

lek. Piotr Stajgis

**Wartość metody rezonansu magnetycznego z szczególnym
uwzględnieniem sekwencji DWI w diagnostyce i monitorowaniu
chorób zapalnych jelit.**

**Rozprawa na stopień naukowy doktora nauk medycznych
w dyscyplinie medycyna**

Promotor: dr hab. Katarzyna Karmelita-Katulska

Katedra Radiologii Ogólnej i Neuroradiologii



Wydział Lekarski I

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Słowa kluczowe: choroba Leśniowskiego-Crohna, enterografia MR, aktywność choroby, sekwencja DWI

Key words: Crohn's disease, MR enterography, disease activity, diffusion

Spis treści

1. Wstęp	9
1.1. Choroba Leśniowskiego-Crohna	9
1.2. Radiologiczne metody obrazowe w chorobie Leśniowskiego-Crohna	12
1.2.1. Badanie kontrastowe	12
1.2.2. Ultrasonografia	13
1.2.3. Tomografia Komputerowa	14
1.2.4. Rezonans Magnetyczny i sekwencja DWI	15
1.3. Inne metody obrazowe w chorobie Leśniowskiego - Crohna	17
1.3.1. Kolonoskopia	17
1.3.2. Enteroskopia dwubalonowa	17
1.3.3. Endoskopia kapsułkowa	18
1.3.4. Medycyna nuklearna	18
2. Cel pracy	19
3. Materiał i metoda	20
3.1. Materiał	20
3.2. Metoda badania enterografii MR	21
3.3. Ocena obrazów enterografii MR	23
3.4. Analiza statystyczna	25
4. Wyniki	27
4.1. Skala MaRIA	28
4.1.1. Porównanie MaRIA i CDAI.	28
4.1.2. Porównanie skali MaRIA i badań laboratoryjnych	29
4.2. Skala SEAS-CD	32
4.2.1. Porównanie SEAS-CD i CDAI	32
4.2.2. Porównanie SEAS-CD i badań laboratoryjnych	33
4.3. Porównanie skal MaRIA i SEAS-CD	36
4.4. Sekwencja DWI	37
4.4.1. Obrazy DWI	37
4.4.2. Mapa ADC	44
4.4.3. Krzywa ROC	53
5. Ryciny	54
6. Dyskusja	61

7. Wnioski	71
8. Streszczenie	72
9. Summary	74
Piśmiennictwo.....	76

Spis rycin i tabel

Tabela 1.....	11
Tabela 2.....	21
Tabela 3.....	21
Tabela 4.....	23
Tabela 5.....	24
Tabela 6.....	27
Tabela 7.....	27
Rycina 1.....	28
Rycina 2.....	28
Rycina 3.....	29
Rycina 4.....	30
Rycina 5.....	30
Rycina 6.....	31
Rycina 7.....	31
Rycina 8.....	32
Rycina 9.....	33
Rycina 10.....	34
Rycina 11.....	34
Rycina 12.....	35
Rycina 13.....	35
Rycina 14.....	36
Rycina 15.....	37
Rycina 16.....	38
Rycina 17.....	38
Rycina 18.....	39
Rycina 19.....	40
Rycina 20.....	40
Rycina 21.....	41
Rycina 22.....	41
Rycina 23.....	42

Rycina 24.	42
Rycina 25.	43
Rycina 26.	43
Rycina 27.	44
Rycina 28.	45
Rycina 29.	45
Rycina 30.	46
Rycina 31.	47
Rycina 32.	47
Rycina 33.	48
Rycina 34.	48
Rycina 35.	49
Rycina 36.	49
Rycina 37.	50
Rycina 38.	50
Rycina 39.	51
Rycina 40.	51
Rycina 41.	52
Rycina 42.	53
Rycina 43.	54
Rycina 44.	55
Rycina 45.	55
Rycina 46.	56
Rycina 47.	57
Rycina 48.	58
Rycina 49.	59
Rycina 50.	59
Rycina 51.	60

Wykaz stosowanych skrótów.

ADC - *Apparent Diffusion Coefficient*; ilościowy współczynnik dyfuzji

CDAI - *Crohn's Disease Activity Index*; skala aktywności choroby Crohna

CDEIS - *Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity*; endoskopowa skala aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna

CEUS - *Contrast-enhanced Ultrasound*; ultrasonografia z podaniem środka kontrastującego

CRP - *C-reactive protein*; białko C-reaktywne

DWI - *Diffusion Weighted Imaging*; obrazowanie zależne od dyfuzji

IBD - *Inflammatory Bowel Diseases*; nieswoiste zapalenia jelit

IBDU - *Inflammatory Bowel Disease, Type Unclassified*; nieswoiste zapalenia jelit, typ nieokreślony

IBS - *Irritable Bowel Syndrome*; zespół jelita drażliwego

L-C - *Crohn's Disease*; choroba Leśniowskiego-Crohna

MaRIA - *Magnetic Resonance Index of Activity*; skala aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna w badaniu metodą rezonansu magnetycznego

MR - rezonans magnetyczny

OB - opad Biernackiego

pre-C - *pre-contrast*; przed podaniem środka kontrastującego

post-C - *post-contrast*; po podaniu środka kontrastującego

RCE - *Relative Contrast Enhancement*; względne wzmocnienie kontrastowe

ROI - *Region of Interest*; obszar zainteresowania

SD - *standard deviation*; odchylenie standardowe

TK - tomografia komputerowa

UC - *Ulcerative Colitis*; wrzodziejące zapalenia jelita grubego

SEAS-CD - *Simple Enterographic Score for Cronh's Disease*; enterograficzna skala aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna

WBC - *White Blood Cells*; leukocyty

WSI - *Wall Signal Intensity*; intensywność sygnału ściany jelita

1. Wstęp

Choroby zapalne jelit stanowią heterogenną grupę jednostek chorobowych, która obejmuje zapalenie wyrostka robaczkowego, zapalenie uchyłków, gruźlicę, rzekomobłoniaste zapalenie jelit, chorobę Whipple'a i zmiany popromienne. W ostatnich trzech dekadach szczególną uwagę zwracają nieswoiste zapalenia jelit (Inflammatory Bowel Diseases - IBD), do których zaliczamy przede wszystkim chorobę Leśniowskiego-Crohna (Crohn's Disease - L-C) i wrzodziejące zapalenie jelita grubego (Ulcerative Colitis - UC).

Różnorodność chorób zapalnych jelit wpływa na ich odmienne cechy obrazowe i kliniczne. W rozprawie doktorskiej dokonano oceny choroby Leśniowskiego-Crohna, która uważana jest za jedną z najistotniejszych. Wzrastająca częstość zachorowań, nieprzewidywalny przebieg oraz fakt, że rozpoznawana jest głównie u ludzi młodych istotnie wpływając na ich jakość życia podkreślają potrzebę postępu w diagnostyce, monitorowaniu i leczeniu (1). Celem pracy jest określenie wartości rezonansu magnetycznego z uwzględnieniem sekwencji dyfuzyjnych (Diffusion Weighted Imaging - DWI) w ocenie obrazowej choroby Leśniowskiego-Crohna. W pierwszej kolejności przedstawiono ogólne informacje dotyczące choroby Leśniowskiego-Crohna. Następnie krótko omówiono dostępne narzędzia diagnostyczne, skupiając się głównie na metodach radiologicznych z przedstawieniem fizycznych podstaw sekwencji DWI. W kolejnych rozdziałach oceniono zależności pomiędzy danymi obrazowymi, klinicznymi i laboratoryjnymi starając się wyciągnąć konstruktywne wnioski.

1.1. Choroba Leśniowskiego-Crohna

Częstość występowania choroby Leśniowskiego-Crohna wynosi od 0.7 do 14.6 na 100 000 osób w zależności od regionu (2). Występuje ona zdecydowanie częściej w krajach rozwiniętych i uprzemysłowionych z największym odsetkiem zachorowań w Skandynawii (3). W Europie liczbę chorych szacuje się na 3 miliony osób, przy czym zdecydowanie częściej chorują mieszkańcy Europy Zachodniej (6.3/100 000) w porównaniu do Europy Wschodniej (3.3/100 000) (1,4). W Polsce od sierpnia 2015 roku prowadzony jest Krajowy Rejestr Choroby Leśniowskiego-Crohna w którym uczestniczy 95 ośrodków. W kwietniu 2017 roku zarejestrowanych było 6285 pacjentów (5). Niestety wciąż brakuje dokładnych danych dotyczących sytuacji epidemiologicznej w Polsce.

Patogeneza choroby Leśniowskiego-Crohna nie jest w pełni poznana. Przewlekły proces zapalny spowodowany jest interakcją współwystępujących czynników genetycznych, środowiskowych i immunologicznych (1). Skutkuje to nieprawidłową aktywacją układu odpornościowego z sekrecją cytokin prozapalnych i patologiczną aktywacją limfocytów T-pomocniczych, czego efektem są przerost tkanki limfoidalnej, obrzęk błony podśluzowej, owrzodzenia i zmiany bliznowate (6). Wyszczególniono cały szereg czynników ryzyka oraz czynników modulujących przebieg choroby: palenie tytoniu, dieta, leki, położenie geograficzne, status ekonomiczny i socjalny, stres, infekcje bakteryjne, wirusowe, mikroflora jelitowa, przepuszczalność ściany jelit czy nawet przebyta appendektomia (7). Ich waga oraz znaczenie w chorobach zapalnych jelit nie są w pełni zrozumiałe i stanowią przedmiot badań (6,7).

Zmiany w chorobie Leśniowskiego-Crohna w pierwszej kolejności dotyczą błony śluzowej i podśluzowej. Następnie choroba może szerzyć się śródściennie, czasami zajmując błonę surowiczą. W odpowiedzi na wydzielanie cytokin prozapalnych dochodzi do przekrwienia, obrzęku i pogrubienia ściany jelita. Naciek zapalny może szerzyć się na otaczającą tkankę tłuszczową, z proliferacją naczyń kręzki i powiększeniem węzłów chłonnych. W zaawansowanej postaci częste są penetrujące owrzodzenia o zmiennej głębokości. U części pacjentów istnieje tendencja do tworzenia zmian bliznowatych, co może skutkować zwężeniami światła jelita i objawami niedrożnościowymi (8).

Choroba Leśniowskiego-Crohna charakteryzuje się przewlekłym, nieprzewidywalnym przebiegiem z okresami zaostrzeń i remisji (1). Objawia się najczęściej biegunką, niejednokrotnie z domieszką krwi i śluzu, bólami brzucha oraz wtórną utratą masy ciała (1). Często objawy są mało specyficzne i mogą przypominać zespół jelita drażliwego (Irritable Bowel Syndrome - IBS) lub zapalenie wyrostka robaczkowego. Niejednokrotnie w momencie rozpoznania obecne są przetoki okołoodbytnicze (od 4 do 10% pacjentów); mogą być one również pierwszym objawem choroby (9,10).

Z uwagi na zróżnicowany obraz choroby Leśniowskiego-Crohna dotyczący możliwych objawów i lokalizacji zmian zapalnych nie istnieje pojedyncze badanie pozwalające na postawienie pewnej diagnozy (11). Prawidłowe rozpoznanie choroby możliwe jest dzięki bliżej nie sprecyzowanej kombinacji objawów klinicznych, obrazu endoskopowego, badań radiologicznych, histologicznych i serologicznych (12). Najistotniejszym z powyższych jest ileokolonoskopia z pobraniem materiału do badania histopatologicznego (13). Heterogenny obraz chorobowy i trudności diagnostyczne podkreśla fakt, iż w pierwszym roku choroby aż 5% przypadków rozpoznanych pierwotnie jako choroba

Leśniowskiego-Crohna definiowanych jest następnie jako wrzodziejące zapalenia jelita grubego, a procesy zapalne o nakładających się cechach powyższych chorób klasyfikowane są jako typ nieokreślony nieswoistych zapaleń jelit (Inflammatory Bowel Disease, Type Unclassified - IBDU) (14).

Istnieje szereg różnych klasyfikacji choroby Leśniowskiego-Crohna. Jako międzynarodowy standard w określeniu fenotypu choroby przyjęto klasyfikację Montrealską przedstawioną w 2005 roku na Światowym Kongresie Gastroenterologicznym (tabela 1). Biorąc pod uwagę wiek chorego, lokalizację choroby oraz jej typ kwalifikuje ona pacjenta do jednej z podgrup co pozwala wybrać najodpowiedniejsze leczenie (15).

Tabela 1. Klasyfikacja Montrealska choroby Leśniowskiego-Crohna.

Wiek rozpoznania	A1 <16 r.ż. A2 >17-40 r.ż. A3 >40 r.ż
Lokalizacja	L1 jelito cienkie L2 jelito grubego L3 jelito cienkie + grube L4 izolowana choroba górnego odcinka przewodu pokarmowego
Typ	B1 nie-zwężający, nie-penetrujący B2 zwężający B3 penetrujący p zmiany okołodbytnicze

Choroba Leśniowskiego-Crohna może występować wieloodcinkowo na całej długości przewodu pokarmowego z dużym powinowactwem do dystalnego odcinka jelita krętego. Lokalizacja ta dotyczy aż 90% pacjentów z zajęciem jelita cienkiego, co stanowi 30-40% wszystkich chorych. U 40-55% pacjentów zmiany lokalizują się w zarówno w jelicie cienkim i grubym, natomiast izolowana lokalizacja okrężnicza jest rzadka - stanowi jedynie 15-20% wszystkich przypadków (8). W miarę rozwoju i coraz szerszego zastosowania endoskopii kapsułkowej uważa się, że zmiany współwystępujące w górnym odcinku przewodu pokarmowego są zdecydowanie częstsze niż uważano (15). Z uwagi na tendencję do powstawania zmian bliznowatych lub przetok i ropni chorobę można podzielić na trzy typy: nie-zwężający i nie-penetrujący, zwężający lub penetrujący (15).

W monitorowaniu choroby Leśniowskiego-Crohna istotną rolę odgrywa ocena aktywności choroby, zwłaszcza w celu oceny postępów terapeutycznych. Dostępny jest szereg narzędzi

odzwierciedlający aktywność choroby: skale endoskopowe, radiologiczne, kliniczne i badania laboratoryjne (12). W swojej pracy wykorzystałem niektóre z nich: skalę kliniczną aktywności choroby (Crohn's Disease Activity Index - CDAI), indeks aktywności choroby w badaniu metodą rezonansu magnetycznego (Magnetic Resonance Index of Activity - MaRIA), enterograficzną skalę aktywności choroby (Simple Enterographic Score for Crohn's Disease - SEAS-CD), stężenie białka C-reaktywnego (C-reactive protein - CRP), czas opadu Biernackiego (OB) i morfologię krwi.

Choroba Leśniowskiego-Crohna jest procesem ogólnoustrojowym, w którym nierzadko dochodzi do manifestacji pozajelitowych. Ich częstość występowania w populacji europejskiej określana jest na 16.9 % (16). Do najczęstszych należą: manifestacje reumatologiczne, zapalenia stawów, komplikacje dermatologiczne i rumień guzowaty. Stosunkowo rzadziej spotykamy zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych, kamice nerkową, stwardniające zapalenie dróg żółciowych, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa czy zapalenie błony naczyniowej i/lub tęczówki oka (16,17).

Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna jest głównie farmakologiczne. Szerokie zastosowanie znajdują takie leki jak 5-aminosalicylany, glikokortykosteroidy, immunomodulatory (azatiopryna, 6-merkaptopuryna, cyklosporyna, metoreksat) i leki biologiczne (infliximab, adalimumab, vendolizumab) (2). Leczenie chirurgiczne jest ostatecznością stosowaną w powikłaniach w postaci zwężeń, przetok, ropni, krwawień lub transformacji nowotworowej (18). Patomechanizm transformacji złośliwej nie jest w pełni zrozumiały, ryzyko wzrasta wraz z czasem trwania choroby, rozległością i zaawansowaniem procesu zapalnego oraz współwystępującym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych (19, 20). Ryzyko to wynosi od 0 do 2.9% po 10 latach trwania choroby i wzrasta do 2.1 - 33.2% po 30 latach, w zależności od opracowania (20). Ze względu na możliwość rozwoju nowotworu złośliwego, w wytycznych zalecane są kontrolne kolonoskopie po 8-10 latach od momentu rozpoznania choroby z różną częstotliwością, w zależności od czynników ryzyka (19).

1.2. Radiologiczne metody obrazowe w chorobie Leśniowskiego-Crohna

1.2.1. Badanie kontrastowe

W przeszłości szeroko stosowaną metodą w diagnostyce zmian zapalnych w obrębie jelita cienkiego było klasyczne badanie kontrastowe z zastosowaniem siarczanu baru. W celu uzyskania

obrazu diagnostycznego wymagane jest pozostanie chorego na czczo oraz przygotowanie przewodu pokarmowego lekami przeczyszczającymi (21). Środek kontrastujący można podać wykorzystując technikę enteroklizy lub enterografii. Enterokliza polega na podaniu siarczanu baru poprzez zgłąbnik żołądkowy pod kontrolą fluoroskopii. W enterografii środek kontrastujący przyjmowany jest doustnie. Wyniki porównujące obie metody nie są jednoznaczne. Większość autorów uważa, że powyższe techniki są porównywalne i nie wykazują istotnych różnic diagnostycznych (22). Niektóre badania wykazały, że enterografia jest metodą bezpieczniejszą, lepiej tolerowaną przez pacjentów oraz cechuje się wyższą czułością w wykrywaniu zmian w lokalizacji żołądkowo-dwunastniczej (23). Jakkolwiek w innych pracach udowodniono wyższą czułość enteroklizy w wykrywaniu wczesnych zmian śluzówkowych (24). Czułość i swoistość klasycznego badania kontrastowego z zastosowaniem enteroklizy w wykrywaniu zmian zapalnych w jelicie cienkim określa się odpowiednio na 95% i 96.5%, biorąc pod uwagę enterografię MR jako punkt odniesienia (25). Metoda ta niestety nie wykazuje zadowalających wyników w diagnostyce powikłań pozajelitowych (26, 27). Klasyczne badania kontrastowe są przeciwwskazane u pacjentów z istotnymi zwężeniami światła przewodu pokarmowego oraz przy podejrzeniu perforacji. Największym ograniczeniem badań kontrastowych jest fakt wykorzystywania promieniowania jonizującego, co przy przewlekłym charakterze choroby i potrzebie wykonywania częstych badań kontrolnych u młodych pacjentów jest istotnym przeciwwskazaniem (28). Niewątpliwą zaletą badań kontrastowych jest natomiast szeroka dostępność i niskie koszty, jednak ze względu na wymienione powyżej ograniczenia powinny być one stosowane jedynie w przypadku gdy dostęp do innych metod diagnostycznych jest utrudniony.

1.2.2. Ultrasonografia

Niepodważalnymi zaletami ultrasonografii są bezinwazyjność, dostępność, niskie koszty, powtarzalność i brak przeciwwskazań. Preferowane są głowice o wysokiej częstotliwości - od 5 do 17 MHz (29). Pacjent powinien pozostać na czczo przez minimum sześć godzin w celu zmniejszenia ruchów perystaltycznych oraz ilości powietrza w jelitach. Najważniejszym kryterium ultrasonograficznym w rozpoznaniu choroby Leśniowskiego-Crohna jest pogrubienie ściany jelita cienkiego >3 mm. Inne charakterystyczne cechy to usztywnienie ścian, zanik haustracji oraz obecność owrzodzeń (29). Ultrasonografia umożliwia również obrazowanie pozajelitowych powikłań w postaci proliferacji tkanki łącznej krezki, powiększonych węzłów chłonnych lub obecności ropni i przetok (8). Zastosowanie technik dopplerowskich umożliwia ocenę ukrwienia tkanek, co jest pomocne w

odróżnieniu zaostrenia od remisji, jednak z uwagi na brak standaryzacji metody nie stanowi o stopniu zaawansowania procesu zapalnego (30). W rękach doświadczonego radiologa ultrasonografia jest skutecznym narzędziem diagnostycznym; w metaanalizach jej czułość określana jest na 75-94% a swositość na 67-100% (31). Pomimo wymienionych wyżej zalet ultrasonografii w wielu regionach świata nie jest ona chętnie wykorzystywana (32). Posiada również szereg wad; do najistotniejszych należy zaliczyć ograniczone uwidocznienie jelita czczego, proksymalnego odcinka jelita krętego, poprzecznicy i odbytnicy, szczególnie u otyłych pacjentów (25). W ostatnich latach zaczęto wykorzystywać nową technikę - ultrasonografię z podaniem środka kontrastującego (Contrast-enhanced Ultrasound, CEUS) (33, 34). W ostatnio przeprowadzonej metaanalizie jej czułość i swositość określono na odpowiednio 94% i 79% (35). CEUS znalazł również zastosowanie w odróżnianiu zmian zapalnych od śródściennego włóknienia, jednak ze względu na ich częste współistnienie oraz różny stopień włóknienia w obrębie tego samego odcinka jelita ocena ta jest trudna (36). Inną nową metodą ultrasonograficzną użyteczną w ocenie stopnia zwłóknienia jest elastografia. Wstępne badania wskazują na możliwość różnicowania za pomocą elastografii pomiędzy zwężeniami zapalnymi a zwężeniami na tle zwłóknienia, co ma kluczowe znaczenie dla sposobu leczenia chorych (37).

1.2.3. Tomografia Komputerowa

Tomografia komputerowa (TK) z dożylnym podaniem środka kontrastującego jest dobrą metodą w diagnostyce choroby Leśniowskiego-Crohna o czułości i swoistości na poziomie odpowiednio 84% i 95% (38). Pacjent przed badaniem powinien pozostać na czczo przez kilka godzin aby zmniejszyć ruchy perystaltyczne, niektóre ośrodki stosują również środki przeczyszczające i leki spowalniające perystaltykę jelit (39). Badanie TK dodatkowo wymaga podania doustnych środków kontrastujących. Zastosowanie znajdują zarówno środki kontrastujące o współczynnikowi pochłaniania promieniowania bliskiemu zeru (przy większości badań) jak i środki cieniujące pozytywnie (przy podejrzeniu perforacji lub przetok) (40). Zapadnięta ściana jelita niejednokrotnie utrudnia wykrycie drobnych zmian patologicznych lub odwrotnie - skutkuje wynikiem fałszywie pozytywnym, sugerującym pogrubienie ściany (25). Wypełnienie jelit środkiem kontrastującym powoduje rozdęcie ich światła i umożliwia prawidłową ocenę ściany. Przy podaniu środka kontrastującego można wykorzystać technikę enteroklizy lub enterografii, analogicznie do klasycznych badań kontrastowych. Obie metody są porównywalne pod względem wartości

diagnostycznej (25). Tomografia komputerowa jak każda przekrojowa metoda obrazowania umożliwia diagnostykę zarówno zmian jelitowych i pozajelitowych. Jest ona również wykorzystywana przy leczeniu powikłań - do nawigacji przy przezskórnym drenażu ropni (41). Pomimo wszystkich swoich zalet i porównywalnej wartości diagnostycznej w stosunku do ultrasonografii i rezonansu magnetycznego tomografia komputerowa posiada jedną istotną wadę - wykorzystuje promieniowanie jonizujące w wysokiej dawce, co przy częstych badaniach kontrolnych u młodych osób jest nie do zaakceptowania (42). Pewnym rozwiązaniem jest zastosowanie tomografii komputerowej z redukcją dawki promieniowania, co pozwala na jej zmniejszenie o 20-30%, jednak nie eliminuje to problemu (43).

1.2.4. Rezonans Magnetyczny i sekwencja DWI

Rezonans Magnetyczny (MR) w obrazowaniu chorób zapalnych jelit wymaga zastosowania szybkich sekwencji, w których obrazy T1- i T2-zależne mogą być uzyskane podczas jednego wdechu, co zmniejsza artefakty związane oddychaniem i perystaltyką (44). Konieczne jest odpowiednie przygotowanie pacjenta i dożylne podanie środków kontrastujących, dzięki czemu możliwa jest ocena wzmocnienia błony śluzowej, ściany jelita oraz naczyń krezkowych. Podobnie jak w TK, badanie MR może zostać wykonane z wykorzystaniem techniki enterografii lub enteroklizy, które nie wykazują znaczących różnic diagnostycznych (45). W obrazowaniu MR zastosowanie znalazły środki cieniujące negatywne oraz dwufazowe. Negatywny środek kontrastujący to niewchłaniany roztwór tlenku żelaza, który obniża intensywność sygnału w zarówno w sekwencjach T1- jak i T2-zależnych, w związku z czym rozdęte światło jelita jest hipointensywne (46). Dwufazowe środki kontrastujące składają się z niewchłanianych izosmolalnych roztworów mannitolu lub glikolu polietylenowego, które dzięki swoim właściwościom fizycznym powodują obniżenie intensywności sygnału w sekwencjach T1-zależnych oraz podwyższają intensywność sygnału w sekwencjach T2-zależnych. Rezonans magnetyczny nie wykorzystuje promieniowania jonizującego dzięki czemu jest idealnym narzędziem do monitorowania choroby Leśniowskiego-Crohna. Dodatkowo jest metodą z wyboru w diagnostyce choroby okołoodbytniczej, przetok oraz ropni (47). Czułość i swoistość MR w diagnostyce choroby Leśniowskiego-Crohna określa się na odpowiednio 93% i 90% (48). Obecnie badania naukowe koncentrują się na ocenie stopnia aktywności choroby.

Od niedawna stosowaną w ocenie chorób zapalnych jelit jest sekwencja dyfuzyjna MR. Podstawą zjawiska dyfuzji są tzw. ruchy Browna, czyli chaotyczne przemieszczanie się cząstek w

danym ośrodkiem w wyniku zderzeń między cząstkami ośrodka a substancji rozpuszczonej. Proces ten zależy od energii cieplnej układu (49). W związku z kierunkiem dyfundujących molekuł wyróżniamy izotropię (swobodne przemieszczanie się cząstek) i anizotropię (przemieszczenie się w wybranym kierunku). W organizmie ludzkim częściej występuje zjawisko anizotropowe w związku z obecnością błon komórkowych i włókien tkanki łącznej, które oddziałują na rozpuszczone cząstki. Oddziaływanie to jest zależne od stanu danego ośrodka i odzwierciedla jego strukturę, a co za tym idzie stan biofizyczny tkanki (50).

W ludzkim ciele zjawiska dyfuzji zachodzą w przestrzeniach wewnątrzkomórkowej oraz wewnątrz- i zewnątrzkomórkowej. W związku z oddziaływaniem między cząstkami, ruch molekuł zachodzi wolniej w ośrodkach o nieuszkodzonych błonach i wysokiej gęstości komórkowej. Odwrotnie, jeśli doszło do przerwania ciągłości błony lub obniżenia gęstości komórkowej ruch cząstek jest bardziej chaotyczny (51). Pierwszy raz próbę oceny dyfuzji podjęto w 1956 roku (52). Zastosowano T2-zależną spin-echową sekwencję z dwoma gradientami pola magnetycznego - przed i po impulsie 180° . W tej konfiguracji jedynie cząsteczki wody o ograniczonej dyfuzji pozostają w oddziaływaniu obu gradientów. Tkanki z cechami restrykcji dyfuzji (na przykład w wyniku obrzęku) będą hiperintensywne i odwrotnie - tkanki o swobodnej dyfuzji będą hipointensywne. Najlepsze w obrazowaniu dyfuzji są sekwencje echoplanarne, mało wrażliwe na artefakty ruchowe i umożliwiające szybką akwizycję danych. Czułość sekwencji echa planarnego na ruchy molekuł zależy od tak zwanego współczynnika b , na który wpływają amplituda, czas trwania gradientu oraz czas pomiędzy zastosowanymi gradientami. W praktyce zastosowanie niskich wartości współczynnika b (np. 50 s/mm²) będzie wyrażone hipointensywnym sygnałem cząstek o dużej swobodzie dyfuzji. Natomiast w celu wykrycia molekuł o wolniejszych ruchach konieczne będzie zastosowanie współczynnika b o wysokich wartościach (np. $b=800-1000$ s/mm²). Rozumiana w ten sposób dyfuzja jest cechą jakościową, czyli tkanki o różnym współczynniku restrykcji dyfuzji będą wykazywać różną intensywność sygnału. Ilościowym wykładnikiem zjawiska dyfuzji jest mapa ADC (Apparent Diffusion Coefficient). Polega ona na sumacji wartości różnych współczynników b i wykreśleniu logarytmu naturalnego pomiędzy nimi a intensywnością sygnału. Otrzymany w ten sposób wykres jest linią prostą, a jakościowym wykładnikiem dyfuzji jest kąt nachylenia prostej do osi x , którą stanowi współczynnik b . Po sumacji obliczeń dla każdego woksela i warstwy otrzymujemy mapę ADC.

Opisane powyżej zjawiska znalazły zastosowania kliniczne. Jako że organizm ludzki składa się w większości z wody, najwięcej informacji można uzyskać obrazując dyfuzję właśnie tej cząsteczki. Początkowo sekwencje DWI wykorzystano w obrazowaniu ostrego niedokrwienia mózgu i jest ona

dziś niezbędną składową protokołów badania MR głowy (53). Potencjalne zastosowanie sekwencji dyfuzji w diagnostyce obrazowej jest o wiele szersze i stanowi przedmiot badań. Aplikacje kliniczne dotyczą chorób neurodegeneracyjnych, niedokrwienych, rozrostowych czy wreszcie zapalnych z uwzględnieniem nieswoistych zapaleń jelit (54, 55, 56, 57).

1.3. Inne metody obrazowe w chorobie Leśniowskiego - Crohna

1.3.1. Kolonoskopia

Kolonoskopia dzięki możliwości biopsji uważana jest za najbardziej wartościową metodę diagnostyczną wobec zmian zlokalizowanych w jelicie grubym i końcowym odcinku jelita cienkiego (21). Umożliwia ona jednocześnie ocenę rozległości zmian śluzówkowych oraz aktywności procesu chorobowego przy zastosowaniu ogólnie przyjętych skal (CDEIS - Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity), a także w wybranych przypadkach poszerzanie zwężeń czy monitorowanie pacjentów ze zwiększonym ryzykiem choroby nowotworowej (58). Uwidocznienie końcowego odcinka jelita cienkiego z pobraniem materiału jest możliwe w około 85% przypadków (59). Oczywistą wadą kolonoskopii jest brak możliwości oceny pozostałego odcinka jelita cienkiego. Nie powinna ona być wykonywana w ostrym rzucie choroby ze względu na zwiększone ryzyko perforacji.

1.3.2. Enteroskopia dwubalonowa

Enteroskopia dwubalonowa jest nową metodą pozwalającą na endoskopową ocenę całej długości jelita cienkiego. Dzięki zastosowaniu dwóch balonów w dystalnej części endoskopu możliwe jest jego sukcesywne przemieszczanie do dalszych części jelita bez formowania pętli i z dobrym punktem podparcia, co zapewnia zadowalającą ruchomość końcówki. Uwidocznienie całego jelita cienkiego jest możliwe w 40-80% dzięki kombinacji dostępu doustnego i doodbytniczego (60). Dodatkowo umożliwia ona, podobnie jak tradycyjna endoskopia, poszerzanie balonowe lub wykonanie biopsji (61). Niewątpliwymi minusami tej metody są wysokie koszty, słaba dostępność i bardzo wysoka inwazyjność.

1.3.3. Endoskopia kapsułkowa

Pierwsza endoskopia kapsułkowa została dopuszczona do użytku w Europie i Ameryce Północnej w 2001 roku (62). Metoda ta jest doskonale tolerowana przez pacjentów oraz umożliwia uwidocznienie całego jelita cienkiego. Niestety zmiany w postaci powierzchniowych owrzodzeń, przekrwienia i obrzęku błony śluzowej, utraty kosmków jelitowych, zwężeń czy zmian bliznowatych nie są charakterystyczne dla choroby Leśniowskiego-Crohna i występują nawet u 10% wszystkich badanych (63). Z uwagi na brak możliwości biopsji podczas endoskopii kapsułkowej, niemożliwa jest weryfikacja histopatologiczna. Wraz z postępem technologicznym zapowiadane są udoskonalenia w postaci narzędzi do biopsji, a nawet aspiracji płynów, dostarczania leków czy koagulacji krwawiących nadżerek (64). Kolejnym ograniczeniem tej metody jest ryzyko retencji kapsułki, szczególnie u pacjentów ze zwężającym typem choroby Leśniowskiego-Crohna. Ryzyko retencji zależy od wielu czynników: u osób zdrowych szacowane jest na 0%, wzrasta u pacjentów z rozpoznaną chorobą Leśniowskiego-Crohna do 5-13%, aż do 21% przy współwystępujących objawach niedrożnościowych (65). Zatrzymana kapsułka nie powoduje zwykle objawów, jednak możliwe są powikłania w postaci niedrożności lub nawet perforacji (66). Pewnym rozwiązaniem jest zastosowanie "próbnych" rozpuszczalnych kapsułek o identycznych wymiarach i właściwościach, które są widoczne w badaniach radiologicznych, jednak zwiększa to koszty już i tak drogiej oraz słabo dostępnej procedury (67).

1.3.4. Medycyna nuklearna

Scyntygrafia z zastosowaniem znakowanych radioizotopami białych krwinek jest użyteczną metodą w określaniu rozległości oraz stopnia aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna (68). Przy prawidłowym obrazie scyntygraficznym obecność zmian zapalnych w obrębie przewodu pokarmowego jest bardzo mało prawdopodobna (69). Pomimo stosunkowo niskiej otrzymanej dawki promieniowania podczas pojedynczego badania (2-4 mSv), to właśnie wykorzystanie promieniowania jonizującego jest główną wadą tej metody z uwagi na potrzebę wykonywania częstych badań kontrolnych (25, 70). Rola PET/CT z zastosowaniem fludeoksyglukozy nie została jeszcze w pełni wyjaśniona (71).

2. Cel pracy

Celem pracy jest ocena wartości metody rezonansu magnetycznego w diagnostyce i monitorowaniu choroby Leśniowskiego-Crohna. Cele szczegółowe pracy obejmują:

- 1.** Ocena zależności pomiędzy skalą aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna w badaniu metodą rezonansu magnetycznego (MaRIA) a badaniami laboratoryjnymi (CRP, OB) i skalą kliniczną (CDAI).
- 2.** Ocena zależności pomiędzy enterograficzną skalą aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna (SEAS-CD) a badaniami laboratoryjnymi (CRP i OB) i skalą kliniczną (CDAI).
- 3.** Porównanie wartości skal MR SEAS-CD i MaRIA.
- 4.** Ocena zależności pomiędzy sekwencjami dyfuzyjnymi MR a badaniami laboratoryjnymi (CRP i OB) i skalą kliniczną (CDAI).

3. Materiał i metoda

3.1. Materiał

Na podstawie retrospektywnej analizy do badania włączono 36 chorych (19 kobiet (53%) i 17 mężczyzn (47%)), którzy w latach 2009-2016 byli hospitalizowani z powodu choroby Leśniowskiego-Crohna w szpitalu Szpitalu Klinicznym im. Heliodora Świącieckiego w Poznaniu. Pacjenci poddani byli leczeniu biologicznemu z wykorzystaniem przeciwciał przeciw czynnikowi martwicy nowotworu- α (anty-TNF- α) w Katedrze i Klinice Gastroenterologii, Żywienia Człowieka i Chorób Wewnętrznych. W leczeniu biologicznym stosowano adalimumab (ADA) i infliximab (IFX). U wszystkich chorych wykonano badanie enterografii MR w Katedrze Radiologii Ogólnej i Neuroradiologii. Kryteriami zakwalifikowania do grupy poddanej badaniu były:

- wykonanie enterografii MR w okresie 3 tygodni przed rozpoczęciem leczenia biologicznego oraz po 9-14 tygodniach od zastosowania dawek indukcyjnych (12-14 tydzień w przypadku ADA; 9-12 tydzień w przypadku IFX),
- umiejscowienie zmian zapalnych ograniczone do jelita cienkiego,
- brak poprawy stanu klinicznego po leczeniu standardowym.

Jako dawki indukcyjne przyjęto w przypadku ADA: 160mg w tygodniu 0, 80mg w tygodniu 2 oraz 40mg co dwa kolejne tygodnie (łącznie 7 dawek indukcyjnych); w przypadku IFX 5mg/kg m.c. w tygodniu 0, 2 i 6 (łącznie 3 dawki indukcyjne). Leczenie standardowe oznacza terapeutyczne i stabilne dawki sterydów (1mg prednizolonu/kg m.c.) przez co najmniej 3 tygodnie i/lub azatiopryny (2-2,5 mg/kg m.c.) i/lub mesalazyny (4 g dziennie) przez co najmniej 12 tygodni. Czterech chorych poddanych zostało leczeniu operacyjnemu polegającym na resekcji części jelita cienkiego z objęciem dystalnego odcinka jelita krętego. U pacjentów tych proces zapalny zlokalizowany był w miejscu zespolenia jelita cienkiego z grubym (neoterminal ileum) i zostali oni włączeni do badania.

Metodyka badania została zatwierdzona przez Uczelnianą Komisję Bioetyczną. Pacjenci wyrazili pisemną zgodę na enterografię MR oraz zostali poinformowani o przeciwwskazaniach i możliwych skutkach ubocznych.

W analizie danych uwzględniono podstawowe badania laboratoryjne wykorzystywane w diagnostyce choroby Leśniowskiego-Crohna: stężenie białka C-reaktywnego (CRP), ilość białych

krwinek (WBC) oraz opad Biernackiego (OB) (tabela 2). Do oceny klinicznej aktywności choroby zastosowano skalę CDAI (tabela 3). Powyższe dane przedstawiono osobno przed i po rozpoczęciu leczenia.

Tabela 2. Materiał i wyniki badań laboratoryjnych chorych.

liczba chorych	36	
Wiek	$30,3 \pm 7,3$; 30(18 - 58)	
kobiety	19 (53%)	
mężczyźni	17 (47%)	
	Przed leczeniem	Po rozpoczęciu leczenia
CDAI	$258,6 \pm 72,9$; 245 (160 - 440)	$133,1 \pm 85,3$; 110 (24 - 350)
CRP	$21,2 \pm 30,7$; 9,25 (0,5 - 147)	$8,6 \pm 18,1$; 2,5 (0,2 - 93,9)
WBC	$6,7 \pm 4$; 5,2 (2,3 - 18,1)	$6,5 \pm 3$; 5,6 (2,5 - 13,1)
OB	$27,2 \pm 16,1$; 21 (3 - 84)	$18,3 \pm 13,4$; 12 (2 - 49)

odpowiednio wartości: n (%) lub średnia $\pm$ SD; mediana (min - maks)

Tabela 3. Ocena klinicznej aktywności choroby - skala CDAI.

Cecha	Opis	Punktacja	Mnożnik
liczba płynnych stolców	dane z 7 dni		x2
bóle brzucha	dane z 7 dni	0-3	x5
stan ogólny	dane z 7 dni	0-4	x7
powikłania pozajelitowe	liczba poszczególnych jednostek		x20
użycie leków p-biegunkowych	dane z 7 dni	0-1	x30
masa w jamie brzusznej	w badaniu palpacyjnym	0,2,5	x10
hematokryt	oczekiwany - rzeczywisty		x6
masa ciała	$[1-(idealna/oczekiwana)] \times 100$		x1

3.2. Metoda badania enterografii MR

Wszystkie badania MR wykonano według tego samego protokołu przy użyciu aparatu 1.5 T (Magnetom Avanto, Siemens) z wykorzystaniem 6-elementowej cewki typu Body Matrix. Dzień przed badaniem przygotowano przewód pokarmowy za pomocą środków przeczyszczających. Pacjenci przed badaniem pozostali na czczo przez 6 godzin. W celu optymalnego rozdęcia światła jelit na 30 minut przed badaniem chorym podano doustnie 1500 ml roztworu glikolu polietylenowego. Na 15 minut przed badaniem każdemu choremu podano dożylnie 4 mg buskolinizyny, w celu zminimalizowania ruchów perystaltycznych pętli jelitowych. Następnie podawano dożylnie środek

kontrastujący (Gadovist) za pomocą strzykawki automatycznej w ilości 0.1 mmol/kg masy ciała z następowym podaniem bolusa 20 ml 0,9% soli fizjologicznej (NaCl).

U każdego chorego wykonano enterografię MR, przed i po rozpoczęciu leczenia biologicznego. Materiał poddany analizie statystycznej obejmuje łącznie 72 badania.

Badania MR wykonano według ujednoliconego protokołu. W każdym badaniu zastosowano:

- sekwencje spin-echowe T2-zależne z supresją tkanki tłuszczowej w płaszczyznach czołowej i poprzecznej w celu lokalizacji struktur anatomicznych,
- sekwencje T2-zależne turbo-spinechowe single-shot z supresją tkanki tłuszczowej i wstrzymaniem oddechu (HASTE) w płaszczyźnie czołowej w celu oceny obrzęku ściany pętli jelitowych oraz otaczających tkanek i obecności wolnego płynu w jamie otrzewnej,
- sekwencje w projekcji cine (cine-loop) w płaszczyźnie czołowej w celu uwidocznienia ruchów perystaltycznych i oceny zwężeń światła jelita cienkiego,
- sekwencje gradientowe 3D T1-zależne z supresją tkanki tłuszczowej i wstrzymaniem oddechu w płaszczyźnie czołowej, przed i po podaniu środka kontrastującego (0, 30, 60 s i 5 minut po dożylnym podaniu środka kontrastującego).

W wyodrębnionej grupie badanych chorych w badaniach MR zastosowano dodatkowo sekwencje DWI z mapą ADC (dla $b=800$). Sekwencję tę stosowano rutynowo od lipca 2013 roku i obejmuje ona grupę 19 chorych (przed i po rozpoczęciu leczenia biologicznego), co stanowi łącznie 38 badań MR. Ze względu na artefakty ruchowe, które skutkowały powstaniem obrazów niediagnostycznych w ocenionej grupie nie uwzględniono 3 badań MR. Ostatecznej analizie poddano 35 badań rezonansu magnetycznego.

Dokładną charakterystykę techniczną zastosowanych sekwencji wyszczególniono w tabeli 4.

Tabela 4. Dane techniczne zastosowanych sekwencji.

Rodzaj sekwencji	T2- zależna czołowa	T2-zależna poprzeczna	HASTE	cine-loop	T1- zależna +C	DWI
Wielkość pola obrazowania [mm x mm]	400 x 400	270 x 203	300 x 225	450 x 450	385 x 337	312 x 244
Grubość warstwy [mm]	4	4	5	6	1,75	5,5
Czas repetycji [s]	3,98	4,04	1100	42,6	6,1	4200
Czas echa [ms]	1,72	1,72	115	1,2	2,7	86
matryca obrazowania [piksel x piksel]	512 x 384	512 x 384	384 x 512	224 x 256	192 x 192	192 x 150

3.3. Ocena obrazów enterografii MR

W celu oceny aktywności choroby w badaniach enterografii MR wykorzystano dwie skale: MaRIA oraz SEAS-CD.

W skali MaRIA ocenie podlegały: grubość ściany pętli jelitowej, stopień wzmocnienia kontrastowego, obrzęk oraz owrzodzenia. Grubość ściany mierzono w milimetrach w płaszczyźnie czołowej w miejscu największego pogrubienia. Wartość śródściennego wzmocnienia kontrastowego (RCE - Relative Contrast Enhancement) obliczano według poniższego wzoru:

$$RCE = [(WSI_{postC} - WSI_{preC}) / WSI_{preC}] \times 100 \times SD_{noise\ preC} / SD_{noise\ postC}$$

Zmienna WSI (Wall Signal Intensity) oznacza intensywność sygnału ściany jelita. Pomiary WSI uzyskano przed (preC) i po (postC) podaniu środka kontrastującego. Wartość WSI mierzono na podstawie pomiaru intensywności sygnału z pola (ROI - Region of Interest). Wartość tą mierzono trzykrotnie w miejscu najbardziej pogrubiałej ściany pętli jelitowej i następnie obliczano średnią arytmetyczną. Zmienna noise odnosi się do szumu mierzonego na zewnątrz ciała pacjenta przed i po podaniu środka kontrastującego, używając średniej z trzech pomiarów odchylenia standardowego (SD - standard deviation). Ścianę jelita uznawano za obrzękniętą w przypadku stwierdzenia obszarów hiperintensywnych w obrazach T2-zależnych w porównaniu do mięśnia biodrowo-lędźwiowego. W przypadku obecności obrzęku pacjent otrzymywał 5 punktów w skali MaRIA. Jako owrzodzenia definiowano głębokie, odcinkowe ubytki w pogrubiałej zapalnie ścianie jelita; w przypadku ich obecności pacjent otrzymywał 10 punktów w skali MaRIA. Po uzyskaniu wszystkich powyższych danych obliczano punktację w skali MaRIA według wzoru :

$$\text{MaRIA} = 1,5 \times \text{pogrubienie ściany [mm]} + 0,02 \times \text{RCE} + 5(\text{obrzęk}) + 10(\text{owrzodzenie})$$

Drugą ze stosowanych skal była SEAS-CD. W powyższej skali ocenie podlegały: pogrubienie ściany pętli jelitowej, wzmocnienie kontrastowe, naciek okołopętlowej tkanki tłuszczowej, proliferacja naczyń w obrębie krezki, powiększenie węzłów chłonnych, owrzodzenia, zwężenia światła, przetoki wewnątrzbrzuszne i rozległość zmian zapalnych. W zależności od aktywności procesu chorobowego każda składowa otrzymuje różną ilość punktów (Tabela 5).

Tabela 5. Punktacja w skali SEAS-CD.

Cecha MR	Punktacja		
pogrubienie ściany jelita	<3 mm: 0 pkt	3–7 mm: 1 pkt	>7 mm: 2 pkt
wzmocnienie kontrastowe	brak: 0 pkt	jednolite wzmocnienie: 1 pkt	warstwowe wzmocnienie: 2 pkt
naciek tkanki tłuszczowej	brak: 0 pkt	obecne: 1 pkt	
prolifерacja naczyń krezki	brak: 0 pkt	<5 naczyń/3 cm ² krezki: 1 pkt	>5 naczyń/3 cm ² krezki: 2 pkt
powiększenie węzłów chłonnych	brak: 0 pkt	<10 powiększonych węzłów chłonnych: 1 pkt	≥10 powiększonych węzłów chłonnych: 2 pkt
owrzodzenia	brak: 0 pkt	≥ 1 owrzodzenie, nie przekraczające 1/2 grubości ściany jelita: 1 pkt	≥ 1 owrzodzenie, przekraczające 1/2 grubości ściany jelita: 2 pkt
zwężenia światła jelita	brak: 0 pkt	zwężenie bez poszerzenia proksymalnej pętli jelitowej: 1 pkt	zwężenie z poszerzeniem proksymalnej pętli jelitowej: 2 pkt
przetoki wewnątrzbrzuszne	brak: 0 pkt	≥ 1 przetoka wewnątrzbrzuszna: 5 pkt	
rozległość procesu zapalnego w jelicie cienkim	<30 mm: 1 pkt	30–1500 mm: 2 pkt	>1500 mm: 3 pkt

W ocenie wyników sekwencji dyfuzyjnej MR przeprowadzono analizę obrazów DWI i ADC. W obrazach DWI określono intensywność sygnału w miejscu o największym pogrubieniu ściany jelita w stosunku do ścian zdrowych pętli jelitowych. Zastosowano poniższą skalę:

1 - taka sama intensywność sygnału jak w zdrowych pętlach jelitowych,

2 - miernie/umiarkowane zwiększenie intensywności sygnału w stosunku do zdrowych pętli jelitowych,

3 - znacznego stopnia zwiększenie intensywności sygnału w stosunku do zdrowych pętli jelitowych.

Pomiary ADC dla zmienionych zapalnie pętli jelitowych mierzono na podstawie trzykrotnego pomiaru intensywności sygnału z pola (ROI) z odcinka pętli jelitowej o najbardziej pogrubiłej ścianie i następnie obliczano średnią. Analogicznie pomiary ADC dla zdrowych pętli jelitowych otrzymano na podstawie trzykrotnego pomiaru intensywności sygnału ścian pętli jelitowych bez aktywności zapalnej i następnie obliczano średnią. Pomiary dla DWI i ADC przeprowadzono osobno dla pacjentów przed i w trakcie leczenia.

3.4. Analiza statystyczna

Parametry mierzalne takie jak CRP, OB, WBC, grubość ściany oraz ADC opisano średnią arytmetyczną i odchyleniem standardowym, medianą oraz pomiarem minimalnym i maksymalnym. Sprawdzono zgodność z rozkładem normalnym testem Shapiro-Wilka. Do porównania dwóch grup gdy potwierdzono zgodność z rozkładem normalnym zastosowano test t-Studenta w modelu zmiennych niezależnych dla homogenicznych wariancji, test Welcha gdy wariancje były heterogeniczne. Gdy nie potwierdzono zgodności z rozkładem normalnym zastosowano test nieparametryczny Manna-Whitneya.

Analizowane skale CDAI, MaRIA, SEAS-CD i DWI opisano medianą pomiarem minimalnym i maksymalnym. Użyto testu Manna-Whitneya do porównania skal CDAI, MaRIA, SEAS-CD i DWI w dwóch grupach.

Do zbadania zależności między skalami radiologicznymi MaRIA i SEAS-CD a parametrami klinicznymi takimi jak CDAI, CRP, OB, WBC, grubość ściany i ADC wyznaczono współczynnik korelacji rangowej Spearmana.

Hipotezy statystyczne weryfikowano na poziomie istotności $p < 0,05$.

Obliczenia wykonano przy pomocy pakietu statystycznego StatSoft, Inc. (2014). STATISTICA (data analysis software system), v 12.

4. Wyniki

Analizie poddano grupę 36 chorych hospitalizowanych i leczonych z powodu choroby Leśniowskiego-Crohna. U każdego chorego wykonano badanie MR przed i po rozpoczęciu leczenia biologicznego. Łącznie ocenie retrospektywnej poddano 72 badania enterografii MR.

Średnia wieku pacjentów wynosiła 30,3 lat, kobiety stanowiły 53% (n=19) a mężczyźni 47% (n=17). Aktywność choroby w enterografii MR oceniano w dwóch skalach - MaRIA i SEAS-CD. Kliniczną aktywność choroby oceniano za pomocą skali CDAI. Wyniki przedstawiono w tabeli 6.

Tabela 6. Ocena aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna.

Dane	Przed leczeniem	Po leczeniu
CDAI	258,6 ± 72,9; 245 (160 - 440)	133,1 ± 85,3; 110 (24 - 350)
MaRIA	23,5 ± 5,6; 20,9 (18,0 - 34,3)	12,5 ± 6,6; 9,5 (7,8 - 32,4)
SEAS-CD	12,7 ± 2,2; 12,0 (10,0 - 19,0)	8,1 ± 3,1; 7,0 (5,0 - 16,0)

odpowiednio wartości: średnia ± SD; mediana (min - maks)

Sekwencję DWI MR wykonano u 19 chorych, przed i w trakcie leczenia biologicznego. U 3 chorych z powodu artefaktów ruchowych uzyskano obrazy niediagnostyczne. Ostatecznej analizie poddano 35 badań MR DWI. Wyniki przedstawiono w tabeli 7.

Tabela 7. Sekwencja DWI w ocenie aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna.

Dane	Przed leczeniem	Po leczeniu
DWI zdrowe pętle	1 (1-1)	1 (1-1)
DWI pętle objęte procesem chorobowym	3 (2-3)	2 (2-3)
ADC zdrowe pętle [x 10 ⁻³ mm ² /s]	3,8 ± 0,2; 3,7 (3,4 - 4,2)	3,7 ± 0,2; 3,6 (3,4-4)
ADC pętle objęte procesem chorobowym [x 10 ⁻³ mm ² /s]	1,3 ± 0,3; 1,3 (0,9 - 1,7)	1,8 ± 0,2; 1,8 (1,3-2,1)

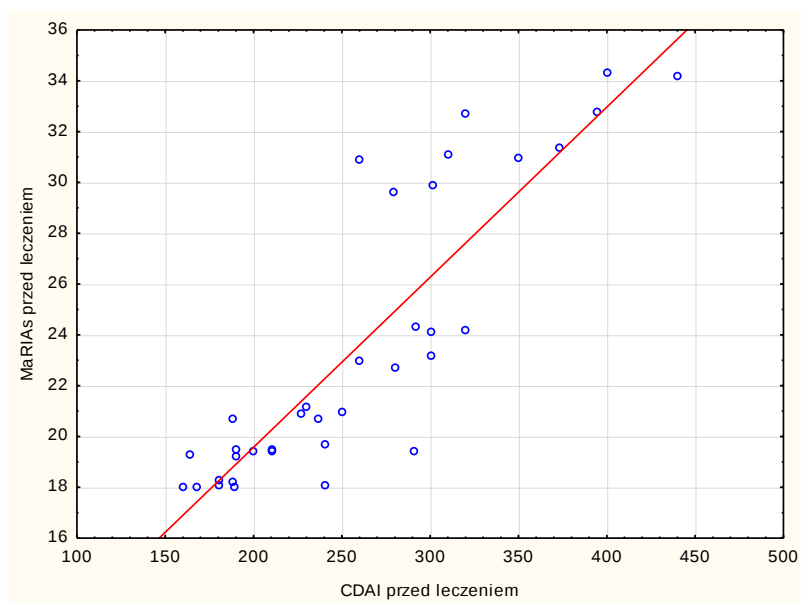
odpowiednio wartości: średnia ± SD, mediana (min-maks)

Wyniki szczegółowe zostały przedstawione w dalszej części rozdziału.

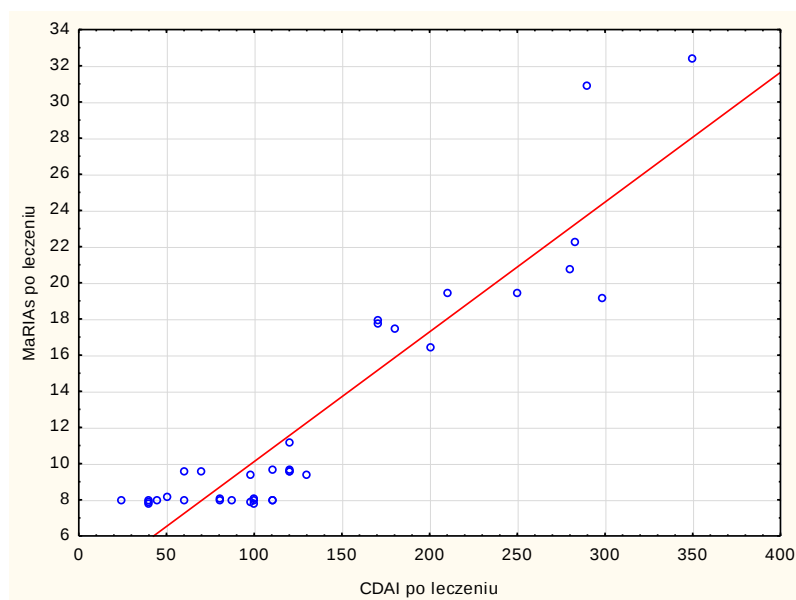
4.1. Skala MaRIA

4.1.1. Porównanie MaRIA i CDAI.

Oceniono korelację pomiędzy skalami MaRIA i CDAI. Wykazano istotną zależność pomiędzy skalami, zarówno przed jak i po rozpoczęciu leczenia (w obu przypadkach $p < 0,0001$). Wyniki przedstawiono na rycinach 1 i 2.



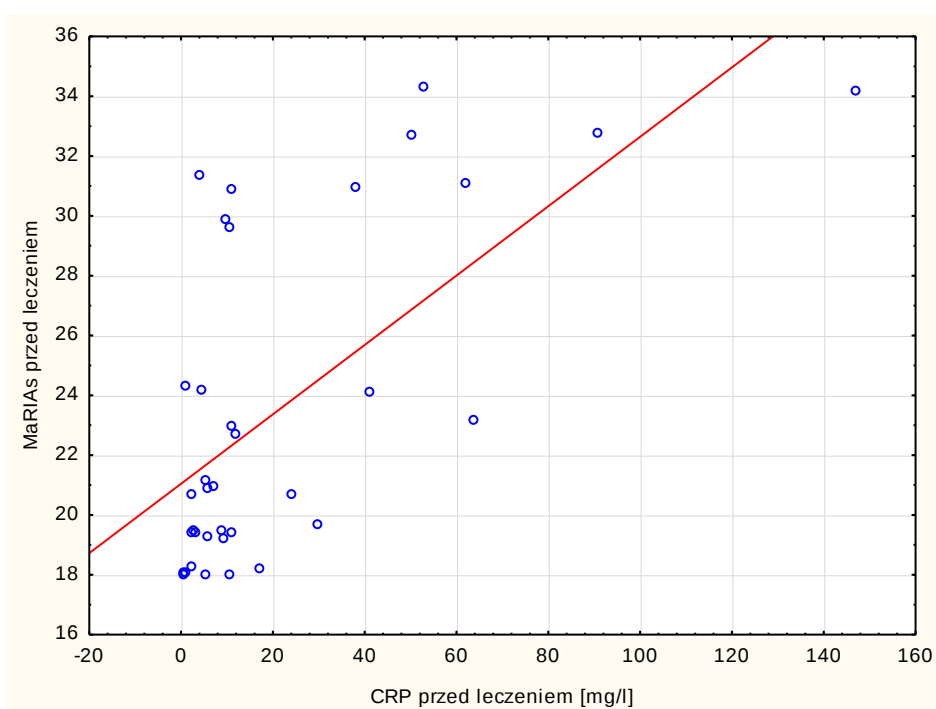
Rycina 1. Ocena korelacji pomiędzy skalami MaRIA i CDAI przed leczeniem ($p < 0,0001$).



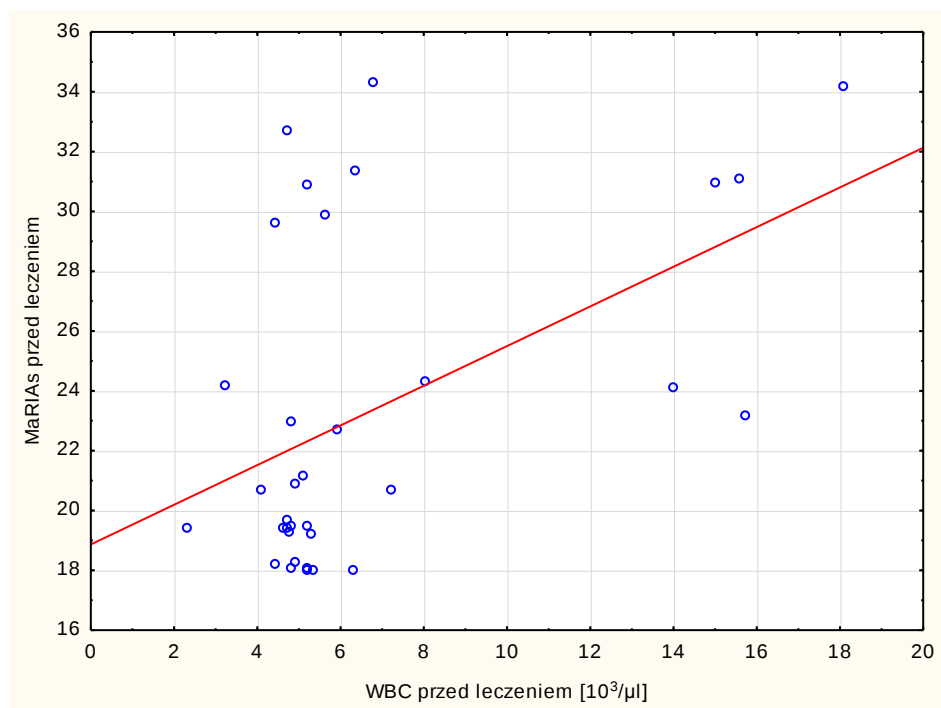
Rycina 2. Ocena korelacji pomiędzy skalami MaRIA i CDAI po rozpoczęciu leczenia ($p < 0,0001$).

4.1.2. Porównanie skali MaRIA i badań laboratoryjnych

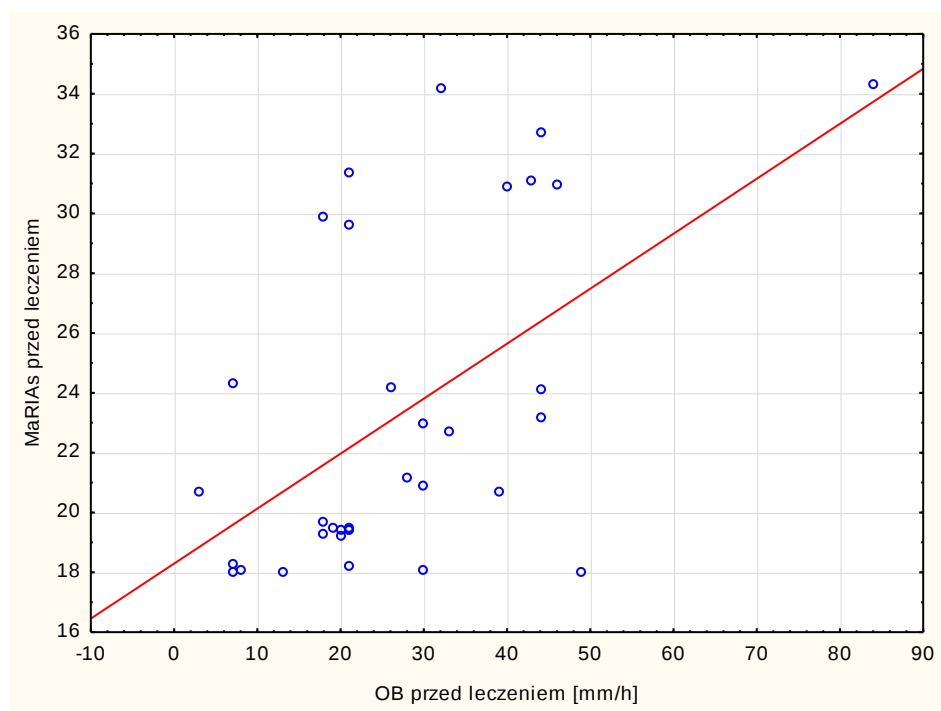
Oceniono korelację pomiędzy punktacją w skali MaRIA a badaniami laboratoryjnymi: CRP, WBC i OB. Zarówno przed jak i po rozpoczęciu leczenia wykazano istotną korelację dla CRP i OB; odpowiednio CRP ($p=0,0002$), CRP ($p=0,001$), OB ($p=0,003$) i OB ($p=0,04$). Dla WBC przed leczeniem uzyskano wynik na granicy istotności statystycznej WBC ($p=0,047$), po rozpoczęciu leczenia nie wykazano korelacji. Wyniki przedstawiono na rycinach 3-7.



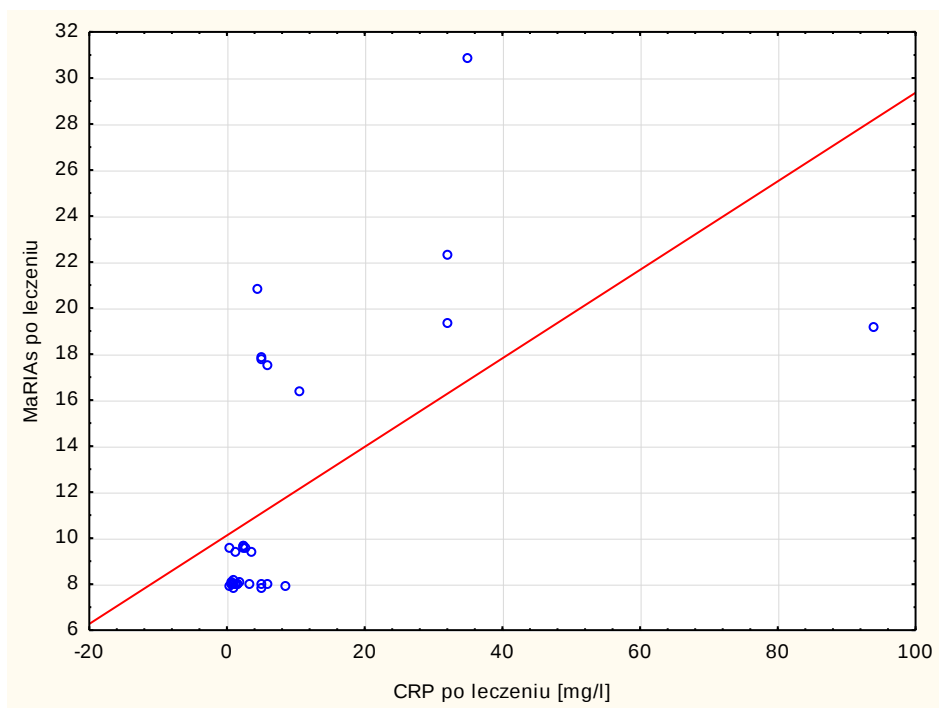
Rycina 3. Ocena korelacji pomiędzy MaRIA a CRP przed leczeniem ($p=0,0002$).



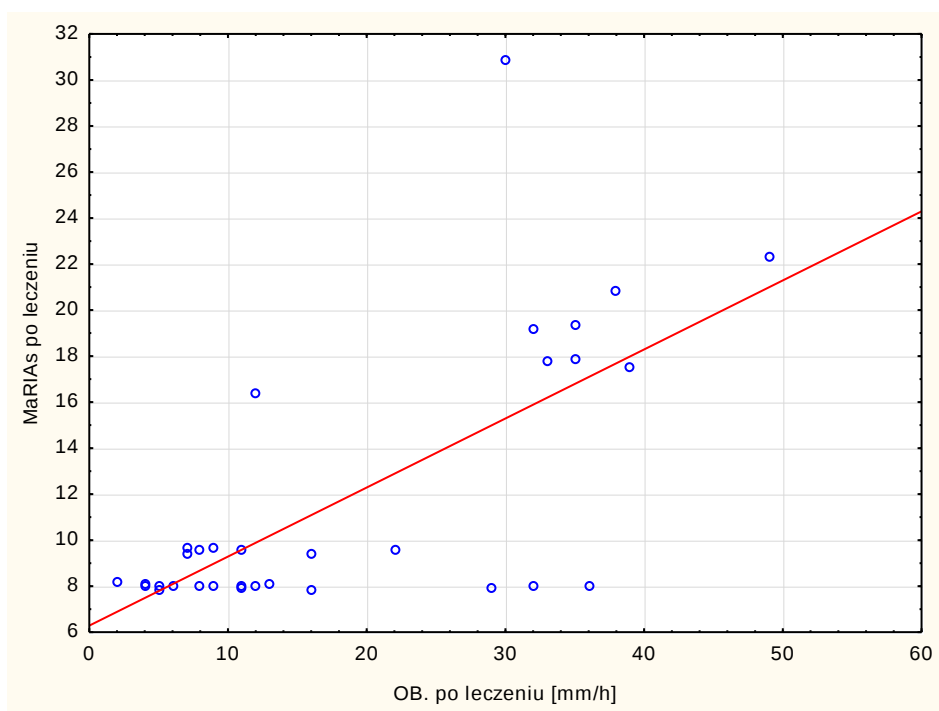
Rycina 4. Ocena korelacji pomiędzy MaRIA a WBC przed leczeniem ($p=0,047$).



Rycina 5. Ocena korelacji pomiędzy MaRIA a OB przed leczeniem ($p=0,003$).



Rycina 6. Ocena korelacji pomiędzy MaRIA a CRP po rozpoczęciu leczenia ($p=0,001$).

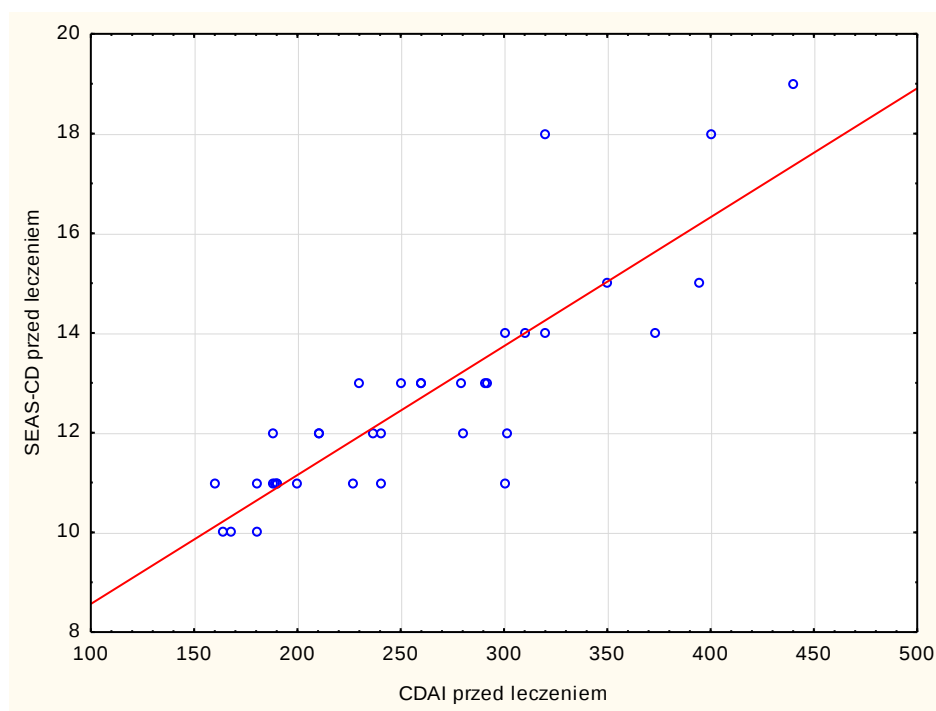


Rycina 7. Ocena korelacji pomiędzy MaRIA a OB po rozpoczęciu leczenia ($p=0,04$).

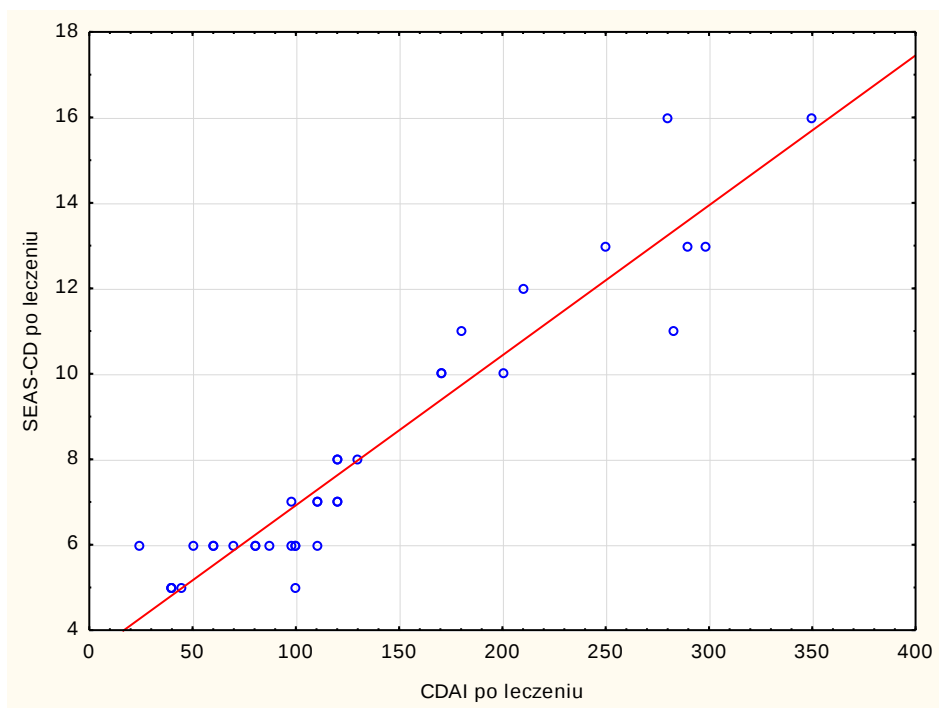
4.2. Skala SEAS-CD

4.2.1. Porównanie SEAS-CD i CDAI

Oceniono korelację pomiędzy skalami SEAS-CD i CDAI. Wykazano istotną zależność pomiędzy skalami, zarówno przed jak i po rozpoczęciu leczenia (w obu przypadkach $p < 0,0001$). Wyniki przedstawiono na rycinach 8 i 9.



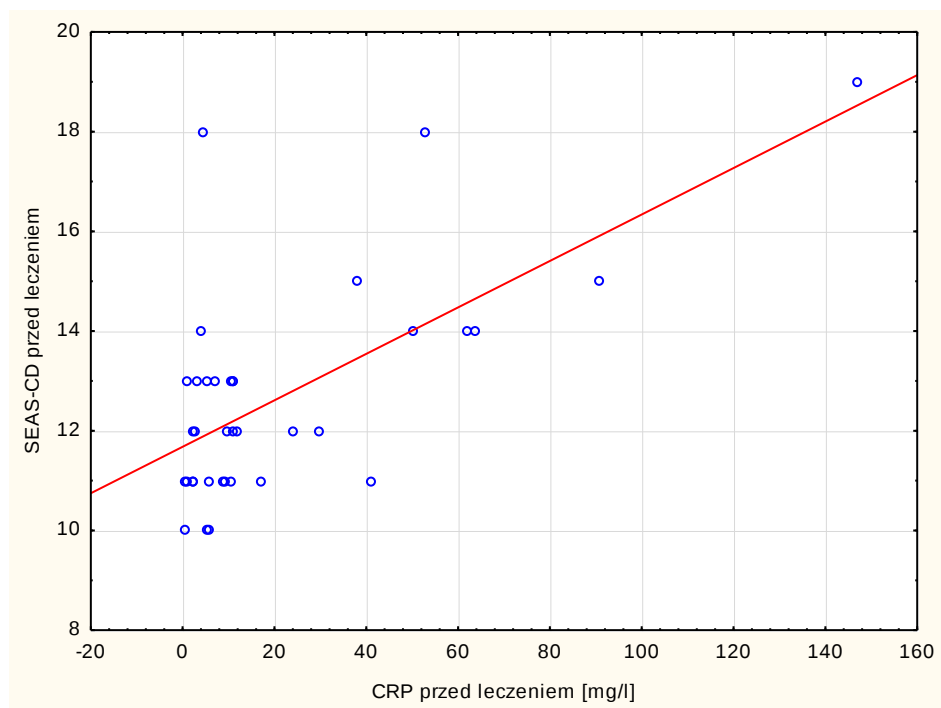
Rycina 8. Ocena korelacji pomiędzy skalami SEAS-CD i CDAI przed leczeniem ($p < 0,0001$).



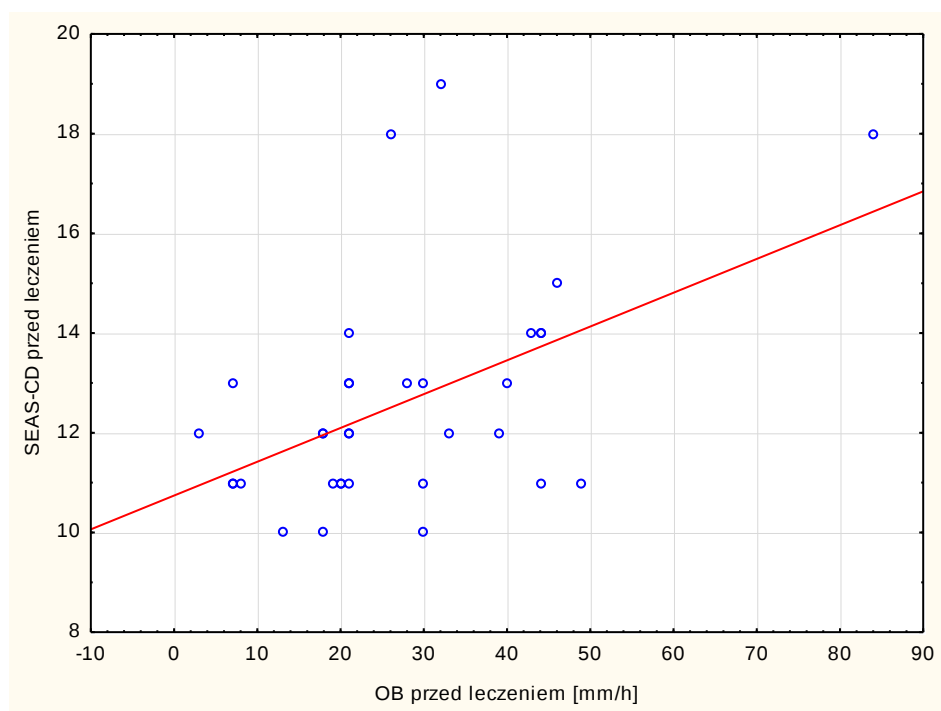
Rycina 9. Ocena korelacji pomiędzy skalami SEAS-CD i CDAI po rozpoczęciu leczenia ($p < 0,0001$).

4.2.2. Porównanie SEAS-CD i badań laboratoryjnych

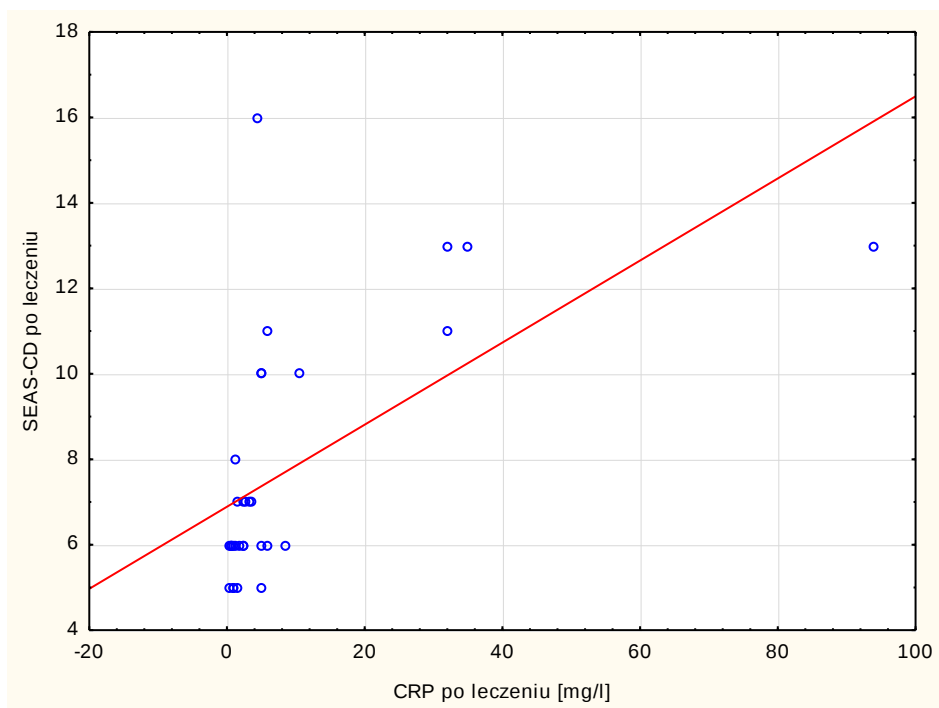
Oceniono korelację pomiędzy punkcją w skali SEAS-CD a badaniami laboratoryjnymi: CRP, OB i WBC. Zarówno przed jak i po rozpoczęciu leczenia wykazano istotną korelację pomiędzy SEAS-CD a CRP i OB; odpowiednio CRP ($p=0,002$), CRP ($p=0,00004$) i OB ($p=0,006$), OB ($p=0,005$). Wyniki przedstawiono na rycinach 10-13. Nie wykazano korelacji pomiędzy SEAS-CD a WBC.



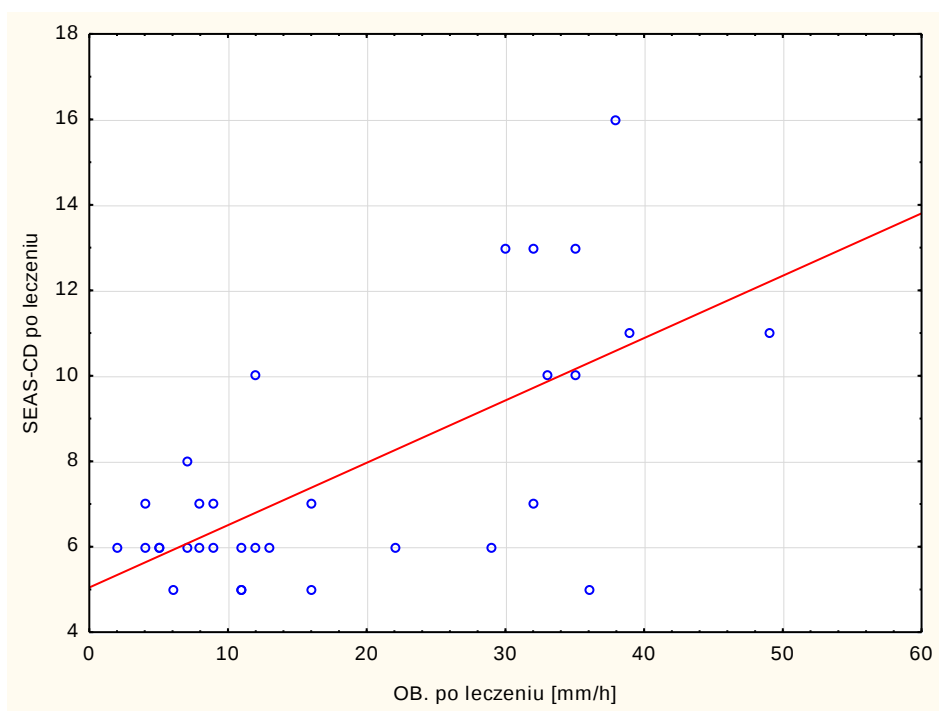
Rycina 10. Ocena korelacji pomiędzy SEAS-CD a CRP przed leczeniem ($p=0,002$).



Rycina 11. Ocena korelacji pomiędzy SEAS-CD a OB przed leczeniem ($p=0,006$).



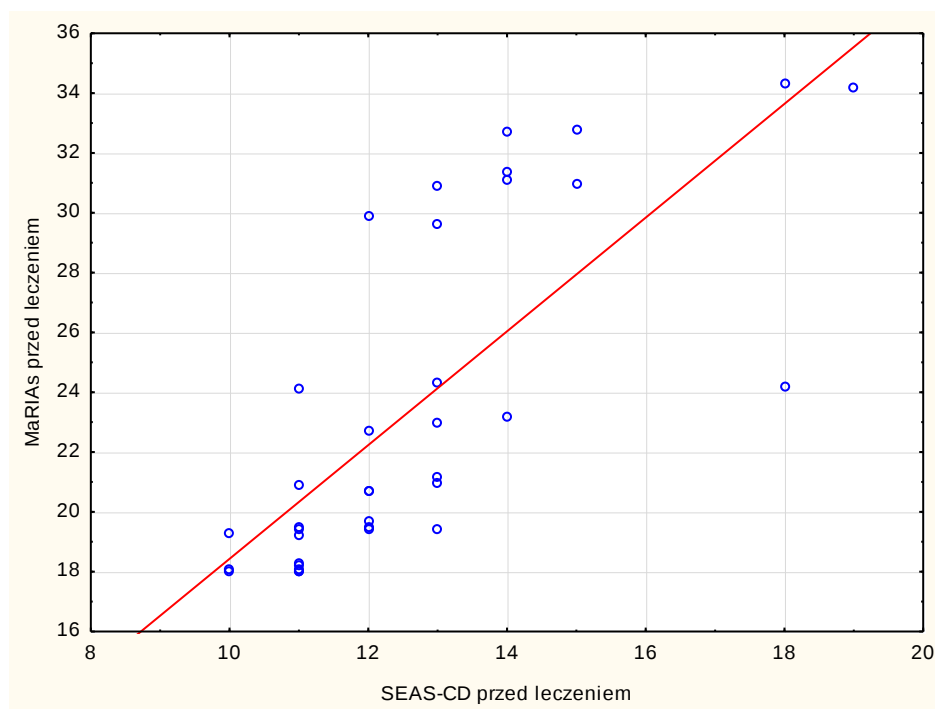
Rycina 12. Ocena korelacji pomiędzy SEAS-CD a CRP po rozpoczęciu leczenia ($p=0,00004$).



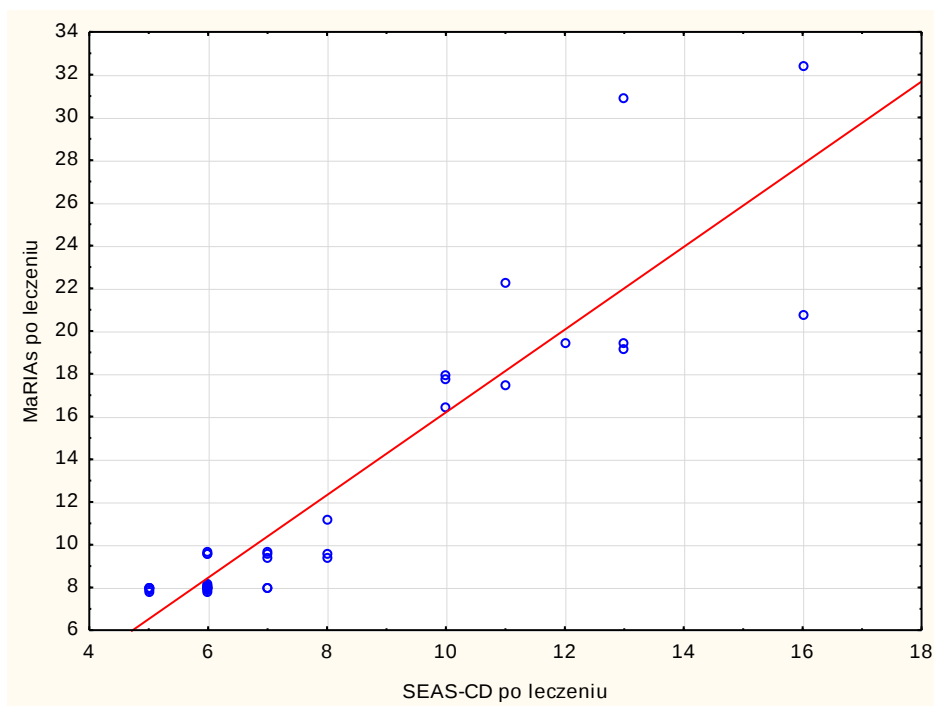
Rycina 13. Ocena korelacji pomiędzy SEAS-CD a OB po rozpoczęciu leczenia ($p=0,00004$).

4.3. Porównanie skal MaRIA i SEAS-CD

Porównano dwie skale MR oceniające aktywność choroby Leśniowskiego-Crohna. Wykazano istotną statystycznie korelację pomiędzy skalami MaRIA i SEAS-CD, zarówno przed jak i po rozpoczęciu leczenia (dla obu $p < 0,0001$). Wyniki przedstawiają ryciny 14 i 15.



Rycina 14. Ocena korelacji pomiędzy MaRIA i SEAS-CD przed leczeniem ($p < 0,0001$).

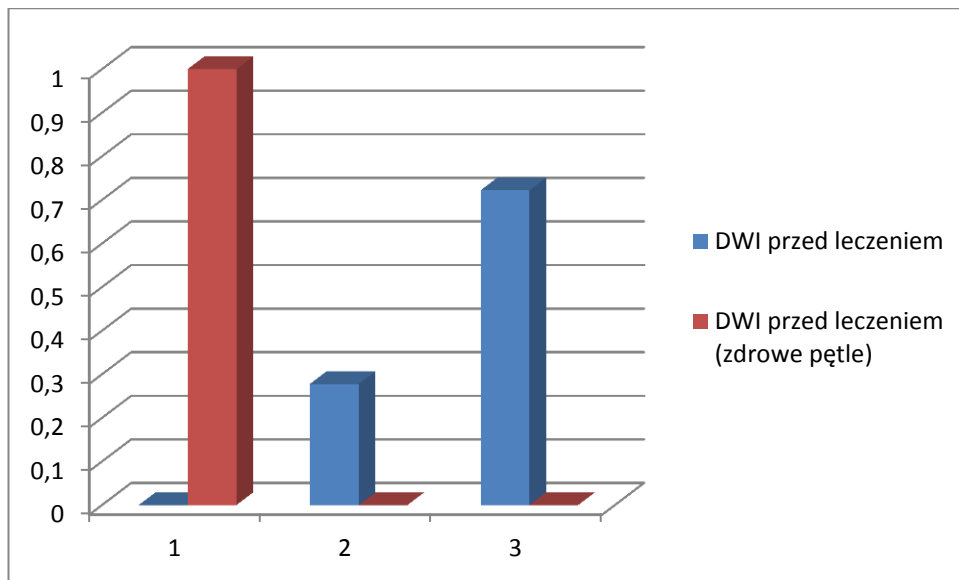


Rycina 15. Ocena korelacji pomiędzy MaRIA i SEAS-CD po rozpoczęciu leczenia ($p < 0,0001$).

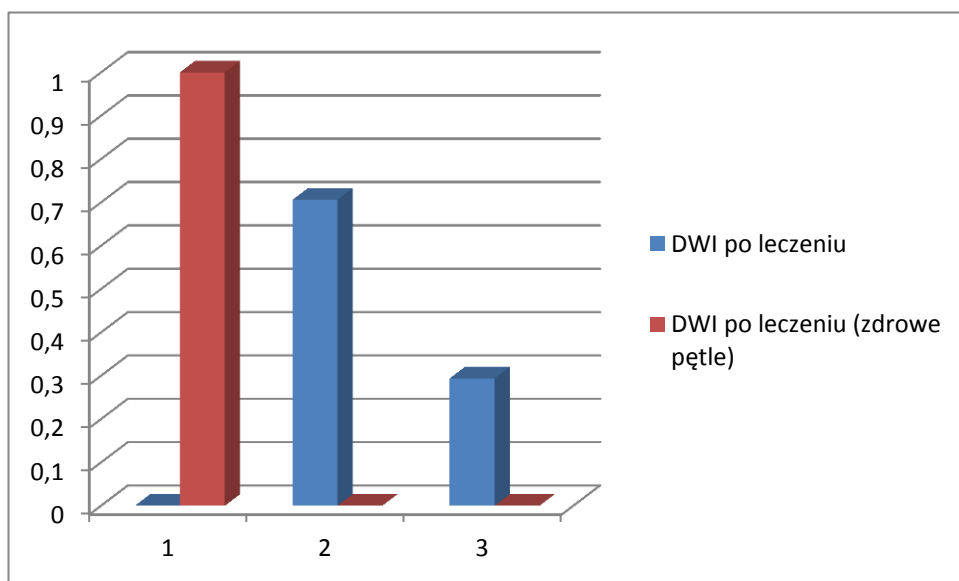
4.4. Sekwencja DWI

4.4.1. Obrazy DWI

Porównano intensywność sygnału DWI ze ściany pętli bez objawów aktywnego procesu zapalnego do ściany pętli z występującymi zmianami chorobowymi, stosując skalę przedstawioną w punkcie 3.3. Obliczeń dokonano osobno dla grupy przed i po rozpoczęciu leczenia. W obu przypadkach wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami ($p = 0,0002$; $p = 0,0003$). Wyniki przedstawiono na rycinach 16 i 17.



Rycina 16. Rozkład intensywności sygnału ze zdrowych i zmienionych chorobowo pętli jelitowych przed leczeniem.



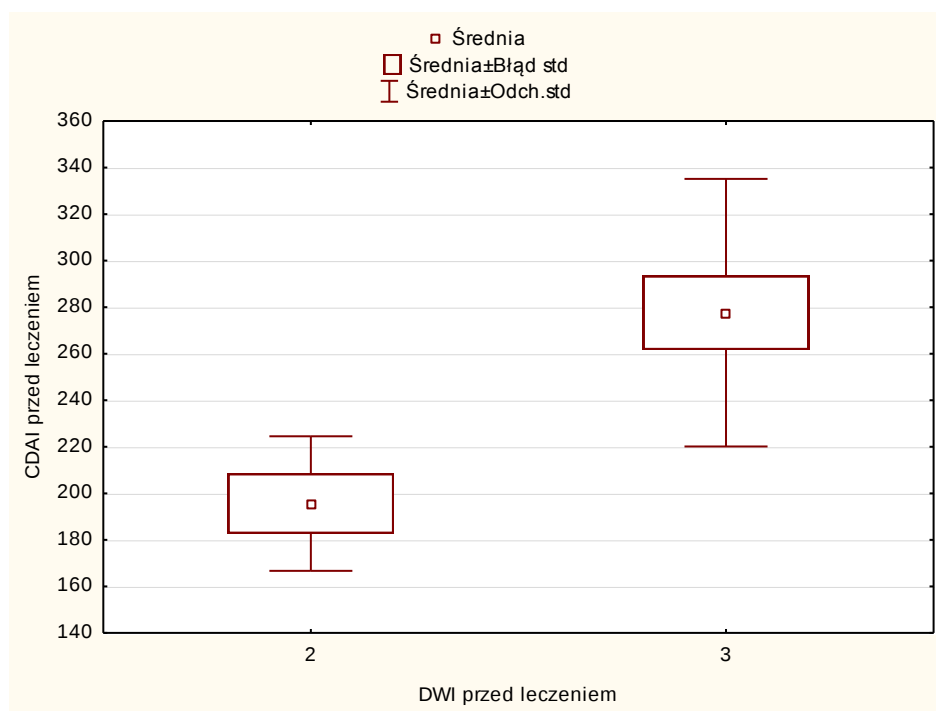
Rycina 17. Rozkład intensywności sygnału ze zdrowych i zmienionych chorobowo pętli jelitowych po rozpoczęciu leczenia.

Następnie porównano grupy o różnych wartościach DWI biorąc pod uwagę skalę kliniczną (CDAI), skalę MR (SEAS-CD, MaRIA), grubość ściany oraz badania laboratoryjne (CRP i OB).

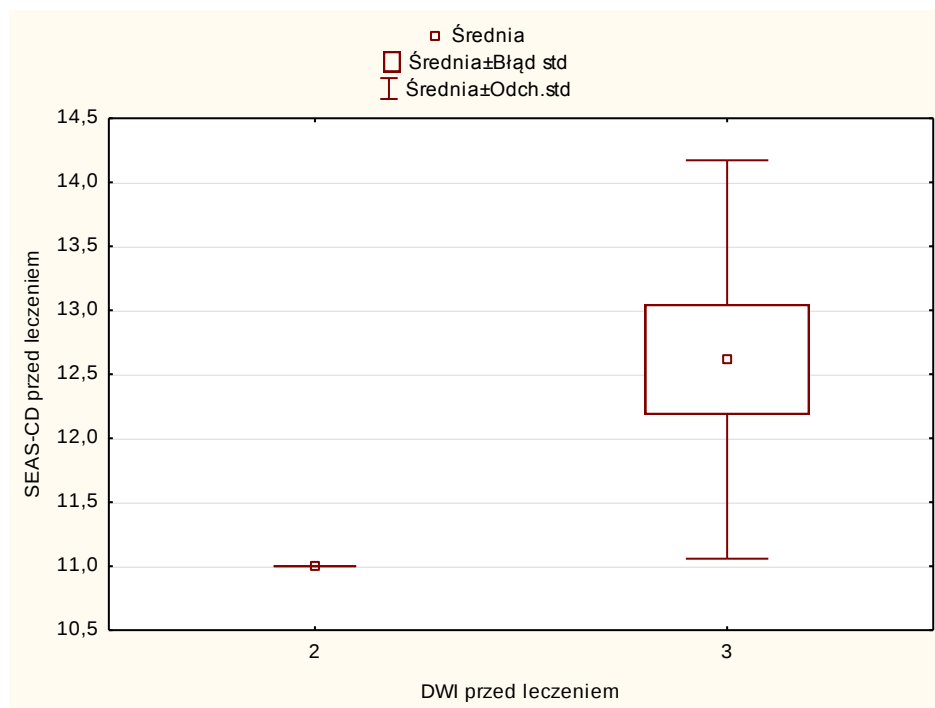
Przed leczeniem wykazano istotną statystycznie różnicę dla CDAI ($p=0,02$), SEAS-CD ($p=0,045$), MaRIA ($p=0,009$), grubości ściany ($p=0,01$), CRP ($p=0,01$) i OB ($p=0,009$).

Po rozpoczęciu leczenia wykazano istotną statystycznie różnicę dla CDAI ($p=0,007$), SEAS-CD ($p=0,007$), grubości ściany ($p=0,01$), CRP ($p=0,006$), OB ($p=0,004$). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla MaRIA ($p=0,056$) otrzymując wyniki blisko granicy istotności statystycznej.

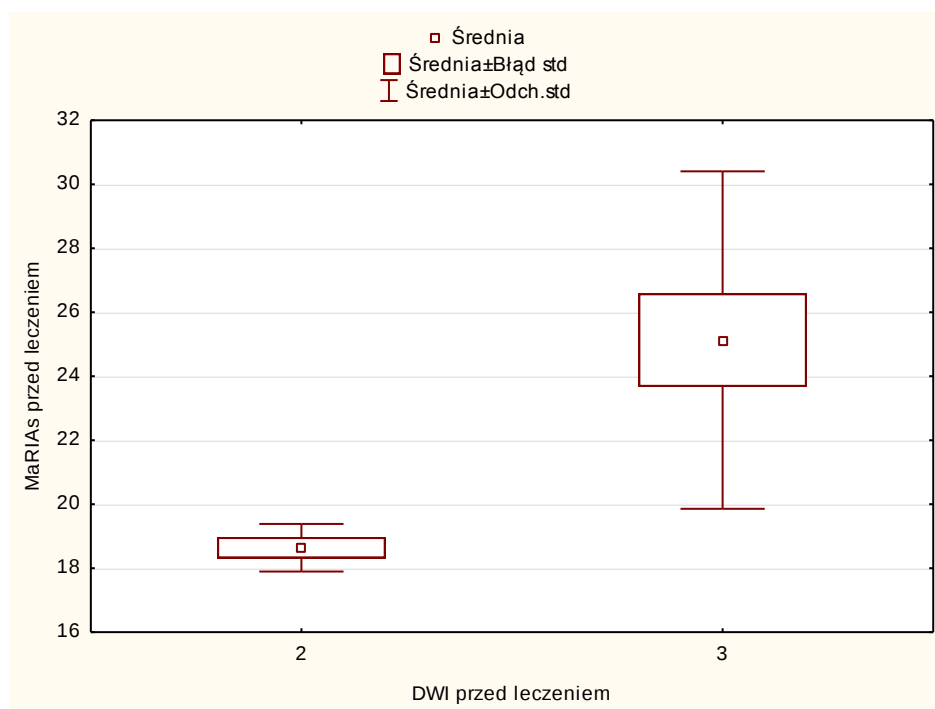
Wyniki przedstawiono na rycinach 18-27.



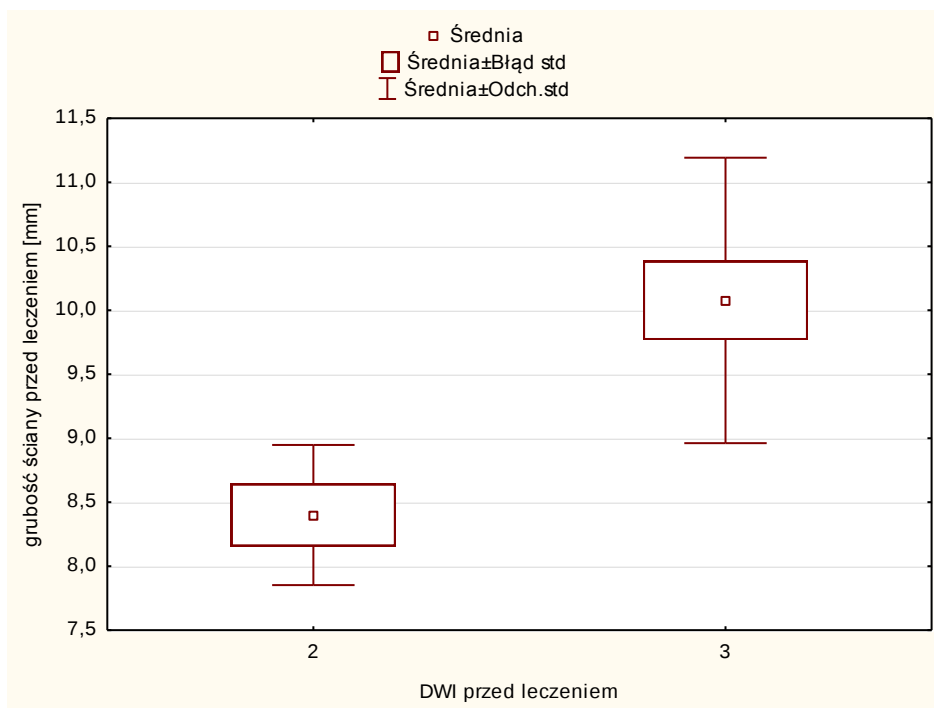
Rycina 18. Różnica pomiędzy grupami dla CDAI przed leczeniem ($p=0,02$).



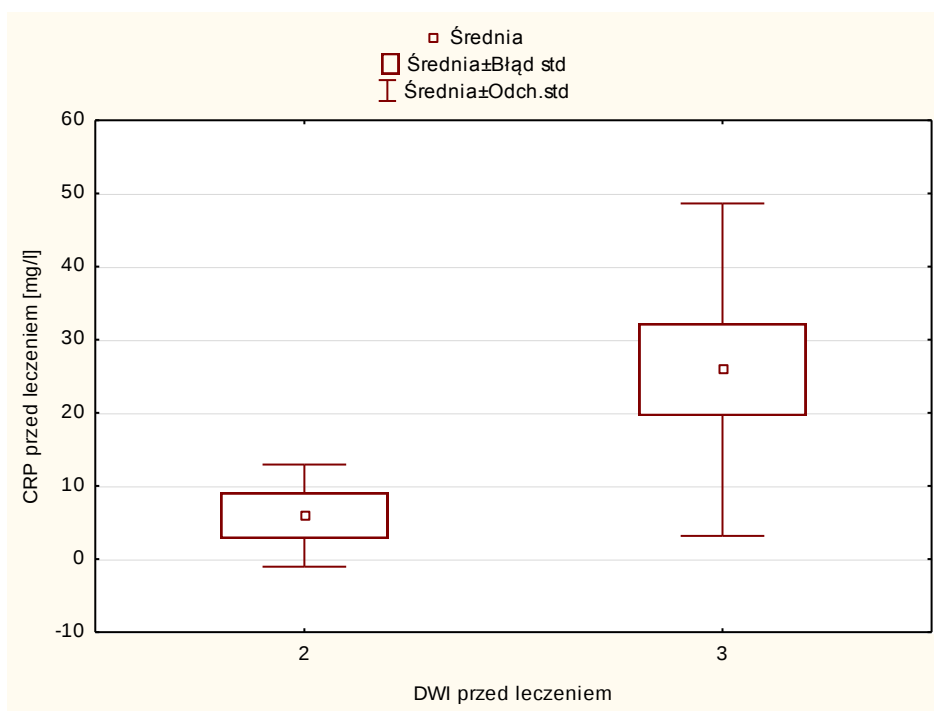
Rycina 19. Różnica pomiędzy grupami dla SEAS-CD przed leczeniem ($p=0,045$).



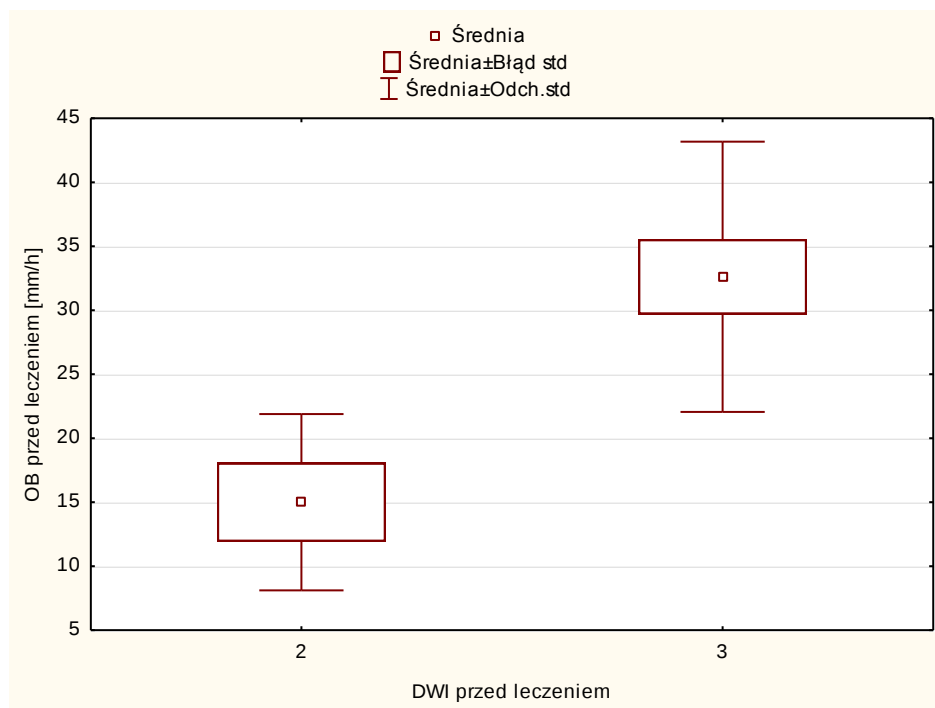
Rycina 20. Różnica pomiędzy grupami dla MaRIA przed leczeniem ($p=0,009$).



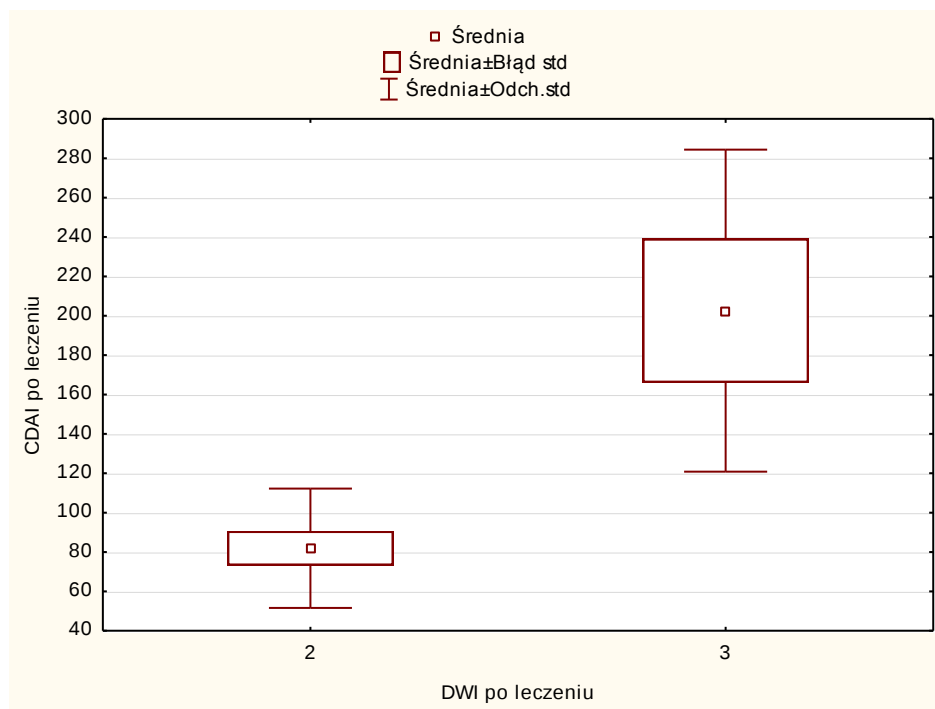
Rycina 21. Różnica pomiędzy grupami dla grubości ściany przed leczeniem ($p=0,01$).



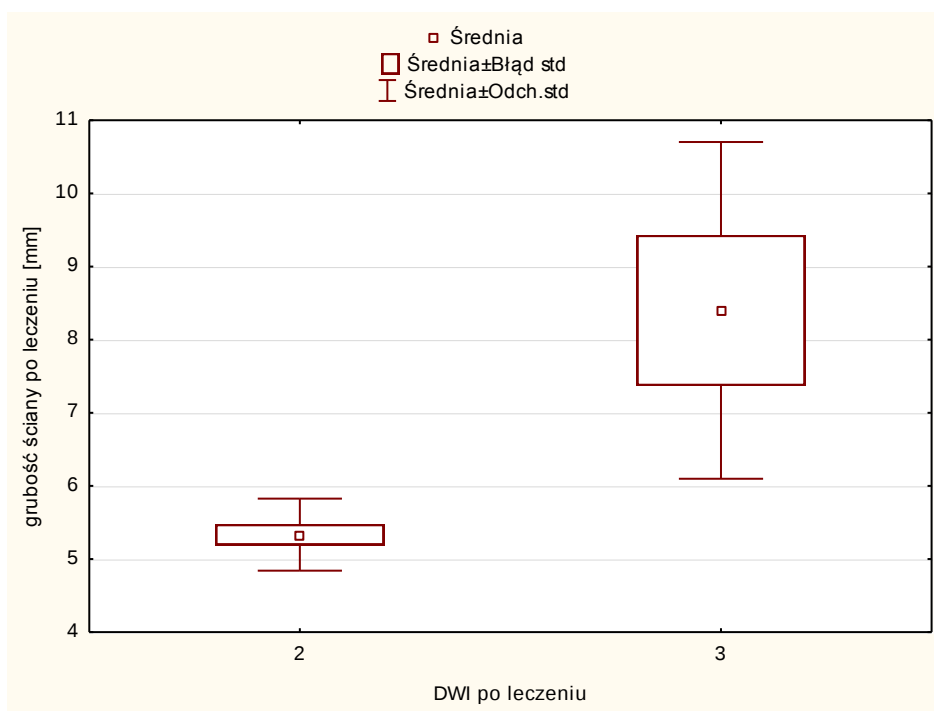
Rycina 22. Różnica pomiędzy grupami dla CRP przed leczeniem ($p=0,01$).



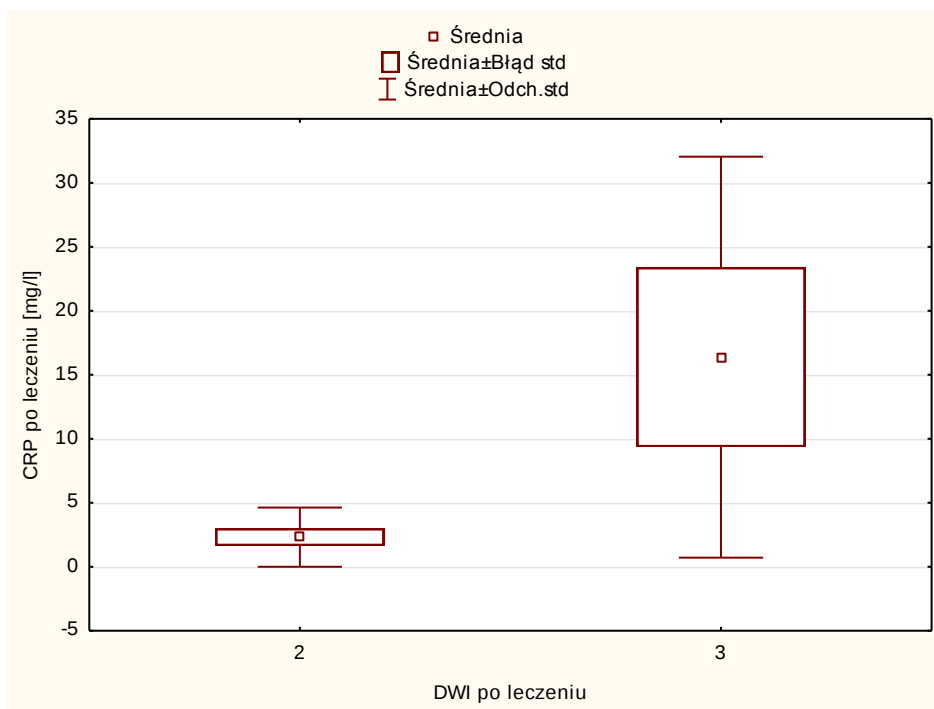
Rycina 23. Różnica pomiędzy grupami dla OB przed leczeniem ($p=0,009$).



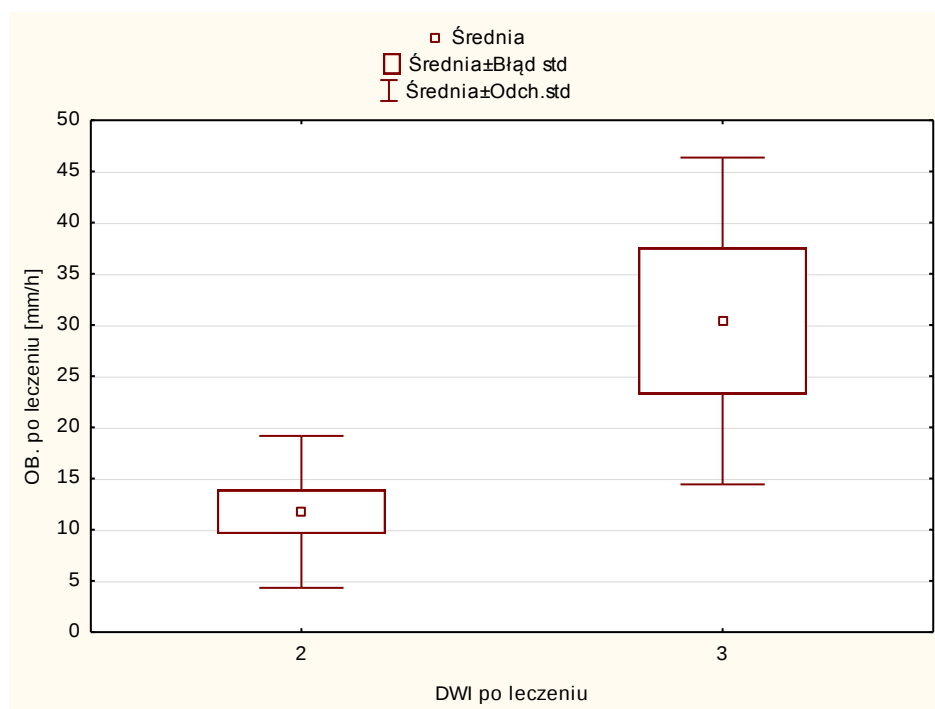
Rycina 24. Różnica pomiędzy grupami dla CDAI po rozpoczęciu leczenia ($p=0,007$).



Rycina 25. Różnica pomiędzy grupami dla grubości ściany po rozpoczęciu leczenia ($p=0,01$).



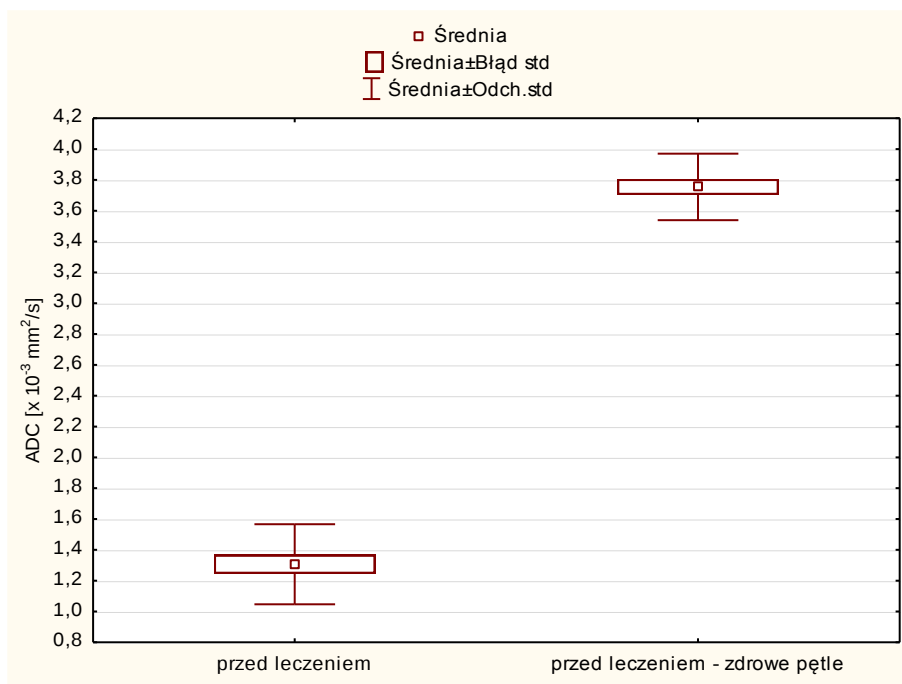
Rycina 26. Różnica pomiędzy grupami dla CRP po rozpoczęciu leczenia ($p=0,006$).



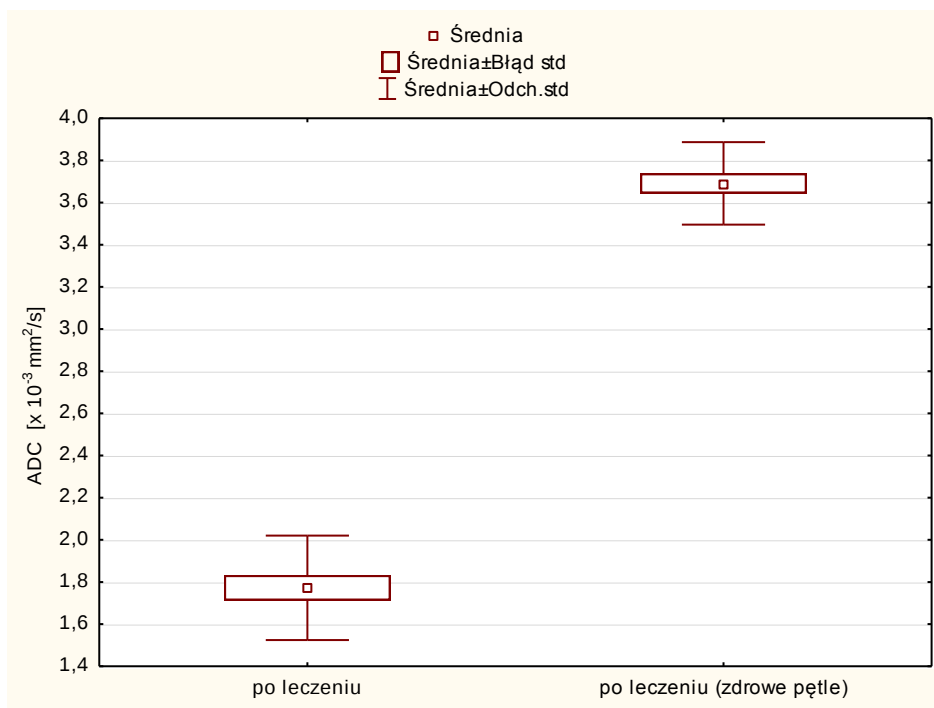
Rycina 27. Różnica pomiędzy grupami dla OB po rozpoczęciu leczenia ($p=0,004$).

4.4.2. Mapa ADC

Analizę danych z mapy ADC przeprowadzono analogicznie do metodologii oceny sekwencji DWI. W pierwszej kolejności porównano różnice pomiędzy wartościami ADC ze zdrowych i chorych pętli jelitowych. Zarówno przed, jak i po leczeniu wykazano istotne statystycznie różnicę pomiędzy grupami (dla obu $p<0,0001$). Wyniki przedstawiono na rycinach 27 i 28.



Rycina 28. Różnice pomiędzy grupami dla ADC przed leczeniem ($p < 0,0001$).



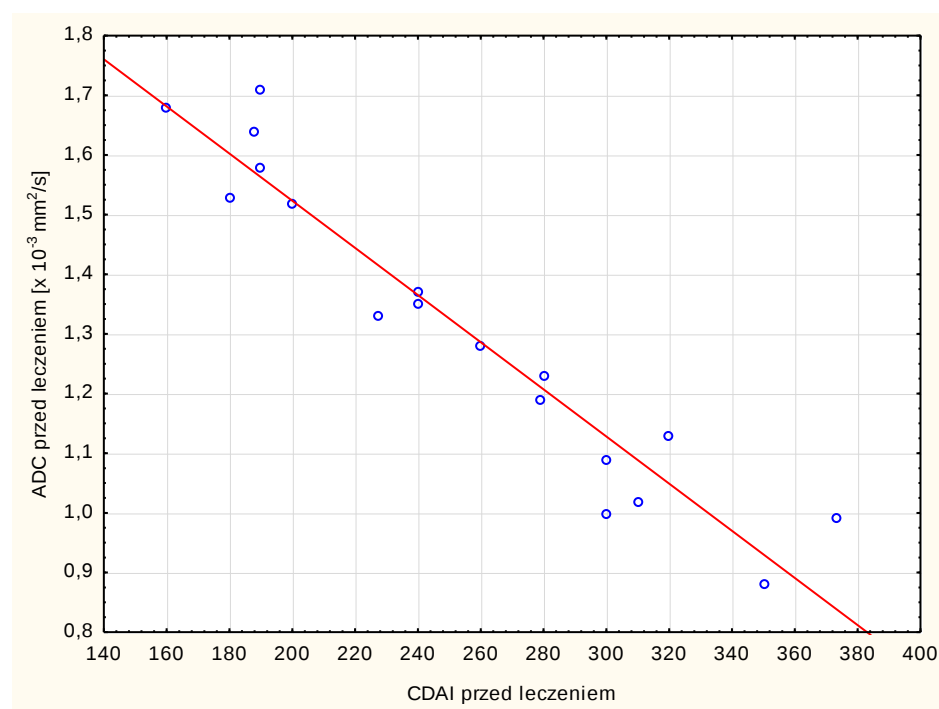
Rycina 29. Różnice pomiędzy grupami dla ADC po rozpoczęciu leczenia ($p < 0,0001$).

Następnie dokonano oceny korelacji pomiędzy wartościami ADC a skalą kliniczną (CDAI), skalami MR (SEAS-CD, MaRIA), grubości ściany oraz badaniami laboratoryjnymi (CRP i OB).

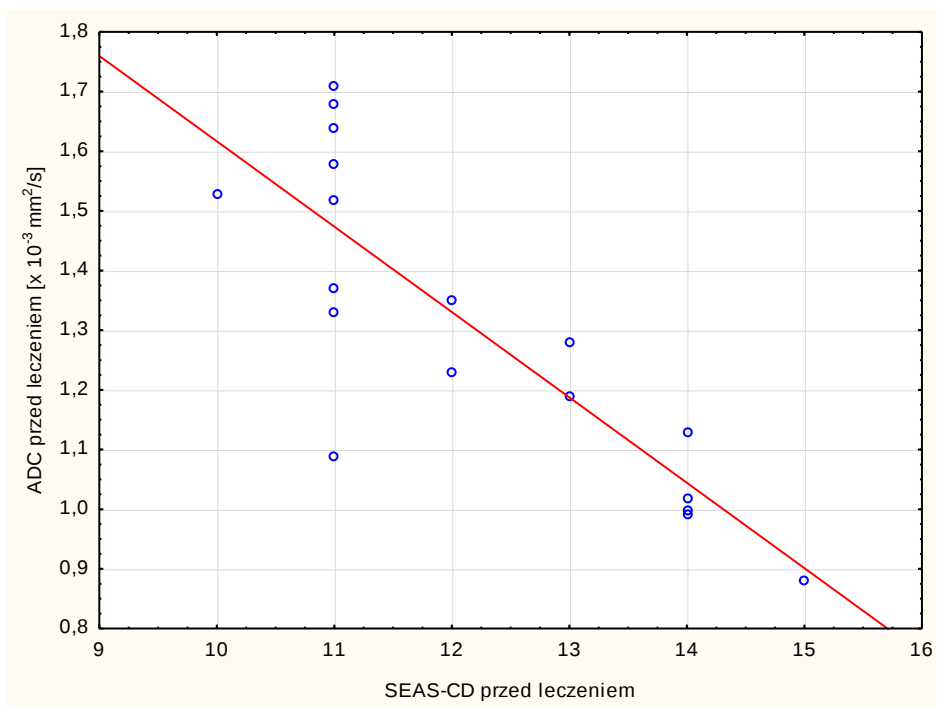
Przed leczeniem wykazano istotną statystycznie różnicę dla CDAI ($p < 0,0001$), SEAS-CD ($p = 0,00003$), MaRIA ($p = 0,000002$), grubości ściany ($p = 0,0007$), CRP ($p = 0,008$) i OB ($p = 0,0004$).

Po leczeniu wykazano istotną statystycznie różnicę dla CDAI ($p < 0,0001$), SEAS-CD ($p = 0,000001$), MaRIA ($p = 0,0002$), grubości ściany ($p = 0,0002$), CRP ($p = 0,002$) i OB ($p = 0,04$).

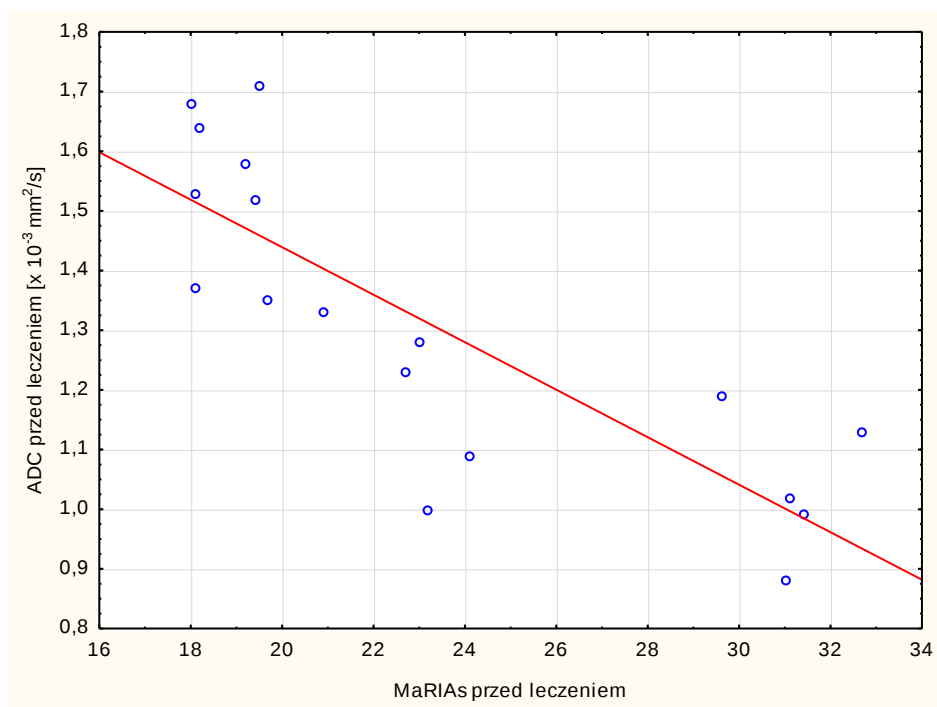
Wyniki przedstawiono na rycinach 29-40.



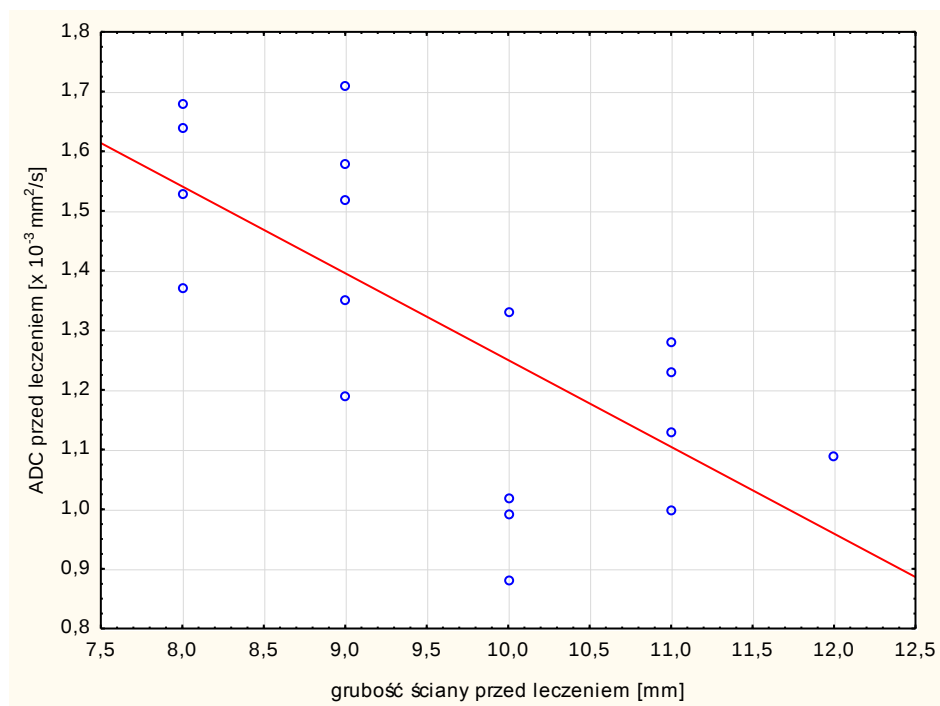
Rycina 30. Ocena korelacji pomiędzy ADC a CDAI przed leczeniem ($p < 0,0001$).



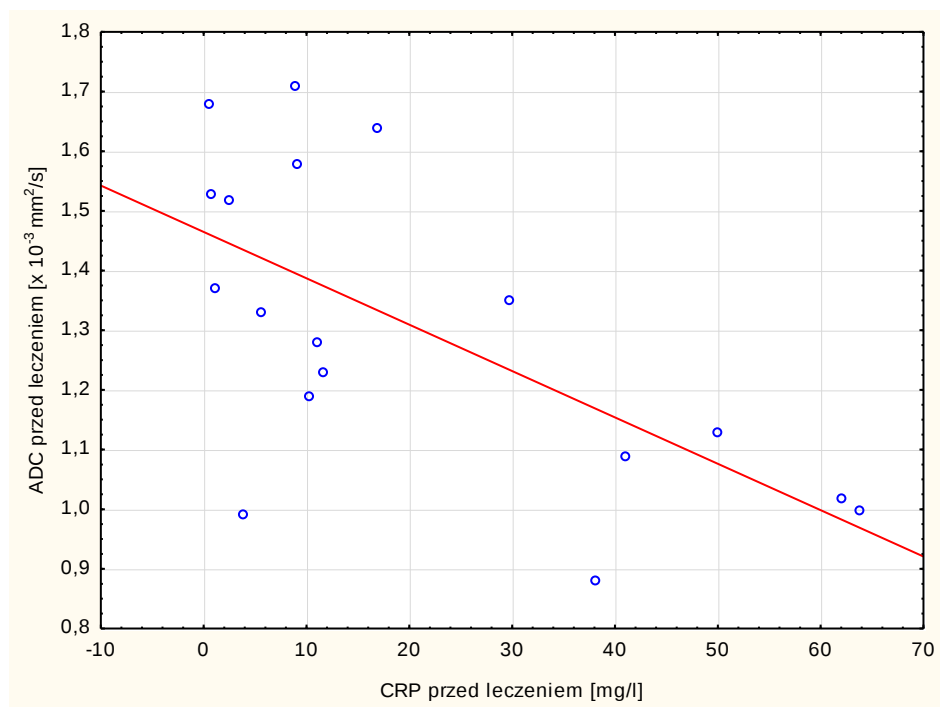
Rycina 31. Ocena korelacji pomiędzy ADC a SEAS-CD przed leczeniem ($p=0,00003$).



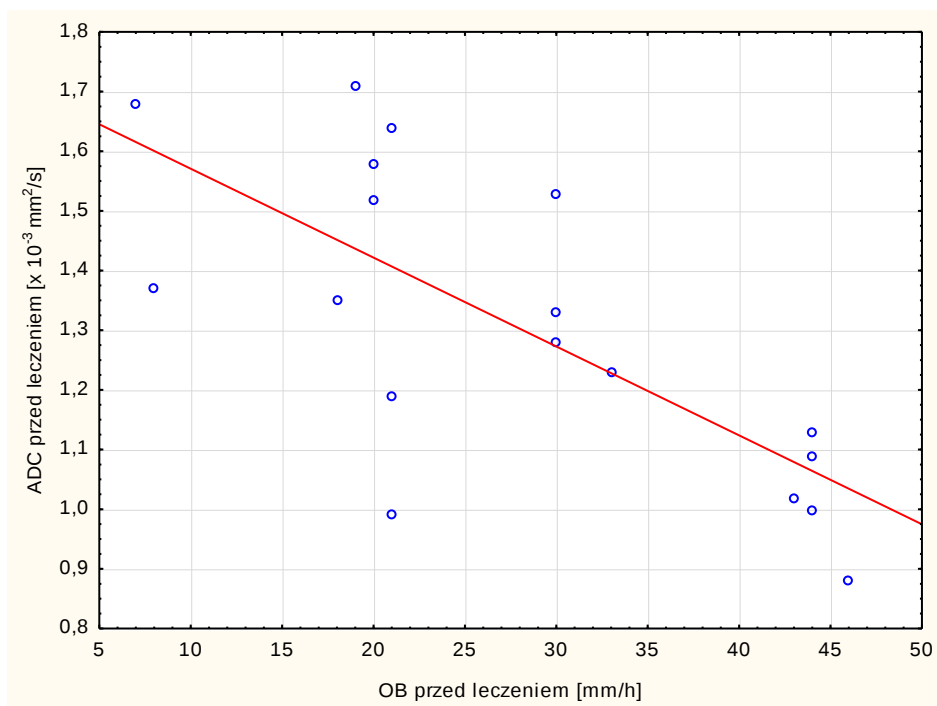
Rycina 32. Ocena korelacji pomiędzy ADC a MaRIA przed leczeniem ($p=0,000002$).



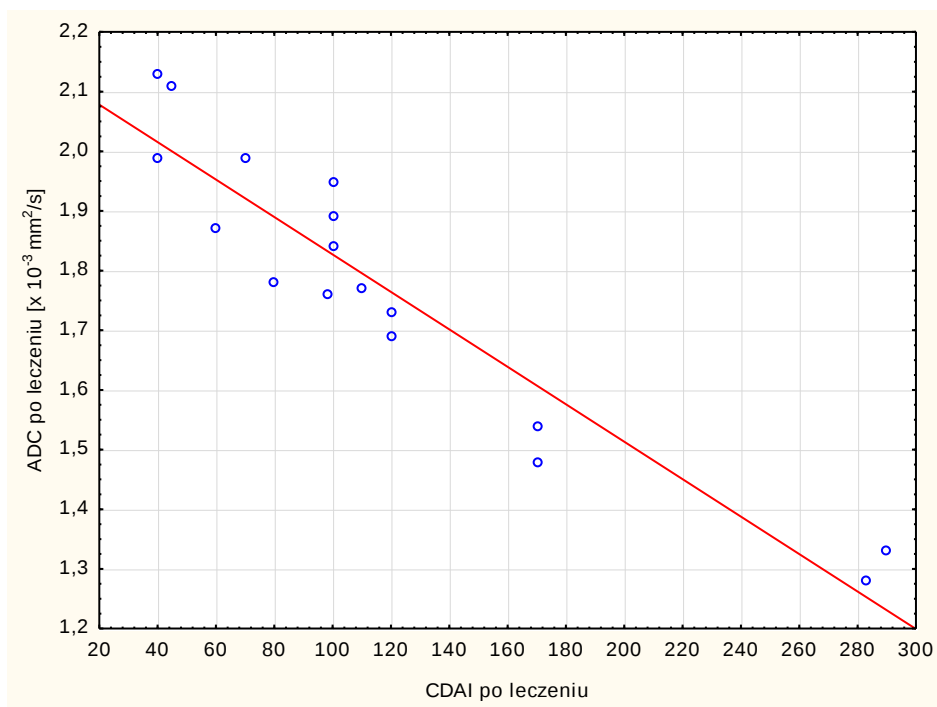
Rycina 33. Ocena korelacji pomiędzy ADC a grubością ściany przed leczeniem ($p=0,0007$).



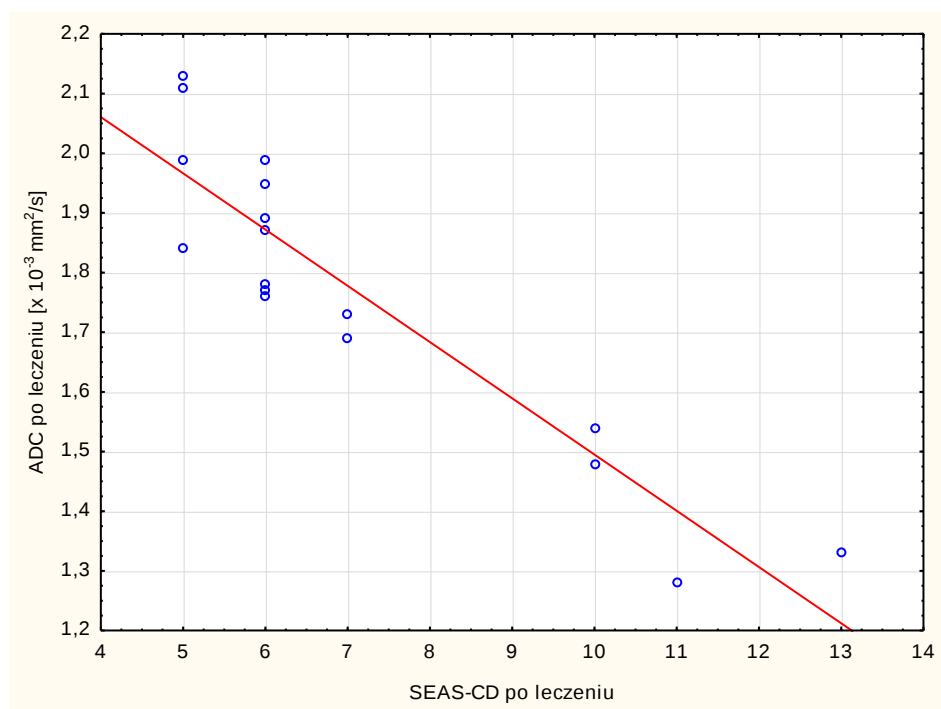
Rycina 34. Ocena korelacji pomiędzy ADC a CRP przed leczeniem ($p=0,008$).



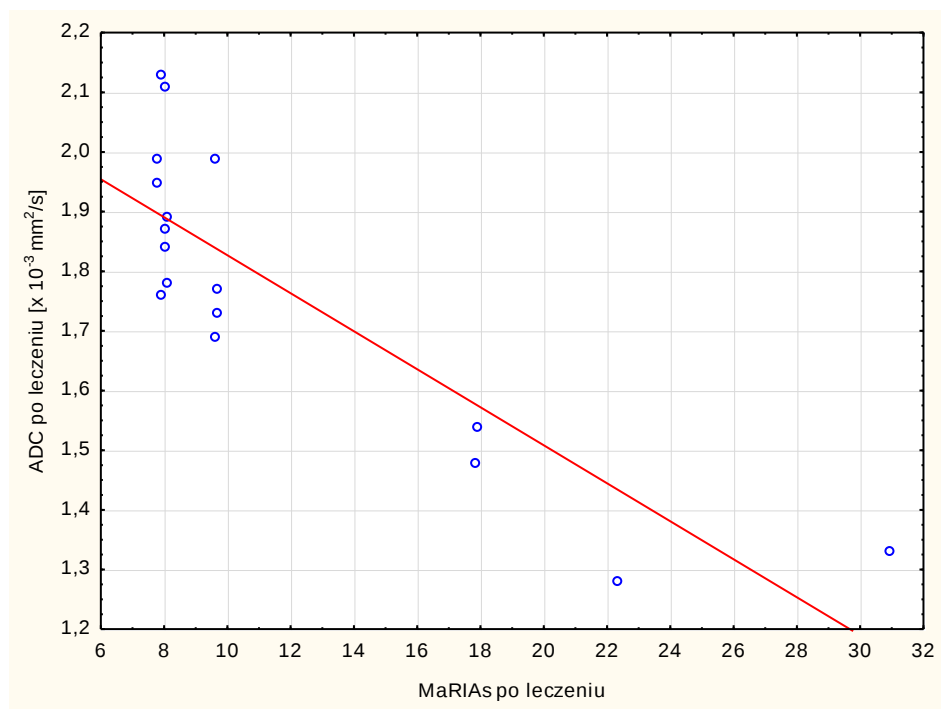
Rycina 35. Ocena korelacji pomiędzy ADC a OB przed leczeniem ($p=0,0004$).



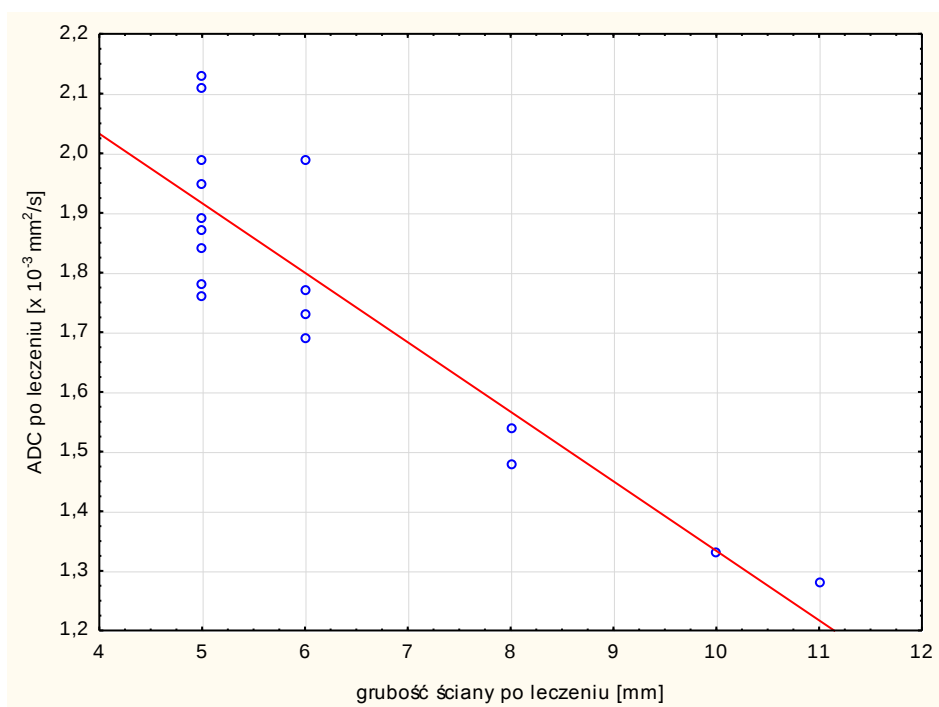
Rycina 36. Ocena korelacji pomiędzy ADC a CDAI po rozpoczęciu leczenia ($p<0,0001$).



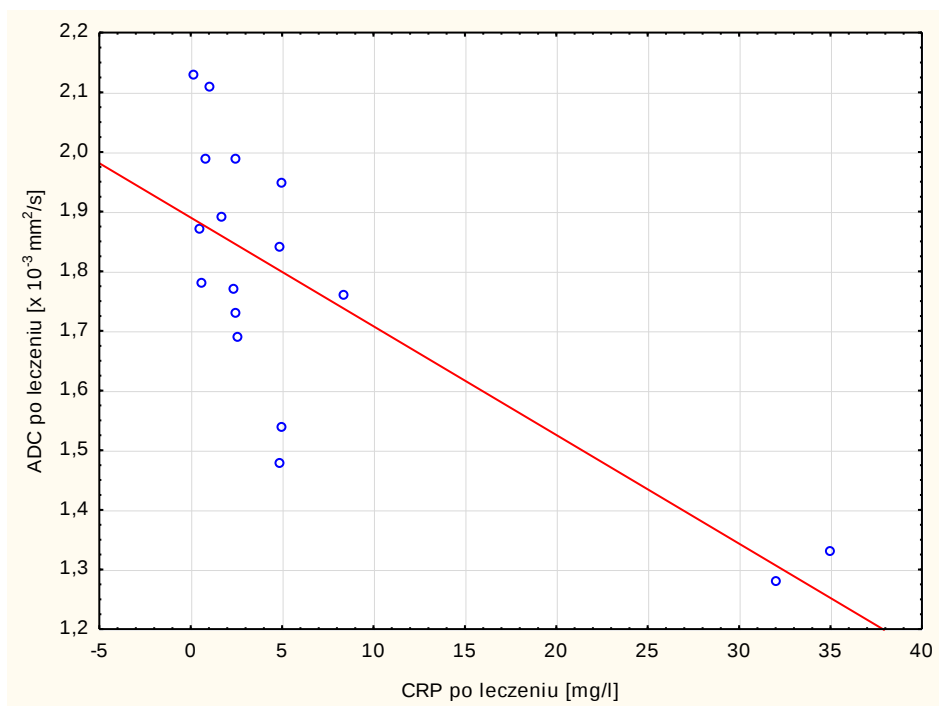
Rycina 37. Ocena korelacji pomiędzy ADC a SEAS-CD po rozpoczęciu leczenia ($p=0,000001$).



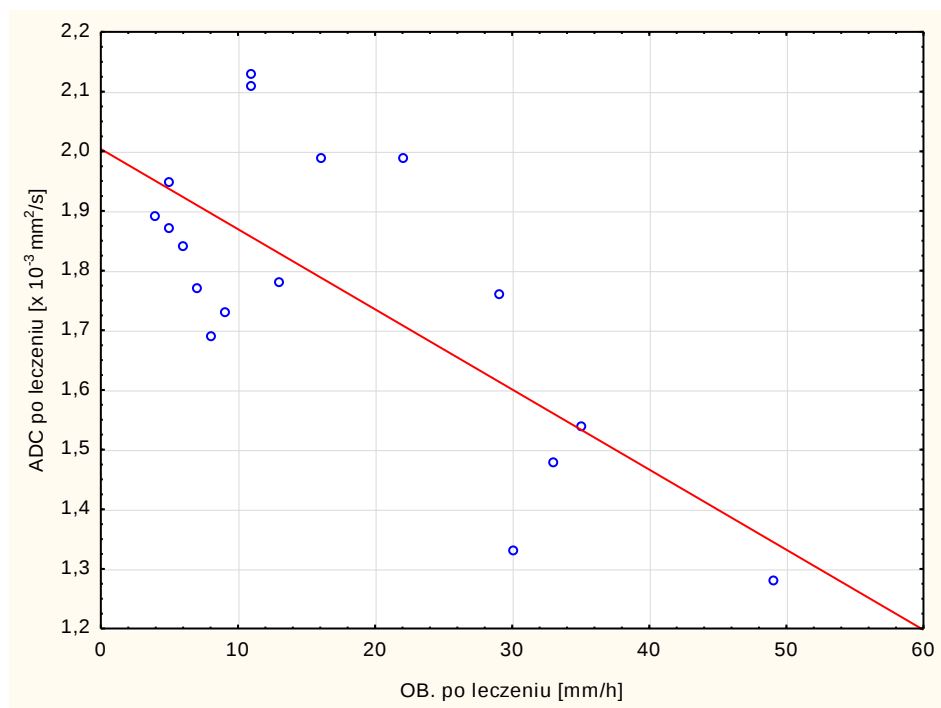
Rycina 38. Ocena korelacji pomiędzy ADC a MaRIA po rozpoczęciu leczenia ($p=0,0002$).



Rycina 39. Ocena korelacji pomiędzy ADC a grubością ściany po rozpoczęciu leczenia ($p=0,0002$).



Rycina 40. Ocena korelacji pomiędzy ADC a CRP po rozpoczęciu leczenia ($p=0,002$).



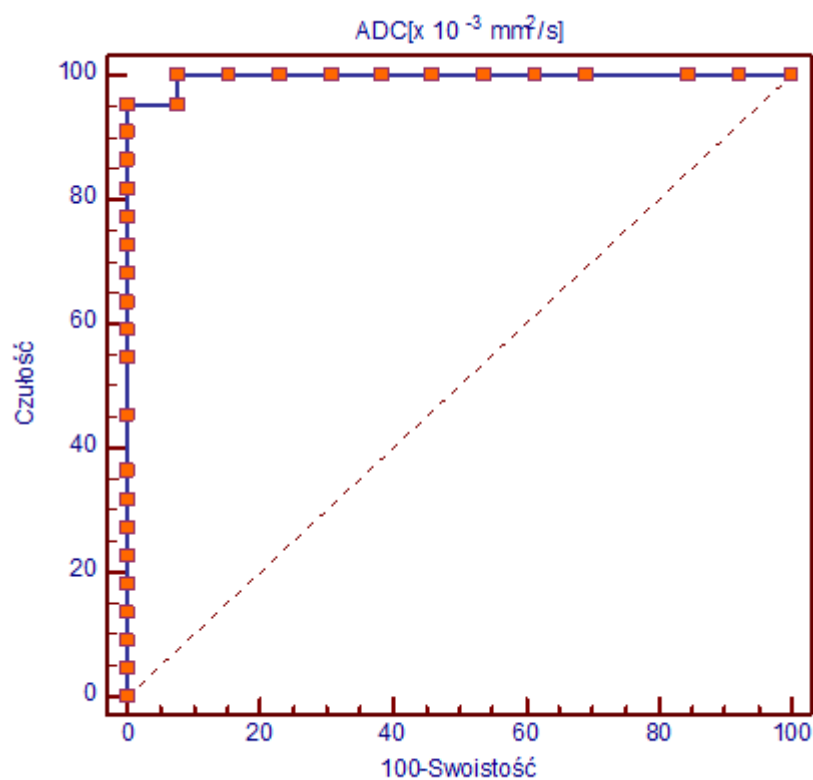
Rycina 41. Ocena korelacji pomiędzy ADC a OB po rozpoczęciu leczenia ($p=0,04$).

4.4.3. Krzywa ROC

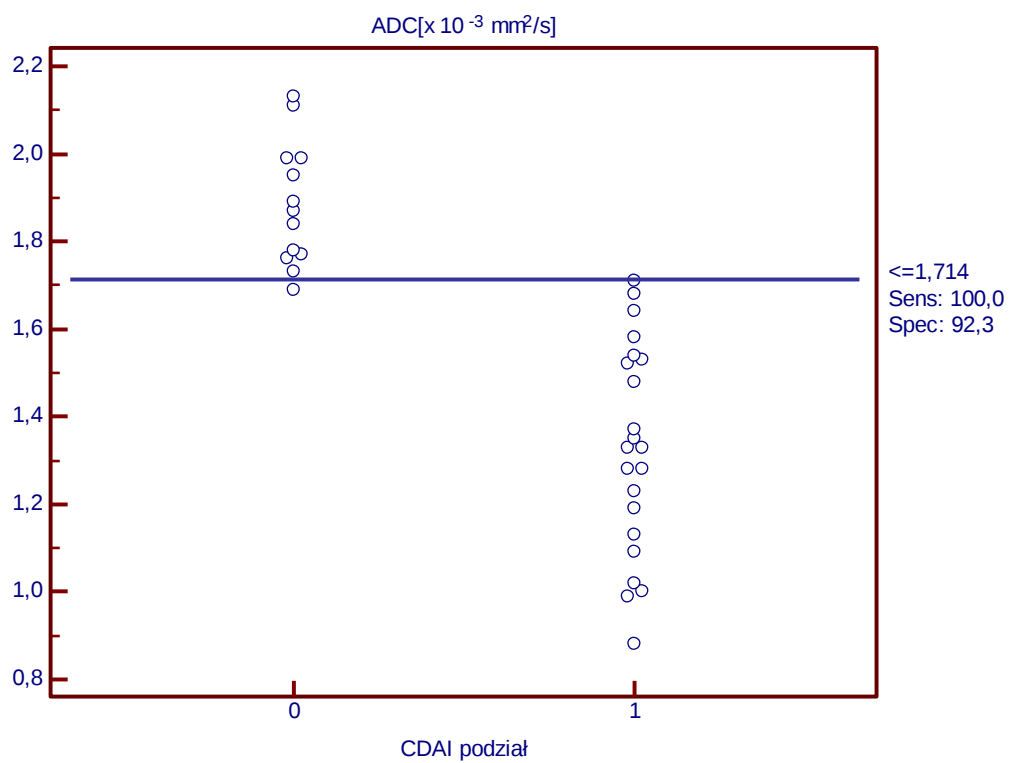
Ostatnim etapem analizy sekwencji dyfuzyjnej było wyznaczenie krzywej ROC dla wartości ADC. Jako punkt odniesienia dla występowania zmian zapalnych przyjęto CDAI ≥ 150 . Pole pod krzywą ROC wynosi 0,997 i jest statystycznie istotne ($p < 0,0001$).

Dla wartości $ADC \leq 1,71 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ czułość dla wykrywania zmian zapalnych wynosi 100% (95% CI 84,6-100) a swoistość 92,3% (95% CI 64-99,8).

Wyniki przedstawiono na rycinach 42 i 43.

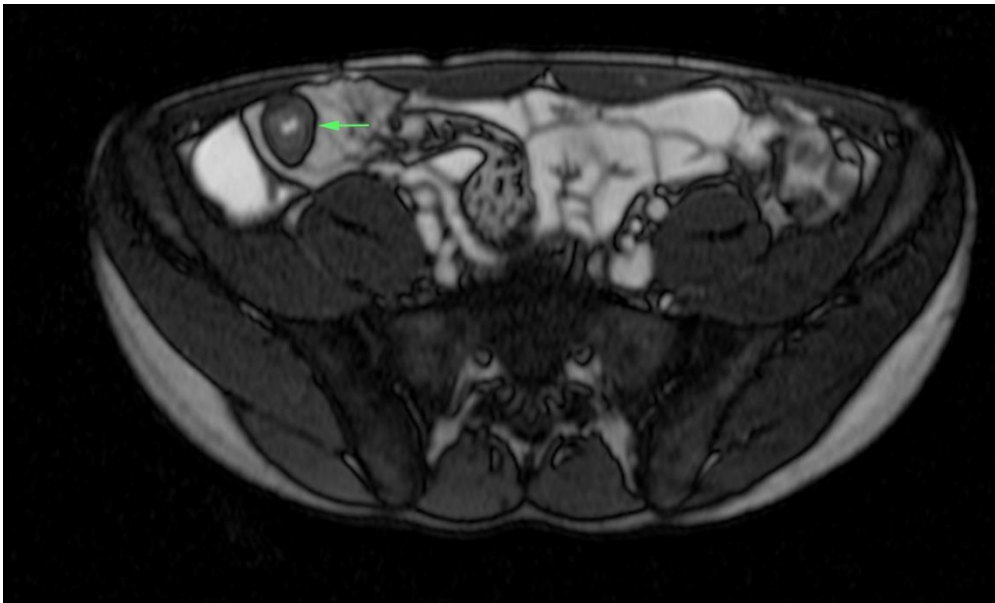


Rycina 42. Czułość i swoistość wartości ADC w wykrywaniu zmian zapalnych jelit.

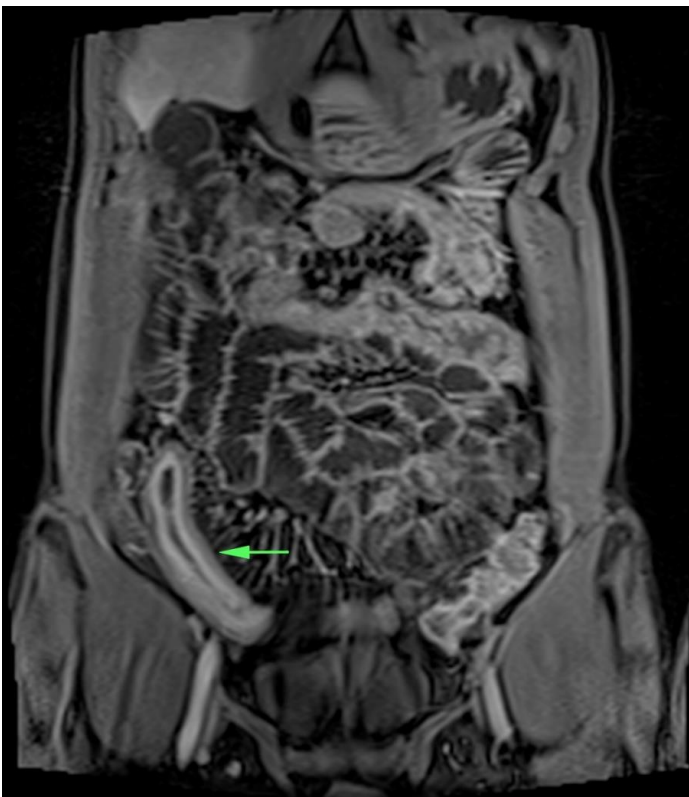


Rycina 43. Rozkład wartości CDAI dla $\text{ADC} \leq 1,71 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$.

5. Ryciny



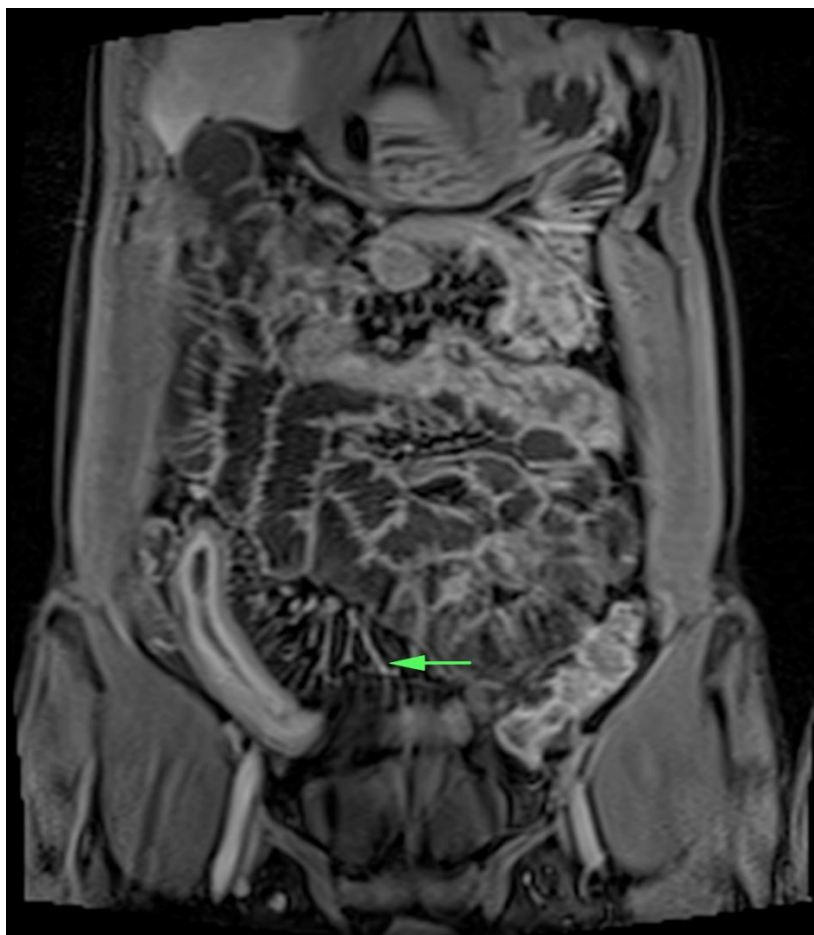
Rycina 44. Badanie enterografii MR. Sekwencja T2-zależna. Obrzęknięta ściana jelita - jest ona hiperintensywna w stosunku do mięśnia biodrowo-lędźwiowego (strzałka).



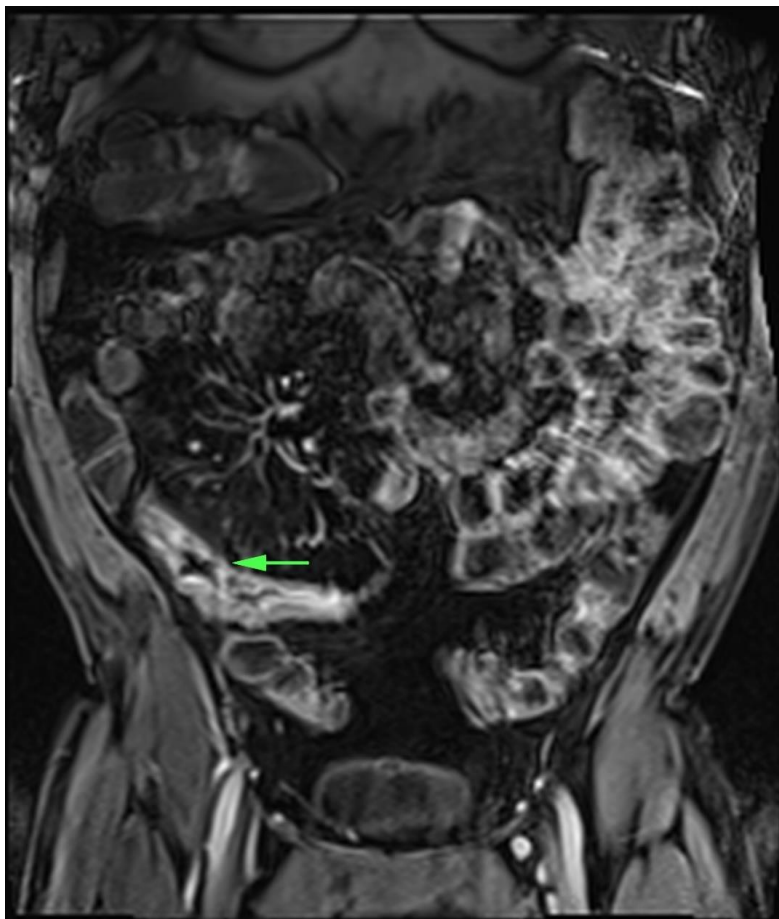
Rycina 45. Badanie enterografii MR. Sekwencja T1-zależna po podaniu środka kontrastującego. Pogrubiała, wzmacniająca się ściana ileum terminale.



Rycina 46. Badanie enterografii MR. Sekwencja T1-zależna po podaniu środka kontrastującego. Powiększony węzeł chłonny.



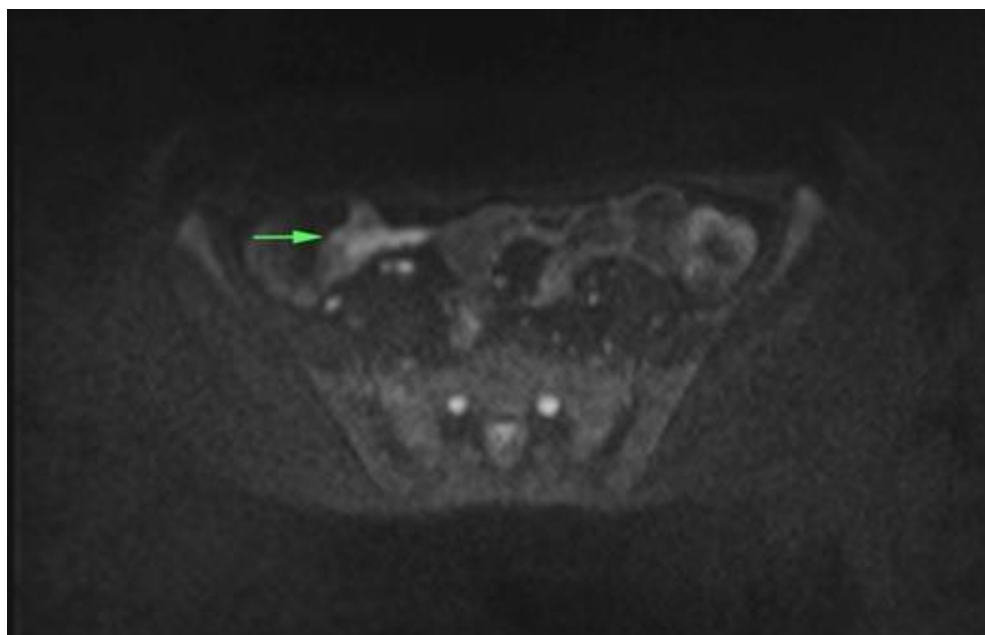
Rycina 47. Badanie enterografii MR. Sekwencja T1-zależna po podaniu środka kontrastującego.
Proliferacja naczyń krezki.



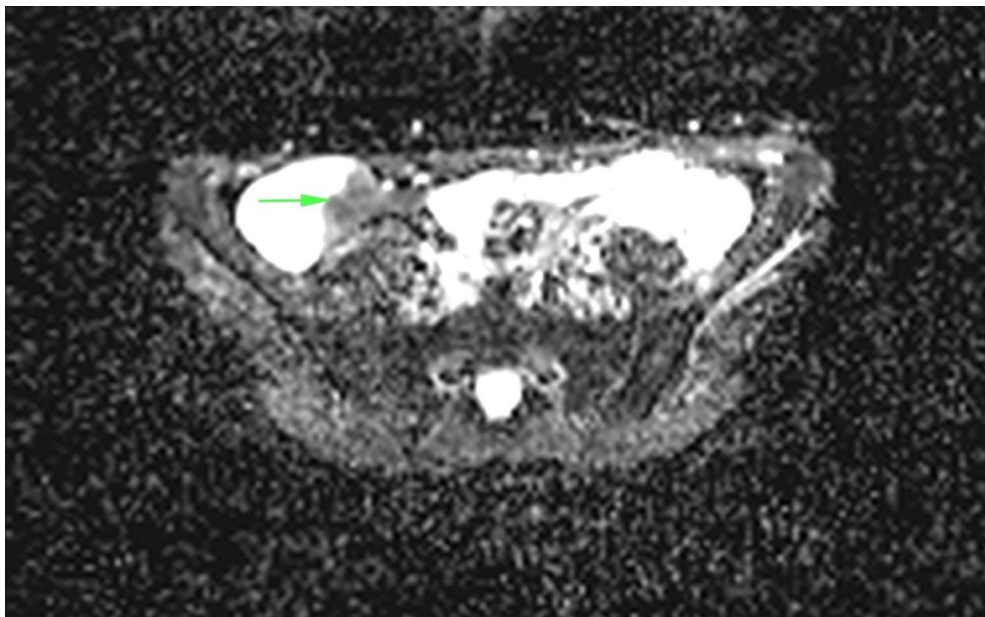
Rycina 48. Badanie enterografii MR. Sekwencja T1-zależna po podaniu środka kontrastującego. Owrzodzenia błony śluzowej ileum terminale.



Rycina 49. Badanie enterografii MR. Sekwencja T2-zależna. Zwężenie światła jelita cienkiego z poszerzeniem pętli jelitowych przed poziomem zwężenia.



Rycina 50. Badanie enterografii MR. Sekwencja DWI. Hiperintensywne obszary restrykcji dyfuzji w ileum terminale (strzałka).



Rycina 51. Badanie enterografii MR. Sekwencja DWI - mapa ADC. Hipointensywne obszary restrykcji dyfuzji w ileum terminale (strzałka).

6. Dyskusja

W ostatnich trzech dekadach przekrojowe metody obrazowe jakimi są USG, TK i MR stały się podstawowymi narzędziami w diagnostyce choroby Leśniowskiego-Crohna (72). Ich przewaga nad kolonoskopią polega na bezinwazyjności, uwidocznieniu całej długości jelita cienkiego z pomiarem grubości ściany, ocenie zmian pozajelitowych oraz powikłań w postaci przetok lub ropni (8). Niemniej jednak kolonoskopia pozostaje niezastąpiona z uwagi na możliwość biopsji ściany jelita oraz oceny zmian śluzówkowych (73). Czułość radiologicznych metod przekrojowych w diagnostyce zmian zapalnych w jelicie cienkim jest zbliżona, wynosi odpowiednio 90% dla USG, 84% dla TK i 93% dla MR (48). Biorąc pod uwagę liczbę publikacji w ostatnich latach, najbardziej obiecującą i najszybciej rozwijającą się techniką jest MR. Jego przewaga nad USG polega na możliwości uwidocznienia wszystkich pętli jelitowych, jak i mniejszej zależności od wykonującego badanie (25, 31). W odróżnieniu od TK, MR nie wykorzystuje promieniowania jonizującego, co przy młodej populacji pacjentów i konieczności wykonywania częstych badań kontrolnych ma kluczowe znaczenie (74).

Badanie enterografii MR wymaga odpowiedniego przygotowania pacjenta. Konieczne jest dostateczne rozdęcie światła jelita cienkiego w celu prawidłowej oceny grubości ściany. Brak odpowiedniego wypełnienia jelit może skutkować wynikami fałszywie pozytywnymi i negatywnymi (75). Do wypełnienia światła jelita najczęściej stosowane są roztwory wodne środków o wysokiej masie cząsteczkowej, na przykład glikol polietylenowy lub sorbitol. Pozwala to zminimalizować wchłanianie wody ze światła jelita i pomaga uzyskać jego zadowalające rozdęcie. Dodatkowo roztwory te są dwufazowymi środkami kontrastującymi, powodującymi obniżenie intensywności sygnału w sekwencjach T1-zależnych oraz podwyższenie intensywności sygnału w sekwencjach T2-zależnych, co zwiększa ich wartość diagnostyczną.

W badaniach enterografii MR ocenionych w mojej pracy jako środka kontrastującego użyto glikolu polietylenowego, co jest ogólnie przyjętym standardem (25). Rozdęcie światła jelita cienkiego można uzyskać przy pomocy dwóch technik: enteroklizy lub enterografii. Enterokliza polega na podaniu płynu poprzez zgłąbnik nosowo-żołądkowy. Mazzeo i wsp. uważają, że enterokliza zapewnia wyższą specyficzność oraz lepsze rozdęcie jelita czczego (76). Niestety technika ta wiąże się z koniecznością oceny położenia cewnika w czasie rzeczywistym pod kontrolą fluoroskopową, przez co pacjent narażony jest na promieniowanie jonizujące (77). Enterografia polega na przyjęciu płynu drogą doustną na 30 minut przed badaniem. Według Macariego i wsp., przy zachowaniu odpowiednich odstępów czasowych i prawidłowym doborze środka kontrastującego enterografia

zapewnia wystarczające warunki obrazowania i co istotne, jest lepiej tolerowana przez pacjentów (78). W ocenianych przez mnie badaniach wykorzystano technikę enterografii, uzyskując zadowalające rozdęcie pętli jelitowych co pozwoliło na uzyskanie obrazów diagnostycznych. Z uwagi na małe różnice diagnostyczne, lepszą tolerancję przez pacjenta oraz brak promieniowania jonizującego enterografia jest metodą skuteczną i wystarczającą.

W ostatnich latach liczne badania naukowe skupiają się na ocenie aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna, co ma istotne znaczenie w podejmowaniu decyzji odnośnie terapii lekowej lub zabiegu chirurgicznego (72). Istnieje szereg narzędzi oceniających stopień aktywności choroby: skale endoskopowe, kliniczne i radiologiczne oraz badania laboratoryjne. Najszerzej wykorzystywaną i zastosowaną w mojej pracy skalą kliniczną jest skala CDAI. W licznych publikacjach podkreślana jest konieczność jej modyfikacji lub opracowania nowych narzędzi z uwagi na zależność od ocenającego, złożoność oraz niewystarczającą powtarzalność (79, 80, 81). Dodatkowo Lahiff i wsp. udowodnili, że skala CDAI jest mało specyficzna a jej wartość liczbowa może ulegać podwyższeniu również w innych jednostkach chorobowych, na przykład w zespole jelita drażliwego (82). Pozostaje ona jednak złotym standardem w ocenie aktywności choroby L-C, stanowiąc punkt odniesienia w badaniach klinicznych (83).

W ocenie radiologicznej często używaną skalą o udowodnionej wartości jest MaRIA, która wykorzystuje opracowany wzór matematyczny oraz grubość ściany jelita i stopień wzmocnienia kontrastowego do określenia aktywności choroby (84). W swojej pracy wykazałem istotne korelacje pomiędzy CDAI a MaRIA, zarówno przed, jak i po rozpoczęciu leczenia biologicznego, co świadczy o użyteczności obrazu radiologicznego w określeniu stopnia aktywności choroby. Dane w piśmiennictwie nie są jednoznaczne; Coimbra i wsp. w ostatnio przeprowadzonym, wieloośrodkowym badaniu nie wykazali korelacji pomiędzy CDAI a skalą MaRIA (85). Różnice te mogą wynikać z niejednorodności grup - w cytowanej pracy kwalifikowano pacjentów bez względu na lokalizację choroby i w trakcie różnych terapii lekowych; w mojej rozprawie doktorskiej do grupy badanej zostali włączeni jedynie chorzy z procesem zapalnym zlokalizowanym w końcowym odcinku jelita cienkiego oraz w trakcie terapii biologicznej.

Następnym punktem w ocenie użyteczności skali MaRIA było jej porównanie z badaniami laboratoryjnymi odzwierciedlającymi stany zapalne. Wykazałem istotną korelację z CRP i OB, zarówno przed jak i w trakcie leczenia. Stężenie białka C-reaktywnego jest według wytycznych jednym z bardziej obiektywnych czynników stanowiących o stopniu aktywności procesu chorobowego z uwagi

na krótki czas półtrwania (12). Pomimo że poziom CRP może być podwyższony w innych procesach zapalnych niezwiązanych z chorobą L-C, jest on brany pod uwagę w podejmowaniu decyzji terapeutycznych (86). Zarówno dla CRP jak i OB, w publikacjach wykazano istotne korelacje z obrazem endoskopowym i histologicznym (87, 88, 89). Opad Biernackiego z uwagi na mniej istotne zależności z wyżej wymienionymi niż CRP, powinien być brany pod uwagę tylko wtedy, gdy oznaczenie stężenia CRP nie jest możliwe (86).

Kolejną wykorzystaną przez mnie skalą radiologiczną w ocenie aktywności choroby jest skala SEAS-CD. Wykazałem istotną statystycznie zależność pomiędzy SEAS-CD a CDAI oraz CRP i OB, zarówno przed, jak i po rozpoczęciu leczenia. Podobne wyniki stanowiące o użyteczności skali SEAS-CD uzyskali inni autorzy (90,91). Wykazałem również istotną korelację pomiędzy dwoma skalami, jakimi są MaRIA i SEAS-CD. Porównane skale radiologiczne różnią się od siebie zarówno w odniesieniu do ocenianych zmian chorobowych, jak i ich lokalizacji (84, 90). W skali MaRIA ocenione mogą być zarówno procesy zapalne w jelicie cienkim jak i grubym, wymaga to jednak innego przygotowania chorego z uwagi na konieczność rozdęcia światła jelita grubego (92). Z kolei wartość skali SEAS-CD została określona wyłącznie dla zmian zlokalizowanych w jelicie cienkim, dowiedziono jednak że istnieje możliwość połączenia obrazów radiologicznych jelita cienkiego ze skalami stosowanymi w kolonoskopii do oceny jelita grubego, uzyskując istotne korelacje z badaniami laboratoryjnymi i skalami klinicznymi (90). Kolejną istotną, praktyczną różnicą pomiędzy tymi skalami jest czas potrzebny na opracowanie wyników. Skala MaRIA wymaga wielokrotnych pomiarów intensywności sygnału uzyskiwanych osobno dla każdego odcinka jelita cienkiego i grubego, które zostały podzielone na siedem segmentów. Przy wieloodcinkowej lokalizacji zmian jest to metoda bardzo czasochłonna w odróżnieniu od skali SEAS-CD, będącej przystępnym i szybkim narzędziem w ocenie zmian zapalnych. Podsumowując, skale te nie wykazują istotnych różnic w ocenie zmian chorobowych w jelicie cienkim, a biorąc pod uwagę czas opracowania wyników i możliwość połączenia skali SEAS-CD z danymi z kolonoskopii jest ona interesującą alternatywą dla skali MaRIA. Wyniki te wymagają potwierdzenia w kolejnych pracach badawczych, jako że dotychczas nie opublikowano żadnych opracowań porównujących te dwie skale.

Zarówno dla skali MaRIA jak i SEAS-CD, przed i po rozpoczęciu leczenia nie wykazałem korelacji z poziomem leukocytów. Stężenie białych krwinek nie jest dobrym narzędziem do monitorowania chorób zapalnych jelit; Sheng-Qiang i wsp. określili jego czułość i specyficzność poziomu leukocytów w surowicy krwi na odpowiednio 45% i 90% oraz dokładność na 60% w ocenie aktywności choroby L-C (93). Ostatnie badania skupiają się natomiast na ocenie stosunku neutrofili

do limfocytów lub rozpiętości rozkładu objętości neutrofili (93, 94). Istnieje cały szereg innych markerów biologicznych choroby L-C o różnych zastosowaniach klinicznych. Angriman i wsp. podkreślają wartość oceny poziomu kalprotektyny i laktoferyny w kale w różnicowaniu zmian zapalnych jelit od zaburzeń czynnościowych oraz oceny ryzyka nawrotu klinicznego (95). Z kolei Mendoza i wsp. wskazują na rolę markerów serologicznych w różnicowaniu choroby Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, ich związek z podwyższonym ryzykiem interwencji chirurgicznych oraz konieczność oceny ich korelacji z genotypem i klinicznym fenotypem choroby, co może pomóc w zrozumieniu patomechanizmów leżących u podstaw rozwoju IBD (86).

Istotną cechą w określaniu aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna jest ocena zmian śluzówkowych. Jest to szczególnie ważne, gdyż wycofanie się zmian zapalnych śluzówki stanowi jeden z celów terapii lekowych (96). Mazzuoli i wsp. wykazali, że pacjenci z brakiem lub regresją zmian śluzówkowych uzyskują dłuższe okresy remisji choroby, mają mniejsze ryzyko powikłań, rzadziej wymagają interwencji chirurgicznych oraz mniejsze jest prawdopodobieństwo transformacji złośliwej (97). Dodatkowo chorzy ci rzadziej wymagają hospitalizacji, a jakość ich życia ulega znacznej poprawie (98). Nowe leki, jakimi są preparaty biologiczne wykazują większą skuteczność w leczeniu zmian śluzówkowych niż leki konwencjonalne (99).

Obecnie celem postępowania leczniczego u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna jest ustąpienie zmian śluzówkowych. De Chambrun i wsp. podkreślają brak jednoznacznej definicji powyższego celu oraz konieczność uwzględnienia również regresji procesu zapalnego, a nie tylko jego całkowitego ustąpienia (100). W publikacjach nie wykazano zadowalających korelacji pomiędzy zmianami śluzówkowymi a badaniami laboratoryjnymi i skalami klinicznymi (101, 102). Co więcej, Baars i wsp. udowodnili że większość pacjentów w remisji, definiowanej według punktacji w skali CDAI <150 punktów, wykazuje aktywne zmiany śluzówkowe (103). Wartość rezonansu magnetycznego w ocenie remisji ocenia się na 83%, biorąc jako punkt odniesienia endoskopową skalę CDEIS (104). Pomimo rozwoju techniki MR w odniesieniu do oceny zmian śluzówkowych, kolonoskopia pozostaje złotym standardem. Złożoność problemu dodatkowo komplikuje fakt, iż nawet w prawidłowej endoskopowo śluzówce mogą występować zmiany zapalne, stwierdzane jedynie w badaniach histologicznych (103).

Kolejnym problemem w diagnostyce obrazowej choroby Leśniowskiego-Crohna jest odróżnienie zmian zapalnych od bliznowatych. Zmiany włókniste powstają wskutek przewlekłych procesów zapalnych i w związku z długotrwałym charakterem choroby często ze sobą współistnieją

(105). Bliznowacenie jest ciągłym i dynamicznym procesem, co tłumaczy obserwowaną w niektórych przypadkach postępującą z upływem czasu ewolucję w typ zwężający choroby (106). Niemniej jednak, nawet przy współistnieniu tych zmian ze sobą, klinicznie wartościowe jest określenie, które zmiany dominują z uwagi możliwości wyboru innych sposobów leczenia (107). Zappa i wsp. wykazał związek pomiędzy grubością ściany jelita i intensywnością sygnału w sekwencjach T-2 zależnych a zmianami zapalnymi (105). Wartość stopnia wzmocnienia kontrastowego w określaniu charakteru zmian w danym segmencie jelita nie jest jednoznaczna. Ziech i wsp. udowodnili brak związku pomiędzy zaawansowaniem stanu zapalnego a intensywnością wzmocnienia kontrastowego, podczas gdy Tielbeek i wsp. udokumentowali zależność pomiędzy wymienionymi cechami (108, 109). W publikacjach oceniono również cechę jakościową wzmocnienia kontrastowego. Punwani i wsp. wykazali, że jednorodne wzmocnienie całej ściany koresponduje ze zmianami bliznowatymi, w odróżnieniu od wzmocnienia warstwowego występującego częściej w zmianach zapalnych (110). Rimola i wsp. dowiedli, że największą wartość ma ocena charakteru wzmocnienia 7 minut po podaniu środka kontrastującego, z uwagi na opóźnioną dyfuzję gadolinu do tkanek włóknistych (111). Jest to spowodowane dużą gęstością tkanki bliznowatej i jej skąpym unaczynieniem. Udowodniono również wartość krzywej wzmocnienia w diagnostyce zmian włóknistych, pomimo współistniejących zmian zapalnych (111). Autorzy są jednak zdania, że uzyskane w powyższej pracy korelacje z preparatami histologicznymi nie są wystarczające do zastosowań klinicznych, co podkreśla złożoność problemu i konieczność dalszych badań.

Pomimo postępów terapii lekowych w chorobie Leśniowskiego-Crohna, Jess i wsp. wykazali, że prawie połowa pacjentów w 10 lat od momentu postawienia rozpoznania będzie wymagała leczenia chirurgicznego (112). Odcinkowe resekcje nie są leczeniem przyczynowym, w związku z czym istnieje ryzyko wznowy choroby. Stosowane są różne definicje nawrotu: endoskopowa, kliniczna i chirurgiczna. Wznowie endoskopowej, za jaką uważane jest wystąpienie zmian śluzówkowych przyległe do zespolenia nie musi towarzyszyć wznowa kliniczna rozumiana jako ponowne pojawienie się objawów chorobowych (113). Onali i wsp. wykazali, że wystąpienie zmian śluzówkowych jest istotnym czynnikiem ryzyka nawrotu klinicznego, co podkreśla konieczność wczesnego wykrywania tych zmian (114). Rezonans magnetyczny cechuje się wysoką czułością i swoistością w diagnostyce nawrotów choroby, które wynoszą odpowiednio 100% i 89%. Potwierdzono to w dwóch badaniach oceniając stopień pogrubienia ściany, wzmocnienie kontrastowe i obecność zwężeń przyjmując za punkt odniesienia badania endoskopowe (115, 116).

Nową sekwencją MR stosowaną w ocenie choroby Leśniowskiego-Crohna jest dyfuzja (117). Na podstawie analizy ruchów molekuł wody dostarcza informacji na temat objętości przedziału zewnątrzkomórkowego oraz integralności błon komórkowych danej tkanki (118). W ocenie jakościowej, ze względu na restrykcję dyfuzji, pętle jelitowe ze zmianami zapalnymi wykazują podwyższoną intensywność sygnału, natomiast w ocenie ilościowej jaką jest mapa ADC, obszary te charakteryzują się obniżeniem intensywności sygnału. Przyczyna restrykcji dyfuzji w przewlekłych chorobach zapalnych jelit nie jest znana (119). Najprawdopodobniej jest to skutek infiltracji blaszki właściwej oraz błony podśluzowej jelita przez komórki zapalne. Według Oto i wsp. zwiększa to gęstość komórkową, co przy poszerzeniu naczyń włosowatych oraz możliwości proliferacji ziarniny zmniejszającej objętość przedziału zewnątrzkomórkowego skutkuje restrykcją dyfuzji (119).

Do oceny sekwencji dyfuzyjnej w swojej pracy wykorzystałem obrazy dla współczynnika $b=800$ s/mm². Dotychczas opublikowano jedynie dwie prace porównujące różne liczby b . Qi i wsp. udowodnili wyższą wartość współczynnika $b=800$ s/mm² w porównaniu do $b=1500$, 2000 i 2500 s/mm²; z kolei Sirin i wsp. wykazali przewagę $b=1000$ s/mm² nad $b=500$ s/mm² w wykrywaniu zmian zapalnych (120, 121). W większości obecnie publikowanych prac autorzy wykorzystują wartości liczby b pomiędzy 800 a 1000 s/mm² (122).

W swojej pracy udowodniłem wysoką wartość sekwencji DWI, zarówno w aspekcie jakościowym jak i ilościowym, w odróżnianiu segmentów jelita z aktywnymi procesami zapalnymi od zdrowych pętli jelitowych. Wyniki te pokrywają się z danymi z piśmiennictwa, w ostatnio opublikowanej pracy Foti i wsp. określili czułość oraz swoistość sekwencji DWI w wykrywaniu zmian zapalnych w końcowym odcinku jelita cienkiego na odpowiednio 100% i 100% biorąc za punkt odniesienia obraz endoskopowy (123).

Następnie porównałem grupy badań o różnym sygnale w sekwencji DWI biorąc pod uwagę ogólnie przyjęte wykładniki aktywności choroby: skale kliniczne (CDAI), skale MR (SEAS-CD, MaRIA), grubość ściany oraz badania laboratoryjne (CRP i OB). Zarówno przed, jak i po rozpoczęciu leczenia, wykazałem istotne różnice pomiędzy większością porównywanych grup. Nie wykazałem istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami dla skali MaRIA po rozpoczęciu leczenia, uzyskując wynik bliski istotności statystycznej ($p=0,056$). Biorąc pod uwagę odmienny wynik uzyskany przed rozpoczęciem leczenia (istotna różnica; $p=0,009$) oraz udokumentowaną wartość skali MaRIA w zestawieniach z obrazami DWI-MR, uważam ten wynik za przypadkowy (124, 125, 126, 127). Kolejnym etapem analizy wartości sekwencji DWI było określenie korelacji pomiędzy liczbą ADC a wymienionymi powyżej

wykładnikami aktywności choroby (CDAI, SEAS-CD, MaRIA, grubość ściany, CRP i OB). Dla wszystkich wyżej wymienionych czynników wykazałem istotne korelacje, co potwierdza wysoką wartość sekwencji DWI w ocenie zmian zapalnych jelit i odpowiada danym z piśmiennictwa (123, 124, 125, 126, 128).

Ostatnim etapem analizy sekwencji dyfuzyjnej było wyznaczenie krzywej ROC dla liczby ADC. Jako punkt odniesienia występowania zmian zapalnych przyjęto wartość CDAI ≥ 150 . Pomimo licznych wymienionych wcześniej wad skali CDAI pozostaje ona standardem w ocenie aktywności choroby L-C w badaniach klinicznych; jakkolwiek najbardziej wartościowe byłoby porównanie z obrazem endoskopowym lub materiałem histopatologicznym (83). Wykazałem, że dla badanej grupy liczba ADC przy wartości $\leq 1,71 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ charakteryzuje się wysoką czułością i swoistością w wykrywaniu zmian zapalnych na poziomie odpowiednio 100% i 92,3%. Wyniki te pokrywają się z danymi z piśmiennictwa, gdzie wartości ADC mieszczą się w przedziale od ≤ 1.4 do $\leq 2.4 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (122). Tak szeroki zakres wartości granicznej ADC dla wykrywania zmian zapalnych ściany jelita podkreśla jej małą wartość praktyczną. Pomimo wysokiej czułości pomiary ADC cechują się małą powtarzalnością, nawet w odniesieniu do tych samych pacjentów i takich samych parametrów badania. Kim i wsp. wykazali, że wartości ADC dla złośliwych guzów wątroby podczas badań MR wykonywanych na tym samym aparacie, bez zmian parametrów technicznych i istotnego odstępu czasowego u tych samych pacjentów wykazywały aż 30-procentowe różnice (129). Brak standaryzacji metody enterografii MR skutkuje wykorzystaniem różnych technik badania oraz innych parametrów fizycznych, znaczenie mają też różnice techniczne pomiędzy skanerami MR produkowanymi przez konkurujące firmy. Dodatkową techniczną trudnością w ocenie ilościowej dyfuzji jest wymiennie mała grubość ściany jelita, nawet przy aktywnych zmianach zapalnych, co utrudnia odpowiedni pomiar intensywności sygnału za pomocą ROI; jakkolwiek w różnych publikacjach wykazano wysoką zgodność między obserwatorami i powtarzalność pomiarów (124, 125). Wszystkie wymienione wyżej czynniki skutkują niską użytecznością uzyskiwanych punktów odcięcia dla liczby ADC w codziennej pracy klinicznej (122).

W opublikowanej w 2016 roku meataanalizie, Choi i wsp. określili czułość i swoistość sekwencji DWI na odpowiednio 93% i 91% (130). Autorzy podkreślają jednak znaczną niejednorodność porównywanych grup w odniesieniu do lokalizacji zmian zapalnych (jelito cienkie i/lub grube), natężenia pola magnetycznego (1.5 T lub 3 T), wartości współczynnika b (500, 600, 800, 900 i 1000) oraz punktu odniesienia dla obrazów DWI (badanie enterografii MR z podaniem środka kontrastującego, preparaty histologiczne lub obraz endoskopowy) (117, 120, 124, 125, 126, 127, 131,

132, 133). Co interesujące, w cytowanej metaanalizie wykazano istotną negatywną korelację pomiędzy czułością a wynikami fałszywie pozytywnymi, co jest wynikiem odwrotnym od spodziewanego. Przyczyną takich wniosków jest niedoszacowanie lub przeszacowanie wartości dyfuzji MR w ocenie zmian zapalnych. Biorąc pod uwagę, iż wyższe wartości czułości i specyficzności osiągnęto w badaniach w których punktem odniesienia były obrazy MR po podaniu środka kontrastującego a nie obrazy histopatologiczne lub endoskopowe, oraz brak zaślepienia w stosunku do innych wyników, najprawdopodobniej doszło do przeszacowania wartości sekwencji DWI (130).

Wartości czułości i swoistości sekwencji DWI (odpowiednio 93% i 91%) są nieznacznie wyższe od wyników uzyskiwanych dla badania MR z podaniem środka kontrastowego (odpowiednio 87% i 87%) (84, 130, 134). Najprawdopodobniej przyczyną takich wyników jest błąd w metodologii prac (135). Warto podkreślić, że w publikacjach w których zaślepiono radiologów w odniesieniu do wyników klasycznej enterografii MR czułość i swoistość DWI była znacząco niższa i wynosiła odpowiednio 79% oraz 61% (120, 133). Brak zaślepienia na wyniki enterografii MR z podaniem środka kontrastującego skutkuje wyższym odsetkiem wyników fałszywie pozytywnych. Interesującym jest fakt, że znaczna ilość wyników fałszywie pozytywnych dotyczyła oceny jelita czczego i odbytnicy oraz pacjentów, u których wymienione segmenty jelita nie były dostatecznie rozdęte przez płyny (118, 133, 136,). Podkreśla to konieczność prawidłowego przygotowania pacjenta, najlepiej za pomocą środków podanych doustnie oraz doodbytniczo w przypadku zmian zlokalizowanych w jelicie grubym. Co prawda znacznie zwiększa to inwazyjność metody i dyskomfort pacjenta, jednak w związku z otrzymywaniem wyników fałszywie pozytywnych przez zapadnięte ściany jelita, zarówno w klasycznej enterografii jak i w ocenie sekwencji DWI podejście to, przynajmniej na potrzeby prac naukowych i badań klinicznych jest uzasadnione. Dodatkowo Kyoung-Jo i wsp. wykazali, że wyższa czułość i specyficzność sekwencji DWI w stosunku do klasycznej enterografii odnosi się głównie do objawów miernie nasilonego i umiarkowanego nasilonego stanu zapalnego takich jak przekrwienie śluzówki lub drobne owrzodzenia (133). Według autora, w związku z niedostatecznie udokumentowaną wartością prognostyczną umiarkowanych wykładników zapalenia na przebieg choroby L-C wartość kliniczna dyfuzji w tym aspekcie jest dyskusyjna (137, 138).

W publikacjach dotyczących stosowania sekwencji DWI w diagnostyce choroby L-C zbadano również użyteczność dyfuzji w ocenie jelit bez ich uprzedniego rozdęcia za pomocą doustnych środków kontrastowych. Kiryu i wsp. ocenili tą metodę za skuteczną, za punkt odniesienia obierając klasyczne badania kontrastowe z zastosowaniem siarczanu baru oraz preparaty chirurgiczne (118). Z kolei Jesuratnam-Nielsen i wsp. w badaniu prospektywnym uzyskali niejednoznaczne wyniki,

ocenając czułość DWI w wykrywaniu zmian zapalnych bez rozdęcia światła jelita na 49-82% a swoistość na 85-93% (139). Doustne podanie środka kontrastującego mające zapewnić rozdęcie światła jelita jest metodą dobrze tolerowaną przez pacjentów i nie powoduje działań ubocznych. Biorąc pod uwagę niejednoznaczne wyniki prac oraz wytyczne, w których z powodu wyników fałszywie pozytywnych rozdęcie światła jelita jest złotym standardem, brak podania doustnego środka kontrastującego w codziennej praktyce klinicznej jest nieuzasadniony (25, 118, 139).

Kolejnym problemem klinicznym w zastosowaniu sekwencji DWI w enterografii MR jest pytanie, czy pozwala ona na wykrycie dodatkowych zmian zapalnych w porównaniu do obrazów T-1 zależnych, otrzymywanych po podaniu środka kontrastującego. Z uwagi na różne wartości czułości i specyficzności w zależności od metodologii badania trudno uzyskać jednoznaczną odpowiedź. Nie można wykluczyć, że podwyższenie intensywności sygnału w obrazach DWI, nawet potwierdzone histologicznie, jest jedynie przypadkową zbieżnością, czyli wynikiem fałszywie pozytywnym z uwagi na możliwość występowania subtelnych zmian zapalnych, które są niewykrywalne w standardowych sekwencjach MR (133). Dodatkowo z uwagi na możliwy wysoki odsetek obrazów fałszywie pozytywnych w DWI, uznanie wszystkich obszarów z restrykcją dyfuzji za zmiany zapalne znacznie obniżyłoby specyficzność metody enterografii MR. Przeciwnie, jeśli przyjąć za kryterium zmian zapalnych patologiczne wzmocnienie kontrastowe, po porównaniu obrazów z sekwencją DWI nie uzyskanoby żadnej dodatkowej wartości diagnostycznej, pomijając przypadki błędnej oceny obrazów T-1 zależnych po podaniu środka kontrastującego (122).

Ciekawym i praktycznym zastosowaniem klinicznym jest użyteczność sekwencji DWI w ocenie enterografii MR bez podania dożylnego środka kontrastującego. Pomimo wysokiego bezpieczeństwa środków kontrastujących wykorzystywanych w rezonansie magnetycznym, są one przeciwwskazane u chorych z wysokim ryzykiem powikłań alergicznych, kobiet w ciąży i u pacjentów z niewydolnością nerek z uwagi na ryzyko nefrogennego włóknienia układowego (140). Odcinki jelit ze zmianami zapalnymi definiowanymi jako patologiczne wzmocnienie kontrastowe oraz obszary restrykcji dyfuzji pokrywają się w obrazach poszczególnych sekwencji MR. Niestosowanie środków kontrastujących w enterografii MR jest ciekawym pomysłem, którego użyteczność została potwierdzona w niektórych pracach (118, 128, 141). Postępowanie takie wymagałoby jednak pełnego rozdęcia wszystkich ocenianych pętli jelitowych, z uwagi na opisaną powyżej możliwość wyników fałszywie pozytywnych w zapadniętych odcinkach jelit (118, 133). Dodatkowo wartość sekwencji DWI nie jest udowodniona w określaniu powikłań pozajelitowych (141, 142).

Napisana przez mnie rozprawa doktorska ma kilka słabych punktów. Najistotniejszy z nich to uznanie za punkt odniesienia w ocenie aktywności choroby skali CDAI oraz badań laboratoryjnych. Największą wartość stanowiłoby porównanie skal radiologicznych z obrazem kolonoskopowym lub histopatologicznym, jednak większość tych badań zostało przeprowadzonych w istotnym odstępie czasowym w stosunku do badania MR. Oczywistą wadą jest także retrospektywny charakter pracy. Chciałbym natomiast podkreślić dużą grupę badanych, jako że włączono do niej jedynie chorych z lokalizacją zmian zapalnych ograniczoną do końcowego odcinka jelita cienkiego i jednocześnie poddanych leczeniu biologicznemu. Wartościowe byłoby również zaślepienie interpretacji obrazów MR w stosunku do skal klinicznych i badań laboratoryjnych oraz ocena badań MR przez więcej niż jednego radiologa. Wymienione podwyższyłyby obiektywność metody, jednak z uwagi na samodzielną formę pracy doktorskiej nie było to możliwe.

7. Wnioski

1. Skala aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna w badaniu metodą rezonansu magnetycznego (MaRIA) wykazuje istotne korelacje z badaniami laboratoryjnymi (CRP, OB) oraz kliniczną skalą aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna (CDAI), co potwierdza jej użyteczność w codziennej praktyce klinicznej.

2. Enterograficzna skala aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna (SEAS-CD) wykazuje istotne korelacje z badaniami laboratoryjnymi (CRP, OB) oraz kliniczną skalą aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna (CDAI), co również dowodzi jej użyteczności w codziennej praktyce.

3. Enterograficzne skale aktywności choroby MaRIA i SEAS-CD wykazują istotne korelacje i mogą być stosowane wymiennie w stosunku do zmian zapalnych występujących w końcowym odcinku jelita cienkiego.

4. Sekwencje dyfuzyjne, zarówno w ocenie ilościowej jak i jakościowej wykazują istotne korelacje ze skalami rezonansu magnetycznego (MaRIA, SEAS-CD), badaniami laboratoryjnymi (CRP, OB) oraz skalą kliniczną (CDAI). Dowodzi to użyteczności sekwencji DWI w ocenie zmian zapalnych.

8. Streszczenie

Radiologiczne badania przekrojowe w ostatnich latach stały się podstawowym narzędziem w diagnostyce i monitorowaniu chorób zapalnych jelit. Z uwagi na brak promieniowania jonizującego, możliwość uwidocznienia całej długości jelita oraz ocenę powikłań pozajelitowych najszerzej wykorzystywaną metodą jest enterografia rezonansu magnetycznego (enterografia MR). Nowym narzędziem stosowanym w enterografii MR do oceny zaawansowania i aktywności procesu chorobowego jest sekwencja dyfuzyjna (Diffusion Weighted Imaging - DWI).

Celem pracy było porównanie radiologicznych skal aktywności choroby oraz sekwencji dyfuzyjnej ze skalami klinicznymi i badaniami laboratoryjnymi.

Badaniem objęto łącznie grupę 36 chorych (19 kobiet (53%) i 17 mężczyzn (47%)), hospitalizowanych z powodu choroby Leśniowskiego-Crohna (L-C) oraz poddanych leczeniu biologicznemu z wykorzystaniem przeciwciał przeciw czynnikowi martwicy nowotworu- α (anty-TNF- α). Enterografię MR wykonano przed i po rozpoczęciu leczenia biologicznego, co daje łącznie 72 badania. Następnie wyodrębniono grupę 19 pacjentów, u których wykonano enterografię MR z wykorzystaniem sekwencji DWI. W analizie nie uwzględniono 3 badań ze względu na artefakty ruchowe. Ostatecznej ocenie poddano 35 badań MR. W celu określenia stopnia aktywności choroby wykorzystano dwie skale radiologiczne: skalę aktywności choroby L-C w badaniu metodą rezonansu magnetycznego (Magnetic Resonance Index of Activity - MARIA) oraz enterograficzną skalę aktywności choroby L-C (Simple Enterographic Score for Crohn's Disease - SEAS-CD). Dodatkowo uwzględniono skalę kliniczną aktywności choroby L-C (Crohn's Disease Activity Index - CDAI) oraz badania laboratoryjne: stężenie białka c-reaktywnego (CRP - C-reactive protein), liczbę leukocytów (White Blood Cells - WBC) oraz opad Biernackiego (OB).

Po porównaniu skal radiologicznych (MARIA i SEAS-CD) ze skalą kliniczną (CAI) oraz badaniami laboratoryjnymi (CRP, OB i WBC), osobno dla pacjentów przed i po leczeniu, wykazano istotne korelacje dla wszystkich wyżej wymienionych z wyjątkiem WBC. Potwierdza to skuteczność skal radiologicznych w ocenie i monitorowaniu aktywności choroby L-C oraz podkreśla, że liczba WBC nie jest dobrą metodą do oceny jej zaawansowania. Następnie dokonano porównania dwóch skal radiologicznych, MARIA i SEAS-CD, wykazując istotną korelację, co udowadnia wartość skali SEAS-CD. Skala SEAS-CD umożliwia o wiele prostszą i szybszą ocenę aktywności procesu chorobowego w stosunku do skali MARIA, która wykorzystuje skomplikowany wzór matematyczny. W piśmiennictwie dotychczas nie opublikowano prac naukowych porównujących dwie wyżej wymienione skale.

W ostatnim etapie pracy dokonano analizy obrazów dyfuzyjnych. Porównano wartości DWI oraz ADC zdrowych pętli jelitowych z pętlami jelitowymi zajętymi przez proces chorobowy. Dla obu wykazano istotne różnice, co wskazuje na użyteczność sekwencji dyfuzyjnych w diagnostyce stanu zapalnego. W dalszej kolejności dokonano porównania dwóch grup pacjentów z różnymi wartościami DWI pod kątem skal radiologicznych, klinicznych, badań laboratoryjnych i grubości ściany jelita. Dla wszystkich porównanych grup wykazano istotne różnice, z wyjątkiem skali MARIA po leczeniu biologicznym, uzyskując wynik na granicy istotności statystycznej. Następnie w podobny sposób oceniono zależność pomiędzy wartościami parametru ADC a skalami radiologicznymi, klinicznymi, badaniami laboratoryjnymi i grubością ściany jelita uzyskując istotne korelacje dla wszystkich wyżej wymienionych. Uzyskane wyniki podkreślają użyteczność sekwencji dyfuzyjnych w diagnostyce zmian zapalnych oraz ocenie stopnia zaawansowania choroby.

9. Summary

In recent years radiological cross-sectional imaging modalities became basic instrument in diagnostics and monitoring of inflammatory bowel diseases. Magnetic resonance eneterography (MR enterography) is most valuable method due to lack of ionizing radiation, visualisation of entire bowel and assessment of extraintestinal complications. The new tool used in MR enterography is Diffusion Weighted-Imaging (DWI) sequence.

The aim of this study was to compare radiological scales and MR diffusion sequences with clinical scales and laboratory results.

The study included 35 patients (17 males (47%) and 19 females (53%) hospitalized due to Crohns disease (L-C) and treated with tumor necrosis factor- α antibodies (anty-TNF- α). MR enterography was performed before and after biological treatment - 72 examinations were included into analysis. Afterwards group of 19 patients was extracted, wherein DWI sequences were used in MR enterography. Three of those examinations were rejected because of motion artifacts, which gives total of 35 MR enterographies being reviewed. In order to assess disease activity two radiological scales were used: Magnetic Resonance Index of Activity (MARIA) and Simple Enterographic Score for Cronh's Disease (SEAS-CD). Additionally for clinical and laboratory assessment Crohn's Disease Activity Index (CDAI), C-reactive protein (CRP), White Blood Cells (WBC) and erythrocyte sedimentation rate (OB) were included.

After comparing MARIA and SEAS-CD with CDAI, CRP, OB and WBC, separately for patients before and after biological treatment, there was a strong correlation for all above, except WBC. Results confirm usefulness of radiological scales in monitoring and assessment of disease activity and emphasize that WBC is not proper tool. Then two radiological scales, MARIA and SEAS-CD were compared showing strong correlation, which proves the value of SEAS-CD. SEAS-CD enables easier and faster assessment of disease activity in relation to MARIA, the last one uses complicated mathematical formula. There are no publications comparing these two methods.

In the last part of my dissertation MR diffusion sequence was analyzed, with comparison of DWI and ADC values for healthy and inflamed bowel loops. For both strong differences were presented, which proves role of DWI in assessment of inflammation. Atferwards two groups with different DWI values were compared, considering radiological and clinical scales, laboratory results and bowel wall thickness. For all above strong correlation was found, except MARIA after biological treatment. In analogical way ADC values were evaluated for radiological, clinical scales, laboratory

results and bowel wall thickness, showing strong correlation for all. Results prove usefulness of MR DWI in assessment of inflammatory changes and disease activity.

Piśmiennictwo

1. Burisch J. Crohn's disease and ulcerative colitis. Occurrence, course and prognosis during the first year of disease in a European population-based inception cohort. *Dan Med J*. 2014; 61:B4778.
2. Carbonnel F, Jantchou P, Monnet E et al. Environmental risk factors in Crohn's disease and ulcerative colitis: an update. *Gastroenterol Clin Biol*. 2009;33:S145-57.
3. Vind I, Riis L, Jess T et al. Increasing incidences of inflammatory bowel disease and decreasing surgery rate in Copenhagen City and County, 2003-2005: a population based-study from the Danish Crohn colitis database: current management. *J Crohns Colitis* 2010;4:28-62.
4. Burisch J, Jess T, Martinato M, et al. The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *J Crohns Colitis* 2013;7:322–337.
5. Krajowy Rejestr Choroby Leśniowskiego-Crohna. <http://www.chorobacrohna.pl/>
6. Neuman M, Nanau R. Inflammatory bowel disease: role of diet, microbiota, life style. *Transl Res*. 2012;160(1):29-44.
7. Danese S, Sans M, Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: the role of environmental factors. *Autoimmun Rev*. 2004;3(5):394-400.
8. Horsthuis K, Stokkers PC, Stoker J. Detection of inflammatory bowel disease: diagnostic performance of cross -sectional imaging modalities. *Abdom Imaging*. 2008;33(4):407-16.
9. Schwartz DA, Loftus EV, Tremaine WJ, et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 2002;122:875-80.
10. Charpentier C, Salleron J, Savoye G et al. Natural history of elderly-onset inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Gut* 2014;63(3):423-32.
11. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005;19 Suppl A:5-36.
12. Gomollon F, Dignass A, Annese V et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Menagement of Crohns Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis*. 2017;11(1):3-25.
13. Annese V, Daperno M, Rutter MD et al. European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2013;7:982-1018.

14. Price AB. Overlap in the spectrum of non-specific inflammatory bowel disease 'colitis indeterminate'. *J Clin Pathol* 1978;31:567-77.
15. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S et al. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*. 2006;55(6):749-53.
16. Isene R, Bernklev T, Høie O et al, Extraintestinal manifestations in Crohn's disease and ulcerative colitis: results from a prospective, population-based European inception cohort. *Scand J Gastroenterol*. 2015;50(3):300-5.
17. Ott C, Taksas A, Obermeier F et al. Smoking increases the risk of extraintestinal manifestations in Crohn's disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20(34):12269-76.
18. Botti F, Caprioli F, Pettinari D et al. Surgery and diagnostic imaging in abdominal Crohn's disease. *J Ultrasound*. 2013;18(1):3-17.
19. Dyson JK, Rutter MD. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: what is the real magnitude of the risk? *World J Gastroenterol*. 2012;18(29):3839-48.
20. Kim ER, Chang DK. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: the risk, pathogenesis, prevention and diagnosis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(29):9872-81.
21. Stange EF, Travis SP, Vermeire S. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *Gut*. 2006;55 Suppl 1:i1-15.
22. Maglinte DD, Sandrasegaran K, Tann M. Advances in alimentary tract imaging. *World J Gastroenterol*. 2006;12(20):3139-45.
23. Bernstein CN, Boult IF, Greenberg HM et al. A prospective randomized comparison between small bowel enteroclysis and small bowel follow-through in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1997;113(2):390-8.
24. Maglinte DD, Chernish SM, Kelvin FM et al. Crohn disease of the small intestine: accuracy and relevance of enteroclysis. *Radiology*. 1992;184(2):541-5.
25. Panes A, Bouhnik Y, Reinisch W et al. Imaging techniques for assessment of inflammatory bowel disease: Joint ECCO and ESGAR evidence-based consensus guidelines. *J Crohns Colitis*. 2013;7(7):556-85.
26. Lee SS, Kim AY, Yang SK et al. Crohn disease of the small bowel: comparison of CT enterography, MR enterography, and small-bowel follow-through as diagnostic techniques. *Radiology*. 2009;251(3):751-61.
27. Masselli G, Casciani E, Polettini E et al. Assessment of Crohn's disease in the small bowel: Prospective comparison of magnetic resonance enteroclysis with conventional enteroclysis. *Eur Radiol*. 2006;16(12):2817-27.

28. Gaca AM, Jaffe TA, Delaney S et al. Radiation doses from small-bowel follow-through and abdomen. *Pediatr Radiol* 2008;38:285–91.
29. Strobel D, Goertz RS, Bernatik T. Diagnostics in inflammatory bowel disease: ultrasound. *World J Gastroenterol* 2011;17: 3192–7.
30. Spalinger J, Patriquin H, Miron MC et al. Doppler US in patients with Crohn disease: vessel density in the diseased bowel reflects disease activity. *Radiology*. 2000;217(3):787-91.
31. Fraquelli M, Colli A, Casazza G et al. Role of US in detection of Crohn disease: meta-analysis. *Radiology*. 2005;236(1):95-101.
32. Asthana AK, Friedman AB, Maconi G et al. Failure of gastroenterologists to apply intestinal ultrasound in inflammatory bowel disease in the Asia-Pacific: a need for action. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015;30(3):446-52.
33. Quaia E. Contrast-enhanced ultrasound of the small bowel in Crohn's disease. *Abdom Imaging*. 2013;38(5):1005-13.
34. Bialecki M, Bialecka A, Laskowska K et al. Contrast-enhanced ultrasonography for the determination of Crohn's disease activity - preliminary experience. *Pol J Radiol*. 2014;79:70-4.
35. Serafin Z, Bialecki M, Bialecka A et al. Contrast-enhanced Ultrasound for Detection of Crohn's Disease Activity: Systematic Review and Meta-analysis. *J Crohns Colitis*. 2016;10(3):354-62.
36. Quaia E, De Paoli L, Stocca T et al. The value of small bowel wall contrast enhancement after sulfur hexafluoride-filled microbubble injection to differentiate inflammatory from fibrotic strictures in patients with Crohn's disease. *Ultrasound Med Biol*. 2012;38(8):1324-32.
37. Conti CB, Giunta M, Gridavilla D, et al. Role of Bowel Ultrasound in the Diagnosis and Follow-up of Patients with Crohn's Disease. *Ultrasound Med Biol*. 2017;pii:S0301-5629(16)30458-6.
38. Horsthuis K, Bipat S, Bennink RJ et al. Inflammatory bowel disease diagnosed with US, MR, scintigraphy, and CT: meta-analysis of prospective studies. *Radiology*. 2008;247(1):64-79
39. Paulsen SR, Huprich JE, Fletcher JG et al. CT enterography as a diagnostic tool in evaluating small bowel disorders: review of clinical experience with over 700 cases. *Radiographics*. 2006;26(3):641-57; discussion 657-62.
40. Zissin R, Osadchy A, Gayer G et al. Abdominal CT findings in small bowel perforation. *Br J Radiol*. 2009;82(974):162-71.
41. Rypens F, Dubois J, Garel L et al. Percutaneous drainage of abdominal abscesses in pediatric Crohn's disease. *AJR Am J Roentgenol*. 2007;188(2):579-85.
42. Coakley FV, Gould R, Yeh BM et al. CT radiation dose: what can you do right now in your practice? *AJR Am J Roentgenol*. 2011;196(3):619-25.

43. Silva AC, Lawder HJ, Hara A et al. Innovations in CT dose reduction strategy: application of the adaptive statistical iterative reconstruction algorithm. *AJR Am J Roentgenol.* 2010;194(1):191-9.
44. Feuerbach S. MRI enterography: the future of small bowel diagnostics? *Dig Dis.* 2010;28(3):433-8.
45. Negaard A, Paulsen V, Sandvik L et al. A prospective randomized comparison between two MRI studies of the small bowel in Crohn's disease, the oral contrast method and MR enteroclysis. *Eur Radiol.* 2007;17(9):2294-301.
46. Masoudi A, Hosseini HR, Reyhani SM et al. Long-term investigation on the phase stability, magnetic behavior, toxicity, and MRI characteristics of superparamagnetic Fe/Fe-oxide core/shell nanoparticles. *Int J Pharm.* 2012;439(1-2):28-40.
47. Sahni VA, Ahmad R, Burling D. Which method is best for imaging of perianal fistula? *Abdom Imaging.* 2008;33(1):26-30.
48. Panés J, Bouzas R, Chaparro M et al. Systematic review: the use of ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for the diagnosis, assessment of activity and abdominal complications of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34(2):125-45.
49. Walecki J, Pawłowska-Detko A, Adamczyk M. Rola współczesnych metod obrazowania w rozpoznaniu i monitorowaniu otępienia Pol. *Przegl. Neurol* 2007;3(2):69-89.
50. Gierek T, Paluch J, Pencak P et al. Magnetic resonance tractography in neuroradiological diagnostic aspects. *Otolaryngol Pol.* 2009;63(5):403-6.
51. Guo Y, Cai YQ, Cai ZL et al. Differentiation of clinically benign and malignant breast lesions using diffusion-weighted imaging. *J Magn Reson Imaging.* 2002;16(2):172-8.
52. Stejskal EO, Tanner JE. Spin diffusion measurements: spin echoes in the presence of a time-dependent field gradient. *J Chem Phys.* 1965;42(1):288.
53. Srinivasan A, Goyal M, Al Azri F et al. State-of-the-Art Imaging of Acute Stroke. *Radiographics.* 2006;26 Suppl 1:S75-95.
54. Schouten TM, Koini M, de Vos F et al. Assessment of brain core temperature using MR DWI-thermometry in Alzheimer disease patients compared to healthy subjects. *Neuroimage Clin.* 2016;11:46-51.
55. Kociemba A, Pyda M, Katulska K et al. Comparison of diffusion-weighted with T2-weighted imaging for detection of edema in acute myocardial infarction. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2013;15:90.

56. Brunsing RL, Schenker-Ahmed NM, White NS et al. Restriction spectrum imaging: An evolving imaging biomarker in prostate MRI. *J Magn Reson Imaging*. 2017;45(2):323-336.
57. Huh J, Kim KJ, Park SH et al. Diffusion-Weighted MR Enterography to Monitor Bowel Inflammation after Medical Therapy in Crohn's Disease: A Prospective Longitudinal Study. *Korean J Radiol*. 2017;18(1):162-172.
58. Hommes DW, van Deventer SJ. Endoscopy in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2004;126(6):1561-73.
59. Cherian S, Singh P. Is routine ileoscopy useful? An observational study of procedure times, diagnostic yield, and learning curve. *Am J Gastroenterol*. 2004;99(12):2324-9.
60. Yano T, Yamamoto H. Current state of double balloon endoscopy: the latest approach to small intestinal diseases. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009;24(2):185-92.
61. Alexander JA, Leighton JA. Capsule endoscopy and balloon -assisted endoscopy: competing or complementary technologies in the evaluation of small bowel disease? *Curr Opin Gastroenterol*. 2009;25(5):433-7.
62. Nakamura T, Terano A. Capsule endoscopy: past, present, and future. *J Gastroenterol*. 2008;43(2):93-9.
63. Bar-Meir S. Review article: capsule endoscopy - are all small intestinal lesions Crohn's disease? *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24 Suppl 3:19-21.
64. Swain P. The future of wireless capsule endoscopy. *World J Gastroenterol*. 2008;14(26):4142-5.
65. Kopylov U, Seidman EG. Role of capsule endoscopy in inflammatory bowel disease *World J Gastroenterol* 2014;20(5):1155-1164.
66. Eliakim R. Video capsule endoscopy of the small bowel. *Curr Opin Gastroenterol*. 2013;29(2):133-9.
67. Hartmann D. Capsule endoscopy and Crohn's disease. *Dig Dis*. 2011;29 Suppl 1:17-21.
68. Annovazzi A, Bagni B, Burrone L et al. Nuclear medicine imaging of inflammatory/infective disorders of the abdomen. *Nucl Med Commun*. 2005;26(7):657-64.
69. Gotthardt M, Bleeker-Rovers CP, Boerman OC et al. Imaging of inflammation by PET, conventional scintigraphy, and other imaging techniques. *J Nucl Med*. 2010;51(12):1937-49.
70. Health risks from exposure to low levels of ionizing radiation: BEIR VII Phase 2. In: Division on Earth and Life Studies, editor. Committee to assess health risks from exposure to low levels of ionizing radiation BoRER. Washington, DC: National Research Council of the National Academies; 2006.

71. Groshar D, Bernstine H, Stern D et al. PET/CT enterography in Crohn disease: correlation of disease activity on CT enterography with 18F-FDG uptake. *J NuclMed* 2010;51:1009–14.
72. Magarotto A, Orlando S, Coletta M et al. Evolving roles of cross-sectional imaging in Crohn's disease. *Dig Liver Dis.* 2016;30.pii:S1590-8658(16)30434-0.
73. Marshall JK, Cawdron R, Zealley I et al. Prospective comparison of small bowel meal with pneumocolon versus ileo-colonoscopy for the diagnosis of ileal Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1321-9.
74. Qiu Y, Mao R, Chen BL et al. Systematic review with meta-analysis: magnetic resonance enterography vs. computed tomography enterography for evaluating disease activity in small bowel Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;40(2):134-46.
75. Kuehle CA, Ajaj W, Ladd SC et al. Hydro-MRI of the small bowel: effect of contrast volume, timing of contrast administration, and data acquisition on bowel distention. *AJR Am J Roentgenol.* 2006;187(4):W375-85.
76. Mazzeo S, Caramella D, Battolla L et al. Crohn disease of the small bowel: spiral CT evaluation after oral hyperhydration with isotonic solution. *J Comput Assist Tomogr.* 2001;25(4):612-6.
77. Minordi LM, Vecchioli A, Mirk P et al. CT enterography with polyethylene glycol solution vs CT enteroclysis in small bowel disease. *Br J Radiol.* 2011;84(998):112-9.
78. Macari M, Megibow AJ, Balthazar EJ. A pattern approach to the abnormal small bowel: observations at MDCT and CT enterography. *AJR Am J Roentgenol.* 2007;188(5):1344-55.
79. Sands BE, Ooi CJ. A survey of methodological variation in the Crohn's disease activity index. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:133–8.
80. Thia KT, Sandborn WJ, Lewis JD et al. Defining the optimal response criteria for the Crohn's disease activity index for induction studies in patients with mildly to moderately active Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2008;103:3123–31.
81. de Dombal FT, Softley A. IOIBD report no 1: observer variation in calculating indices of severity and activity in Crohn's disease. *International Organisation for the Study of Inflammatory Bowel Disease. Gut.* 1987;28(4):474-81.
82. Lahiff C, Safaie P, Awais A et al. The Crohn's disease activity index (CDAI) is similarly elevated in patients with Crohn's disease and in patients with irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;37(8):786-94.
83. Sandborn WJ, Feagan BG, Hanauer SB et al. A review of activity indices and efficacy endpoints for clinical trials of medical therapy in adults with Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2002;122(2):512-30.

84. Rimola J, Ordás I, Rodríguez S et al. Magnetic resonance imaging for evaluation of Crohn's disease: validation of parameters of severity and quantitative index of activity. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(8):1759-68.
85. Coimbra AJ, Rimola J, O'Byrne S et al. Magnetic resonance enterography is feasible and reliable in multicenter clinical trials in patients with Crohn's disease, and may help select subjects with active inflammation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43(1):61-72.
86. Mendoza JL, Abreu MT. Biological markers in inflammatory bowel disease: practical consideration for clinicians. *Gastroenterol Clin Biol*. 2009;33 Suppl 3:S158-73.
87. Solem CA, Loftus EV, Jr., Tremaine WJ et al. Correlation of C-reactive protein with clinical, endoscopic, histologic, and radiographic activity in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005; s11:707-12.
88. Niederau C, Backmerhoff F, Schumacher B et al. Inflammatory mediators and acute phase proteins in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Hepatogastroenterology* 1997;44:90-107.
89. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. C-reactive protein as a marker for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:661-5.
90. Eder P, Katulska K, Łykowska-Szuber L et al. Magnetic resonance enterography is feasible and reliable in multicenter clinical trials in patients with Crohn's disease, and may help select subjects with active inflammation. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej* 2013; 123 (7-8).
91. Eder P, Katulska K, Krela-Kaźmierczak I et al. The influence of anti-TNF therapy on the magnetic resonance enterographic parameters of Crohn's disease activity. *Abdom Imaging*. 2014;40(7):2210-8.
92. Rimola J, Rodríguez S, García-Bosch O et al. Magnetic resonance for assessment of disease activity and severity in ileocolonic Crohn's disease. *Gut*. 2009;58(8):1113-20.
93. Sheng-Qiang Gao, Li-Dong Huang, Rui-Jie Dai et al. Neutrophil-lymphocyte ratio: a controversial marker in predicting Crohn's disease severity. *Int J Clin Exp Pathol* 2015;8(11):14779-14785.
94. Aydemir Y, Pinar A, Hizal G et al. Neutrophil volume distribution width as a new marker in detecting inflammatory bowel disease activation. *Int J Lab Hematol*. 2017;39(1):51-57.
95. Angriman I, Scarpa M, D'Inca R et al. Enzymes in feces: useful markers of chronic inflammatory bowel disease. *Clin Chim Acta* 2007;381:63-8.
96. Fiorino G, Cesarini M, Indriolo A et al. Mucosal healing in ulcerative colitis: where do we stand? *Current Drug Targets* 2011;12:1417-23.

97. Mazzuoli S, Guglielmi FW, Antonelli E et al. Definition and evaluation of mucosal healing in clinical practice. *Dig Liver Dis.* 2013;45(12):969-77.
98. Actis GC, Pellicano R, David E et al. Azathioprine, mucosal healing in ulcerative colitis, and the chemoprevention of colitic cancer: a clinical-practice-based forecast. *Inflammation & Allergy Drug Targets* 2010;9:6e9.
99. Rutgeerts P, Van Assche G, Sandborn WJ et al. Adalimumab induces and main-tains mucosal healing in patients with Crohn's disease: data from the EXTENDtrial. *Gastroenterology* 2012;142,1102e11.e2.
100. De Chambrun G, Peryrin Biroulet L, Lemman M et al. Clinical Implications of mucosal healing for the management of IBD. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 2010;7:15–29.
101. Lemann M, Mary JY, Colombel JF et al. A randomized, double-blind, controlled withdrawal trial in Crohn's disease patients in long-term remission on azathioprine. *Gastroenterology* 2005;128:1812–1818.
102. Jones J, Loftus EV Jr, Panaccione R et al. Relationships between disease activity and serum and fecal biomarkers in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1218–1241.
103. Baars JE, Nuij VJ, Oldenburg B et al. Majority of patients with inflammatory bowel disease in clinical remission have mucosal inflammation. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18(9):1634-40.
104. Ingrid Ordás, Jordi Rimola, Sonia Rodríguez et al. Accuracy of Magnetic Resonance Enterography in Assessing Response to Therapy and Mucosal Healing in Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology* 2014;146:374–382.
105. Zappa M, Stefanescu C, Cazals-Hatem D et al. Which magnetic resonance imaging findings accurately evaluate inflammation in small bowel Crohn's disease? A retrospective comparison with surgical pathologic analysis. *Inflammatory Bowel Diseases* 2011;17:984–93.
106. Peyrin-Biroulet L, Loftus EV, Colombel JF et al. The natural history of adult Crohn's disease in population-based cohorts. *American Journal of Gastroenterology* 2010;105:289–97.
107. Rieder F, Zimmermann EM, Remzi FH et al. Crohn's disease complicated bystrictures: a systematic review. *Gut* 2013;62:1072–84.
108. Ziech ML, Bipat S, Roelofs JJ et al. Retrospective comparison of magneticresonance imaging features and histopathology in Crohn's disease patients.*European Journal of Radiology* 2011;80:e299–305.

109. Tielbeek JA, Ziech ML, Li Z et al. Evaluation of conventional, dynamic con-trast enhanced and diffusion weighted MRI for quantitative Crohn's diseaseassessment with histopathology of surgical specimens. *European Radiology* 2014;24:619–29.
110. Punwani S, Rodriguez-Justo M, Bainbridge A et al. Mural inflammation in Crohn disease: location-matched histologic validation of MR imaging features. *Radiology* 2009;252:712–20.
111. Rimola J, Planell N, Rodríguez S et al. Characterization of inflammation and fibrosis in Crohn's disease lesions by magnetic resonance imaging. *American Journal of Gastroenterology* 2015;110:432–40.
112. Jess T, Riis L, Vind I et al. Changes in clinical characteristics, course, and prognosis of inflammatory bowel disease during the last 5 decades: a population-based study from Copenhagen, Denmark. *Inflammatory Bowel Diseases* 2007;13:481–9.
113. Orlando A, Mocciaro F, Renna S et al. Early post-operative endoscopic recurrence in Crohn's disease patients: data from an Italian Group for the study of inflammatory bowel disease (IG-IBD) study on a large prospective multicenter cohort. *Journal of Crohn's and Colitis* 2014;8:1217–21.
114. Onali S, Calabrese E, Petruzzello C et al. Post-operative recurrence of Crohn's disease: a prospective study at 5 years. *Digestive and Liver Disease* 2016;48:489–94.
115. Sailer J, Peloschek P, Reinisch W et al. Anastomotic recurrence of Crohn's disease after ileocolic resection: comparison of MR enteroclysis with endoscopy. *European Radiology* 2008;18:2512–21.
116. Koilakou S, Sailer J, Peloschek P, et al. Endoscopy and MR enteroclysis: equivalent tools in predicting clinical recurrence in patients with Crohn's disease after ileocolic resection. *Inflammatory Bowel Diseases* 2010;16:198–203.
117. Kiryu S, Dodanuki K, Takao H et al. Free-breathing diffusion weighted imaging for the assessment of inflammatory activity in Crohn's disease. *2009 J Magn Reson Imaging* 29:880–886.
118. Lin G, Ng KK, Chang CJ et al. Myometrial invasion in endometrial cancer: diagnostic accuracy of diffusion-weighted 3.0-T MR imaging—initial experience. *2009;250(3):784–792.*
119. Oto A, Zhu F, Kulkarni K et al. Evaluation of diffusion weighted MR imaging for detection of bowel inflammation in patients with Crohn's disease. *2009 Acad Radiol* 16:597–603.
120. Qi F, Jun S, Qi Q et al. Utility of the diffusion weighted imaging for activity evaluation in Crohn's disease patients underwent magnetic resonance enterography. *BMC Gastroenterol* 2015;15:12.

121. Sirin S, Kathemann S, Schweiger B et al. Magnetic resonance colonography including diffusion-weighted imaging in children and adolescents with inflammatory bowel disease: do we really need intravenous contrast? *Invest Radiol* 2015;50:32–39.
122. Seong Ho Park. DWI at MR Enterography for Evaluating Bowel Inflammation in Crohn Disease. *AJR Am J Roentgenol*. 2016;207(1):40-8.
123. Foti PV, Farina R, Coronella M et al. Crohn's disease of the small bowel: evaluation of ileal inflammation by diffusion weighted MR imaging and correlation with the Harvey-Bradshaw index. *Radiol Med*. 2015;120(7):585-94.
124. Buisson A, Joubert A, Montoriol PF et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for detecting and assessing ileal inflammation in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37:537–545.
125. Hordonneau C, Buisson A, Scanzi J et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in ileocolonic Crohn's disease: validation of quantitative index of activity. *Am J Gastroenterol*. 2014;109:89–98.
126. Tielbeek JA, Ziech ML, Li Z et al. Evaluation of conventional, dynamic contrast enhanced and diffusion weighted MRI for quantitative Crohn's disease assessment with histopathology of surgical specimens. *Eur Radiol*. 2014;24:619–629.
127. Caruso A, D'Inca R, Scarpa M et al. Diffusion-weighted magnetic resonance for assessing ileal Crohn's disease activity. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20:1575–1583.
128. Oussalah A, Laurent V, Bruot O et al. Diffusion-weighted magnetic resonance without bowel preparation for detecting colonic inflammation in inflammatory bowel disease. 2010 *Gut* 59(8):1056–1065
129. Kim SY, Lee SS, Byun JH et al. Malignant hepatic tumors: short-term reproducibility of apparent diffusion coefficients with breath-hold and respiratory-triggered diffusion-weighted MR imaging. *Radiology* 2010;255:815–823.
130. Choi SH, Kim KW, Lee JY et al. Diffusion-weighted Magnetic Resonance Enterography for Evaluating Bowel Inflammation in Crohn's Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(3):669-79.
131. Oto A, Kayhan A, Williams JTB et al. Active Crohn's disease in the small bowel: evaluation by diffusion weighted imaging and quantitative dynamic contrast enhanced MR imaging. *J Magn Reson Imaging*. 2011;33:615–624.

132. Sato H, Tamura C, Narimatsu K et al. Magnetic resonance enterocolonography in detecting erosion and redness in intestinal mucosa of patients with Crohn's disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015;30:667–673.
133. Kim KJ, Lee Y, Park SH et al. Diffusion-weighted MR enterography for evaluating Crohn's disease: how does it add diagnostically to conventional MR enterography? *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(1):101-9.
134. Church PC, Turner D, Feldman BM et al. Systematic review with metaanalysis: magnetic resonance enterography signs for the detection of inflammation and intestinal damage in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41:153–166.
135. Sica GT. Bias in research studies. *Radiology*. 2006;238:780–789.
136. Panés J, Ricart E, Rimola J. New MRI modalities for assessment of inflammatory bowel disease. *Gut*. 2010;59(10):1308-9.
137. Allez M, Lémann M. Role of endoscopy in predicting the disease course in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2010;16(21):2626-32.
138. Buisson A, Petitcolin V. Commentary: diffusion-weighted magnetic resonance imaging - a novel way to assess disease activity in Crohn's disease? Authors' reply. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37(8):834.
139. Jesuratnam-Nielsen K, Logager VB, Rezanavaz-Gheshlagh B et al. Plain magnetic resonance imaging as an alternative in evaluating inflammation and bowel damage in inflammatory bowel disease: a prospective comparison with conventional magnetic resonance followthrough. *Scand J Gastroenterol* 2015;50:519–527.
140. Thomsen HS, Morcos SK, Almen T et al. Nephrogenic systemic fibrosis and gadolinium-based contrast media: updated ESUR Contrast Medium Safety Committee guidelines. *Eur Radiol* 2013;23:307–318.
141. Seo N, Park SH, Kim KJ et al. MR enterography for the evaluation of small-bowel inflammation in Crohn disease by using diffusion-weighted imaging without intravenous contrast material: a prospective noninferiority study. *Radiology* 2016;278:762–772.
142. Ream JM, Dillman JR, Adler J et al. MRI diffusion-weighted imaging (DWI) in pediatric small bowel Crohn disease: correlation with MRI findings of active bowel wall inflammation. *Pediatr Radiol*. 2013;43:1077–1085.