

## Revisión de las novedades presentadas en el XXIX Congreso del Comité Europeo para el Tratamiento e Investigación en Esclerosis Múltiple (ECTRIMS) (II)

Óscar Fernández, José C. Álvarez-Cermeño, Carmen Arnal-García, Rafael Arroyo-González, Lluís Brieua, M. Carmen Calles-Hernández, Bonaventura Casanova-Estruch, Manuel Comabella, Juan A. García-Merino, Guillermo Izquierdo, José E. Meca-Lallana, María del Mar Mendibe-Bilbao, Delicias Muñoz-García, Javier Olascoaga, Pedro Oliva-Nacarino, Celia Oreja-Guevara, José M. Prieto, Lluís Ramió-Torrentà, Lucía Romero-Pinel, Albert Saiz, Alfredo Rodríguez-Antigüedad; Grupo Post-ECTRIMS

**Resumen.** Los datos más relevantes presentados en la XXIX edición del Congreso del Comité Europeo para el Tratamiento e Investigación en Esclerosis Múltiple (ECTRIMS), celebrado en octubre de 2013 en Dinamarca, se han resumido en la sexta edición de la Reunión de Expertos Post-ECTRIMS celebrada en Madrid en octubre de 2013, fruto de la cual nace esta revisión, que se publica en tres partes. Esta segunda parte de la revisión Post-ECTRIMS se centra en la imagen del diagnóstico y diagnóstico diferencial, en la monitorización clínica y paraclínica de la neurodegeneración, progresión y discapacidad, y en la imagen funcional y conectividad neural. Queda patente que las secuencias convencionales de esclerosis múltiple siguen siendo básicas para el diagnóstico, el diagnóstico diferencial y el seguimiento de la enfermedad, que las nuevas técnicas de resonancia magnética ayudan a evaluar el proceso de neurodegeneración, y algunas de las nuevas secuencias son más específicas del daño neuronal-axonal. La resonancia magnética de campo muy alto permite un mejor conocimiento de la carga lesional, distribución y heterogeneidad de las lesiones, y los estudios con tomografía por emisión de positrones ofrecen una nueva visión de la fisiopatología de la enfermedad. Los estudios de imagen funcional y conectividad neural muestran que en la esclerosis múltiple existe una reorganización cortical cuyo equilibrio con el daño estructural es responsable de la discapacidad.

**Palabras clave.** Conectividad neural. Esclerosis múltiple. Imagen funcional. Resonancia magnética. Tomografía de coherencia óptica. Tomografía por emisión de positrones.

### Introducción

El Congreso del Comité Europeo para el Tratamiento e Investigación en Esclerosis Múltiple (ECTRIMS) es el congreso internacional más importante sobre esta enfermedad. En su última edición, celebrada en Dinamarca en octubre de 2013, ha superado los 8.000 especialistas en esclerosis múltiple (EM) procedentes de todo el mundo.

Por sexto año consecutivo se ha celebrado en Madrid la Reunión de Expertos Post-ECTRIMS, una reunión que cuenta con el aval científico de la Sociedad Española de Neurología y en la que se han dado cita reconocidos líderes de opinión nacionales para presentar los datos más relevantes abordados en el Congreso del ECTRIMS.

El presente artículo integra una revisión completa, que sale publicada en tres partes, y que recoge las últimas novedades en investigación básica y clínica presentadas en el mayor congreso internacional dedicado al entendimiento y tratamiento de la EM.

### Imagen del diagnóstico, diagnóstico diferencial, monitorización de la enfermedad y respuesta al tratamiento

#### Resonancia magnética

En general, existe un patrón de resonancia magnética (RM) bastante específico de EM, que, unido a criterios diagnósticos establecidos [1] y evaluaciones de laboratorio, confiere un diagnóstico fiable de EM. No obstante, el diagnóstico diferencial es amplio y los falsos diagnósticos son comunes, debido fundamentalmente a la interpretación inadecuada de los criterios de imagen para el diagnóstico [2]. La localización perivenular de las lesiones en RM de alto campo (3-7 T) permite diferenciar entre las lesiones de EM y lesiones inespecíficas de la sustancia blanca [3] o de otra etiología, como la vascular [4]. En las secuencias de susceptibilidad al hierro (SWI), las lesiones de EM presentan una imagen hipointensa en su interior que permitiría diferenciarlas de otras lesiones de tipo vascular o las asociadas a migraña.

Hospital Regional Universitario Carlos Haya; Málaga (O. Fernández). Hospital Universitario Ramón y Cajal; Madrid (J.C. Álvarez-Cermeño). Hospital Virgen de las Nieves; Granada (C. Arnal-García). Hospital Clínico San Carlos; Madrid (R. Arroyo-González, C. Oreja-Guevara). Hospital Arnau de Vilanova; Lleida (L. Brieua). Hospital Universitario Son Espases; Palma de Mallorca (M.C. Calles-Hernández). Hospital La Fe; Valencia (B. Casanova-Estruch). Hospital Universitari Vall d'Hebron; Barcelona (M. Comabella). Hospital Universitario Puerta de Hierro; Madrid (J.A. García-Merino). Hospital Universitario Virgen Macarena; Sevilla (G. Izquierdo). Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca; Murcia (J.E. Meca-Lallana). Hospital de Cruces; Bilbao (M.M. Mendibe-Bilbao). Hospital Xeral-Ciés; Vigo, Pontevedra (D. Muñoz-García). Hospital Universitario Donostia; S. Sebastián (J. Olascoaga). Hospital Universitario Central de Asturias; Oviedo, Asturias (P. Oliva-Nacarino). Complejo Hospitalario Universitario; Santiago de Compostela, A Coruña (J.M. Prieto). Hospital Universitari Josep Trueta; Institut d'Investigació Biomèdica de Girona; Girona (Ll. Ramió-Torrentà). Hospital Universitari de Bellvitge; L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona (L. Romero-Pinel). Hospital Clínic; Barcelona (A. Saiz). Hospital Universitario de Basurto; Bilbao (A. Rodríguez-Antigüedad).

#### Correspondencia:

Dr. Óscar Fernández Fernández. Director del Instituto de Neurociencias Clínicas. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Avda. Carlos Haya, s/n. E-29010 Málaga.

#### E-mail:

oscar.fernandez.sspa@juntadeandalucia.es

#### Declaración de intereses:

El grupo de trabajo Post-ECTRIMS cuenta con una ayuda no condicionada a la educación médica

continuada de Teva Neuroscience España. O.F. declara haber recibido honorarios como consultor, asesor, conferenciante o moderador, y ha participado en ensayos clínicos y otros proyectos de investigación promovidos por Biogen-Idec, Bayer-Schering, Merck-Serono, Teva, Novartis, Almirall y Allergan. El resto de autores declara no tener ningún conflicto de interés en relación con este artículo.

**Nota:**

Todos los autores del grupo Post-ECTRIMS han contribuido por igual en la elaboración del manuscrito.

**Aceptado tras revisión externa:**  
14.07.14.

**Cómo citar este artículo:**

Fernández O, Álvarez-Cermeño JC, Arnal-García C, Arroyo-González R, Brieva LI, Calles-Hernández MC, et al. Revisión de las novedades presentadas en el XXIX Congreso del Comité Europeo para el Tratamiento e Investigación en Esclerosis Múltiple (ECTRIMS) (II). *Rev Neurol* 2014; 59: 307-16.

*English version available at [www.neurologia.com](http://www.neurologia.com)*

© 2014 Revista de Neurología

De particular importancia es la localización intracortical de las lesiones, que se pueden identificar con las técnicas de alto campo de 3-7 T, y con las secuencias DIR o PSIR. Diferentes trabajos han demostrado que su identificación aumenta la precisión del diagnóstico de EM en pacientes con síndrome clínico aislado [5]. Por otra parte, las lesiones de EM presentan un patrón de captación de gadolinio altamente sugestivo: en anillo incompleto abierto hacia la corteza en las lesiones corticales o yuxtacorticales, y abierto hacia el ventrículo en las lesiones periventriculares. Tras mencionar algunas recomendaciones de RM craneal y medular en el estudio de pacientes con EM (Tabla I), Wattjes [4] sugirió que, en la zona medular, la RM de alto campo no aporta demasiado rendimiento en el diagnóstico de la EM. Otras consideraciones que hay que tener en cuenta son la importancia de la RM en los síndromes radiológicos aislados (RIS), que actualmente una sola RM permite el diagnóstico de EM si cumple criterios de diseminación en tiempo y espacio, y que la RM medular es más útil en la evaluación inicial de un paciente con EM que en su seguimiento.

La RM basal es actualmente el biomarcador que ofrece más información a medio y largo plazo, por encima de la presencia de bandas oligoclonales y de los datos clínicos. Así lo demuestra el seguimiento de los síndromes neurológicos aislados de la cohorte del CEM-Cat de Barcelona, hasta la fecha la mayor cohorte prospectiva descrita, con un total de 1.000 pacientes con síndrome clínico aislado [6]. Los diferentes estudios realizados en fármacos inmunomoduladores (BENEFIT [7], REFLEX [8], PRECISE [9], TEMSO [10], FREEDOMS [11], TRANSFORMS [12] y CARE-MS I-II [13,14]) permiten evidenciar que la RM basal no permite predecir la respuesta al tratamiento. No obstante, la RM de control dentro del primer año de tratamiento sí que nos ayuda, de forma más fiable, a obtener esta información junto con datos clínicos, como demuestran los estudios que han utilizado la puntuación de Río [15-17] y su versión modificada [18].

Como nuevos resultados que se suman a la evidencia de los marcadores de respuesta al tratamiento en pacientes que inician tratamiento inmunomodulador, el estudio de Romeo et al [19], observacional retrospectivo en 700 pacientes con EM remitente recurrente (EMRR) y seguimiento medio de ocho años, confirma la capacidad de la RM para predecir un empeoramiento de la discapacidad a largo plazo. Asimismo, la actividad clínica y la actividad en la RM resultaron ser los mayores predictores del fallo de tratamiento a largo plazo, tal y como refleja el hecho de que los pacientes libres de enfer-

medad durante los dos primeros años mostraban un menor fallo al tratamiento a largo plazo.

El reto actual es determinar si la utilidad de la RM en la monitorización de la enfermedad y de la respuesta al tratamiento puede aplicarse a nivel individual como parte de la medicina personalizada.

### Tomografía de coherencia óptica

La precisión diagnóstica de la tomografía de coherencia óptica (OCT) aún es discutida para cada caso individual, si bien permite elaborar distintos patrones de afectación entre EM, neuromielitis óptica y casos de síndrome Susac, en los que muestra una reducción significativa en el espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina o en el volumen total macular en comparación con la EM [20]. Es una herramienta útil en la monitorización de tratamientos, como muestran algunos estudios con hallazgos de un posible efecto neuroprotector de la eritropoyetina en neuritis óptica y de un control del volumen macular con fingolimod [21], de ahí su utilidad potencial en estudios de neuroprotección.

### Monitorización clínica y paraclínica de la neurodegeneración, progresión y discapacidad

Los fenómenos de neurodegeneración parecen estar presentes desde el inicio de la enfermedad y, sin embargo, no se dispone de una medida de pérdida axonal de fácil aplicación y de bajo coste. Los potenciales evocados han demostrado buena correlación con la progresión de la discapacidad en la EM, y la OCT mide la capa de fibras nerviosas de la retina y el espesor de la capa celular ganglionar. La correlación entre medidas clínicas de progresión de la discapacidad –*Expanded Disability Status Scale* (EDSS)–, y las medidas de la OCT y de potenciales evocados ha sido investigada por Fernández et al [22]. El estudio, además de detectar una pérdida axonal en pacientes con EM, tanto en los ojos afectados de neuritis óptica como en los no afectados, ha revelado una buena correlación de la OCT con la EDSS, sobre todo de la capa celular ganglionar, y de los potenciales evocados motores con la OCT y la EDSS. Asimismo, la amplitud de los potenciales evocados motores es la medida que mejor se correlaciona con la progresión clínica y, por tanto, podría ser un buen biomarcador de progresión de la EM.

En otra línea, a nivel cerebral y medular existen determinados biomarcadores de RM convencionales y no convencionales. La cuestión es su especificidad para evaluar un proceso subyacente de afec-

tación neuronal y daño axonal, su sensibilidad al cambio y, en consecuencia, su utilidad para la evaluación del paciente a largo plazo y la evaluación de fármacos con neuroprotección (Tabla II).

**Biomarcadores de neurodegeneración en la resonancia magnética cerebral**

Las lesiones hipointensas en T<sub>1</sub> presentan un 40% de densidad axonal [23], lo cual indica que se trata de lesiones crónicas caracterizadas por un marcado daño neuroaxonal irreversible. Su relevancia clínica viene determinada por su elevado valor predictivo, ya que el cambio a 10 años en la puntuación de la EDSS se correlaciona con la combinación del número de lesiones en T<sub>1</sub> basales y el incremento en el volumen de estas lesiones [24].

La relevancia clínica de la pérdida de volumen cerebral se manifiesta por su buena correlación con la discapacidad física y cognitiva [25], y por su sensibilidad al cambio, ya que su evolución se asocia con la evolución e incremento de la discapacidad. Estos resultados probablemente mejoran con el análisis de la atrofia de la sustancia gris [26] porque, aunque más tardía, su aparición no es constante, sino que se incrementa en función de los estadios de la enfermedad. Su uso como marcador de neurodegeneración puede verse limitado por el efecto esperable de la quimiotoxicidad, en casos de fármacos con un potente efecto antiinflamatorio o de la resolución de toda la inflamación, como reflejan los resultados obtenidos en pacientes sometidos a inmunoblación y trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas, en los que, tras un mes de tratamiento, la atrofia se incrementa 10 veces más rápido [27]. Un estudio con ibudilast con probable acción neuroprotectora demostró tener efecto sobre la atrofia, aunque no existiera un efecto del fármaco sobre la inflamación [28].

La RM avanzada es mucho más específica del proceso patológico subyacente y permite cuantificar los fenómenos fisiopatológicos. Estudios de espectroscopia por RM han reflejado anomalías en términos de pérdida o disfunción mitocondrial neuroaxonal, determinada por una disminución en los niveles de N-acetil-aspartato. No obstante, su especificidad puede verse limitada por las dificultades técnicas o de reproducibilidad, afectando a los resultados de estudios multicéntricos de neuroprotección, como ocurrió en el estudio con acetato de glatiramero, en el que cada centro consideró una región diferente sobre la que colocar el área de interés a la hora de cuantificar [29].

La imagen por tensor de difusión (DTI) permite obtener valores de anisotropía fraccional o difusivi-

**Tabla I.** Recomendaciones prácticas en la resonancia magnética (RM) craneal y medular.

	3 T > 1,5 T
	Espesor de 3 mm
RM craneal	Contraste: 0,1 nmol de gadolinio/kg
	Secuencias PD/T <sub>2</sub> axial, FLAIR sagital y T <sub>1</sub> posgadolinio axial
	Opcional: DIR, T <sub>1</sub> pregadolinio, SWI, DTI, MTR y MRS
	Después de la RM craneal
	≥ 1 T
RM medular	Espesor de 3 mm
	Contraste: 0,1 nmol de gadolinio/kg
	Secuencias PD/T <sub>2</sub> axial, T <sub>1</sub> posgadolinio axial
	Opcional: T <sub>1</sub> + T <sub>2</sub> axial, FSE y STIR
Otras recomendaciones	Importancia de la RM en estados preclínicos (síndromes radiológicos aislados)
	Una sola RM puede ser diagnóstica de esclerosis múltiple
	Basalmente es importante disponer de una RM craneal y medular y, sobre todo, cervical
	La RM medular es importante en el diagnóstico diferencial de otras enfermedades que tienen lesiones craneales
	La RM medular es más útil al inicio de la enfermedad que en la fase de seguimiento
	RM craneal y medular de control en un paciente con síndrome clínico aislado: no siempre es necesario gadolinio para el diagnóstico de esclerosis múltiple
	La RM craneal de control con gadolinio es importante para monitorizar el tratamiento o la enfermedad

dad media, que reflejan alteración de la integridad tisular debido a desmielinización, daño axonal o gliosis, y valores de difusividad axial y radial, que, en modelos experimentales, correlacionan con daño axonal y desmielinización, respectivamente [30, 31]. Un trabajo reciente usando DTI ha demostrado que en pacientes con EM de pocos años de evolución y muy poca discapacidad existe una alteración de la integridad microestructural que afecta a prácticamente todo el cerebro. Además, las medidas más ampliamente alteradas eran las que reflejaban un daño predominante por desmielinización, mientras que las asociadas a daño axonal sólo estaban alteradas en regiones muy circunscritas de la sustancia gris, un aspecto coincidente con el hecho de que dichos pacientes presentaban muy poca atrofia cortical [32].

**Tabla II.** Biomarcadores de neurodegeneración en la imagen cerebral y medular.

	Reproducibilidad	Especificidad neural	Sensibilidad al cambio	Aplicabilidad actual en ensayos clínicos
<b>RM cerebral</b>				
Lesiones hipointensas	Buena	Moderada	Buena	Sí
Atrofia	Muy buena	Débil	Buena	Sí
Espectroscopia: NAA	Buena	Fuerte	Desconocida	Sí
DTI: difusividad axial	Moderada	Fuerte	Desconocida	No
	Fisiopatología	Valor clínico	Sensibilidad	Aplicabilidad
<b>RM medular</b>				
Atrofia	Buena	Bueno	Buena	Buena
Lesiones en T <sub>2</sub>	Débil	Débil	Moderada	Buena
Daño difuso	Moderada	Bueno	Moderada	Débil
Cambios funcionales	Débil	Moderado	Débil	Débil

DTI: imagen por tensor de difusión; NAA: N-acetil aspartato; RM: resonancia magnética.

El creciente interés por el estudio de la acumulación anómala de hierro por neuroimagen como potencial biomarcador de la RM se fundamenta en su relación con el estrés oxidativo y mecanismos derivados que llevan a la muerte neuronal [33], unido a los hallazgos de anatomía patológica que muestran un depósito de hierro dentro de las lesiones y en el borde, así como una acumulación en espacios perivasculares y en la sustancia gris profunda [34]. Las técnicas propuestas para evaluar la acumulación de hierro incluyen mapas del tiempo de relajación en T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub> y T<sub>2</sub>\* (R<sub>2</sub>\*), campo magnético de correlación, imagen de fase cuantitativa, imagen de saturación directa (DSI) e imagen de susceptibilidad magnética (DWI), siendo probablemente la más importante la ratio constante de relajación R<sub>2</sub>\*.

Hasta la fecha, la gran mayoría de los estudios que exploran las implicaciones clínicas derivadas de los depósitos de hierro en la EM han utilizado secuencias de RM ponderadas en T<sub>2</sub> para estimar indirectamente los niveles de hierro cerebrales vía señales de hipointensidad, y han demostrado una acumulación de hierro más pronunciada en estructuras de la sustancia gris profunda, como los ganglios de la base. La acumulación de hierro en estas regiones parece asociarse con la gravedad de la enfermedad, medida a través de la duración de la enfermedad y de la atrofia cerebral, así como con el rendimiento cognitivo, unos hallazgos que han sido en gran me-

didada confirmados por la aplicación de las nuevas y más avanzadas técnicas de mapeo del hierro. No obstante, aún estamos lejos de validar el mapa de relajación R<sub>2</sub>\* como marcador de neurodegeneración, cuyos datos de reproducibilidad y de sensibilidad al cambio deberán confirmarse a largo plazo.

La medida del cuerpo caloso se ha evaluado como biomarcador de imagen de progresión en las formas secundariamente progresivas (SP) [35]. Su determinación relativamente fácil y evidencias previas en medidas de atrofia son las premisas que permiten evaluar su posible utilidad a la hora de detectar cambios biológicamente significativos a un año. Este hecho ayudaría al diseño de los ensayos clínicos con menos pacientes y un menor tiempo de exposición. Esto es especialmente importante en las formas SP, considerando que sólo un 30% de los pacientes progresa a los dos años. Este estudio, que analizó un total de 348 pacientes con EMSP en el ensayo multicéntrico con dirucotida (MBP8289), evaluó la atrofia del cuerpo caloso y su relación con el *Paced Auditory Serial Addition Test* (PASAT). Los resultados mostraron que el área del cuerpo caloso se reducía un 1,2% el primer año y un 2,1% en los dos primeros años. Hubo una correlación entre el área del cuerpo caloso y el PASAT, pero no entre el cambio o la reducción el área del cuerpo caloso en el seguimiento a dos años y el PASAT.

### Biomarcadores de neurodegeneración en la médula espinal

La relevancia clínica de la atrofia medular ha quedado confirmada en estudios que han demostrado una correlación con el grado de discapacidad en las formas RR y progresivas, aunque no en el síndrome clínico aislado o en las formas benignas [36]. El análisis basado en vóxeles permite visualizar el área tridimensional de la médula no accesible con la sección transversal, y muestra una distribución no uniforme de la atrofia medular cervical, que afecta principalmente a la zona posterior y lateral [37]. A pesar de ello, aún existe una disociación clinicorradiológica, como demuestra la falta de correlación entre el número de lesiones y la atrofia.

En comparación con las técnicas no convencionales, la imagen por transferencia de magnetización (MTR) muestra una disminución en la ratio de transferencia de magnetización más acentuada en las formas progresivas [38]. Por su parte, la DTI refleja una disminución en los valores de anisotropía fraccional y un aumento de la difusividad media, con una correlación con la EDSS ( $r = 0,7$ ) más fuerte que la observada en el cerebro.

Como futuras medidas de atrofia medular, Kearney et al [39] han planteado la evaluación de las regiones pial y subpial, previamente no analizadas *in vivo*. Mediante MTR, estudiaron pacientes con síndrome clínico aislado y con EM en todas sus formas, con resultados de una disminución de las medidas de la MTR en pacientes con EM, pero no en aquellos con síndrome clínico aislado. Asimismo, la medida de la MTR estaba más disminuida en los pacientes con EMSP en relación con los que tenían EMRR, y se encontró una correlación entre las medidas de la MTR y la EDSS. No se encontraron diferencias entre el área cervical de los pacientes con síndrome clínico aislado y EMRR frente a los controles, aunque sí entre las formas SP y primariamente progresiva (PP) ( $p < 0,01$ ). La disminución de la MTR en esta región en los pacientes con EM podría estar reflejando una inflamación meníngea o desmielinización subpial.

Junto con la médula espinal, la retina se encuentra comúnmente afectada en la EM. Constituyen, por tanto, dos regiones óptimas para estudiar posibles relaciones entre estructura y función, e identificar alteraciones que ofrezcan una visión más completa de los fenómenos relacionados con la discapacidad en la EM. Esta hipótesis justificó el novedoso trabajo liderado por Oh [40], con el objetivo de analizar correlaciones entre la afectación medular y retiniana en la EM. Para ello, utilizaron RM cuantitativa con DTI y MTR, además de OCT y medidas clínicas. Los resultados mostraron correlaciones significativas entre el área transversa, anisotropía fraccional, difusividad perpendicular y la capa de fibras nerviosas de la retina ( $p = 0,01$ ;  $p = 0,002$ ;  $p = 0,001$ , respectivamente), y la capa de células ganglionares y plexiforme interna ( $p = 0,003$ ;  $p = 0,003$ ;  $p = 0,01$ , respectivamente). Los modelos multivariantes de disfunción clínica, con medidas de atrofia cerebral, medular y retiniana, mostraron que el área transversa y el espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina guardaban una relación independiente con la agudeza visual ( $p = 0,04$ ;  $p = 0,002$ , respectivamente) y sensibilidad vibratoria ( $p = 0,01$ ;  $p = 0,05$ ). El área de la médula cervical se relacionó con la EDSS, la puntuación en la *Multiple Sclerosis Functional Composite* y la fuerza proximal de las extremidades inferiores. La fracción del parénquima cerebral únicamente se relacionó con la *Multiple Sclerosis Functional Composite*. Estos hallazgos sugieren que la médula espinal y la retina reflejan de manera independiente procesos patológicos relacionados con la discapacidad, que no resultan evidentes en medidas de atrofia cerebral, y ponen de manifiesto la importancia de combinar medidas

de compartimentos únicos del sistema nervioso central para ofrecer una visión más completa de los fenómenos, tanto regionales como globales, que conducen a la discapacidad de los pacientes.

### Nuevas aproximaciones a la inflamación inicial y afectación neuronal

La aparición y progresión de la enfermedad durante el curso de la EM queda parcialmente explicada por los estudios actuales de imagen. Aún existen dudas respecto al comienzo de la degeneración axonal, y la existencia de una relación entre la sustancia blanca y la sustancia gris, y entre la atrofia y la integridad neuronal. La tomografía por emisión de positrones (PET) se muestra como herramienta prometedora para la obtención de una visión distinta de la patofisiología de la enfermedad, gracias al uso de marcadores a nivel celular o molecular. Hay estudios que han demostrado una correlación inversa entre la unión de  $^{11}\text{C}$ -flumaneilo, un antagonista del receptor de benzodiazepinas marcador de integridad neuronal, y el grosor cortical en la corteza sensitivomotora, y una falta de correlación con el grosor cortical en la corteza frontal o parietal asociativa. Estos hallazgos llevan a plantear que previamente a la atrofia cortical ya existe una desestructuración de la corteza y que probablemente no estén relacionadas. Asimismo, la ausencia de relación entre la destrucción axonal, medida por  $^{11}\text{C}$ -flumaneilo, y la destrucción de los diferentes tractos apunta a una afectación neuronal cortical independiente de la patología de la sustancia blanca. Por otro lado, la afectación neuronal precoz queda reflejada por una reducción de la unión del marcador  $^{11}\text{C}$ -flumaneilo en las lesiones corticales y en la zona donde no hay lesiones, en estadios muy precoces de la enfermedad. Además, es un marcador de microglía que ha demostrado una relación entre la inflamación por activación microglial y discapacidad [41]. En línea con lo expuesto, Freeman et al [42] han cuantificado y mapeado el daño neuronal en pacientes con síndrome clínico aislado y EMRR mediante PET con  $^{11}\text{C}$ -flumaneilo. Los resultados han demostrado que existe un descenso cortical de los receptores benzodiazepínicos de carácter difuso y predominio frontal, parietal y de los lóbulos temporales que no se correlaciona con las áreas de atrofia visualizadas mediante el programa de análisis de imagen Freesurfer. El estudio concluye que el marcador  $^{11}\text{C}$ -flumaneilo podría ser un marcador de afectación neuronal, y que la afectación cortical ocurre de forma temprana, antes de que la atrofia comience a ser detectable.

La proteína de traslocación mitocondrial (TSPO) está sobreexpresada en la microglía activada. Estudios previos con el trazador PET para la TSPO  $^{11}\text{C}$ -PK11195 han demostrado la relación entre la inflamación mediada por la microglía y la discapacidad [41], unos hallazgos que nuevamente muestran una afectación microglial previa a la aparición de lesiones de la sustancia blanca sobre la base de estudios en modelos animales que muestran un aumento de la captación de  $^{18}\text{F}$ -PRB111 en zonas de microglía activada [43]. Colasanti et al [44] han evaluado la unión específica del marcador  $^{18}\text{F}$ -PBR111 al receptor TSPO como medida del estado cerebral alrededor de las lesiones. En pacientes con EM y que debían ser homocigotos para el gen *TSPO*, por diferencias en la afinidad de captación encontradas en estudios previos debidas al polimorfismo rs6971SNP del gen *TSPO* [45], midieron las lesiones en  $T_2$ , el volumen perilesional y el área no lesional con medidas de MTR normal o reducida. Los resultados mostraron una afectación microglial mayor en las regiones lesionales, perilesionales y no lesionales, con reducida afectación de la MTR en comparación con las regiones no lesionales con normal afectación de la MTR. En conclusión, la actividad microglial puede evaluarse de forma cuantitativa en el cerebro humano *in vivo* mediante PET-TSPO. Esta técnica muestra un aumento de la captación en lesiones de la sustancia blanca y áreas perilesionales, y un aumento de la captación en las áreas de lesión de la sustancia blanca y perilesionales con bajo MTR. La técnica PET-TSPO puede ser de utilidad para medir la inmunidad innata.

El posible impacto de la actividad de los macrófagos en la desestructuración tisular ha sido estudiado por el grupo de Maarouf [46] sobre la base de la conocida implicación de la infiltración macrofágica en los procesos inflamatorios de la enfermedad. Para ello determinaron la prevalencia de captación de nuevos agentes de contraste, USPIO, específicos de macrófagos, en pacientes con síndrome clínico aislado. Los resultados mostraron que las lesiones USPIO (+) presentan un grado de afectación tisular a los 12 meses mayor que las lesiones Gd (+), es decir, existe una mayor destrucción tisular en las lesiones con macrófagos.

### Imagen funcional y conectividad neural en la esclerosis múltiple

#### Reorganización cortical adaptativa

Las medidas convencionales de RM tienen una mala correlación con la discapacidad, y una de las cau-

sas es la reorganización cortical funcional que se presenta desde el síndrome neurológico aislado o la forma RR, limitando las consecuencias del daño estructural. Los estudios con RM funcional (RMf) en pacientes con esclerosis múltiple muestran cómo la existencia de un daño tisular mínimo, en estadios iniciales de la enfermedad, induce una activación de redes neuronales cognitivas, es decir, una activación cortical compensatoria, en relación con determinadas tareas cognitivas.

Esto se puso de manifiesto en un estudio en el que en 10 pacientes con síndrome clínico aislado, al realizar el PASAT, presentaron una mayor activación que los controles en RMf en regiones relacionadas con funciones ejecutivas: corteza frontal derecha, corteza prefrontal bilateral y hemiserebello derecho. Esta neuroplasticidad cerebral podría enmascarar manifestaciones clínicas de afectación cognitiva en estadios iniciales de la enfermedad [47].

Esta reorganización en las redes neuronales cognitivas o esta activación cortical compensatoria inicialmente serían más evidentes en pacientes con mayor afectación cognitiva, en formas RR y todavía más en pacientes con formas SP. Pero, en fases más avanzadas, con la progresión de la enfermedad se produciría una claudicación de esta capacidad de reorganización, disminuyendo la actividad compensatoria. Distintos estudios han intentado demostrar esta teoría, sugiriendo que al inicio del curso de la enfermedad se produce un reclutamiento de las áreas implicadas en una determinada tarea. A medida que avanza la enfermedad, con el acúmulo de daño estructural y disminución de la reserva neuronal, las mismas tareas reclutarán áreas corticales no implicadas habitualmente [48,49]. En este sentido, la EM benigna tiene un patrón similar al síndrome clínico aislado, sin reclutamiento de áreas contralaterales como ocurre en la EM de larga evolución, que sí acumula discapacidad [49]. De la misma manera ocurre en la EM pediátrica con curso RR; cuando no acumula discapacidad, mantiene una reserva funcional conservada que probablemente contribuya a explicar la evolución clínica favorable a corto y medio plazo [50].

#### Plasticidad maladaptativa

La conectividad mal adaptada, es decir, un reclutamiento anómalo de áreas no implicadas en la tarea específica, puede ser en parte responsable de la discapacidad. En un estudio se observó un reclutamiento anormal de los circuitos frontotálámicos que puede relacionarse con la fatiga inducida por interferón  $\beta$ -1a [51]; en la EMPP se reclutan áreas no

habituales, como la ínsula [52], y en la forma SP puede llegar a observarse una disminución de la actividad de áreas clásicas del sistema motor, como el área sensitivomotora y el cerebelo [53].

### Deterioro de la reserva funcional y conectividad funcional alterada

El deterioro de la reserva funcional consiste en la incapacidad de reclutamiento de áreas habituales implicadas en una tarea concreta conforme aumenta su complejidad. En la EM temprana, con bajas necesidades de activación, la reserva funcional es elevada; sin embargo, cuando la tarea es más compleja y las necesidades más elevadas, esta reserva funcional claudica [54]. De este modo cambian los modelos de activación en EM frente a controles que se observan en redes cognitivas y motoras [55,56]. Las intervenciones que promueven la neuroplasticidad adaptativa pueden contribuir a la recuperación funcional de las áreas afectadas [56,57].

En los casos de RIS, definidos como sujetos asintomáticos con una RM característica de EM, no se había explorado hasta la fecha si el daño tisular se encuentra asociado a una conectividad funcional alterada, siendo éste el objetivo del trabajo presentado por Giorgio et al [58]. Los resultados mostraron un daño macroscópico, por medidas de RM convencional, similar en pacientes con RIS y EMRR, y un daño en los tractos de la sustancia blanca, por anisotropía fraccional, similar en los RIS y la EMRR. Sin embargo, por RMf, los pacientes con RIS muestran una coactivación del circuito sensitivomotor similar a los sujetos controles, y menor a la observada en pacientes con EMRR. Como posibles explicaciones, los autores concluyen que en los RIS no se precisan todavía mecanismos de compensación, o bien que en los RIS no hay maladaptación que pueda contribuir a la presentación de los síntomas.

La imagen de conectividad global por DTI ofrece ventajas sobre las técnicas convencionales. En la EM es sensible a los cambios microestructurales de la sustancia blanca de apariencia normal [59], aunque sin ser específica de los tractos cerebrales, información que sí proporciona la tractografía por DTI al mostrar la conectividad cerebral vía tractos. Entre las técnicas prometedoras para detectar cambios en la conectividad cerebral se encuentra el mapeo de conectividad anatómica, que se basa en una tractografía cerebral global, y proporciona los índices y mapas de conectividad entre vóxeles y el resto del cerebro. Su aplicación en pacientes con formas RR y SP ha demostrado una correlación más fuerte entre los cambios en el mapeo de conectividad ana-

tómica en los tractos motores y la afectación motora basada en la EDSS, en comparación con la DTI (datos no publicados).

### Redes y alteraciones cognitivas

Se ha propuesto que la ‘desconexión’ entre regiones, nodos funcionales o áreas cerebrales producida por las lesiones en la sustancia blanca es uno de los mecanismos por los que se produciría la afectación cognitiva en la EM. En un estudio realizado con DTI en pacientes con EM se encontró una correlación entre el grado de afectación en las baterías neuropsicológicas y la reducción de la fracción de anisotropía de los tractos de la sustancia blanca que conectan las áreas corticales implicadas en la realización de los test y en la activación compensatoria de otras áreas [60]. Otro trabajo similar, también con tractografía, propone que la cuantificación del daño en los tractos de la sustancia blanca estratégicos, como la región cingular, permitiría explicar mejor el estado cognitivo de los pacientes que otros parámetros, como la afectación global de los tractos, la atrofia cerebral o la carga lesional en T<sub>2</sub>. La lesión en estos tractos estratégicos produciría un síndrome de desconexión que contribuiría de forma determinante al declinar cognitivo [61].

El deterioro cognitivo es común en la EM y afecta en torno al 45-60% de los pacientes, de ahí su relevancia e interés creciente en los últimos años. Existen herramientas de valoración y medida del deterioro cognitivo, algunas ampliamente validadas, como los tests neuropsicológicos *Rao Brief Repeatable Neuropsychological Battery* y *Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis*, que aunque compuestos por distintos subtests que exploran diferentes dominios, han demostrado tener una sensibilidad comparable para diagnosticar alteraciones cognitivas en la EM. El *Symbol Digit Modality Test* (SDMT) es el subtest que ha demostrado una mayor sensibilidad [62]. Estas dos escalas ayudan en la detección precoz del deterioro cognitivo y en la elaboración de estrategias de tratamiento y manejo durante el seguimiento del paciente. No obstante, son escalas extensas y difíciles de aplicar, por lo que en la práctica clínica pasan a ser sustituidas por las escalas de cribado SDMT o *Multiple Sclerosis Neuropsychological Screening Questionnaire*, que además de poder utilizarse como cribado, han demostrado ser fiables para monitorizar la afectación cognitiva a largo plazo, independientemente de la lengua y de la región del mundo donde se apliquen (el estudio se realizó en 21 países en 14 lenguas diferentes), aunque el SDMT mostró cierto efecto aprendizaje [63],

y se presentan como prometedoras alternativas. De hecho, en un estudio incluso se ha planteado la posibilidad de sustituir el PASAT por el SDMT en la escala funcional compuesta, al demostrar un mayor poder diagnóstico y sencillez de administración [64]. El grupo de Benedict [65] ha presentado una nueva batería neuropsicológica llamada *Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis*, compuesta por el SDMT, la versión 2 del *California Verbal Learning Test* y la versión revisada del test de memoria visuoespacial, que está en proceso de validación para su utilización en consultas con poco personal, escasos recursos y sin formación específica en neuropsicología.

### Conclusiones

Las secuencias convencionales de EM siguen siendo básicas para el diagnóstico, el diagnóstico diferencial y el seguimiento de la enfermedad. La RM cervical es especialmente informativa a nivel basal, la RM no predice bien la respuesta al tratamiento, y la RM de control durante los dos primeros años de tratamiento predice el pronóstico a medio y largo plazo.

Las nuevas técnicas de RM ayudan a evaluar el proceso de neurodegeneración, y algunas de las nuevas secuencias son más específicas del daño neuronal-axonal [66]. No obstante, es necesaria una mejora en la sensibilidad a los cambios y aplicabilidad para que puedan utilizarse como marcadores sustitutivos de neurodegeneración. La RM de campo muy alto aporta un mejor conocimiento de la carga lesional en términos de lesiones, distribución y heterogeneidad, y permite medir la afectación subpial *in vivo*, y los estudios con PET ofrecen una visión distinta de la fisiopatología de la enfermedad, mostrando que es más importante la afectación de la microestructura tisular que las medidas de atrofia. El comportamiento de las lesiones con PET y la posibilidad de evaluar la afectación microglial une, quizá por primera vez, fisiopatología e imagen. La relación entre la afectación retiniana por OCT y la afectación medular en la RM refleja de manera independiente procesos patológicos relacionados con la discapacidad no evidentes en medidas de atrofia cerebral.

Los estudios de imagen funcional y conectividad neural en EM muestran que existe una reorganización cortical cuyo balance con el daño estructural es responsable de la discapacidad. La neuroplasticidad también se produce en redes neuronales cognitivas, y su actividad y conexiones en medidas de RMf podrían utilizarse como marcador del estado cognitivo del paciente. Las intervenciones que pro-

mueven la neuroplasticidad pueden contribuir a la recuperación funcional.

En el horizonte del tratamiento de la EM hay numerosos fármacos con diferentes mecanismos de acción [67], aunque son necesarias nuevas estrategias y algoritmos terapéuticos, biomarcadores y medidas de evaluación de la progresión secundaria, y registros a largo plazo para evaluar la seguridad.

### Bibliografía

1. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011; 69: 292-302.
2. Solomon AJ, Klein EP, Bourdette D. 'Undiagnosing' multiple sclerosis: the challenge of misdiagnosis in MS. *Neurology* 2012; 78: 1986-91.
3. Tallantyre EC, Dixon JE, Donaldson I, Owens T, Morgan PS, Morris PG, et al. Ultra-high-field imaging distinguishes MS lesions from asymptomatic white matter lesions. *Neurology* 2011; 76: 534-9.
4. Wattjes M. How and when should brain and spinal cord MRI be performed in the diagnostic process? 29th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis. Copenhagen, Denmark. 2013.
5. Filippi M, Rocca MA, Calabrese M, Sormani MP, Rinaldi F, Perini P, et al. Intracortical lesions: relevance for new MRI diagnostic criteria for multiple sclerosis. *Neurology* 2010; 75: 1988-94.
6. Tintoré M, Rovira A, Río J, Otero S, Arrambide G, Tur C, et al. 1000 clinically isolated syndromes (CIS): the 'Barcelona CIS inception cohort'. 29th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis. Copenhagen, Denmark. 2013.
7. Kappos L, Polman CH, Freedman MS, Edan G, Hartung HP, Miller DH, et al. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology* 2006; 67: 1242-9.
8. Comi G, De SN, Freedman MS, Barkhof F, Polman CH, Uitdehaag BM, et al. Comparison of two dosing frequencies of subcutaneous interferon beta-1a in patients with a first clinical demyelinating event suggestive of multiple sclerosis (REFLEX): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2012; 11: 33-41.
9. Comi G, Martinelli V, Rodegher M, Muiola L, Bajenaru O, Carra A, et al. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 1503-11.
10. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, Comi G, Kappos L, Olsson TP, et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2011; 365: 1293-303.
11. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 387-401.
12. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Khatri BO, Montalban X, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 402-15.
13. Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, Confavreux C, Fox EJ, Hartung HP, et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012; 380: 1819-28.
14. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, Cohen JA, Confavreux C, Fox EJ, et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012; 380: 1829-39.
15. Río J, Rovira A, Tintoré M, Huerga E, Nos C, Téllez N, et al. Relationship between MRI lesion activity and response to

IFN-beta in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2008; 14: 479-84.

16. Río J, Comabella M, Montalban X. Predicting responders to therapies for multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2009; 5: 553-60.
17. Río J, Castillo J, Rovira A, Tintoré M, Sastre-Garriga J, Horga A, et al. Measures in the first year of therapy predict the response to interferon beta in MS. *Mult Scler* 2009; 15: 848-53.
18. Sormani MP, Río J, Tintoée M, Signori A, Li D, Cornelisse P, et al. Scoring treatment response in patients with relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler* 2013; 19: 605-12.
19. Romeo M, Martinelli V, Rodegher M, Moiola M, Colombo B, Messina M, et al. Early predictors of long-term disability progression in relapsing-remitting multiple sclerosis patients treated with disease-modifying treatments. 29th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis. Copenhagen, Denmark. 2013.
20. Brandt AU, Zimmermann H, Kaufhold F, Promesberger J, Schippling S, Finis D, et al. Patterns of retinal damage facilitate differential diagnosis between Susac syndrome and MS. *PLoS One* 2012; 7: e38741.
21. Nolan R, Gelfand JM, Green AJ. Fingolimod treatment in multiple sclerosis leads to increased macular volume. *Neurology* 2013; 80: 139-44.
22. Fernández V, Postigo M, Urbaneja P, León A, Alonso A, Guerrero M, et al. Comparing objective measures of neurodegeneration in multiple sclerosis (MS). 29th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis. Copenhagen, Denmark. 2013.
23. Van Waesberghe JH, Kamphorst W, De Groot CJ, Van Walderveen MA, Castelijns JA, Ravid R, et al. Axonal loss in multiple sclerosis lesions: magnetic resonance imaging insights into substrates of disability. *Ann Neurol* 1999; 46: 747-54.
24. Giorgio A, Stromillo ML, Bartolozzi ML, Rossi F, Battaglini M, De Leucio A, et al. Relevance of hypointense brain MRI lesions for long-term worsening of clinical disability in relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler* 2014; 20: 214-9.
25. Fisher E, Rudick RA, Simon JH, Cutter G, Baier M, Lee JC, et al. Eight-year follow-up study of brain atrophy in patients with MS. *Neurology* 2002; 59: 1412-20.
26. Fisher E, Lee JC, Nakamura K, Rudick RA. Gray matter atrophy in multiple sclerosis: a longitudinal study. *Ann Neurol* 2008; 64: 255-65.
27. Chen JT, Collins DL, Atkins HL, Freedman MS, Galal A, Arnold DL. Brain atrophy after immunoablation and stem cell transplantation in multiple sclerosis. *Neurology* 2006; 66: 1935-7.
28. Barkhof F, Hulst HE, Drulovic J, Uitdehaag BM, Matsuda K, Landin R. Ibudilast in relapsing-remitting multiple sclerosis: a neuroprotectant? *Neurology* 2010; 74: 1033-40.
29. Sajja BR, Narayana PA, Wolinsky JS, Ahn CW. Longitudinal magnetic resonance spectroscopic imaging of primary progressive multiple sclerosis patients treated with glatiramer acetate: multicenter study. *Mult Scler* 2008; 14: 73-80.
30. Budde MD, Xie M, Cross AH, Song SK. Axial diffusivity is the primary correlate of axonal injury in the experimental autoimmune encephalomyelitis spinal cord: a quantitative pixelwise analysis. *J Neurosci* 2009; 29: 2805-13.
31. Feng S, Hong Y, Zhou Z, Jinsong Z, Xiaofeng D, Zaizhong W, et al. Monitoring of acute axonal injury in the swine spinal cord with EAE by diffusion tensor imaging. *J Magn Reson Imaging* 2009; 30: 277-85.
32. Lufriu S, Martínez-Heras E, Fortea J, Blanco Y, Berenguer J, Gabilondo I, et al. Cognitive functions in multiple sclerosis: impact of gray matter integrity. *Mult Scler* 2014; 20: 424-32.
33. Khalil M, Teunissen C, Langkammer C. Iron and neurodegeneration in multiple sclerosis. *Mult Scler Int* 2011; 2011: 606807.
34. Bagnato F, Hametner S, Yao B, van GP, Merkle H, Cantor FK, et al. Tracking iron in multiple sclerosis: a combined imaging and histopathological study at 7 Tesla. *Brain* 2011; 134: 3602-15.
35. Kang H, Tam R, Traboulsee A, Zhao Y, Riddehough A, Freedman M. Corpus callosum atrophy in a large SPMS cohort and its correlation with PASAT as a cognitive marker. 29th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis. Copenhagen, Denmark. 2013.
36. Rocca MA, Horsfield MA, Sala S, Copetti M, Valsasina P, Mesaros S, et al. A multicenter assessment of cervical cord atrophy among MS clinical phenotypes. *Neurology* 2011; 76: 2096-102.
37. Valsasina P, Rocca MA, Horsfield MA, Absinta M, Messina R, Caputo D, et al. Regional cervical cord atrophy and disability in MS: a voxel-based analysis. *Radiology* 2013; 266: 853-61.
38. Filippi M, Inglesse M, Rovaris M, Sormani MP, Horsfield P, Iannucci PG, et al. Magnetization transfer imaging to monitor the evolution of MS: a 1-year follow-up study. *Neurology* 2000; 55: 940-6.
39. Kearney H, Yiannakas M, Samson R, Wheeler-Kingshott C, Ciccarelli O. Evaluation of MTR-derived pial and subpial abnormalities in the MS spinal cord. 29th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis. Copenhagen, Denmark. 2013.
40. Oh J, Sotirchos E, Saidha S, Whetstone A, Chen M, Newsome S. Relationships between quantitative spinal cord MRI and retinal layers in multiple sclerosis. 29th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis. Copenhagen, Denmark. 2013.
41. Politis M, Giannetti P, Su P, Turkheimer F, Keihaninejad S, Wu K, et al. Increased PK11195 PET binding in the cortex of patients with MS correlates with disability. *Neurology* 2012; 79: 523-30.
42. Freeman D, García-Lorenzo M, Bottin L, Bodini B, Assouad R, Tourbah A, et al. Evidence of widespread cortical neuronal damage in patients with multiple sclerosis: a surface-based study using PET with [11C]-flumazenil. 29th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis. Copenhagen, Denmark. 2013.
43. Mattner F, Staykova M, Berghofer P, Wong HJ, Fordham S, Callaghan P, et al. Central nervous system expression and PET imaging of the translocator protein in relapsing-remitting experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Nucl Med* 2013; 54: 291-8.
44. Colasanti A, Guo Q, Mulhert N, Giannetti P, Onega M, Ciccarelli O, et al. [18F]PBR111 binding in lesional and peri-lesional multiple sclerosis white matter. 29th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis. Copenhagen, Denmark. 2013.
45. Guo Q, Colasanti A, Owen DR, Onega M, Kamalakaran A, Bennacef I, et al. Quantification of the specific translocator protein signal of 18F-PBR111 in healthy humans: a genetic polymorphism effect on in vivo binding. *J Nucl Med* 2013; 54: 1915-23.
46. Maarouf A, Ferre J, Zaaaroui W, Le Troter A, Bannier E, Barillot C, et al. Impact of macrophagic activity on tissue destructure in patients suffering from clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis: a multicentric USPIO enhancement study at 3T. 29th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis. Copenhagen, Denmark. 2013.
47. Audoin B, Ibarrola D, Ranjeva JP, Confort-Gouny S, Malikova I, Ali-Cherif A, et al. Compensatory cortical activation observed by fMRI during a cognitive task at the earliest stage of MS. *Hum Brain Mapp* 2003; 20: 51-8.
48. Loitfelder M, Fazekas F, Petrovic K, Fuchs S, Ropele S, Wallner-Blazek M, et al. Reorganization in cognitive networks with progression of multiple sclerosis: insights from fMRI. *Neurology* 2011; 76: 526-33.
49. Rocca MA, Colombo B, Falini A, Ghezzi A, Martinelli V, Scotti G, et al. Cortical adaptation in patients with MS: a cross-sectional functional MRI study of disease phenotypes. *Lancet Neurol* 2005; 4: 618-26.
50. Rocca MA, Absinta M, Ghezzi A, Moiola L, Comi G, Filippi M. Is a preserved functional reserve a mechanism limiting clinical impairment in pediatric MS patients? *Hum Brain Mapp* 2009; 30: 2844-51.
51. Rocca MA, Agosta F, Colombo B, Mezzapesa DM, Falini A, Comi G, et al. fMRI changes in relapsing-remitting multiple sclerosis patients complaining of fatigue after IFNbeta-1a injection. *Hum Brain Mapp* 2007; 28: 373-82.

52. Filippi M, Rocca MA, Falini A, Caputo D, Ghezzi A, Colombo B, et al. Correlations between structural CNS damage and functional MRI changes in primary progressive MS. *Neuroimage* 2002; 15: 537-46.
53. Rocca MA, Ceccarelli A, Rodegher M, Misci P, Riccitelli G, Falini A, et al. Preserved brain adaptive properties in patients with benign multiple sclerosis. *Neurology* 2010; 74: 142-9.
54. Tortorella C, Romano R, Direnzo V, Taurisano P, Zoccolella S, Iaffaldano P, et al. Load-dependent dysfunction of the putamen during attentional processing in patients with clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2013; 19: 1153-60.
55. Cader S, Cifelli A, Abu-Omar Y, Palace J, Matthews PM. Reduced brain functional reserve and altered functional connectivity in patients with multiple sclerosis. *Brain* 2006; 129: 527-37.
56. Mezzapesa DM, Rocca MA, Rodegher M, Comi G, Filippi M. Functional cortical changes of the sensorimotor network are associated with clinical recovery in multiple sclerosis. *Hum Brain Mapp* 2008; 29: 562-73.
57. Parisi L, Rocca MA, Mattioli F, Copetti M, Capra R, Valsasina P, et al. Changes of brain resting state functional connectivity predict the persistence of cognitive rehabilitation effects in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2014; 20: 686-94.
58. Giorgio A, Stromillo M, Rossi F, de Leucio A, Hakiki B, Portaccio E. Preserved functional connectivity in radiologically isolated syndrome. 29th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis. Copenhagen, Denmark. 2013.
59. Preziosa P, Rocca MA, Mesaros S, Pagani E, Stosic-Opincal T, Kacar K, et al. Intrinsic damage to the major white matter tracts in patients with different clinical phenotypes of multiple sclerosis: a voxelwise diffusion-tensor MR study. *Radiology* 2011; 260: 541-50.
60. Dineen RA, Vilisaar J, Hlinka J, Bradshaw CM, Morgan PS, Constantinescu CS, et al. Disconnection as a mechanism for cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Brain* 2009; 132: 239-49.
61. Mesaros S, Rocca MA, Kacar K, Kostic J, Copetti M, Stosic-Opincal T, et al. Diffusion tensor MRI tractography and cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neurology* 2012; 78: 969-75.
62. Strober L, Englert J, Munschauer F, Weinstock-Guttman B, Rao S, Benedict RH. Sensitivity of conventional memory tests in multiple sclerosis: comparing the Rao Brief Repeatable Neuropsychological Battery and the Minimal Assessment of Cognitive Function in MS. *Mult Scler* 2009; 15: 1077-84.
63. Morrow SA, O'Connor PW, Polman CH, Goodman AD, Kappos L, Lublin FD, et al. Evaluation of the symbol digit modalities test (SDMT) and MS neuropsychological screening questionnaire (MSNQ) in natalizumab-treated MS patients over 48 weeks. *Mult Scler* 2010; 16: 1385-92.
64. Drake AS, Weinstock-Guttman B, Morrow SA, Hojnacki D, Munschauer FE, Benedict RH. Psychometrics and normative data for the Multiple Sclerosis Functional Composite: replacing the PASAT with the Symbol Digit Modalities Test. *Mult Scler* 2010; 16: 228-37.
65. Amato M, Portaccio E, Nicolai C, Hakiki B, Goretti B, Martinelli V, et al. The brief international cognitive assessment for multiple sclerosis (BICAMS): normative values with gender, age and education corrections in the Italian population. 29th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis. Copenhagen, Denmark. 2013.
66. Fernández O, Álvarez-Cermeño JC, Arnal-García C, Arroyo-González R, Brieva LI, Calles-Hernández MC, et al. Revisión de las novedades presentadas en el XXIX Congreso del Comité Europeo para el Tratamiento e Investigación en Esclerosis Múltiple (ECTRIMS) (I). *Rev Neurol* 2014; 59: 269-80.
67. Fernández O, Álvarez-Cermeño JC, Arnal-García C, Arroyo-González R, Brieva LI, Calles-Hernández MC, et al. Revisión de las novedades presentadas en el XXIX Congreso del Comité Europeo para el Tratamiento e Investigación en Esclerosis Múltiple (ECTRIMS) (III). *Rev Neurol* 2014 [in press].

### Review of the novelties presented at the 29th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) (II)

**Summary.** The most relevant data presented at the 29th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS), held in October 2013 in Denmark, were summarised at the sixth edition of the Post-ECTRIMS Expert Meeting, held in Madrid in October 2013, resulting in this review, which is being published in three parts. This second part of the Post-ECTRIMS review focuses on diagnostic imaging and differential diagnosis, the clinical and paraclinical monitoring of neurodegeneration, progression and disability, and functional imaging and neural connectivity. It is clear that conventional multiple sclerosis sequences remain essential for the diagnosis, differential diagnosis and disease monitoring, that new MRI techniques help to assess the neurodegenerative process, and that some of the new sequences are more specific to neuroaxonal injury. Very high field magnetic resonance imaging allows better understanding of the lesion load, distribution and heterogeneity of the lesions, and positron emission tomography studies offer new insight into the pathophysiology of the disease. Functional imaging and neural connectivity studies show that there is cortical reorganisation in multiple sclerosis, whose equilibrium with structural damage is responsible for the impairment.

**Key words.** Functional imaging. Magnetic resonance imaging. Multiple sclerosis. Neural connectivity. Optical coherence tomography. Positron emission tomography.