

Korelace mezi klinickou manifestací a nálezem na magnetické rezonanci u pacientů s roztroušenou sklerózou

doc. MUDr. Manuela Vaněčková, Ph.D., prof. MUDr. Zdeněk Seidl, CSc.

Oddělení MR, Radiodiagnostická klinika, 1. LF UK a VFN v Praze

Magnetická rezonance má u onemocnění roztroušenou sklerózou zcela zásadní postavení. Je nejdůležitější z paraklinických vyšetření pro diagnostiku onemocnění, další její neméně významná role je predikce budoucího vývoje onemocnění a prakticky celoživotní monitorace aktivity onemocnění, respektive úspěšnosti léčby. Magnetická rezonance přináší i důležité informace při rozkrývání patologických procesů, ke kterým u RS dochází. Detekce hypersignálních ložisek v bílé hmotě v T2 váženém obraze byla prvním patologickým nálezem, který byl korelován s klinickým postižením pacienta. Kromě ložiskového postižení bílé hmoty můžeme detekovat patologii i v normálně vypadající bílé hmotě, sleduje se i topografie postižení. V poslední době se především díky vývoji nových sekvencí a užití přístrojů o vyšší síle magnetického pole zjistilo, že u RS jsou velmi často přítomna kortikální ložiska. V šedé hmotě se nedetekují pouze ložiska, ale i difúzní postižení, sleduje se například zvýšená akumulace železa v souvislosti s probíhající neurodegenerací. Měří se atrofie mozku (celková či regionální), s progresí disability nejlépe koreluje atrofie šedé hmoty a celková atrofie. Zvýšená pozornost se věnuje také míše, kde se ukázalo, že i když je nález často jen diskretní, ložiskové či difúzní patologické změny na MR jsou přítomny u většiny nemocných s RS. V neposlední řadě je MR důležitá pro ozřejmení plasticity mozku, funkční MR pomáhá vizualizovat kortikální reorganizaci.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, magnetická rezonance, disability, monitorace.

Correlation between magnetic resonance imaging and clinical disability in multiple sclerosis

Magnetic resonance imaging, MRI, is the most important paraclinical test for diagnostics of multiple sclerosis, MS. Equally important role of MRI is a prediction of future clinical status and lifelong monitoring of disease activity and response to its treatment. MRI also provides important information at the unveiling of pathological processes which occur in MS. Detection T2 hypersignal lesions in the white matter was the first pathology, which was correlated with clinical disability. In addition to bearing impairment of white matter, pathology can be detected even in normally appearing white matter; the topography of disability being investigated too. Recently, primarily due to the development of new sequences and use of higher-field-strength MR units, it was observed that cortical lesions are often present in MS. Not only lesions are observed in grey matter but also diffusive disability; for example it is observed as increased accumulation of iron in connection with the ongoing neurodegeneration. Brain atrophy, total or regional, is being investigated. When the best correlates with the progression of disability the atrophy of grey matter and total atrophy. Increased attention also focuses on the spinal cord, where it was shown that even when the findings are often referred to as discrete, focal or diffuse pathological changes to the MRI are present in the majority of MS patients too. Finally, MRI is important to ascertain the brain plasticity; functional MRI helps to visualize cortical reorganization.

Key words: multiple sclerosis, magnetic resonance imaging, disability, MR volumetry.

Úvod

Roztroušená skleróza (RS) je chronické zá-
nětlivé onemocnění centrálního nervového
systému s autoimunitními rysy v patogenezi
postihující mladé jedince (první příznaky větši-
nou ve věku 20–40 let). Magnetická rezonance
(MR) má u tohoto onemocnění zcela zásad-
ní roli, z hlediska diagnostiky je nejdůležitěj-
ší z paraklinických vyšetření. Poslední revize
McDonaldových kritérií z roku 2010 umožnila
zvýšit senzitivitu diagnostiky jen při minimálně
snížené specifitě oproti předchozím kritériím.
Tato skutečnost umožňuje časné zahájení léčby,
což je nejdůležitější faktor ovlivnění průběhu
choroby. Magnetická rezonance je schopna
již od počátku predikovat pravděpodobný

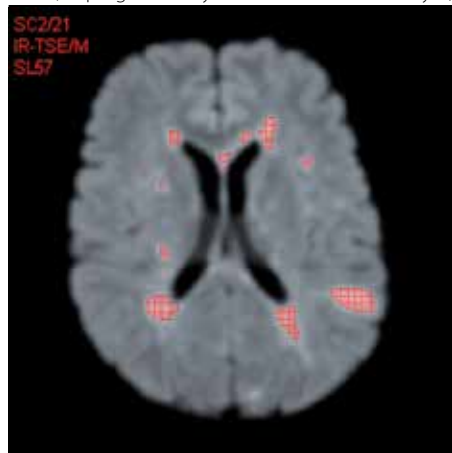
vývoj onemocnění u pacienta, pomáhá tak
klinickému lékaři při vhodném nastavení te-
rapie od počátku nemoci. V průběhu léčby
pacienta je nejvýznamnější rolí MR monitorace
její úspěšnosti, respektive zda je dostatečně
potlačena aktivita onemocnění. Lze říci, že MR
provází pacienty s onemocněním RS prakticky
po celý jejich život.

V článku se chceme zaměřit na širší pojetí
nálezu na MR ve spojitosti s disability, res-
pektive zmínit celé spektrum nálezů na MR
i s vědomím, že mnohé výsledky zobrazení jsou
stále spíše v rovině experimentální. V klinické
praxi mají použití především dvě hlavní moni-
torační techniky, a tím je T2 lesion load/počítání
aktivních lézí a měření atrofie.

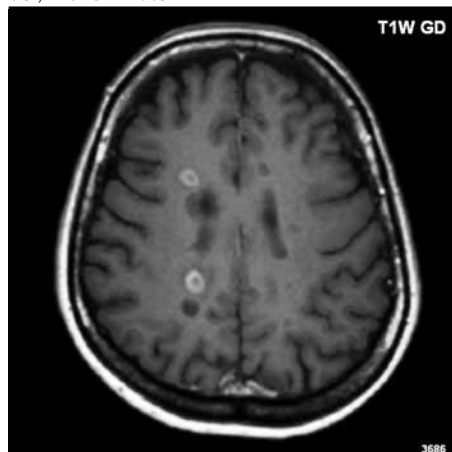
Ložiska v bílé hmotě

T2 hypersignální ložiska ve spojitosti s disa-
bilitou jsou sledována již od začátku vyšetřování
pomocí MR. Od počáteční skepse, že tento nález
je vhodný především pro diagnostiku onemoc-
nění, ale méně vhodný, vzhledem k nespecifi-
tě ložisek, pro korelaci s klinickým postižením,
až po současnou MR monitoraci, kdy hodnocení
počtu/objemu T2 ložisek je jedním z hlavních
sledovaných kritérií u mezinárodních lékových
studií. Ložiska odrážejí řadu procesů probí-
hajících u RS a konvenční MR zobrazení není
schopné je diferencovat. Hypersignální ložiska
v T2 váženém obraze mohou být korelátem jak
zánětu, tak i demyelinizace, remyelinizace, edé-
mu, gliózy, axonální ztráty, což popsal Barkhof

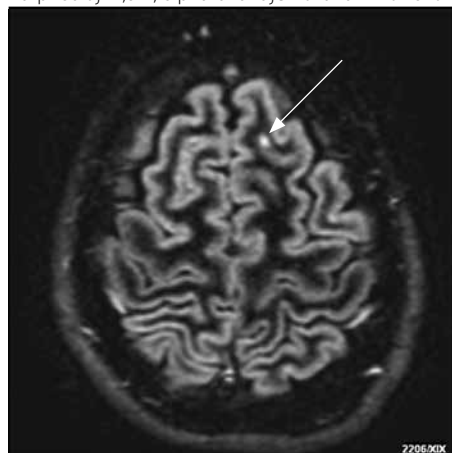
Obrázek 1. Plně automatické měření T2 lesion loadu. Po prostorové koregistraci, sérii morfologických a filtračních operací a vyrovnaní signálové intenzity bílé hmoty na hodnotu 5 000, jsou červeně označena ložiska o signálové intenzitě 9 000 a více a je automaticky spočítán objem ložisek (měření pomocí programu ScanView.cz, vyvinutém na oddělení MR 1. LF UK a VFN Praha, naprogramovaným RNDr. Janem Krásenským)



Obrázek 2. U dvou ložisek v bílé hmotě pravé mozkové hemisféry je patrný prstenčitý enhancement po podání gadoliniové kontrastní látky. Dále je patrné několik hyposignálních ložisek (černých děr) v bílé hmotě



Obrázek 3. Double inversion recovery (DIR), vyšetření na přístroji 1,5 T, šipka ukazuje kortikální ložisko



jako klinicko-radiologický paradox. Při další re-vizi tohoto paradoxu již byl diskutován i výrazný podíl dalších patologických změn v MR obraze

ve spojitosti s disabilitou, stejně tak i limitace EDSS škály hodnotící klinické postižení (EDSS škála nezohledňuje dostatečně všechny funkce, které mohou být u RS postiženy) (Barkhof, 2002). Nutno zmínit, že i přes tento kritický postoj, se nepochybně význam hodnocení počtu ložisek při vstupním vyšetření na predikci dlouhodobého klinického stavu (Finisku et al., 2008). Výsledky ukazují, že ačkoliv klinický nález obvykle neodpovídá topice lézí supratentoriálně zobrazených, ložiska lokalizována infratentoriálně, zvláště postižení mozečkových pedunkulů naopak často koreluje s klinickým postižením (Preziosa et al., 2014). Práce Sormani et al. ukázala, že i přes nízkou korelaci s klinickým stavem, T2 ložiska splňují požadavky na zavedení zástupného znaku pro monitoraci úspěšnosti léčby (Sormani et al., 2011).

Na MR se měří buď objem ložisek – lesion load či se určuje počet ložisek, respektive nová či zvětšená ložiska (obrázek 1). Při užití nekonvenčních MR metod (i když toto dělení je diskutabilní), tj. vyšetření s magnetizačním transferem (MT), zobrazení tenzorů difuze (DTI), MR spektroskopie (MRS) a i relaxometrie pomáhají při specifikaci substrátu. Například odlišení remyelinizovaných lézí od demyelinizovaných pomocí MTR (remyelinizované léze mají vyšší hodnotu). Voxel-based analýza s použitím MT umožňuje sledovat oba procesy v rámci dynamiky změn uvnitř plaky. Ložiska, která jsou hyposignální v T1 váženém obraze (černé díry), mají nižší MTR než ložiska bez hyposignálního korelátu v T1 váženém obraze. Specifita ložisek, tím i vlastní diagnostiky onemocnění, se zvyšuje při použití MR o vysoké síle magnetického pole, MR přístroje o síle vyšší než 3 T jsou schopny zobrazit uprostřed plaky věnu či venulu, což je typické pro RS. Tyto informace jsou pouze z literárních údajů, v České republice jsou pro vyšetření pacientů používány pouze MR o síle 3 T a méně.

Část T2 hypersignálních lézí má korelát v hypointenzních ložiscích v T1 váženém obraze (černé díry). Tato ložiska mohou být a) tranzitní (nezobrazíme je za 6–12 měsíců, jsou korelátem edému, nebo dojde k jejich vymizení na podkladě remyelinizace) a b) chronická (trvalá ložiska). V chronických, hypointenzních lézích je zvýšená axonální ztráta, rovněž objem černých děr lépe koreluje s klinickým postižením než T2 lesion load (Sahraian et al., 2010).

Korelátem aktivity onemocnění je porušení hematoencefalická bariéra, což na MR detekujeme jako enhancement ložisek po podání kontrastní látky (extracelulární kontrastní látky na bázi gadolinia) (obrázek 2). Časem dochází k postup-

nému uzavírání hematoencefalické bariéry, kdy v sekundárně progresivní fázi již není enhancement přítomen. Enhancement je tranzitní, trvá většinou 2–12 týdnů, v 90 % enhancement vymizí do 6 měsíců. Je nutné zmínit, vzhledem ke klinické praxi, možnost nahrazení aplikace kontrastní látky volumetrií nebo počítáním T2 lézí (enhancement po aplikaci KL doprovází nové aktivní T2 léze, více než 90 % těchto ložisek je stále patrných v T2 váženém obraze). Aplikace kontrastní látky je zásadní při diagnostice RS, vyšetření bez podání KL může prodloužit diagnostiku onemocnění, tím oddálit léčbu s vážnými důsledky pro další průběh choroby.

Nové informace o zánětlivé složce nemoci předpokládáme při využití kontrastních látek obsahujících částice železa (Fe_3O_4) (Vellinga et al., 2008). Dle velikosti částic jsou děleny na USPIO (ultra small superparamagnetic iron oxides s průměrem částic 20 nm) a SPIO (superparamagnetic iron oxides s průměrem částic 50–150 nm) (Tourdias et Dousett, 2013). Uvedené kontrastní látky patří mezi intracelulární orgánově specifické, u RS jimi zobrazujeme infiltraci makrofágy. U pacientů s RR formou bylo při porovnání gadoliniových KL a USPIO zjištěno, že některá ložiska enhancovala jen s Gd, jiná s USPIO a část pacientů měla ložiska, která enhancovala po aplikaci obou KL. Dalším poznatkem je skutečnost, že může docházet k postupným změnám sycení. Enhancement s USPIO může o několik týdnů předcházet Gd enhancement a může přetrvávat i po jeho vymizení (Vellinga et al., 2008).

Difúzní postižení bílé hmoty

Pro zkoumání difúzního postižení u normálně vypadající bílé hmoty při vyšetření konvenčními technikami přináší nové informace vyšetření DTI, MTR, MRS, relaxometrie a voxel based morfometrie. MR vyšetření s výše zmíněnými technikami prokázalo změny v normálně vypadající bílé hmotě u všech forem RS, počínaje pacienty s klinicky izolovaným syndromem (CIS). DTI umožňuje zobrazit průběh mozkových drah. Frakční anizotropie (FA) vyjadřuje míru směrové závislosti difuze, je důležitá pro zkoumání procesů v bílé hmotě, je popisováno snížení uvnitř ložisek viditelných v T2W obraze, i normálně vypadající bílé hmotě i v šedé hmotě u pacientů s RS. Naproti tomu v oblasti kortikálních lézí může docházet ke zvýšení FA, což je vysvětlováno snížením větvení dendritů a především zvýšenou aktivací mikroglie (Filippi et al., 2012). Při post mortem provedených patologických korelacích bylo zjištěno, že změny difuzivity odpovídají demyelinizaci a axonální ztrátě. U pacientů s CIS bylo nalezeno snížení

střední hodnoty difuzivity kortikospinálního traktu s motorickým postižením. U pacientů s optickou neuritidou byla zjištěna porucha tkáňové integrity v oblasti radiatio optica. Byly nalezeny změny DTI v oblasti corporis callosi již u pacientů s klinicky izolovaným syndromem, nález byl korelovan s klinickým postižením (Lin et al., 2011).

Zobrazení MR s MT využívá změny kontrastu po aplikaci specifického prepulzu, který ovlivňuje soubory volných a vázaných protonů. V mozku tyto dva soubory korespondují s protony tkáňové tekutiny (soubor volných protonů) a s protony v makromolekulách myelinu a buněčných membránách (soubor vázaných protonů). MTR je úměrný rychlosti výměny energie mezi volnými a vázanými protony, odráží redukci kapacity makromolekul v CNS ke změnám magnetizace s okolními molekulami vody, což vyjadřuje ztrátu myelinu a snížení hustoty axonů. MTR je markerem reparačních změn – remyelinizace, a to jak ve viditelných T2 lézích, tak i v normálně vypadající bílé hmotě. Stupeň změn MTR reflektuje tíži patologických změn ve tkáni, respektive stupněm ztráty myelinu a axonálního postižení. Je známo, že změny MTR jsou pozorovány těsně před objevením se enhancementu ložiska (předchází o několik dní až týdnů) (Filippi et al., 2012). Abnormality při vyšetření s MT se vyskytují již od CIS, u pacientů s PP a SP jsou ještě výraznější a dochází k jejich zesílení ve vztahu k další progresi onemocnění. MTR bílé a šedé hmoty jsou asociovány s disabilitou, MTR šedé hmoty se z dlouhodobého hlediska jeví jako nezávislý prediktor disability (predikce klinického zhoršení za 8 let) (Agosta et al., 2007).

MRS zkoumá koncentraci metabolitů. Byly nalezeny změny metabolického profilu v normálně vypadající bílé hmotě před objevením T2 ložisek, stejně tak i ve viditelných T2 lézích. Snížení N-acetyl aspartátu reflektuje axonální a neuronální ztrátu, cholin je zvýšený v souvislosti s demyelinizací a zánětem, zvýšený myoinositol odráží gliózu.

Při vyšetření s přístroji o vyšší síle magnetického pole (3T a především 7T) byla zjištěna drobná ložiska v oblasti normálně vypadající bílé hmoty. Byl nalezen i rozdíl v detekci při užití 3T a 7T, kdy v oblasti definované jako normálně vypadající bílá hmota v sekvenci FLAIR 3T, byla při užití T1 vážené sekvence gradientního echa (MPRAGE) nalezena zde drobná ložiska, počet se ještě výrazně zvýšil při užití MPRAGE 7T. Tyto výsledky v komparaci s pitevními studiemi vedou k předpokladu, že změny v normálně vypadající bílé hmotě by mohly být částečně vyvolány těmito drobnými ložisky (Mistry et al., 2011). Někteří autoři používají dělení na normálně vypadající bílou hmotu, difuzně

změněnou bílou hmotu (někdy termín „špinavá“ bílá hmota) a ložiska v T2 váženém obraze, kde dle korelace s patologickými nálezy se jeví kvantitativní změny v ztrátě myelinu a axonálních změn mezi těmito třemi typy (Zhang et al., 2013). Je otázkou jak přesně definovat normálně vypadající bílou hmotu, vzhledem k možnosti užití MR o vyšší síle magnetického pole a sekvencí více senzitivních k detekci ložisek. Historicky byla normálně vypadající bílá hmota definována dle pitevních studií, jako oblasti, kde je makroskopicky normální bílá hmota, mikroskopicky s normální myelinizací ve vzdálenosti alespoň 1 cm od okraje plaky. Normálně vypadající bílá hmota lze odlišit od difuzních změn, někdy nazývaných jako „špinavá“ bílá hmota, kde jsou oblasti s difuzním „vyblednutím“ myelinu. Pouze 27–28% normálně vypadající bílé hmoty bylo mikroskopicky normální, histologické patologické změny zahrnovaly gliózu, demyelinizaci, přítomnost makrofágů, aktivovanou mikroglia. Prořídnutí axonů je v normálně vypadající bílé hmotě přibližně v 12–42%, v závislosti na oblasti. Jestli se jedná o změny na podkladě Wallerovy degenerace po přerušení axonů u ložisek, či se jedná o nezávislý proces, není stále přesně určeno (Filippi, 2012).

Dle studie kombinující vyšetření s MTR a DTI se ukázalo, že změny v normálně vypadající bílé hmotě jsou závislé na vzdálenosti od viditelných T2 lézí. V blízkosti ložisek byla nalezena axonální patologie a aktivace mikroglie, naproti tomu ve vzdálenějších oblastech byla změna MTR asociovaná s aktivací mikroglie, ale ne s degenerací axonů a měla vztah ke kortikálním ložiskům (Moll et al., 2011).

Kortikální ložiska

V posledních letech zlepšením zobrazovacích možností MR u tohoto onemocnění se ukázalo, že kortikální ložiska jsou velmi častá, jsou přítomna již od počátku onemocnění a jejich počet či lesion load koreluje s tíží klinického postižení. Calabrese et al. ve své práci prokázali, že počet ložisek stoupá s postupnou progresí onemocnění, a to jak u jednotlivých forem (nejvyšší u SPMS, nejnižší u CIS), ale koreluje i s tíží onemocnění (reprezentovanou EDSS skórem) (Calabrese et al., 2009). Vyšetření o síle magnetického pole vyšší než 3T umožňuje diferencovat podtypy kortikálních lézí (juxtakortikální – I. typ, intrakortikální – II. typ, subpiální – III. typ). Nejčastější typ je subpiální (v 60%) na povrchu kortexu (Honce, 2013).

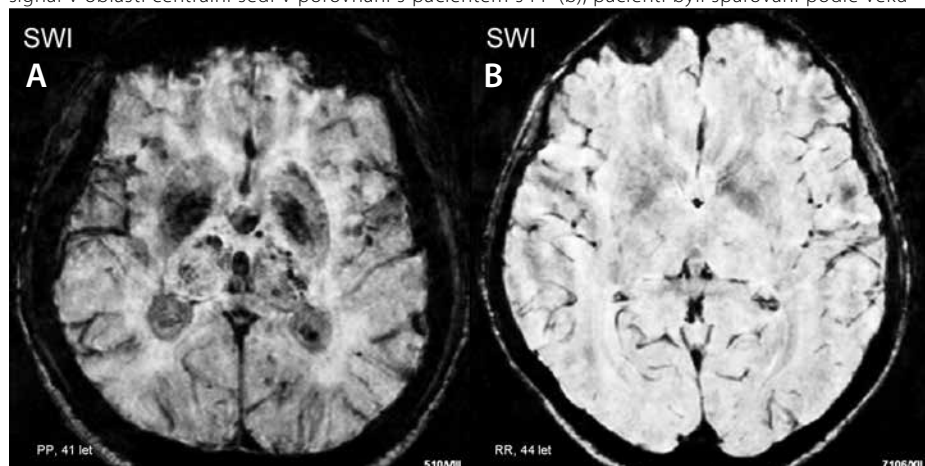
Pro jejich identifikaci jsou nejvhodnější sekvence potlačující jak signál volné vody, tak i bílé hmoty – double inversion recovery (DIR). Senzitivita zobrazení se ještě zvýší při užití 3D, nebo v kombinaci

s dalšími sekvencemi např. PSIR – phase sensitive inversion recovery a především při vyšetření přístrojem o vyšší síle magnetického pole (viz. výše) (obrázek 3a, b). Kortikální ložiska mají výrazný zářivý charakter nejspíše jen na počátku onemocnění. Později, což je doložené z pitevních studií, v porovnání s ložisky v bílé hmotě je podíl zánětu výrazně nižší, není porušena hematoencefalická bariéra, není přítomný edém, ale je zvýšená axonální ztráta. Byla nalezena korelace mezi kortikálními ložisky a progresí disability za 2 a 3 roky u pacientů s různými formami RS a mezi rozsahem kortikálních lézí a tíží kognitivního deficitu u pacientů s RR RS (Filippi et al., 2012; Calabrese et al., 2007). Kutzelnigg et al. ve své práci studoval kortikální demyelinizaci a difuzní změny v bílé hmotě (zahrnující zánět, aktivovanou mikroglia a makrofágy, ztrátu myelinu a destrukci axonů), které korelovaly s rozsahem kortikálních ložisek, ale ne s objemem T2 ložisek v bílé hmotě (Kutzelnigg et al., 2005).

Difuzní postižení šedé hmoty a atrofie

Při neurodegeneraci dochází ke zvýšené akumulaci železa (Fe), což velmi dobře může kvantifikovat vyšetření MR. Při poškození oligodendrocytů dochází k uvolňování železa, které je dále vychytáváno makrofágy a mikroglia. V plakách jsou přítomny volné radikály, peroxid vodíku proniká membránou oligodendrocytu a volné železo (Fe²⁺) katalyzuje vznik vysoce toxických hydroxylových radikálů (Fentonova reakce) (Havrdová, 2013). Vznik depozit železa u pacientů s RS je dán více mechanismy, jednak zánětem, který je příčinou lokálně zvýšené akumulace železa danou porušenou hematoencefalickou bariérou, dále shlukem na železo bohatými makrofágy, redukcí axonálního odstranění železa a výše zmíněný železem katalyzovaný vznik hydroxylových radikálů (Filippi et Rocca, 2011). Zvýšená akumulace železa je především v bazálních gangliích, dále v plakách. Dříve se akumulace detekovala pomocí relaxometrie (měření relaxačního času, buď T2W FFE nebo T2*). Nejvýhodnější pro detekci akumulace Fe je korelace magnetického pole (magnetic field correlation – MFC), která využívá asymetrii spin echa ke kvantifikaci depozit železa. Nevýhodou je potřeba přístrojů o vyšší síle magnetického pole (3T a výše). Při vyšetření přístroji 1,5T se používá susceptibility weighted images (SWI), což je technika na zobrazení vén, která je výrazně citlivá na rozpadové produkty hemoglobinu, potažmo na akumulaci železa a je senzitivnější než relaxometrie. U RS byla nalezena zvýšená akumulace především v thalamu a bazálních gangliích, korelovala s délkou trvání choroby, s celkovou

Obrázek 4a, b. Susceptibility weighted images (SWI), pacient s primárně progresivní formou RS, je patrný výrazný hyposignál v oblasti bazálních ganglií (především v globus pallidum), který je korelátem zvýšené akumulace železa (a), pacient s relaps remitentní formou RS, kde je jen minimálně snížený signál v oblasti centrální šedi v porovnání s pacientem s PP (b), pacienti byli spárováni podle věku



atrofií a s klinickým postižením (Burgetová et al., 2010). Při porovnání akumulace železa a forem RS se předpokládá nejvyšší u pacientů s CIS, se zvyšující tendencí s progresí onemocnění, nejvyšší u pacientů s PP. V porovnání se zdravými kontrolami byla u pacientů s CIS nalezena vyšší koncentrace železa v centrální šedi, atrofie struktur centrální šedi však nebyla sledována, akumulace Fe by tedy mohla předcházet atrofii (obrázek 4a, b).

Pro posuzování stupně neurodegenerace se jeví jako nejvýznamnější měření atrofie mozku. V současnosti je používáno mnoho volumetrických programů, kdy objem je určován jako brain parenchymal fraction (BPF), normalizovaná průřezová atrofie (pomocí programu SIENAX – Structural Image Evaluation using Normalization of Atrophy Cross-sectional), FreeSurfer či voxel-based morfometrie. Na segmentaci mozku se používá FreeSurfer, což umožňuje měření regionální atrofie. Longitudinální studie používají nejčastěji techniku SIENA (Structural Image Evaluation using Normalization of Atrophy), porovnávající dvě MR vyšetření, či se používají metody průřezových studií např. BPF (De Stefano et al., 2014). Některá výzkumná centra používají lokálně vyvinuté volumetrické programy (obrázek 5, 6). Při MR volumetrii změřený úbytek mozkového parenchymu není dán pouze vlastní neurodegenerací (naším cílem je co nejlépe ji kvantifikovat), ale měření či vlastní objem ovlivňuje řada dalších faktorů. V souvislosti s RS onemocněním např. zánět a jeho změny po nasazení protizánětlivých léků (DMD disease modifying drugs) vedoucí k počáteční pseudoatrofii, ztráta myelinu, podávání kortikoidů, věk pacienta, hydratace pacienta při MR vyšetření a nesmíme zapomenout i na přesnost jak vlastní akvizice (pohybové artefakty, tloušťka řežů) tak softwarového zpracování. Řada komorbidit (diabetes mellitus, kardiovaskulární onemocnění) nebo typ životní

ho stylu (zvýšená konzumace alkoholu, kouření), genetické faktory (Apolipoprotein E exprese) také nepříznivě ovlivňují měření atrofie, respektive jsou příčinou její progresie. Úbytek mozku u zdravých jedinců je přibližně 0,1–0,3 % za rok v závislosti na věku, u pacientů s RR je v rozmezí 0,5–1,35 % za rok (De Stefano et al., 2014). K mozkové atrofii dochází od počátku onemocnění, je patrná již u pacientů s CIS. Nejrychleji probíhá atrofie mozku v relaps remitentní fázi a při přechodu do sekundární progresie, v pozdní fázi onemocnění bývá úbytek mozku již jen mírný, dochází k deceleraci atrofie, některé typy regionální atrofie mají vrchol v časnější fázi než je tomu u celkové atrofie mozku (např. rozšíření postranních komor, atrofie thalamu, corporis callosi) (Simon 2006; Zivadinov et al., 2013). Celková mozková atrofie koreluje s progresí disability a kognitivního postižení, po separaci bílé a šedé hmoty, atrofie šedé hmoty lépe koreluje s klinickým postižením než atrofie bílé hmoty. Měření celkové atrofie a především atrofie šedé hmoty na začátku onemocnění predikuje budoucí progresi disability (Horáková et al., 2009).

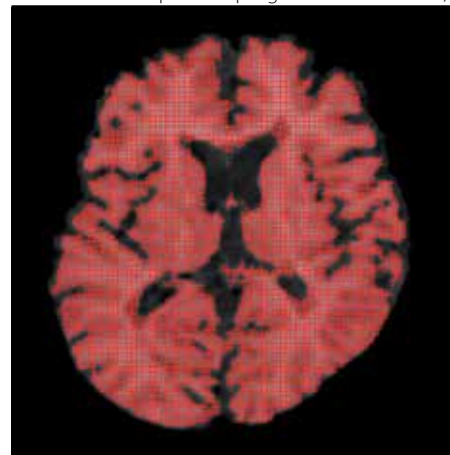
Perés-Mirallés a kol. sledovali ve své práci dynamiku atrofie u pacientů s klinicky izolovaným syndromem ve vztahu k progresi klinického nálezu a konverzi do klinicky definitivní RS. Jako klíčová se ukázala především atrofie šedé hmoty a celková atrofie. Pacienti, kteří vyvinuli druhou ataku, měli větší atrofii (celkovou atrofii a atrofii šedé hmoty) než pacienti, u nichž ke druhé atace nedošlo (Perés-Mirallés et al., 2013). Při porovnávání atrofie šedé hmoty v souvislosti s progresí onemocnění, bylo zjištěno, že především atrofie thalamu je schopna predikovat u pacientů konverzi do klinicky definitivní RS (Zivadinov et al., 2013). Atrfie thalamu na počátku onemocnění se jeví jako významný prediktor dlouhodobé klinické disability. Další strukturou, jejíž atrofie

v časných stádiích onemocnění má velmi silnou predikční schopnost, je atrofie corporis callosi (při porovnání s celkovou atrofií, s atrofií celkové bílé a šedé hmoty se jeví jako nejrychlejší a nejrobustnější marker pro předpověď klinického zhoršení) (Vaněčková et al., 2012). Dle její progresie na počátku onemocnění jsme schopni predikovat u pacientů s CIS konverzi do klinicky definitivní RS, tak i na počátku léčby odhadnout dle jejího vývoje budoucí klinický vývoj s dlouhým časovým horizontem (9 let) (Kalinčík et al. 2013, Vaněčková et al., 2012). Tyto výsledky jsou nadějně z hlediska použití v klinické praxi, protože již od počátku onemocnění vytipují pacienti, u kterých by onemocnění mohlo rychle progredovat a bez vhodné léčebné intervence, by u nich došlo k těžkému klinickému postižení.

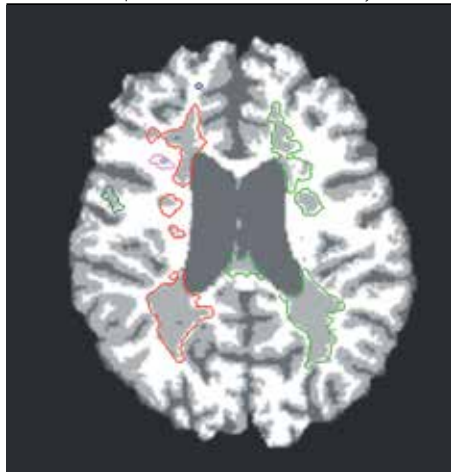
Kortikální reorganizace

Pro oživení plasticity mozku se provádí funkční magnetická rezonance (fMRI), která mapuje oblasti mozku, které jsou aktivovány během pohybu, senzitivních či kognitivních stimulací. fMRI detekuje oblasti, které mají větší lokální průtok krve, což reflektuje vzestup neuronální aktivity v dané oblasti při určitém paradigmatu (například pohyb palce k ostatním prstům ruky) v komparaci s klidovým stavem. Plasticita mozku je dána souhrou více různých procesů (vzestupem exprese sodíkových kanálů na axonech, změnou uspořádání synapsí, větším posilněním již existujících paralelních spojů nebo latentních spojů a reorganizací vzdálených center). fMRI je schopna vizualizovat adaptační mechanismy mozku na ireverzibilní tkáňové postižení. Funkční kortikální změny byly popsány u všech forem RS, ukázalo se, že kortikální reorganizace se objevuje brzy po počátku onemocnění a pokračuje během onemocnění. U RR jsou funkční kortikální změny charakterizovány rozšířením „klasických“

Obrázek 5. Měření celkové atrofie, červeně je automaticky označen mozkový parenchym (automatické měření pomocí programu ScanView.cz)



Obrázek 6. Separace bílé a šedé hmoty za pomoci SIENAX, měření jejich objemu. Pro odečtení černých děr, které by jinak program vyhodnotil chybně jako šedou hmotu použit ScanView.cz (označeny barevně)



Obrázek 7. Intramedulárně v oblasti krční míchy je patrné excentricky uložené hypersignální ložisko v T2W obraze



Obrázek 8. Automatické měření objemu corporis callosi. Na středovém řezu provedeno automatické obtažení a po té ze 7 středových řezů je určen parciální objem (měření pomocí programu ScanView.cz)



motorických oblastí, zahrnující primární senzomotorickou kůru, suplementární motorickou areu a sekundární senzomotorický kortex, které se zapojují při jednoduché motorické odpovědi či při vizuálně motorické odpovědi (Rocca et al., 2007). S postupnou progresí onemocnění dochází k větší bilaterální aktivitaci. U RS u dětí a u benigní RS je motorická odpověď, respektive zachycená kortikální aktivace na fMRI, striktně lateralizovaná, fokální (u benigní RS pouze na oblast primární motorické arey). U pacientů s primární progresí dochází k redukci aktivace klasických

oblastí senzomotorických spojení a dochází k nárůstu aktivace v dalších regionech, jakými jsou sulcus temporalis superior a insula. U všech forem RS byla prokázána zvýšená aktivace v oblasti krční míchy, která je spojena se stupněm klinického postižení, i s rozsahem léze v dané oblasti (Filippi et Rocca, 2011).

Postižení míchy

Intramedulární ložiska jsou nejčastěji lokalizována v krčním úseku, jsou uložena excentricky, mají protáhlý tvar a svoji délkou nepřesahují výšku dvou obratlových těl. Jsou hypersignální v T2 váženém obraze, v T1 váženém obraze typicky nemají hyposignální korelát (obrázek 7). MR zobrazení míchy je častěji zatíženo pohybovými artefakty z pulzace likvoru, či pohybů při respiraci, proto se používají techniky potlačující tyto artefakty. Pro vyšší detekci míšních lézí se provádí STIR (short tau inversion recovery) nebo PSIR (phase-sensitive inversion recovery). Asymptomatická ložiska v míše se u pacientů s CIS vyskytují v 30–40%, u pacientů s klinicky definitivní RS vzrůstá výskyt patologických změn intramedulárně až k 90% (Filippi et Rocca, 2011). Od počátku onemocnění může docházet k redukci míšní tkáně, výraznější atrofie je však pozorována až při progresi onemocnění. Pacienti se sekundární progresí mají častější a rozsáhlejší patologický nález na MR míchy (častější, rozsáhlejší ložiska, doprovázená atrofií míchy). PP forma má intramedulární nález často rozsáhlejší v porovnání s patologickým nálezem intracerebrálně. Měření objemu míchy je do určité míry nesnadné, i přesto výsledky ukazují, že lépe koreluje s klinickým postižením než T2 lesion load (především se měří atrofie v krčním úseku). Problematické je i zobrazení DT, které pomáhá při kvantifikaci celistvosti myelinu a axonů, kde je nejednoznačná především jeho interpretace. I přes výše zmíněné limitace, byly pozorovány změny při vyšetření s MT a DTI u pacientů s klinicky definitivní RS, na rozdíl od pacientů s CIS. Byla nalezena statisticky významná korelace mezi DTI a MTI v oblasti krční míchy a tíží klinického postižení. Pokles FA v míše a vzestup střední hodnoty difuze (mean diffusivity) je u pacientů s RS na rozdíl od zdravých kontrol. Nález v oblasti míchy, ať už ložisek nebo atrofie je u RS do určité míry nezávislý na patologickém nálezu intracerebrálně. V práci Cohena et al. nebyla nalezena závislost mezi ložisky v mozku a míše nebo jejich atrofií (Cohen et al., 2012). Obdobných výsledků bylo dosaženo i v dalších studiích, které porovnávali nález na MR míchy s MR mozku (T2 lesion load, atrofie, DTI) (Agosta et al., 2007).

Disabilita a nález na MR v klinické praxi, MR monitorace

Monitorace výsledků léčby pomocí MR je již několik let součástí všech mezinárodních lékových studií. V současnosti se diskutuje o potřebě zařadit MR monitoraci do běžné klinické praxe. Na našem oddělení MR Radiodiagnostické kliniky 1. LF UK a VFN v Praze se ve spolupráci s RS centrem Neurologické kliniky 1. LF UK a VFN podařilo od roku 2009 rozšířit monitoraci MR do klinické praxe do té míry, že v současnosti je sledováno okolo 3000 pacientů s RS, což je i v mezinárodním měřítku unikátní (Vaněčková et al., 2010). Je důležité zmínit, že naše úzká spolupráce s klinickými lékaři na MR monitoraci pacientů s RS se datuje od roku 1999, kdy byla zahájena studie ASA (Havrdová et al., 2009).

Při monitoraci je nezbytné sledovat oba procesy, ke kterým dochází u RS, jak zánět tak neurodegeneraci. Důležité je stanovit frekvenci MR sledování, dle našich zkušeností se jeví nejvýhodnější provádět MR před zahájením léčby, po půl roce od počátku terapie a poté s ročním intervalem. U pacientů s CIS se vzhledem k potřebě co nejrychlejší diagnostiky RS provádí monitorace MR jedenkrát za půl roku až do konverze do klinicky definitivní RS a kvůli zrychlení diagnostiky vždy s aplikací kontrastní látky.

Na našem pracovišti MR byl vyvinut software (ScanView.cz, vytvořen RNDr. Janem Krásenským), který umožňuje měření objemu ložisek (T2 lesion load), měření mozkové atrofie, objemu černých děr a měření regionální atrofie – měření objemu corporis callosi. Mimo tato volumetrická data má klinický lékař k dispozici ještě barevné mapování (fúzí obrazů), při němž jsou porovnávány vždy tři kontroly (vstupní vyšetření a poslední dvě kontroly a barevně jsou ložiska označena podle doby jejich vzniku).

Při porovnávání predikční schopnosti jednotlivých monitoračních technik MR na vývoj dlouhodobé disability se z našich dat jeví samostatně jako nejvíce senzitivní měření atrofie corporis callosi, které je schopno nejrychleji a nejobsturněji odlišit pacienty klinicky stabilní od pacientů s předpokládanou klinickou progresí. Vyšší korelace s budoucím klinickým stavem se může dosáhnout při kombinaci více monitoračních technik, touto kombinací by mohl být objem nebo počet ložisek při vstupním vyšetření (jako počáteční stav zánětu) a měření atrofie (regionální atrofie – corpus callosum) (Kalincik et al., 2012).

Sormani et al. statisticky porovnala data ze 13 mezinárodních studií a zjistila, že efekt léčby ovlivňující atrofii mozku koreluje s léčebným efektem

klinickým, respektive že ovplyvnení mozgovú atrofiu liečbou koreluje s progresí disability po dvoch rokoch. Dalším dôležitým zistením bolo, že efekt liečby ovplyvňujúci mozgovú atrofiu nie je závislý na vplyve liečby na ložiská zvýšeného signálu v T2 váženom obraze. Nejlépe teda predikuje liečebný efekt, keď sa tieto parametre užívajú v kombinácii (T2 lézie a mozgová atrofia) (Sormani et al., 2013). Táto práca bude mať vplyv na navrhovanie registračných štúdií, aby bol do budúcnosti hodnotený nielen počet/objem T2 ložísk, ale aj mozgová atrofia.

Záver

V článku sme sa snažili nastítniť širší patologický nálezu na MR, ktorý má vzťah k disability. Na rozsah zmien na MR súvisiací s klinickým postihnutím poukázal vo svojom článku o revidovanom klinicko-radiologickom paradoxu již Barkhof (Barkhof, 2002). Rozvoj moderných techník a možnosť vyšetrovaní prístrojmi o vysokej sile magnetického poľa umožnil zobrazit ďalšie patologické zmeny korelujúce s klinickým postihnutím. Hlavným cieľom súčasnosti je previesť tieto poznatky do bežnej klinickej praxe, tak aby sa výsledky z MR monitorácie stali súčasťou rozhodovacieho algoritmu pre vhodné zvolenie individuálnej liečby pacientů s RS.

Podpořeno výzkumným záměrem

RVO-VFN64165, grantem IGA NT13237-4/2012,

projektem PRVOUK-P26/LF1/4.

Literatura

- Agosta F, Absinta M, Sormani MP, Ghezzi A, Bertolotto A, Comi G, Filippi M. In vivo assessment of cervical cord damage in MS patients: a longitudinal diffusion tensor MRI study. *Brain* 2007; 130: 2211–2219.
- Agosta F, Rovaris M, Pagani E, Sormani MP, Comi G, Filippi M. Magnetization transfer MRI metrics predict the accumulation of disability 8 years later in patients with multiple sclerosis. *Brain* 2006; 129: 2620–2627.
- Barkhof F. The clinico-radiological paradox in multiple sclerosis revisited. *Curr Opin Neurol* 2002; 15: 239–245.
- Burgetova A, Seidl Z, Krasensky J, Horakova D, Vaneckova M. Multiple sclerosis and the Accumulation of Iron in the Basal Ganglia: Quantitative Assessment of Brain Iron Using MRI T2 Relaxometry. *Eur Neurol* 2010; 63(3): 136–143.
- Calabrese M, De Stefano A, Atzori M, Bernardi V, Mattisi I, Barachino L, Morra A, Rinaldi L, Romualdi C, Perini P, Battistin L, Gallo P. Detection of cortical inflammatory lesions by double inversion recovery magnetic resonance imaging in patients with multiple sclerosis. *Archives of Neurology* 2007; 64(10): 1416–1422.
- Calabrese M, Agosta F, Rinaldi F, Mattisi I, Grossi P, Favaretto A, Atzori M, Bernardi V, Barachino L, Rinaldi L, Perini P, Gallo P, Filippi M. Cortical lesions and atrophy associated with cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2009; 66(9): 1144–1150.
- Cohen AB, Neema M, Arora A, Dell'Oglio E, Benedict RH, Tauhid S, Goldberg-Zimring D, Chavarro-Nieto C, Ceccarelli A, Klein JP, Stankiewicz JM, Houtchens MK, Buckle GJ, Alsop DC, Guttmann CR, Baksi R. The relations among MRI-defined spinal cord involvement, brain involvement, and disability in multiple sclerosis. *J Neuroimaging* 2012; 22(2): 122–128.
- De Stefano A, Airas L, Grigoriadis N, Mattiello HP, O'Riordan J, Oreja-Guevara C, Sellebjerg F, Stankoff B, Walczak A, Wiendl H, Kieseier BC. Clinical Relevance of Brain Volume Measures in Multiple Sclerosis. *CNS Drugs* 2014 DOI 10.1007/s40263-014-0140-z.
- Filippi M, Rocca MA. MR Imaging of Multiple Sclerosis. *Radiology* 2011; 259: 659–681.
- Filippi M, Rocca MA, Barkhof F, Bruck W, Chen JT, Comi G, DeLuca G, De Stefano N, Erickson BJ, Evangelou N, Fazekas F, Geurts JJ, Lucchinetti C, Miller DH, Pelletier D, Popescu BF, Lassmann H. Association between pathological and MRI findings in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2012; 11: 349–360.
- Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR, Miszkiewicz KA, Benton CE, Lanyon R, Thompson AJ, Miller DH. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain*. 2008; 131(Pt 3): 808–817.
- Havrdová E a kolektiv. Roztroušená skleróza, Mladá fronta 2013: 485.
- Havrdová E, Zivadinov R, Krasensky J, Dwyer MG, Novakova I, Dolezal O, Ticha V, Dusek L, Houzickova E, Cox JL, Bergsland N, Hussein S, Svobodnik A, Seidl Z, Vaneckova M, Horakova D. Randomized study of interferon beta-1a, low-dose azathioprine, and low-dose corticosteroids in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2009; 15: 965–976.
- Hone JM. Gray Matter Pathology in MS: Neuroimaging and Clinical Correlations. *Multiple Sclerosis International* 2013; ID627870.
- Horakova D, Dwyer MG, Havrdova E, Cox JL, Dolezal O, Bergsland N, Rimes B, Seidl Z, Vaneckova M, Zivadinov R. Gray matter atrophy and disability progression in patients with early relapsing-remitting multiple sclerosis: a 5-year longitudinal study. *J Neurol Sci*. 2009; 283: 112–119.
- Kalincik T, Vaneckova M, Tyblova M, Krasensky J, Seidl Z, Havrdova E, Horakova D. Volumetric MRI markers and predictors of disease activity in early multiple sclerosis: a longitudinal cohort study. *PLOS ONE* 2012; 7: e50101. doi: 10.1371/journal.pone.0050101.
- Kutzelnigg A, Lucchinetti CF, Stadelmann C, Brück W, Rauschka H, Bergmann M, Schmidbauer M, Parisi JE, Lassmann H. Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis. *Brain* 2005; 128: 2705–2712.
- Lin F, Yu C, Liu Y, Li K, Lei H. Diffusion tensor group tractography of the corpus callosum in clinically isolated syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011; 32: 92–98.
- Mistry N, Tallantyre EC, Dixon JE, Galazis N, Jaspan T, Morgan PS, Morris P, Evangelou N. Focal multiple sclerosis lesions in normal appearing white matter. *Mult Scler* 2011; 17: 1313–1323.
- Moll NN, Rietsch AM, Thomas S, Ransohoff AJ, Lee J, Fox R, Chang A, Ransohoff RM, Fisher E. Multiple Sclerosis Normal-Appearing White Matter: Pathology Imaging Correlations. *Ann Neurol*. 2011; 70(5): 764–773.
- Pérez-Miralles F, Sastre-Garriga J, Tintoré M, Arrambide G, Nos C, Perkal H, Río J, Edo MC, Horga A, Castilló J, Auger C, Huerga E, Rovira A, Montalban X. Clinical impact of early brain atrophy in clinically isolated syndromes. *Mult Scler* 2013; 19: 1878–1886.
- Preziosa P, Rocca MA, Mesaros S, Pagani E, Drulovic J, Stosic-Opincal T, Dackovic J, Copetti M, Caputo D, Filippi M. Relationship between Damage to the Cerebellar Peduncles and Clinical Disability in Multiple Sclerosis. *Radiology* 2014; 19: 132–142.
- Rocca MA, Pagani E, Absinta M, Valsasina P, Falini A, Scotti G, Comi G, Filippi M. Altered functional and structural connectivities in patients with MS: a 3-T study. *Neurology* 2007; 69(23): 2136–2145.
- Sahraian MA, Radue EW, Haller S, Kappos L. Black holes in multiple sclerosis: definition, evolution, and clinical correlations. *Acta Neurol Scand* 2010; 122: 1–8.
- Simon JH. Brain atrophy in multiple sclerosis: what we know and would like to know. *Multiple Sclerosis* 2006; 12: 679–687.
- Sormani MP, Arnold DL, De Stefano N. Treatment effect on brain atrophy correlates with treatment effect on disability in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2013 Sep 5. doi: 10.1002/ana.24018.
- Sormani MP, Bonzano L, Roccatagliata L, De Stefano N. Magnetic resonance imaging as surrogate for clinical endpoints in multiple sclerosis: data on novel oral drugs. *Mult Scler* 2011; 17: 630–633.
- Tourdias T, Dousset V. Neuroinflammatory Imaging Biomarkers: Relevance to Multiple Sclerosis and its Therapy. *Neurotherapeutics*. 2013; 10(1): 111–123.
- Vaneckova M, Kalincik T, Krasensky J, Horakova D, Havrdova E, Hrebikova T, Seidl Z. Corpus Callosum Atrophy: a Simple Predictor of Multiple Sclerosis Progression (Longitudinal 9-year Study). *Eur Neurol* 2012; 68: 23–27.
- Vaněčková M, Seidl Z, Krásenský J, Horáková D, Havrdová E, Němcová J, Daneš J. Naše zkušenosti s MR monitorací pacientů s roztroušenou sklerózou v klinické praxi (monitorováno 1138 pacientů). *Čes a Slov Neurol Neurochir* 2010; 73: 716–720.
- Vellinga MM, Oude Engberink RD, Seewann A, Pouwels PJ, Wattjes MP, van der Pol SM, Poring C, Polman CH, de Vries HE, Geurts JJ, Barkhof F. Pluriformity of inflammation in multiple sclerosis shown by ultra-small iron oxide particle enhancement. *Brain* 2008; 131: 800–807.
- Zhang Y, Wayne Moore GR, Laule C, Bjarnason TA, Kozlowski P, Traboulsee A, Li DK. Pathological Correlates of Magnetic Resonance Imaging Texture Heterogeneity in Multiple Sclerosis. *Ann Neurol* 2013; 74: 91–99.
- Zivadinov R, Havrdova E, Bergsland N, Tyblova M, Hagemeyer J, Seidl Z, Dwyer MG, Vaneckova M, Krasensky J, Carl E, Kalincik T, Horáková D. Thalamic Atrophy Is Associated with Development of Clinical Definite Multiple Sclerosis. *Radiology* 2013; 268: 831–841.

Článek je převzatý z

Neurol. praxi 2014; 15(5): in print

doc. MUDr. Manuela Vaněčková, Ph.D.

Oddělení MR, Radiodiagnostická klinika, Univerzita Karlova v Praze, 1. LF a VFN v Praze
Kateřinská 30, 128 08 Praha 2
man.van@post.cz

