

1.lékařská fakulta  
Univerzita Karlova, Praha

**Sekundárně progresivní forma roztroušené sklerozy: volumetrie změn v MR  
obraze versus klinický stav**

MUDr. Martin Mašek

Doktorská práce

Praha 2009

## Poděkování

V první řadě bych chtěl poděkovat mému školiteli prof. MUDr. Zdeňku Seidlovi, CSc., za vytvoření podmínek pro vznik této studie a množství cenných rad při její realizaci. Děkuji rovněž mému školiteli-konzultantovi prof. Janu Danešovi, CSc., za množství podnětných připomínek při samotném psaní práce. Dále děkuji RNDr. Janu Krásenskému, který pro potřeby našeho výzkumu vytvořil počítačové programy, bez nichž by vznik této práce nebyl možný a doc. MUDr. Evě Havrdové, CSc., za provedení klinického vyšetření pacientů ve studii.

V neposlední řadě děkuji za spolupráci i všem spolupracovníkům z oddělení magnetické rezonance Radiodiagnostické kliniky 1. LF UK a VFN, kteří se přímo podíleli na samotném vyšetřování pacientů.

Práce byla realizována díky podpoře výzkumného grantu Ministerstva zdravotnictví České republiky (MZO/00064165 a MSMOO 21620849).

## Obsah

1	Úvod.....	5
1.1	Charakteristika a epidemiologie roztroušené sklerozy mozkomíšní .....	5
1.2	Patogeneze RS.....	6
1.3	Klinický obraz RS.....	9
1.4	Diagnostika RS.....	13
1.4.1	Zobrazení změn při RS magnetickou rezonancí.....	13
1.4.2	Vyšetřovací protokol MR pro RS.....	14
1.4.3	RS v obraze MR.....	14
1.4.4	Diferenciální diagnostika RS v obraze MR.....	17
1.4.5	Vyšetření mozkomíšního moku.....	22
1.4.6	Evokované potenciály.....	22
1.4.7	Oftalmologické vyšetření.....	23
1.5	Léčba RS.....	23
1.6	Cíl práce.....	25
2	Metodika.....	26
2.1	Soubor nemocných a jejich klinické vyšetření.....	26
2.2	Vyšetření MR.....	30
2.2.1	Vyšetřovací protokol MR.....	30
2.2.2	Technika volumetrie.....	32
2.2.3	Volumetrie mozkové tkáně.....	33
2.2.4	Volumetrie plak ve FLAIR.....	33
2.2.5	Volumetrie „black holes“.....	37
2.2.6	Srovnání progresu mozkové atrofie u SPRS, RRRS a u zdravé populace.....	38
2.3	Statistické vyhodnocení.....	39
3	Výsledky.....	40
3.1	Mozková atrofie versus EDSS.....	40
3.1.1	Výsledky mozkové volumetrie.....	40
3.1.2	Vyhodnocení závislosti mezi progresí mozkové atrofie a EDSS.....	41
3.2	Lesion load ve FLAIR versus EDSS.....	43
3.2.1	Výsledky měření lesion load ve FLAIR.....	43
3.2.2	Vyhodnocení závislosti mezi progresí lesion load ve FLAIR a EDSS.....	44
3.3	„Black holes“ versus EDSS.....	46

3.3.1	Výsledky volumetrie „black holes“.....	46
3.3.2	Vyhodnocení závislosti mezi objemem „black holes“ a EDSS.....	47
3.4	Srovnání progresu mozkové atrofie u SPRS, RRRS a u zdravé populace.....	48
3.4.1	Výsledky měření progresu mozkové atrofie u SPRS, RRRS a u zdravé populace.....	48
3.4.2	Statistické vyhodnocení rozdílů v progresu mozkové atrofie u SPRS, RRRS a zdravé populace.....	49
4	Diskuse.....	51
5	Závěr.....	54
6	Souhrn.....	55
7	Literatura.....	57
8	Seznam použitých zkratk.....	62
9	Seznam obrázků.....	64

# 1 Úvod

## 1.1 Charakteristika a epidemiologie roztroušené sklerosy mozkomíšní

Roztroušená sklerosa mozkomíšní (RS) je chronické zánětlivé autoimunitní demyelinizační onemocnění CNS s poměrně variabilním průběhem, které vede u velké části pacientů dříve či později k závažné invaliditě (Horáková, 2008). Poprvé byla popsána v polovině 18. století Charcotem, který RS charakterizoval třemi typickými klinickými příznaky: nystagmem, intenčním třesem a sakadovanou řečí.

Onemocnění začíná nejčastěji mezi 20. a 40. rokem věku. Ve věku nad 50 let bývá diagnostikováno 4 až 9% onemocnění (Martinelli et al., 2004). RS se vyskytuje častěji u žen než u mužů, tak jak to u autoimunitních onemocnění bývá (ženy jsou postiženy RS zhruba dvakrát častěji než muži). U případů s časným a pozdním začátkem je poměr žen vůči mužům ještě vyšší (Havrdová, 2002). V epidemiologii choroby hraje rovněž roli rasový faktor, vnímavost bílé rasy je oproti černé rase zhruba dvojnásobná, oproti orientální rase dokonce ještě větší.

Ve výskytu onemocnění se uplatňuje i geografický gradient; se zvyšující se vzdáleností od rovníku se zvyšuje i výskyt onemocnění. Migrační studie prokázaly, že osoby migrující v dětském věku na sebe přebírají rizika nového prostředí, zatímco ti, kteří se stěhují až po 15 letech věku, si zachovávají rizika své původní vlasti (Mumenthaler et al., 1997). Geografický gradient výskytu RS by mohl být vysvětlen přítomností určité skupiny virů (například herpes virů), kterým se daří v určitém klimatickém pásu (Moore et al., 2002), přičemž tyto viry zřejmě nejsou přímými vyvolavateli RS, ale mohou se podílet na aktivaci imunitního systému, jež následně vede k rozvoji choroby (Havrdová, 2002).

Česká republika patří mezi oblasti vyššího rizika, prevalence je u nás nad 30 nemocných na 100 000 obyvatel.

## 1.2 Patogeneze RS

Důležitou roli v patogenezi RS hrají T lymfocyty. Ty během vývoje procházejí thymem, kde se setkávají se všemi antigeny, které by měly ve vlastním organismu tolerovat. T lymfocyty, které by byly schopny velmi agresivně reagovat s vlastními tkáněmi, jsou destruovány, ty méně agresivní zůstanou a jsou schopny pomnožení po velmi silném aktivačním podnětu nebo opakované stimulaci. Každý jedinec má tedy i T lymfocyty schopné reagovat autoagresivně s antigeny myelinu. U pacientů s RS dochází k pomnožení (klonální expanzi) této skupiny T lymfocytů, přičemž aktivačním podnětem, který jejich pomnožení iniciuje, by mohly hrát roli viry, ať už aktivací celého imunitního systému, nebo svou podobností s antigeny myelinu. Aktivované T lymfocyty produkují jednak interleukin 2, jehož množství je v době ataky v likvoru zvýšeno, jednak interferon gama, který vyvolává produkci TNF v mikrofázích (TNF je produkován rovněž samotnými T lymfocyty). TNF je faktor, který dokáže prostým kontaktem poškozovat myelin. T lymfocyty rovněž působí na B lymfocyty, které se mění v plazmatické buňky produkující protilátky a dále působí na cytotoxické T lymfocyty, které se podílejí na poškození (transsekci) demyelinizovaných axonů. Aktivované T lymfocyty následně pomocí cytokinů, jež produkují, přestoupí hematoencefalickou bariéru (HEB) a pomocí produkce dalších mediátorů způsobují vazodilataci a edém. Porušená HEB je prokazatelná při MR vyšetření po aplikaci gadolinia (Kovářová, 2008).

Zánětlivé ložisko v bílé hmotě, plaka, obsahuje T lymfocyty, B lymfocyty měnící

se v plazmazické buňky, jimi produkované protilátky, mikrořagy a další chemické mediátory zánětu. Jiř během 24 hodin dochází k rozpadu myelinu a různou měrou i poškození oligodendrocytu, který myelin vytváří (myelin je dvojitou membránou výběřku oligodendrocytu, který obaluje několik axonů).

Jiř v akutní fázi zánětu dochází i ke zničení axonů (Trapp, 1998). Objev této masivní axonální transekce vysvětluje, proč jiř v časných stadiích nemoci může akutní ataka zanechat těžký neurologický deficit. K axonální transekci dochází jednak přímo působením perforinů, které jsou produkovány cytotoxickými T lymfocyty, jednak díky tomu, že demyelinizací obnažené nervové vlákno je náchylnější k jakémukoliv poškození než vlákno obalené myelinem. Rovněž ztráta elektrické vodivosti v období kondukčního bloku způsobuje vyšší zranitelnost vlákna. Kondukční blok, tedy stav, kdy vlákno nemůže vést vzruch (protože iontové kanály jsou u myelinizovaného vlákna v Ranvierových zářezech), je zodpovědný za poruchu funkce nervové dráhy v akutním stavu. Během několika dnů dochází k přesunu iontových kanálů rovnoměrně v průběhu obnažené části vlákna, které pak dokáže vést vzruch a dochází tedy k obnově funkce dráhy. Jestliže je ztráta axonů transekci malá, funkce dráhy nemusí být naruřena vůbec. Schopnost reparace ložiska je dána mírou poškození oligodendrocytu, který je schopen určité množství myelinu dotvořit, ovšem nový myelin je tenčí a Ranvierovy zářezy jsou blíže u sebe. V počátečních stadiích choroby se v ložisku nachází mnoho remyelinizovaných vláken, ovšem dojde-li k opakovanému vzplanutí zánětu ve stejném ložisku, schopnost dotvoření myelinu na obnažených vláknech klesá a řada oligodendrocytů hyne. Trořicky hynou i axony, které byly zbaveny myelinového obalu ve velkém rozsahu (Havrdová, 2002).

Při opakování zánětu ve stejném ložisku se destruovaná tkáň hojí díky astrocytům gliovou jizvou, remyelinizace je již jen malá a ztráta axonů naopak

významná. Již tedy nemůže dojít k plnému návratu funkce.

V place postupně dochází k vyhasnutí zánětlivé aktivity, jednak díky nastartování apoptózy (programové smrti) zánětlivých buněk, jednak produkcí protizánětlivých cytokinů. Právě mechanismy, které rozhodují o poměru těchto protizánětlivých a prozánětlivých sil, rozhodují zřejmě do značné míry o tíži a průběhu choroby .

Při určité axonální ztrátě se nervová dráha dostane na hranici svých rezerv a jakmile jsou vyčerpány, objeví se nevratný neurologický deficit (Horáková, 2008). Frekvence a tíže nových relapsů a počet destruovaných axonů v plakách determinuje, kdy pacient dosáhne stadia chronické progresse (Lassmann, 2007). V tomto stadiu se uplatňují více degenerativní pochody (axony i oligodendrocyty hynou, tkáň je nahrazována astroglivou jizvou) a vyšetření CT a zejm. MR prokáží atrofii CNS, která je dána jednak úbytkem axonů, jednak ztrátou myelinu, který zaujímá v CNS velkou část prostoru. Současné histopatologické studie však poukazují na to, že i v chronické fázi onemocnění má vedle degenerativních procesů významnou roli i složka zánětlivá, která je ovšem odlišného charakteru od zánětu v časně fázi nemoci (Lassmann, 2007). Lze tedy vysledovat dva typy zánětu. Zatímco v časně fázi převládají „zánětlivé vlny“, které atakují mozek přes porušenou hematoencefalickou bariéru (viz výše) a vedou k formování nových, zejména perivaskulárních plak v oblasti bílé hmoty, dochází současně k druhému procesu, a to k pozvolné a chronické kumulaci zánětu difusně v oblasti celého mozku (Horáková, 2008). Zánět je modulován buňkami, které zůstaly v mozku, míše a v meningách po uzavření hematoencefalické bariéry a představují ektopickou lymfatickou tkáň v CNS, která není pod periferní imunitní kontrolou. Dochází k formování imunologicky aktivní tkáně, která je strukturou podobná periferním lymfatickým uzlinám (lymf-follicle like structures) (Magliozzi, 2007). To, že se zánět odehrává již za neporušenou bariérou v kompartmentu CNS, vysvětluje ztrátu



účinnosti imunomodulační a imunosupresivní terapie (Kovářová, 2008).

### 1.3 Klinický obraz RS

Jako klinicky izolovaný syndrom (CIS) se označují první neurologické obtíže, které jsou suspektní z možnosti budoucího vývoje klinicky definitivní RS (CDRS) (Horáková, 2008). CIS může být monofokální (1. ataka u 80% pacientů) nebo multifokální. Typickým případem klinicky monofokální první ataky RS je zánět zrakového nervu (retrobulbární neuritida).

Až 85% pacientů s CIS splní kritérium jisté RS dle McDonaldových kritérií již během prvních dvou let sledování (Havrdová, 2008), proto jsou pacienti s CIS indikováni k co nejčasnějšímu MR vyšetření (Tintoré et al., 2003).

Nejčastější symptomy RS s procentuálním výskytem v průběhu nemoci (Miler, 1999):

- parézy (89%)
- senzitivní příznaky (parestezie, dysestzie) (87%)
- ataxie (82%)
- močová dysfunkce (71%)
- únava (57%)
- spasticita (52%)
- diplopie (51%) a výpadky zorného pole (49%)
- střevní dysfunkce (42%)
- dysartrie (37%)
- vertigo (36%)
- obličejová bolest (35%)

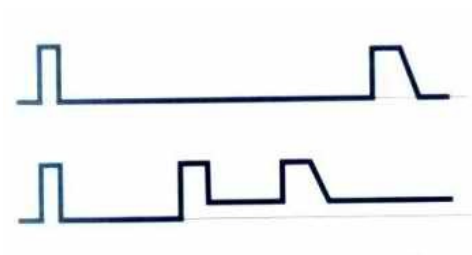
- kognitivní dysfunkce (32%)
- bolesti hlavy (30%)
- neuropsychiatrické obtíže (23%)
- dysfagie (13%)
- dyskineze (10%)

U pacientů s CIS jsou z hlediska ohrožení vznikem CDRS nejvýznamnější následující klinické markery:

- vyšší věk v době počátku nemoci
- mužské pohlaví
- určitý typ ataky (zejména sfinkterové, motorické, cerebellární obtíže)
- polysymptomatický začátek
- residuum po prvním relapsu
- krátký interval mezi relapsy
- vyšší frekvence relapsů během prvních let (Confavreux, 2003)

Klinicky se onemocnění dělí na následující typy:

1. relaps-remitentní (RR) – tento typ RS má na začátku onemocnění 70% pacientů (Havrdová, 2002). Ataky neurologické symptomatologie jsou vystřídány obdobími klinické remise, první ataky nemusí zanechat žádný neurologický deficit, přičemž druhá ataka může být od první vzdálena několik let (obr. 1). Pokud není léčena, tak průměrně po 10-20 letech přechází do sekundárně progresivní formy (Horáková, 2008), u mužů dochází k přechodu do sekundární progresse časněji od počátku trvání choroby a v mladším věku než u žen (Tremlett et al., 2008).



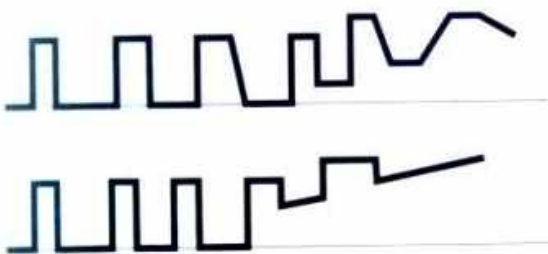
**Obr. 1**  
Schéma průběhu RR formy RS

2. relabující progredující (RP) - úzdrava z atak je minimální. Na přetrvávající neurologický deficit nasedá další akutní zhoršení (obr. 2).



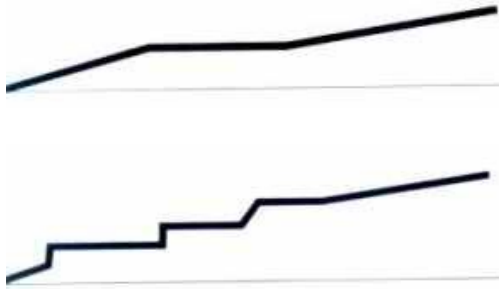
**Obr. 2**  
Schéma průběhu RP formy RS

3. sekundárně progresivní (SP) - počet relapsů se snižuje a objevuje se pozvolný nárůst neurologického deficitu (obr. 3). SPRS bývá spojena s rozvojem těžké a ireversibilní invalidity (Vukusic et al., 2003).



**Obr. 3**  
Schematický průběh SP formy RS

4. primárně progresivní (PP) – neurologický deficit pozvolna narůstá od počátku nemoci, převážně v podobě spastické paraparesy dolních končetin. Tato forma je častější u mužů a začíná ve věku pozdějším než remitentní forma (Havrdová, 2002) (obr. 4).



**Obr. 4**  
Schematický průběh PP formy RS

Klinicky se míra postižení hodnotí podle EDSS skóre (Expanded Disability Status Scale), který navrhl v roce 1955 Kurtzke a v roce 1983 tuto škálu rozšířil. Nálezy standardních neurologických vyšetření jsou seskupovány do osmi funkčních systémů : pyramidový, mozečkový, systém mozkového kmene, sensorický, vegetativní systém, systém mozkový neboli mentální, jiné funkce.

Všechny funkční systémy (s výjimkou jiných) jsou hodnoceny od 0 (žádné postižení) po 5-6 (maximální). Ze součtu bodů se určí EDSS skóre, které je v rozpětí od nuly (normální stav) po 10 (smrt). EDSS je stále ve světě nejrozšířenější stupnicí míry klinického postižení, přestože není zcela ideální pro směšování klinických příznaků a vyšetření. Nověji jsou používány i další škály jako např. MSFC (MS functional composite). MSFC hodnotí tři klinické oblasti- funkce paže/ruky, nohy a kognitivní funkce (Cutter et al., 1999).

## 1.4 Diagnostika RS

V současné době neexistuje žádný specifický test, který by jednoznačně potvrdil nebo vyloučil RS. Diagnózu proto stanovujeme s větší či menší pravděpodobností na základě klinického vyšetření, průběhu onemocnění a pomocných vyšetřovacích metod, zejména MR vyšetření. MR vyšetření může stanovení diagnózy RS výrazně podpořit, pouze na základě MR obrazu bez podpory ostatními (klinickými a laboratorními) nálezy však diagnózu RS stanovit nelze, neboť MR nález bývá často nespecifický (Poser et al., 2001). Mezi další pomocné vyšetřovací metody patří vyšetření evokovaných potenciálů, vyšetření likvoru, oftalmologické vyšetření.

### 1.4.1 Zobrazení změn při RS magnetickou rezonancí

Magnetická rezonance (MR) slouží jednak k podpoře diagnostiky RS, jednak k monitoraci průběhu onemocnění a sledování úspěšnosti léčby (Grossmann et al., 1998; Miki et al., 1997; Seidl et al., 1996; Teksam et al., 2000).

Senzitivita vyšetření MR je mezi 90 – 95 %, specificita 83% (Traboulsee et al., 2006).

### 1.4.2 Vyšetřovací protokol MR pro RS

Pacienti s podezřením na RS i pacienti s již prokázanou RS jsou na našem pracovišti obvykle vyšetřováni dle standardního protokolu, který zahrnuje transverzální

řezy s tloušťkou řezů (THK) 6,0/0,6 mm v T2 váženém obraze (T2 WI), T1 váženém obraze (T1 WI) a FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery) a dále v sagitálních řezech T2 WI, THK 3,0/0,3 mm.

Při podezření na poruchu HEB je provedeno vyšetření v T1 WI po aplikaci kontrastní látky Gd- DTPA v množství 0,2 ml/kg váhy pacienta s optimálním intervalem mezi dobou scanování a aplikace kontrastní látky v rozmezí 15–60 minut (Filippi et al., 1996). K vyloučení míšních lézí je prováděno vyšetření v T2 WI v sagitálních řezech, THK 3,0/0,3 mm. Při podezření na retrobulbární neuritidu se zrakový nerv standardně vyšetřuje v koronárních řezech, THK 3,0/0,3 mm s použitím sekvence potlačující tuk.

#### 1.4.3 RS v obraze MR

Pro RS je v MR obraze typický výsev mnohočetných ložisek v bílé hmotě v prostoru a čase. Za patologické projevy jsou považována ložiska zvýšeného signálu v T2 WI a modu FLAIR (Seidl et al., 1997) (obr. 5-7). Morfologicky ložiska zvýšeného signálu v T2 WI (plaky) obecně značí zvýšený obsah vody, můžou být způsobeny edémem, zánětem, demyelinizací, gliózou. Tato ložiska někdy mají korelát sníženého signálu v T1 WI (tzv. „black holes“), kde jsou odrazem axonální ztráty. Vzhledem k typicky perivenulárnímu typu demyelinizace jsou ložiska typicky lokalizována periventrikulárně a mají často protáhlý tvar (Dawsonovy prsty) - změny okolo dlouhé osy medulární vény. Další predilekční lokalizace je juxtakortikálně, v corpus callosum (zde lokalizované léze podporují diagnosu RS proti cévním lézím), v šedé hmotě mozkové jsou ložiska pouze asi v 5 %. Lokalizace v mozkovém kmeni, mozečku a v

míšních strukturách (převážně v krční míše) výrazně zvyšuje specifitu nálezu.

Retrobulbární neuritidu lze v některých případech zobrazit jako ložisko zvýšené intenzity signálu v T2 WI v průběhu zřetivého nervu a rozšíření jeho subarachnoidálních prostorů. V pokročilejších stádiích onemocnění je skoro vždy přítomna mozková atrofie.

Morfologicky ložiska zvýšeného signálu v T2 WI (plaky) obecně značí zvýšený obsah vody, můžou být způsobeny edémem, zánětem, demyelinizací, gliózou (Seidl et al., 2007).

Aktivita onemocnění má dva projevy při vyšetření MR: 1) zvětšení počtu ložisek zvýšeného signálu v T2 WI, 2) zvýraznění lézí po aplikaci Gd-DTPA, přičemž enhancují okraje ložiska-typický je neúplný prstenec, nebo ložiska celá (Seidl et al., 1996) (obr. 8).

Na základě konvence byly stanoveny různé požadavky pro obraz MR k podpoře diagnostiky RS. V současné době užíváme kritéria dle McDonalda (McDonald et al., 2001), která jsou k diagnóze RS senzitivnější a specifitější než dříve užívaná kritéria Poserova (Tintore et al., 2003). Mc Donaldova kritéria kombinují klinický stav (ataky, objektivní léze) a pomocné vyšetřovací metody (MR, vyšetření likvoru a zřetivé evokované potenciály-viz další kapitoly).

Při MR vyšetření musí být splněny alespoň 3 z následujících 4 podmínek :

1. Minimálně jedno ložisko zvýrazňující se po podání kontrastní látky nebo 9 hyperintenzních lézí v T2 váženém obraze.
2. Jedna nebo více infratentoriálních lézí
3. Jedna nebo více juxtakortikálních lézí
4. Tři nebo více periventrikulárních lézí

Poznámka : Jedna míšní léze může nahradit jednu mozkovou lézi.

Tato diagnostická kritéria nebyla adaptována pro dětské pacienty (Chabas et al., 2008), splnění dvou z následujících nálezů podporuje diagnosu RS u dětí: pět nebo více ložisek celkem, dvě nebo více periventrikulárně nebo jedna kmenová léze (Callen et al., 2008)

Přítomnost postkontrastně enhancujících lézí či nové léze jsou důležité v hodnocení diseminace onemocnění v čase. Za pozitivní diseminaci považujeme buď postkontrastní enhancement ložiska po podání kontrastní látky při vyšetření nejméně 3 měsíce od začátku klinické ataky v jiné lokalizaci, než by odpovídala atace, anebo pokud nejsou přítomny postkontrastně enhancující léze 3 měsíce po začátku onemocnění, pak po dalších 3 měsících MR vyšetření prokáže postkontrastně enhancující ložisko nebo nové ložisko v T2 WI (McDonald, 2001).

V současné době se používají nové MR techniky sledování průběhu choroby. Jejich snahou je najít spolehlivou modalitu monitorace průběhu onemocnění, sledování odpovědi na léčbu a následně schopnost predikce dalšího průběhu RS. Prognosticky významný je počáteční lesion load, tedy počet a objem hypersignálních lézí v T2 váženém obraze či FLAIR. Pokud je u pacientů s CIS vstupní MR vyšetření negativní, tak se riziko vývoje CDRS pohybuje mezi 10-25%. Pokud ovšem vstupní MR vyšetření prokáže 2 a více lézí, zvyšuje se toto riziko na 60-80% (Horáková, 2008). Prognóza není naopak zhoršena pozdním počátkem onemocnění (Tremlett et al., 2006).



#### 1.4.4 Diferenciální diagnostika RS v obraze MR

Diferenciální diagnostika RS je rozsáhlá a ke správnému stanovení diagnózy je nezbytná korelace MR nálezu s výsledky ostatních (klinických a laboratorních) vyšetření. V diferenciální diagnóze je nutno uvažovat všechna onemocnění projevující se ložisky zvýšené intenzity signálu v T2 WI a ve FLAIR (Heier, 1992).

Mezi tato nejčastější onemocnění patří změny vaskulárně ischemické etiologie, které jsou častější u populace starší 50 let. V této věkové kategorii je první ataka RS již méně pravděpodobná. Postischemické změny jsou ve srovnání s RS v menší míře lokalizovány infratentoriálně či v corpus callosum.

Dále je nutné v diferenciální diagnostice uvažovat zánětlivé a pozánětlivé změny. Zde zejména je důležitá korelace s laboratorním vyšetřením mozkomíšního moku a samozřejmě klinickým vyšetřením pacienta. Pozánětlivá ložiska v bílé hmotě jsou často mnohočetná, bilaterální, mohou být lokalizována subkortikálně, periventrikulárně, mohou ale postihovat i centrální šed' a mozkový kmen (Seidl et al., 2007). U residuálních ložiskových změn po proběhlých neuroinfekcích je důležité sledování jejich časového vývoje. Mezi neuroinfekce, které podmiňují obraz hypersignálních ložisek v T2 WI a FLAIR, patří např. neuroborreliosa (ta může mít korelát v MR obraze jen velmi diskrétní), dále encefalitida způsobená CMV u pacientů s AIDS, dále PML, kde je vyvolávajícím agens JC virus a vyskytuje se u hemoblastos či TBC.

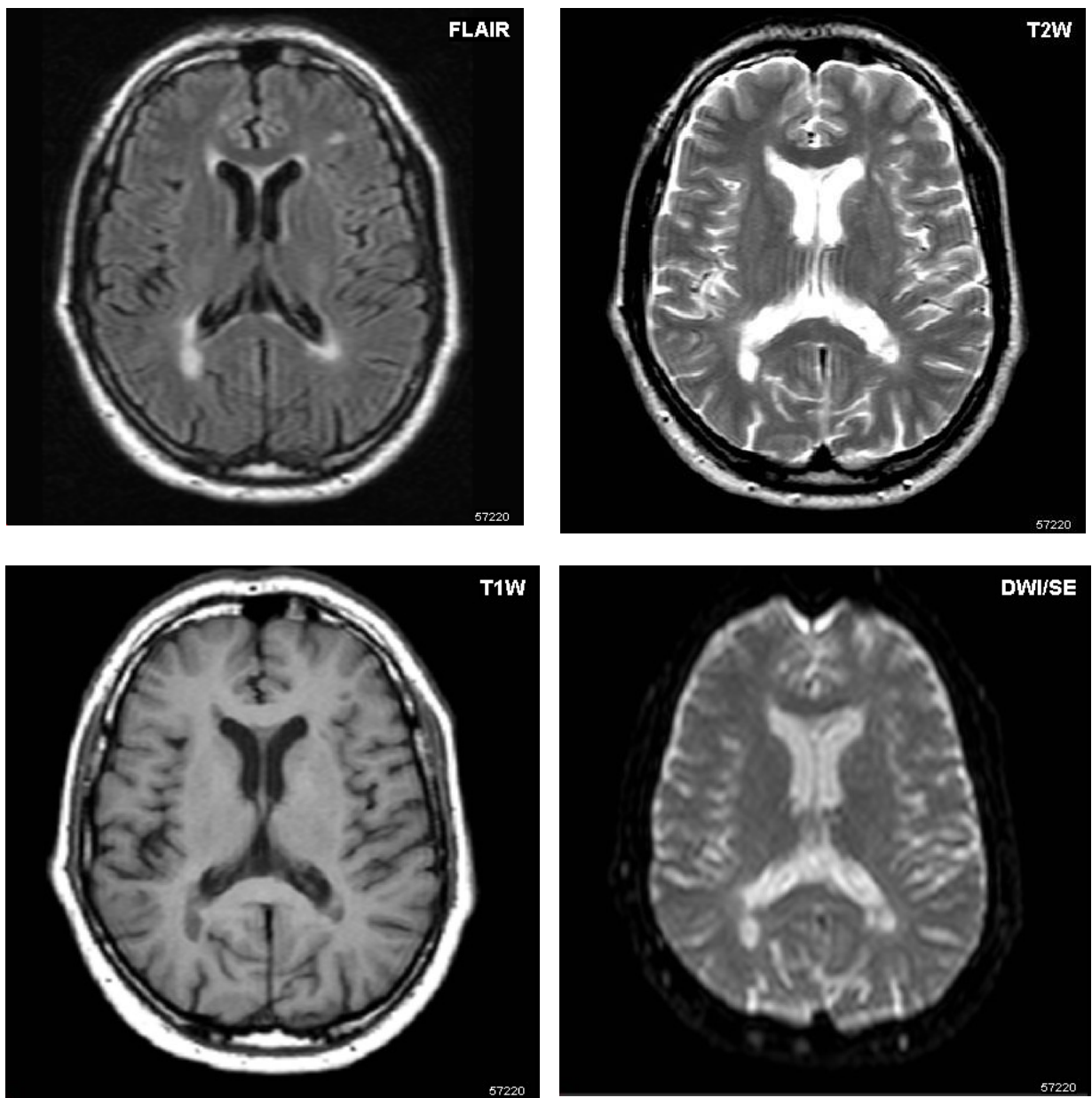
Obtížná je diferenciální diagnostika ADEM a RS. U ADEM bývají ložiska symetricky v obou hemisférách a často postkontrastně enhancují. Pro dětské pacienty byla vypracována kritéria pro odlišení obou jednotek, přičemž pro diagnózu RS svědčí absence výše popsaného bilaterálního difusního postižení a naopak přítomnost „black

holes“ a nejméně dvou periventriculárních lézí (Callen, 2008).

UBO (unidentified bright object) jsou ložiska zvýšené intenzity u zdravé populace (bez klinického nálezu), jejich výskyt opět narůstá s věkem, ve skupině osob od 40 – 49 let se vyskytují cca v 31%, ve věku 50-60 let u 47% a nad 70 let v 83% (Fazekas, 1989).

Ložiska obdobného charakteru se mohou vyskytovat i u migrény, ze vzácnějších onemocnění u leukodystrofie, PML (progresivní multifokální leukoencefalopatie, SSPE (subakutní sklerozující panencefalitidy), u postradiačního poškození, v rámci pórůrazových změn, u některých metabolických poruch, které vedou k poškození bílé hmoty (Černoch et al., 2000).

Pokud se vyskytne expanzivně se chovající plaka při tzv. tumoriformní variantě, v diferenciální diagnostice je potom nutno vyloučit primární mozkový tumor, metastázu či absces (Seidl et al., 1997). Naopak u pacientů s již verifikovanou RS je při vzniku nových či neobvyklých obtíží nutné vyloučit duplicitní onemocnění (Burgetová et al., 2008).



**Obr. 5**

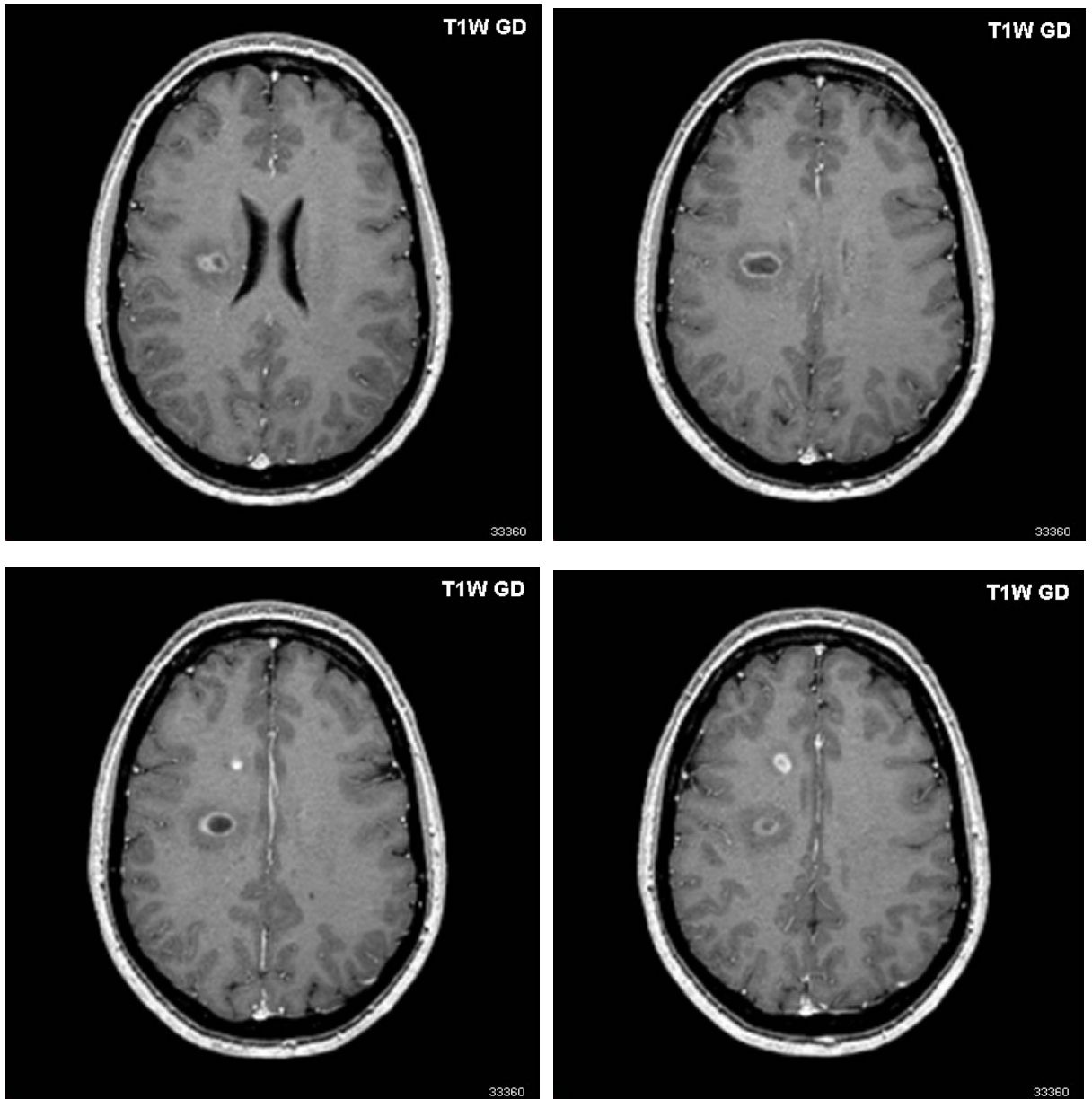
Transverzální řez mozkom v téže úrovni, ale v různých sekvencích. Ložiska demyelinizace v bílé hmotě hypersignální ve FLAIR, T2 WI, DWI a hyposignální v T1 WI.



**Obr. 6**  
Plaka v mozečku (T2 WI).



**Obr. 7**  
Hypersignální plaky v bílé hmotě (T2 WI).



**Obr. 8**  
Postkontrastně enhancující plaky v bílé hmotě (T1 WI).

#### 1.4.5 Vyšetření mozkomíšního moku (MM)

Vyšetření MM je standardní součástí diagnostiky RS. Kromě obvyklého makro- i mikroskopického hodnocení MM je hlavním cílem vyšetření identifikace intratékální syntézy IgG, třída IgG je v případě RS dominantní humorální imunitní odpovědí, méně zaznamenáváme intratékální syntézu IgM (v 19%) nebo IgA (v 9%).

Měření intratékální syntézy třídy IgG se provádí jednak kvantitativně stanovením IgG indexu či IgG poměru, jednak kvalitativně stanovením oligoklonálních pruhů (u RS v alkalické oblasti vyšetřovaného spektra metodou isoelektrické fokusace s následným imunoblottingem) (Taláb, 2008).

Isoelektrická fokusace je metoda s největší rozlišovací schopností a citlivostí pro detekci oligoklonálních pásů. Oligoklonální IgG musí být detekovány specifickým anisérem, pro potvrzení intratékální syntézy musí být vzorek séra a MM pacienta analyzován paralelně pro srovnání rozdílů v IgG distribuci. Přítomnost více než 2 oligo IgG pásů diferentních od pásů v séru je charakteristické pro RS (Taláb, 2008).

#### 1.4.6 Evokované potenciály (EP)

Evokovaný potenciál je biologickou vyvolanou odpovědí nervového systému na přesně definovaný a pevně časově vázaný podnět na periférii. Je odrazem propagace vzruchu nervovou dráhou. Největší výtěžnost u RS mají zrakové EP (VEP). Specificita VEP pro diagnostiku RS dosahuje 80% (Taláb, 2008). U pacientů, kteří prodělali optickou neuritidu, je pozitivní vlna P100 s latencí kolem 100 ms prodloužena v 90% případů (Havrdová, 2002).

#### 1.4.7 Oftalmologické vyšetření

I u pacientů, kteří nikdy neprodělali klinickou symptomatologii odpovídající optické neuritidě, nacházíme na očním pozadí atrofii papily optického nervu. Novou vyšetřovací metodou je optická koherentní tomografie (OCT), která využívá světla blízkého infračervenému záření s vysokou rozlišovací schopností kolem 5  $\mu\text{m}$ . OCT umožňuje vyšetření struktury zrakového nervu v místě výstupu ze sítnice. Zrakový nerv se zde skládá z čistých axonů bez myelinových obalů a jeho tloušťka odráží degenerativní změny mozku. Dlouhodobé sledování změn zrakového nervu pomocí OCT je v současnosti nadějnou metodou pro sledování aktivity nemoci a odpovědi na terapii (Horáková, 2008).

Do vyšetřovacího protokolu kromě vyšetření očního pozadí dále patří zhodnocení zorného pole při počítačové perimetrii.

### 1.5 Léčba RS

Za více než 140 let od popisu choroby byla její léčba po největší část této doby založena na intuici a až v posledních letech jsou akceptovány imunologické poznatky, které jsou podkladem racionálních léčebných postupů (Havrdová, 2002). Kauzální léčba i nadále neexistuje, stejně tak chybí prostředky, které by uměly nahradit zničená nervová vlákna a ovlivnily difusní zánět za uzavřenou hematoencefalickou bariérou. Zásadní je tedy pokusit se zabránit zánětu dostat se do této fáze onemocnění. K dispozici jsou pouze protizánětlivé léky, které mohou fungovat jen v době, kdy ještě nedošlo k výraznějšímu poškození neuronů, tedy na počátku onemocnění (Horáková,

2008). Imunosupresivní léčba, která dokáže příznivě ovlivnit klinické relapsy u RRRS, nedokáže zastavit progresi stavu u SPRS (Giovannoni, 2004).

V období akutní ataky jsou lékem volby vysokodávkové kortikoidy. Dobré výsledky má (jak uvedeno výše) imunomodulační léčba, prvním preparátem, který pozitivně ovlivnil průběh RRRS, byl v roce 1993 interferon beta-1b (Lublin, 2005). Terapie interferonem-beta v 3-5 letém sledování prokázala vůči placebo schopnost snížit riziko vývoje CDRS o 30-50%. Obdobný efekt lze očekávat i při léčbě glatiramer acetátem (Horáková, 2008). Imunomodulační léčba by měla být zahájena u pacientů s CIS co nejčasněji (Miller, 2004).

Léčba SP formy RS je obtížnější, protože nemáme k dispozici jasný marker, který by definoval přesně pokročilost choroby a predikoval úspěšnost použité léčby. Byl popsán efekt interferonu beta, ovšem zdaleka ne tak velký jako u RRRS a především na počátku přechodu RRRS do SPRS (Kovářová, 2008). Další součástí terapie v této fázi jsou cytostatika (mitoxantron, cyklofosfamid, metotrexát), při kontraindikacích či neúčinnosti imunosupresivní terapie lze použít intravenózní imunoglobuliny. Léčba v pokročilých stádiích progresivní formy RS je velmi obtížná (spočívá především v symptomatické léčbě a rehabilitaci).



## 1.6 Cíl práce

Magnetická rezonance je velmi senzitivní při detekci patologických intracerebrálních změn u pacientů s RS, ovšem velmi častá je diskrepance mezi MR nálezem a klinickým stavem. Cílem naší práce bylo monitorování vztahu mezi klinickou manifestací SPRS, vyjádřenou EDSS a patologickým nálezem v MR obraze, kde jsme volumetricky hodnotili progresi mozkové atrofie, objem hypersignálních lézí (lesion load) ve FLAIR a objem hyposignálních ložisek („black holes“) v T1 WI .

Druhá část naší práce vycházela z faktu, že je obtížné stanovit přechod RRRS do SPRS pouze na základě klinického stavu, přestože stanovení tohoto přechodu je důležité pro správnou léčbu pacienta. Položili jsme si tedy otázku, zda je možné rozlišit RRRS a SPRS na základě změn v MR obraze. Zvolili jsme si mozkovou atrofii jako parametr, který se v první části naší studie ukázal nejsilněji korelující s klinickým stavem a srovnávali progresi mozkové atrofie v čase u pacientů se SPRS, u pacientů s RRRS a u vzorku zdravé populace s cílem nalezení signifikantního rozdílu mezi těmito skupinami.

## 2 Metodika

### 2.1 Soubor nemocných a jejich klinické vyšetření

Zkoumaný soubor tvoří 12 pacientů s diagnostikovanou SPRS, jednalo se o 9 mužů a 3 ženy ve věku od 32 do 54 let, průměrný věk 42,25 (tab. 1, obr. 9 a 10).

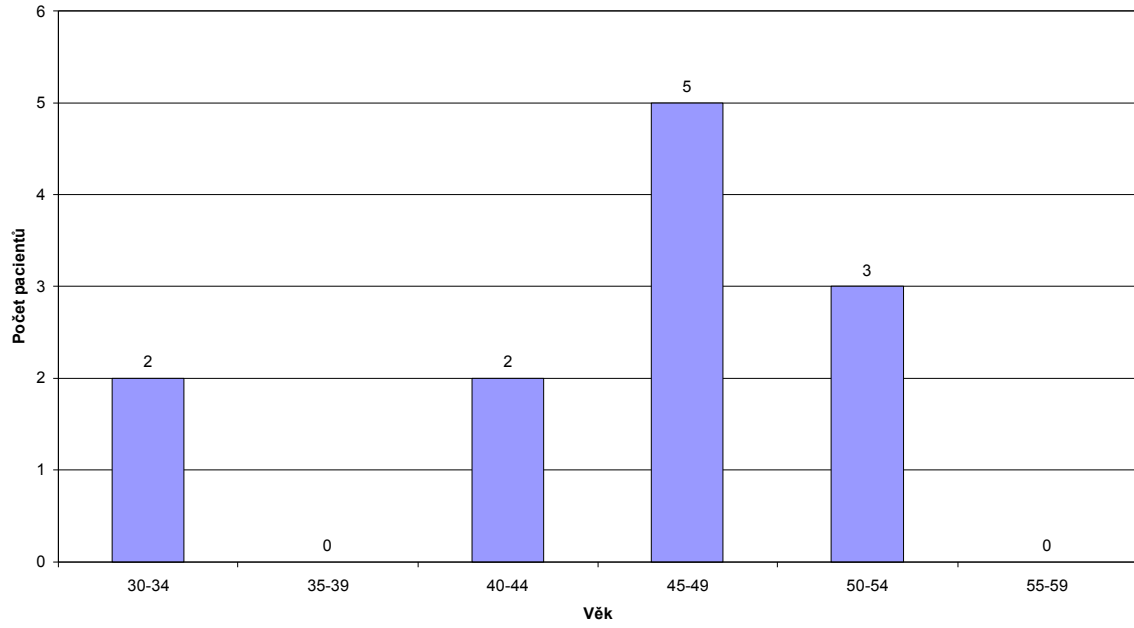
Klinický stav pacientů zařazených do naší studie byl vyšetřován ve specializované RS ambulanci neurologické kliniky 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze. Během tří let studie bylo opakovaně provedeno klinické vyšetření se stanovením EDSS skóre vždy v intervalu 10 dní před nebo po vyšetření magnetickou rezonancí (obr. 11-13).

**Tabulka 1** Pacienti se SPRS zařazení do studie

Číslo pacienta a pohlaví	Rok narození	Počátek onemocnění RS	EDSS skóre v průběhu 3 let studie		
			Rok 1	Rok 2	Rok 3
1F	1947	1972	3	3	4
2M	1959	1986	6.5	6.5	6.5
3M	1957	1984	4	4.5	4.5
4M	1967	1995	5	5.5	6
5M	1948	1989	5	6	6.5
6M	1956	1980	4.5	5.5	6
7M	1950	1970	7	7	7
8F	1954	1977	4	4	4
9M	1968	1993	5.5	5.5	6
10M	1955	1992	5	6	6
11M	1953	1980	4.5	5.5	6.5
12F	1955	1975	3.5	4	4.5

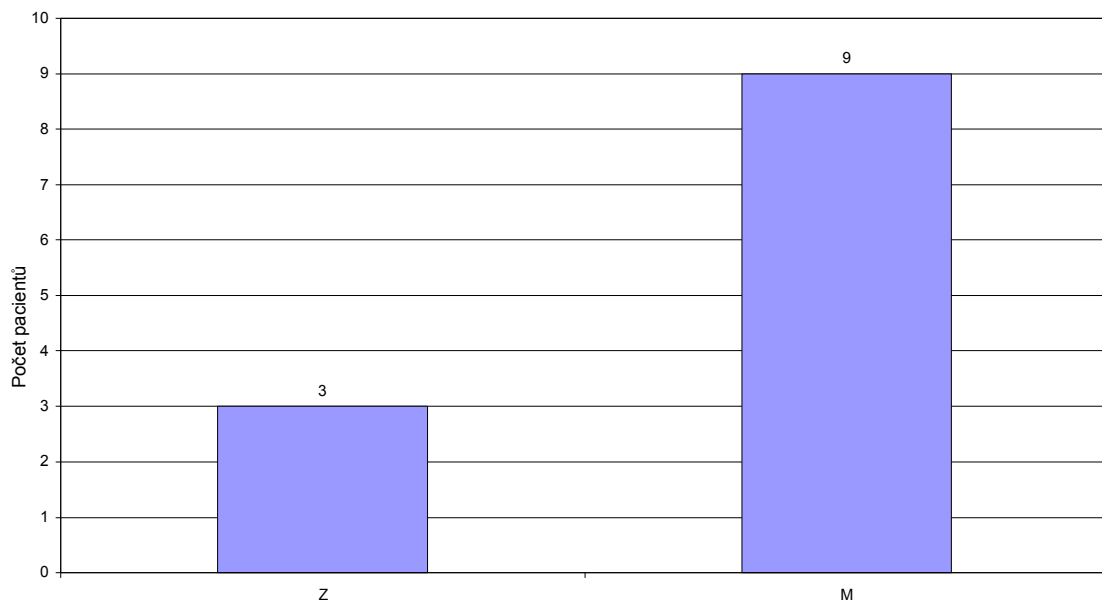
Jak vyplývá z tabulky č.1, EDSS u pacientů zařazených do studie bylo poměrně vysoké (v rozmezí 3–7), během tří let studie se průměrná hodnota EDSS zvýšila z 4,79 na 5,63.

Distribuce pacientů podle věku



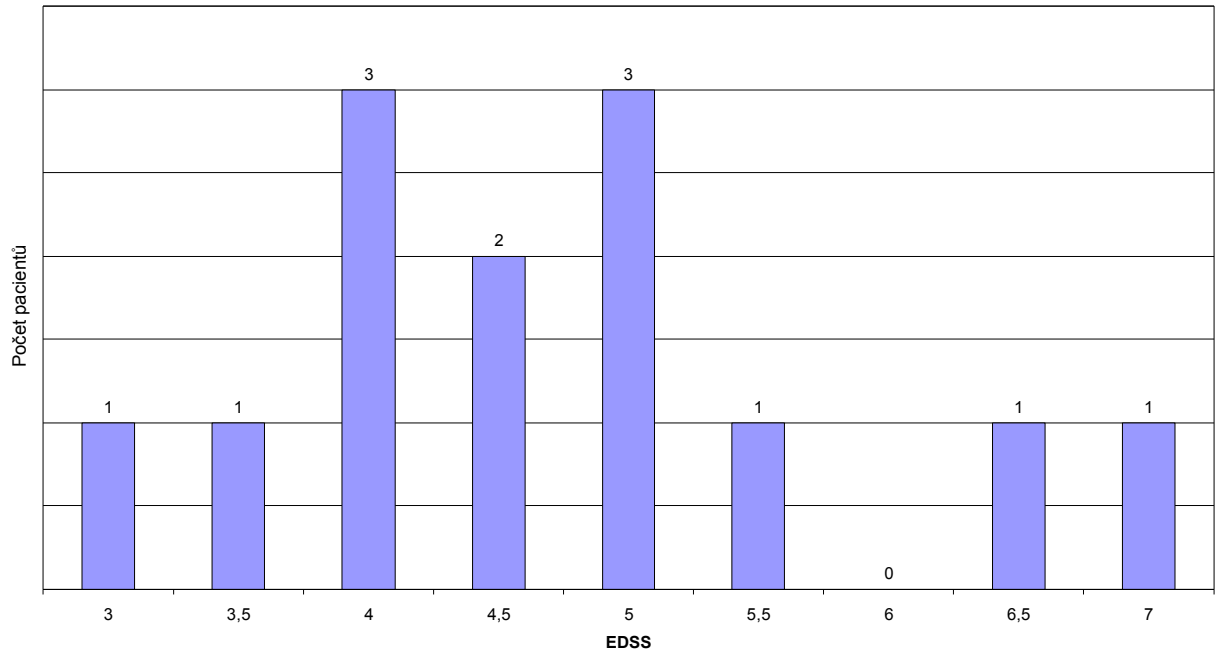
**Obr. 9**  
Distribuce pacientů ve studii podle věku

Rozdělení pacientů podle pohlaví



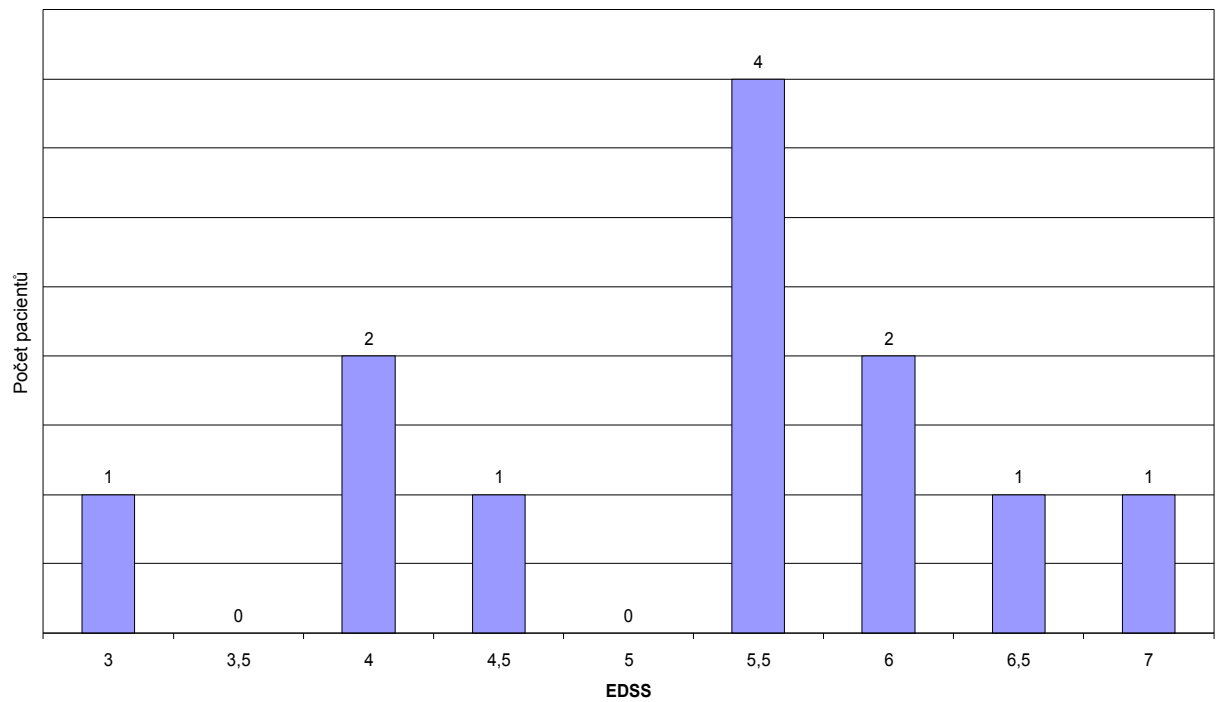
**Obr. 10**  
Distribuce pacientů ve studii podle pohlaví

EDSS v 1.roce studie



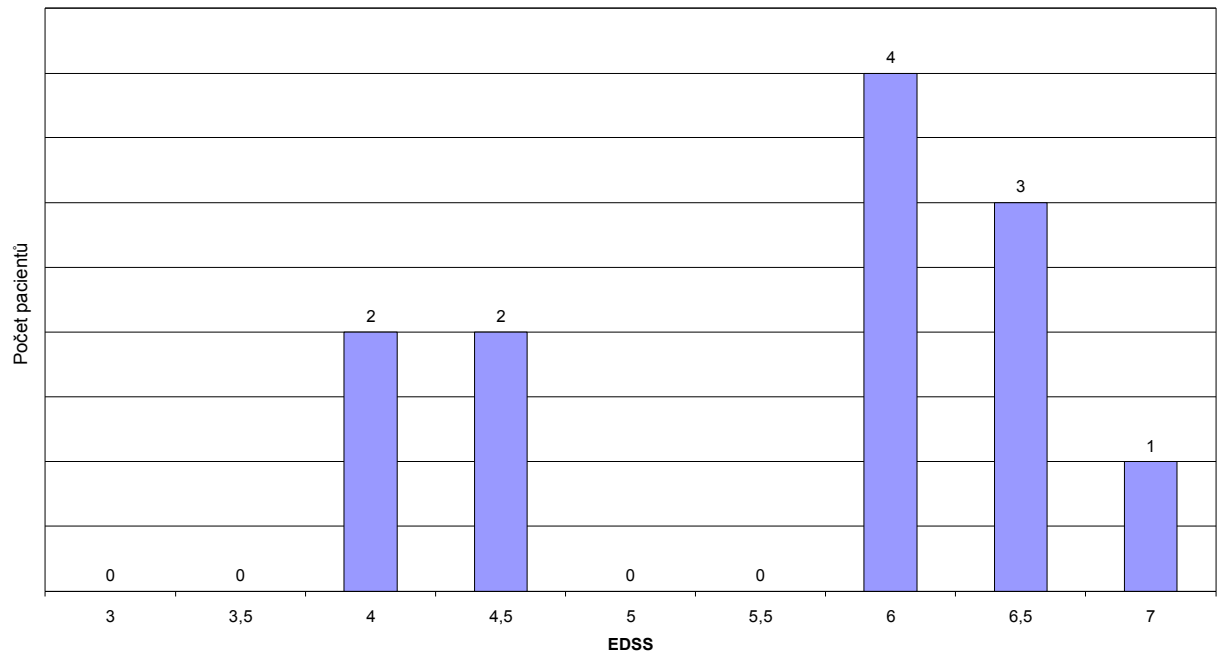
**Obr. 11**  
Hodnoty EDSS v prvním roce studie

EDSS v 2.roce studie



**Obr. 12**  
Hodnoty EDSS ve druhém roce studie

EDSS ve 3.roce studie



**Obr. 13**  
Hodnoty EDSS ve třetím roce studie

## 2.2 Vyšetření MR

### 2.2.1 Vyšetřovací protokol MR

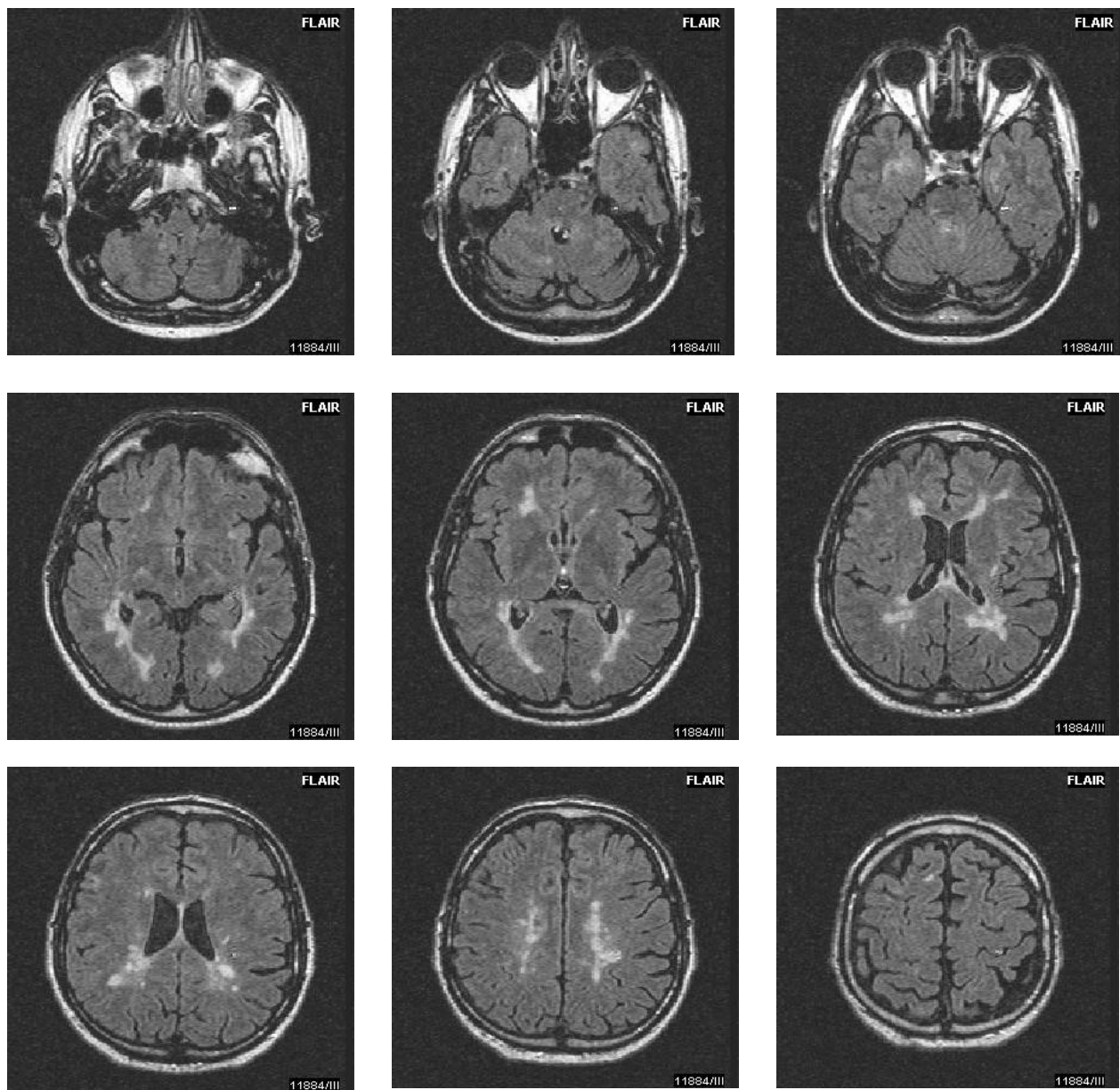
Všichni pacienti podstoupili MR vyšetření vždy ve dvanáctiměsíčním intervalu po dobu tří let. Vyšetření bylo provedeno přístrojem Gyroscan NT firmy Philips, síla magnetu 1,5 T. Každé MR vyšetření bylo provedeno dle stejného vyšetřovacího protokolu od vertexu po medulla oblongata.

Vyšetřovací protokol sestával z :

1. FLAIR (transverzální řezy, TIR, TR 11000, TE 140, TI 2600, FA 90st., FOV 256/204, THK 1,50/0,00 mm, matrix 204x256 )
2. T1 WI (transverzální řezy, SE, TR 536, TE 14, FA 90st., FOV 260/183, THK 6,00/0,60, matrix 180x256)

S použitím speciálního programu jsme během každého vyšetření vyhodnocovali následující parametry:

1. objem mozkové tkáně (resp. nárůst mozkové atrofie )
2. objem plak jakožto patologických ložisek zvýšeného signálu v sekvenci FLAIR (tzv. lesion load ve FLAIR, obr. 14 )
3. objem patologických ložisek sníženého signálu v T1 WI („black holes“)



**Obr. 14**

Mnohočetná hypersignální ložiska (plaky) u jednoho z pacientů v prvním roce studie (transverzální řezy ve FLAIR).

### 2.2.2 Technika volumetrie

V rámci naší studie byla prováděna volumetrie (tedy měření objemu) mozkové tkáně při stanovování progresu mozkové atrofie, dále pak volumetrie ložiskových změn v bílé hmotě. Volumetrie byla prováděna na PC pomocí speciálního softwaru, který byl vyvinut na našem pracovišti (Vaněčková et al., 2002). Pro volumetrii objemu mozkové tkáně a plak byla použita sekvence FLAIR (TIR, TR 11000, TE 140, TI 2600, FA 90st., FOV 256/204, THK 1,50/0,00 mm, matrix 204x256).

Základní princip námi prováděného volumetrického měření lze shrnout do následujících kroků: Nejprve se vynásobí všechny pixely objektu takovým koeficientem, aby nejvyšší intenzita byla 10000 (původní byla řádově desítky). Tím se zamezí vlivu zaokrouhlovacích chyb. Dalším krokem je prostorové vyrovnání, které je nezbytné proto, že při opakovaných vyšetřeních se nepodaří uložit pacienta do naprosto stejné pozice. Prostorové vyrovnání jsme prováděli za použití poloautomatického programu ve třech směrech koregistrace řezů jednotlivých vyšetření s chybou angulace max. o 0,2 stupně, chyba vyrovnání je maximálně 1 mm.

Poté jsme poloautomaticky vymezili zájmovou oblast a provedli ruční korekci v infratentoriální oblasti a negativní vymezení komorového systému (artefakty z proudění likvoru, které by program chybně vyhodnotil jako patologická ložiska). Takto vymezená zájmová oblast byla zkopírována na vyrovnaná kontrolní vyšetření. Dalším krokem bylo vyrovnání signálové intenzity bílé hmoty na hladinu 5000. K potlačení šumu byl použit kulový Gaussův filtr (kernel 3x3x3).



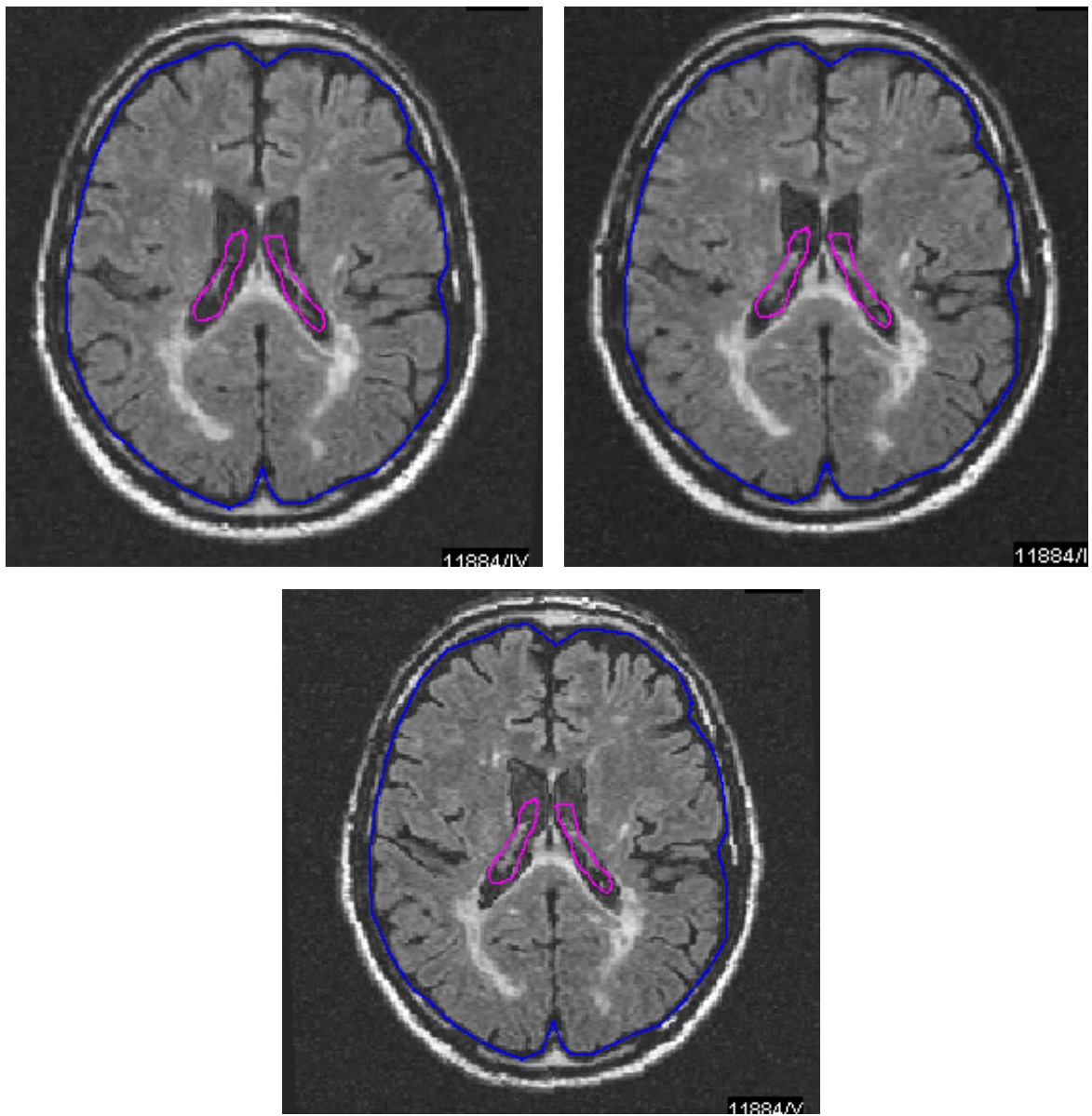
### 2.2.3 Volumetrie mozkové tkáně

Při volumetrii mozkové tkáně v první části studie, tedy při zjišťování progresu mozkové atrofie, byl po poloautomatickém vymezení mozkové tkáně spočítán její objem vycházející z předpokladu, že mozková tkáň má intenzitu signálu vyšší než 4000. Objem mozkové tkáně byl udáván jednak v absolutních hodnotách (cm<sup>3</sup>), tak procentuálně, přičemž za 100% byla považována vstupní hodnota (výsledek volumetrie v prvním roce studie). Dále byl u každého pacienta v druhém a třetím roce studie určován procentuální úbytek za jeden a dva roky. Změny v hodnotách EDSS byly poté korelovány s procentuálním úbytkem objemu mozkové tkáně.

### 2.2.4 Volumetrie plak ve FLAIR

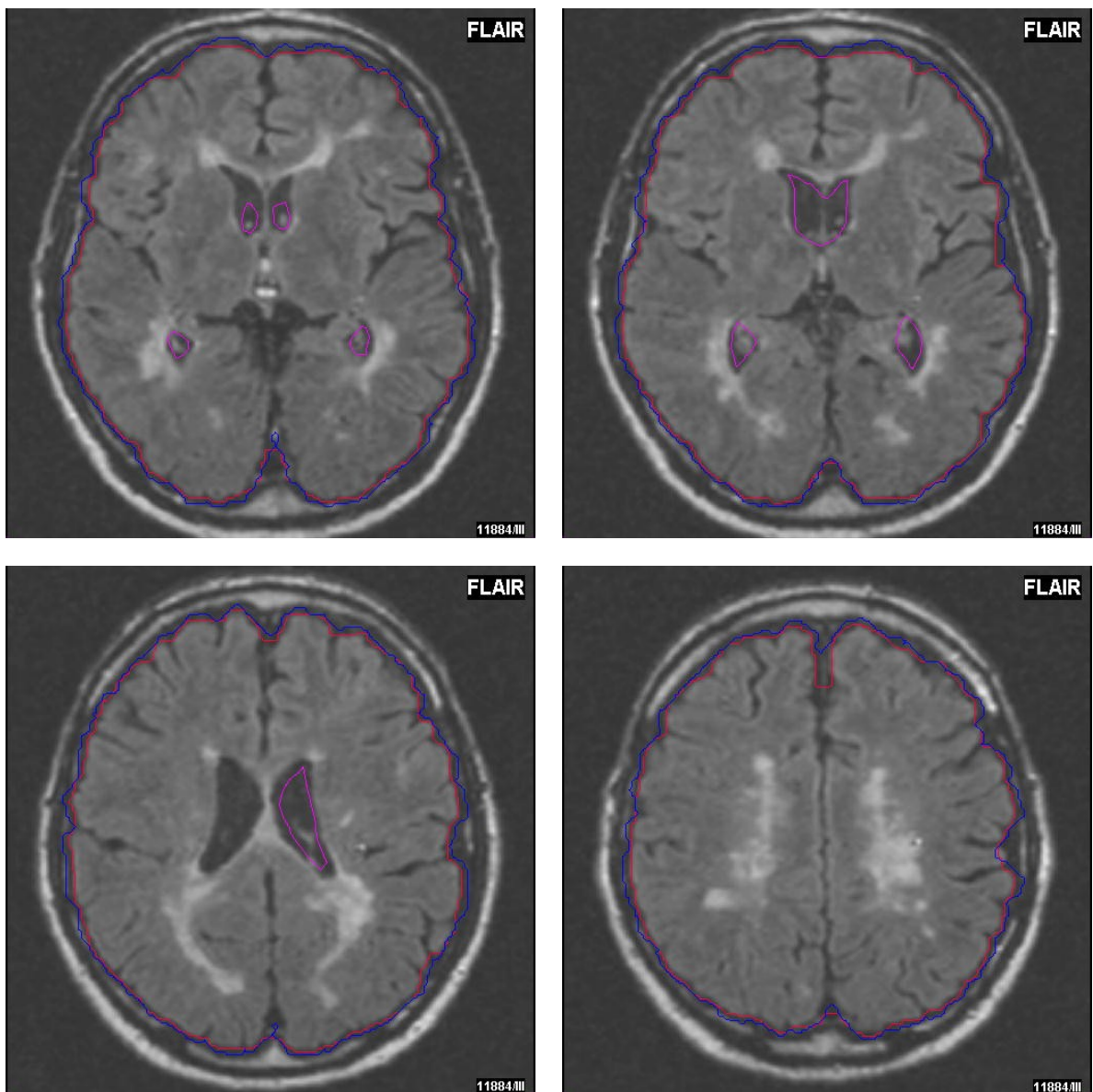
Měření objemu plak bylo prováděno na transverzálních řezech v sekvenci FLAIR (TIR, TR 11000, TE 140, TI 2600, FA 90st., FOV 256/204, THK 1,50/0,00 mm, matrix 204x256).

Volumetrie plak vycházela z definice plaky jako ložiska s intenzitou signálu nad 9000 (obr. 15-17). Objem plak byl poté spočítán automaticky. Výsledky (procentuální změny v objemu plak) byly poté korelovány se změnami v hodnotách EDSS.



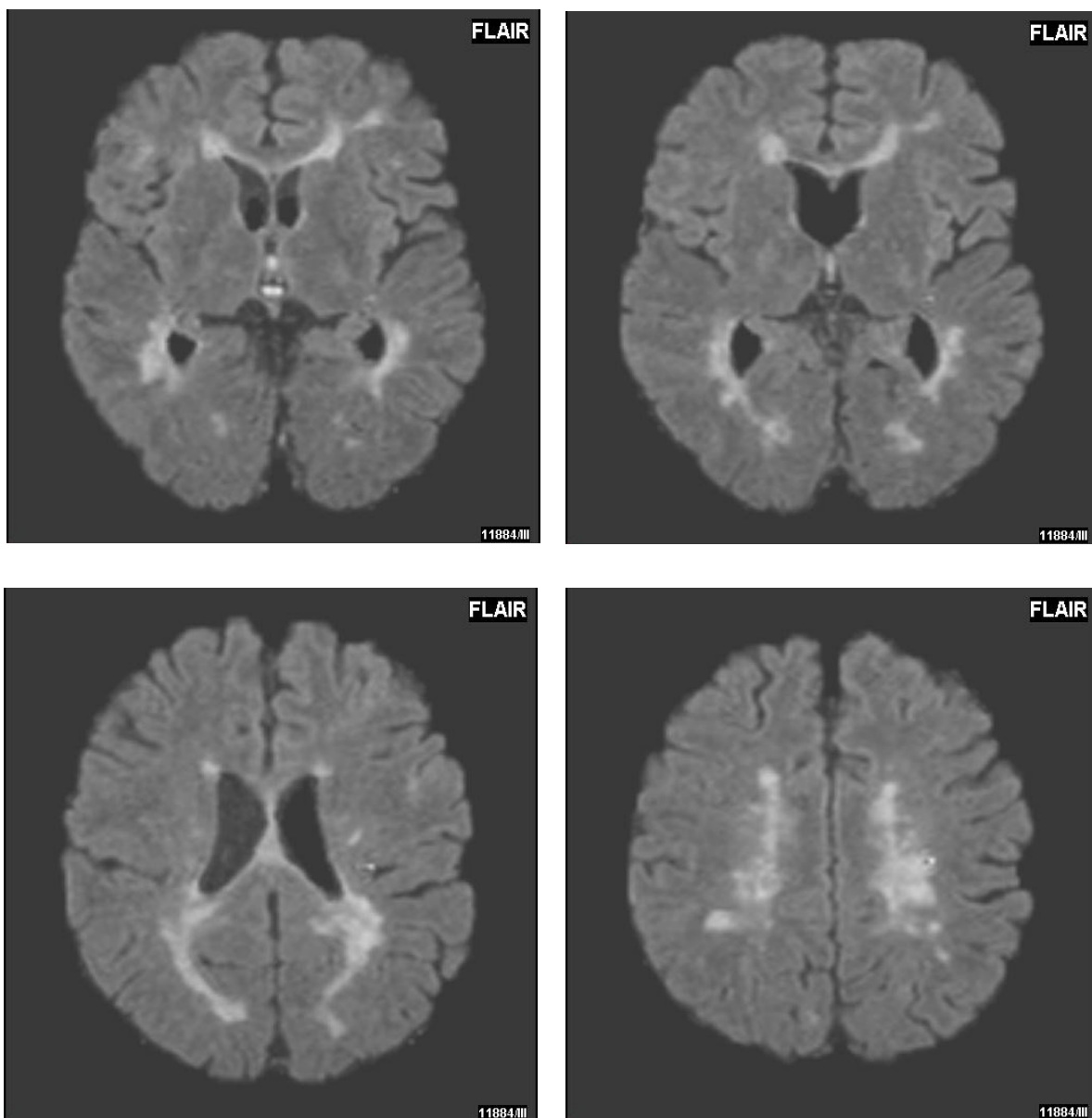
**Obr. 15**

Transverzální řezy ve FLAIR ve shodné úrovni ve třech následujících letech studie.  
Vymezena zájmová oblast mozkové tkáně a artefakty z proudění likvoru.



**Obr. 16**

Transverzální řezy ve FLAIR s mnohočetným ložiskovým postižením bílé hmoty, vyšetření v prvním roce studie. Vymezena zájmová oblast mozkové tkáně a artefakty z proudění likvoru.

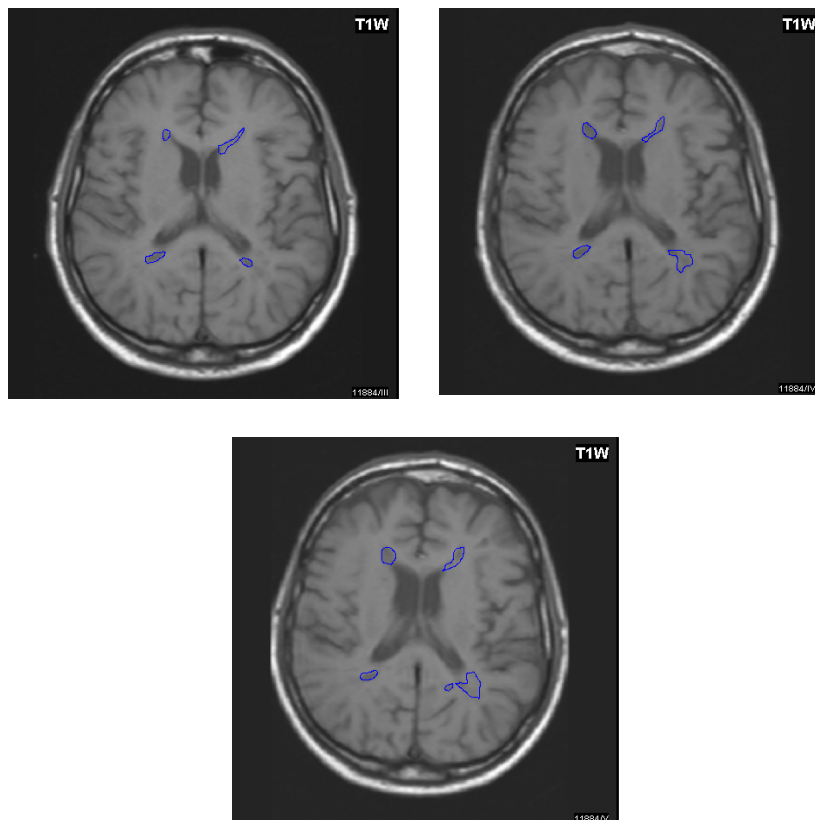


**Obr. 17**  
Zájemová oblast po odstranění kalvy, mozkových obalů a artefaktů z proudění likvoru.

### 2.2.5 Volumetrie „black holes“

Pro volumetrii „black holes“ byly použity transverzální řezy v T1 WI (SE, TR 536, TE 14, FA 90st., FOV 260/183, THK 6,00/0,60, matrix 180x256).

Po prostorovém vyrovnání byla ložiska semiautomaticky označena (obr. 18). Objem všech ložisek, tedy vyznačených zájmových oblastí, byl poté automaticky spočítán pro všechna tři kontrolní vyšetření. Změny v objemu „black holes“ byly korelovány se změnami v hodnotách EDSS.



**Obr. 18**

„Black holes“ (ložiska semiautomaticky vyznačena). Transverzální řezy ve shodné úrovni ve třech následujících letech studie.

## 2.2.6 Srovnání progresu mozkové atrofie u SPRS, RRRS a zdravé populace

V poslední části naší práce jsme srovnávali nárůst mozkové atrofie u pacientů se SPRS, u pacientů s RRRS a na vzorku zdravé populace jakožto s normou. Toto srovnání bylo možné díky naší rozsáhlé databázi pacientů. K pacientům se SPRS, zařazeným do naší studie, jsme z naší databáze pacientů přiřadili pacienty s RRRS, kteří jim byli co nejbližší věkem, trváním nemoci a byli stejného pohlaví, k těmto dvojicím jsme pak přiřadili zdravé jedince stejného věku a pohlaví.

Všichni pacienti v naší databázi obdrželi číselný kód spočítaný dle níže uvedeného vzorce a poté byli k sobě automaticky přiřazeni jedinci s nejbližšími číselnými kódy z jednotlivých skupin (SPRS, RRRS a zdravá populace).

Vzorec pro výpočet číselného kódu:

$10\,000 \times g + 10 \times \text{absolutní hodnota rozdílu věku} + 10 \times \text{absolutní hodnota rozdílu délky trvání nemoci},$

přičemž  $g$  označuje pohlaví (pro mužské pohlaví byla zvolena hodnota  $g=1$ , pro pohlaví ženské byla hodnota  $g=0$ ).

U všech pacientů jsme měli k dispozici MR vyšetření mozku, zhotovené dle stejného protokolu, použité sekvence byly zcela identické. Použili jsme sekvenci FLAIR (TIR, TR 11000, TE 140, TI 2600, FA 90st., FOV 256/204, THK 1,50/0,00 mm, matrix 204x256).

Protože absolutní objem mozkové tkáně se u každého jednotlivce liší, bylo po každém vyšetření nutné nejprve spočítat hodnotu tzv. brain parenchyma fraction (BPF). BPF je poměr mozkové tkáně vůči celkovému objemu mozku včetně likvorových prostor. Spočítáním BPF jsme pak získali srovnatelná data pro všechny tři výše uvedené skupiny (SPRS, RRRS, zdravá populace).

Změny v BPF jsme u všech skupin hodnotili v průběhu 24 měsíců (při znalosti vstupního BPF a BPF za 1 a 2 roky a za předpokladu lineárního nárůstu atrofie byly u všech pacientů dopočítány hodnoty BPF pro jednotlivé měsíce).

### **2.3 Statistické vyhodnocení**

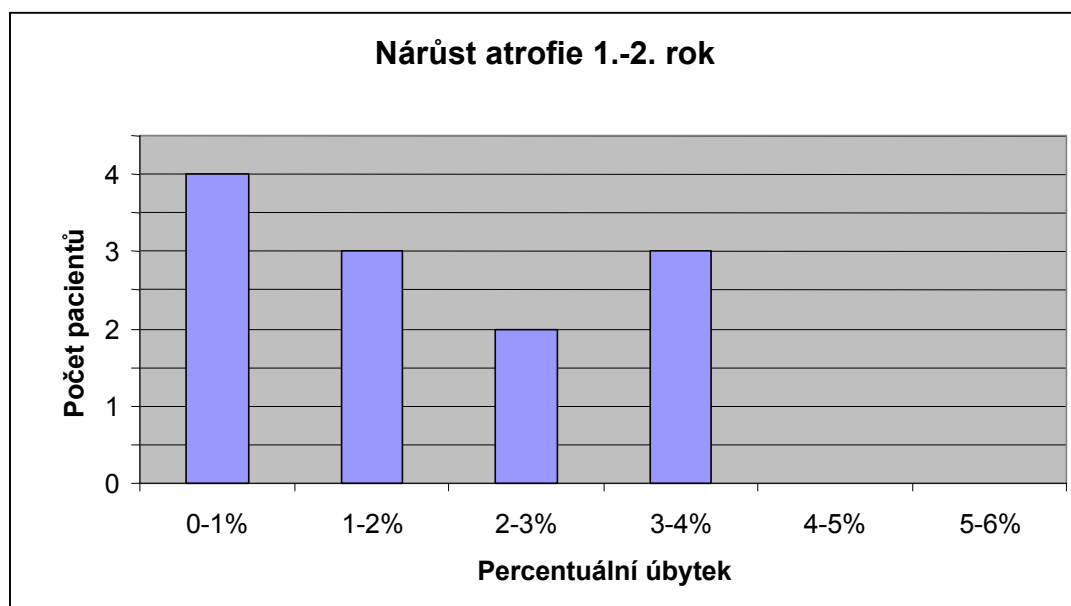
Pro statistické vyhodnocování byl použit t-test (jednostranná alternativa se shodným rozptylem). Korelace byla považována za statisticky významnou při hodnotě  $p$  menší než 0,05. Pro určení korelace mezi dvěma proměnnými byl použit Spearmanův korelační koeficient určující míru proporcionality mezi dvěma proměnnými.

### 3 Výsledky

#### 3.1 Mozková atrofie versus EDSS

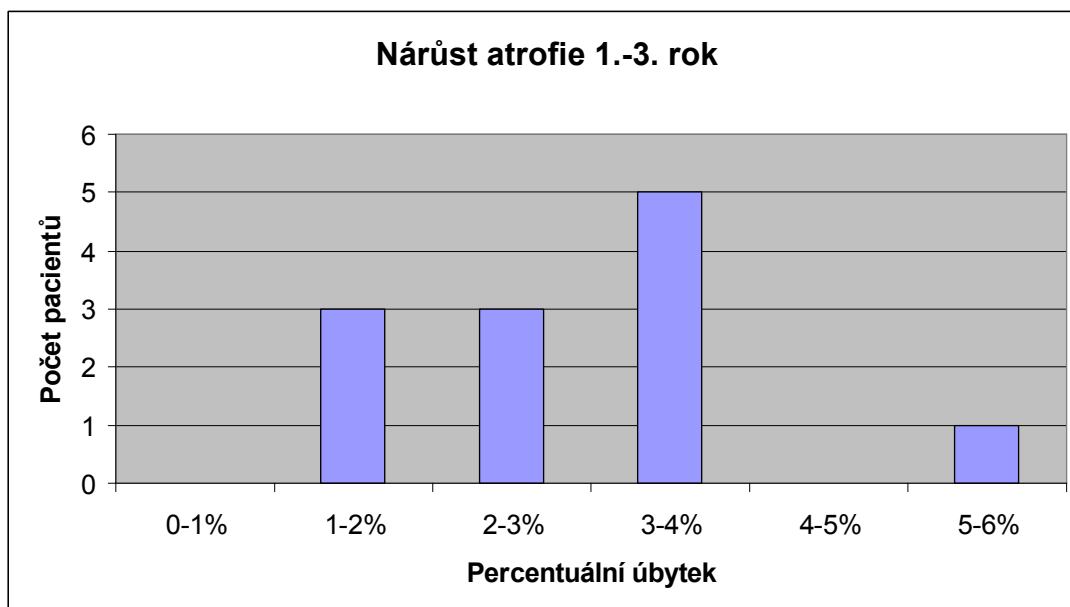
##### 3.1.1 Výsledky mozkové volumetrie

Hodnoty objemu mozkové tkáně se v prvním roce studie pohybovaly v rozmezí od 993,81 cm<sup>3</sup> po 1385,35 cm<sup>3</sup>, přičemž průměrná hodnota byla 1234,53 cm<sup>3</sup>. Tyto hodnoty byly rovněž u jednotlivých pacientů považovány za 100% a vzhledem k těmto hodnotám byl pak dopočítáván procentuální úbytek objemu mozkové tkáně (tab. 2). Ten se ve druhém roce studie pohyboval v rozmezí od 0,2 po 3,01%, průměrná hodnota 1,49%, ve třetím roce studie pak došlo k nárůstu mozkové atrofie vůči výchozí hodnotě v průměru o 2,82% (rozmezí od 1,37% po 5,66%) (obr. 19, 20).



**Obr. 19**  
Nárůst mozkové atrofie mezi 1. a 2. rokem studie





**Obr. 20**  
Nárůst mozkové atrofie mezi 1. a 3. rokem studie

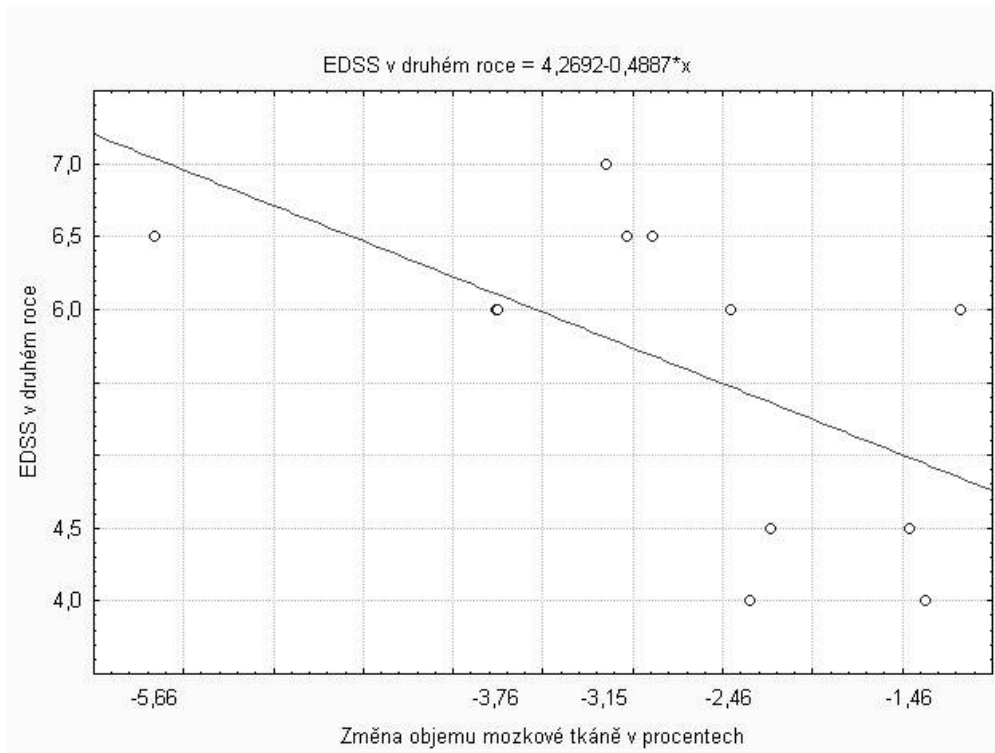
### 3.1.2 Vyhodnocení závislosti mezi progresí mozkové atrofie a EDSS

Při korelaci progresu mozkové atrofie a hodnot EDSS byla nalezena nejsilnější korelace mezi změnou objemu mozku v procentech za 2 roky a absolutní hodnotou EDSS ve 2. roce studie (hodnota  $p=0,027$ ). Tato hodnota splňuje zvolená kritéria statistické významnosti (obr. 21). Spearmanův korelační koeficient odpovídal  $-0,63$ .

**Tab. 2**

Absolutní hodnoty objemu mozkové tkáně a jejich procentuální změny během studie

Pacient		<u>Rok 1</u>	<u>Rok 2</u>	<u>Rok 3</u>
1	cm <sup>3</sup>	993.81	987.97	980.18
	%	100	99.41	98.63
2	cm <sup>3</sup>	1385.35	1366.47	1343.31
	%	100	98.64	96.97
3	cm <sup>3</sup>	1147.12	1138.64	1130.39
	%	100	99.26	98.54
4	cm <sup>3</sup>	1356.93	1336.66	1305.97
	%	100	98.51	96.24
5	cm <sup>3</sup>	1319.52	1291.48	1281.38
	%	100	97.87	97.11
6	cm <sup>3</sup>	1150.95	1091.86	1074.07
	%	100	97.84	96.25
7	cm <sup>3</sup>	1183.95	1173.10	1143.25
	%	100	99.20	96.85
8	cm <sup>3</sup>	1198.04	1169.80	1169.90
	%	100	97.64	97.65
9	cm <sup>3</sup>	1280.66	1278.14	1249.16
	%	100	99.8	97.54
10	cm <sup>3</sup>	1258.61	1243.75	1237.56
	%	100	98.82	98.33
11	cm <sup>3</sup>	1339.65	1299.30	1263.87
	%	100	96.99	94.34
12	cm <sup>3</sup>	1199.84	1173.53	1177.07
	%	100	98.14	97.77



**Obr. 21**  
Korelace progresu mozkové atrofie a EDSS

### 3.2 Lesion load ve FLAIR versus EDSS

#### 3.2.1 Výsledky měření lesion load ve FLAIR

Na počátku studie se hodnoty lesion load pohybovaly v rozmezí od 1,28 cm<sup>3</sup> po 30,84 cm<sup>3</sup>, na konci studie pak v rozmezí od 1,79 cm<sup>3</sup> po 27,69 cm<sup>3</sup>. Na první pohled je patrná velká variabilita nálezu mezi jednotlivými pacienty a zároveň to, že lesion load ve FLAIR má i v rámci jednotlivých pacientů velmi proměnlivý charakter ve smyslu nárůstu i úbytku objemu plak. Relativně velká variabilita volumetrie ložisek mezi jednotlivými vyšetřeními je s velkou pravděpodobností způsobena změnami v zánětlivé aktivitě ložisek.

### 3.2.2 Vyhodnocení závislosti mezi progresí lesion load ve FLAIR a EDSS

Mezi objemem hypersignálních ložisek ve FLAIR, resp. přírůstkem lesion load ve FLAIR v procentech (tab. 3 a 4) a změnou EDSS za 2 roky nebyla nalezena statisticky významná korelace ( $p=0,99$ ). Spearmanův korelační koeficient odpovídal  $-0,0036$  (antikorelace).

**Tab.3**  
Změna lesion load ve FLAIR v průběhu studie

Změna lesion load ve FLAIR	1.-2. rok studie	2.-3. rok studie	1.-3. rok studie
Nárůst lesion load	5 pacientů	10 pacientů	8 pacientů
Úbytek lesion load	7 pacientů	2 pacienti	4 pacienti

**Tab. 4**

Absolutní hodnoty lesion load ve FLAIR a jejich procentuální změna během studie

Pacient		<u>Rok 1</u>	<u>Rok 2</u>	<u>Rok 3</u>
1	cm <sup>3</sup>	12.48	11.37	12.21
	%	100	91.11	97.84
2	cm <sup>3</sup>	7.97	7.41	8.21
	%	100	92.97	103.01
3	cm <sup>3</sup>	3.60	4.97	6.00
	%	100	138.44	167.13
4	cm <sup>3</sup>	5.67	5.34	6.31
	%	100	94.18	111.29
5	cm <sup>3</sup>	1.28	1.45	1.79
	%	100	113.28	139.84
6	cm <sup>3</sup>	23.90	21.36	26.80
	%	100	89.37	112.13
7	cm <sup>3</sup>	22.24	21.94	24.38
	%	100	98.65	109.62
8	cm <sup>3</sup>	7.39	11.63	10.62
	%	100	122.92	116.82
9	cm <sup>3</sup>	30.84	22.26	23.94
	%	100	72.18	77.63
10	cm <sup>3</sup>	3.66	4.12	3.15
	%	100	112.57	86.07
11	cm <sup>3</sup>	29.30	26.22	27.69
	%	100	84.49	94.51
12	cm <sup>3</sup>	2.03	2.40	2.59
	%	100	118.23	127.59

### 3.3 „Black holes“ versus EDSS

#### 3.3.1 Výsledky volumetrie „black holes“

Během všech tří let trvání studie se absolutní hodnoty objemu „black holes“ u pacientů pohybovaly v rozmezí 0,0 cm<sup>3</sup>-7,8 cm<sup>3</sup>, průměrná hodnota jejich objemu však během jednotlivých kontrolních vyšetření vzrůstala. V prvním roce, tedy na začátku studie, byla průměrná hodnota objemu „black holes“ 2,35 cm<sup>3</sup>, ve druhém roce 2,72 cm<sup>3</sup> a na konci studie ve třetím roce 2,94 cm<sup>3</sup> (tab. 5). U třech pacientů se objem „black holes“ během tří let studie mírně zmenšil. Tento nálezn lze vysvětlit jak nepřesností volumetrie (na rozdíl od vyhodnocování lesion load a měření mozkové atrofie ve FLAIR jsme neměli k dispozici tenké řezy THK 1,50/0,00 mm a byli jsme nuceni použít řezy THK 6,00/0,60 mm), tak i možným vymizením „black holes“.

**Tab. 5**  
Objem „black holes“ v cm<sup>3</sup> v průběhu studie

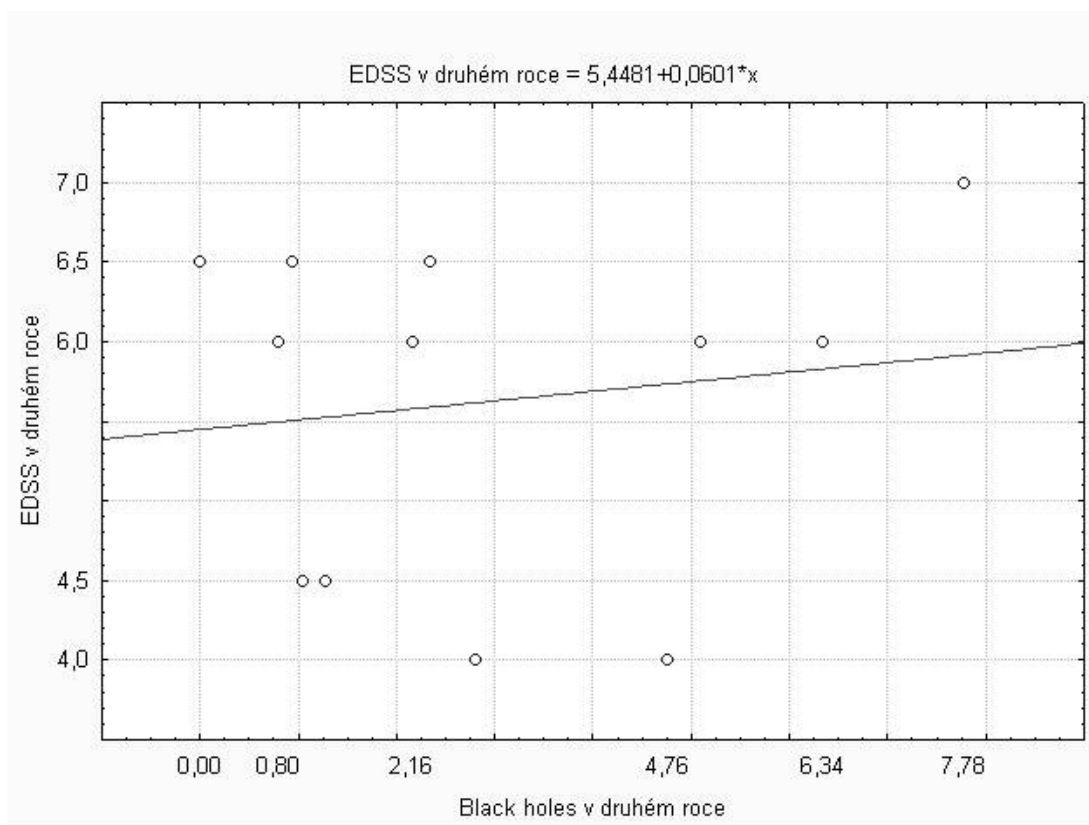
Pacient číslo:	<u>Rok 1</u>	<u>Rok 2</u>	<u>Rok 3</u>
1	1.99	3.76	4.76
2	0.62	1.03	0.94
3	0.90	0.93	1.27
4	1.47	2.14	2.16
5	0.00	0.00	0.00
6	4.53	5.10	6.34
7	7.85	7.76	7.78
8	2.41	2.68	2.81
9	4.21	5.13	5.10
10	0.70	0.99	0.80

11	2.46	2.10	2.34
12	1.08	1.10	1.05

### 3.3.2 Vyhodnocení závislosti mezi objemem „black holes“ a EDSS

Dále jsme hledali možnou korelaci mezi objemem „black holes“ a EDSS.

Mezi EDSS a objemem „black holes“ nebyla nalezena statisticky významná korelace (obr. 22), pro korelaci absolutních hodnot objemu „black holes“ s absolutní hodnotou EDSS ve 2. roce studie byla stanovena hodnota  $p=0,87$  a Spearmanův korelační koeficient  $-0,054$  (antikorelace).



**Obr. 22**  
Korelace změn v objemu „black holes“ a EDSS

### 3.4 Srovnání progresu mozkové atrofie u SPRS, RRRS a zdravé populace

#### 3.4.1 Výsledky srovnání progresu mozkové atrofie u SPRS, RRRS a zdravé populace

V poslední části naší studie jsme srovnávali vývoj mozkové atrofie v průběhu 24 měsíců u pacientů s SPRS, RRRS a u vzorku zdravé populace, tabulka 6 znázorňuje počáteční a koncové hodnoty BPF a jejich rozdíl u všech tří zkoumaných skupin.

**Tab. 6**

Změny v BPF u pacientů se SPRS (pacienti č. 1-11, jeden pacient byl vyřazen ze studie), RRRS (pacienti č. 12–22) a u zdravé populace (pacienti č. 22-33). BPF 1 odpovídá hodnotě BPF na začátku a BPF 2 na konci sledování, tedy po 24 měsících, rozdíl v BPF na začátku a na konci studie je zvýrazněn tučně. Na každém řádku jsou vedle sebe navzájem přiřazení navzájem si nejbližší pacienti z jednotlivých skupin.

<u>Pac.</u> <u>č.</u>	<u>BPF 1</u>	<u>BPF 2</u>	<u>Rozdíl</u>	<u>Pac.</u> <u>č.</u>	<u>BPF 1</u>	<u>BPF 2</u>	<u>Rozdíl</u>	<u>Pac.</u> <u>č.</u>	<u>BPF 1</u>	<u>BPF 2</u>	<u>Rozdíl</u>
1	82.24	77.76	<b>-4.48</b>	12	79.90	78.97	<b>-0.93</b>	23	86.51	86.96	<b>0.44</b>
2	83.64	81.30	<b>-2.34</b>	13	85.60	84.97	<b>-0.62</b>	24	87.62	88.06	<b>0.43</b>
3	85.01	82.59	<b>-2.41</b>	14	82.79	80.50	<b>-2.28</b>	25	87.29	87.66	<b>0.36</b>
4	85.31	82.26	<b>-3.05</b>	15	86.63	86.13	<b>-0.49</b>	26	84.95	84.76	<b>-0.18</b>
5	84.83	83.78	<b>-1.05</b>	16	81.27	80.67	<b>-0.59</b>	27	85.79	85.42	<b>-0.36</b>
6	84.07	80.32	<b>-3.74</b>	17	86.56	85.35	<b>-1.20</b>	28	84.34	83.75	<b>-0.58</b>
7	84.06	82.34	<b>-1.72</b>	18	86.09	84.92	<b>-1.17</b>	29	83.88	82.99	<b>-0.88</b>
8	83.66	82.58	<b>-1.07</b>	19	84.36	83.56	<b>-0.79</b>	30	86.35	86.53	<b>0.17</b>
9	84.91	82.92	<b>-1.98</b>	20	84.97	85.70	<b>0.73</b>	31	83.85	83.63	<b>-0.22</b>
10	84.13	82.20	<b>-1.92</b>	21	83.22	82.05	<b>-1.17</b>	32	85.24	84.84	<b>-0.40</b>
11	86.13	84.49	<b>-1.64</b>	22	77.72	77.64	<b>-0.08</b>	33	83.40	82.92	<b>-0.47</b>



Průměrné hodnoty změny BPF za 2 roky se ve všech třech hodnocených skupinách výrazně lišily (tab. 7).

U pacientů se SPRS došlo za 2 roky k úbytku BPF v průměru o 2,32%, u pacientů s RRRS o 0,78% a u zdravé populace jen o 0,15%.

### 3.4.2 Statistické vyhodnocení rozdílů v progresi mozkové atrofie u SPRS, RRRS a zdravé populace

Byla nalezena statisticky významná korelace mezi všemi třemi skupinami (obr. 23). Vývoj mozkové atrofie je signifikantně rychlejší a větší u pacientů s roztroušenou sklerosou ve srovnání s kontrolní skupinou zdravých jedinců a mezi pacienty s RS je nárůst mozkové atrofie rychlejší u pacientů se SPRS oproti pacientům s RRRS (pro srovnání úbytku BPF u zdravé populace a pacientů s RRRS je hodnota  $p=0,03006748$ , pro srovnání zdravé populace s pacienty se SPRS je  $p=0,0000299022$  a konečně pro srovnání pacientů s RRRS versus SPRS je  $p=0,001122453$ ). Fakt, že u pacientů se SPRS byly hodnoty BPF vyšší než u pacientů s RRRS, nebyl statisticky významný ( $p=0,39$ ).

**Tab. 7**

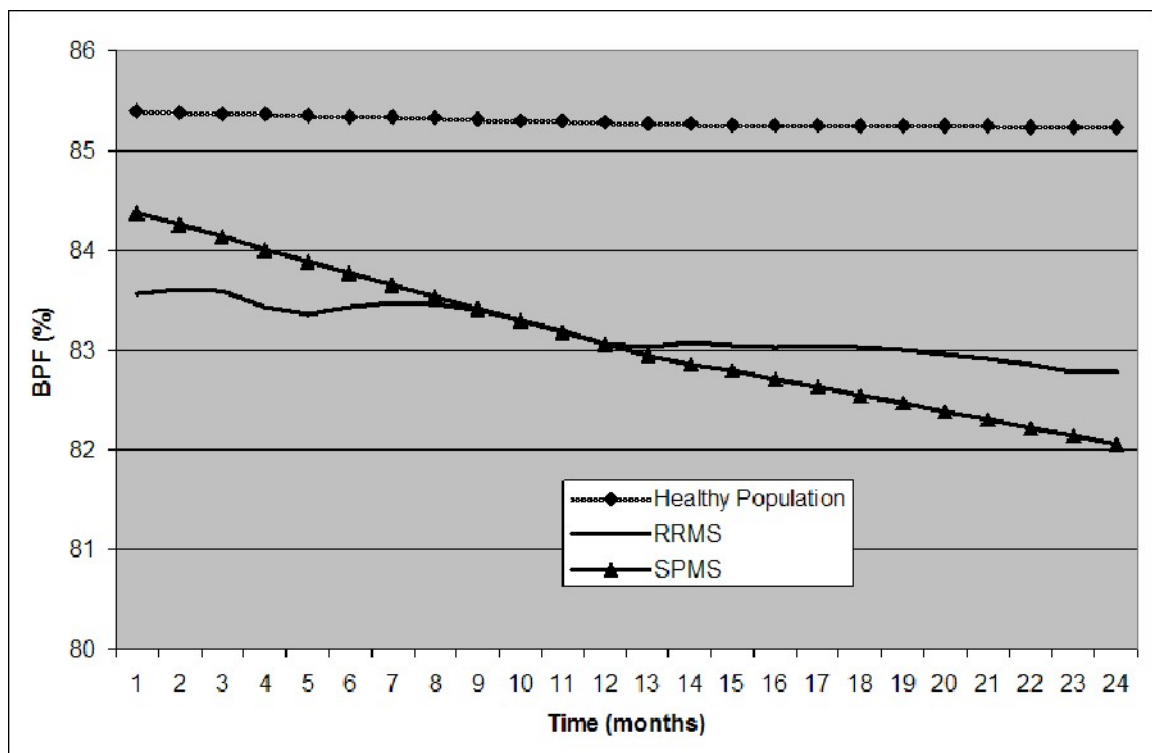
Změny v BPF a směrodatné odchylky u pacientů se SPRS, RRRS a zdravé populace

	SPRS	RRRS	Zdravá populace
Průměrná změna v BPF	-2,31	-0,78	-0,15
Směrodatná odchylka	1,02	0,72	0,42

U pacientů se SPRS tedy došlo za 2 roky k úbytku BPF o 2,32% +/- směrodatná odchylka 1,02, u pacientů s RRRS o 0,78% +/- směrodatná odchylka 0,72 a u zdravé populace jen o 0,15% +/- směrodatná odchylka 0,42.

### Obr. 23

Srovnání progresu mozkové atrofie u pacientů se SPRS, RRRS a u zdravé populace v průběhu 24 měsíců-nejrychlejší pokles BPF vykazují pacienti se SPRS (Mašek et al., 2008).



## 4 Diskuse

Mezi typické patologické změny v MR obraze u pacientů se SPRS patří mozková atrofie a ložiska zvýšeného signálu ve FLAIR a T2 WI, z nichž některá mají hyposignální korelát v T1 WI („black holes“).

V současnosti je přijímán názor, že mozková atrofie spolu s „black holes“ odrážejí neurodegenerativní a destruktivní složku demyelinizačního procesu a že hyposignální ložiska v T1 WI reprezentují oblasti s těžkou demyelinizací, axonální ztrátou a destrukcí mozkové matrix (Zivadinov et al., 2004; Bakshi et al., 2005). Sailer et al. (2001) našel signifikantní korelaci mezi změnami v objemu „black holes“ a mozkovou atrofií a prokázal souvislost změn v T1 WI a změn v EDSS. Objem „black holes“ tedy bývá větší u pacientů se SPRS, kde jsou destruktivní složky demyelinizace vyjádřeny více než u RRRS (van Walverdeen, 2001).

Naismith et al. (2005) našel korelaci mezi objemem „black holes“ a neurologickým postižením pacientů se SPRS. Tato korelace v naší studii sice prokázána nebyla, potvrdila se nám však jiná vlastnost těchto hyposignálních lézí v T1 WI a sice to, že nejsou v čase stálé. U některých pacientů v naší studii byl objem „black holes“ menší ve druhém roce než v roce prvním. Zivadinov et al. (2005) dospěl k závěru, že většina nově vzniklých „black holes“ se během několika měsíců od vzniku stane v T1 WI izointenzními vlivem remyelinizace a vymizení edému.

Změny v objemu hypersignálních ložisek ve FLAIR a T2 WI nekorelují s EDSS a tato diskrepance mezi klinickým a MRI nálezem se nazývá „clinical-MRI paradox“ (Bakshi et al., 2005; Zivadinov et al., 2005). Tento jev je možné vysvětlit nespecifitou změn v T2WI a FLAIR, neboť tyto sekvence nedokáží rozlišit mezi patologickými

substráty jako zánět, edém, demyelinizace-všechny tyto procesy vedou v T2WI i ve FLAIR ke zvýšení signálu.

Významným patologickým nálezem v MR obraze u pacientů se SPRS je mozková atrofie. Volumetrie mozkové tkáně a stanovení progresu mozkové atrofie je v současnosti jedním z nejslibnějších ukazatelů neuroaxonální degenerace u RS in vivo (De Stefano, 2007).

Statistická korelace mezi volumetrickými výsledky a EDDS v naší studii prokázala silnou asociaci mezi progresí mozkové atrofie u pacientů se SPRS a změnami v EDSS. Obdobné výsledky byly popsány i jinými autory. Dastidar (1999) našel stejnou korelaci u pacientů s RRRS.

Bakshi et al. (2005) rovněž došel k závěru, že atrofie CNS je významně asociovaná s klinickou manifestací RS a dobře koreluje s neuropsychologickým postižením.

Fisher et al. (2002) dospěl ve svých klinických studiích k závěru, že změny v mozkové atrofii, vyjádřené změnami v BPF, korelovaly se změnami v EDSS. Pacienti s vysokým stupněm atrofie v prvních dvou letech jejich studie vykazovali vysoké neurologické postižení během osmiletého sledování. Fischer rovněž prokázal, že změny v BPF v prvních dvou letech byly lepším prediktorem neurologického postižení než změny v lesion load v T1 WI (jak nativně, tak postkontrastně) a T2 WI.

Atrofie mozku se v MR obraze projeví rozšířením všech likvorových prostorů včetně Virchow-Robinových. Jedním z citlivých měřitek mozkové atrofie může být rozšíření komorového systému, které je patrné ve všech stádiích RS (Dalton et al., 2006).

V poslední době se studie začínají zabývat samostatným vyhodnocováním atrofie šedé a bílé hmoty, přičemž atrofie šedé hmoty koreluje lépe s klinickým stavem

vyjádřeným EDSS (Fisher et al., 2008, De Stefano et al., 2008) a je patrná již v časných stadiích RRRS (Tiberio et al., 2005). Calabrese et al. (2007) ve své studii, zaměřené na proměrování šíře kortexu u pacientů s RS, rovněž potvrdil hypotézu, že zeslabení šíře kortexu je časným jevem, patrným již v počátečních stadiích onemocnění RS a koreluje dobře se stupněm invalidity. Signifikantní souvislost mezi kortikální atrofií a EDSS potvrdil i Merkulov et al. (2009).

Nejpodstatnější závěr naší studie vyplynul ze srovnávání progresu mozkové atrofie u pacientů se SPRS, RRRS a u zdravé populace, kdy jsme našli největší a nejrychlejší progresi mozkové atrofie u pacientů se SPRS oproti pacientům s RRRS, progresu mozkové atrofie byla nejmenší u zdravé populace. Současná literatura (Prinster et al., 2006; Tedeschi et al., 2005; Dalton et al., 2006) rovněž potvrzuje signifikantnější změny v mozkové atrofii u pacientů se SPRS oproti pacientům s RRRS. V nejaktuálnějších pracích je to pak především atrofie šedé hmoty, která je výraznější u pacientů se SPRS ve srovnání s pacienty s RRRS, u nichž je však stále větší než u pacientů s CIS (Fisniku et al., 2008).

## 5 Závěr

Při hledání vztahu mezi změnou klinického stavu pacientů se SPRS a patologickými změnami v MR obraze jejich mozkové tkáně jsme neprokázali závislost mezi klinickým stavem a změnou lesion load ve FLAIR ani změnou objemu „black holes“ v T1 WI. Jediný parametr, který se změnou klinického nálezu signifikantně koreluje, je změna objemu mozkové tkáně, tedy progresse mozkové atrofie.

Nárůst mozkové atrofie, vyjádřený ztrátami BPF, je zároveň největší a nejrychlejší u pacientů se SPRS ve srovnání s pacienty s RRRS i ve srovnání se zdravou populací. Zrychlení ztrát v BPF u pacientů s RRRS tedy může pomoci stanovit přechod RRRS do SPRS, což je důležité jak pro správný terapeutický postup, tak i pro odhad dalšího vývoje onemocnění.

## 6 Souhrn

Sekundárně progresivní forma roztroušené sklerozy (SPRS) vzniká přechodem z relaps-remitentní formy (RRRS), u neléčených pacientů s RRRS dochází k přechodu do SPRS průměrně po 10-20 letech. Určení přechodu do stadia sekundární progresy je u pacientů s RRRS pouze na základě klinického nálezu obtížné. Stanovení přechodu RRRS do SPRS je nicméně důležité, protože obě formy se liší terapeutickým postupem i prognosou.

V první části studie jsem se zaměřil na soubor pacientů s diagnostikovanou SPRS a zkoumal patologické změny v MR obraze s otázkou, do jaké míry změny v MR odpovídají tíži klinického postižení. Mezi zkoumané patologické nálezy patřila hypersignální ložiska v modu FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery), hyposignální ložiska v T1 váženém obraze („black holes“) a mozková atrofie. S použitím speciálního softwaru, vyvinutého na našem pracovišti, byl vyhodnocen objem výše popsaných ložiskových lézí (lesion load) a úbytek mozkové tkáně v průběhu tří let studie a volumetrické výsledky byly následně korelovány s klinickým stavem pacientů, vyjádřeným hodnotami EDSS (Expanded Disability Status Score). Ze všech tří zkoumaných parametrů byla statisticky signifikantní korelace potvrzena pouze mezi progresí klinického stavu a nárůstem mozkové atrofie.

Progrese mozkové atrofie, vyjádřená úbytkem brain parenchyma fraction (BPF), byla předmětem sledování ve druhé části studie. Vzhledem k tomu, že úbytek mozkové tkáně nejlépe odrážel změnu v klinickém stavu pacientů, nabídla se otázka, zda je možné v tomto parametru (úbytek BPF) najít signifikantní rozdíl mezi pacienty s RRRS a SPRS a tudíž na základě MR vyšetření vyslovit podezření na přechod relaps-remitentní formy do sekundární progresy. V této části naší studie byla tedy porovnávána změna BPF u pacientů se SPRS, RRRS a na kontrolním vzorku zdravé populace během

dvouletého sledování. Pacienti s RRRS a SPRS si byli co nejbližší dobou trvání nemoci, věkem a byli stejného pohlaví, zdraví jedinci byli vybráni z naší databáze jen na základě stejného pohlaví a věku. Všechny tři sledované skupiny se v progresi mozkové atrofie statisticky významně lišily. Progrese mozkové atrofie byla vyšší u pacientů s RS než u zdravé populace, ve skupině pacientů s RS byla progrese mozkové atrofie signifikantně rychlejší u pacientů se SPRS ve srovnání se skupinou pacientů s RRRS. Zrychlení ztrát v BPF může tedy u pacientů s RS pomoci ve stanovení přechodu relaps-remitentní formy do sekundární progrese, což je důležité jak pro odpovídající terapii, tak i pro predikci dalšího vývoje choroby.



## 7 **Literatura**

1. Bakshi R, Dandamundi VSR, Neema M, De C, Bermel RA: Measurement of brain and spinal cord atrophy by magnetic resonance imaging as a tool to monitor multiple sclerosis. *J Neuroimaging* 2005; 15: 30-45.
2. Bakshi R, Minagar A, Jaisani Z, Wolinski JS: Imaging of multiple sclerosis: role in neurotherapeutics. *NeurRx* 2005; 2: 277-303.
3. Burgetova A, Seidl Z, Vaneckova M, Jakoubkova M: Concurrent occurrence of Multiple Sclerosis and Primary CNS Lymphoma: a case report. *Neuro Endocrinol Lett* 2008; 29(6) (v tisku).
4. Calabrese M, Atzori M, Bernardi V, Morra A, Romualdi C, Rinaldi L, McAuliffe MJ, Barachino L, Perini P, Fischl B, Battistin L, Gallo P: Cortical atrophy is relevant in multiple sclerosis at clinical onset. *J Neurol.* 2007; 254(9): 1212-20.
5. Callen DJ, Shroff MM, Branson HM, Li DK, Lotze T, Stephens D, Banwell BL: Role of MRI in the differentiation of ADEM from MS in children. *Neurology* 2008 Nov 26; (v tisku).
6. Callen DJ, Shroff MM, Branson HM, Lotze T, Li DK, Stephens D, Banwell BL: MRI in the diagnosis of pediatric multiple sclerosis. *Neurology* 2008 Nov 26; (v tisku).
7. Confavreux C, Vukusic S, Adeleine P: Early clinical predictors and progression of disability in multiple sclerosis: an amnesic process. *Brain* 2003; 126: 770-782.
8. Cutter G, Baier ML, Rudick RA et al: Development of multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure. *Brain* 1999; 122: 871-882.
9. Černoš Z et al: *Neuroradiologie*, Nucleus HK, Hradec Králové, 2000.
10. Dalton CM, Miszkief KA, O'Connor PW, Plant GT, Rice GP, Miller DH: Ventricular enlargement in MS: one-year change at various stages of disease. *Neurology* 2006; 66(5): 693-8.
11. Dastidar P, Heinonen T, Lehtimäki T, Ukkonen M, Peltola J, Erila T: Volumes of brain atrophy and plaques correlated with neurological disability in secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 1999; 165: 36-42.

12. De Stefano N, Battaglini M, Smith SM: Measuring brain atrophy in multiple sclerosis. *J Neuroimaging* 2007; 17 Suppl 1:10S-15S.
13. De Stefano N, Matthews PM, Filippi M, Agosta F, De Luca M, Bartolozzi ML, Guidi L, Ghezzi A, Montanari E, Cifelli A, Federico A, Smith SM: Evidence of early cortical atrophy in MS: relevance to white matter changes and disability. *Neurology* 2003; 60(7): 1157-62.
14. Fazekas F, Offenbacher H, Fuchs S, Schmidt R, Niedhorn K, Horner S, Lechner H: Criteria for an increased specificity of MRI interpretation in elderly subjects with suspected multiple sclerosis. *Neurology* 1988; 33: 1822-25.
15. Filippi M, Capra R, Campi A, Colombo B, Prandini F, Marciano N, Gasparotti R, Comi G: Tripple dose of gadolinium- DTPA and delayed MRI in patients with multiple sclerosis. *J Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1996; 60: 526-530.
16. Fisher E, Rudick RA, Simon JH, Cutter G, Baier M, Lee JC, et al: Eight- year follow-up study of brain atrophy in patients with MS. *Neurology* 2002; 59: 1412-1420.
17. Fisher E, Lee JC, Nakamura K, Rudick RA: Gray matter atrophy in multiple sclerosis: a longitudinal study. *Ann Neurol.* 2008; 64(3): 255-65.
18. Fisniku LK, Chard DT, Jackson JS, Anderson VM, Altmann DR, Miszkiel KA, Thompson AJ, Miller DH: Gray matter atrophy is related to long-term disability in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2008; 64(3): 247-54.
19. Giovannoni G: Management of secondary-progressive multiple sclerosis. *CNS Drugs* 2004; 18(10): 653-69.
20. Grossman RI, McGowan JC: Perspectives on multiple sclerosis. 1998; 19: 1251-65.
21. Havrdová E: Roztroušená sklerosa mozkomíšni. Triton, 2002.
22. Heier L: What Importance Should be Attached to White Matter “Dotts”. *Neuroradiology* 1992; Categorical Course Syllabus, Orlando, 1992.
23. Horáková D. Klinicky izolovaný syndrom a prognostické markery u roztroušené sklerosy. Proč léčit včas? *Neurol. pro praxi* 2008; 9(4): 215-217.
24. Chabas D, Strober J, Waubant E: Pediatric multiple sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2008; 8(5): 434-41.
25. Kovářová I: Léčba progresivní roztroušené sklerosy. *Neurol. pro praxi* 2008; 9(4): 223-225.

26. Lassmann H: New concept on progressive multiple sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2007; 7(3): 239-244.
27. Lublin F: History of modern multiple sclerosis therapy. *J Neurol.* 2005 Sep; 252 Suppl 3:1113-1119.
28. Magliozzi R et al: Meningeal B- cell follicles in secondary progressive multiple sclerosis associate with early onset of disease and severe cortical pathology. *Brain* 2007; 130: 1089-1104.
29. Martinelli V, Rodegher M, Moiola L, Comi G: Late onset multiple sclerosis: clinical characteristics, prognostic factors and differential diagnosis. *Neurol Sci.* 2004; 25 Suppl 4: S350-5.
30. Masek M, Vaneckova M, Krasensky J, Danes J, Havrdova E, Hrebikova T, Seidl Z: Secondary-progressive form of multiple sclerosis: MRI changes versus clinical status. *Neuro Endocrinol Lett.* 2008; 29(4): 461-466.
31. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD et al.: Recommended Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: Guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 50: 121-7.
32. Merkulov YA, Zavalishin IA, Merkulova DM: The role of axonopathy in the mechanisms of development of demyelination processes in the central and peripheral nervous system. *Neurosci Behav Physiol.* 2009; 39(1): 31-4.
33. Miki Y, Grossmann RI, Udupa JK, Wei L, Polansky M, Mannon LJ, Kolson DL: Relapsing- remitting multiple sclerosis: longitudinal analysis of MR images- lack of correlation between changes in T2 lesion volume and clinical findings. *Radiology* 1999; 213(2): 395-9.
34. Miler A, Bourdette D, et al: Multiple Sclerosis. *Continuum* 1999; 5: 7-185.
35. Miller JR: The importance of early diagnosis of multiple sclerosis. *J Manag Care Pharm.* 2004; 10(3): S4-11.
36. Moore FG, Wolfson C: Human herpes virus 6 and multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2002; 106(2): 63-83.
37. Mumenthaler M, Mattle H: *Neurology.* Grada Publishing, 2001.
38. Naismith R, Cross A: Multiple sclerosis and „black holes“: connecting the pixels. *Arch.Neurol.* 2005; 62(11):1666-8.
39. Poser CM, Brinar VV: Diagnostic criteria for multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2001; 103(1): 1-11.

40. Prinster A, Quarantelli M, Orefice G: Grey matter loss in relapsing- remitting multiple sclerosis: a voxel – based morphometry study. *Neuroimage* 2006; 29(3): 859.
41. Sailer M, Losseff NA, Wang L, Gawne-Cain ML, Thompson AJ, Miller DA: T1 lesion load and cerebral atrophy as a marker for clinical progression in patients with MS. A prospective 18 months follow up study. *EurJ Neurol.* 2001; 8(1): 37-42.
42. Seidl Z, Obenberger J: Přínos zobrazovacích metod, zvláště magnetické resonance, u roztroušené mozkomíšní sklerozy. *Čas.Lék.Čes* 1996; 23: 745-50.
43. Seidl Z, Obenberger J, Daneš J, Viták T, Belšan T: Přínos sekvence FLAIR pro vyšetření mozku magnetickou rezonancí. *Čes.Radiol.* 1997; 51(4): 227-229.
44. Seidl Z, Obenberger J: Magnetická rezonance jako modalita diagnostiky roztroušené sklerozy mozkomíšní. *Současná realita, literární pohled doplněný zkušeností našeho pracoviště a budoucí perspektivy využití MR.* *Čes a Slov. Neurol. Neurochir.* 1998; 3: 118-128.
45. Seidl Z, Obenberger J, Viták T: Roztroušená sklerosa mozkomíšní imitující expanzivní lézi CNS. *Čes. Radiol.* 1997; 4: 230-233.
46. Seidl Z, Vaněčková M: *Magnetická rezonance hlavy, mozku a páteře.* Grada Publishing, 2007.
47. Taláb R: Cesta ke spolehlivé diagnostice roztroušené sklerozy. *Neurol. pro praxi,* 2008; 9(4): 210-214.
48. Tedeschi G, Lavorna L, Russo P: Brain atrophy and lesion load in a large population of patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2005; 65(2): 280-5.
49. Teksam M, Tali T, Kocer B, Isisk S: Qualitative and quantitative volumetric evaluation of the efficacy of intravenous immunoglobulin in multiple sclerosis: preliminary report. *Neuroradiology* 2000; 42: 885-889.
50. Tiberio M, Chard DT, Altmann DR, Davies G, Griffin CM, Rashid W, Sastre-Garriga J, Thompson AJ, Miller DH: Gray and white matter volume changes in early RRMS: a 2-year longitudinal study. *Neurology* 2005; 64(6): 1001-7.
51. Tintoré M, Rovira A, Río J, Nos C, Grivé E, Sastre-Garriga J, Pericot I, Sánchez E, Comabella M, Montalban X: New diagnostic criteria for multiple sclerosis: application in first demyelinating episode. *Neurology* 2003; 60(1): 27-30.
52. Traboulsee AL, Li DK: The role of MRI in the diagnosis of multiple sclerosis. *Adv Neurol.* 2006; 98: 125-46.

53. Trapp BD, et al: Axonal transection in lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1998; 338(5): 278-285.
54. Tremlett H, Devonshire V: Is late-onset multiple sclerosis associated with a worse outcome? *Neurology*. 2006; 67(6): 954-9.
55. Tremlett H, Yinshan Zhao, Devonshire V. Natural history of secondary-progressive multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2008; 14(3): 314-24.
56. Vaneckova M, Seidl Z, Krasensky J, Obenberger J, Havrdova E, Vitak T: Lesion load in modus FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery) in patients with multiple sclerosis. *Cesk Slov neurol N*. 2002; 65(3): 175-179.
57. Vaněčková M, Seidl Z, Krásenský J, Obenberger J, Havrdová E, Viták T, Daneš J: Nové trendy v zobrazování magnetickou rezonancí u roztroušené sklerózy mozkomíšní. Technika MR volumetrie vyvinutá a prováděná našim pracovištěm. *Česká Radiologie* 2002; 56 (6): 327-330.
58. Van Walderween MA, Lycklama A Nijeholt GJ, Ader HJ, Jongen PJ, Polman CH, Castelijns JA, Barkhof F: Hypointense lesions on T1-weighted spin-echo magnetic resonance imaging: relation to clinical characteristics in subgroups of patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2001; 58(1): 76-81.
59. Vukusic S, Confavreux C: Prognostic factors for progression of disability in the secondary progressive phase of multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2003; 206(2): 135-7.
60. Zivadinov R, Bakshi R: Role of MRI in multiple sclerosis I: inflammations and lesions. *Front Biosci*. 2004; 9: 665-683.
61. Zivadinov R, Leist TP: Clinical-magnetic resonance imaging correlations in multiple sclerosis. *J Neuroimaging* 2005; 15: 10S-21S.

## **8 Seznam použitých zkratk**

ADEM	akutní diseminovaná encefalomyelitida
BPF	brain parenchyma fraction
CIS	klinický izolovaný syndrom
CDRS	klinicky definitivní roztroušená sklerosa
CMV	cytomegalovirus
CNS	centrální nervový system
CT	počítačová tomografie
DWI	difusně vážený obraz
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EP	evokované potenciály
FLAIR	Fluid Attenuated Inversion Recovery
Gd-DTPA	gadodiamid
HEB	hematoencefalická bariéra
HIV	human immunodeficiency virus
HSV	herpes simplex virus
IR	inversion recovery
MM	mozkomíšní mok
MR	magnetická resonance
MT	magnetizační transfer
OCT	optická koherentní tomografie
PPRS	primárně progresivní forma roztroušené sklerosy
PD WI	protodenzitně vážený obraz
PML	progresivní multifokální leukoencefalopatie
RS	roztroušená sklerosa

RRRS	relaps-remitentní forma roztroušené sklerosy
RPRS	relaxující progredující forma roztroušené sklerosy
SSPE	subakutní sklerozující panencefalitida
SPRS	sekundárně progresivní forma roztroušené sklerosy
T1 WI	T1 vážený obraz
T2 WI	T2 vážený obraz
TNF	tumor necrosis factor
UBO	unidentified bright object
VEP	zrakové evokované potenciály

## 9 Seznam obrázků

<b>Obr. 1</b>	Schéma průběhu RR formy RS .....	11
<b>Obr. 2</b>	Schéma průběhu RP formy RS.....	11
<b>Obr. 3</b>	Schematický průběh SP formy RS .....	11
<b>Obr. 4</b>	Schematický průběh PP formy RS .....	12
<b>Obr. 5</b>	Transverzální řez mozkiem v téže úrovni, ale v různých sekvencích. Ložiska demyelinizace v bílé hmotě hypersignální ve FLAIR, T2 WI, DWI a hyposignální v T1WI.....	19
<b>Obr. 6</b>	Plaka v mozečku (T2 WI).....	20
<b>Obr. 7</b>	Hypersignální plaky v bílé hmotě (T2 WI).....	20
<b>Obr. 8</b>	Postkontrastně enhancující plaky v bílé hmotě (T1 WI) .....	21
<b>Obr. 9</b>	Distribuce pacientů ve studii podle věku .....	27
<b>Obr. 10</b>	Distribuce pacientů ve studii podle pohlaví.....	27
<b>Obr. 11</b>	Hodnoty EDSS v prvním roce studie .....	28
<b>Obr. 12</b>	Hodnoty EDSS ve druhém roce studie .....	28
<b>Obr. 13</b>	Hodnoty EDSS ve třetím roce studie.....	29
<b>Obr. 14</b>	Mnohočetná hypersignální ložiska (plaky) u jednoho z pacientů v prvním roce studie (transverzální řezy ve FLAIR).....	31
<b>Obr. 15</b>	Transverzální řezy mozkiem ve FLAIR v téže úrovni ve třech po sobě následujících letech studie .....	34
<b>Obr. 16</b>	Transverzální řezy ve FLAIR s mnohočetným ložiskovým postižením bílé hmoty, vyšetření v prvním roce studie.....	35
<b>Obr. 17</b>	Zájmová oblast po odstranění kalvy, mozkových obalů a artefaktů z proudění likvoru .....	36



<b>Obr. 18</b>	„Black holes“ (ložiska semiautomaticky vyznačena). Transverzální řezy ve shodné úrovni ve třech následujících letech studie.....	37
<b>Obr. 19</b>	Nárůst mozkové atrofie mezi 1. a 2. rokem studie .....	40
<b>Obr. 20</b>	Nárůst mozkové atrofie mezi 1. a 3. rokem studie .....	41
<b>Obr. 21</b>	Korelace progresu mozkové atrofie a EDSS.....	43
<b>Obr. 22</b>	Korelace změn v objemu „black holes“ a EDSS.....	47
<b>Obr. 23</b>	Srovnání progresu mozkové atrofie u pacientů se SPRS, RRRS a u zdravé populace v průběhu 24 měsíců.....	50