

# Súčasná možnosti MR volumetrie pri sledovaní priebehu a liečby sclerosis multiplex

## The role of MR volumetry in the management of multiple sclerosis

Peter Mikula<sup>1</sup>, Miroslav Malík<sup>1</sup>, Pavol Filippi<sup>2</sup>, Martin Karlík<sup>3</sup>, Zuzana Lišková<sup>4</sup>, Magdaléna Mižičková<sup>1</sup>, Vladimír Javorka<sup>1</sup>, Jana Poláková Mištinová<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Rádiologická klinika LF UK, SZU a UNB, Bratislava, SR

<sup>2</sup>I. neurologická klinika LF UK a UNB, Bratislava, SR

<sup>3</sup>II. neurologická klinika LF UK a UNB, Bratislava, SR

<sup>4</sup>Rádiológia s.r.o., Bratislava, SR

### Hlavné stanovisko práce

MR volumetrie má potenciál byť dôležitým nástrojom v diagnostike, sledovaní priebehu a liečby sclerosis multiplex.

### SÚHRN

Mikula P, Malík M, Filippi P, Karlík M, Lišková Z, Mižičková M, Javorka V, Poláková Mištinová J. Súčasná možnosti MR volumetrie pri sledovaní priebehu a liečby sclerosis multiplex

Meranie atrofie mozgu a miechy pomocou MR volumetrie u pacientov so sclerosis multiplex (SM) sa stáva v posledných rokoch významným výstupom klinických štúdií. Miera atrofie, ktorú možno chápať aj ako indikátor neurodegenerácie, umožňuje determinovať riziko vzniku fyzického aj kognitívneho postihnutia, a tak predikovať priebeh ochorenia. Vzhľadom na nesporný efekt včasnej diagnostiky a liečby SM môže mať stanovenie miery atrofie už v skorom štádiu ochorenia rozhodujúci význam. Volumetrické analýzy je tiež možné využiť v sledovaní efektu liečby SM, keďže viaceré liečivá významne spomaľujú úbytok tkaniva mozgu a miechy. Na stanovenie atrofie sú využívané automatizované, poloautomatizované aj manuálne volumetrické metódy. S ich využitím sú však spojené viaceré, predovšetkým technické limitácie, a tiež veľká variabilita v metóde meraní. K aplikácii volumetrických dát na konkrétneho pacienta v klinickej praxi treba preto pristupovať opatrne. Cieľom autorov je prehľadné zhrnutie súčasných poznatkov, možností a limitácií využitia MR volumetrických nástrojov v rámci priebehu a liečby SM.

**Kľúčové slová:** sclerosis multiplex, atrofia mozgu, magnetická rezonancia, volumetrie.

### Major statement

MR volumetry has the potential to be an important determinant in diagnostic and therapeutic management of sclerosis multiplex.

### SUMMARY

Mikula P, Malík M, Filippi P, Karlík M, Lišková Z, Mižičková M, Javorka V, Poláková Mištinová J. The role of MR volumetry in the management of multiple sclerosis

Measurement of cerebral and spinal cord atrophy using MR volumetry in patients with multiple sclerosis (MS) has become an important output from clinical trials in recent years. The degree of atrophy, which can also be understood as an indicator of neurodegeneration, enables the determination of the risk of disability and cognitive impairment, and thus predict the course of the disease. Considering the clear impact of early diagnosis and treatment of MS, determining the degree of atrophy at an early stage of the disease may be crucial. Volumetric analyses can also be used to monitor the effects of MS treatment, as several drugs significantly slow down the loss of brain and spinal cord tissue. To establish the degree of atrophy, automated, semi-automated, and manual volumetric methods are used. These methods involve multiple technical limitations and also introduce large variability in the measurement methodology. Therefore, in clinical practice, the application of volumetric data in a specific patient cases needs to be approached with caution. The aim of the authors is a clear summary of current knowledge, benefits, and limitations of MR volumetric tools in the course and treatment of MS.

**Key words:** sclerosis multiplex, brain atrophy, magnetic resonance, volumetry.

Prijato: 15. 12. 2021

### Korešpondenčná adresa:

MUDr. Peter Mikula  
Rádiologická klinika LF UK, SZU a UNB  
UNB nemocnica Staré Mesto  
Mickiewiczova 13, 813 69 Bratislava  
Slovenská republika  
e-mail: mikula.dr@gmail.com

Konflikt záujmov: žiadny.

## ÚVOD

Sclerosis multiplex (SM) je zápalové demyelinizačné ochorenie centrálnej nervovej sústavy podmieňujúce vznik ložiskových lézií bielej aj sivej mozgovej hmoty, ako aj difúzneho poškodenia mozgovej hmoty neložiskového typu. Poškodenie nervového tkaniva časom progreduje do permanentnej degenerácie a úbytku mozgovej hmoty vedúcej k neuroaxonálnym stratám, ktoré sú kľúčovým patologickým podkladom pre nevratné fyzické aj kognitívne postihnutie. V súčasnosti je preto zameraná pozornosť vedcov najmä na lepšie porozumenie mechanizmu neurodegenerácie a na vývoj nástrojov pre jej kvantifikáciu *in vivo*, spolu so zavádzaním liečebných postupov smerujúcich ku zmierneniu úbytku nervového tkaniva a tým aj klinického postihnutia. V súvislosti s nástupom nových liekov je vyvíjané veľké úsilie na objavenie spoľahlivých prognostických markerov, pomocou ktorých by bolo možné predikovať budúci priebeh a aktivitu SM. Ako sľubná sa v tejto súvislosti z hľadiska MR vyšetrenia ukazuje okrem už praxou overeného merania počtu a objemu T2 hyperintenzívnych lézií (T2 lézií) najmä kvantifikácia atrofie mozgu.

Aj keď sme svedkami neustále sa zvyšujúceho počtu dôkazov o prínose meraní objemu mozgu a miechy, v súčasnosti nemá volumetria žiadne miesto v rámci diagnostických kritérií SM ani v rámci klasifikácie podtypu SM. V klinickej praxi je MR zobrazenie mozgu a miechy u pacientov s SM doposiaľ obmedzené na identifikáciu počtu, lokalizácie a aktivity lézií. Zistenia z klinických štúdií na väčších skupinách pacientov, posudzujúcich význam MR volumetrických dát pre hodnotenie účinnosti liečby alebo včasnú predikciu vývoja choroby, poukázali na možný problém individuálnych chýb v meraniach. Pre relatívne vysokú nepresnosť dostupných meraní je potrebné ich výsledky interpretovať mimoriadne opatrne. Technické výzvy, ktoré je potrebné riešiť, zahŕňajú vytvorenie štandardizovaného protokolu akvizície dát, ktorý by bol plne automatický, presný, reprodukovateľný a umožňujúci porovnanie dát medzi rôznymi SM centrami. V blízkej budúcnosti bude pravdepodobne kvantitatívne volumetrické stanovenie základnou neurologickou metódou na sledovanie rýchlosti atrofických procesov, klinického zhoršenia a efektu liečby u pacientov s SM. V problematike implementácie MR volumetrických

dát z experimentálneho prostredia do rutinného klinického manažmentu pacientov s SM bolo nedávno aktualizované aj stanovisko expertov MAGNIMS (1).

## PATOMORFOLOGICKÝ PODKLAD ATROFIE PRI SCLEROSIS MULTIPLEX

Sivá hmota mozgu obsahuje len približne desatinu myelínu obsiahnutého v bielej hmote, dominantnú časť sivej hmoty tvoria neuróny. Úbytok mozgovej hmoty pri SM nastáva najmä dôsledkom poškodenia axónov a straty myelínu. Ostatnými elementami, ktoré prispievajú k celkovému úbytku, sú zmeny v objeme tkanivovej tekutiny, strata gliových buniek, vaskulárnych štruktúr a tiež neurónov. Čiastočný, zväčša prechodný vplyv na úbytok mozgovej hmoty môžu mať tiež dehydratácia, výkyvy v rovnováhe elektrolytov alebo zmeny vaskulárnej permeability. Hoci demyelinizácia vyjadrená vznikom a zvyšovaním počtu T2 hyperintenzívnych lézií ostáva naďalej hlavným diagnostickým kritériom SM, pribúdajú dôkazy o slabej korelácii medzi progresiou invalidizácie a pribúdaním T2 lézií. Na rozdiel od demyelinizácie práve rozsah axonálneho poškodenia dobre koreluje s klinickou progresiou ochorenia, pričom tento neurodegeneratívny aspekt SM je merateľný mierou atrofie (2). Dôkazom neurodegenerácie v priebehu SM je aj redukcia N-acetylaspartátu, markeru axonálnej integrity, ktorá je merateľná MR spektroskopiou už v skorých štádiách ochorenia (3). Atrofia teda prebieha vo všetkých klinických štádiách SM, pričom postupne graduje.

V patogenéze SM hrá významnú úlohu aj zápal. Porucha hematoencefalickej bariéry umožňuje vstup leukocytov do CNS, pričom cieľom imunitného útoku je myelín. Objem tkanivovej tekutiny je v procese aktívneho zápalu a vazogénneho edému v léziách bielej hmoty zvýšený a naopak znížený pri liečbe silnými protizápalovými preparátmi, tzv. efekt pseudoatrofie (4).

## VOLUMETRICKÉ NÁSTROJE

Výhodou volumetrických nástrojov je, že ako zdrojové dáta využívajú konvenčné sekvencie MR zobrazenia, ktoré sú

súčasne používané pre bežné rádiologické hodnotenie. Pre validnú analýzu však aj tieto konvenčné sekvencie musia spĺňať určité náležitosti. Predovšetkým ide o dostatočné priestorové rozlíšenie. Pre účely hodnotenia celkovej a regionálnej mozgovej atrofie je zväčša využívaná 3D T1 sekvencia gradientného echa s veľkosťou voxelu okolo 1 mm<sup>3</sup>. Pre kvantifikáciu objemu T2 lézií sa zväčša využíva 3D FLAIR sekvencia turbospinového echa s variabilným nastavením sklápacieho uhla disponujúca veľkosťou voxelu 1,0 – 1,5 mm<sup>3</sup>. MR protokoly využívané v rutinnej praxi je teda potrebné do istej miery optimalizovať, aby nasnímané dáta mohli byť použiteľné pre spoľahlivé meranie objemu. Všetky metódy merania využívajúce MR zobrazovanie môžu byť limitované rôznymi faktormi spojenými s akvizíciou a spracovaním dát.

## Technické limitácie MR volumetrie

Akvizičné parametre (čas repetície, inverzný čas, čas po snímanie echa atď.) sú väčšinou nastavované s dôrazom na kvalitu obrazu. Variabilita týchto parametrov naprieč klinickými centrami ovplyvňuje výsledky prierezových aj longitudinálnych porovnávacích štúdií. Aj preto je vyvíjané úsilie o zjednotenie a homogenizáciu protokolov volumetrických akvizícií. Pri longitudinálnych štúdiách má pravdepodobne význam aj počet MR vyšetrení. Pri porovnaní volumetrických dát siedmich MR (v mesiaci 0, 2, 4, 6, 8, 10, 12) s dvomi MR (v mesiaci 0 a 12) bol preukázaný signifikantný rozdiel v počte pacientov s identifikovanou atrofiou mozgu (5). Výsledky meraní objemov sú tiež závislé od sklonu gradientu v magnetickom poli a pohybov pacienta. Úprava gradientu v magnetickom poli MR prístroja nie je všeobecne uniformná, preto aj malý posun hlavy pacienta v pozdĺžnej osi môže mať signifikantný dopad na odhad objemu mozgu. V longitudinálnych štúdiách by mala byť špeciálna pozornosť venovaná nastaveniu pozície pacienta v MR skeneri tak, aby bola zachovaná rovnaká pozícia k izocentru snímania. Vo všeobecnosti sú pohyby pacienta počas trvania akvizície zdrojom typických artefaktov ovplyvňujúcich nielen kvalitu obrazu, ale aj zber dát. Čím väčšie sú pohybové artefakty, tým nižšie sú výsledné objemy mozgu a sivej hmoty (6). Neprítomnosť pohybu počas

snímania obrazu je záväzná pre akýkoľvek kvantifikačný prístup. Splnenie tejto požiadavky musí byť stále vizuálne kontrolované skúseným vyšetroujúcim. Väčšina moderných MR prístrojov využíva stratégiu „online“ korektúry priamo počas snímania, ktoré sú však efektívne iba pri pohyboch menšieho rozsahu. Skeny nedosahujúce určitý kvalitatívny štandard by nemali byť ďalej hodnotené a analyzované. Variabilita medzi MR prístrojmi je taktiež veľmi podstatným technickým faktorom limitujúcim volumetriu. V priebehu dlhšie trvajúcich longitudinálnych štúdií často dochádza k softvérovému aj hardvérovému vylepšeniu MR prístroja, ktoré môže ovplyvniť zber dát napriek použitiu tých istých skenovacích parametrov. Spoľahlivá kvantifikácia volumetrických zmien pri SM dáva imperatív skenovaniu tým istým protokolom na tom istom prístroji.

### Biologické limitácie

Miera úbytku mozgovej hmoty stúpa spolu s vekom. V strednom veku bolo pozorované celkové stenčovanie kôry šíriace sa postupne cez niekoľko regiónov, s úbytkom okolo 0,016 mm za dekádu. Muži vykazujú mierne vyššiu hrúbku kôry v strednom veku a miera progresívneho stenčovania kôry je rovnaká u žien aj u mužov (7). Ako bolo opísané vyššie, zápal a edém tkaniva pri SM spôsobuje prechodné zvýšenie objemu, protizápalová liečba môže objem znížiť. Tento jav sa označuje ako pseudoatrofia a postihuje najmä bielu hmotu počas prvých mesiacov od nasadenia liečby (4). Najmä u pacientov s významným stupňom zápalovej aktivity na začiatku ochorenia tento efekt komplikuje a podhodnocuje úspešnosť liečby na zníženie strát mozgového objemu. Bolí navrhnuté rozličné stratégie na minimalizáciu tohto javu, ako napríklad analýza zmien objemu sivej hmoty, alebo hodnotenie MR vyšetrení získaných minimálne 6–12 mesiacov po iniciácii terapie s protizápalovým efektom.

### Automatizované volumetrické softvéry

V súčasnosti dostupné a najčastejšie používané analytické volumetrické softvéry (tab. 1) môžeme rozdeliť do dvoch hlavných kategórií: s použitím registračnej (longitudinálnej) a segmentačnej

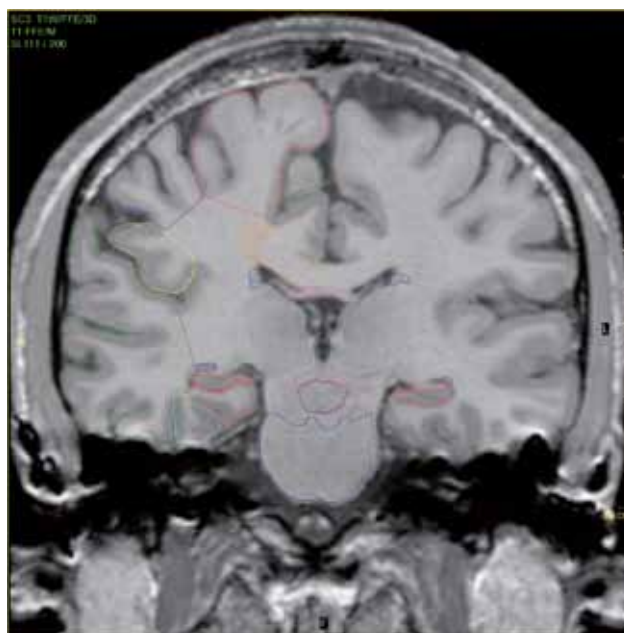
Tab. 1. Dostupné volumetrické softvéry pre mozog a miechu (upravené a doplnené podľa (1))  
Tab. 1. Available brain and spinal cord volumetry tools (modified according to (1))

Názov softvéru	Schválenia	Voľne dostupný	Merania
Atropos	–	áno	segmentačné aj longitudinálne; regionálne objemy
BBSI	–	áno	zmena objemu v % medzi dvomi časovými bodmi
Biometrica	CE	nie	celkové a regionálne objemy sivej hmoty
CIVET	–	nie	hrúbka mozgovej kôry
CLADA	–	nie	hrúbka mozgovej kôry
Cordial	–	áno	objem miechy
FreeSurfer	–	áno	hrúbka mozgovej kôry, celkové a regionálne objemy sivej a bielej hmoty
GIF	–	áno	segmentačné; regionálne objemy
Icometrix	FDA, CE	nie	celkové a regionálne objemy sivej hmoty
JIM	–	nie	objem, obsah a dĺžka miechy
NeuroQuant	FDA, CE	nie	celkové a regionálne objemy sivej hmoty
Quantib	FDA	nie	celkové a regionálne objemy sivej hmoty
ScanView	–	áno	segmentačné; celkové a regionálne objemy
SIENA	–	áno	zmena objemu v % medzi dvomi časovými bodmi
SIENAX	–	áno	segmentačné; celkové a regionálne objemy
SIENA-XL SIENA-MTP	–	nie	longitudinálne; objemy sivej a bielej hmoty
Spinal Cord Toolbox	–	áno	objem, obsah a dĺžka miechy
SPM/VBM	–	áno	štatistické porovnania medzi dvomi skupinami alebo časovými bodmi; celkové a regionálne objemy

BBSI – Brain boundary shift integral, CLADA – cortical longitudinal atrophy detection, GIF – Geodesical information flows, JIM – Jacobian integration method, SIENA – Structural Image Evaluation using Normalization of Atrophy, SPM – statistical parametric mapping, VBM – voxel-based morphometry

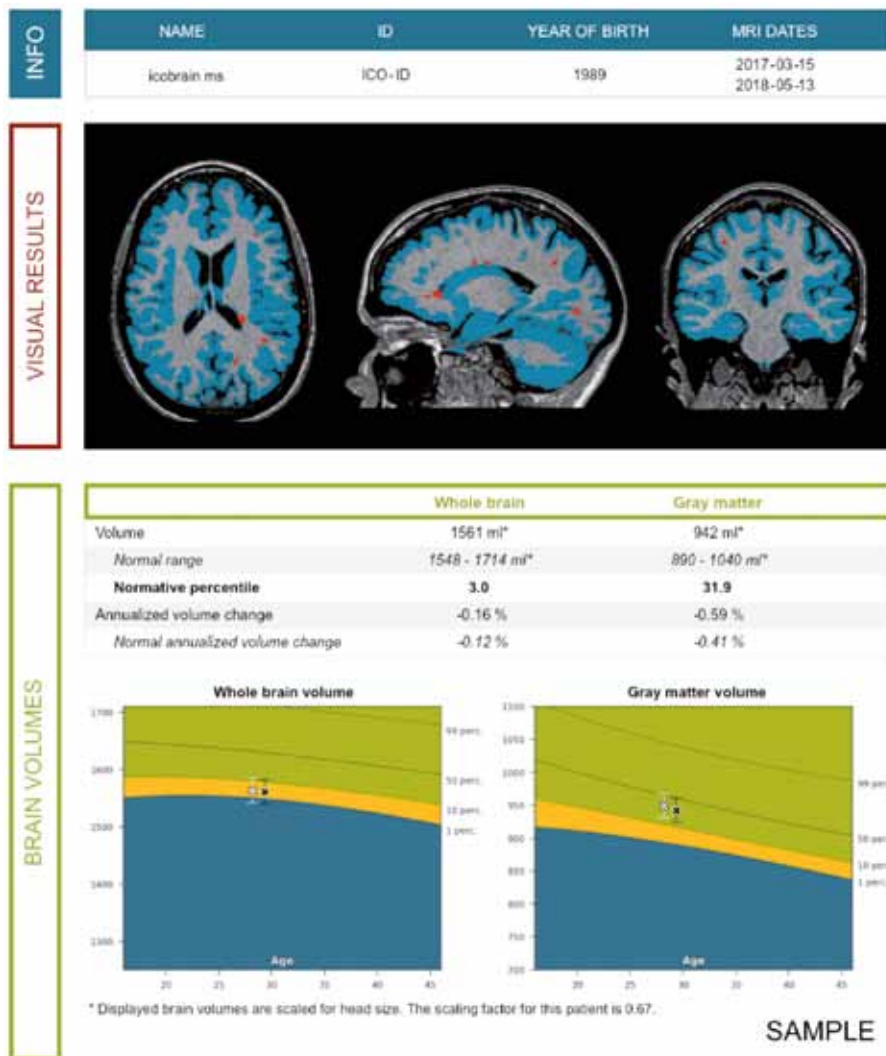
(prierezovej) metódy. Segmentačné metódy umožňujú merania celkového, alebo regionálneho (napr. sivá hmotá, biela hmotá, temporálny lalok a pod.) objemu mozgu v jednom časovom bode (obr. 1) a ich varianty, ako napr. index mozgovej atrofie, pomer atrofie k celému mozgovému objemu. Registračné metódy porovnávajú zmeny objemu

v sérii dvoch a viac MR zobrazení u toho istého pacienta v rôznom čase (obr. 2). Segmentačná volumetria poskytuje heterogénne výsledky a je ovplyvnená kvalitou 3D T1 sekvencie, preto nie je odporúčaná pre longitudinálne štúdie. Základným krokom segmentačnej metódy je pridelenie parciálneho objemu každému voxelu v mozgu na základe



1 Segmentačná volumetrická metóda – príklad kontúrovania okrajov (segmentácie) jednotlivých regionálnych štruktúr mozgu v koronálnom reze pomocou voľne dostupného volumetrického softvéru ScanView (37)

Volumetric segmentation method – example of edge tracing (segmentation) of individual regional brain structures in coronal view using freely available volumetric software ScanView (37)



**2 Longitudinálne meranie u pacienta s SM** – porovnanie zmeny objemu mozgu medzi dvomi vyšetreniami vo výstupnej správe softvéru Icometrix (38), ktorá je svojou prehľadnosťou vhodná aj pre rutinnú klinickú prax

**Longitudinal measurement in patient with MS** – comparison of the brain volume changes between two examinations summarized in Icometrix output report (38), suitable also for routine clinical practice due to its visual clarity

jeho intenzity a intenzity obklopujúcich voxelov. Registračná volumetria je veľmi senzitívna na zmeny v čase a menej závislá na kvalite MR akvizície. Je preto používaná v longitudinálnych štúdiách, pričom merania zväčša nie sú dimenzované na analýzu podrobnejších regionálnych zmien objemu v čase.

Meranie atrofie miechy je väčšou technickou výzvou, a to najmä vzhľadom k pohybovým artefaktom spôsobených respiráciou a menším celkovým rozmerom v porovnaní s mozgom a tiež pre nízky tkanivový kontrast miechy. Nové automatizované softvéry ako „Cordial“ alebo „Spinal Cord Toolbox“ je potrebné dostatočne overiť dátami viacerých nezávislých štúdií, aby mohli byť relevantne uvedené do klinickej praxe.

Je potrebné spomenúť, že aplikovanie volumetrických softvérov do procesu rozhodovania o diagnóze a liečbe v klinickej praxi je povolené iba produktom so značkou CE (Conformité Européenne) v Európe, resp. schválením FDA (Food and Drug Administration), ktoré má v súčasnosti iba niekoľko produktov. Pre viacero softvérov vyvinutých vo výskumných laboratóriách akademických pracovísk je preto takéto prenesenie do praxe prakticky nedosiahnuteľné. Vzhľadom k technickej ako aj finančnej náročnosti softvérov s povolením použitia v klinickej praxi sa v poslednom čase dostáva do popredia vzdialená volumetrická analýza MR obrazov s využitím väčších externých centier. Prísľubom do budúcnosti je tiež

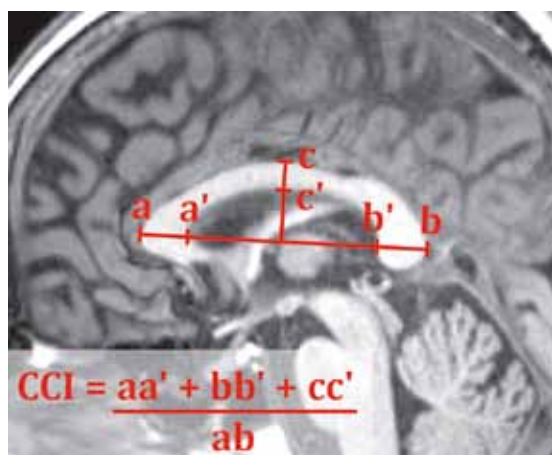
snaha o implementáciu volumetrických softvérov priamo výrobcami MR prístrojov. Prednosťou takto zabudovaného softvéru bude nielen jednoduchá dostupnosť výpočtov, ale aj garancia použitia rovnakých algoritmov a rovnakých akvizíčných parametrov pri snímaní, čím sa zároveň zvýši spoľahlivosť a reprodukovateľnosť výsledkov.

### Manuálne volumetrické techniky

Manuálne dvojrozmerné merania sú pomerne jednoducho vykonateľné s pomocou štandardného diagnostického programu používaného v dennej praxi, a sú tak dostupné bez použitia akéhokoľvek externého softvéru. Nevýhodou môže byť časová náročnosť pri väčšom počte meraní a zároveň diskutabilná presnosť a z toho vyplývajúca ťažká reprodukovateľnosť výsledkov meraní. Spomedzi dnes už menej preferovaných manuálnych techník nájdeme aj v súčasnosti viacero štúdií využívajúcich meranie indexu corpus callosum (CCI) a tiež iných indexov.

Corpus callosum (CC) je ako dominantný zväzok bielej hmoty postihnutý predovšetkým pri dlhšom trvaní SM a vďaka svojej funkcii interhemisféralného prenosu informácií je jeho poškodenie jednou z príčin kognitívnych porúch. Navyše je jednou z mála štruktúr bielej hmoty, ktorá je dobre identifikovateľná a merateľná pomocou MR, kde sa zobrazuje ako ostro ohraničená štruktúra v dvojrozmernom sagitálnom stredočiarovom reze (obr. 3). Postihnutie asociatívnych vlákien CC vedie k zmenám jeho morfometrie a k ovplyvneniu interhemisféralného transferu, čo je hlavným patologickým substrátom pre spomalenie mentálnych procesov pri dlhšie trvajúcej SM (8).

Bola preukázaná výborná korelácia medzi manuálne zmeraným CCI a automatizovane stanoveným objemom CC u SM pacientov. CCI koreloval tiež s objemom T2 lézií, objemom bielej hmoty ako aj celkovým objemom mozgu (9, 10). Z klinického hľadiska je zaujímavá dobrá korelácia medzi CCI a škálou invalidizácie EDSS (extended disability status scale – rozšírená škála stavu invalidity), pričom pacienti s progresívnou SM vykazovali v priemere nižšie hodnoty CCI ako pacienti s RRMS (relaps-remitting multiple sclerosis – relaps-remitujúca SM) (10). Capelle et al. (11) verifikovali dobrú koreláciu



**3 Corpus callosum index** – v stredočiariovej línii konvenčných sagitálnych rezov je suma predného (aa'), zadného (bb') a stredného (cc') segmentu corpus callosum delená najväčším predozadným (ab) rozmerom

**Corpus callosum index** – anterior (aa'), posterior (bb') and medium (cc') segments of CC were measured and normalized to its greatest anteroposterior diameter (ab) on a conventional best midsagittal slice

troch manuálnych indexov (CCI, normalizovaný obsah CC, index tretej komory) s celkovým objemom mozgu u pacientov s CIS (clinically isolated syndrome – klinicky izolovaný syndróm) a SM. Tieto indexy vysoko korelovali s objemom talamu, ktorý môžeme považovať za dobrý marker atrofie sivéj hmoty, a celkovým objemom komôr, ktoré sú vhodným markerom celkovej atrofie mozgu. Dobrá korelácia bola tiež ilustrovaná medzi inými manuálnymi metódami (index laterálnych komôr, tretej a štvrtej komory, bikaudálny index) a atrofiou mozgu, resp. EDSS, z ktorých najlepšie s klinickým postihnutím korelovala vzájomná vzdialenosť medzi nucleus caudatus (12).

## KORELÁCIA ATROFIE S KLINICKÝM PRIEBEHOM

### Celkový objem mozgu

Ročný úbytok mozgovej hmoty v zdravej populácii sa pohybuje od  $-0,05\%$  u 20–30-ročných do  $-0,3\%$  u 60–70-ročných (13). Úbytok viac ako  $-0,4\%$  p.a. sa považuje za medznú hodnotu atrofie pri SM. Z hľadiska stanovenia diagnózy alebo miery postihnutia majú významnú prediktívnu hodnotu už aj krátkodobé (ročné) zmeny objemu mozgu. Pacienti v štádiu CIS, ktorým sa druhý atak objavil v krátkom čase, mali signifikantne vyššiu mieru atrofie a zároveň bola u nich strata objemu mozgu za krátky čas asociovaná s rýchlou konverziou do SM (14). Pri 15-ročnom sledovaní pacientov s primárne progresívnou SM sa ukázalo, že už na základe 15-mesačnej zmeny objemu mozgu je možné u väčšiny predikovať klinické zhoršovanie o niekoľko rokov

pred nástupom príznakov (15). Uvedené zistenia boli stanovené na väčších súboroch, pričom na konkrétneho pacienta nemusia platiť úmerne, preto je vyvíjaná snaha o ich individualizáciu. Najmä pri krátkodobom sledovaní môže vysoká variabilita techník mozgovej volumetrie priniesť aj paradoxný nárast mozgového objemu bez asociácie so stabilizáciou ochorenia. Tento nárast môže skresliť výsledky a sťažovať aplikáciu jednotlivých meraní na konkrétneho pacienta (16).

### Regionálne zmeny objemu mozgu

Už vo včasných štádiách SM je prítomný úbytok bielej aj sivéj hmoty nezávisle od podtypu ochorenia. Poškodenie a úbytok sivéj hmoty môže nastať aj skôr ako úbytok bielej hmoty, bez ohľadu na výskyt T2 lézií a zároveň lepšie koreluje so zhoršením klinických parametrov (17). V štúdií porovnávajúcej pacientov s kognitívnym deficitom a bez deficitu bol v prvej skupine preukázaný nižší objem sivéj hmoty, vyšší objem T2 lézií a najmä nižší objem talamu (18). Pacienti s atrofiou talamu pri stanovení diagnózy SM vykazujú výraznejšie postihnutie v priebehu prvých 5 rokov ochorenia (19). Vzhľadom na relatívne dobrú merateľnosť atrofie talamu pomocou MR, jej pomerne konzistentný výskyt a možnosť detekcie už vo včasnom štádiu SM, je považovaná za jedného z kandidátov na MR marker neurodegenerácie. Súvislosť medzi volumetrickými dátami a budúcim klinickým stavom bol predpokladaný aj pri meraní atrofie corpus callosum. Už v prvom roku sledovania bol rozdiel miery atrofie CC medzi klinicky stabilnými pacientmi a pacientmi s progresiou ochorenia štatisticky významný (20).

Uher et al. (21) identifikovali medzné hodnoty anulizovaných strát objemu corpus callosum ( $-0,57\%$ ), ktoré majú potenciál odlišiť pacientov s CIS, RRMS a SPMS (secondary progressive multiple sclerosis – sekundárne progresívna SM) od kontrolnej zdravej skupiny.

### Atrofia miechy

Pacienti s SM vykazujú celkovú aj regionálnu stratu tkaniva miechy. Tento úbytok, zasahujúci symetricky sivú aj bielu hmotu miechy v rozsahu 19 – 24 % (meranej plochy v pričnom priereze) v porovnaní s kontrolnou skupinou je prítomný vo všetkých jej segmentoch (krčňá, hrudná, drieková) (22). Dlhšie sa predpokladalo, že poškodenie a atrofia najmä krčnej miechy môže byť významným markerom stavu invalidizácie. Preukázaná je súvislosť atrofie miechy so zvýraznením postihnutia nezávisle od atrofie mozgu, pričom zvýšenie ročnej miery atrofie miechy už o 1 % zvyšuje riziko klinickej progresie o 28 % (23). V počiatkových štádiách ochorenia (RIS, CIS a včasná RRMS) je hodnotenie atrofie miechy problematické vzhľadom k tomu, že niektoré štúdie atrofiu potvrdili, iné nezaznamenali. Na rozdiel od včasného štádia je u pacientov s definitívnou SM atrofia signifikantne prítomná, pričom je výraznejšia v progresívnych formách v porovnaní s benignou SM, resp. RRMS (23). Väčšina doterajších prác sa zameriava na merania globálnej atrofie miechy, niekoľko štúdií upriamuje pozornosť aj na koreláciu klinického stavu s poškodením regionálnych lokalít ako sivá hmotu miechy, torakolumbálna úroveň, zadné alebo laterálne segmenty. Atrofia sivéj hmoty krčnej a hrudnej chrbtice je výborný prediktor klinického postihnutia, predovšetkým u pacientov so SPMS (24). Meranie atrofie miechy je pomerne spoľahlivé a nezávislý nástroj pre sledovanie progresie SM, avšak podobne ako pri mozgu je neľahké aplikovať poznatky do bežnej klinickej praxe.

## MONITOROVANIE EFEKTU LIEČBY

Význam včasnej diagnostiky, liečby a sledovania terapeutického efektu u pacientov s SM je nesporný. Jednoznačný konsenzus kritérií na monitorovanie liečby, resp. aj samotná

definícia odpovede na liečbu však nie sú ustálené. Monitorovanie efektu liečby pomocou konceptu NEDA (no evidence of disease activity – bez dôkazu aktivity ochorenia) je stále vo vývoji. Súčasná verzia NEDA-4 zahŕňajúca neprítomnosť klinických a MR znakov aktivity ochorenia (progressia postihnutia, výskyt atakov, pribudnutie/sýtenie lézií a úbytok mozgovej hmoty > 0,4% p.a.) bola validovaná štúdiami v posledných rokoch. Prípúšťa postupne aj možnosť menej prísneho, vzhľadom ku klinickej rutine realistickejšieho prístupu, tzv. minimal evidence of disease activity (25). Napríklad štúdia sledujúca efekt liečby fingolimodom ilustruje použitie alterovaných MR kritérií (úbytok mozgovej hmoty < 0,8% p.a., výskyt nových T2 lézií v prvom aj druhom polroku liečby), ktoré boli asociované s vyšším rizikom klinického zhoršenia (26). Pravdepodobne bude potrebné spolu s validáciou ďalších dát aj nastavenie rôznych medzných hodnôt pre monitorovanie odpovede na rôzne liečivá.

### Zmeny v objeme mozgu

Úbytok mozgovej hmoty je často sledovaný parameter v mnohých klinických štúdiách skúmajúcich efekt DMD (disease modifying drugs – liečiv modifikujúcich chorobu). Príkladom môžeme uviesť štúdie ETOMS (IFN- $\beta$ 1a), PROMISE (glatiramer acetát), AFFIRM (natalizumab), TRANSFORMS (fingolimod), CARE-MS (alemtuzumab), CLARITY (cladribín). Ďalšia metaanalýza potvrdzujúca koreláciu klinických a volumetrických parametrov pri SM zahŕňala 13 500 pacientov z 13 rôznych štúdií, v rámci ktorej bol vplyv liečby na zníženie atrofie mozgu asociovaný so zlepšením klinických parametrov, a to nezávisle od protizápalového efektu na aktívne MR lézie (27).

Viaceré štúdie skúmajúce efekt interferónu- $\beta$  (IFN- $\beta$ ) priniesli nepresvedčivé výsledky. Štúdia ETOMS u pacientov s CIS, ktorým bol subkutánne podávaný IFN- $\beta$ 1a, však preukázala v porovnaní s placebom pokles atrofie mozgu o 30%

(28). Ukázalo sa, že pri skúmaní efektu liekov s výraznou protizápalovou aktivitou je nutné pri porovnávaní mozgových objemov prihliadať na efekt pseudoatrofie, ktorý je podmienený odbúravaním zápalového edému v tkanive. Sledovanie efektu glatiramer acetátu na atrofiu prinieslo tiež zmiešané výsledky. Pozitívny efekt bol vyhodnotený v prípade, keď pacienti s CIS dostávali liečbu ihneď od začiatku sledovania v porovnaní so skupinou, ktorej bola nasadená liečba o 36 mesiacov neskôr (29). Efekt pseudoatrofie sa najvýraznejšie prejavil v prípade štúdie s natalizumabom, v ktorej liečení pacienti vykazovali v prvom roku sledovania vyšší úbytok mozgovej hmoty v porovnaní s kontrolnou skupinou, pričom v druhom roku sa pomer obrátil v prospech skupiny užívajúcej natalizumab (30). Porovnávacie metaanalýzy s DMD prvej (IFN- $\beta$ , glatiramer acetát), resp. druhej generácie (natalizumab, dimetyl fumarát, fingolimod, teriflunomid, ocrelizumab, alemtuzumab), pozorovali jednoznačný benefit novších liečiv v zmysle regresie úbytku mozgovej hmoty ako jedného zo svojich výstupných parametrov (31). Pri vzájomnom porovnaní novších DMD druhej generácie bola efektívnosť fingolimodu v znížení atrofie a tiež v znížení frekvencie relapsov vyššia v porovnaní s teriflunomidom aj dimetyl fumarátom (32). Pri porovnaní fingolimodu s natalizumabom sa ukázal pozitívny efekt na zníženie atrofie bez signifikantného rozdielu medzi liečivami (33). V štúdiách porovnávajúcich alemtuzumab s IFN- $\beta$  u pacientov s RRMS bolo v prípade novších protizápalových liekov zníženie miery atrofie podmienené aj prekonaním efektu pseudoatrofie (34). Pre elimináciu znehodnotenia volumetrických výsledkov efektom pseudoatrofie je možné určiť východiskové tzv. „baseline“ MR až po ustálení protizápalovej aktivity, prípadne ho posunúť 6–12 mesiacov od iniciácie liečby.

### Zmeny v objeme miechy

Napriek korelácii atrofie miechy s klinickým postihnutím sa volumetria miechy

len zriedkavo použila v klinických štúdiách ako výstupný parameter, pričom výsledky neboli príliš presvedčivé. Z novšej generácie neuroprotektívnych liečiv (lamotrigín) nebol preukázaný rozdiel v atrofií miechy medzi liečenou a kontrolnou skupinou pacientov so SPMS (35). Pri liečbe riluzolom však bolo u pacientov s progresívnou SM pozorované signifikantné zníženie miery atrofie miechy v porovnaní s obdobím pred nasadením liečby (36). Aplikácia kvantifikácie atrofie miechy ako výstupu klinických štúdií, prípadne do monitoringu liečby v klinickej praxi, je tak výrazne limitovaná aj vzhľadom k chýbaniu stanovených a overených medzných hodnôt straty objemu miechy.

## ZÁVER

Atrofia mozgu, ktorú možno detegovať už vo včasných štádiách SM, môže byť chápaná ako spoľahlivý prídavný biomarker závažnosti priebehu ochorenia. Konvenčné MR techniky zamerané na charakter a kvantifikáciu T2 lézií neposkytujú k hodnoteniu priebehu a liečby SM ucelený obraz. Vďaka technickému pokroku v oblasti hardvérového aj softvérového vybavenia MR majú volumetrické techniky reálnu šancu presadiť sa v praxi a stať sa štandardnou súčasťou monitoringu pacientov s SM. Väčšiemu rozšíreniu týchto metód do praxe doposiaľ bráni najmä nutnosť použitia externých softvérových aplikácií, čo zvyšuje časovú ako aj finančnú náročnosť a komplikuje hodnotenie. Žiaduca je preto implementácia vysoko automatizovaných softvérových nástrojov do komerčných aplikácií využívaných pre rutinné hodnotenie MR vyšetrení. Popri oprávnených snahe o vývoj, zlepšovanie a aplikáciu automatizovaných prístupov však netreba zabúdať aj na potenciál manuálnych techník, ktoré sú ľahko dostupné, pomerne jednoducho aplikovateľné a dosahujú reprodukovateľné výsledky v korelácii s klinickým priebehom ochorenia. ●

## LITERATÚRA

1. Sastre-Garriga J, Pareto D, Battaglini M, et al. MAGNIMS consensus recommendations on the use of brain and spinal cord atrophy measures in clinical practice. *Nat Rev Neurol* 2020; 16(3): 171–182. doi: 10.1038/s41582-020-0314-x
2. Rocca MA, Battaglini M, Benedict RHB, et al. Brain MRI atrophy quantification in MS. *Neurology* 2017; 88(4): 403–413. doi: 10.1212/WNL.0000000000003542.
3. de Stefano N, Narayanan S, Francis GS, et al. Evidence of axonal damage in the early stages of multiple sclerosis and its relevance to disability. *Arch Neurol* 2001; 58(1): 65–70. doi: 10.1001/archneur.58.1.65

4. **Cheriyān J, Kim S, Wolānsky LJ, et al.** Impact of inflammation on brain volume in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2012; 69(1): 82–88. doi: 10.1001/archneurol.2011.674
5. **Uher T, Krasensky J, Sobisek L, et al.** The Role of High-Frequency MRI Monitoring in the Detection of Brain Atrophy in Multiple Sclerosis. *J Neuroimaging* 2018; 28(3): 328–337. doi:10.1111/jon.12505
6. **Reuter M, Tisdall MD, Qureshi A, et al.** Head motion during MRI acquisition reduces gray matter volume and thickness estimates. *Neuroimage* 2015; 107: 107–115. doi: 10.1016/j.neuroimage.2014.12.006
7. **Salat DH, Buckner RL, Snyder AZ, et al.** Thinning of the cerebral cortex in aging. *Cereb Cortex* 2004; 14(7): 721–730. doi: 10.1093/cercor/bhh032
8. **Figueira FFA, Dos Santos VS, Figueira GMA, et al.** Corpus callosum index: A practical method for long-term follow-up in multiple sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr* 2007; 65(4A): 931–935. doi: 10.1590/S0004-282X2007000600001
9. **Gonçalves LI, dos Passos GR, Conzatti LP, et al.** Correlation between the corpus callosum index and brain atrophy, lesion load, and cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2018; 20: 154–158. doi: 10.1016/j.msard.2018.01.015
10. **Fujimori J, Uryu K, Fujihara K, et al.** Measurements of the corpus callosum index and fractional anisotropy of the corpus callosum and their cutoff values are useful to assess global brain volume loss in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2020; 45. doi: 10.1016/j.msard.2020.102388
11. **Cappelle S, Pareto D, Tintoré M, et al.** A validation study of manual atrophy measures in patients with Multiple Sclerosis. *Neuroradiology* 2020; 62(8): 955–964. doi: 10.1007/s00234-020-02401-3
12. **Pontillo G, Cocozza S, Di Stasi M, et al.** 2D linear measures of ventricular enlargement may be relevant markers of brain atrophy and long-term disability progression in multiple sclerosis. *Eur Radiol* 2020; 30(7): 3813–3822. doi: 10.1007/s00330-020-06738-4
13. **Battaglini M, Gentile G, Luchetti L, et al.** Lifespan normative data on rates of brain volume changes. *Neurobiol Aging* 2019; 81: 30–97. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2019.05.010
14. **Pérez-Miralles F, Sastre-Garriga J, Tintoré M, et al.** Clinical impact of early brain atrophy in clinically isolated syndromes. *Mult Scler J* 2013; 19(14): 1878–1886. doi: 10.1177/1352458513488231
15. **Rocca MA, Sormani MP, Rovaris M, et al.** Long-term disability progression in primary progressive multiple sclerosis: A 15-year study. *Brain* 2017; 140(11): 2814–2819. doi: 10.1093/brain/awx250
16. **Uher T, Bergsland N, Krasensky J, et al.** Interpretation of Brain Volume Increase in Multiple Sclerosis. *J Neuroimaging* 2021; 31(2): 401–407. doi: 10.1111/jon.12816
17. **Jacobsen C, Hagemeyer J, Myhr KM, et al.** Brain atrophy and disability progression in multiple sclerosis patients: A 10-year follow-up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85(10): 1109–1115. doi: 10.1136/jnnp-2013-306906
18. **Engl C, Tiemann L, Grahl S, et al.** Cognitive impairment in early MS: contribution of white matter lesions, deep grey matter atrophy, and cortical atrophy. *J Neurol* 2020; 267(8): 2307–2318. doi: 10.1007/s00415-020-09841-0
19. **Hänninen K, Viitala M, Paavilainen T, et al.** Thalamic Atrophy Predicts 5-Year Disability Progression in Multiple Sclerosis. *Front Neurol* 2020; 11. doi: 10.3389/fneur.2020.00606
20. **Vaněčková M, Krásenský J, Horáková D, et al.** Měření atrofie corpus callosum a porovnání s ostatními metodami monitorace roztroušené sklerózy. *Ces Slov Neurol N* 2012; 75/108(6): 742–747.
21. **Uher T, Vaneckova M, Krasensky J, et al.** Pathological cut-offs of global and regional brain volume loss in multiple sclerosis. *Mult Scler J* 2019; 25(4): 541–553. doi: 10.1177/1352458517742739
22. **Petrova N, Carassiti D, Altmann DR, et al.** Axonal loss in the multiple sclerosis spinal cord revisited. *Brain Pathol* 2018; 28(3): 334–348. doi: 10.1111/bpa.12516
23. **Tsagkas C, Magon S, Gaetano L, et al.** Spinal cord volume loss: A marker of disease progression in multiple sclerosis. *Neurology* 2018; 91(4): e349–358. doi: 10.1212/WNL.0000000000005853
24. **Schlaeger R, Papinutto N, Zhu AH, et al.** Association between thoracic spinal cord gray matter atrophy and disability in multiple sclerosis. *JAMA Neurol* 2015; 72(8): 897–904. doi: 10.1001/jamaneurol.2015.0993
25. **Gasperini C, Prosperini L, Tintoré M, et al.** Unraveling treatment response in multiple sclerosis: A clinical and MRI challenge. *Neurology* 2019; 92(4): 180–192. doi: 10.1212/WNL.0000000000006810
26. **Sormani MP, Kappos L, Radue EW, et al.** Defining brain volume cutoffs to identify clinically relevant atrophy in RRMS. *Mult Scler* 2017; 23(5): 656–664. doi: 10.1177/1352458516659550
27. **Sormani MP, Arnold DL, de Stefano N.** Treatment effect on brain atrophy correlates with treatment effect on disability in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2014; 75(1): 43–49. doi: 10.1002/ana.24018
28. **Filippi M, Rovaris M, Inglesse M, et al.** Interferon beta-1a for brain tissue loss in patients at presentation with syndromes suggestive of multiple sclerosis: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364(9444): 1489–1496. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17271-1
29. **Comi G, Martinelli V, Rodegher M, et al.** Effects of early treatment with glatiramer acetate in patients with clinically isolated syndrome. *Mult Scler J* 2013; 19(8): 1074–1083. doi: 10.1177/1352458512469695
30. **Miller DH, Soon D, Fernando KT, et al.** MRI outcomes in a placebo-controlled trial of natalizumab in relapsing MS. *Neurology* 2007; 68(17): 1390–1401. doi: 10.1212/01.wnl.0000260064.77700.fd
31. **Branger P, Parienti JJ, Sormani MP, et al.** The effect of disease-modifying drugs on brain atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis: A meta-analysis. *PLoS One* 2016; 11(3). doi: 10.1371/journal.pone.0149685
32. **Kalincik T, Kubala Havrdova E, Horakova D, et al.** Comparison of fingolimod, dimethyl fumarate and teriflunomide for multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019; 90(4): 458–468. doi: 10.1136/jnnp-2018-319831
33. **Preziosa P, Rocca MA, Pagani E, et al.** Two-year regional grey and white matter volume changes with natalizumab and fingolimod. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020; 91(5): 493–502. doi: 10.1136/jnnp-2019-322439
34. **Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, et al.** Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: A randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012; 380(9856): 1819–1828. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61769-3
35. **Kapoor R, Furry J, Hayton T, et al.** Lamotrigine for neuroprotection in secondary progressive multiple sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Lancet Neurol* 2010; 9(7): 681–688. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70131-9
36. **Kalkers NF, Barkhof F, Bergers E, et al.** The effect of the neuroprotective agent riluzole on MRI parameters in primary progressive multiple sclerosis: A pilot study. *Mult Scler* 2002; 8(6): 532–593. doi: 10.1191/1352458502ms849xx
37. ScanView.CZ [online]. Dostupné z: [www.scanview.cz](http://www.scanview.cz) (accessed October 4, 2021).
38. Icobrain ms report for MRI [online]. Dostupné z: <https://icometrix.com/services/icobrain-ms> (accessed October 4, 2021).