

Roztroušená skleróza: léčba, monitorace, aktivita a disabilita

MUDr. Zbyšek Pavelek, doc. MUDr. Martin Vališ, Ph.D.

Neurologická klinika LF a FN Hradec Králové

Roztroušená skleróza (RS) je chronické zánětlivé autoimunitní onemocnění postihující centrální nervový systém. Současná léčba, zejména pokud je nasazena v časně fázi onemocnění, dokáže zpomalit progresi onemocnění a tím i oddálit invaliditu pacientů. Základním cílem léčby u pacientů s RS je dosažení stavu bez klinických i subklinických známek aktivity onemocnění, tedy stavu označovaného jako NEDA (No Evidence of Disease Activity). Práce se zabývá léčbou RS, její monitorací a prediktory léčby.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, disabilita, magnetická rezonance, biomarker.

Multiple sclerosis: treatment, monitoring, activity and disability

Multiple sclerosis is a chronic inflammatory autoimmune disease which affect central nervous system. Treatment initiation of early multiple sclerosis may postpone the development of disease progression and disablement. Goal of MS treatment is state without clinical and subclinical markers of disease activity, state known as NEDA (No Evidence of Disease Activity). This work is concerned with treatment of MS, monitoring and predictors of treatment.

Key words: multiple sclerosis, disability, magnetic resonance, biomarker.

Úvod

Roztroušená skleróza (RS) je chronické zánětlivé demyelinizační onemocnění postihující centrální nervový systém (CNS). Je charakterizována infiltrací leukocytů do CNS, lokální destrukcí myelinových obalů nervových vláken a postupnou ztrátou oligodendrocytů a axonů (Goodin et al., 2009). Onemocněním je v Evropě postiženo více než 700 000 pacientů, celosvětově pak více než 2,5 miliónů (Browne et al., 2013). Většina pacientů (85–90 %) má atakovitý průběh nemoci s obdobími relapsů a remise. Po 20–25 letech trvání nemoci vyvine významnou invaliditu téměř 90 % nemocných (Confavreux, Vukusic et al., 2003). Progresivním průběhem od počátku nemoci trpí 10–15 % pacientů (Miller et al., 2007).

Léčba roztroušené sklerózy

V České republice jsou aktuálně pro léčbu pacientů s RS dostupné interferon beta-1a (30 mcg

v intramuskulární injekci 1x týdně), glatiramer acetát (20 mg v podkožní injekci denně nebo 40 mg 3x týdně), interferon beta-1b (0,25 mg (1 ml) subkutánně obden), interferon beta-1a (22 mcg nebo 44 mcg subkutánně 3x týdně), peginterferon β -1a (125 mcg v podkožní injekci x za 14 dní), nebo teriflunomid (14 mg perorálně denně), dimethyl fumarát (240 mg perorálně 2x denně), fingolimod (0,5 mg perorálně denně), natalizumab (300 mg v intravenózní infuzi 1x za 4 týdny) a alemtuzumab (ve dvou cyklech intravenózně po 12 měsících, v prvním cyklu 5 dnů po sobě 12 mg, po 12 měsících 3 dny po sobě 12 mg). Předpokládá se, že cladribin a ocrelizumab rozšíří lékové portfolio na přelomu roku 2018/2019.

Léčba RS probíhá ve vysoce specializovaných centrech, ve kterých se pro nemocné v ideálním případě volí lék na základě charakteristiky pacienta a jeho komorbidit, jeho názoru, tíže a aktivity nemoci, bezpečnostního profilu léku. Obvykle

je zahajována léčba imunomodulačním lékem první volby. Při jeho nedostatečném efektu nebo nesnášenlivosti dochází ke změně léku v rámci 1. linie (tzv. switch-in) či eskalaci léčby do linie vyšší (switch-out). Mezi léky 1. linie řadíme interferony, glatiramer acetát a teriflunomid. Dimethyl fumarát a fingolimod lze indikovat u nemocných se známými nepříznivými prognózami onemocnění, u kterých došlo navzdory léčbě nejméně jedním lékem první linie k rozvoji alespoň jednoho středně těžkého nebo těžkého relapsu (hovoříme o 1,5 linii). Rovněž lze indikovat u pacientů s rychle progredující závažnou RR RS, kteří prodělali nejméně dva relapsy v jednom roce a současně vykazují jednu nebo více gadolinium vychytávajících lézí na MR mozku nebo zvýšení objemu T2 hyperintenzních lézí ve srovnání s předchozí MR. Natalizumab a alemtuzumab jsou v ČR řazeny do linie druhé. Jsou indikovány u pacientů s RR RS, u kterých nedošlo navzdory léčbě nejméně jedním lékem první linie k poklesu



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Zbyšek Pavelek, zbysekpavelek@email.cz

Neurologická klinika LF UK a FN v Hradci Králové, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

Cit. zkr: Neurol. praxi 2018; 19(4): 267–270

Článek přijat redakcí: 18. 3. 2018

Článek přijat k publikaci: 19. 5. 2018

Tab. 1. McDonaldova kritéria, revidovaná v roce 2017

Klinická kritéria (Ataky)	Objektivní (léze)	Další údaje potřebné ke stanovení dg.
2 nebo více	Objektivní klinický průkaz ≥ 2 lézí nebo objektivní klinický průkaz 1 léze s přijatelným anamnestickým průkazem předchozí ataky	Žádné; klinická symptomatika je dostačující; další doklady jsou žádoucí, musí být v souladu s RS
2 nebo více	Objektivní klinický průkaz 1 léze	DIS (diseminace v prostoru): další klinická ataka z jiné lokalizace v CNS nebo nová léze na MR
1	Objektivní klinický průkaz ≥ 2 lézí	DIT (diseminace v čase): druhá klinická ataka nebo nález na MR nebo přítomnost oligoklonálních páسů v likvoru
1	Objektivní klinický průkaz 1 léze	DIS (diseminace v prostoru): další klinická ataka z jiné lokalizace v CNS nebo na MR DIT (diseminace v čase): druhá klinická ataka nebo nález na MR nebo přítomnost oligoklonálních páسů v likvoru
0		Rok progresu nemoci (retrospektivně nebo prospektivně) a nejméně dvě následující kritéria ze tří: DIS (diseminace v prostoru) v mozku prokázaná pomocí ≥ 1 T2 léze v periventriculární, juxtakortikální/kortikální nebo infratentoriální oblasti; DIS v míše prokázaná pomocí ≥ 2 T2 lézí; nebo pozitivní nález v mozkomíšním moku (2 nebo více oligoklonálních páسů a/nebo IgG syntéza)

Tab. 2. Klasifikace CIS

CIS	Charakteristika
Typ 1	Klinicky monofokální, nejméně jedna symptomatická léze při MR
Typ 2	Klinicky multifokální, nejméně jedna symptomatická léze při MR
Typ 3	Klinicky monofokální, bez symptomatických lézí při MR
Typ 4	Klinicky multifokální, bez symptomatických lézí při MR
Typ 5	Bez klinické ataky, MR nález splňuje kritéria pro RS

Tab. 3. Diagnostická kritéria pro RIS

Přítomnost lézí v bílé hmotě míšni splňující následující MR kritéria
■ ovoidní homogenní léze postihující či nepostihující corpus callosum
■ T2 hyperintenzní ložiska větší než 3 mm a splňující nejméně 3 ze 4 kritérií dle Barkhafa pro diseminaci v prostoru
■ léze v bílé hmotě nemají obraz svědčící pro vaskulární onemocnění
Chybění anamnestických dat svědčících pro remitující klinické symptomy s neurologickou dysfunkcí
Anomálie zjištěné při MR nevysvětlují klinicky zdánlivé postižení v oblastech sociálních či zaměstnání
Anomálie zjištěné při MR nejsou způsobeny medicínskými podmínkami či efektem určitého podnětu (např. toxická expozice, abúzus léků, drog)
Vyloučení jedince s MR nálezem suspektním z leukoaraiózy či extenzivního postižení bílé hmoty míšni nepostihující corpus callosum
Anomálie na MR nejsou lépe vysvětleny jiným onemocněním

počtu relapsů pod dvě ataky ročně, nebo u pacientů s rychle progredující závažnou formou RR RS, kteří prodělali nejméně dva relapsy v jednom roce a současně vykazují jednu nebo více gadolinium vychytávajících lézí na MR mozku nebo zvýšení objemu T2 lézí ve srovnání s předchozí MR.

Cíle léčby roztroušené sklerózy

V současné době je snahou postihnout více parametrů, které mohou být ovlivněny RS. Tyto parametry jsou součástí konceptu léčby RS – NEDA (No Evidence of Disease Activity). Ten je obvykle definován absencí relapsů, progresu disability a aktivity na magnetické rezonanci (MR) (Lu et al., 2018; Parks et al., 2017). Léčba

dle moderního konceptu NEDA-4 znamená pro pacienta s RS dosažení stavu, kdy: 1. nemá žádný potvrzený relaps onemocnění, 2. je bez progresu v EDSS (Expanded disability status scale), 3. neobjevují se nové T2 hyperintenzní léze nebo gadolinium enhancující léze při provedené MR mozku, 4. atrofie mozku není větší než 0,4 % za rok (Cree et al., 2015). V klinické praxi je reálnější použití konceptu MEDA (Minimal Evidence of Disease Activity). Tento koncept toleruje určitý stupeň aktivity onemocnění (koncept lze použít pro nemocného, který se jeví jako stabilní ve srovnání s pacientem s vyšší aktivitou nemoci v krátkodobém či střednědobém intervalu) (Giovannoni et al., 2017).

Zahájení léčby

Protože se neuronální ztráta objevuje již v časných stádiích nemoci a ztráta neuronů pod určitou hranici vede k nevratné ztrátě funkce, je nezbytné neodkládat zahájení léčby po definitivním stanovení diagnózy RS. Zásadní terapeutické opatření je proto zasáhnout už v počáteční fázi onemocnění (pozn. CIS – klinicky izolovaný syndrom) tak, aby došlo k oddálení progresu choroby a zabránění invalidizace (Shirani et al., 2012). Pacienti, jejichž léčba je zahájena později, nemají stejný benefit léčby jako pacienti se zahájením léčby v časných stádiích nemoci (Miller, 2004).

Základ diagnostiky choroby vyplývá z klinického hodnocení pacientových obtíží a fyzikálního vyšetření, které ukazuje na lézi CNS. Ačkoli jsou klinická data stále významná, nezastupitelnou roli hraje MR mozku a míchy podpořená vyšetřením mozkomíšního moku. Všechny tyto tři uvedené parametry zaujímají klíčovou roli v kritériích dle McDonalda, revidovaných v roce 2017 (tabulka 1) (Thompson et al., 2018).

CIS jsou první neurologické potíže suspektní z rozvoje demyelinizačního onemocnění. Jedná se o neurologickou epizodu způsobenou zánětem v jedné nebo více částech CNS a trvající nejméně 24 hodin (Cree et Vollmer, 2007). Charakteristika CIS zahrnuje: typické symptomy pro RS, propuknutí obtíží v řádu hodin či dní, nález na magnetické rezonanci (MR) je kompatibilní s diagnózou RS, remise v období několika týdnů a radiologická progresse lézí je kompatibilní s demyelinizací (Garcea et al., 2009). Klasifikace klinicky izolovaného syndromu je znázorněna v tabulce 2 (upraveno dle Miller et al., 2004). Typem č. 5 CIS je tzv. radiologicky izolovaný syndrom (RIS). Tento termín uvedli Okuda et al., (2009). Jedná se o skupinu pacientů s vysoce suspektním nálezem na MR z demyelinizačního onemocnění typu RS, nicméně bez klinických známek svědčících pro RS. Navržená diagnostická kritéria jsou v tabulce 3. „Preklinické stadium nemoci“, tzv. RIS není dle současných platných doporučení indikací k zahájení léčby. Přesto v průběhu pěti let přibližně třetina pacientů konvertuje do klinicky definitivní RS, u menší části nemocných se rozvine primárně progresivní RS (Yamout et Khawajah, 2017). Rizikovými faktory jsou věk < 37 let, mužské pohlaví, přítomnost míšních lézí, přítomnost infratentoriálních lézí, vyšší počet T2 lézí na MR, patologický nález při vyšetření vizuálních evokovaných potenciálů a přítomnost oligoklonálních IgG páسů (Yamout et Khawajah, 2017; Maasaki et Miyazaki, 2017).

Prediktory léčby a průběh onemocnění

Relaps onemocnění

Snížení počtu relapsů je jeden ze základních léčebných cílů. Přesto vztah mezi relapsy onemocnění a disabilitou zůstává nadále nejasný. Scalfari et al. (2010) ve své práci, která zahrnovala 28 000 pacientů (pacientů představuje součet všech časových období, ve kterém byli léčeni všichni pacienti), konstatovali, že vysoká klinická aktivita v průběhu prvních dvou let nemoci a krátký interval mezi první a druhou atakou jsou nepříznivé faktory ve vztahu k dosažení významné poruchy chůze při EDSS 6.0 (chůze do 100 m bez dopomoci, více než 50 m s dopomocí jedné hole nebo více než 120 m s dopomocí dvou holí či druhé osoby).

Magnetická rezonance

MR je základní metodou k diagnostice RS a sledování účinnosti léčby. Nezbytné k monitoraci nemoci jsou T2-vážené snímky a T1-vážené snímky s podáním kontrastní látky (Wattjes et al., 2015). Při monitorování pacientů s DMD léčbou (Disease Modifying Drugs) je potřeba znát skutečnost, že nález na vstupní MR před zahájením léčby uspokojivě nepredikuje odpověď na budoucí léčbu. Následné MR v průběhu několika měsíců již tuto vypovídající hodnotu mají. Proto by měla být další vyšetření prováděna na identickém přístroji a je vhodné provést kontrolní MR za 6 a 12 měsíců od zahájení léčby (Montalban et al., 2018). Přítomnost nových nebo zvětšujících se T2 lézí predikuje zhoršení EDSS v čase (Prosperini et al., 2009; Prosperini et al., 2014). Přes tento fakt samostatná přítomnost nových nebo zvětšujících se T2 lézí nevede v současné době k eskalaci léčby, ale je varovným signálem jejího možného selhání.

MR je nezbytná k monitoraci oportunních infekcí a komorbidit – pro pacienty léčené natalizumabem ve vysokém riziku progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) (léčba déle než 18 měsíců a pozitivita protilátek proti JCV /John Cunningham virus/) je doporučeno provádět kontrolní MR v intervalu 3–6 měsíců, pro pacienty v nízkém riziku PML v intervalu 12 měsíců, pro pacienty s ukončenou léčbou natalizumabem

(a zahájením léčby fingolimodem, alemtuzumabem nebo dimethyl fumarátem) pak každých 3–6 měsíců po dobu 12 měsíců (Wattjes et al., 2015).

Neurodegenerativní procesy

Přestože je RS charakterizována fokální demyelinizací s postižením bílé hmoty, mozková atrofie se objevuje již v časných stadiích nemoci a může vést k ireverzibilní ztrátě neurologických funkcí včetně postižení kognitivních funkcí. Je známo, že míra mozková atrofie koreluje lépe s disabilitou a kognitivní dysfunkcí než počet a objem lézí bílé hmoty. Mозková atrofie kvantifikuje neurodegenerativní procesy u RS. Calabrese et al. (2012) publikovali práci, ve které konstatoval, že progresse kortikální atrofie byla signifikantně vyšší ve skupině pacientů s RS oproti zdravým kontrolám. Formulovali hypotézu, že patologie šedé hmoty mozku je časný fenomén u RS a zároveň ukázali, že progresse patologie v oblasti šedé hmoty mozku nekoreluje s objemem lézí v bílé hmotě a tedy neurodegenerace probíhá nezávisle na postižení bílé hmoty. Podstatou neurodegenerace jsou mitochondriální defekty, které způsobí, že v důsledku zvýšené akumulace Na^+ dochází ke zvýšenému influxu iontů Ca^{2+} a v demyelinizačních lézích se zvyšuje množství degenerovaných axonů. Uvedený stav podporuje zvýšená hladina excitotoxických aminokyselin a glutamátu, což vede k apoptóze (Paling et al., 2011). Rovněž abnormality v metabolismu železa vedou ke ztrátě nervových buněk a hromadění depozit železa v mozku. Depozita železa se nacházejí v šedé hmotě od již časných fází RS, v progresivních fázích RS se množství železa zvyšuje. Nadále však není zřejmé, zda tato depozita jsou markerem nebo mediátorem destrukční kaskády u RS. Je však známa korelace mezi průkazem depozit železa v mozku a klinickou dysfunkcí u RS (Zhang et al., 2010). K měření mozkové atrofie se využívá řada metod MR. Mezi tyto metody řadíme hodnocení šíře 3. komory, šíře postranní komory v oblasti nucleus caudatus nebo bifrontální vzdálenost. K sofistikovanějším metodám patří SIENA (strukturální vyhodnocení obrazu pomocí normalizace změny atrofie), nebo spektroskopické studie (koncentrace kyseliny N-acetylaspartové jako biomarkeru neuronální integrity klesá v šedé hmotě mozkové

kůry, hladina cholinu se zvyšuje v oblasti zánětu a remyelinizace) (Grasior et al., 2009).

Biomarkery

Biomarker je objektivně měřitelný parametr, který je indikátorem biologických procesů, patologických procesů nebo farmakologické odpovědi.

V rozhodovacím procesu o léčbě pacienta se v běžné praxi opírá rozhodnutí o klinické nálezy a nálezy na MR. Pro predikci vývoje onemocnění (ev. rozvoj invalidity, léčebná odpověď) je nezbytné nalézt markery, které ukazují na aktivitu zánětu a intenzitu axonálního poškození. Markery je možné detekovat v periferní krvi či mozkomíšním moku. Nevýhodou biomarkerů z periferní krve je skutečnost, že jsou uvolňovány spíše extracerebrálně, než přímo z mozku (Zetterberg et al., 2017). V současné době jsou předmětem zájmu markery neuroaxonálního poškození (NFL – neurofilament light), demyelinizace (MBP – myelinový bazický protein), imunitní aktivace (MMP-9 – matrixová metaloproteináza 9 a chemokínový ligand CXCL13) a chitinase-3-like protein 1 (CHI3L1). CXCL13 je prognostický marker, který se vyskytuje ve zvýšené míře u pacientů s CIS s časnou konverzí do RR RS (Brettschneider et al., 2010). U pacientů s CIS koreluje hladina NFL s morfologickými projevy zánětu a predikují konverzi do klinicky definitivní RS s horší prognózou (Salzer et al., 2010). Rovněž zvýšená hladina CHI3L1 v mozkomíšním moku predikuje u pacientů s CIS rychlejší konverzi do klinicky definitivní RS (Comabella et al., 2010). Byť není známo, zda aktivita nemoci souvisí u progresivní RS se změnami v mozkomíšním moku, jsou známy práce, které prokázaly změny biomarkerů v mozkomíšním moku u progresivní RS. Sellebjerg et al. (2017) prokázali u progresivní RS zvýšení koncentrace CXCL13, NFL, MBP i MMP-9 v mozkomíšním moku.

Závěr

I když je RS v současné době nadále nevyléčitelné onemocnění, nové možnosti léčby a monitorace klinické a subklinické aktivity nemoci dávají pacientům naději ve zpomalení nevratné progresse RS a rovněž v zachování uspokojivé kvality života.

Tato práce byla částečně podpořena projekty

FN HK 00179906 a PROGRES Q40.

LITERATURA

1. Barkhof F, Filippi M, Miller DH, Scheltens P, Campi A, Polman CH, Comi G, Adèr HJ, Losseff N, Valk J. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain*. 1997; 120(Pt 11): 2059–2069.

2. Brettschneider J, Czerwoniak A, Senel M, Fang L, Kassubek J, Pinkhardt E, Lauda F, Kapfer T, Jesse S, Lehmsiek V, Ludolph AC, Otto M, Tumani H. The chemokine CXCL13 is a prognostic marker in clinically isolated syndrome (CIS).

PLoS One 2010; 5(8): e11986.

3. Browne P, Chandraratna D, Angood C, Tremlett H, Baker C, Taylor BV, Thompson AJ. Atlas of multiple sclerosis 2013: a growing global problem with widespread inequity. *Neu-*

rology 2014; 83(11): 1022–1024.

4. Calabrese M, Seppi D, Romualdi C, Rinaldi F, Alesio S, Perini P, Gallo P. Gray matter pathology in MS: a 3-year longitudinal study in a pediatric population. *AJNR Am J Neuroradiol* 2012; 33: 1507–1511, 10.3174/ajnr.A3011.

5. Comabella M, Fernandez M, Martin R, Rivera-Vallve S, Borrás E, Chiva C, Borrás E, Chiva C, Julià E, Rovira A, Cantó E, Alvarez-Cermeño JC, Villar LM, Tintoré M, Montalban X. Cerebrospinal fluid chitinase 3-like 1 levels are associated with conversion to multiple sclerosis. *Brain* 2010; 133(4): 1082–1093.

6. Cree BAC, Kappos L, Freedman MS, Cohen JA, Sprenger T, Ritter S, Tomic D, Piani Weber D. Long-term effects of fingolimod on NEDA by year of treatment. Poster presented at: 31stECTRIMS Annual Congress; October 7–0, 2015; Barcelona, Spain. Poster Session 1; P627.

7. Cree B, Vollmer TL. Clinically isolated syndrome evaluation, risk stratification and treatment decision. *Adv Stud Med* 2008; 8(8): 257–265.

8. Confavreux C, Vukusic S, Adeleine P. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. *Brain* 2003; 126: 770–782.

9. Garcea O, Villa A, Cáceres F, Adoni T, Alegría M, Barbosa Thomaz R, Buzo R, Llamas López L, Rivera Kindel M. Early treatment of multiple sclerosis: a Latin American experts meeting. *Mult Scler*. 2009; 15(Suppl. 3): S1–S12.

10. Goodin DS, Bates D. Treatment of early multiple sclerosis: the value of treatment initiation after a first clinical episode. *Mult Scler*. 2009; 15(10): 1175–1182.

11. Grassiot B, Desgranges B, Eustace F, Defer G. Quantification and clinical relevance of brain atrophy in multiple sclerosis: a review. *J Neurol* 2009; 256: 1397–1412.

12. Giovannoni G, Tomic D, Bright JR, Havrdová E. „No evident disease activity”: the use of combined assessments in the management of patients with multiple sclerosis. *Mult*

Scler. 2017; 23(9): 1179–1187.

13. Lu G, Beadnall HN, Barton J, Hardy TA, Wang C, Barnett MH. The evolution of “No Evidence of Disease Activity” in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2018; 20: 231–238.

14. Maasaki N, Miyazaki Y. Radiologically isolated syndrome and clinically isolated syndrome. *Clin Exp Neuroimmunol*. 2017; 8(Suppl. 1): 24–32.

15. Miller DH and Leary SM. Primary-progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2007; 6(10): 903–912.

16. Miller JR. The importance of early diagnosis of multiple sclerosis. *J Manag Care Pharm*. 2004; 10(3 Suppl B): S4–11.

17. Okuda DT, Mowry EM, Beheshtian A, Waubant E, Baranzini SE, Goodin DS, Hauser SL, Pelletier D. Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome. *Neurology* 2009; 72(9): 800–805.

18. Paling D, Golay X, Wheeler-Kingshott C, Kapoor R, Miller D. Energy failure in multiple sclerosis and its investigation using MR techniques. *J Neurol* 2011; 258: 2113–2127.

19. Parks NE, Flanagan EP, Lucchinetti CF, Wingerchuk, DM. NEDA treatment target? No evident disease activity as an actionable outcome in practice. *J Neurol Sci*. 2017; 383: 31–34.

20. Prosperini L, Gallo V, Petsas N, Borriello G, Pozzilli C. One-year MRI scan predicts clinical response to interferon beta in multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2009; 16(11): 1202–1209.

21. Prosperini L, Mancinelli CR, De Giglio L, De Angelis F, Bartetta V, Pozzilli C. Interferon beta failure predicted by EMA criteria or isolated MRI activity in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2014; 20(5): 566–576.

22. Salzer J, Svenningsson A, Sundström P. Neurofilament light as a prognostic marker in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2010; 16(3): 287–292.

23. Scalfari A, Neuhaus A, Degenhardt A, Rice G, Muraro P, Daumer M, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 10: relapses and long-term

disability. *Brain*. 2010; 133: 1914–1929.

24. Sellebjerg F, Börsen L, Ammitzbøll C, Nielsen JE, Vinther-Jensen T, Hjerlind LE, von Essen M, Ratzer RL, Soelberg Sørensen P, Romme Christensen J. Defining active progressive multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2017; 23(13): 1727–1735.

25. Shirani A, Zhao Y, Karim ME, Evans C, Kingwell E, van der Kop ML, Oger J, Gustafson P, Petkau J, Tremlett H. Association between use of interferon beta and progression of disability in patients with relapsing – remitting multiple sclerosis. *JAMA* 2012; 308(3): 247–256.

26. 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, Sørensen PS, Tintoré M, Traboulsee AL, Trojano M, Uitdehaag BMJ, Vukusic S, Waubant E, Weinshenker BG, Reingold SC, Cohen JA. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018; 17(2): 162–173.

27. Wattjes MP, Rovira À, Miller D, Yousry TA, Sormani MP, de Stefano MP, Tintoré M, Auger C, Tur C, Filippi M, Rocca MA, Fazekas F, Kappos L, Polman C, Frederik Barkhof, Xavier Montalban; MAGNIMS study group. Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis-establishing disease prognosis and monitoring patients. *Nat Rev Neurol* 2015; 11(10): 597–606.

28. Yamout B, Al Khawajah M. Radiologically isolated syndrome and multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2017; 17: 234–237.

29. Zetterberg H, Teunissen C. Fluid biomarkers for disease activity in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2017; 23(13): 1660–1661.

30. Zhang Y, Metz LM, Yong VW, Mitchell JR. 3T deep gray matter T2 hypointensity correlates with disability over time in stable relapsing-remitting multiple sclerosis: a 3-year pilot study. *J. Neurol. Sci.*, 2010; 297: 76–81.