

**Univerzita Karlova**

**1. lékařská fakulta**



**UNIVERZITA KARLOVA**  
**1. lékařská fakulta**

## **Autoreferát disertační práce**

**Mapování ukládání železa v mozku na MR u  
pacientů s neurologickými chorobami se  
zaměřením na roztroušenou sklerózou a  
neuromyelitis optica**

**MUDr. Adam Pudlač**

**Praha, 2022**

## **Doktorské studijní programy v biomedicíně**

Univerzita Karlova a Akademie věd České republiky

**Obor:** Zobrazovací metody v biomedicíně

**Předseda oborové rady:** doc. MUDr. Andrea Burgetová,  
Ph.D., MBA.

**Školící pracoviště:** Radiodiagnostická klinika 1. lékařské  
fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní  
nemocnice

**Autor:** MUDr. Adam Pudlač

**Školitel:** doc. MUDr. Andrea Burgetová, Ph.D., MBA.

Disertační práce bude nejméně pět pracovních dnů před konáním obhajoby zveřejněna k nahlížení veřejnosti v tištěné podobě na Oddělení pro vědeckou činnost a zahraniční styky Děkanátu 1. lékařské fakulty.

# Obsah

Abstrakt .....	4
Abstract .....	5
Úvod .....	7
Cíle práce a hypotézy .....	8
Materiál a metodika.....	8
Výsledky .....	12
Diskuze .....	15
Závěr.....	19
Literatura .....	20
Vlastní publikace vztahující se k tématu.....	22

## Abstrakt

**Cíle:** Neuromyelitis optica (NMO) a roztroušená skleróza (RS) se často projevují obdobnými příznaky. Rozlišení obou onemocnění je však důležité zejména z důvodu rozdílné terapie obou chorob. Cílem této práce je zjistit, zda lze tato onemocnění rozlišit na podkladě depozit železa ve strukturách hluboké šedé hmoty centrálního nervového systému (CNS) a zda existuje korelace mezi depozity železa, lokální atrofii hluboké šedé hmoty a klinickou závažností nemoci.

**Metodika:** Od prosince 2013 do března 2015 bylo na oddělení magnetické rezonance RDG kliniky 1.LF UK a VFN na přístroji MR 1,5T vyšetřeno 40 pacientů s relaps-remitentní formou RS (RRRS), 20 pacientů s NMO a 20 zdravých kontrol. Všichni pacienti s RRRS splňovali revidovaná McDonaldova kritéria, diagnóza NMO byla založena na Wingerchukových kritériích. Všech 20 pacientů s NMO mělo pozitivní AQP4-IgG. Na MR bylo provedeno kvantitativní mapování susceptibility (QSM) a volumetrie jednotlivých struktur hluboké šedé hmoty. Všichni pacienti s NMO i RRRS současně podstoupili kompletní neurologické vyšetření specialistou na demyelinizační onemocnění. Neurologické postižení bylo hodnoceno Kurtzkeho stupnicí stavu postižení (Expanded Disability Status Scale, EDSS).

**Výsledky:** U pacientů s NMO byla zjištěna zvýšená magnetická susceptibilita v substantia nigra. Pacienti s RRRS měli nižší hodnoty magnetické susceptibility v

thalamu. Pacienti s RRRS i skupina zdravých kontrol měla ve srovnání s pacienty s NMO atrofii thalamu, pulvinaru a putamen. U pacientů s RRRS byla zjištěna korelace mezi neurologickým postižením a magnetickou susceptibilitou v putamen, korelace mezi magnetickou susceptibilitou a atrofií v globus pallidus a putamen, korelace mezi atrofií a postižením v putamen. Pacientů s NMO žádná z těchto korelací nalezena nebyla.

**Závěr:** Tato studie ukazuje, že porucha homeostázy železa v mozku u pacientů s NMO se vyskytuje v jiných strukturách než u pacientů s RRRS. Na rozdíl od pacientů s RRRS nebyla u pacientů s NMO zjištěna žádná asociace mezi depozity železa, neurologickým postižením a lokální atrofií struktur hluboké šedé hmoty.

## Abstract

**Background:** Neuromyelitis optica (NMO) and multiple sclerosis (MS) often manifest similar symptoms. However, the distinction between the two diseases is particularly important for different therapies. The aim of this study is to determine whether these diseases can be distinguished based on cerebral iron deposits in the deep grey matter and whether there is a correlation between iron deposits, local deep grey matter atrophy and clinical severity of the disease.

**Methods:** 40 patients with relapsing-remitting MS (RRMS), 20 patients with NMO and 20 healthy subjects were examined at the MRI department of the 1st Faculty

of Medicine of Charles University in Prague from December 2013 to March 2015. All patients with RRMS fulfilled the revised McDonald criteria, the diagnosis of NMO was based on Wingerchuk criteria. All 20 patients with NMO had positive AQP4-IgG. Quantitative susceptibility mapping (QSM) and volumetry of individual deep gray matter structures were performed. All patients with NMO and MS underwent simultaneous examination by a specialist in demyelinating diseases. Neurological disability was assessed by the Kurtzke Disability Status Scale (EDSS).

**Results:** Patients with NMO have higher magnetic susceptibility values in the substantia nigra compared to healthy controls. Patients with RRMS had lower magnetic susceptibility values in the thalamus. Patients with RRMS and healthy controls had atrophy of the thalamus, pulvinar and putamen compared to patients with NMO. In patients with RRMS, there was a correlation between neurological impairment and magnetic susceptibility in the putamen, a correlation between magnetic susceptibility and atrophy in the globus pallidus and putamen, and a correlation between atrophy and impairment in the putamen. None of these correlations were found in patients with NMO.

**Conclusions:** This study confirms that the disruption of brain iron homeostasis in NMO patients occurs in different structures than in RRMS patients. In contrast to RRMS patients, no association was found between iron deposition, neurological impairment, and local atrophy of

# Úvod

Železo hraje důležitou roli v mnoha biologických procesech v lidském organismu. Jako kofaktor se podílí na řadě oxidativních a redukčních procesů, např. při syntéze neurotransmiterů či tvorbě DNA. V organismu existuje mnoho mechanismů k regulaci jeho metabolismu v buňkách a jeho transportu (Bártová, 2012). Poruchy metabolismu železa a jeho zvýšené ukládání v určitých oblastech mozku jsou spojovány s řadou neurologických onemocnění, jako jsou např. Alzheimerova choroba, Parkinsonova choroba, Wilsonova choroba, Huntingtonova choroba, roztroušená skleróza či neuromyelitis optica. Pro kvantifikaci a mapování ukládání železa v mozku lze využít zobrazovacích metod, konkrétně speciálních technik magnetické rezonance (MR).

Tato práce je zaměřena na stanovení železa v mozku pomocí MR u pacientů s neuromyelitis optica (NMO) a roztroušenou sklerózou (RS) a současně na hodnocení lokální atrofie struktur hluboké šedé hmoty CNS u těchto skupin pacientů.

Obě tato onemocnění se často projevují obdobnými příznaky a odlišení obou chorob může být velmi obtížné. Diferenciace mezi NMO a RS je velmi důležitá především z terapeutického hlediska, protože léčebné postupy obou onemocnění se výrazně liší. NMO musí být díky těžkým devastujícím atakám léčena mnohem agresivněji, a to jak v období ataky, tak i mezi nimi. Lékem

první volby u NMO jsou cytostatika nebo monoklonální protilátky. Naopak léky doporučované jako léky první volby u RS nejsou u pacientů s NMO doporučovány a mohou mít negativní efekt.

## Cíle práce a hypotézy

Cílem této práce je zjistit, zda lze onemocnění neuromyelitis optica a relaps-remitentní formu RS rozlišit na podkladě depozit železa v hluboké šedé hmotě CNS a zda existuje korelace mezi depozity železa, lokální atrofií struktur hluboké šedé hmoty a klinickou závažností nemoci.

Byly stanoveny následující hypotézy:

**Hypotéza 1:** Ke zvýšenému ukládání železa v hluboké šedé hmotě dochází v rozdílných lokalizacích.

**Hypotéza 2:** U obou onemocnění existuje souvislost mezi lokální atrofií struktur hluboké šedé hmoty, depozity železa a klinickou závažností nemoci.

## Materiál a metodika

V rámci tohoto výzkumu bylo na oddělení magnetické rezonance RDG kliniky 1.LF UK a VFN vyšetřeno 40 pacientů s relaps-remitentní RS (RRRS) a 20 pacientů s NMO. Současně byla hodnocena v odpovídající kategorii



věku a pohlaví také skupina 20 zdravých kontrol. Všichni pacienti s RRRS splňovali revidovaná McDonaldova kritéria, diagnóza NMO byla založena na Wingerchukových kritériích. Všech 20 pacientů s NMO mělo pozitivní AQP4-IgG. Všechny vzorky byly testovány komerčně dostupným imunofluorescenčním testem (CBA) s použitím rekombinantní lidské M1-AQP4. Všichni pacienti současně podstoupili vyšetření specialistou na demyelinizační onemocnění. Neurologické postižení bylo hodnoceno Kurtzkeho stupnicí stavu postižení (EDSS). Průměrný věk pacientů s NMO byl 48 let ( $\pm 10$ ), pacientů s RS 47 let ( $\pm 9$ ) a zdravých jedinců v kontrolní skupině 50 let ( $\pm 8$ ).

*Tab. 1: Demografická charakteristika vyšetřovaných souborů*

Skupina	NMO	RS	Kontrolní skupina	p
Počet	20	40	20	-
Pohlaví M/Ž	4/16	8/32	4/16	1,0
Věk (roky)	48 $\pm$ 10	47 $\pm$ 9	50 $\pm$ 8	0,54
Trvání nemoci (roky)	11,4 $\pm$ 8,7	14,1 $\pm$ 8,2	-	0,25
EDSS (body)	4,5 $\pm$ 1,2	3,1 $\pm$ 1,6	0,0 $\pm$ 0,0	<0,0001
Roční míra relapsů	0,5(0-3)	0,0(0-2)	-	0,058

Průměrné trvání nemoci bylo v době vyšetření u pacientů s NMO 11,4  $\pm$  8,7 let, u pacientů s RS 14,1  $\pm$  8,2 let.

Míra neurologického postižení hodnocená škálou EDSS byla u pacientů s NMO  $4,5 \pm 1,2$  bodů, u pacientů s RS  $3,1 \pm 1,6$  bodů. Pacienti v kontrolní skupině byli zcela bez neurologického postižení (tab. 1).

U všech pacientů bylo provedeno na našem pracovišti od prosince 2013 do března 2015 MR vyšetření mozku.

Vyšetření byla provedena na MR přístroji Gyroscan NT, 1,5T, Philips Healthcare Best s použitím standardní kvadratické hlavové cívky. Vyšetřovací protokol zahrnoval tyto sekvence (obr. 20):

- FLAIR - 150 axialních řezů, TR 11000 ms, TE 140 ms, TI 2600 ms, prostorové rozlišení  $1 \times 1 \times 1 \text{mm}^3$ , délka vyšetření 10 min a 16 s
- T1W FFE/3D, 150 axialních řezů, TR 25 ms, TE 5.01 ms, prostorové rozlišení  $1 \times 1 \times 1 \text{mm}^3$ , délka vyšetření 12 min a 48 s
- SWI FFE/3D, 100 axialních řezů, TR 48.1 ms, TE 33.2 ms, prostorové rozlišení  $0,8 \times 0,8 \times 2 \text{mm}^3$ , délka vyšetření 6 min a 30 s, pulsní sekvence

QSM byly rekonstruovány z 3D multiGRE. Následně byly namapovány na T1W obrazy.

Pomocí programu FreeSurfer, version 4.5 ([harvard.edu](http://harvard.edu)) byla provedena automatická segmentace struktur: Globus pallidus, Putamen, Nucleus caudatus, Thalamus. Manuálně byly na anonymizovaných snímcích QSM segmentovány struktury, které nelze v T1W dobře diferencovat: Pulvinar thalami, Nucleus ruber, Substantia nigra.

Manuální segmentace byla prováděna atestovaným lékařem, který neznal primární diagnózu pacienta. Ve všech segmentovaných strukturách bylo provedeno měření objemu (ml) a byly extrahovány průměrné hodnoty objemových susceptibilit v jednotkách parts per billion (ppb). Hodnoty QSM byly upraveny podle manuálně nakresleného region of interest (ROI) v okcipitální bílé hmotě s vyloučením jakýchkoli lézí. Objem mozkových struktur byl normalizován pomocí metody reziduálního přístupu, která využívá lineární regresi mezi objemem struktury a mozkovým obalem (Voevodskaya et al, 2014)

Statistická analýza byla provedena za použití statistického a analytického softwaru SPSS19 (IBM corp., Armonk, NY) a softwaru R (the R foundation for Statistical Computing, Vienna, Rakousko). Porovnání skupin bylo provedeno s využitím funkce MatchIt v softwaru R. Pro testování statistické významnosti mezi jednotlivými skupinami studie byly použity ANOVA, Tukyevův HSD test, Kruskalův-Wallisův test, Dunnův post hoc test a vhodný  $\chi^2$ .test. Korelace mezi EDSS a QSM byly vyjádřeny Spearmanovým korelačním koeficientem. Za signifikantní byly považovány hodnoty p pod 0,05.

# Výsledky

## **Magnetická susceptibilita**

Z výsledků vyplývá, že v hodnocených souborech došlo k signifikantnímu rozdílu v naměřených hodnotách susceptibility v substantia nigra a thalamu. Pacienti s NMO mají ve srovnání se zdravými kontrolami vyšší hodnoty magnetické susceptibility v substantia nigra (NMO  $107,2 \pm 19,7$ , zdravé kontroly  $91,0 \pm 16,1$ ,  $p = 0,030$ ), v porovnání s RRRS tyto hodnoty signifikantně zvýšené nejsou ( $95,3 \pm 21,6$ ,  $p = 0,081$ ).

V thalamu byla zjištěna snížená susceptibilita u pacientů s RS ( $10,8 \pm 5,6$ ) v porovnání s oběma dalšími skupinami, NMO ( $16,3 \pm 6,3$ ,  $p = 0,0086$ ), zdravé kontroly ( $16,1 \pm 8,2$ ,  $p = 0,011$ ).

Ve všech dalších vyšetřovaných oblastech signifikantní změny magnetické susceptibility nalezeny nebyly.

## **Objem struktur hluboké šedé hmoty**

Naměřené hodnoty objemů hodnocených struktur se u pacientů s NMO od zdravých kontrol neliší. U pacientů s RRRS byl naměřen signifikantně menší objem thalamu ( $13,38 \pm 1,24$  ml), pulvinaru thalami, kde dosahovaly naměřené hodnoty průměrného objemu u RRRS ( $1,07 \pm 0,61$  ml) a putamen, kde byl naměřen u s RRRS průměrný objem  $9,20 \pm 0,91$  ml.

Ve všech dalších měřených strukturách hluboké šedé hmoty se hodnoty objemu výrazněji nelišily.

### **Korelace EDSS a magnetické susceptibility**

Jedinou korelací mezi postižením a hodnotami magnetické susceptibility, která byla ve studii prokázána, je slabá korelace postižení a susceptibilitou v putamen u pacientů s RRRS ( $r=0,32$ ,  $p=0,046$ ). Ve všech ostatních lokalizacích u obou skupin pacientů souvislost postižení a susceptibility není patrná.

### **Korelace magnetické susceptibility a věku**

Signifikantní korelace mezi hodnotami magnetické susceptibility a věkem byla nalezena pouze u pacientů s RRRS v nucleus caudatus ( $r=0.49$ ,  $p=0.0013$ ), nucleus ruber ( $r=0.45$ ,  $p=0.0040$ ) a putamen ( $r=0.51$ ,  $p=0.0007$ ).

U pacientů s NMO nebyla tato korelace nalezena v žádné z hodnocených struktur.

### **Korelace objemu struktur hluboké šedé hmoty a EDSS**

Ve skupině pacientů s RRRS byla nalezena negativní korelace v putamen ( $r_s=-0,384$ ,  $p=0,014$ ), tedy snížení objemu putamen u pacientů s vyšší mírou neurologického postižení.

### **Korelace objemu struktur hluboké šedé hmoty a věku**

Ve všech vyšetřovaných skupinách byla patrna negativní korelace těchto hodnot v thalamu (NMO  $r_s=-0,636$ ,  $p=0,003$ , RRRS  $r_s=-0,4$ ,  $p=0,01$ , HC  $r_s=-0,461$ ,  $p=0,043$ ). U

pacientů s NMO v žádné další lokalizaci ke změně objemu v souvislosti s věkem nedošlo.

Ve skupině pacientů s RRRS bylo pozorováno v souvislosti s vyšším věkem také snížení objemu putamen ( $r_s = -0,0531$ ,  $p = 0,00042$ ) a substantia nigra ( $r_s = -0,376$ ,  $p = 0,0169$ ), a naopak mírné zvětšení objemu pulvinar thalami ( $r_s = 0,369$ ,  $p = 0,019$ ).

U zdravých kontrol bylo nalezeno snížení objemu putamen ( $r_s = -0,495$ ,  $p = 0,028$ ), substantia nigra ( $r_s = -0,504$ ,  $p = 0,025$ ) a globus pallidus ( $r_s = -0,508$ ,  $p = 0,024$ ).

### **Korelace objemu struktur hluboké šedé hmoty a magnetické susceptibility**

Ve skupině pacientů s NMO nebyla nalezena žádná signifikantní asociace těchto dvou hodnot. Ve skupině pacientů s RRRS byla nalezena negativní korelace v globus pallidus ( $r_s = -0,32$ ,  $p = 0,044$ ) a v pulvinar thalami ( $r_s = -0,341$ ,  $p = 0,031$ ). Ve skupině zdravých jedinců byla prokázána pozitivní korelace v nucleus ruber ( $r_s = 0,562$ ,  $p = 0,011$ ) v substantia nigra ( $r_s = 0,494$ ,  $p = 0,028$ ).

### **Korelace délky trvání nemoci a EDSS**

Byla zjišťována souvislost míry neurologického postižení a délky trvání nemoci u obou skupin pacientů. U pacientů s NMO nebyla nalezena žádná souvislost mezi mírou neurologického postižení (hodnocená EDSS) a trváním nemoci. Oproti tomu u pacientů s RRRS se ukazuje mezi mírou postižení a trváním nemoci pozitivní korelace ( $r_s = 0,41$ ,  $p = 0,0086$ ).

## Diskuze

Ve studii bylo potvrzeno, že je vzorec ukládání železa u pacientů s NMO a RS odlišný. Pacienti s NMO mají vyšší magnetickou susceptibilitu v substantia nigra, zatímco ostatní bazální ganglia u těchto pacientů ukazují hodnoty susceptibility srovnatelné se zdravými kontrolami.

Tyto výsledky jsme porovnali se zahraničními studii, které se zabývaly stejnou problematikou. Výsledky jednotlivých studií jsou však rozdílné a nekonzistentní. NMO je poměrně vzácné onemocnění, a proto předchozí studie zaměřené na homeostázu železa u NMO nejsou četné a zahrnují nízký počet pacientů. Pacienti zahrnutí do studií mají často velké věkové rozdíly a onemocnění u nich probíhá rozdílnou dobu. Dále se studie se liší také v metodě měření magnetické susceptibility (použitou metodou je nejen QSM, ale také fázové zobrazení či R2\* relaxometrie) či metodě segmentace hodnocených struktur mozku. To vše také výrazně ovlivňuje výsledek.

Ve studii Chena a kol. nebyly změny magnetické susceptibility u pacientů pozorovány vůbec (Chen et al, 2012). Doring a kol. prokázali sníženou susceptibilitu v nucleus ruber u pacientů s NMO s větším rozdílem u starších osob (Doring et al.,2016). Tento výsledek naše studie nepotvrdila. V naší studii, která zahrnovala vyšší počet pacientů s NMO s delším trváním onemocnění, jsme byli schopni v nucleus ruber potvrdit pouze změny závislé na věku, ale neprokázali jsme rozdíly mezi skupinami v magnetické susceptibilitě nucleus ruber. Ve

studii Doringa a kol. do analýzy bohužel nebyla zahrnuta SN.

Dalším z našich výsledků bylo signifikantní snížení magnetické susceptibility v thalamu u pacientů s RRRS v porovnání s pacienty NMO a zdravými kontrolami. Tyto výsledky jsou v souladu s dalšími tuzemskými i zahraničními publikovaným výzkumy (Burgetová A. et al., 2017, Schweser F. et al., 2018, Zivadinov R. et al., 2018). Literatura však není ani zde zcela jednotná. Rudko a kol. (Rudko D.A. et al., 2014) například detekovali u skupiny pacientů s roztroušenou sklerózou v thalamu zvýšenou susceptibilitu. Vysvětlení by mohlo být v rozdílné segmentaci struktur, protože distribuce železa v thalamu je nerovnoměrná, přičemž nejvyšší akumulaci železa má přední skupina jader a pulvinar thalami (Morris C.M. et al., 1992). Ve studii Burgetová a kol. bylo s použitím manuální segmentace prokázáno, že pokud je segmentován celý thalamus, je patrný jen trend rozdílu v globální susceptibilitě thalamu mezi skupinou RS a zdravými kontrolami. Signifikantní rozdíly mezi skupinami pak byly v susceptibilitě thalamu bez pulvinaru, zatímco v pulvinaru samotném nebyl zjištěn žádný významný rozdíl mezi skupinami (Burgetová A. et al., 2017). Hrát určitou roli může také fakt, že během normálního stárnutí dochází až do čtvrté dekády v thalamu k vyšší akumulaci železa a poté následuje mírný pokles (Hallgren B. and Sourander P., 1958, Li Y. et al., 2021).

U pacientů s roztroušenou sklerózou není magnetická susceptibilita jen potenciální marker vlastního onemocnění. Existuje zde také vztah mezi susceptibilitou



a klinickým postižením vyjádřeným pomocí EDSS. Naše výsledky ukazují u pacientů s RS signifikantní korelaci zvýšené susceptibility v putamen a EDSS. Tyto výsledky jsou v souladu s některými dříve publikovanými studii (Zhang Y. et al. 2010, Ropele S. Et al., 2014, Burgetová A. et al., 2017). Zivadinov a kol. na druhou stranu ukazují u pacientů s RS korelaci mezi klinickým postižením a větší susceptibilitou v globus pallidus (Zivadinov R. Et al., 2018).

Výsledky našeho výzkumu dále ukazují u pacientů s RS v porovnání s pacienty NMO a zdravými kontrolami menší objem thalamu, pulvinaru a putamen. Studie porovnávající regionální atrofii centrální šedé hmoty u NMO a RS jsou vzácné a mají nekonzistentní výsledky. Některé studie sice zjistily atrofii hluboké šedé hmoty u NMO omezenou na thalamus, v naší studii nebyl rozdíl jeho objemu významný.

Ve studii jsme prokázali signifikantní negativní korelaci mezi objemem putamen a mírou klinického postižení hodnoceného škálou EDSS u pacientů s RS. Snížení objemu putamen tedy korelovalo s výraznějším postižením. Obdobné výsledky uvádí ve své studii Rizkallah et al., kteří popisují u pacientů s RS bilaterálně redukci objemu putamen a thalamu a negativní korelaci objemu s klinickým postižením (Rizkallah M. et al., 2021). Negativní vztah mezi objemem thalamu a postižením hodnoceným pomocí EDSS u RS ukazují také některé další průřezové studie (Bergsland N. et al., 2012, Burgetová R. et al., 2021). Magon et al. uvádějí míru změny objemu thalamu za rok jako důležitý parametr v predikci zhoršení

klinického stavu (Magon S. et al., 2020). V naší studii asociace objemu thalamu a EDSS prokázána nebyla. Strukturou, u které bylo ve skupině pacientů s RS nalezeno několik signifikantních výsledků a korelací, bylo putamen. V porovnání s pacienty s NMO a zdravými kontrolami byla prokázána větší atrofie v souvislosti s věkem, asociace mezi klinickým postižením vyjádřeným pomocí EDSS a atrofií a mezi klinickým postižením a vyšší magnetickou susceptibilitou. Korelace mezi magnetickou susceptibilitou a objemem struktury nalezena nebyla. Ve skupině RS byla kromě putamen zjištěna signifikantní korelace mezi hodnotami magnetické susceptibility a věkem v nucleus caudatus a nucleus ruber.

### **Hypotéza 1**

Ve skupině pacientů NMO a RS dochází k akumulaci železa v odlišných strukturách hluboké šedé hmoty. Výsledky výzkumu potvrzují hypotézu 1.

### **Hypotéza 2**

U pacientů NMO nebyla nalezena asociace mezi zvýšeným ukládáním železa, atrofií jednotlivých struktur hluboké šedé hmoty a klinickou závažností.

Ve skupině pacientů RS byla prokázána pozitivní korelace mezi zvýšeným ukládáním železa a klinickým postižením v putamen a negativní korelace mezi klinickým postižením a objemem putamen. Putamen je tedy jedinou strukturou hluboké šedé hmoty, kde byla v této skupině pacientů potvrzena hypotéza 2.

## Závěr

Ve studii jsme potvrdili, že vzorec akumulace železa v mozku je u pacientů s NMO jiný než u pacientů s RS. Narušená homeostáza železa v mozku se u pacientů s NMO vyskytuje v jiných strukturách hluboké šedé hmoty než u pacientů s RS. Významnými rozdíly ve vyšetřovaných souborech byly zvýšená magnetická susceptibilita v substantia nigra u pacientů s NMO a snížená magnetická susceptibilita v thalamu u pacientů s RS, tedy snížený obsah železa v thalamu. Protože však koncentrace železa v thalamu vykazuje specifický vzorec vývoje v čase, mohou tuto souvislost potvrdit pouze longitudinální studie. Pro skupinu pacientů s RS se ukázalo zajímavé putamen, kde byla nalezena negativní korelace mezi objemem a klinickým postižením a pozitivní korelace mezi magnetickou susceptibilitou a klinickým postižením. Magnetická susceptibilita není u pacientů s RS jen markerem onemocnění, ale je také nezávisle asociována s klinickým postižením. Metabolismus železa by mohl u těchto pacientů odrážet chronické oxidativní poškození. Stále však není zcela jasné, zda se metabolismus železa podílí na patogenezi onemocnění nebo je pouze jejím důsledkem.

## Literatura

1. Andravizou A. et al., Brain atrophy in multiple sclerosis: Mechanisms, clinical relevance and treatment options. *Autoimmun. Highlights*, 2019 Aug 10; 10(1):7
2. Bergsland N. et al., Subcortical and cortical gray matter atrophy in a large sample of patients with clinically isolated syndrome and early relapsing-remitting multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2012, 33:1573–1578.
3. Burgetova A. et al. Thalamic iron differentiates primary-progressive and relapsing-remitting multiple sclerosis. *AJNR. American Journal of Neuroradiology*. 2017;38(6):1079–1086
4. Burgetová R. et al., Age-related magnetic susceptibility changes in deep grey matter and cerebral cortex of normal young and middle-aged adults depicted by whole brain analysis, *QIMS*,2021;11(9)
5. Doring T. M. et al. Quantitative susceptibility mapping indicates a disturbed brain iron homeostasis in neuromyelitis optica - a pilot study. *PLoS One*. 2016;11(5, article e0155027)
6. Duan Y. et al. Comparison of grey matter atrophy between patients with neuromyelitis optica and multiple sclerosis: a voxel-based morphometry study. *European Journal of Radiology*.
7. Fan M. et al. Comparison of brain and spinal cord magnetic resonance imaging features in neuromyelitis optica spectrum disorders patients with or without aquaporin-4 antibody. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2017;13:58–66
8. Hallgren B., Sourander P., The effect of age on the non-haemin iron in the human brain. *J Neurochem* 1958; 3: 41–51.
9. Hänninen K. et al., Thalamic Atrophy Predicts 5-Year Disability Progression in Multiple Sclerosis. *Front. Neurol*. 2020 July;11:606

10. Hyun J.-W. et al. Deep gray matter atrophy in neuromyelitis optica spectrum disorder and multiple sclerosis. *European Journal of Neurology*. 2017;24(2):437–445
11. Chen X. et al.: Iron deposition of the deep grey matter in patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optica: a control quantitative study by 3D-enhanced susceptibility-weighted angiography (ESWAN) *European Journal of Radiology*. 2012;81(4):e633–e639
12. Li Y. et al., Iron Content in Deep Gray Matter as a Function of Age Using Quantitative Susceptibility Mapping: A Multicenter Study, *Front. Neurosci*. January 2021, Article 607705
13. Magon S. et al., Volume loss in the deep gray matter and thalamic subnuclei: a longitudinal study on disability progression in multiple sclerosis. *Neurol* 2020;267(5):1536–1546
14. Morris C.M. et al., Histochemical distribution of non-haem iron in the human brain, *Acta Anat*, Basel, 1992;144:235–57
15. Rizkallah M. et al., Automated quantification of deep grey matter structures and white matter lesions using magnetic resonance imaging in relapsing remission multiple sclerosis, *Egypt J Radiol Nucl Med*, 2021;52:231
16. Ropele S. et al., Determinants of iron accumulation in deep grey matter of multiple sclerosis patients. *Multiple Sclerosis Journal*. 2014;20(13):1692–1698
17. Rudko D.A. et al., *Multiple sclerosis: improved identification of disease-relevant changes in gray and white matter by using susceptibility-based MR imaging*, *Radiology*, 2014, 272 (3), <https://doi.org/10.1148/radiol.14132475>
18. Schweser F., et al., Mapping of thalamic magnetic susceptibility in multiple sclerosis indicates decreasing iron with disease duration: a proposed mechanistic relationship between inflammation and oligodendrocyte vitality. *NeuroImage*. 2018;167:438–452

19. Voevodskaya O. et al., Initiative: “The effects of intracranial volume adjustment approaches on multiple regional MRI volumes in healthy aging and Alzheimer’s disease.” *Front. Aging Neurosci.* 2014; 6
20. Zhang L. et al., Iron metabolism in neuromyelitis optica patients, *Journal of the Neurological Sciences*, 2014; 347(1–2): 214–218
21. Zivadinov R. et al., Brain iron at quantitative MRI is associated with disability in multiple sclerosis. *Radiology.* 2018;289(2):487–496

### **Vlastní publikace vztahující se k tématu**

1. Pudlač A., Burgetová A., Dušek P., Nytrová P., Vaněčková M., Horáková D., Krásenský J., Lambert L., Deep Gray Matter Iron Content in Neuromyelitis Optica and Multiple Sclerosis, *Biomed Res Int.* 2020 May 19;2020:6492786. doi: 10.1155/2020/6492786. **IF 3,411**
2. Burgetová R., Dušek P., Burgetová A., Pudlač A., Vaněčková M., Horáková D., Krásenský J., Varga Z., Lambert L., Age-related magnetic susceptibility changes in deep grey matter and cerebral cortex of normal young and middle-aged adults depicted by whole brain analysis, *QIMS*,2021;11(9) DOI: 10.21037/qims-21-87 **IF 4,63**
3. Burgetová R., Dušek P., Burgetová A., Pudlač A., Lambert L., Příznak centrální žíly a železného prstence u roztroušené sklerózy, *Česká Radiologie*, 2021; 75(4):285-288