

Válaszok Prof. Vidnyánszky Zoltán opponensi véleményére

Köszönöm Vidnyánszky Professzor Úrnak, hogy elvállalta értekezésem véleményezését és annak alapos és részletes bírálatát adta.

Formai szempontok

A formai észrevételeket köszönöm, azokat megfontolom.

A neuroimaging területén használatos szakkifejezések magyarításában, illetve a pontos magyar megfelelő megtalálásában nem jeleskedek. Az imaging szakmát Oxfordban volt szerencsém tanulni és ennek megfelelően a szakkifejezéseket is angolul tanultam. Próbálok ezen a hiányosságomon dolgozni.

Természetesen az 5. oldalon talált hiba csupán elírás, a nem „somato-sensoros” területekre gondoltam.

Bár kétségtelen, hogy a megfogalmazás nem a leggyöngyösebb, a neuroradiológia és neuroimaging különbségtételt nagyon fontosnak tartom. A modern neuroimaging módszerek ismerete nem feltétlenül követelmény a neuroradiológiában (bár természetesen vannak radiológus kollegák, akik egyben kiváló imaging szakemberek). Ez fordítva is igaz, azaz a neuroimaging multimodális tudományterületén tapasztalatot szerzett kollegák nem feltétlen kiváló diagnoszták.

Tartalmi szempontok

1. Az értekezés címe, valamint a kutatási célkitűzések alapján egyértelműen szükség lett volna egy általános bevezetőre az MRI módszerek klinikai és transzlációs kutatásokban biomarkerként történő alkalmazásával kapcsolatos eddigi eredményekről, legfontosabb tanulságokról és a legújabb és legígéretesebb (pl. modell-alapú) MRI biomarker fejlesztési megközelítésekről. Ez egy nagyon aktív és az MRI módszer sajátosságaiból fakadóan kihívásokkal terhelt (pl. adatgyűjtés és adatfeldolgozás standardizálása, mintaméret meghatározás, az eredmények reprodukálhatóságának igazolása, a kidolgozott MRI markerek validálásának standardizálása) kutatási terület, melyben jelentős előrelépés történt az elmúlt években. Ezek ismertetése, valamint saját eredmények ennek kontextusában történő tárgyalása elengedhetetlen feltétele annak, hogy objektíven megítélhessük az értekezésben foglalt kutatási eredmények újdonságtartalmát és jelentőségét.

Ahogy Professzor Úr is említi kérdésében a biomarker fejlesztése egy igen sokrétű feladat. Érdemes először a biomarker definícióját megfogalmazni: A biomarker egy olyan mérhető laboratóriumi metrika, mely a betegség aktivitásával vagy progressziójával kvantitatívan korrelál (direkt vagy indirekt korreláció) (Katz, 2004).

Az Association of University Radiologists, Radiology Research Alliance, Quantitative Imaging Task Force-ja összefoglalta az imaging biomarker fejlesztések lépéseit (Abramson et al., 2015):

1. Analitikus validáció. *Egy biomarkerrel kapcsolatban meg kell mutatni annak pontosságát (accuracy), precizitását (precision), megvalósíthatóságát (feasibility).*

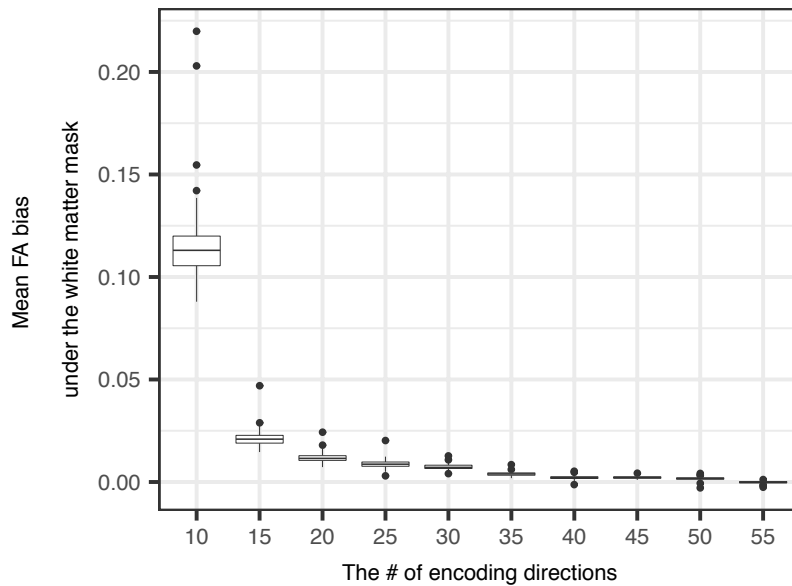
Dokumentálni kell a referenciaértékeket, a megismételhetőséget (azonos körülmények között történő újramérés esetén az értékek azonosságát), reprodukálhatóságát (különböző kondíciók között történt mérések esetén – más helyszín, operátor – az eredmények azonosságát).

2. Minősítés (Qualification). A minősítés során azt kell bizonyítani, hogy egy biomarker kapcsolatba hozható-e a klinikai végponttal. Egy prognosztikus biomarker esetén azt kell bizonyítani, hogy kezelés hiányában képes előjelezni a betegség kimenetelét. Egy prediktív biomarker esetében azonban már a terápiás intervenció esetén létrejövő betegség lefolyást kell előjeleznie. A legnagyobb statisztikai kihívás természetesen az, hogy egy biomarker surrogate markerré váljon (klinikai végpontot helyettesíteni képes biomarker klinikai vizsgálatokban).
3. Hasznosítás (Utilisation). A biomarker felhasználási területének megfelelő contextusban való kiértékelése. Ez a lépés azt a kérdést teszi fel a validálás és a minősítés lépéseiből származó információk alapján, hogy megfelelő-e a biomarker az adott felhasználási területen (pl.: gyógyszerhatósági engedély, mindennapos klinikai gyakorlat).

A szerzők külön nem említik, de természetesen az első és talán legfontosabb lépés a potenciális biomarkerek azonosítása.

A fentieknek megfelelően az fMRI vizsgálatok megismételhetőségét Rose Bosnell és a MAGNIMS konzorciumban vizsgáltuk (Bosnell et al., 2008). Egy ilyen funkcionális vizsgálat nem csak a mérési technológia (Friedman et al., 2006; Tegeler et al., 1999), vagy a analízis módszerek (Eklund et al., 2016; Smith et al., 2005) megfelelőségének vizsgálata miatt kiemelkedő, hanem az eredményeket nagyban befolyásolhatják élettani folyamatok is, szignifikáns variabilitást adva a vizsgálatokhoz. A vizsgálatunk fő eredménye az volt, hogy egy multicentrikus vizsgálatban a legfontosabb forrása variabilitásnak az alanyok közti variabilitás. Fontos, hogy ugyanazon alany több centrumban történt mérésének a variabilitása jelentősen kisebb az alanyok közötti variabilitásnál.

Bár a legfontosabb tényezőnek a megismételhetőség tekintetében az élettani és kórélettani folyamatok tekinthetők, az alkalmazott módszerek tökéletesítése sem hanyagolható el. A mérések megismételhetősége nagyon sok paramétertől függ, de bizonyos paramétereknek kitüntetett szerepe van. A diffúzió tensor képalkotás esetében talán a legfontosabb az alkalmazott diffúziós paraméterek száma. Kincses Bálint kollégámmal a közelmúltban befejezett vizsgálatunk ennek a paraméternek az optimalizálást célozta meg (Kincses et al., in prep). Több tanulmány is rendelkezésünkre áll, mely a szükséges diffúzió irányok számát határozza meg, legtöbb azonban szimulációkon alapul és nem veszik figyelembe a betegséget és a feldolgozási módszereket (Batchelor et al., 2003; Hasan et al., 2001; Jones, 2004; Landman et al., 2007; Ni et al., 2006; Papadakis et al., 2000; Skare et al., 2000; Zhan et al., 2010). Vizsgálatunk eredménye szerint klinikailag releváns különbségek azonosítására TBSS módszerrel kb. 30 diffúziós irány elegendő. Ezek a vizsgálatok nemcsak a megismételhetőség szempontjából kiemelkedő jelentőségűek, a minimális szükséges idő is fontos. Hiszen egy módszer klinikai gyakorlatba való bevezetése csak akkor lehetséges, ha az tolerálható időn belül el tud készülni.



1. Ábra. Az átlagos FA) eltérés a különböző diffúziós irányok esetén. (Kincses B. et al., in prep)

Az fMRI vizsgálatok statisztikai feldolgozását a közelmúltban sokat kritizálták. Eklund, Nichols és Knutsson tollából jelent meg egy munka mely az fMRI vizsgálatokban használt statisztikai módszerek és az azokból származó eredmények validitását kérdőjelezi meg. Azt találták, hogy a hagyományos parametrikus statisztikai tesztek klaszterek szerinti küszöbölése 5%-osnál jóval magasabb „familywise error” (FWE) arányt eredményezett. Bár a voxelenkénti statisztikai küszöbölés és az FSL FLAME 1 módszerének a hibaaránya alacsonyabb volt, azok a módszerek jóval konzervatívabbak is voltak. A vizsgálatuk azt is megmutatta, hogy a nem-parametrikus permutációs teszt (Winkler et al., 2014) fals pozitív aránya az 5%-os nominális szinten teljesített egy mintás t-teszt esetében és közel a nominális szintet hozta kétmintás t-teszt esetében (Eklund et al., 2016). A probléma oka többértű, de az egyik ok feltétlen az, hogy a hagyományos módszerek homogén simaságot feltételeznek az adatról, ami nem igaz.

A klaszter alapú statisztikai módszerek hibáit kiküszöbölendő Steve Smith és Tom Nichols 2009-ben publikálták „Threshold-free cluster enhancement” módszerüket (Smith and Nichols, 2009). Ennek tovább fejlesztéseként jelent meg a szerzőkkel és Spisák Tamással a közelmúltban cikkünk a Neuroimage-ben (Spisák et al., 2018).

Fontos, hogy a fenti problémák nem jelnek meg a dolgozatomban szereplő cikkekben. A strukturális analízisek ma már leginkább nem-parametrikus tesztekkel történnek. A nyugalmi fMRI vizsgálatok független komponens analízise nem egy hagyományos általános lineáris modell alapú módszer, így a fals pozitív kontroll is teljesen más (Gaussian mixture model (Beckmann and Smith, 2004; Kincses et al., 2008)).

A potenciális biomarkerek azonosításán felül az utóbbi években megkezdjük a szegedi Sclerosis Multiplex Regiszter (Bencsik et al., 2017) MRI adatokkal való kiegészítését. Ezekből az adatokból a sclerosis multiplex biomarkereinek megismételhetőségi vizsgálatait jelenleg is folynak. Az első eredményünk a két egymást követő sclerosis multiplex diagnosztikus irányelv ellentmondásáról szól. A 2016-os MAGNIMS irányelv a térbeli

disszemináció követelményei között az opticus érintettséget is felsorolja (Filippi et al., 2016). A 2017-es McDonald kritériumokban a szerzők azonban nem találtak elég bizonyítékot arra, hogy az opticus érintettséget a kritériumok közé vegyék és a biomarkerek további validációs vizsgálatait javasolták (Thompson et al., 2018). Analízisünkben a vizuális kiváltott válaszhoz viszonyítva, vizsgáltuk a coronalis STIR és a sagittális zsírelnyomott FLAIR felvételeknek érzékenységét a szubklinikus opticus érintettség azonosításában. Előzetes eredményeink szerint az MRI vizsgálatok specifitása magas volt, szenzitivitásuk viszont igen alacsony (STIR: specifitás: 82,61%, szenzitivitás: 44,4%; FLAIR: (szenzitivitás 40,0%, specifitás 91,67%).

Szintén a sclerosis multiplex kapcsán, az érvényben lévő ajánlások szerint a terápia hatékonyságának utánkövetésében az atrófia ígéretes biomarkernek tűnik, de további validációra és megvalósíthatósági tanulmányokra sarkalja a téma kutatóit. Jelenleg nem találtak elegendő evidenciát, hogy az atrófia mérését a betegség utánkövetésében kötelezővé tegyék. De Stefano és munkacsoportjának vizsgálata alapján úgy tűnik, hogy egy éves -0.4%-os agyi atrófia ráta biztonsággal (80% specifitás, 67% szenzitivitás) el tudja különíteni a betegeket és egészségeseket (De Stefano et al., 2016; Kappos et al., 2016). Saját betegeinket vizsgálva ez az atrophia ráta -0.29% (80% specifitás, 59% szenzitivitás) (Bozsik et al., in prep.).

Egy másik vizsgálatunk azt is megmutatja, hogy bár a T2 hyperintens léziókat és azok elhelyezkedését a diagnózis sarokkövének tekintjük sclerosis multiplexben, a hagyományos leletezés megismételhetősége elég alacsony. 50 relapsus-remisszió kórformájú sclerosis multiplex standard MRI vizsgálatát (Kincses et al., 2018; Tóth et al., 2018) 5 leletező vizsgálta. Az egyes lokalizációkban talált léziók számának vizsgálók közötti variabilitását leíró intraklassz korrelációs koeficiens (ICC) a következő képpen alakult: periventricularis léziók ICC=0.645, juxtacorticalis léziók ICC=0.526, mélyfehérállományi léziók ICC=0.525, infratentorialis léziók ICC=0.358, spinalis léziók ICC=0.572, opticus léziók ICC=0.135. Bár még a 150 alany vizsgálatáról szóló eredmények statisztikai elemzése és az egy vizsgálón belüli variabilitás vizsgálata még hátra van, jól látható, hogy a klasszikus radiológiai leletezés teljesítménye nem kielégítő. A vizsgálatunkban résztvevő betegeknek több év betegségtörténetük volt, ezért ezek az eredmények a diagnosztikus pontosságot nem befolyásolják. Az azonban biztos, hogy a kezelés hatékonyságát utánkövetni úgy, hogy különböző leletezők által összeszámolt léziók számát hasonlítjuk össze, nem lehet.

Újra végig olvasva a dolgozatomat egyetértek Professzor Úrral, talán érdekesebb lett volna a címet pontosabban megválasztani, mert a biomarker fejlesztésnek csupán kis részét, a potenciális biomarkerek azonosítását fedtük le eddig vizsgálatainkkal. Valószínűleg az egyes imaging metrikák és az egyes neurológiai betegségek pathomechanizmusának kapcsolatáról is érdemes lett volna egy fejezetet írni és nem csak az egyes betegségeknek megemlíteni a releváns markereket.

2. Imponáló Kincses Zsigmond Tamás széleskörű módszertani jártassága és az a képessége, hogy az MRI módszereket sikeresen alkalmazza számos különböző neurológiai betegség kutatásában. Ugyanakkor, a Szerző eddigi munkásságának értékelése során kritikus pontként merül fel a fókusz hiánya. Ez különösen fontos az MRI biomarkerek kutatásának területén, hiszen az eddigi irodalmi eredmények egy központi tanulsága az, hogy csak a robosztus és reprodukálható eredmények fognak megfelelni a biomarkerekkel szemben támasztott szigorú

validációs kritériumoknak. Ahogy az értekezésből is kiderül, nagyon sok az egymásnak ellentmondó vagy egyszerűen értelmezhetetlen eredmény a kapcsolódó szakirodalomban. Ezért különösen fontos, hogy a legjelentősebb, biomarker lehetőségét is magukban hordozó eredmények robusztussága egymásra épülő kutatási projektekkel – melyek egyidejűleg szolgálnak új közlésre alkalmas eredményeket is – kerüljön igazolásra.

Professzor Úr kritikáját a fókusz hiányáról megszívlelem. Szegeden az MRI képalkotás kutatásában a lehetőségek meglehetősen korlátozottak. Sokszor kerültünk szembe azzal a problémával, hogy egy vizsgálat során felmerült kérdést egy másik módszerrel kellett volna tovább vizsgálni, ami nem volt elérhető. Így sokszor a rendelkezésre álló, jól beállított módszerek határozták meg a feltett kérdést, és így nem egy betegséget vizsgáltunk több aspektusból, hanem egy módszert próbáltunk több betegségen alkalmazni. Az elmúlt évben Szegeden is beállításra került egy 3T MRI készülék, ami jelentősen javította a technikai lehetőségeinket és sikerült az időbeli korlátainkat is némileg kitolni. Ennek megfelelően az elmúlt egy évben a csoportunkban megosztottuk a munkát és kiváló kollegákkal együttműködve a sclerosis multiplex és a fejfájás betegségekre koncentrálunk. Nagy betegcsoportokat mérünk (egy év alatt több mint 500 MRI vizsgálat készült el sclerosis multiplex betegeknek), hogy a potenciális biomarkereinket validálni tudjuk. Kincses Bálint kollegámmal olyan új mérési módszerekkel sikerült bővíteni az eszköztárunkat, mint a magnetizációs transfer képalkotás, perfúziós mérések, relaxációs idő mérések, diffúziós kurtosis képalkotás. Azon munkálkodunk, hogy a Professzor Úr által javasolt úton tudjunk tovább haladni a jövőben.

3. A 4.2-es, A normál öregedés: a subcorticalis struktúrák térfogatának életkor és nemi függése című fejezet egyik lényeges megállapítását, nevezetesen azt, hogy a szürkeállomány térfogatában az életkor előrehaladtával kimutatható csökkenés eltér a nők és férfiak esetén, nem látom alátámasztottnak. A kapcsolódó irodalomból jól ismert, hogy az emberi agy struktúrájának (beleértve a szürkeállományi térfogatot) és funkcionális szerveződésének életkorral történő egyéni változását számos tényező befolyásolja, pl. iskolázottság, életmód (sport, aktív társas életvitel), testsúly, alkoholfogyasztási szokások stb. Ebből kifolyólag, a nemek közötti összehasonlítás előfeltétele, hogy ezekre a tényezőkre kiegyenlítsük, kontroláljuk a mintánkat. Mivel az értekezésben ismertetett kutatásban ez nem történt meg, egyszerűen nem állapítható meg, hogy a megfigyelt csoportok közötti csekély eltérés pontosan mit is takar; valós nemek közötti különbséget vagy a fentebb említett tényezők csoportok közötti eltérését.

Professzor Úrnak igaza van. Az eredmények csak az általunk megvizsgált populációra igazak. És amennyiben volt a két csoport között életkor szerint lineárisan különböző paraméter a fentiek közül (vagy akár más), akkor nem a nemek közötti különbséget látunk. Mindazonáltal remélhetjük, hogy ilyen nagy csoportoknál a fenti változók random módon oszlanak meg, és jelentősen nem befolyásolják az eredményeket. De ha mégis így lenne, akkor is érdemes lenne kideríteni, hogy melyik az a faktor, ami az életkori különbséget kialakítja.

4. A 2.4 alfejezetben a Szerző a krónikus fájdalom hátterében álló központi szenzitizációt vizsgálata patkány modellben fMRI módszert alkalmazva. A Szerző nem konzisztens abban,

hogy mikor használja az átskálázott és mikor az eredeti térbeli méreteket a voxelek jellemzésére, nehezítve a módszertan megértését. Továbbá a leírás alapján nem világos, hogy az átskálázásra miért volt szükség.

A patkány fMRI adatok feldolgozása során szinte minden lépésben használhatók a humán adatok analízisére kifejlesztett módszerek, hiszen mértre való megkötések nem nagyon vannak bennük. Egy igen fontos kivétel a nem-agy részek eltávolítása és a térbeli szűrők alkalmazása. A térbeli szűrők esetében csak a praktikum miatt, mert a patkányok esetében egy egyszerű felskálázással a humánban használatos szűrők alkalmazhatók. A nem-agy részek eltávolítására kidolgozott szoftver (Brain Extraction Toolbox – BET) úgy működik, hogy egy háromszögekből mozaikszerűen kirakott gömbfelszínt helyez el az agy közepén. Ezt követően az egyes vertexpontokba mutató vektorok hosszát növeli és a vektor előtti és mögötti intenzitások összehasonlításával határozza meg az agy szélét (Smith, 2002). Így látható, hogy a kezdő gömb átmérője kritikus kérdés. Átskálázással ez a probléma könnyen megoldható. Másik probléma, hogy a humán agyhoz képest a patkány agy alakja elnyújtott, így a növekvő gömbfelszín a fenti analízishez nem megfelelő kiindulási alap. Ha azonban y irányban 0.5-el újra skálázzuk a patkány agyat, akkor elég hasonlóná válik a gömbhöz, hogy a BET megfelelően működjön az adott adaton.

5. Hagyományosan a lateralizációs indexet (LI) úgy számolják, hogy a két oldal különbségét elosztják az összegükkel, a 2.2-es képlet alapján itt pont fordítva történt, az összeg lett elosztva a különbséggel, ebben az esetben hogyan értelmezhetők a különböző diffúziós paraméterek LI értékei?

A laterlizációs index tévesen szerepel a dolgozatban, a reciproka lett volna a megfelelő, ahogy azt Professzor Úr is jelezte. Ennek megfelelően az FA esetében szintén elírás van, itt a lateralizációs index 0.98. A hibáért elnézést kérek.

Végezetül köszönöm Vidnyánszki Zoltán Professzor Úrnak, hogy jobbító szándékú kritikai észrevételeivel a további munkának meghatározó irányát jelölte ki.

Szeged, 2018.11.14


Dr. Kincses Zsigmond Tamás

Referenciák

- Abramson, R.G., Burton, K.R., Yu, J.P., Scalzetti, E.M., Yankeelov, T.E., Rosenkrantz, A.B., Mendiratta-Lala, M., Bartholmai, B.J., Ganeshan, D., Lenchik, L., Subramaniam, R.M., 2015. Methods and challenges in quantitative imaging biomarker development. *Acad Radiol* 22, 25-32.
- Batchelor, P.G., Atkinson, D., Hill, D.L., Calamante, F., Connelly, A., 2003. Anisotropic noise propagation in diffusion tensor MRI sampling schemes. *Magn Reson Med* 49, 1143-1151.
- Beckmann, C.F., Smith, S.M., 2004. Probabilistic independent component analysis for functional magnetic resonance imaging. *IEEE Trans Med Imaging* 23, 137-152.
- Bencsik, K., Sandi, D., Biernacki, T., Kincses, Z., Füvesi, J., Fricska-Nagy, Z., Vécsei, L., 2017. [The Multiple Sclerosis Registry of Szeged]. *Ideggyogy Sz* 70, 301-306.
- Bosnell, R., Wegner, C., Kincses, Z.T., Korteweg, T., Agosta, F., Ciccarelli, O., De Stefano, N., Gass, A., Hirsch, J., Johansen-Berg, H., Kappos, L., Barkhof, F., Mancini, L., Manfredonia, F., Marino, S., Miller, D.H., Montalban, X., Palace, J., Rocca, M., Enzinger, C., Ropele, S., Rovira, A., Smith, S., Thompson, A., Thornton, J., Yousry, T., Whitcher, B., Filippi, M., Matthews, P.M., 2008. Reproducibility of fMRI in the clinical setting: implications for trial designs. *Neuroimage* 42, 603-610.
- Bozsik, B., Tóth, E., Bencsik, K., Vécsei, L., Kincses, Z.T., in prep. Brain atrophy in male and female multiple sclerosis patients.
- De Stefano, N., Stromillo, M.L., Giorgio, A., Bartolozzi, M.L., Battaglini, M., Baldini, M., Portaccio, E., Amato, M.P., Sormani, M.P., 2016. Establishing pathological cut-offs of brain atrophy rates in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 87, 93-99.
- Eklund, A., Nichols, T.E., Knutsson, H., 2016. Cluster failure: Why fMRI inferences for spatial extent have inflated false-positive rates. *Proc Natl Acad Sci U S A* 113, 7900-7905.
- Filippi, M., Rocca, M.A., Ciccarelli, O., De Stefano, N., Evangelou, N., Kappos, L., Rovira, A., Sastre-Garriga, J., Tintorè, M., Frederiksen, J.L., Gasperini, C., Palace, J., Reich, D.S., Banwell, B., Montalban, X., Barkhof, F., Group, M.S., 2016. MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. *Lancet Neurol* 15, 292-303.
- Friedman, L., Glover, G.H., Consortium, F., 2006. Reducing interscanner variability of activation in a multicenter fMRI study: controlling for signal-to-fluctuation-noise-ratio (SFNR) differences. *Neuroimage* 33, 471-481.
- Hasan, K.M., Parker, D.L., Alexander, A.L., 2001. Comparison of gradient encoding schemes for diffusion-tensor MRI. *J Magn Reson Imaging* 13, 769-780.
- Jones, D.K., 2004. The effect of gradient sampling schemes on measures derived from diffusion tensor MRI: a Monte Carlo study. *Magn Reson Med* 51, 807-815.
- Kappos, L., De Stefano, N., Freedman, M.S., Cree, B.A., Radue, E.W., Sprenger, T., Sormani, M.P., Smith, T., Haring, D.A., Piani Meier, D., Tomic, D., 2016. Inclusion of brain volume loss in a revised measure of 'no evidence of disease activity' (NEDA-4) in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 22, 1297-1305.
- Katz, R., 2004. Biomarkers and surrogate markers: an FDA perspective. *NeuroRx* 1, 189-195.
- Kincses, B., Spisák, T., Faragó, P., Király, A., Szabó, N., Veréb, D., Kocsis, K., Bozsik, B., Tóth, E., Vécsei, L., Kincses, Z.T., in prep. The number of diffusion directions needed to differentiate disease and healthy.
- Kincses, Z., Tóth, E., Fricska-Nagy, Z., Füvesi, J., Rajda, C., Bencsik, K., Vörös, E., Csomor, A., Palkó, A., Vécsei, L., 2018. [The role of MRI in measuring the effectivity of disease modifying treatments II]. *Ideggyogy Sz* 71, 81-88.

Kincses, Z.T., Johansen-Berg, H., Tomassini, V., Bosnell, R., Matthews, P.M., Beckmann, C.F., 2008. Model-free characterization of brain functional networks for motor sequence learning using fMRI. *Neuroimage* 39, 1950-1958.

Landman, B.A., Farrell, J.A., Jones, C.K., Smith, S.A., Prince, J.L., Mori, S., 2007. Effects of diffusion weighting schemes on the reproducibility of DTI-derived fractional anisotropy, mean diffusivity, and principal eigenvector measurements at 1.5T. *Neuroimage* 36, 1123-1138.

Ni, H., Kavcic, V., Zhu, T., Ekholm, S., Zhong, J., 2006. Effects of number of diffusion gradient directions on derived diffusion tensor imaging indices in human brain. *AJNR Am J Neuroradiol* 27, 1776-1781.

Papadakis, N.G., Murrills, C.D., Hall, L.D., Huang, C.L., Adrian Carpenter, T., 2000. Minimal gradient encoding for robust estimation of diffusion anisotropy. *Magn Reson Imaging* 18, 671-679.

Skare, S., Hedehus, M., Moseley, M.E., Li, T.Q., 2000. Condition number as a measure of noise performance of diffusion tensor data acquisition schemes with MRI. *J Magn Reson* 147, 340-352.

Smith, S.M., 2002. Fast robust automated brain extraction. *Hum Brain Mapp* 17, 143-155.

Smith, S.M., Beckmann, C.F., Ramnani, N., Woolrich, M.W., Bannister, P.R., Jenkinson, M., Matthews, P.M., McGonigle, D.J., 2005. Variability in fMRI: a re-examination of inter-session differences. *Hum Brain Mapp* 24, 248-257.

Smith, S.M., Nichols, T.E., 2009. Threshold-free cluster enhancement: addressing problems of smoothing, threshold dependence and localisation in cluster inference. *Neuroimage* 44, 83-98.

Spisák, T., Spisák, Z., Zunhammer, M., Bingel, U., Smith, S., Nichols, T., Kincses, T., 2018. Probabilistic TFCE: A generalized combination of cluster size and voxel intensity to increase statistical power. *Neuroimage* 185, 12-26.

Tegeler, C., Strother, S.C., Anderson, J.R., Kim, S.G., 1999. Reproducibility of BOLD-based functional MRI obtained at 4 T. *Hum Brain Mapp* 7, 267-283.

Thompson, A.J., Banwell, B.L., Barkhof, F., Carroll, W.M., Coetzee, T., Comi, G., Correale, J., Fazekas, F., Filippi, M., Freedman, M.S., Fujihara, K., Galetta, S.L., Hartung, H.P., Kappos, L., Lublin, F.D., Marrie, R.A., Miller, A.E., Miller, D.H., Montalban, X., Mowry, E.M., Sorensen, P.S., Tintoré, M., Traboulsee, A.L., Trojano, M., Uitdehaag, B.M.J., Vukusic, S., Waubant, E., Weinshenker, B.G., Reingold, S.C., Cohen, J.A., 2018. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 17, 162-173.

Tóth, E., Bencsik, K., Vörös, E., Friczka-Nagy, Z., Füvesi, J., Rajda, C., Csomor, A., Palkó, A., Vécsei, L., Kincses, Z.T., 2018. [The role of MRI in measuring the effectivity of disease modifying treatments I]. *Ideggyogy Sz* 71, 77-80.

Winkler, A.M., Ridgway, G.R., Webster, M.A., Smith, S.M., Nichols, T.E., 2014. Permutation inference for the general linear model. *Neuroimage* 92, 381-397.

Zhan, L., Leow, A.D., Jahanshad, N., Chiang, M.C., Barysheva, M., Lee, A.D., Toga, A.W., McMahon, K.L., de Zubicaray, G.I., Wright, M.J., Thompson, P.M., 2010. How does angular resolution affect diffusion imaging measures? *Neuroimage* 49, 1357-1371.