

**Univerzita Karlova v Praze
1.lékařská fakulta**

Autoreferát disertační práce

**Sekundárně progresivní forma roztroušené sklerozy:
volumetrie změn v MR obraze versus klinický stav**

MUDr. Martin Mašek

Praha 2009

Doktorské studijní programy v biomedicíně

Univerzita Karlova v Praze

a Akademie věd České republiky

Obor: Biofyzika

Předseda oborové rady: Prof. MUDr. RNDr. Jiří Beneš, DrSc.

Školící pracoviště: Radiodiagnostická klinika VFN, oddělení magnetické rezonance

Autor: MUDr. Martin Mašek

Školitel: Prof. MUDr. Zdeněk Seidl, CSc.

Školitel-konzultant: Prof. MUDr. Jan Daneš, CSc.

Oponenti:

Doc. MUDr. Jana Süssová, CSc.

MUDr. Jiří Lisý, CSc.

Autoreferát byl rozeslán dne:

Obhajoba se koná dne:v..... hod.

kde

S disertací je možno se seznámit na děkanátě

1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze.

Obsah

1. Summary.....	4
2. Souhrn.....	6
3. Úvod.....	8
4. Hypotézy a cíle práce.....	9
5. Materiál a metodika.....	10
6. Výsledky.....	13
5. Diskuse.....	16
6. Závěry.....	20
7. Použitá literatura.....	21
8. Seznam publikací doktoranda.....	25

1. Summary

Secondary progressive form of multiple sclerosis (SPMS) is characterized by a steady progression of clinical neurological damage with or without superimposed relapses and minor remissions and plateaus. Patients who develop SPMS will have previously experienced a period of RRMS, most of the untreated patients with RRMS will go on to develop SPMS in 10-20 years, time to transition is prolonged with a proper therapy. Based on clinical status alone, it is difficult to precisely establish when RRMS converts to SPMS although it is clearly important for appropriate treatment.

The aim of the study was to monitor the interaction between the clinical manifestation of the SPMS expressed in the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and abnormal findings in magnetic resonance imaging (MRI) of the brain.

Twelve patients diagnosed with SPMS were included in this study, once a year the evaluation of the clinical status of the patient expressed in EDSS was performed, usually at the time of MRI examination. All patients underwent a MRI examination every 12 months for 3 years. Utilizing a special program developed in our Institution , the following parameters were evaluated during each MRI examination: brain tissue volume (brain atrophy status), lesion load in FLAIR sequence, volume of “black holes” (volume of pathological lesions on T1W).

The results of volumetry were correlated with changes in EDSS. In patients with SPMS, no statistical correlation was found

between lesion load in FLAIR and EDSS and there was also no significant statistical correlation between the volume of "black holes" and EDSS. However, we did confirm a significant correlation between increase in brain atrophy and clinical status.

In the second part of our study, we have compared the progression of brain atrophy over the course of 24 months in patients with SPMS, patients with RRMS and the healthy population with the aim of finding significant difference between these groups that could aid to differentiation between RRMS and SPMS based upon MRI findings. The progression of brain atrophy, expressed by brain parenchyma fraction (BPF) loss, is significantly the fastest and comparatively the greatest in SPMS patients in comparison to RRMS patients and in comparison to healthy population.

We postulate that an acceleration of BPF loss in RRMS patients could help to determine the transition to SPMS and thereby be an important correlate of disease progression.

2. Souhrn

Sekundárně progresivní forma roztroušené sklerosy (SPRS) vzniká přechodem z relaps-remitentní formy (RRRS), u neléčených pacientů s RRRS dochází k přechodu do SPRS průměrně po 10-20 letech. Určení přechodu do stadia sekundární progrese je u pacientů s RRRS pouze na základě klinického nálezu obtížné. Stanovení přechodu RRRS do SPRS je nicméně důležité, protože obě formy se liší terapeutickým postupem i prognosou.

V první části naší studie jsem se zaměřil na soubor pacientů s diagnostikovanou SPRS a zkoumal patologické změny v MR obraze s otázkou, do jaké míry jednotlivé patologické nálezy při MR vyšetření odpovídají tíži klinického postižení. Mezi zkoumané patologické nálezy patřila hypersignální ložiska v modu FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery), hyposignální ložiska v T1 váženém obraze a v neposlední řadě mozková atrofie. S použitím speciálního softwaru, vyvinutého na našem parcovišti, byl vyhodnocen objem výše popsaných ložiskových lézí (lesion load) a úbytek mozkové tkáně v průběhu tří let studie a volumetrické výsledky byly následně korelovány s klinickým stavem pacientů, vyjádřeným hodnotami EDSS (Expanded Disability Status Score). Ze všech tří zkoumaných parametrů byla statisticky signifikantní korelace potvrzena pouze mezi progresí klinického stavu a nárůstem mozkové atrofie.

Progrese mozkové atrofie, vyjádřená úbytkem brain parenchyma fraction (BPF), byla předmětem zájmu v druhé části studie. Vzhledem k tomu, že úbytek mozkové tkáně nejlépe odrážel změnu v klinickém stavu pacientů, položili jsme si otázku, zda je možné v tomto parametru (úbytek BPF) najít signifikantní rozdíl mezi pacienty s RRRS a SPRS a tudíž na základě MR vyšetření vyslovit podezření na přechod relaps-remitentní formy do sekundární progrese. V této části naší studie byla tedy porovnávána změna BPF u pacientů se SPRS, RRRS a na kontrolním vzorku zdravé populace během dvouletého sledování. Pacienti s RRRS a SPRS si byli co nejbližší dobou trvání nemoci, věkem a byli stejného pohlaví, zdraví jedinci byli vybráni z naší databáze jen na základě stejného pohlaví a věku. Všechny tři sledované skupiny se v progresi mozkové atrofie statisticky významně lišily. Progrese mozkové atrofie byla vyšší u pacientů s RS než u zdravé populace, mezi pacienty s RS pak byla progrese mozkové atrofie signifikantně rychlejší u pacientů se SPRS ve srovnání se skupinou pacientů s RRRS.

Domníváme se tedy, že volumetrie mozkové tkáně může u pacientů s RS pomoci ve stanovení přechodu relaps-remitentní formy do sekundární progrese.

3. Úvod

Roztroušená sklerosa mozkomíšní (RS) je chronické zánětlivé autoimunitní demyelinizační onemocnění CNS s poměrně variabilním průběhem, které vede u velké části pacientů dříve či později k závažné invaliditě. Jako klinicky izolovaný syndrom (CIS) se označují první neurologické obtíže, které jsou suspektní z možnosti budoucího vývoje klinicky definitivní RS (CDRS) (Horáková, 2008). Kolem 70% pacientů má na začátku onemocnění tzv. remitentní průběh, hovoříme o relaps-remitentní formě RS (RRRS), u které se ataky neurologické symptomatologie střídají s obdobím klinické remise. Po určitém období atak a remisí se počet relapsů většinou snižuje a objevuje se pozvolný nárůst neurologického deficitu. Tento typ RS se nazývá sekundárně progresivní (SPRS) (Havrdová, 2002). Přesné stanovení přechodu RRRS do stadia chronické progresy je pouze na základě klinického nálezu obtížné. Významnou roli v diagnostice a monitorování průběhu RS hraje magnetická rezonance (MR), jejíž senzitivita v diagnostice RS je mezi 90 – 95 %, specificita 83% (Traboulsee et al., 2006).

4. Hypotézy a cíle práce

Magnetická rezonance je velmi senzitivní při detekci patologických intracerebrálních změn u pacientů s RS, ovšem velmi častá je diskrepance mezi MR nálezem a klinickým stavem. Cílem naší práce bylo monitorování vztahu mezi klinickou manifestací SPRS, vyjádřenou EDSS a patologickým nálezem v MR obraze, kde jsme volumetricky hodnotili progresi mozkové atrofie, objem hypersignálních lézí (lesion load) ve FLAIR a objem hyposignálních ložisek v T1W („black holes“).

Druhá část naší práce vycházela z faktu, že je obtížné stanovit přechod RRRS do SPRS pouze na základě klinického stavu, přestože stanovení tohoto přechodu je důležité pro správnou léčbu pacienta. Položili jsme si tedy otázku, zda je možné rozlišit RRRS a SPRS na základě změn v MR obraze. Zvolili jsme si mozkovou atrofii jako parametr, který se v první části naší studie ukázal nejsilněji korelující s klinickým stavem a srovnávali progresi mozkové atrofie v čase u pacientů se SPRS, u pacientů s RRRS a u vzorku zdravé populace s cílem nalezení signifikantního rozdílu mezi těmito skupinami.

5. Materiál a metodika

Zkoumaný soubor tvoří 12 pacientů s diagnostikovanou SPRS, jednalo se o 9 mužů, 3 ženy ve věku od 32 do 54 let, průměrný věk 42,25 roku. Klinický stav pacientů zařazených do naší studie byl vyšetřován ve specializované RS ambulanci neurologické kliniky 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze. Během tří let studie bylo opakovaně provedeno klinické vyšetření se stanovením EDSS skóre vždy v intervalu 10 dní před nebo po vyšetření magnetickou rezonancí.

Všichni pacienti podstoupili MR vyšetření vždy ve dvanáctiměsíčním intervalu po dobu tří let. Vyšetření bylo provedeno přístrojem přístrojem Gyroscan NT firmy Philips, síla magnetu 1,5 T. Každé MR vyšetření bylo provedeno dle stejného vyšetřovacího protokolu od vertexu po medulla oblongata.

Vyšetřovací protokol sestával z :

1. FLAIR (transverzální řezy, TIR, TR 11000, TE 140, TI 2600, FA 90st., FOV 256/204, THK 1,50/0,00 mm, matrix 204x256)
2. T1W (transverzální řezy, SE, TR 536, TE 14, FA 90st., FOV 260/183, THK 6,00/0,60, matrix 180x256).

Pro volumometrii byl použit speciální program vyvinutý na našem pracovišti (Vaněčková et al., 2002). Během každého vyšetření jsme vyhodnocovali následující parametry:

1. objem mozkové tkáně (resp. nárůst mozkové atrofie)

2. objem plak jakožto patologických ložisek zvýšeného signálu (tzv. lesion load) v modu FLAIR

3. objem patologických ložisek sníženého signálu v T1 váženém obraze (tzv. „black holes“).

Ve druhé části studie jsme srovnávali nárůst mozkové atrofie u pacientů se SPRS, RRRS a u vzorku zdravé populace jakožto s normou. Toto srovnání bylo možné díky naší rozsáhlé databázi pacientů. K pacientům se SPRS, zařazeným do studie, jsme z naší databáze pacientů přiřadili pacienty s RRRS, kteří jim byli co nejbližší věkem, trváním nemoci a byli stejného pohlaví, k těmto dvojicím jsme pak přiřadili zdravé jedince stejného věku a pohlaví.

Všichni pacienti v naší databázi obdrželi číselný kód, spočítaný dle níže uvedeného vzorce a poté byli k sobě automaticky přiřazeni jedinci s nejbližšími číselnými kódy z jednotlivých skupin (SPRS, RRRS a zdravá populace).

Vzorec pro výpočet číselného kódu:

$10\,000 \times g + 10 \times \text{absolutní hodnota rozdílu věku} + 10 \times \text{absolutní hodnota rozdílu délky trvání nemoci}$, přičemž g označuje pohlaví (pro mužské pohlaví byla zvolena hodnota $g=1$, pro pohlaví ženské byla hodnota $g=0$).

U všech pacientů jsme měli k dispozici MR vyšetření mozku, zhotovené dle stejného protokolu, použité sekvence byly zcela identické. Použili jsme sekvenci FLAIR (TIR, TR 11000, TE 140, TI 2600, FA 90st., FOV 256/204, THK 1,50/0,00 mm, matrix 204x256).

Protože absolutní objem mozkové tkáně se u každého jednotlivce liší, bylo po každém vyšetření nutné nejprve spočítat hodnotu brain parenchyma fraction (BPF). BPF je poměr mozkové tkáně vůči celkovému objemu mozku včetně likvorových prostor. Spočítáním BPF jsme pak získali srovnávatelná data pro všechny tři výše uvedené skupiny (SPRS, RRRS, zdravá populace).

Změny v BPF jsme u všech skupin hodnotili v průběhu 24 měsíců (při znalosti vstupního BPF a BPF za 1 a 2 roky a za předpokladu lineárního nárůstu atrofie byly u všech pacientů dopočítány hodnoty BPF pro jednotlivé měsíce).

Pro statistické vyhodnocování byl použit t-test (jednostranná alternativa se shodným rozptylem). Korelace byla považována za statisticky významnou při hodnotě p menší než 0,05. Pro určení korelace mezi dvěma proměnnými byl použit Spearmanův korelační koeficient určující míru proporcionality mezi dvěma proměnnými.

6. Výsledky

Hodnoty objemu mozkové tkáně se v prvním roce studie pohybovaly v rozmezí od 993,81 cm³ po 1385,35 cm³, přičemž průměrná hodnota byla 1234,53 cm³. Tyto hodnoty byly rovněž u jednotlivých pacientů považovány za 100% a vzhledem k těmto hodnotám byl pak dopočítáván procentuální úbytek objemu mozkové tkáně. Ten se ve druhém roce studie pohyboval v rozmezí od 0,2 po 3,01%, průměrná hodnota 1,49%, ve třetím roce studie pak došlo k nárůstu mozkové atrofie vůči výchozí hodnotě v průměru o 2,82% (rozmezí od 1,37% po 5,66%). Při korelaci progresu mozkové atrofie a hodnot EDSS byla nalezena nejsilnější korelace mezi změnou objemu mozku v procentech za 2 roky a absolutní hodnotou EDSS ve 2. roce studie (hodnota $p=0,027$). Tato hodnota splňuje zvolená kritéria statistické významnosti. Spearmanův korelační koeficient odpovídal -0,63.

Dále byl vyhodnocován lesion load v modu FLAIR. Na počátku studie se hodnoty lesion load pohybovaly v rozmezí od 1,28 cm³ po 30,84 cm³, na konci studie pak v rozmezí od 1,79 cm³ po 27,69 cm³. Na první pohled je patrná velká variabilita nálezů mezi jednotlivými pacienty a zároveň to, že lesion load ve FLAIR má i v rámci jednotlivých pacientů velmi proměnlivý charakter ve smyslu nárůstu i úbytku objemu plak. Relativně velká variabilita volumetrie ložisek mezi jednotlivými vyšetřeními je s velkou pravděpodobností způsobena změnami v zánětlivé aktivitě ložisek. Mezi objemem

hypersignálních ložisek ve FLAIR, resp. přírůstkem lesion load ve FLAIR v procentech a změnou EDSS za 2 roky nebyla nalezena statisticky významná korelace ($p=0,99$). Spearmanův korelační koeficient odpovídal $-0,0036$.

Dalším zkoumaným parametrem byl objem „black holes“. Během všech tří let trvání studie se absolutní hodnoty objemu „black holes“ u pacientů pohybovaly v rozmezí $0,0 \text{ cm}^3$ - $7,8 \text{ cm}^3$, průměrná hodnota jejich objemu však během jednotlivých kontrolních vyšetření vzrůstala. V prvním roce, tedy na začátku studie, byla průměrná hodnota objemu „black holes“ $2,35 \text{ cm}^3$, ve druhém roce $2,72 \text{ cm}^3$ a na konci studie ve třetím roce $2,94 \text{ cm}^3$. U třech pacientů se jejich objem během tří let studie mírně zmenšil. Tento nálezn lze vysvětlit jak nepřesností volumetrie (na rozdíl od vyhodnocování lesion load a měření mozkové atrofie ve FLAIR jsme neměli k dispozici řezy THK $1,50/0,00 \text{ mm}$ a byli jsme nuceni použít řezy THK $6,00/0,60 \text{ mm}$), tak i možným vymizením „black holes“.

Mezi EDSS a objemem „black holes“ nebyla nalezena statisticky významná korelace, pro korelaci absolutních hodnot objemu „black holes“ a absolutní hodnotou EDSS ve 2. roce byla stanovena hodnota $p=0,87$ a Spearmanův korelační koeficient $-0,054$.

Ve druhé části studie jsem srovnával vývoj mozkové atrofie u pacientů se SPRS, RRRS a u vzorku zdravé populace. Průměrné hodnoty změny BPF za 2 roky se ve všech třech hodnocených skupinách výrazně lišily. U pacientů se SPRS došlo za 2 roky k úbytku BPF v průměru o $2,32\%$, u pacientů s RRRS o $0,78\%$ a

u zdravé populace jen o 0,15%. Byla nalezena statisticky významná korelace mezi všemi třemi skupinami. Vývoj mozkové atrofie je signifikantně rychlejší a větší u pacientů s roztroušenou sklerosou ve srovnání s kontrolní skupinou zdravých jedinců a mezi pacienty s RS je nárůst mozkové atrofie rychlejší u pacientů se SPRS oproti pacientům s RRRS (pro srovnání úbytku BPF u zdravé populace a pacientů s RRRS je hodnota $p=0,03006748$, pro srovnání zdravé populace s pacienty se SPRS je $p=0,0000299022$ a konečně pro srovnání pacientů s RRRS versus SPRS je $p=0,001122453$).

U pacientů se SPRS došlo za 2 roky k úbytku BPF o 2,32% +/- směrodatná odchylka 1,02, u pacientů s RRRS o 0,78% +/- směrodatná odchylka 0,72 a u zdravé populace jen o 0,15% +/- směrodatná odchylka 0,42.

7. Diskuse

Mezi typické patologické změny v MR obraze u pacientů se SPRS patří mozková atrofie a ložiska zvýšeného signálu ve FLAIR a T2 WI, z nichž některá mají hyposignální korelát v T1 WI („black holes“).

V současnosti je přijímán názor, že mozková atrofie spolu s „black holes“ odrážejí neurodegenerativní a destruktivní složku demyelinizačního procesu a že „black holes“ reprezentují oblasti s těžkou demyelinizací, axonální ztrátou a destrukcí mozkové matrix (Zivadinov et al., 2004; Bakshi et al., 2005). Sailer et al. (2001) našel signifikantní korelaci mezi změnami v objemu „black holes“ a mozkovou atrofií a prokázal souvislost změn v T1W a změn v EDSS. Objem „black holes“ tedy bývá větší u pacientů se SPRS, kde jsou destruktivní složky demyelinizace vyjádřeny více než u RRRS (van Walverdeen, 2001).

Naismith et al. (2005) našel korelaci mezi objemem „black holes“ a neurologickým postižením pacientů se SPRS. Tato korelace v naší studii sice prokázána nebyla, potvrdila se nám však jiná vlastnost „black holes“ a sice to, že nejsou v čase stálé, u některých pacientů v naší studii byl objem „black holes“ menší ve druhém roce než v roce prvním. Zivadinov et al. (2005) dospěl k závěru, že většina nově vzniklých „black holes“ se během několika měsíců od vzniku stane v T1W izointenzními vlivem remyelinizace a vymizení edému.

Změny v objemu hypersignálních ložisek ve FLAIR a T2W nekorelují s EDSS a tato diskrepance mezi klinickým a MRI nálezem se nazývá “clinical-MRI paradox” (Bakshi et al., 2005; Zivadinov et al., 2005). Tento jev je možné vysvětlit nespecificitou změn v T2WI a FLAIR, neboť tyto sekvence nedokáží rozlišit mezi patologickými substráty jako zánět, edém, demyelinizace-všechny tyto procesy vedou v T2WI i ve FLAIR ke zvýšení signálu.

Významným patologickým nálezem v MR obraze u pacientů se SPRS je mozková atrofie. Volumetrie mozkové tkáně a stanovení progresu mozkové atrofie je v současnosti jedním z nejslibnějších ukazatelů neuroxonální degenerace u RS in vivo (De Stefano, 2007).

Statistická korelace mezi volumetrickými výsledky a EDSS v naší studii prokázala silnou asociaci mezi progresí mozkové atrofie u pacientů se SPRS a změnami v EDSS. Obdobné výsledky byly popsány i jinými autory. Dastidar (1999) našel stejnou korelaci u pacientů s RRRS.

Bakshi et al. (2005) rovněž došel k závěru, že atrofie CNS je významně asociovaná s klinickou manifestací RS a dobře koreluje s neuropsychologickým postižením.

Fisher et al. (2002) dospěl ve svých klinických studiích k závěru, že změny v mozkové atrofii, vyjádřené změnami v BPF, korelovaly se změnami v EDSS. Pacienti s vysokým stupněm atrofie v prvních dvou letech jejich studie vykazovali vysoké neurologické postižení během osmiletého sledování. Fischer rovněž prokázal, že změny v BPF v

prvních dvou letech byly lepším prediktorem neurologického postižení než změny v lesion load v T1W (jak nativně, tak postkontrastně) a T2W.

Atrofie mozku se v MR obraze projeví rozšířením všech likvorových prostorů včetně Virchow-Robinových. Jedním z citlivých měřítek mozkové atrofie může být rozšíření komorového systému, které je patrné ve všech stádiích RS (Dalton et al., 2006).

V poslední době se studie začínají zabývat samostatným vyhodnocováním atrofie šedé a bílé hmoty, přičemž atrofie šedé hmoty koreluje lépe s klinickým stavem vyjádřeným EDSS (Fisher et al., 2008, De Stefano et al., 2008) a je patrná již v časných stádiích RRRS (Tiberio et al., 2005). Calabrese et al. (2007) ve své studii, zaměřené na proměrování šíře kortexu u pacientů s RS, rovněž potvrdil hypotézu, že zeslabení šíře kortexu je časným jevem, patrným již v počátečních stádiích onemocnění RS a koreluje dobře se stupněm invalidity. Signifikantní souvislost mezi kortikální atrofí a EDSS potvrdil i Merkulov et al. (2009).

Nejpodstatnější závěr naší studie vyplynul ze srovnávání progresu mozkové atrofie u pacientů s SPRS, RRRS a u zdravé populace, kdy jsme našli největší a nejrychlejší progresi mozkové atrofie u pacientů se SPRS oproti pacientům s RRRS, progresu mozkové atrofie byla nejmenší u zdravé populace. Domníváme se tedy, že akcelerace ztráty v BPF by mohla pomoci při stanovení přechodu RRRS do SPRS.

Současná literatura (Prinster et al., 2006; Tedeschi et al., 2005; Dalton et al., 2006) rovněž potvrzuje signifikantnější změny v atrofii u pacientů s SPRS oproti pacientům s RRRS. V nejaktuálnějších pracích je to pak především atrofie šedé hmoty, která je výraznější u pacientů s SPRS ve srovnání s pacienty s RRRS, u nichž je však stále větší než u pacientů s CIS (Fisniku et al., 2008).

8. Závěr

Při hledání vztahu mezi změnou klinického stavu pacientů se SPRS a patologickými změnami v MR obraze jejich mozkové tkáně jsme neprokázali závislost mezi klinickým stavem a změnou lesion load ve FLAIR ani změnou objemu „black holes“. Jediný parametr, který se změnou klinického nálezu signifikantně koreluje, je změna objemu mozkové tkáně, tedy progresse mozkové atrofie.

Nárůst mozkové atrofie, vyjádřený ztrátami BPF, je zároveň největší a nejrychlejší u pacientů se SPRS ve srovnání s pacienty s RRRS i ve srovnání se zdravou populací. Domníváme se, že zrychlení ztrát v BPF u pacientů s RRRS může pomoci stanovit přechod RRRS do SPRS, což je důležité jak pro správný terapeutický postup, tak i pro odhad dalšího vývoje onemocnění.

9. Použitá literatura

1. Bakshi R, Dandamundi VSR, Neema M, De C, Bermel RA :
Measurment of brain and spinal cord atrophy by magnetic
resonance imaging as a tool to monitor multiple sclerosis. *J
Neuroimaging* 2005; 15: 30-45.
2. Bakshi R, Minagar A, Jaisani Z, Wolinski JS: Imaging of
multiple sclerosis: role in neurotherapeutics. *NeurRx* 2005; 2:
277-303.
3. Calabrese M, Atzori M, Bernardi V, Morra A, Romualdi C,
Rinaldi L, McAuliffe MJ, Barachino L, Perini P, Fischl B,
Battistin L, Gallo P: Cortical atrophy is relevant in multiple
sclerosis at clinical onset. *J Neurol.* 2007; 254(9):1212-20.
4. Dalton CM, Miszkief KA, O'Connor PW, Plant GT, Rice GP,
Miller DH: Ventricular enlargement in MS: one-year change at
various stages of disease. *Neurology* 2006; 66(5): 693-8.
5. Dastidar P, Heinonen T, Lehtimaki T, Ukkonen M, Peltola J,
Erila T: Volumes of brain atrophy and plaques correlated with
neurological disability in secondary progressive multiple
sclerosis. *J Neurol Sci* 1999; 165: 36-42.
6. De Stefano N, Battaglini M, Smith SM: Measuring brain atrophy
in multiple sclerosis. *J Neuroimaging* 2007; 17 Suppl 1:10S-15S.
7. De Stefano N, Matthews PM, Filippi M, Agosta F, De Luca M,
Bartolozzi ML, Guidi L, Ghezzi A, Montanari E, Cifelli A,
Federico A, Smith SM: Evidence of early cortical atrophy in

- MS: relevance to white matter changes and disability. *Neurology* 2003; 60(7): 1157-62.
8. 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: 1412-1420.
 9. Fisher E, Lee JC, Nakamura K, Rudick RA: Gray matter atrophy in multiple sclerosis: a longitudinal study. *Ann Neurol.* 2008; 64(3): 255-65.
 10. Fisniku LK, Chard DT, Jackson JS, Anderson VM, Altmann DR, Miszkiel KA, Thompson AJ, Miller DH: Gray matter atrophy is related to long-term disability in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2008; 64(3): 247-54.
 11. Havrdová E: Roztroušená sklerosa mozkomíšní. Triton, 2002.
Horáková D. Klinicky izolovaný syndrom a prognostické markery u roztroušené sklerosy. Proč léčit včas? *Neurol. pro praxi* 2008; 9(4): 215-217.
 12. Masek M, Vaneckova M, Krasensky J, Danes J, Havrdova E, Hrebikova T, Seidl Z: Secondary-progressive form of multiple sclerosis: MRI changes versus clinical status. *Neuro Endocrinol Lett.* 2008; 29(4): 461-466.
 13. Merkulov YA, Zavalishin IA, Merkulova DM: The role of axonopathy in the mechanisms of development of demyelination processes in the central and peripheral nervous system. *Neurosci Behav Physiol.* 2009; 39(1): 31-4.

14. Naismith R, Cross A: Multiple sclerosis and „black holes“: connecting the pixels. *Arch.Neurol.* 2005; 62(11):1666-8.
15. Prinster A, Quarantelli M, Orefice G: Grey matter loss in relapsing-remitting multiple sclerosis: a voxel-based morphometry study. *Neuroimage* 2006; 29(3):859.
16. Sailer M, Losseff NA, Wang L, Gawne-Cain ML, Thompson AJ, Miller DA: T1 lesion load and cerebral atrophy as a marker for clinical progression in patients with MS. A prospective 18 months follow up study. *EurJ Neurol.* 2001; 8(1): 37-42.
17. Tedeschi G, Lavorna L, Russo P: Brain atrophy and lesion load in a large population of patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2005; 65(2):280-5.
18. Tiberio M, Chard DT, Altmann DR, Davies G, Griffin CM, Rashid W, Sastre-Garriga J, Thompson AJ, Miller DH: Gray and white matter volume changes in early RRMS: a 2-year longitudinal study. *Neurology* 2005; 64(6):1001-7.
19. Traboulsee AL, Li DK: The role of MRI in the diagnosis of multiple sclerosis. *Adv Neurol.* 2006; 98:125-46.
20. Vaneckova M, Seidl Z, Krasensky J, Obenberger J, Havrdova E, Vitak T, et al: Lesion load in modus FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery) in patients with multiple sclerosis. *Cesk Slov neurol N.* 2002; 65(3): 175-179.
21. Vaněčková M, Seidl Z, Krásenský J, Obenberger J, Havrdová E, Viták T, Daneš J. Nové trendy v zobrazování magnetickou rezonancí u roztroušené sklerózy mozkomíšní. *Technika MR*

- volumetrie vyvinutá a prováděná naším pracovištěm. Česká Radiologie 2002; 56 (6): 327-330.
22. Van Walderveen MA, Lycklama A Nijeholt GJ, Ader HJ, Jongen PJ, Polman CH, Castelijns JA, Barkhof F: Hypointense lesions on T1-weighted spin-echo magnetic resonance imaging: relation to clinical characteristics in subgroups of patients with multiple sclerosis. Arch Neurol. 2001; 58(1): 76-81.
 23. Zivadinov R, Bakshi R: Role of MRI in multiple sclerosis I: inflammations and lesions. Front Biosci. 2004; 9: 665-683.
 24. Zivadinov R, Leist TP: Clinical-magnetic resonance imaging correlations in multiple sclerosis. J Neuroimaging 2005; 15: 10-21.

10. Seznam publikací doktoranda, které jsou podkladem disertace:

a) s IF

- 1. Masek M, Vaneckova M, Krasensky J, Danes J, Havrdova E, Hrebikova T, Seidl Z: Secondary-progressive form of multiple sclerosis: MRI changes versus clinical status. Neuro Endocrinol Lett. 2008; 29(4): 461-466. IF 0,925.**

Publikace bez vztahu k tématu disertace:

a) s IF

- 2. Vaneckova M, Seidl Z, Krasensky J, Havrdova E, Horakova D, Dolezal O, Burgetova A, Masek M: Patients' stratification and correlation of brain MRI parameters to disability progression in multiple sclerosis. European Neurology 2008 (v tisku).**
- 3. Seidl Z, Vaněčková M, Obenberger J, Süsová J, Mašek M, Peterová V, Daneš J: Fyziologický vývoj myelinizace mozku v obraze magnetické rezonance. Čes a Slov. Neurol. Neurochir. 2003; 66(4): 270-273. (IF).**
- 4. Seidl Z, Vaněčková M, Viták T, Mašek M, Marek J, Peterová V, Jarkovská Z: Retrospektivní sledování role agonistů D2 receptorů na krvácení do makroprolaktinomů v obraze MR a jejich klinické projevy. Čes. a slov. Neurol. Neurochir. 2005; 68(1): 34-38. (IF)**
- 5. Seidl Z, Vaněčková M, Obenberger J, Sussová J, Mašek M, Peterová V, J, Daneš J. Fyziologický vývoj myelinizace**

mozku v obraze magnetické rezonance. Čes. a slov. Neurol. Neurochir. 2003; 66(3): 270-273. (IF)

b) bez IF

6. Mašek M, Mašková J, Křivánek J, Komárková J: Selektivní embolizace renální tepny u pacienta s hematurií po bodném poranění ledviny. Čes. Radiol. 2002; 56(6): 349- 351.
7. Křivánek J, Chochola M, Vařejka P, Vondráček V, Ouhrabková R, Komárková J, Keclík R, Votrubová J, Mašek M, Hříbalová J: Komplexní diagnostika disekujícího aneurysmatu aorty pomocí zobrazovacích metod, Čes. Radiologie 2001; 55(5): 287- 290.
8. Pešáková M, Diblík P, Otradovec J, Kuthan P, Kraus J, Mašek M: Masivní emfyzém víček obou očí jako vedoucí příznak těžkého poúrazového emfyzému celého těla. Praktický lékař 2003; 83(9): 523-526.
9. Mašková J, Drbohlav P, Křivánek J, Mašek M, Mašata J: První výsledky léčby symptomatických děložních myomů intraarteriální embolizací. Čes. Radiol. 2001; 55(6): 364-369.
10. Vaněčková M, Seidl Z, Mašek M, Krásenský J, Olejárová M, Gatterová J, Forejtová Š, Šenolt L, Pavelka K, Daneš J: Volumetrické sledování chrupavky v obraze MR u gonartrózy. Čes. Radiol. 2004; 58 (1): 24-26.
11. Seidl Z, Vaněčková M, Mašek M, Peterová V, Viták T, Obenberger J, Daneš J: Senzitivita jednotlivých sekvencí MR, zvláště přímo modality FLAIR (fluid attenuated inversion

- recovery) při diagnostice lézí CNS u nemocných s tuberózní sklerózou. Čes. Radiol. 2004; 58 (1): 3-7.
12. Fraško R, Krška Z, Mašek M: Příklad strangulačního ileu colon ascendens. Rozhledy v chirurgii 2005;12: 35-37.
 13. Seidl Z., Vaněčková M., Mašek M: Netypické obrazy kraniofaryngeomu v obraze magnetické rezonance. Čes. Radiol. 2006; 60(1): 30-36.
 14. Seidl Z, Vaněčková M, Mašek M, Daneš J: Mukopolysacharidóza v obraze MR a její přínos pro další klinické vedení nemocných. Česká Radiologie 2005; 5: 70-74.

Postery:

15. Mašek M, Komárková J, Zelinka T: Adrenal vein sampling. CIRSE 2007, Atény.
16. Mašek M, Křivánek J, Mašková J, Komárková J, Keclík R: Embolizace renálních tepen na RDG klinice VFN Praha. Český radiologický kongres 2002, Český Krumlov.
17. Sojáková M, Mašek M, Vaněčková M: Perianální píštěle v MRI obraze. Český radiologický kongres 2004, Český Krumlov.