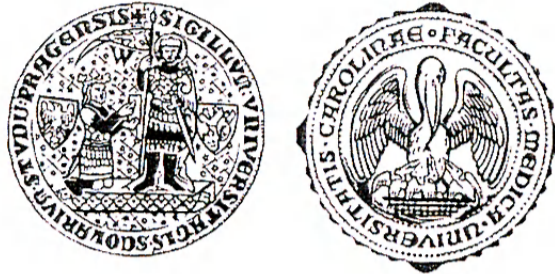


UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

1. LÉKAŘSKÁ FAKULTA



Obor fyziologie a patofyziologie člověka

DISERTAČNÍ PRÁCE

Zobrazení patologických ložisek mozku u nemocných se
systémovým lupus erytematodes

Zpracoval: MUDr. Lucie Podrazilová, rozená Linková
E-mail: link@revma.cz

Školitel: Prof. MUDr. Ctibor Dostál, DrSc.
Odborný poradce: As. MUDr. Věra Peterová, CSc.
Pracoviště: Revmatologický ústav
Na Slupi 4
12850 Praha 2
Tel. +420 234 075 111
Fax. +420 224 914 451

Praha 2008

OBSAH

1. ÚVOD	4
1.1 Epidemiologie	4
1.2 Etiopatogeneze	4
1.3 Autoprotilátky u SLE	5
1.3.1 Antinukleární a anticytoplazmatické protilátky (ANP).....	5
1.3.2. Antineuronální protilátky	7
1.3.3. Antiendoteliální protilátky (AECA).....	8
1.3.4. Antilymfocytární protilátky (LCA).....	8
1.3.5. Antifosfolipidové protilátky (aPL).....	9
1.4 Klinické projevy SLE.....	10
1.4.1. Kožní změny.....	11
1.4.2. Projevy kloubní a svalové	12
1.4.3.Serozitivity.....	12
1.4.4. Postižení plic	12
1.4.5.Postižení srdce a cév.....	13
1.4.6. Postižení gastrointestinálního traktu (GIT)	13
1.4.7. Retikuloendoteliální systém	14
1.4.8. Projevy hematologického postižení.....	14
1.4.9. Renální postižení	14
1.5 Neuropsychiatrický lupus.....	15
1.5.1. Epidemiologie	15
1.5.2. Etiopatogeneze	15
1.5.3. Klasifikace NPSLE.....	16
1.5.4. Stanovení diagnózy NPSLE	17
1.5.4.1. Aktivita nemoci	17
1.5.4.2. Autoprotilátky v séru a likvoru	18
1.5.4.3. Pomocná vyšetření	19
1.5.5. Léčba NPSLE.....	20
1.6. Magnetická rezonance	20
1.6.1. Historie MR.....	21
1.6.2.Principy MR	21
1.6.3. Srovnání MR s CT.....	22
1.6.4.Indikace a kontraindikace vyšetření MR.....	22
1.7. Vyšetřovací sekvence – FLAIR, T1 a T2 vážené obrazy	23
1.7.1.Principy měření vystupujícího signálu	23
1.7.2.Gradient echo sekvence.....	24
1.7.3.Turbo sekvence.....	25
1.7.4.Inversion recovery sekvence	25
1.8. Použití kontrastu (Gadolinium, MTC) a jejich přínos.....	26
1.9. Nové trendy v MR.....	27
1.9.1.Funkční MR.....	27
1.9.2. MR angiografie versus klasická angiografie	28
1.9.3. MR spektroskopie (MRS)	28
1.10. Nálezy v mozku u nemocných s neuropsychiatrickým lupus erytematodes	30
1.11. Diferenciální diagnóza proti ischemickým příhodám v MR obraze, hemoragická konverze, obraz krvácení v MR nálezu, migrenózní cefalea.....	31
1.11.1.Ischemické změny v MR obraze	31
1.11.2. Migrenózní cefalea.....	32
1.11.3. Hypertenzní encefalopatie	32

1.11.4. Krvácení a hemoragická konverze	33
1.12. Diferenciální diagnóza zánětlivých postižení mozku v MR obraze.....	33
1.12.1. Roztroušená skleróza.....	34
1.12.2. Lymeská nemoc.....	35
1.12.3. Vaskulitidy	35
1.12.4. Meningitida a ependymitida.....	36
1.13. Diferenciální diagnostika metabolických a degenerativních postižení mozku v MR obraze	36
1.13.1. Vrozená metabolická a degenerativní onemocnění.....	36
1.13.1.1. onemocnění postihující primárně bílou hmotu mozkovou.....	36
1.13.1.2. onemocnění postihující primárně šedou hmotu mozkovou.....	36
1.13.1.3. onemocnění postihující bílou i šedou hmotu.....	37
1.13.1.4. onemocnění bazálních ganglií	37
1.13.2. Získaná metabolická a degenerativní postižení mozku.....	37
1.14. Volumetrická měření.....	38
1.14.1. Volumetrie u RS.....	39
1.14.2. Volumetrie u demencí	39
1.14.3. Volumetrie u epilepsií	39
1.14.4. Volumetrie u SLE.....	40
2. CÍL PRÁCE.....	41
3. METODIKA.....	42
3.1. Vyšetření nemocní a kontrolní skupina.....	42
3.2. Magneticko rezonanční vyšetření.....	45
3.3. Volumetrické měření.....	45
3.4. Stanovení antifosfolipidových autoprotilátek	46
3.5. Rizikové faktory pro akcelerovanou aterosklerózu.....	46
3.6. Statistická analýza dat	46
4. VÝSLEDKY	48
4.1. Charakteristika souboru.....	48
4.2. Volumetrické výsledky.....	48
4.3. Závislost lesion load na SLEDAI.....	49
4.4. Formy lupusového onemocnění	50
4.4.1. Akutní/chronické formy a aktivní/neaktivní formy lupusového onemocnění.....	50
4.4.3. Cévní mozkové příhody	51
4.4.4. Renální postižení	52
4.5. Antifosfolipidový syndrom, antifosfolipidové autoprotilátky.....	53
4.6. Rizikové faktory pro akcelerovanou aterosklerózu.....	54
5. DISKUSE	55
6. ZÁVĚR.....	57
7. LITERATURA.....	59
8. SEZNAM PRACÍ AUTORA	70
8.1. Literatura	70
8.2. Abstrakta ze zahraničních sjezdů	71
8.3. Abstrakta z tuzemských konferencí.....	72
8.4. Vlastní originální práce s IF	74
9. PODĚKOVÁNÍ.....	76

1. ÚVOD

1.1. Epidemiologie

Systémový lupus erythematoses je autoimunitní onemocnění, které postihuje především ženy ve fertilním věku, a projevuje se postižením různých orgánů. Nejčastěji jsou postiženy klouby, kůže, ledviny, mozek, serózní blány, hematologický a kardiovaskulární systém, plíce a příležitostně gastrointestinální trakt. Průměrná roční incidence je 10 na 100 000, ale incidence je vyšší u kavkazské populace, mezi černochoy až 50,6 (1) a u některých severoamerických indiánských kmenů, s preferencí vzhledem k pohlaví (poměr postižených žen: mužům je 6:1). Výskyt SLE je častější u rodinných příslušníků v první linii (riziko onemocnění je 5-12%), zvláště u jednovaječných dvojčat s 60% konkordancí (2). Údaje o incidenci i prevalenci mají rok od roku zvyšující tendenci, avšak určitý podíl na nárůstu může mít zlepšující se diagnostika.

Boumpas a spolupracovníci (3) dokládají na několika evropských a amerických studiích prodloužení délky přežívání SLE pacientů, pětileté období přežije více než 90% pacientů se systémovou formou onemocnění a desetileté období více než 80% nemocných. Tento příznivý vývoj je pravděpodobně podmíněn možností včasného a správného stanovení diagnózy SLE a souvisí s informovaností lékařské veřejnosti a lepšími diagnostickými nástroji.

U SLE byla prokázána asociace s geny HLA systému všech tří tříd. Nejvýznamnější je asociace se SLE u genů II. třídy – HLA-DR a DQ alely, dále III. třídy s nulovými či defektními alelami 4.složky komplementu (C4) (4).

1.2. Etiopatogeneze

Autoimunitní onemocnění vzniká u geneticky predisponovaného jedince, kdy interakcí zevních spouštěcích faktorů (infekce, toxiny, chemikálie, léky, věk a další dosud neznámé okolnosti) spolu s vlivy hormonálními dochází k ztrátě tolerance proti vyvolávajícímu činiteli a k tvorbě autoprotilátek nebo autoreaktivních buněk dochází k poškození vlastní tkáně.

Hormonální faktory

Častější postižení žen ve fertilním věku svědčí o úloze pohlavních hormonů v etiopatogenezi tohoto onemocnění. U SLE pacientů je zjištěna výraznější estrogenní aktivita (5) a urychlený metabolismus testosteronu (6), tzn. převaze estrogenní aktivity nad androgenní, která ovlivňuje imunitní systém ke zvýšené aktivitě. Další hormon prolaktin je stále intenzivně studován, část pacientů se SLE má zvýšené hladiny prolaktinu v séru (7).

Vnější faktory

Dosud nebyla jednoznačně prokázána souvislost zevních faktorů s rozvojem onemocnění typu SLE, nicméně klinické projevy s febriliemi a celkovými příznaky naznačují možnost iniciace onemocnění infekčními mikroorganismy. V souvislosti s infekcí a indukci

autoimunitního onemocnění se nejčastěji hovoří o superantigenech a virové, především retrovirové, infekci (8,9).

Ultrafialové (UV) světlo vede v řadě případů k exacerbaci onemocnění, zejména světlo s vlnovým spektrem 290-320nm, tj. UVB světlo, vyvolá exacerbaci.

K indukci autoimunitního onemocnění mohou vést i některé léky (hydralazin, prokainamid, izoniazid, hydantoináty, chlorpromazin, metyldopa, D-penicilamin a interferon $-\alpha$) (10), indukci především antihistonových protilátek, dále protilátek proti fosfolipidům a krevním elementům. Nedochází však k tvorbě anti-dsDNA protilátek. Se zavedením biologické léčby anti TNF- α u revmatoidní **artritidy jsou popsány indukce onemocnění typu SLE.**

Změny v imunitní reakcích

Onemocnění typu SLE je charakterizované hyperaktivitou B lymfocytů, které po aktivaci produkují autoprottilátky a působí polyklonální hypergamaglobulinémií. U SLE je popsána celá řada abnormalit ve funkci T lymfocytů (11), jejich celkový počet je snížen. Byl popsán preferenčně snížený počet CD+28 jak CD4 tak i CD8 T lymfocytů (12). Avšak exprese důležitého kostimulačního signálu CD40L u SLE T i B lymfocytů je vysoce zvýšená (13). V leukocytární aktivaci a jejich lokalizaci do zánětlivých míst hraje také významnou úlohu exprese adhezivních molekul, u aktivního SLE je zvýšená exprese E-selektinu, ICAM-1 a VCAM-1 (14).

1.3. Autoprottilátky u SLE

1.3.1. Antinukleární a anticytoplazmatické prottilátky (ANP)

Opakovaný průkaz antinukleárních protilátek v séru je jedním z 11 kritérií pro SLE (15), klinický význam má sledování dynamiky imunofluorescenčními metodami, neboť stoupající titr protilátek může znamenat vzplanutí choroby. Historicky byl nejprve pozorován fenomén LE buněk (16), polymorfonukleárních (PMN) leukocytů fagocytující uvolněný jaderný materiál jiného leukocytu. Tento fenomén je zprostředkovan protilátkami proti nukleozómům, které se váží na uvolněné jádro. Jejich vazbou dojde k aktivaci komplementu, opsonizaci jaderného materiálu a nakonec i k jeho fagocytóze jiným PMN leukocytem. Detekce LE buněk se stala důležitou laboratorní metodou pro SLE, v současné době však byla nahrazena jednodušším a senzitivnějším imunofluorescenčním vyšetřením ANP.

Mezi antigeny patří proteiny, nukleové kyseliny, cukry a lipidy, antigenní cíle v buňce představuje chromatin (anti-ds DNA, anti-ssDNA, anti-Z DNA, anticentromerové protilátky, anti-Ku, anti-Scl 70, anti-histonové a anti-nukleozomální protilátky), jaderná membrána s póry, centrozómy, jádro (anti-RNA polymeráza I, anti-Th a fibrilarinové protilátky), ribonukleové kyseliny (anti-RNA, anti-U1 RNP, anti-Sm, anti-SSA/Ro, anti-SSB/La...), jaderná matrix i tekutina a součásti cytoplazmy (anti-Jo 1, anti-tRNA syntetázy, anti-P protein). U SLE je typický kombinovaný výskyt několika autoprottilátek (17).

Anti-DNA protilátky: jedná se o heterogenní skupinu namířenou na různá antigenní místa molekuly DNA.

1. dsDNA (double stranded) – protilátky reagují pouze s dvojitou šroubovicí DNA. Nalézáme je pouze u 10% pacientů se SLE.
 2. dsDNA a ssDNA (single stranded) – nejčastěji se vyskytují protilátky zkříženě reagující s jedno- i dvojláknovou DNA.
- Jako nativní DNA (nDNA) se někdy nazývají protilátky uvedené pod bodem 1 a 2, váží se především s deoxyribózou a fosfátem a rozeznávají prostorové struktury (18).
3. ssDNA – protilátky, které reagují pouze s jednovláknovou DNA (vazba na purinové a pyrimidinové báze).
 4. Z-DNA – protilátky reagující se Z konformací DNA (nespecifická interakce mezi protilátkou a polyaniontem Z-DNA) (19).

Opakovaná serologická pozitivita dsDNA protilátek je dalším laboratorním kritériem pro SLE (15), vysoké hladiny se najdou u aktivního onemocnění a často jsou asociovány s postižením ledvin. Vysoký obsah bazických aminokyselin (arginin a lysin) ve variabilních oblastech protilátek totiž umožní vazbu na fosfáty DNA nebo na negativně nabitě polymery, jež jsou součástí bazálních membrán glomerulů (20). Význam má zejména longitudinální sledování titru IgG protilátek, protože jejich výskyt koreluje s aktivitou nemoci a závažností nefritidy (21). U některých pacientů s glomerulonefritidou nebyly tyto protilátky prokázány a naopak u některých dsDNA pozitivních pacientů se nevyvine postižení ledvin (18), pravděpodobně tedy nejsou anti-nDNA protilátky jediným původcem nefritidy.

Anti-histonové protilátky: jsou namířeny proti jaderným bazickým proteinům (5 typů – H1, H2A, H2B, H3 a H4), které asociací s DNA tvoří nukleozóm. Autoprotilátky jsou namířeny proti všem typům histonů a nacházejí se u řady onemocnění včetně SLE a léky indukovaného SLE (LI-SLE). Dvě třetiny pacientů s aktivním onemocněním má pozitivní anti-histonové protilátky, vyšší hladiny jsou charakteristické pro LI-SLE, který se rozvine po dlouhodobé léčbě prokainamidem, hydralazinem, chinidinem, izoniazidem či fenytoinem. Pouze však u 10-20% pacientů léčených prokainamidem se rozvine symptomatický průběh s protilátkami třídy IgG, ostatní jsou asymptomatictí s anti-histonovými protilátkami třídy IgM (Tan 1989). Prakticky nikdy se u LI-SLE neobjeví jiné typy ANP, které jsou typické pro SLE. K detekci anti-histonových protilátek lze použít imunofluorescenční metodu na buňkách extrahovaných kyselým roztokem, nebo ELISA, RIA či metodu imunotisků.

Anti-nukleozomální protilátky: reagují pouze s nukleozómy a objevují se dříve než ostatní autoprotilátky u SLE. Diskutována je též jejich úloha v patogenezi SLE nefritidy, jednak přímým poškozením bazální membrány glomerulů uložením imunokomplexů a jednak umožní další vazbu anti-nDNA protilátek (17).

Protilátky proti U1-RNP a Sm antigenu: jsou namířeny proti malým jaderným ribonukleoproteinovým částicím (snRNP), které obsahují komplex uridinem bohaté (U)-RNA a několik proteinů, jejichž funkcí je sestřih nezralé informační RNA (22). Průkaz anti-Sm protilátek má pro SLE vysokou specifitu, ale malou senzitivitu. V literatuře je udáván

výskyt v rozmezí 10-30% u pacientů se SLE, horní hranice se týká černošské populace v USA, u nás je s 8% spíše na dolní hranici (23). Častější výskyt anti-Sm protilátek je popisován při postižení CNS, ledvin, plic a perikardu s korelací s aktivitou nemoci. Anti-Sm protilátky jsou téměř vždy provázeny přítomností anti-U1 RNP protilátek, opačně však tento vztah neplatí. Poprvé v roce 1972 popsal Sharp protilátky proti U1-RNP a jejich záchyt (bez přítomnosti jiných protilátek) se stal laboratorním kritériem pro tzv. Sharpův syndrom, tj. smíšené onemocnění pojiva (MCTD). Později byly tyto protilátky zachyceny i u SLE, zejména u pacientů s překryvnými rysy s MCTD (alveolitida, artritida, myozitida a Raynaudův fenomén) (17).

Anti-SSA/Ro a anti-SSB/La protilátky: nejednotné označení je důsledkem jejich objevení dvěmi nezávislými laboratořemi (24,25). I zde je popsán současný výskyt anti-SSB/La protilátky s anti-SSA/Ro, ale obráceně tento vztah opět neplatí.

Výskyt anti-SSA/Ro protilátky, která má podle molekulové hmotnosti dva typy, je zaznamenán zejména u primárního Sjögrenova syndromu a SLE. Průkaz protilátek imunodifúzí nacházíme u 60% SLE pacientů, při imunoblotu je však pozitivních pouze 20% případů. Tyto protilátky jsou asociovány se subakutním kožním lupusem, neonatálním lupusem a lupusem při deficienci komplementu. Výskyt anti-SSA/Ro protilátek je sdružen s pneumonitidou a renálním postižením a pro nositele není dobrým prognostickým znakem (26). Přítomnost obou těchto protilátek v séru matky představuje nebezpečí pro plod, protože může vést ke kongenitálnímu srdečnímu bloku (27).

Protilátky proti ribozomálnímu RNP (anti-rRNP, anti-P, anti-P protein): rRNP antigeny jsou fosfoproteiny (3 izotypy) velké ribozomální podjednotky vyskytující se v cytoplazmě a jádru. Proto se při nepřímé imunofluorescenci zobrazí silná cytoplazmatická fluorescence spolu s mírnou nukleolární fluorescencí. U SLE se vyskytují specificky u 20% pacientů (28), u námi pozorovaných pacientů byl výskyt zhruba dvakrát větší (23). Opět stoupá jejich titer s aktivitou onemocnění, asociace je s mozkovým postižením, zejména difúzního typu psychózy (29) nebo poruch chování. Vzácně provází též postižení jater či ledvin (30).

1.3.2. Antineuronální protilátky

Jedná se o protilátky namířené proti antigenům neuroblastomových buněk, které lze detekovat v séru i likvoru (31). U pacientů s difúzním postižením mozku při SLE byly IgG antineuronální protilátky prokázány v likvoru u 90% pacientů, jejich vzestup koreluje s aktivitou CNS příznaků (32). Avšak tyto protilátky nebyly prokázány u pacientů se stejným typem CNS postižení bez SLE. Antigenem antineuronálních buněk je jednak protein na povrchu nervových buněk a jednak i neurofilamentové struktury cytoskeletu v cytoplazmě těchto buněk. Vzestup titru těchto protilátek zjišťujeme i u virových infekcí CNS (33), u paraneoplastických neurologických chorob (34,35) a smíšeného onemocnění pojiva (36). Stanovení aktivity antineurofilamentových protilátek bylo sledováno pomocí Western blotové analýzy u pacientů s NPSLE, SLE bez neuropsychiatrické symptomatologie a jiných onemocnění (revmatoidní artritida, roztroušená skleróza, ateroskleróza...) oproti zdravým

kontrolám. U všech vyšetřovaných bylo prováděno měření antineurofilamentových protilátek v séru, u pacientů s klinickou indikací i v likvoru.

Protilátky přítomné v séru pacientů s NPSLE byly namířeny pouze proti intermediálním komponentám neurofilament, a ne např. proti vimentinu nebo gliálnímu fibrilárnímu kyselému proteinu. Zhruba 30% pacientů SLE mělo pozitivní antineurofilamentové protilátky, což statisticky odpovídá literárně udávaným hodnotám. U NPSLE pacientů je sérová pozitivita vyšší (41%) než u SLE bez neuropsychiatrické symptomatologie (21%). Vyšší výskyt antineurofilamentových protilátek je u difúzního (58%) než u fokálního (20%) NPSLE postižení. Pacienti s jinými neurologickými nemocemi, revmatoidní artritidou, SLE bez neuropsychiatrické symptomatologie i zdravé kontroly mají statisticky nižší výskyt antineurofilamentových protilátek (37).

1.3.3. Antiendoteliální protilátky (AECA)

Modifikují komplexní funkci endoteliálních buněk a tím mají přímý patogenní účinek na cévní stěnu. To platí jak u primárních i sekundárních vaskulitid, tak i u SLE zejména při postižení ledvin, kloubů a kůže. Jejich hladina opět koreluje s aktivitou onemocnění, klesá v závislosti na terapii a nekoreluje s celkovou hladinou imunoglobulinů. Antigenními cíly jsou proteiny na povrchu endoteliálních buněk. Test na AECA může v některých případech detekovat spíše protilátky proti β_2 glykoproteinu I nebo DNA či komplexům DNA/histony, které adherují na povrch endoteliálních buněk z důvodu jejich elektrického náboje (38).

1.3.4. Antilymfocytární protilátky (LCA)

Jejich antigeny nacházíme na povrchu lymfocytů. Rozlišujeme dva izotypy třídy IgM, tzv. studené, jež jsou více zastoupené, a IgG, tzv. teple reagující. Produkce obou izotypů autoprottilátek je univerzální při stimulaci imunitního systému a u SLE je jejich titr závislý na aktivitě onemocnění. Ačkoliv IgM protilátky se váží při teplotě 4°C, optimální cytotoxická aktivita komplementu je při teplotě o 10°C vyšší. Toho se využívá při jejich izolaci a purifikaci. IgG antilymfocytové protilátky nevyužívají k lýze buňky komplement, ale buněčnou imunitu závislou na přítomnosti protilátek.

Podle cílových antigenů na jednotlivých lymfocytech (T, B i NK) se rozlišují protilátky proti CD45 proteinu na hemopoetických buňkách, dále proti receptoru T lymfocytů. Po navázání protilátek na T lymfocyty dojde k jejich aktivaci a tím i lýze buňky. Na povrchu lymfocytů může dojít k **modulaci antigenů. Dosud však není znám přesný mechanismus poškození buněčných funkcí, podílí se na něm snížená proliferace T lymfocytů, snížená aktivita supresorových T lymfocytů, inhibice přirozených zabijedů a antigen prezentujících buněk a funkcí makrofágů a zvýšenou sekrecí protilátek B lymfocyty. Antilymfocytární protilátky jsou přítomné i u jiných imunologických, neoplastických či infekčních afekcí (39). U NPSLE pacientů je popisována zkřížená reaktivita antilymfocytárních protilátek s mozkovou tkání (40). Rovněž výskyt i těchto protilátek**

je především detekován u difúzního postižení mozku při SLE (32), jejich pozitivita je signifikantně asociována s kognitivními poruchami a specifickým vizuálním postižením.

1.3.5. Antifosfolipidové protilátky (aPL)

Teprve v minulém století se objevilo hodně prací dokazující korelaci výskytu těchto protilátek s klinickými projevy antifosfolipidového syndromu. Poprvé byly zjištěny Wassermanem na začátku minulého století jako falešně pozitivní reakce na syfilis. V minulosti byly detekovány precipitačními nebo komplement fixačními standardními testy na syfilis, které však nejsou specifické (41). Později bylo zjištěno, že antigenem, který váže reagin, byl kyselý fosfolipid získaný alkoholovou extrakcí z hovězího srdečního svalu a byl nazván kardiolipinem.

Antikardiolipinové protilátky (aCL): jejich detekce probíhá metodou RIA, kdy se jako antigen použije kardiolipin, představitel negativně nabitých fosfolipidů (42). Později se rozšířil jednodušší průkaz pomocí enzymatické metody ELISA (43). Pokud se jako antigen použije kardiolipin, nazýváme takto zjištěné protilátky antikardiolipinové, ty reagují zkříženě s dalšími anionickými fosfolipidy (fosfatidylserin, fosfatidylinositol a kyselina fosfatidová). Molekula anionických fosfolipidů má dvě antigenní části, jedna z nich je fosfodiesterová skupina s negativním nábojem a druhá je glyceridová skupina.

Během dalších let se nacházely souvislosti mezi cirkulujícím antikoagulans (lupusové antikoagulans) a klinickými komplikacemi, např. hlubokou žilní trombózou, opakovanými potraty..., ačkoliv jsou některé koagulační testy paradoxně prodlouženy. V současné době se používají vhodnější testy průkazu, jednak hemokoagulační na lupusové antikoagulans (LA) a jednak imunologické testy RIA nebo ELISA (44).

Cirkulující antikoagulans nebo inhibitory koagulačních faktorů jsou definovány jako endogenně produkované substance ovlivňující koagulaci in vivo i vitro, většinou to jsou imunoglobuliny zaměřené na jednotlivé koagulační proteiny, nebo heparin či fibrinové štěpy. Nejznámějším specifickým inhibitorem jsou protilátky proti faktoru VIII, vždy spojené s krvácením. Lupusové antikoagulans patří mezi nespecifické inhibitory, tzn. že není namířeno proti některému z koagulačních proteinů a obecně nejsou spojeny s krvácením.

Název lupusové antikoagulans vyplynul z časté asociace se SLE a poprvé byl použit v roce 1972 (45), i když ne všichni pacienti mají SLE. LA jsou imunoglobuliny IgG, M a A nebo jejich směsi a reagují nespecificky s fosfolipidy v koagulačních testech.

Teprve před několika lety se zjistilo, že při autoimunitních onemocnění je vazba autoprotiátek na negativně nabité fosfolipidy závislá na přítomnosti plazmatického proteinového kofaktoru, kterým je β_2 -glykoprotein I (β_2 -GPI), nazývaný též apolipoprotein H (46). Molekula β_2 -GPI prodělá díky vazbě s fosfolipidem konformační změny vedoucí k odhalení antigenního epitopu, protilátky proti tomuto epitopu jsou „pravé“ autoimunitní antifosfolipidové protilátky, na rozdíl od parainfekčních reagujících se samotným fosfolipidem. Ty nejsou dependentní na kofaktor, nezpůsobují klinické projevy a po vyléčení

infekce zmizí. Stanovení β_2 -GPI protilátek ELISA testem doplňuje diagnostiku APS, umožní rozlišit nebezpečné autoimunitní antifosfolipidové protilátky a včas odhalit případné riziko klinických komplikací tohoto syndromu.

Stejnou roli hrají další sérové proteiny protein S, C, anexin V, trombomodulin, vysoko i nízkomolekulární kininogeny a protrombin (47). Antiprotrombinové protilátky jsou zjišťovány až u 50% nemocných s aPL. Kofaktory jsou nezbytné k expresi imunologických i funkčních vlastností protilátek. Interakcí mezi antifosfolipidovými protilátkami a přirozenými inhibitory koagulace zvyšuje riziko trombembolických příhod. Za opakované potraty a ztráty plodu jsou zodpovědné protilátky proti anexinu. V současné době je zkoumání vlastností proteinových plazmatických kofaktorů antifosfolipidových protilátek nejrozvinutější oblastí studia těchto protilátek (48).

Přítomnost antifosfolipidových protilátek se prokáže většinou u pacientů s fokálním postižením mozku při SLE (37). Dokladem toho je studie, která prokázala přítomnost antikardiolipinových protilátek třídy IgG v autopsiích u více než 90% pacientů zemřelých na SLE s prokázanými vaskulárními histopatologickými změnami. Kromě abnormální koagulace při přítomnosti aCL se pravděpodobně uplatňuje i přímé poškození endoteliálních buněk (49). Dosud však nebyla prokázána souvislost mezi titrem antifosfolipidových protilátek, klinickou manifestací a obrazem mozku v MR. Klinické symptomy ani laboratorní hodnoty se příliš neliší u primárního a sekundárního APS, při sekundárním APS je častěji asociována hemolytická anémie a pozitivita antinukleárních protilátek (50).

Význam má zjišťování specifické autoprottilátkové aktivity v séru a v likvoru, zvláště stanovení antifosfolipidových autoprottilátek (aPL) pro jejich popisovanou asociaci s cévními mozgovými příhodami (44,51). Ačkoliv stanovení antineurofilamentových protilátek není diagnostické pro NPSLE, výskyt je statisticky vyšší u difúzního postižení při NPSLE (37). Dále se detekují autoprottilátky proti ribozomálnímu P proteinu pro asociaci s difúzní formou mozkového postižení zvláště některé psychózy (28,52), rovněž i antineuronální protilátky zejména v mozkomíšním moku (53). Ke stanovení diagnózy NPSLE se z laboratorních metod užívá zejména stanovení antineurofilamentových a antifosfolipidových protilátek v kombinaci se zobrazením mozku pomocí MR.

1.4 Klinické projevy SLE

Na začátku choroby jsou obvykle přítomné nespecifické projevy nemoci, např. zvýšená únava, celková nevěle, poruchy spánku, nechutenství, zvýšená tělesná teplota nebo i horečka.

Nejčastější orgánové (specifické) příznaky nemoci jsou artralgie – artritidy, na druhém místě postižení kůže.

1.4.1. Kožní změny

Kožní projevy rámci SLE dělíme do dvou skupin:

- a) kožní změny specifické pro SLE (diagnostické), sem patří
akutní kožní lupus erytematodes s lokalizovanou formou (erytém na tváři- tzv. motýlový erytém je jedním z kritérií SLE – obrázek č. 1) a generalizovanou formou (erytém po celém těle)
subakutní kožní lupus erytematodes (papulo-skvamózní, anulární polycyklický)
chronický kožní lupus erytematodes (diskoidní, hypertrofický či verukózní, palmární či plantární, lupusová panikulitida)
- b) kožní změny nespecifické, SLE jen doprovází a zahrnuje
cévní změny, např. teleangiektazie, kožní vaskulitida, revmatoidní uzle, livedo reticularis
alopecie s formou čelní či difuzní
a urticarie.

Obrázek č.1.: motýlovitý exantém na tváři mladé nemocné se SLE.



1.4.2. Projevy kloubní a svalové

Artralgie či artritida s ranní ztuhlostí je nejčastěji prvotním projevem SLE (54) a manifestuje se nejčastěji symetricky na drobných kloubech rukou, zápěstích a kolenou, bez prokázaných erozí na RTG snímcích.

Myalgie a slabost svalů jsou u SLE pacientů časté a mohou být způsobeny artritidou blízkého kloubu. Myopatii může vyvolat dlouhodobá kortikoterapie či léčba antimalariíky.

Myozitida jako zánětlivé postižení svalů je popisováno v koincidenci se SLE často (55).

1.4.3. Serozitivity

Zánět serózních blan se v rámci SLE manifestuje na pleuře, perikardu i peritoneu.

Pleuritida je různými autory udávána u 30-60% všech SLE pacientů (56), ačkoliv klinický ani RTG záchyt není tak častý. U masivního výpotku je nutné vyloučit další možné příčiny, zvláště TBC či jinou infekci (rozbor výpotku).

Perikarditida je nejčastějším projevem srdečního postižení u SLE, výskyt je však nižší v porovnání s pleuritidou, tj. ve 20-30% SLE pacientů. Suverénní metodou průkazu je zde echokardiografické vyšetření. Rozsáhlé perikardiální výpotky mohou být vyvolány současně probíhajícím selháním ledvin s urémií. Srdeční tamponáda je u SLE pacientů s perikarditidou velmi řídká. Punkce perikardu se provádí při hrozící tamponádě či diagnosticky k odlišení infekční etiologie.

Peritonitida bývá v 11% případů provázena ascitem a může vyvolat tzv. gastrointestinální syndrom s difúzními bolestmi břišní dutiny, anorexií, nauzeu i zvracením. Akutní lupusová peritonitida musí být odlišena od infarzace střešní stěny s následnou perforací, akutní pankreatitidy, gastrointestinální vaskulitidy či bakteriální peritonitidy.

1.4.4. Postižení plic

Primární plicní onemocnění se u SLE pacientů manifestuje od náhodných abnormalit při RTG či funkčních vyšetření po akutní nebo chronickou plicní chorobu.

Postiženy mohou být *horní cesty dýchací* s epiglotitidou, subglotickým zúžením, paralýzou hlasivek, edémem či zánětlivými změnami laryngu, krikoadrytenoidní artritidou nebo nekrotickou vaskulitidou. Postižení *plicního parenchymu* je vyjádřeno akutní nebo chronickou lupusovou pneumonitidou, alveolárním hemoragickým syndromem, intersticiální plicní chorobou, lymfocytární intersticiální pneumonií a obliterující bronchiolitidou.

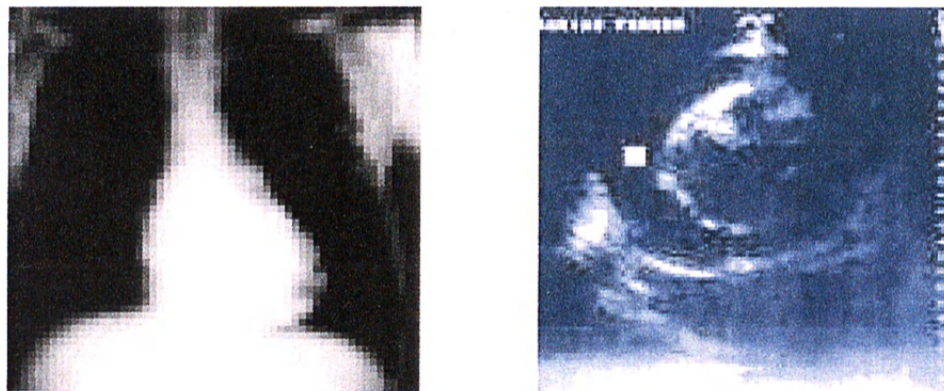
Postiženy mohou být *dýchací svaly*, které se manifestují jako syndrom sraštělé plíce. Na *pleuře* se často rozvine pleuritida. Ne vzácně dochází k postižení *plicního cévního řečiště* ve formě plicní hypertenze, plicní embolizace či akutní reverzibilní hypoxémie (57).

1.4.5. Postižení srdce a cév

Kardiovaskulární postižení u nemocných se SLE je stále více předmětem zájmu klinických studií. Srdce může být postiženo u SLE jak zánětem osrdečníku – *perikarditida* (obrázek č.2), tak srdečního svalu – *myokarditida* i srdeční nitroblány s postižením chlopní – *endokarditida*, nejčastěji Libman – Sacksova typu.

Akcelerovaná ateroskleróza je pokládána za významnou příčinu úmrtí či nemocnosti u nemocných se SLE. Úmrtnost na koronární chorobu je u SLE pacientů až devětkrát vyšší než v běžné populaci. Kromě tradičních rizikových faktorů, tj. Framinghamských, které se dělí na ovlivnitelné (hypertenze, obezita, hyperlipidémie, hyperglykémie) a neovlivnitelné (pohlaví, věk, pozitivní rodinná anamnéza), se dále pravděpodobně podílí i kortikosteroidy indukovaná dyslipoproteinémie a komplikace z postižení jiných orgánů (u postižení ledvin hypertenze i hyperlipoproteinémie). Vyšší hladina cirkulujících imunitních komplexů podporuje hromadění cholesterolu v buňkách (58). U SLE pacientů je koronární choroba projevem akcelerované aterosklerózy, velice vzácně vaskulitidy (59).

Obrázek č. 2: perikarditida u SLE nemocné vlevo RTG a vpravo echo nález.



1.4.6. Postižení gastrointestinálního traktu (GIT)

Projevy postižení GIT jsou různé od mírné funkční dyspepsie s nauzeou při aktivním onemocnění, až po těžší projevy. Postiženy mohou být jícen, mezenterální cévy, pankreas i játra.

Vaskulitida mezenteria se projevuje bolestmi v břišní dutině a může vyústit ve střevní perforaci, která ohrožuje život nemocného. Průkaz je angiografický.

Pankreatitida je popisována v akutní formě u 8% SLE nemocných, diskutuje se otázka rozvoje akutní pankreatitidy po podání středních až vysokých dávek kortikosteroidů.

Chronická autoimunitní aktivní hepatitida (CAH, dříve užívaný termín lupoidní hepatitida, není častou orgánovou manifestací. V séru se vyskytuje kromě typických autoprotilátek u SLE také charakteristická protilátka proti aktinu, jež je součástí hladkého svalstva.

1.4.7. Retikuloendoteliální systém

Lymfadenopatie je běžnou součástí klinického obrazu akutního SLE. Zvětšené uzliny nejsou bolestivé a liší se lokalizací a velikostí. U některých nemocných reagují na exacerbaci aktivity základního lupusového onemocnění. Při histologickém vyšetření byla prokázána rekativní hyperplazie.

1.4.8. Projevy hematologického postižení

Hematologické odchylky u SLE jsou velmi časté, vyskytuje se hemolytická anémie, leukopénie, lymfopénie či trombocytopenie.

1.4.9. Renální postižení

Známky renálního postižení patří mezi základní diagnostická kritéria systémového lupus erythematoses (60). Postižení ledvin je zde definováno jako opakovaný záchyt proteinurie větší než 0,5g/den anebo výskyt glomerulární erytrocyturie. Klinický obraz u SLE může napodobit prakticky jakékoliv renální onemocnění. Úvodní známky mohou být minimální, např. Asymptomatická malá proteinurie nebo mikrohematurie. Téměř polovina nemocných má jako první renální manifestaci nefrotický syndrom, někdy i ve formě chornické renální insuficience. Vzácně se jako první manifestace vyskytuje akutní selhání ledvin. Rovněž i spektrum změn, které se mohou vyskytovat v ledvinách při SLE je nesmírně široké. Vzhledem k velmi pestré morfológii glomerulárních změn u SLE je nutná jejich další klasifikace. Nejčastěji používanou je klasifikace dle SZO, rozlišující pět základních typů nálezů v renální biopsii u SLE.

Typ I – normální nález – normální močový nález, mesangiální depozita zjistitelná elektronmikroskopicky nebo imunofluorescenčně.

Typ II – mesangiální glomerulonefritis

typ IIA – přítomnost imunodepozit IgG, C3 a dalších imunoreaktantů

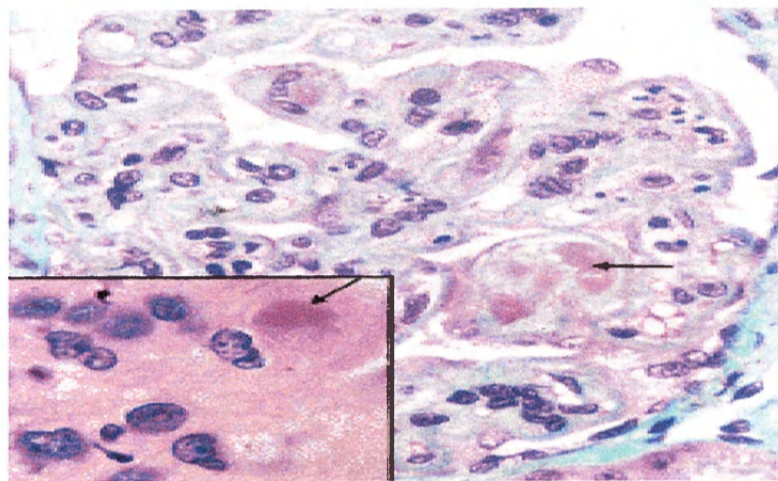
typ IIB – přítomnost imunodepozit (viz výše) a hypercelularita mesangia

Typ III – fokálně proliferativní glomerulonefritis – změny postihují kromě mesangia i kapiláry, ale u méně než 50% glomerulů, jedná se o segmentální proliferaci s nepravidelnou distribucí subendoteliálních imunodepozit, ev. i s nekrotizací a srpkami.

Typ IV – difúzní proliferativní glomerulonefritis – podobné změny jako u III typu, ale mají větší rozsah, více než 50% glomerulů, ztlustění kapilární stěny s obrazem drátěných klíček (obrázek č.3).

Typ V- membranózní glomerulonefritis – četné, ale velmi nepravidelně rozložené subepiteliální a intramembranózní depozita IgG, IgM, C3 a C1q, zároveň je přítomno rozšíření až proliferace mesangia (61).

Obrázek č.3: histologický nález lupusové glomerulonefritidy typ IV, barveno hematoxylin eosinem.



1.5 Neuropsychiatrický lupus

1.5.1. Epidemiologie

Postižení nervového systému, tzv. neuropsychiatrický lupus, se manifestuje u pacientů se SLE v rozmezí 50-75% podle různých autorů (40, 62, 63). Postižení mozku se totiž v posledních letech posunulo do popředí jako jedna z hlavních příčin úmrtí. Ke stanovení diagnózy jsou užívány vedle hodnocení klinických obtíží též laboratorní a zobrazovací metody, jako nejcitlivější z nich se jeví vyšetření magnetickou rezonancí. Vzhledem k tomu, že nemoc začíná většinou v mladém věku a poměrně často vede k úplné invaliditě či časnému úmrtí nemocného, je definitivní určení postižení CNS pro léčení nemoci zcela zásadní.

1.5.2. Etiopatogeneze

Patogenetické mechanismy vedoucí k postižení mozku při SLE jsou stále diskutovány a intenzivně studovány. Obecně hrají určitou roli při vzniku autoimunitního onemocnění u geneticky predisponovaného jedince i interakce zevních spouštěcích faktorů spolu s vlivy hormonálními, jež vyústí v aktivaci buněk imunitního systému s tvorbou charakteristických autoprotilátek zaměřených proti různým orgánům těla včetně tkáně nervové (64). Jako předpokládané protilátky vyvolávající postižení mozku jsou uváděny antineuronální, antilymfocytární, antineurofilamentové a protilátky proti ribozomálnímu P proteinu, poslední jmenované jsou asociovány zejména s difúzním postižením typu psychózy. Tvorba autoprotilátek může být přímo intrathekální nebo dochází k jejich vstupu z krevního séra do mozku při porušené hematoencefalické bariéře (HEB). Jejich hladina v krvi či likvoru může kolísat podle klinického stavu pacienta s možným postupným snížením až vymizením při remisi onemocnění (65).

Další podíl na patogenezi představuje poškození cév, které je vyvolané ukládáním imunokomplexů do stěny cév provázené místní zánětlivou reakcí cytokinů. Vaskulitida je však sekčně prokázána pouze u 10% zemřelých (59). Častěji je zjišťováno nezánnětlivé poškození typu vaskulopatie s následnou mikroinfarzací a trombózou drobných cév (<100 μm), jež bývá nejčastěji v souvislosti s přítomností antifosfolipidových protilátek, a to až u 50% pacientů se SLE (66). Rozlišení obou cévních poškození je obtížné; důkazem vaskulitidy je dosud jen histologický nález zánětlivého infiltrátu v cévní stěně. Nově bude snad možné MR spektroskopické vyšetření, které odliší jisté zánětlivé změny cév od nezánnětlivé vaskulopatie.

1.5.3. Klasifikace NPSLE

V minulosti se užívalo nejednotných klasifikací. Z patogenetického hlediska se poškození nervového systému rozlišovalo na primární, jež bylo přímým důsledkem autoimunitního onemocnění, a sekundární jako následek orgánových komplikací či nežádoucích účinků léčby. Rozsah klinického poškození mozku v rámci NPSLE zahrnuje obrovskou šíři příznaků od drobnoložiskových abnormalit po globální cerebrální dysfunkci. Podle charakteru klinických projevů je v literatuře uváděno rozdělení na fokální formu (např. cévní mozkové příhody, epilepsie, chorea, demyelinizační syndromy, mononeuritida, polyneuropatie, plexopatie) a difúzní formu (např. psychóza, úzkostné stavy, akutní stavy zmatenosti, kognitivní a afektivní poruchy), jež se mohou vzájemně kombinovat a objevovat kdykoliv v průběhu nemoci. Pro variabilitu klinických projevů a jejich časté kombinace bylo obtížné stanovit diagnózu. Proto byla v letech 1997 až 1999 sestavena 27 členná skupina odborníků z Americké revmatologické akademie, která vypracovala návrh klasifikačních kritérií pro NPSLE obsahující 19 klinických jednotek (67). Z didaktického hlediska je lze rozdělit do tří podskupin, a to na difúzní psychiatrické syndromy, dále na neurologické syndromy centrálního nervového systému (CNS) a periferního nervového systému (PNS), které jsou nejvzánnější (tabulka č.1). Neuropsychiatrické projevy se mohou vyskytnout kdykoliv v průběhu nemoci a mohou se i vzájemně kombinovat, jako primomanifestace se vyskytují u 20% SLE pacientů (68).

Poškození kognitivních funkcí je uváděno v literatuře v rozpětí 14 - 54% a projeví se nejčastěji poruchami pozornosti, paměti, řeči, orientace v prostoru, neschopností řešit problémy a zpomaleným psychomotorickým tempem. Dosud však nebyla prokázána souvislost s celkovou aktivitou nemoci nebo užíváním kortikosteroidů. K rozlišení poruch kognitivních funkcí se užívá řada neuropsychiatrických testů různého rozsahu. Jedná se o hodnocení velice citlivé a neinvazivní, umožňující posouzení rozsahu kognitivního poškození. Určitou nevýhodou je možnost zkreslení způsobené na příklad úrazem hlavy, či expozicí neurotoxickým látkám, současnou bolestí hlavy, či únavou. Hrubou poruchu kognitivních funkcí ve smyslu demence odhalí už zkrácený vyšetřovací postup tzv. Mini Mental State Examination, užívaný úspěšně v USA i u nás.

Častým projevem mozkového postižení jsou též psychiatrické poruchy typu fobie, úzkostných stavů a depresí. Nelze však vždy rozlišit, zda jde o přímé důsledky SLE nemoci, nebo o její reaktivní psychosociální následky.

Tabulka č. 1.: klinické formy neuropsychiatrického SLE.

1. Difúzní psychiatrické a neuropsychiatrické syndromy

- a) úzkostné stavy
- b) akutní stavy zmatenosti
- c) afektivní poruchy
- d) psychózy
- e) organický psychosyndrom
- f) kognitivní dysfunkce

2. Neurologické syndromy centrálního nervového systému

- a) cerebrovaskulární choroby
- b) demyelinizační syndromy
- c) bolesti hlavy
- d) aseptická meningitida
- e) chorea
- f) epileptiformní křeče
- g) myelopatie
- h) myasthenia gravis

3. Neurologické syndromy periferního nervového systému

- a) akutní zánětlivá demyelinizační polyradikuloneuropatie
- b) mononeuritis simplex, multiplex
- c) autonomní poruchy
- d) plexopatie
- e) polyneuropatie

1.5.4. Stanovení diagnózy NPSLE

1.5.4.1. Aktivita nemoci

Ke stanovení diagnózy NPSLE se užívá klinických, laboratorních i morfologických vyšetření. Aktivitu nemoci stanovujeme pomocí různých indexů, u nás se nejčastěji používá Systemic lupus erythematosus disease activity index (SLEDAI) hodnotící postižení devíti orgánů (69). Mezi neurologické příznaky patří cefalea, křeče, poruchy vidění a organický psychosyndrom, každý z nich je vysoko ohodnocen 8 body. Za aktivní onemocnění považujeme SLEDAI vyšší než 10 bodů při možném maximálním součtu 105 bodů.

Tabulka č.2: Hodnocení aktivity nemoci pomocí Systemic Lupus Erythematosus Activity Disease Index (SLEDAI) (69).

Křeče	8	Nový motýl.ex	2
Psychóza	8	Alopecie	2
OPS	8	Sliznice	2
Poruchy visu	8	Pleuritida	2
Bolesti hlavy	8	Perikarditida	2
CMP	8	Snížený komplement	2
Vaskulitida	8	Poz.ds DNA	2
Artritida	4	Horečka	1
Myositida	4	Trombocytopenie	1
Hematurie	4	Leukopenie	1
Proteinurie	4		
Pyurie	4		
Válce	4		

1.5.4.2. Autoprotilátky v séru a likvoru

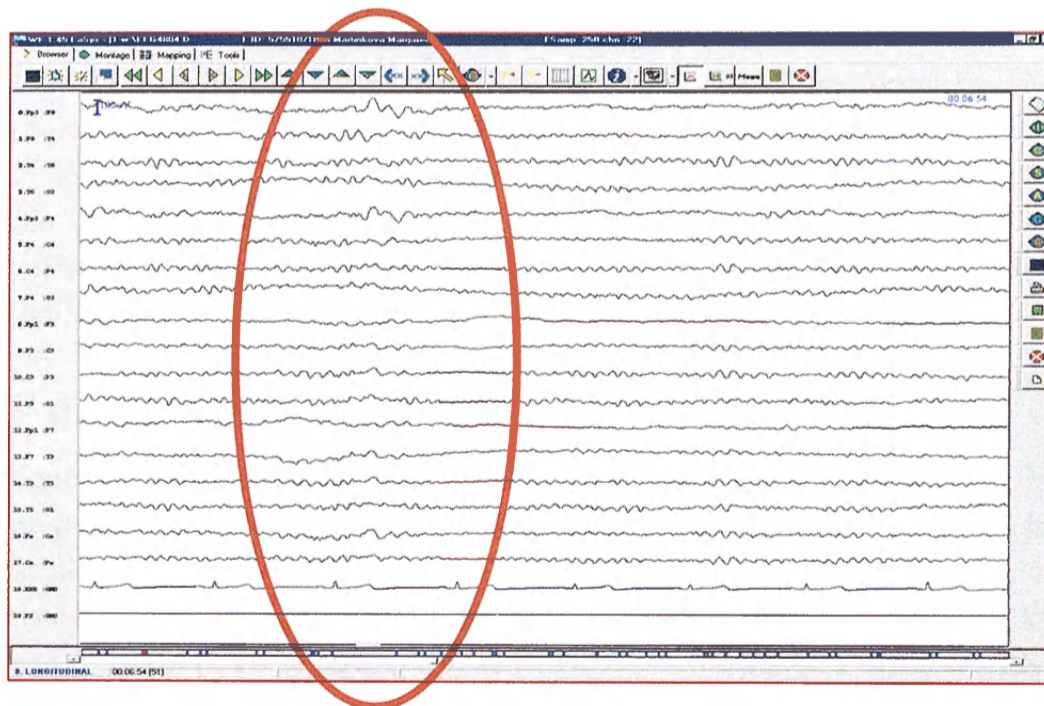
V séru pacientů jsou nalézány specifické autoprotilátky. Význam má zjišťování specifické autoprotilátkové aktivity v séru a v likvoru, zvláště stanovení antifosfolipidových autoprotilátek (aPL) pro jejich popisovanou asociaci s cévními mozkovými příhodami. Antineurofilamentové protilátky nejsou standardně vyšetřovány při NPSLE, ale v literatuře je popsán jejich statisticky vyšší výskyt u difúzního postižení při NPSLE. Dále se detekují autoprotilátky proti ribozomálnímu P proteinu pro asociaci s difúzní formou mozkového postižení, zvláště některých psychóz (viz výše).

Důležitou informaci nám poskytuje biochemický, cytologický i imunologický rozbor likvoru, kdy diferenciatně diagnosticky odlišíme přítomnost infekce a roztroušenou sklerózu. Vyšetření likvoru je dále považováno za nezbytné při určení poruchy hematoencefalické bariéry (HEB). Cytologický nález je obvykle nespecifický, přičemž pleiocytóza v mozkomíšním moku je častým ukazatelem akutního zánětu mozku u SLE, zvláště v kombinaci se zvýšenými bílkovinami a sníženou glukózou, ty jsou obvyklým nálezem na příklad při transverzální myelitidě u SLE. Porucha HEB bývá přítomna v likvorologickém nálezů až u poloviny nemocných. U difúzních forem postižení mozku jsou v likvoru zvýšené hladiny autoprotilátek zvláště třídy Ig G včetně oligoklonálních typů. K jejich vymizení dochází pod vlivem zavedené účinné léčby. Průkaz antineuronálních protilátek je častější u ložiskových typů, zprávy o průkazu aPL v likvoru se dosud rozcházejí a jsou spíše negativní. V likvoru jsou též zvýšené hladiny některých cytokinů, např. interleukinu - 6 a interferonu - alfa. Specifické protilátky proti ribozomálnímu P proteinu lze nalézt v likvoru u více než poloviny pacientů s postižením mozku, zvláště s psychotickými poruchami (29).

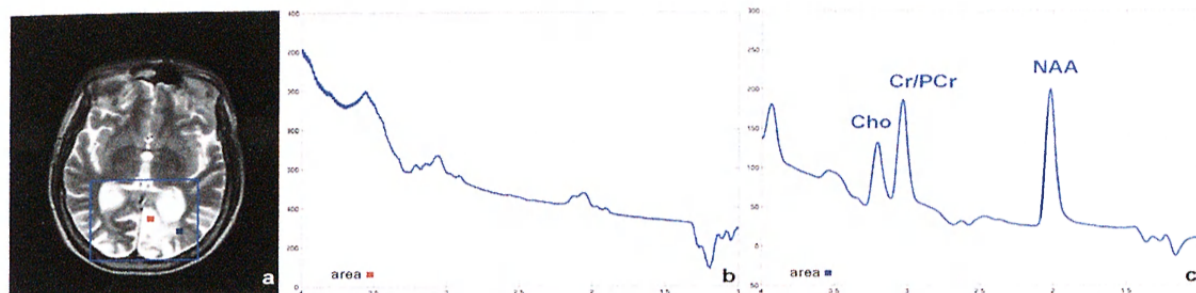
1.5.4.3. Pomocná vyšetření

Elektroencefalografické vyšetření (EEG) je funkční, ale nespecifické. Nejčastěji jsou nalézány difúzní abnormality v záznamu. Falešná pozitivita je však prokazatelná u poloviny nemocných SLE bez manifestního postižení mozku. Abnormální záznam v podobě patologických vln je častěji nalezen u pacientů s epilepsií (obrázek č.4). Ostatní pomocné vyšetřovací metody jako elektromyografie (EMP), evokované potenciály (EP), MR spektroskopie (MRS) (obrázek č.5), jednofotonová (SPECT) a pozitronová emisní tomografie (PET) poskytnou často nespecifické nálezy. Funkční vyšetřovací metody SPECT a PET se značenou glukózou zobrazují regionální průtok krve mozkem a poruchy utilizace glukózy, čímž se rozliší jemné funkční poruchy předcházející strukturálním změnám. Téměř u všech nemocných se SLE byla prokázána porucha mozkového průtoku, zejména v povodí levostranné arteria cerebri media. Snížený metabolismus v mozku je nejčastěji lokalizován prefrontálně, parietálně a do oblasti cinguly. Z morfologických metod se jako nejsenzitivnější prokázala magnetická rezonance (viz níže).

Obrázek č.4: EEG záznam u pacienta s epilepsií, epizodická theta a delta aktivita vyšší amplitudy převážně frontotemporálně vpravo s tendencí ke generalizaci.



Obrázek č.5: MR spektroskopie- hrubě abnormální distribuce regionálního průtoku mozkem (ložisk. redukce perfúze: v mediální i laterální okcipitální. kůře vlevo., frontálně a v sensorické i motorické kůře vpravo., ve střední. temporální kůře vlevo).



1.5.5. Léčba NPSLE

Vlastní léčení je individuální a více empirické, neboť dosud neexistuje ve světě obecný a jednotný, mohlo by se říci standartní terapeutický postup. Imunosupresivní léčba kortikosteroidy a u těžších případů i cyklofosfamidem je účinná v případě autoimunitního zánětu. Zdá se však, že většina symptomů je způsobena vaskulopatií při přítomnosti antifosfolipidových protilátek - zde je účinnější antiagregační, případně antikoagulační léčba s cílovou hodnotou INR 3-3,5. Nevyjasněná je otázka intratekální aplikace léčiv, která je účinná a vhodná u transversálních myelitid. Samozřejmě zůstává symptomatická léčba obtíží a doprovodná léčba. U epilepsie se používají antiepileptika v dávkách a druzích stejně jako u epilepsii jiné etiologie, nutností je zároveň dodržovat antiepileptickou životosprávu. Lupusová cefalea se léčí analgetiky dle jejího typu, u migrenózního formy lze podávat i antiserotoninové agonisty, lysin, acetylsalicylovou kyselinu či ergotamin. Při záchvatech čtenějších než dvakrát až třikrát měsíčně se doporučuje určitá profylaxe, nejlépe blokátory kalciového kanálu či betablokátory jako u migrén jiné etiologie. Kognitivní deficit výhodně zlepší nootropika. Ostatní neurologická i psychiatrická symptomatologie je plně v péči příslušných odborníků (70,71).

1.6. Magnetická rezonance

Magnetická rezonance (MR) patří mezi neinvazivní zobrazovací metody bez radiační zátěže pro pacienta. Vytvořený obraz s velkou rozlišovací schopností mezi měkkými tkáněmi je možno plánovat v jakékoliv rovině řezu. Pro tyto své přednosti oproti běžně užívaným radiodiagnostickým metodám - zobrazení klasickými rentgenovými snímky (RTG) a výpočetní tomografií (CT)- se stala nenahraditelnou součástí komplexu vyšetřovacích metod užívaných lékařskou vědou.

Obrázek č.6: přístroj magnetické rezonance Gyroscan 1,5 T firmy Philips.



1.6.1. Historie MR

Krátce k historii této metody. Již během druhé světové války bylo zjištěno, že chování atomů stříbra vystavených účinkům magnetického pole je závislé na jejich jaderném spinu. Po jejím konci byly provedeny první úspěšné pokusy s nukleární magnetickou rezonancí (NMR) u vzorků pevných látek a kapalin a metoda byla používána v oboru analytické chemie. Počátkem sedmdesátých let začala éra zobrazení pomocí magnetické rezonance, nejprve byl vytvořen první topografický řez živého organismu laboratorní myši (72), o dva roky později Mansfield a Maudsley získaly MR obraz lidského prstu (73,74). Rychlým rozvojem výpočetní techniky byl dán předpoklad, aby se zobrazení pomocí MR stalo rutinní zobrazovací metodou moderní medicíny. První literární práce publikované u pacientů se SLE pochází osmdesátých let (75,76).

1.6.2. Principy MR

Fenoménu MR lze využít jen u látek s lichým protonovým číslem, v lidských tkáních je nejhojnějším takovým prvkem vodík (více než 60% vody v lidském těle). Orientace dipólů vodíkových atomů je mimo silný magnet náhodná. Umístěním do magnetu zrotuje většina protonů paralelně s polem na energeticky nižší stav, menšina protonů zrotuje antiparalelně s osou hlavního magnetu, což vyžaduje energeticky vyšší stav. Tato dysbalance umožňuje vyšetření magnetickou rezonancí, neboť tkáň začíná vykazovat svůj magnetický moment (77). Důležitý pohyb protonů „precese“, srovnatelný s rotující dětskou káčou, je rozhodující pro rezonanční frekvenci (tzv. Larmorova frekvence), která určuje radiofrekvenci pro vysílací

radiofrekventní (RF)cívku, pomocí níž se sklopí vektor tkáňové magnetizace o 90° do roviny x, y. Cívky přijímající signál vycházející z těla pacienta musí být naladěny na stejnou frekvenci, tento signál je zachycen jako různý čas návratu vektoru z roviny x, y zpět do paralelní roviny s hlavní osou magnetu (78).

Protony vystavené magnetickému poli MR magnetu uspořádají svoje rotační osy rovnoběžně s průběhem siločar magnetického pole, kolem kterých vykonávají pohyb zvaný precese (viz výše). Paralelně s vektorem magnetického pole uspořádaných protonů je více než polovina, to se projeví na magnetickém momentu tkáně. Jednotlivé tkáně s různou biochemickou strukturou (různé zastoupení protonů) mají odlišnou velikost magnetických momentů a dávají nám tak informaci o svém složení na základě MR obrazu.

Hlavní rozdíl oproti CT spočívá v tom, že místo RTG záření jsou zde užívány pulzy z frekvenčního pásma radiových vln získané uložení pacienta do silného magnetu, jehož intenzita 0,05-2T odpovídá až desetitisícnásobku intenzity magnetického pole Země (79). V poslední době se v praxi používá magnetu, jehož intenzita je až 7T.

1.6.3. Srovnání MR s CT

CT se využívá k zobrazení mozku od konce 70. let. Nevýhodou oproti MR je radiační zátěž pacienta, nemožnost užití rozdílné sekvence a kontrastu, dále artefakty vzniklé na rozhraní tkání. Obtížné je pomocí CT zobrazení zadní jámy a kmene. Zůstává však metodou volby zejména u pacientů s podezřením na akutní krvácení, které se zobrazí jako hyperdenzita, nebo atrofie mozku především kortikální. CT zobrazí lépe též patologické změny při procesech v kostech (75,80). Kratší vyšetřovací doba se využívá u neklidných pacientů, kdy obraz není zatížen pohybovými artefakty vzniklými při vyšetření, výrazně nižší je i cena jak přístroje, tak i vlastního vyšetření. Komplikace s aplikací kontrastní látky vznikají při vyšetření oběma zobrazovacími metodami. Zobrazení mozku pomocí CT se užívá i u pacientů, které mají některé kontraindikace k vyšetření pomocí magnetické rezonance.

1.6.4. Indikace a kontraindikace vyšetření MR

Díky vysoké rozlišovací schopnosti mezi měkkými tkáněmi je užití této metody suverénní zejména v diagnostice zánětlivých a degenerativních onemocnění centrálního nervového systému (CNS), cévních lézí, vrozených vad a nádorů mozku a především míchy (využívá se podélných řezů). Dále se využívá k diagnostice patologií kostní dřeně a mediastina včetně kardiovaskulárního aparátu, neboť tuková tkáň je zdrojem silného signálu, na rozdíl od CT umožňuje snadné odlišení cévních struktur od solidní tkáně (lymfatické uzliny, granulomatózní tkáň, tumory). Svoje nezastupitelné místo získala tato neinvazivní zobrazovací metoda i při diagnostice některých chorob pohybového ústrojí, např. léze kloubních chrupavek nebo entezopatie.

Někteří pacienti jsou kontraindikováni k provedení tohoto vyšetření, v první řadě je vylučující přítomnost arteficiálních kovových předmětů v těle (kardiostimulátory,

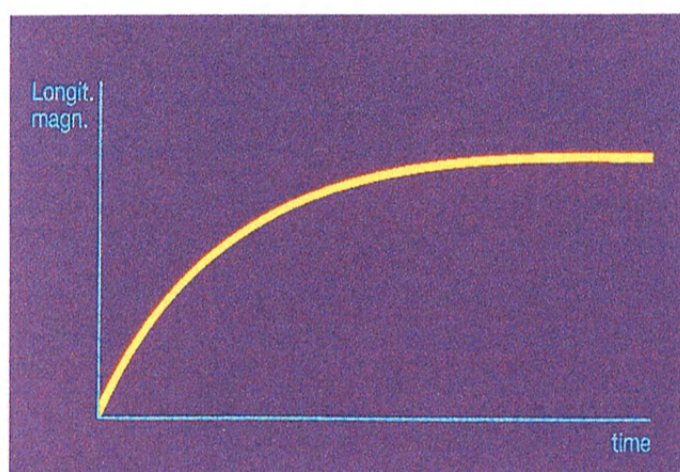
osteosyntetický materiál, kloubní endoprotézy, chirurgické cévní svorky, zubní implantáty z ferromagnetických materiálů...), dále klaustrofobici, neklidní pacienti a gravidní ženy (81).

1.7. Vyšetřovací sekvence – FLAIR, T1 a T2 vážené obrazy

1.7.1. Principy měření vystupujícího signálu

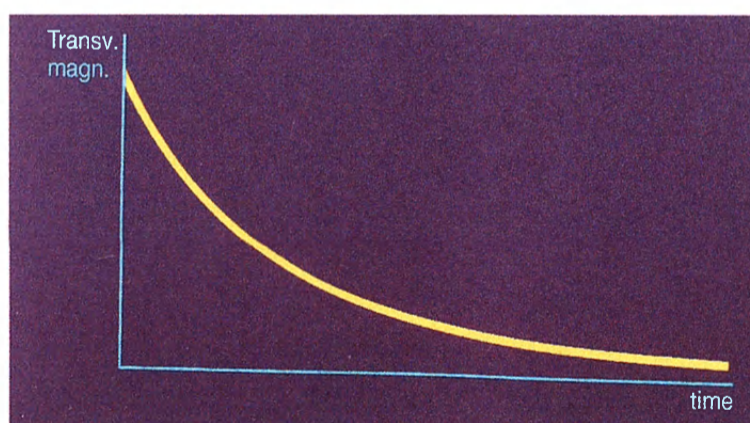
Relaxační čas T1 je definován jako 63% zotavení longitudinální magnetizace bezprostředně po 90° RF pulsu (obrázek č.7). Kontrast v zobrazování MR je založen primárně na odlišných relaxačních časech různých tkání (tuk má velmi rychlý zotavovací čas – krátké T1=150-250 ms, likvor má delší zotavovací čas řádově T1=2000-3000 ms).

Obrázek č. 7: relaxační čas T1, převzato z Joseph 1991.



Relaxační čas T2 bezprostředně po 90° RF pulsu je definován jako pokles z maxima transverzální magnetizace na 37% původní hodnoty (obrázek č.8). Rozfázování transverzální magnetizace se uskutečňuje v mnohem kratším čase než zotavení longitudinální magnetizace.

Obrázek č. 8: relaxační čas T2, převzato z Joseph 1991.



Relaxaci T1 a T2 je třeba chápat jako současně probíhající děje v témže voxlu (= objemová jednotka) excitované tkáně, navzájem protichůdné (T1 zotavení – návrat do rovnovážného výchozího stavu a T2 rozfázování – ztráta fázové koherence spinů). Převaha jednoho z relaxačních vlivů v příslušném tkáňovém voxlu určuje intenzitu signálu v obraze,

záleží však i na vysílání a přijímání RF energie – hovoříme o pulsních sekvencích. Ty lze stanovit tak, že zvyšují T1 či T2 efekt nebo efekt obou je vyrovnaný a vzniká tedy proton-denzitní obraz. Například tuk (krátké T1) bude hyperintenzní (světlý) na T1 obrazech, zatímco likvor (dlouhé T1) bude hypointenzní (tmavý) a naopak v T2 obrazech bude tuk tmavý (krátké T2) a likvor (dlouhé T2) bude hyperintenzní, tedy světlý.

Hyperintenzní tkáně v T1 obraze jsou tuk, methemoglobin a postkontrastně zvýrazněné tkáně, v T2 obrazech jsou hyperintenzní likvor, cysty, edém, methemoglobin, tumory a infarkty. Základní sekvencí využívanou při MR vyšetření je sekvence spin-echo (SE), kdy je nejprve aplikován 90°puls, který je následován 180°pulem. TR je zkratkou z „time repetition“ a TE z „time to echo“.

T1vážený obraz (T1WI) vzniká při krátkém TR pod 700 ms a krátkém TE pod 20 ms. Likvor se zobrazuje tmavý a tkáně s krátkým T1 (tuk, tkáň s obsahem kontrastu jako Gadolinium) světlé. Vytvořený obraz je nejvhodnější pro anatomický detail.

Proton denzitní obraz (PD WI) má dlouhé TR nad 2000 ms a krátké TE pod 30 ms. Likvor se zobrazí izointenzně s bílou hmotou, vzniká při něm relativně špatné rozlišení měkkých tkání a kontrast je výlučně výsledkem rozdílů v hustotě tkáňových protonů. Využívá se k zobrazení periventrikulárně lokalizovaných patologických procesů, například roztroušená skleróza (RS) nebo malých patologických lézí v okolí gyrů.

T2 vážený obraz (T2WI) s dlouhým TR nad 2000 ms i dlouhým TE nad 70-80 ms zobrazí likvor i většinu patologických lézí hyperintenzní. Tento obraz je nejcitlivější sekvencí pro stanovení choroby.

Vztahy T1 a T2 obrazů jsou navzájem komplementární, T1 obraz zobrazí lépe anatomický detail, zatímco T2 sekvence jsou velmi citlivé ke změnám množství vody v tkáni mozku a míchy. Zvýšený signál v T2 je u edému, nádorů nebo při ischemii. Vážení mezi T1 a T2 závisí na úhlu a hodnotě TR. T2 je dáno úhlem 10-30°, TR 100-300ms, TE 10-15 ms, T1 řezy jsou dány úhlem přes 30° a krátkým TR (82,83,84,85).

1.7.2. Gradient echo sekvence

Zkrácení vyšetřovacího času přinášejí gradient – echo (GE) řezy. Signál je tvořen aplikací sekvenčních, opačně defázujících gradientů. GE sekvence mají význam pro 3D techniky a rezonanční angiografii. Tato sekvence vzniká náhradou 90° a 180°pulsů známých ze spin echo sekvencí odlišnými fyzikálními procedurami, které jsou časově méně náročné. Místo 90°pulsů se užívá pulsů, které otáčejí vektor tkáňové magnetizace v menší míře (rozsah 10-60°). To vede v tkáni k trvale zachované složce podélné magnetizace, kterou lze dalšími pulzy dále otáčet. Tímto způsobem je získán dostatečně silný signál i po dalších pulsech následujících rychle za sebou s velmi krátkými intervaly TR. 180° puls, jehož funkce je SE sekvence opětovná synchronizace precese protonů. Signál je nahrazován přídatným magnetickým gradientem, což způsobí rychlejší ztrátu synchronního pohybu precedujících protonů, a tím i rychlý úbytek příčné magnetizace. Vzápětí je tento gradient aplikován znovu

se stejnou intenzitou, tentokrát s opačnou orientací a opačným účinkem. Výsledkem je opětá synchronizace pohybu protonů s následným nárůstem příčné magnetizace až k jistému maximu, které se nazývá gradient echo a registrujeme ho jako intenzivní signál. Mezi nejužívanější GE sekvence patří „Fast field echo“ (FFE), „Fast low angle shot“ (FLASH), „Gradient recalled acquisition at steady state“ (GRASS) a „Fast imaging with steady state precession“ (FISP) (79).

1.7.3. Turbo sekvence

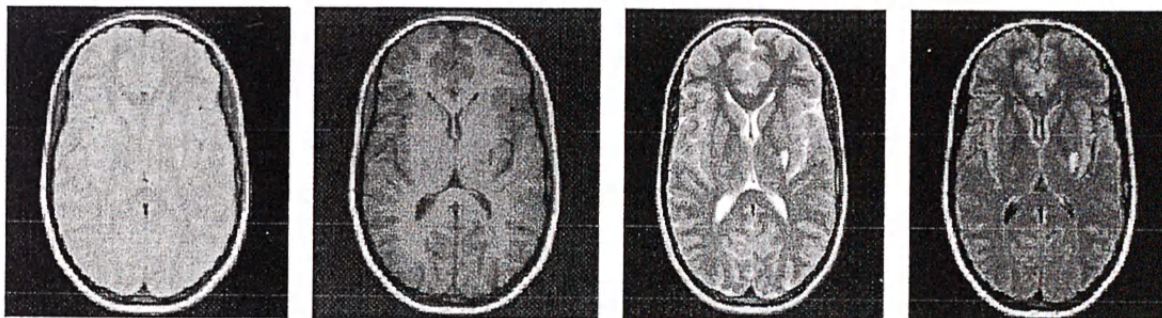
Dnes jsou značně rozšířené díky zkrácení vyšetřovacího času, jedná se o sekvence turbo spin echo (TSE) a turbo gradient echo (TGE). Tyto sekvence pracují na společném principu, kdy jedna excitace 90° pulsem není následována pouze jedinou fází a frekvenci určujícím gradientem. Po úvodní excitaci následuje série odlišných fází určujících gradientů, z nichž každý odděleně kóduje informaci z jednoho obrazového řádku. V rámci jediného intervalu TR tak získáme nikoliv jeden, ale hned několik řádků výsledného obrazu.

1.7.4. Inversion recovery sekvence

Označení inversion recovery (IR) lze přeložit jako obrácená sekvence obnovy podélné magnetizace. Termín „obracená“ lze vysvětlit za prvé tak, že užívá opačného pořadí pulsů než je tomu u spin echo sekvence (tj. nejprve 180°, potom 90° pulsu), a za druhé tak, že právě 180° pulsem navozujeme „obracenou“ orientaci vektoru podélné tkáňové magnetizace. Ke změření signálu však potřebujeme magnetizaci příčnou, proto po 180° pulsu použijeme ještě 90° pulsu, po kterém získáme spolu s navozenou příčnou magnetizací i měřitelný signál. Intenzita přijímaného signálu bude záviset na tom, jak rychle daná tkáň ztrácí svoji o 180° obrácenou magnetizaci a jak rychle se v ní obnovuje původní podélná magnetizace (děj je závislý na T1 relaxačním čase). Doba mezi jednotlivými sekvencemi se i zde označuje TR, časový interval mezi 180° a 90° pulsem se označuje TI (Inversion time). Získané obrazy pomocí IR sekvence jsou závislé na T1 relaxačním čase, proto jsou velmi silně T1 vážené.

Nejužívanější sekvence je FLAIR (flow liquid attenuation inversion recovery) (84). Jednotlivé typy sekvencí a zobrazení mozku jsou patrné na obrázku č.9.

Obrázek č.9: základní typy MR obrazů, zleva PDW/SE, T1W/SE, T2W/UTSE, FLAIR.



1.8. Použití kontrastu (Gadolinium, MTC) a jejich přínos

Vyšetření MR se výrazně zkvalitnilo možností podat intravenózně kontrastní látku (KL), která usnadní relaxaci protonů a tím zkrátí relaxační čas T1 i T2. Nejběžnější z užívaných látek je gadolinium vázané na DTPA, např. preparát Magnevist nebo Omniscan. Zkrácením T1 relaxačního času dojde k zesílení signálu v T1 vážených obrazech ze tkání, do kterých tato látka proniká. Naopak zkrácení relaxačního času T2 vede k zeslabení signálu. Proto se po podání KL zhotovují především T1 vážené obrazy, neboť zvýšení intenzity signálu je lépe hodnotitelné než její snížení.

Kontrast zvyšující látky nám umožňují zviditelnit ty struktury, které na nativním MR obrazu nebylo možné od sebe odlišit. KL neprochází intaktní hematoencefalickou bariérou, tím umožňuje zobrazit oblasti mozku s porušenou HEB. Ve vaskularizované tumorózní tkáni dochází k vychytávání KL narozdíl od okolního edému, i když původně na nativním snímku mohly být zobrazeny stejným stupněm šedi.

Kromě gadolinia se pro zvýšení tkáňového kontrastu používají i další kovy (železo, mangan, chróm) vázané ve stabilních sloučeninách (tzv. chelátech). Tyto kovy zůstávají pevně vázány v těchto sloučeninách až do okamžiku vyloučení z organismu, čímž se eliminuje jejich toxicita (86,87).

Podání KL má mnoho indikací, nejčastěji jsou jimi nádorová a zánětlivá onemocnění. Po aplikaci KL se zhotovují T1 vážené obrazy alespoň ve dvou rovinách. Nejméně u jedné z nich bychom měli mít zhotoveny identicky orientované nativní vrstvy pro srovnání i pro případnou subtrakti. Tím se vyhneme možnosti falešně pozitivního nálezu opacifikace tkáni u struktur, které jsou již nativně T1 hyperintenzní (subakutní hemoragie, bílkovinou bohatý koloid, melanin nebo tuk).

Nápadnost opacifikace lézí po KL lze v bílé hmotě zvýšit použitím přídatné techniky magnetizačního transferu (MT), která používá mimorezonanční elektromagnetický pulz k saturaci vázaných protonů v makromolekulách. Prostřednictvím MT mechanismu dojde následně i k saturaci volně vázaných protonů, které jsou jinak hlavním zdrojem MR signálu, a tím i k poklesu signálu z tkáni s vysokým obsahem makromolekul (např. složených lipidů a bílkovin myelinu). Signál bílé hmoty se proto technikou MT difuzně sníží, a zvýší tak kontrast mezi po KL se opacifikující lézí a okolní normální bílou hmotou (velmi vhodné např. pro detekci drobných akutních ložisek u sclerosis multiplex) (79,88).

Přestože se magnetická rezonanční angiografie bez aplikace KL jeví jako plně dostačující klinická zobrazovací metoda, použití paramagnetické KL aplikované intravenózně může vést k zvýšení poměru signálu k šumu a k dalšímu zlepšení anatomické rozlišovací schopnosti výsledného obrazu. Paramagnetická KL zvyšuje poměr signálu k šumu cév s pomalým či turbulentním tokem a cév, které nejsou kolmé k zobrazovací rovině. Nejběžněji je opět užívána paramagnetická KL na bázi chelátů gadolinia (Gd-DTPA), má nízkou molekulární hmotnost a velmi rychle po aplikaci dojde k distribuci do extravaskulárního

extracelulárního prostoru bez zjevného permanentního zvýšení poměru kontrastu k šumu zobrazovaného vaskulárního řečiště vůči pozadí.

Kromě extravaskulárně (extracelulárně) distribuovaných paramagnetických KL existují i látky s intravaskulární distribucí tzv. „blood pool agents“, které si udržují téměř konstantní plazmatickou koncentraci a jsou ve stádiu vývoje. Jejich širší dostupnost a následné rozšíření jistě přinese další rozvoj

1.9. Nové trendy v MR

K rozvoji magnetické rezonance přispěly i nové techniky, které se přesunuly z oblasti vývoje a tím se staly nedílnou součástí klinických vyšetření. Mezi ně patří funkční magnetická rezonance, dále MR spektroskopie a angiografie, užití difúzních i perfúzních metod a ultrarychlých sekvencí.

1.9.1. Funkční MR

Pomocí této metody byla částečně objasněna fyziologie mozku. Pod tento pojem spadá zobrazení mikroskopického pohybu vody (difúzní metody), dále mikrovaskulární hemodynamiky (průtok krve mozkem a volumetrie) a metody zobrazující metabolickou oxygenaci buněk mozku. Jednoduchými pohyby rukou se daří lokalizovat motorickou oblast, dále se zobrazuje zraková dráha (ostrota, jas, pohyb a barevná percepce), řečová centra, centra paměti a myšlení... Pomáhá při diagnostice CMP, epilepsií i demencí, ale stále není rutinní součástí vyšetření těchto pacientů (91,92).

Difúzní a perfúzní metody – diffusion weighted magnetic resonance imaging (DWI)- poprvé bylo této metody užito Hahnem a Carrem v padesátých letech minulého století (93,94). Měření difúze pomocí gradientních sekvencí popsal Stejskal a Tanner (95). Nejčastěji slouží k detekci časných ischemických změn v hyperakutní fázi, kdy je ještě nelze zobrazit jinými metodami. Pomocí nich lze určit rozsah a lokalizaci ložiska ischemie. Pohyb částic se dle jejich velikosti dělí na :

- 1) turbulentní pohyb v makroskopických cévách, vyjádřený jako objem/ čas,
- 2) pomalý tok v kapilárách - perfúze a vyjadřuje se jako objem/ hmotnost/ čas
- 3) Brownův pohyb molekul (protonů) - difúze, jehož vzorec je vzdálenost²/ čas, jedná se o mikroskopický pohyb molekul z místa s vyšší koncentrací částic do místa s nižší koncentrací. Stupeň difúze je závislý na viskozitě, teplotě a překážkách, dále též na poměru šedé a bílé hmoty mozku.

DWI je senzitivní k difúzi vody ve všech fyziologických tkání, Brownův pohyb je navozen termální difúzí. Obraz vzniká na základě změn iontů v extracelulárním prostoru, zejména Na a H₂O, které tvoří edém na DWI hyperintenzní. Určitou nevýhodou této metody je, že při dýchání a třesu pacienta vznikají pohybové artefakty. Proto byl zaveden difúzní

koeficient ADC, který redukuje vznik těchto artefaktů a edém zobrazí jako hypointenzitu (96,97). Přesto však většina pacientů s cévní mozkovou příhodou je neklidných, proto se k jejich zobrazení s výhodou používají ultrarychlé sekvence (viz výše gradient echo a turbo echo sekvence).

1.9.2. MR angiografie versus klasická angiografie

Před érou digitálních tomografických metod (CT, MR) představovala klasická angiografie (AG) za použití kontrastní látky základní techniku v diagnostice mozkových nádorů, krvácení i ischemií. Od poloviny 70. let se však s nástupem CT a později MR její postavení začalo vyhranovat do dnešní podoby, kdy představuje vysoce specializovanou elektivní vyšetřovací metodu s množstvím terapeutických implikací (angioplastika, stenty, embolizace...). I přes překotný rozvoj CT angiografie i MR angiografie v posledních letech neposkytuje dosud žádná jiná vyšetřovací metoda takový morfologický detail vaskulární anatomie jako právě angiografie.

Diagnostická angiografie se dosud užívá při lokalizaci zdrojů subarachnoidálního krvácení zejména aneurysmat, arteriovenózních malformací, cílených vyšetření tepenných stenóz, případně při průkazu arteritidy, disekce nebo nespecifických typů mozkových nádorů (meningeomy, paragangliomy, hemangioblastomy). Specifický úkol u nich je podat přesnou informaci o cévním zásobení, vztahu k okolním cévám, případně umožnit jejich předoperační selektivní embolizaci. V našich podmínkách má AG nezastupitelné místo při průkazu mozkové smrti. Mozková AG by měla být v dnešní době zásadně prováděna na přístrojích, které umožňují digitální subtrakci obrazu (DSA) (98,99)

MR angiografie bez použití kontrastu je založena na tzv. „wash-out“ fenoménu, kdy jsou krevním tokem posunuty zorientované protony 90° pulsem a jsou nahrazeny nezorientovanými protony, které nedávají v MR žádný signál a průřez cévou bude tedy černý. Další vlivy jako typ proudění v cévách (laminární, turbulentní..), profil cévy, její sklon k rovině MR řezu, směr a rychlost toku krve; to vše jsou faktory, které umožňují podávat velice komplexní informace nejen o vztahu okolních tkání k cévám, ale i o samotné hemodynamice krevního toku (79).

1.9.3. MR spektroskopie (MRS)

Je jediná neinvazivní technika umožňující určit biochemickou skladbu vyšetřované tkáně. Výsledky jsou obvykle znázorněny jako spektrální křivka s vrcholy, jež představují chemickou strukturu a koncentraci jednotlivých metabolitů či prvků (obrázek č.5). Metoda je citlivá na látky, které jsou ve vysokých koncentracích (více než mM) a ve volném roztoku.

Tzv. protonová MRS je významnou, neboť prvek vodík se svým atomovým jádrem je v živých tkáních ve značném množství přítomen. V lidském mozku je možné měření signálu řady významných metabolitů (N-acetyl aspartová kyselina : NAA, kreatin : Crc, cholin : Cho, inositol: Ins, laktát : Lac, glutamát a glutamin : Glu/ Gn, lipidické molekuly : lip/ moc).

Výsledné údaje jsou uváděny buď ve formě určitého poměru např. NAA: Cre, nebo častěji v absolutních koncentracích znázorněných vrcholy křivky jako výsledného spektra analýzy určité měřené mozkové oblasti. Příslušné oblasti měření jsou vždy vyznačeny na připojeném průřezovém obraze celého mozku a umožňují nejen jejich přesnou anatomickou lokalizaci, ale též vzájemné srovnání spekter u postižené a nepostižené tkáně.

Dokonce je už známo, které biochemické sloučeniny jsou charakteristické pro specifické tkáňové struktury. Tak například NAA je lokalizovaná jednoznačně v neuronech a projeví se jako nejvyšší vrchol protonového MR spektra ($^1\text{H-MRS}$) mozku u zdravého dospělého jedince. I když přesná funkce NAA v neuronálním metabolismu je známá, jsou zjišťovány její snížené hodnoty u mnoha chorobných stavů a představují tedy poškození nervových buněk nebo dokonce jejich zánik. Taktéž je snížení koncentrace u neurokognitivních dysfunkcí.

U nemocných se SLE je koncentrace NAA snížena i u negativního MRI obrazu jak bílé, tak i šedé hmoty, a samozřejmě i u obrazu s viditelnými lézemi, ve srovnání se zdravými kontrolami. I když tyto nálezy nejsou specifické pro SLE, jsou velmi časté právě u ložiskových lézí, a tedy znamenají významné poškození nervových buněk až jejich zánik. Redukovaná koncentrace NAA je prokazatelná u NPSLE i tam, kde tkáň má normální vzhled v obraze MRI a dále koreluje zvláště s drobnými ložiskovými lézemi kdekoli v mozkové tkáni. Tím vzniká dojem, že pokles koncentrace NAA je vyvolán široce rozprostřenými extenzivními mikrolézemi, nejpravděpodobněji mikroinfarktovými ložisky, ještě tak malými, že nejsou viditelné na MRI. K tomu přispívá dále jiné pozorování, a totiž asociace s přítomností antifosfolipidových protilátek u NPSLE a přítomností vzpomenutých trombotických mikroinfarktů (100).

Největší rozdíl oproti MRI je, že při ní získáme optický obraz, kdežto MRS dává numerické informace o chemickém složení. Tyto rozdíly se stírají při MRSI, při kterém jsou rozeznatelné metabolické informace v zobrazeném formátu (101,102). Fyzikální rozdíl mezi těmito metodami je, že MRI je získáno signálem v přítomnosti gradientu, avšak MRS signály jsou získány z metabolitů obvykle bez gradientu. Vzniklé obrazy lze opticky znázornit i trojdimenzionálně. MRSI vytváří obraz podle rozložení jednotlivých metabolitů, např. N – acetyl aspartát (NAA), ATP, H, P...

Hypoxie reverzibilně zvýší hladinu laktátu, při hypoglykemické encefalopatii dojde ke snížení glutamátu a vzestupu aspartátu (103). Používá se k zobrazení ložisek infarktu (ischemie), epilepsie, mozkových tumorů a roztroušené sklerózy (104). MRS patří ke stále se rozvíjejícím metodám, zvýšení senzitivity je očekáváno se zavedením silnějších magnetů a tím i vytvořením silnějšího magnetického pole. Nyní se stále používají magnety 1,5 – 2 T, rozšíření silnějších magnetů brání vysoká pořizovací cena (101,105).

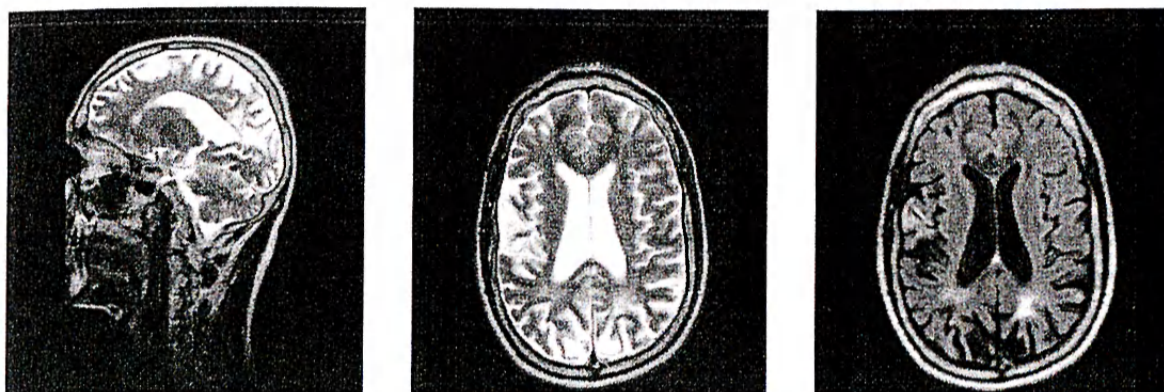
1.10. Nález v mozku u nemocných s neuropsychiatrickým lupus erytematodes

U pacientů s postižením mozku při SLE (NPSLE) jsou srovnávány různé vyšetřovací protokoly a sekvence. Srovnáme-li FLAIR proti duálnímu vyšetření v proton denzitě i T2 vážených obrazech, zjistíme, že senzitivity jsou stejné (106,107). V MR nálezech se rozlišují tři nejčastější typy abnormalit v T2 vážených obrazech.

Hyperintenzní ložiska větší než 6 mm, klínovitého tvaru, postihující většinou bílou hmotu jsou korelátem infarktu. 15% cévních mozkových příhod (CMP) je způsobeno embolizací při endokarditidě nebo hyperkoagulopatií při antifosfolipidovém syndromu. Druhým nálezem jsou drobnější vícečetná ložiska do 6mm, hypesignální v T2 vážených obrazech v bílé hmotě s relativně difúzním rozložením, zasahující až do subkortikálních oblastí, bez korelátu v CT obraze. Odpovídají mikroinfarktům v bílé hmotě způsobené demyelinizací nebo vaskulárními mikrolézemi. Jejich lokalizace je v junkční zóně na rozhraní šedé a bílé hmoty, subkortikálně nebo periventrikulárně. Třetím typem nálezu jsou ložiska větší než 6 mm, difúzního charakteru, hyperintenzní v T2 váženém obraze, která představují ložiska edému, a proto jsou při léčbě reverzibilní (obrázek č.10).

Pro vaskulitidu mozku svědčí přítomnost více fokálních lézí postihujících převážně bílou hmotu v několika arteriálních teritoriích. Glióza ložiska tvořená astrocyty a demyelinizací má v MR nálezu izosignální obraz. Hyposignální ložiska v T1 vážených obrazech jsou lakuny, pseudocysty, respektive kavitace. Porucha hematoencefalické bariéry se zobrazuje enhancementem po podání kontrastní látky, chelátově vázaného gadolinia. Kromě tohoto nálezu bývá u nemocných SLE různě vyjádřená mozková atrofie, a to až v 67% (108,109). V rámci dif. dg. MR nálezu u NPSLE přicházejí v úvahu všechna ložisková postižení bílé hmoty: roztroušená skleróza (RS), neuroinfekce, jiná systémová onemocnění a vaskulitidy, prosté postischemické změny cévní, migrény. Ve věku nad 50 let může činit problémy odlišení postischemických ložisek v bílé i šedé hmotě, zvyšuje se i podíl lézí při arteriální hypertenzi. V neposlední řadě jsou i u zdravých jedinců přítomny drobné změny v bílé hmotě do 10% (107,110,111,112).

Obrázek č.10: MR nález u 38 letého NPSLE nemocného s prodělanou CMP. Sagitální řez a dva transverzální řezy mozku, T2 vážené obrazy a vpravo sekvence FLAIR. Periventrikulární atrofie, mnohočetné ložiskové hyperintenzity v bílé hmotě mozku i mozečku bilaterálně, bez metabolické aktivity, 2 klínovitá postmalatická ložiska: frontoparietálně subakutní vpravo., metabolicky aktivní a parietookcipitálně chronické, vlevo, bez poruchy HEB.



1.11. Diferenciální diagnóza proti ischemickým příhodám v MR obraze, hemoragická konverze, obraz krvácení v MR nálezu, migrenózní cefalea

1.11.1. Ischemické změny v MR obraze

Cévní mozková příhoda je třetí nejčastější příčina smrti se závažnými socioekonomickými dopady. Podle původu se dělí na ischemickou (85%) nejčastěji způsobené aterosklerotickým plátem nebo tromboembolickou komplikací, a hemoragickou (15%) způsobené hypertenzními změnami, přítomností aneurysmat nebo vaskulárních malformací. Dle rychlosti úpravy neurologického deficitu se dělí na tranzitorní ischemickou ataku (TIA) – plně reverzibilní do 24 hodin, dále reverzibilní neurologický deficit (RIND), kdy úprava trvá déle než 1 den a méně než 1 týden a cévní mozková příhoda s trvalým neurologickým deficitem. Zónu ischemie dělíme na dvě oblasti: jednak na centrální oblast a jednak na zónu penumbry v okolí, která je závislá na přítomné kolaterální cirkulaci.

V několika procentech ischemických příhod dojde k sekundárnímu prokrvácení následkem hypertenze. Zobrazení ischemických změn je v časných fázích možné pomocí CT, později několik hodin po inzultu se jako senzitivnější jeví zobrazení pomocí MR. Nejvíce senzitivní je zobrazení pomocí FLAIR a T2 vážených obrazů (113,114). Podáním kontrastní látky se zlepší senzitivita vyšetření a umožní detekovat časně ischemické změny. Do týdne lze pozorovat enhancement v arteriích a u rozsáhlých infarktů i v meningách. Subakutní fáze odpovídá parenchymovému enhancementu (7-30 dní), po měsíci jsou již ischemické změny v chronické fázi. Během prvního týdne dochází ke změnám na MR, druhý týden k jejich stabilizaci nebo zániku, nejčastěji se jedná o abnormální hyperintenzity v T2 váženém obraze. Třetí týden dochází k ústupu edému, atrofii tkáně mozku a glióze.

U pacientů se SLE je riziko akcelerované aterosklerózy, i při totálním uzavěru bifurkace karotid však může být klinicky asymptomatické pro přítomnost kolaterál z Willisova okruhu. Při trombembolické nemoci záleží na lokalizaci postižené cévy a množství kolaterál. Ve třech čtvrtinách případů je uzavřena arteria cerebri media, s ischemickým postižením capsula interna a bazálních ganglií, což se projeví příslušnou neurologickou symptomatologií.

V jedné čtvrtině všech CMP se jedná o lakunární infarkty, kdy lakuny jsou zbytky otoku nebo okluze malých perforujících větví. Etiologie je dosud diskutována, podílí se přítomnost mikroateromů, lipohyalinózy a embolizace. Na MR se zobrazí jako malá ovoidní ložiska hyperintenzitní v T2 a PD obrazech, lokalizovaná v bazálních gangliích, thalamu, kapsule a v mozkovém kmeni. Lakunární infarkty enhancují v akutní a subakutní fázi, časem se stanou hypointenzní v T1 váženém obraze. Diferenciálně diagnosticky je obtížné jejich odlišení od rozšířených Virchow Robinových perivaskulárních prostorů, které jsou na všech pulzních sekvencích izointenzní s likvorem a často jsou lokalizovány na přední komisuru, v okolí cév zásobujících bazální ganglia. Tyto oblasti jsou více zranitelné na hypertenzní změny, protože jsou zásobeny dlouhými perforujícími arteriemi s šikmým průběhem, při hypertenzních změnách a při stárnutí dochází ke ztrátě autoregulace průsvitu těchto cév. Histologicky hyperintenzity reprezentují široké spektrum změn od demyelinizace po gliózu.

Diferenciálně diagnosticky je nutné odlišit ependymitis granularis s podobným obrazem v MR, postihující anterolaterální úhly a frontální rohy postranních komor a parietooccipitální oblasti. Ložiska jsou způsobena zlomem ependymu při vzrůstajícím tlaku periependymální extracelulární tekutiny. Další možnou jednotkou je subkortikální aterosklerotická encefalopatie SAE (Bingswangerova nemoc) s mnoha ložisky ischemických infarktů kortikálně i subkortikálně s atrofií mozku.

1.11.2. Migrenózní cefalea

Migrenózní cefalea postihuje 15-30% populace, s predominancí žen a typickým rodinným výskytem. Klinická manifestace se projeví unilaterální tupou bolestí hlavy, která může být předcházena prodromy (senzorické, motorické nebo optické) a přítomností aury. Bolest odezní do 30 minut. Na MR obrazech jsou různé nálezy od několika ložisek zvýšené intenzity v bílé hmotě po splývající periventrikulární i subkortikální postižení bílé hmoty.

1.11.3. Hypertenzní encefalopatie

Hypertenzní encefalopatie je akutní neurologický syndrom při extrémní hypertenzi. Dominuje bolest hlavy, nauzea, zvracení, oblužené vědomí a optické změny. Příčinou může být toxémie v graviditě při eklampsii, vzácněji je to trombocytopenická purpura, chronické onemocnění ledvin nebo hemolyticko uremický syndrom. Při autopsii jsou nalézána mnohočetná ložiska krvácení a infarktů, což se na MR nezobrazí (108,115).

1.11.4. Krvácení a hemoragická konverze

Kvalitu signálu MR u intrakraniálních hematomů mění řada faktorů, z nichž jsou významné především biochemické mechanismy přeměny hemoglobinu (Hb).

V prvních hodinách po atace může být hyperakutní hematoma v T1 izointenzní, v T2 přechodně hyperintenzní, aby se v dalších hodinách stal (nárůst koncentrace deoxyhemoglobinu) T1 izo- až lehce hypointenzní a T2 hypointenzní. Od 3. do 7. dne (po intracelulární přeměně na methemoglobin) pak zaznamenáme typickou kombinaci vysokého T1 a nízkého T2 signálu. Vysoký signál v obou sekvencích si pak uchovává ve 2. až 4. týdnu (extracelulární methemoglobin). Obvykle po této době se mění okrajové části hematoma, jsou T1 a T2 hypointenzní vzhledem k přítomnosti hemosiderinu a ferritinu akumulovaného v makrofázích, centrum hematoma však zůstává výrazně hyperintenzní.

Od druhého měsíce pak již intenzita signálu chronického hematoma klesá a hyposignální reziduum chronického hematoma zůstává i po odstupu měsíců i let. (Nejcitlivější k detekci chronických depozit hemosiderinu jsou gradient echo sekvence). T2 hyperintenzní vazogenní perifokální edém se redukuje po čtyřech až šesti týdnech.

U akutního hematoma tedy MR nenalézá významnější uplatnění a CT nadále zůstává základním vyšetřením. Subakutní hematoma, který na CT ztrácí svoji typickou hyperdenzitu, se na MR projeví specifickým vysokým T1 signálem methemoglobinu. Významnou úlohu má MR v detekci paramagnetických produktů metabolismu hemoglobinu a u chronických hematomů.

Paramagnetické procesy: jako paramagnetické látky označujeme látky, jejichž magnetické momenty se pohybují okolo Larmorovy frekvence, to vede ke zkrácení T1 i T2 vážených obrazů. Protože je však T1 5 až 10x delší než T2, je zkrácení T1 pozorováno při nižších koncentracích než T2. Paramagnetické látky jsou hůře magnetizovatelné než diamagnetické látky.

Rozdílný obraz hemoragie v MR je dán odlišnými oxidačními produkty Hb:

Stádium	Hyperakutní	do 24 h	intracelulárně	oxyHb	T1 střední, T2 střední
	Akutní	1-3 dny	intracelulárně	deoxyHb	T1 dlouhé, T2 krátké
	Subakutní	více než 3 dny	intracel.	metHb	T1 krátké, T2 krátké
	Chronické	déle než 14 dní	extracelul. intracelulární	hemichromy hemosiderin	T1 stř., T2 střední T1 stř., T2 krátké

Dle lokalizace se krvácení rozlišuje na intraparenchymové při hypertenzi, aneurysmatech a cévních malformacích, dále na subdurální a epidurální hematomy a subarachoidální a intraventriculární hemoragie (115,116,117).

1.12. Diferenciální diagnóza zánětlivých postižení mozku v MR obraze

V rámci širší diferenciální diagnostiky je nutné rozlišit postižení mozku při SLE od jiných zánětlivých onemocnění bílé hmoty, cév a obalů mozkové tkáně. Tato skupina

onemocnění se v MR nálezech projeví přítomností patologických lézí s rozdílnou velikostí a lokalizací, pro stanovení jednotlivých diagnóz však musí být splněna klinická, laboratorní a zobrazovací kritéria.

Bílá hmota nervové tkáně je tvořena axony neuronů a podpůrnými buňkami astrocyty a oligodendrocyty, které mají funkci opěrného systému, zajišťují výživu a tvorbu myelinu s izolačními vlastnostmi. Mezibuněčným prostorem vedou cévy zajišťující přívod a odvod živin a katabolitů. Pro vysoký obsah lipidů (3/4) v myelinu má bílá hmota krátké T1 i T2 relaxační časy (T1 vážený obraz – hyperintenzní, T2 vážený obraz hypointenzní). Porušením myelinových obalů z jakékoliv příčiny dojde k destrukci lipidů se ztrátou hydrofobie, zmnoží se extracelulární tekutina a to vede k prodloužení T1 i T2 relaxační časů. Zobrazené patologické léze budou hypointenzní v T1 vážených obrazech a hyperintenzní v PD a T2 vážených obrazech. V závislosti na věku přibývá v mozku množství patologických ložisek s převahou vaskulární a zánětlivé složky, která se v T2 vážených obrazech projeví zvýšeným signálem (86,118).

Pro demyelinizační onemocnění s destrukcí myelinu byla zavedena klasifikace podle etiologie na zánětlivá neinfekční a infekční, toxicko-metabolická, hypoxicko-ischemická a traumatická (86).

1.12.1. Roztroušená skleróza

Nejčastějším typem chronického zánětlivého onemocnění bílé hmoty je *roztroušená skleróza* (RS) s incidencí 30-100 na 100 000 obyvatel, častějším postižením žen a manifestací příznaků ve druhé až třetí dekádě života. Onemocnění probíhá většinou jako relabující-remitující forma, pouze někdy přechází nebo od začátku probíhá jako chronicko-progredující forma. Etiologie onemocnění není dosud uspokojivě vyřešena, převažuje názor, že se jedná o postižení bílé hmoty autoimunitního původu. Variabilní klinické příznaky jsou dány postižením jak senzitivních (poruchy cití, parestezie), tak motorických drah (poruchy hybnosti), časté je též postižení zkravého nervu s poruchami zraku.

Počet a lokalizace lézí na MR často nekoresponduje s tíží a topikou neurologického nálezu. Stanovení diagnózy je podpořeno nálezem oligoklonálních pásů v likvoru, patologickými záznamy evokovaných potenciálů.

RS charakterizuje perivenulární typ demyelinizace, tzn. predilekční postižení bílé hmoty je podél hlubokých medulárních žil s kolmým průběhem na stěnu postranní komory. Ložiska jsou uložena periventrikulárně a subependymálně, typický protáhlý tvar je připodobňován Dawsonovým prstům. Dále je postiženo corpus calosum, juxtakortikální vrstva bílé hmoty včetně tzv. U vláken a optický nerv. Všechny tyto bohatě cévně zásobené oblasti nebývají zpravidla postiženy při ischemických změnách. Histologické známky zprvu akutního zánětu s akumulací lymfocytů a makrofágů jsou vystřídány subakutní fází s destrukcí myelinu. V chronické fázi se pak oblast hojí funkční gliální jizvou, parciální remyelinizace je možná pouze při mírnějším průběhu. Po aplikaci kontrastní látky (KL) se

čerstvá ložiska plošně nebo prstenčitě opacifikují, to činí potíže při odlišení tumoru nebo abscesu. Negativní nález při vyšetření mozku bývá u 5-10% pacientů s RS spinální tj. s postižením míchy. Akutní i chronické plaky při RS se signálově prezentují nespecificky jako hyperintenzní ložiska v protondenzitních (PD), T2 vážených obrazech a modu FLAIR.

V diagnostice je jisté omezení při nedostatečném kontrastu mezi plakami a likvorem u drobných ložisek v těsném sousedství subarachnoidálních prostor nebo mozkových komor, T2 hyperintenzní plaky pak splývají s obdobně hyperintenzním likvorem. Z tohoto pohledu jsou pro diagnostiku velmi cenné PD, případně FLAIR obrazy, v nichž vynikne větší kontrast. Při podezření na retrobulbární neuritidu se užívají T2 vážené obrazy a FLAIR sekvence v koronárních rovinách v kombinaci s technikami potlačujícími signál z tukové tkáně (STIR- Short T1 Inversion Recovery).

Demyelinizační změny při RS nemusí mít pouze ložiskový charakter. Někdy zastihneme i difúzní postižení bílé hmoty s plošným zvýšením signálu v T2 obrazech a nespecifickou mozkovu nebo míšní atrofii. Později atrofuje i corpus calosum. Porušená hematoencefalická bariéra (HEB) bývá v akutní fázi, chronická ložiska na rozdíl od akutních po KL neenhancují.

Senzitivita MR v diagnostice RS je velmi vysoká (přes 90%), specificita je nižší (50 – 75%) a velmi závisí na volbě diagnostických kritériích (86, 119). V současné době jsou užívána Mc Donaldova kritéria pro RS (120).

1.12.2. Lymeská nemoc

Lymeská nemoc (LB) patří mezi infekce vyvolané spirochetou *Borrelia burgdorferi* přenos infikovaným klíštětem. Manifestuje se v několika stádiích s postižením kůže, kloubů, srdce a nervového systému. Pouze u 11% pacientů se projeví neurologické projevy. V prvním stádiu se po třech týdnech po přisátí klíštěte objeví erythema chronicum migrans provázené cefaleou, ztuhlostí šíje, myalgiemi a neuralgiemi. Neurologické projevy (aseptická meningitida, kraniální neuritida – Bellova paréza a mozečková ataxie) se objeví ve druhém stádiu disseminace po měsících až letech od nákazy. Perzistence infekce ve třetím stádiu se projeví akutní nebo chronickou encefalitidou.

V prvních dvou stádiích jsou změny na MR minimální, ve třetím stádiu se zobrazí mnohočetné bilaterální hyperintenzity v T2 obrazech periventrikulárně a subkortikálně, možné je postižení i bazálních ganglií či infratentoriálních struktur (107).

1.12.3. Vaskulitidy

Vaskulitidy jsou heterogenní skupina onemocnění s vyšší incidencí mozkových ischemií v mladém a středním věku. Histologicky se jedná o nekrózu a zánětlivé postižení cévní stěny. Během let byla vypracována řada klasifikací, nejužitečnější se jeví rozdělení podle kalibru postižených cév (malé, střední a velké artérie). Podle etiologie se dělí na infekční (purulentní bakteriální, tuberkulózní, syfilis) a neinfekční na autoimunitním podkladě.

Pokud je zároveň přítomno i jiné systémové onemocnění jedná se o sekundární vaskulitidu (při SLE, sklerodermii...). Příkladem primární vaskulitidy postihující malé a střední cévy je polyarteritis nodosa s charakteristickým nálezem sakulárních aneuryzmat (108).

1.12.4. Meningitida a ependymitida

Meningitida a ependymitida je zánětlivé postižení obalů mozku a výstelky komor, diagnóza se stanoví podle klinických projevů. Původci jsou viry (enteroviry), bakterie (hemofilus, neiserie i streptokoky) i houby. K disseminaci dochází hematogenně nebo z parameningeálních infekcí (osteomyelitida, mastoidita).

Zobrazovací metody se užívají při výskytu přidružených komplikací (křeče, neurologické deficity, perzistující horečka), tehdy je přínosné aplikovat kontrastní látku. Obraz MR je často beze změn, někdy dojde k obliteraci a zvýšení signálu v subarachnoidálních prostorech. Exudát se zobrazí jako středně hypointenzní na T1i T2 vážených obrazech se zvýší signál. Po podání KL meningy enhancují. U ependymitidy dochází jako následek obstrukčního hydrocefalu k asymetrické dilataci komor (118).

1.13. Diferenciální diagnostika metabolických a degenerativních postižení mozku v MR obraze

Diferenciální diagnózu pro NPSLE nálezy představuje řada neurologických degenerativních onemocnění. V této kapitole rozebírám nejdůležitější z nich. Jedná se o členitou skupinu chorob, jejichž úspěšné diagnostice je nutná kombinace řady vyšetřovacích metod. Se zavedením CT a především MR se projevily významnější přínos v jejich zobrazování, vzniklé obrazy jsou však nespecifické. Metabolické a degenerativní onemocnění dělíme na vrozené a získané (121).

1.13.1. Vrozená metabolická a degenerativní onemocnění

Vrozená onemocnění se dále dělí na dysmyelinizační s vadnou výstavbou myelinu a demyelinizační, kdy dochází k druhotné destrukci již vytvořeného myelinu. Přesnější klasifikace je založena na znalosti metabolických (většinou enzymatických) defektů a na lokalizaci těchto defektů na úrovni buněčných organel (lysozomální, peroxizomální a mitochondriální). Podle převládající manifestace nálezu na MR se dělí.

1.13.1.1. onemocnění postihující primárně bílou hmotu mozkovou

(leukodystrofie): metachromatická, globoidní leukodystrofie (Krabbeho), adrenoleukodystrofie, poruchy metabolismu aminokyselin (nejčastější fenylketonurie).

1.13.1.2. onemocnění postihující primárně šedou hmotu mozkovou

lipidózy (Tay- Sachsova choroba), mykopolysacharidózy, mukolipidózy, fukosidózy, glykogenózy.

1.13.1.3. onemocnění postihující bílou i šedou hmotu

Leighova nemoc, a další mitochondriální encefalopatie, Zwellwegerova nemoc a další peroxizomální poruchy.

1.13.1.4. onemocnění bazálních ganglií

Huntingtonova nemoc, Hallervoden-Spatzova nemoc, Fahrova nemoc (familiární cerebrovaskulární ferokalcinóza), Wilsonova (hepatolentikulární degenerace) (121,122).

Atrofie může být difúzní nebo je omezena na postižené části mozku, např. zmenšení objemu nucleus caudatus a rozšíření frontálních rohů postranních komor u Huntingtonovi nemoci. Hrubé kalcifikace v bazálních gangliích, thalamech, nuclei dentati a v podkorové bílé hmotě jsou typické pro Fahrovu nemoc, u leukodystrofií jsou kalcifikace vzácností a jsou pak velmi diskrétní. Kalcifikace se lépe zobrazí na CT než v obraze MR. Změny denzit bazálních ganglií či thalamů jsou zpravidla difúzní či ložiskové hypodenzity (Leighova nemoc, Hallervoden-Spatzova nemoc, Wilsonova nemoc), méně často hyperdenzní změny (Tay-Sachsova a Krabbeho nemoc).

MR posoudí lokalizované atrofie do větších detailů než CT. U leukodystrofií jsou zóny patologické myelinizace uspořádány většinou stranově symetricky, mnohem častější jsou difúzní postižení než víceložiskové. U některých typů je postižena převážně podkorová hmota (Canavanova nemoc), jindy převládá nález v její hloubce (fenyketonurie), popisují se také „predilekční“ lokalizace parietooccipitálně (adrenoleukodystrofie) nebo frontálně (Alexandrova nemoc).

1.13.2. Získaná metabolická a degenerativní postižení mozku

Získaná metabolická a degenerativní postižení mozku lze opět rozdělit na postižení převážně bílé nebo šedé hmoty mozkové a bazálních gangliích a smíšené formy. Hranice mezi nimi jsou však ještě méně ostré než u vrozených. Demyelinizace je jedním z následků vaskulárních, traumatických a funkčních poškození CNS. Ze zánětlivých poškození je třeba připomenout subakutní sklerozující encefalitidu a akutní diseminovanou leukoencefalomyelitidu. Dále sem patří skupina toxických demyelinizací, jejichž nejčastější příčinou jsou abúsus alkoholu a s ním spojené karence. Známý je Wernicke-Korsakoffův syndrom, u kterého jsou postižena mamilární tělíška, okolí periakveduktální šedi a thalamus (123).

Převahu postižení šedé hmoty mozkové mají *Alzheimerova demence* (predilekčně postihující levou hemisféru) a *další kortikální demence* (Pickova nemoc s přítomností tzv. Pickových intracytoplazmatických tělísek). Vyskytuje se též hipokampální atrofie a dále řada degenerativních procesů různé povahy, působících subkortikálně, v oblasti bazálních ganglií a mozečku (hepatocerebrální degenerace, Parkinsonova nemoc a příbuzné striatonigrální degenerace), olivopontocerebelární degenerace, cerebelární degenerace a v neposlední řadě i

motorické léze postihující pyramidové dráhy (amyotrofická laterální skleróza a Wallerianova degenerace).

Na MR snímcích jsou prokazovány především atrofické změny způsobené ztrátou neuronů, které tvoří hlavní součást obrazu Alzheimerovy choroby, nejzávažnější a také nejčastější kortikální degenerace. Difúzní atrofie zde ve větší míře postihuje hipokampy, čemuž odpovídá nápadnější rozšíření spánkových rohů postranních komor a Sylviových rýh. MR má sice rozhodující význam v diagnostice demyelinizačních změn, ale u některých získaných onemocnění bývá prokazován také zvýšený obsah železa v bazálních gangliích, který se v MR obraze projeví jako hypointenzní – je tomu tak u Parkinsonovy nemoci a příbuzných syndromů (121,122).

Parkinsonismus je klinický termín pro neurologické abnormality, které plynou z nedostatečné produkce dopaminu ze substantia nigra. Primární parkinsonový syndrom zahrnuje Parkinsonovu chorobu, sekundární je způsoben postižením mozku infarkty, infekcí nebo úrazem nebo toxicky navozený. MR nález je nespecifický, zvětšené jsou kortikální sulky a postranní komory, což je přítomné i u přirozeného stárnutí. V obrazech MR je vyjádřena v různém stupni mozková atrofie centrální i korová, dále glióza substantia nigra a změna signálu v putamen (hypointenzní).

Amyotrofická laterální skleróza je nejčastější typ motor neuron disease. Okolo 10% případů je familiárních s autozomálně dominantní dědičností. Při zobrazení krční míchy jsou patrné hyperintenzity na T2 vážených obrazech.

Huntingtonova nemoc, do jejího obrazu v MR se řadí atrofie caudata a putamen, dochází též ke změně intenzity signálu ve striatu (hyper- nebo hypointenzní).

Hallervorden-Spatzova nemoc je autozomálně recesivní metabolická choroba, pro kterou je typická změna intenzity globus pallidus (hyper-, hypointenzní nebo kombinace obou) a bilaterální symetrická diskolorace způsobená železitými pigmenty (123).

Wilsonova choroba (hepatolentikulární degenerace) je autozomálně recesivní onemocnění způsobené defektní genetickou expresí 13. chromozómu, projevující se nedostatkem ceruloplazminu – transportním proteinem pro měď. Dochází k ukládání mědi do různých orgánů: játra, mozek (nucleus lentiformis)... Dochází k atrofii difúzně i fokálně, zejména se jedná o postižení nucleus caudatus a mozkového kmene. Postižení putamen, caudata, thalamu, palida, mostu a středního mozku jsou způsobena edémem a gliózou, v T2 obrazech se jeví jako symetrické hyperintenzity. Charakteristické se jeví nepravidelné hypointenzity v T2 obrazech, které však nepostihují putamen a caudatum. Vzácně jsou patrné glióza, edém a nekrózy s kavitacemi způsobené toxicitou mědi nebo ischemií. V obrazech MR se u této nemoci popisuje obraz tygřích očí (122,123).

1.14. Volumetrická měření

V posledních letech jsou v literatuře publikovány výsledky z volumetrického měření ložisek zejména u roztroušené sklerózy (124,125,126,127,128,129,130,131), dále též

amygdaly a hipokampu u epilepsie (132,133,134,135,136,137,138) a Alzheimerovy a jiných demencí (139,140,141,142,143,144,145) a dokonce i u nemocných s nádorovými metastázami, které se ozřejmí enhanceментом po aplikaci KL (146).

1.14.1. Volumetrie u RS

Volumetrické měření lézí je vhodné k detekci časných změn ložisek v mozku při diagnostice a hodnocení průběhu léčby u pacientů s roztroušenou sklerózou. Lepší rozlišovací schopnosti při diagnostice lézí mozku v obraze MR se dosáhne jednak imobilizací hlavy pacienta a jednak i pomocí tenkých řezů (3mm) (124). Enhancement ložisek po aplikaci kontrastní látky znamená porušenou hematoencefalickou bariéru nebo probíhající zánět se sekundární demyelinizací v těchto ložiscích (125), i když nekoreluje s volumetricky změřenými ložisky v obraze MR (126).

RS ložiska v mozku nejsou identická po aplikaci KL v T1 vážených obrazech s ložisky v T2 vážených obrazech, která jsou hyperintenzní a zobrazí edém, demyelinizaci, gliózu i ztrátu axonů (127). Klinická progresse u RS remitentně-relabující nebo chronické progresivní souvisí s MR nálezem hypointenzních lézí " černé díry " v T1 váženém obraze, ekvivalentem relapsů RS je enhancement po KL (128). Hodnocení úspěšnosti léčby po autologní transplantaci kmenových buněk u nemocných s RS bylo stanoveno jednak likvorologickým nálezem oligoklonálních proužků a jednak i v obraze MR sníženým nálezem hyperintenzních lézí v T2 váženém obraze a snížením objemu corpus callosum až o 50% v průběhu 3 měsíců.

1.14.2. Volumetrie u demenci

První volumetrická studie u nemocných s Alzheimerovou demencí je Callena z roku 2001, která srovnává objem ložisek všech limbických struktur, tedy: hipokampu, amygdaly, parahipokampální kůry a zadní cingulární kůry (140). Atrofie hipokampu není specifický nález pro AD, proto byla provedena studie srovnávající výskyt atrofie hipokampu u různých demencí, vč. Parkinsonovy nemoci, vaskulární demence a demence s Levy bodies (143,144). Volumetrickým měřením hipokampu lze na T1 vážených obrazech odlišit změny mozku vzniklé při Alzheimerově demenci od změn mozku vyskytující se při prostém stárnutí. U lidí s vyšším stupněm vzdělání byly prokazatelné větší patologické nálezy na MR (atrofie mozku) při stejných klinických projevech demence (dle mini mental state examination) (145). Jiná studie korelovala klinický nález kognitivních dysfunkcí s volumetrickým měřením středního temporálního laloku u AD pacientů a starých lidí (142).

1.14.3. Volumetrie u epilepsií

Měření objemu limbických struktur, tedy hipokampu (z koronárních řezů) a amygdaly, pomocí MR jako neinvazivní metoda je prováděno též u pacientů s epilepsií, zejména s mesialní temporální sklerózou je nejsensitivnější a nejspecifičtější (147,148,149). Většina prací vychází z definovaných kritérií pro objem hipokampu dle Watsona (150), pouze ojediněle byla použita statisticky vypočítaná průměrná hodnota objemu hipokampu a

amygdaly pro obě pohlaví (151). V úvodních pracích věnovaných této problematice byla větší pozornost soustředěna na volumetrické měření hipokampu, dalším důležitým místem pro epileptické záchvaty je amygdala (132) a nově byla také popsána atrofie entorhinální kůry u epileptických nemocných s normálním objemem hipokampu (152). Poslední práce předpokládá, že se enterorhinální kůra podílí na patogenezi epileptických záchvatů, neboť popisuje významnou atrofii ipsilaterálně k ložisku zánětu v enterorhinální kůře (152).

Některé volumetrické práce u epileptických pacientů jsou korelovány s EEG nálezy (132,135) bez významnějších podobností, jiné se SPECT (133,136), kde spolu získané výsledky korelují. Volumetrické měření limbických struktur slouží nejen k indikaci pacientů k chirurgické intervenci (138), ale zároveň hodnotí i její úspěšnost, kdy s rostoucí atrofií těchto struktur vzrůstá riziko rekurence záchvatů (133,153). U epileptických pacientů s prodělanými febrilními křečemi v dětství je atrofie hipokampu větší a dokonce je prodloužen T2 relaxační čas (136,154,155), beze změny v závislosti na délce trvání nemoci (154), rovněž mezistranový rozdíl nebyl zachycen (137).

Většina shora citovaných prací byla měřena na 1-3mm řezech mozku, které byly získány na 1,5T přístroji v různých sekvencích (T1 i T2 vážené obrazy, FLAIR...) i po aplikaci KL.

1.14.4. Volumetrie u SLE

V současné době se této problematice u SLE pacientů věnuje řada studií, které se zabývají stanovením celkového rozsahu postižení mozku pomocí volumetrických metod. Bosma (156,157) ve svých pracích užívá metodu magnetizačního transferu (MTI). Ainiála v roce 2005 uveřejnil obdobnou práci, která u 43 pacientů se SLE s i bez NP projevů porovnávala rozsah mozkové atrofie a objem lézí v T1 i T2 vážených obrazech. Všechny sledované parametry byly statisticky vyšší u nemocných se SLE oproti zdravým kontrolám, zvláště potom u NPSLE (158).

2. CÍL PRÁCE

Cílem dizertační práce bylo pomocí volumetrického magneticko rezonančního měření stanovit kvantitativně postižení mozkové tkáně u nemocných se systémovým lupus erytematodes (SLE) s vyjádřenými i dosud bez klinicky manifestních neuropsychiatrických projevů (NP) ve srovnání se zdravou populací. V našem souboru nemocných popsat výskyt jednotlivých forem neuropsychiatrického postižení a ostatních orgánových postižení. Zjistit vztah mezi celkovým rozsahem postižení mozkové tkáně a charakterem onemocnění SLE (demografická data, délka trvání onemocnění, jeho aktivita vyjádřená indexem SLEDAI, doba od výskytu prvních neuropsychiatrických projevů). Dále zhodnotit výskyt antifosfolipidových autoantilátok či antifosfolipidového syndromu a jejich vztah k orgánovému postižení nebo volumetricky změřenému postižení mozkové tkáně. Rizikové faktory pro aterosklerózu (kouření, obezita, arteriální hypertenze, diabetes mellitus a dyslipidémie) porovnat s ostatními sledovanými parametry.

3. METODIKA

3.1. Vyšetření nemocní a kontrolní skupina

Celkem bylo vyšetřeno 53 nemocných, kteří splnili upravená kritéria pro stanovení diagnózy SLE z roku 1997 z klinické databáze nemocných se SLE v Revmatologickém ústavu v Praze. 29 z nich prodělalo některou z neuropsychiatrických manifestací (NPSLE 54,7%) dle kritérií Americké revmatologické společnosti z roku 1999 (67) a 24 nemocných (45,3%) bylo bez jakékoliv neuropsychiatrické manifestace. Stejným způsobem bylo vyšetřeno 16 zdravých kontrol odpovídajících pohlavím i věkem, bez současně probíhajícího či v minulosti prodělaného neuropsychiatrického a systémového onemocnění či bez výskytu cirkulujících specifických autoprotilátek. Nemocní s překryvnými syndromy jako revmatoidní artritida, smíšené onemocnění pojiva, Sjögrenův syndrom nebo progresivní systémová skleróza nebyli zařazeni. Celý projekt byl schválen etickou komisí a od každého vyšetřeného byl podepsán informovaný souhlas. Demografická data vyšetřených a údaje o nemoci jsou shrnuty v tabulce (tab. č.3).

Tabulka č.3: demografická data vyšetřených.

Skupina	NPSLE	SLE	Kontroly
Počet	29 (28 žen;1muž)	24 (21žen;3 muži)	16 (14 žen;2 muži)
Věk (roky)	41(18-60)	35 (18-60)	37 (17-58)
SLEDAI	15,2(0-23)	9,6 (1-30)	
Trvání nemoci (roky)	7,2 (0-23)	3,4 (0-14)	
Trvání NP (roky)	5,1 (0-13)	nemají	

Ve skupině NPSLE bylo vyšetřeno 28 žen a jediný muž, ve věkovém rozmezí 18-60 let, průměrný věk ve skupině byl 40,9 let a průměrná délka trvání nemoci bylo 7,2 let. Průměrná doba od výskytu prvních neuropsychiatrických projevů byla 5 let (v rozmezí 0-13 let). Skupina SLE pacientů bez NP zahrnovala 21 žen a 3 muže, stejného věkového rozmezí s průměrným věkem 34,9 let a průměrným trváním nemoci 3,4 roky. Ve skupině kontrol bylo vyšetřeno 14 žen a 2 muži, ve věkovém rozmezí 17-58 let s průměrným věkem 37,1 let. Mezi vyšetřovanými skupinami nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl ve věku vyšetřovaných. Aktivita onemocnění byla vyjádřena indexem SLEDAI, ve skupině NPSLE byla průměrná hodnota 15,2 (0-23) a ve skupině SLE bez NP 9,6 (1-30). V tabulce č.4 jsou základní statistické údaje (ANOVA test), které charakterizují objem patologických ložisek a věk vyšetřených ve všech skupinách.

Tabulka č.4: základní statistická charakteristika objemu léze a věku ve 3 skupinách a výsledek ANOVA.

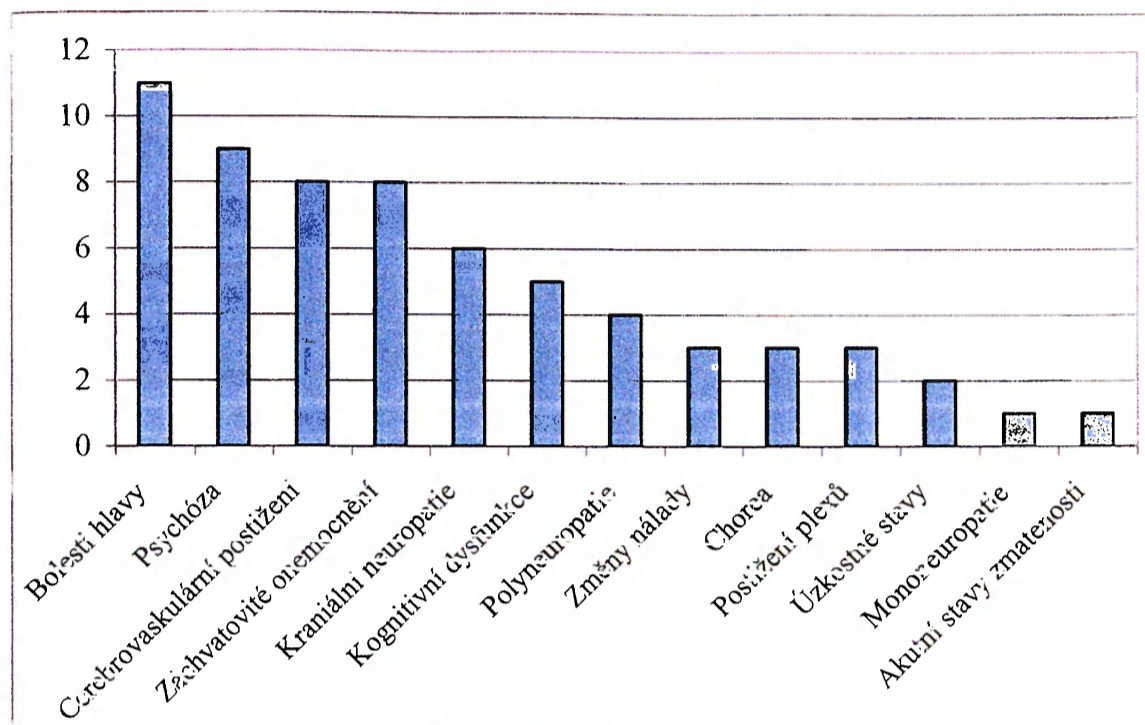
parametr	N	průměr	Sm.odch.	Minimum	Maximum	F ANOVA	p
léze Kontr.	16	0,6931	0,80775	0,00	2,86	7,447	0,001
SLE	24	3,3492	5,39744	0,00	23,90		
NPS	29	19,4293	27,71791	0,26	94,43		
Total	69	9,4916	19,99994	0,00	94,43		
věk Kontr.	16	37,06	14,088	17	58	1,406	0,252
SLE	24	34,92	14,446	18	60		
NPS	29	40,93	11,579	18	60		
Total	69	37,94	13,296	17	60		

Nemocní byli klinicky vyšetřeni revmatologem, neurologem, psychologem i psychiatrem. Neuropsychologické měření proběhlo u každého vyšetřeného ve shodě s ACR doporučeními (67). Nejčastěji byla přítomna cefalea 11/29 (37,9%), psychóza 9/29 (31%), stejně četně cerebrovaskulární postižení 8/29 (27,6%) a záchvatovité onemocnění 8/29 (27,6%), dále postižení hlavových nervů 6/29 (20,7%) s kognitivními dysfunkcemi 5/29 (17,2%). Méně často se vyskytovala polyneuropatie 4/29 (13,7%), změny nálady 3/29 (10,3%), chorea 3/29 (10,3%) a plexopatie 3/29 (10,3%). Stavby úzkosti se manifestovaly u dvou vyšetřovaných (6,9%), pouze u jednoho vyšetřovaného byl přítomen akutní stav zmatenosti (3,4%). Ve sloupcovém grafu (graf č.1) je patrný výskyt jednotlivých neuropsychiatrických projevů u NPSLE nemocných. Další formy orgánového postižení byly u obou skupin nemocných obdobné (graf č.2). Absolutní i relativní počty postižených orgánů jsou uvedeny v tabulce č.5.

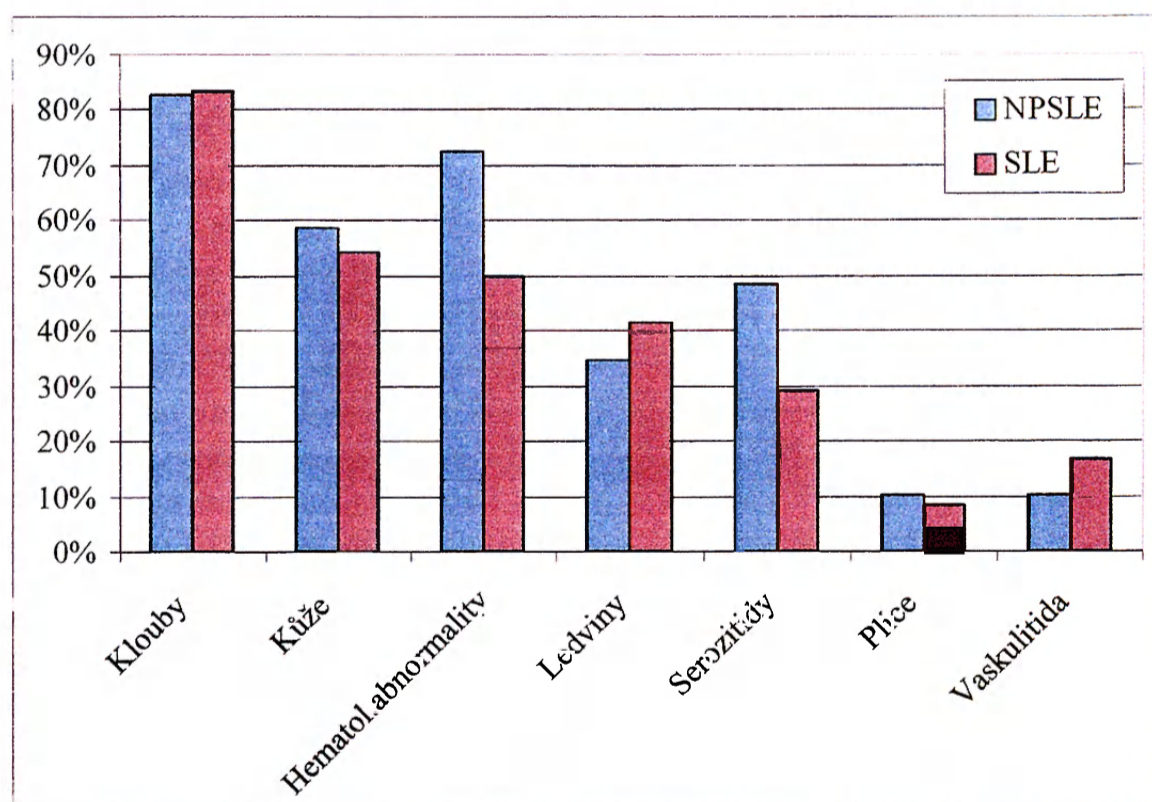
Tabulka č.5: absolutní a relativní (%) počty postižených orgánů v souboru NPSLE a SLE a výsledky testu závislosti chí-kvadrát (χ^2) a pro malé četnosti výsledek Fisherova testu

postižené orgány	NPSLE n = 29		SLE n = 24		výsledek testu	
	ano	%	ano	%	chí-kvad.	p
klouby	24	82,8	20	83,3	Fisher	0,6244
hemat.	21	72,4	12	50,0	2,81	0,0938
kůže	17	58,6	13	54,2	0,11	0,7447
serozitís	14	48,3	7	29,2	2,00	0,1568
ledviny	10	34,5	10	41,7	0,29	0,5912
APS	9	31,0	2	8,4	Fisher	0,0134
plíce	3	10,3	2	8,3	Fisher	0,5915
vaskulítis	3	10,3	4	16,7	Fisher	0,3914

Graf č.1: neuropsychiatrické projevy u NPSLE (n-29).



Graf č.2: orgánové postižení u SLE nemocných (n-53) v procentech.



Vybraní nemocní v obou skupinách měli aktivní (SLEDAI >10) i neaktivní (SLEDAI <10) formu onemocnění a podle délky trvání onemocnění buď akutní (do půl roku) nebo chronickou formu v době MR vyšetření. Počty nemocných v jednotlivých podskupinách jsou shrnuty v tabulce č.6.

Tabulka č.6: Soubor SLE + NPSLE (n=53): rozdělen podle délky trvání nemoci na akutní a chronické formy.

Parametr	fáze	n	průměr	sm. odch.	TS	p
léze	akutní	14	16,6736	28,16095	0,888	0,379
	jiné	39	10,5231	19,78724		
věk	akutní	14	34,00	15,297	-1,406	0,166
	jiné	39	39,72	12,194		
SLEDAI	akutní	14	12,21	8,798	-0,214	0,831
	jiné	39	12,85	9,683		
trvání nem.	akutní	14	,6250	1,11602	-6,909	0,000
	jiné	39	7,2051	5,64838		
trvání_NP	akutní	6	1,7633	3,54895	-2,408	0,023
	jiné	23	6,0435	3,94828		

3.2. Magneticko rezonanční vyšetření

U každého vyšetřeného bylo provedeno vyšetření mozku magnetickou rezonancí Gyroscan NT 1,5T firmy Philips Radiodiagnostické kliniky 1. Lékařské fakulty Univerzity Karlovy. Použita byla standardní cirkulární polarizační hlavová cívka. Vyšetřovací protokol zahrnoval sagitální T1 i T2 vážené obrazy, sekvenci FLAIR tenkými 1,5mm řezy v transverzálních i 3mm v sagitálních rovinách. Výběr sekvence FLAIR, ve které jsme lesion load hodnotili, byl ovlivněn tvrzením, že tato sekvence má o 5% vyšší diagnostickou senzitivitu a prokáže více lézí v bílé hmotě ve srovnání s protondenzitním (PD) T2 váženým obrazem. Rovněž patologická ložiska mozku u NPSLE lokalizovaná periventrikulárně a subkortikálně v blízkosti likvorových prostor jsou snáze rozlišitelná v sekvenci FLAIR než v PD T2 vážených obrazech.

3.3. Volumetrické měření

Vyšetření bylo hodnoceno ve speciálním počítačovém programu, který byl individuálně vytvořen k tomuto účelu na pracovišti MR Radiodiagnostické kliniky v návaznosti na software magnetické rezonance. Program Scaniew byl napsán v jazyce Delphi a je provozovatelný na IBM kompatibilním počítači s operační pamětí optimálně 256 MB. Program pracuje s daty exportovanými z hlavního počítače MR sítí Ethernet. Je složen

z několika modulů, které: 1) převádějí intenzitu signálu v MR do stupňů šedi, jenž vidíme jako výsledný obraz na obrazovce; 2) provádějí geometrickou transformaci obrazu v prostoru; 3) provádějí fúzi obrazu automaticky nebo ze 3-4 zadaných bodů, jejichž jemné doladění se provádí manuálně nebo podle řídicích přímk.

Výsledky byly hodnoceny poloautomaticky v sekvenci FLAIR pomocí počítačového programu Scanview, který pracuje s chybou 1-5% a dovoluje rozlišení lézí minimální velikosti 1mm³. Počítačový program umožňuje vytvoření z tenkých řezů o šířce 1,5mm silnější - pomocné - řezy o šířce 6mm, na kterých jsou lépe rozlišitelná a zobrazitelná ložiska. Při hodnocení se nejprve odstraní signál tuku v oblasti podkoží a dřene kalvy a vytvoří se segmenty mozkové tkáně, tak aby se odstranil signál kalcifikací, mozkových plen i likvoru. Tím jedinými hyperintenzními lézemi zůstanou pouze patologická ložiska v mozkové tkáni, tzv. "region of interest" (ROI), jež vyšetřující obtáhne kurzorem. Po aplikaci filtrů (smooth, Gauss) se musí velmi přesně vyrovnat průměrný signál bílé mozkové hmoty k nucleus caudatum. Jehož signál je považován za téměř konstantní na určitou hodnotu, tím se odstraní změny způsobené náhodnými chybami. Pro tyto účely se používá při hodnocení objemu lézí termín "lesion load" (159).

3.4. Stanovení antifosfolipidových autoprotilátek

V době vyšetření jsme také u nemocných porovnávali výskyt antifosfolipidových autoprotilátek, tzv. antikardiolipinových ve třídě IgG a IgM (aCL IgG a IgM), lupusového antikoagulans (LA) a protilátky proti β_2 -glykoproteinu I (β_2 -GPI IgG a IgM). Stanovení aktivity LA bylo provedeno podle pravidel Mezinárodní společnosti pro trombosu a hemostázu (International Society on Thrombosis and Haemostasis) (160). Antikardiolipinové autoprotilátky a autoprotilátky proti β_2 -glycoproteinu I byly detekovány komerčně dostupnými testy metodou ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay, Orgentex, Germany). Stanovení diagnózy antifosfolipidového syndromu (APS) bylo provedeno podle klasifikačních kritérií navržených na mezinárodním kongresu v Sapporu, Japonsko (161).

3.5. Rizikové faktory pro akcelerovanou aterosklerózu

U obou skupin nemocných jsme porovnávali výskyt rizikových faktorů pro akcelerovanou aterosklerózu, např. arteriální hypertenze, kardiovaskulární onemocnění, dyslipidémie, diabetes mellitus, kouření a obezita (body mass indexem BMI >30).

3.6. Statistická analýza dat

Veškeré statistické testy byly aplikovány na celý soubor primárních dat bez předchozího vylučování hodnot a pacientů. Hodnota $p < 0,05$ je považována za statisticky významnou ve všech použitých testech. Ke statistickému zpracování výsledků byla použita analýza rozptylu (ANOVA) a Kruskal-Wallisův neparemetrický test pro testování

kvantitativních parametrů mezi více než dvěma soubory. T test s Bonferroniho korekcí a Mann-Whitney test pro testování shody průměrů mezi dvěma nezávislými soubory, Spearmanův koeficient korelace, test chí-kvadrát a Fischerův test pro test závislosti kvalitativních parametrů.

4. VÝSLEDKY

4.1. Charakteristika souboru

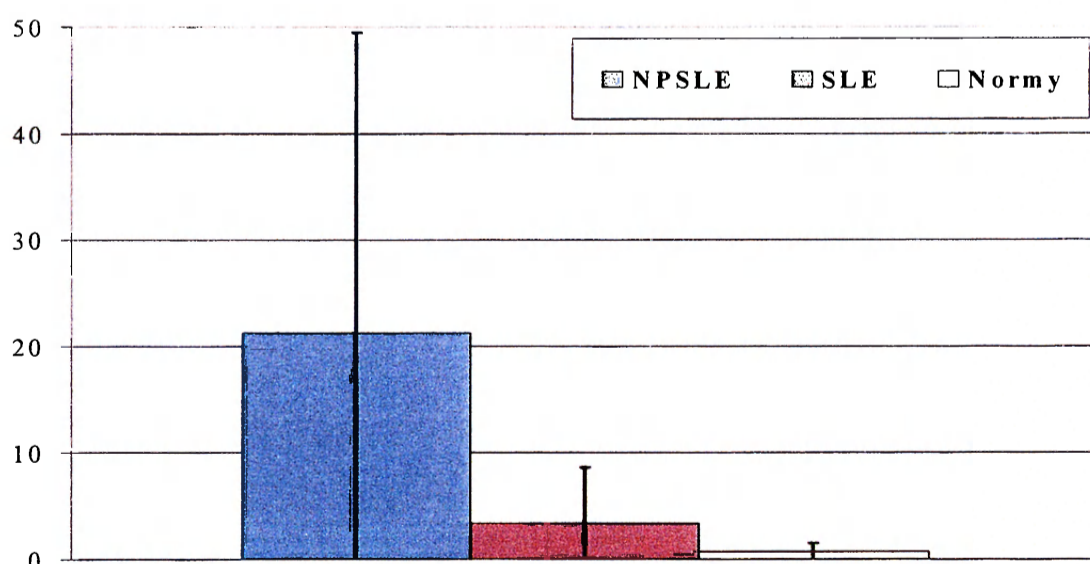
Vstupní charakteristika souboru byla provedena robustní statistikou. Je viditelná převaha žen v souboru (92,4%), což je pro lupusové onemocnění naprosto typické. Z hlediska SLE je soubor dostatečně reprezentativní a umožňuje analýzu jak málo aktivní choroby, tak i velmi vážných komplikací, včetně postižení vnitřních orgánů. Aktivita nemoci dle skóre SLEDAI byla vyšší než 10 u 60% nemocných (32/53).

Z projevů SLE byla nejčastěji přítomna manifestace kloubní (téměř 80%), kožní (50%) a hematologické abnormality (50%). Závažné orgánové projevy jako lupusovou nefritidu mělo 30% nemocných, serositidy 40% nemocných, vaskulitidu 15% nemocných a plicní postižení 10% nemocných (graf č.2).

4.2. Volumetrické výsledky

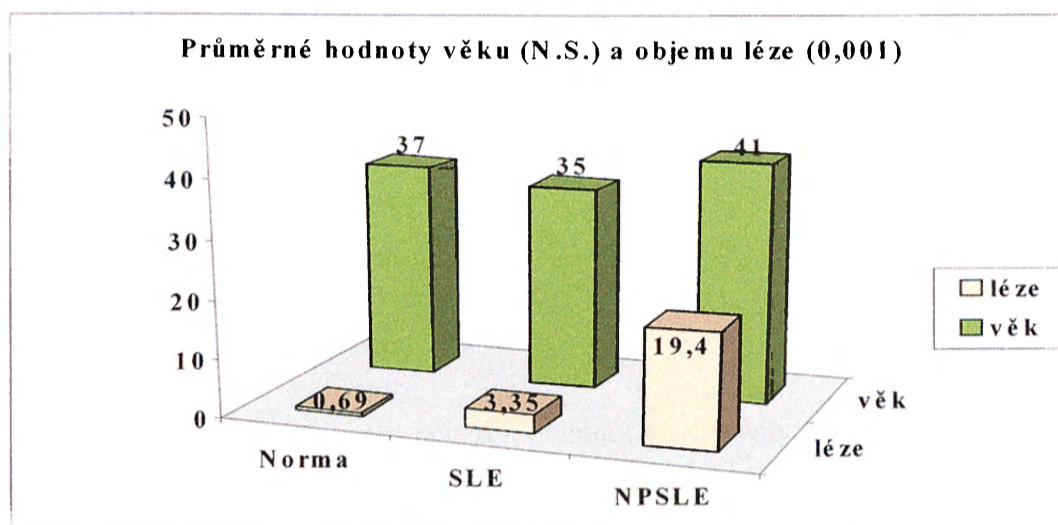
Při použití shora uvedené volumetrické metody určující celkový objem patologických ložisek mozku jsme zjistili statisticky významný rozdíl mezi vyšetřovanými v sekvenci FLAIR ($p < 0,001$). Grafické vyjádření výsledků je znázorněno ve sloupcovém grafu (graf č.3). Největší "lesion load" byl zjištěn u NPSLE nemocných, a to $19,49 \pm 27,72 \text{ cm}^3$ s velkým rozptylem samotných hodnot ($0,26 - 94,43 \text{ cm}^3$). Měření u skupiny nemocných bez klinických NP projevů byl "lesion load" $3,35 \pm 5,40 \text{ cm}^3$ (rozptyl hodnot $0,01 - 23,90 \text{ cm}^3$), u zdravých kontrol to však byly hodnoty $0,69 \pm 0,81 \text{ cm}^3$ (rozptyl hodnot $0 - 2,86 \text{ cm}^3$). I po vyčlenění nemocných s CMP z NPSLE, zůstal nezměněn statisticky významný rozdíl ($p < 0,001$) v objemech ložisek mezi skupinami.

Graf.č.3: porovnání "lesion load" u vyšetřovaných skupin, $p < 0,001$.



Pokud jde o věk vyšetřených, trvání nemoci či dobu od výskytu prvních neuropsychiatrických projevů, neprokázala se v našem souboru žádná statisticky významná závislost na "lesion load". Ve sloupcovém grafu (graf č.4) jsou porovnány průměrný objem ložisek a průměrný věk vyšetřených v jednotlivých skupinách.

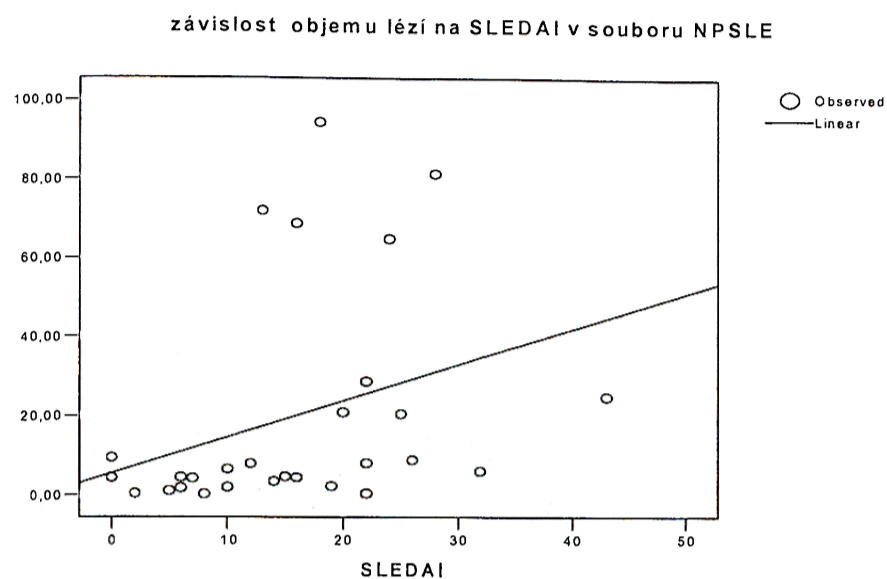
Graf č.4: sloupcové zobrazení objemu lézí a věku vyšetřených v jednotlivých skupinách.



4.3. Závislost lesion load na SLEDAI

U všech nemocných (NPSLE i bez NP) byla zjištěna **korelace celkového** objemu lézí s aktivitou onemocnění vyjádřené SLEDAI indexem ($p < 0,05$). Současně byla zjištěna pozitivní korelace u NPSLE nemocných, kde koreloval "lesion load" se SLEDAI ($p < 0,01$) (graf č.5). Doba trvání onemocnění též korelovala s celkovou dobou trvání neuropsychiatrických projevů ($p < 0,01$).

Graf č.5: závislost lesion load na SLEDAI u NPSLE (n=29), $p < 0,01$.



Index SLEDAI, který jsme použili k hodnocení aktivity onemocnění, má vysoké ohodnocení pro každý z neuropsychiatrických projevů – křeče, psychóza, organický psychosyndrom, poruchy visu, kraniální neuropatie, bolesti hlavy a cévní mozková příhoda (69). Z tohoto důvodu někteří vysoce klinicky aktivní pacienti se SLE bez NP měli nižší hodnotu indexu SLEDAI než téměř neaktivní pacienti s NPSLE. Proto jsme u NPSLE nemocných hodnotili ještě i tzv.korigovaný SLEDAI, bez NP projevů, který však žádnou korelaci nevykazoval.

4.4. Formy lupusového onemocnění

Soubor pacientů se SLE reprezentativně pokrývá širokou škálu kategorií obtížnosti onemocnění, od neaktivního a dlouhodobě stabilizovaného onemocnění až po velmi aktivní formu spojenou s vícečetným postižením vnitřních orgánů. Typický pacient vymezený mediánovými hodnotami vykazuje index SLEDAI=5 a onemocnění u něj trvá 7 let, což odpovídá i skutečným středovým hodnotám v populaci. Obě skupiny nemocných byly reprezentativní, co se týká postižení ostatních orgánů. Na hladině významnosti pouze 0,1 je výskyt hematologických abnormalit v souboru NPSLE statisticky vyšší (72,4 %) než ve skupině SLE (50,0 %). Organové postižení je shrnuto v tabulce č.5 a graficky znázorněno ve sloupcovém grafu č.2.

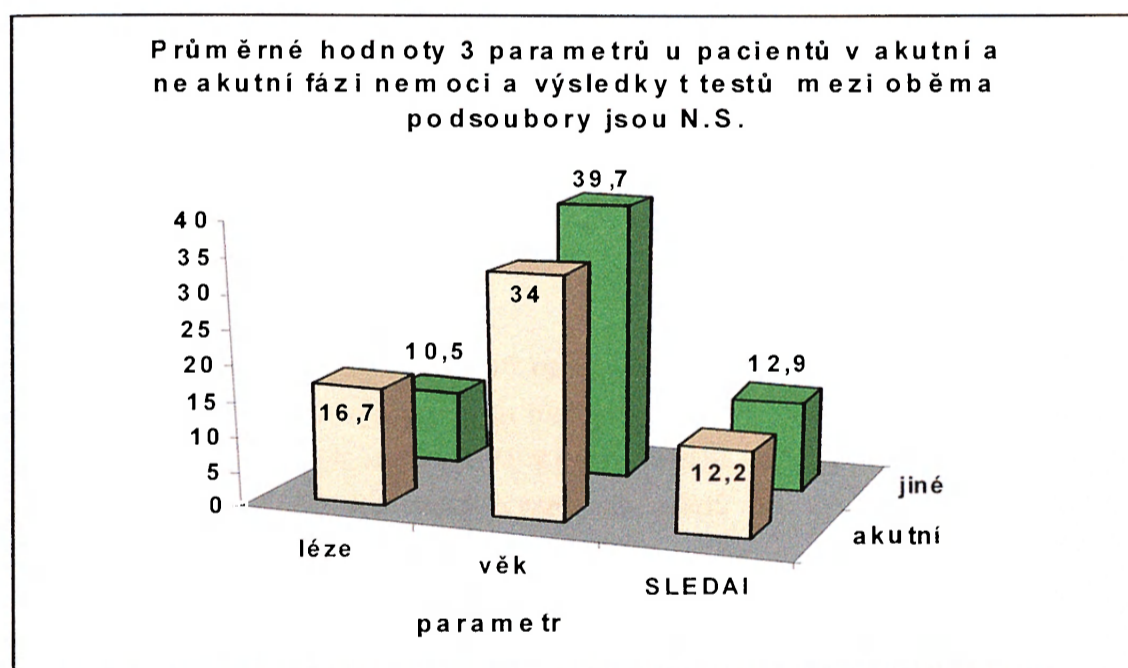
4.4.1. Akutní/chronické formy a aktivní/neaktivní formy lupusového onemocnění

Výskyt akutních/chronických i aktivních/neaktivních forem lupusového onemocnění byl srovnatelný v obou skupinách. Mezi studovanými parametry jsme nenalezli žádnou korelaci u těchto podskupin. Nepodařilo se prokázat, že by se pacienti v akutní fázi nemoci

statisticky významně lišili od pacientů v neakutní fázi v průměrných hodnotách objemu lézí, věku a indexu SLEDAI (graf č. 6).

Ve skupině NPSLE je statisticky významný rozdíl mezi akutní (6/29-20,7%) a chronickou formou (23/29-79,3%) pouze v délce trvání onemocnění, což je pochopitelné. Jinak se statisticky významné rozdíly nepodařilo prokázat ani u kvantitativních parametrů (lesion load, délka onemocnění, délka trvání NP, věk, SLEDAI a korigovaný SLEDAI) ani u kvalitativních parametrů – přítomnost sledovaných rizikových faktorů. I ve skupině SLE bez NP je statisticky významný rozdíl mezi akutní (8/24-33,3%) a jinou formou (16/24- 66,7%) v délce trvání nemoci. Jinak se statisticky významné rozdíly nepodařilo prokázat. U sledovaných rizikových faktorů se statisticky významná závislost na hladině významnosti 0,05 mezi akutní a chronickou formou nepodařila prokázat, jen chronická forma měla 9 případů dyslipidémie (56,3%) oproti akutní formě s dyslipidémií pouze u jednoho nemocného (12,5%). Ovšem statistická významnost byla jen na hladině 0,1.

Graf č.6: sloupcové zobrazení průměrných hodnot objemu lézí, věku vyšetřených a SLEDAI u akutních a chronických forem nemoci.



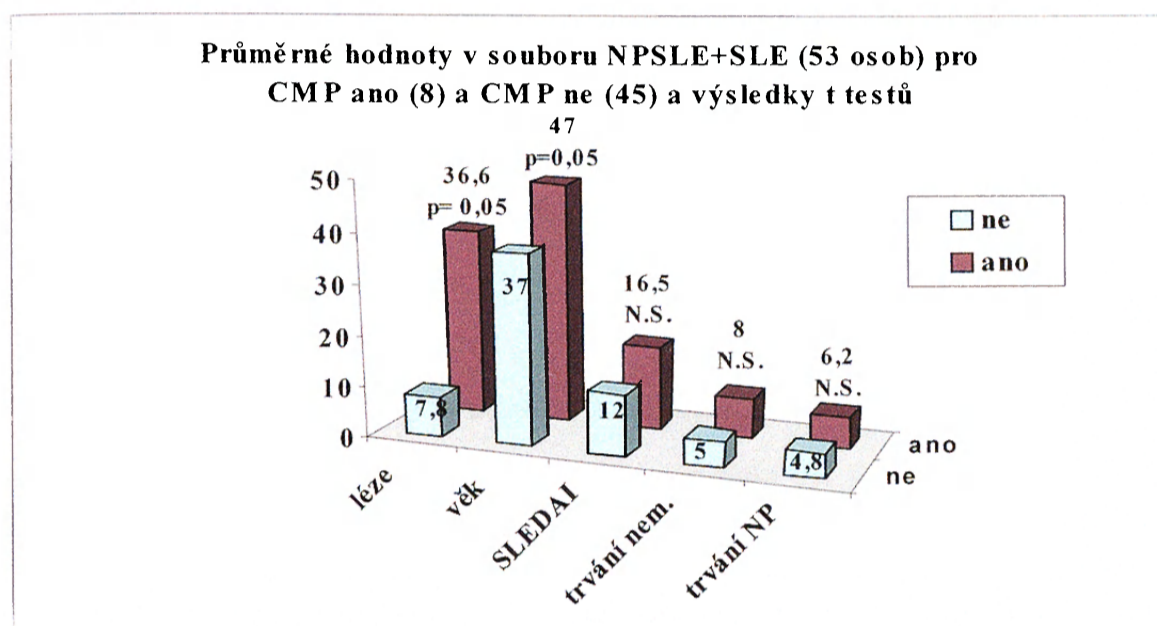
4.4.2. Cévní mozkové příhody

Nemocní, kteří prodělali cévní mozkovou příhodou (CMP) v průběhu onemocnění 8/29 (27,6%), měli statisticky vyšší objem lézí 36,6 oproti 7,8 cm³ (p<0,05) a jsou v průměru starší (47 oproti 37 roků). U ostatních parametrů se statisticky významný rozdíl na zvolené hladině významnosti nepodařilo prokázat (graf č.7). I po vyčlenění nemocných s prodělanou CMP ze skupiny NPSLE zůstal největší objem patologických ložisek mozku u NPSLE oproti SLE bez NP a zdravým kontrolám (p<0,001). U skupiny nemocných s CMP byla častější asociace



s antifosfolipidovým syndromem, ale neprokázali jsme žádnou statisticky významnou závislost mezi lesion load a antifosfolipidovým syndromem či přítomností antifosfolipidových autoprotilátek. U nemocných, kteří prodělali CMP, jsme neprokázali žádnou závislost na výskytu rizikových faktorů pro akcelerovanou aterosklerózu.

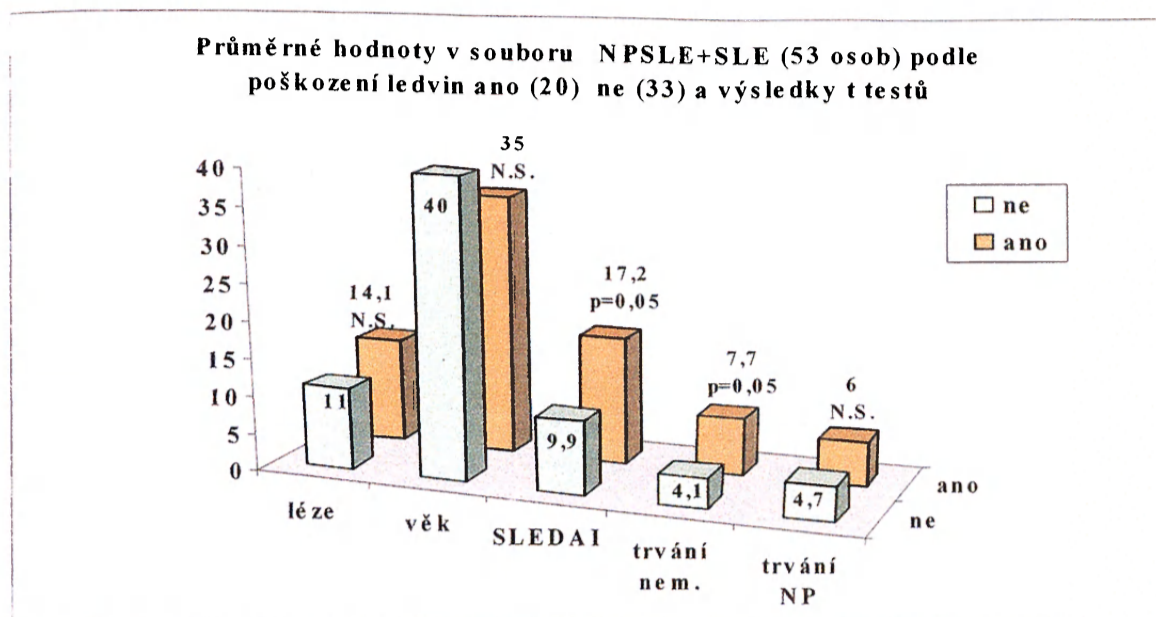
Graf č.7: sloupcové vyjádření průměrných hodnot v souboru nemocných (n-53) s prodělanou CMP a bez CMP.



4.4.3. Renální postižení

Pacienti s poškozením ledvin (10 osob v každé skupině- 34,5%NPSLE a 41,7% SLE bez NP) mají statisticky významně na hladině významnosti 0,05 vyšší průměrné SLEDAI (17,2 oproti 9,9) a jejich nemoc trvá v průměru déle (7,7 oproti 4,1 roků) ($p<0,05$). U ostatních parametrů se statisticky významný rozdíl na zvolené hladině významnosti nepodařilo prokázat (graf č. 8).

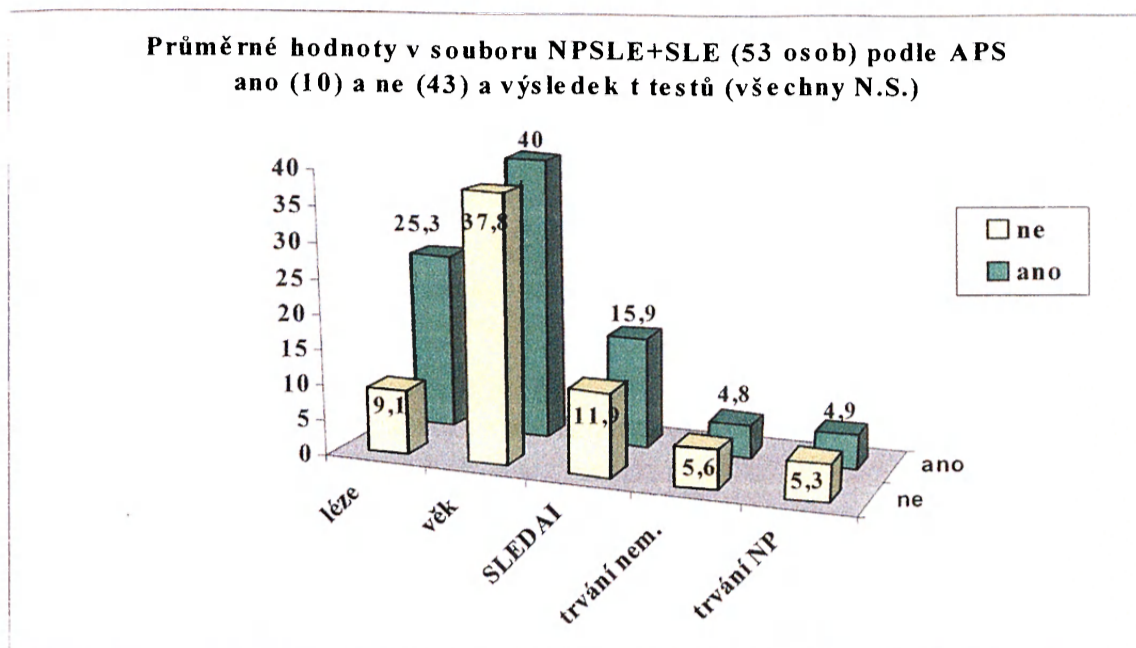
Graf č.8: sloupcové zobrazení hodnot v souboru (n-53) podle postižení ledvin.



4.5. Antifosfolipidový syndrom, antifosfolipidové autoantilátky

Výskyt sekundárního antifosfolipidového syndromu byl častější ($p < 0,05$, Fischerův test) u NPSLE nemocných 9/29 (31%) oproti SLE bez NP 2/24 (8,4%). Nicméně se nám nepodařilo prokázat žádnou závislost mezi výskytem antifosfolipidových autoantilátek v době MR vyšetření a některým sledovaným parametrem. V našem souboru sledovaných nemocných byla častější asociace antifosfolipidového syndromu u nemocných s CMP (4/8-50%) oproti ostatním NPSLE (5/21-23,8%), avšak bez statistické významnosti. Nepodařilo se prokázat, že by CMP a antifosfolipidový syndrom měla statisticky významný vliv na objem lézí, délce choroby, délku trvání NP, věk nemocných, SLEDAI i korigované SLEDAI (graf č.9).

Graf č.9: sloupcové vyjádření hodnot v našem souboru (n-53) podle přítomnosti antifosfolipidového syndromu.



4.6. Rizikové faktory pro akcelerovanou aterosklerózu

V obou skupinách nemocných se nelišil výskyt sledovaných rizikových faktorů pro akcelerovanou aterosklerózu (test chí-kvadrát). Počet rizikových faktorů neovlivnil žádný sledovaný parametr, pouze SLE nemocní bez NP s dyslipidemií měli delší trvání nemoci ($p < 0,01$). Ze sledovaných rizikových faktorů byly v našem souboru nemocných nejčastěji zastoupeny dyslipidémie (22/53), arteriální hypertenze (21/53) a kouření (20/53). Výskyt rizikových faktorů pro akcelerovanou aterosklerózu u našeho souboru nemocných je vyjádřen v tabulkách číslo 7,8. Počet rizikových faktorů ve skupině NPSLE neovlivňuje žádný ze sledovaných ukazatelů mimo délky trvání neuropsychiatrických projevů (pacienti se 3 rizikovými faktory mají nejnižší délku trvání NP). Ve skupině SLE počet rizikových faktorů neovlivňuje žádný ze sledovaných ukazatelů statisticky významně.

Tabulka č.7: počet NPSLE pacientů versus jejich počet rizikových faktorů.

počet RF	0	1	2	3
počet pacientů	7	8	8	6

Tabulka č.8: počet SLE pacientů bez NP versus jejich počet rizikových faktorů.

počet RF	0	1	2
počet pacientů	8	6	10

5. DISKUSE

Tato studie navazuje na již publikované volumetrické studie u nemocných se SLE (156,157,158). V našem souboru se výskyt neuropsychiatrických projevů shoduje s literárně udávanou četností. V každé vyšetřené skupině byl obrovský rozptyl mezi výsledky. Dokonce ve 4% byly přítomny změny v bílé hmotě mozku i u zdravých jedinců bez neuropsychiatrických projevů či onemocnění vysvětlující tento nále (108). Pozoruhodný je nále patologických ložisek mozku v obraze magnetické rezonance prokazatelných i u SLE nemocných bez dosud vyjádřených klinických NP projevů. K vysvětlení nadále zůstává, zda se u nich jedná o latentní preklinické postižení NP zjistitelné vysoce senzitivním MR vyšetřením. Stejně nevyjasněná je souvislost patologických ložisek mozku s aktivitou základního onemocnění. Sibbitt (162) i Chinn (163) ve svých publikacích předpokládají, že pacienti se SLE dosud bez vyjádřeného neuropsychiatrického postižení jsou v průběhu let vystaveni riziku možnosti výskytu některého NP klinického projevu. Tyto hypotézy podporují i námi získané výsledky.

Námi provedené měření prokázalo pozitivní korelaci "lesion load" se SLEDAI ve skupině všech SLE ($p < 0,05$) i ve skupině NPSLE ($p < 0,01$). Avšak tzv. korigovaný SLEDAI, bez NP, nevykazoval žádnou závislost. Tyto výsledky jsou ve shodě s prací Taccariho (164), který u 21 SLE nemocných zjistil korelaci patologických ložisek mozku s indexy aktivity ECLAM (European Consensus Lupus Activity Measure) i SLEDAI. Naproti tomu Ainiala a spol. (165) nezjistil korelaci mozkové atrofie i "lesion load" na aktivitě onemocnění vyjádřeném ECLAM. Rozporné výsledky prací jsou dány jednak omezenými počty vyšetřených v publikovaných souborech a dále možností výběru rozdílného indexu k hodnocení aktivity onemocnění.

Podobně jako v práci Bosmy (157) jsme ani my neprokázali žádnou závislost volumetrických parametrů mozkového postižení u pacientů se SLE na věku vyšetřených v době vyšetření ani na celkové době trvání lupusového onemocnění, ale ani na době od výskytu prvních neuropsychiatrických projevů.

Námi zjištěná pozitivní závislost mezi délkou trvání lupusové nemoci a dobou od výskytu prvních neuropsychiatrických projevů ($p < 0,01$) by mohla znamenat, že v průběhu onemocnění u SLE pacientů postupně může kdykoliv dojít k některé NP manifestaci. Tuto hypotézu podporuje i námi zjištěné delší trvání nemoci u NPSLE nemocných oproti nemocným se SLE bez NP. Dosud však nejsou známy žádné predikční okolnosti, které by nás varovaly před rozvojem klinických NP projevů u ohrožených nemocných.

Námi zjištěný větší objem lézí u nemocných, kteří prodělali CMP (8/29-27,6%), se shoduje s výsledky finské volumetrické studie (158). Ta popisuje větší objem lézí v T2 váženém obraze u pacientů s cerebrovaskulárním postižením v rámci NPSLE. Častější výskyt antifosfolipidového syndromu u NPSLE nemocných rovněž odpovídá již publikovaným

pracem. Přítomnost antifosfolipidových autoantilátok je asociována s CMP, křečemi a bolestí hlavy (166), toto se nám však nepodařilo statisticky prokázat. Starší věk pacientů s prodělaným iktem a delší trvání nemoci u nemocných s dyslipidemií podporují představu o akcelerované aterogenezi u pacientů v průběhu SLE (167).

Nemocní s lupusovou glomerulonefritidou v našem souboru měli větší SLEDAI a jejich onemocnění trvalo v průměru déle.

6. ZÁVĚR

Práce přináší unikátní volumetrické měření ložisek v mozkovém parenchymu. Využívá ve své metodice principy volumetrického měření používané v posuzování lesion load u nemocných s roztroušenou sklerózou, které se značně osvědčilo při dlouhodobém sledování účinku léčby na objem lézí. Sledování objemu patologických ložisek mozku z širších řezů (z rutinního vyšetření) je zatíženo chybou, neboť část ložisek musí být 6 mm řezu minuta a nezobrazila by se. Přitom vlastní sběr dat nepřináší nemocnému ani prodloužení doby vyšetření ani jinou zátěž, je pouze náročnější na postprocessingové zpracování.

Výsledky disertační práce jsou přínosné i proto, že vychází z jediné, a to celostátní klinické databáze SLE nemocných, léčených jednotným postupem a stejnou skupinou lékařů (pracovní skupina pro SLE pod vedením Prof. MUDr. Dostála, DrSc). Pacienti jsou pravidelně klinicky sledováni.

Naše komplexní studie je jedna z mála volumetrických prací v Evropě u pacientů se systémovým lupus erythematoses ve srovnání s referenční skupinou odpovídající pohlavím i věkem. Výsledky našeho pozorování u nemocných se SLE se shodují se stávajícími literárními údaji. Oproti minulým starším pracem jsme zjistili korelaci "lesion load" na aktivitě onemocnění vyjádřené indexem SLEDAI u nemocných se SLE. Největší celkový objem patologických ložisek v obraze magnetické rezonance byl ve skupině pacientů s neuropsychiatrickým lupusem, zvláště u těch, kteří prodělali cévní mozkovou příhodu. Výskyt NP projevů u SLE vyšetřených nemocných byl pozitivně závislý na délce trvání lupusové nemoci.

Zejména je nutno zdůraznit význam preventivně a pravidelně prováděných klinických vyšetření revmatologem, v případě potřeby neurologem, psychologem či psychiatrem. Péče o pacienty s neuropsychiatrickým postižením je interdisciplinární. Důsledná monitorace nemocných v posledních letech přispěla ke zlepšení léčebné péče o tyto pacienty, dřívějšímu nasazení léčby a prodloužení doby přežití SLE nemocných.

Zhruba u pětiny pacientů se jako první pojevy SLE onemocnění objeví neuropsychiatrické příznaky. Postižení CNS a ledvinné komplikace se tak stávají determinujícími pro průběh a prognózu onemocnění (Cervera, Revie). Dosud není známo, jakým patofyziologickým mechanismem dochází k postižení mozku u nemocných se SLE. Vzhledem k těžké přístupnosti mozkové tkáně přímému vyšetření jsou naše znalosti o vlastním mechanismu postižení velmi omezené, proto nastupuje význam nepřímých zobrazovacích metod. Z nich pak MR volumetrie, téměř stejně časově náročná jako standardní vyšetření, je přínosná k posouzení míry postižení mozku a mohla by mít v budoucnu význam k longitudinálnímu sledování a hodnocení účinku léčby. Další studie zabývající se problematikou postižení CNS v rámci SLE jsou žádoucí, aby poskytly informaci nejen o patogenezi postižení, ale zároveň aby doporučily nejlepší metody

k diagnostikování NPSLE. Volumetrické měření může přinést i srovnání s objemem ložisek u nemocných s RS, a tím přesněji definovat diferenciální diagnózu mezi těmito nejběžnějšími poruchami bílé hmoty.

Naše sledování mimo jiné upozorňuje na nutnost pečlivého screeningového sledování, které by mělo být zaměřeno nejen na obvyklé a patrné projevy SLE, ale i na dosud klinicky málo zjevné neuropsychiatrické komplikace.

7. LITERATURA

1. Hochberg MC. Radial differences in the descriptive and clinical epidemiology of SLE in the United States. In: Proc.of the Ynd Intern.Conf. SLE, Singapore 1989. Professional Postgraduate Services, KK, Tokyo: 32-6.
2. Block SK, Winfield JB, Lockshin MC et al. Studies of twins with SLE. A review of the literature and presentation of 12 additional sets. *Am J Med* 1975;59: 533-52.
3. Boumpas DT, Austin III HA, Fessler BJ et al. Systemic lupus erythematosus: Emerging concepts Part 1. *Ann Int. Med* 1995; 122: 940-50.
4. Dostál C, Iványi D, Macurová H, Hána I, Strejček H. HLA antigens in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1977; 36: 83-5.
5. Lahita RG, Bradlow L, Fishman J, Kunkel HG. Estrogen metabolism in systemic lupus erythematosus. Patients and family members. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 843-6.
6. Lahita RG, Kunkel HG, Bradlow HL. Increased oxidation of testosterone in SLE. *Arthritis Rheum* 1983; 26: 1517-21.
7. Mc Murray RW. Prolactin and systemic lupus erythematosus. *Ann Med Interne (Paris)* 1996; 147: 253-8.
8. Gourley MF, Kisch WJ, Mojcik CF et al. Role of endogenous retroviruses in autoimmune diseases. *Tohoku J Exp Med* 1994; 173: 105-14.
9. Krieg Am, Gourley MF, Perl A. Endogenous retroviruses: potential etiologic agents in autoimmunity. *FASEB J* 1992; 6: 2537-44.
10. Morris LF, Lemak NA, ArnetT FC et al. Systemic lupus erythematosus diagnosed during interferon alfa therapy. *South Med J* 1996; 89: 810-4.
11. Horwitz DA, Stohl W. T lymphocytes, cytokines, and immune regulation in systemic lupus erythematosus. In: Wallace DJ, Hahn BH. *Dubois' Lupus Erythematosus*. Lea&Febiger, Philadelphia, London 1993: 83-96.
12. Kaneko H, Saito K, Hashimoto H et al. Preferential elimination of CD 28+ T cells in systemic lupus erythematosus (SLE) and the relation with activation – induced apoptosis. *Clin Exp Immunol* 1996; 179: 305-10.
13. Desai-Mehta A, Lu L, Ramsay-Goldman R et al. Hyperexpression of CD40 ligand by B and T cells in human lupus and its role in pathogenic autoantibody production. *J Clin Invest* 1996; 97: 2063-73.
14. Mc Murray RW. Adhesion molecules in autoimmune diseases. *Semin Arthr Rheum* 1996; 25: 215-33.
15. Tan EM, Cohen AS, Fries JF et al. The 1982 revised criteria for the classification of SLE. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1271-7.
16. Hargraves MM, Richmond H, Morton R. Presentation of two bone marrow elements: The „tart“ cells and the „LE“ cell. *Mayo Clin Proc* 1948; 27: 25 – 8.

17. Dostál C, Vencovský J a spol. Autoprotilátky u systémového lupus erytematodes, Systémový lupus erytematodes, Medprint Praha 1997; 38 – 56.
18. Isenberg DA, Ehrenstein MR, Longhurst C, Kalsi JK. The origin, sequence structure, and consequence of developing anti-DNA antibodies. A human perspective. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 169 – 80.
19. Krishna P, Fritzler MJ, Van de Sande JJ. Interactions of anti-DNA antibodies with Z-DNA. *Clin Exp Immunol* 1993; 92: 51 – 7.
20. Ebling FM, Hahn BH: Pathogenic subsets of antibodies to DNA. *Int Rev Immunol* 1989; 5: 79 – 95.
21. Okumara M, Kanayma Y, Amastu K et al. Significance of enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) for antibodies to double stranded and single stranded DNA in patients with lupus nephritis: correlation with severity of renal histology. *Ann Rheum Dis* 1993; 52: 14 – 20.
22. Padgett RA, Mount SM, Steitz JA, Sharp PA. Splicing of messenger RNA precursors is inhibited by antisera to small nuclear ribonucleoprotein. *Cell* 1983; 35: 101 – 7.
23. Vencovský J, Kafková J, Štork J, Dostál C. Antinukleární a anticytoplazmatické autoprottilátky u systémových revmatických onemocnění – vyšetření imunoblotingem. *Čes Revmatol* 1997; 5: 71 – 81.
24. Clark G, Reichlin M, Tomasi TB. Charakterization of a soluble cytoplasmic antigen reactive with sera from patients with systemic lupus erythematosus. *J Immunol* 1969; 102: 117 – 26.
25. Alspaugh MA, Talal A, Tan EM. Differentiation and characterization of autoantibodies and their antigens in Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1976; 19: 216 – 21.
26. Simmons-O' BE, Chen S, Watson R et al. One hundred anti-Ro (SSA) antibody positive patients: a 10-years follow-up. *Medicine* 1995; 74: 109 – 30.
27. Reichlin M, Brucato A, Frank MB et al. Concentration of autoantibodies to native 60-kd Ro/SSA and denatured 52-kd Ro/SSA in eluates from the heart of a child who died with congenital complete heart block. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1698 - 1703.
28. Teh LS, Isenberg DA: Antiribosomal P protein antibodies in systemic lupus erythematosus: a reappraisal. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 307 – 15.
29. Derksen RHWM, van Dam AP, Gmeling Meyling FHJ, Bjijsma JWJ, Smeenk RJT. A prospective study on ribosomal P proteins in two cases of familial lupus and recurrent psychosis. *Ann Rheum Dis* 1990;49: 779 – 82.
30. Hulsey M, Goldstein R, Scully L, Surbeck W, Reichlin M. Anti-ribosomal P antibodies in systemic lupus erythematosus: a case-control study correlating hepatic and renal disease. *Clin Immunol Immunopathol* 1995; 74: 252 – 6.
31. Bluestein HG. Antibodies to neurons. In: Wallace DJ, Hahn BH. *Dubois' Lupus Erythematosus*. Lea&Febiger, Philadelphia, London 1993; 254 – 9.
32. How A, Dent PB, Liao SK, Denburg JA. Antineuronal antibodies in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1985; 25: 789 – 95.

33. Sotelo J, Gibbs JR, Gajdusek DC. Autoantibodies against axonal neurofilaments in patients with Kuru and Creutzfeldt-Jacob disease. *Science* 1980; 210: 190 – 6.
34. Kornguth S, Kalinke T, Grunwald G, Schutta H, Dahl D. Antineurofilament antibodies in the sera of patients with small cell carcinoma of the lung and with visual paraneoplastic syndrome. *Cancer Res* 1986; 46: 2588 – 95.
35. Greenlee J, Brashear HR. Antibodies to cerebellar purkinje cells in patients with paraneoplastic cerebellar degeneration and ovarian carcinoma. *Ann Neurol* 1983; 14: 609 – 13.
36. Senécal J-L, Oliver JM, Rothfield N. Anticytoskeletal autoantibodies in the connective tissue diseases. *Arthritis Rheum* 1985; 28: 889 – 98.
37. Mark L Robbins, Kornguth SE, Bell CL, Kalinke T, England D, Turski P, Graziano FM. Antineurofilament antibody evaluation in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. Combination with anticardiolipin antibody assay and magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum* 1988; 31(5): 623 – 31.
38. Meroni PL, D' Cruz D, Khamashta M, Youinou P, Hughes GRPV. Anti-endothelial cell antibodies: only for scientists or for clinicians too? *Clin Exp Immunol* 1996; 104: 199 – 202.
39. Winfield JB. Antilymphocyte autoantibodies. In: Wallace DJ, Hahn BH. *Dubois' Lupus Erythematosus*. Lea&Febiger, Philadelphia, London 1993; 505 – 10.
40. Bluestein HG. Neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1987; 317: 309 – 11.
41. Caterall RD. Biological false positive reactions nad systemic disease. In Walker G (ed) *Ninth Symposium in Advanced Medicine*, London: Pitman Medical: 1973; 97 – 111.
42. Harris EN, Gharavi AE, Boey ML et al. Anticardiolipin antibodies: detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Lancet* iii: 1983; 1211 – 14.
43. Loizou S, Mc Crea JD, Rudge AC, Reynolds R, Boyle CC. Measurement of anti-cardiolipin antibodies by an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA): Standardization and quantitation of results. *Clin exp Immunol* 1985; 62: 3, 738 – 45.
44. Harris EN, Gharavi AE, Asherson RA: Cerebral infarction in systemic lupus: association with anticardiolipin antibodies. *Clin Exp Rheumatol* 1984; 2: 47 – 51.
45. Feinstein DI and Rapport SI. Acquired inhibitors of Blood Coagulation. *Prog Hemos Thromb* 1972;1: 75 – 95.
46. Galli M, Comfurius P, Maasem C et al. Anticardiolipin antibodies (ACA) are directed not to cardiolipin but to a plasma cofactor. *Lancet* 1990; 335: 1544 – 7.
47. Mc Neil HP, Simpson RJ, Chesterman CN et al. Antiphospholipid antibodies are directed against a complex antigen that includes a lipid binding inhibitor of coagulation: beta2-glykoprotein I (apolipoprotein H). *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 4120 – 4.
48. Dostál C, Vencovský J a spol. Antifosfolipidové protilátky, Systémový lupus erytematodes, Medprint Praha 1997; 57 – 64.

49. Sipek-Dolnicar A, Hojnik M, Bozic B, Vizjak A, Rozman B, Ferluga D. Clinicla presentations and vascular histopatology in autopsied patients with systemic lupus erythematosus nad anticardiolipin antibodies. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20 (3): 335 – 42.
50. Marai I, Levi Y, Godard G, Shoenfeld Y. Following 90 patients with antiphospholipid syndrome with antibody titers and correlations with clinical manifestations: symptoms of the disease, a new antibody and correlations with clinical manifestations in the Israeli population. *Harefuah* 2001; 140(6): 495 – 500.
51. Toubi E, Khamashta MA, Panarra A et al: Association of antiphospholipid antibodies with central nervous systém disease in systemic lupus erythematosus. *Amer J Med* 1995; 99: 397 – 401.
52. Bonfa E, Golombek SJ, Kaufmann LD et al.: Association between lupus psychosis and antiribosomal P protein antibodies. *A Engl J Med* 1987; 317: 265 – 71.
53. Kano S, Nakomori T, Imafuku I, Sudo A, Inomori S, Murayama S, Kunimoto M. Overlap syndrom of systemic lupus erythematosus and dermatomyositis presented a large demyelinating subcortical lesion mimicking brain tumor and high leve of CSF antineuronal and serum anti-ribosomal P antibodies. *Rinsho Shinkeigaku* 2002; 42(3): 197 – 201.
54. Cronin ME. Musculoskeletal manifestations of SLE. *Rheum Dis Clin North Am* 1988; 14: 99-116.
55. Finol HR, Montagnani S, Marquez A et al. Ultrastructural pathology of sceletal muscle in SLE. *J Rheumatol* 1990; 17: 210-9.
56. Segal AM, Calabrese LH, Ahmed M et al. The pulmonary manifestations of SLE. *Semin Arthritis Rheum* 1985; 14: 202-24.
57. Dostál C a spol.: Projevy postižení plic. V: Dostál C, Vencovský J (eds.), *Systémový lupus erytematodes*, Medprint, Praha 1997, 88-91.
58. Kabakov AE, Rertov VV, Saenko VA et al. The atherogenic effect of lupus sera: SLE immune complexes stimulate the accumulation of cholesterol in cultured smooth muscle cells form human aorta. *Clin Immunol Immunopathol* 1992; 63: 214-20.
59. Korbet SM, Schwartz MM, Lewis AJ. Immune complex deposition and coronary vasculitis in SLE. *Amer J Med* 1984; 77: 141-5.
60. Hochberg MC: Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997, 40(9):1725.
61. Dostál C a spol.: Postižení ledvin u SLE. V: Dostál C, Vencovský J (eds.), *Systémový lupus erytematodes*, Medprint, Praha 1997, 117-35.
62. Adelman DC, Saltiel E, Klinenberg JR: The neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus: an overview. *Semin Arthritis Rheum* 1986; 15: 185 – 99.
63. Sibley JT, Olszynski WP, Decoteau WE, Sunduram MB: The incidence and prognosis of central nervous systém disease in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1992; 19: 47 – 52.

64. Dostál C a spol.: Projevy postižení centrálního nervového systému - neuropsychiatrické příznaky. V: Dostál C, Vencovský J (eds.), Systémový lupus erythematosus, Medprint, Praha 1997, 25-37,97-110.
65. Dostál C, Peterová V, Palečková A, Vencovský J. Cerebral disease in SLE: selected autoantibodies and major central nervous system disorders. *Lupus* 1996; 5: 544.
66. West SG. Neuropsychiatric lupus. *Rheum Dis Clin North Amer* 1994; 20:129-58.
67. ACR Ad hoc Committee on Neuropsychiatric Lupus Nomenclature. The American College of Rheumatology Nomenclature and Case Definitions for Neuropsychiatric Syndromes. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1649-52.
68. Wolf J, Niedermaier A, Bergner R, Lowitzsch K. Zerebrale vaskulitis als Erstmanifestation eines systemischen Lupus erythematosus. *Dtsch Med Wschr* 2001; 126: 947-50.
69. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH and the Committee on Prognosis Studies in SLE: Derivation of the SLEDAI: a disease activity index for lupus patients. *Arthritis Rheum* 1992;35:630-640.
70. Weiner SM, Ottde A, Uhl M, Brink I, Schumacher M, Peter HH. Neuropsychiatric involvement in systemic lupus erythematosus, part 2: diagnostic and therapy. *Med Klin* 2003; 98(2): 79 – 90.
71. Linková L, Peterová V, Olejárová M, Seidl Z, Dostál C: Neuropsychiatrické postižení u pacientů se systémovým lupus erythematosus, *Čes Revmatol* 2003; (11), No 2: 78 -82.
72. Lauterburg PC: Image formation by induced local interactions: examples employing nuclear magnetic resonance, *Pure Appl Chem* 1974; 40, 149 - 55.
73. Mansfield P, Pykett IL: Biological and medical imaging by NMR. *J Magn Reson* 1978; 29, 355 - 8.
74. Mudsley A: Multiple- lin - scanning spin density imaging. *J Magn Reson* 1980; 41, 112 - 7.
75. Vermess M, Bernstein RM, Bydder GM, Steiner RE, Yang IR, Hughes GRV: Nuclear magnetic resonance (NMR) imaging of the brain in systemic lupus erythematosus. *J Comput Assist Tomogr* 1983; 7: 461 - 7.
76. Sewell KL, Livneh A, Aranow CB, Grayze AI: Magnetic resonance imaging versus computed tomographic scanning in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1989; 86 (5): 625 - 6.
77. Wood ML, Wehrli FW: Principle of magnetic resonance imaging. In: *Magnetic Resonance Imaging*, Ed.: Mosby 1999 USA, 1-14.
78. Felmlee JR, Morin RL: Basic principles and terminology of magnetic resonance imaging. In: *MRI of the musculoskeletal system*, Ed.: Lippincott – Raven 1996, USA 1 - 36.
79. Žižka J: Technické aspekty zobrazování magnetickou rezonancí. *Praktická radiologie* 1996; 2, 3: 4 - 9.

80. Böhm J, Obenberger J, Peterová V, Dostál C: Systémový lupus erythematosus a computerová tomografie mozku, Česká revmatologie 1998; 6, 156 - 9.
81. Parizel PM, Tanghe H, Hofman PAM: Magnetic resonance imaging of the brain. In: Clinical MR imaging: a practical approach. Springer Berlin 1999, 61 - 125.
82. Ehman RL: Interpretation of magnetic resonance images. In: MRI of the musculoskeletal systém, Ed.: Lippincott – Raven 1996, USA 1 - 36.
83. Gore CJ, Kennan RP: Physical and psychological basis of magnetic relaxation In: Magnetic resonance imaging, Ed. Mosby 1999, USA 33 – 42.
84. Hendrik RE: Image contrast and noise. In: : Magnetic resonance imaging, Ed. Mosby 1999, USA 43-67.
85. Joseph PM: Principles of image formation, In: Magnetic resonance imaging of the brain and spine, Ed.: Raven Press 1991, USA 23 - 38.
86. Žížka J, Černoch Z a spol.: Onemocnění bílé hmoty. Neuroradiologie, Schering 1998; 10: 383 – 99.
87. Gore JC: Contrast agents and relaxation effects. In: Magnetic resonance imaging of the brain and spine, Ed.:Raven Press 1991, USA 69 - 86.
88. Gore CJ, Kennan RP: Physical and psychological basis of magnetic relaxation In: Magnetic resonance imaging, Ed. Mosby 1999, USA 33-42.
89. Viták T, Seidl Z, Obenberger J, Daneš J: Použití paramagnetické kontrastní látky Gd-DTPA při magnetické rezonanční angiografii; 1999.
90. Yucel, Kent E: Magnetic Resonance Angiography. A Practical Approach 1995; 227 –33.
91. Sorensen GA, Rosen BR: Functional MRI of the brain, In: Magnetic resonance imaging of the brain and spine, Lippincott – Raven 1996, USA 1501 – 45.
92. Mock BJ, Lowe MJ, Turski PA: Functional magnetic resonance imaging, In: Magnetic resonance imaging, Ed. Mosby 1999, USA 1555 – 1574.
93. Hahn EL: Spin echoes, Phys Rev 1950; 80: 580 – 94.
94. Carr HY, Purcell EM: Effects of diffusion on free precession in nuclear magnetic resonance experiments, Phys Rev 1954; 94: 630 – 5.
95. Stejskal EO, Tanner JE: Spin diffusion measurements: Spin echo in the presence of a time-dependent field gradient. J Chem Phys 1965; 42: 288 – 92.
96. Takano K, Tatlisumak T, Fisher M: Use of diffusion –weighted MRI in ischemic stroke, International medical imaging 1996; (VI) 3: 16 – 8.
97. Moseley ME, Butts K: Diffusion and perfusion, In: Magnetic resonance imaging, Ed. Mosby 1999, USA 1515 – 38.
98. Worthy SA, Henderson J, Griffiths PD et al: The role of duplex sonography and angiography in the investigation of carotid artery disease. Neuroradiology 1997; 39, 122 - 6.

99. Perl J II, Turski PA, Masaryk TJ: MR angiography – techniques and clinical applications, In: Magnetic resonance imaging of the brain and spine, Lippincott – Raven 1996, USA 1547 – 1618.
100. Sabet A, Sibbitt WL Jr., Stidley CA et al.: neurometabolite markers of cerebral injury in the antiphospholipid antibody syndrome of systemic lupus erythematosus. *Stroke* 1998; 29: 2254 – 60.
101. Lenkinski RE, Schnall MD: MR spectroscopy and the biochemical basis of neurological disease, In: Magnetic resonance imaging of the brain and spine, Lippincott – Raven 1996, USA 1619 – 53.
102. Matson GB, Weiner MW: Spectroscopy, In: Magnetic resonance imaging, Ed. Mosby 1999, USA 181 – 214.
103. Fan G, Wu Z, Chen L, Guo Q, Ye B, Mao J: Hypoxia – ischemic encephalopathy in full. Term neonate: correlation proton MR spectroscopy with MR imaging, *Eur J Radiol* 2003; 45 (2): 91 – 8.
104. Li BS, Soher BJ, Mannon LJ, Grossman RI, Goenen O: Brain metabolite profiles of T1-hypointense lesions in relapsing – remitting multiple sclerosis, *Am J Neuroradiol* 2003; 24 (1): 68 – 74.
105. Danielsen ER, Ross BD: Neurospectroscopy, In: Magnetic resonance imaging, Ed. Mosby 1999, USA 1595 – 1636.
106. Hachulla E, Michon Pasturel U, Leys D, Pruvo JP et al.: Cerebral magnetic resonance imaging in patients with or without antiphospholipid antibodies. *Lupus*, 1998; (7), 124 – 31.
107. Rovaris M, Inglese M, Viti B, Ciboddo G et al.: The contribution of fast FLAIR MRI for lesion detection in the brain of patients with systemic autoimmune diseases. *J. Neurol.* 2000; 2347, 29 – 33.
108. Jensen MC, Brant-Zawadski MN, Jacobs BC: Ischemia. In Magnetic resonance imaging, Ed. Mosby 1999, USA 1255 - 74.
109. Peterová V, Dostál C, Obenberger J, Seidl Z, Viták T. MRI findings in patients with lupus erythematosus. *Eur J Neurol* 1997; 4:123.
110. Mc Cune WJ, Mc Guire A, Aisen A, Gebarski S: Identification of brain lesions in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus by magnetic resonance scanning. *Arthritis Rheum.* 1988, 31 (2), 159 – 66.
111. Shibata M, Kibe T, Fujimoto S, Ishikawa T et al.: Brain injury and neurometabolic abnormalities in systemic lupus erythematosus. *Radiology* 1998; (209): 79 – 84.
112. Jacobs L, Kinkel PR, Costello PB, Alukal MK, Kinkel WR, Green FA: Central nervous system lupus erythematosus, *Ann. Rheum. Dis.*, 1989; (48), 1014 – 22.
113. Brant-Zawadski MN, Atkinson D, Detrick M, et al.: Fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) for assessment of cerebral infarction: initial clinical experience in 50 cases, *Stroke* 1996; (27): 187.

114. De Coene B, Hajnal JV, Gatehouse p, et al.: MR of the brain using fluid- attenuated inversion recovery (FLAIR) pulse sequences, AJNR 1992; (13): 1555.
115. Černoch Z, Žižka J, Eliáš P: Cévní mozkové léze. Neuroradiologie, Nukleus Hradec Králové, 2000; 181 – 231.
116. Woodward P, Orrison W: MR Vascular Imaging. MRI Optimization a hands – on approach, USA San Francisco, 2001; 69 - 81.
117. Bradley WG, Jr.: Hemorrhage. Magnetic resonance imaging, Ed. Mosby 1999, USA 1329 – 46.
118. Sze GK: Infection and inflammation . Magnetic resonance imaging, Ed. Mosby 1999, USA 1361 – 78.
119. Lakhanpal SK, Maravilla KR: Multiple sclerosis. Magnetic resonance imaging, Ed. Mosby 1999, USA 1379 – 1402.
120. Mc Donald et al. Recommended diagnostic criteria for MS. Ann Neurol 2001; 50: 121 – 7.
121. Vyhnálek L: Metabolické a degenerativní onemocnění mozku; Radiodiagnostika – kapitoly z klinické praxe. Gradaavicum 1998; 350 – 3.
122. Tanenbaum LN: Degenerative, toxic and metabolic diseases. Neuroradiology a study guide. Mc Graw – Hill, USA 2001; 323 – 36.
123. Lexa FJ, Trojanowski JQ, Braffman BH, Atlas SW: The aging brain and neurodegenerative diseases. Magnetic resonance imaging of the brain and spine, Lippincott – Raven 1996, USA 803 –70.
124. Filippi M, Marciano A, Capra R, Rocca BA, Prandini F, Gasparotti R, Horsfield MA, Comi G: The effect of imprecise repositioning on lesion volume measurements in patients with multiple sclerosis. Neurology 1997; 49: 274-6.
125. Silver NC, Lai M, Symms MR, Barker GJ, Mc Donald WI, Miller DH: Serial magnetization transfer imaging to characterize the early evolution of new MS lesions. Neurology 1998; 51: 758-64.
126. Saindane AM, Ge BAY, Udupa JK, Babb JS, Mannon LJ, Grossman RI: The effect of gadolinium -enhancing lesions on whole brain atrophy in relapsing - remitting MS. Neurology 2000; 55: 61 - 65.
127. Lee MA, Smith S, Palace J, Narayanan S, Silver S, Minicucci L et al. Spatial mapping of T2 and gadolinium-enhancing T1 lesion volumes in multiple sclerosis: evidence for distinct mechanisms of lesion genesis? Brain 1999, 122; 1261-70.
128. Truyen L, Waesberghe JHTM, Walderveen MAA, et al: Accumulation of hypointense lesions ("black holes") on T1 spin-echo MRI correlates with disease progression in multiple sclerosis. Neurology 1996; 47: 1469 - 76.
129. Barkhof F, Hommes OR, Scheltens P, Valk J: Quantitative MRI changes in gadolinium - DTPA enhancement after high-dose intravenous methylprednisolone in multiple sclerosis. Neurology 1991; 41: 1219-22.

130. Saiz A, Carreras E, Berenguer J, Yague J, Martinez C et al: MRI and CSF oligoclonal bands after autologous hematopoietic stem cell transplantation in MS. *Neurology* 2001; 56: 1084 - 1089.
131. Goodkin DE, Rooney WD, Sloan R, Bacchetti P, Gee L et al. A serial study of new MS lesions and the white matter from which they arise. *Neurology* 1998; 51: 1689 - 97.
132. Paesschen WV, Connely A, Johnson ChL, Duncan JS: The amygdala and intractable temporal lobe epilepsy: a quantitative magnetic resonance imaging study. *Neurology* 1996; 47: 1021-31.
133. Kuzniecky R, Ho SS, Martin R, Faught E, Morawetz R, Palmer C, Gilliam F: Temporal lobe developmental malformations and hippocampal sclerosis. *Neurology* 1999; 52: 479-84.
134. Kuzniecky R, Hugg JW, Hetherington H, Butterworth E, Bilir E, Faught E, Gilliam F: Relative utility of H spectroscopic imaging and hippocampal volumetry in the lateralization of mesial temporal lobe epilepsy. *Neurology* 1998; 51: 66-71.
135. Mohamed A, Willie E, Ruggieri P, Kotagal P, Babb T et al. Temporal lobe epilepsy due to hippocampal sclerosis in pediatric candidates for epilepsy surgery. *Neurology* 2001; 56: 1643-49.
136. Scott RC, Gadian DG, Cross JH, Wood SJ, Neville BGR, Connely A: Quantitative magnetic resonance characterization of mesial temporal sclerosis in childhood. *Neurology* 2001; 56: 1659-65.
137. Tarrka R, Paakko E, Pyhtinen J, Uhari M, Rantala H: Febrile seizures and mesial temporal sclerosis. *Neurology* 2003; 60: 215-18.
138. Ho SS, Kuzniecky RI, Gilliam F, Faught E, Morawetz R. Temporal lobe developmental malformations and epilepsy. *Neurology* 1998; 50: 748 - 54.
139. Clifford RJ, Peterson RC, O'Brien, Tangalos EG: MR-based hippocampal volumetry in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Neurology* 1992; 42: 183-8.
140. Callen DJA, Black SE, Gao F, Caldwell CB, Szalai JP: Beyond the hippocampus. MRI volumetry confirms widespread limbic atrophy in AD. *Neurology* 2001; 57: 1669-74.
141. Schocke MFH, Seppi K, Esterhammer R, Kremser C, Jaschke W, Poewe W, Wenning GK. Diffusion-weighted MRI differentiates the Parkinson variant of multiple system atrophy from PD. *Neurology* 2002; 58: 575 -80.
142. Peterson RC, Jack CR, Xu YC, Waring SC et al. Memory and MRI-based hippocampal volumes in aging and AD. *Neurology* 2000; 54: 581-7.
143. Laakso MP, Partanen K, Riekkinen P, Lehtovirta M, Helkala EL, Hallikainen M, Hänninen T, Vainio P, Soininen H. Hippocampal volumes in Alzheimer's disease, Parkinson's disease with and without dementia, and in vascular dementia: An MRI study. *Neurology* 1996; 46: 678-81.
144. Hashimoto M, Kitagaki H, Imamura T, Hirono N, Shimomura T, Kazui H, Tanimukai S, Hanihara T, Mori E: Medial temporal and whole-brain atrophy in dementia with Lewy bodies. *Neurology* 1998; 51: 357-62.

145. Kidron D, Black SE, Stanchev P, Buck B, Szalai JP, Parker J, Szekely C, Bronskill MJ: Quantitative MR volumetry in Alzheimer's disease - Topographic markers nad the effects of sex and education. *Neurology* 1997; 49: 1504-12.
146. Chamberlain MC, Bloom JC: Leptomeningeal metastases: Indium - DTPA CSF flow studies. *Neurology* 1991; 41: 1765 - 69.
147. Cascino GD, Jack CR Jr, Parisi JE et al: Magnetic resonance imaging – based volume studies in temporal lobe epilepsy: pathological correlations. *Ann Neurol* 1991; 30: 31-6.
148. Cascino GD, Jack CR Jr, Sharbrough FW, Kelly PJ, Marsh MD: MRI assessments of hippocampal pathology in extratemporal lesional epilepsy. *Neurology* 1993; 43: 2380-2.
149. Spencer SS, McCarthy G, Spencer DD. Diagnosis of medial temporal lobe seizure onset: Relative specificity and senzitivity of quantitative MRI. *Neurology* 1993; 43: 2117-24.
150. Watson C, Andermann F, Gloor P, et al: Anatomic basis of amygdaloid and hippocampal volume measurement by magnetic resonance imaging. *Neurology* 1992; 42: 1743-50.
151. Bhatia S, Bookheimer SY, Gaillard WD, Theodore WH: Measurement of whole temporal lobe and hippocampus for MR volumetry. *Neurology* 1993; 43: 2006-10.
152. Bernasconi A, Bernasconi A, Caramanos Z, Dubeau F et al.: Entorhinal cortex atrophy in epilepsy patients exhibiting normal hippocampal volumes. *Neurology* 2001; 56: 1335-39.
153. Kälviäinen R, Salmenperä T, Partanen K, Vainio P, Reikkinen P, Pitkänen A: Recurrent seizures may cause hippocampal damage in temporal lobe epilepsy. *Neurology* 1998; 50: 1377-82.
154. Cendes F, Andermann F, Gloor P, Cendes IL, Andermann E, Melanson D, Gotman MJ, Robitaille Y, Evans A, Peters T: Atrophy of mesial structures in patients with temporal lobe epilepsy: cause or consequence of repeated seizures? In: *Ann Neurol* 1993; 34: 795-801.
155. Landingham KE, Heinz ER, Cavazos JE, Lewis DV: Magnetic resonance imaging evidence of hippocampal injury after prolonged focal febril convulsion. *Ann Neurol* 1998; 43: 413-26.
156. Bosma GP, Rood MJ, Huizinga TW, de Jong BA, Bollen EL, van Buchem MA: Detection of cerebral involvement i patients with active neuropsychiatric systemic lupus erythematosus by the use of volumetric magnetization transfer imaging. *Arthritis Rheum* 2000;43(11):2428-36.
157. Bosma GP, Meddelkoop HA, Rood MJ, Bollen EL, Huizinga TW, van Buchem MA: Association of global brain damage and clinical functioning in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2002;46(10):2665-72.
158. Ainiala H, Dastidar P, Loukkola J et al.: Cerebral MRI abnormalities and their association with neuropsychiatric manifestations in SLE: a population based study. *Scand J Rheumatol* 2005;34:376-82.

159. Vaněčková M, Seidl Z, Krásenský J et al.: Nové trendy v zobrazování magnetickou rezonancí u roztroušené sklerózy mozkomíšní. Technika MR volumetrie vyvinutá a prováděná naším pracovištěm. Čes. Radiolog. 2002;56(6):327-30.
160. Brandt JT, Tripplett DA, Alving B, Scharrer I: Criteria for the diagnosis of lupus anticoagulants: an update. Thromb Haemost 1995;74: 1185-90.
161. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T et al.: International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. Arthritis Rheum 1999;42:1309-11.
162. Sibbitt WL Jr, Brooks WM, Haseler LJ et al.: Spin-spin relaxation of brain tissues in systemic lupus erythematosus: a method for increasing the sensitivity of magnetic resonance imaging for neuropsychiatric lupus. Arthritis Rheum 1995;38:810-8.
163. Chinn RJS, Wilkinson ID, Hall-Craggs MA et al.: Magnetic resonance imaging of the brain and cerebral proton spectroscopy in patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1997;40 (I):36-6.
164. Taccari E, Scavalli AS, Spadaro A et al.: Magnetic resonance imaging (MRI) of the brain in SLE: ECLAM and SLEDAI correlations. Clin Exper Rheum 1994;12:23-8.
165. Ainiala H, Hietaharju A, Loukkola J et al.: Validity of the new American College of Rheumatology criteria for neuropsychiatric lupus syndromes: a population-based evaluation. Arthritis Rheum 2001;45:419-23.
166. Mastorodemos V, Mamoulaki M, Kritikos H, Plaitakis A, Boumpas DT: Central nervous system involvement as the presenting manifestation of autoimmune rheumatic diseases: an observational study using the American College of Rheumatology nomenclature for neuropsychiatric lupus. Clin Exp Rheumatol 2006;24: 629-35.
167. Bruce IN: Atherogenesis and autoimmune disease: the model of lupus. Lupus 2005;14:687-90.

8. SEZNAM PRACÍ AUTORA

8.1. Literatura

1. Peterová V, Dostál C, Linková L, Seidl Z, Olejárová M, Havrdová E, Zvárová J, Zvára K, Viták T, Tichá V, Daneš J: Rozdíly mezi supratentoriálními ložisky v MR nálezech mozku u nemocných s neuropsychiatrickým lupusem a roztroušenou sklerózou. Čes Slov Neurol Neurochir 2003; 66/99(1): 38 - 44.
2. Linková L, Peterová V, Olejárová M, Seidl Z, Dostál C: Neuropsychiatrické postižení u pacientů se systémovým lupus erythematoses, Čes Revmatol 2003; (11), No 2: 78 -82.
3. Peterová V, Dostál C, Linková L, Seidl Z, Olejárová M, Havrdová E, Zvárová J, Zvára K, Viták T, Tichá V, Daneš J. Rozdíly ve velikosti a četnosti patologických ložisek v bílé hmotě mozku v MR nálezech u nemocných s neuropsychiatrickým lupusem a roztroušenou sklerózou. Čes Radiol 2003; 57 (4): 205 - 9.
4. Linková L: Novinky ve zobrazování mozku u neuropsychiatrického lupusu, Lékařské listy 2004; 53 (13): 12.
5. Šedová L, Olejárová M, Veselá M, Linková L, Vencovský J, Peterová V, Adam P, Kalous K, Dostál C: Současné postižení centrálního a periferního nervového systému u systémového lupus erythematoses. Čes Revmatol 2004; (12), No 3: 129-33.
6. Linková L, Peterová V, Krásenský J, Olejárová M, Seidl Z, Daneš J, Dostál C: Volumetrické měření patologických ložisek v bílé hmotě mozku u nemocných s neuropsychiatrickým lupus erythematoses. Vnitř Lék 2005; 51(5): 626-7.
7. Linková L, Peterová V, Bušek P, Olejárová M, Dostál C. Klinické projevy a pomocná vyšetření u nemocných s neuropsychiatrickým lupusem. Vnitř Lék 2005;51(10), s.1206.
8. Mašín Z, Peterová V, Krásenský J, Peterová L, Linková L. Srovnání sekvencí při volumetrii objemů mozku u zdravých osob. Vnitř Lék 2005;51(10), s.1206.
9. Peterová V, Faber J, Linková L, Olejárová M, Dostál C. Epileptické záchvaty u nemocných s neuropsychiatrickým lupusem. Vnitř Lék 2005;51(10), s.1209-10.
10. Peterová V, Kupka K, Linková L, Olejárová M, Rysová L, Dostál C. Korelace MR a SPECT nálezů u nemocných s neuropsychiatrickým lupusem. Vnitř Lék 2005;51(10), s.1210.
11. Peterová V, Linková L, Olejárová M, Zvárová J, Dostál C. Určité rysy supratentoriálních ložisek u nemocných s roztroušenou sklerózou. Vnitř Lék 2005;51(10), s.1210-11.
12. Podrazilová L, Peterová V, Olejárová M, Seidl Z, Dostál C. Antifosfolipidový syndrom – popisy dvou případů. Vnitř Lék 2006; 52 (1): 89-94.
13. Podrazilová L, Peterová V, Olejárová M, Seidl Z, Dostál C. Obtíže v diferenciální diagnostice postižení mozku u nemocného se systémovým lupus erythematoses a sekundárním antifosfolipidovým syndromem. Čes Revmatol 2006; (14), No 1: 29-33.
14. Podrazilová L, Peterová V, Olejárová M, Tegzová D, Krásenský J, Seidl Z, Kozelek P, Dostál C. Výsledky volumetrického měření patologických ložisek mozku u nemocných se systémovým lupus erythematoses. Čes Revmatol, přijato do tisku.

8.2. Abstrakta ze zahraničních sjezdů

1. Peterová V, Dostál C, Linková L, Zvárová J, Olejárová M, Seidl Z, Daneš J: The distribution of MR lesions in neuropsychiatric lupus erythematosus and multiple sclerosis patients. Abstrakta. Journal of neuroradiology, XVII th symp. neuroradiologicum 2002.
2. Linková L, Peterová V, Olejárová M, Seidl Z, Daneš J, Pavelka K, Dostál C. Features of supratentorial MR pathological lesions in neuropsychiatric lupus patients. VAS COG 2003, VIII. Goteborg, p.71.
3. Tegzová D, Linková L, Vencovský J. Dermatomyositis - difficult cases. Sborník abstrakt EULAR 2003, Lisabon.
4. Linková L, Peterová V, Olejárová M, Šimková G, Seidl Z, Dostál C. Distribution of MR pathological lesions in neuropsychiatric lupus patients. Sborník abstrakt CECR Budapešť 2004, p.13.
5. Linková L, Peterová V, Krásenský J, Olejárová M, Seidl Z, Daneš J, Dostál C: MR volumetric measurement of white matter lesions in neuropsychiatric lupus patients. Sborník abstrakt 7th International Congress SLE and Related Conditions New York 2004, p.T18B.
6. Linková L, Peterová V, Faber J, Bušek P, Dostál C: EEG and MRI brain findings in neuropsychiatric lupus patients with cognitive deficits. Sborník abstrakt EULAR Berlín 2004, p.217, TH 0367.
7. L.Linková, O.Kryštůfková, H.Dejmková, M.Olejárová, J.Vencovský, C.Dostál: Active systemic lupus erythematoses with secondary immunodeficiency and infectious complications after immunosuppressive therapy. Sborník abstrakt EULAR Vídeň 2005, p.45, SP 0139.
8. Kryštůfková O, D.Tegzová, L.Linková, J.Vencovský: Polymyositis - case presentation. Sborník abstrakt EULAR Vídeň 2005, p.45, SP 0140.
9. L.Linková, V.Peterová, M.Olejárová and C.Dostál: The age relation of the focal hyperintensities in neuropsychiatric lupus patients. Sborník abstrakt European Journal of Neurology, p.314, P 2194.
10. L.Peterová, L.Linková, J.Krásenský and V.Peterová: Some cerebral volumetric measurement in healthy volunteers in MRI. Sborník abstrakt European Journal of Neurology, p.314, P 2195.
11. L.Linková, V.Peterová, M.Olejárová and C.Dostál: Volumetrie u neuropsychiatrického lupus erythematoses. 49. sjezd Českých a Slovenských revmatologů – Piešťany – IX/05, Rheumatologia 2005;4: 185.
12. Podrazilová L, Peterová V, Olejárová M, Seidl Z, Daneš J, Dostál C. The relationship between lesion load and disease activity in acute or subacute neuropsychiatric lupus patients (diagnosis before 2 years). Neurologie pro praxi, Supplementum B 2006;7 (2):B64-5.
13. Peterová L, Mašín Z, Peterová K, Podrazilová L, Peterová V. Comparison of MR sequences and signal intensities in brain volumetry. Neurologie pro praxi, Supplementum B 2006;7 (2):B62.
14. Peterová V, Peterová K, Podrazilová L, Dostál C. Some specificities of brain MRI in neuropsychiatric lupus patients suffering from epilepsy. Comparison of MR sequences and signal intensities in brain volumetry. Abstract. XXVIII International Congress of Clinical Neuropsychology. Clin Neurophysiol 2006;117(Suppl 1): S329.
15. Peterová V, Podrazilová L, Olejárová M, Peterová K, Peterová L, Matín Z, Dostál C: Optic nerves affection in neuropsychiatric lupus patients. Abstract, 23 rd Congress of the European Committee

for Treatment and Research in Multiple Sclerosis and 12th Annual Conference of Rehabilitation in MS, Multiple sclerosis 2007, Suppl.2, 584.

16. Peterová V, Podrazilová L, Olejárová M, Peterová K, Peterová L, Matín Z, Dostál C: Differences between corpus callosum affection in patients with neuropsychiatric lupus and multiple sclerosis. Abstract, 23rd Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis and 12th Annual Conference of Rehabilitation in MS, Multiple sclerosis 2007, Suppl.2, 580.
17. Podrazilová L, Peterová V, Olejárová M, Tegzová D, Kozelek P, Dohnalová A, Krásenský J, Seidl Z, Dostál C. Volumetry in SLE patients. Abstract, EULAR, Paříž 2008.
18. Podrazilová L, Peterová V, Olejárová M, Tegzová D, Kozelek P, Dohnalová A, Krásenský J, Seidl Z, Dostál C. Volume of pathological brain foci in systemic lupus erythematosus patients. Abstract, CECR, Praha 2008.

8.3. Abstrakta z tuzemských konferencí

1. Linková L : Henoch Schonleinova vaskulitida. Mladí revmatologové - Jáchymov I/2001.
2. Peterová V, Dostál C, Linková L, Olejárová M, Seidl Z, Zvárová J: MR nálezy u neuropsychiatrického lupusu. Abstrakta. XI. neuroimunol.a likvorol. dny 2002.
3. Linková L, Dostál C, Peterová V, Olejárová M, Seidl Z: Obecné poznatky o neuropsychiatrickém lupusu. Abstrakta, 30. Šerclovy dny 2002.
4. Dostál C, Peterová V, Linková L, Olejárová M, Seidl Z: Historie a vývoj diagnostiky systémového lupus erythematosus. Abstrakta, 30. Šerclovy dny 2002.
5. Peterová V, Linková L, Olejárová M, Seidl Z, Dostál C: Specifické rysy MR nálezů u nemocných s neuropsychiatrickým lupusem. Abstrakta, 30. Šerclovy dny 2002.
6. Peterová V, Linková L, Olejárová M, Seidl Z, Dostál C: Které MR sekvence jsou v diagnostice neuropsychiatrického lupusu vhodné. Abstrakta, 30. Šerclovy dny 2002.
7. Olejárová M, Šedová L, Linková L, Veselá M, Peterová V, Adam P, Kalous K, Dostál C: Současné postižení centrálního i periferního nervového systému při SLE. Abstrakta Třeboňské revmatologické dny 15.-17.1.2003, Čes Revmatol 2, 2003: 105.
8. Peterová V, Dostál C, Linková L, Seidl Z, Olejárová M: MR nálezy u nemocných s neuropsychiatrickým lupusem. Abstrakta Třeboňské revmatologické dny 15.-17.1.2003, Čes Revmatol 2, 2003: 105.
9. Peterová V, Linková L, Dostál C, Olejárová M, Seidl Z, Daneš J: MR nálezy u nemocných s neuropsychiatrickým lupusem, Abstrakta. Neuro-ski 2003.
10. Linková L, Peterová V, Olejárová M, Krásenský J, Seidl Z, Dostál C: Magnetická rezonance u nemocných s neuropsychiatrickým lupusem, Abstrakta. Neuro-ski 2003.
11. Linková L, Olejárová M, Dostál C: Specifické protilátky u NPSLE, přednáška na semináři Neurologické kliniky I.LF UK - 16.4.2003.
12. Linková L, Peterová V, Olejárová M, Zvárová J, Seidl Z, Dostál C: Jak závisí množství patologických ložisek v obraze MR v mozku pacientů s neuropsychiatrickým lupusem na věku, prezentace na 4. studentské vědecké konferenci I.LF UK, s. 31 - 19.5.2003.
13. Linková L, Olejárová M: Optická izomerie u NSA - Dexketoprofen trometamol, prezentace na V. Slapském sympoziu rehabilitace, revmatologie a revmatochirurgie 5.-7.6.2003.

14. Linková L., Peterová V, Olejárová M, Seidl Z, Daneš J, Dostál C. Kazuistika nemocného s cévní mozkovou příhodou při SLE a sekundárním APS a s rizikovými faktory pro akcelerovanou aterosklerózu. 2. cerebrovaskulární seminář - Litomyšl 12.-13.9.2003.
15. Linková L., Peterová V, Olejárová M, Krásenský J, Seidl Z, Dostál C: Nálezy na MR mozku u pacientů s postižením nervového systému při systémovém lupus erythematoses. 47. sjezd slovenských a českých revmatologů Košice: 1. - 4.10.2003.
16. Linková L., Peterová V, Olejárová M, Krásenský J, Daneš J, Seidl Z, Dostál C: Periferní demyelinizační polyneuropatie u nemocné se SLE. 31.Šerclovy dny Harrachov: 31.10.-1.11.2003.
17. Peterová V, Linková L., Zvárová J, Olejárová M, Seidl Z, Daneš J, Dostál C: Závislost MR nálezů u nemocných s neuropsychiatrickým lupusem na věku. 31.Šerclovy dny Harrachov: 31.10.-1.11.2003.
18. Peterová V, Linková L., Faber J, Olejárová M, Bušek P, Dostál C: Nemocní se systémovým lupus erythematoses s kognitivním deficitem. 50. Společný sjezd České a slovenské společnosti pro klinickou neurofyziologii Brno: 24.-25.11.2003.
19. Tegzová D, Linková L., Vencovský J: Dermatomyozitida. Jáchymovské revmatologické dny : 3.-5.12.2003.
20. Tomasová J, Linková L., Jarošová K: Proximální myotonická myopatie. . Jáchymovské revmatologické dny: 3.-5.12.2003.
21. Linková L., Peterová V, Olejárová M, Seidl Z, Daneš J, Dostál C: Cévní mozková příhoda u nemocného se systémovým lupus erythematoses a sekundárním antifosfolipidovým syndromem. Jáchymovské revmatologické dny: 3.-5.12.2003.
22. Linková L., Peterová V, Olejárová M, Krásenský J, Seidl Z, Dostál C. Volumetrické hodnocení lézí mozku u nemocných s neuropsychiatrickým lupus erythematoses. Mladí revmatologové I/2004, Kutná Hora.
23. Linková L., Peterová V, Olejárová M, Krásenský J, Seidl Z, Dostál C. Volumetrické měření lézí v mozku u nemocných s neuropsychiatrickým lupus erythematoses pomocí magnetické rezonance. 5. studentská vědecká konference 1.LF UK V/2004, Praha.
24. Linková L., Peterová V, Olejárová M, Krásenský J, Seidl Z, Dostál C. Rozložení patologických lézí mozku v obraze MR u nemocných s neuropsychiatrickým lupus erythematoses. 48. výroční sjezd Českých a Slovenských revmatologů, České Budějovice 22.-25. září 2004.
25. Linková L., Peterová V, Krásenský J, Olejárová M, Seidl Z, Daneš J, Dostál C. Volumetrické měření lézí v mozku u nemocných s neuropsychiatrickým lupus erythematoses pomocí MR, závislost na době trvání nemoci. XXXIV. český radiologický kongres, Český Krumlov 7.-9. října 2004.
26. Linková L., Peterová V, Olejárová M, Dostál C. MR nálezy u nemocných s antifosfolipidovým syndromem. XXXIV. český radiologický kongres, Český Krumlov 7.-9. října 2004.
27. Peterová V, Linková L., Olejárová M, Dostál C. Korelace MR nálezů mozku u nemocných s neuropsychiatrickým lupusem s věkem vyšetřených. XXXIV. český radiologický kongres, Český Krumlov 7.-9. října 2004.
28. Linková L., Peterová V, Krásenský J, Olejárová M, Seidl Z, Dostál C: Závislost objemu patologických ložisek v mozku u nemocných s NPSLE na vybraných klinických parametrech nemoci, 32. Šerclovy dny, Harrachov 22-23.10.2004.

29. Peterová V, Linková L, Olejárová M, Dostál C: Léčba bolestí u nemocných s NPSLE, 32. Šerclovy dny, Harrachov 22-23.10.2004.
30. Linková L, Dostál C, Kryštůfková O : Systémový lupus erytematodes s rozvojem sekundárního imunodeficitního stavu s infekčními komplikacemi po imunosupresivní terapii, Třeboň 5.-7.1.2005.
31. Linková L, Peterová V, Olejárová M, Dostál C: Současný výskyt SLE a sekundárního antifosfolipidového syndromu, NEURO-SKI Harrachov 17.-19.3.2005.
32. Linková L, Peterová V, Krásenský J, Olejárová M, Seidl Z, Daneš J, Dostál C: Volumetrické měření patologických ložisek v bílé hmotě mozku u nemocných s neuropsychiatrickým lupus erytematodes, XXIV.Dny mladých internistů Olomouc 26.-27.5.2005, Vnitř Lék 2005; 51(5): 626-7.
33. Linková L, Peterová V, Bušek P, Olejárová M, Dostál C. Klinické projevy a pomocná vyšetření u nemocných s neuropsychiatrickým lupusem. XII výroční kongres ČIS, Praha 23-25.11.2005. Vnitř Lék 2005;51(10), s.1206.
34. Mašín Z, Peterová V, Krásenský J, Peterová L, Linková L. Srovnání sekvencí při volumetrii objemů mozku u zdravých osob. XII výroční kongres ČIS, Praha 23-25.11.2005. Vnitř Lék 2005;51(10), s.1206.
35. Peterová V, Faber J, Linková L, Olejárová M, Dostál C. Epileptické záchvaty u nemocných s neuropsychiatrickým lupusem. XII výroční kongres ČIS, Praha 23-25.11.2005. Vnitř Lék 2005;51(10), s.1209-10.
36. Peterová V, Kupka K, Linková L, Olejárová M, Rysová L, Dostál C. Korelace MR a SPECT nálezů u nemocných s neuropsychiatrickým lupusem. XII výroční kongres ČIS, Praha 23-25.11.2005. Vnitř Lék 2005;51(10), s.1210.
37. Peterová V, Linková L, Olejárová M, Zvárová J, Dostál C. Určité rysy supratentoriálních ložisek u nemocných s roztroušenou sklerozou. XII výroční kongres ČIS, Praha 23-25.11.2005. Vnitř Lék 2005;51(10), s.1210-11.
38. Podrazilová L, Peterová V, Olejárová M, Seidl Z, Kozelek P, Hájek P, Dostál C. Neuropsychiatrické postižení u nemocných se systémovým lupus erytematodes a pomocná vyšetření. Neuro-ski Harrachov; Supplementum A Neurologie pro praxi; A21.
39. Podrazilová L, Peterová V, Olejárová M, Krásenský J, Kozelek P, Seidl Z, Dostál C. Volumetrie u nemocných s neuropsychiatrickým lupus erytematodes. 7.studentská vědecká konference, 22.5.2006, Sborník abstrakt: 34-5.
40. semináře Revmatol. ústavu 2x

8.4. Vlastní originální práce s IF

1. Podrazilová L, Peterová V, Olejárová M, Tegzová D, Krásenský J, Seidl Z, Kozelek P, Dostál C. Magnetic resonance volumetry of pathological brain foci in patients with systemic lupus erythematosus. Clin and Exp Rheumatol, přijato do tisku
2. Peterová V, Dostál C, Linková L, Zvárová J, Olejárová M, Seidl Z, Daneš J. The distribution of MR lesions in neuropsychiatric lupus erythematosus and multiple sclerosis patients. Riv Neuroradiol. 2003;16: 788-91.

3. Peterová V, Linková L, Zvárová J, Olejárová M, Seidl Z, Daneš J, Dostál C. Age dependance of MR findings in neuropsychiatric lupus patients. *Vascular Dementia* 2003;6: 540-3.

9. PODĚKOVÁNÍ

Na závěr bych velmi ráda poděkovala svému školiteli Prof. MUDr. Ctiboru Dostálovi, DrSc., vedoucí lupusové skupiny, za vzorné vedení a významnou pomoc při postgraduálním studiu. Zároveň děkuji odborné poradkyni MUDr. Věře Peterové, CSc., za významnou pomoc při studiu zobrazení mozku magnetickou rezonancí a odborné konzultace.

Prof. MUDr. Karlu Pavelkovi, DrSc., řediteli Revmatologického ústavu v Praze, za vytvoření výborných podmínek k postgraduálnímu studiu. Prof. MUDr. Zdeňku Seidlovi, CSc, vedoucímu oddělení Magnetické rezonance, 1.LF UK v Praze, za vynikající spolupráci a odborné konzultace. RNDr. Janu Krásenskému, autoru počítačového programu, za pomoc při práci s programem. Za vynikající statistické zpracování děkuji Ing. Aleně Dohnalové, CSc. z Fyziologického ústavu 1.LF UK v Praze.

Děkuji také mnoha dalším kolegům z Revmatologického ústavu v Praze a oddělení Magnetické rezonance.

V neposlední řadě děkuji celé své rodině za mravní podporu.