

Prognostische Faktoren beim radiologisch isolierten Syndrom

Der weitverbreitete und niederschwellige Einsatz der Magnetresonanztomographie (MR-)Bildgebung zur Abklärung von Erkrankungen des zentralen Nervensystems konfrontiert Radiologen zunehmend mit inzidenten intrakraniellen Veränderungen unklarer Signifikanz. Selten erfüllen Letztere die MR-Kriterien für eine Multiple Sklerose. In diesem Falle sprechen wir bei klinisch asymptomatischen Patienten von einem radiologisch isolierten Syndrom. Obwohl die Behandlung von Patienten mit einem radiologisch isolierten Syndrom derzeit umstritten ist, sollte der Beginn einer immunmodulierenden Therapie bei Hochrisikopatienten für eine Konversion zur Multiplen Sklerose zumindest diskutiert werden. Deshalb ist die frühzeitige Erkennung radiologischer und klinischer Eigenschaften, die mit einem hohen Risiko für eine klinische Konversion in der Zukunft verbunden sind, von grosser Bedeutung.



Charidimos Tsagkas

von Charidimos Tsagkas und Katrin Parmar

Einleitung

Das radiologisch isolierte Syndrom (RIS) wurde erstmalig 2009 von Okuda et al. definiert (Kasten) und stellt häufig, aber nicht immer den asymptomatischen Vorläufer des klinisch isolierten Syndroms (CIS) sowie der schubförmig remittierenden (RRMS) oder der primär progredienten Multiplen Sklerose (PPMS) dar (1). RIS ist eine seltene, aber – aufgrund des Risikos zur Konversion zur MS – klinisch relevante «Erkrankung», welche sogar in Regionen mit hoher MS-Inzidenz in zirka 0,8 Fällen pro 100 000 Patientenjahren vorkommt (2, 3). Die initial etablierten Diagnosekriterien für ein RIS berücksichtigen die Barkhof-Kriterien für eine räumliche Dissemination von MS-Läsionen (4), d. h. (a) mindestens eine Gadolinium-anreichernde Läsion oder mindestens neun Läsionen auf T2-gewichtete Bilder, (b) mindestens drei periventrikuläre Läsionen, (c) mindestens eine juxtakortikale Läsion und (d) mindestens eine infratentorielle Läsion, wobei diese Kriterien eine hohe Spezifität bei einem Cut-off-Wert von 3/4 aufweisen (4). Neuere Studien (5) sowie die jüngsten Empfehlungen des Konsortiums MAGNIMS (Magnetic Resonance Imaging in MS) (6) stützen sich auf die 2017 revidierten McDonald-MS-Diagnosekriterien für eine räumliche Dissemination (7). Letztere sind bei mindestens einer auf MS hinweisenden T2-hyperintensiven Läsion in zwei oder mehr von den folgenden ZNS-Arealen erfüllt: periventrikulär, kortikal oder juxtakortikal, infratentorial und spinal. Das kann gelegentlich zu einer gewissen Diskrepanz bei der RIS-Diagnosestellung führen, da diese zwei radiologischen Kriterien nicht identisch sind. Für den klinischen Alltag bedeutet dies eine sorgsame und kritische Überprüfung der RIS-Diagnose möglichst von



Katrin Parmar

einem interdisziplinären Team an einem spezialisierten Referenzzentrum.

Verlaufsbeobachtungen (8) zeigten, dass etwa ein Drittel der Patienten mit einem RIS innerhalb von 5 Jahren nach Diagnosestellung klinisch symptomatisch werden und somit in ein CIS bzw. eine RRMS resp. PPMS übergehen. Ein weiteres Drittel weist radiologische Aktivität, aber weiterhin keine klinischen Symptome auf, und beim Rest zeigt sich klinisch sowie bildgebend ein stabiler Verlauf. Zurzeit gibt es keine zugelassene Therapie für RIS und die Off-label-Behandlung von diesen Patienten ist weiterhin umstritten, da das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer solchen immunmodulatorischen Therapie in diesem Krankheitsstadium bis jetzt nicht geklärt ist. Zwei aktuell laufende klinische Studien zur Behandlung von RIS-Patienten mit Dimethylfumarat (NCT02739542) und Teriflunomid (NCT03122652) versuchen, Letzteres weiter abzuklären. Wiederum könnte ein abwartendes Prozedere bei diesen Patienten den Therapiebeginn erheblich verzögern, was indirekt zu irreversiblen neurologischen Schäden führen kann (9–11). Eine frühzeitige Erkennung radiologischer und klinischer Eigenschaften, die mit einem hohen Risiko für eine klinische Konversion zur MS in der Zukunft verbunden sind, ist deshalb von Bedeutung.

In den letzten Jahren ist der Bestand an Literatur bzgl. Prädiktoren der Konversion von RIS zur CIS bzw. MS deutlich gewachsen. Zu den bis anhin untersuchten Parametern, die zur Konversionsprädiktion dienen, zählen demografische Charakteristika, klinische, bildgebende, elektrophysiologische und Liquorbefunde.

Demografische Prädiktoren

Alter: Die Studienlage zur Konversion von RIS zur MS ist derzeit in Bezug auf die Rolle des Alters umstritten. Mehrere Studien berichteten von keiner Assoziation

Kasten:**Definition vorgeschlagene Diagnosekriterien für RIS**
(adaptiert von Okuda et al. [1])

- A. Das Vorhandensein von zufällig nachgewiesenen ZNS-Veränderungen der weissen Substanz, welche folgende MRI-Kriterien erfüllen:
 - i. Ovale, gut umschriebene und homogene Areale mit oder ohne Beteiligung des Corpus callosum
 - ii. T2-Hyperintensitäten > 3 mm, welche die Barkhof-Kriterien (mindestens 3 von 4 Kriterien) für eine räumliche Dissemination erfüllen
 - iii. Veränderungen in der weissen Substanz, welche nicht einem vaskulären Verteilungsmuster folgen.
- B. Negative Vorgeschichte hinsichtlich schubförmig auftretender neurologischer Symptomatik.
- C. Die MRI-Veränderungen können nicht klinisch nachweisbare Defizite in sozialen, beruflichen oder allgemeinen Funktionsbereichen erklären.
- D. Die MRI-Veränderungen beruhen nicht auf direkten physiologischen Effekten von Substanzen (Drogenabusus, toxische Wirkung) oder einer Erkrankung.
- E. Ausschluss von Patienten mit MRI-Phänotypen, welche suggestiv für eine Leukoaraisosis oder ausgedehnte Pathologie der weissen Substanz ohne Beteiligung des Corpus callosum sind.
- F. Die MRI-Veränderungen lassen sich durch keine anderen Erkrankungsprozesse besser erklären.

zwischen Alter und Konversion zur MS bei Patienten mit RIS (12–17). Hingegen zeigten andere Studien, dass jüngeres Alter (< 37 Jahre) gemeinsam mit männlichem Geschlecht und spinalen Läsionen eine klinische Konversion zur MS sowie eine schlechtere Prognose bei Patienten mit RIS voraussagen kann (8, 18–20). Schliesslich konnte eine weitere Studie zeigen, dass höheres Alter bei Patienten mit RIS ebenfalls mit einem erhöhten Risiko zur Konversion auf PPMS verbunden ist (21).

Geschlecht: Umstritten ist weiterhin die Rolle des Geschlechts bei der Konversion zur MS bei Patienten mit RIS. Obwohl mehrere verhältnismässig kleine Studien keine Assoziation zwischen Geschlecht und Konversion zur MS zeigen konnten (12–17, 20), wiesen drei grössere Studien ein erhöhtes Risiko für Männer mit RIS nach, später an einer MS zu erkranken. Das Risiko, eine PPMS zu entwickeln, war hierbei erhöht (8, 18, 21). Das steht im Gegensatz zur höheren weiblichen Prävalenz bei MS (22, 23) sowie zum erhöhten Risiko von weiblichen CIS-Patienten, später eine MS zu entwickeln (24).

Schwangerschaft: Bisher hat nur eine Studie den Zusammenhang zwischen Schwangerschaft und Konversion zur MS bei Patientinnen mit RIS untersucht und eine höhere Konversionsrate sowie eine schnellere Konversion bei schwangeren Frauen nachgewiesen (24). Das steht in Widerspruch mit dem protektiven Effekt der Schwangerschaft bei Patientinnen mit CIS und definitiver MS (18, 25).

Volkszugehörigkeit: Sowohl in adulten als auch in pädiatrischen RIS-Kohorten konnten keine Unterschiede zwischen den Volksgruppen in Bezug auf eine Konversion zur MS gefunden werden. Untersucht wurden kaukasische, afroamerikanische, indianische, Alaska-indigene, hispanische, mittelöstliche, asiatische und Pazifik-insulanische Volksgruppen (8, 12).

Klinische Prädiktoren

Alle bisher untersuchten klinischen Parameter waren nicht prädiktiv für eine Konversion auf MS. Untersucht wurden die Indikation für das durchgeführte MRI (Kopfschmerzen vs. keine Kopfschmerzen) (12) sowie ein Index für kognitive Beeinträchtigung (basierend auf der «Rao Brief Repeatable Battery») (13). Eine Arbeitsgruppe aus Spanien konnte lediglich ähnliche kognitive Beeinträchtigungen zwischen Patienten mit CIS und RIS nachweisen (26). Ausserdem fand sie signifikant höhere Raten einer gemischten Depressions- und Angststörung und Somatisierung bei Patienten mit RIS gegenüber CIS und gesunden Kontrollen (27). Ob diese klinischen Parameter jedoch wegweisend im klinischen Alltag sein könnten, ist derzeit unklar.

Bildgebende Prädiktoren**Zerebrales MRI**

Zerebrale Läsionen: In der Mehrheit der bis jetzt durchgeführten Studien war die Anzahl der zerebralen Läsionen bei Patienten mit RIS kein prädiktiver Faktor für eine spätere Konversion auf MS (13, 14, 18, 19, 28). Umstritten ist zurzeit auch der prädiktive Wert von kontrastmittelanreichernden Läsionen (8, 12, 15, 18–21, 29, 30). Trotzdem zeigte sich in kleinen Studien die Erfüllung sowohl einer räumlichen als auch einer zeitlichen Dissemination nach den McDonald-Kriterien als Prädiktoren für eine frühe Konversion auf MS (20, 31).

Eine erst kürzlich publizierte Studie zeigte, dass ein zentrales Venenzeichen bei Patienten mit RIS häufig nachweisbar ist (32). So wiesen 90 Prozent der Patienten in über 40 Prozent der zerebralen Läsionen ein solches Zeichen auf. Bei Patienten mit klinischen Hinweisen für eine MS spielt das zentrale Venenzeichen zur differenzialdiagnostischen Abgrenzung eine wichtige Rolle (33). Man geht von einem prädiktiven Wert für eine klinische Konversion aus, hat diesen direkten Zusammenhang bisher jedoch noch nicht systematisch untersucht.

Weiter wurde die Lokalisation der zerebralen Läsionen als Faktor in mehreren Studien untersucht. Es ist umstritten, inwiefern infratentorielle Läsionen prädiktiv für eine spätere Konversion zur MS sind (6, 8, 12, 15, 18–21, 34). Es ist hierbei anzumerken, dass insbesondere die «negativen» Studien, welche die Läsionslokalisierung als Faktor genauer untersuchten, eine erheblich grössere Stichprobengrösse hatten. Darüber hinaus konnte eine kleinere Studie zeigen, dass kortikale Läsionen möglicherweise ein Prädiktor sein könnten (13). Es scheint jedoch, dass juxtakortikale, periventrikuläre und kallosale Läsionen kein prädiktives Potenzial für eine spätere klinische Konversion haben (6, 8, 15, 27).

Zerebrale Atrophie: Sowohl das normalisierte Ganzhirnvolumen als auch die graue und die weisse Substanz waren bei Patienten mit RIS nicht signifikant niedriger gegenüber gesunden Kontrollen (5, 13, 31, 35). Lediglich eine Studie berichtete von einer signifikanten Neurodegeneration im Bereich der fronto-temporalen kortikalen grauen Substanz von Patienten mit RIS (9). Darüber hinaus konnten zwei Studien eine thalamische Volumenminderung bei Patienten mit RIS nachweisen (35). Letzteres steht im Einklang mit Daten von Patienten in frühen MS-Stadien (36, 37).

Mikrostrukturelle Veränderungen: Nur eine Studie hat bisher die zerebralen mikrostrukturellen Veränderungen

mittels diffusionsgewichteten MRI bei Patienten mit RIS untersucht (38). Hierbei fanden sich keine Unterschiede zwischen Patienten mit RIS und gesunden Kontrollen.

Hirnspinales MRI

Spinale Läsionen: Sie sind häufig (ca. 71%) bei Patienten mit RIS nachweisbar (39). T2-hyperintense spinale Läsionen sind angesichts des aktuellen Stands der Forschung der stärkste prädiktive Faktor für eine spätere klinische Konversion. In einer grossen multizentrischen Studie wiesen 69 Prozent der Patienten mit RIS, welche innerhalb von rund 5,8 Jahren zu einer RRMS oder PPMS konvertierten, spinale Läsionen auf (21). Eine Kontrastmittelanreicherung dieser Läsionen war wiederum kein prädiktiver Faktor an sich. Bei Patienten mit RIS, die später zu einer PPMS konvertierten, zeigten sogar 100 Prozent eine spinale Pathologie im initialen MR. Zudem konnte gezeigt werden, dass 84 Prozent der Patienten mit zervikaler Lokalisation der spinalen Läsionen später zu einer MS konvertieren (18). Spinale Läsionen sind nicht nur bei erwachsenen Patienten, sondern auch bei Kindern mit einem erhöhten Risiko für eine Konversion zur MS verbunden (12). In den bisherigen Studien sind primär zervikale Rückenmarksläsionen als prädiktiver Faktor evaluiert worden; nur eine Studie untersuchte systematisch neben den zervikalen auch thorakale Läsionen (8). Man geht zurzeit jedoch davon aus, dass zervikale und thorakale Rückenmarksläsionen einen gleichen Stellenwert in der Konversionsprädiktion aufweisen (40).

Spinale Atrophie: Diese wurde im zervikalen Rückenmark bei Patienten mit RIS bisher nur in zwei MRI-Studien evaluiert (39, 41). Hierbei fand sich kein signifikanter Unterschied in der Querschnittsfläche des gesamten Rückenmarks sowie der grauen oder weissen Substanz gegenüber gesunden Kontrollen, lediglich eine der Studien berichtete über eine Tendenz zur Signifikanz ($p = 0,06$). Diese «negativen» Resultate beruhen möglicherweise auf der ungenügenden Stichprobengrösse, sodass derzeit nicht klar ist, ob spinale Atrophie auch einen prädiktiven Faktor darstellen könnte.

Mikrostrukturelle spinale Veränderungen: Mikrostrukturelle spinale Veränderungen sind bei RIS-Patienten mittels diffusionsgewichteter MR-Bildgebung (diffusion tensor imaging = DTI) untersucht worden. Hierbei fand sich kein Unterschied in den DTI-Parametern zwischen Patienten mit RIS und gesunden Kontrollen (19, 39, 41). Die kleinen Stichprobengrössen können allerdings eine limitierende Rolle gespielt haben.

Optische Kohärenztomografie

Nur eine Studie setzte bisher die optische Kohärenztomografie bei Patienten mit RIS ein und zeigte eine retinale Neurodegeneration in der papillomakulären Region im Vergleich zu den gesunden Kontrollen (42). Letzteres unterstreicht, dass beim RIS womöglich von einer Vorstufe der MS ausgegangen werden muss.

Evozierte Potenziale

Abnorme visuelle und/oder somatosensible evozierte Potenziale bei Patienten mit RIS sind – allein oder in Kombination mit typischen entzündlich-demyelinisierenden ZNS-Läsionen – mit dem späteren Auftreten

von klinischen Symptomen sowie mit der Konversion zur MS assoziiert (20, 59). Bei Patienten mit RIS finden sich im Vergleich zu Patienten mit klinisch isoliertem Syndrom jedoch seltener pathologische Veränderungen der visuellen evozierten Potenziale (34).

Liquorprädiktoren

Oligoklonale Banden

Mehrere Studien haben die Wichtigkeit von oligoklonalen Banden im Liquor sowohl als abhängigen (in Kombination mit T2-zerebralen Läsionen oder spinalen Läsionen im MRI) wie auch als unabhängigen Prädiktor bei Patienten mit RIS für eine spätere Konversion zur MS belegt. (12, 14, 20, 21, 29). Das steht im Einklang mit dem erhöhten Risiko für eine Konversion zur MS bei CIS-Patienten mit positiven oligoklonalen Banden (43, 44) sowie mit den 2017 revidierten McDonald-Kriterien, bei welchen das Kriterium der zeitlichen Dissemination allein durch das Vorhandensein von oligoklonalen Banden im Liquor erfüllt werden kann (7).

Neurofilament-Leichtketten

Nur eine Studie hat bisher das prädiktive Potenzial von Neurofilament-Leichtketten (NfL) im Liquor bei Patienten mit RIS untersucht. In dieser Studie war NfL tatsächlich ein unabhängiger Prädiktor für eine spätere Konversion zur MS (14). NfL kann derzeit anhand von neuen Messmethoden (single molecule array) auch im Serum verlässlich quantifiziert werden (45) und zeigte sich als vielversprechender Biomarker in grossen Beobachtungs- und klinischen Studien bei Patienten mit definitiver MS (46, 47). Es muss hierbei jedoch bedacht werden, dass die Erhöhung von NfL sowohl im Liquor als auch im Serum kein spezifischer MS-Biomarker ist, da dies auch bei anderen neurodegenerativen Erkrankungen des zentralen Nervensystems (16, 48, 49) und bei peripheren hereditären oder erworbenen Neuropathien der Fall sein kann (50, 51).

Interleukin-8 und Sorcin-Antikörper

Studien zu zwei weiteren Biomarkern im Liquor zeigten vielversprechende Ergebnisse. Interleukin-8-Spiegel im Liquor bei Patienten mit RIS zeigten sich prädiktiv für eine spätere Konversion zur MS (17). Interleukin-8 ist ein proinflammatorisches Chemokine, welches von verschiedenen Zellen (z. B. Leukozytensubpopulationen, Astrozyten, Fibroblasten und endothelialen Zellen) produziert wird und sowohl Neutrophile als auch eine Lymphozytensubpopulation anzieht und aktiviert. Eine weitere Studie wies nach, dass Sorcin-Antikörper bei 75 Prozent der Patienten mit RIS vorhanden war, welche wiederum im Verlauf zu einer MS konvertierten (52). Sorcin ist ein Membranprotein, welches die intrazelluläre Kalziumhomeostase durch Modulierung der Funktionen vom Ryanodine-Rezeptor reguliert (53). Eine Ryanodine-bezogene Zunahme des intrazellulären Kalziums ist mit einer Aktivierung von autoreaktiven T-Zellen und Tod von Oligodendrozyten verbunden (54, 55). Diese zwei Biomarker sind relativ neu und müssen durch zukünftige Studien weiter bestätigt werden .

Chitinase-3-like Protein 1

Umstritten ist derzeit die Studienlage in Bezug auf das prädiktive Potenzial von Chitinase-3-like Protein 1 bei

Patienten mit RIS (14, 29). Chitinase-3-like Protein 1 wird von Makrophagen, Neutrophilen und Astrozyten produziert und spielt eine Rolle bei ZNS-Entzündungsprozessen und Gewebereaktion bei neuronalem Schaden (56–58). Zurzeit ist die etwaige Anwendbarkeit dieser Substanz zu prognostischen Zwecken unklar.

IgG-Index

Umstritten ist weiterhin der prädiktive Wert vom pathologischen IgG-Index bei Patienten mit RIS für eine spätere Konversion zur MS. Neben einer negativen Studie (20) fand eine jüngere Studie, dass ein pathologischer IgG-Index – kombiniert mit dem Vorhandensein von spinalen Läsionen – mit einer schnelleren klinischen Konversion assoziiert sei (16). Zurzeit ist es jedoch unklar, inwiefern dieser Parameter bei solchen Fällen mitberücksichtigt werden sollte.

Zusammenfassung

Die Risikoeinschätzung bei Patienten mit RIS, in Zukunft eine MS zu entwickeln, ist für die Beratung und ggf. eine Therapie der Patienten von grosser Bedeutung. Zur Beurteilung dieses Risikos stehen zurzeit eine Reihe paraklinischer und demografischer Prädiktoren zur Verfügung. Die stärkste Evidenz dazu gibt es zurzeit für den Nachweis spinaler Läsionen im MRI, für den Nachweis oligoklonaler Banden im Liquor, für höheres Alter und das männliche Geschlecht. Darüber hinaus liessen sich erste Hinweise finden, dass auch andere Faktoren zu einer besseren Prädiktion beitragen könnten. Dazu zählen die spinale oder thalamische Atrophie, eine retinale Degeneration, das zentrale Venenzeichen bei über 40 Prozent der dargestellten zerebralen Läsionen, abnorme Befunde der visuellen und/oder somatosensiblen evozierten Potenziale, der Spiegel von Neurofilament-Leichtketten im Liquor und Serum, der erhöhte Spiegel von Interleukin-8 und von Sorcin-Antikörpern im Liquor und eine etwaige Schwangerschaft. Hierzu bedarf es jedoch weiterer Studien mit höheren Fallzahlen, welche die Wichtigkeit dieser zuletzt genannten Parameter langfristig belegen können.

Merkpunkte:

- In der Beratung und Therapie ist die Risikoeinschätzung bei Patienten mit RIS, in Zukunft eine MS zu entwickeln, von grosser Bedeutung.
- Zur Beurteilung dieses Risikos stehen derzeit eine Reihe paraklinischer und demografischer Prädiktoren zur Verfügung.
- Die stärkste Evidenz dazu gibt es zurzeit für den Nachweis spinaler Läsionen im MRI, für den Nachweis oligoklonaler Banden im Liquor, für höheres Alter und das männliche Geschlecht.
- Erste Hinweise finden sich auch für Prädiktoren wie die spinale oder thalamische Atrophie, das zentrale Venenzeichen, Neurofilament-Leichtketten im Liquor und Serum, Interleukin-8 und Sorcin-Antikörper im Liquor und eine etwaige Schwangerschaft.

Korrespondenzadresse:
Charidimos Tsagkas, MD, MD-PhD
 Assistenzarzt, wiss. Mitarbeiter
 Universitätsspital Basel
 Klinik für Neurologie
 Petersgraben 4
 4031 Basel
 E-Mail: Charidimos.Tsagkas@usb.ch

Literatur:

1. 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: 800–805.
2. Forslin Y, Granberg T, Jumah AA, Shams S, Aspelin P, Kristoffersen-Wiberg M, Martola J, Fredrikson S: Incidence of Radiologically Isolated Syndrome: A Population-Based Study. *American Journal of Neuroradiology* 2016, 37: 1017–1022.
3. Granberg T, Martola J, Aspelin P, Kristoffersen-Wiberg M, Fredrikson S: Radiologically isolated syndrome: an uncommon finding at a university clinic in a high-prevalence region for multiple sclerosis. *BMJ Open* 2013, 3: e003531.
4. 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.
5. Rojas JL, Patrucco L, Miguez J, Besada C, Cristiano E: Brain Atrophy in Radiologically Isolated Syndromes. *Journal of Neuroimaging* 2015, 25: 68–71.
6. De Stefano N, Giorgio A, Tintoré M, Pia Amato M, Kappos L, Palace J, Youstry T, Rocca MA, Ciccarelli O, Enzinger C et al.: Radiologically isolated syndrome or subclinical multiple sclerosis: MAGNIMS consensus recommendations. *Mult Scler* 2018, 24: 214–221.
7. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, Correale J, Fazekas F, Filippi M, Freedman MS et al.: Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2018, 17: 162–173.
8. Okuda DT, Siva A, Kantarci O, Inglesse M, Katz I, Tutuncu M, Keegan BM, Donlon S, Hua LH, Vidal-Jordana A et al.: Radiologically Isolated Syndrome: 5-Year Risk for an Initial Clinical Event. *PLOS ONE* 2014, 9: e90509.
9. Labiano-Fontcuberta A, Benito-León J: Radiologically isolated syndrome should be treated with disease-modifying therapy – No. *Mult Scler* 2017, 23: 1820–1821.
10. Lebrun C: Radiologically isolated syndrome should be treated with disease-modifying therapy – Commentary. *Mult Scler* 2017, 23: 1821–1823.
11. Okuda DT: Radiologically isolated syndrome should be treated with disease-modifying therapy – Yes. *Mult Scler* 2017, 23: 1818–1819.
12. Makhani N, Lebrun C, Siva A, Brassat D, Carra Dallière C, de Seze J, Du W, Durand Dubief F, Kantarci O, Langille M et al.: Radiologically isolated syndrome in children: Clinical and radiologic outcomes. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2017, 4: e395.
13. Giorgio A, Stromillo ML, Rossi F, Battaglini M, Hakiki B, Portaccio E, Federico A, Amato MP, De Stefano N: Cortical lesions in radiologically isolated syndrome. *Neurology* 2011, 77: 1896–1899.
14. Matute-Blanch C, Villar LM, Álvarez-Cermeño JC, Rejdak K, Evdoshenko E, Makshakov G, Nazarov V, Lapin S, Midaglia L, Vidal-Jordana A et al.: Neurofilament light chain and oligoclonal bands are prognostic biomarkers in radiologically isolated syndrome. *Brain* 2018, 141: 1085–1093.
15. Etemadifar M, Janghorbani M, Koushki MM, Etemadifar F, Esfahani MF: Conversion from Radiologically Isolated Syndrome to Multiple Sclerosis. *Int J Prev Med* 2014, 5: 1379–1386.
16. Thouvenot E, Demattei C, Lehmann S, Maceski-Maleska A, Hirtz C, Juntas-Morales R, Pageot N, Esselin F, Alphandéry S, Vincent T et al.: Serum neurofilament light chain at time of diagnosis is an independent prognostic factor of survival in amyotrophic lateral sclerosis. *European Journal of Neurology* 2020, Feb; 27(2): 251–257.
17. Rossi S, Motta C, Studer V, Macchiarulo G, Germani G, Finardi A, Furlan R, Martino G, Centonze D: Subclinical central inflammation is risk for RIS and CIS conversion to MS. *Mult Scler* 2015, 21: 1443–1452.
18. Okuda DT, Mowry EM, Cree B a. C., Crabtree EC, Goodin DS, Waubant E, Pelletier D: Asymptomatic spinal cord lesions predict disease progression in radiologically isolated syndrome. *Neurology* 2011, 76: 686–692.
19. Maia ACM, Rocha AJ da, Barros BR, Tilbery CP: Incidental demyelinating inflammatory lesions in asymptomatic patients: a Brazilian cohort with radiologically isolated syndrome and a critical review of current literature. *Arq Neuropsiquiatr* 2012, 70: 5–11.
20. Lebrun C, Bensa C, Debouverie M, Wiertlevski S, Brassat D, de Seze J, Rumbach L, Pelletier J, Labauge P, Brochet B et al.: Association between clinical conversion to multiple sclerosis in radiologically iso-

lated syndrome and magnetic resonance imaging, cerebrospinal fluid, and visual evoked potential: follow-up of 70 patients. *Arch Neurol* 2009, 66: 841–846.

21. Kantarci OH, Lebrun C, Siva A, Keegan MB, Azevedo CJ, Inglesse M, Tintoré M, Newton BD, Durand-Dubief F, Amato MP et al.: Primary Progressive Multiple Sclerosis Evolving From Radiologically Isolated Syndrome. *Ann Neurol* 2016, 79: 288–294.
22. Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA: Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine* 2018, 378: 169–180.
23. Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O: Multiple sclerosis. *The Lancet* 2018, 391: 1622–1636.
24. Lebrun C, Le Page E, Kantarci O, Siva A, Pelletier D, Okuda D: Impact of pregnancy on conversion to clinically isolated syndrome in a radiologically isolated syndrome cohort. *Mult Scler* 2012, 18: 1297–1302.
25. Vukusic S, Marignier R: Multiple sclerosis and pregnancy in the «treatment era». *Nature Reviews Neurology* 2015, 11: 280–289.
26. Labiano-Fontcuberta A, Martínez-Ginés ML, Aladro Y, Ayuso L, Mitchell AJ, Puertas-Martin V, Cerezo M, Higuera Y, Benito-León J: A comparison study of cognitive deficits in radiologically and clinically isolated syndromes. *Mult Scler* 2016, 22: 250–253.
27. Labiano-Fontcuberta A, Aladro Y, Martínez-Ginés ML, Ayuso L, Mitchell AJ, Puertas V, Cerezo M, Higuera Y, Benito-León J: Psychiatric disturbances in radiologically isolated syndrome. *Journal of Psychiatric Research* 2015, 68: 309–315.
28. Giorgio A, Stromillo ML, Leucio AD, Rossi F, Brandes J, Hakiki B, Portaccio E, Amato MP, Stefano ND: Appraisal of Brain Connectivity in Radiologically Isolated Syndrome by Modeling Imaging Measures. *J Neurosci* 2015, 35: 550–558.
29. Thouvenot E, Hinsinger G, Demattei C, Uygunoglu U, Castelnuovo G, Pittion-Vouyovitch S, Okuda D, Kantarci O, Pelletier D, Lehmann S et al.: Cerebrospinal fluid chitinase-3-like protein 1 level is not an independent predictive factor for the risk of clinical conversion in radiologically isolated syndrome. *Mult Scler* 2019, 25: 669–677.
30. Tornatore C, Phillips JT, Khan O, Miller AE, Hughes M: Consensus opinion of US neurologists on practice patterns in RIS, CIS, and RRMS: Evolution of treatment practices. *Neurol Clin Pract* 2016, 6: 329–338.
31. De Stefano N, Stromillo ML, Rossi F, Battaglini M, Giorgio A, Portaccio E, Hakiki B, Malentacchi G, Gasperini C, Santangelo M et al.: Improving the characterization of radiologically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. *PLoS ONE* 2011, 6: e19452.
32. Suthiphosuan S, Sati P, Guenette M, Montalban X, Reich DS, Bharratha A, Oh J: The Central Vein Sign in Radiologically Isolated Syndrome. *American Journal of Neuroradiology* 2019, 40: 776–783.
33. Sinnecker T, Clarke MA, Meier D, Enzinger C, Calabrese M, De Stefano N, Pitiot A, Giorgio A, Schoonheim MM, Paul F et al.: Evaluation of the Central Vein Sign as a Diagnostic Imaging Biomarker in Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol* (2019) doi: 10.1001/jamaneurol.2019.2478 (Epub ahead of print)
34. Gabelic T, Ramasamy DP, Weinstock-Guttman B, Hagemeier J, Kennedy C, Melia R, Hoinacki D, Ramanathan M, Zivadinov R: Prevalence of radiologically isolated syndrome and white matter signal abnormalities in healthy relatives of patients with multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2014, 35: 106–112.
35. Azevedo CJ, Overton E, Khadka S, Buckley J, Liu S, Sampat M, Kantarci O, Lebrun Frenay C, Siva A, Okuda DT et al.: Early CNS neurodegeneration in radiologically isolated syndrome. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015, 2(3): e102.
36. Eshaghi A, Prados F, Brownlee WJ, Altmann DR, Tur C, Cardoso MJ, Angelis FD, Pavert SH van de, Cawley N, Stefano ND et al.: Deep gray matter volume loss drives disability worsening in multiple sclerosis. *Annals of Neurology* 2018, 83: 210–222.
37. Eshaghi A, Marinescu RV, Young AL, Firth NC, Prados F, Jorge Cardoso M, Tur C, De Angelis F, Cawley N, Brownlee WJ et al.: Progression of regional gray matter atrophy in multiple sclerosis. *Brain* 2018, 141: 1665–1677.
38. Labiano-Fontcuberta A, Mato-Abad V, Álvarez-Linera J, Hernández-Tamames JA, Martínez-Ginés ML, Aladro Y, Ayuso L, Domingo-Santos A, Benito-León J: Normal-appearing brain tissue analysis in radiologically isolated syndrome using 3 T MRI. *Medicine (Baltimore)* 2016, 95: e4101.
39. Alcaide-Leon P, Cybulsky K, Sankar S, Casserly C, Leung G, Hohol M, Selchen D, Montalban X, Bharratha A, Oh J: Quantitative spinal cord MRI in radiologically isolated syndrome. *Neurology – Neuroimmunology Neuroinflammation* 2018, 5: e436.
40. Yamout B, Al Khawajah M: Radiologically isolated syndrome and multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2017, 17: 234–237.
41. Zeydan B, Gu X, Atkinson EJ, Keegan BM, Weinschenker BG, Tillema J-M, Pelletier D, Azevedo CJ, Lebrun-Frenay C, Siva A et al.: Cervical spinal cord atrophy. An early marker of progressive MS onset. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2018, 5: (2): e435.
42. Vural A, Okar S, Kurne A, Sayat-Gürel G, Acar NP, Karabulut E, Oğuz KK, Kadayıfçılar S, Karabudak R: Retinal degeneration is associated with brain volume reduction and prognosis in radiologically isolated syndrome. *Mult Scler* 2020, 26(1): 38–47.
43. Tintoré M, Rovira A, Río J, Tur C, Pelayo R, Nos C, Téllez N, Perkal H, Comabella M, Sastre-Garriga J et al.: Do oligoclonal bands add information to MRI in first attacks of multiple sclerosis? *Neurology* 2008, 70: 1079–1083.
44. Tintore M, Rovira A, Río J, Otero-Romero S, Arrambide G, Tur C, Comabella M, Nos C, Arévalo MJ, Negrotto L et al.: Defining high, medium and low impact prognostic factors for developing multiple sclerosis. *Brain* 2015, 138: 1863–1874.
45. Disanto G, Barro C, Benkert P, Naegelín Y, Schädelin S, Giardiello A, Zecca C, Blennow K, Zetterberg H, Leppert D et al.: Serum Neurofilament light: A biomarker of neuronal damage in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2017, 81: 857–870.
46. Barro C, Benkert P, Disanto G, Tsagkas C, Amann M, Naegelín Y, Leppert D, Gobbi C, Granziera C, Yaldizi Ö et al.: Serum neurofilament as a predictor of disease worsening and brain and spinal cord atrophy in multiple sclerosis. *Brain* 2018, 141: 2382–2391.
47. Kuhle J, Kropshofer H, Haering DA, Kundu U, Meinert R, Barro C, Dahlke F, Tomić D, Leppert D, Kappos L: Blood neurofilament light chain as a biomarker of MS disease activity and treatment response. *Neurology* 2019, 92: e1007–e1015.
48. Khalil M, Teunissen CE, Otto M, Piehl F, Sormani MP, Gattlinger T, Barro C, Kappos L, Comabella M, Fazekas F et al.: Neurofilaments as biomarkers in neurological disorders. *Nat Rev Neurol* 2018, 14: 577–589.
49. Lin YS, Lee WJ, Wang SJ, Fuh JL: Levels of plasma neurofilament light chain and cognitive function in patients with Alzheimer or Parkinson disease. *Sci Rep* 2018, 8: 1–8.
50. Mariotto S, Farinazzo A, Magliozzi R, Alberti D, Monaco S, Ferrari S: Serum and cerebrospinal neurofilament light chain levels in patients with acquired peripheral neuropathies. *J Peripher Nerv Syst* 2018, 23: 174–177.
51. Sandelius Å, Zetterberg H, Blennow K, Adiatori R, Malaspina A, Laura M, Reilly MM, Rossor AM: Plasma neurofilament light chain concentration in the inherited peripheral neuropathies. *Neurology* 2018, 90: e518–e524.
52. Şehitoğlu E, Çavuş F, Ulusoy C, Küçükerden M, Örcen A, Akbaş-Demir D, Çoban A, Vural B, Tüzün E, Türkoğlu R: Sorcin antibody as a possible predictive factor in conversion from radiologically isolated syndrome to multiple sclerosis: a preliminary study. *Inflamm Res* (2014) 63: 799–801.
53. Pickel VM, Clarke CL, Meyers MB: Ultrastructural localization of sorcin, a 22 kDa calcium binding protein, in the rat caudate-putamen nucleus: association with ryanodine receptors and intracellular calcium release. *J Comp Neurol* 1997, 386 (4): 625–634.
54. Ruiz A, Matute C, Alberdi E: Intracellular Ca²⁺ release through ryanodine receptors contributes to AMPA receptor-mediated mitochondrial dysfunction and ER stress in oligodendrocytes. *Cell Death Dis* 2010, 1: e54.
55. Cordiglieri C, Odoardi F, Zhang B, Nebel M, Kawakami N, Klinkert WEF, Lodygin D, Lühder F, Breunig E, Schild D et al.: Nicotinic acid adenine dinucleotide phosphate-mediated calcium signalling in effector T cells regulates autoimmunity of the central nervous system. *Brain* 2010, 133: 1930–1943.
56. Lee CG, Da Silva CA, Dela Cruz CS, Ahangari F, Ma B, Kang M-J, He C-H, Takyar S, Elias JA: Role of Chitin and Chitinase/Chitinase-Like Proteins in Inflammation, Tissue Remodeling, and Injury. *Annu Rev Physiol* 2011, 73: 479–501.
57. Bonne-Barkay D, Wang G, Starkey A, Hamilton RL, Wiley CA: In vivo CHI3L1 (YKL-40) expression in astrocytes in acute and chronic neurological diseases. *Journal of Neuroinflammation* 2010, 7: 34.
58. Di Rosa M, Malaguarnera G, De Gregorio C, Drago F, Malaguarnera L: Evaluation of CHI3L1 and CHIT-1 Expression in Differentiated and Polarized Macrophages. *Inflammation* 2013, 36: 482–492.