

Strukturální MR zobrazení mozku u pacientů s Alzheimerovou nemocí/hodnocení ARIA – úvodní praktické informace

Structural MR imaging of the brain in patients with Alzheimer's disease/ARIA assessment – initial practical information

Martin Kynčl¹, Jakub Otáhal², Jakub Hort³, Robert Rusina⁴, Jiří Ferda⁵

¹Klinika zobrazovacích metod 2. LF UK a FN Motol, Praha

²Ústav patologické fyziologie, 2. LF UK, Praha

³Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

⁴Neurologická klinika 3. LF UK a FTN, Praha

⁵Klinika zobrazovacích metod LF UK, Plzeň

Hlavní stanovisko práce

MR hraje zásadní roli při včasné diagnostice a monitoraci léčby u pacientů zvažovaných pro biologickou léčbu Alzheimerovy nemoci.

Major statement

MRI plays a pivotal role in the early diagnosis and monitoring of treatment in patients who are considered for biological therapy for Alzheimer's disease.

SOUHRN

Kynčl M, Otáhal J, Hort J, Rusina R, Ferda J. Strukturální MR zobrazení mozku u pacientů s Alzheimerovou nemocí/hodnocení ARIA – úvodní praktické informace

Príspevek je určen především pro radiology a neuroradiology a slouží jako úvod do problematiky využití MR zobrazení v diagnostickém procesu a monitoraci biologické léčby Alzheimerovy nemoci. S rychlým vývojem terapeutických možností a očekávanou dostupností léčby pomocí monoklonálních protilátek proti beta-amyloidu u pacientů s Alzheimerovou nemocí budeme v brzké době čelit požadavkům na standardizované zobrazení v rámci podpory diagnostiky i monitorace bezpečnosti této léčby. Neurodegenerativní onemocnění vedoucí k rozvoji demence jsou závažnou skupinou onemocnění s celosvětově narůstající prevalencí. V České republice se v současnosti odhaduje okolo 180 000 pacientů s demencí, z čehož 60–70% tvoří právě Alzheimerova nemoc (1). Tento stav a očekávaný další nárůst pacientů v souvislosti se stárnutím populace s sebou nese nezbytně i zvýšené náklady na zdravotní péči a kritickou zátěž celého zdravotního systému, včetně diagnostiky a využití návazných modalit. Vědomostní a logistická připravenost

SUMMARY

Kynčl M, Otáhal J, Hort J, Rusina R, Ferda J. Structural MR imaging of the brain in patients with Alzheimer's disease/ARIA assessment – initial practical information

The following text is intended primarily for radiologists and neuroradiologists and serves as an introduction to the use of MR imaging in the diagnostic process and monitoring of biological treatment of Alzheimer's disease. With the rapid development of therapeutic options and the expected availability of treatment with monoclonal antibodies against beta amyloid in patients with Alzheimer's disease, we will soon face demands for standardized imaging in support of diagnosis and safety monitoring of this treatment. Neurodegenerative diseases leading to the development of dementia are a serious group of diseases with an increasing prevalence worldwide. There are currently an estimated 180,000 patients with dementia in the Czech Republic, of whom 60–70% are Alzheimer's disease (1). This condition and the expected further increase in the number of patients due to the ageing of the population necessarily entails increased healthcare costs and a critical burden on the entire healthcare system, including diagnosis and the use of

Přijato: 15. 6. 2024

Korespondenční adresa:

doc. MUDr. Martin Kynčl, Ph.D.
Klinika zobrazovacích metod 2. LF UK
a FN Motol
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5
email: martin.kyncl@fnmotol.cz

Podpořeno Českou neuroradiologickou společností ČLS JEP, Českou alzheimerovskou společností, o.p.s.

Podpořeno z projektu LX22NP05107 –
Financováno Evropskou unií – Next Generation
EU.

Konflikt zájmů: žádný.

je jedinou možností jak předejít přehlcení zdravotního systému a zároveň uspokojit požadavky odborných lékařů i pacientů.

Klíčová slova: Alzheimerova nemoc, biologická léčba, magnetická rezonance.

follow-up modalities. Knowledge and logistical readiness is the only way to avoid overwhelming the healthcare system while meeting the demands of both medical professionals and patients.

Key words: Alzheimer disease, biological therapy, magnetic resonance imaging.

ÚVOD

Alzheimerova nemoc (AN) je charakterizována hromaděním beta amyloidu (A β) extracelulárně ve formě amyloidových plak a intraneuronálními depozity hyperfosforylovaného tau proteinu do podoby neurofibrilárních klubek (tangles). Důsledkem těchto dějů je apoptóza neuronů vedoucí k mozkové atrofii. Neuropatologické změny jsou nejvýraznější v entorhinální a anterotemporální krajině, včetně hipokampů, což vede k obrazu progredujícího amnestického syndromu s převahou postižení epizodické paměti, postupně se přidává postižení dalších kognitivních domén (2). Navíc dochází k depozici A β do stěny cév a perivaskulárních prostor pod obrazem cerebrální amyloidové angiopatie (CAA), zhoršující cévní zásobení mozkové tkáně. Nadprodukce nebo nedostatečné odstranění A β je v současnosti široce uznávaným patofyziologickým mechanismem vzniku AN otevírající nové terapeutické strategie (3).

Vzhledem ke klinickému testování a zavádění nových léčebných postupů bylo nutné sjednotit metody sledování a kontroly léčby. *Amyloid-related imaging abnormalities* (zobrazovací abnormality související s amyloidem – ARIA) je termín zavedený v roce 2010 a využíváný k popisu různých MR nálezů v mozkové tkáni pozorovaných u pacientů podstupujících zkušební imunomodulační léčbu zaměřenou proti A β u AN (4). Výskyt těchto abnormalit je daný odstraňováním amyloidu nejen z mozku, ale i ze stěny cév.

V současné době jsou v USA rozhodnutím FDA schváleny přípravky aducanumab (Biogen) a lecanemab (Biogen/Eisai) a ve fázi posuzování je přípravek donanemab (Eli Lilly). Jedná se o monoklonální protilátky proti A β pro léčbu časně fáze AN. V Evropě jsou dvě látky, donanemab (společnost Eli Lilly) a lecanemab (společnost Biogen/

Eisai), v procesu schvalování Evropskou agenturou pro léčivé přípravky (EMA). Ve všech případech se jedná o biologickou léčbu, která prokázala pozitivní dopad na redukci A β , avšak zatím v odlišné fázi amyloidové kaskády. Všechny tyto protilátky mají infuzní intravenózní podání 1krát za 2–4 týdny, které vyžaduje pravidelnou návštěvu pacienta v ordinaci lékaře.

V případech podávání aducanumabu (společnost Biogen) byly na MR zaznamenány změny zobrazení související s farmakokinetikou A β . Jedná se zejména o edém mozku (ARIA-E) nebo krvácení v podobě mikrohemoragií nebo superficiální siderózy (ARIA-H). ARIA se vyskytla přibližně u 40% účastníků studií fáze 3 s aducanumabem a přibližně u čtvrtiny těchto pacientů se vyskytl rovněž klinické příznaky. ARIA-E byla nejčastějším nežádoucím MR nálezem u účastníků studie léčených aducanumabem, ve skupinách s placebem byla ARIA-E hlášena pouze ojediněle. Vedlejší účinky léčby byly častěji zjištěny u pacientů s přítomností alely $\epsilon 4$ genu pro apolipoprotein E (APOE) a u pacientů s vyšší podávanou dávkou léku (5). APOE $\epsilon 4$ je známým genetickým rizikovým faktorem pro pozdní nástup AN a přítomnost této alely $\epsilon 4$ zejména v homozygotní formě zvyšuje predispozici k idiopatické formě AN s pozdním začátkem (6). U pacientů na lecanemabu se ARIA-E vyskytuje v 12% případů (7) u pacientů na donanemabu u 25% pacientů (8).

Strukturální MR tak bude hrát významnou roli při léčbě AN monoklonálními protilátkami snižujícími hladinu A β . Včasné rozpoznání změn typu ARIA má vliv i na samotný výběr a následné sledování pacientů během imunoterapie A β a neuspokojivý MR nález s výskytem nežádoucích účinků může vést k dočasnému zastavení nebo dokonce ukončení léčby. MR zobrazení bude využito při sledování progresu onemocnění, a tedy v konečném důsledku i účinnosti

terapie. Strukturální MR by měla být v dedikovaném AN protokolu prováděna na začátku diagnostického procesu, ještě před hodnocením nálezu biomarkerů. Nálezy na MR mohou pomoci potvrdit diagnózu AN, nebo naznačit alternativní stavy, které s AN nesouvisí (9).

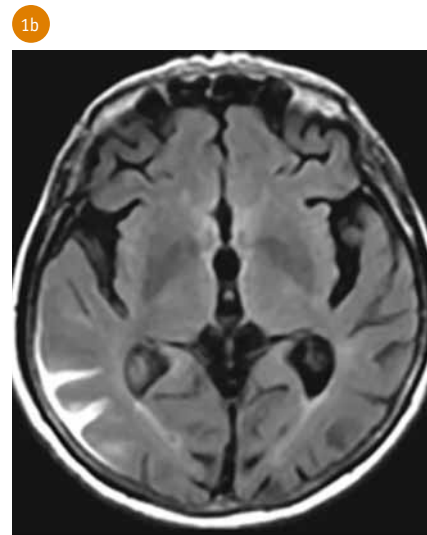
V důsledku vážných vedlejších účinků ale bude použití léků s anti-amyloidním potenciálem záviset především na pragmatickém zhodnocení všech benefitů a rizik u konkrétního pacienta a bude zároveň vyžadovat pravidelné monitorování těchto vedlejších účinků pomocí MR zobrazení v protokolu umožňujícím posoudit kvalitativní i kvantitativní časovou progresi v průběhu terapie. Kromě zátěže pro zdravotní systém to v souhrnu může dále navýšit celkové náklady biologické léčby AN zacílené na A β .

NEUROZOBRAZOVACÍ ABNORMALITY SOUVISEJÍCÍ S AMYLOIDEM – ARIA

Pro hodnocení ARIA byly vyvinuty MR klasifikační systémy, které lze obecně rozdělit na hodnocení změn mozku charakterizovaných edémem nebo efuzemi (ARIA-E) a změn charakterizovaných mikrohemoragiemi a povrchovou siderózou (ARIA-H) (4). ARIA označuje spektrum změn sledovaných na MR zobrazení mozku u pacientů, kteří podstupují biologickou léčbu AN. Předpokládá se, že v průběhu biologické léčby dochází k vazbě monoklonálních protilátek na nahromaděný A β v mozковém parenchymu a cévách. Tato vazba vede k redukci amyloidu, což má za následek ztrátu integrity cévní stěny a následný únik bílkovinné tekutiny (ARIA-E) a produktů krve (ARIA-H) z cév (4).

Rozlišujeme tak **dva základní typy ARIA** v MR obraze:

- **ARIA-E (edém)** – změna signálu reflektuje únik tekutiny z cév ve formě edému mozku nebo efuze na povrchu mozku v oblasti sulků (obr. 1). Pro správné rozlišení edému a jeho typu využíváme T2-FLAIR a DWI (ADC mapy) sekvence. Vazogenní edém (T2-FLAIR hyperintenzní a ADC iso- nebo hyperintenzní) můžeme pozorovat v bílé i šedé hmotě mozku (10).
- **ARIA-H (hemosiderin)** – změny v MR obraze reflektují malé, většinou



1 **FLAIR, ARIA-E.** Edém kortexu a subkortikální bílé hmoty (a), oblast označena červeným kroužkem. FLAIR hyperintenzní efuze lemující gyry TO vpravo (b) (převzato z Cogswell AJNR Am J Neuroradiol. 2022; 43(9). doi:10.3174/ajnr.A7586)

FLAIR, ARIA-E. Cortical and subcortical white matter edema (a), area marked by red circle. FLAIR hyperintense effusion surrounding the gyri of the TO on the right (b) (adapted from Cogswell AJNR Am J Neuroradiol. 2022; 43(9). doi:10.3174/ajnr.A7586)

tečkovité, oblasti krvácení typu mikrohemoragie. Můžeme detekovat ale i změny lemující gyry typu povrchové hemosiderózy (obr. 2). Mikrohemoragie jsou detekovatelné na T2* sekvencích, obvykle se jedná o ložiska v průměru menším než 10 mm (10). Susceptibilně vážené (SWI) sekvence zlepšují diferenciální diagnostiku a detekci drobných mikrohemoragií. SWI sekvence nativně generuje magnitudový i fázový obraz, díky čemuž lze dobře odlišit diamagnetické (kalcifikace) od paramagnetických látek (hemoragie). Citlivost zachytu ARIA-H je tak mnohem vyšší ve srovnání s T2* sekvencemi. Léčebně podmíněně mikrohemoragie ARIA-H se typicky vyskytují v kůře a na rozhraní šedé a bílé hmoty, přednostně v periferních (lobárních) oblastech. V diferenciální diagnostice je důležité, že tyto SWI pozitivní oblasti (ukládání hemosiderinu) se většinou vyskytují mimo typicky postižené regiony mozku spojené s vaskulárními rizikovými faktory, jako jsou například hypertenzní mikrohemoragie, které typicky detekujeme v hluboké bílé hmotě, hluboké šedé hmotě a v mozkovém kmeni.

Úloha MR při odhalování všech výše uvedených abnormalit je zásadní pro diagnostiku, zajištění bezpečnosti pacientů a optimalizaci léčebných režimů

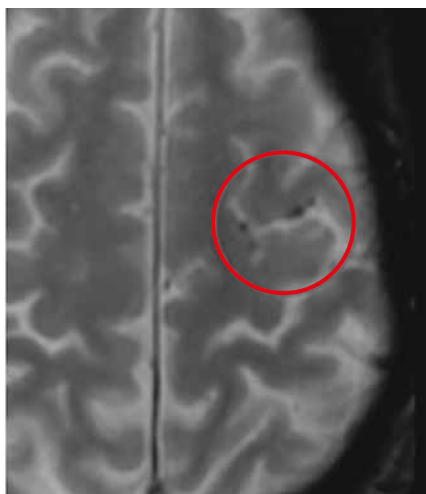
AN. Potřebná je rovněž standardizace zobrazovacích protokolů, kterých se používá k dosažení konzistentní citlivosti ke sledovaným změnám při lineárních zobrazeních pacientů v čase. Pro přesnou detekci ARIA-E a ARIA-H změn je důležité porovnání se základním, **diagnostickým MR zobrazením**, zhotoveným ve stejném protokolu a nejlépe na stejném MR přístroji jako následná zobrazení **monitораční**, během vlastní léčby.

DIAGNOSTICKÉ A MONITORAČNÍ MR ZOBRAZENÍ

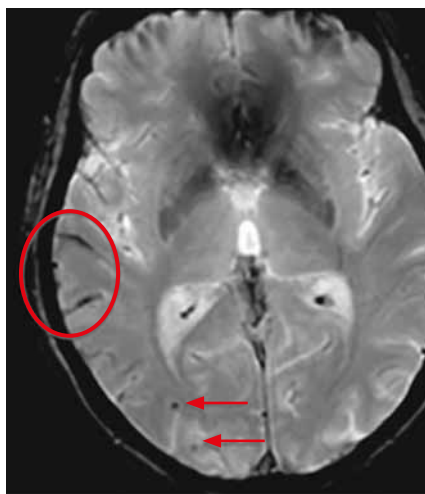
Před zahájením léčby je nutné provést tzv. **diagnostické MR zobrazení** mozku, které jednak posoudí celkový stav mozku a dále detekuje změny obvykle spojené se zvýšeným rizikem nežádoucích účinků léčby AN. V klinických studiích jsou běžným vylučovacím kritériem ≥ 5 mikrohemoragií nebo jakákoliv povrchová sideróza. Diagnostické i monitораční MR zobrazení by mělo využít totožné sekvence, které se budou využívat k hodnocení mikrohemoragií/povrchové hemosiderózy (v T2* nebo SWI) nebo edému (v T2-FLAIR). Vyšetření by mělo proběhnout na stejném MR přístroji (s doporučením přístroje o síle pole 3T).

Před zahájením vlastní léčby u klinicky indikovaných pacientů s AN je

2a



2b



2 T2* (a), SWI (b), ARIA-H. Červeným kroužkem označena tečkovitá depa hemosiderinu kortikálně frontálně vlevo (a). Zakroužkovaná povrchová hemosideróza, šipkami značená tečkovitá depa hemosiderinu okcipitálně vpravo (b) (převzato z Cogswell AJNR Am J Neuroradiol. 2022; 43(9). doi:10.3174/ajnr.A7586)

T2* (a), SWI (b), ARIA-H. The red circle indicates the punctate hemosiderin depots cortically frontal on the left (a). Circled superficial hemosiderosis, arrows mark the punctate depots of hemosiderin occipitally on the right (b) (adapted from Cogswell AJNR Am J Neuroradiol. 2022 Sep;43(9), doi:10.3174/ajnr.A7586)

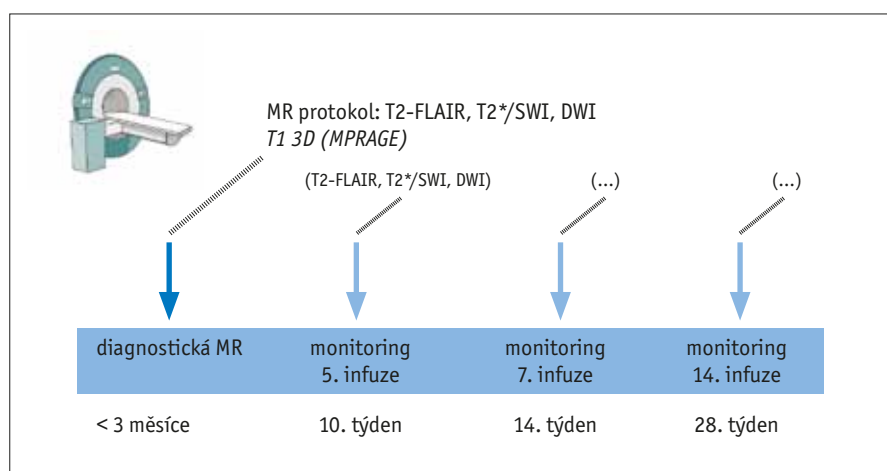
vhodné provedení **diagnostického MR** vyšetření, a to ne déle než 3 měsíce před zahájením terapie. Protokol v diagnostickém módu by měl zahrnovat T2-FLAIR sekvence ve 2D nebo 3D rozlišení, DWI sekvenci a T2* nebo SWI sekvenci. S výhodou jsou rovněž sekvence T1 3D (MPRAGE), které umožní objemové zhodnocení mozkových struktur a další postprocessingové zpracování dat. S výhodou je zhotovení vyšetření na přístroji 3T.

V rámci **monitoračního MR** zobrazení v průběhu léčby jsou vhodná vyšetření provedená v periodách u 5.,

7. a 14. infuze (tedy v 10., 14. a 28. týdnu léčby). Doporučuje se zvážit i vyšetření v 52. týdnu (tedy před 26. infuzí), a to zejména u osob, které jsou nositeli APOE ε4 nebo měly na dřívějších vyšetřeních MR známky ARIA (ať už s klinickými příznaky, nebo bez nich) (11) (obr. 3).

MR zobrazení se také provádí kdykoliv při změně/zhoršení klinického nálezu během léčby.

Použití kvantitativní AI podporované diagnostiky, která kombinuje výpočetní algoritmy a klinické hodnocení MR



3 Diagnostické a monitorační MR zobrazení v rámci léčby AN (MPRAGE-magnetization-prepared rapid gradient-echo)

Diagnostic and monitoring MR imaging in the treatment of AD (MPRAGE-magnetization-prepared rapid gradient-echo)

snímků, může být v budoucnu jedním ze směrů podpory úspěšné diagnostiky ARIA a zefektivnění práce radiologa (12).

RIZIKOVÉ FAKTORY ARIA

Vznik zobrazovacích abnormalit souvisejících s amyloidem (ARIA) může být provázen klinickými příznaky, jako jsou bolesti hlavy, zmatenost, nevolnost nebo poruchy vidění. Mezi hlavní rizikové faktory vzniku ARIA patří expozice anti-Aβ protilátkám, již existující mozkové mikrohemoragie, a jedinci se statusem nositele homozygota APOE ε4 (13). Riziko ARIA je nejvyšší během zahajovací fáze léčby a také při vyšších terapeutických hladinách preparátu. Pokud se u pacienta objeví klinické příznaky ARIA (středně závažné nebo závažné příznaky pro ARIA-E nebo jakékoliv příznaky pro ARIA-H) nebo asymptomatická radiologická středně závažná nebo závažná ARIA, léčba by měla být dočasně pozastavena, dokud kontrolní MR neprokáže vymizení ARIA-E nebo stabilitu změn ARIA-H. Je důležité si také uvědomit, že většina pacientů, u nichž se ARIA vyvine, je asymptomatická.

LÉKY VE STADIU SCHVALOVÁNÍ EMA

Lecanemab je rozpustná humanizovaná monoklonální protilátka IgG1 vázající Aβ. Ve studii fáze 2b s 854 pacienty bylo zjištěno, že u 14,3 % nositelů APOE ε4 a u 8,0 % bez této varianty genu se vyskytla ARIA-E, přičemž celková incidence byla 9,9 %. Výskyt ARIA-H byl 13,1 % u nositelů APOE ε4 a 4,6 % bez této predispozice, přičemž celkový výskyt byl 10,7 %. Lecanemab vykazoval snížení markerů amyloidu u časné AN a vedl k mírně pomalejšímu poklesu měřítek poznávání a funkcí ve srovnání s placebem po dobu 18 měsíců; byl však také spojen s nežádoucími účinky (7).

Donanemab je humanizovaná monoklonální protilátka IgG1 zaměřená proti Aβ. Výsledky hodnocení ve studii fáze 2 TRAILBLAZER-ALZ ukázaly, že u pacientů s časnou symptomatickou AN vedla léčba donanemabem k mírněmu zlepšení kognitivních a funkčních schopností ve srovnání s placebem.

Léčba však nedosáhla 50% snížení progresu onemocnění a vedla k popísaným abnormalitám zobrazovacích metod souvisejících s A β (14). Studie zahrnovala 257 pacientů s prodromální až mírnou formou AN a u 27,5% a 30,5% pacientů v intervenčním rámci se vyskytla ARIA-E, resp. ARIA-H.

ZÁVĚR

MR hraje zásadní roli při včasné detekci strukturálních změn mozku u pacientů zvažovaných pro biologickou léčbu AN. Probíhající vývoj zobrazovacích

technologí spolu s rozsáhlou klinickou praxí a výzkumem zvyšuje specifitu MR při detekci těchto změn. Navzdory četným výzvám zůstává MR zásadní pro zajištění bezpečnosti nových terapií AN. S předpokládaným nástupem terapeutických možností modifikujících průběh AN u vybraných pacientů bude přibývat MR zobrazení v rámci těchto diagnostických a léčebně/monitораčních protokolů. Radiologická obec musí být včas a důkladně seznámena a informovaná o MR protokolech a možnostech zobrazení a klasifikačních systémech hodnocení změn v souvislosti s diagnostikou a biologickou léčbou AN. Pro radiology

a zejména neuroradiology je zásadní, aby byli schopni vymezit základní MR sekvence, které je třeba zahrnout do protokolů pro pacienty podstupující takovou terapii a aby porozuměli nálezům a systémům klasifikace ARIA. Vybavení takovými znalostmi mohou radiologové významně přispět k léčbě pacientů podstupujících cílenou terapii a zároveň být partnerem klinikům. V současnosti naše pracovní skupina připravuje doporučený diagnostický MR protokol, který představíme odborné veřejnosti formou MR standardů před zavedením nových léčebných postupů AN. ●

LITERATURA

1. www.alzheimer-europe.org. Dementia in Europe Yearbook 2019 [Available from: https://www.alzheimer-europe.org/sites/default/files/alzheimer_europe_dementia_in_europe_yearbook_2019.pdf]
2. Kellerhash SJRRPHJ. Alzheimer's Disease Manifesting as Corticobasal Degeneration – Case Report. *Cesk Slov Neurol N.* 2011; 75/108(3): 373–377.
3. Park M, Moon WJ. Structural MR Imaging in the Diagnosis of Alzheimer's Disease and Other Neurodegenerative Dementia: Current Imaging Approach and Future Perspectives. *Korean J Radiol.* 2016; 17(6): 827–845.
4. Roytman M, Mashriqi F, Al-Tawil K, et al. Amyloid-Related Imaging Abnormalities: An Update. *AJR Am J Roentgenol.* 2023; 220(4): 562–574.
5. Salloway S, Chalkias S, Barkhof F, et al. Amyloid-Related Imaging Abnormalities in 2 Phase 3 Studies Evaluating Aducanumab in Patients With Early Alzheimer Disease. *JAMA Neurology* 2022; 79(1).
6. Dincer A, Chen CD, McKay NS, et al. APOE ϵ 4 genotype, amyloid- β , and sex interact to predict tau in regions of high APOE mRNA expression. *Science Translational Medicine* 2022; 14(671).
7. van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, et al. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *New England Journal of Medicine* 2023; 388(1): 9–21.
8. Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, et al. Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease. *JAMA* 2023; 330(6).
9. Kleinová L, Cerman J, Hlávka J, Hort J. New pharmacological options in the treatment of Alzheimer's disease. *Cesk Slov Neurol N.* 2022; 85/118(6): 462–469.
10. Cogswell PM, Barakos JA, Barkhof F, et al. Amyloid-Related Imaging Abnormalities with Emerging Alzheimer Disease Therapeutics: Detection and Reporting Recommendations for Clinical Practice. *American Journal of Neuroradiology* 2022; 43(9): E19–E35.
11. Cummings J, Apostolova L, Rabinovici GD, et al. Lecanemab: Appropriate Use Recommendations. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease* 2023; 10: 362–377.
12. Hampel H, Elhage A, Cho M, et al. Amyloid-related imaging abnormalities (ARIA): radiological, biological and clinical characteristics. *Brain* 2023; 146(11): 4414–4424.
13. Filippi M, Cecchetti G, Spinelli EG, et al. Amyloid-Related Imaging Abnormalities and β -Amyloid-Targeting Antibodies. *JAMA Neurology* 2022; 79(3).
14. Mintun MA, Lo AC, Duggan Evans C, et al. Donanemab in Early Alzheimer's Disease. *New England Journal of Medicine* 2021; 384(18): 1691–1704.