Univerzita Karlova

1. lékařská fakulta

Autoreferát disertační práce

UNIVERZITA KARLOVA
1. lékařská fakulta

Využití magneticko-rezonančních volumetrických technik při sledování aktivity nemoci u pacientů s roztroušenou sklerózou

MUDr. Michaela Andělová

2021

Doktorské studijní programy v biomedicíně

Univerzita Karlova a Akademie věd České republiky

Obor: Neurovědy

Předseda oborové rady: Prof. MUDr. Jan Laczó, Ph.D.

Školicí pracoviště: Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd,

1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

Školitel: doc. MUDr. Dana Horáková, PhD

Konzultant (byl-li): prof. MUDr. Manuela Vaněčková, Ph.D.

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.

Abstrakt

Nedostatečná korelace ložiskového postižení zachyceného magnetickou rezonancí (MR) a klinického stavu u roztroušené sklerózy (RS) se označuje jako klinicko-radiologický paradox a komplikuje hodnocení prognózy a odpovědi na léčbu. Tato práce se zabývá třemi zobrazovacími markery, které by klinicko-radiologický paradox mohly pomoci zmenšit. První část je věnována MR míchy (měření objemu míchy a hodnocení fokálních ložisek a difúzních změn). Pro míšní projekty jsme hodnotili 2044 pacientů s RS a validovali jsme semi-automatickou metodu měření objemu míchy. Potvrdili jsme vztah nižšího objemu míchy, difúzních změn míchy a vyššího postižení; nově jsme ukázali vztah difúzních změny a postižení pacientů s nižším stupněm postižení, roli atrofie míchy v klinicko-radiologickém paradoxu a nečekaně velkou četnost difúzních změn u pacientů s časnou RS a kmenovými ložisky. V projektu diskonektomu jsme hodnotili narušení konektivity v důsledku ložisek u 745 pacientů s RS. Srovnání modelu diskonektomu získaného pomocí klasické individuální traktografie a modelu vytvořeného na podkladě traktografického atlasu ukázalo dobrou shodu. Parametry odvozené z diskonektomu sice nekorelovaly s klinickým postižením lépe než konvenční MR parametry, ale u pacientů s malým objemem ložisek byla vyšší globální efektivita spojena s nižším EDSS. Pro T1 mapování byla u 99 pacientů s relaps-remitentní RS i progresivní RS a u 92 zdravých dobrovolníků využita MP2RAGE sekvence. T1 abnormality v bílé hmotě mozku a ložiscích jsme hodnotili jako z-skóre za pomoci využití normativního atlasu vytvořeného na podkladě dat 92 zdravých dobrovolníků. Potvrdili jsme závislost poškození tkáně NAWM i ložisek a vzdálenosti od postranních komor a ukázali jsme, že parametry gradientu poškození bílé hmoty (u pacientů s relaps-remitentní RS) a gradientu v ložiscích (u progresivní RS) korelují s klinickým postižením lépe než počet a objem ložisek.

Abstract

Clinical course of multiple sclerosis (MS) is heterogenous and white matter lesion count and volume on brain magnetic resonance imaging (MRI) correlate with clinical course only partially. This so called "clinical-radiological paradox" complicates accurate assessment of prognosis and therapy response.

This work explored three imaging markers - spinal cord (SC) imaging, atlas-based model of disrupted brain connectivity (disconnectome) and periventricular tissue damage assessed with T1 relaxometry. For the SC projects, we assessed 2044 MS and confirmed a relationship between diffuse SC changes, SC volume and disability; in patients with EDSS $\leq$ 4.0, diffuse SC changes explained higher proportion of disability variability compared to SC volume; SC volume explained the paradox in patients with dissociation between brain lesion volume and disability; SC involvement was present in 75% patients with early MS and 43% patients have diffuse SC changes that were associated with brainstem lesions and lower thalamus volume. In the disconnectome project, we evaluated disruption of connectivity caused by white mater lesions in 745 MS patients. A comparison of the model obtained by individual tractography and the model based on a tractographic atlas showed a good agreement. Disconnectome-derived topological parameters did not overperform conventional MRI in terms of correlations with disability, however, in patients with lower lesion volume, we observed an association of lower EDSS in patients with higher global effectivity. In the T1 mapping project, we used MP2RAGE sequence in 99 MS patients and 92 healthy volunteers. T1 abnormalities were assessed as z-scores (deviations from normative values obtained from a study specific atlas based on data from healthy volunteers). Gradient of NAWM damage correlated with disability better than lesion load and count in early MS. In progressive MS, the gradient in lesions, but not in NAWM overperformed lesion count and volume in correlation with EDSS

Obsah

1 Úvod **6**
2 Hypotézy a cíle práce **7**

2.1 Mícha *7*
2.2 Diskonektom *7*
2.3 T1-mapování a „surface-in" gradient *8*

3 Metodika **8**

3.1 Mícha *8*
3.1.1 Přínos hodnocení fokálních a difúzních změn 8
3.1.2 Úloha míchy v klinicko-radiologickém paradoxu 9
3.1.3 Patologie míchy u časné RS 9

3.2 Modelování diskonektomu *10*
3.3 T1 mapování a periventrikulární gradient *10*

4 Výsledky **11**

4.1 Mícha *11*
4.1.1 Přínos hodnocení fokálních a difúzních změn 11
4.1.2 Úloha míchy v klinicko-radiologickém paradoxu 12
4.1.3 Patologie míchy u časné RS 13

4.2 Diskonektom *13*
4.3 T1 mapování *14*

5 Diskuse **14**

5.1 Mícha *14*
5.2 Diskonektom *16*
5.3 T1 gradient *17*

6 Závěry a zhodnocení cílů a hypotéz **18**

6.1 Mícha *18*
6.2 Diskonektom *18*
6.3 T1 mapování *19*

7 Použitá literatura **19**
8 Seznam publikací: **22**

8.1 Přiložené publikace, které jsou podkladem disertační práce: *22*
8.2 Publikace in extenso, které nejsou podkladem disertace, ale vztahují se k tématu disertační práce *23*

1 Úvod

Roztroušená skleróza (RS) je zánětlivé, demyelinizační a degenerativní onemocněné mozku a míchy a ve vyspělých zemích je RS nejčastější netraumatickou příčinou chronického postižení u mladých dospělých. Heterogenita onemocnění stále komplikuje predikci individuální prognózy a odpovědi na léčbu. Jedním z problémů je nedostatečná korelace mezi rozsahem ložiskové patologie hodnocené na konvenčních MR obrazech a klinickým stavem pacienta. Tato diskrepance se označuje jako „klinicko-radiologický paradox" (Barkhof, 2002) a vysvětluje se zejména nedostatečnou citlivostí konvenční MR charakterizovat histopatologické změny v ložiscích i normálně vypadající bílé hmotě (NAWM) a šedé hmotě mozku, podceněním kortikální plasticity a v neposlední řadě také nedostatečným zohledněním významu patologie míchy (Tsagkas et al., 2018). Tato práce se zabývá třemi možnostmi, které mohou přispět ke zmenšení klinicko-radiologického paradoxu a stát se tak zobrazovacími biomarkery užívanými v běžné klinické praxi. První část je věnována zobrazení míchy u RS, zejména třem hlavním otázkami: 1) zlepší kombinace měření objemu míchy s hodnocením fokálních ložisek a difúzních změn korelaci s klinickým postižením (oproti samotnému měření objemu)?; 2) vysvětluje objem míchy diskrepanci mezi ložiskovým postižením mozku a klinickým nálezem? a 3) jaká je četnost a role difúzních změn u pacientů s časnou RS?; Druhá část je věnována hodnocení porušené strukturální konektivity v důsledku ložisek v bílé hmotě, které nevyžaduje akvizici difúzních MR dat, ale může být modelováno na podkladě populačního traktografického atlasu. Poslední část práce se zabývá využitím jedné z kvantitativních MR technik, T1 mapováním a relativně novým konceptem tzv. „surface-in patologie" či „gradientu patologie" u RS (Pardini, 2021).

2 Hypotézy a cíle práce

2.1 Mícha

Hlavním cílem bylo testovat metodu měření plochy průřezu míchy (MUCCA) v klinické praxi a zkoumat vztah MUCCA a ložiskového postižení míchy s klinickým stavem pacientů. Dalším cílem bylo objasnit roli míchy u podskupiny pacientů s diskrepancí mezi intrakraniálním ložiskovým postižením a klinickým nálezem. Dále jsme hodnotili difúzní změny u skupiny pacientů v časné fázi RS. Měli jsme následující hypotézy:

(i) Objem míchy (resp. jeho zástupce MUCCA) koreluje s klinickým postižením pacientů s RS lépe, než počet míšních ložisek

(ii) Přestože je MUCCA dobrý prediktor fyzického postižení, může jeho kombinace s informací o ložiskovém a difúzním postižením míchy dále zlepšit predikci postižení

(iii) U pacientů s malým objemem intrakraniálních ložisek a vyšším stupněm postižení bude tuto diskrepanci vysvětlovat míšní postižení

(iv) Pacienti s difúzními změnami v oblasti míchy mají větší objem intrakraniálních ložisek a / nebo jinou distribuci intrakraniálních ložisek

(v) Pacienti s difúzními změnami mají menší objem míchy než pacienti s normálně vypadající míchou a/nebo pouze fokálními ložisky

2.2 Diskonektom

Cílem bylo validovat model narušené konektivity mozku v důsledku ložisek v bílé hmotě (diskonektom) založený na traktografickém atlasu. Testovali jsme následující hypotézy:

(vi) Nalezneme shodu mezi topologickými parametry diskonektomu získanými při použití metody založené na atlasu a topologickými parametry získanými z klasické traktografie

(vii) Topologické parametry diskonektomu korelují s klinickým postižením lépe než konvenční parametry (objem a počet intrakraniálních ložisek).

2.3 T1-mapování a „surface-in“ gradient

Cílem bylo zjistit, zda lze pomocí kvantitativního T1 mapování u pacientů s RS zachytit periventrikulární gradient poškození tkáně, který byl popsán pomocí jiných kvantitativních MR technik. Předpokládali jsme:

(viii) Rozdíly v T1 časech mezi pacienty s RS a zdravými jedinci jsou nejvyšší v oblastech nejblíž mozkovým komorám a se zvětšující se vzdáleností od komor postupně klesají

(ix) Tento gradient T1 časů je výraznější u pacientů s vyšším postižením a koreluje s postižením lépe než konvenční parametry (objem a počet intrakraniálních ložisek)

3 Metodika

3.1 Mícha

Objem, respektive kros-sekční plocha v úseku horní krční míchy pacientů s RS byla měřena pomocí semiautomatické metody v 3D T2-váženém „Fat Sat“ obraze v rozsahu obratlových těl C3 a C4. Z 21 řezů v této oblasti je vypočtena MUCCA (mean upper cervical cord cross-sectional area) jako marker objemu krční míchy. Fokální a difúzní míšní postižení jsme hodnotili manuálně na sagitální T2-vážené sekvenci a PD sekvenci podle klasifikace Lycklamy á Nijeholta (Lycklama À Nijeholt et al., 1997). Globální a regionální objemy byly měřeny pomocí softwaru MorphoBox Prototype (Schmitter et al., 2015). U podskupiny pacientů jsme k segmentaci intrakraniálních ložisek v bílé hmotě použili sekvenci FLAIR a MPRAGE a plně automatický software LeMan-PV Prototype (Fartaria et al. 2019).

3.1.1 Přínos hodnocení fokálních a difúzních změn

Retrospektivně jsme hodnotili 1249 pacientů se všemi fenotypy RS. Pacienti byli dichotomizováni dle stupně klinického postižení na skupinu s mírným postižením

(EDSS ≤ 3.0) a skupinu se středně závažným až závažným postižením (EDSS ≥ 3.5); méně postižené pacienty jsme kromě toho rozdělili na pacienty s minimálním postižením a s mírným postižením (EDSS ≤ 1.5 a EDSS 2.0 – 4.0). Pomocí binární logistické regrese byl hodnocen individuální vliv míšních parametrů na riziko vyššího postižení. Abychom zhodnotili případný aditivní efekt atrofie, ložiskové patologie a difúzních změn, doplnili jsme sekundární analýzy, kde byli pacienti rozdělení do čtyř kategorií (míšních „fenotypů“) podle dichotomizované míchy a přítomnosti fokálních a/nebo difúzních změn.

3.1.2 Úloha míchy v klinicko-radiologickém paradoxu

2044 pacientů s relaps-remitentní a sekundárně progresivní roztroušenou sklerózou a 102 zdravých dobrovolníků podstoupilo vyšetření 3T magnetickou rezonancí mozku a míchy s automatickou volumetrií. Pacienty s EDSS ≤ 1.5 jsme spárovali s pacienty s EDSS ≥ 3 stejného věku se stejně dlouhým trváním choroby a s identickým objemem intrakraniálních ložisek. Dále jsme identifikovali pacienty s disociací mezi ložiskovým nálezem v mozku a klinickým postižením (ve smyslu velkého objemu ložisek a malého postižení a naopak). U těchto skupin jsme pomocí parametrických a neparametrických testů srovnávali globální a regionální objemy míchy a mozku a dále podíl pacientů s atrofií mozku a/nebo míchy, identifikovaných jako –2 směrodatné odchylky od normativních hodnot.

3.1.3 Patologie míchy u časné RS

Hodnotili jsme 58 pacientů s krátkým trváním RS (< 5 let) a 58 zdravých osob stejného věku a pohlaví. Pacienty s RS jsme rozdělili do dvou skupin dle přítomnosti difúzních změn míchy. Pomocí parametrických a neparametrických testů jsme srovnávali globální a regionální objemy mozku a míchy, intrakraniální objem ložisek a jejich topografii. Vztah mezi objemem a topologií ložisek a rizikem difúzních změn byl hodnocen pomocí logistické regrese.

3.2 Modelování diskonektomu

Diskonektom byl modelován ve třech kohortách: 1) „difúzní“ či „DSI kohorta“ 41 pacientů s časnou RS, u které zahrnoval MR protokol kromě konvenčních MR sekvencí i diffusion spectrum imaging (DSI) pro traktografii. 2) „1.5T kohorta“ 208 pacientů z multicentrické observační studie hodnotící efekt časné léčby interferonem β-1a (Horakova et al., 2013); 3) „3T kohorta“ 496 pacientů se všemi typy RS. Cílem bylo modelovat mapy narušených neuronálních spojů, tzv. diskonektomy bez difúzních zobrazovacích dat pomocí použití strukturálního traktografického atlasu HCP842 (Yeh et al., 2018) vytvořeného na základě difúzních dat 842 zdravých jedinců. Ložiska v bílé hmotě byla opět segmentována pomocí softwaru LeMan-PV a šedá hmota parcelována na 274 subregionů pomocí atlasu Brainetomme (Fan et al., 2016). Streamlines procházející maskami ložisek byly identifikovány pomocí volně dostupného nástroje na zpracování difúzních MR dat DSI studio. Narušení spojů mezi jednotlivými oblastmi mozku bylo modelováno jako matice sousednosti poškozené konektivity. Z grafů reprezentujících diskonektom byly pomocí knihovny NetworkX implementované v jazyce Python odvozeny topologické parametry charakterizující vlastnosti diskonektomu na globální i lokální úrovni (transitivita, globální efektivita, průměrná délka cesty, smallworldness, síla uzlu, stupeň souseda, shlukovací koeficient a betweenness centralita). Topologické parametry jsme u difúzní/DSI kohort srovnávali s parametry, které byly vytvořeny analogicky kombinací ložiskových map a individuální traktografie z DSI pomocí výpočtu koeficientu vnitrotřídní korelace a Spearmanovy korelace. Dále jsme srovnávali korelace topologických parametrů a EDSS s korelacemi konvenčních MR parametrů a EDSS.

3.3 T1 mapování a periventrikulární gradient

Hodnotili jsme 47 pacientů s časnou, 52 pacientů s progresivní RS a 92 zdravých dobrovolníků vyšetřených na stejném 3T MR přístroji ve stejném protokolu zahrnujícím kromě konvenčních sekvencí i MP2RAGE sekvenci pro T1

mapování. Automatická segmentace regionálních objemů mozku byla provedena pomocí softwaru Morphobox (Schmitter et al., 2015) a segmentace ložisek pomocí software LeManPV (Fartaria et al., 2018). Masky ložisek byly poté rigidně registrovány do MP2RAGE prostoru. Pro hodnocení poškození tkáně jsme místo absolutních T1 hodnot použili z-skóre vzniklá srovnáním normativních hodnot z atlasu zdravých dobrovolníků vytvořeného specificky pro tento projekt našimi kolegy z Lausanne (Piredda et al., 2020). MP2RAGE data 92 zdravých kontrol a segmentační masky byly normalizované do anatomické šablony specifické pro naši studii, která byla vytvořena na základě dat dvaceti náhodně vybraných zdravých dobrovolníků a referenční hodnoty T_1 časů ve zdravých tkáních byly vypočteny pomocí lineárního modelování variability T_1 časů mezi jednotlivými subjekty, který zohledňoval věk a pohlaví. Pro stanovení periventrikulárního gradientu jsme hodnotili z-skóre v koncentrických "vrstvách" kolem komor o tloušťce 1 voxelu. U každého pacienta bylo stanoveno průměrné z-skóre ze všech voxelů v každé ze 30 vrstev (mimo ložiska), objem "abnormální" bílé hmoty (z-skóre > 2) a příslušné průměrné z-skóre v těchto „abnormálních" voxelech. Korelaci EDSS s konvenčními MR parametry a s veličinami odvozenými od z-skóre jsme hodnotili Spearmanovým korelačním koeficientem.

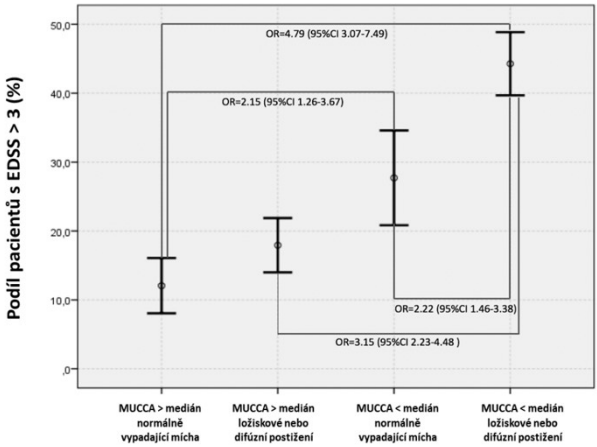
4 Výsledky

4.1 Mícha

4.1.1 Přínos hodnocení fokálních a difúzních změn

Ve srovnání s referenční skupinou (normálně vypadající mícha a MUCCA > medián) měli pacienti s nejzávažnějšími změnami míchy (fokální a/nebo difúzní ložiska a MUCCA < medián) téměř pětinásobné riziko závažnějšího postižení (OR 4.75, 95% CI 3.07-7.49, $p < 0.001$). U pacientů s normálně vypadající míchou a MUCCA < medián bylo riziko středně těžkého až těžkého postižení dvojnásobně vyšší (OR 2.15, 95% CI 1.26-3.67, $p < 0.001$) než u referenční skupiny, zároveň ale přibližně poloviční než u pacientů s nejzávažnějšími

změnami (**Obrázek 1**). V celé kohortě vysvětlovaly demografické a míšní parametry 27.9% variability postižení (závislou proměnnou byl dichotomizovaný stupeň postižení (EDSS ≤ 3.0 a EDSS > 3.0), přičemž většinu vysvětlovalo zejména trvání RS, MUCCA vysvětlila dalších 20.1% a přítomnost difúzních a fokálních ložisek pouze 3.4% resp. 3.9% vysvětlené variability. Ve druhé analýze, do které byli zařazeni pouze pacienti s RRRS a EDSS ≤ 4.0 (závislou proměnnou byl stupeň postižení: EDSS ≤ 1.5 and EDSS >1.5), vysvětlovaly míšní parametry pouze malou část variability postižení, v této skupině byly difúzní změny ale relativně významnější (8.9% vysvětlené variability) než MUCCA (6.8%).



Obrázek 1. Podíl pacientů s EDSS > 3 u pacientů s různými „fenotypy" míchy definovanými na základě dichotomizovaného objemu míchy a přítomnosti fokálních ložisek či difúzních změn.

4.1.2 Úloha míchy v klinicko-radiologickém paradoxu

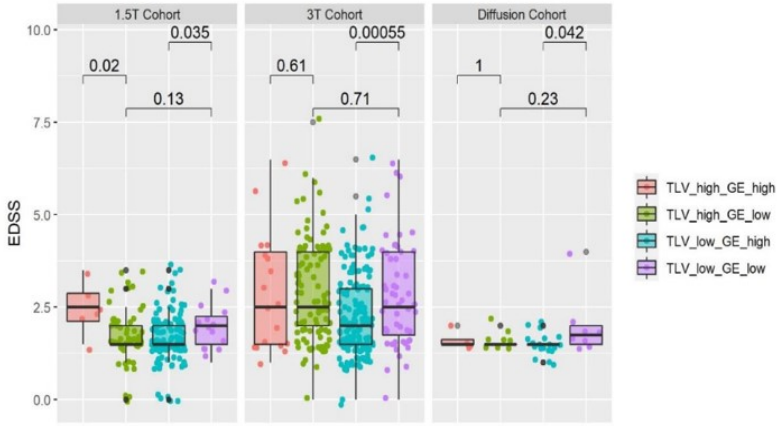
245 pacientů s EDSS ≤ 1.5 se od spárovaných 245 pacientů s EDSS ≥ 3 s totožným objemem ložisek v bílé hmotě lišilo pouze normalizovaným objemem míchy (p=0.002) a bílé hmoty mozku (p=0.028). U pacientů s diskrepancí mezi objemem mozkových ložisek a klinickým postižením se ukázalo, že pacienti s velkým objemem ložisek a malým postižením mají sice větší globální atrofii mozku i jeho struktur, nicméně se neliší od pacientů s malým objemem ložisek a velkým postižením a od neparadoxních pacientů v objemu míchy.

4.1.3 Patologie míchy u časné RS

Mícha byla postižena u 75% pacientů a difúzní změny byly patrné u nečekaně vysokého podílu pacientů (43%). Pacienti s difúzními míšními změnami měli vyšší objem kmenových ložisek (supratentoriální objemy ložisek se nelišily) a nižší normalizovaný objem thalamu a přítomnost nejméně jednoho kmenového ložiska byla spojena s výrazně vyšším rizikem difúzních míšních změn (OR 47.1; 95% konfidenční interval 6.9-321.6, p<0.001).

4.2 Diskonektom

Topologické parametry diskonektomů získaných metodou založenou na atlasu se shodovaly s parametry získanými z individuálních diskonektomů založených na klasické traktografii a korelovaly s objemem ložisek. Topologické parametry sice nekorelovaly s EDSS lépe než konvenční parametry, nicméně u pacientů s nižším objemem ložisek jsme ve všech třech kohortách pozorovali vyšší EDSS u podskupiny s nižší globální konektivitou **(Obrázek 2).**



Obrázek 2. Distribuce EDSS v závislosti na celkovém objemu ložisek (TLV) a globální efektivitě (GE). Jako cut-off hodnoty pro TLV a GE byly použity průměry každé kohorty.

4.3 T1 mapování

Periventrikulární gradient poškození NAWM jsme pozorovali jak u pacientů s časnou, tak s progresivní RS. Překvapivě jsme nenalezli rozdíl mezi pacienty s časnou a progresivní RS v absolutních T1 časech ani gradientech z-skóre v ložiscích. U pacientů s časnou RS srovnání korelace EDSS s počtem (Spearmanovo rho (ρ) = 0.117, p =.432) a objemem ložisek (ρ = .179, p = .228) a korelace EDSS s veličinami odvozenými od T1 časů ukázaly, že gradient poškození NAWM mezi vrstvami koreluje s EDSS lépe než konvenční parametry. Nejlépe s EDSS koreloval gradient průměrných z-skóre mezi vrstvami 1 a 5 (ρ = .315 p = .031), 1 a 10 (ρ = .338, p = .02) a 1 a 20 (ρ = .306, p = .036). Parametry v ložiscích u časné RS s EDSS nekorelovaly. Naopak u pacientů s progresivní RS nebyla korelace EDSS a z-skóre v NAWM lepší než korelace s počtem (ρ = .274, p =.049) a objemem ložisek (ρ = .195, p = .166), zatímco průměrná z-skóre a gradienty z-skóre v ložiscích s EDSS korelovala významně lépe.

5 Diskuse

5.1 Mícha

Míšní atrofie, fokální i difúzní ložiska zvyšují pravděpodobnost závažnějšího klinického postižení. V celé skupině pacientů (RRRS i progresivní formy RS) MUCCA přispívá celkově k predikci závažnějšího postižení více než ložisková a difúzní patologie. U plně mobilních pacientů s RRRS jsou však difúzní změny významnějším prediktorem závažnějšího postižení než MUCCA a mohly by být časnějším indikátorem poškození míchy než atrofie. U pacientů s malým objemem míchy (MUCCA < medián) je přítomnost fokálních i difúzních ložiskových změn spojena s vyšší atrofií a dvojnásobným rizikem závažnějšího postižení, kdežto u pacientů s vyšším objemem míchy se aditivní efekt ložiskové a difúzní patologie neukázal. Toto pozorování částečně odpovídá pracím zabývajícím se ložisky a atrofií mozku, které ukazují jejich komplementární efekt ve vztahu k fyzickému i kognitivnímu postižení (Uher et al., 2017) (Sormani et al., 2014). Podobně jako u mozku (Sumowski et al.,

2016) může hrát roli i "míšní rezerva". Na základě průřezových dat se nelze vyjádřit k tomu, zda se difúzní změny vyvíjí z fokálních ložisek, či se jedná o zcela jiný typ patologie a jak souvisí s atrofií. Pro objasnění bude nutné longitudinální sledování spojené s kvantitativní MR, např. pomocí MTR a DTI (Combès et al., 2018) (Oh et al., 2021) či MR spektroskopií (Bellenberg et al., 2013).

Atrofie míchy může minimálně u části pacientů vysvětlovat diskrepanci mezi malým intrakraniálním ložiskovým nálezem a vysokým stupněm postižení. Healy et al. ukázali v práci s podobným designem, že pacienti s malým intrakraniálním ložiskovým nálezem a vysokým stupněm postižení mají větší množství míšních ložisek. Objem míchy v této studii analyzován nebyl (Healy et al., 2017). Recentní studie ukazují prognosticky významnou disociaci mezi rychlostí progrese atrofie mezi různými částmi CNS včetně míchy (Tsagkas et al., 2021). Pacienti s izolovanou atrofií míchy mají podobné riziko progrese postižení jako pacienti s atrofií mozku a míchy, což ukazuje dominantní roli míchy pro motorické postižení (Ruggieri et al., 2021). Klasifikace RS by v budoucnu měla odrážet různé „fenotypy" RS (např. převážně míšní), aby bylo možné pro pacienty správně vybrat imunomodulační a neuroprotektivní léčbu.

Míšní patologii jsme na konvenční MR pozorovali u 75% pacientů s časnou RS. Difúzní změny byly patrné u 41.3%, což je vyšší podíl než uvádí předchozí práce (Bot et al., 2004) (Lukas et al., 2013) a výsledek srovnatelný s prací Coreta, který pozoroval difúzní míšní změny u 38% pacientů s časnou RS (Coret et al., n.d.). Difúzní změny byly (na rozdíl od fokálních ložisek) spojeny s přítomností kmenových ložisek. Kauzální vztah na základě průřezových dat nelze potvrdit, lze si ale představit různá vysvětlení tohoto vztahu, např. Wallerovu degeneraci míšních axonů v důsledku fokální demyelinizace v mozkovém kmeni (Singh et al., 2017) (Droby et al., 2015) nebo společný geneticky či imunologicky podmíněný proces, např. nosičství HLA-DRB1*1501, které je spojeno s větším postižením míchy (Sombekke et al., n.d.) (Qiu et al., 2011). Difúzní změny

nebyly u našich pacientů s časnou RS spojeny s míšní atrofií. Je možné, se u nich atrofie zatím neprojevila vzhledem k míšní rezervě či zkreslení měření objemu míchy dalšími procesy, které mohou vést ke zvýšení objemu tkáně (akutní ložiska, edém). Z mozkových struktur byl u pacientů s difúzními změnami menší pouze thalamus, což odpovídá nálezům u časných fází RS, kde se atrofie thalamu objevuje dříve než atrofie bílé a šedé hmoty (Azevedo et al., 2015)(Azevedo et al., 2018)(Henry et al., 2009). Atrofii thalamu, infratentoriální demyelinizaci a difúzní změny mohla spojovat též Wallerova degenerace. Limitací této části práce je subjektivní charakter hodnocení difúzních změn. Dále je možné, že s patologií míchy nesouvisí pouze infratentoriální ložiska, ale např. počet a objem ložisek v určitých drahách (např. kortikospinální dráha), což jsme v naší studii nezohlednili.

5.2 Diskonektom

Na atlasu založené modelování diskonektomu se zdá být dobrým markerem individuální ztráty konektivity modelované z klasické traktografie. Při srovnání je ale nutné vzít v úvahu, že individuální traktografie může být ovlivněna samotnou přítomností ložisek (Tievsky et al., 1999). Globální topologické parametry korelovaly s objemem ložisek ve všech kohortách navzdory významným rozdílům demografických, klinických i MR charakteristik. Korelace mezi EDSS a topologickými parametry nebyly silnější než korelace s konvenčními parametry. Zajímavé bylo pozorování, že u pacientů s malým objemem ložisek se EDSS liší v závislosti na globální efektivitě: pacienti s nižší globální efektivitou byli závažněji postižení. Naopak paradoxní bylo pozorování u 1.5T kohorty, ve které měli pacienti s vysokým objemem ložisek a vyšší globální efektivitou vyšší EDSS. Jednalo se o pacienty s velmi časnou RS, u kterých by EDSS mohla ovlivnit např. i optická neuritis, která je první manifestací RS až u 40% pacientů (Tintore et al., 2015), či míšní postižení, které analýza mozkového diskonektomu nezohledňuje. Analýza diskonektomu také nezohledňuje kortikální ložiska, histopatologickou heterogenitu ložisek v bílé hmotě mozku (Lucchinetti et al.,

2000) a kortikální plasticitu, která může zejména v časných fázích RS kompenzovat poškození tkáně (Aerts et al., 2016) a ovlivňovat tak korelaci s EDSS. Prediktivní hodnotu by mohla zlepšit kombinace našeho přístupu s kvantitativní MR mozku a míchy (Granziera et al., 2021). Protože jsme vyřadili pacienty s globální mozkovou atrofií, nejsou výsledky zobecnitelné na celou populaci pacientů s RS. Nehodnotili jsme regionální atrofii, která také může ovlivňovat anatomii neuronálních spojů. Předností tohoto přístupu je naopak možnost jejího retrospektivního použití u již existujících dat s konvenčními MR sekvencemi u RS i dalších neurologických onemocnění charakterizovaných přítomností ložisek v bílé hmotě.

5.3 T_1 gradient

Pomocí T_1 relaxometrie jsme potvrdili přítomnost gradientu poškození NAWM i ložisek v závislosti na vzdálenosti od postranních komor. Na rozdíl od předchozích prací, které tento gradient ukazují (Liu et al., 2015) (Brown et al., 2017), jsme poškození tkáně hodnotili pomocí z-skóre (získaných na podkladě atlasu zdravých dobrovolníků vytvořeného přímo pro naši kohortu), které odráží i pohlaví a věk. Díky tomu umožňuje metoda hodnotit i heterogenní skupiny pacientů. Gradient poškození tkáně v periventrikulární NAWM koreloval u pacientů s časnou RS s EDSS výrazně lépe než objem a počet ložisek, zatímco u pacientů s progresivní RS se tento vztah neukázal. Periventrikulární oblast se u pacientů s progresivní RS může chovat odlišně než u pacientů s časnou RS. Recentně zavedený MR kvantitativní marker, tzv. atrofizující ložiska (Dwyer et al., 2018), který odráží objem ložisek, který je v čase nahrazen signálem odpovídajícím mozkomíšnímu moku (většinou v periventrikulární oblasti), by mohl komplikovat hodnocení periventrikulárních „vrstev“. I tato část práce má četné limitace. Nezohlednili jsme ložiska mimo oblast, ve které byl hodnocen gradient, např. ložiska v infratentoriální oblasti a míše, která mohou ovlivňovat integritu vzdálené tkáně (Droby et al., 2015). Průřezový charakter práce

neumožňuje hodnotit vývoj gradientu v čase a jeho případnou odpověď na léčbu. První data hodnotící odpověď na léčbu ukazují horšení gradientu v čase u neléčených pacientů a jeho zlepšení po podání alemtuzumabu (Brown et al., 2020). Pokud se toto pozorování potvrdí, mohl by se „gradient“ stát důležitým prognostickým MR ukazatelem.

6 Závěry a zhodnocení cílů a hypotéz

6.1 Mícha

- Cíl validace metody měření plochy průřezu míchy v klinické praxi a jeho využití v klinické praxi byl splněn.
- Hypotéza, že kombinace MUCCA s informací o ložiskovém a difúzním postižením míchy zlepší predikci postižení se potvrdila; identifikace difúzních ložisek může být přínosná u pacientů s menším postižením, kde difúzní změny vysvětlují závažnost postižení lépe než MUCCA
- Hypotéza, že objem míchy může vysvětlit část klinicko-radiologického paradoxu se potvrdila – u pacientů s disociací mezi ložiskovým nálezem na mozku a klinickým postižením (malý ložiskový nález a závažnější postižení), vysvětluje minimálně část této diskrepance malý objem míchy
- Již v časných fázích RS má 75% pacientů fokální ložiska a/nebo difúzní změny míchy
- Hypotéza, že pacienti s difúzními změnami míchy mají menší objem míchy a větší objem intrakraniálních ložisek se nepotvrdila; pacienti s difúzními změnami mají nicméně větší počet a objem infratentoriálních ložisek a menší objem thalamu

6.2 Diskonektom

- Cíl validovat model diskonektomu, který lze vytvořit na podkladě atlasu bez nutnosti akvizice difúzních MR dat a aplikovat na retrospektivní data byl splněn. Model umožňuje identifikaci topologických parametrů, které jsou

v relativně dobré shodě s odpovídajícími parametry získanými z modelu diskonektomu založenému na klasické traktografii.

- Hypotéza, že topologické parametry získané z diskonektomů založených na atlasu, resp. na DSI traktografii, spolu korelují, se u většiny parametrů potvrdila.
- Hypotéza, že parametry diskonektomu vysvětlí klinické postižením lépe než konvenční MR parametry, se potvrdila u podskupiny pacientů s menším objemem ložisek, kde jsme pozorovali vztah globální efektivity a EDSS

6.3 T1 mapování

- Hlavní cíl, identifikace gradientu poškození NAWM pomocí kvantitativního T1 mapování, byl splněn. T1 relaxometrie stejně jako DTI, MTR a MR spektroskopie ukazuje maximální poškození tkáně v periventrikulární oblasti, které se vzdáleností od komor klesá.
- Hypotéza, že gradient T1 časů koreluje s postižením lépe než konvenční parametry (objem a počet intrakraniálních ložisek), se potvrdila:
    - Parametry gradientu NAWM korelují s klinickým poškozením u pacientů s časnou RS výrazně lépe než objem a počet ložisek.
    - Parametry gradientu v ložiscích korelují s klinickým poškozením u pacientů s progresivní RS výrazně lépe než objem a počet ložisek.

7 Použitá literatura

Aerts, H., Fias, W., Caeyenberghs, K., & Marinazzo, D. (2016). Brain networks under attack: Robustness properties and the impact of lesions. *Brain*. https://doi.org/10.1093/brain/aww194

Azevedo, C. J., Cen, S. Y., Khadka, S., Liu, S., Kornak, J., Shi, Y., … Pelletier, D. (2018). Thalamic atrophy in multiple sclerosis: A magnetic resonance imaging marker of neurodegeneration throughout disease. *Annals of Neurology*, *83*(2), 223–234. https://doi.org/10.1002/ana.25150

Azevedo, C. J., Overton, E., Khadka, S., Buckley, J., Liu, S., Sampat, M., … Pelletier, D. (2015). Early CNS neurodegeneration in radiologically isolated syndrome. *Neurology: Neuroimmunology and NeuroInflammation*, *2*(3), e102. https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000102

Barkhof, F. (2002). The clinico-radiological paradox in multiple sclerosis revisited. *Current Opinion in Neurology*. https://doi.org/10.1097/00019052-200206000-00003

Bellenberg, B., Busch, M., Trampe, N., Gold, R., Chan, A., & Lukas, C. (2013). 1H-magnetic

resonance spectroscopy in diffuse and focal cervical cord lesions in multiple sclerosis. *European Radiology*. https://doi.org/10.1007/s00330-013-2942-7

Bot, J. C. J., Barkhof, F., Polman, C. H., Lycklama À Nijeholt, G. J., De Groot, V., Bergers, E., … Castelijns, J. A. (2004). Spinal cord abnormalities in recently diagnosed MS patients: Added value of spinal MRI examination. *Neurology*. https://doi.org/10.1212/WNL.62.2.226

Brown, J. W. L., Pardini, M., Brownlee, W. J., Fernando, K., Samson, R. S., Carrasco, F. P., … Chard, D. T. (2017). An abnormal periventricular magnetization transfer ratio gradient occurs early in multiple sclerosis. *Brain*, *140*(2). https://doi.org/10.1093/brain/aww296

Brown, J. W. L., Prados Carrasco, F., Eshaghi, A., Sudre, C. H., Button, T., Pardini, M., … Chard, D. T. (2020). Periventricular magnetisation transfer ratio abnormalities in multiple sclerosis improve after alemtuzumab. *Multiple Sclerosis Journal*, *26*(9). https://doi.org/10.1177/1352458519852093

Combès, B., Kerbrat, A., Ferré, J. C., Callot, V., Maranzano, J., Badji, A., … Edan, G. (2018). Focal and diffuse cervical spinal cord damage in patients with early relapsing–remitting MS: A multicentre magnetisation transfer ratio study. *Multiple Sclerosis Journal*, 1–11. https://doi.org/10.1177/1352458518781999

Coret, F., Bosca, I., Landete, L., Magraner, M., Navarré, A., Leó, J., & Casanova, B. (n.d.). Early diffuse demyelinating lesion in the cervical spinal cord predicts a worse prognosis in relapsing–remitting multiple sclerosis. https://doi.org/10.1177/1352458510371960

Droby, A., Fleischer, V., Carnini, M., Zimmermann, H., Siffrin, V., Gawehn, J., … Zipp, F. (2015). The impact of isolated lesions on white-matter fiber tracts in multiple sclerosis patients. *NeuroImage: Clinical*, *8*, 110–116. https://doi.org/10.1016/j.nicl.2015.03.003

Dwyer, M. G., Bergsland, N., Ramasamy, D. P., Jakimovski, D., Weinstock-Guttman, B., & Zivadinov, R. (2018). Atrophied Brain Lesion Volume: A New Imaging Biomarker in Multiple Sclerosis. *Journal of Neuroimaging*, *28*(5). https://doi.org/10.1111/jon.12527

Fan, L., Li, H., Zhuo, J., Zhang, Y., Wang, J., Chen, L., … Jiang, T. (2016). The Human Brainnetome Atlas: A New Brain Atlas Based on Connectional Architecture. *Cerebral Cortex*, *26*(8). https://doi.org/10.1093/cercor/bhw157

Fartaria, M. J., Kober, T., Granziera, C., & Bach Cuadra, M. (2019). Longitudinal analysis of white matter and cortical lesions in multiple sclerosis. *NeuroImage: Clinical*, *23*. https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.101938

Fartaria, M. J., Todea, A., Kober, T., O'brien, K., Krueger, G., Meuli, R., … Bach Cuadra, M. (2018). Partial volume-aware assessment of multiple sclerosis lesions. *NeuroImage: Clinical*, *18*, 245–253. https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.01.011

Granziera, C., Wuerfel, J., Barkhof, F., Calabrese, M., De Stefano, N., Enzinger, C., … Yousry, T. (2021). Quantitative magnetic resonance imaging towards clinical application in multiple sclerosis. *Brain*, *144*(5), 1296–1311. https://doi.org/10.1093/brain/awab029

Healy, B. C., Buckle, G. J., Ali, E. N., Egorova, S., Khalid, F., Tauhid, S., … Bakshi, R. (2017). Characterizing Clinical and MRI Dissociation in Patients with Multiple Sclerosis. *Journal of Neuroimaging*, *27*(5). https://doi.org/10.1111/jon.12433

Henry, R. G., Shieh, M., Amirbekian, B., Chung, S. W., Okuda, D. T., & Pelletier, D. (2009). Connecting white matter injury and thalamic atrophy in clinically isolated syndromes. *Journal of the Neurological Sciences*, *282*(1–2), 61–66. https://doi.org/10.1016/j.jns.2009.02.379

Horakova, D., Zivadinov, R., Weinstock-Guttman, B., Havrdova, E., Qu, J., Tamaño-Blanco, M., …

Ramanathan, M. (2013). Environmental Factors Associated with Disease Progression after the First Demyelinating Event: Results from the Multi-Center SET Study. *PLoS ONE*, *8*(1). https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053996

Liu, Z., Pardini, M., Yaldizli, Ö., Sethi, V., Muhlert, N., Wheeler-Kingshott, C. A. M., … Chard, D. T. (2015). Magnetization transfer ratio measures in normal-appearing white matter show periventricular gradient abnormalities in multiple sclerosis. *Brain*, *138*(5). https://doi.org/10.1093/brain/awv065

Lucchinetti, C., Brück, W., Parisi, J., Scheithauer, B., Rodriguez, M., Lassmann, H., & Heterogeneity, L. H. (2000). *Heterogeneity of Multiple Sclerosis Lesions: Implications for the Pathogenesis of Demyelination*.

Lukas, C., Sombekke, M. H., Bellenberg, B., Hahn, H. K., Popescu, V., Bendfeldt, K., … Vrenken, H. (2013). relevance of spinal cord abnormalities to clinical Disability in Multiple sclerosis: MR Imaging Findings in a Large Cohort of Patients 1. *Radiology.Rsna.Org n Radiology*, *269*(2—November).

Lycklama À Nijeholt, G. J., Barkhof, F., Scheltens, P., Castelijns, J. A., Adèr, H., Van Waesberghe, J. H., … Valk, J. (1997). MR of the spinal cord in multiple sclerosis: Relation to clinical subtype and disability. In *American Journal of Neuroradiology*.

Oh, J., Chen, M., Cybulsky, K., Suthiphosuwan, S., Seyman, E., Dewey, B., … Calabresi, P. A. (2021). Five-year longitudinal changes in quantitative spinal cord MRI in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, *27*(4). https://doi.org/10.1177/1352458520923970

Pardini, M., Brown, J. W. L., Magliozzi, R., Reynolds, R., & Chard, D. T. (2021). Surface-in pathology in multiple sclerosis: a new view on pathogenesis? *Brain : A Journal of Neurology*, *144*(6), 1646–1654. https://doi.org/10.1093/brain/awab025

Piredda, G. F., Hilbert, T., Granziera, C., Bonnier, G., Meuli, R., Molinari, F., … Kober, T. (2020). Quantitative brain relaxation atlases for personalized detection and characterization of brain pathology. *Magnetic Resonance in Medicine*, *83*(1), 337–351. https://doi.org/10.1002/mrm.27927

Qiu, W., Raven, S., James, I., Luo, Y., Wu, J., Castley, A., … Kermode, A. G. (2011). Spinal cord involvement in multiple sclerosis: A correlative MRI and high-resolution HLA-DRB1 genotyping study. *Journal of the Neurological Sciences*, *300*(1–2), 114–119. https://doi.org/10.1016/j.jns.2010.09.006

Ruggieri, S., Petracca, M., De Giglio, L., De Luca, F., Giannì, C., Gurreri, F., … Pantano, P. (2021). A matter of atrophy: differential impact of brain and spine damage on disability worsening in multiple sclerosis. *Journal of Neurology*. https://doi.org/10.1007/s00415-021-10576-9

Schmitter, D., Roche, A., Maréchal, B., Ribes, D., Abdulkadir, A., Bach-Cuadra, M., … Krueger, G. (2015). An evaluation of volume-based morphometry for prediction of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *NeuroImage: Clinical*. https://doi.org/10.1016/j.nicl.2014.11.001

Singh, S., Dallenga, T., Winkler, A., Roemer, S., Maruschak, B., Siebert, H., … Stadelmann, C. (2017). Relationship of acute axonal damage, Wallerian degeneration, and clinical disability in multiple sclerosis. *Journal of Neuroinflammation*, *14*(1). https://doi.org/10.1186/s12974-017-0831-8

Sombekke, M. H., Lukas, C., Bart, ; J, Crusius, A., Tejedor, D., Killestein, J., … Polman, C. H. (n.d.). *HLA-DRB1*1501 and Spinal Cord Magnetic Resonance Imaging Lesions in Multiple Sclerosis*. Retrieved from http://snpper.chip.org/bio

Sormani, M. P., Arnold, D. L., & De Stefano, N. (2014). Treatment effect on brain atrophy correlates

with treatment effect on disability in multiple sclerosis. *Annals of Neurology*, *75*(1), 43–49. https://doi.org/10.1002/ana.24018

Sumowski, J. F., Rocca, M. A., Leavitt, V. M., Meani, A., Mesaros, S., Drulovic, J., … Filippi, M. (2016). Brain reserve against physical disability progression over 5 years in multiple sclerosis. *Neurology*. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002702

Tievsky, A. L., Ptak, T., & Farkas, J. (1999). Investigation of apparent diffusion coefficient and diffusion tensor anisotropy in acute and chronic multiple sclerosis lesions. *American Journal of Neuroradiology*, *20*(8).

Tintore, M., Rovira, À., Río, J., Otero-Romero, S., Arrambide, G., Tur, C., … Montalban, X. (2015). Defining high, medium and low impact prognostic factors for developing multiple sclerosis. *Brain*. https://doi.org/10.1093/brain/awv105

Tsagkas, C., Magon, S., Gaetano, L., Pezold, S., Naegelin, Y., Amann, M., … Parmar, K. (2018). Spinal cord volume loss: A marker of disease progression in multiple sclerosis. *Neurology*, *91*(4), e349–e358. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005853

Tsagkas, C., Parmar, K., Pezold, S., Barro, C., Chakravarty, M. M., Gaetano, L., … Magon, S. (2021). Classification of multiple sclerosis based on patterns of CNS regional atrophy covariance. *Human Brain Mapping*. https://doi.org/10.1002/hbm.25375

Uher, T., Vaneckova, M., Sormani, M. P., Krasensky, J., Sobisek, L., Dusankova, J. B., … Horakova, D. (2017). Identification of multiple sclerosis patients at highest risk of cognitive impairment using an integrated brain magnetic resonance imaging assessment approach. *European Journal of Neurology*, *24*(2), 292–301. https://doi.org/10.1111/ene.13200

Yeh, F. C., Panesar, S., Fernandes, D., Meola, A., Yoshino, M., Fernandez-Miranda, J. C., … Verstynen, T. (2018). Population-averaged atlas of the macroscale human structural connectome and its network topology. *NeuroImage*, *178*. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.05.027

8 Seznam publikací:

8.1 Přiložené publikace, které jsou podkladem disertační práce:

Andelova M, Uher T, Krasensky J, Sobisek L, Kusova E, Srpova B, Vodehnalova K, Friedova L, Motyl J, Preiningerova JL, Kubala Havrdova E, Horakova D, Vaneckova M. Additive Effect of Spinal Cord Volume, Diffuse and Focal Cord Pathology on Disability in Multiple Sclerosis. Front Neurol. 2019 Aug 6;10:820. doi: 10.3389/fneur.2019.00820. eCollection 2019. IF 2.889

Ravano V, Andelova M, Fartaria MJ, A-Wali Mahdi MF, Maréchal B, Meuli R, Uher T, Krasensky J, Vaneckova M, Horakova D, Kober T, Richiardi J.: Validating atlas-based lesion disconnectomics in multiple sclerosis: a retrospective multi-centric study; Neuroimage Clinical; 2021 Sep 2;32:102817. doi: 10.1016/j.nicl.2021.102817. IF 4.881

8.2 Publikace *in extenso*, které nejsou podkladem disertace, ale vztahují se k tématu disertační práce

Volumetrie mozku a míchy

Srpova B, Uher T, Hrnciarova T, Barro C, Andelova M, Michalak Z, Vaneckova M, Krasensky J, Noskova L, Havrdova EK, Kuhle J, Horakova D. Serum neurofilament light chain reflects inflammation-driven neurodegeneration and predicts delayed brain volume loss in early stage of multiple sclerosis. Mult Scler. 2021 Jan;27(1):52-60. doi: 10.1177/1352458519901272. Epub 2020 Jan 21.

Uher T, Bergsland N, Krasensky J, Dwyer MG, Andelova M, Sobisek L, Havrdova EK, Horakova D, Zivadinov R, Vaneckova M. Interpretation of Brain Volume Increase in Multiple Sclerosis. J Neuroimaging. 2021 Mar;31(2):401-407. doi: 10.1111/jon.12816. Epub 2020 Dec 13.

Amann M, Pezold S, Naegelin Y, Fundana K, Andělová M, Weier K, Stippich C, Kappos L, Radue EW, Cattin P, Sprenger T. Reliable volumetry of the cervical spinal cord in MS patient follow-up data with cord image analyzer (Cordial). J Neurol. 2016 Jul;263(7):1364-74. doi: 10.1007/s00415-016-8133-0. Epub 2016 May 9. IF 3.525

Magon S, Chakravarty MM, Amann M, Weier K, Naegelin Y, Andelova M, Radue EW, Stippich C, Lerch JP, Kappos L, Sprenger T. Label-fusion-segmentation and deformation-based shape analysis of deep gray matter in multiple sclerosis: the impact of thalamic subnuclei on disability. Hum Brain Mapp. 2014 Aug;35(8):4193-203. doi: 10.1002/hbm.22470. Epub 2014 Feb 7.

Strukturální konektivita

Collorone S, Prados F, Hagens MH, Tur C, Kanber B, Sudre CH, Lukas C, Gasperini C, Oreja-Guevara C, Andelova M, Ciccarelli O, Wattjes MP, Ourselin S, Altmann DR, Tijms BM, Barkhof F, Toosy AT; MAGNIMS Study Group. Single-subject structural cortical networks in clinically isolated syndrome. Mult Scler. 2020 Oct;26(11):1392-1401. doi: 10.1177/1352458519865739. Epub 2019 Jul 24.

Kvantitativní MR

Amann M, Papadopoulou A, Andelova M, Magon S, Mueller-Lenke N, Naegelin Y, Stippich C, Radue EW, Bieri O, Kappos L, Sprenger T Magnetization transfer ratio in lesions rather than normal-appearing brain relates to disability in patients with multiple sclerosis. J Neurol. 2015 Aug;262(8):1909-17. doi: 10.1007/s00415-015-7793-5. Epub 2015 Jun 5.