

Funktionel magnetisk resonans-billeddannelse og multipel sklerose

Klinisk assistent Kirsten Korsholm,
1. reservelæge Henrik Kahr Mathiesen &
civilingeniør Torben Ellegaard Lund

Hvidovre Hospital, MR-afdelingen

Formålet med artiklen er at fremme kendskabet til funktionel magnetisk resonans-billeddannelse (*functional magnetic resonance imaging*, fMRI) og metodens anvendelse ved multipel sklerose (MS). fMRI er en effektiv og noninvasiv metode til kortlægning af aktivitet i den menneskelige hjerne. Den mest anvendte metode, der er baseret på *blood oxygenation level dependent* (BOLD)-kontrasten, vil kort blive gennemgået, ligesom de funktionelle forandringer hos patienter med MS i forbindelse med visuel, motorisk og kognitiv aktivering vil blive gennemgået. Endelig vil metodens fordele, begrænsninger og kliniske perspektiver blive diskuteret.

Baggrund

MS er en af de væsentligste kroniske neurologiske sygdomme blandt yngre mennesker på vore breddegrader. I Danmark er incidensen omkring fem pr. 100.000, og prævalensen er lidt over en pr. 1.000 - hyppigere hos kvinder end hos mænd. MS-læsioner kan være lokaliseret overalt i centralnervesystemet i såvel hvid som grå substans og veksler i sværhedsgrad, hvilket resulterer i betydelige individuelle forskelle i debutsymptomer, sværhedsgrad og forløb af sygdommen. I omkring 80% af tilfældene starter sygdommen som attackvis (*relapsing-remitting*) MS, der efter 5-15 år erstattes af konstant gradvis forværring med tiltagende invaliditet (sekundær progressiv MS). Omkring 20% har fra starten et gradvist progredierende forløb uden attacker (primær progressiv MS) [1].

Hos ca. to tredjedele af patienterne debuterer sygdommen monosymptomatisk, f.eks. med opticus neuritis, der kan ses isoleret før andre symptomer (*clinically isolated syndrome* (CIS)) eller senere i forløbet af sygdommen. Diagnosen MS kan stilles allerede ved CIS i tilfælde af påvisning af både disseminering i sted og tid med magnetisk resonans (MR)-skanning [2]. Hyppigst forekommende initiale symptomer i øvrigt er føleforstyrrelser, ekstremitetspareser, ataksi/svimmelhed, dobbeltsyn, vandladningsforstyrrelser og kognitive forstyrrelser [1]. Konventionel MR-skanning er essentiel ved diagnosticering af MS [2], men forløbet af sygdommen kan kun i ringe grad forudsiges. Dog vides det, at lav debutalder og mange MS-læsioner på den første MR-skanning er relateret til sværere forløb.

Korrelationen mellem sygdomsbyrden målt med konventionel MR-skanning af cerebrum og patientens kliniske status målt med Expanded Disability Status Scale (EDSS) er kun moderat. En mulig forklaring på dette er, at graden af klinisk funktion hos patienter med MS ikke kun er et resultat af demyelinisering og aksontab, men repræsenterer en balance mellem vævsdestruktion, vævsreparation og kortikal adaptiv reorganisering. Adaptiv reorganisering kan enten ske ved aktivering af latente parallelle ledningsbaner i hjernen, ved lokal synaptisk reorganisering eller ved ekspansion af funktionelle områder [3]. Denne reorganisering kan undersøges og visualiseres ved hjælp af fMRI.

Metode

BOLD-kontrasten målt med fMRI reflekterer ændringer i forholdet mellem oxyhæmoglobin og deoxyhæmoglobin under neuronal aktivering. Deoxyhæmoglobin er i modsætning til oxyhæmoglobin paramagnetisk og skaber inhomogeniteter i magnetfeltet i MR-skanneren og dermed tab af signal. Under aktivering af hjernen sker der en lokal stigning i iltforbruget, som der kompenseres for med en stigning i den lokale, cerebrale perfusion. Stigningen i perfusionen fører til et fald i ilt-ekstraktionsfraktionen, hvilket forårsager et fald i den lokale venøse koncentration af deoxyhæmoglobin. Dette fald i deoxyhæmoglobin i aktiverede områder ses således som et øget MR-signal.

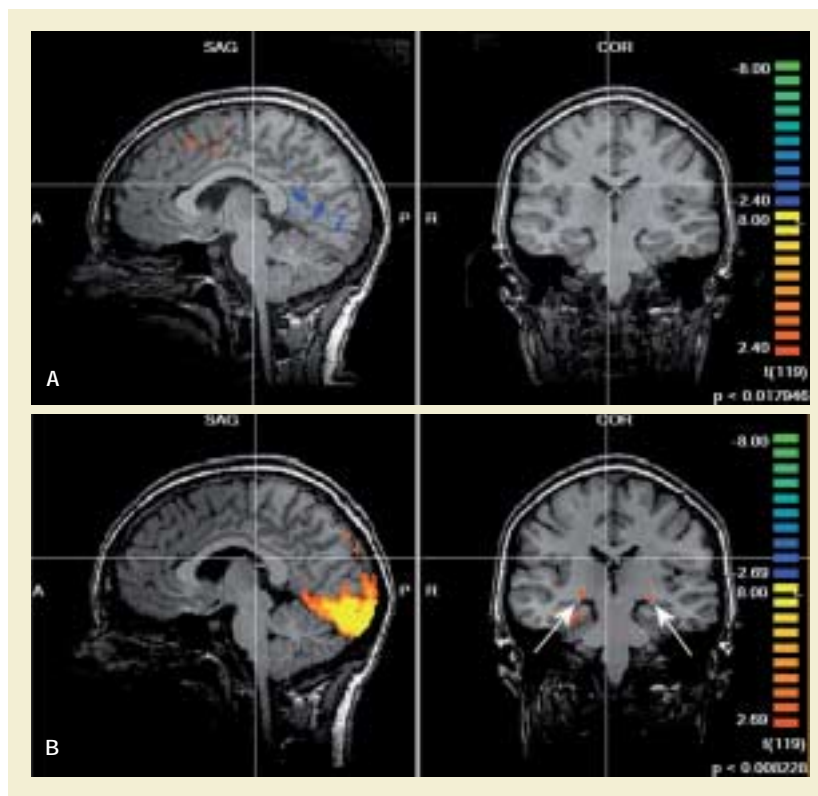
Til undersøgelse af forskellige funktioners repræsentation i hjernen anvendes der forskellige paradigmer, dvs. eksperimentelle design, møntet på at aktivere enten motoriske, sensoriske eller kognitive områder. Typisk varer en fMRI-undersøgelse 5-15 minutter, og til optagelse af de rå billeder bruges i dag hovedsageligt *echo planar imaging*, som er en meget hurtig T2-vægtet sekvens, hvor der i løbet af 2-3 sekunder optages 40 skiver dækkende hele hjernen. I løbet af en fMRI-undersøgelse optages der således flere tusinde billeder, som efter statistisk analyse kan omdannes til aktiveringsbilleder.

Inden dataanalysen skal de rå billeder igennem en omfattende præprocessering, herunder korrektion for bevægelser under skanningen, korrektion for inhomogeniteter i magnetfeltet, og transformation af de rå billeder til de strukturelle MR-billeder. Til sidst laves der statistisk analyse for at afgrænse områderne, hvor signalændringen og dermed aktiveringen fandt sted. Til den statistiske analyse bruges der i dag som hovedregel en generel lineær model, hvor paradigmet indgår som regressor.

Fordelene ved fMRI er blandt andet, at metoden er noninvasiv, og at patienten ikke udsættes for ioniserende stråling.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Figur 1. Aktivering af hjernen målt med funktionel magnetisk resonans-billeddannelse (fMRI) under visuel stimulering med blinkende skakbræt af det afficerede øje hos en patient med opticus neuritis. Aktiveringsbillederne er frembragt med softwarepakken BrainVoyager QX. **A.** Aktivering målt i den akutte fase, hvor patienten kun var i stand til at skelne »håndbevægelser« med det afficerede øje. Der ses ingen væsentlig aktivering af visuel cortex. **B.** Aktivering målt 14 dage efter første skanning. Visus på det afficerede øje er nu 0,4 målt med Snellens tavle. Der ses udtalt aktivering af visuel cortex (de farvede områder) og aktivering af begge corpora geniculatum laterale (farvede områder med hvide pile).



Desuden har metoden en relativ høj rumlig og tidlig opløsning. Blandt ulemperne er den omfattende dataanalyse, et højt akustisk støjniveau i skanneren, og at skanneren er et lukket, smalt rør, hvilket kan medføre klaustrofobi hos nogle patienter og forhindre eller vanskeliggøre visse motoriske og kognitive paradigmer. Desuden er fMRI-signalet kun et indirekte mål for den neurale aktivitet, da det er det vaskulære respons på neural aktivitet som måles.

Visual aktivering

Hos patienter med opticus neuritis sker der en spontan bedring af synsfunktionen uger til måneder efter symptomdebut, og visus normaliseres ofte på trods af vedvarende forlænget kortikal latenstid målt ved visuelt evokerede potentialer. Ved akut opticus neuritis er det aktiverede område i synscortex reduceret ved stimulering af det afficerede øje sammenlignet med aktiveringen ved stimulering af det raske øje eller sammenlignet med stimulering hos raske kontrolpersoner. Ved den efterfølgende regenerering af synet øges BOLD-signalet i cortex både under stimulering af det afficerede øje og under stimulering af det raske øje [4]. Hos patienter med tidligere opticus neuritis og genvundet normalt syn kan der tillige ses ekstraoccipital aktivering lokaliseret til insula, claustrum, laterale temporale cortex og posteriore parietale cortex under stimulering af det tidligere afficerede øje. Der ses altså et adaptivt kortikalt respons på et abnormt input fra den afficerede nervus opticus [5].

På MR-afdelingen, Hvidovre Hospital, har igangværende fMRI-studier med patienter med akut opticus neuritis til formål at undersøge, om der sker adaptive funktionelle ændringer både i kortikale og i subkortikale strukturer under forbedringen af synsfunktionen (**Figur 1**).

Motorisk aktivering

Under en simpel motorisk opgave (fleksion-ekstension af de fire laterale fingre på højre hånd) ses der hos patienter med CIS større aktivering af kontralaterale kortikale områder (primære sensomotoriske cortex, sekundære somatosensoriske cortex og inferiore frontale gyrus) end hos kontrolpersoner [6]. Ingen af de undersøgte patienter havde på noget tidspunkt haft symptomer fra den undersøgte ekstremitet, og alle udførte den motoriske opgave korrekt. Den øgede aktivering tyder på, at en funktionel kortikal reorganisering finder sted allerede meget tidligt i sygdomsforløbet ved MS.

Hos patienter med MS og ingen motoriske symptomer (EDSS 0-1) ses der yderligere aktivering i kontralaterale intraparietale sulcus, bilateralt i de cingulære motoriske områder og bilateralt i de supplementære motoriske områder under (korrekt) udførelse af en simpel motorisk opgave. Hos disse patienter aktiveres der således flere motoriske områder end hos CIS-patienterne. Læsionsvolumenet målt med konventionel T2-vægtet MR og den strukturelle skade målt med diffusionsvægtet MR korrelerede til fMRI-aktiveringen, hvilket peger på, at kortikal reorganisering finder sted

Faktaboks

Med funktionel magnetisk resonans-billeddannelse (fMRI) kan man noninvasivt få et indirekte mål for hjernens funktionelle aktivering

Hos patienter med multipel sklerose (MS) er der med fMRI påvist forandringer i den kortikale aktivering i form af større aktivering både under visuel, motorisk og kognitiv stimulering end hos kontrolpersoner. Denne øgede aktivering har formentlig til formål at opretholde normal funktion trods tiltagende vævsskade

fMRI kan give væsentlig information om hjernens adaptive reorganisering, men den kliniske anvendelse er indtil videre begrænset af især den omfattende dataanalyse

og kan opretholde normal funktion på trods af strukturel skade [7].

Hos patienter med tidlig MS og tidligere hemiparese, aktiveres der betydelig større, især ipsilaterale kortikale områder under en motorisk opgave (fingeropposition) end hos raske kontrolpersoner både ved udførelse af opgaven med den tidligere paretske hånd og den raske hånd [8]. Både patienter og kontrolpersoner udførte opgaven korrekt og med samme hastighed.

Den øgede aktivering kan aftage over tid som udtryk for rolig sygdomsfase, hvorimod en persisterende abnorm aktivering ses ved kliniske attacker og kan være associeret til sygdomsprogression [9]. Med tiltagende sygdomsprogression og akkumulering af vævsskade i senere faser af sygdommen ses progressiv rekruttering af de cortexområder, som typisk spiller en rolle i udførelse, planlægning eller kontrol af mere komplekse bevægelser for at gennemføre selv simple motoriske opgaver [3].

Kognitiv aktivering

Kognitiv dysfunktion er et hyppigt fund hos patienter med MS – selv i de helt tidlige stadier af sygdommen. Under udførelse af en kognitiv test i skanneren til vurdering af korttidshukommelsen (Paced Auditory Serial Addition Test) ses der hos patienter med MS en større aktivering af frontale og parietale områder end hos kontrolpersoner [10]. Hos CIS-patienter er der ligeledes observeret større aktivering af frontale og præfrontale kortikale områder end hos kontrolpersoner på trods af samme korrekte svarprocent i de to grupper, hvilket tyder på, at de kompensatoriske mekanismer træder i kraft tidligt i sygdommen [10].

Diskussion

Opretholdelse af normal hjernefunktion i de tidlige stadier af MS synes at være et resultat af kortikal reorganisering. Ved

progression af sygdommen og med akkumulerende vævsskade ses der rekruttering af mere og mere specialiserede områder for at opretholde normal funktion.

Kortikal adaptiv reorganisering spiller altså sandsynligvis en væsentlig rolle ved at kompensere for irreversibelt tab af aksoner, og hvis denne evne til at kompensere mistes, vil irreversible kliniske deficit ophobes med forværret tilstand som resultat. Understøttelse af de adaptive mekanismer kunne være et muligt terapimål inden for både rehabilitering og farmakologisk behandling, og her vil fMRI kunne spille en stor rolle i vurderingen af disse nye terapeutiske tiltag.

Den kliniske anvendelse af fMRI er dog stadig begrænset af behovet for avanceret udstyr og tidskrævende dataanalyser, og desuden vanskeliggør manglende standardiseringer på nuværende tidspunkt sammenligninger af data på tværs af MR-centre. Dertil kommer, at flere af de neurologiske scoringssystemer, der anvendes ved MS, indeholder delundersøgelser, der er vanskelige eller umulige at udføre i lukkede MR-skannere. fMRI har imidlertid givet væsentlige indblik i hjernens funktionelle adaptation til vævsbeskadigelse ved en række centrale symptomer ved MS.

Korrespondance: *Kirsten Korsholm*, MR-afdelingen, Hvidovre Hospital, DK-2650 Hvidovre. E-mail: kirsten@drcom.dk

Antaget: 13. marts 2007

Interessekonflikter: Ingen angivet

Taksigelser: Scleroseforeningen takkes for økonomisk støtte.

Litteratur

1. Sørensen PS. Demyeliniserende sygdomme. I: Paulson OB, Gjerris F, Sørensen PS, red. Klinisk neurologi og neurokirurgi. København: FADL's Forlag, 2004:511-26.
2. Polman CH, Reingold SC, Edan G et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol* 2005;58:840-6.
3. Rocca MA, Colombo B, Falini A et al. Cortical adaptation in patients with MS: a cross-sectional functional MRI study of disease phenotypes. *Lancet Neurol* 2005;4:618-26.
4. Russ MO, Cleff U, Lanfermann H et al. Functional magnetic resonance imaging in acute unilateral optic neuritis. *J Neuroimaging* 2002;12:339-50.
5. Werring DJ, Bullmore ET, Toosy AT et al. Recovery from optic neuritis is associated with a change in the distribution of cerebral response to visual stimulation: a functional magnetic resonance imaging study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:441-9.
6. Rocca MA, Mezzapesa DM, Falini A et al. Evidence for axonal pathology and adaptive cortical reorganization in patients at presentation with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Neuroimage* 2003;18:847-55.
7. Rocca MA, Falini A, Colombo B et al. Adaptive functional changes in the cerebral cortex of patients with nondisabling multiple sclerosis correlate with the extent of brain structural damage. *Ann Neurol* 2002;51:330-9.
8. Pantano P, Iannetti GD, Caramia F et al. Cortical motor reorganization after a single clinical attack of multiple sclerosis. *Brain* 2002;125:1607-15.
9. Pantano P, Mainero C, Lenzi D et al. A longitudinal fMRI study on motor activity in patients with multiple sclerosis. *Brain* 2005;128:2146-53.
10. Mainero C, Pantano P, Caramia F et al. Brain reorganization during attention and memory tasks in multiple sclerosis: insights from functional MRI studies. *J Neurol Sci* 2006;245:93-8.