

Souvislost disability a atrofie u roztroušené sklerózy

MUDr. Jiří Piřha

MS Centrum Teplice Neurologické oddělení KZ a.s. – Nemocnice Teplice o. z.

Atrofie mozku a míchy vzniká u roztroušené sklerózy v důsledku neurodegenerace buď demyelinizovaných axonů, nebo jejich přímým poškozením. Rozvoj nekonvenčních technik magnetické rezonance umožňuje přesnější zhodnocení globální nebo regionální atrofie, která koreluje s disability. Některé z již registrovaných léků a další, které jsou ve fázi klinického zkoušení, vykazují neuroprotektivní efekt, ovlivňují disability a tím i kvalitu života.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, atrofie, pseudoatrofie, disability, neuroprotektce.

Link atrophy and disability in multiple sclerosis

Brain and spinal cord atrophy in multiple sclerosis occurs due to neurodegeneration either demyelinated axons or their direct damage. The development of unconventional techniques of magnetic resonance imaging allows accurate assessment of global or regional atrophy that correlates with disability. Some of already registered drugs and others that are in the stage of clinical testing show a neuroprotective effect, affecting disability and therefore quality of life.

Key words: multiple sclerosis, atrophy, pseudoatrophy, disability, neuroprotection.

Neurol. praxi 2014; 15(3): 136–140

Seznam zkratek

ATP – adenosintrifosfát
BPF – brain parenchymal fraction
CIS – klinicky izolovaný syndrom
DNA – deoxyribonukleová kyselina
DIR – double inversion recovery
DTI – diffusion tensor imaging
EDSS – Expanded Disability Status Scale
MR – magnetická rezonance
MRS – MR spektroskopie
MFIS – Modified Fatigue Impact Scale
MSFC – Multiple Sclerosis Functional Composite
NAWM – normal appearing white matter
RS – roztroušená skleróza
SPRS – sekundárně progresivní RS
RRRS – relaps remitující RS
SIENA – structural image evaluation using normalization change of atrophy

Úvod

Roztroušená skleróza (RS) je chronické zánětlivé onemocnění s podílem neurodegenerace. Projevuje se mnohočetnými lézemi v bílé hmotě, které jsou snadno detekovatelné na magnetické rezonanci (MR). Vyznačují se pestrou škálou patologických procesů včetně zánětu, demyelinizace, remyelinizace, edému, axonálního poškození a gliózy (Lassmann, 2008). Všechny tyto jevy vedou k podstatným změnám v objemu mozkové tkáně. Atrofie však může probíhat i nezávisle na počtu a objemu lézí. Několik studií prokázalo roční úbytek objemu mozkové tkáně u nemoc-

ných s RS v rozmezí od 0,6 do 1,0%, v porovnání s přirozeným stárnutím, při kterém dochází k poklesu objemu cca o 0,2% (Rovaris et al., 2001).

Četné léze jsou přítomné též v šedé hmotě, jsou ale méně nápadné v důsledku menší akumulace vody. Při konvenčním vyšetření MR je korová patologie většinou charakterizovaná ztrátou objemu, který je patrný již v samotném počátku onemocnění (De Stefano et al., 2003). Je způsobena kortikálním prořídnutím neuronů a subkortikální atrofii.

Disability je měřena pomocí EDSS (Expanded Disability Status Scale) nebo MSFC (Multiple Sclerosis Functional Composite). Existuje řada prací, studujících závislost mezi těmito škálami a objemem lézí globálně nebo regionálně. V několika posledních letech vyšla najevo řada nových skutečností, které blíže objasňují souvislosti atrofie a disability v patologických i klinických souvislostech. To se odráží i v léčebných možnostech, které ovlivňují disability a tím i kvalitu života pacientů s RS.

Biologické mechanismy neurodegenerace

Hlavní příčinou ireverzibilní disability je u RS neurodegenerace demyelinizovaných axonů. Částečně, či zcela demyelinizované axony se ocitají v prostředí se zvýšenou hladinou reaktivních forem dusíku, kyslíku a železa. Tyto axony jsou velmi citlivé na metabolický stres. K tomu, aby se udrželo alespoň částečné vedení akčního

potenciálu, je zapotřebí zvýšená exprese a redistribuce Na^+ kanálů, což zvyšuje nároky na adenosintrifosfát (ATP) (Craner et al., 2004). Bylo zjištěno, že u poškozených axonů dochází až k trojnásobnému zvýšení mitochondrií ve srovnání s normální tkání. Přesto však mitochondrie podléhají oxidativnímu stresu, což vede k poškození mitochondriální DNA. Mitochondriální dysfunkce vede ke zvýšené glykolýze tak, aby byly splněny požadavky na zvýšenou potřebu ATP. V důsledku zvýšené akumulace Na^+ dochází ke zvýšenému influxu iontů Ca^{2+} . Dalším faktorem, který může vést k přetížení Ca^{2+} je zvýšená hladina excitotoxických aminokyselin, glutamátu a aspartátu. Důsledkem je Ca^{2+} indukovaná apoptóza (Paling et al., 2011).

Některé axony však podléhají degeneraci a zániku bez předchozí demyelinizace vlivem cytokinů, aktivované mikroglie, makrofágů a T buněk (cytotoxické lymfocyty, Th17 buňky) (obrázek 1). Je tomu tak zejména v mozkové kůře, kde těla neuronů nejsou chráněna myelinem. Neuronální poškození, přetnutí a ztráta dendritické arborizace, snížení denzity neuronálních synapsí jsou charakteristické u kortikálních lézí, které v některých případech předcházejí lézím v oblasti bílé hmoty (Lucchinetti et al., 2011). V degeneraci axonů mají významnou roli i depozita železa.

V dnes již klasické práci z r. 1998 Trapp a spol. našli u skupiny 11 pacientů s RS v autopsických vzorcích mozkové tkáně v aktivních lézích průměr-

Tabulka 1. Efekt léků ovlivňujících průběh onemocnění (DMD) na objem mozkové tkáně u roztroušené sklerózy (podle Radü EW, Bendfeldt K, Mueller-Lenke N, Magon S, Sprenger T. Brain atrophy: an in-vivo measure of disease activity in multiple sclerosis. *Swiss Med Wkly.* 2013; 21: 143)

DMD	Typ RS	n	Efekt (p hladina), délka podávání
Fingolimod (1,25 nebo 5 mg p.o., denně) ¹	RRMS	1,292	< 0,001 (0–12 měsíců)
Fingolimod (1,25 or 5 mg p.o. denně) ²	RRMS	1,272	< 0,001 (0–24 měsíců)
Laquinimod (0,6 mg p.o. denně) ²	RRMS	1,106	< 0,001 (0–24 měsíců)
IFNβ-1a (30 μg i.m., týdně) ²	RRMS	156	< 0,001 (1. rok, 2. rok)
IFNβ-1a (60 μg i.m., týdně) ²	PPMS	50	0,025 (2 roky)
IFNβ-1a (22 μg s.c., týdně) ²	CIS	264	0,0031 (0–24)
IFNβ-1b (250 μg s.c., obden) ²	CIS	221	0,121 (5 let)
IFNβ-1b (8 MIU s.c., obden) ²	SPMS	95	0,34 (0–36 měsíců)
Natalizumab (300 mg i.v., každé 4 týdny) ²	RRMS	942	0,822 (0–24 měsíců) 0,004 (12–24 měsíců)
Natalizumab (experimentální léčba) ¹	RRMS	26	0,05 (1,5 rok)
Glatiramer acetát (20 mg s.c., denně) ²	RRMS	227	0,88 (18 měsíců)
Cladribin (0.7 or 2,1 mg/kg, s.c.) ²	PPMS	159	0,34 (12 měsíců)
Ibutilast (60mg oral, 3 x denně) ²	RRMS	297	0,04 (1rok)

¹ vs IFNβ, ² vs placebo, ³ zkřížená studie, CDMS – klinicky definitivní RS; CIS – klinicky izolovaný syndrom; IFN – interferon; RRMS – relaps remitující RS; SPMS – sekundárně progresivní RS, p.o. – perorálně, s.c. – subkutánně, i.m. – intramuskulárně, p – hladina vyjadřuje signifikantní redukci atrofie

ne 11 236 přerušovaných axonů v jednom kubickém milimetru (Trapp et al., 1998). Jedním z důležitých poznatků bylo zjištění, že axonální a neurální patologie se týká i normálně vypadající bílé hmoty (normal appearing white matter – NAWM). Měření axonální denzity v corpus callosum u pacientů s RS post mortem prokázalo významnou axonální ztrátu v NAWM oproti zdravým kontrolám a obrátilo pozornost k faktu, že i NAWM se významně podílí na globální mozkové atrofii. Překvapující bylo zjištění, že kortikální léze korelují s degenerací NAWM (Mistry et al., 2014).

Možnosti kvantifikace atrofie

Měření objemu mozkové tkáně není součástí rutinních vyšetřovacích protokolů. Objem mozku je proměnná veličina a může se měnit v souvislosti s aktivitou onemocnění. Zánět a otok mozkové tkáně vede ke zvýšení objemu, zatímco protizánětlivá léčba může objem mozku přechodně snížit. Tento přechodný jev je označován jako pseudoatrofie (Miller et al., 2007).

První pokusy o zhodnocení mozkové atrofie spočívaly v měření objemu mozkových komor. Další možností je vyhodnocení objemu celé mozkové tkáně, progresse mozkové atrofie a měření tzv. regionální atrofie.

Ke zhodnocení mozkové atrofie lze použít manuální, poloautomatizované a plně automatizované metody. Manuálně lze měřit šířku třetí a laterálních komor, plochu corpus callosum a bikaudální poměr. Tyto metody jsou poměrně jednoduché, nevyžadují žádný sofistikovaný software, jsou ale

poměrně nepřesné a špatně reprodukovatelné. Výhodou automatizovaných systémů je naopak jejich citlivost a reprodukovatelnost. Používají se většinou buď metody registrační, nebo segmentační. Pomocí segmentace se měří např. mozková parenchymální frakce (brain parenchymal fraction – BPF) a její varianty, index mozkové atrofie a poměr atrofie k celému mozkovému objemu (Rudick et al., 1999). V poslední době se začíná využívat i automatizovaná segmentace krční míchy ke zhodnocení atrofie míšní tkáně, zatím ve fázi výzkumu a klinických studií (Chen et al., 2013).

Mezi plně automatizované metody, které se využívají k měření objemu regionální mozkové atrofie, patří strukturální vyhodnocení obrazu pomocí normalizace změny atrofie (structural image evaluation using normalization change of atrophy – SIENA). Tato metoda se nyní využívá zejména při hodnocení klinických studií. Ideální metoda pro měření ztráty objemu mozkové tkáně není k dispozici, protože chybí standardizace metod snímání, analýza dat a postprocessing.

K měření NAWM se využívají konvenční MR techniky, ale i další vyšetřovací techniky, např. magnetizační transfer, zobrazení tenzorů difuze (diffusion tensor imaging – DTI), double-inversion recovery – DIR apod. MR spektroskopie (MRS) je zobrazovací metoda, která měří signály různých metabolitů, jejichž hladina se u RS mění. Tak např. N-acetylaspartát je marker axonálního poškození, cholin se zvyšuje v oblastech zánětu a remyelinizace a vyšší hladina kreatininu se objevuje v oblastech zvýšeného metabolismu.

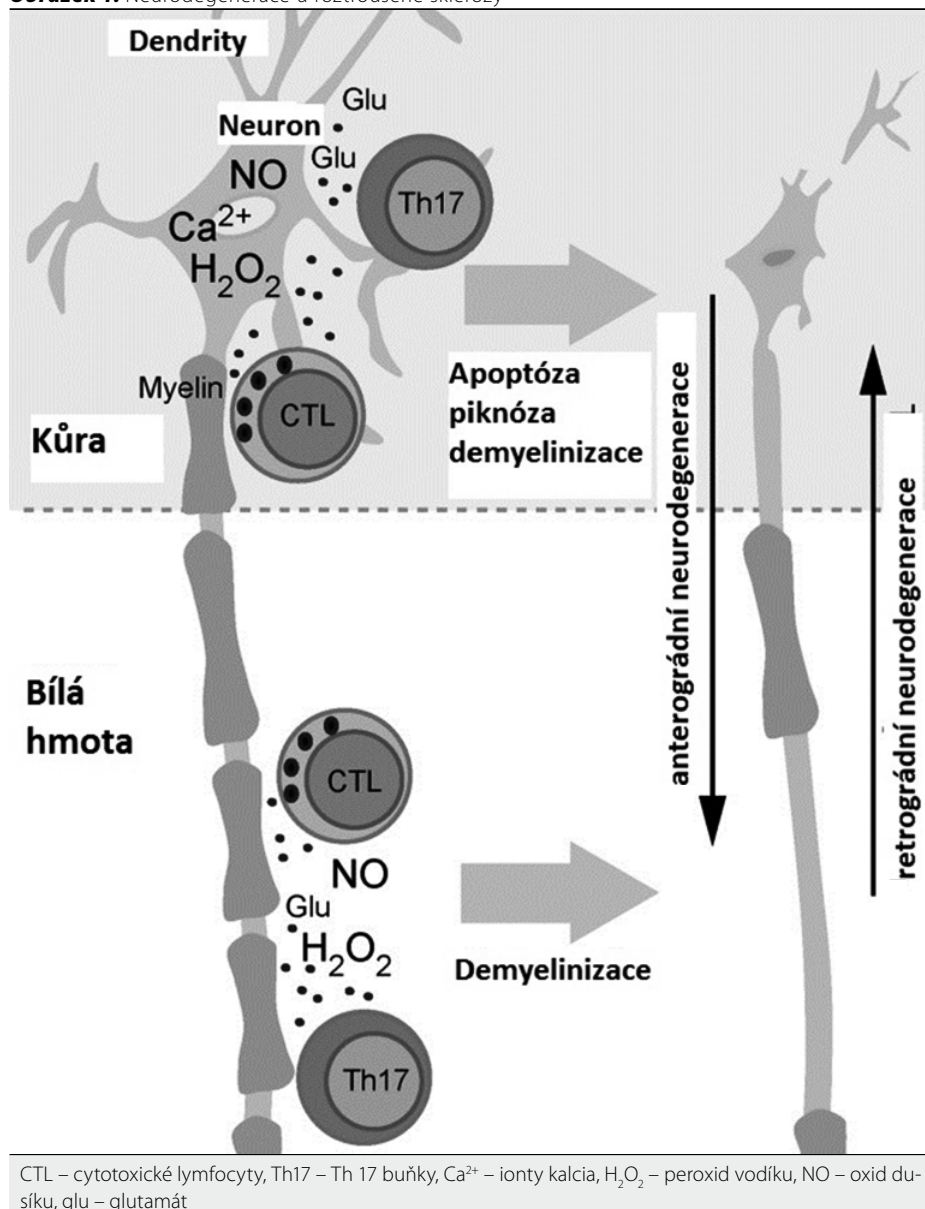
Souvislost mezi atrofií a disabilitou

Mozková atrofie koreluje s disabilitou mnohem lépe než počet a objem lézí bílé hmoty. V průřezových studiích bylo patrná korelace mezi BPF a EDSS, nebo s délkou trvání onemocnění. Změna BPF signifikantně predikuje budoucí disabilitu. Z dalších studií je patrné, že atrofie šedé hmoty koreluje s budoucí disabilitou daleko více, než atrofie bílé hmoty nebo objem T1 a T2 lézí (Jacobsen et al., 2014). EDSS daleko lépe koreluje s disabilitou, spojenou s míšní atrofií, zatímco MSFC, které zohledňuje lépe kognitivní deficit, je užitečnější pro posouzení atrofie cerebrální. Poměrně velká multicentrická studie, sledující parametry mozkové atrofie u pacientů s různými formami RS predikovala jejich dlouhodobou disabilitu během deseti let (Popescu et al., 2013).

Některé studie se zabývaly korelací mezi disabilitou a regionální mozkovou atrofií. Bylo zjištěno, že objem šedé hmoty je nižší u sekundárně progresivní RS (SPRS) než u relaps remitující RS (RRRS). Objem šedé hmoty koreluje daleko lépe s fyzickým a kognitivním deficitem, než objem bílé hmoty, byla popsána asociace s objemem T2 a T1 lézí (Roosendaal et al., 2011). Longitudinální studie 79 recentně diagnostikovaných pacientů s rychlou progresí EDSS prokázala signifikantní korelaci atrofie v neokortikálních oblastech parietálního, temporálního a okcipitálního laloku (Jasperse et al., 2007).

Signifikantní atrofií talamu, hypotalamu, putamen, nucleus caudatus a mozkového kmene je možné pozorovat již u pacientů s klinicky izolovaným syndromem (CIS) (Henry et al., 2008). Atrofie talamu a zvětšení mozkových komor je u nemocných s CIS spojena s rozvojem klinicky definitivní RS. Měření atrofie může být pomocným kritériem při hodnocení počtu a objemu T1 a T2 lézí (Zivadinov et al., 2013). Regionální analýza hluboké a kortikální atrofie šedé hmoty naznačuje souvislost mezi neurodegenerativními procesy probíhající v strio-talamo-frontálních spojích s rozvojem únavy u relaps remitující RS. Zohlednění zadní parietální kůry je jeden z nejlepších prediktorů MFIS (Modified Fatigue Impact Scale), což naznačuje významnou úlohu tohoto regionu při určování kognitivní únavy u RRRS (Calabrese et al., 2010). Atrofie corpus callosum je spojena s kognitivní poruchou a únavou. Měření regionálního indexu atrofie corpus callosum naznačuje, že tyto entity jsou prostorově odděleny (Yaldizli et al., 2014).

V řadě klinických studií bylo prokázáno, že rozvoj disability významně koreluje s míšní atrofií. Zajímavé je zjištění, že u RRRS převažuje atrofie v oblasti zadních provazců, zatímco

Obrázek 1. Neurodegenerace u roztroušené sklerózy

u SPRS jsou postiženy i postranní provazce. Nebyla nalezena žádná korelace mezi stupněm míšní atrofie a počtem, či objemem míšních lézí (Valsasina et al., 2013).

Možnosti léčebného ovlivnění disability v důsledku atrofie

Vývoj léků, ovlivňující průběh onemocnění (disease modifying therapy – DMD) zohledňoval zejména jejich protizánětlivý účinek. Klinické studie hodnotily zejména počet a objem T1 a lézí, počet aktivních T2 lézí, počet relapsů, stanovení EDSS bylo zejména dříve vedlejším hodnotícím parametrem. Metaanalýza více než 13 500 pacientů s RRRS prokázala, že léčebný efekt, ovlivňující mozkovou atrofii nesouvisí s předpokládaným poklesem aktivních MR lézí (Sormani et al., 2014). Protizánětlivé DMD mají určitý limitující potenciál ovlivnit mozkovou atrofii, zejména pokud jsou nasazeny od samého počátku one-

mocnění. Přehled léků, které vykazují částečný neuroprotektivní efekt, je uveden v tabulce 1.

1 033 z 1 272 pacientů (81,2%) dokončilo studii FREEDOMS, sledující účinnost a bezpečnost fingolimodu. Roční míra relapsů byl 0,18 u dávky 0,5 mg fingolimodu, 0,16 u 1,25 mg fingolimodu a 0,40 u placeba ($p < 0,001$ při každé dávce ve srovnání s placebem). Fingolimod v dávkách 0,5 mg a 1,25 mg významně snižuje riziko progresse disability po dobu 24 měsíců. Kumulativní pravděpodobnost progresse postižení (potvrzené po 3 měsících) byla 17,7% u dávky 5 mg fingolimodu, 16,6% u 1,25 mg fingolimodu, a 24,1% u placeba. Obě dávky fingolimodu byly účinnější než u placeba s ohledem na MR parametry (snížení mozkového objemu; $p < 0,001$ pro všechna srovnání po 24 měsících) (Kaposs et al., 2010).

Ve studii ALLEGRO byla hodnocena efektivita a bezpečnost perorálně podávaného laquinimodu u 1 106 pacientů s RRRS oproti placebu.

Došlo k redukcí rizika progresse disability (11,1% versus 15,7% oproti placebu, $p = 0,01$). Nebyl zjištěn významný rozdíl mezi oběma skupinami v MSFC skóre. Významný rozdíl byl však pozorován v parametrech objemu mozkové tkáně. Léčení pacienti vykazovali po 34 měsících léčby pokles objemu mozkové tkáně 0,87% proti placebu, kde byl pokles 1,30%, rozdíl činil 0,43%, $p < 0,001$ (Comi et al., 2012).

Studie, hodnotící možný neuroprotektivní efekt ibudilastu, zahrnovala 296 pacientů. Bylo zjištěno, že snížení procentuální změny mozkového objemu bylo v léčené skupině u 0,8% případů ve srovnání s placebem (1,2%). Po 2 letech léčby bylo v léčené skupině méně pacientů s prokázanou progresí EDSS ($p = 0,026$) (Barkhof et al., 2010).

Závěr

Naše dosavadní představy jsou založeny na tradičních poznatcích, že prognóza pacienta s RS závisí na aktivitě onemocnění (počet atak, známky aktivity na MR apod.) Dnes víme, že výslednou disability ovlivňuje velkou měrou mozková a míšní atrofie, která se objevuje již v samotném počátku onemocnění. Tuto skutečnost je třeba zohlednit i v terapeutickém algoritmu.

V současné době je k dispozici léčba, která prokázala v klinických studiích účinné potlačení rozvoje ireverzibilní axonální ztráty a tím i rozvoje disability. Další léky, které jsou ve fázi klinických zkoušek, rovněž ukazují, že jsou tyto jevy schopny účinně potlačit.

MR je bezpečnou zobrazovací metodou, která dnes umožňuje nejen detekovat množství a objem T1 lézí, ale i měření atrofie. Jednorázové zhodnocení regionální mozkové atrofie dává možnou odpověď na otázku, jaké riziko disability má konkrétní pacient. Longitudinální měření sleduje i vývoj atrofie v čase a tím umožňuje měnit léčebnou strategii.

Literatura

1. Barkhof F, Hulst HE, Druilovic J, Uitdehaag BM, Matsuda K, Landin R; MN166–001 Investigators. Ibudilast in relapsing-remitting multiple sclerosis: a neuroprotectant? *Neurology*. 2010; 74(13): 1033–1040.
2. Calabrese M, Rinaldi F, Grossi P, Mattisi I, Bernardi V, Favaretto A, Perini P, Gallo P. Basal ganglia and frontal/parietal cortical atrophy is associated with fatigue in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2010; 16(10): 1220–1228.
3. Comi G, Jeffery D, Kappos L, Montalban X, Boyko A, Rocca MA, Filippi M; ALLEGRO Study Group. Placebo-controlled trial of oral laquinimod for multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2012; 366(11): 1000–1009.
4. Craner MJ, Newcombe J, Black JA, Hartle C, Cuzner ML, Waxman SG. Molecular changes in neurons in multiple sclerosis: altered axonal expression of Nav1.2 and Nav1.6 sodium channels and $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchanger. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 8168–8173.

5. De Stefano N, Matthews PM, Filippi M, Agosta F, De Luca M, Bartolozzi ML, Guidi L, Ghezzi A, Montanari E, Cifelli A, Federico A, Smith SM. Evidence of early cortical atrophy in MS: relevance to white matter changes and disability. *Neurology* 2003; 60: 1157–1162.
6. Henry RG, Shieh M, Okuda DT, Evangelista A, Gorno-Tempini ML, Pelletier D. Regional grey matter atrophy in clinically isolated syndromes at presentation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008; 79(11): 1236–1244.
7. Chen M, Carass A, Oh J, Nair G, Pham DL, Reich DS, Prince JL. Automatic magnetic resonance spinal cord segmentation with topology constraints for variable fields of view. *Neuroimage*. 2013; 83: 1051–1062.
8. Jacobsen C, Hagemer J, Myhr KM, Nyland H, Lode K, Bergsland N, Ramasamy DP, Dalaker TO, Larsen JP, Farbu E, Zivadinov R. Brain atrophy and disability progression in multiple sclerosis patients: a 10-year follow-up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014; 85: 119–120.
9. Jasperse B, Vrenken H, Sanz-Atigita E, de Groot V, Smith SM, Polman CH, Barkhof F. Regional brain atrophy development is related to specific aspects of clinical dysfunction in multiple sclerosis. *Neuroimage* 2007; 38: 529–537.
10. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabrese P, Selmaj K, Agoropoulou C, Leyk M, Zhang-Auberson L, Burtin P; FREEDOMS Study Group. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010; 362(5): 387–401.
11. Lassmann H. Mechanisms of inflammation induced tissue injury in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*; 2008; 274: 45–47.
12. Lucchinetti CF, Popescu BF, Bunyan RF, Moll NM, Roemer SF, Lassmann H, Brück W, Parisi JE, Scheithauer BW, Giannini C, Weigand SD, Mandrekar J, Ransohoff RM. Inflammatory cortical demyelination in early multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2011; 365: 2188–2197.
13. Miller DH, Soon D, Fernando KT, MacManus DG, Barker GJ, Yousry TA, Fisher E, O'Connor PW, Phillips JT, Polman CH, Kappos L, Hutchinson M, Havrdova E, Lublin FD, Giovannoni G, Wajgt A, Rudick R, Lynn F, Panzara MA, Sandrock AW; AFFIRM Investigators. MRI outcomes in a placebo-controlled trial of natalizumab in relapsing MS. *Neurology*. 2007; 68(17): 1390–1401.
14. Mistry N, Abdel-Fahim R, Mouglin O, Tench C, Gowland P, Evangelou N. Cortical lesion load correlates with diffuse injury of multiple sclerosis normal appearing white matter. *Mult Scler*. 2014; 20(2): 227–233.
15. Paling D, Golay X, Wheeler-Kingshott C, Kapoor R, Miller D. Energy failure in multiple sclerosis and its investigation using MR techniques. *J Neurol* 2011; 258: 2113–2127.
16. Popescu V, Agosta F, Hulst HE, Sluiter IC, Knol DL, Sormani MP, Enzinger C, Ropele S, Alonso J, Sastre-Garriga J, Rovira A, Montalban X, Bodini B, Ciccarelli O, Khaleeli Z, Chard DT, Matthews L, Palace J, Giorgio A, De Stefano N, Eisele P, Gass A, Polman CH, Uitdehaag BM, Messina MJ, Comi G, Filippi M, Barkhof F, Vrenken H; MAGNIMS Study Group. Brain atrophy and lesion load predict long term disability in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013; 84(10): 1082–1091.
17. Roosendaal SD, Bendfeldt K, Vrenken H, Polman CH, Borgwardt S, Radue EW, Kappos L, Pelletier D, Hauser SL, Matthews PM, Barkhof F, Geurts JJ. Grey matter volume in a large cohort of MS patients: relation to MRI parameters and disability. *Mult Scler*. 2011; 17(9): 1098–1106.
18. Rovaris M, Comi G, Rocca MA, Wolinsky JS, Filippi M. European/Canadian Glatiramer Acetate Study Group. Short-term brain volume change in relapsing-remitting multiple sclerosis: effect of glatiramer acetate and implications. *Brain* 2001; 124(9): 1803–1812.
19. Rudick RA, Fisher E, Lee JC, Simon J, Jacobs L. Use of the brain parenchymal fraction to measure whole brain atrophy in relapsing-remitting MS. *Neurology* 1999; 53: 1698–1704.
20. Sormani MP, Arnold DL, De Stefano N. Treatment effect on brain atrophy correlates with treatment effect on disability in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2014; 75(1): 43–49.
21. Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, Rudick R, Mörk S, Bö L. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 1998; 338(5): 278–285.
22. Valsasina P, Rocca MA, Horsfield MA, Absinta M, Messina J, Caputo D, Comi G, Filippi M. Regional cervical cord atrophy and disability in multiple sclerosis: a voxel-based analysis. *Radiology*. 2013; 266(3): 853–861.
23. Yaldizli O, Penner IK, Frontzek K, Naegelin Y, Amann M, Papadopoulou A, Sprenger T, Kuhle J, Calabrese P, Radü EW, Kappos L, Gass A. The relationship between total and regional corpus callosum atrophy, cognitive impairment and fatigue in multiple sclerosis patients. *Mult Scler*. 2014; 20(3): 356–364.
24. Zivadinov R, Havrdová E, Bergsland N, Tyblova M, Hagemer J, Seidl Z, Dwyer MG, Vaneckova M, Krasensky J, Carl E, Kalincik T, Horáková D. Thalamic atrophy is associated with development of clinically definite multiple sclerosis. *Radiology*. 2013; 268(3): 831–841.

Článek doručen redakci: 12. 3. 2014
Článek přijat k publikaci: 12. 5. 2014

MUDr. Jiří Pitha

MS Centrum Teplice, Neurologické
oddělení KZ a.s. – Nemocnice Teplice o. z.
Duchcovská 53, 415 29 Teplice
PithaJ@seznam.cz

