

原 著

多発性硬化症の高次脳機能障害の進行に関する病期別の比較検討

本田慎太郎,^a 藤盛 寿一,^{b*} 中島 一郎^b

Comparison of the progression of cognitive impairment among different disease stages in patients with multiple sclerosis

Shintaro HONDA,^a Juichi FUJIMORI,^{b*} and Ichiro NAKASHIMA^b

^aFaculty of Medicine, Tohoku Medical and Pharmaceutical University;

^bDivision of Neurology, Faculty of Medicine, Tohoku Medical and Pharmaceutical University.

(Received November 20, 2022)

Background: Although cognitive impairment (CI) is increasingly recognized as a core feature of multiple sclerosis (MS), the exact mechanisms that underlie CI are poorly understood. However, a recent study suggested that cortical atrophy and cognitive decline accelerate together during the progressive phase of MS. In this study, we aimed to clarify at what stage the progression of CI increases in Japanese patients with MS.

Methods: In this longitudinal retrospective analysis, fifty-five consecutive Japanese MS patients — relapsing-remitting MS (RRMS) (76%) and secondary progressive MS (SPMS) (24%)—were included. We evaluated the information processing speed (IPS), calculated the raw score and Z score, and investigated how much the values declined from 2021 to 2022. Brain volumes were evaluated with FreeSurfer software.

Results: Patients with SPMS had more severe physical disability, lower IPS, and more prominent brain atrophy than patients with RRMS, but there was no significant difference in the annual change in IPS. However, since three of the 13 SPMS patients transitioned from RRMS to SPMS between 2019 and 2021, we divided SPMS patients into the RRMS-to-SPMS transition group and the SPMS group and repeated the analysis. Compared with the RRMS group and RRMS-to-SPMS transition group, the SPMS group showed a significant increase in its annual IPS decline. The SPMS group had a lower Z score in 2021 than the other two groups, and the score tended to decrease further in 2022.

Conclusion: Impairment in IPS begins to progress rapidly 2 years or more after the onset of the SPMS phenotype.

Key words — multiple sclerosis, cognitive impairments, information processing speed

はじめに

多発性硬化症 (multiple sclerosis: MS) は若年者に好発する原因不明の炎症性脱髄疾患で、年々患者数が増加している。¹⁾ 多くの症例が、再発と寛解を繰り返す再発寛解型 (relapsing-remitting; RR) MS として発症するが、無治療では約 8 割が緩徐進行性の経過を示す二次性進行型 (secondary progressive; SP) MS へ移行し、²⁾ 40 歳代で歩行障害が顕在化し、50 歳代で杖依存となり、60 歳代では車椅子生活を余儀なくされる。³⁾

近年、MS が高次脳機能障害を高率に合併することが明らかになり、その頻度は MS の前段階である clinically isolated syndrome (CIS) で 35%、

RRMS で 45%、一次性 (primary progressive: PP) MS を含む進行型 MS で 80~90% と報告されている。^{4,5)} また、CIS と RRMS では情報処理速度などの障害が目立つのに対して、進行型 MS では障害が多岐にわたるようになる。その結果、QOL 低下、失業、運転能力低下などの問題が生じている。⁶⁾ しかし、この若年者に生じる進行性の高次脳機能障害は十分に病態が解明されていない。⁷⁾

一方で、MS の高次脳機能障害は脳萎縮の程度と相関することが認識されている。⁸⁾ 現状、進行型 MS の高次脳機能障害や脳萎縮を抑制することは困難であるが、RRMS においては、早期の適切な疾患修飾薬導入により MS の脳萎縮や高次脳機能障害の進行を抑制できる可能性が示唆されつつある。^{9,10)} 特に昨今は、RRMS に対して使用可能な疾患修飾薬の種類が増えつつあり、インターフェロンβ製剤などのベースライン薬で開始し段階的に切り替える従来の escalation therapy ではなく、疾患活動

^a 東北医科薬科大学医学部, ^b 東北医科薬科大学薬学部
老年神経内科学教室

*e-mail: j-fujimori@tohoku-mpu.ac.jp

性の高い症例に対して、従来第二・第三選択薬に位置づけられていた効果の強い疾患修飾薬 (high efficacy treatment: HET) で治療を開始する Early Intensive Disease-Modifying Therapy が主流になりつつあり、いかに高次脳機能障害や脳萎縮の進行が目立つ MS 症例を早期に同定し、治療介入により予後を改善させるかが重要視されている。¹¹⁾

MS で障害の認められやすい高次脳機能と、その頻度に関しては、情報処理速度が 20~50%、作業、エピソード記憶が 33~65%、遂行機能が 17~19%、視空間認知機能が 25%以下に、注意が 12~25%と報告されている。⁵⁾ これらの高次脳機能障害は、国内で一般的に認知症のスクリーニング検査として用いられている Mini Mental State Examination や Montreal Cognitive Assessment などの神経心理検査では検出されにくいため、MS の高次脳機能障害を評価するための神経心理検査バッテリーが複数開発されている。一方で日常診療においては、より簡易的に高次脳機能障害をスクリーニングすることが求められており、National MS Society は初期のベースラインスクリーニングとして Symbol Digit Modalities Test (SDMT) もしくはそれに相当する検査を、臨床的に安定している時期に一年に一度以上施行することを推奨している。⁶⁾ SDMT で評価される情報処理速度は、MS の早期から障害され、進行に伴って障害の程度が増強することが報告されている。^{12,13)}

以上のように MS の高次脳機能障害を定期的に評価し、進行を早期に把握することが重要であるが、高次脳機能障害は一定の速度で進行するのか病期により異なるのかなど、MS の高次脳機能障害の進展様式については不明な点が多い。最近の欧米からの研究では、MS の進行期に大脳皮質の萎縮と認知機能低下が、ともに加速的に進行すること報告されているが、¹⁴⁾ 類似の検討は数少ない。また、日本人 MS 患者は、欧米の MS 患者と比較して、重症度が低いことや、¹⁵⁾ SPMS¹⁶⁻¹⁸⁾ および PPMS の割合が低いことが指摘されているが、^{15,17,18)} 日本人 MS を対象とした報告はない。

そこで今回我々は、日本人 MS の高次脳機能障害の進行が、どの病期に増強するのかを明らかにすることを目的に、情報処理速度低下の年次変化と病型の関係について検討を行った。

方 法

1. 対象

東北医科薬科大学病院脳神経内科に、2019年から2022年の期間に通院していた症例のうち、2021年と2022年に高次脳機能検査を実施した55名の連続したMS患者を対象とした。MSの診断にはMcDonald診断基準2017を用いた。¹⁹⁾ 年齢が20歳から70歳までの間であることと、直近3カ月以内に再発を起こしていないことを参加基準とした。また、視神経脊髄炎スペクトラム障害やミエリンオリゴデンドロサイト抗体関連疾患などのMSの類縁疾患や、安定した鬱病以外の精神疾患症状歴を有する症例は除外した。RRMSおよびSPMSなどの、MSの臨床病型の判断にはLublinらの定義を用いた。²⁰⁾ 身体機能障害度はExpanded Disability Status Scale (EDSS)²¹⁾ を用いて評価した。本研究は院内の倫理委員会で承認を得た上で、患者には文書で同意を得た(承認番号2017-2-011, 承認日時2017年5月31日)。

2. 高次脳機能評価

CogEval (Biogen Inc.; <https://apps.apple.com/us/app/cogeval/id1366437045>) を用いて高次脳機能を評価した。CogEvalはMS患者の高次脳機能をiPadを用いて評価するよるためのアプリケーションである。Symbol Digit Modalities Testと同様の検査により情報処理速度を調べることができる。^{6,22,23)} 素点および、それを年齢と教育歴で調整したZスコアを算出し、それらが2021年から2022年にかけてどの程度低下したかを調べた。

3. MRI 画像解析

1.5 テスラ (MAGNETOM Aera, Siemens, Germany) の MRI 装置を用い、矢状断 3D T1 強調 magnetization-prepared rapid gradient-echo (MPRAGE) 画像 (repetition time (TR): 2730 ms; echo time (TE): 3.3 ms; inversion time (TI): 1000 ms; 176 slices; field of view (FoV): 256 mm; measured isotropic voxel size: 1×1×1 mm) を撮像した。その後、FreeSurfer (version 7.1.0, <http://surfer.nmr.harvard.edu>) による脳容積解析を行い、全 63 領域の脳容積を測定した。続いて症例間の頭蓋容積の差による影響を取り除く目的で、各領域の脳容積をそれぞれの症例の頭蓋内容積で割った値を用いて解析を行った。

4. 統計解析

統計解析には JMP pro ソフトウェア (バージョン

ン16.2.0)を用いた。量的変数の分布は中央値(四分位範囲)で表記した。量的変数の群間比較には、Mann-Whitney U 検定またはSteel-Dwass 検定を用い、質的変数の群間比較にはカイ二乗検定を用いた。P値が0.05未満である場合を有意差ありと判定した。

結 果

1. MS 患者の臨床的プロフィール

MS55症例の臨床的プロフィールを示す(Table 1上段)。情報処理速度の素点に関しては、2021年に評価した際には中央値が55(四分位範囲:46~62)点で、2022年に評価した際には中央値が56(四分位範囲:44~65)点であった。Zスコアに関しては、2021年に評価した際には中央値が-0.84(四分位範囲:-1.77~-0.07)で、2022年に評価した際には中央値が-0.66(四分位範囲:-2.05~0.22)であった。2022年の値から2021年の値を減算した素点差(Δ raw score)およびZスコア差(Δ Z score)の中央値はそれぞれ、-1(四分位範囲:-4~4)

および-0.02(四分位範囲:-0.39~0.62)であった。55例中14例がベースライン治療薬(インターフェロン β , フマル酸ジメチル)の投与を受け、41例がより強力なHET(ナタリズマブ, フィンゴリモド, オファツムマブ)の投与を受けていた。

2021年の時点で、55例のMSうち42例がRRMS、13例がSPMSの診断を受けていた。また、2019年から2021年の期間に、3例のRRMSがSPMSに移行していた。RRMS群とSPMS群を比較すると、SPMS群はRRMS群と比較して、有意に罹病期間が長く、EDSSが高く、情報処理速度検査の素点およびZスコアが低く、HETを投与されている症例の割合が高かった。情報処理速度検査の素点差およびZスコア差には両群間で有意差を認めなかった。

2. MS 患者の脳容積プロフィール

脳容積解析は、閉所恐怖症のために頭部MRI画像を撮像できなかったRRMSの1例を除いて実施した(Table 1下段)。SPMS群はRRMS群に比較して有意に全脳容積、大脳皮質容積、皮質灰白質容積が減少していた。

Table 1. Comparison of clinical and radiological findings between RRMS and SPMS patients.

	MS (n=55)	RRMS (n=42)	SPMS (n=13)	p value
Age (y)*	44 (37-50)	43 (37-49)	47 (37-53)	0.451
Sex (F, M)	n=40 (73%), n=15 (27%)	n=31 (74%), n=11 (26%)	n=9 (69%), n=4 (31%)	0.746
Education (y)	13 (12-15)	14 (12-14)	13 (12-16)	0.7947
Duration (y)*	12 (8-17)	11 (7.75-16.25)	16 (11-26)	0.0268
EDSS *	2 (1-3.5)	1.25 (0.75-2)	5.5 (4.5-6.25)	<0.0001
Processing speed				
Raw score (2021)	55 (46-62)	57.5 (50.8-64.5)	40 (25.5-49.5)	0.0002
Raw score (2022)	56 (44-5)	59 (52-66)	39 (19-51)	0.0002
Z score (2021)	-0.84 (-1.77- -0.07)	-0.52 (-1.37-0.12)	-2.83 (-3.95- -1.24)	0.0002
Z score (2022)	-0.66 (-2.05-0.22)	-0.31 (-1.27-0.50)	-3.27 (-5.2- -1.35)	0.0001
Δ raw score	-1 (-4-4)	0 (-3-5)	-3 (-7-2)	0.1312
Δ Z score	-0.02 (-0.39-0.62)	0.055 (-0.33-0.66)	-0.32 (-0.82-0.32)	0.1481
DMT *				
Platform, Escalation	n=14 (25%), n=41 (75%)	n=14 (33%), n=28 (67%)	n=0 (0%), n=13 (100%)	0.0159
	MS (n=54)	RRMS (n=41)	SPMS (n=13)	p value
BrainSegVol/eTICV	0.71 (0.68-0.73)	0.72 (0.70-0.73)	0.65 (0.62-0.69)	0.0002
CortexVol/eTICV	0.29 (0.27-0.30)	0.29 (0.28-0.30)	0.26 (0.25-0.30)	0.0048
SubCortGray/eTICV	0.034 (0.030-0.036)	0.035 (0.033-0.037)	0.029 (0.027-0.031)	<0.0001

*Data in 2021. Quantitative variables are expressed as the median (IQR). Delta (Δ) indicates the 2022 score minus the 2021 score. The p values reflect comparisons between RRMS and SPMS.

BrainSegVol: brain segmentation volume; CortexVol: cortical grey matter volume; SubCortGrayVol: subcortical grey matter volume; eTICV: estimated total intracranial volume.

3. MS3 群間における情報処理速度検査の素点差および Z スコア差の比較

前述のように情報処理速度検査の素点差および Z スコア差は, RRMS 群と SPMS 群の間に有意差を認めなかった. しかし, SPMS 群のうち 3 名は 2019 年から 2021 年の期間に RRMS から SPMS に移行した症例であり, すなわち SPMS に移行して 2 年未満の症例であった. このため, これらの症例を RRMS 群および SPMS 群とは独立した群として扱い, MS 症例を RRMS 群, RRMS から SPMS への移行群, SPMS 群の 3 群に分けて再度検討を

行った. 3 群の年齢の中央値はそれぞれ, 43 (四分位範囲: 37–49) 歳, 34 (四分位範囲: 31–39) 歳, 48.5 (四分位範囲: 45.5–54) 歳で 3 群間に有意差を認めなかった. その結果, SPMS 群は, RRMS 群および RRMS から SPMS への移行群と比較して, 情報処理速度検査の素点差および Z スコア差が有意に負に増加していた (Figure 1). また, パラレルプロットで表示すると, SPMS 群は他の 2 群に比べて, 2021 年の Z スコアが低く, 2022 年になるとさらに Z スコアが低下する傾向にあった (Figure 2).

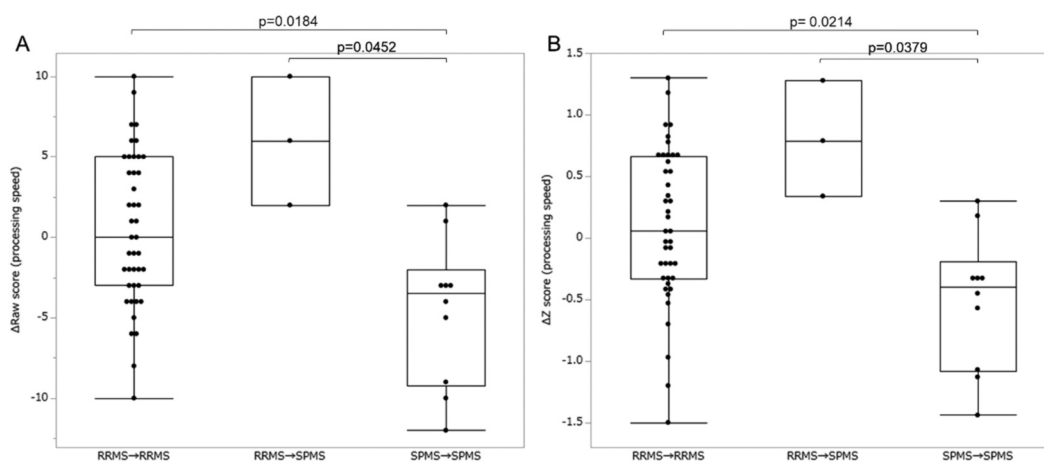


Figure 1. Comparison of the annual change in raw and Z-score values of information processing speed among the 3 groups.

Compared with the RRMS group and the RRMS-to-SPMS transition group, the SPMS group showed significant increases in its annual declines in both raw information processing speed (A) and the Z score of information processing speed (B).

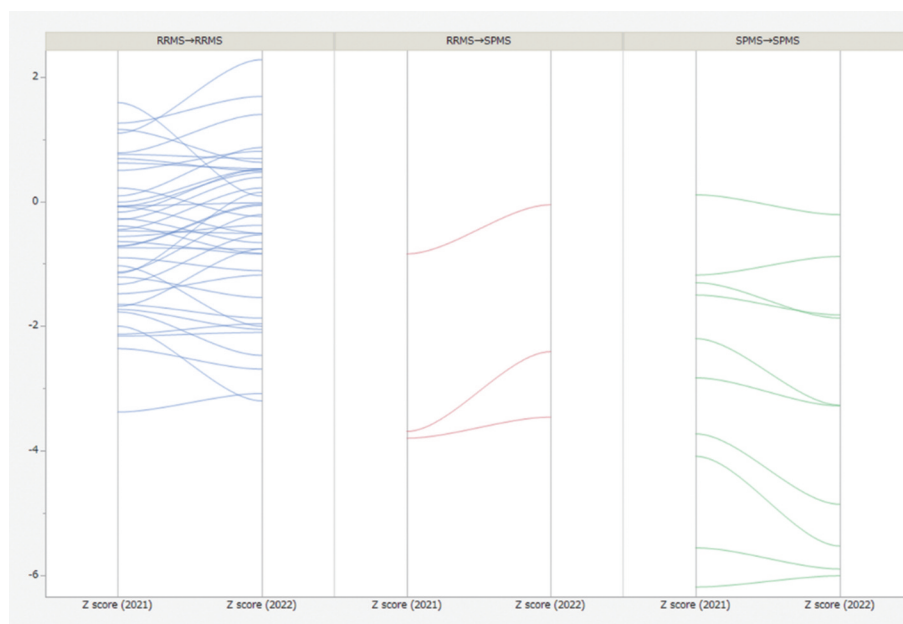


Figure 2. Parallel plots comparing the evolution of the Z score of information processing speed among the 3 groups.

The SPMS group had lower Z scores in 2021 than the other two groups, and the scores for this group tended to decrease further in 2022.

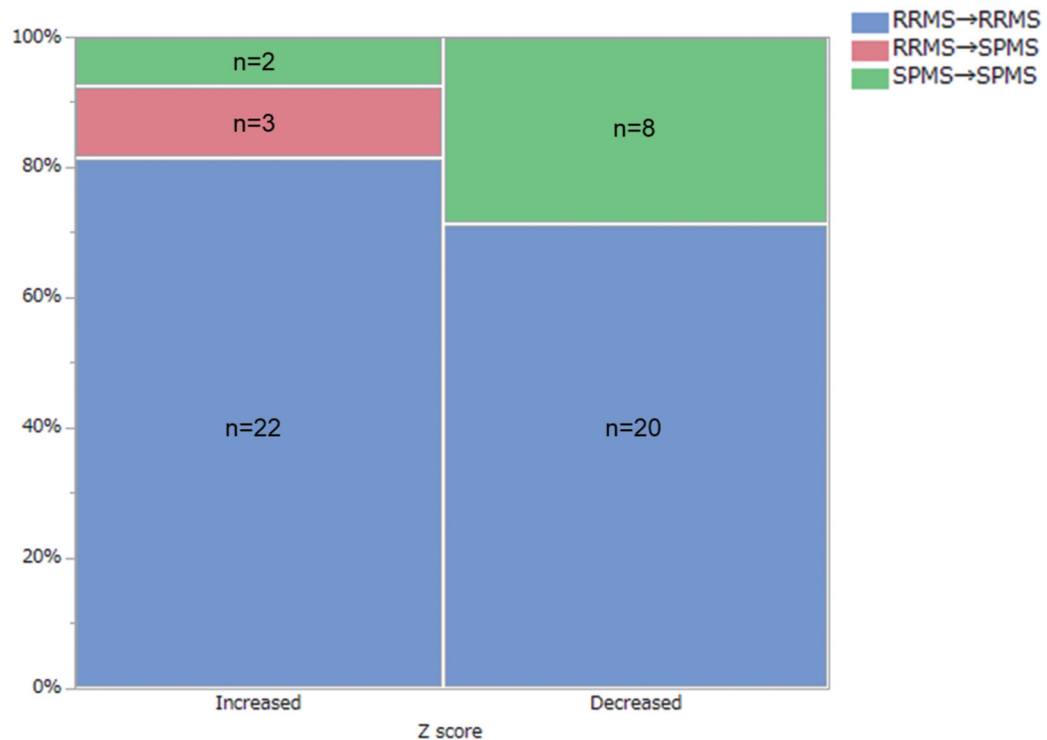


Figure 3. Comparison of disease course between the two groups.

Among 55 MS patients overall, 27 and 28 MS patients showed increases and decreases, respectively, in the Z score of information processing speed over the course of a year. The proportions of RRMS, RRMS-to-SPMS, and SPMS disease courses were significantly different between the two groups. The 28 MS patients with decreased processing speed Z scores included a significantly higher proportion of SPMS patients than the 27 patients with increased Z scores.

4. 情報処理速度検査のZスコアが低下ないし増加した2群における病型比較

2021年に比べて2022年に情報処理速度検査のZスコアが増加した群 (n=27) と低下した群 (n=28) の2群で、MSの臨床病型の割合を比較すると、2群間に有意差を認め (p=0.0354)、後者ではSPMS群の割合が相対的に高くなっていた (Figure 3)。

考 察

今回の我々の検討では、SPMSはRRMSに比較して身体機能障害や情報処理速度障害が重度で、脳萎縮が目立つことを確認した。また、情報処理速度の素点およびZスコアの年間変化量は、SPMSに移行して2年以上経過した症例群において有意に負に増大していた。このことから、情報処理の障害は、RRMSやRRMSからSPMSに移行して約2年以内の時期にはそれほど急速には進行しないものの、SPMSに移行して2年以上経過すると、急速に進行する可能性があると考えた。

MSは、中枢神経系に慢性的な炎症性脱髄を生じ

る疾患として知られているが、同時に神経変性を伴うことが近年広く認識されている。²⁴⁾ 病理学的にも、炎症を主体とする発症早期から、axonal transectionと呼ばれる軸索変性を表す所見がすでに認められている。脱髄が持続した軸索では慢性神経変性が進行し、ミクログリアの活性化などを介して、進行期にかけて神経変性が進んでいく。^{25,26)} その結果、MSの進行期には脳萎縮が目立つようになる。脳MRI上もMSでは脳萎縮が発症早期から出現し、経過を通じて進行する。^{27,28)} 一方で、大脳皮質は高次脳機能に重要な役割を担っているが、大脳皮質における脱髄はRRMSに比べて進行型MSで顕著になる。²⁹⁾ また、MSでは進行期に神経変性が進行し、病変が大脳皮質に及ぶために高次脳機能が広範囲に障害されるのではないかと推測されている。⁵⁾ このようにMSの進行期には、脳萎縮、大脳皮質の脱髄や萎縮が目立つようになり、それに伴い高次脳機能障害が顕著になると考えられている。今回の我々の検討では、欧米からの報告と同様に、¹⁴⁾ MSの進行期に高次脳機能障害が急速に進行する可能性を示しており、これはMSの

進行期に大脳皮質の脱髄や変性が急速に進行するためではないかと推察した。なお、近年の欧米からの報告では、MS患者531名（RRMS 455名、進行型MS 76名）におけるSDMT素点の平均推定減少率は0.22点/年であった。³⁰⁾母集団の内訳がやや異なるため一概に単純な比較はできないが、我々の検討における平均推定減少率0.15点/年よりも若干高い傾向にあった。

また、functional MRIを用いた検討によると、高次脳機能の保たれてるMS患者では、健常人においてタスク処理時に活性化される領域においてリクルートメントが増加したり、活性化が両側性を呈したりなどの変化が認められたのに対して、高次脳機能障害を認めたMS症例では、高次脳機能に関連した領域のリクルートメントが著明に低下していたと報告されている。³¹⁾今回の我々の検討では、SPMS症例における情報処理速度が初回評価時に低く、翌年にさらに低下した。これらのことから、MSでは進行期に神経変性や高次脳機能障害が進行し、かつ障害が広範囲となり代償機構がうまく働かなくなることによっても、情報処理速度障害が急速に進行するのではないかと考えた。

今回の我々の検討にはいくつかのlimitationがある。本研究は、少数の日本人MS患者を対象とした単一施設の研究であり、症例の選択にバイアスが生じていた可能性がある。また、高次脳機能障害の縦断的解析において観察期間が1年間と短く、評価値の変動が不正確である可能性がある。最後に、SPMSは通常RRMSよりも罹病期間が長く、それに伴い年齢も高い傾向にあり、SPMSにおける高次脳機能障害の進行速度増強に加齢の影響を完全には除外できなかったことが挙げられる。

以上、今回我々は、日本人MSにおいても進行期に高次脳機能障害が急速に進行する可能性を示した。今後は、より長期的な観察を行いつつ、高次脳機能障害の進展に関わる神経基盤を明らかにしていく必要がある。

利益相反

著者全てにおいて、開示すべき利益相反はない。

REFERENCES

- Walton C., King R., Rechtman L., Kaye W., Leray E., Marrie RA., Robertson N., La Rocca N., Uitdehaag B., van der Mei I., Wallin M., Helme A., Angood Napier C., Rijke N., Baneke P., *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, **26**, 1816–1821 (2020).
- Skoog B., Runmarker B., Winblad S., Ekholm S., Andersen O., *Brain: a journal of neurology*, **135**, 900–911 (2012).
- Confavreux C., Vukusic S., *Brain: a journal of neurology*, **129**, 595–605 (2006).
- Ruano L., Portaccio E., Goretti B., Nicolai C., Severo M., Patti F., Cilia S., Gallo P., Grossi P., Ghezzi A., Roscio M., Mattioli F., Stampatori C., Trojano M., Viterbo RG., Amato MP., *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, **23**, 1258–1267 (2017).
- Amato MP., Prestipino E., Bellinva A., *Expert review of neurotherapeutics*, **19**, 333–347 (2019).
- Kalb R., Beier M., Benedict RH., Charvet L., Costello K., Feinstein A., Gingold J., Goverover Y., Halper J., Harris C., Kostich L., Krupp L., Lathi E., LaRocca N., Thrower B., DeLuca J., *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, **24**, 1665–1680 (2018).
- Di Filippo M., Portaccio E., Mancini A., Calabresi P., *Nature reviews Neuroscience*, **19**, 599–609 (2018).
- Vollmer T., Huynh L., Kelley C., Galebach P., Signorovitch J., DiBernardo A., Sasane R., *Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, **37**, 165–179 (2016).
- Uher T., Krasensky J., Malpas C., Bergsland N., Dwyer MG., Kubala Havrdova E., Vaneckova M., Horakova D., Zivadinov R., Kalincik T., *Neurology (R) neuroimmunology & neuroinflammation*, **8** (2021).
- Landmeyer NC., Burkner PC., Wiendl H., Ruck T., Hartung HP., Holling H., Meuth SG., Johnen A., *Neurology*, **94**, e2373–e2383 (2020).
- Kappos L., De Stefano N., Freedman MS., Cree BA., Radue EW., Sprenger T., Sormani MP., Smith T., Häring DA., Piani Meier D., Tomic D., *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, **22**, 1297–1305 (2016).
- Wojcik C., Fuchs TA., Tran H., Dwyer MG., Jakimovski D., Unverdi M., Weinstock-Guttman B., Zivadinov R., Eshaghi A., Benedict RH., *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, **28**, 463–471 (2022).

1) Walton C., King R., Rechtman L., Kaye W., Leray E., Marrie RA., Robertson N., La Rocca N., Uitdehaag B.,

- 13) Miyazaki Y., Niino M., Takahashi E., Nomura T., Naganuma R., Amino I., Akimoto S., Minami N., Kikuchi S., *Multiple sclerosis and related disorders*, **67**, 104183 (2022).
- 14) Eijlers AJC., Dekker I., Steenwijk MD., Meijer KA., Hulst HE., Pouwels PJW., Uitdehaag BMJ., Barkhof F., Vrenken H., Schoonheim MM., Geurts JGG., *Neurology*, **93**, e1348 – e1359 (2019).
- 15) Piccolo L., Kumar G., Nakashima I., Misu T., Kong Y., Wakerley B., Ryan S., Cavey A., Fujihara K., Palace J., *Journal of neurology*, **262**, 831 – 836 (2015).
- 16) Kobelt G., Berg J., Atherly D., Hadjimichael O., *Neurology*, **66**, 1696 – 1702 (2006).
- 17) Simpson S, Jr., Mina S., Morris H., Mahendran S., Taylor B., Boggild M., *Acta neurologica Scandinavica*, **132**, 381 – 388 (2015).
- 18) Houzen H., Kondo K., Horiuchi K., Niino M., *European journal of neurology*, **25**, 334 – 339 (2018).
- 19) Thompson AJ., Banwell BL., Barkhof F., Carroll WM., Coetzee T., Comi G., Correale J., Fazekas F., Filippi M., Freedman MS., Fujihara K., Galetta SL., Hartung HP., Kappos L., Lublin FD., Marrie RA., Miller AE., Miller DH., Montalban X., Mowry EM., Sorensen PS., Tintoré M., Traboulsee AL., Trojano M., Uitdehaag BMJ., Vukusic S., Waubant E., Weinshenker BG., Reingold SC., Cohen JA., *The Lancet Neurology*, **17**, 162 – 173 (2018).
- 20) Lublin FD., Reingold SC., Cohen JA., Cutter GR., Sørensen PS., Thompson AJ., Wolinsky JS., Balcer LJ., Banwell B., Barkhof F., Bebo B., Calabresi PA., Clanet M., Comi G., Fox RJ., Freedman MS., Goodman AD., Inglese M., Kappos L., Kieseier BC., Lincoln JA., Lubetzki C., Miller AE., Montalban X., O'Connor PW., Petkau J., Pozzilli C., Rudick RA., Sormani MP., Stüve O., Waubant E., Polman CH., *The 2013 revisions*, **83**, 278 – 286 (2014).
- 21) Kurtzke JF., *Neurology*, **33**, 1444 – 1452 (1983).
- 22) Rao SM., Losinski G., Mourany L., Schindler D., Mamone B., Reece C., Kemeny D., Narayanan S., Miller DM., Bethoux F., Bermel RA., Rudick R., Alberts J., *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, **23**, 1929 – 1937 (2017).
- 23) Patel VP., Shen L., Rose J., Feinstein A., *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, **25**, 1506 – 1513 (2019).
- 24) Reich DS., Lucchinetti CF., Calabresi PA., *The New England journal of medicine*, **378**, 169 – 180 (2018).
- 25) Compston A., Coles A., *Lancet (London, England)*, **372**, 1502 – 1517 (2008).
- 26) Trapp BD., Peterson J., Ransohoff RM., Rudick R., Mörk S., Bö L., *The New England journal of medicine*, **338**, 278 – 285 (1998).
- 27) De Stefano N., Stromillo ML., Giorgio A., Bartolozzi ML., Battaglini M., Baldini M., Portaccio E., Amato MP., Sormani MP., *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, **87**, 93 – 99 (2016).
- 28) Varosanec M., Uher T., Horakova D., Hagemeyer J., Bergsland N., Tyblova M., Seidl Z., Vaneckova M., Krasensky J., Dwyer MG., Havrdova E., Zivadinov R., *AJNR American journal of neuroradiology*, **36**, 1457 – 1464 (2015).
- 29) Haider L., Simeonidou C., Steinberger G., Hametner S., Grigoriadis N., Deretzi G., Kovacs GG., Kutzelnigg A., Lassmann H., Frischer JM., *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, **85**, 1386 – 1395 (2014).
- 30) Fuchs TA., Wojcik C., Wilding GE., Pol J., Dwyer MG., Weinstock-Guttman B., Zivadinov R., Benedict RH., *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, **26**, 245 – 252 (2020).
- 31) Filippi M., Rocca MA., Benedict RH., DeLuca J., Geurts JJ., Rombouts SA., Ron M., Comi G., *Neurology*, **75**, 2121 – 2128 (2010).

