

Az MRI helye a sclerosis multiplex kezelés hatékonyságának megítélésében II. : mérési protokollok

Kincses Zsigmond Tamás¹, Tóth Eszter¹, Bencsik Krisztina¹, Vécsei László¹

¹Szegedi Tudományegyetem, Neurológiai Klinika, 6725-Szeged, Semmelweis u. 6.

Kapcsolattartásban illetékes szerző:

Prof., Dr. Vécsei László

Tanszékvezető egyetemi tanár

Szent-Györgyi Albert Klinikai Centrum,
Neurológiai Klinika,
6725-Szeged, Semmelweis u. 6.
Tel: +36(62)545 351, 545 348
Fax: +36(62)545 597
e-mail: vecsei.laszlo@med.u-szeged.hu
<http://www.szote.u-szeged.hu/medcentrum/neur/>

Absztrakt

A sclerosis multiplex diagnosztikájában egyre kiemeltebb szerepet kapnak a paraklinikai, elsősorban az MRI vizsgálatok. Azonban az MRI markereknek ezen túl kiemelt szerepe van még a betegség lefolyása, a betegség aktivitás monitorizálásában, valamint az esetleges terápiaváltás megtervezésében is. Ebben az ajánlásban a sclerosis multiplex kezelésének hatékonyságának monitorizálására teszünk javaslatot a korábban publikált nemzetközi irányelveknek megfelelően.

Bevezetés

A sclerosis multiplex (SM) a központi idegrendszer degeneratív betegsége, melynek diagnosztizálása a betegek klinikai tüneteinek túl mind jobban támaszkodik a Mágneses Rezonancia képalkotásra (MRI). A betegség diagnosztikáján kívül az MRI markereknek központi szerepe van a betegség lefolyása, a betegség aktivitás monitorizálásában, valamint az esetleges terápiaváltás megtervezésében.

Korábbi cikkünkben összefoglaltuk a témában a közelmúltban megjelent nemzetközi irodalmat. Ebben a tanulmányban ezen irányelveket alapul véve javaslatot teszünk a hazai körülmények között megvalósítható mérési protokollra.

A betegség lefolyás MR monitorizálása

Jónéhány irányelv tett próbálkozást arra, hogy javaslatot adjon az MRI használatára a betegség aktivitásának utánkövetésében (Wattjes, Rovira et al. 2015, Traboulsee, Simon et al. 2016). Abban egyetértés mutatkozik, hogy **MRI vizsgálatnak kell készülnie minden alkalommal, amikor váratlan, a betegséghez köthető új tünetek jelennek meg, vagy amikor a betegséghez nem köthető tünetek megjelenését észleljük** (pl.: mellékhatás, vaszkuláris központi idegrendszeri betegség, neoplasma gyanú). A tünetmentes (vagy mellékhatás tekintetében alacsony rizikójú) beteg utánkövetése esetén a kérdés kevésbé egyértelmű és nehéz pontos, evidenciákon alapuló iránymutatást adni.

Az MRI vizsgálatok gyakorisága

A betegség módosító kezelés hatékonyságát csak a teljes hatás kialakulása után érdemes vizsgálni. Ennek megfelelően a közelmúltban megjelent ajánlások szerint a diagnózis felállításához használt, a kezelés elindítása előtt készült felvétel a későbbiekben nem alkalmas a viszonyítási alapnak (Wattjes, Rovira et al. 2015, Traboulsee, Simon et al. 2016). **A baseline felvételt a kezelés típusától függően érdemes legalább 6 hónappal a kezelés indítását követően elkészíteni (ez a terápia váltásra is igaz).** A kezelés hatékonyságát mérő későbbi felvételeket ehhez a baseline-hoz kell hasonlítani. **Az utánkövetésnek a kezelés indítását követően egy évvel kell kezdődnie (a baseline-hoz képest 6 hónappal).** Az utánkövetés gyakorisága függ a klinikai képtől, illetve a kezelés hosszától. Amennyiben nem merül fel a klinikum alapján betegségaktivitás, vagy nincs szükség a mellékhatások gyakoribb monitorizálására, akkor **a kezelés első 2-3 évében érdemes évente MRI vizsgálatot végezni.**

Ha az előző 2-3 felvételen ill. a klinikum alapján nem volt érdemi betegségaktivitás, vagy a betegség progresszív formában zajlik a ritkább MRI monitorizálás is elegendő lehet (pl.: két évente).

Mikor készüljön MRI vizsgálat

- 6 hónappal a betegségmódosító kezelés elindítása után (baseline)
- A kezelés indítását követően 1 évvel
- A kezelés első 2-3 évében évente
- 3 évvel a kezelés kezdete után, stabil klinikum esetén 2 évente
- relapszus esetén (a szteroid kezelés előtt)
- betegséghez nem köthető tünetek megjelenésekor

Milyen MRI felvételek készüljenek?

Az agy vizsgálata

A különböző irányelvek egyetértenek abban, hogy **legalább 1.5 T térerőn készüljenek** a felvételek és ha lehetőség van rá, akkor minél magasabb térerőt kell használni. A használandó szekvenciák és felbontások tekintetében vannak eltérések a különböző irányelvekben, de abban egyetértenek, hogy a 2D felvételek esetében legalább 3mm szeletvastagságú felvételek készüljenek és a szeletek között ne legyen rés. A szeleten belüli felbontás 1x1mm legyen. A 3D felvételek esetében törekedni kell az 1mm³-es voxelméretre. A felvételek természetesen fedjék le a teljes agyat. Az **axiális felvételek szeleteinek iránya a subcallosalis irány legyen** az összehasonlíthatóság érdekében.

A jelen iránymutatásban a korábbi irányelveket összegezve a következő javaslatot tesszük (1. Táblázat):

- **3D inversion recovery-prepared T1 súlyozott, spoiled gradient-echo / FLASH szekvencia 1x1x1mm felbontással a kontrasztanyag alkalmazása előtt** a volumetriás analízisek céljából.
- **Axiális 2D spin-echo alapú T1 súlyozott felvételek 1x1x3mm felbontással** a black-hole-ok azonosítására.
- **Sagittális 3D FLAIR felvétel 1x1x1mm felbontással** a corpus callosumra merőleges, periventricularis és juxtacorticalis léziók azonosítására.

- ***fast/turbo spin-echo axiális PD vagy T2 súlyozott szekvencia 1x1x3mm-es felbontással*** az infratentoriális léziók azonosítására.
- ***3D FLASH (non-inversion recovery-prepared) post-kontrasztos felvételek 1x1x1mm felbontással legalább 5 perccel a kontrasztanyag beadását követően a*** kontraszthalmozó léziók azonosítására.

A fenti szekvenciákat ki lehet egészíteni szükség szerint:

- ***axiális diffúzió súlyozott felvétel <5mm szeletvastagsággal*** a potenciális nem-SM patológiák (pl.: ischaemia), illetve a korai PML jelek detekciójára.
- ***Orbita felvételek: coronális STIR vagy zsírelnyomott T2 felvételek, valamint egy post-kontrasztos zsírelnyomott T1 felvétel legalább 2mm-es szeletvastagsággal*** az opticus neuritis igazolására, ill. alternatív diagnózisok kizárására (kompresszív neuropathia, sarcoidosis, NMO)
- ***2D vagy 3D Dual inversion recovery szekvencia*** a kortikális léziók azonosítására

A fenti ajánlással kapcsolatban a következőket kell kiemelni:

- A perzisztens T1 black-hole-ok vizsgálatára csak a 2D spin-echo szekvenciát validálták. Mivel a 3D inversion recovery T1-súlyozott felvételeken majdnem minden T2 hyperintenzív lézió hypointenzívként jelenik meg, ezért azon a black-hole-ok interpretációja óvatosságot igényel.
- 1.5 T térerőn a kontraszthalmozást a 2D spin-echo szekvenciák hatékonyabban detektálták, mint a gradiens-echo szekvenciák. A T1 súlyozott felvételek esetében a 3D T1 súlyozott gradiens-echo alapú szekvenciák alternatívaként szerepelhetnek, főleg magasabb térerőn.
- A sagittális 3D FLAIR felvételek legalább annyira érzékenyek az infratentoriális léziókra, mint az axiális T2 felvételek.
- A DWI felvételek alkalmasak az akut ischaemia detektálására, de nem szabad elfelejteni, hogy az akut SM léziók szintén diffúzió gátlást okozhatnak (Schaefer, Grant et al. 2000).
- Szokás a baseline felvételektől eltérően egy gyorsabb protokolt meghatározni az utánkövetésre. Álláspontunk szerint a T2 léziók azonosításában nem kell, hogy különbség legyen a baseline és az utánkövetés során. A volumetriás vizsgálatok, ha

készülnek (lásd később az ajánlást), akkor az az utánkövetés alatt is javasolt. Ennek megfelelően ***a T2 jellegű szekvenciákat és a kontraszt nélküli 3D T1 szekvenciát javasoljuk az utánkövetés során is.***

- ***A kontrasztanyag dózisa 0.1 mmol/kg.*** Fontos megjegyezni, hogy a gadolinium tartalmú kontrasztanyagok lerakódhatnak az agyban és több területen kimutatták, hogy a kumulatív dózistól függő intenzitásváltozást okoz (McDonald, McDonald et al. 2015, Kanda, Nakai et al. 2016). Postmortem vizsgálatok megmutatták, hogy a gadolinium az endotheliumban és a vér-agy-gáton átlépve a neuralis interstitiumban is megtalálható, azonban patológiás szövettani elváltozásokat nem találtak (McDonald, McDonald et al. 2015). A gadolinium a lantanoidákhoz tartozik és a biológiai rendszerekben a kalciumot tudja helyettesíteni és így fejt ki toxikus hatását. A kontrasztanyagokban a gadoliniumot kelát formájában adják be. Három alapvető formája ismert a kontrasztanyagoknak: lineáris nem-ionos, lineáris ionos és macrocyclosus. Ebben a sorrendben a gadolinium disszociációs állandója is csökken és az agyi gadolinium lerakódást is a nem-ionos kontrasztanyagok esetében figyelték meg legnagyobb mértékben (Murata, Gonzalez-Cuyar et al. 2016). A fentieknek megfelelően ***ajánlott macrocyclosus kontrasztanyagokat használni.***
- Ahogy azt a bevezetőben már érintettük, a halmozó léziók átlagosan 3 (medián 2) hétig halmoznak (Cotton, Weiner et al. 2003), így viszonylag kicsi az esélye, hogy tünetmentes betegben éppen a halmozás időpontjában történjen a mérés. Bár a T1 halmozó léziók azonosítása némileg egyszerűbb, jó minőségű T2 jellegű felvételeken nagy valószínűséggel azonosítható a halmozó lézióhoz tartozó T2 hyperintenzitás. Bár nem ismert toxikus hatása, de rendelkezésre állnak adatok arról, hogy a gadolinium lerakódik az agyban (lásd fent). Összességében tehát ***a kontrasztanyag alkalmazása az utánkövetés során, jól standardizált felvételek és stabil klinikum esetén elhagyható, kivéve a kezelés indítását követő első, baseline felvételnél,*** mert ott az aktív lézió azonosítása csak így lehetséges.
- Longitudinális vizsgálatok megmutatták, hogy a megadózisú steroid kezelés a kontraszthalmozást 78%-ban csökkentette (Barkhof, Tas et al. 1994). Ezért törekedni kell arra, hogy a ***relapszus kapcsán készített felvételek a szteroid kezelés előtt történjenek, vagy ha ez nem lehetséges, akkor azt követően legalább egy hónappal.***

Standardizált MR protokoll sclerosis multiplex terápia utánkövetésére				
Térerő	> 1.5 T			
Mérési sík	Subcallosális sík (az axiális felvételek esetén)			
Lefedettség	Teljes agy			
Szeletvastagság	<3mm a 2D szekvenciákra és <1mm a 3D szekvenciákat			
alapfelvételek	3D T1	Inversion recovery FLASH	axiális	1x1x1mm
	0.1mmol/kg Gadolinium 30 s alatt (macrocyclusos)*			
	2D T1	Spin echo	Axiális	1x1x3mm
	3D FLAIR		Sagittális	1x1x1mm
	2D PD/T2	Fast/turbo spin-echo	Axiális	1x1x3mm
	3D T1 C+*	FLASH non-inversion recovery	Axiális	1x1x1mm
opcionális	DWI	Diffúzió súlyozott felvételek	Axiális	<5mm
	Orbita	STIR/zsírelnyomott T2 és postkontrasztos T1	Coronalis	<2mm
	DIR	2D vagy 3D	Axiális	1x1x1mm
*Stabil klinikum esetén utánkövetés esetén elhagyható				

A gerincvelő vizsgálata

A gerincvelőben a betegek akár 90%-ában található lézió (Bot, Barkhof et al. 2004) és ez elsősorban a cervicalis gerincvelő (Weier, Mazraeh et al. 2012). A gerincvelő MRI vizsgálata legalább 1.5 T térerőn kell, hogy történjen, de itt az ennél magasabb térerő nem feltétlenül jelent előnyt (Rovira and Auger 2016). A gerincvelő MRI vizsgálatát a következő felvételekből javasolt összeállítani:

- **Sagittális fast dual echo (T2 és PD) felvételek legalább 3x1x1mm-es felbontással.**
- **Sagittális short-tau inversion recovery (STIR) T2 súlyozott felvételek.** A lézió/myelon kontrasztot javítja, de mivel a felbontása rosszabb és artefaktumokra is érzékeny, ezért csak kiegészítésként javasolt az alap T2 szekvenciákhoz.
- **Sagittális poszt-kontrasztos T1 súlyozott spin-echo felvételek.**
- **Axiális T2 fast spin-echo és axiális post-kontrasztos T1 súlyozott spin-echo felvételek az azonosított lézióknak megfelelően 5mm szeletvastagsággal.**

Ha a koponya és a gerincvelő MRI egy időben készül, akkor nincs szükség további kontrasztanyag alkalmazására.

A gerincvelői képalkotás nagyon érzékeny az olyan artefaktumokra, mint a liquor és a vér pulzációja, parciális volumen effektus, légzési mozgás, ghosting artefaktum. A betegség aktivitás azonosításában is alacsonyabb szenzitivitása, mint az agy vizsgálatának, különös képpen a halmozó léziók tekintetében (Thorpe, Kidd et al. 1996). A gerincvelői léziók legtöbbször klinikailag is szimptomatikusak. Ezért érthető az, hogy a gerincvelő vizsgálata a betegség utánkövetésében kevés plusz információval szolgált. Ennek megfelelően **a betegség utánkövetésében rutinszerű gerincvelői MRI vizsgálat nem javasolt.**

A felvételek értékelése

A vizsgálati kéréslapnak pontos adatokat kell tartalmazni a betegről, a betegség lefolyásáról a vizsgálat céljáról (diagnosztikus, baseline, utánkövetés klinikai betegségaktivitással vagy anélkül), az alkalmazott betegségmódosító kezeléssel, a közelmúltban alkalmazott szteroid kezeléssel, a betegség időtartamáról és a megelőző MRI vizsgált időpontjáról (lehetőség szerint a képi dokumentációt is rendelkezésre kell bocsájtani).

A leletnek tartalmaznia kell standard terminológiát használva a legfontosabb eltéréseket: a T2 és T1 halmozó léziók számát, elhelyezkedését (juxtakortikális, periventrikuláris, infratentoriális, spinális). Külön kell az új T2 vagy halmozó léziók számát és helyét megadni.

Az automatikus lézió szegmentáló szoftverek, valamint az új léziók azonosítására a subtractios módszerek alkalmazása segítheti az értékelést (Battaglini, Rossi et al. 2014). A tapasztalt neuroradiológus és a módszert jól ismerő neuroimaging szakember felügyelete elengedhetetlen. A léziók osztályozása és a térfogatmérés csak standardizált és validált mérések és analízis algoritmusok esetén kerülhet be a leletbe. Centrumokba szervezett központi leletezés, vagy kommerciális szolgáltatók igénybevétele megoldás lehet, de jelenleg hazánkban ennek a finanszírozása nem megoldott.

Az atrófia mérés klinikai vizsgálatokban már egy gyakran használt módszer, azonban a klinikai gyakorlatban a használatát az irányelvek még nem javasolják. Ennek oka, hogy az agytérfogatot több dolog befolyásolja:

- MR méréssel kapcsolatos
 - mérési paraméterek (szekvencia, felbontás stb)
 - artefaktumok

- fiziológiai paraméterek
 - hidráltsági állapot
 - kávé, alkohol fogyasztás, dohányzás
 - menstruációs ciklus
 - genetikai háttér (pl.: APOE)
 - testsúly (BMI)
 - cirkadián ritmus
 - társbetegségek (pl.: diabetes, cardiovasculáris rizikók)
- kezelés
 - pszeudoatrófia (a kezelés kezdetén a gyulladás csökkentése az agytérfogat csökkenését okozhatja)
 - szteroid kezelés

Ennek megfelelően törekedni kell arra, hogy a felvételek mindig hasonló körülmények között történjenek, illetve az MRI felvétel alkalmával a fenti befolyásoló tényezők rögzítésre kerüljenek. ***Az atrófia rutinszerű mérése csak olyan specializált centrumokban javasolt, ahol a mérések szigorú standarizálása megvalósítható.*** Az alkalmazott szoftverek tekintetében szükséges, hogy a módszer nagy betegszámon validált legyen és ***a vizsgálatot tapasztalattal rendelkező neuroimaging szakember végezze.***

Döntés a terápia váltásról

Az áttörő betegség miatti terápia váltás eldöntése nehéz feladat, mert nem létezik a hatástalanságnak pontos, standardizált definíciója (Pereira, Malfetano et al. 2012). A legkézenfekvőbb elképzelés szerint a betegség aktivitásának első jelénél érdemes leváltani a kezelést. Azonban az is ismert, hogy a jelenlegi betegség módosító kezelések nem képesek teljes mértékben elnyomni a betegség aktivitást, ezért a betegségaktivitás legkisebb jele nem feltétlen kell, hogy terápiaváltást indikáljon. Amikor azonban megfontoljuk a terápiaváltást, akkor klinikai és paraklinikai paramétereket is figyelembe kell venni. Ismert, hogy az MRI-n azonosított új, aktív léziók detektálása 5-10-szer érzékenyebb a betegség aktivitásának mérésére mint a klinikai relapszusok megfigyelése (Miller, Grossman et al. 1998).

Több tanulmány is megmutatta, hogy interferon kezelés első fél-egy évében az MRI és a klinikai aktivitás előre tudja jelezni a hatástalanságot (Rio, Rovira et al. 2008, Rio, Castillo et al. 2009, Sormani, Rio et al. 2013, Prosperini, Mancinelli et al. 2014). A fentieknek megfelelően

pontozóskálákat fejlesztettek ki, melyek az MRI paramétereket és a klinikai jeleket integrálják és előre tudják jelezni a hosszútávú terápiás választ (Rio, Castillo et al. 2009, Sormani, Bonzano et al. 2009, Sormani, Li et al. 2011, Freedman, Selchen et al. 2013, Sormani and Bruzzi 2013). Az utóbbi időben arra is próbálkozás történt, hogy az atrófiát integrálják a betegség aktivitásának megítélésében. A NEDA-4 (No Evidence of Disease Activity) koncepciója szerint a relapsusok, az EDSS progresszió és a léziók mellett az atrófia is szerepet kell, hogy kapjon a betegség aktivitásának megítélésében (Kappos, De Stefano et al. 2016). Míg klinikai vizsgálatokban a koncepció hasznosnak tűnik, még nincs elég evidencia, hogy a klinikai gyakorlatban is megállja a módszer a helyét.

Mellékhatások monitorizálása

Az egyre újabb immunszuppresszáns ill. Immunmodulátor gyógyszerek elterjedésével kiemelt jelentőséget kap a mellékhatások, az opportunista fertőzések monitorizálása. A natazilumab kezelés elterjedésével került előtérbe a progresszív multifokális leukoencephalopathia (PML) egy potenciálisan életveszélyes mellékhatás. A kezelés hossza, JC vírus statusa és a korábbi immunszuppresszáns kezelés értékelésével a PML rizikója becsülhető. A preszimptomatikus stádiumban a betegség jelei MRI vizsgálattal megtalálhatók és a korai kezelés jobb túléléssel és hosszútávon jobb funkcióval kecsegtet. A PML monitorizálása nem csak natazilumab, hanem teriflunomide, fingolimod és dimethyl-fumarát esetében is megfontolandó (Dubey, Cano et al. 2016). Egyéb opportunista fertőzések monitorizálása szintén fontos lehet, mint például a varicella zoster encephalitis fingolimod kezelés esetén. A szubklinikus PML azonosítására a legszenzitívebb a FLAIR felvétel. A diffúzió súlyozott felvételek az akut demyelinizáció azonosításában segítenek és elkülönítik a subakut vagy krónikus demyelinizációs lézióktól. Azon betegek esetében, akiknek PML-re utaló léziójuk van kontrasztos T1 súlyozott felvételt is kell készíteni az esetleges párhuzamos immun rekonstitúciós inflammatorikus szindróma (ISIS) felderítésére. A következő ajánlást tesszük a fentieknek megfelelően:

- Magas rizikójú natazilumab kezelt betegek esetében (JCV seropozitív, >18 hónap kezelés, megelőző immunszuppresszáns kezelés) 3-4 havonta javasolt MRI végzése FLAIR, T2 és diffúzió súlyozott felvételekkel.
- Alacsony rizikójú betegek esetén (JCV szeronegatív) évente javasolt MRI vizsgálatot végezni.

- Azon magas rizikójú betegek esetén, akiknél terápiaváltásra kerül sor javasolt a gyógyszer leállításakor, illetve az új kezelés beállítását követően is MRI vizsgálatot végezni.
- Azon magas rizikójú betegek esetében, ahol terápiaváltásra került sor a váltást követő egy évben fokozott farmakovigilancia javasolt, 3-4 havonta szükséges MRI vizsgálat.

Natazilumab kezelt betegek PML szűrése	
Magas rizikó (JCV szeropozitív, >18 hónap kezelés, megelőző immunszuppresszáns kezelés)	3-4 havonta
Alacsony rizikó (JCV szeronegatív)	évente
Magas rizikó + gyógyszerváltás	Váltáskor és 3-4 havonta egy éven keresztül

Konklúzió

A sclerosis multiplex esetében az MRI vizsgálatok elengedhetetlenül fontosak a betegség utánkövetésében, valamint a terápia hatékonyságának megítélésében is. Mivel a terápiás arzenál egyre növekszik, az alkalmazott kezelések ára igen magas és a mellékhatások sokfélék lehetnek indokolt a kezelés hatékonyságának utánkövetése és szükség esetén a terápia váltása. Ennek elősegítésére ebben a közleményben egy nemzetközi irányelveken alapuló, a hazai klinikumban is használható MRI protokollt állítottunk össze.

A jelen ajánlásban megfontolt MRI paramétereken kívül, a terület gyors fejlődésének köszönhetően további módszerek fognak rövid időn belül helyet kapni. Megfelelő validálás után olyan fejlett módszerek jelenhetnek meg, mint a diffúziós képalkotás, magnetization transfer imaging, vas lerakódás vizsgálata, gerincvelői atrófia, MR spektroszkópia vagy akár a funkcionális MRI. A terület szoros figyelemmel kísérése, a szakemberek képzése, a mérési és adatfeldolgozási infrastruktúra folyamatos fejlesztése feltétlenül fontos.

Köszönetnyilvánítás

Munkánkat a "Szegedi Tudományegyetem és a Magyar Tudományos Akadémia Idegtudományi Kutatócsoportja", a Nemzeti Agykutatási Program (Grant No. KTIA_13_NAP-

A-II/20.) és az EFOP 3.6.1-16-2016-00008 grant támogatta. Dr. Szabót a Magyar Tudományos Akadémia Bolyai Ösztöndíj Programja támogatta.

Referenciák

- Barkhof, F., M. W. Tas, S. T. Frequin, P. Scheltens, O. R. Hommes, J. J. Nauta and J. Valk (1994). "Limited duration of the effect of methylprednisolone on changes on MRI in multiple sclerosis." Neuroradiology **36**(5): 382-387.
- Battaglini, M., F. Rossi, R. A. Grove, M. L. Stromillo, B. Whitcher, P. M. Matthews and N. De Stefano (2014). "Automated identification of brain new lesions in multiple sclerosis using subtraction images." J Magn Reson Imaging **39**(6): 1543-1549.
- Bot, J. C., F. Barkhof, C. H. Polman, G. J. Lycklama a Nijeholt, V. de Groot, E. Bergers, H. J. Ader and J. A. Castelijns (2004). "Spinal cord abnormalities in recently diagnosed MS patients: added value of spinal MRI examination." Neurology **62**(2): 226-233.
- Cotton, F., H. L. Weiner, F. A. Jolesz and C. R. Guttmann (2003). "MRI contrast uptake in new lesions in relapsing-remitting MS followed at weekly intervals." Neurology **60**(4): 640-646.
- Dubey, D., C. A. Cano and O. Stuve (2016). "Update on monitoring and adverse effects of approved second-generation disease-modifying therapies in relapsing forms of multiple sclerosis." Curr Opin Neurol **29**(3): 278-285.
- Freedman, M. S., D. Selchen, D. L. Arnold, A. Prat, B. Banwell, M. Yeung, D. Morgenthau, Y. Lapierre and G. Canadian Multiple Sclerosis Working (2013). "Treatment optimization in MS: Canadian MS Working Group updated recommendations." Can J Neurol Sci **40**(3): 307-323.
- Kanda, T., Y. Nakai, H. Oba, K. Toyoda, K. Kitajima and S. Furui (2016). "Gadolinium deposition in the brain." Magn Reson Imaging.
- Kappos, L., N. De Stefano, M. S. Freedman, B. A. Cree, E. W. Radue, T. Sprenger, M. P. Sormani, T. Smith, D. A. Haring, D. Piani Meier and D. Tomic (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**(10): 1297-1305.
- McDonald, R. J., J. S. McDonald, D. F. Kallmes, M. E. Jentoft, D. L. Murray, K. R. Thielen, E. E. Williamson and L. J. Eckel (2015). "Intracranial Gadolinium Deposition after Contrast-enhanced MR Imaging." Radiology **275**(3): 772-782.
- Miller, D. H., R. I. Grossman, S. C. Reingold and H. F. McFarland (1998). "The role of magnetic resonance techniques in understanding and managing multiple sclerosis." Brain **121 (Pt 1)**: 3-24.
- Murata, N., L. F. Gonzalez-Cuyar, K. Murata, C. Fligner, R. Dills, D. Hippe and K. R. Maravilla (2016). "Macrocyclic and Other Non-Group 1 Gadolinium Contrast Agents Deposit Low Levels of Gadolinium in Brain and Bone Tissue: Preliminary Results From 9 Patients With Normal Renal Function." Invest Radiol **51**(7): 447-453.
- Pereira, V. C., F. R. Malfetano, I. D. Meira, L. F. Souza, A. M. Liem, A. Maiolino and S. V. Alves-Leon (2012). "Clinical response to interferon beta and glatiramer acetate in multiple sclerosis patients: a Brazilian cohort." Arg Neuropsiquiatr **70**(10): 774-779.
- Prosperini, L., C. R. Mancinelli, L. De Giglio, F. De Angelis, V. Barletta and C. Pozzilli (2014). "Interferon beta failure predicted by EMA criteria or isolated MRI activity in multiple sclerosis." Mult Scler **20**(5): 566-576.

Rio, J., J. Castillo, A. Rovira, M. Tintore, J. Sastre-Garriga, A. Horga, C. Nos, M. Comabella, X. Aymerich and X. Montalban (2009). "Measures in the first year of therapy predict the response to interferon beta in MS." Mult Scler **15**(7): 848-853.

Rio, J., A. Rovira, M. Tintore, E. Huerga, C. Nos, N. Tellez, C. Tur, M. Comabella and X. Montalban (2008). "Relationship between MRI lesion activity and response to IFN-beta in relapsing-remitting multiple sclerosis patients." Mult Scler **14**(4): 479-484.

Rovira, A. and C. Auger (2016). "Spinal Cord in Multiple Sclerosis: Magnetic Resonance Imaging Features and Differential Diagnosis." Semin Ultrasound CT MR **37**(5): 396-410.

Schaefer, P. W., P. E. Grant and R. G. Gonzalez (2000). "Diffusion-weighted MR imaging of the brain." Radiology **217**(2): 331-345.

Sormani, M. P., L. Bonzano, L. Roccatagliata, G. R. Cutter, G. L. Mancardi and P. Bruzzi (2009). "Magnetic resonance imaging as a potential surrogate for relapses in multiple sclerosis: a meta-analytic approach." Ann Neurol **65**(3): 268-275.

Sormani, M. P. and P. Bruzzi (2013). "MRI lesions as a surrogate for relapses in multiple sclerosis: a meta-analysis of randomised trials." Lancet Neurol **12**(7): 669-676.

Sormani, M. P., D. K. Li, P. Bruzzi, B. Stubinski, P. Cornelisse, S. Rocak and N. De Stefano (2011). "Combined MRI lesions and relapses as a surrogate for disability in multiple sclerosis." Neurology **77**(18): 1684-1690.

Sormani, M. P., J. Rio, M. Tintore, A. Signori, D. Li, P. Cornelisse, B. Stubinski, M. Stromillo, X. Montalban and N. De Stefano (2013). "Scoring treatment response in patients with relapsing multiple sclerosis." Mult Scler **19**(5): 605-612.

Thorpe, J. W., D. Kidd, I. F. Moseley, B. E. Kennedall, A. J. Thompson, D. G. MacManus, W. I. McDonald and D. H. Miller (1996). "Serial gadolinium-enhanced MRI of the brain and spinal cord in early relapsing-remitting multiple sclerosis." Neurology **46**(2): 373-378.

Traboulsee, A., J. H. Simon, L. Stone, E. Fisher, D. E. Jones, A. Malhotra, S. D. Newsome, J. Oh, D. S. Reich, N. Richert, K. Rammohan, O. Khan, E. W. Radue, C. Ford, J. Halper and D. Li (2016). "Revised Recommendations of the Consortium of MS Centers Task Force for a Standardized MRI Protocol and Clinical Guidelines for the Diagnosis and Follow-Up of Multiple Sclerosis." AJNR Am J Neuroradiol **37**(3): 394-401.

Wattjes, M. P., A. Rovira, D. Miller, T. A. Yousry, M. P. Sormani, M. P. de Stefano, M. Tintore, C. Auger, C. Tur, M. Filippi, M. A. Rocca, F. Fazekas, L. Kappos, C. Polman, B. Frederik, M. Xavier and M. s. group (2015). "Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis--establishing disease prognosis and monitoring patients." Nat Rev Neurol **11**(10): 597-606.

Weier, K., J. Mazraeh, Y. Naegelin, A. Thoeni, J. G. Hirsch, T. Fabbro, N. Bruni, H. Duyar, K. Bendfeldt, E. W. Radue, L. Kappos and A. Gass (2012). "Biplanar MRI for the assessment of the spinal cord in multiple sclerosis." Mult Scler **18**(11): 1560-1569.