

Univerzita Karlova

1. lékařská fakulta

Autoreferát disertační práce



UNIVERZITA KARLOVA
1. lékařská fakulta

**Kvantitativní multiparametrická MRI
v longitudinálním sledování pacientů s
roztroušenou sklerózou: korelace s klinickým
stavem a biochemickými markery**

MUDr. Romana Burgetová

Praha, 2024

Doktorské studijní programy v biomedicíně

Univerzita Karlova a Akademie věd České republiky

Obor: Zobrazovací metody v lékařství

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

Školící pracoviště: Radiodiagnostická klinika 1.LF UK a VFN

Školitel: prof. MUDr. Ing. Lukáš Lambert, 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.

Obsah

1	Úvod	6
1.1	Roztroušená skleróza	6
1.2	Železo v mozkové tkáni	7
2	Změny magnetické susceptibility v podkorových strukturách mozku a v mozkové kůře v souvislosti s fyziologickým stárnutím	8
2.1	Hypotézy a cíle práce	8
2.2	Materiál a metodika	8
2.3	Výsledky	9
2.4	Diskuze	10
2.5	Závěr	11
3	Longitudinální sledování pacientů s RS se zaměřením na kvantifikaci biomarkerů oxidačního stresu v mozkomíšním moku a séru a zkoumání jejich vztahu k mozkové atrofii a akumulaci železa v mozku na začátku onemocnění a za 2 roky ..	12
3.1	Úvod	12
3.2	Materiál a metodika	12
3.3	Výsledky	13
3.3.1	Baseline	13
3.3.2	První kontrola	14
3.4	Diskuze	15
3.5	Závěr	16
4	Souhrn	17
5	Literatura	18
	Seznam publikací doktoranda	20

Abstrakt

Účel. Analyzovat změny v mozku s použitím kvantitativní multiparametrické MR v longitudinálním sledování pacientů s roztroušenou sklerózou (RS) a korelovat kvantitativní parametry MR s klinickým stavem a biochemickými markery oxidačního stresu.

Metodika. Byly použity kvantitativní mapování susceptibility (QSM) k měření ukládání železa v mozkových strukturách a volumetrické zpracování MR obrazů. Do studie byla zařazena kohorta nově diagnostikovaných pacientů s RS (n=103). Na začátku onemocnění byla provedena vyšetření MR, klinického stavu a biochemických markerů oxidačního stresu v mozkomíšním moku a séru. Další vyšetření MR bylo provedeno za 2 roky, stejně jako u zdravých kontrol.

Výsledky. U nově diagnostikovaných RS pacientů v porovnání se zdravými subjekty jsme prokázali atrofii thalamu a putamen a zvýšený obsah železa v ncl. caudatus a globus pallidus, zvýšenou koncentraci markerů peroxidace lipidů a redukci peroxidů v mozkomíšním moku. Po 2 letech u RS pacientů dochází k excesivní atrofii thalamu a bílé hmoty a akumulaci železa ve striatu, globus pallidus v porovnání se zdravými subjekty. Hladina neurofilament v séru a likvoru v době diagnózy predikovala atrofii thalamu a úbytek bílé hmoty u RS pacientů.

Závěr. Naše zjištění ukázala, že již u nově diagnostikovaných pacientů s RS dochází k větší akumulaci železa a atrofii mozku v porovnání se zdravými subjekty. To naznačuje, že mozek pacientů s RS stárne rychleji, a že MR může sloužit jako citlivý marker pro sledování a detekci časně progresivního onemocnění. Prokázali jsme prediktivní hodnotu hladin lehkých řetězců neurofilament v mozkomíšním moku a séru, které předpovídaly budoucí úbytek mozkové tkáně.

Abstract

Purpose. To analyze brain changes using quantitative multiparametric MRI in a longitudinal study of patients with multiple sclerosis (MS) and to correlate MRI quantitative parameters with clinical status and biochemical markers of oxidative stress.

Methods. We used quantitative susceptibility mapping (QSM) for measuring iron deposition and volumetric processing of MRI images. A cohort of newly diagnosed MS patients (n=103) was included. MRI, clinical evaluations, and biochemical markers of oxidative stress in cerebrospinal fluid and serum were assessed at disease onset. Second MRI examination was performed 2 years later in MS patients and healthy controls.

Results. In newly diagnosed MS patients, thalamus and putamen atrophy, increased iron content in the caudate nucleus and globus pallidus, elevated concentrations of lipid peroxidation markers, and reduced peroxides in cerebrospinal fluid were observed. After 2 years, MS patients exhibited excessive thalamus and white matter atrophy and iron accumulation in the striatum and globus pallidus compared to healthy subjects. Serum and cerebrospinal fluid neurofilament levels at diagnosis predicted thalamus atrophy and white matter loss in MS patients.

Conclusions. Newly diagnosed MS patients exhibit greater iron accumulation and brain atrophy compared to healthy subjects. This indicates that the brains of MS patients age faster, and that MRI could serve as a sensitive marker for monitoring and detecting early disease progression. We demonstrated the predictive value of neurofilament light chain levels in cerebrospinal fluid and serum for forecasting future brain tissue loss.

1 Úvod

Tato práce se zaměřuje na porozumění neurodegenerativním aspektům roztroušené sklerózy (RS) a jejich vztahu k progresi onemocnění. Známkou neurodegenerace je atrofie mozku a jednotlivých mozkových struktur a akumulace železa. Objem mozkových struktur lze měřit volumetrickým zpracováním MR obrazů. MR také disponuje pokročilými technikami, kterými lze stanovit železo v mozku in vivo. V práci jsme se soustředili na longitudinální sledování pacientů s RS, se zaměřením na kvantifikaci biomarkerů oxidačního stresu, antioxidační kapacity a neurofilament, jako markerů neuroaxonálního poškození, v mozkomíšním moku a séru. Tyto biomarkery byly zkoumány ve vztahu k mozkové atrofii a akumulaci železa v mozku na začátku onemocnění a za 2 roky.

1.1 *Roztroušená skleróza*

Roztroušená skleróza je progredující chronické autoimunitní a neurodegenerativní onemocnění, které typicky postihuje pacienty mladšího až středního věku (20–40 let).

Diagnostika RS se opírá o kombinaci neurologického vyšetření a paraklinických metod. V průběhu let se kritéria pro diagnostiku RS vyvíjela s důrazem na objektivní prokázání diseminace lézí v čase a prostoru. Nejužívanější akceptovaná kritéria pro diagnostiku RS jsou McDonaldova, s nejnovější verzí v roce 2017.

Magnetická rezonance (MR) hraje klíčovou roli v diagnostice a následném managementu pacientů s RS. Umožňuje zobrazit demyelinizačních plak, poskytuje informace o jejich lokalizaci a rozsahu postižení v CNS a míše a sleduje dynamiku onemocnění.

1.2 Železo v mozkové tkáni

Hematoencefalická bariéra, tvořená endoteliálními buňkami mozkových kapilár, je pro transferin nepropustná. Tyto buňky na svém povrchu exprimují transferinové receptory, které usnadňují přestup železa do mozkové tkáně.

Železo je nerovnoměrně distribuováno v mozkové tkáni, nejvyšší koncentrace se nachází v oblastech hluboké šedé hmoty, jako jsou bazální ganglia. Nejvyšší koncentrace železa byla prokázána v oligodendrocytech, gliových buňkách tvořících myelin. Proto porucha homeostázy železa může významně ovlivnit produkci myelinu, tím může hrát zásadní roli v patogenezi demyelinizačních onemocnění.

Měření obsahu železa v mozku pomocí MR využívá jeho paramagnetické vlastnosti, které ovlivňují magnetickou susceptibilitu a T2*-relaxační čas, což vede ke změnám signálu na MR obrazech. K přesnější analýze obsahu železa jsou využívány susceptibilně vážené obrazy (SWI) a obrazy kvantitativního mapování susceptibility (QSM).

Již předchozí histopatologické a MR studie prokázaly změny hladin železa v lézích bílé hmoty a ve strukturách hluboké šedé hmoty mozkové u pacientů s RS.

Fenomén zvýšené akumulace železa v makrofázích a mikroglíích v časných stádiích aktivních demyelinizačních lézích zdůrazňuje potencionální roli železa při rozvoji RS, jak bylo prokázáno v různých histopatologických a MR studiích. Bylo pozorováno, že v demyelinizačních lézích jsou přítomna depozita železa, která se primárně nacházejí v makrofázích. Tato depozita tvoří charakteristické železné prstence kolem plaků bílé hmoty, skládají se z makrofágů a mikroglíí.

2 Změny magnetické susceptibility v podkorových strukturách mozku a v mozkové kůře v souvislosti s fyziologickým stárnutím

2.1 Hypotézy a cíle práce

Cíl práce. Cílem této studie bylo provést podrobnou analýzu vzorců ukládání železa v mozkových strukturách u dospělých během fyziologického stárnutí pomocí voxelové analýzy na úrovni celého mozku.

Hypotéza: Během fyziologického stárnutí dochází u dospělých k akumulaci železa ve specifických mozkových strukturách.

2.2 Materiál a metodika

Studie byla prospektivní a monocentrická. Magnetická rezonance mozku byla provedena u 95 zdravých jedinců (57 žen a 38 mužů) ve věku 21 až 58 let (průměr \pm SD = 37 \pm 10) a splňovali kritéria pro zařazení.

Protokol MR. Vyšetření bylo provedeno nativně na 3T MR skeneru (Siemens Skyra 3T, Siemens Healthcare, Erlangen, Německo) s 32kanálovou hlavovou cívkou typu birdcage. Protokol MR zahrnoval anatomické T1 vážené 3D snímky s magnetizační přípravou a rychlým gradientním echem (MPRAGE) (T1WI) v sagitální rovině a 3D obrazy s kompenzací průtoku s gradientovým echem (GRE) v axiální rovině.

Zpracování QSM. QSM byl zpracován pomocí víceškálového dipólového inverzního algoritmu, implementovaného v softwarovém balíčku QSMbox. Koregistrované obrazy QSM a T1WI byly následně podrobeny automatizované multiatlasové segmentaci na cloudové platformě (www.mricloud.org). Segmentované objemy

byly následně transformovány a poté byly extrahovány střední hodnoty objemové susceptibility jednotlivých ROI.

Analýza na úrovni celého mozku. Analýza byla provedena podle již dříve publikované metodiky. V post-hoc analýze byla vytvořena maska kortikálních voxelů, ve kterých byla zjištěna významná asociace magnetické susceptibility a věku. Tato maska byla aplikována na anatomickou T1 šablonou a bylo vybráno devět oblastí zájmu.

2.3 Výsledky

Analýza ROI. Akumulace železa se vzrůstajícím věkem v bazálních gangliích roste lineárně. To je v kontrastu s thalamem, kde byl pozorován vzor kvadratický, a s pulvinarem, kde byl zaznamenán vzor exponenciální.

Při podrobnější analýze struktur hluboké šedé hmoty mozkové jsme zjistili významný lineární nárůst hrubé magnetické susceptibility v těchto oblastech: ncl.rubber, putamen, substantia nigra, ncl. dentatus, globus pallidus externus, ncl. caudatus a subthalamické jádro. V thalamu magnetická susceptibilita narůstala až do věku 40 let, po kterém následoval pokles. V pulvinaru byl naopak pozorován nárůst susceptibility, který se od věku 40 let ustálil.

Analýza na úrovni celého mozku. Mimo struktury hluboké šedé hmoty mozkové bylo identifikováno několik dalších regionů, kde byl pozorován pozitivní vztah mezi magnetickou susceptibilitou a věkem. Tyto oblasti zahrnují precentrální a postcentrální gyrus, mediální a dorzolaterální prefrontální kortex, superioriorní temporální gyrus a insulu, zadní části okcipitálního gyru, precuneus, cuneus, zadní cingulární gyrus a linguální gyrus. V mozečku byla u vermis a mozečkových tonsil pozorována významná pozitivní korelace s věkem.

2.4 Diskuze

V této studii jsme kvantifikovali změny magnetické susceptibility související s věkem ve strukturách hluboké šedé hmoty mozkové a mozkovém kortexu u kohorty dospělých zdravých jedinců pomocí analýzy na úrovni celého mozku a regionální analýzy (ROI).

V rámci naší studie jsme pozorovali lineární souvislost mezi věkem a magnetickou susceptibilitou v různých strukturách šedé hmoty mozkové. Tato souvislost byla zvláště výrazná v několika oblastech a to ncl. rubber, putamen, substantia nigra, ncl. dentatus, globus pallidus externus a ncl. caudatus. Od těchto struktur se lišil thalamus, kde byla pozorována kvadratická asociace mezi věkem a magnetickou susceptibilitou rostoucí před a klesající po dosažení věku 40 let.

Analýza QSM dále ukázala významnou pozitivní korelaci mezi věkem a magnetickou susceptibilitou v rozsáhlých oblastech mozkové kůry – ve frontálních lalocích, v area Rolandi, v insulárním kortexu, v precuneu a cuneu, v zadním cingulu a linguálním gyru. Paralelní analýza T2* relaxačních map na úrovni celého mozku odhalila obdobný vzorec změn magnetické susceptibility v souvislosti s věkem.

Na rozdíl od susceptibility, u které jsme prokázali pozitivní efekt stoupajícího věku primárně ve strukturách šedé hmoty mozkové, oblasti, kde bylo zaznamenáno zkrácení T2* relaxačního času v závislosti na věku, se překrývaly jak s šedou hmotou mozkovou, tak se strukturami bílé hmoty. Tento rozdíl může být zapříčiněn skutečností, že v QSM se paramagnetický účinek akumulace železa a diamagnetický účinek myelinu v bílé hmotě vzájemně vyvažují, zatímco v T2* relaxačních mapách akumulace železa a zrání myelinu s postupujícím věkem způsobují místní nehomogenity magnetického pole, což vede ke zkrácení relaxačních

časů T2*. Tento efekt byl zvláště patrný v subkortikálních oblastech bílé hmoty, kde je známo, že k akumulaci železa dochází

2.5 Závěr

Studie ukázala, že se železo ukládá ve specifických oblastech mozku během fyziologického stárnutí na základě různých vzorců. Nejvíce akumulují železo oblasti, které jsou zapojené do motorických, vizuálních a kognitivních funkcí. Lineární vzorec akumulace železa v průběhu fyziologického stárnutí v dospělosti je v bazálních gangliích a většině kortikálních oblastí. Na rozdíl od toho v thalamu, pulvinarech, precentrálních oblastech a v okcipito-temporálním kortexu, sleduje akumulace železa kvadratický nebo exponenciální vzorec.

Změny obsahu železa během stárnutí se odlišují v pulvinaru a ve zbytku thalamu. Z toho vyplývá výhodnost použití analýzy na úrovni celého mozku se segmentací subregionů thalamu a globus pallidus pro správné stanovení změny v akumulaci železa souvisejících s fyziologickým stárnutím či nemocí.

Hypotéza. Naše studie ukázala, že se železo během fyziologického stárnutí ukládá ve specifických oblastech mozku, a to na základě různých vzorců. Hypotéza byla potvrzena.

3 Longitudinální sledování pacientů s RS se zaměřením na kvantifikaci biomarkerů oxidačního stresu v mozkomíšním moku a séru a zkoumání jejich vztahu k mozkové atrofii a akumulaci železa v mozku na začátku onemocnění a za 2 roky

3.1 Úvod

Cíl práce. Identifikace biomarkerů pro sledování a detekci časných progrese onemocnění, stratifikace pacientů s de novo diagnostikovanou RS a identifikace prediktorů progrese onemocnění a odpovědi na léčbu s využitím kvantitativní multiparametrické MR. V prospektivní studii jsme se zaměřili na kvantifikaci hladiny biomarkerů oxidačního stresu, antioxidační kapacity a stanovení lehkých řetězců neurofilament jako markeru neuroaxonální léze v mozkomíšním moku a séru u pacientů s nově diagnostikovanou RS a hledali jsme jejich souvislost s mozkovou atrofií a depozity železa v mozkové tkáni na počátku onemocnění a za 2 roky.

Hypotéza. Oxidační stres se podílí na buněčném poškození již v časných fázích RS, což se může odrážet na zvýšených hladinách biomarkerů oxidačního stresu v likvoru a krvi, a zvýšenou magnetickou susceptibilitou ve strukturách hluboké šedé hmoty mozkové společně s atrofií mozkové tkáně.

3.2 Materiál a metodika

První částí této prospektivní longitudinální studie (tzn. baseline vyšetření) se zúčastnilo 103 subjektů ve věkovém rozmezí 33 ± 9 let, které byly nově diagnostikovány s onemocněním RS, před zahájením

léčby. Tito pacienti podstoupili komplexní neurologická vyšetření, MR mozku a odběr a vyhodnocení markerů v likvoru.

Jako zdravé kontroly byly použity dvě skupiny subjektů – jedna skupina pro MR mozku, druhá skupina pro porovnání biochemických změn v likvoru. Jako zdravé kontroly MR mozku byly použity subjekty z předchozí studie. Odstup prvního a kontrolního vyšetření byl stanoven na 2 roky.

Protokol MR. Vyšetření bylo provedeno v podobném protokolu jako předchozí studie včetně zpracování dat.

Analýza likvoru a séra. Likvor byl odebrán pouze při baseline vyšetření. Z tohoto množství byl 1ml použit pro rutinní analýzu, která zahrnovala měření hladin albuminu a celkové hladiny proteinů v CSF, analýzu bílých krvinek, IgG indexu, oligoklonálních pásů a poměru albumin v CSF a séru. Souběžně s lumbální punkcí bylo odebráno 5ml krve.

Kromě běžných biochemických parametrů se navíc stanovovaly hladiny: 8-iso prostaglandin F2a (8-isoPG, 8-isoprostan), lipokalin spojený s neutrofilní gelatinázou (NGAL, lipocalin-2), peroxiredoxin-2 (PRDX2), produkty peroxidace lipidů (malondialdehyd a 4-hydroxyalkenal, MDA + HAE), 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosin (8-OHdG).

3.3 Výsledky

3.3.1 Baseline

Srovnání MR pacientů s RS a zdravými kontrolami. Ve srovnání se zdravými kontrolami měli pacienti s RS nižší frakci mozkové tkáně, menší objem thalamu a putamen a vyšší hodnoty magnetické susceptibility v ncl. caudatus a globus pallidus internus.

Srovnání biochemických markerů u pacientů s RS a zdravých kontrol. CSF byl dostupný u 62 nově diagnostikovaných pacientů s RS. Kontrolní skupina byla starší ve srovnání s pacienty s RS (33 ± 9 vs. 40 ± 12 let, $p < 0,001$). Pacienti s RS měli vyšší hodnoty 8-OHdG, PRDX2 a lipoperoxidačních markerů (MDA + HAE ve srovnání se zdravými kontrolami).

Korelace mezi biochemickými markery v CSF a MR parametry. U pacientů s RS byly korelace mezi parametry CSF a MR slabé až středně silné. Z parametrů MR s významnými rozdíly mezi skupinami RS a zdravými kontrolami byly parametry CSF významně spojeny pouze se změnami magnetické susceptibility ncl. caudatus a objemu thalamu. Hladina 8-isoPG negativně korelovala s magnetickou susceptibilitou v globus pallidus externus. Hladina NGAL negativně korelovala se susceptibilitou a objemem thalamu a susceptibilitou a objemem ncl. dentatus.

Mezi markery lipoperoxidace a objemem globus pallidus a subthalamického jádra byla negativní korelace. Žádný z biochemických markerů nebyl významně spojen s objemem lézí, počtem lézí nebo EDSS.

3.3.2 První kontrola

V průběhu sledovaného období byl u pacientů s RS pozorován pokles frakce mozkové tkáně, statisticky významný pokles objemu jak v celkové bílé hmotě mozkové, tak v šedé hmotě, zejména v ncl. caudatus, thalamu, substantia nigra a putamen. Současně bylo zjištěno významné zvýšené střední hodnoty magnetické susceptibility v ncl. caudatus, globus pallidus, putamen a ncl. dentatus, zatímco v thalamu došlo k poklesu. I po korekci k atrofii zůstaly změny magnetické susceptibility signifikantní ve všech jmenovaných jádrech kromě ncl. dentatus.

Ve srovnání se zdravými subjekty byla u pacientů s RS zaznamenána výraznější atrofie thalamu a celkového objemu bílé hmoty, stejně jako významnější nárůst susceptibility v ncl. caudatus, putamen a globus pallidus a výraznější pokles susceptibility v thalamu.

Při korelaci změn (objem, susceptibilita) u pacientů s RS s hladinou biochemických parametrů zaznamenaných na počátku studie, byly zjištěny pozitivní korelace mezi snížením frakce mozkového parenchymu a úbytkem objemu bílé hmoty a thalamu s vyššími hladinami NfL v mozkomíšním moku a séru.

3.4 Diskuze

V baseline studii jsme zjistili, že již pacienti s de novo diagnostikovanou RS vykazují vyšší magnetickou susceptibilitu v ncl. caudatus a globus pallidus internus než u zdravých kontrol, což je v souladu s předchozími výsledky studií, které prokázali větší akumulaci železa u pacientů s RS. Tito pacienti mají vyšší hladiny markerů oxidačního stresu v CSF, což koreluje se susceptibilitou a objemem struktur hluboké šedé hmoty mozkové.

V odstupu 2 let jsme prokázali významnou atrofii thalamických jader a bílé hmoty mozkové, spolu s akumulací železa ve striatu a globus pallidus u pacientů v časně fázi RS ve srovnání se zdravými subjekty. Žádná z těchto abnormalit nekorelovala s markery oxidačního stresu v CSF. Ztráta objemu bílé hmoty a thalamu byla však pozitivně korelována se zvýšením hladin NfL v CSF a séru při baseline vyšetření. Přestože se celkově magnetická susceptibilita na úrovni skupiny neměnila, zvýšení magnetické susceptibilitu v substantia nigra a ncl. dentatus korelovalo s nižšími základními hladinami PRDX2 a produktů peroxidace lipidů (MDA + HAE) u pacientů s RS.

Naše studie také potvrzuje dřívější zjištění o globální atrofii šedé a bílé hmoty mozkové spolu s atrofií thalamu a striata u pacientů RS mezi baseline vyšetřením a kontrolním vyšetřením za 2 roky. Z těchto změn byla významná zejména ztráta objemu thalamu a bílé hmoty v porovnání s fyziologickým stárnutím.

NfL v CSF a séru se ukázala jako biomarker, který předpovídá atrofii mozkové tkáně a může pomoci identifikovat pacienty s vyšším rizikem progresu onemocnění

3.5 Závěr

Již pacienti s nově diagnostikovanou RS vykazují větší atrofii mozku a zvýšenou akumulaci železa v porovnání se zdravými subjekty, což se dále zvýraznilo po 2 letech sledování.

Hladiny NfL (neurofilament light chain) v séru a mozkomíšním moku, které jsou považovány za biomarkery axonálního poškození, mohou předpovídat brzký pokles frakce mozkového parenchymu. Tento pokles souvisí především s atrofií thalamu a ztrátou objemu bílé hmoty. Markery oxidačního stresu v likvoru nebyly spojeny s úbytkem tkáně ani s poruchami metabolismu železa ve striatu, globus pallidus nebo thalamu, což naznačuje, že oxidační stres nemá v raném stadiu RS u léčených pacientů primární roli v progresi onemocnění. Snížení hladiny PRDX2 v likvoru koreluje s akumulací železa v substantia nigra a snížené hladiny MDA+HAE v likvoru korelují s akumulací železa v ncl. dentatus. Tyto nálezy poukazují na rozdílné mechanismy akumulace železa v těchto mozkových strukturách, které mohou být spojeny s oxidačním stresem.

Hypotéza: Přestože je oxidační stres obecně považován za klíčový faktor v demyelinizaci a axonálním poškození u pacientů s RS, výsledky naší longitudinální studie překvapivě nepotvrdily

hypotézu, že oxidační stres hraje významnou roli v časné progresi onemocnění u léčených pacientů s RS a že markery oxidačního stresu v CSF by mohly předpovídat ztrátu objemu nebo akumulaci železa v mozkových strukturách postižených u pacientů s RS. Hypotéza byla zamítnuta.

4 Souhrn

Tato práce se zaměřuje na využití pokročilých zobrazovacích technik magnetické rezonance (MR) jako neinvazivních metod pro sledování přirozeného stárnutí mozku a progresu roztroušené sklerózy (RS) v korelaci s klinickými a biochemickými markery. Výzkum zahrnuje dvě kohorty: zdravé subjekty a pacienty s nově diagnostikovanou RS, kteří jsou sledováni longitudinálně.

Výsledky ukazují, že v průběhu stárnutí, stejně jako u pacientů s nově diagnostikovanou RS, dochází v mozkových strukturách k akumulaci železa a atrofii. Významné rozdíly byly zaznamenány při srovnání zdravé populace s pacienty s RS, přičemž tyto změny vykazují korelaci s biochemickými markery oxidačního stresu a klinickou progresí onemocnění.

Naše výsledky ukázaly, že již u nově diagnostikovaných pacientů s RS dochází k větší akumulaci železa a atrofii mozku v porovnání se zdravými subjekty, což se nadále zvýraznilo po 2 letech sledování. To naznačuje, že mozek pacientů s RS, ačkoliv dobře léčených, stárne rychleji, a že MR může sloužit jako citlivý marker pro sledování a detekci časné progresi onemocnění. Prokázali jsme prediktivní hodnotu hladin NfL v likvoru a séru, které předpovídaly budoucí úbytek mozkové tkáně. Naopak se nepotvrdil předpoklad, že oxidační stres hraje významnou roli v časné progresi onemocnění u léčených pacientů s RS.

5 Literatura

- Acosta-Cabronero, J., Betts, M. J., Cardenas-Blanco, A., Yang, S., & Nestor, P. J. (2016b). *In Vivo* MRI Mapping of Brain Iron Deposition across the Adult Lifespan. *The Journal of Neuroscience*, *36*(2), 364–374.
- Acosta-Cabronero, J., Milovic, C., Mattern, H., Tejos, C., Speck, O., & Callaghan, M. F. (2018). A robust multi-scale approach to quantitative susceptibility mapping. *NeuroImage*, *183*, 7–24.
- Castellaro, M., Magliozzi, R., Palombit, A., Pitteri, M., Silvestri, E., Camera, V., Montemezzi, S., Pizzini, F. B., Bertoldo, A., Reynolds, R., Monaco, S., & Calabrese, M. (2017). Heterogeneity of Cortical Lesion Susceptibility Mapping in Multiple Sclerosis. *American Journal of Neuroradiology*, *38*(6), 1087–1095.
- Connor, J. R., & Benkovic, S. A. (1992). Iron regulation in the brain: Histochemical, biochemical, and molecular considerations. *Annals of Neurology*, *32*(S1), S51–S61.
- Liu, C., Li, W., Tong, K. A., Yeom, K. W., & Kuzminski, S. (2015). Susceptibility-weighted imaging and quantitative susceptibility mapping in the brain. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, *42*(1), 23–41.
- Milovic, C., Prieto, C., Bilgic, B., Uribe, S., Acosta-Cabronero, J., Irarrazaval, P., & Tejos, C. (2021). Comparison of parameter optimization methods for quantitative susceptibility mapping. *Magnetic Resonance in Medicine*, *85*(1), 480–494.
- Mori, S., Wu, D., Ceritoglu, C., Li, Y., Kolasny, A., Vaillant, M. A., Faria, A. V., Oishi, K., & Miller, M. I. (2016). MRICloud: Delivering High-Throughput MRI Neuroinformatics as Cloud-Based Software as a Service. *Computing in Science & Engineering*, *18*(5),
- Schenck, J. F. (2003). Magnetic resonance imaging of brain iron. *Journal of the Neurological Sciences*, *207*(1–2), 99–102.
- Stüber, C., Pitt, D., & Wang, Y. (2016). Iron in Multiple Sclerosis and Its Noninvasive Imaging with Quantitative Susceptibility Mapping. *International Journal of Molecular Sciences*, *17*(1), 100.

Tham, M., Frischer, J. M., Weigand, S. D., Fitz-Gibbon, P. D., Webb, S. M., Guo, Y., Adiele, R. C., Robinson, C. A., Brück, W., Lassmann, H., Furber, K. L., Pushie, M. J., Parisi, J. E., Lucchinetti, C. F., & Popescu, B. F. (2021). Iron Heterogeneity in Early Active Multiple Sclerosis Lesions. *Annals of Neurology*, *89*(3), 498–510.

Wang, Y., Spincemaille, P., Liu, Z., Dimov, A., Deh, K., Li, J., Zhang, Y., Yao, Y., Gillen, K. M., Wilman, A. H., Gupta, A., Tsiouris, A. J., Kovanlikaya, I., Chiang, G. C., Weinsaft, J. W., Tanenbaum, L., Chen, W., Zhu, W., Chang, S., ... Prince, M. R. (2017). Clinical quantitative susceptibility mapping (QSM): Biometal imaging and its emerging roles in patient care. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, *46*(4), 951–971.

Seznam publikací doktoranda

1. Publikace in extenso, které jsou podkladem disertace

- a) **Burgetova, R.**, Dusek, P., Burgetova, A., Pudlac, A., Vaneckova, M., Horakova, D., Krasensky, J., Varga, Z., & Lambert, L. (2021). Age-related magnetic susceptibility changes in deep grey matter and cerebral cortex of normal young and middle-aged adults depicted by whole brain analysis. *Quantitative imaging in medicine and surgery*, 11(9), 3906–3919. **(IF 2,9)**
- b) Burgetova, A., Dusek, P., Uher, T., Vaneckova, M., Vejrazka, M., **Burgetova, R.**, Horakova, D., Srpova, B., Krasensky, J., & Lambert, L. (2022). Oxidative Stress Markers in Cerebrospinal Fluid of Newly Diagnosed Multiple Sclerosis Patients and Their Link to Iron Deposition and Atrophy. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, 12(6), 1365. **(IF 3,9)**
- c) Burgetova, A., Dusek, P., Uher, T., Vaneckova, M., Vejrazka, M., **Burgetova, R.**, Horakova, D., Srpova, B., Kalousova, M., Noskova, L., Levova, K., Krasensky, J., & Lambert, L. (2023). CSF Markers of Oxidative Stress Are Associated with Brain Atrophy and Iron Accumulation in a 2-Year Longitudinal Cohort of Early MS. *International journal of molecular sciences*, 24(12), 10048. **(IF 4,9)**

2. Publikace in extenso bez vtahu k tématu disertace

- d) Burgetova A., Dusek P., **Burgetova R.**, Pudlac A., Lambert L. (2021). Příznak centrální žíly a železného prstence u roztroušené sklerózy. *Česká radiologie*, 75(4), 285-288.