

# Diagnostisk magnetisk resonans-skanning ved multipel sklerose

1. reservelæge Henrik Kahr Mathiesen, overlæge Mads Ravnborg & professor Per Soelberg Sørensen

Rigshospitalet, Dansk Multipel Sclerose Center

Efter indførelsen af magnetisk resonans (MR)-skanning i 1980'erne indtog metoden hurtigt pladsen som den vigtigste enkeltundersøgelse ved mistanke om multipel sklerose (MS). MR-skanning har en særdeles høj sensitivitet for MS-læsioner, men derimod en begrænset specificitet. »Pletter« på en konventionel MR-skanning hos en MS-patient kan således ikke uden videre adskilles fra forandringer, der kan ses ved almindelig aldring eller iskæmisk hjernelidelse. På trods af den høje sensitivitet indgik MR ikke eksplicit i de diagnostiske kriterier for MS før formuleringen af McDonald-kriterierne i 2001 og revisionen af dem i 2005 [1]. McDonald-kriterierne er en syntese af kliniske og parakliniske data, hvori der indgår en vurdering af MR-billeder i henhold til specifikke MR-kriterier (de modificerede Barkhof-kriterier) og efterfølgende stilles krav til opfyldelse af kriterier for disseminering i tid og sted. Anvendelsen og betydningen af McDonald-kriterierne er tidligere beskrevet i Ugeskrift for Læger [2].

På trods af at tekniske parametre i forbindelse med MR-skanning har stor indflydelse på fortolkningsmulighederne, anbefales der ingen entydig MR-protokol i de reviderede McDonald-kriterier. Her henvises der til konsensusrapporter vedrørende emnet [3, 4].

I denne artikel gennemgås krav til MR-beskrivelser af disseminering i sted og tid samt status om kontrastanvendelse, medullær skanning, positionering, sekvensparametre, feltstyrke, skivetykkelse og prognostisk vurdering og behandlingsmonitorering. Endelig anføres der en MR-protokol til anvendelse ved MS.

## Magnetisk resonans-skanning generelt

I det kraftige magnetfelt i en MR-skanner (typisk 1,5-3,0 T, svarende til omkring 30.000-60.000 gange jordens magnetfelt) kan man ved hjælp af radiobølger kortvarigt tilføre energi til væv, så det efterfølgende selv udsender radiobølger (MR-signalet), og på den måde kan man synliggøre såvel normale strukturer som patologiske forandringer. I forbindelse med MS anvendes der såkaldte T<sub>2</sub>-vægtede sekvenser, hvor MS-læsionerne fremtræder lysere end det omgivende hjernevæv (hyperintense), og T<sub>1</sub>-vægtede sekvenser, hvor læsionerne fremtræder mørkere end det omgivende hjernevæv (hypointense). Der anvendes tillige kontrastinjektion, hvorved akutte

læsioner med nedbrudt blod-hjerne-barriere fremstår lyse (opladende) på T<sub>1</sub>-vægtede billeder. Endelig benyttes der *fluid-attenuated inversion recovery* (FLAIR), der er en T<sub>2</sub>-vægtet teknik, hvor signalet fra cerebrospinalvæsken (CSF) undertrykkes (bliver mørkt i stedet for lyst), hvorved MS-læsioner på overgangen mellem hjernevæv og CSF lettere ses. Med FLAIR påviser man flere læsioner supratentorielt, herunder tidlige læsioner i corpus callosum, men teknikken skal suppleres med konventionelle T<sub>2</sub>-vægtede billeder, da følsomheden er ringere infratentorielt [4].

## Disseminering i sted

Ifølge de reviderede McDonald-kriterier kan disseminering i sted påvises ved opfyldelse af mindst tre af fire betingelser, der indgår i *Barkhofs* modificerede MR-kriterier: 1) mindst en opladende læsion eller ni læsioner på T<sub>2</sub>-vægtede billeder, 2) mindst en infratentoriel læsion, 3) mindst en subkortikal læsion og 4) mindst tre periventrikulære læsioner. Medullære læsioner kan tælles med som T<sub>2</sub>-vægtede læsioner og erstatte infratentoriale hjernelæsioner. En opladende medullær læsion opfylder to MR-kriterier (både infratentoriel læsion og opladende læsion).

Alternativt kan disseminering i sted opfyldes af to typiske MS-læsioner (typisk morfologi og placering) og påvisning af intratekal immunglobulin G-syntese ved CSF-undersøgelse [2]. MR-beskrivelser ved mistanke om MS skal således omfatte en optælling af opladende, infratentorielle, subkortikale og periventrikulære læsioner samt en vurdering af det samlede antal T<sub>2</sub>-vægtede læsioner (eksakt antal ved < 10 læsioner, 10-20 læsioner, 20-50 læsioner og > 100 læsioner), om de er diskrete eller konfluerende, og om de er typiske for MS.

## Magnetisk resonans (MR)-protokol

MR-skanning af cerebrum: aksiale T<sub>2</sub>-vægtede billeder; aksiale, sagittale eller koronale *fluid-attenuated inversion recovery*-billeder og aksiale T<sub>1</sub>-vægtede billeder før og (fem minutter) efter injektion af kontrast i standarddos (0,1 mmol/kg). Feltstyrke: 1,5-3,0 T. Skivetykkelse 5 mm

MR-skanning af medulla spinalis: sagittale T<sub>1</sub>-, proton- og T<sub>2</sub>-vægtede billeder samt aksiale T<sub>1</sub>- og T<sub>2</sub>-vægtede billeder gennem suspekterede læsioner. Udføres MR-skanningen ikke i direkte tilknytning til en cerebral skanning med kontrast, optages de T<sub>1</sub>-vægtede billeder før og efter kontrastinjektionen i standarddos. Feltstyrke: 1,5-3,0 T

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

**Disseminering i tid**

Disseminering i tid kan radiologisk påvises på to måder: 1) enten ved påvisning af en kontrastopladende læsion på en lokalisation, der ikke svarer til de initiale symptomer, set på en skanning foretaget mindst tre måneder efter klinisk debut eller 2) ved en ny T<sub>2</sub>-vægtet læsion på en opfølgende MR-skanning. Den initiale skanning skal ligge mindst en måned fra klinisk sygdomsstart, men der er ingen tidskrav mellem den initiale og den opfølgende skanning.

Det er vanskeligt at give klare retningslinjer for, hvornår en MR-skanning bør gentages, hvis diagnosen ikke kunne stilles sikkert ved den første MR-skanning. Vi anbefaler, at skanningen gentages efter 3-6 måneder, idet værdien af tidlig iværksættelse af immunmodulerende behandling er veldokumenteret.

**Kontrastanvendelse og -dosis**

Ved den initiale MR-skanning og ved eventuel senere MR-skanning til påvisning af disseminering i tid bør kontrast altid anvendes (medmindre man kun sigter efter en ny T<sub>2</sub>-vægtet læsion meget tidligt), ligesom der som hovedregel bør anvendes kontrast, hvis skanningen foretages for at monitorere sygdomsforløbet. Ved andre formål med MR-skanningen kan kontrastanvendelsen individualiseres.

Der anvendes gadolinium-diethylen-triamin-penta-acetat-kontrast i en dosis på 0,1 mmol/kg og et tidsinterval på fem minutter fra injektionen til optagelse af de T<sub>1</sub>-vægtede billeder. Det er påvist, at der kan synliggøres flere opladende læsioner ved anvendelse af dobbelt eller tredobbelt kontrast-

dosis eller forlænget pause fra injektionen til billedoptagelsen, men tidsforbruget, omkostningerne og en eventuelt øget forekomst af bivirkninger berettiger ikke til anbefaling af dette ved almindelige kliniske MR-skanninger [3].

Skal en kontrastinjektion gennemføres, hvis MR-skanningen uden kontrast opfylder tre eller fire af Barkhof-kriterierne? Dette anbefales. Dels for at få et indtryk af aktiviteten i sygdommen og dels af differentialdiagnostiske grunde.

For at kunne vurdere mindre tydelige opladninger optages der rutinemæssigt T<sub>1</sub>-vægtede aksiale billeder både før og efter kontrastinjektionen.

Der er rejst mistanke om, at brugen af visse gadoliniumholdige MR-kontrastmidler kan medføre nefrogen systemisk fibrose. Dette gælder især ved brug af gadodiamid og specielt i højere doser end 0,1 mmol/kg. Ved kendt alvorlig nyreinsufficiens er brugen kontraindiceret.

**Magnetisk resonans-skanning af medulla spinalis**

Initialt bør både cerebrum og medulla spinalis MR-skannes. Påvisning af typiske MS-læsioner i medulla kan styrke diagnosen eller bekræfte den i tilfælde, hvor man ved MR-skanning af cerebrum ikke har kunnet påvise disseminering i sted. Ved spinale debutsymptomer er spinal MR-skanning mandatorisk i differentialdiagnostisk øjemed. Værdien af MR-skanning af medulla er mere begrænset til påvisning af disseminering i tid, hvorfor reskanning af medulla ikke anbefales rutinemæssigt, men kun ved klinisk mistanke om nye medullære læsioner, herunder differentialdiagnoser.

**Positionering**

Det er af stor betydning for vurderingen af disseminering i tid, at billederne af cerebrum optages med samme vinkling fra gang til gang. Hvis vinklingen varierer, bliver det sværere at vurdere, om tilsyneladende nye læsioner faktisk er nye eller blot er placeret anderledes på grund af forskellig positionering. Aksiale billeder skal optages vinkelret på det midtsagittale plan, og vinklingen i dette plan kan defineres ud fra forskellige intrakraniale strukturer, for eksempel HYFA-linjen, der er en linje igennem den nedre grænse af hypofysen (HY) og fastigium (FA) af fjerde ventrikel. Det er af mindre betydning, hvilken metode der benyttes. Væsentligere er det, at den enkelte radiologiske afdeling gør sig fortrolig med en metode og benytter den konsekvent.

**Sekvensparametre**

Der kan ikke gives nogle simple retningslinjer for sekvensparametrene. De optimale indstillinger af skanneren varierer med blandt andet sekvens, skannerfabrikat og feltstyrke. Det vigtigste er, at det enkelte center optimerer parametrene og benytter samme skannerindstillinger fra gang til gang.

**Feltstyrke**

En lang række faktorer kan ændre følsomheden for MS-læ-

**Faktaboks****Barkhofs modificerede magnetisk resonans (MR)-kriterier og disseminering i sted og tid***Barkhofs modificerede MR-kriterier*

- 1) Mindst en opladende læsion eller ni læsioner på T<sub>2</sub>-vægtede billeder
- 2) Mindst en infratentoriel læsion
- 3) Mindst en subkortikal læsion
- 4) Mindst tre periventrikulære læsioner

*Disseminering i sted*

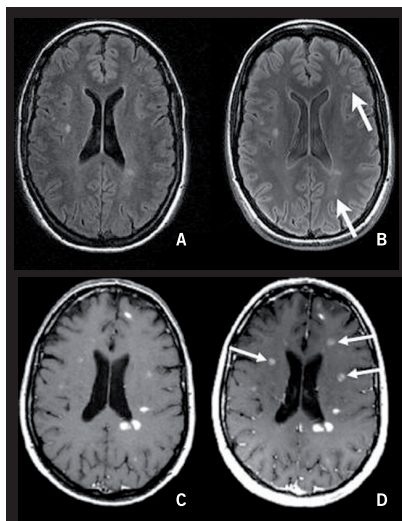
Positiv MR (tre af fire Barkhofs modificerede MR-kriterier) eller to MR-læsioner og positiv cerebrospinalvæske (oligokloni eller forhøjet immunglobulin G-indeks) eller et nyt attack, der tyder på ny lokalisation

*Disseminering i tid*

En opladende læsion mindst tre måneder fra klinisk debut (ny lokalisation) eller en ny T<sub>2</sub>-vægtet læsion, der ses på den anden MR-skanning og ikke sås på den initiale skanning. Den initiale skanning skal ligge mindst en måned fra klinisk sygdomsdebut (ingen tidskrav mellem den initiale skanning og den anden MR-skanning) eller nyt klinisk attack

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

**Figur 1.** Følsomheden for multipel sklerose (MS)-læsioner stiger med feltstyrken af magnetisk resonans-skanneren. Øverst *fluid-attenuated inversion recovery*-billeder af en patient med opticus neuritis ved 1,5 T (A) og 3,0 T (B). Nederst T<sub>1</sub>-vægtede billeder efter kontrastinjektion hos en patient med attackvis MS ved 1,5 T (C) og 3,0 T (D).



sioner ved MR-skanninger, herunder feltstyrken af skanneren (Figur 1). I tilfælde af få læsioner kan dette få betydning for det påviste antal læsioner og dermed for disseminering i sted og tid – og i sidste ende diagnosen [5]. Der anbefales anvendelse af feltstyrker på mindst 1,5 T, for at man kan se mindre læsioner [6], og det anbefales, at eventuelle opfølgningsskanninger foretages med samme feltstyrke som den initiale. Der skal dog ikke opstilles rigide krav til feltstyrken, da skannere med høj feltstyrke bliver stadig mere udbredte, og MR-skanning med lav feltstyrke er bedre end ingen skanning.

### Skivetykkelse

Det anbefales rutinemæssigt at anvende en skivetykkelse på 5 mm, hvorved de allermindste cerebrale læsioner dog kan overses. En skivetykkelse på 3 mm anvendes ofte i klinisk kontrollerede undersøgelser, idet det samlede registrerede læsionsvolumen øges med omkring 9%. En skivetykkelse på 1 mm giver ikke yderligere [7]. Det markant øgede tidsforbrug ved 3 mm-skivetykkelse i forhold til 5 mm (næsten en fordobling) berettiges ikke af den relativt beskedne gevinst.

### Prognostisk vurdering og behandlingsmonitorering

Der er generelt en begrænset korrelation mellem MR-skanningsfundene og patienternes kliniske tilstand og sygdomsudvikling ved MS. Antallet af læsioner ved sygdomsstart har imidlertid en vis langtidsprognotisk værdi [8].

Med det øgede antal behandlingsmuligheder, der vil være til rådighed i løbet af få år, vil MR få en mere central plads i monitoreringen af behandlingseffekt. Da behandlingerne ved MS er kostbare, er det vigtigt at sikre, at patienterne får en effektiv terapi. Da der er korrelation mellem nye kontrastopladdende læsioner og attacker, vil MR-skanning blive anvendt til at vurdere, om der er opnået den tilstræbte behandlingsinduceret kontrol af sygdomsaktiviteten med den igangværende behandling, eller om et behandlingsskift bør overvejes. Det vil

således være ønskværdigt, at der foretages en MR-skanning 6-12 måneder efter starten på en ny terapi.

### Konklusion

Det skal understreges, at MS-diagnosen på ingen måde kan stilles ved MR alene [1, 2], idet en lang række differentialdiagnoser kan opfylde Barkhofs modificerede MR-kriterier. Anvendes disse for ukritisk uden at medinddrage kliniske og eventuelt andre parakliniske undersøgelser [9], vil mange patienter blive fejldiagnosticeret.

Det konkluderes, at man på MR-centre, hvor man foretager diagnostiske, prognostiske eller sygdomsmonitorerende MR-skanninger ved MS, bør benytte standardiserede MR-undersøgelser med både T<sub>2</sub>-vægtet billeddannelse og T<sub>1</sub>-vægtede billeder efter kontrastinjektion med ensartet positionering fra gang til gang for at sikre korrekt vurdering af disseminering i både tid og sted. Den radiologiske beskrivelse bør indeholde en kvantitativ vurdering af antallet af læsioner og en angivelse af, om betingelserne for disseminering i tid og sted er opfyldt.

Simplificerede metoder til påvisning af disseminering i tid og sted er foreslået [10], men de er ikke tilstrækkeligt validerede til at kunne erstatte de reviderede McDonald-kriterier.

Korrespondance: Henrik Kahr Mathiesen, Dansk Multipel Sclerose Center, Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: henrikm@drcmr.dk

Antaget: 2. marts 2008

Interessekonflikter: Ingen

Taksigelse: Billederne er venligst stillet til rådighed af læge Kirsten Korsholm

### Litteratur

- 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.
- Mathiesen HK, Ravnborg MH, Sørensen PS. Diagnosticering af multipel sklerose: De reviderede McDonald-kriterier. *Ugeskr Læger* 2007;169:3853-6.
- Filippi M, Dousset V, McFarland HF et al. Role of magnetic resonance imaging in the diagnosis and monitoring of multiple sclerosis: consensus report of the White Matter Study Group. *J Magn Reson Imaging* 2002;15:499-504.
- Simon JH, Li D, Traboulsee A et al. Standardized MR imaging protocol for multiple sclerosis: consortium of MS centers consensus guidelines. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27:455-61.
- Nielsen K, Rostrup E, Frederiksen JL et al. Magnetic resonance imaging at 3.0 tesla detects more lesions in acute optic neuritis than at 1.5 tesla. *Invest Radiol* 2006;41:76-82.
- Mathiesen HK, Langkilde AR, Larsson HB. Magnetisk resonans og multipel sklerose I. Konventionelle diagnostiske metoder. *Ugeskr læger* 2002;164:1026-31.
- Molyneux PD, Tubridy N, Parker GJ et al. The effect of section thickness on MR lesion detection and quantification in multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998;19:1715-20.
- Brex PA, Ciccarelli O, O'Riordan JI et al. A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2002;346:158-64.
- Sørensen PS. Diagnostik og behandling af multipel sklerose. Klinisk praktisk vejledning. København: Dansk Selskab for Forskning i Multipel Sklerose, 2005.
- Swanton JK, Rovira A, Tintore M et al. MRI criteria for multiple sclerosis in patients presenting with clinically isolated syndromes: a multicentre retrospective study. *Lancet Neurol* 2007;6:677-86.