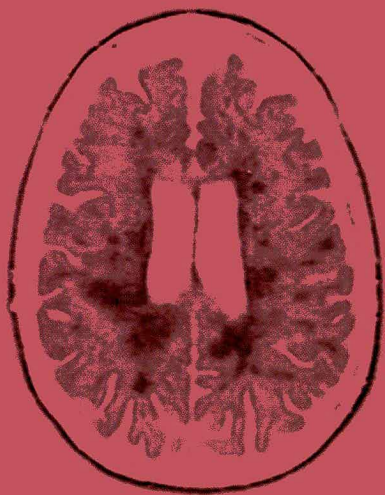


CIP – Kataložni zapis o publikaciji
Narodna in univerzitetna knjižnica, Ljubljana

616.831/.832-073(082)

VLOGA magnetne resonance pri obravnavi demielinizacijskih
obolenjih osrednjega živčevja / [urednica Katarina Šurlan Popovič]. –
Ljubljana : Medicinski razgledi, 2016. – (Medicinski razgledi)

ISBN 978-961-6260-23-7
1. Šurlan Popović, Katarina
284306944



Magnetnoresonančno slikanje pri multipli sklerozi – *Nuška Pečarič Meglič*

Magnetna resonanca hrbtenjače pri demielinizacijskem
obolenju osrednjega živčevja – *Katarina Šurlan Popovič*

Akutni diseminirani encefalomyelitis – *Tina Vipotnik Vesnaver*

Nevromielitis vidnega živca ali Devicova bolezen – *Tina Vipotnik Vesnaver*

Progresivna multifokalna levkoencefalopatija in vnetni sindrom
imunske obnove pri bolnikih z multiplo sklerozo, zdravljenih
z natalizumabom – vloga magnetnoresonančnega slikanja – *Matej Vrabec*

Arteriopatije, ki povzročajo demielinizaciji podobne
spremembe v možganovini – *Aleš Koren*



9 789616 260237