

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

13. Strang P, Nilsson S, Brandstedt S et al. The analgesic efficacy of clodronate compared with placebo in patients with painful bone metastases from prostatic cancer. *Anticancer Res* 1997;17:4717-21.
14. Kylmala T, Taube T, Tammela TL et al. Concomitant i.v. and oral clodronate in the relief of bone pain – a double-blind placebo-controlled study in patients with prostate cancer. *Br J Cancer* 1997;76:939-42.
15. Saad F, Gleason DM, Murray R et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1458-68.
16. Dearnaley DP, Sydes MR, Mason MD et al. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of oral sodium clodronate for metastatic prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1300-11.
17. Ernst DS, Tannock IF, Winquist EW et al. Randomized, double-blind, controlled trial of mitoxantrone/prednisone and clodronate versus mitoxantrone/prednisone and placebo in patients with hormone-refractory prostate cancer and pain. *J Clin Oncol* 2003;21:3335-42.
18. Coleman RE, Seaman JJ. The role of zoledronic acid in cancer: clinical studies in the treatment and prevention of bone metastases. *Semin Oncol* 2001;28(suppl 6):11-6.
19. Han SH, de Klerk JM, Tan S et al. The PLACORHEN study: a double-blind, placebo-controlled, randomized radionuclide study with (186)Re-etidronate in hormone-resistant prostate cancer patients with painful bone metastases. *J Nucl Med* 2002;43:1150-6.
20. Piga A, Bracci R, Ferretti B et al. A double blind randomized study of oral clodronate in the treatment of bone metastases from tumors poorly responsive to chemotherapy. *J Exp Clin Cancer Res* 1998;17:213-7.
21. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyan S et al. The Zoledronic Acid Lung Cancer and Other Solid Tumors Study Group. Zoledronic acid versus placebo in the treatment of skeletal metastases in patients with lung cancer and other solid tumors: a phase III, double-blind, randomized trial. *J Clin Oncol* 2003;21:3150-7.
22. Lipton A, Zheng M, Seaman J. Zoledronic acid delays the onset of skeletal-related events and progression of skeletal disease in patients with advanced renal cell carcinoma. *Cancer* 2003;98:962-9.
23. Wong R, Wiffen PJ. Bisphosphonates for the relief of pain secondary to bone metastases (Cochrane Review). I: The Cochrane Library, Issue 4, 2002. Oxford: Update Software
24. Ejlertsen B, Kristensen B. Bisfosfonaternes smertelindrende effekt hos kræftpatienter med knoglemetastaser. *Ugeskr Læger* 2003;165:2089-91.
25. Hillner BE, Ingle JN, Rowan T. American Society of Clinical Oncology. Update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:4042-57.
26. Rosen LS, Gordon D, Antonio BS et al. Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase III, double-blind, comparative trial. *Cancer J* 2001;7:377-87.
27. Berenson JR, Rosen LS, Howell A et al. Zoledronic acid reduces skeletal-related events in patients with osteolytic metastases. *Cancer* 2001;91:1191-200.
28. Rosen LS, Gordon DH, Dugan W et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate for the treatment of bone metastases in breast carcinoma patients with at least one osteolytic lesion. *Cancer* 2004;100:36-43.
29. Ross JR, Saunders Y, Edmonds PM et al. Systematic review of role of bisphosphonates on skeletal morbidity in metastatic cancer. *BMJ* 2003;327:469-72.
30. Pavlakis N, Stockler M. Bisphosphonates for breast cancer. (Cochrane Review). I: The Cochrane Library, Issue 1, 2002. Oxford: Update Software.
31. Ross JR, Saunders Y, Edmonds PM et al. Systematic review of role of bisphosphonates on skeletal morbidity in metastatic cancer. *BMJ* 2003;327:469.
32. Hillner BE, Ingle JN, Berenson JR et al. American Society of Clinical Oncology Bisphosphonates Expert Panel. American Society of Clinical Oncology guideline on the role of bisphosphonates in breast cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:1378-91.

Magnetisk resonans-skanning i neuropædiatrien

Overlæge John R. Østergaard, overlæge Thorkil Christensen & professor Peter O. Schøitz

Århus Universitetshospital, Skejby Sygehus, Børneafdelingen og MR-Centret

Såvel med *X-ray computed tomography* (CT) som *magnetic resonance imaging* (MR-skanning) er det muligt at følge hjernens udvikling, modning og eventuel nedbrydning in vivo. Størstedelen af de neuropædiatriske sygdomme, der er relateret til centralnervesystemet, udvikles enten præ- eller perinatalet eller har deres årsag i modningsmæssige eller degenerative forstyrrelser. CT og MR-skanning spiller således som diagnostisk redskab en betydelig rolle i forbindelse med udredningen af disse sygdomme.

Gennem mange år var CT den eneste modalitet, som billediagnostisk kunne tilbydes. Inden for de seneste år har man i stedet anvendt MR-skanning i mange cerebrale undersøgelser. Over for CT er MR-skanning kendetegnet ved, at man ikke gør brug af ioniserende stråling. Endvidere kan man med MR-skanning visuelt erkende såvel normalanatomi som patologi i alle tænkelige planer, og kontrastforskelle mellem

normalt og patologisk væv kan optimeres teknisk. Hertil kommer, at man med MR-skanning har mulighed for mere specifikt at karakterisere en eventuel patologi [1]. Inden for neuropædiatrien har MR-skanning derfor store fordele frem for CT. De begrænsende faktorer i brugen af MR-skanning er dels begrænset kapacitet, men også i forhold til CT et øget behov for at foretage undersøgelsen under sedation/anæstesi, hvilket i sig selv er vanskeligt i et magnetfelt. Til påvisning af en kraniefraktur og til bedømmelse af kraniesynostoser er CT stadig altid nødvendig. Det samme gør sig gældende til påvisning af mikroforkalkninger. I den akutte situation, hvor der er behov for en skanning inden for få timer til afklaring af tilstedeværelsen af en akut blødning eller en tumor vil man ofte primært vælge en CT.

I denne artikel beskrives MR-skanningens rolle, idet der er lagt vægt på udvalgte områder af neuropædiatrien, hvor MR-skanning bør foretrækkes primært, idet den i disse situationer er CT langt overlegen.

Strukturelle misdannelser

Centralnervesystemets udvikling kan som bekendt groft inddeles i seks faser, neurolations-, kanalisations-, proliferations-, migrations-, organisations- og myeliniseringsfasen, hver med

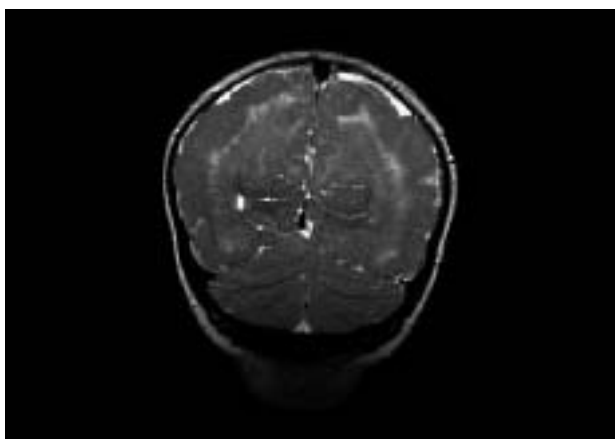
VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

sine karakteristiske udviklingsanomalier. De hyppigst forekommende luknings- og kanalisationsanomalier, encefalocele, myelomeningocele, Dandy-Walker-malformation og holoprosencefali volder ikke de store diagnostiske vanskeligheder og kan afsløres ved både CT og MR-skanning [1]. MR-skanning er dog at foretrække i disse udredninger, da man ved CT har svært ved visuelt at erkende fossa posterior- og midtlinjeforandringer detaljeret, og man med MR-skanning i modsætning til CT kan afsløre, om der er ledsagende udviklingsforstyrrelser i faserne 3-6. Ud fra de strukturelle forandringer kan man fastslå tidspunktet for en eventuelt udefrakommende påvirkning. Er udviklingsforstyrrelsen betinget af en genetisk defekt, vil der ofte ske en påvirkning af flere faser i hjernens udvikling, hvilket resulterer i, at der eksempelvis både er migrationsdefekter og myelinforandringer [2]. Typeinddeling af migrationsdefekter, hvilket kun er muligt at foretage med MR, er essentiel i den neuropædiatriske udredning. Dels er migrationsdefekter hyppigt forekommende ved mental retardering, epilepsi og cerebral parese, dels er nogle mønstre syndromspecifikke [2].

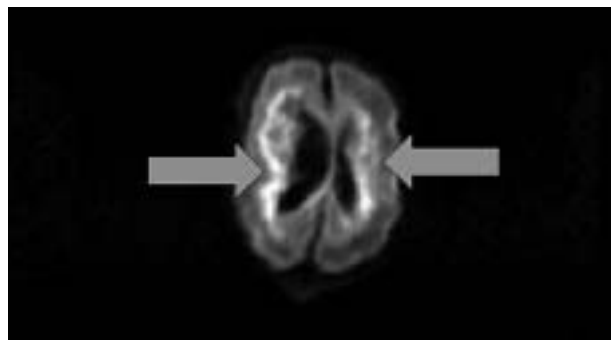
Neonatalperioden

Den primære billeddiagnostiske undersøgelse i neonatalperioden er og bliver ultralydskanning. Imidlertid er der en række situationer, hvor anden billeddiagnostik ønskes som supplement til ultralydskanningen.

En hyppig årsag til neonatale kramper er hypoksisk-iskæmisk encefalopati. Herudover er der tale om strukturelt, metabolisk, infektiøs, abstinensudløst eller familiært betingede anfaldsfænomener. En grundig anamnese, klinisk vurdering, parakliniske undersøgelser inklusive lumbalpunktur er essentiel, men er årsagsforholdene usikre, spiller MR-skanning en vigtig rolle. Det kan dreje sig om strukturelle misdannelser, tegn på intrauterin infektion eller specifikke syndromforandringer (Figur 1). MR-skanning giver et væsentligt bidrag til en hurtig



Figur 1. MR-skanning af en tre dage gammel pige med fokale kramper. Der ses migrationsdefekter (polymikrogyri), som man kan se det ved kongenit cytomegalovirusinfektion. Diagnosen bekræftes ved antistofmåling og urinundersøgelse. T2-vægtet.



Figur 2. Iskæmiske forandringer (pile) vist ved et diffusionsvægtet billede af et nyfødt barn med asfyksi.

diagnostisk afklaring, hvilket i nogle situationer kan få behandlingsmæssige konsekvenser, allerede mens barnet ligger på neonatalafsnittet. I tilfælde af hypoksisk-iskæmisk hjernepåvirkning kan omfanget af de hypoksiske skader påvises umiddelbart efter skadens optræden med MR-skanning ved hjælp af såkaldte diffusionsoptagelser (en afbildning af vandets molekylbevægelser) [1] (Figur 2). Med spektroskopi kan man bedømme graden af neurontab og graden af anaerobt stofskifte [1], hvilket er vigtige prognostiske indikatorer. Undertiden afslører man med spektroskopien abnorme metabolitter, og det kan i disse situationer give en vigtig vejledning i påvisningen af en metabolisk sygdom. CT bør som hovedregel ikke anvendes i neonatalperioden undtagen i helt specielle tilfælde for at påvise store, behandlingskrævende blødninger på tidspunkter, hvor der ikke er mulighed for at foretage en MR-skanning.

Mental retardering

Årsagerne til mental retardering skal primært findes i den præ- og perinatale periode. Det drejer sig om en relativ stor patientgruppe. Langt fra alle sygdomme, der medfører mental retardering, opdages ved metaboliske, elektrofysiologiske eller genetiske undersøgelser [3]. I store retrospektive undersøgelser har man vist, at CT har diagnostisk værdi hos omkring 30% af børnene med mental retardering. MR-skanning giver positivt resultat hos 50-70%, størst mulighed er der i de tilfælde, hvor der er ledsagende mikro- eller makrocefali, dysmorfologi, neurologiske udfald eller i de tilfælde, hvor der er anfaldsfænomener som epilepsi og dystoni [3]. Ud over at MR-skanning kan give oplysninger om eventuelle strukturelle forandringer, kan man ved undersøgelsen vise specielle forandringer i den hvide substans, som det kan ses det ved nogle specifikke syndromer. *Van der Knaap et al* [4] har gennem en lang årrække minutøst undersøgt forandringer i den hvide substans set ved MR-skanning og har derigennem kunnet definere arvelige sygdomsenheder, som man ikke tidligere har kunnet erkende [4]. Et øget kendskab til og forståelse af de forandringer i såvel den grå som den hvide substans, der undertiden afsløres med MR-skanning, vil betyde, at årsagen til mental retardering i fremtiden oftere kan afklares.



Figur 3. Migrationsdefekt i form af subkortikal heterotopi (pil). T1-vægtet tredimensionalt reformateret billede.

Sandsynligheden for at erkende ætiologiske bagvedliggende sygdomme ved mental retardering er meget større ved brug af MR-skanning end ved f.eks. metaboliske eller genetiske undersøgelser, hvorfor billeddiagnostiske undersøgelser rekommanderes som et væsentligt element i udredningen af mental retardering [3].

Cerebral parese

Med MR-skanning har man unikke muligheder for at afklare årsagen til cerebral parese. Med MR-skanning kan man meget sikkert differentiere imellem migrationsdefekter (Figur 3) og anoksiskader opstået sent antenalt eller perinatalt i form af porencefali og periventrikulær leukomalaci.

Epilepsi

En MR-skanning er førstevalg i den billeddiagnostiske udredning af epilepsi [5]. CT kan anvendes i den akutte situation, hvor barnet indbringes efter det første anfald med efterfølgende neurologiske udfald. Dette for at udelukke tumor eller blødning. I alle andre situationer bør MR-skanning anvendes som primær metode, idet den er langt mere sensitiv, når migrationsdefekter, små benigne tumorer, anoksiskader og karmalformationer skal erkendes visuelt [5]. Strukturelle hippocampusforandringer ses endvidere kun ved MR-skanning. Kvantificering af hippocampusgliose i form af volumetri, spektroskopi og relaxometri er vigtige undersøgelser før en eventuel epilepsikirurgi.

Neurokutane sygdomme

Generelt er MR-skanning mere følsom end CT til diagnosticeringen af tuberøs sklerose (TS), neurofibromatosis Recklinghausen, type 1 og type 2 (NF-1 og NF-2). Med CT får man i de fleste situationer en god fremstilling af opticusgliom ved NF-1. I den primære udredning af denne sygdom er man ved MR-

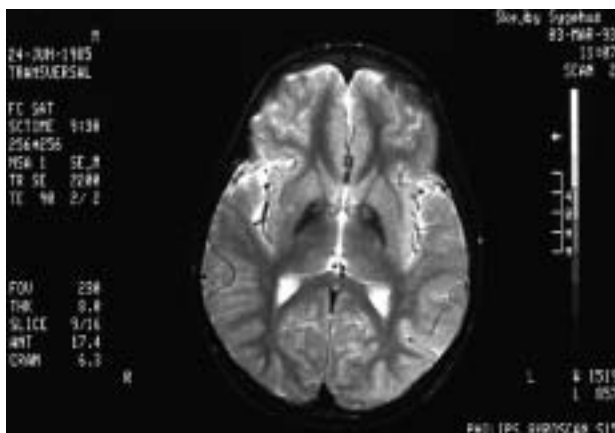
skanning i stand til, foruden at påvise et eventuelt opticusgliom, visuelt at erkende de såkaldte *unidentified bright objects* (UBO'er), der viser sig som højsignalforandringer typisk i cerebellum og basalganglierne. De repræsenterer umoden hvid substans og er langt den hyppigste cerebrale manifestation ved NF-1. De erkendes kun sjældent ved CT. Med MR-angiografi kan man afsløre en eventuelt ledsagende intrakranial kardysplasi. De bilaterale acusticusneurinomer ved NF-2 kan sjældent diagnosticeres med CT. Med CT påvises kun kortikale og subependymale tubera ved TS, hvis de er forkalkede. Med MR-skanning kan man detektere selve den bløddelsforandring, som en tuber er, hvorfor MR-skanning er bedst egnet i den primære diagnostik, og i øvrigt hvis man ønsker en nærmere redegørelse for antallet af tubera og deres lokalisation [6]. Udbredelsen af de leptomeningeale forandringer ved Sturge Webers sygdom vurderes bedst med MR-skanning. En billedmæssig påvisning af de meget sjældne neurokutane sygdomme hypomelanos of Ito og incontinentia pigmenti kan kun foretages med MR-skanning, idet migrationsdefekter og hvid substans-forandringer kan påvises ved disse to sygdomme.

Infektioner

Klinik, spinalvæskefund og elektroencefalogram er vigtige parametre i udredningen af encefalitis. Billeddiagnostik er efterfølgende vigtig i differentieringen af, om der er tale om en primær eller en sekundær encefalitis eller eventuelt en meningoencefalitis. Ved primær encefalitis er cortex involveret, mens den hvide substans er involveret ved de sekundære encefalitisformer [7]. Højsignalforandringer lokaliseret såvel i den hvide substans som i de basale kerner ses ved akut dissemineret encefalomyelitis (ADEM). ADEM er en særlig og hyppig forekommende undergruppe af de postinfektive encefalitisformer. Med indførelsen af MR-skanning, som er CT langt overlegen i disse situationer, har man opnået langt bedre og sikrere diagnosticerings- og behandlingsgrundlag end tidligere [7].

Metaboliske og degenerative sygdomme

Antallet af metaboliske og degenerative sygdomme er mangfoldigt, hvorimod den enkelte sygdom er sjælden. MR-skanning har en stigende rolle i udredningen af disse [8]. Ud fra det kliniske billede kan klinikerne få mistanke om, at den grå eller den hvide substans er primært afficeret, og om at sygdommen primært involverer hemisfærene, cerebellum eller måske basalganglierne (Figur 4). Med MR-skanning kan man påvise fordelingen af eventuelle strukturelle forandringer, hvilket sammen med de kliniske fund kan danne en solid basis for en snæver supplerende metabolisk eller genetisk udredning. En supplerende spektroskopi kan give vigtige informationer, der indsnævrer de diagnostiske stier yderligere. Nogle af de degenerative sygdomme, hvoraf ikke alle kan påvises ved gentest eller biokemiske analyser, udviser særlige signalændringer, hvor specifikke MR-skanningsfund kan være patognomiske



Figur 4. T2-vægtet billede en otte år gammel dreng med både pyramidebane- og ekstrapyramidale symptomer. Der ses nedsat signal i globus pallidus med central nekrose. Symptomet kaldes *eye of the tiger* og er patognomonisk for Hallervorden-Spatz-sygdom.

og derfor medvirkende til, at man kan stille en sjælden diagnose *in vivo* [4, 9]. Fører MR-skanningen ikke primært til en endelig diagnose, kan man ofte med fordel gentage skanningen 1-2 år senere.

Stroke

I den akutte fase anvendes CT ofte med henblik på at udelukke et hæmatom. I den situation er CT og MR-skanning ligeværdige, men det er mindre kompliceret at foretage en CT i den akutte situation. Såfremt der ikke påvises en blødning, er næste trin en MR-skanning, med hvilken man er i stand til at påvise infarktforandringer allerede inden for den første time, såfremt undersøgelsen suppleres med specielle teknikker (diffusionsoptagelser). I disse situationer vil man altid supplere med en MR-angiografi for at få indtryk af okklusionens eller stenosisens lokalisation. En detaljeret fremstilling af de iskæmiske forandringer sammen med de angiografiske fund kan give værdifulde oplysninger om, hvorvidt der er tale om mere sjældne sygdomme som f.eks. vaskulitis, sinus trombose eller mitokondriencefalopati karakteriseret af laktacidose og *stroke* (MELAS) [10].

Konklusion

Man kan i dag stille flere specifikke diagnoser med MR-skanning i den store gruppe af patienter, der ikke tidligere fik en entydig diagnose. Med tiltagende brug af MR-skanning vil et stigende antal børn med udviklingsproblemer kunne få en mere specifik diagnose, og vores viden om årsagssammenhænge vil stige. Der forestår et stort arbejde med at registrere MR-skanningsfund og kliniske fund hos diagnostisk uafklarede patienter for herigennem at kunne definere nye sygdomsenheder. Klinisk er spektroskopiske undersøgelser kun i sin spæde, men lovende start. Betydelig længere fremme er de såkaldte diffusionsundersøgelser. Perfusionsundersøgelser er i dag teknisk mulige at foretage, men man mangler afprøvning i et pædiatrisk klientel. Det samme gør sig gældende

for funktionel MR-skanning. Da der er tale om meget sjældne sygdomme, er det vigtigt, at der foregår et meget tæt samarbejde på tværs af amtsgrænser neuropædiatere og neurologisk interesserede radiologer imellem. Dette er forudsætnin- gen for at udnytte og ikke mindst udbygge de enorme diagnostiske muligheder, der ligger i brugen af MR-skanning.

Korrespondance: John R. Østergaard, Pædiatrisk Afdeling A, Skejby Sygehus, Århus Universitetshospital, DK-8200 Århus N. E-mail: joa@sks.aaa.dk

Antaget: 18. marts 2004

Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Hoon AH Jr, Melhem ER. Neuroimaging: applications in disorders of early brain development. *J Dev Behav Pediatr* 2000;21:291-302.
2. Sarnat HB. Central nervous system malformations: gene locations of known human mutations. *Eur J Paediatr Neurol* 2003;7:43-5.
3. Shevell M, Ashwal S, Donley et al. Practice parameter: Evaluation of the child with global developmental delay. *Neurology* 2003;60:367-80.
4. Van der Knaap MS, Breiter SN, Naidu S et al. Defining and categorizing leukoencephalopathies of unknown origin: MR imaging approach. *Radiology* 1999;213:121-33.
5. Berg AT, Testa FM, Levy SR et al. Neuroimaging in children with newly diagnosed epilepsy: A community-based study. *Pediatrics* 2000;106:527-32.
6. Inoue Y, Nemoto Y, Murata R et al. CT and MR imaging of cerebral tuberous sclerosis. *Brain Dev* 1998;20:209-21.
7. Wingerchuck DM. Postinfectious encephalomyelitis. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2003;3:256-64.
8. Kahler GS, Fahey MC. Metabolic disorders and mental retardation. *Am J Med Genet* 2003;117C:31-41.
9. Østergaard JR, Christensen T, Hansen KN. In vivo diagnosis of Hallervorden-Spatz disease. *Dev Med Child Neurol* 1995;37:827-33.
10. Scully RE, Mark EJ, McNeely WF et al. Case 39 - 1988. *N Engl J Med* 1998;339:1914-23.