

Význam magnetické rezonance ve sledování aktivity roztroušené sklerózy – pohled klinického neurologa

MUDr. Dana Horáková¹, Ph.D., doc. MUDr. Manuela Vaněčková, Ph.D.²

¹Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd, 1. LF UK a VFN, Praha

²Oddělení MR, Radiodiagnostická klinika, 1. LF UK a VFN, Praha

Výzkum v oblasti roztroušené sklerózy (RS) prodělal za posledních 30 let významný posun. Nejdůležitějším výstupem tohoto úsilí je příchod nových, efektivních léků, které znamenají na jedné straně velkou naději, na druhé straně ovšem nové požadavky na individuální přístup v léčbě. Do popředí se dostávají otázky – jaký lék? kdy? komu? Hlavním důvodem je velká variabilita průběhu nemoci, která vyžaduje velmi pečlivý monitoring aktivity nemoci u jednotlivých pacientů. Magnetická rezonance (MR) představuje v současnosti nejvíce využívaný biomarker, který pomáhá v diagnostice, stanovení prognózy i monitoraci průběhu nemoci. Nová diagnostická kritéria z roku 2011 umožňují stanovit diagnózu RS již z 1. MR vyšetření, čímž se významně zkracuje doba pro nasazení terapie. Po zahájení léčby je vhodné přejít na tzv. monitorační MR protokol. Ten umožňuje i v rutinní praxi nejen vyhodnocení lézí, ale i vývoje celkové a regionální atrofie, které lépe odráží neurodegenerativní procesy.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, magnetická rezonance, aktivita nemoci, atrofie mozku, biomarker.

The importance of magnetic resonance imaging in monitoring of disease activity of multiple sclerosis – a clinical neurologist insight

There has been a notable progress in research of multiple sclerosis (MS) during the last 30 years. The most important result of this effort has been the discovery of new, more effective drugs. These drugs have on one hand brought great hope, but on the other hand they have created new demands in approaching individual treatment. The focal question is – which drugs to use? When? And for whom? The main reason for that is a high variability of the disease, which demands very thorough monitoring of the disease in individual patients. Nowadays magnetic resonance imaging is the most frequently used biomarker. It helps in a diagnostic process, prognosis, and disease monitoring. New diagnostic criteria from 2011 enable us to confirm the diagnosis of MS from the first MRI examination, which significantly shortens the time before starting treatment. After treatment has started, we recommend to continue with a quantitative MRI protocol that shows, even in a routine practice, not only quantification of lesions, but also total and regional brain atrophy which better reflects the neurodegenerative processes.

Key words: multiple sclerosis, magnetic resonance imaging, disease activity, brain atrophy, biomarker.

Neurol. praxi 2012; 13(6): 320–324

Seznam zkratek

BPF – brain parenchymal fraction

CC – corpus callosum

CIS – clinically isolated syndrom

DWI – difúzně vážený obraz

FLAIR – fluid attenuated inversion recovery

Gd – gadolinium

LL – lesion load

MR – magnetická rezonance

RS – roztroušená skleróza

Úvod

Roztroušená skleróza (RS) je chronické zá-
nětlivé onemocnění centrálního nervového
systému s velkou variabilitou svého průběhu.
Stupeň postižení může kolísat od relativně be-
nigně probíhajícího onemocnění až po maligní
formy vedoucí k těžké invaliditě pacientů během
několika let. Nové léčebné preparáty, které byly

registrovány v průběhu posledních 20 let nebo
které jsou aktuálně ve fázi registrace či klinických
studií, znamenají významnou naději pro velkou
část pacientů. Nemoc sice v současnosti stále
ještě neumíme vyléčit, včasné a správné ovliv-
nění zánětu a zastavení destrukce nervové tkáně
ale může dlouhodobě a možná i trvale ochránit
ohroženou nervovou tkáň.

Před klinickým neurologem stojí v sou-
časnosti řada nových otázek. Musí nemoc
nejen správně diagnostikovat, ale současně
již na počátku nemoci stanovit riziko pravdě-
podobného budoucího vývoje. Pokud je to-
to riziko významné, pak neodkladně zahájit
léčbu. To je ovšem pouze začátek dalšího,
celoživotního sledování, kdy prakticky při kaž-
dé návštěvě pacienta je třeba znovu a znovu
vyhodnocovat aktivitu nemoci a správnost
nastavené terapie.

Magnetická rezonance (MR) má od svého zave-
zení do praxe v průběhu 80. let má klíčové postave-
ní ve všech těchto bodech – při stanovení diagnózy,
odhadu prognózy a sledování aktivity nemoci.

Magnetická rezonance a diagnostika roztroušené sklerózy

„Pokud věříme, že roztroušená skleróza je zánět, který postihuje nervovou tkáň, tak magnetická rezonance je oknem, kterým se na tento zánět můžeme podívat“.

Magnetická rezonance byla zavedena do kli-
nické praxe počátkem 80. let (v České republi-
ce v 90. letech) a znamenala prakticky revoluci
v diagnostice řady neurologických onemocnění.
Pro oblast demyelinizačních onemocnění je její
postavení natolik klíčové, že byla v r. 2001 imple-
mentována do diagnostických kritérií a poprvé
bylo akceptováno, že nové ložisko na MR nahra-

zuje klinickou ataku. Od té doby byla diagnostická kritéria několikrát aktualizována s cílem zvýšit senzitivitu při zachované specifitě. Zatím poslední verze vyšla v r. 2011 (Polman et al., 2011). Ve zkratce tato nová kritéria umožňují stanovit diagnózu RS již při 1. klinické atace (CIS, clinically isolated syndrom), a to z prvního MR vyšetření v případě, že tento nálezní splňuje kritéria diseminace procesu v prostoru a čase. Jako diseminace v prostoru je brána přítomnost alespoň 1 asymptomatické léze ve 2 typických lokalizacích ze 4 (periventrikulárně, juxtakortikálně, v oblasti zadní jámy nebo v míše). Pro potvrzení diseminace v čase je nově akceptována současná přítomnost enhancujících a neenhancujících ložisek na jednom skenu. Pokud nejsou naplněna tato kritéria, je nutno provést další MR s časovým odstupem. Více informací lze nalézt v článku Časná diagnostika a diferenciální diagnostika roztroušené sklerózy (Havrdová, 2012).

Magnetická rezonance a stanovení prognózy roztroušené sklerózy

„Pokud pacientovi sdělíme diagnózu RS, tak jsme povinni ho současně informovat, co od této nemoci může očekávat.“

Bohužel zcela spolehlivé prognostické markery zatím nemáme, vstupní MR nám ale může dosti pomoci. Data, o která se opíráme, byla získána z dlouhodobých sledování. Ta se shodují na významnosti vstupního lesion loadu, tj. počtu a objemu T2 vážených lézí. Pokud je vstupní MR negativní, tak riziko vývoje klinicky definitivní RS v následujících 10–20 letech se ve většině sestav pohybovalo mezi 10–25 %. Naproti tomu 2 a více lézí na vstupní MR zvyšuje toto riziko na 60–80 % (Fisniku et al., 2008). Tato pravděpodobnost se dále zvyšuje v případě pozitivního nálezu oligoklonálních pruhů v mozkomíšním moku. Navíc se zdá, že závažnější průběh predikuje větší objem ložisek na vstupní MR a přítomnost ložisek v oblasti mozkového kmene (Tintore et al., 2010).

Magnetická rezonance a její význam pro monitoraci aktivity roztroušené sklerózy

„Ereska je kamarádka na celý život, bohužel je ale dosti nevypočitatelná.“

Po stanovení diagnózy a zahájení terapie začíná celoživotní sledování. Prakticky při každé návštěvě pacienta potřebujeme správně vyhodnotit aktivitu nemoci a rozhodnout, zda v léčbě pokračovat či ji nějakým způsobem změnit (upravit, zesílit, případně vysadit). Toto rozhodování nabývá na významu zejména v poslední době, kdy jsou na trh uváděny

nové efektivní preparáty, které na jedné straně mohou velmi efektivně potlačovat zánět, na druhé straně ale mohou způsobit život ohrožující komplikace a jejich zbytečné použití je neospravedlnitelnou chybou. Magnetická rezonance je schopná poměrně dobře monitorovat oba hlavní patogenetické mechanismy pobíhající u RS, tj. zánět i neurodegenerativní změny a je tudíž při své neinvazivitě ideálním nástrojem pro toto sledování.

Na vyšetření MR se můžeme dívat z různých pohledů, jedno z tradičních rozdělení rezonančních technik je tzv. dělení na konvenční (T1 vážené obrazy bez nebo s kontrastní látkou (T1WI) a T2 vážené obrazy (T2WI)) a nekonvenční techniky (např. difúzně vážený obraz, vyšetření s magnetizačním transferem, relaxometrie, MR spektroskopie, či funkční MR). Tzv. nekonvenční techniky přinášejí další informace, a tím pomáhají při zobrazení jednotlivých patologických procesů u RS (např. odlišení remyelinizovaných vláken při užití magnetizačního transferu), obecně lze tedy říci, že zvyšují specifitu MR vyšetření. Postupem času se již některé stávají součástí běžného protokolu, například difúzně vážený obraz (DWI). Větší část z nich ale z důvodu velké časové náročnosti, problémům s porovnatelností při užití různých typů MR přístrojů a u některých s náročným postprocesingovým zpracováním nejsou pro klinickou praxi zatím běžně použitelné. V článku se dále budeme věnovat problematice využití konvenčních MR technik v rutinní neurologické praxi a otázce, jak tyto techniky mohou pomoci při monitoraci aktivity RS.

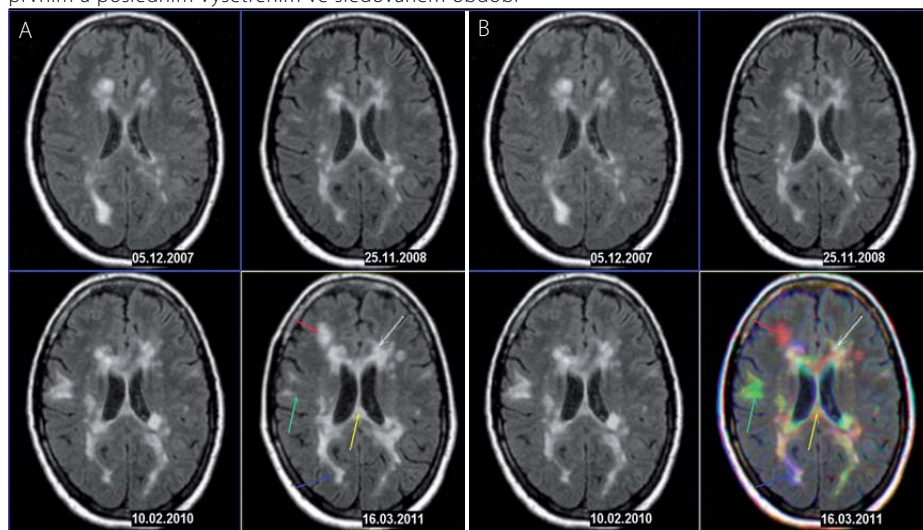
To, co je na MR snímcích u většiny pacientů nejvíce nápadné, jsou hyperintenzní ložiska na T2WI obrazech (nebo sekvenci FLAIR (fluid attenuated inversion recovery) = T2WI obraz s potlačením signálu likvoru). Je tedy logické, že jako první byl monitorován právě výskyt těchto ložisek. Prakticky všechny registrační lékové studie používaly a používají sledování T2 ložisek jako primární nebo sekundární výstup. Počáteční naděje, že byly do tohoto rezonančního markeru vkládány, byly ale koncem 90. let vystřídány určitým skepticizmem, který byl popsán jako tzv. klinicko-radiologický paradox, tj. relativně malá korelace mezi počtem/objemem T2 vážených lézí a vývojem dlouhodobější disability (Barkhof, 2002). Vysvětlení tohoto paradoxu je především v malé specifitě zobrazených hyperintenzí. Hypersignální ložisko na T2 váženém obraze může být totiž korelátem jak zánětu, tak i demyelinizace, remyelinizace, případně gliózy a pouze z T2 váženého obrazu nejsme schopni říci, co se v oblasti poškozené tkáně děje (typickým příkladem může být diskrepance mezi chudým nálezem na MR, často několik drobných

lézí, těžkým neurologickým nálezem, a na druhé straně rozsáhlý nález splývajících T2 lézí s minimálním neurologickým postižením). Další důvody vysvětlující tento paradox jsou: lokalizace lézí (i malá, strategicky uložená léze může způsobit velké klinické obtíže), plasticita mozku, naše stále malá schopnost kvantifikovat míšní léze, nedokonalost neurologických škál popisujících stav pacienta, aj.).

Důležitým posunem v této oblasti jsou práce Sormani a kol. z posledních let, které nahlízejí na problematiku lézí poněkud komplexněji a jsou významným spojovacím článkem mezi absolutním nihilizmem (Daumer et al., 2009) a pravděpodobným reálným významem T2 lézí. Autoři analyzovali data z rozsáhlých klinických studií s cílem ověřit, zda T2 léze skutečně naplňují postavení tzv. surrogate marker (zastupující, náhradní znak). Velký důraz přitom kladou na správné pochopení konceptu surrogate marker, který je nutno používat pouze ve vztahu ke sledování efektu určitého léku a v rámci své definice podle Prentice criteria (Prentice 1989). Tato kritéria říkají, že pokud testujeme určitý, konkrétní lék a zajímá nás jeho efekt na klinický výstup (např. disability u RS, což je ovšem výstup dosti časově vzdálený), tak místo tohoto výstupu můžeme použít náhradní, surrogate marker (v našem případě např. T2 léze), u něhož případný efekt léku můžeme vidět podstatně dříve. Aby byl náhradní marker skutečným, věrohodným surrogate markerem, tak musí být splněna všechna 4 kritéria: 1) lék musí signifikantně ovlivnit vývoj surrogate markeru, 2) lék musí signifikantně ovlivnit vývoj skutečného parametru, který nás zajímá, 3) oba tyto parametry spolu musí významně korelovat a 4) efekt léku na skutečný výstup vymizí, pokud ve statistické analýze zohledníme vliv surrogate markeru. Po zpracování rozsáhlých dat Sormani potvrdila, že T2 léze naplňují všechna tato kritéria a mohou být považovány za skutečný surrogate marker při léčbě nejen interferony (Sormani et al., 2011), ale i v případě nových orálních léků (Sormani, Bonzano et al., 2011) a natalizumabu (Wang, Sandrock et al., 2011). Stručně shrnuto, pokud daný lék nesníží vývoj nových T2 lézí, pak nelze očekávat ani jeho efekt na pozdější vývoj disability. Současně to nic nemění na faktu, že korelace mezi T2 lézemi a disability je relativně malá.

Dalším velmi často sledovaným parametrem jsou léze na T1WI obrazech barvící se po podání kontrastní látky, nejčastěji gadolinia (Gd). Zde je nutno poznamenat, že Gd enhancement je bezprostřední známkou aktivity (nově vzniklá léze má porušenou hematoencefalickou bariéru, což průměrně po dobu 6–12 týdnů umožňuje průsak

Obrázek 1. A) Koregistrované skeny ze 4 vyšetření v rozmezí let 2007–2011. B) Barevná vizualizace nových lézí na posledním vyšetření z 16. 3. 2011. Červeně jsou zobrazeny nové léze, které vznikly od posledního vyšetření 10. 2. 2010, zeleně zmenšené léze a žlutě nové léze, které vznikly kdykoli mezi prvním a posledním vyšetřením ve sledovaném období



Obrázek 2. Číselné hodnoty, které dostává klinik na našem oddělení – LL (lesion load) = objem T2 lézí v cm³, BPF (brain parenchymal fraction) = relativní objem mozku, Atrophy = % úbytek objemu mozku, vždy vztaženo k 1. vyšetření, CC % (corpus callosum) = % úbytek objemu corpus callosum, vždy vztaženo k 1. vyšetření. V případě tohoto pacienta je relativně malý objem lézí, ale velmi nápadná mozková atrofie – úbytek mozku 7,25 % za 4 roky je 4,5 × rychlejší, než je očekávaný úbytek u věkové vázaných zdravých kontrol (hodnoty u zdravých kontrol se pohybují 0,1–0,4%/rok)

Oddělení	ČN.	Vyšetření	Lload	BPF	Atroph.	CC%
NMR	1	8. 1. 2008	0,17	89,28	0,00	0,000
NMR	2	7. 7. 2008	0,73	87,89	-1,59	-2,577
NMR	2	6. 1. 2009	0,55	86,71	-3,44	-3,250
NMR	4	5. 1. 2010	0,42	86,85	-3,51	-7,866
NMR	5	11. 1. 2011	0,53	85,50	-6,18	-10,780
NMR	6	4. 4. 2011				
NMR	7	10. 1. 2012	0,73	84,60	-7,25	-11,049

kontrastní látky do okolí). Po této době se ovšem bariéra uzavře a léze přetrvává již jako klasická T2 léze. Vzhledem k tomu, že více než 90 % nově vzniklých lézí po svém vzniku dále přetrvává jako hyperintenzní ložisko na T2WI obraze, tak se zdá, že pro sledování aktivity v rutinní praxi je dostatečné provádění nativních MR optimálně se sekvencí FLAIR s určitým časovým odstupem (alespoň 1 × ročně) s pečlivým porovnáním obou skenů (vždy by mělo být preferováno provedení na stejném MR přístroji). Každou novou T2 lézi je pak možno považovat za proběhlý relaps (bez ohledu na to, zda se relaps klinicky projevil či nikoli). Dle našeho názoru má opodstatnění provedení kontrastního skenu při první diagnostické MR (zde může potvrdit diseminaci procesu v čase, navíc enhancující léze na počátku nemoci mají určitý prediktivní potenciál (Kappos et al., 1999)) a dále v klinických studiích, kde jsou skeny prováděny v intervalu 1–2 měsíců. V rutinní praxi s frekvencí skenů 1 × ročně se domníváme, že obdobnou informaci přinese pečlivé porovnání T2 vážených obrazů (respektive v našem protokolu FLAIR).

Druhou velkou skupinou MR měření, která nám mohou pomoci ve sledování aktivity RS, je měření úbytku mozkové tkáně, neboli vývoj mozkové atrofie. Na úvod této problematiky je třeba připomenout, že celková mozková hmota se skládá zhruba z 55 % šedé a 30 % bílé hmoty a 15 % tvoří likvorové prostory. I u zdravých jedinců přitom během života dochází k postupnému úbytku mozkové tkáně, přičemž oba výše uvedené kompartmenty během normálního stárnutí atrofují různou rychlostí (Ge et al., 2002). Nejčastěji udávaný procentuální úbytek celého mozku je 0,1–0,4 % ročně. V případě RS máme dnes již dostatek důkazů, že od počátku nemoci dochází nejen k demyelinizaci, ale přímo i k trhání axonů a ničení nervových buněk, tj. neurodegeneraci. Míra lokální destrukce byla velmi dobře popsána již v r. 1999 v práci Bruce Trappa z Clevelandu, ve které přesně spočítali, kolik potrháných axonů lze najít v 1 mm³. Zatímco u zdravých jedinců je to zhruba 1 axon, u pacienta s RS v oblasti plaků toto číslo dosahuje až 11 236 axonů a i v oblasti tzv. normálně vypadající bílé hmoty jsou počty přetřhaných axonů signifikant-

ně vyšší a pohybují kolem 17 (Trapp et al., 1998). K destrukci přitom dochází nejen v oblasti hmoty bílé, ale i šedé (Peterson et al., 2001). Vzhledem k tomu, že mozek má relativně velké rezervy, tak je schopen tuto destrukci určitou dobu kompenzovat. Typicky je to interval 10–20 let, během kterého velká část neléčených pacientů přechází do sekundárně progresivní formy RS. Pokud nemoc začíná nejčastěji mezi 20.–30. rokem, tak se potom jedná o pacienty mezi 40.–50. rokem života, kteří se stávají plně invalidními.

Proč měřit vývoj atrofie? Dosud provedené práce naznačují, že stupeň neurodegenerace koreluje s úbytkem mozkové tkáně a toto s vývojem dlouhodobé disability (Barkhof, et al., 2009), tudíž pokud je naším cílem plná stabilizace nemoci, tak z hlediska známých MR markerů bychom měli usilovat nejen o zabránění výskytu nových lézí, ale i stabilizaci vývoje mozkové atrofie u příslušného pacienta, a to na úrovni úbytku mozku zdravých kontrol. Vlastní měření mozkové atrofie vyžaduje různé speciální programy (jejich bližší popis není předmětem této publikace, lze dohledat např. v publikaci (Anderson et al., 2006)), které umožňují měřit jak celkový mozkový objem a jeho úbytek, tak měření regionální atrofie (šedá a bílá hmota, kortikální a hluboká šedá hmota, včetně jednotlivých struktur, jako je talamus, globus pallidus, amygdala, dále strukturu čisté bílé hmoty propojující obě hemisféry corpus callosum a další). Stále více se totiž ukazuje, že jednotlivé oblasti mozku atrofují různou rychlostí a měření změn v určitých regionech lépe koreluje s aktivitou nemoci. Typickým příkladem je patologie v oblasti šedé hmoty. Přesto, že RS byla dlouhou dobu považována za onemocnění převážně bílé hmoty, tak je dnes jisté, že šedá hmota je postižena již od časných fází onemocnění a dokonce určitým způsobem i výrazněji (Horáková et al., 2012). Problém je, že zánět v oblasti šedé a bílé hmoty má poněkud jiný charakter (v kortexu jsou léze méně inflamatorní, tedy špatně viditelné na klasických MR sekvencích). Teprve příchod nových rezonančních technik, jako např. double inversion recovery, umožnil vizualizovat tyto léze. Také měření regionální atrofie ukazuje, že celková šedá hmota atrofuje zhruba 2 × rychleji než hmota bílá, přičemž pravděpodobně jiné procesy probíhají v oblasti kortexu a jiné v hluboké šedé hmotě. Vše je aktuálně cílem velmi intenzivního výzkumu.

Jak využít tyto nové poznatky v rutinní klinické praxi?

Postavení MR v diagnostice RS je v současné době jasné, nová diagnostická kritéria umožňují v typickém případě stanovit diagnózu RS již při 1. atace, vstupní MR (optimálně před podáním

jakékoli terapie) má také dobře definovaný prognostický význam, 2 a více ložisek znamená více než 80% pravděpodobnost budoucí ataky. Pokud tedy před sebou máme pacienta s typickým klinickým příznakem, vyloučili jsme ostatní diagnózy a na jeho MR vidíme typický nález podpořený nálezem likvorovým, tak opravdu není na co čekat. U konkrétního pacienta by se sice mohlo jednat o potenciálně benigní formu, spolehlivost prognostických znaků je v tomto ohledu zatím ale tak malá, že každé oddalování léčby je rizikové a z pohledu současných medicínských znalostí postupem non lege artis.

Jak postupovat s MR po zahájení léčby? Jednotný protokol bohužel zatím není stanoven, většina center provádí MR alespoň 1x ročně, většinou jsou používány 3–5 mm řezy se základními sekvencemi T2WI (nebo FLAIR), T1WI bez a s podáním kontrastní látky. Hlavním parametrem, který je sledován, jsou nové T2 léze a Gd-enhancující léze. V našem centru po stanovení diagnózy zahajujeme tzv. monitorační MR protokol (Vaněčková et al., 2010), který provádíme v měsíci 0 (před zahájením léčby), dále v měsíci 6, 12 a potom 1x ročně. Protokol zahrnuje sekvence 1,5 mm FLAIR a 1 mm T1WI bez podání kontrastní látky, celková doba vyšetření je 25 minut. Díky programu vyvinutému na našem radiodiagnostickém pracovišti (ScanView.cz) má klinik nejen možnost prohlížení koregistrovaných snímků s barevnou vizualizací nových lézí – obrázek 1, ale dostává i číselné vyjádření hodnot objemu T2 lézí, dále relativního objemu mozku (BPF, brain parenchymal fraction) a procentuálního úbytku mozku v daném časovém období – obrázek 2. Dále jsou prováděna různá regionální měření, mezi nimiž se zatím jako nejpřínosnější parametr jeví měření změn objemu corpus callosum. Získané výsledky se snažíme průběžně analyzovat zejména s cílem ověřit přínos daných parametrů pro reálnou klinickou praxi. V analýze 6letých dat pacientů ze studie ASA jsme v souladu s předchozími prací španělských autorů (Rio et al., 2009) potvrdili, že kombinace výskytu nové léze a relapsu během 1 roku výrazně zvyšuje pravděpodobnost budoucí aktivity při léčbě interferonem a již během prvního roku léčby

je signálem pro změnu terapie (Horáková et al., 2012). Jako další nadějný marker se jeví rychlost úbytku corpus callosum. V pilotní studii 39 pacientů s 8letým sledováním vývoje jednotlivých MR parametrů vyšlo měření úbytku corpus callosum během prvního roku jako nejlepší parametr (nejrychlejší a nejrobustnější), který předpovídal klinický stav pacientů v následujících 8 letech (Vaněčková et al., 2012). Obdobně ve 2letém sledování pacientů s klinicky izolovaným syndromem kombinace vstupního objemu T2 lézí a úbytku corpus callosum za 6 měsíců po zahájení terapie interferonem předpovídá výskyt druhé klinické ataky (Kalincik et al., 2012).

Podpořeno výzkumným záměrem MŠM 0021620849 a RVO-VFN64165/2012, grantem IGA NT13237–4/2012 a projektem PRVOUK-P26/LF1/4.

Literatura

1. Anderson VM, Fox NC, Miller DH. Magnetic resonance imaging measures of brain atrophy in multiple sclerosis. *J Magn Reson Imaging* 2006; 23(5): 605–618.
2. Barkhof F. The clinico-radiological paradox in multiple sclerosis revisited. *Curr Opin Neurol* 2002; 15(3): 239–245.
3. Barkhof F, Calabresi PA, Miller DH, Reingold SC. „Imaging outcomes for neuroprotection and repair in multiple sclerosis trials.“ *Nat Rev Neurol* 2009; 5(5): 256–266.
4. Daumer M, Neuhaus A, Morrissey S, Hintzen R, Ebers GC. MRI as an outcome in multiple sclerosis clinical trials. *Neurology* 2009; 72(8): 705–711.
5. Fisniku LK, Chard DT, Jackson JS, Anderson VM, Altmann DR, Miszkal KA, Thompson AJ, Miller DH. Gray matter atrophy is related to long-term disability in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2008; 64(3): 247–254.
6. Ge Y, Grossman RI, Babb JS, Rabin ML, Mannon LJ, Kolson DL. Age-related total gray matter and white matter changes in normal adult brain. Part I: volumetric MR imaging analysis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002; 23(8): 1327–1333.
7. Havrdová E. Časná diagnostika a diferenciální diagnostika roztroušené sklerózy. *Neurologie pro praxi Supplementum (C)*: 2012: C5–C7.
8. Horáková D, Kalincik T, Blahova Dusanova J, Dolezal O. Clinical correlates of grey matter pathology in multiple sclerosis. *BMC Neurol* 2012; 12: 10.
9. Horáková D, Kalincik T, Dolezal O, Krasensky J, Vaneckova M, Seidl Z, Havrdova E. Early predictors of non-response to interferon in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2002; 126(6): 390–397.
10. Kalincik T, Vaneckova M, Tyblova M, Krasensky J, Seidl Z, Havrdova E, Horakova D. Volumetric MRI markers and predictors of disease activity in early multiple sclerosis: a longitudinal cohort study. *PloS One* In press 2012.
11. Kappos L, Moeri D, Radue EW, Schoetzau A, Schweikert K, Barkhof F, Miller D, Guttmann CR, Weiner HL, Gasperini C, Filippi M. Predictive value of gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging for relapse rate and changes in disability or impairment

in multiple sclerosis: a meta-analysis. Gadolinium MRI Meta-analysis Group. *Lancet* 1999; 353(9157): 964–969.

12. Peterson JW, Bo L, Mork S, Chang A, Trapp BD. Transected neurites, apoptotic neurons, and reduced inflammation in cortical multiple sclerosis lesions. *Ann Neurol* 2001; 50(3): 389–400.
13. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, Fujihara K, Havrdová E, Hutchinson M, Kappos L, Lublin FD, Montalban X, O'Connor P, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Waubant E, B. Weinshenker B, Wolinsky JS. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011; 69(2): 292–302.
14. Prentice RL. Surrogate endpoints in clinical trials: definition and operational criteria. *Stat Med* 1989; 8(4): 431–440.
15. Rio J, Castillo J, Rovira A, Tintore M, Sastre-Garriga J, Horga A, Nos C, Comabella M, Aymerich X, Montalban X. Measures in the first year of therapy predict the response to interferon beta in MS. *Mult Scler* 2009; 15(7): 848–853.
16. Sormani MP, Bonzano L, Roccatagliata L, De Stefano N. Magnetic resonance imaging as surrogate for clinical endpoints in multiple sclerosis: data on novel oral drugs. *Mult Scler* 2011; 17(5): 630–633.
17. Sormani MP, Stubbins B, Cornelisse P, Rocak S, Li D, De Stefano N. Magnetic resonance active lesions as individual-level surrogate for relapses in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2011; 17(5): 541–549.
18. Tintore M, Rovira A, Arrambide G, Mitjana R, Rio J, Auger C, Nos C, Edo MC, Castillo J, Horga A, Perez-Mirallas F, Huerga E, Comabella M, Sastre-Garriga J, Montalban X. Brainstem lesions in clinically isolated syndromes. *Neurology* 2010; 75(21): 1933–1938.
19. Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, Rudick R, Mork S, Bo L. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1998; 338(5): 278–285.
20. Vaneckova M, Kalincik T, Krasensky J, Horakova D, Havrdova E, Hrebikova T, Seidl Z. Corpus callosum atrophy – a simple predictor of multiple sclerosis progression: a longitudinal 9-year study. *Eur Neurol* 2012; 68(1): 23–27.
21. Vaněčková M, Seidl Z, Krásenský J, Horáková D, Havrdová E, Němcová E, Daneš J. Naše zkušenosti s MR monitorováním pacientů s roztroušenou sklerózou v klinické praxi. *Česká Slovenská Neurologie a Neurochirurgie* 2010; 73(106 (4)): 716–720.
22. Wang YC, Sandrock A, Richert JR, Meyerson L, Miao X. Short-Term Relapse Quantitation as a Fully Surrogate Endpoint for Long-Term Sustained Progression of Disability in RRMS Patients Treated with Natalizumab. *Neurol Res Int* 2011; ID 195831 2011.

Článek doručen redakci: 8. 10. 2012

Článek přijat k publikaci: 5. 11. 2012

MUDr. Dana Horáková
Univerzita Karlova v Praze,
1. LF a VFN v Praze
Kateřinská 30, 128 08 Praha 2
dana.horakova@vfn.cz

