

ŁUKASZ MAŁEK, WITOLD RUŻYŁŁO

## Od zeugmatografii do rezonansu magnetycznego serca

### Wstęp

Według danych Głównego Urzędu Statystycznego choroby układu krążenia odpowiadają za prawie połowę, czyli ponad 170 tys. zgonów w populacji polskiej każdego roku. Często choroba przez wiele lat pozostaje nierozpoznana lub występują trudności z ustaleniem właściwej diagnozy. Ma to wpływ na skuteczność leczenia. Najłatwiej jest bowiem leczyć chorobę we wczesnym stadium, niż wówczas gdy jest ona bardziej zaawansowana lub wystąpią nieodwracalne powikłania. Z tego powodu kluczowe znaczenie we współczesnej kardiologii odgrywają nieinwazyjne metody diagnostyki obrazowej. Najbardziej obiecującą z nich jest rezonans magnetyczny serca (ang. *cardiac magnetic resonance* – CMR). Metoda ta jest w stanie dostarczyć bardzo dokładnych, powtarzalnych i wyczerpujących informacji *in vivo* na temat anatomii serca, charakterystyki tkanek budujących serce, czynności skurczowej mięśnia sercowego czy też oceny przepływów w tętnicach wychodzących z serca. Szczególne korzyści, nieosiągalne za pomocą innych metod, wynikają z możliwości identyfikacji procesów patologicznych zachodzących w mięśniu sercowym, takich jak obrzęk, zapalenie, przekrwienie, niedokrwienie, włóknienie (martwica), spichrzanie nieprawidłowych substancji czy też uszkodzenie mikrokrążenia i krwawienie domięśniowe. Mimo że CMR nie jest wolny od ograniczeń opisanych dokładniej poniżej, to najpełniej nawiązuje do idei „złotego Grala” diagnostyki obrazowej, tzn. możliwości oceny wszystkich aspektów choroby serca przy użyciu jednego badania nieinwazyjnego (ang. *one-stop-shop*).

Autorzy pierwszych odkryć związanych z rezonansem magnetycznym przeczuwali, jaki potencjał niesie ze sobą rezonans magnetyczny. Byliby jednak zdziwieni, jak szerokie zastosowanie znalazła ta metoda we współczesnej kardiologii. Można śmiało powiedzieć, że w obecnych czasach rezonans magnetyczny serca stanowi jeden z głównych filarów większości jednostek kardiologicznych najwyższego stopnia referencyjności. Warto jednak zacząć od początku.

---

Dr Łukasz Małek, Klinika Kardiologii i Angiologii Interwencyjnej Instytutu Kardiologii w Warszawie oraz Pracownia Rezonansu Magnetycznego Instytutu Kardiologii w Warszawie;  
Prof. dr hab. Witold Rużyłło, członek korespondent PAN, Instytut Kardiologii w Warszawie

### Skrócona historia rezonansu magnetycznego

Droga od teorii do praktyki w przypadku CMR trwała przeszło pół wieku. Potrzeba było kilku przełomowych odkryć, które zaowocowały w sumie 5 Nagrodami Nobla w różnych dziedzinach (Felix Bloch i Edwin Purcell – Nobel z fizyki w 1952 r., Richard Ernst – Nobel z chemii w 1991 r. oraz Paul Lauterbur i Peter Mansfield – Nobel z fizjologii i medycyny w 2003 r.). Warto pokrótce scharakteryzować te odkrycia [1]. Mniej więcej w połowie zeszłego wieku zaobserwowano (F. Bloch, E. Purcell), że materia znajdująca się w polu magnetycznym o wysokim natężeniu może zostać pobudzona przy pomocy fal elektromagnetycznych o częstotliwości radiowej. Pobudzone zostają protony, które w trakcie powrotu do stanu wyjściowego emitują energię (relaksacja). W uproszczeniu można powiedzieć, że protonem jest atom wodoru (dokładnie składa się on bowiem z jądra zawierającego jeden proton z jednym elektronem krążącym po jego orbicie), który stanowi około 63% atomów organizmu człowieka (m.in. wchodząc w skład wody i tłuszczów). Na początku lat 70. ubiegłego stulecia Raymond Damadian wykazał, że zachowanie się poszczególnych tkanek w polu magnetycznym znacząco się różni. Zmotywowało to środowisko naukowe do poszukiwania możliwości zastosowania rezonansu magnetycznego w procesie diagnostyki chorób. Tkanki różnią się bowiem zawartością protonów, co powoduje różnice w ich czasach relaksacji. Różnice te należało jednak odpowiednio przedstawić. Aby umożliwić obserwację tkanek/narządów (sygnałów dwuwymiarowych), wprowadzono kodowanie przestrzenne sygnału przy użyciu częstotliwości i fazy. Sygnał taki zmieniono następnie w obraz poprzez zastosowanie transformaty Fouriera (R. Ernst). Dalsze podstawy dla tworzenia obrazów wprowadzili Lauterbur i Mansfield, proponując dodanie do silnego pola magnetycznego niewielkiego przestrzennego gradientu pola magnetycznego, którego zadaniem było przestrzenne zlokalizowanie źródła sygnału pochodzącego z protonów zawartych w ciele pacjenta. Termin „zeugmatografia” został wprowadzony właśnie przez Paula Lauterbura w celu określenia odkrytego procesu. *Zeugma* jest słowem greckim oznaczającym połączenie dwóch elementów (w tym wypadku silnego głównego pola magnetycznego oraz słabszego pola gradientowego), a *grafia* to nic innego jak tworzenie obrazów. Niestety, być może ze względu na trudną wymowę, określenie to nie znalazło powszechnego zastosowania. Początkowo obrazowanie rezonansu magnetycznego określano jako magnetyczny rezonans jądrowy (ang. *nuclear magnetic resonance* – NMR), ale odstąpiono od tej nazwy ze względu na złe skojarzenia, jakie budziło słowo „jądrowy” w latach 70. ubiegłego stulecia.

Pierwsze kliniczne aplikacje rezonansu magnetycznego dotyczyły nieruchomych struktur organizmu – układu nerwowego, układu kostno-szkieletowego. Przez długie lata po upowszechnieniu się tej metody nie można było osiągnąć dobrej jakości obrazów serca, pozostającego w ciągłym ruchu, spowodowanym nie tylko czynnością skurczową, ale również oddechową. Uzyskanie pierwszych czytelnych obrazów CMR było możliwe

dopiero po sprzężeniu rejestracji z fazą cyklu pracy serca dzięki analizie elektrokardiogramu (tzw. bramkowanie EKG). Pierwszy obraz tego typu powstał w laboratorium Paula Lauterbura w 1983 r. Dalszy rozwój metody prowadzący do uzyskiwania obrazów coraz lepszej jakości był możliwy dzięki postępowi technologicznemu, jaki dokonał się w latach 90. (m.in. dzięki wprowadzeniu skanerów o większym natężeniu pola magnetycznego i szybkich gradientach pola oraz skróceniu czasu rejestracji sygnałów do pojedynczego wdechu lub wydechu). Obecnie w praktyce klinicznej stosowane są skanery o natężeniu pola magnetycznego 30 000 do 60 000 silniejszym od natężenia pola magnetycznego Ziemi (1,5T-3T). Długa droga, jaką musiał pokonać rezonans magnetyczny serca, sprawiła, że historia aplikacji diagnostycznych metody, a nie czysto naukowych, ma nie więcej jak 10-15 lat.

### **Opis metody**

W przeciwieństwie do klasycznych badań rentgenowskich, angiografii oraz tomografii komputerowej CMR jest wolny od promieniowania jonizującego. Ma to szczególne znaczenie w przypadku osób młodych oraz przy konieczności okresowego powtarzania badań. Jest to tym bardziej istotne, ponieważ, jak pokazują badania amerykańskie, dawka promieniowania w przeliczeniu na mieszkańca wzrosła prawie dwukrotnie na przestrzeni ostatnich 30 lat, co było głównie spowodowane kilkukrotnym wzrostem stosowania badań obrazowych, takich jak tomografia komputerowa czy scyntygrafia serca oraz procedur terapeutycznych przeprowadzanych pod kontrolą skopii rentgenowskiej [2]. Dane te budzą niepokój o potencjalny wzrost ryzyka nowotworów indukowanych przez promieniowanie jonizujące w przyszłości. Nie kwestionując korzyści klinicznych, jakie niesie ze sobą wykonywanie powyższych badań i procedur, należy starać się kontrolować ich liczbę (tj. dawkę promieniowania pochłanianą przez pacjenta na przestrzeni całego życia) i – jeśli istnieje taka możliwość – kierować chorych na badania bez użycia promieniowania jonizującego. Jednym z nich jest właśnie rezonans magnetyczny.

Metoda ta daje możliwość obrazowania serca w dowolnej płaszczyźnie przestrzennej i, w przeciwieństwie do badania echokardiograficznego, pozostaje niezależna od uwarunkowań anatomicznych pacjenta (brak konieczności znalezienia dobrego okna akustycznego).

Technikami, z jakimi najczęściej bywa porównywany CMR ze względu na podobny zakres wskazań, są echokardiografia i tomografia komputerowa [3]. Dobór właściwego narzędzia do analizy danego problemu klinicznego powinien być uzależniony od charakterystyki rozdzielczości przestrzennej i czasowej opisanych metod. Stosując pewne uogólnienie, należy przyjąć, że rozdzielczość przestrzenna CMR ustępuje echokardiografii oraz tomografii komputerowej. Z kolei rozdzielczość czasowa jest największa w przypadku echokardiografii, a najmniejsza w przypadku tomografii komputerowej.

Z tego powodu trudności w dokładnym obrazowaniu za pomocą rezonansu magnetycznego powodują niewielkie, a szczególnie ruchome struktury znajdujące się w obrębie serca, takie jak tętnice wieńcowe czy drobne zmiany na zastawkach. W tej sytuacji lepiej jest w diagnostyce zastosować metody alternatywne. Jednak to nie analiza takich struktur stanowi główny atut CMR. Jest nim natomiast wspomniana już możliwość charakterystyki tkanek, wynikająca ze zmiany intensywności sygnału wraz ze zmianą składu chemicznego tkanki [3]. Przykładem może być wzrost nagromadzenia wody (obrzęk) zawierającej względnie dużo atomów wodoru w porównaniu do innych substancji budujących serce czy też odmienny sygnał tkanki tłuszczowej, krwi lub przestrzeni czysto płynowych. W tej sytuacji pomocne bywa także zastosowanie paramagnetycznego środka kontrastowego powodującego wzrost intensywności sygnału w rejonach tkanki, w której się on znajduje. Środek ten jest substancją pozakomórkową. Zalega on w obszarach blizn, charakteryzujących się dużą objętością przestrzeni pozakomórkowej. Zjawisko to jest określane jako późne wzmocnienie pokontrastowe (ang. *delayed enhancement*). Dla odmiany inne struktury, takie jak skrzepliny, nie podlegają perfuzji, a zatem zakontrastowanie okolicznych tkanek umożliwia lepsze odróżnienie ich od otoczenia. Należy podkreślić, że środki kontrastowe stosowane w CMR są bezpieczniejsze od jodowych środków kontrastowych używanych do badań angiograficznych i tomograficznych. Nie wpływają istotnie na czynność filtracyjną nerek i znacznie rzadziej powodują reakcje alergiczne.

Jak już wspomniano, rezonans magnetyczny nie jest wolny od ograniczeń [3]. Badanie trwa stosunkowo długo (najczęściej między 20 a 60 minut) i wymaga pozostawania przez ten czas w pozycji horyzontalnej. Z tego względu CMR nie jest przydatny i bezpieczny jako badanie wykonywane w sytuacji nagłej i u osób pozostających w ciężkim stanie klinicznym. Drugim przeciwwskazaniem są wybrane metalowe elementy w ciele (ferromagnetyki), które w środowisku rezonansu magnetycznego absorbują energię i mogą powodować uraz termiczny i/lub kinetyczny. W praktyce są to najczęściej niektóre urządzenia wewnątrzsercowe, takie jak stymulatory czy kardiowertery-defibrylatory. Na rynku pojawiły się już co prawda stymulatory kompatybilne ze środowiskiem rezonansu magnetycznego, jednak na razie, ze względu na cenę, rezerwowane są one dla osób, które muszą być poddawane regularnym badaniom rezonansu magnetycznego z przyczyn pozakardiologicznych (np. w celu oceny zmian wielkości i budowy guzów mózgu lub efektów ich leczenia). Niebagatelnym problemem, szczególnie w dobie ograniczania zbędnych kosztów, pozostaje także cena badania. Jest to spowodowane koniecznością amortyzacji skanera, który wraz z dodatkowym wyposażeniem pracowni rezonansu magnetycznego kosztuje kilka milionów złotych. Analiza efektywności kosztowej badań CMR przedstawiona w dalszej części artykułu pokazuje jednak, że bilans netto może wypadać na korzyść stosowania CMR.

Podsumowując, rezonans magnetyczny serca łączy w sobie dobrą rozdzielczość przestrzenną (ok.  $1,5 \times 1,5$  mm) i czasową (ok. 40-50 ms), korzystny profil bezpieczeństwa (po wykluczeniu przeciwwskazań) oraz możliwość najdokładniejszej wśród obecnie dostępnych metod analizę charakterystyki tkanki *in vivo*.

### Znaczenie praktyczne

Dzięki powyższym zaletom CMR już dziś przynosi odpowiedzi na wiele ważnych pytań klinicznych, mających wpływ na dalsze postępowania z chorym [3]. Obrazowanie w dowolnej płaszczyźnie pozwala na dokładną ocenę morfologii i czynności serca u osób ze złożonymi wadami wrodzonymi, w tym po skomplikowanych operacjach kardiologicznych. Są to takie sytuacje kliniczne, w których ze względu na ograniczenia wizualizacyjne klasyczna echokardiografia pozostaje czasem bezradna. Dzięki informacjom płynącym z badania CMR można uniknąć potrzeby wykonywania inwazyjnego cewnikowania serca czy też pomóc w ocenie pacjentów mogących odnieść największe korzyści z ewentualnych interwencji/reinterwencji kardiologicznych czy przezskórnych. Ocena żywotności i niedokrwienia mięśnia sercowego daje możliwość wskazania chorych, którzy skorzystają z operacji pomostowania aortalno-wieńcowego lub przezskórnej implantacji stentu do tętnicy wieńcowej. Dzięki 30-minutowemu badaniu można także określić etiologię niewydolności serca (niedokrwienność, inna niż niedokrwienność) oraz zebrać informacje pomocne w stratyfikacji ryzyka nagłego zgonu sercowego i kwalifikacji do wszczepienia kardiowertera-defibrylatora. Dzięki algorytmom rozpoznawania zapalenia mięśnia sercowego oraz diagnostyki różnicowej guzów serca zmniejsza się także konieczność wykonywania obciążonej ryzykiem groźnych powikłań biopsji endomiokardialnej.

Jak jednak zastosowanie CMR wygląda w praktyce? Czy jest ono bezpieczne i jak przekłada się na korzyści kliniczne?

Ciekawe dane przyniosła analiza niemieckiego (a obecnie już europejskiego) rejestru badań CMR, w którym zgromadzono informacje o ponad 11 tys. wykonanych kolejno badań, pochodzących z 20 niezależnych ośrodków [4]. Dobrą jakość obrazu, umożliwiającą dokonanie wiarygodnej analizy, uzyskano w ponad 90% przypadków. Jedyne poważne powikłania (0,05%) były związane z badaniami czynnościowymi, tzn. z podaniem leków, w celu przeprowadzenia farmakologicznej próby wysiłkowej dla oceny niedokrwienia mięśnia, a nie z samym CMR. Co najważniejsze, u prawie 66% chorych badanie miało wpływ na dalsze postępowanie, a u 16% pacjentów doprowadziło do zmiany rozpoznania choroby, a co za tym idzie do całkowitej zmiany postępowania. Rezonans magnetyczny serca okazał się wystarczającym badaniem do uzyskania wszystkich niezbędnych informacji u 86% pacjentów, dzięki czemu można było uniknąć dalszych badań diagnostycznych.

Duży wpływ wyników CMR na dalsze postępowanie przekłada się na zmniejszenie kosztów leczenia. Analiza 361 przypadków, poddawanych badaniu CMR z różnych wskazań, w dwóch ośrodkach amerykańskich pokazała, że skrócenie procesu diagnostycznego i zmniejszenie konieczności dalszych badań (w tym badań inwazyjnych), a co za tym idzie skrócenie czasu trwania hospitalizacji doprowadziło do zaoszczędzenia ponad miliona dolarów przy koszcie badań nieprzekraczającym pół miliona dolarów [5]. Największe oszczędności obserwowano w przypadku pacjentów, u których rozpoznano guz serca zamiast skrzepliny czy też zmianę łagodną zamiast złośliwej.

Należy także wspomnieć o coraz szerszym wykorzystywaniu CMR jako głównej metody w badaniach klinicznych, oceniających nowe formy terapii. Wysoka powtarzalność wyników między poszczególnymi osobami opisującymi badania (ang. *inter-observer variability*) oraz opisów tego samego badania wykonywanych przez jedną osobę w różnym czasie (ang. *intra-observer variability*) umożliwiają nawet 90-procentową redukcję liczności badanej grupy przy zachowaniu mocy badania porównywalnej do klasycznych metod obrazowych, takich jak echokardiografia [3].

### Perspektywy rozwoju

Perspektywy rozwoju CMR koncentrują się obecnie wokół prób pokonania naturalnych barier stojących przed CMR, takich jak poprawa rozdzielczości przestrzennej umożliwiająca analizę małych struktur. Dzięki temu możliwa może stać się ocena budowy ściany tętnic wieńcowych, w tym ocena morfologii blaszki miażdżycowej [6]. Już teraz CMR jest bardziej czuły od tomografii komputerowej i echokardiografii w wykrywaniu krwiałków śródściennych w dużych naczyniach tętniczych. Dzięki różnicom sygnału hemolizowanej krwi metoda ta jest także w stanie odpowiedzieć na pytanie, czy krwiałk ma charakter ostry czy przewlekły. Być może dzięki zastosowaniu specjalnych środków kontrastowych możliwe będzie oznaczanie pożądaných struktur, co ułatwi ich wizualizację i odróżnienie od otoczenia. Są już dostępne środki kontrastowe ułatwiające uwidocznienie skrzeplin i tkanki tłuszczowej. Obecnie trwają badania nad środkami kontrastowymi jako markerami pozwalającymi na rozpoznanie komórek macierzystych czy też komórek zapalnych (makrofagów).

Powoli na horyzoncie pojawia się także perspektywa dalszego ograniczenia stosowania promieniowania jonizującego w postaci upowszechnienia metod przezskórnych interwencji sercowych pod kontrolą rezonansu magnetycznego (zabiegów angioplastyki wieńcowej, przezskórnych implantacji zastawek czy zabiegów elektrofizjologicznych) [7]. W tym celu potrzebne są jednak szybkie skanery umożliwiające rejestrację i przetwarzanie sygnałów w czasie rzeczywistym (ang. *real-time*) oraz dostosowanie całego instrumentarium do wymogów pracy w środowisku rezonansu magnetycznego.

Czas pokaże, czy wprowadzenie rezonansu magnetycznego będzie stanowiło podobny krok milowy w historii diagnostyki obrazowej serca, jak wprowadzenie przed kilkadziesiąt laty echokardiografii serca. Na zakończenie należy zaznaczyć, że do uzyskania maksymalnej ilości informacji z badania CMR nie wystarczy odpowiedni skaner, ale potrzebny jest przede wszystkim zespół specjalistów – lekarzy kardiologów, radiologów, techników i pielęgniarek oraz odpowiedni system szkoleń, którego na obecnym etapie jeszcze brakuje.

### Bibliografia

- [1] Pohost G.M., *The history of cardiac magnetic resonance*. J. Am. Coll. Cardiol. Img. 2008, nr 5, s. 672-678.
- [2] Gerber T.C., Gibbons R.J., *Weighing the risks and benefits of cardiac imaging with ionizing radiation*. J. Am. Coll. Cardiol. Img. 2010, nr 5, s. 528-535.
- [3] Chełstowska S., Małek Ł., Miłosz B., Miśko J., Petryka J., Śpiewak M., Żabicka M. *Rezonans magnetyczny serca i naczyń*, [w:] *Nieinwazyjne metody obrazowania w diagnostyce choroby niedokrwiennej serca*, pod red. W. Rużyło, C. Kępkę, M. Kruka, J. Miśko, J. Pręgowskiego, Warszawa 2009, Wydawnictwo Medical Tribune, s. 120-244.
- [4] Bruder O., Schneider S., Nothnagel D., Dill T., Hombach V., Schulz-Menger J., Nagel E., Lombardi M., van Rossum A.C., Wagner A., Schwitter J., Senges J., Sabin G.V., Sechtem U., Mahrholdt H., *EuroCMR (European Cardiac Magnetic Resonance) registry: results of the German pilot phase*. J. Am. Coll. Cardiol. 2009, nr 54, s.1457-1466.
- [5] Hegde V.A., Miklich J.R., Doyle M., Rathi V.K., Yamrozik J.A., Williams R.B., Biederman R., *Cardiac magnetic resonance imaging in today's economic climate; a cost effectiveness analysis*. J. Cardiovasc. Magn. Reson. 2011, nr 13 (Suppl. 1), s. M12.
- [6] Matter C.M., Stuber M., Nahrendorf M., *Imaging of the unstable plaque: how far have we got?* Eur. Heart. J. 2009, nr 30, s. 2566-2574.
- [7] Saikus C.E., Lederman R.J., *Interventional cardiac magnetic resonance imaging. New opportunity for image-guided interventions*. J. Am. Coll. Cardiol. Img. 2009, nr 11, s. 1321-1331.

### From zeugmatography to cardiac magnetic resonance

Increase of the prevalence of cardiac diseases worldwide requires accurate and comprehensive methods of disease detection at their early stage. One of the most promising tools already in clinical use is cardiac magnetic resonance (CMR). After elimination of problems with good quality imaging of a contracting structure such as the heart which took place around 20 years ago this method has continued to reshape the landscape of non-invasive cardiac imaging. The main advantages of CMR include possibility to characterize cardiac tissues and disease processes, lack of ionizing radiation, visualization in any spatial plane and good repeatability of study assessment. The relatively high costs of the study and problems with reimbursement can be balanced by many earlier diagnoses and therefore elimination of unnecessary additional examinations or invasive procedures. Research in the field of CMR shows ambitious perspectives such as an ability to fully guide invasive procedures or to track delivery of drugs or stem-cells.

**Key words:** clinical medicine, cardiology, diagnostic study, cardiac magnetic resonance

