

---

# Galvos ir nugaros smegenų atrofija, sergant išsėtine skleroze

---

**E. Sukockienė**  
**D. Mickevičienė**

*Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Neurologijos klinika*

**Santrauka.** Išsėtinė sklerozė – lėtinė ir heterogeniška liga, viena dažniausių jaunų žmonių negalios priežasčių dėl neurologinės ligos. Šios ligos diagnostikos ir gydymo metodika yra viena sparčiausiai besivystančių neurologijos sričių. Nauji, efektyvūs vaistai leidžia kontroliuoti išsėtinės sklerozės aktyvumą, sulėtinti negalios progresavimą, tačiau yra svarbu ir stabdyti ligos metu vykstančią nugaros ir galvos smegenų atrofiją. Daugėja įrodymų, kad šis procesas, apibūdinamas daugelio išsėtinės sklerozės patologinių procesų visuma, prasideda anksti, dar esant kliniškai izoliuotam sindromui (KIS) ir vėliau progresuoja. Dėl smegenų tūrio mažėjimo blogėja pažintinės ir biosocialinės ligo funkcijos, įskaitant galimybę vairuoti, dirbti, blogėja gyvenimo kokybė.

Literatūros apžvalgoje pateikiami duomenys apie galvos ir nugaros smegenų tūrio mažėjimo klinikinę reikšmę, matavimo principus, ligos eigą modifikuojančio gydymo įtaką smegenų parenchimos tūrio rodikliams.

**Raktažodžiai:** išsėtinė sklerozė, galvos smegenų atrofija, nugaros smegenų atrofija, magnetinio rezonanso tomografija, ligos eigą modifikuojantis gydymas.

Neurologijos seminarai 2016; 20(69): 126–134

---

## IVADAS

Klasikinis ir žinomas išsėtinės sklerozės (IS) apibūdinimas yra centrinės nervų sistemos (CNS) pažeidimas, kuris atsiranda dėl sudėtingų uždegiminių, demielinizuojančių, degeneracinių procesų, kliniškai pasireiškiančių ligos paūmėjimais ir negalios progresavimu, visumos. Fizinės negalios ir pažintinių funkcijų sutrikimo kilmę paaiškina ne tik tipiškai IS pažeidimo židiniai, bet ir galvos bei nugaros smegenų atrofija. Anksčiau buvo manoma, kad smegenų atrofija yra užsitęsusių, pažengusių ligos pasekmė. Vis dėlto sukaupti klininių, morfologinių tyrimų duomenys atskleidė, kad smegenų tūrio mažėjimas ir atrofiniai procesai prasideda ankstyvosiose ligos stadijose, dar esant KIS [1, 2]. Dabar jau žinoma, kad IS pažeidžia ne tik baltąją CNS medžiagą, ankstyvi neurodegeneraciniai pakitimai vystosi ir pilkojoje smegenų medžiagoje [3]. Iki šiol sukaupti duomenys apie šios lėtinės, negrįžtamą negalią sukeliančios ligos metu vykstančius patofiziologinius procesus kartu su klinikiniais bei paraklinikiniais tyrimų duomenimis padeda formuluoti ilgalaikio gydymo tikslus: svarbu mažinti IS paūmėjimų dažnį, naujų aktyvių demielinizacijos židinių formavimosi greitį ir stabdyti negalios progresavimą. Vis dėlto kasdienėje neurologinėje praktikoje susiduriame su „klinikiniu radiologiniu paradoksu“ – objek-

tyvios ligo apžiūros duomenys ir negalios laipsnis ne visada susiję su konvencinės magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) duomenimis [4]. Sparčiai tobulėjant MRT technologijoms, atsiranda įrodymų apie galvos ir nugaros smegenų tūrio mažėjimo ir IS klininių ypatumų ryšį. Todėl svarbu ne tik siekti anksčiau minėtų gydymo tikslų, bet ir stabdyti smegenų atrofijos progresavimą IS sergantiems pacientams. Ideali siekiama apibūdinama nauju terminu, santrumpa NEDA-4 (angl. *no evidence of disease activity*). Ši santrumpa reiškia, kad yra svarbu užtikrinti jau nebe trijų (NEDA-3), o keturių rodiklių: 1) paūmėjimo dažnio, 2) naujų aktyvių IS židinių MRT vaizduose, 3) negalios progresavimo ir 4) smegenų tūrio mažėjimo, visišką kontrolę [5]. Ne visada pavyksta pasiekti šį tikslą, tačiau vilties teikia naujų, pažangių vaistų IS gydyti atsiradimas.

## SMEGENŲ TŪRIO POKYČIŲ KILMĖ, SERGANT IS

IS metu vystosi uždegiminiai, demielinizaciniai pakitimai įvairiose CNS srityse, vyksta aksonų degeneracija. Įvairių sudėtingų patologinių procesų morfologinė išraiška yra smegenų tūrio mažėjimas, kitaip tariant, smegenų atrofija. Šie du terminai iš esmės atspindi tuos pačius pakitimus. Mokslinėje literatūroje jie pateikiami kaip sinonimai [6]. Atrofijos procesus galime vertinti histopatologinių arba MRT tyrimų metu. Pacientams, sergantiems IS, smegenų tūris per metus vidutiniškai sumažėja apie 0,5–0,8 % [7]. Tuo tarpu senstant, kai vyksta natūralūs senėjimo, amžių

---

### Adresas:

*Dalia Mickevičienė*  
*LSMU MA Neurologijos klinika*  
*Eivenių g. 2, LT-50009 Kaunas*  
*El. paštas [dalia.mickeviciene@kaunoklinikos.lt](mailto:dalia.mickeviciene@kaunoklinikos.lt)*

procesai, smegenų tūris vidutiniškai sumažėja apie 0,1–0,3 % per metus [8]. Atrofijos procesą pagal išplitimą galime suskirstyti į globalią, t. y. išplitusią, ir nuo nervinio audinio rūšies priklausančią – baltosios ar pilkosios medžiagos atrofiją [3, 9], pagal pažeistą smegenų dalį (pvz., didžiosios smegenų jungties (*corpus callosum*), smegenėlių, pamato branduolių ir kt.) [10]. Smegenų audinio netekimą, sergant IS, daugiausia lemia: 1) baltosios medžiagos pažeidimas dėl mielino, oligodendrocitų ir aksonų netekimo, astrocitų tūrio mažėjimo „senstant“ IS plokštelėms; 2) pilkosios smegenų medžiagos netekimas – neuronų ir glijos audinio mažėjimas smegenų žievėje ir giliojoje pilkojoje medžiagoje, kuris ne visada matomas MRT vaizduose [11]. Popescu ir kolegos atliko ilgą laiką sirgusių IS *post mortem* tyrimą. Buvo nustatyta, kad, toli pažengusios ligos atveju, galvos smegenų žievės atrofijos patomorfolginis substratas yra neuronų ir jų aksonų pakenkimas. Nebuvo nustatyta ryšio tarp suminės baltosios medžiagos pažeidimo ir smegenų žievės tūrio. Manoma, kad jau ankstyvosiose IS stadijose vykstančius pilkosios medžiagos atrofinius procesus lemia baltosios medžiagos aksonų pažeidimas, Valero degeneracija. Dėl sutrikusio kiekvieno aksono ryšio su nervinės ląstelės kūnu vystosi subtilūs pakitimai pilkojoje galvos smegenų medžiagoje. Ligai progresuojant, pilkoji medžiaga pažeidžiama nepriklausomai nuo minėtų patofiziologinių veiksnių [12]. Difuziniai pakitimai vystosi ir įprastiniuose MRT tyrimuose „nepakitusiame“, normaliai atrodoančioje baltojoje (angl. *normal-appearing white matter*, NAWM) ir pilkojoje nervų sistemos medžiagoje (angl. *normal-appearing grey matter*, NAGM) [6, 13]. Smegenų parenchimos tūrio mažėjimas nepriklauso nuo lyties [15]. Svarbu tai, kad galvos smegenų tūris, sergant IS, nėra pastovus dydis. Pagrindiniai jo kitimo mechanizmai yra šie: 1) uždegimo nulemtas smegenų audinio pabrinkimas, 2) nervinio audinio netekimas, 3) nervinio audinio regeneracija (pvz., remielinizacija) [6]. Remielinizaciją lemia oligodendrocitų prekursorių (pirmtakų) ląstelės, kurios CNS virsta mielina gaminančiais oligodendrocitais. Manoma, kad remielinizacijos procesas iš dalies lemia sveikimo procesą po ligos paūmėjimo [16]. Apibendrinant atliktus tyrimus, galima teigti, kad dinaminiai smegenų tūrio kitimai, sergant IS, yra uždegiminių, neurodegeneracinių, remielinizacijos procesų ir priešuždegiminio, neuroprotekcinio gydymo efekto visuma. Atsirandant naujiems uždegiminiams židiniams, smegenų tūris dėl skysčių persiskirstymo audiniuose laikinai padidėja ir taip kompensuojama tikroji smegenų atrofino pažeidimo apimtis. Vis dėlto po priešuždegiminio gydymo smegenų tūris vėl sumažėja. Šis reiškinys vadinamas pseudoatrofija [6, 17]. Smegenų audinio tūrio kitimams įtakos turi ne tik ligos ypatybės, bet ir kiti, endogeniniai bei aplinkos veiksniai. Priežastys, dėl kurių smegenų tūris kinta net ir nesergantiems IS asmenims, yra dehidratacija ir rehidratacija [18], rūkymas [19, 20], su amžiumi susiję pokyčiai [21, 22], paros metas [23]. Šiems kitimams reikšmės turi ir greutinės ligos bei būklės, kuriomis sergant taip pat vystosi smegenų atrofija, pavyzdžiui, nervinė anoreksija [24], lėtinis alkoholizmas [25] ir kt.

Daugiausia žinių apie IS sukaupia tyrinėjant galvos smegenų pakitimus, tačiau negrįžtama nugaros smegenų pažeidimo ir atrofija – neabejotinai reikšminga daugeliu šios lėtinės ligos atvejų. Nugaros smegenų pažeidimai pasireiškia jutimų, motorikos, dubens organų funkcijos sutrikimais. Šie simptomai lemia didelę individualaus paciento subjektyvios ir objektyvios negalios dalį. Yra įrodymų, kad, kaip ir galvos smegenų pažeidimo atveju, nugaros smegenyse ne tik atsiranda IS židinių, bet ir vystosi ankstyvoji neurodegeneracija, dar prieš atsirandant pastebimam nugaros smegenų tūrio sumažėjimui [26–28]. Kiekybinė šių pakitimų išraiška – apie 0,75 % audinio tūrio sumažėjimas per metus IS sergančiųjų grupėje [29]. Šioje CNS dalyje taip pat vyksta panašūs patologiniai procesai kaip ir galvos smegenyse: pakitimai nustatomi daugeliu ligos atvejų, pažeidimo sritys išplinta ne tik baltojoje, bet ir pilkojoje medžiagoje [30]. Patomorfolginiai tyrimai atskleidė, kad tarpinių ir motorinių neuronų skaičiaus mažėjimas nugaros smegenyse yra susijęs su lokalių IS plokštelių formavimusi pilkojoje medžiagoje [31]. Nugaros smegenų atrofijos laipsnis labiau susijęs su ligos trukme nei su atskirų pažeidimo židinių plotu [29]. Baltosios medžiagos tūrio mažėjimo procesai labiau susiję su demielinizacija, Valero degeneracija arba abiejų šių mechanizmų deriniu. Kai kurie tyrimai atskleidė, kad nervinio audinio tūris nugaros smegenyse mažėja nevienodai. Baltosios medžiagos atrofija stebėta ryškiausia kakliniuose segmentuose, tuo tarpu pilkosios medžiagos atrofija yra pasiskirsčiusi tolygiau visuose nugaros smegenų segmentuose [29, 32].

## BENDRIEJI SMEGENŲ ATROFIJOS VERTINIMO PRINCIPAI

Šiuolaikinei IS diagnostikai yra svarbus magnetinio rezonanso tomografijos tyrimas, pasižymintis didele erdvine skiriamąja geba, jautrumu įvairiems audiniams, galimybe atlikti pjūvius įvairiose plokštumose, saugumu ir neinvaziškumu. Klinikinėje neurologijoje dažniausiai taikomas kokybinis (t. y. vizualinis) struktūrinių smegenų vaizdų vertinimas. Vertinant vizualiai, smegenų atrofiją atspindi likvoru užpildytų struktūrų plėtimasis smegenų parenchimos mažėjimo sąskaita. Vis dėlto toks vertinimas yra kiek subjektyvus ir apima tik makroskopinius pakitimus. Kiekybiniam smegenų patologijos vertinimui taikoma volumetrinė radiologinių vaizdų analizė. Didžioji dalis dabar taikomų volumetrijos metodų pagrįsti intrakranijinių darinių segmentavimu, t. y. suskirstymu į parenchiminės ir neparenchiminės struktūras [10]. Smegenų tūrio analizės metodai skirstomi į rankinius (angl. *manual*), pusiau automatizuotus (angl. *semi-manual*, *semi-automated*) ir automatizuotus (angl. *automated*) [33]. Pusiau automatinei ar automatinei vaizdų analizei atlikti yra būtina specializuota programinė įranga. Pasitelkiant įvairias programas, galima apskaičiuoti sudėtingesnius rodiklius, pavyzdžiui, šoninių skilvelių, smegenų skysčio, visų ar dalies smegenų audinio tūrius, smegenų tūrio pokyčius, skirtumus tarp pacientų

grupių. Smegenų atrofijos procesams suprasti svarbu diferencijuoti ir kiekybiškai įvertinti pilkąją ir baltąją nervų sistemos medžiagas. Pavyzdžiui, pilkosios medžiagos pažeidimą atspindi tokie rodikliai kaip pilkosios medžiagos frakcija (angl. *gray matter fraction*), smegenų žievės storis. Programos, skirtos pilkosios ir baltosios medžiagų tūrio pokyčiams apskaičiuoti, yra SIENA ir SIENAX (angl. *Structural Image Evaluation of Normalized Atrophy algorithm*) [34]. Atrofiniams nervų sistemos pakitimams vertinti naudojama ir optinė koherentinė tomografija (angl. *optical coherence tomography*, OCT). Šis neinvazinis tyrimas, veikiantis mažo koherentiškumo interferometrijos principu, naudojamas gauti didelės raiškos skersinių pjūvių vaizdus. Tinklainės matmenų pokyčiai koreliuojasi su globalios ir pilkosios medžiagų atrofijos parametrais [35].

Nugaros smegenų radiologiniai tyrimai dėl anatominių savybių ir reliatyvaus šios struktūros mobilumo yra metodiškai sudėtingesni nei kitų nervų sistemos sričių ir neretai iškraipomi širdies plakimo, likvoro tėkmės ir kraujotakos aortoje artefaktų [36]. Nepaisant techninių sunkumų, bandoma kiekybiškai įverti ir nugaros smegenų atrofiją. Vienas labiausiai paplitusių netiesioginių metodų nugaros smegenų atrofijai įvertinti yra aukštesnių kaklinių segmentų skersmens matavimas [27, 37]. Kitas, tikslesnis, metodas nugaros smegenų tūrio mažėjimo laipsniui, jo regioniniam pasiskirstymui vertinti yra morfometrinių vokselių principas (angl. *voxel-based analysis*). Histopatologinių tyrimų rezultatai rodo, kad konvencinė MRT yra jautriausia demielinizacijos židiniams, tačiau mažiau jautri aksonų netekimui ir subtilesnei demielinizacijai įvertinti. Vis dėlto atsiranda naujų priemonių heterogeniškiems patologiniams procesams nugaros smegenyse įvertinti, pavyzdžiui, protonų magnetinio rezonanso spektroskopija (angl. *proton magnetic resonance spectroscopy*), magnetizacijos perkėlimo vaizdavimas (angl. *magnetisation transfer imaging*), difuzijos tenzorius MRT (angl. *diffusion tensor imaging*), funkcinis MRT (angl. *functional MRI*) [27]. Šie metodai, nors ir retai taikomi klinikinėje praktikoje, tačiau ateityje leis iš arčiau ir detaliau įvertinti kiekvieno paciento, sergančio IS, nervų sistemos patologiją *in vivo*.

### **SMEGENŲ TŪRIO POKYČIŲ KLINIKINĖ REIKŠMĖ, SERGANT IS**

Ar galvos ir nugaros smegenų tūrio pokyčių vertinimas MRT yra svarbus, vertinant IS progresavimą? Ar tai galėtų būti ligos prognostinis parametras, kuris padėtų pasirinkti tinkamą stebėjimo ir gydymo metodiką? Tiesioginį atsakymą į šiuos klausimus pateikti nėra paprasta, nes tyrimų rezultatai nėra vienareikšmiai. Chard ir kolegų palygino sveikų ( $n = 27$ ) ir ankstyvąją IS sergančiųjų ( $n = 26$ ) galvos smegenų MRT kiekybinius rodiklius. Sergančiųjų smegenų parenchimos (angl. *brain parenchymal fraction*, BPF), pilkosios medžiagos (angl. *grey matter fraction*, GMF) ir

baltosios medžiagos (angl. *white matter fraction*, WMF) frakcijos buvo statistiškai reikšmingai mažesnės nei kontrolinėje grupėje ( $p < 0,001$ ), tačiau koreliacijos tarp šių rodiklių ir išplėstinio negalios laipsnio įvertinimo EDSS (angl. *Kurtzke Expanded Disability Status Scale*) skalėje nebuvo [38]. Tuo tarpu kitame, Jacobsen ir kolegų atlikta me prospektyviniame tyrime buvo analizuoti dinaminiai židininės ir smegenų atrofijos kitimai laiko atžvilgiu. Surinkti 81 IS sergančio ligonio klinikiniai ir MRT duomenys, kurie buvo išsamiai įvertinti praėjus penkeriems ir dešimčiai metų. Nustatyta, kad, sergant IS, pilkosios medžiagos, smegenų žievės ir giliosios pilkosios medžiagos atrofija progresuoja. Šio proceso rodikliai yra susiję su negalios laipsnio progresavimu praėjus penkeriems metams, tačiau praėjus dešimčiai metų šio ryšio nenustatyta [39]. Smegenų atrofijos rodikliai gali būti svarbūs prognostiniu požiūriu. Perez-Mirallas ir kolegų vertino globalios, išplitusios ir smegenų audiniui specifinės atrofijos įtaką KIS virsti į kliniškai patvirtintą IS. 176 ligonių, kuriems išsivystė KIS, klinikiniai ir radiologiniai duomenys buvo analizuoti ligos pradžioje bei praėjus vieneriems metams. Įvertintas suminis smegenų tūris, smegenų parenchimos, pilkosios ir baltosios medžiagų frakcijos. Paaiškėjo, kad suminis smegenų tūris ir pilkosios medžiagos tūris sumažėjo jau per pirmuosius ligos metus. Smegenų atrofijos lygmuo buvo prognostinis antrojo ligos paūmėjimo – KIS konversijos į kliniškai patvirtintą IS rodiklis [3]. Tačiau Pichler ir kolegų atlikto darbo duomenys kiek prieštarauja minėto tyrimo išvadoms. Tyrimo tikslas buvo įvertinti globalios, išplitusios ir audiniui specifinės bei židininės atrofijos kitimą ilgalaikės stebėsenos metu bei šių rodiklių sąsajas su KIS konversijos į patvirtintą IS atžvilgiu. 120 pacientų neurologinė būklė ir radiologiniai tyrimai buvo įvertinti tyrimo pradžioje bei praėjus vidutiniškai 43 mėnesiams. Tyrimo pradžioje visi smegenų tūrio rodikliai, išskyrus smegenų žievės pilkosios medžiagos tūrį, buvo reikšmingai mažesni IS sergančiųjų grupėje, lyginant su KIS grupe. Antrojo vertinimo metu tik smegenų tūrio procentinis pokytis (angl. *percentage of brain volume change*, PBVC) buvo didesnis IS grupėje ( $p = 0,008$ ). Šį skirtumą daugiausia lėmė ligonių dalis, kuriems po KIS patvirtinta IS diagnozė. Šiuo atveju smegenų tūrio procentinis pokytis buvo jautriausias smegenų atrofijos progresavimo žymuo, tačiau individualaus paciento atveju jis neturėjo įtakos KIS eigai prognozuoti [40]. Calabrese ir kolegų tyrė galvos smegenų žievės pažeidimo įtaką ilgalaikės fizinės negalios ir pažintinių funkcijų sutrikimams vystytis, esant įvairiems IS eigos variantams. Tiriamųjų grupę sudarė 312 ligonių, suskirstytų grupėmis pagal ligos subtipus. Tyrimo pradžioje, eliminavus amžiaus įtaką, pilkosios medžiagos frakcija buvo mažesnė pirmine (PPIS) bei antrine progresuojančia išsėtine skleroze (APIS) sergančiųjų grupėje, lyginant su sergančiaisiais recidyvuojančia remituojančia išsėtine skleroze (RRIS) bei sąlygiškai gerybine ligos forma ( $p < 0,001$ ). Reikšmingo skirtumo pagal šį rodiklį tarp RRIS ir gerybinės ligos formų grupių nebuvo ( $p = 0,121$ ). Po penkerių metų, pakartotinai įvertinus klinikinius ir radiologinius duomenis, pilkosios medžiagos frakcijos nete-

kimas buvo mažesnis gerybinės IS grupėje ( $p = 0,002$ ), didesnis – PPIS ( $p < 0,001$ ) ir APIS ( $p = 0,012$ ) ligos grupėse. Klinikinę smegenų žievės atrofijos svarbą nurodo pilkosios medžiagos frakcijos rodiklio sąsajos su negalios laipsniu EDSS skalėje ir pažintinių funkcijų pažeidimo įvertinimu ( $p < 0,001$ ) [41]. Panašu, kad ankstyvojoje RRIS fazėje kognityvinių funkcijų blogėjimas labiau susijęs su smegenų parenchimos tūrio mažėjimu nei su IS pažeidimo židinių gausėjimu, o negalios vystymosi ryšys su smegenų atrofijos rodikliais tampa akivaizdus po ilgesnio stebėsenos laikotarpio [42, 43]. Tiriant konkrečius paciento biosocialinio funkcionavimo rodiklius, pavyzdžiui, darbingumą, randamos sąsajos su smegenų atrofijos lygmeniu [44]. Pilkosios medžiagos pažeidimo įtaką pažintinių funkcijų ir negalios vystymuisi patvirtina tyrimai, atlikti pasitelkiant 7 teslų galingumo MRT [45]. Vollmer ir bendraautorai atliko 38 tyrimų (2003–2013 m.) metaanalizę ir sisteminę literatūros apžvalgą. Šio darbo tikslas buvo išanalizuoti smegenų atrofijos pokyčius, sergant IS, ir nustatyti ryšį tarp jų bei ligos eigos aktyvumo rodiklių. Pastebėta, kad pirmaisiais ligos metais smegenų tūrio netekimas yra ryškesnis, galimai dėl pseudoatrofijos efekto. Suminis smegenų atrofijos rodiklis buvo apie 0,7 % per metus, nepriklausomai nuo skirto pirmosios eilės ligos eigą modifikuojančio gydymo [8].

Sergant IS, smegenų parenchimos tūris mažėja įvairiose ir funkciškai nevienodai svarbiose nervų sistemos srityse. Pastebėta, kad depresiškumas, būdingas nemažai daliai IS ligonių, yra susijęs su abipuse kaktinių skilčių atrofija [46]. Gumburo atrofija yra susijusi su pažintinių funkcijų: atminties sutrikimu, psichomotorinių funkcijų greičio sulėtėjimu [47]. Kliniškai reikšmingas gumburo apimties mažėjimas vyksta ne tik esant jau patvirtintai IS diagnozei, bet ir esant KIS [48]. Ramasamy ir kolegų atlikto atvejo kontrolės volumetrinio tyrimo duomenimis, sergant IS, vystosi židininės pilkosios medžiagos atrofijos sritys gumbure, apatinėje kairiojo pusrutulio pakaušinėje skiltelėje, dešiniajame priešpleištyje, tuo tarpu Amono rago vingio (hipokampo) atrofija išryškėja tik jau pažengus ligai. Smegenėlių baltosios medžiagos tūrio mažėjimas pastebimas jau esant KIS [49]. Daugelio tyrimų duomenys rodo, kad, sergant IS, yra būdingos įvairios atrofinių procesų schemas: tam tikros struktūros gali būti pažeidžiamos selektyviai arba atrofija gali būti ryškesnė tam tikrose nervų sistemos dalyse [50–52]. Kai kurių funkciškai svarbių struktūrų, pavyzdžiui, didžiosios smegenų jungties, atrofijos rodiklis gali būti biožymeniu, susijusiu su klinikiniu negalios progresavimu ir pažintinių funkcijų sutrikimu bei kitais kiekybiniais smegenų atrofijos rodikliais [53–56].

Nugaros smegenų atrofija, besivystanti nuo pat ligos pradžios, taip pat atspindi lokalizuotų ir išplitusių IS patologinių procesų visumą. Lukas ir kolegės atliko palyginamąją 440 atvejų (311 – RRIS, 92 – APIS, 37 – PPIS) analizę: vertinant nugaros smegenų MRT vaizdus, pastebėta, kad nugaros smegenų atrofiją atspindintis rodiklis – viršutinių kaklinių segmentų skersmens plotas (angl. *upper cervical cord cross-sectional area*, UCCA) buvo reikšmingai mažesnis, esant progresuojančioms ligos formoms. Atrofi-

jos lygmuo buvo labiau susijęs su klinikiniu negalios laipsniu nei su pažeidimo židinių skaičiumi [37]. Valsasina ir kolegų atliktame tyrime dalyvavo 45 pacientai, sergantys RRIS, 26 – APIS ir 67 sveiki asmenys. Atlikus morfometriniu vokselio principu pagrįstą analizę, nugaros smegenų C1–C7 segmentų MRT vaizdai buvo palyginti skirtingose ligos eigos grupėse. Lyginant su kontroline grupe, pacientams, sergantiems RRIS, nugaros smegenų užpakaliniuose pluoštuose nustatytos lokalsios atrofijos sritys. Tuo tarpu sergantiesiems APIS nugaros smegenų atrofija buvo labiau išplitusi, ryškiau pažeidusi užpakalinius ir šoninius pluoštus. Visiems ligoniams kakliniuose stuburo smegenų segmentuose esančios atrofijos lygmuo buvo stipriai susijęs su klinikiniu negalios lygmeniu ir ligos trukme, tačiau nerasta jokie ryšio tarp atrofijos parametrų ir židinių nugaros smegenų pažeidimų [57]. Nugaros smegenų atrofija, o ne IS židiniai pažeidimai, kaip anksčiau manyta, yra labiau susijusi su klinikiniu negalios laipsniu [37, 57–59]. Nugaros smegenų atrofiniai procesai būna išplitę ne tik kakliniuose segmentuose. Kitų stuburo smegenų segmentų atrofiją dėl anatominių savybių techniškai tiksliai įvertinti yra sudėtingiau, tačiau, remiantis Schlaeger ir kolegų atlikto tyrimo rezultatais, įvertinus 142 pacientų klinikiškus ir radiologinius duomenis, nustatyta, kad ne tik kaklinių, bet ir krūtininių stuburo smegenų segmentų atrofija yra susijusi su progresuojančiu ligos eigos variantu, lyginant su kitais IS eigos subtipais. Sergant RRIS, pilkosios medžiagos atrofija vystosi dar nesant baltosios medžiagos tūrio mažėjimo [28].

## SMEGENŲ ATROFIJA IR LIGOS EIGĄ MODIFIKUOJANTIS GYDYMAS

### Interferonas beta

Apie šio, pirmosios eilės vaisto RRIS gydyti įtaką smegenų atrofijos vystymuisi svarstoma jau antrą dešimtmetį, o atliktų tyrimų duomenys yra gana prieštaringi. Vienas pirmųjų bandymų įvertinti šiuos ryšius – 2000 m. atlikta analizė, kurioje greta kitų kintamųjų palyginta ir smegenų parenchimos frakcija po oda skiriamas interferono beta-1a ir placebo grupėse. Antraisiais gydymo metais interferono beta-1a grupėje galvos smegenų atrofija buvo mažesnė (–0,23 % interferono beta-1a ir –0,51 % placebo grupėse,  $p = 0,03$ ), nors pirmaisiais gydymo metais interferono grupėje smegenų tūris sumažėjo labiau. Šį pokytį galėjo sąlygoti pseudoatrofijos efektas [60]. Kito, placebo kontroliuojamo ETOMS klinikinio tyrimo rezultatuose nurodoma, kad 22 mikrogramų dozuotės interferonas beta-1a ne tik sumažino KIS konversijos į IS tikimybę, bet ir sulėtino smegenų parenchimos tūrio mažėjimo greitį per dvejus metus [61]. Randomizuoto, placebo kontroliuojamo REFLEX klinikinio tyrimo metu buvo vertinami smegenų atrofijos vystymosi parametrai, skiriant interferono beta-1a dozes skirtingu dažniu (44 mikrogramai vieną kartą arba tris kartus per savaitę) KIS gydyti. Stebėtas nuo dozės

priklausomas teigiamas efektas T1 režime hipointensinių židinių kiekio ir jų tūrio atžvilgiu, tačiau smegenų tūrio mažėjimas buvo ryškesnis dažniau skiriamame interferono grupėje, lyginant su placebo grupe – galimai dėl uždegiminių procesų dinamikos [62]. Priešingai, PRISMS, ilgalaikės stebėsenos tyrime, trukusiame aštuonerius metus, kuriame buvo analizuoti 382 IS pacientų smegenų tūrio pokyčiai dviejų dozuotių (44 arba 22 mikrogramų tris kartus per savaitę) interferono beta-1a ir placebo grupėse, reikšmingų skirtumų tarp grupių nefiksuota [63].

Stebėtas reikšmingas kitos interferono beta-1a formulotės, į raumenis injekuojamojo vaistinio preparato teigiamas poveikis audiniui specifiskam galvos smegenų tūriui. Retrospektyviai palygintas vaistinio preparato poveikis pilkosios ir baltosios smegenų medžiagų tūriams interferonu beta-1a gydytų pacientų ir placebo grupėse antraisiais gydymo metais. Šio, Fisher ir kolegų atlikto, tyrimo duomenimis, vaisto poveikį smegenų atrofijai iš esmės paaiškino selektyvus apsauginis vaisto poveikis pilkajai nervų sistemos medžiagai, tuo tarpu baltosios medžiagos tūrio kitimas tarp grupių nesiskyrė [64].

Duomenų apie interferono beta-1b poveikį galvos smegenų parenchimos tūrio mažėjimui yra nedaug. Didelės apimties BENEFIT tyrime, kuriame buvo išsamiai vertinamas šio vaisto efektyvumas, volumetriniai matavimai nebuvo atlikti [65]. Vaisto reikšmė galvos smegenų parenchimos tūrio pokyčiams buvo įvertinta nedidelės apimties tyrime (n = 30). Tyrimo rezultatuose nurodoma, kad interferonas beta-1b sumažino kontrastinę medžiagą kaupiančių pažeidimų kiekį per trejus metus; antraisiais ir trečiaisiais gydymo metais globalios smegenų atrofijos progresavimas buvo lėtesnis, tačiau šie rodikliai nebuvo palyginti su kontroline grupe [66].

Didelei daliai IS pacientų gydymas pradedamas interferono grupės preparatais, tačiau neretai yra sudėtinga prognozuoti individualų klinikinį atsaką į vaistą. Ankstyvosios smegenų atrofijos, kaip atsako į gydymą interferonu biožymens, vaidmenį iliustruoja Perez-Mirallas ir kolegų atliktas tyrimas. Pirmaisiais gydymo metais įvertinti smegenų tūrio pokyčiai (smegenų tūrio procentinis pokytis, baltosios smegenų medžiagos tūrio pokytis) buvo prognostiškai reikšmingi negalios laipsniui numatyti po ketverių metų [67].

### Glatiramero acetatas

Ligos eigą modifikuojančio preparato injekuojamojo glatiramero acetato (GA) teigiamas poveikis IS klinikiniam, radiologiniams rodikliams yra įrodytas didelės apimties randomizuotuose tyrimuose. Nemažoje dalyje šių, klinicinei praktikai reikšmingų, tyrimų įvertinti ir galvos smegenų atrofijos parametrai. Pavyzdžiui, 2001 m. atlikta daugiacentrio Europos ir Kanados tyrimo *post hoc* analizė, kurioje 239 pacientų duomenys buvo palyginti tarp GA ir placebo grupių. Dvigubai aklai placebo kontroliuojamo tyrimo dalis tęsėsi 9 mėnesius, vėliau dar 9 mėnesius truko atviroji tyrimo fazė. Pusiau automatine analizės technika įvertinti ir palyginti volumetriniai smegenų atrofijos duo-

menys. Nenustatyta reikšmingo skirtumo lyginant su placebo grupe [68]. Po keleto metų minėto tyrimo duomenys buvo dar kartą įvertinti, tačiau šį kartą pasitelktas kitas, visiškai automatizuotas SIENA volumetrinės analizės metodas. Rezultatai radikaliai skyrėsi nuo ankstesniųjų – po 18 mėnesių stebėtas teigiamas glatiramero acetato poveikis smegenų tūriui, lyginant su placebo grupe [69]. Šis pavyzdys iliustruoja, kaip smegenų volumetrijos metodika lemia esminius efektyvumo rezultatus. Tos pačios pacientų grupės ilgalaikio, vidutiniškai 5,8 metų stebėjimo duomenys atskleidė, kad smegenų tūrio procentinis pokytis reikšmingai nesiskyrė tarp ankstyvojo gydymo grupės ir tų pacientų, kuriems gydymas GA buvo pradėtas vėliau [70]. Placebu kontroliuojamas daugiacentris PRECISE tyrimas įrodė, kad GA prailgina laikotarpį nuo KIS konversijos į kliniškai patvirtiną IS. Atviroji šio tyrimo fazė truko dvejus metus. Po šios tyrimo dalies rezultatų analizės paaiškėjo, kad, ir praėjus minėtam laikotarpiui, išliko vaisto poveikis KIS konversijai į IS (41 % mažesnė rizika), mažiau atsirado IS židinių MRT ir reikšmingai sulėtėjo smegenų atrofijos progresavimas [71]. Kadangi smegenų atrofija – jau negrįžtamas nervinio audinio netekimas, kiekvienu individualiu atveju svarbu apsvarstyti ankstyvojo gydymo galimybes.

GA teigiamą poveikį nervinio audinio netekimui, smegenų atrofijos sulėtėjimui iš dalies paaiškina jo poveikis uždegiminių IS komponentui, tačiau nėra aišku, ar jis pasižymi neuroprotekcinio poveikiu. Prospektyviu tyrimu buvo ištirti įvairūs GA gydomų pacientų neuroprotekcijos, neuroregeneracijos procesus atspindintys rodikliai, pavyzdžiui, smegenų neurotrofinio faktoriaus koncentracija kraujo serume (angl. *brain-derived neurotrophic factor*), šio faktoriaus ekspresijos lygmuo imuninėse ląstelėse, serumo antikūnų prieš mielino bazinį peptidą (angl. *anti-myelin basic peptide antibody*) koncentracija, kiti klinikiniai ir paraklinikiniai, pavyzdžiui, sukeltųjų potencialų, MRT, ir kiti duomenys. Gauti rezultatai palyginti su GA negydytų pacientų grupės rodikliais, tačiau reikšmingų skirtumų nenustatyta [72].

### Fingolimodas

Fingolimodas – tai pirmasis patvirtintas peroralinis antrosios eilės ligos eigą modifikuojantis vaistas. Jis mažina ligos paūmėjimų dažnį, sulėtina negalios progresavimą, IS būdingų pakitimų MRT vaizduose dinamikai įrodytas didelės apimties atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamuose tyrimuose. Trečiosios fazės daugiacentrio FREEDOMS tyrimo (n = 1033) duomenimis, jau po 6 mėnesių vaisto vartojimo 30 % sulėtėjo smegenų tūrio mažėjimo greitis sergantiesiems RRIS [73]. Kitame, 12 mėnesių trukmės dvigubai aklame TRANSFORMS tyrime (n = 1292) buvo lyginamas fingolimodo 1,25 ar 0,5 mg, vartojamo vieną kartą per parą, ir interferono beta-1a po 30 mikrogramų injekcijomis į raumenis kartą per savaitę efektyvumas. Fingolimodas buvo efektyvesnis ne tik naujų ar naujai padidėjusių hiperintensinių pažeidimų T2 režime, T1 režime gadolinio kontrastinę medžiagą kaupiančių židinių skaičiaus,

bet ir galvos smegenų tūrio mažėjimo greičio atžvilgiu: vidutinis smegenų tūrio procentinis sumažėjimas nuo pradinį rodiklių buvo reikšmingai mažesnis abiejose fingolimodo grupėse, lyginant su interferono grupe [74]. Randomizuoto TRANSFORMS tyrimo tęsinys truko dar 12 mėnesių. Interferonu beta-1a gydytiems pacientams vaistas buvo pakeistas į fingolimodą 0,5 arba 1,25 mg doze. Pastebėta, kad, pakeitus gydymą iš interferono beta-1a į fingolimodą, sulėtėjo galvos smegenų atrofijos vystymosi greitis [75]. FREEDOMS II (n = 1033), trečiosios fazės dvejus metus trukęs tyrimas, taip pat patvirtino teigiamą fingolimodo įtaką smegenų tūrio rodikliams [76]. 2014 m. Sormani ir kolegų atliktos FREEDOMS tyrimo *post hoc* analizės tikslas buvo įvertinti, kokie veiksniai lemia, kad fingolimodas sulėtina sergančiųjų IS negalios progresavimą: jo teigiamas poveikis IS pažeidimams MRT vaizduose, IS paūmėjimų dažniui ar smegenų tūrio pokyčiams. Nustatyta, kad didžiausią prognostinę reikšmę turi paūmėjimų skaičius per pirmuosius gydymo metus ir kasmetinis smegenų tūrio mažėjimo rodiklis. Šių veiksnių sumą išreiškus matematiniais rodikliais, paaiškėja, kad fingolimodas net 73 % sumažina negalios progresavimą [77].

Ligos aktyvumo kontrolė, gydant RRIS fingolimodu ir vertinant pagal NEDA-3 ir NEDA-4 kriterijus, buvo analizuota susumavus FREEDOMS ir FREEDOMS II tyrimų duomenis. Per dvejus metus 31 % (217 iš 700) ligonių, gydomų 0,5 mg vaisto doze, pasiekė NEDA-3, lyginant su 9,9 % (71 iš 715) placebo grupėje (p < 0,0001). Įvertinus pagal NEDA-4 apibrėžimą (slenkstinė galvos smegenų tūrio mažėjimo reikšmė buvo pasirinkta 0,4 %), 19,7 % fingolimodu gydomų ligonių buvo pasiekta maksimali ligos aktyvumo kontrolė (139 iš 706), tuo tarpu placebo grupėje NEDA-4 rodiklis buvo 5,3 % (38 iš 721; p < 0,0001). Šie klinikiniai rezultatai parodo, kad fingolimodas veikia ne tik uždegiminį, bet ir neurodegeneracinį IS komponentą [5].

Fingolimodo poveikis smegenų atrofijos, neurodegeneracijos procesams paskatino toliau domėtis vaisto neuroprotektinėmis savybėmis. Ši lipofilinės sandaros veikia medžiaga praeina kraujo ir smegenų barjerą ir tiesiogiai veikia CNS. Manoma, kad vaistas veikia nervinių ląstelių sfingozino-1 fosfato (SIP1) receptorius, slopindamas astrogliozės, kartu ir neurodegeneracijos procesus [78]. Sudėtingi eksperimentiniai žmogaus nervinių ląstelių *in vitro* modeliai padėjo išaiškinti specifinius fingolimodui būdingus neuroprotekcijos mechanizmus: fosforilintas aktyvusis vaisto metabolitas (FTY720 – fosfatas) indukuoja astrocytų neurotropinius faktorius (LIF, HBEGF ir IL11) ir slopina su tumoru nekrozės faktoriu susijusius prouždegiminius genus (CXCL10, BAFF, MX1 ir OAS2) [79].

### Monokloniniai antikūnai

**Natalizumabas** – rekombinantinis humanizuotas anti-4-integrino antikūnas, naudojamas itin aktyviai IS gydyti. Vaisto efektyvumas patvirtintas dvejų metų trukmės placebo kontroliuojamame AFFIRM tyrime (n = 942). Pacientams, sergantiems RRIS, paūmėjimų dažnis suretėjo

68 %, negalios progresavimas sulėtėjo 42 %, lyginant su placebo grupe. Teigiamas poveikis stebėtas ir smegenų tūrio rodikliams. Pirmaisiais gydymo metais smegenų atrofijos rodikliai buvo didesni, galimai dėl pseudoatrofijos, tuo tarpu antraisiais metais – reikšmingai mažesni [80]. Panašūs rezultatai gauti ir išanalizavus SENTINEL tyrimo rezultatus. Šiame didelės apimties tyrime buvo tiriamas kombinuoto gydymo efektas: pacientams buvo skiriama natalizumabo 300 mg (n = 589) arba placebo (n = 582) kas 4 savaites kartu su interferonu beta-1a 30 mikrogramų vieną kartą per savaitę į raumenis. Po dvejų metų kombinuotas gydymas buvo pranašesnis už monoterapiją – lėčiau progresavo smegenų atrofijos rodikliai [81]. Trejus metus pacientų, gydytų natalizumabu (n = 62), stebėsenos duomenys parodė, kad pradinis uždegiminis IS komponentas (gadolinio kontrastinės medžiagos kaupimas) turi įtakos galvos smegenų tūrio pokyčių dinamikai. Pirmaisiais metais, kaip ir gydant daugeliu ligos eigą modifikuojančių vaistų, stebimas pseudoatrofijos efektas, labiausiai sumažėja baltosios medžiagos tūris. Vis dėlto trečiaisiais gydymo metais šių sąsajų nebelyka [82].

**Alemtuzumabas** yra rekombinantinis iš DNR gautas monokloninis antikūnas, kuris veikia limfocitų ir monocitų CD52 receptorius. Pirmą kartą poveikis smegenų parenchimos tūriui sergantiesiems ankstyvąja IS buvo įvertintas antrosios fazės atsitiktinių imčių CAMSS223 klinikiniame tyrime (n = 334). Pacientai buvo gydomi interferono beta-1a 44 mikrogramų dozę skiriant tris kartus per savaitę arba alemtuzumabo gydymo kursais vieną kartą per metus (12 mg ar 24 mg per dieną) 36 mėnesius. Alemtuzumabas buvo efektyvesnis nei interferono preparatai, vertinant negalios vystymąsi, paūmėjimų skaičių per metus ir pažeidimus MRT T2 režime. Smegenų tūrio parametrai buvo įvertinti tyrimo pradžioje ir po 36 mėnesių. Smegenų tūris lėčiau mažėjo alemtuzumabo grupėje (-0,5 %, lyginant su -1,8 %; p = 0,05) [83].

### Naujieji peroraliniai ligos eigą modifikuojantys vaistai

**Dimetilfumaratas.** Šio vaisto efektyvumas ir saugumas tirtas placebo kontroliuojamame CONFIRM tyrime, kuris truko dvejus metus (n = 1417). 240 mg dimetilfumarato buvo skiriama RRIS sergantiems pacientams du arba tris kartus per dieną. Kitą tiriamųjų grupę sudarė 20 mg GA vieną kartą per dieną gydomi pacientai. Peroralinis vaistas buvo pranašesnis, vertinant naujus ar didėjančius T2 režime hiperintensinius židinius, kontrastinės gadolinio medžiagos nekaupiančius bei kaupiančius židinius ir jų tūrius, tačiau dimetilfumarato grupėje smegenų atrofijos rodikliai nebuvo mažesni [84].

**Teriflunomidas.** Šio vaisto poveikis patologiinių pakitimų vystymuisi MRT buvo vertintas TEMSO trečiosios fazės tyrime (n = 1088). Abi teriflunomido dozės (7 ir 14 mg) neturėjo esminės įtakos smegenų tūrio pokyčiams, lyginant su placebo. Vis dėlto, įvertinus ne tik globalios, bet ir audiniui specifinės atrofijos dydžius, paaiškėjo, kad baltosios medžiagos netekimas buvo reikšmingai mažes-

nis abiejų vaisto dozuojusių grupėse, lyginant su placebo [85, 86].

**Lakvinimodas.** Lakvinimodo efektyvumas ir poveikis galvos smegenų tūriui buvo analizuoti trečiosios fazės didelės apimties atsitiktinių imčių daugiacentriame tyrime. ALLEGRO klinikinio tyrimo (n = 1106) duomenimis, lakvinimodas reikšmingai sulėtino smegenų atrofijos progresavimą, lyginant su placebo grupe [87].

## APIBENDRINIMAS IR IŠVADOS

Galvos ir nugaros smegenų atrofija yra sudėtingų patofiziologinių procesų, sergant IS, pasekmė, neatsiejama nuo uždegimo ir neurodegeneracijos. Panašu, kad jautresnis neurodegeneracijos žymuo yra ne baltosios, bet pilkosios smegenų medžiagos pažeidimas. Negalios laipsnio, kurį sudaro įvairaus spektro funkcinų sistemų pažeidimas, išraišką ne visada tiksliai atspindi ligos anatomicinis substratas. Sergant IS, vyksta sudėtinga sąveika tarp aksonų netekimo, smegenų atrofijos, adaptacinių mechanizmų ir smegenų funkcinio rezervo. Smegenų atrofijos ir klinikinės negalios ryšys nėra visada pastovus. Pastarąjį reiškinį paaiškina tai, kad sudėtingą žmogaus nervų sistemos dalių disfunkciją išsamiai ir objektyviai įvertinti sąlyginai paprastomis negalios vertinimo skalėmis ne visada pavyksta. Galvos smegenų atrofijos vertinimas nėra įprastai taikomas klinikinėje praktikoje, tačiau tai patrauklus biožymuo, kuris galėtų parodyti neurodegeneracijos procesus *in vivo*. Antra vertus, galvos smegenų atrofijos įtaka pacientui ir sąsajos su konkrečiais klinikiniais rodikliais nėra visiškai aiškios. Smegenų atrofijos, kaip ligos progresijos žymens, reikšmė kasdienėje klinikinėje praktikoje yra ribota dar ir todėl, kad šio proceso dinamiškai įvertinti prireikia ilgo laikotarpio. Manoma, kad ankstyva IS diagnostika ir tinkamo vaistinio preparato paskyrimas, o nesant efekto – keitimas kitu, gali padėti kontroliuoti IS eigą ir sulėtinti negalios progresavimą. Pažymėtina ir tai, kad dažniausiai dėl sudėtingos, kol kas nepatvirtintos, vertinimo metodikos ignoruojama nugaros smegenų pažeidimo ir atrofijos įtaka. Neurodegeneracijos vaidmuo IS patogenezėje yra vienas svarbiausių, todėl naujų, efektyvių, mažinančių smegenų atrofijos vystymąsi vaistų atsiradimas lemia tolimesnę išsėtinės sklerozės gydymo metodų plėtrą ir tobulėjimą neuroprotekcijos kryptimi.

## Literatūra

- De Stefano N, Giorgio A, Battaglini M, et al. Assessing brain atrophy rates in a large population of untreated multiple sclerosis subtypes. *Neurology* 2010; 74(23): 1868–76.
- Rocca MA, Preziosa P, Mesaros S, et al. Clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis: dynamic patterns of gray and white matter changes – a 2-year MR imaging study. *Radiology* 2015 Sep 4; 150532. [Epub ahead of print].
- Pérez-Miralles F, Sastre-Garriga J, Tintoré M, et al. Clinical impact of early brain atrophy in clinically isolated syndromes. *Mult Scler* 2013; 19(14): 1878–86.
- Davis FA. The clinic-radiological paradox in multiple sclerosis: novel implications of lesion size. *Mult Scler* 2014; 20(4): 515–6.
- Kappos L, De Stefano N, Freedman MS, et al. Inclusion of brain volume loss in a revised measure of ‘no evidence of disease activity’ (NEDA-4) in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2015 Nov 19. pii: 1352458515616701. [Epub ahead of print].
- Zivadinov R, Reder AT, Filippi M, et al. Mechanisms of action of disease-modifying agents and brain volume changes in multiple sclerosis. *Neurology* 2008; 71(2): 136–44.
- Korteweg T, Rovaris M, Neacsu V, et al. Can rate of brain atrophy in multiple sclerosis be explained by clinical and MRI characteristics? *Mult Scler* 2009; 15(4): 465–71.
- Vollmer T, Signorovitch J, Huynh L, et al. The natural history of brain volume loss among patients with multiple sclerosis: A systematic literature review and meta-analysis. *J Neurol Sci* 2015; 357(1–2): 8–18.
- Fazekas F, Soelberg-Sorensen P, Comi G, et al. MRI to monitor treatment efficacy in multiple sclerosis. *J Neuroimaging* 2007; 17(Suppl 1): 50–5S.
- Giorgio A, De Stefano N. Clinical use of brain volumetry. *J Magn Reson Imaging* 2013; 37(1): 1–14.
- Miller DH, Barkhof F, Frank JA, et al. Measurement of atrophy in multiple sclerosis: pathological basis, methodological aspects and clinical relevance. *Brain* 2002; 125(Pt 8): 1676–95.
- Popescu V, Klaver R, Voorn P, et al. What drives MRI-measured cortical atrophy in multiple sclerosis? *Mult Scler* 2015; 21(10): 1280–90.
- Simon JH. Brain atrophy in multiple sclerosis: what we know and would like to know. *Mult Scler* 2006; 12(6): 679–87.
- Sastre-Garriga J, Ingle GT, Chard DT, et al. Metabolite changes in normal-appearing gray and white matter are linked with disability in early primary progressive multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2005; 62(4): 569–73.
- Dolezal O, Gabelic T, Horakova D, et al. Development of gray matter atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis is not gender dependent: results of a 5-year follow-up study. *Clin Neurol Neurosurg* 2013; 115(Suppl 1): S42–8.
- Kremer D, Küry P, Dutta R. Promoting remyelination in multiple sclerosis: current drugs and future prospects. *Mult Scler* 2015; 21(5): 541–9.
- De Stefano N, Arnold DL. Towards a better understanding of pseudoatrophy in the brain of multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2015; 21(6): 675–6.
- Duning T, Kloska S, Steinsträter O, et al. Dehydration confounds the assessment of brain atrophy. *Neurology* 2005; 64(3): 548–50.
- Durhan G, Diker S, Has AC, et al. Assessment of the effect of cigarette smoking on regional brain volumes and lesion load in patients with clinically isolated syndrome. *Int J Neurosci* 2016; 126(9): 805–11.
- Zivadinov R, Weinstock-Guttman B, Hashmi K, et al. Smoking is associated with increased lesion volumes and brain atrophy in multiple sclerosis. *Neurology* 2009; 73(7): 504–10.
- Resnick SM, Pham DL, Kraut MA, et al. Longitudinal magnetic resonance imaging studies of older adults: a shrinking brain. *J Neurosci* 2003; 23(8): 3295–301.
- Ketonec LM. Neuroimaging of the aging brain. *Neurol Clin* 1998; 16(3): 581–98.
- Nakamura K, Brown RA, Narayanan S, et al. Diurnal fluctuations in brain volume: Statistical analyses of MRI from large populations. *Neuroimage* 2015; 118: 126–32.

24. Seitz J, Walter M, Mainz V, et al. Brain volume reduction predicts weight development in adolescent patients with anorexia nervosa. *J Psychiatr Res* 2015; 68: 228–37.
25. Squeglia LM, Rinker DA, Bartsch H, et al. Brain volume reductions in adolescent heavy drinkers. *Dev Cogn Neurosci* 2014; 9: 117–25.
26. Abdel-Aziz K, Schneider T, Solanky BS, et al. Evidence for early neurodegeneration in the cervical cord of patients with primary progressive multiple sclerosis. *Brain* 2015; 138(Pt 6): 1568–82.
27. Gass A, Rocca MA, Agosta F, et al. MRI monitoring of pathological changes in the spinal cord in patients with multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2015; 14(4): 443–54.
28. Schlaeger R, Papinutto N, Zhu AH, et al. Association between thoracic spinal cord gray matter atrophy and disability in multiple sclerosis. *JAMA Neurol* 2015; 72(8): 897–904.
29. Evangelou N, DeLuca GC, Owens T, et al. Pathological study of spinal cord atrophy in multiple sclerosis suggests limited role of local lesions. *Brain* 2005; 128(Pt 1): 29–34.
30. Weier K, Mazraeh J, Naegelin Y, et al. Biplanar MRI for the assessment of the spinal cord in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2012; 18(11): 1560–9.
31. Gilmore CP, DeLuca GC, Bö L, et al. Spinal cord neuronal pathology in multiple sclerosis. *Brain Pathol* 2009; 19(4): 642–9.
32. Gilmore CP, DeLuca GC, Bö L, et al. Spinal cord atrophy in multiple sclerosis caused by white matter volume loss. *Arch Neurol* 2005; 62(12): 1859–62.
33. De Stefano N, Battaglini M, Smith SM. Measuring brain atrophy in multiple sclerosis. *J Neuroimaging* 2007; 17(Suppl 1): 10–5S.
34. Smith SM, Zhang Y, Jenkinson M, et al. Accurate, robust, and automated longitudinal and cross-sectional brain change analysis. *Neuroimage* 2002; 17(1): 479–89.
35. Saidha S, Al-Louzi O, Ratchford JN, et al. Optical coherence tomography reflects brain atrophy in multiple sclerosis: A four-year study. *Ann Neurol* 2015; 78(5): 801–13.
36. McGowan JC. Technical issues for MRI examination of the spinal cord. *J Neurol Sci* 2000; 172(Suppl 1): S27–31.
37. Lukas C, Sombekke MH, Bellenberg B, et al. Relevance of spinal cord abnormalities to clinical disability in multiple sclerosis: MR imaging findings in a large cohort of patients. *Radiology* 2013; 269(2): 542–52.
38. Chard DT, Griffin CM, Parker GJ, et al. Brain atrophy in clinically early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Brain* 2002; 125(Pt 2): 327–37.
39. Jacobsen C, Hagemeyer J, Myhr KM, et al. Brain atrophy and disability progression in multiple sclerosis patients: a 10-year follow-up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85(10): 1109–15.
40. Pichler A, Khalil M, Langkammer C, et al. Combined analysis of global and compartmental brain volume changes in early multiple sclerosis in clinical practice. *Mult Scler* 2015 Jul 10. pii: 1352458515593405 [Epub ahead of print].
41. Calabrese M, Poretto V, Favaretto A, et al. Cortical lesion load associates with progression of disability in multiple sclerosis. *Brain* 2012; 135(Pt 10): 2952–61.
42. Zivadinov R, Sepcic J, Nasuelli D, et al. A longitudinal study of brain atrophy and cognitive disturbances in the early phase of relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70(6): 773–80.
43. Naismith RT. Cortical lesions in multiple sclerosis. Clinical relevance for a hidden disease burden. *JAMA Neurol* 2015; 72(9): 979–80.
44. Tauhid S, Chu R, Sasane R, et al. Brain MRI lesions and atrophy are associated with employment status in patients with multiple sclerosis. *J Neurol* 2015 Jul 24. [Epub ahead of print].
45. Harrison DM, Roy S, Oh J, et al. Association of cortical lesion burden on 7-T magnetic resonance imaging with cognition and disability in multiple sclerosis. *JAMA Neurol* 2015; 72(9): 1004–12.
46. Gobbi C, Rocca MA, Riccitelli G, et al. Influence of the topography of brain damage on depression and fatigue in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2014; 20(2): 192–201.
47. Papathanasiou A, Messinis L, Zampakis P, et al. Thalamic atrophy predicts cognitive impairment in relapsing remitting multiple sclerosis. Effect on instrumental activities of daily living and employment status. *J Neurol Sci* 2015 Sep 2; pii: S0022-510X(15)02051-1. doi: 10.1016/j.jns.2015.09.001. [Epub ahead of print].
48. Štecková T, Hlušík P, Sládková V, et al. Thalamic atrophy and cognitive impairment in clinically isolated syndrome and multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2014; 342(1–2): 62–8.
49. Ramasamy DP, Benedict RH, Cox JL, et al. Extent of cerebellum, subcortical and cortical atrophy in patients with MS: a case-control study. *J Neurol Sci* 2009; 282(1–2): 47–54.
50. Calabrese M, Gajofatto A, Gobbin F, et al. Late-onset multiple sclerosis presenting with cognitive dysfunction and severe cortical/infratentorial atrophy. *Mult Scler* 2015; 21(5): 580–9.
51. Longoni G, Rocca MA, Pagani E, Riccitelli GC, et al. Deficits in memory and visuospatial learning correlate with regional hippocampal atrophy in MS. *Brain Struct Funct* 2015; 220(1): 435–44.
52. Narayana PA, Govindarajan, Goel P, et al. Regional cortical thickness in relapsing remitting multiple sclerosis: A multi-center study. *Neuroimage Clin* 2012; 2: 120–31.
53. Kizlaitienė R, Budrys V, Kaubrys G, et al. Kognityvinių funkcijų sutrikimai, sergant recidyvuojančia remituojančia ir antrine progresuojančia išsėtine skleroze, ir jų ryšys su MRT pakitimais. *Neurologijos seminarai* 2011; 15(50): 266–83.
54. Granberg T, Bergendal G, Shams S, et al. MRI-defined corpus callosal atrophy in multiple sclerosis: A comparison of volumetric measurements, corpus callosum area and index. *J Neuroimaging* 2015; 25(6): 996–1001.
55. Granberg T, Martola J, Bergendal G, et al. Corpus callosum atrophy is strongly associated with cognitive impairment in multiple sclerosis: Results of a 17-year longitudinal study. *Mult Scler* 2015; 21(9): 1151–8.
56. Klawiter EC, Ceccarelli A, Arora A, et al. Corpus callosum atrophy correlates with gray matter atrophy in patients with multiple sclerosis. *J Neuroimaging* 2015; 25(1): 62–7.
57. Valsasina P, Rocca MA, Horsfield MA, et al. Regional cervical cord atrophy and disability in multiple sclerosis: a voxel-based analysis. *Radiology* 2013; 266(3): 853–61.
58. Bernitsas E, Bao F, Seraji-Bozorgzad N, et al. Spinal cord atrophy in multiple sclerosis and relationship with disability across clinical phenotypes. *Mult Scler Relat Disord* 2015; 4(1): 47–51.
59. Liu Z, Yaldizli Ö, Pardini M, et al. Cervical cord area measurement using volumetric brain magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2015; 4(1): 52–7.
60. Rudick RA, Fisher E, Lee JC, et al. Brain atrophy in relapsing multiple sclerosis: relationship to relapses, EDSS, and treatment with interferon beta-1a. *Mult Scler* 2000; 6(6): 365–72.



61. Filippi M, Rovaris M, Inglese M, et al. Interferon beta-1a for brain tissue loss in patients at presentation with syndromes suggestive of multiple sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364(9444): 1489–96.
62. De Stefano N, Comi G, Kappos L, et al. Efficacy of subcutaneous interferon  $\beta$ -1a on MRI outcomes in a randomised controlled trial of patients with clinically isolated syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85(6): 647–53.
63. Kappos L, Traboulsee A, Constantinescu C, et al. Long-term subcutaneous interferon beta-1a therapy in patients with relapsing-remitting MS. *Neurology* 2006; 67(6): 944–53.
64. Fisher E, Nakamura K, Lee JC, et al. Effect of intramuscular interferon beta-1a on gray matter atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis: A retrospective analysis. *Mult Scler* 2015 Aug 3. pii: 1352458515599072. [Epub ahead of print]
65. Kappos L, Freedman MS, Polman CH, et al. Effect of early versus delayed interferon beta-1b treatment on disability after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: a 3-year follow-up analysis of the BENEFIT study. *Lancet* 2007; 370(9585): 389–97.
66. Frank JA, Richert N, Bash C, et al. Interferon-beta-1b slows progression of atrophy in RRMS: Three-year follow-up in NAb- and NAb+ patients. *Neurology* 2004; 62(5): 719–25.
67. Pérez-Miralles FC, Sastre-Garriga J, Vidal-Jordana A, et al. Predictive value of early brain atrophy on response in patients treated with interferon  $\beta$ . *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015; 2(4): e132.
68. Rovaris M, Comi G, Rocca MA, et al. Short-term brain volume change in relapsing-remitting multiple sclerosis: effect of glatiramer acetate and implications. *Brain* 2001; 124(Pt 9): 1803–12.
69. Sormani MP, Rovaris M, Valsasina P, et al. Measurement error of two different techniques for brain atrophy assessment in multiple sclerosis. *Neurology* 2004; 62(8): 1432–4.
70. Rovaris M, Comi G, Rocca MA, et al. Long-term follow-up of patients treated with glatiramer acetate: a multicentre, multinational extension of the European/Canadian double-blind, placebo-controlled, MRI-monitored trial. *Mult Scler* 2007; 13(4): 502–8.
71. Comi G, Martinelli V, Rodegher M, et al. Effects of early treatment with glatiramer acetate in patients with clinically isolated syndrome. *Mult Scler* 2013; 19(8): 1074–83.
72. Ehling R, Di Pauli F, Lackner P, et al. Impact of glatiramer acetate on paraclinical markers of neuroprotection in multiple sclerosis: A prospective observational clinical trial. *J Neuroimmunol* 2015; 287: 98–105.
73. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362(5): 387–401.
74. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362(5): 402–15.
75. Khatri B, Barkhof F, Comi G, et al. Comparison of fingolimod with interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised extension of the TRANSFORMS study. *Lancet Neurol* 2011; 10(6): 520–9.
76. Calabresi PA, Radue EW, Goodin D, et al. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014; 13(6): 545–56.
77. Sormani MP, De Stefano N, Francis G, et al. Fingolimod effect on brain volume loss independently contributes to its effect on disability. *Mult Scler* 2015; 21(7): 916–24.
78. Brinkmann V. FTY720 (fingolimod) in Multiple Sclerosis: therapeutic effects in the immune and the central nervous system. *Br J Pharmacol* 2009; 158(5): 1173–82.
79. Hoffmann FS, Hofereiter J, Rübsem H, et al. Fingolimod induces neuroprotective factors in human astrocytes. *J Neuroinflammation* 2015; 12: 184.
80. Miller DH, Soon D, Fernando KT, et al. MRI outcomes in a placebo-controlled trial of natalizumab in relapsing MS. *Neurology* 2007; 68(17): 1390–401.
81. Radue EW, Stuart WH, Calabresi PA, et al. Natalizumab plus interferon beta-1a reduces lesion formation in relapsing multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2010; 292(1–2): 28–35.
82. Sastre-Garriga J, Tur C, Pareto D, et al. Brain atrophy in natalizumab-treated patients: A 3-year follow-up. *Mult Scler* 2015; 21(6): 749–56.
83. Coles AJ, Compston DA, Selmaj KW, et al. Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2008; 359(17): 1786–801.
84. Miller DH, Fox RJ, Phillips JT, et al. Effects of delayed-release dimethyl fumarate on MRI measures in the phase 3 CONFIRM study. *Neurology* 2015; 84(11): 1145–52.
85. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2011; 365(14): 1293–303.
86. Wolinsky JS, Narayana PA, Nelson F, et al. Magnetic resonance imaging outcomes from a phase III trial of teriflunomide. *Mult Scler* 2013; 19(10): 1310–9.
87. Comi G, Jeffery D, Kappos L, et al. Placebo-controlled trial of oral laquinimod for multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 366(11): 1000–9.

**E. Sukockienė, D. Mickevičienė**

**BRAIN AND SPINAL CORD ATROPHY IN MULTIPLE SCLEROSIS**

**Summary**

Multiple sclerosis is a chronic and heterogenous disease. It is one of the most common neurologic disorders causing disability in young people. However, diagnosis and treatment of this disease are evolving rapidly. New and effective disease modifying drugs allow to control disease activity and to slow progression of disability. On the other hand, it is very important to slow down brain and spinal cord atrophy. There is increasing evidence that this process of atrophy occurs early, even in the stage of clinically isolated syndrome (CIU), progressing later. Changes in brain volume are associated with loss of cognitive and social functioning together with decline in the quality of life. This pathological process also interferes with the ability to carry on usual life roles such as to drive and to work.

The review article contains evidence about clinical significance of the measurement of brain and spinal cord atrophy in multiple sclerosis. In addition, the impact of disease modifying treatment on brain volume changes is summarized.

**Keywords:** multiple sclerosis, brain atrophy, spinal cord atrophy, magnetic resonance imaging, disease modifying treatment.

Gauta:  
2016 07 23

Primta spaudai:  
2016 08 09