

Hjärnatrofi vid MS

Den neuroinflammatoriska sjukdomen multipel skleros (MS) kännetecknas i sin vanligaste form av återkommande episoder av inflammation i hjärnan och ryggmärgen, vilka kan leda till neurologisk funktionsnedsättning. Radiologiskt ses vid undersökning med magnetkamera (MR) fokala inflammatoriska lesioner, men även hjärnatrofi utöver vad som förväntas vid normalt åldrande. Om detta skriver **Mattias Vågberg**, ST-läkare, Ph.D., Institutionen för farmakologi och klinisk neurovetenskap, Umeå universitet.

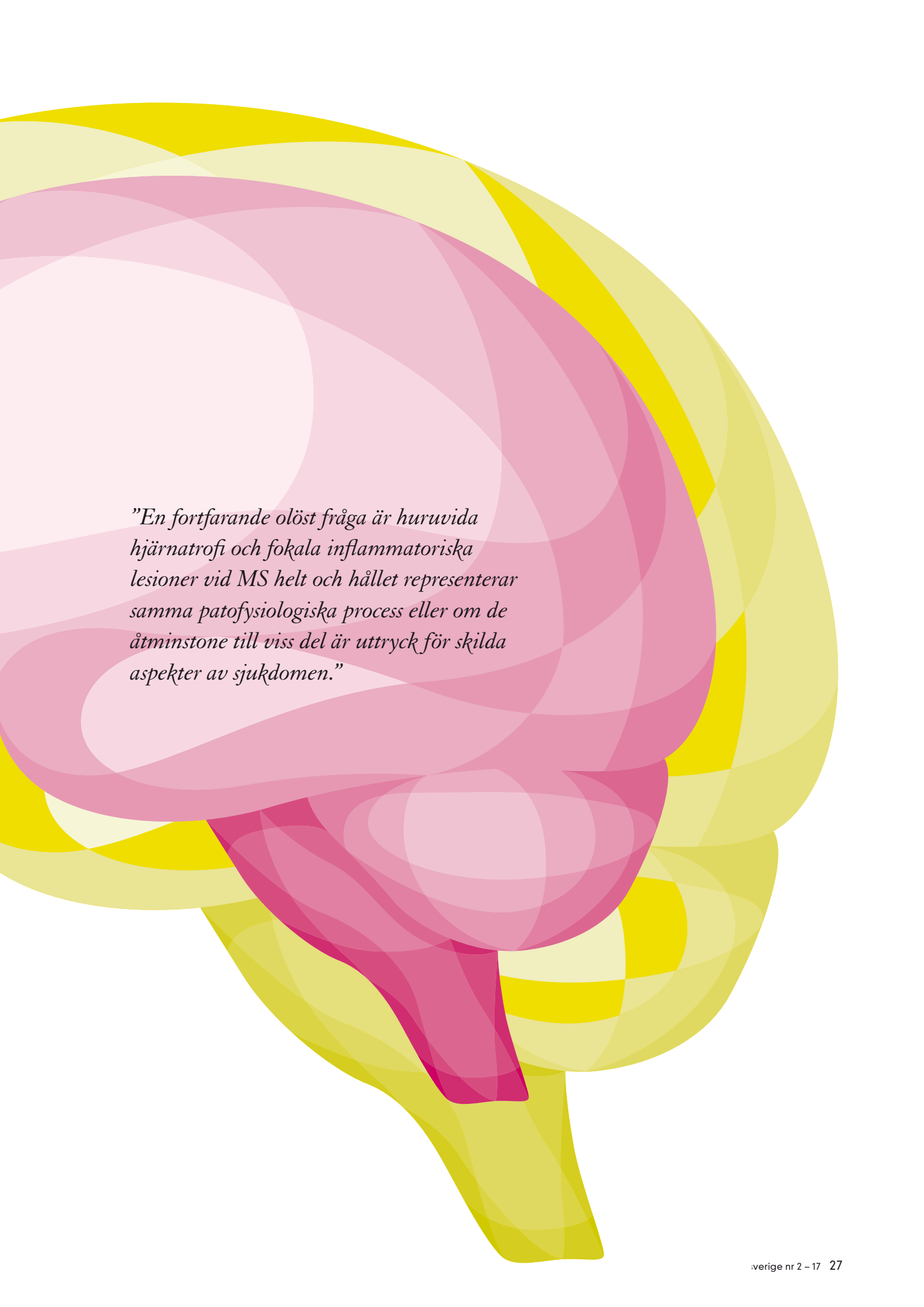
Hjärnan och ryggmärgen genomgår under livet förändringar associerade med den normala åldringsprocessen. Det sker en minskning av den totala mängden vävnad med stigande ålder, av orsaker som i dag är ofullständigt kända.¹ Sjukdomen MS kan dock medföra att denna förändring sker i snabbare takt. Detta betecknas patologisk hjärnatrofi och har varit föremål för intensiv forskning. Trots dessa forskningsinsatser saknas det dock fortfarande kunskap om de bakomliggande mekanismerna för hjärnatrofin vid MS, som ses från tidigt till sent skede i sjukdomen och vid samtliga förloppstyper.²

Det är välkänt att både neuronal vävnad och stödjevavnad kan skadas av MS-orsakad inflammation. En del av den MS-orsakade hjärnatrofin orsakas således sannolikt av både fokala, direkt skada av inflammationen och även indirekt genom så kallad Wallersk degeneration, det vill säga nedbrytning av

den del av axonet som ligger distalt om en fokala skada. Det har dock diskuterats kring om det även finns andra mekanismer bakom hjärnatrofin. En fortfarande olöst fråga är huruvida hjärnatrofi och fokala inflammatoriska lesioner vid MS helt och hållet representerar samma patofysiologiska process eller om de åtminstone till viss del är uttryck för skilda aspekter av sjukdomen. Bakgrunden till denna diskussion är att korrelationer mellan uppmätt mängd inflammatorisk vävnad och mått på hjärnatrofi ofta är av måttlig grad,² vilket indikerar att de två variablerna inte helt kan förklara varandra. Dessutom ses ökad hjärnatrofiktakt även vid progressiv MS, som i typfallet inte karaktäriseras av fokala inflammationer. Det är dock viktigt att nämna att en möjlig förklaring till diskrepansen mellan atrofimått och mängden inflammatorisk vävnad är att de MR-kameror som använts i de flesta MS-studier, vanligen med fältstyrka 1,5 eller 3,0 Tesla, inte kan producera tillräckligt skarpa bilder för att upptäcka alla MS-lesioner som faktiskt finns. Studier med högre fältstyrka, såsom 7,0 Tesla, visar fler inflammatoriska lesioner.³

MÄTNING AV HJÄRNATROFI VID MS

Uttalad hjärnatrofi kan ses vid rutinmässig radiologisk granskning av MR-bilder. Med avancerade MR-metoder kan dock även mindre uttalad hjärnatrofi mätas och kvantifieras. Tre vanliga sätt att kvantifiera hjärnatrofi vid MS med avancerade MR-metoder är genom att bestämma Brain Parenchy-



”En fortfarande olöst fråga är huruvida hjärnatrofi och fokala inflammatoriska lesioner vid MS helt och hållet representerar samma patofysiologiska process eller om de åtminstone till viss del är uttryck för skilda aspekter av sjukdomen.”

mal Fraction (BPF), Normalized Brain Volume (NBV) eller Percent Brain Volume Change (PBVC) [Tabell 1]. Måtten BPF och NBV är två olika sätt att vid en tidpunkt kvantifiera mängden vävnad i hjärnan normaliserad för intrakraniell volym, PBVC är i stället ett mått på procentuell förändring mellan två tidpunkter vid uppföljning över tid. Dessa olika sätt att mäta har olika för- och nackdelar och forskningssamfundet har inte nått konsensus kring vilket typ av mått som företrädesvis bör användas vid MS. Det finns dessutom ett flertal olika tekniska metoder för att genomföra själva mätningen, vilka kan ge olika resultat även vid mätning på samma individ.⁴ Allt detta gör att det tyvärr kan uppstå svårigheter att jämföra data från olika studier och konsensus kring metodval skulle vara värdefullt.

Mått	Definition
Brain Parenchymal Fraction (BPF)	Kvoten mellan volym av total mängd hjärnparenkym och total intrakraniell volym vid ett mätillfälle. Saknar enhet.
Normalized Brain Volume (NBV)	Ett volymmått av mängd hjärnvävnad som är justerat för individuell intrakraniell volym. Anges i volym, vanligen liter eller milliliter.
Percent Brain Volume Change (PBVC)	Procentuell skillnad avseende volym hjärnparenkym mellan två olika mätningar. Anges i procent.

Tabell 1. Benämning och definition av tre vanligt använda mått vid studier av hjärnatrofi. Det är värt att notera att den definition som här anges för brain parenchymal fraction är den som oftast används, men att mindre variationer i definitionen kan förekomma.¹

HJÄRNATROFINS BETYDELSE VID MS

Hjärnatrofi har kopplats samman med funktionsnedsättning vid MS. Både med funktionsnedsättningsskalorna Expanded Disability Status Scale (EDSS) och Multiple Sclerosis Functional Composite⁵, kognitiv nedsättning och MS-associerad fatigue². Studiedata talar för en association mellan mått på hjärnatrofi och funktionsnedsättning som är oberoende av mängd inflammatoriska lesioner.² Det finns också studiedata som talar för en prognostisk betydelse av hjärnatrofi. Atrofimått vid en tidpunkt har funnits vara associerat med senare ökning av funktionsnedsättning. Exempelvis har förändring i BPF över två år rapporterats vara associerat med risken att nå skalsteget 6,0 på EDSS (behov av gånghjälpmedel såsom käpp eller krycka) ytterligare sex år senare.³ Högre atrofiktakt hos individer med första symtom talandes för MS (clinically isolated syndrome) har också kopplats samman med högre risk för att personen ska drabbas av ytterligare symtom och därigenom övergå till sjukdom som uppfyller diagnoskriterierna för definitiv MS.²

Generell atrofi bedömd över hela hjärnan, som till exempel måtten BPF, NBV och PBVC avser, är kanske den typ av atrofimått som är mest studerat vid MS. Det finns dock även

studier som påvisar betydelse av atrofi av specifika hjärnstrukturer. Regional atrofi av specifika strukturer kan vara starkare kopplad till särskilda former av funktionsnedsättning än vad generell atrofi är. Som exempel kan nämnas atrofi av corpus callosum, som har rapporterats vara associerat med kognitiv nedsättning i högre grad än BPF.⁶

Ett stort antal studier har visat att hjärnatrofiktakten vid MS kan minskas med läkemedel.⁷ Effekten på hjärnatrofiktakt har generellt setts vara större för läkemedel som också har en god behandlingseffekt på lesioner och skov. En metaanalys som delat in läkemedlen enligt "första linjens" och "andra linjens" behandling rapporterade ett värde för PBVC på $-0,33$ procent respektive $-0,27$ procent per år för dessa två grupper.⁷ För placebogrupperna rapporterade metaanalysen ett genomsnittligt PBVC-värde på $-0,50$ procent per år, men värden upp till $-1,5$ procent och $-2,0$ procent per år hos obehandlade individer med MS har även rapporterats tidigare.⁸ Vid undersökning av friska individer mellan 21 och 60 års ålder har PBVC-värden på ungefär $-0,2$ procent till $-0,3$ procent per år rapporterats.⁹ Baserat på dessa värden från friska individer har ett PBVC-värde på $-0,52$ procent per år föreslagits som gränsvärde för att särskilja patologisk förändring från normalt åldrande med 95 procents specificitet.⁹ Eftersom olika mätmetoder kan ge olika resultat⁴ är det dock viktigt att poängtera att detta studieresultat förutsätter användande av samma mätmetod och förutsättningar som originalstudien använt sig av och även i sådant fall måste försiktighet iaktas med hänsyn till andra studie- och individspecifika faktorer som kan påverka resultaten.

Den tydliga associationen mellan hjärnatrofi och MS-associerad funktionsnedsättning tillsammans med möjligheten att påverka atrofiktakten med läkemedel har medfört att mått på hjärnatrofi nu ingår som utfallsmått i de flesta stora läkemedelsstudierna vid MS. Utifrån resultaten från metaanalysen som nämns ovan ses att studier av effektiva MS-läkemedel rapporterar en förändringstakt av hjärnan som liknar den nivå som kan ses vid normalt åldrande. Dock inkluderar behandlingsstudier vid MS som regel ej någon frisk referensgrupp och som nämnt ovan är det på grund av metod- och studiespecifika faktorer svårt att göra direkta jämförelser av resultat från olika studier.

SAMMANFATTNING

Hjärnatrofi ses i ökad takt hos personer med MS jämfört med friska individer. Detta anses till viss del bero på skador associerade med fokala inflammatoriska lesioner, men ytterligare bidragande patofysiologiska mekanismer till hjärnatrofin kan inte uteslutas. Hjärnatrofin är associerad med olika typer av funktionsnedsättning och kan påverkas med hjälp av MS-specifik behandling. Framtida utmaningar inkluderar att öka kunskapen om de patofysiologiska mekanismer som orsakar MS-associerad hjärnatrofi, vilket skulle kunna leda till mer effektiva behandlingsstrategier, samt att etablera en "gold standard" för atrofimätningar för att underlätta jämförelser av data mellan studier.

Mattias Vågberg har erhållit obundna forskningsanslag och föreläsningssarvoden från BiogenIdec AB och Neuro Sweden.

Har erhållit resestöd till vetenskapliga sammankomster från BiogenIdec AB, Novartis och Baxter Medical AB. Har erhållit skrivararvoden från Pharma Industry (tidningen Neurologi i Sverige) och BestPractice Multiple Sclerosis.



MATTIAS VÅGBERG
ST-läkare, Ph.D., Institutionen för farmakologi och klinisk neurovetenskap, Umeå universitet
mattias.vagberg@umu.se

1. Vagberg M, Granasen G, Svenningsson A. Brain Parenchymal Fraction in Healthy Adults-A Systematic Review of the Literature. *PLoS One* 2017; 12(1):e0170018. doi: 10.1371/journal.pone.0170018. PubMed PMID: 28095463; PubMed Central PMCID: PMC5240949.

2. Bermel RA, Bakshi R. The measurement and clinical relevance of brain atrophy in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2006; 5(2):158-70. doi: 10.1016/S1474-4422(06)70349-0. PubMed PMID: 16426992.

3. Kollia K, Maderwald S, Putzki N, Schlamann M, Theysohn JM, Kraff O, et al. First clinical study on ultra-high-field MR imaging in patients with multiple sclerosis: comparison of 1.5T and 7T. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009; 30(4):699-702. doi: 10.3174/ajnr.A1434. PubMed PMID: 19147714.

4. Vagberg M, Ambarki K, Lindqvist T, Birgander R, Svenningsson A. Brain parenchymal fraction in an age-stratified healthy population - determined by MRI using manual segmentation and three automated segmentation methods. *J Neuroradiol* 2016; 43(6):384-91. doi: 10.1016/j.neurad.2016.08.002. PubMed PMID: 27720265.

5. Fisher E, Rudick RA, Simon JH, Cutter G, Baier M, Lee JC, et al. Eight-year follow-up study of brain atrophy in patients with MS. *Neurology* 2002; 59(9):1412-20. PubMed PMID: 12427893.

6. Granberg T, Martola J, Bergendal G, Shams S, Damangir S, Aspelin P, 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. doi: 10.1177/1352458514560928. PubMed PMID: 25480866.

7. Branger P, Parienti JJ, Sormani MP, Defer G. The Effect of Disease-Modifying Drugs on Brain Atrophy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Meta-Analysis. *PLoS One* 2016; 11(3):e0149685. doi: 10.1371/journal.pone.0149685. PubMed PMID: 26983008; PubMed Central PMCID: PMC4794160.

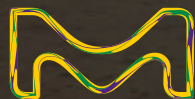
8. Ge Y, Grossman RI, Udupa JK, Wei L, Mannon LJ, Polansky M, et al. Brain atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis and secondary progressive multiple sclerosis: longitudinal quantitative analysis. *Radiology* 2000; 214(3):665-70. doi: 10.1148/radiology.214.3.r00mr30665. PubMed PMID: 10715027.

9. De Stefano N, Stromillo ML, Giorgio A, Bartolozzi ML, Battaglini M, Baldini M, et al. Establishing pathological cut-offs of brain atrophy rates in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87(1):93-9. doi: 10.1136/jnnp-2014-309903. PubMed PMID: 25904813; PubMed Central PMCID: PMC4717444.

REBIF® - 20 ÅRS ERFARENHET VID BEHANDLING AV MS^{1,2,3}

Att kunna se framåt är den största gåvan

1. PRISMS-2. *Lancet*. 1998;352(9139):1498-1504.
2. PRISMS-15. Kappos L, et al. *JNNP*. 2015;0:1-6.
3. Schwid SR, et al. *ClinTher*. 2007;29(9):2031-2048.



EXPERIENCE MATTERS

Rebif®
(interferon beta-1a)

MERCK

REBIF® (interferon beta-1a), Rx. Farmakoterapeutisk grupp: immunstimulerande medel, interferoner, ATC-kod L03A B07. Injektionsvätska, lösning. För subkutan injektion. Förfyllda sprutor 22 mikrogram, 44 mikrogram och 8,8 mikrogram + 22 mikrogram. Cylinderampull, kasset 22 mikrogram / 0,5 ml, 44 mikrogram / 0,5 ml, och 8,8 mikrogram / 0,1 ml + 22 mikrogram / 0,25 ml. Förfylld injektionspenna, 22 mikrogram, 44 mikrogram och 8,8 mikrogram + 22 mikrogram. Indikation: Patienter med en enda demyeliniseringsepisod med en aktiv inflammationsprocess, om alternativa diagnoser har uteslutits, och om patienterna bedöms uppvisa hög risk för att utveckla kliniskt definitiv multipel skleros. Patienter med skovvis förlöpande multipel skleros. I kliniska prövningar karakteriserades detta av 2 eller flera akuta skov under närmast föregående 2-årsperiod. Effekt har inte visats på patienter med sekundär progressiv multipel skleros utan pågående skovaktivitet. Ingår i förmånssystemet. För aktuell information se fass.se. Datum för översyn av produktresumén juli 2015.