

Katarina Šurlan Popovič¹

Vloga slikovnih bioloških označevalcev pri multipli sklerozi

The Role of Imaging Biomarkers in Multiple Sclerosis

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: magnetna resonanca, slikovni biološki označevalci, multipla skleroza

Prikaz demielinizacijskih sprememb z MR je najpomembnejši biološki označevalec za diagnozo in spremljanje aktivnosti multiple skleroze, kot tudi za oceno učinkovitosti vseh trenutno odobrenih načinov zdravljenja, ki vplivajo na potek bolezni. V prispevku se osredotočamo na MR-sekvenca in znake, ki služijo kot slikovni biološki označevalci za multiplo skleroza in njihovo klinično uporabnost.

ABSTRACT

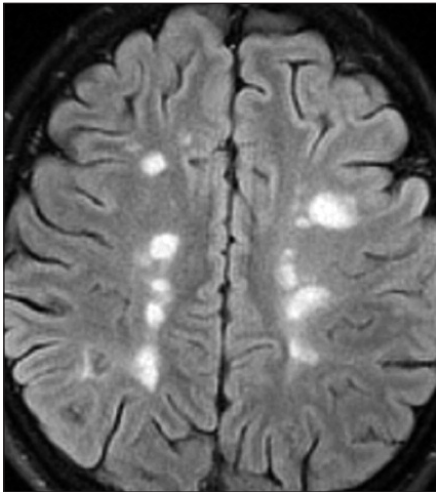
KEY WORDS: magnetic resonance imaging, imaging biomarkers, multiple sclerosis

Imaging biomarkers, especially demyelination, have the most important role in the diagnosis and monitoring of multiple sclerosis. They are crucial for evaluating the efficacy of all currently approved disease-modifying treatments. This review focuses on specific imaging techniques and signs that serve as imaging biomarkers for multiple sclerosis as well as their clinical utility.

¹ Prof. dr. Katarina Šurlan Popovič, dr. med., Klinični inštitut za radiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; Katedra za radiologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; katarina.surlan@kclj.si

UVOD

Prikaz demielinizacijskih sprememb z MR je po veljavnih diagnostičnih merilih najpomembnejši biološki označevalec za diagnozo, spremljanje aktivnosti bolezni in učinkovitosti vseh trenutno odobrenih zdravil za multiplo sklerozo (MS) (1). Z razvojem MR-naprav jakosti polja 3T in več, razvojem novih sekvenc in načinov obdelave slike se je izboljšala natančnost radio-loške diagnoze MS in razlikovanje za MS značilnih sprememb od drugih vnetnih

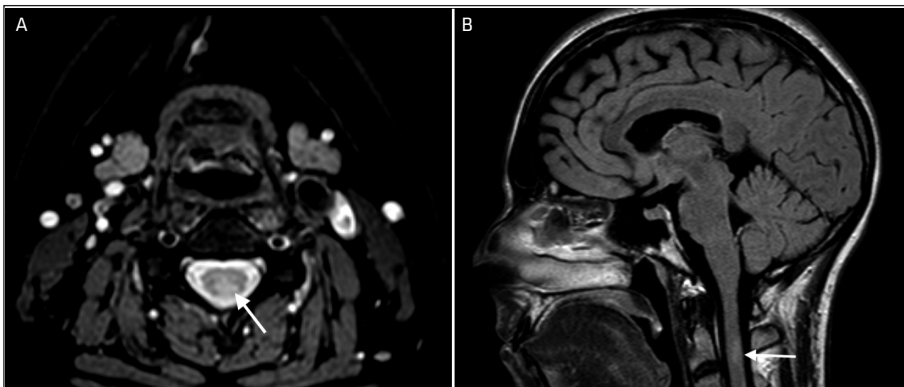


Slika 1. Periventrikularne demielinizacijske spremembe: Dawsonovi prsti pri načinu slikanja z zasičenjem signala iz tekočine (angl. *fluid attenuated inversion recovery, FLAIR*).

bolezni osrednjega živčnega sistema (2). MR-biološki označevalci so pripomogli tudi k razumevanju patoloških procesov, ki se pojavljajo pri progresivni MS, kar je pomembno vplivalo na rezultate zadnjih kliničnih raziskav, ki se ukvarjajo z zdravlili, ki spreminjajo potek bolezni in ščitijo osrednji živčni sistem pred boleznijo (1). Spremembe možganovine pri MS so dobro zamejene ovalne spremembe, v premeru večje kot 3 mm. Glede na anatomske položaj jih delimo na subkortikalne, periventrikularne in spremembe v zadnji kotanji. Demielinizacijske spremembe, ki ležijo ob medularnih venah periventrikularno in v korpus kalozumu, imenujemo Dawsonovi prsti (slika 1). Spremembe v hrbtenjači so klinaste oblike, ležijo v lateralnem in posteriornem delu hrbtenjače in zajemajo en odsek hrbtenice ali manj (slika 2). Najpomembnejša vloga MR je ocena aktivnosti bolezni, ki je po diagnostičnih merilih opredeljena kot pojav novih T2-hiperintenzivnih sprememb, povečanje predhodno obstoječih T2-sprememb ali pojav T1-sprememb, ki kopičijo gadolinijevo kontrastno sredstvo (Gd-KS) (3).

MR-biološki označevalci, ki se uporabljajo v vsakodnevni klinični praksi za diagnozo in spremljanje bolezni, so (4):

- spremembe na T1-poudarjeni sekvenci, ki kopičijo Gd-KS,



Slika 2. Demielinizacijska sprememba (bela puščica) v posteriornem delu vratne hrbtenjače na T2-obteženi sekvenci v transverzalni (A) in sagitalni (B) ravnini.

- povečanje števila in velikosti sprememb na T2-poudarjeni sekvenci v primerjavi s predhodno MR,
- povečanje sprememb na T1-poudarjeni sekvenci,
- ocena atrofije možganovine (avtomatična ali ročna ocena) in
- prisotnost sprememb v možganski skorji.

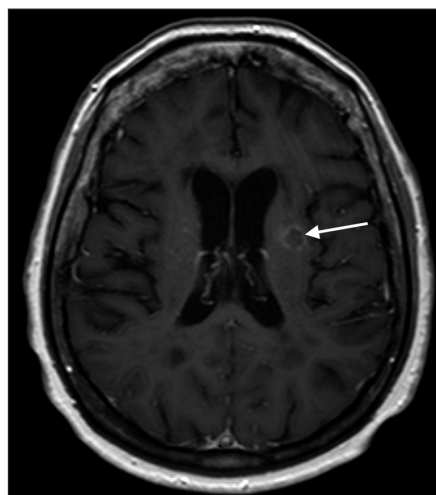
HIPERINTENZIVNE SPREMEMBE BELE MOŽGANOVINE NA T2-POUDARJENI SEKVENCI

Spremembe bele možganovine so najbolj značilen radiološki biološki označevalec MS. Predstavljajo mešanico patoloških procesov, kot so vnetje, demielinizacija in nevrodegeneracija. Pojavnost in izraženost posamezne spremembe se pri posameznem bolniku lahko spreminjata v času, zato jih delimo na akutne in kronične aktivne oz. neaktivne spremembe bele možganovine (1). Tako radiološka kot patološka razdelitev temelji na stopnji celičnosti in demielinizacije. Remielinizacija je pomemben proces, ki ga težko ocenjujemo tako radiološko kot patološko. Na T2-obteženi sekvenci imajo remielinizirane spremembe zvišan signal, zato je pomembna primerjava s predhodnimi MR (5). Na MR-napravah višje jakosti (npr. 7T) remielinizacijo sprememb opazujemo kot podaljšanje T1-časa. T2-hiperintenziven signal demielinizacijskih sprememb je zelo občutljiv in hkrati nespecifičen, saj ga opazujemo pri akutnih demielinizacijskih spremembah kot posledico vnetnega edema, pri kroničnih spremembah kot posledico izgube aksonov in pri subakutnih kot mešanico vsega naštetega (1). Zaradi nespecifičnosti signala ostajata število in velikost/povečanje sprememb najpomembnejša biološka označevalca aktivnosti oz. napredovanja bolezni. Število T2-sprememb na štirih značilnih anatomskih položajih, tj. jukstakortikalna in periventrikularna bela možganovina, spremembe infratentorialno in v hrbtnjači, je vključeno tudi v McDonaldsova merila iz leta 2010 (3). Za oceno povečanja

posamezne T2-spremembe in njihove celokupne prostornine uporabljamo napredne MR-tehnike, ki nam omogočajo odštevanje oz. subtrakcijo sprememb in spadajo v dodatno opremo t. i. umetne inteligence (2).

OJAČITEV SIGNALA SPREMOMB PO GADOLINIJEVEM KONTRASTNEM SREDSTVU NA T1-POUDARJENI SEKVENCI

Bolezenske spremembe v možganovini kopičijo Gd-KS zaradi porušene krvno-možganske pregrade. Za enak mehanizem gre tudi pri aktivnih demielinizacijskih spremembah. Kopičenje Gd-KS povzroča ojačitev signala v demielinizacijskih spremembah in je znak aktivne bolezni. Aktivne demielinizacijske spremembe ohranijo ojačitev signala po Gd-KS v povprečju tri tedne (4). V tistih spremembah, pri katerih ojačitev signala po Gd-KS vztraja več kot en mesec, verjetno ne bo prišlo do remielinizacije in bodo prešle v t. i. črne luknje. Vzorec ojačitve signala po Gd-KS je odvisen od starosti spremembe in eventualnega zdravljenja s protivnetnimi zdravili. Večina aktivnih sprememb kopiči Gd-KS razpršeno ali obročasto (slika 3).



Slika 3. Obročasta ojačitev signala periventrikularne demielinizacijske spremembe na T1-poudarjeni sekvenci po vnosu gadolinijevega kontrastnega sredstva (Gd-KS).

Obročasta ojačitev signala po Gd-KS je lahko tudi kasnejši vzorec sprememb, ki so se predhodno razpršeno kopičile (5).

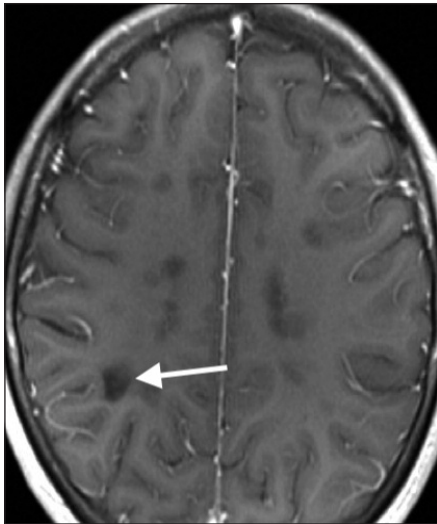
ČRNE LUKNJE

Črne luknje so demielinizacijske spremembe, ki so na T1-poudarjeni sekvenci izrazito hipointenzivne in imajo na T2-poudarjeni sekvenci hiperintenziven signal. Večina T1-hipointenzivnih sprememb je reverzibilnih, če pa vztrajajo več kot šest mesecev, jih imenujemo črne luknje (slika 4). Histološko črne luknje predstavljajo gliozo z atrofici, ki niso mielinizirani (2). Število črnih lukenj je neposredno povezano z nevrološko prizadetostjo oz. invalidnostjo bolnikov, zato jih radiolog mora opisati v izvidu. Za oceno njihovega števila in velikosti se danes uporabljajo računalniški programi za kvantifikacijo oz. umetna inteligenca (3).

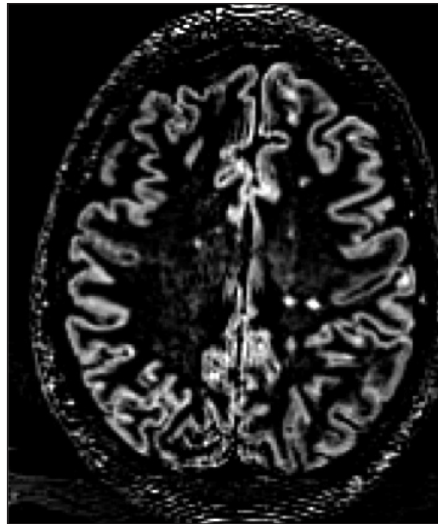
DEMIELINIZACIJSKE SPREMEMBE MOŽGANSKE SKORJE

Demielinizacijske spremembe možganske skorje so pogoste in prisotne že zgodaj

v bolezni. Zaradi njihove majhnosti in nizke mielinizacije skorje jih je z običajnimi MR-napravami težko prikazati (1). Razvoj sekvence z zasičenjem signala tekočine in bele možganovine (angl. *double inversion recovery, DIR*) in sekvence s 3D T1-hitrim gradientnim odmevom z dodatnim pulzom za pripravo poudarjenosti (angl. *magnetization prepared 2 rapid acquisition gradient echo, MP2RAGE*) nam je omogočil prikaz demielinizacijskih sprememb možganske skorje. Vendar jih na MR-napravah jakosti 1,5 in 3T vidimo v le do 10% (2). Demielinizacijske spremembe možganske skorje delimo v štiri skupine. V prvo skupino se uvrščajo spremembe, ki zajemajo sivo in belo možganovino (slika 5). V drugi skupini so spremembe, ki so izključno v sivi možganovini, v tretji subpialne spremembe in v četrti spremembe, ki zajemajo celotno širino možganske skorje (3). Raziskave so pokazale, da so demielinizacijske spremembe skorje pogostejše pri bolnikih s progresivno obliko MS, kar se kaže v invalidnosti bolnikov. Do sedaj tudi ni znano, ali zdravila,



Slika 4. Značilen videz črne luknje na T1-poudarjeni sekvenci.

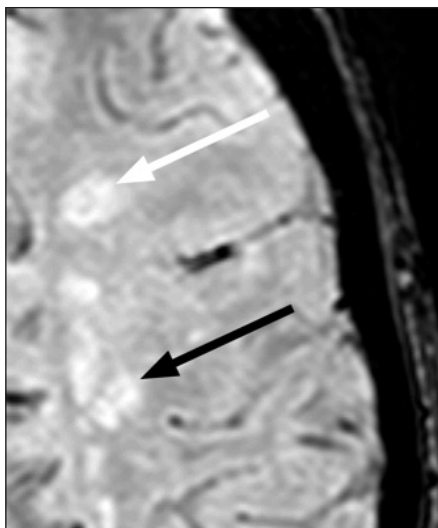


Slika 5. Demielinizacijske spremembe možganske skorje in pod njo ležeče bele možganovine (juktakortikalne) na sekvenci z zasičenjem signala tekočine in bele možganovine (angl. *double inversion recovery, DIR*).

ki se uporabljajo za zdravljenje MS, zavirajo nastanek demielinizacijskih sprememb v možganski skorji (1). Demielinizacijske spremembe v skorji imajo različen signal in ojačitev signala po Gd-KS v primerjavi s spremembami bele možganovine, kar kaže na različen potek vnetja in zapiranja krvno-možganske pregrade obeh področij možganovine (3).

ZNAK CENTRALNE VENE

Raziskave so pokazale, da ima 94 % periventrikularnih demielinizacijskih sprememb znak centralne vene. Najdemo ga tudi v talamusu, malih možganih in možganskem deblu (1). Znak centralne vene opazujemo na z magnetno dovzetnostjo obteženi sekvenci (angl. *susceptibility weighted imaging*, SWI) in pri načinu slikanja z zasičenjem signala iz tekočine (angl. *fluid attenuated inversion recovery*, FLAIR) (slika 6). Znak centralne vene je značilen za demielinizacijske spremembe MS, ni pa 100-% specifičen (3). Ko opišemo znak centralne vene v izvidu, moramo veno videti kot tanko črto



Slika 6. Znak centralne vene (puščici) v periventrikularni demielinizacijski spremembi na z magnetno dovzetnostjo obteženi sekvenci (angl. *susceptibility weighted imaging*, SWI).

ali piko, ki poteka skozi celotno spremembo v vsaj dveh ravninah, pravokotnih ena na drugo (4). Znak centralne vene lahko uporabljamo za prepoznavo T2-hiperintenzivnih sprememb MS, pri čemer pa mora biti izpolnjeno vsaj eno od treh meril (3):

- 40 % T2-hiperintenzivnih mora imeti znak centralne vene,
- šest ali več sprememb z znakom centralne vene ali
- če je sprememb manj kot šest, mora biti tistih z znakom centralne vene več kot tistih brez.

S temi merili lahko ločimo MS-spremembe od sprememb, značilnih za bolezni malih žil, vaskulitisov in drugih avtoimunih bolezni. Raziskave so pokazale, da je znak centralne vene enako pogost pri vseh kliničnih oblikah MS. Znak centralne vene pomembno prispeva k občutljivosti MR za prepoznavo MS-sprememb, vendar le na MR-napravah z večjo jakostjo magnetnega polja (2).

ATROFIJA MOŽGANOV

Izguba prostornine možganov pri bolnikih z MS je posledica izgube aksonov in demielinizacije. Hkrati izgubo prostornine povzročata zdravljenje s kortikosteroidi zaradi zaviranja vnetja in zmanjšanja edema, govorimo o t. i. psevdootrofiji (2, 5). Atrofijo možganovine pri teh bolnikih povzročajo tudi pridružene bolezni in življenjske navade, kot so hipertenzija, kajenje ali uživanje alkohola. Zaradi prepletanja vzrokov atrofija ne predstavlja zanesljivega biološkega označevalca napredovanja bolezni. Kljub temu so dosedanje raziskave pokazale, da je letno napredovanje atrofije pri bolnikih s klinično dokončno MS desetkrat večje kot pri zdravih kontrolah (1, 3). Napredovanje atrofije je napovedni dejavnik kognitivnega upada in invalidnosti. Predvsem atrofija možganske skorje je bolj zanesljiv napovedni dejavnik oz. biološki označevallec, saj ni tako podvržena posledicam vnetja, edema in nastanku glioze (4). Ocena

možganske atrofije s prostim očesom je popolnoma nezanesljiva, saj oko tako majhnih sprememb ni sposobno zaznati (3). Uporaba računalniških programov z možnostjo razčlenitve nam omogoča ločeno oceno atrofije sive in bele možganovine. Meritve atrofije naj bi bile vključene v radiološki izvid, če ima ustanova tako orodje na razpolago. Meritve se naredijo na 3D-T1-poudarjeni sekvenci v sagitalni ravnini v področju korpus kalozuma in v tranzverzalni ravnini v področju tretjega ventrikla (1). Atrofija hrbtenjače je povezana z napredovanjem invalidnosti. Natančnost in uporabnost kvantitativne ocene atrofije hrbtenjače pa sta še vedno vprašljivi (1, 5).

DEMIELINIZACIJSKE SPREMEMBE HRBTENJAČE

Demielinizacijske spremembe hrbtenjače imajo pomembno vlogo pri diagnozi MS, predvsem pri bolnikih s klinično izoliranim sindromom (angl. *clinically isolated syndrome*, CIS) in bolnikih s T2-hiperintenzivnimi spremembami, ki jih etiološko z MR možganov ne moremo opredeliti (3). Demielinizacijske spremembe hrbtenjače so klinasto oblikovane, T2-hiperintenzivne spremembe, ki ležijo v lateralnem in posteriornem delu hrbtenjače. Najpogosteje jih najdemo v vratnem in torakalnem delu

hrbtenjače, v sivi in beli možganovini (2, 4). Raziskave so pokazale, da je 60 % bolnikov, ki so kasneje razvili CIS ali MS, imelo asimptomatske demielinizacijske spremembe hrbtenjače v sklopu radiološko izoliranega sindroma (RIS) (3, 6). Pri bolnikih s CIS, ki imajo spremembe v hrbtenjači, obstaja večja verjetnost, da bo bolezen napredovala v MS. Hkrati pri teh bolnikih pričakujemo večjo stopnjo invalidnosti, ne glede na klinično sliko in število sprememb v možganovini. Pri bolnikih s klinično dokončno obliko MS prisotnost demielinizacijskih sprememb v hrbtenjači pomeni večjo verjetnost novih zagonov boleznin neodzivnosti na zdravljenje (6).

ZAKLJUČEK

Razvoj MR-sekvenc in umetne inteligence je v zadnjih letih omogočil boljši vpogled v naravo demielinizacijskih sprememb MS. MR-biološki označevalci imajo pomembno vlogo pri diagnozi, spremljanju aktivnosti boleznin učinkovitosti zdravljenja. Njihova uporabnost in zanesljivost v klinični praksi se bosta izboljšali, ko se bodo poenotile MR-sekvence in njihovi parametri za vsak biološki označevalec in ko bo umetna inteligenca za kvantifikacijo demielinizacijskih sprememb in atrofije dostopna na vsakem radiološkem oddelku.

LITERATURA

1. Kolb H, Al-Louzi O, Beck ES, et al. From pathology to MRI and back: Clinically relevant biomarkers of multiple sclerosis lesions. *Neuroimage Clin.* 2022; 36: 103194.
2. Arevalo O, Riascos R, Rabiei P, et al. Standardizing magnetic resonance imaging protocols, requisitions, and reports in multiple sclerosis: An update for radiologist based on 2017 Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis and 2018 Consortium of Multiple Sclerosis Centers consensus guidelines. *J Comput Assist Tomogr.* 2019; 43 (1): 1–12.
3. Saslow L, Li DKB, Halper J, et al. An international standardized magnetic resonance imaging protocol for diagnosis and follow-up of patients with multiple sclerosis: Advocacy, dissemination, and implementation strategies. *Int J MS Care.* 2020; 22 (5): 226–32.
4. Wattjes MP, Ciccarelli O, Reich DS, et al. 2021 MAGNIMS-CMSC-NAIMS consensus recommendations on the use of MRI in patients with multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2021; 20 (8): 653–70.
5. Cahalane AM, Kearney H, Purcell YM, et al. MRI and multiple sclerosis – The evolving role of MRI in the diagnosis and management of MS: The radiologist's perspective. *Ir J Med Sci.* 2018; 187 (3): 781–7.
6. Moccia M, Ruggieri S, Ianniello A, et al. Advances in spinal cord imaging in multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord.* 2019; 12: 1756286419840593.