

## **POSIBLE CORRELACIÓN DEL DETERIORO COGNITIVO Y FÍSICO EN UNA COHORTE DE PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE CON LAS ALTERACIONES DE LA PERFUSIÓN DE LA SG MEDIDAS CON LA TÉCNICA DE ARTERIAL SPIN LABELLING (ASL)**

### AUTORES

*Mar Jiménez de la Peña*

*[cataldo@telefonica.net](mailto:cataldo@telefonica.net)*

*Ignacio Casanova Peña.*

*Pablo García-Polo García*

*Miguel López Gavilán*

*Norberto Malpica*

*Margarita Rubio Alonso*

*Rafael Arroyo González*

*Vicente Martínez de Vega.*

### CENTROS COLABORADORES

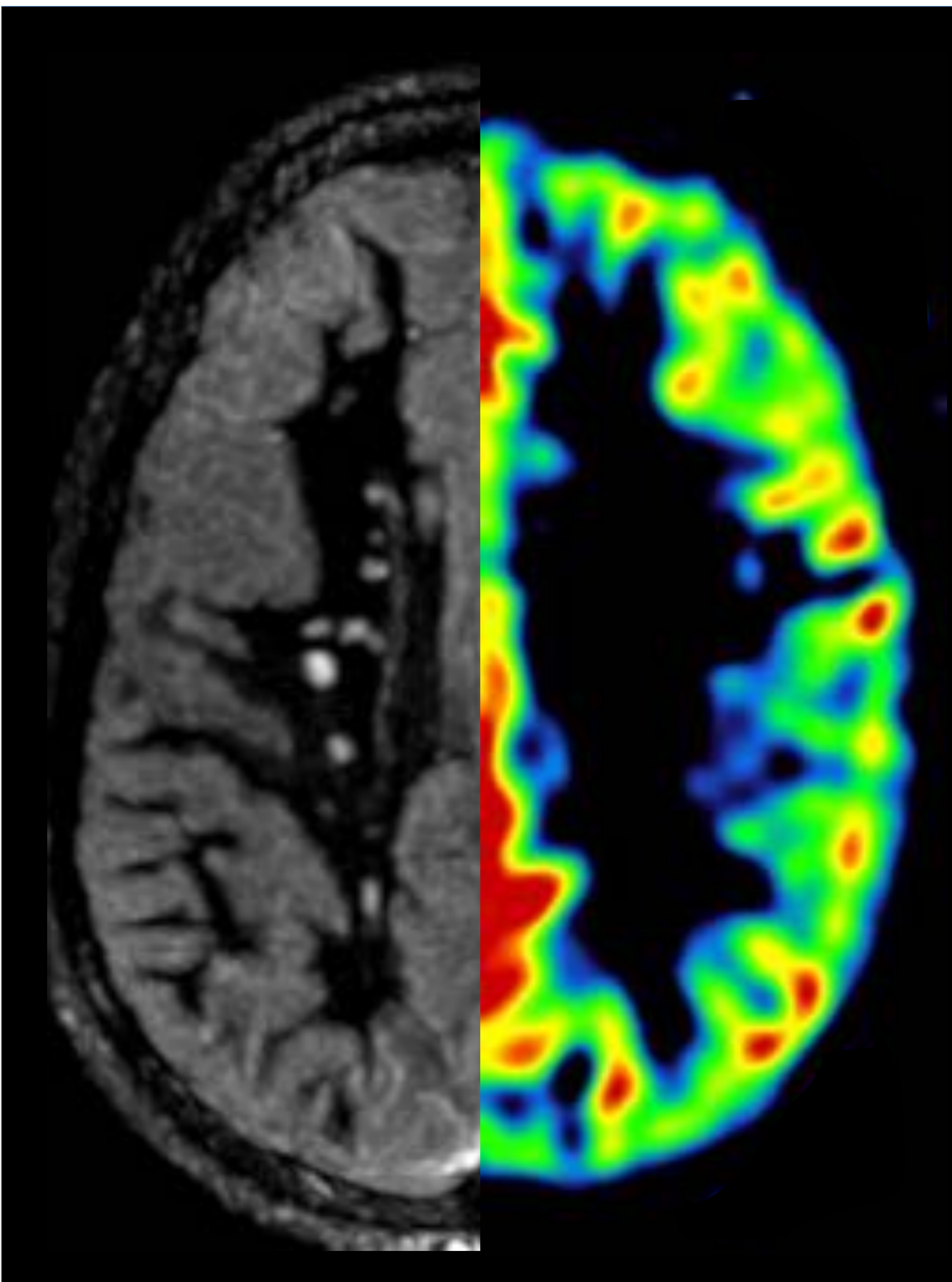
*Hospital Universitario QuirónSalud Madrid*

*Grupo Científico clínico GE Madrid, España*

*Laboratorio de Imagen Médica Universidad*

*Rey Juan Carlos Madrid*

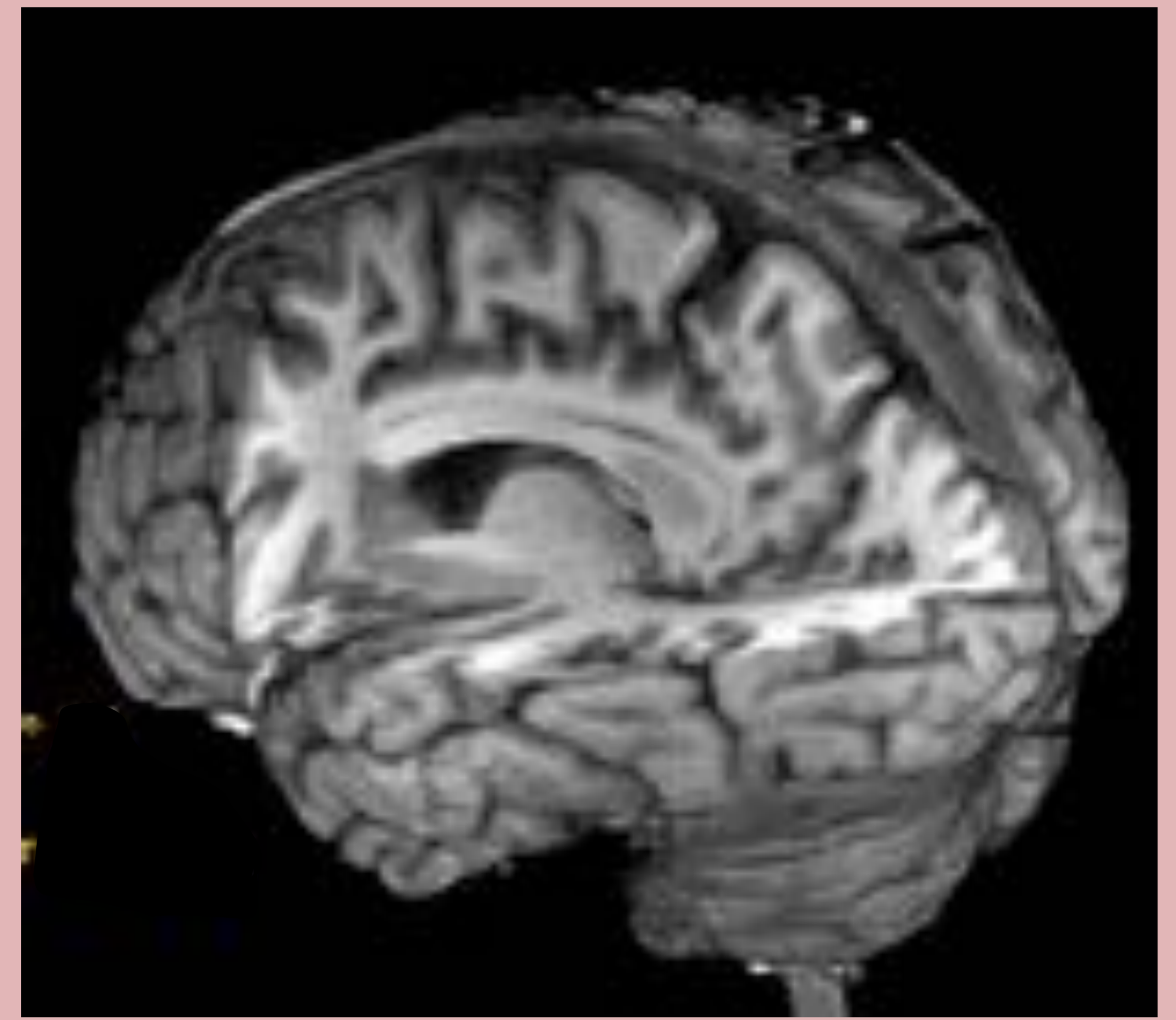
*Cátedra Centro de Excelencia de Salud UEM*





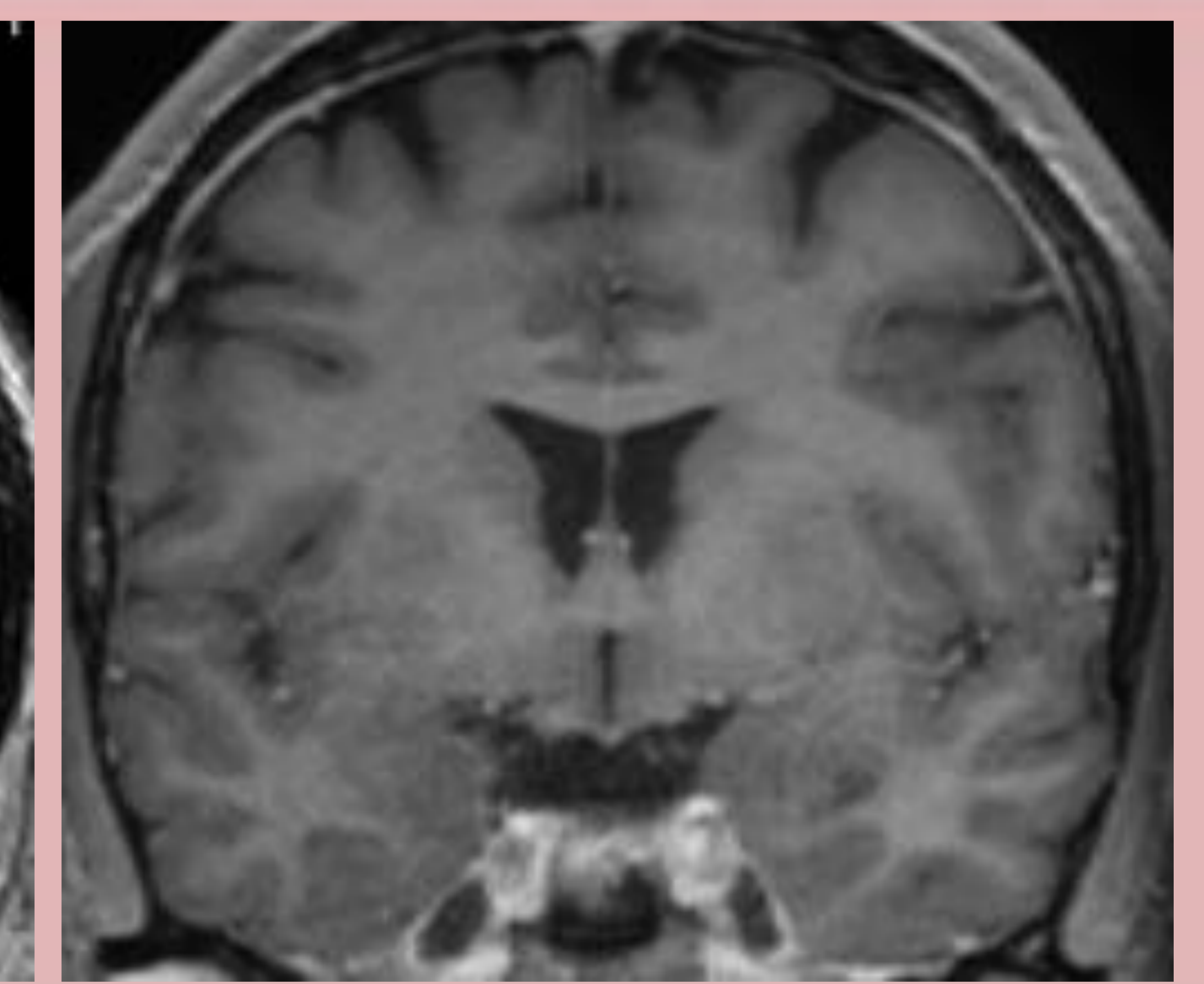
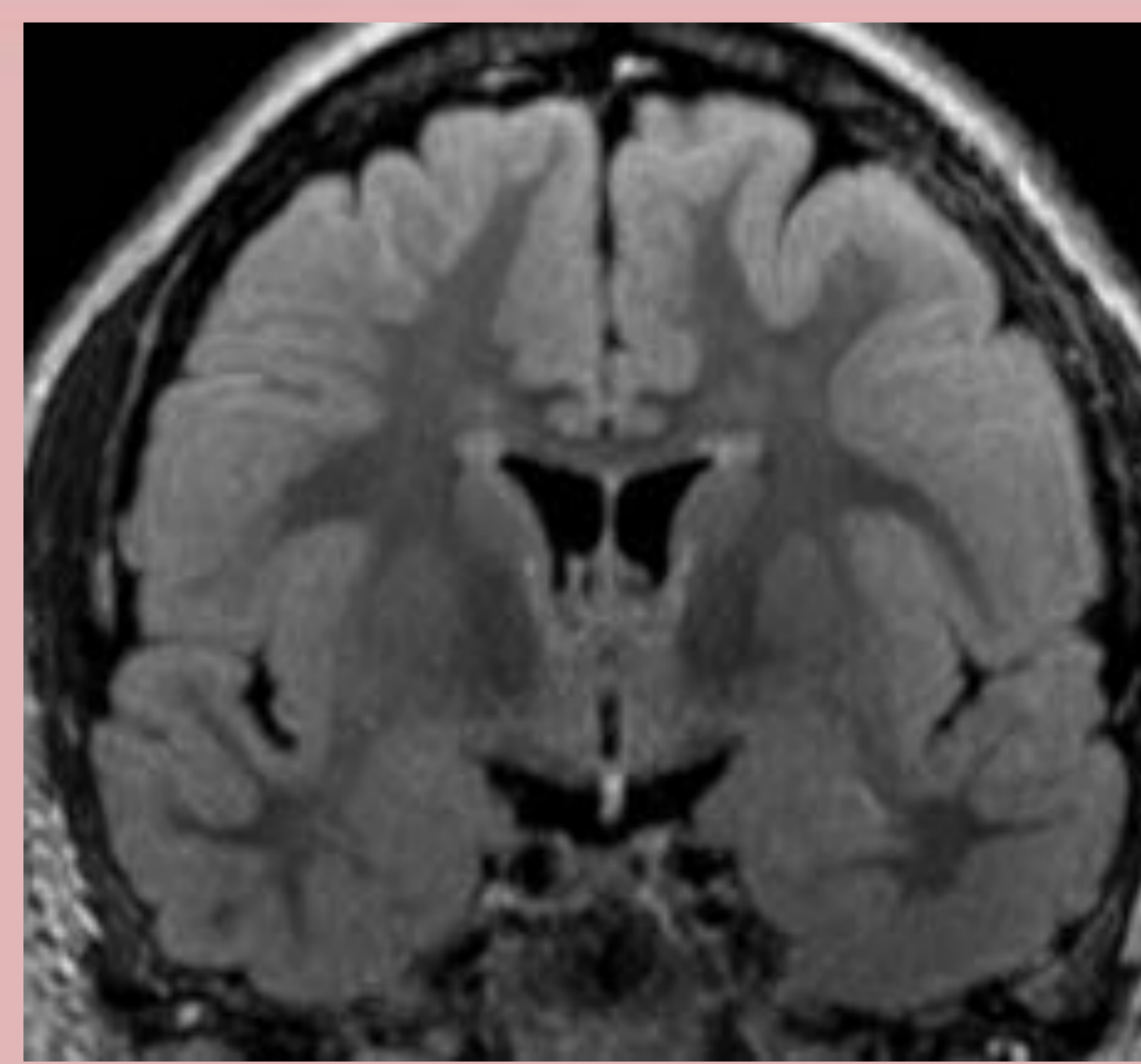
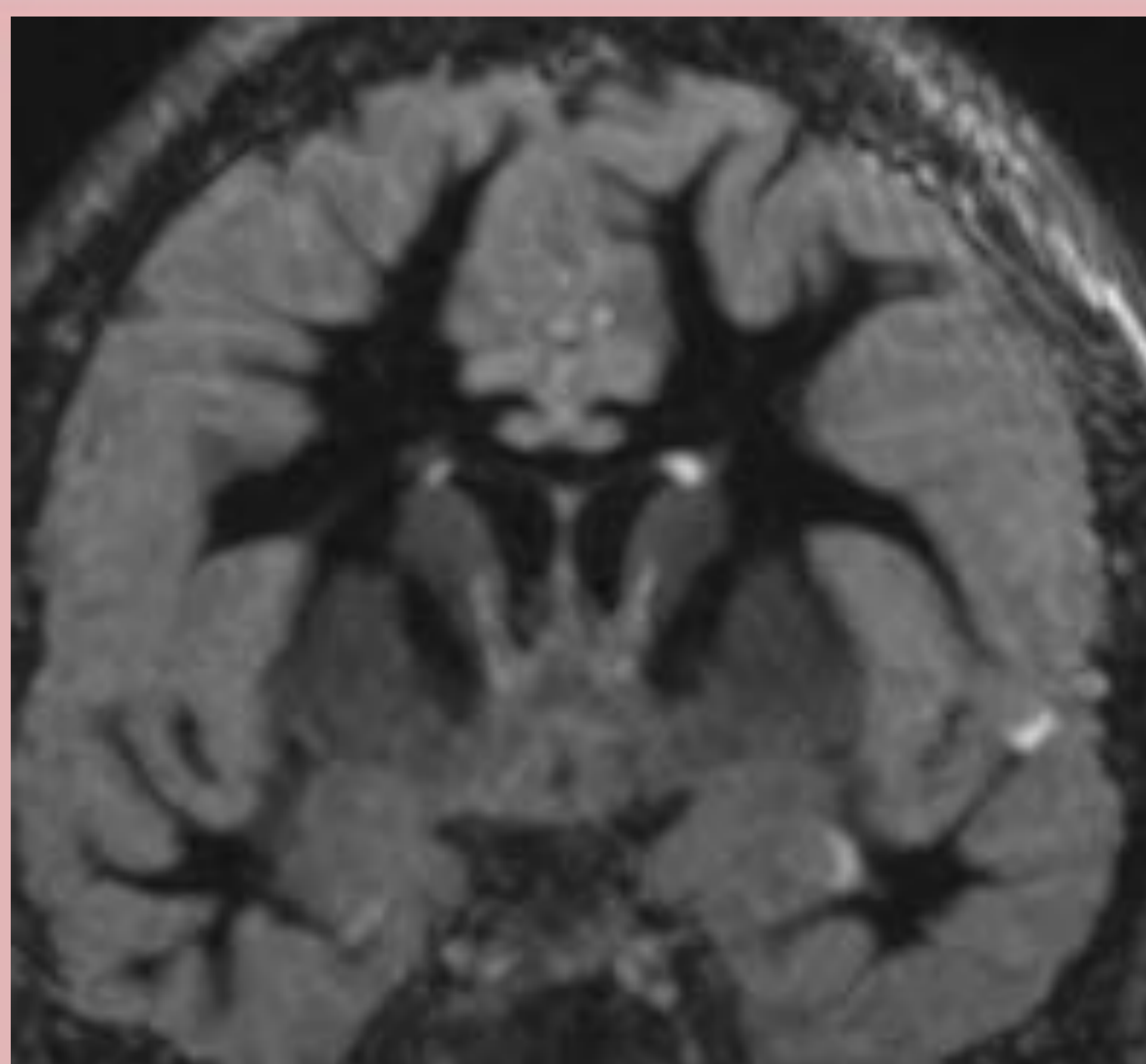
## INTRODUCCION DEL TEMA

El deterioro cognitivo y físico de los pacientes con EM tiene una frecuencia estimada que oscila entre el 43-65%. La mayor afectación cognitiva se ha observado en la presentación clínica progresiva secundaria, con déficits en la velocidad de procesamiento, en la memoria episódica, memoria de trabajo y función ejecutiva.



Dicho deterioro no se correlaciona con la carga lesional visible en la sustancia blanca (SB) en los estudios de imagen, sino que la tendencia actual es a la correlación con la afectación evidente de la SG. Los estudios de imagen morfológicos logran demostrar parcialmente la afectación de la SG, por lo que se debe recurrir a los estudios funcionales por RM.

La SG es muy sensible a los cambios en la perfusión. En los últimos años se han publicado múltiples trabajos encaminados a demostrar las alteraciones de la perfusión de la SG en estos pacientes con respecto a controles sanos, objetivándose un descenso global de la perfusión cortical, especialmente en las áreas temporooccipitales y de la SG profunda localizada en los ganglios basales



La mayoría de los estudios se han realizado con secuencias que necesitan la inyección de un medio de contraste, generalmente el gadolinio. Pero el desarrollo de nuevas secuencias de RM, ha permitido obtener mapas de perfusión cerebral sin contraste intravenoso, gracias a las secuencias de arterial spin labeling (ASL).



Existen pocos trabajos relevantes que aporten información sobre las alteraciones de la perfusión cerebral con ASL en EM. Uno de ellos es el de *Rashid et al*, donde se objetivó una reducción de la perfusión en la SG en las formas progresivas de EM, hipotetizando que probablemente estaría ocasionado por pérdida o disfunción neuroaxonal. Los autores argumentan también que existe un incremento de la perfusión de la SB posiblemente debido a la hiper celularidad secundaria a la inflamación y recomiendan mejoras en el método del ASL y estudios longitudinales para relacionar estos cambios hemodinámicos con el deterioro físico y cognitivo de los pacientes con EM.

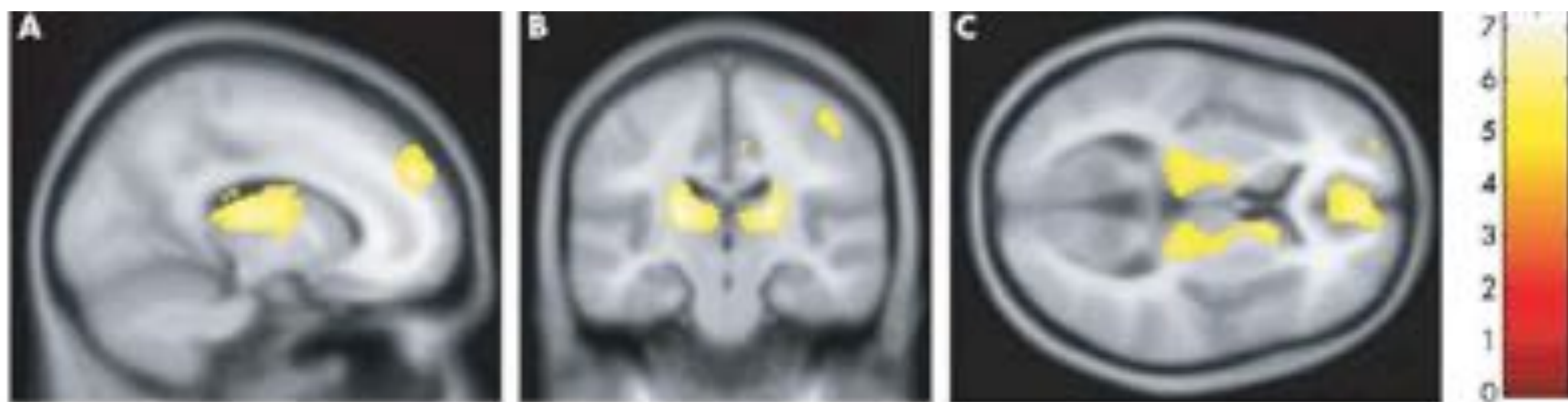
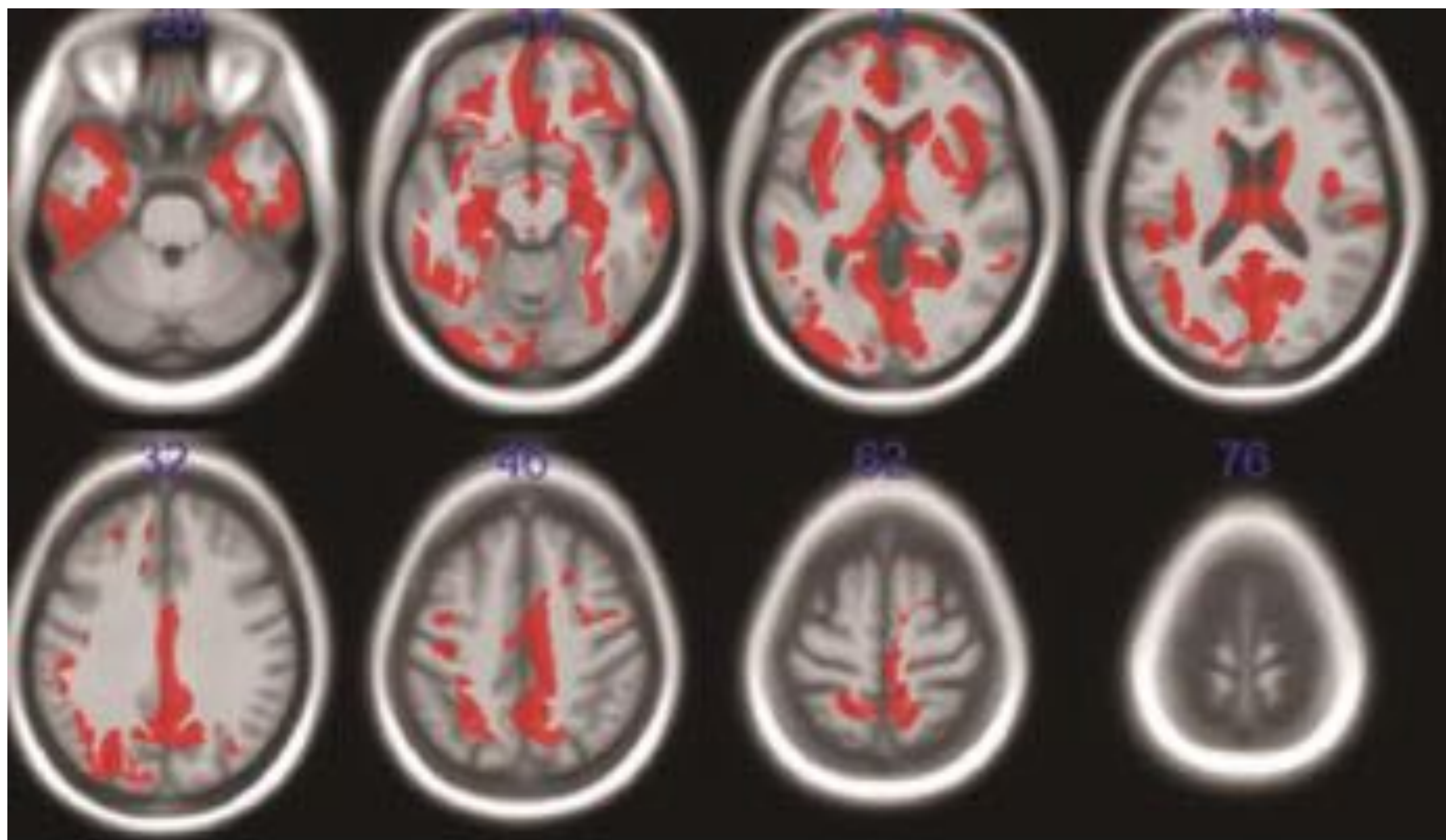


Figure 1. Regions of perfusion decrease in primary progressive subjects compared with normal controls. The colour bar indicates the T score.

Áreas de disminución de la perfusión en área cingular, frontal y ganglios basales en las formas primarias progresivas con deterioro cognitivo. *W Rashid et al. Abnormalities of cerebral perfusion in multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004;75:1288–1293 (1)*

Por otro lado, la publicación de *Laëtitia Debernard et al*, establece una ausencia de relación de los cambios en la perfusión cortical con la pérdida de volumen cerebral en las formas iniciales de EMRR, correlacionándolo con un deterioro cognitivo inicial de la memoria.

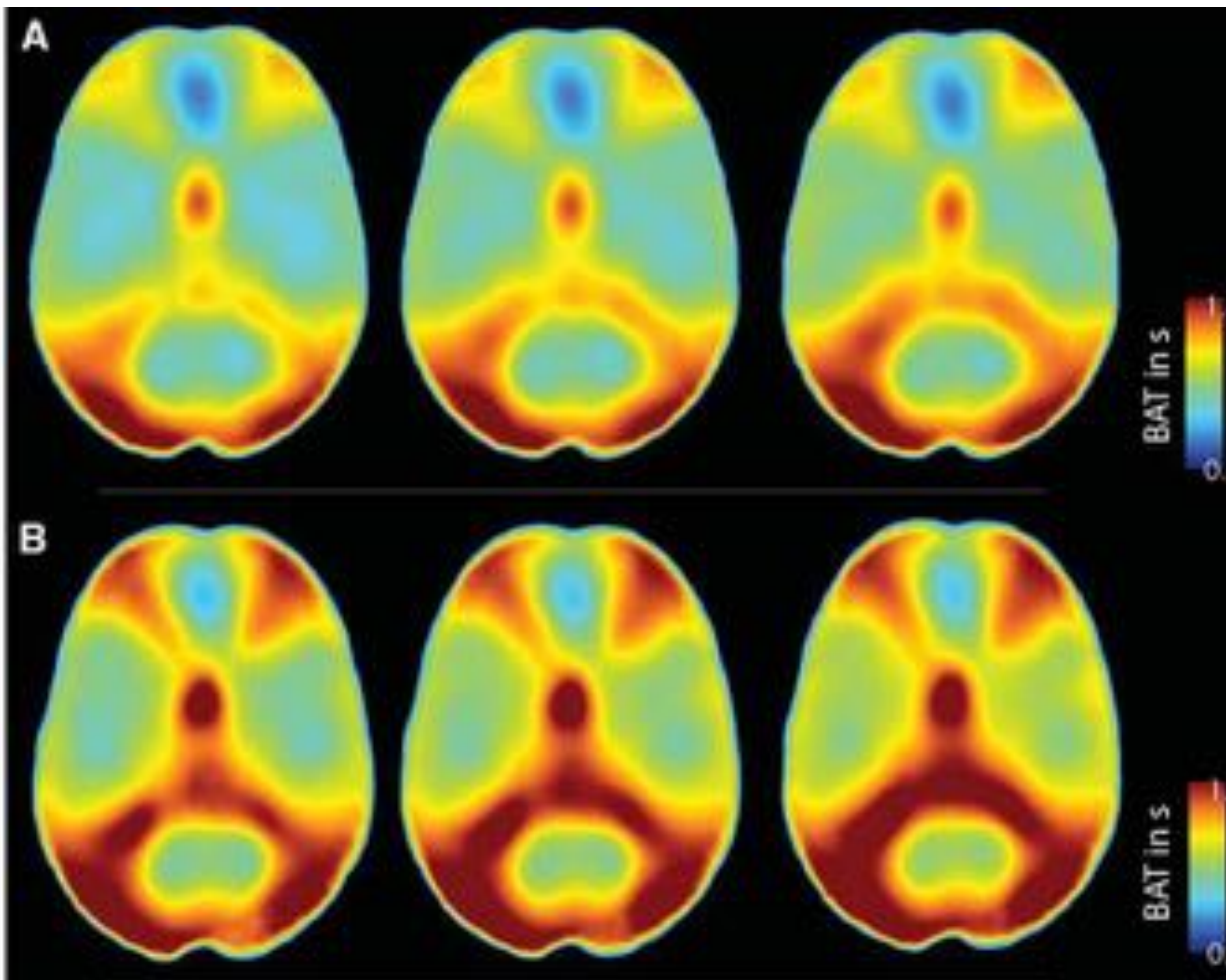


Regiones de perfusión reducida en pacientes con EMRR precoz con respecto a sanos. Los clusters se han superpuesto en rojo al template T1MNI.

Debernard L, et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85:544–551



Otro de los trabajos relevantes es el de **Paling**, donde con una optimización del método de cuantificación del ASL, se sugiere que las alteraciones hemodinámicas podrían ser un marcador clínico relevante en los pacientes de EM, ya que objetiva una clara correlación entre el retraso de la llegada del bolo de “contraste” (sangre marcada) a la SG de pacientes con EM y la discapacidad.



Prolongación del tiempo de llegada del bolo marcado a la red capilar en pacientes con EM con discapacidad física-cognitiva (A) con respecto a controles sanos (B), en el tálamo

Cerebral arterial bolus arrival time is prolonged in multiple sclerosis and associated with disability

*.David Paling et al. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism (2014) 34, 34–42 (2)*

Trabajos más recientes son los publicados por **Tatiana Koudriavtseva et al**, *J Neurol*. DOI 10.1007/s00415-015-7792-6) cuya revisión pone de manifiesto la independencia de la carga lesional de la repercusión sobre la SG y la utilidad de la secuencia de ASL como técnica de investigación y seguimiento de estos pacientes, especialmente en las formas progresivas (formas clínicas más silentes en la imagen estructural, con menor actividad inflamatoria aguda evidenciada como placas realzantes tras gd)



## Técnica de ASL

ASL es un método de Perfusión por RM que permite evaluar el Flujo cortical cerebral utilizando el agua contenida en la sangre como trazador libre y difusible, prescindiendo del uso de sustancias de contraste como el gd. El método se basa en el marcaje o etiquetado de los protones contenidos en la sangre arterial aferente pretisular mediante un pulso de inversión y objetivar el cambio de señal al interactuar estos protones marcados con el tejido estacionario



- un pulso de inversión etiqueta o marca (labeled) a los spins del flujo arterial de entrada
- la sangre fluye en el cerebro y los spins etiquetados interactúan con el tejido, con intercambio nutrientes y de agua a lo largo de la red capilar
- El flujo sanguíneo invertido decrece la señal de la imagen adquirida del tejido (<1%)
- Se adquieren dos imágenes en el volumen de tejido tras el tiempo de retraso (delay) o tiempo de inversión: una marcada y otra sin marcar





## Arterial Spin Labeling

## VENTAJAS

Secuencia 3DFSE

Libre de distorsión geométrica, muy importante en 3T

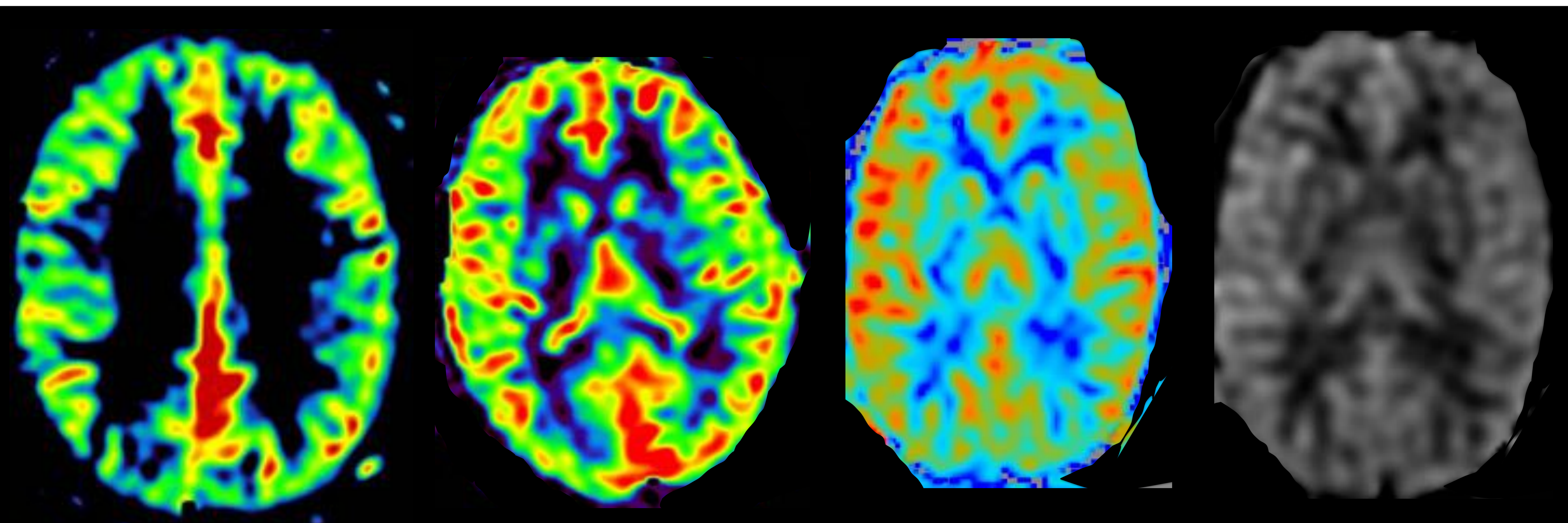
Sin contraste intravenoso  
(No se debe usar en esta secuencia)

Pueden repetirse si movimiento, pacientes pediátricos, insuficiencias renales o hepáticas, alergias .....Util en investigación

CBF: Flujo cerebral sanguíneo

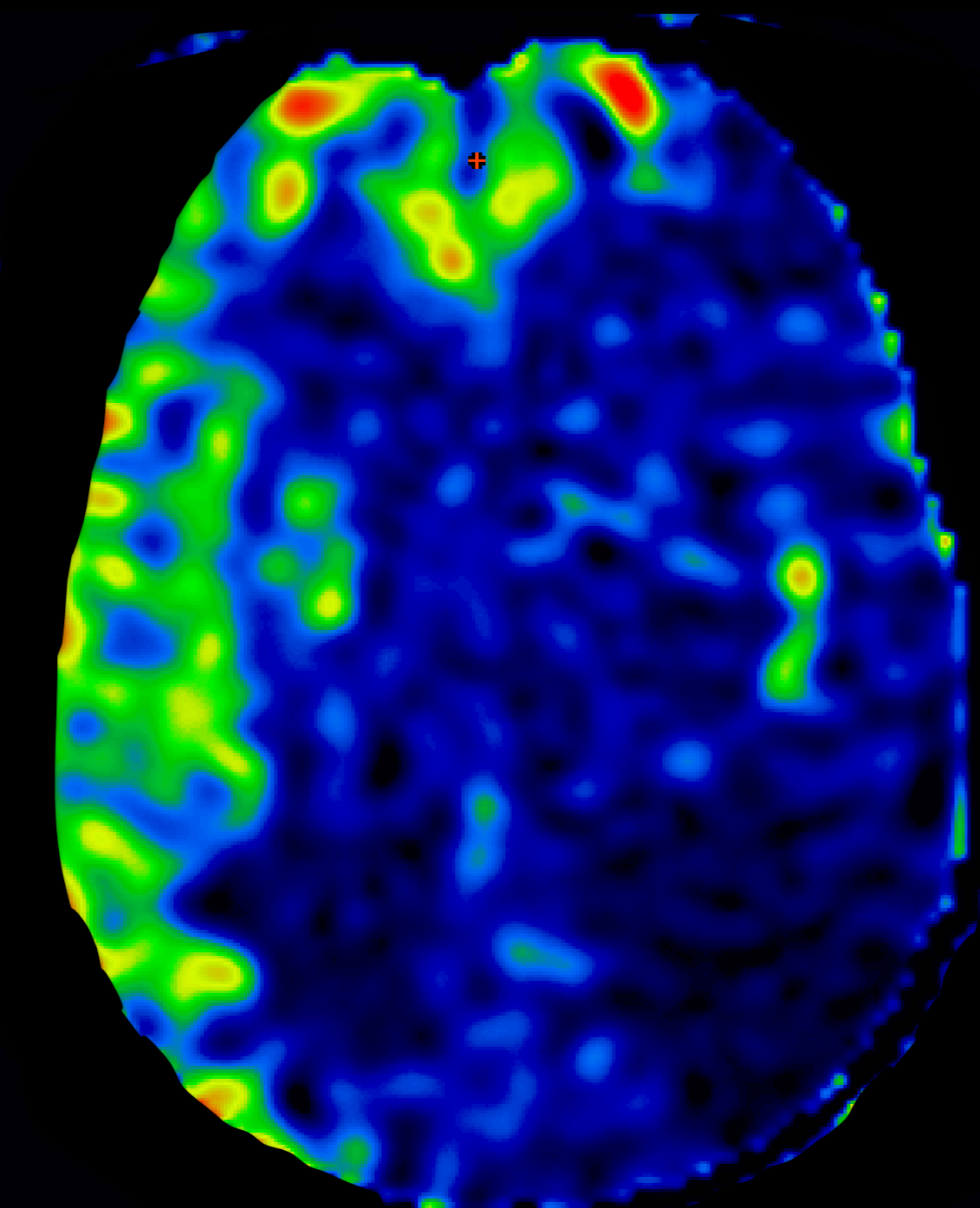
Se pueden obtener mapas cuantitativos de flujo [ml/100g/min] y de tiempo (ms)

BAT ( bolus arrival time)  
tiempo de llegada del bolo

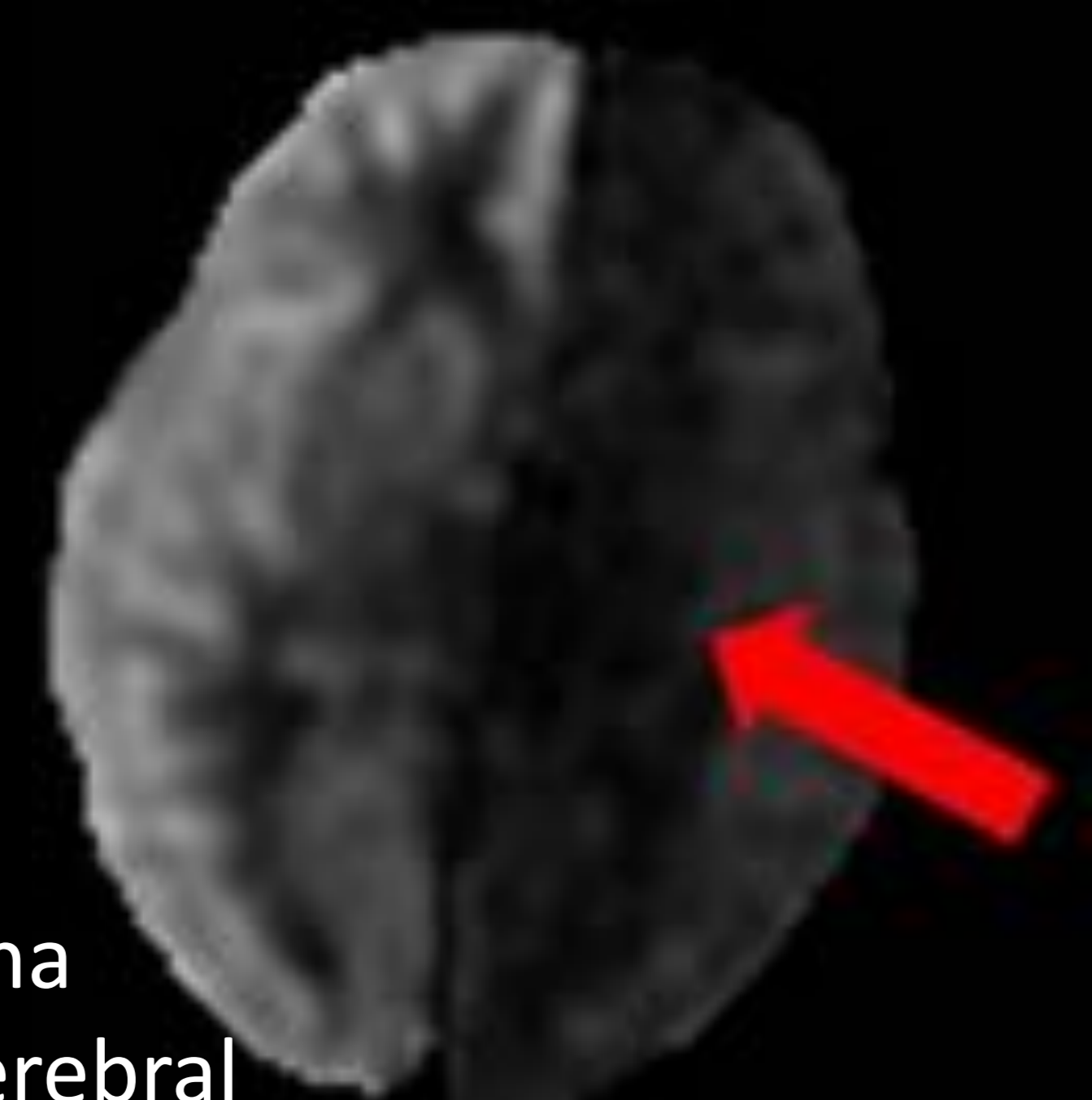
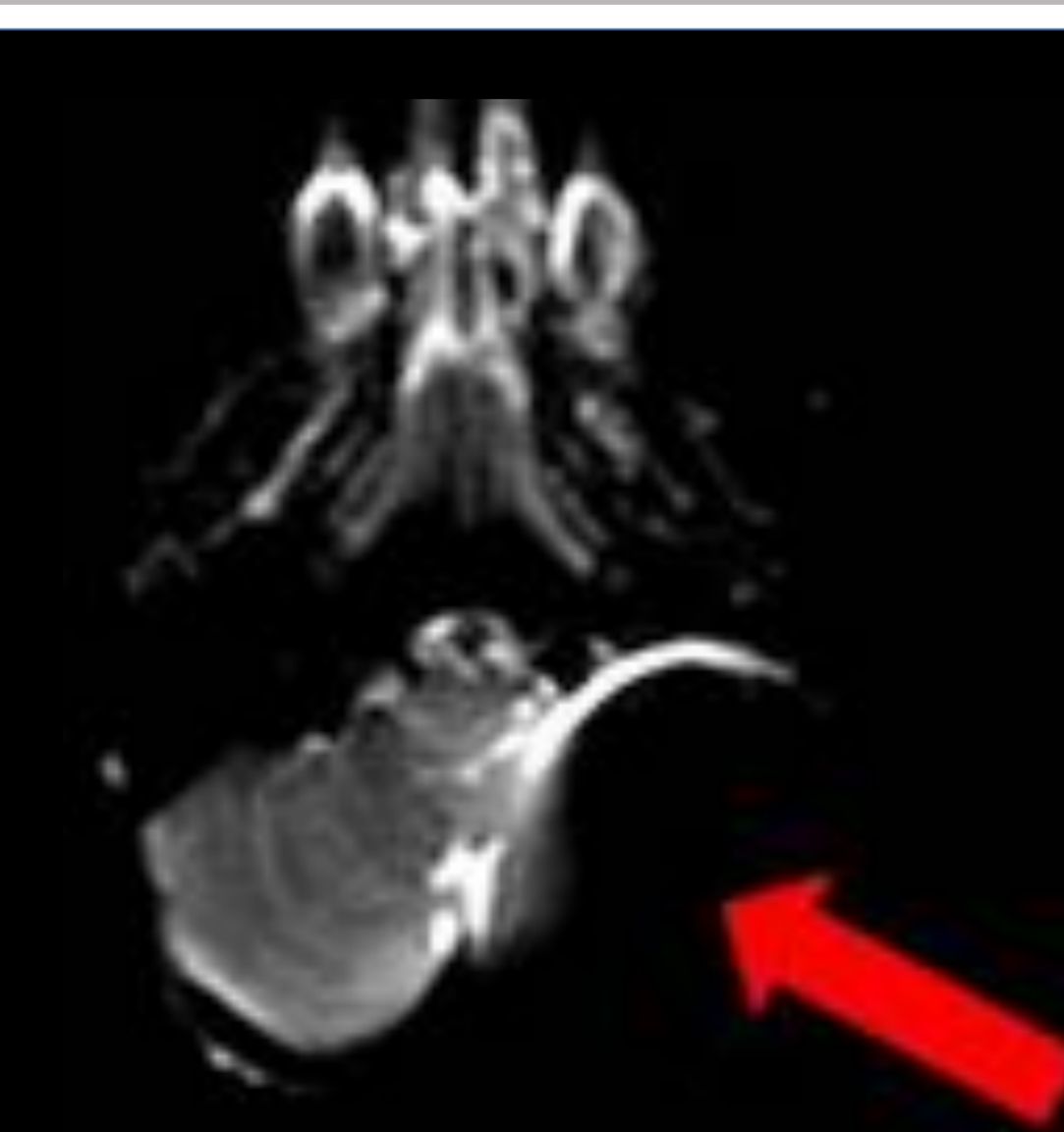


Sus desventajas principales son:

- puede sobreestimar los mapas de flujo cerebral en estenosis significativas o por existencia de grandes colaterales
- los artefactos ocasionados por los movimientos durante la adquisición (duración entre 2 y 5 minutos), tiempo que puede resultar largo en pacientes poco colaboradores



Estenosis carotídea que ocasiona una asimetría en el flujo intracerebral y en consecuencia infraestima el mapa de perfusión



Artefacto del cuello que ocasiona una asimetría en el flujo intracerebral y en consecuencia infraestima el mapa de perfusión



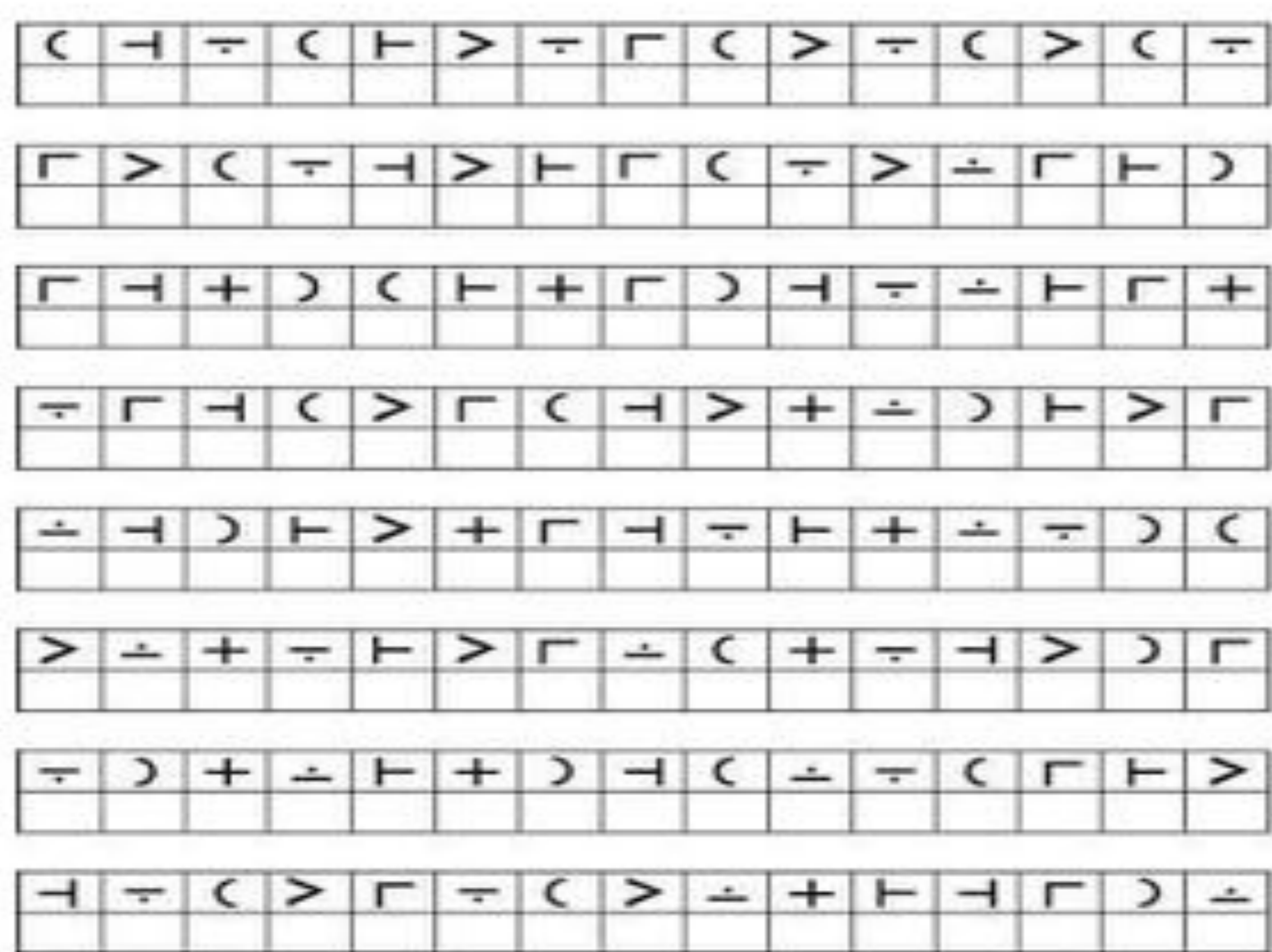
## Nuestro trabajo

Dados los antecedentes expuestos y las limitaciones conocidas hemos planteado un estudio **PILOTO PRELIMINAR**, observacional, en el que se toma como población a estudio a pacientes con diagnóstico de esclerosis múltiple recurrente – remitente (EMRR) según los criterios de McDonald 2010, y a aquellos pacientes con esclerosis múltiple secundariamente progresiva (EMSP) según la definición de Lubling de 1996, que acudieron a revisión a las consultas de neurología del hospital universitario Quiron Madrid y hospital Quiron San Camilo, y que requirieron una RM craneal según práctica clínica habitual como estudio complementario de control de su enfermedad. Se excluyeron los pacientes con formas primarias progresivas al presentar un curso clínico diferente.

Se ha estudiado la correlación existente entre las alteraciones cognitivas (medidas con la versión oral del test neuropsicológico Symbol Digit Modalities Test (SDMT) y score clínico (escala EDSS) con las alteraciones funcionales observadas en la SG en el estudio de perfusión de RM con técnica ASL, considerando desde un punto de vista práctico, valores de EDSS 0: normal; leve < 2,5 y patológico >3 y puntuación de SMDT < 55 como normal

KEY

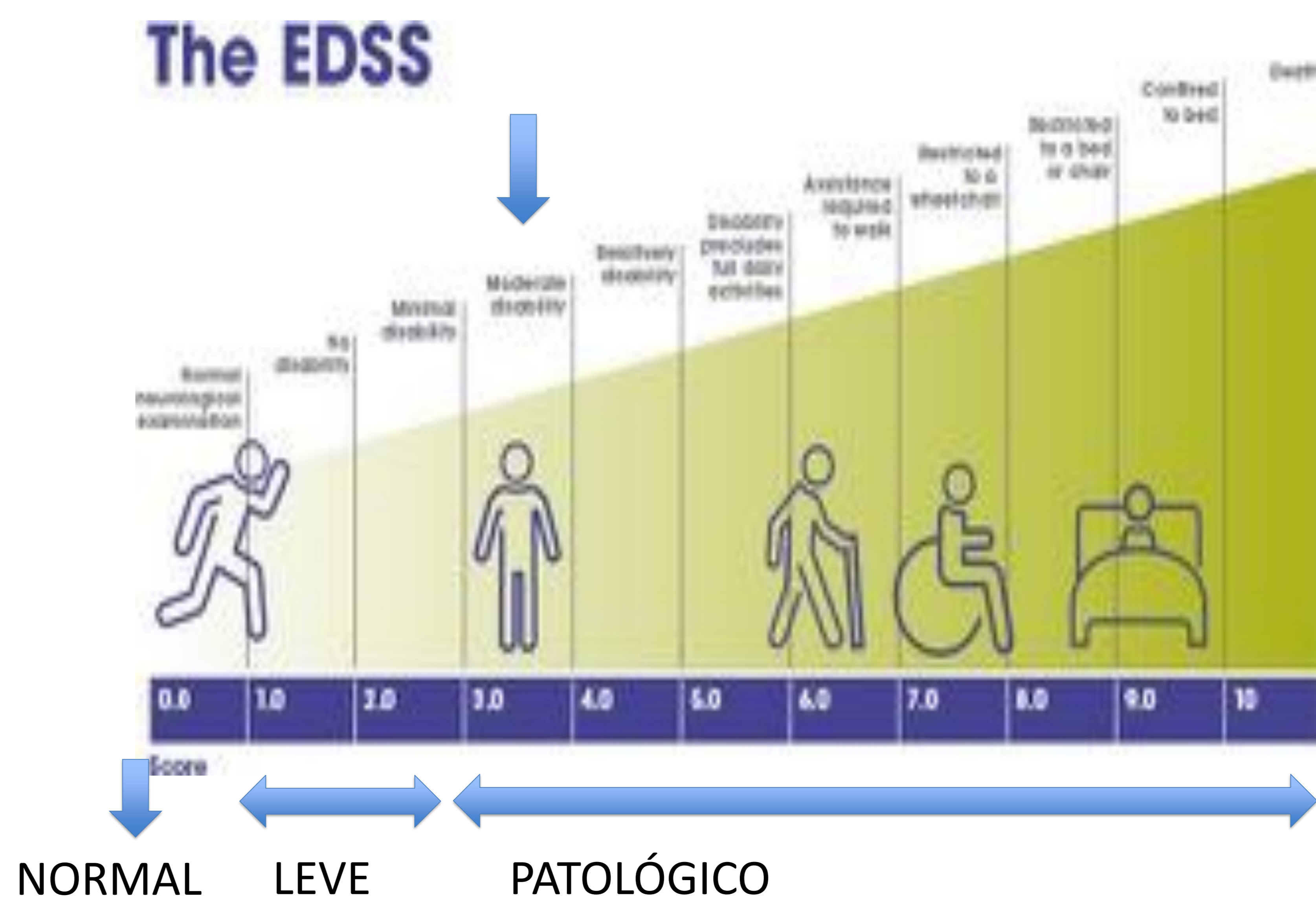
C	-	F	Γ	-	>	+	)	÷
1	2	3	4	5	6	7	8	9



**SDMT NORMAL > 55**

Nº de símbolos correctos en 90 segundos .

## Expanded Disability Status Scale



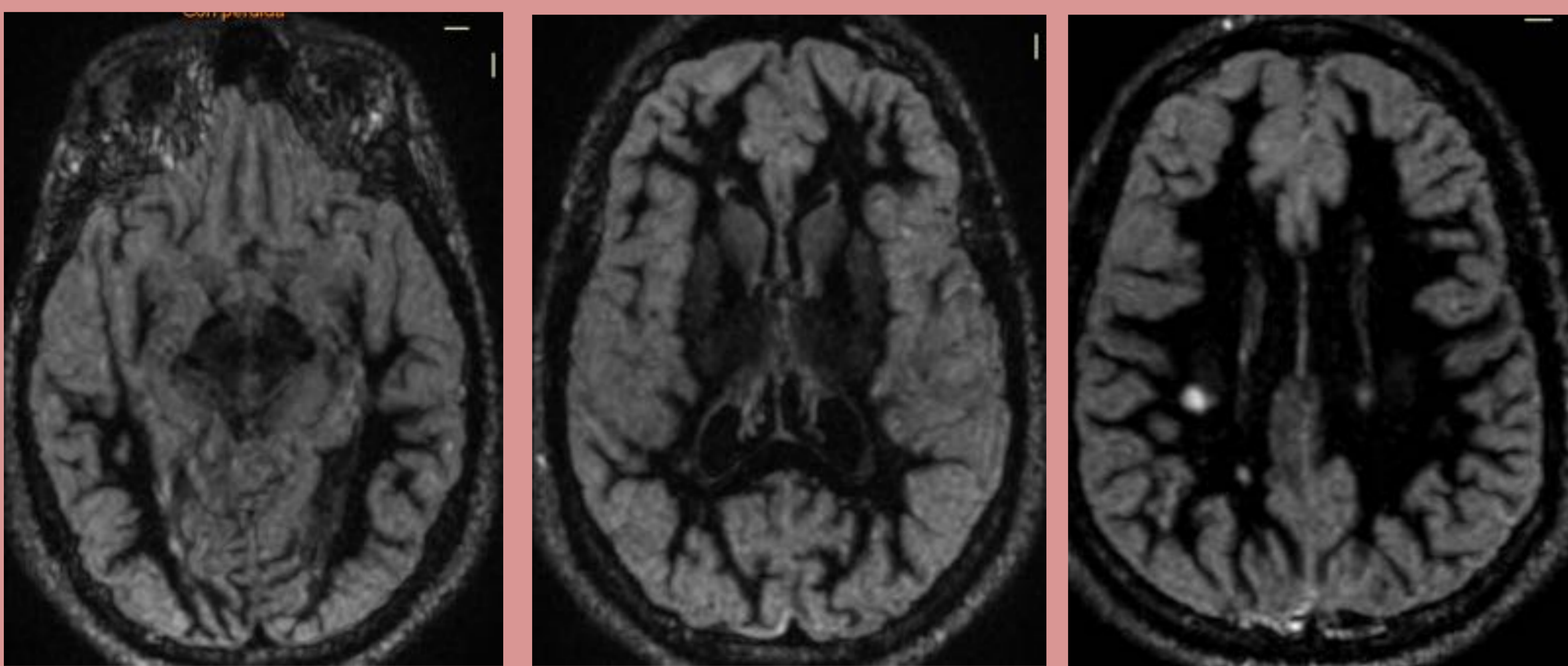


## Criterios de exclusión

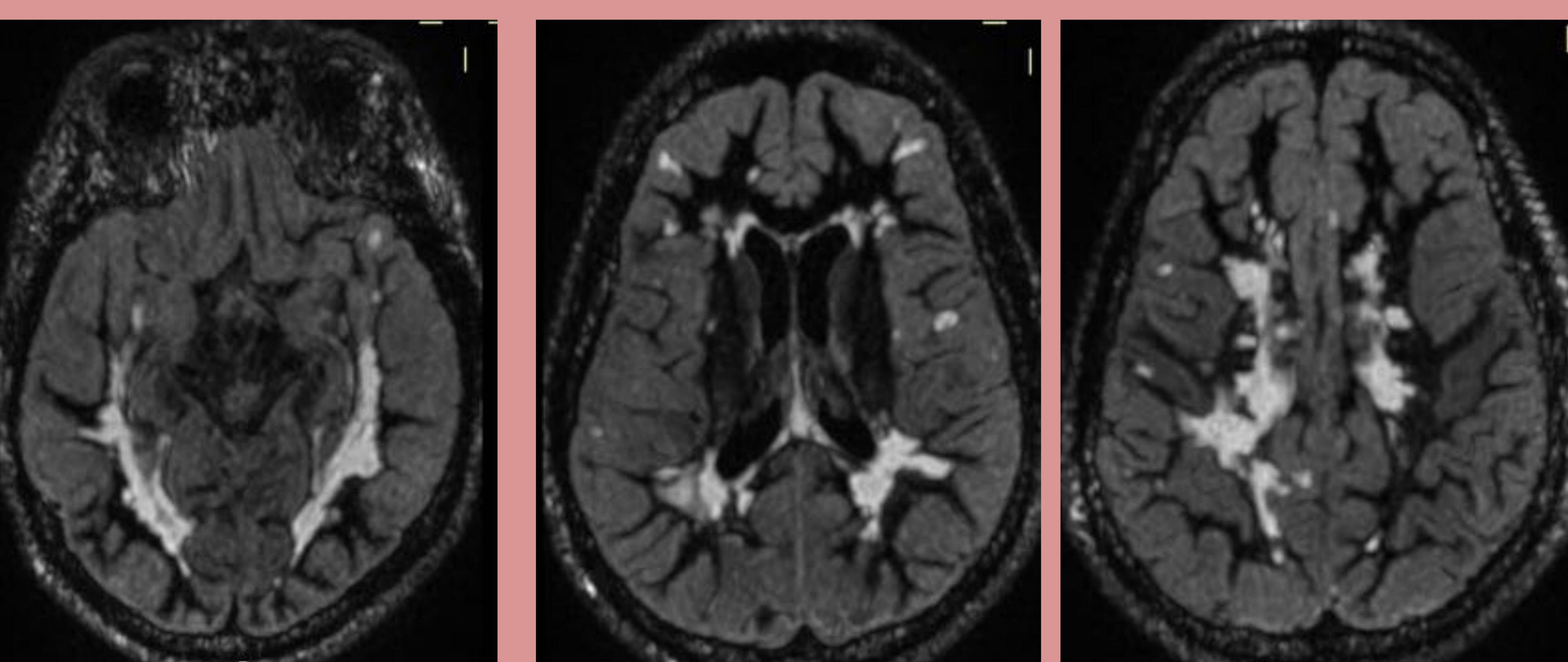
- Pacientes con EM primaria
- Presencia de un tratamiento con corticoides IV u orales durante los últimos 30 días.
- Antecedentes de enfermedades cardiovasculares , otras enfermedades neurológicas y/o de lesiones intracraneales.
- Antecedentes de depresión mayor, trastorno bipolar, y/o trastornos psicóticos.

## Variables generales

- Otras variables clínicas relevantes son la edad, las formas clínicas, el tiempo de evolución, la ausencia de actividad inflamatoria aguda y de tratamiento modificador de la enfermedad en el momento de adquisición del estudio de RM.
- Se valorará la carga lesional en las áreas a estudio



39 a, 1 a de evolución  
EMSP  
Leve carga lesional  
EDDS: 3,5  
SMDT :57



45 a, 5 a de evolución  
EMSP  
Severa carga lesional  
EDDS: 3,5  
SMDT :35

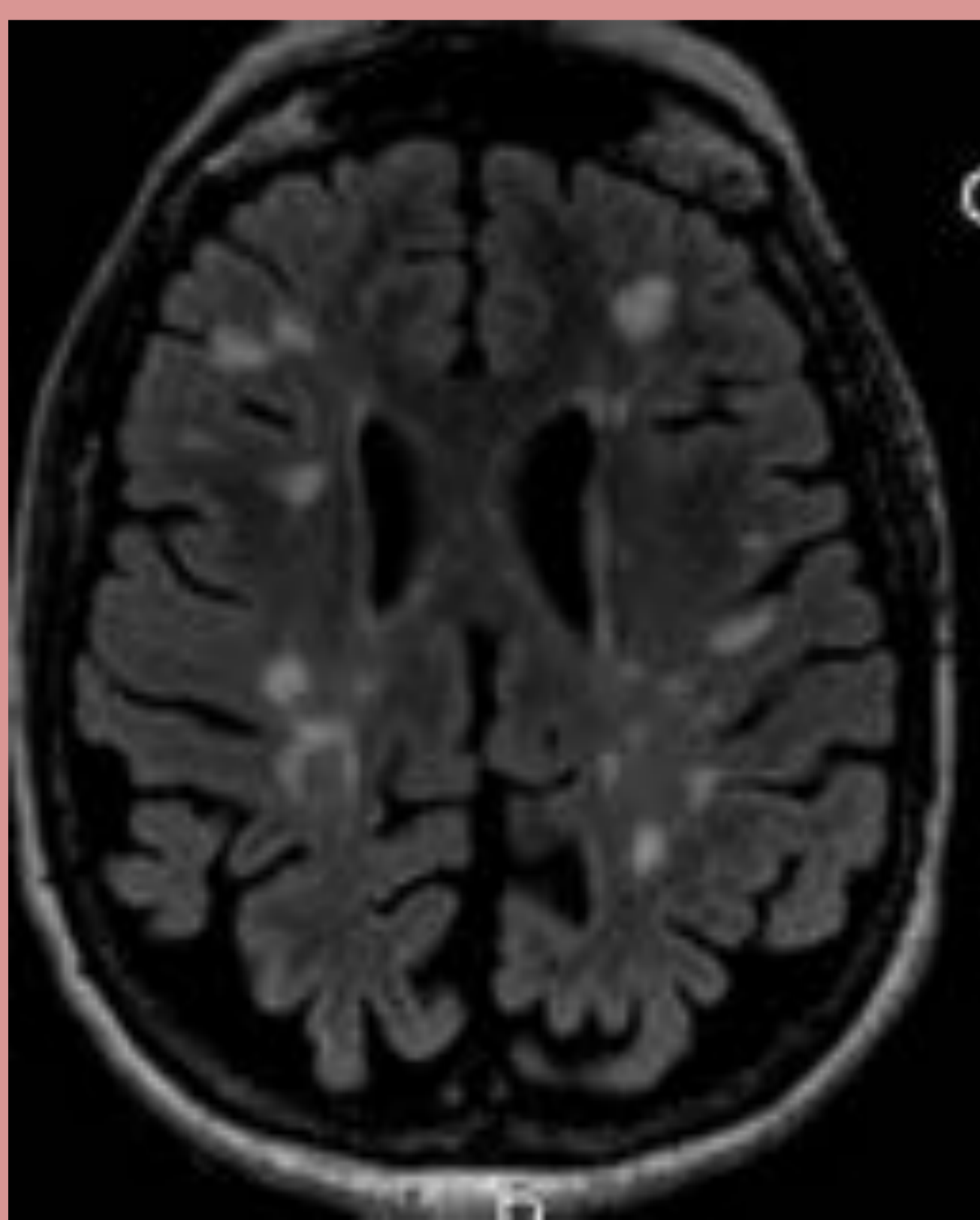


## Estudios de RM:

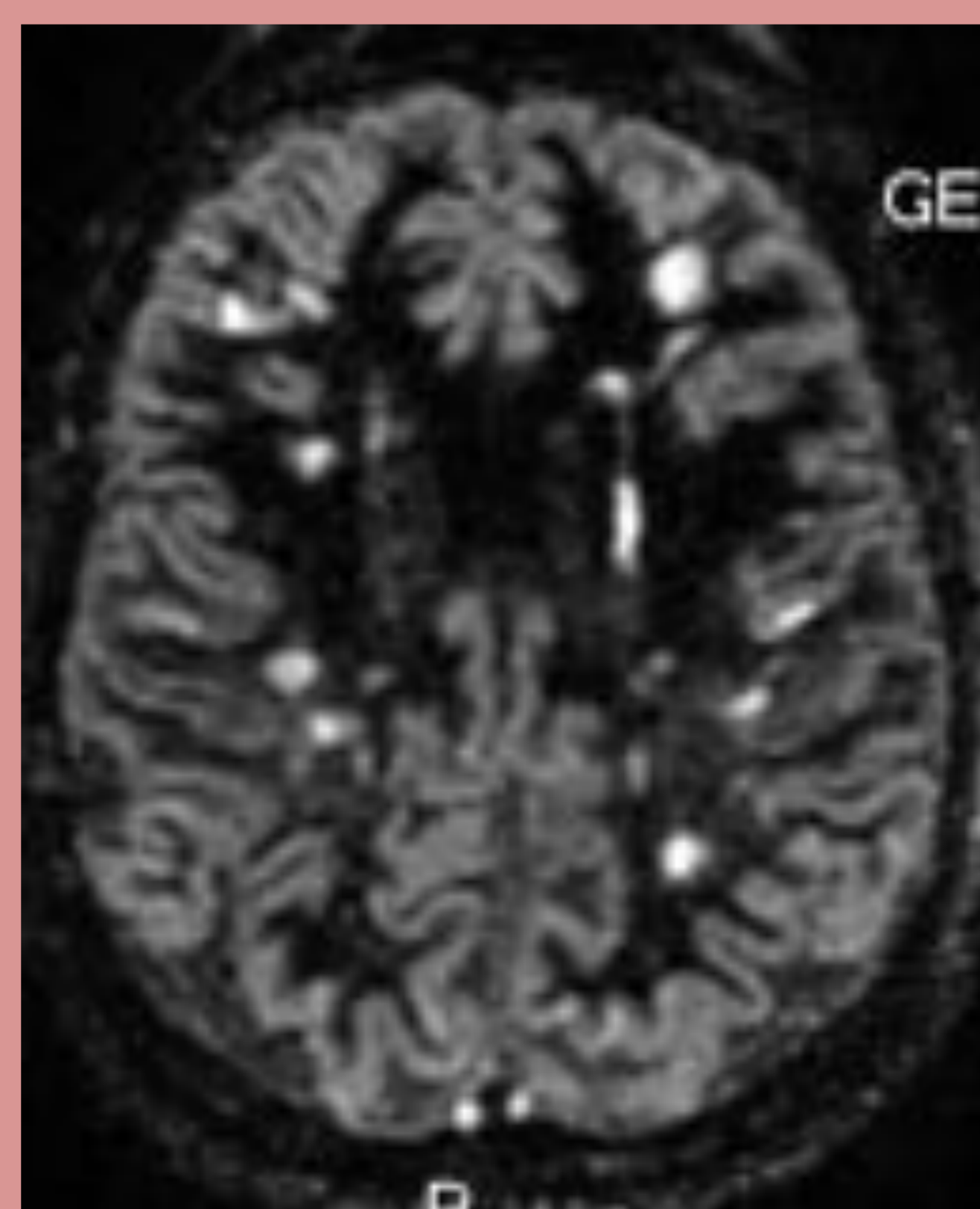
- Estudio en imán de 3T: precontraste 3D-SPGR, 3D-FLAIR, 3D-DIR, fse T2, DIFUSIÓN y 3DSPGR tras gd iv
- Añadimos el estudio de perfusión eASL echo-planar de 7 minutos, sin civ, 3D-FSE (TE:28ms; TI, 1.800 ms, TI1s, 1.200 ms; TI,2.000 ms; TR, 3.000 ms; bandwidth: 62,5 kHz; flip angle,90°; FOV, 24; matriz 64 × 48; grosor: 8mm, sin gap)

## Se estudiarán los siguientes parámetros:

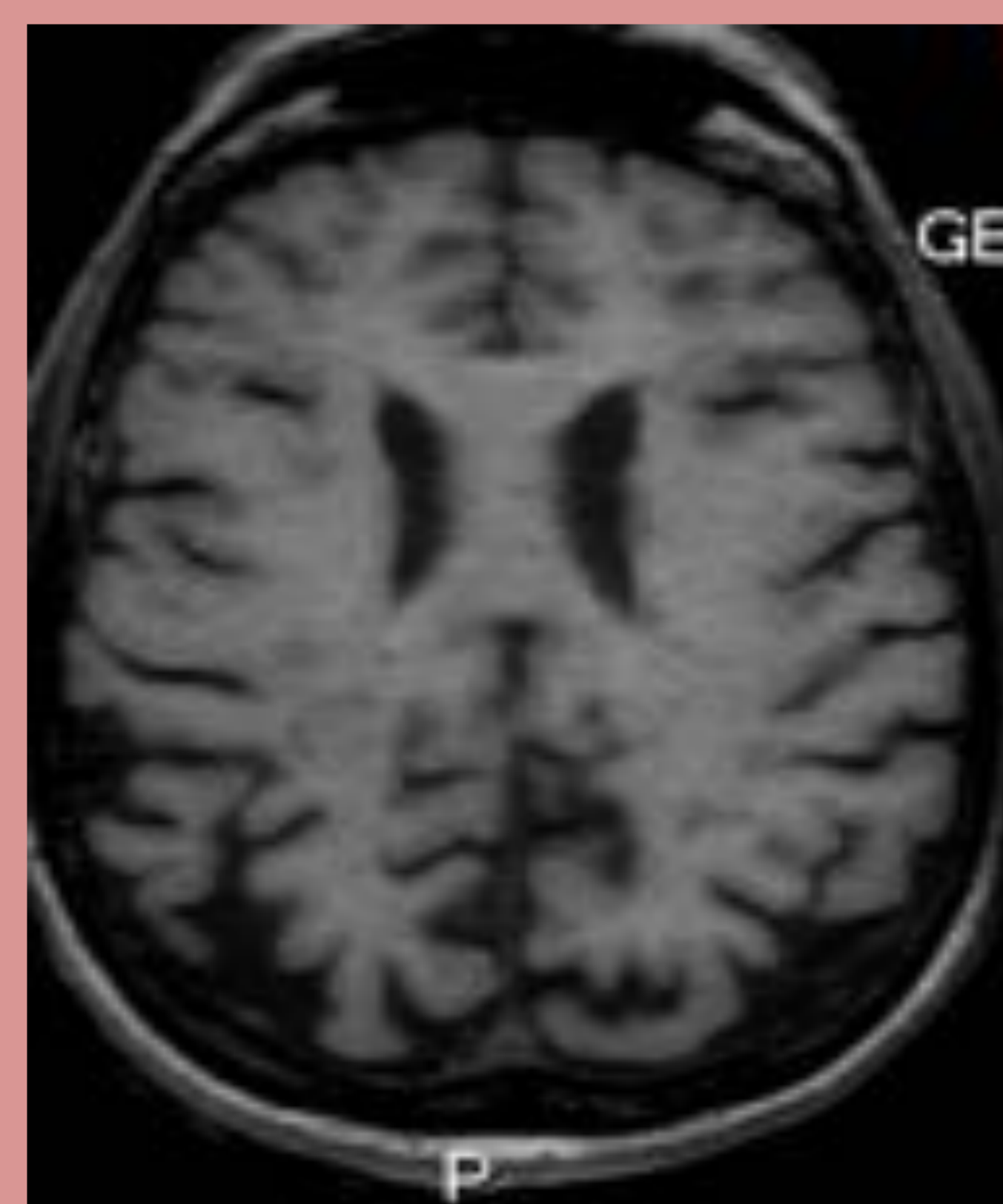
- Mapas paramétricos de color de perfusión cerebral de la SG cortical y profunda
- Valores cuantitativos del flujo cerebral (**FC**) de las áreas de interés
- Tiempo de llegada del bolo sanguíneo o “bolus arrival time” (**BAT**), medido desde las arterias marcadas hasta la red capilar. Esta variable será considerada como la variable principal del estudio.
- **Volumen** en las áreas de interés



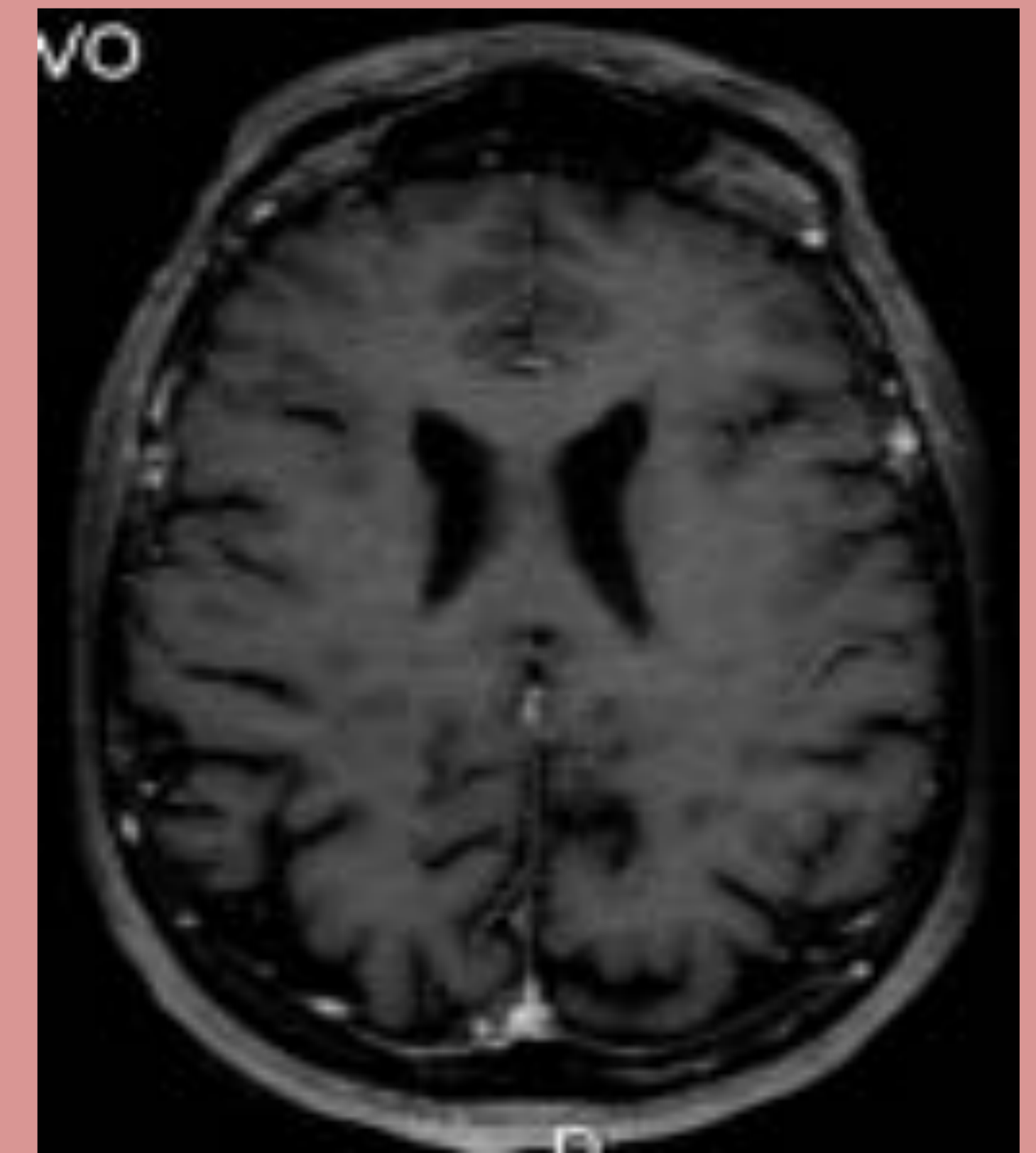
**3D FLAIR**



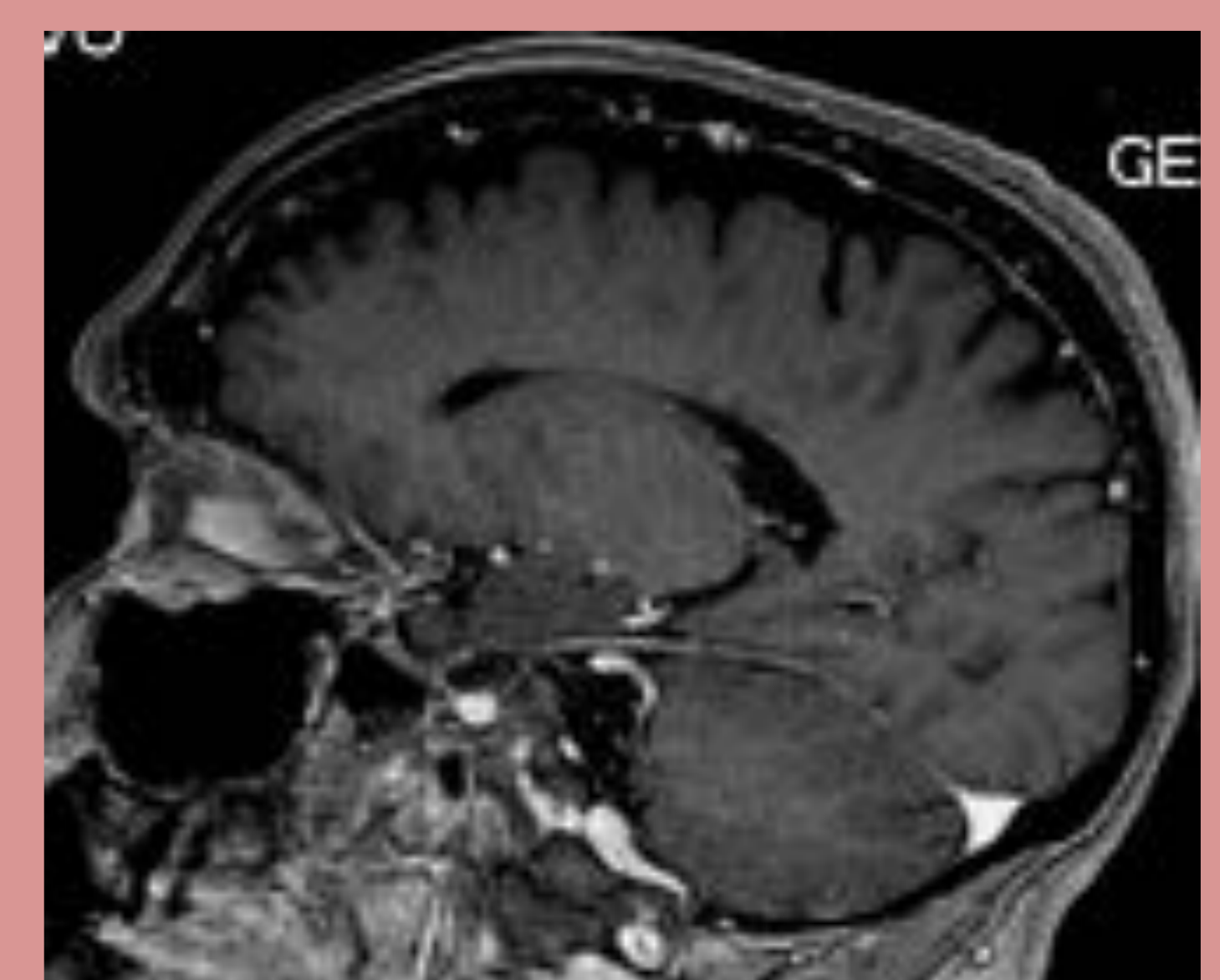
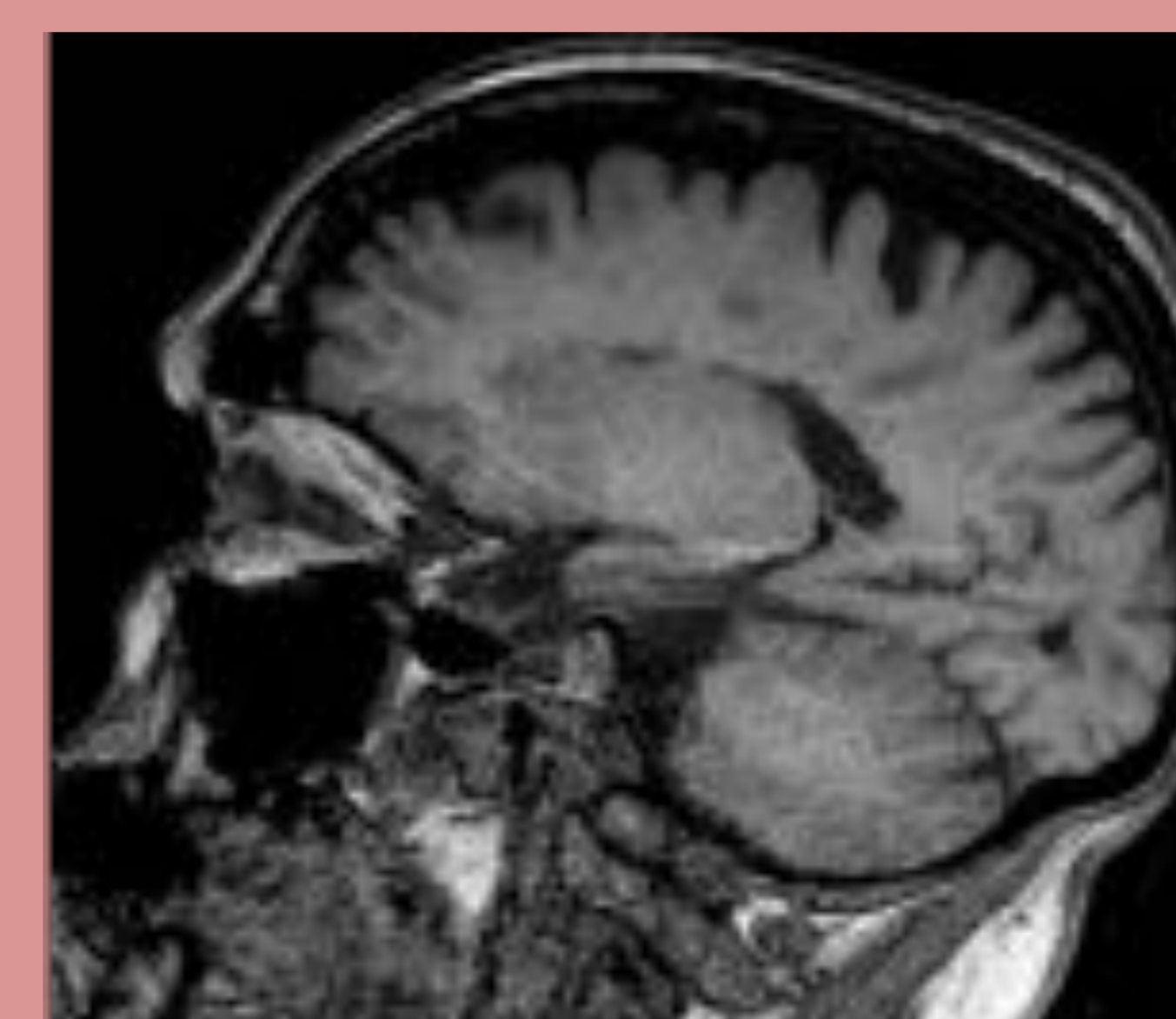
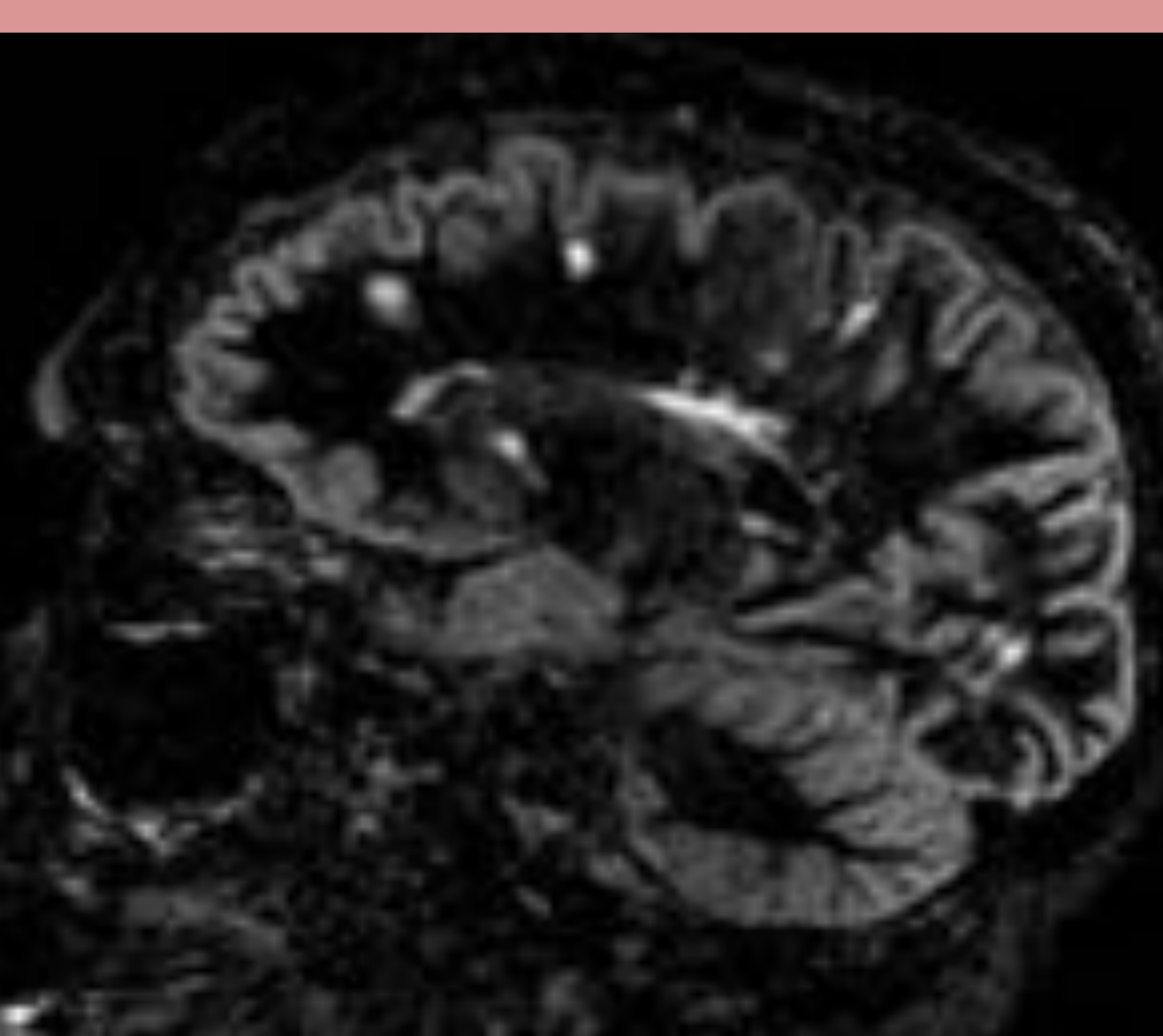
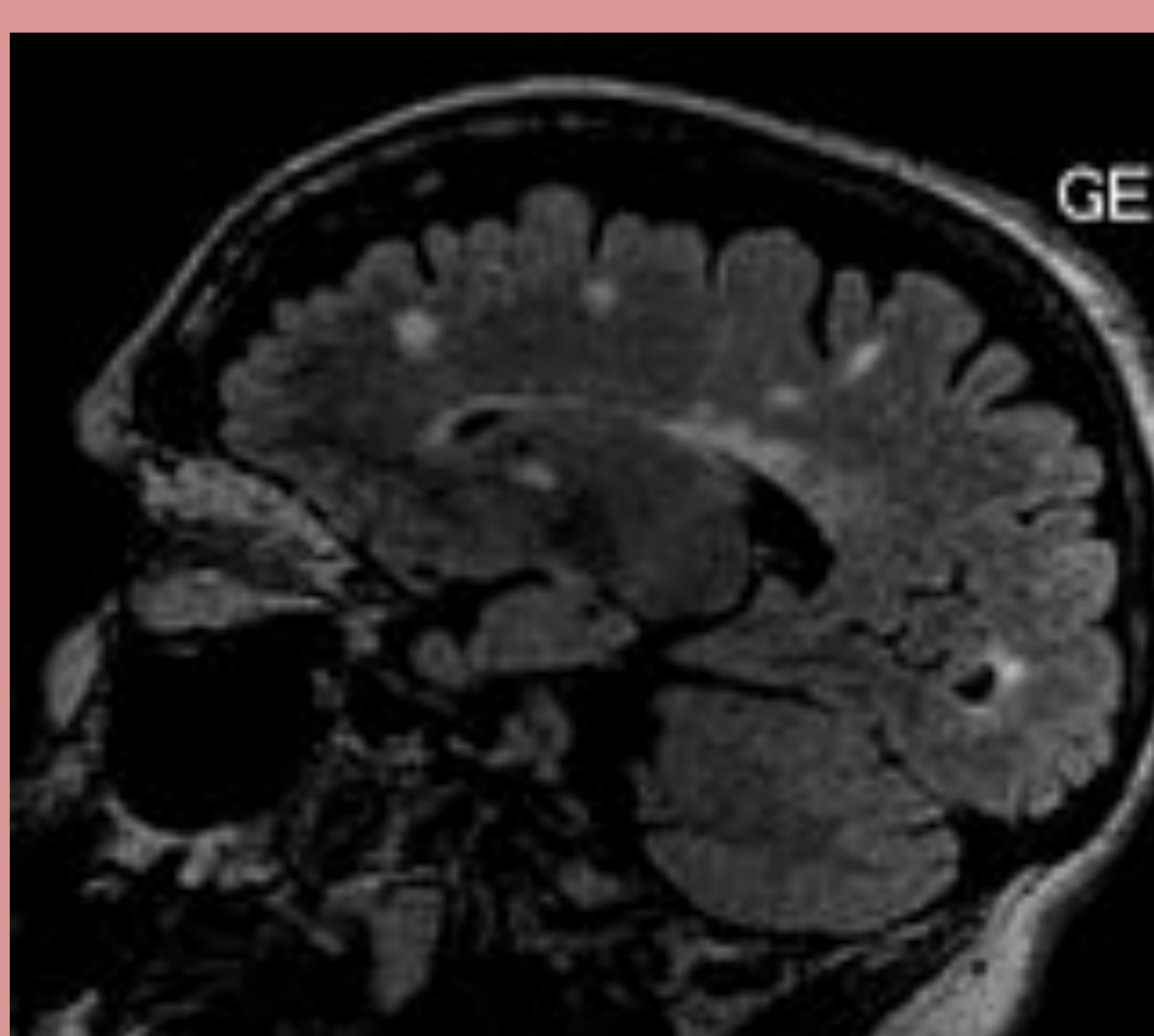
**3D DIR**



**3DSPGR**



**3D-SPGR GD**

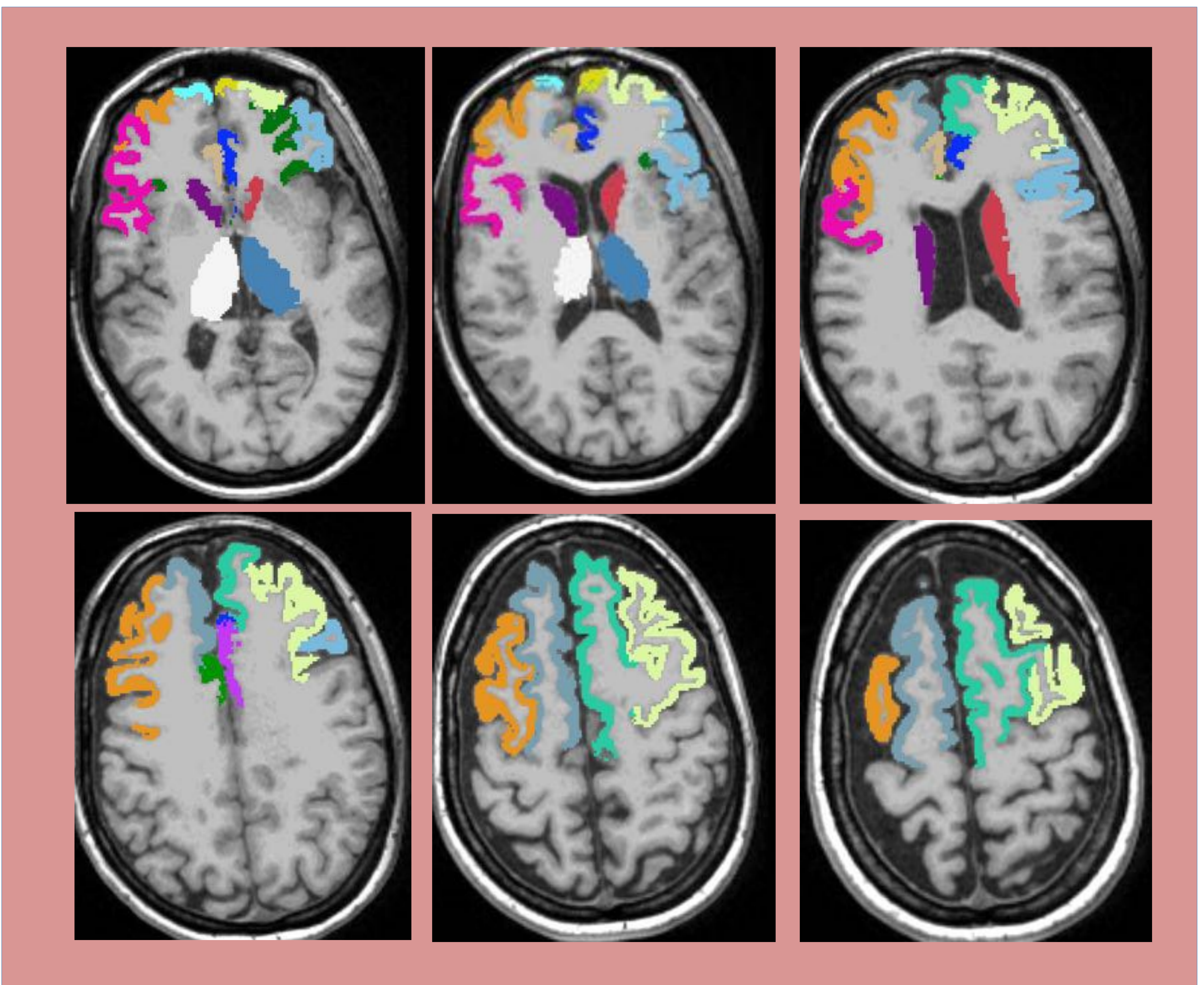




## Áreas a estudio:

Hemos analizado la corteza cingular, dorsolateral prefrontal, los giros frontales superior, medio e inferior, el núcleo caudado y el tálamo. Desde un punto de vista práctico se eligieron estas áreas al estar más implicadas en las tareas de procesamiento y lenguaje, especialmente en el hemisferio izquierdo.

Decidimos no analizar las áreas temporooccipitales, ante la evidencia referida en la literatura de su afectación temprana en las diferentes formas clínicas.



Talamos, Caudado, Giro frontal superior, medio e inferior, corteza dorsolateral y cingulo anterior



**seram**

Sociedad Española de Radiología Médica

**34**

**Congreso Nacional**

**PAMPLONA 24 MAYO  
27 2018**

Palacio de Congresos Baluarte

23 mayo Cursos Precongreso

## PASOS PROCESADO Y ANALISIS

### 1. Segmentación automática de la imagen T1 usado el software

#### FreeSurfer:

- Segmentación cortical y subcortical, obtenemos unas 113 regiones cerebrales
- La segmentación se realiza mediante registro deformable del T1 a atlas anatómicos propios del programa
- Tiempo segmentación aproximado por paciente: ~ 8-10 horas
- Obtenemos un volumen o mapa de etiquetas (con tamaño de voxel homogéneo 1x1x1 mm y resolución 256x256x256 voxels) en el que cada voxel tiene asignada una etiqueta o valor diferente dependiendo de la región a la que pertenezca
- Se obtiene también información de volumetría, superficie y grosor cortical de cada una de las regiones

### 2. Remuestreado del mapa de etiquetas a la resolución original de la imagen T1 usando SPM

- Mediante interpolación de vecino más cercano para no modificar las etiquetas
- Se obtiene un mapa de etiquetas o regiones alineado con la imagen T1 original y con su misma resolución y tamaño de voxel.

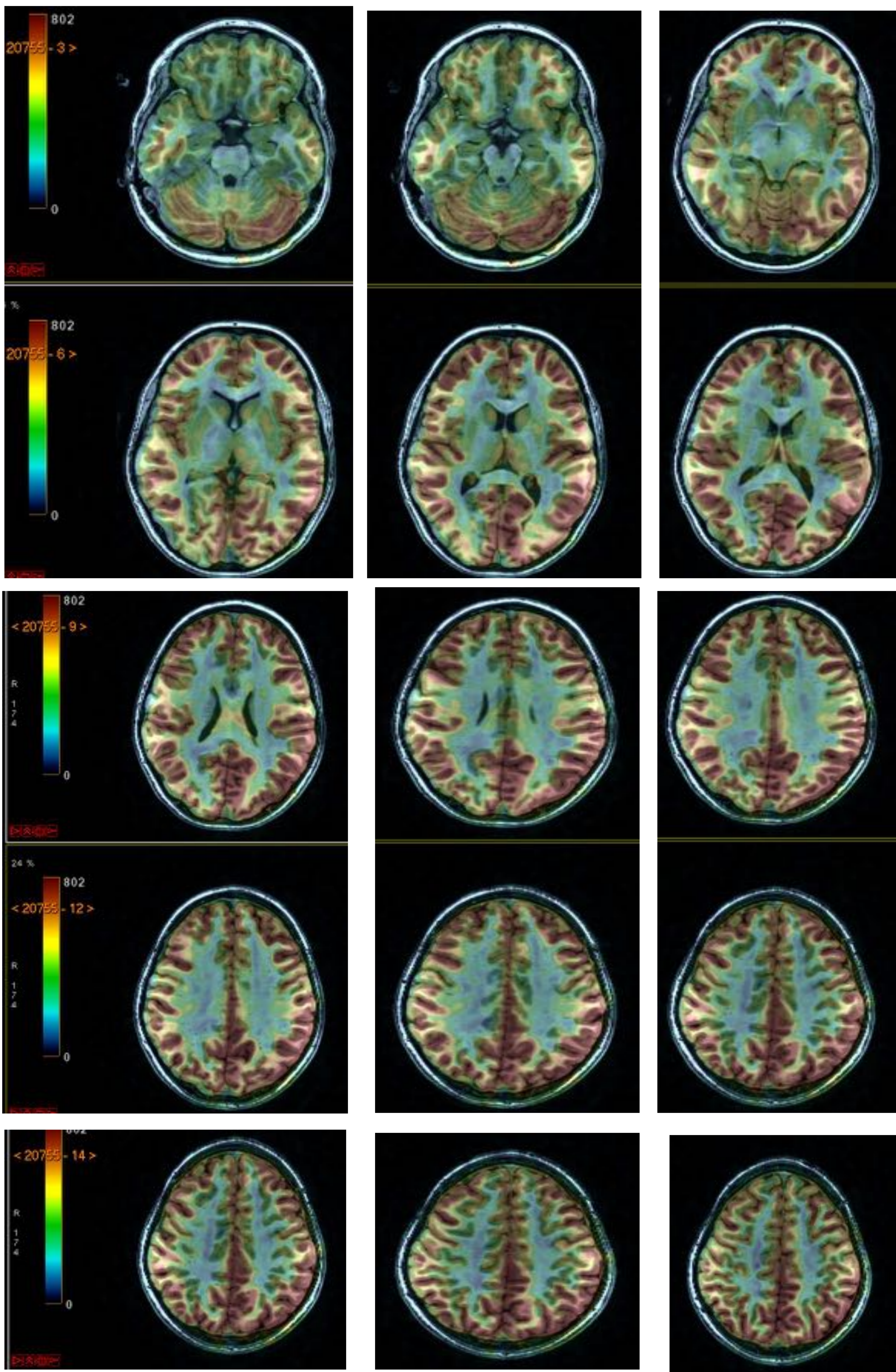
### 3. Registro rígido y remuestreado de la imagen de perfusión, mapa de lesiones e imagen de tiempo de tránsito a la imagen T1 usando SPM

- Mediante interpolación B-Spline de orden 4
- Función de coste: información mutua normalizada
- Como el mapa de etiquetas ha sido registrado previamente al T1, las imágenes resultantes de perfusión, lesiones y tiempo de tránsito se encuentran registradas también a dicho mapa.

### 4. Cuantificación de la perfusión media, tiempo de tránsito medio y volumen de lesión de cada región de interés a partir de los mapas correspondientes registrados al mapa de regiones.



## PASOS PROCESADO Y ANALISIS



3D CUBE

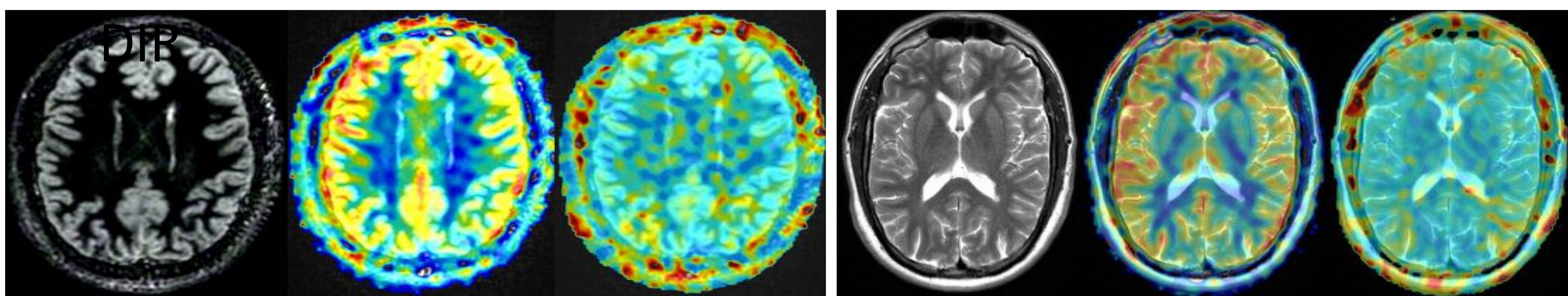
CBF

BAT

T2

CBF

BAT





## RESULTADOS DEL ANALISIS ESTADÍSTICO

- Las variables cuantitativas se resumen como mediana y rango intercuartílico (RIC).
- Las variables cualitativas como frecuencia absoluta y porcentaje.
- Para la comparación de grupos independientes se utilizó la prueba U de Mann-Whitney
- Para el análisis de correlación entre los resultados de los tests EDSS y SDMT y las variables de flujo, tiempo y volumen se utilizó la correlación de Spearman.
- Se consideraron estadísticamente significativos valores de p inferiores a 0,05

### Medianas y RIC de los datos clínicos y del volumen (cc)

	n=28		Mediana (RIC)
EDAD	45 (39-52)		
AÑOS DESDE DIAGNÓSTICO	8 (5-14)		
EDSS	1 (0,25-3,62)		
SDMT	51 (42-62)		
DEPRESION	5 (2-9)		
FORMA CLÍNICA	EMRR 20 (71,4%) EMSP 8 (28,6%)		
		Vol frontal superior	22993 (20968,8-24993)
		Vol frontal medio	22378,5 (20274,8-23827)
		Vol frontal inferior	10745 (10072,3-11732)
		Vol caudado	3526,5 (3118,3-3922)
		Vol tálamo	7601,5 (6813,5-8754,5)
		Vol dorsolateral	7987,5 (7519,5-8539,5)

### Medianas del flujo cortical (CBF) y del tiempo (BAT)

	Mediana (RIC)	
CBF frontal superior	44,2 (34-52,5)	CBF ml/100gr/min
CBF frontal medio	50,5 (36-58,4)	
CBF frontal inferior	51,6 (39,4-60,7)	
CBF caudado	28,1 (23,2-33,6)	
CBF tálamo	32,6 (27,2-40)	
CBF dorsolateral	46,2 (41,3-54)	

	Mediana (RIC)	
BAT frontal superior	1306 (1246-1435)	BAT en mseg
BAT frontal medio	1364 (1287,5-1521)	
BAT frontal inferior	1219 (1184,3-1326,8)	
BAT caudado	1162,5 (1113,3-1217)	
BAT tálamo	1253,5 (1171-1314)	
BAT dorsolateral	1199 (1152-1307)	



## RESULTADOS DEL ANALISIS ESTADISTICO

### Análisis comparativo de las formas clínicas

	FORMA CLÍNICA		p
	EMRR (n=20)	EMSP (n=8)	
	Mediana (RIC)	Mediana (RIC)	
<b>Edad</b>	41 (37-47)	51 (48-57)	<b>0,002</b>
<b>Años desde diagnóstico</b>	6 (5-10)	13 (11-18)	<b>0,004</b>
<b>EDSS</b>	1 (0-1)	4,5 (4-6,3)	<b>&lt;0,0001</b>
<b>SDMT</b>	58 (50-64)	36 (24-43)	<b>&lt;0,0001</b>
<b>CBF giro frontal superior</b>	45,4 (37,9-57,9)	35,4 (24,6-44)	<b>0,016</b>
<b>CBF giro frontal medio</b>	53,8 (41,9- 63,1)	37,9 (26,4-46,4)	<b>0,016</b>
<b>CBF giro frontal inferior</b>	54,4 (46,1-62,7)	39,6 (32,4-52,8)	<b>0,038</b>
<b>CBF caudado</b>	30,4 (25,2-35,4)	25,8 (20,8-29,2)	0,136
<b>CBF tálamo</b>	36,9 (28,9-40,3)	27,3 (21,9-30,7)	<b>0,038</b>
<b>CBF dorsolateral</b>	46,9 (43,1-54,2)	42,8 (36-49,1)	0,199
<b>BAT giro frontal superior</b>	1318 (1250-1419)	1289 (1242-1439)	0,935
<b>BAT giro frontal medio</b>	1355 (1280-1509)	1400 (1360-1535)	0,281
<b>BAT giro frontal inferior</b>	1209 (1175-1283)	1277 (1209-1394)	0,099
<b>BAT caudado</b>	1169 (1113-1209)	1147 (1121-1242)	1
<b>BAT tálamo</b>	1231 (1156-1312)	1285 (1255-1351)	0,123
<b>BAT dorsolateral</b>	1193 (1130-1278)	1261 (1164-1335)	0,237
<b>Volumen giro frontal superior</b>	23003 (22074-25775)	22105 (16649-24761)	0,231
<b>Volumen giro frontal medio</b>	22532 (21417-23784)	20405 (17966-23402)	0,150
<b>Volumen giro frontal inferior</b>	10839 (10277-11894)	9903 (9199-11123)	0,079
<b>Volumen caudado</b>	3597 (3225-3984)	3315 (3018-3735)	0,237
<b>Volumen tálamo</b>	7670 (7098-9088)	6313 (6126-8391)	0,079
<b>Volumen dorsolateral</b>	8075 (7685-8425)	7798 (6952-8581)	0,409



## RESULTADOS DEL ANALISIS

### Correlaciones significativas

\* coeficiente de correlación de Spearman (rho)

	EDSS
CBF frontal superior	-0,5* p=0,007
CBF frontal medio	-0,45* p= 0,02
CBF frontal inferior	-0,4* p= 0,03
Vol frontal inferior	-0,4* p= 0,04

	SDMT
BAT tálamo	-0,4* p=0,046
Vol frontal superior	0,4* p= 0,048

## DISCUSIÓN

Nuestro estudio aunque preliminar y con una muestra reducida de pacientes, despunta hallazgos funcionales sugestivos de que existe una **alteración de la perfusión en la SG de los pacientes con EM**, en concordancia con lo descrito en la literatura reciente. Así, evidencia una **CORRELACIÓN NEGATIVA ENTRE CBF DE LA SG CORTICAL FRONTAL Y SG PROFUNDA EN LAS FORMAS CLÍNICAS PROGRESIVAS**, es decir, los valores del flujo sanguíneo cerebral están reducidos en esta forma clínica, respecto a formas menos severas de EM como la EMRR.



En nuestro caso esta reducción podría ser debida al mayor tiempo de evolución de las formas EMSP , con teórico mayor daño neuroaxonal que se traduciría en una pérdida de volumen de las áreas estudiadas. Así hemos objetivado una **DISCRETA RELACIÓN DE LA PÉRDIDA DE VOLUMEN CON LA DISMINUCIÓN DEL FLUJO CORTICAL EN LAS FORMAS EMSP**. Esta reducción no es estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ), por tanto no justificaría totalmente la reducción del CBF. De hecho, hemos encontrado en nuestro grupo de EMRR, también una clara **diminución de la perfusión cortical global (no focal) con valores reducidos con respecto a controles sanos (no mostrados en el estudio con una media de 50-60ml(100gr/ min ) y sin pérdida significativa de volumen**.

Otro de los objetivos de nuestro trabajo, es intentar correlacionar **las anomalías de perfusión con la discapacidad de la enfermedad**. En nuestra muestra existe una **CORRELACIÓN DIRECTA CON SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA DE LOS BAJOS FLUJOS CORTICALES DEL LÓBULO FRONTAL SUPERIOR, MEDIO E INFERIOR Y LA ESCALA EDSS**. Estos resultados estarían en consonancia con la hipótesis de la afectación del lóbulo frontal , incluso en estadios precoces del enfermedad y en las formas EMRR, debido a sus múltiples conexiones con el resto de las regiones cerebrales.

**Además LA ESCALA EDSS Y EL TEST SDMT PRESENTAN CORRELACIÓN ESTADÍSTICA SIGNIFICATIVA CON LA DISMINUCIÓN DE FLUJO Y DE VOLUMEN DEL LÓBULO FRONTAL SUPERIOR**. Este hallazgo estaría en consonancia con la afectación precoz de la memoria de trabajo en los pacientes con EMRR, donde el lóbulo frontal superior es el principal componente. Aunque en nuestra muestra la mayor afectación se encuentra en la formas EMSP, también lo están en las formas EMRR, con alteraciones más sutiles en los test, pero con cambios evidentes en la perfusión cortical. La influencia de la carga lesional es mínima en nuestra muestra en estas localizaciones a excepción de 5 pacientes donde la carga lesional es moderada; no obstante, a pesar de que la independencia de los cambios de la perfusión con respecto a la carga lesional parece ser un hecho repetido en la literatura, es una variable a tener en cuenta en estudios más amplios



Pero uno de los hallazgos más relevantes de nuestro estudio es la **CORRELACIÓN INVERSA DEL TEST SDMT Y EL BAT EN EL TÁLAMO**, es decir a medida que las puntuaciones del SMDT bajan (mayor deterioro) aumentaría el tiempo de llegada del flujo sanguíneo a la red capilar talámica. Este aumento del tiempo en nuestra muestra no está relacionado directamente con el daño neuroaxonal / pérdida de volumen del tálamo, por lo que podría estar más en consonancia con la hipótesis de un estado de baja energía por disfunción mitocondrial o bien por la presencia de una vasodilatación arteriolar global. En el trabajo de Paling se correlacionó este hallazgo con la fatiga y la discapacidad cognitiva. A destacar que solamente un tercio de nuestros pacientes presentan mínima carga lesional en el tálamo.

Por último, resaltar la utilización de la secuencia de perfusión **ASL**, sin contraste intravenoso, que evita la exposición de los pacientes al contraste, hecho muy ventajoso en estudios de investigación y de control de tratamiento.

**Las limitaciones de estudio** son principalmente:

- la reducida muestra de pacientes, necesitando realizar estudios con mayor n, longitudinales, para verificar los datos preliminares obtenidos
- Las limitaciones propias de la técnica ASL, al ser una secuencia de baja resolución y muy dependiente de una buena adquisición (3T, técnicos de diagnóstico adecuadamente formados).
- la ausencia de correlación estadística de los valores de flujo con la carga lesional. En nuestro caso, se prefirió cuantificar la carga lesional paciente a paciente en las áreas afectadas, al evidenciar la ausencia de detección de lesiones de pequeño tamaño, como las yuxtacorticales. por programas de detección automática.



## CONCLUSIONES

- Las alteraciones de la perfusión en la SG son más evidentes en las formas EMSP que en las formas EMRR*
- Los cambios aparecen precozmente, incluso en los pacientes con EMRR con mínimos alteraciones en los test neuro-psicológicos rutinarios*
- La relación de estos cambios en la perfusión con la carga lesional y con la pérdida de volumen no es directa*
- El CBF del lóbulo frontal superior y el BAT del tálamo podrían ser biomarcadores útiles para monitorizar la progresión de la enfermedad o la respuesta a tratamiento*
- La SECUENCIA ASL podría llegar a ser una herramienta de gran utilidad en la investigación de la patogenia y pronóstico de esta enfermedad, así como para evaluar tratamientos neuroprotectores, evitando la exposición a gadolinio y reduciendo los costes de los ensayos*
- Estos datos son preliminares y será necesario realizar estudios más amplios, colaborativos, multicéntricos para extraer conclusiones más robustas*



## BIBLIOGRAFÍA

- E. Lapointe, D.K.B. Li, A.L. Traboulsee, and A. Rauscher. What Have We Learned from MR Imaging in Multiple Sclerosis?  
<http://dx.doi.org/10.3174/ajnr.A5504>
- David Paling, Esben Thade Petersen, Daniel J Tozer, Daniel R Altmann, Claudia AM Wheeler-Kingshott, Raju Kapoor, David H Miller and Xavier Golay. Cerebral arterial bolus arrival time is prolonged in multiple sclerosis and associated with disability. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* (2014) 34, 34–42
- M. Grade, J.A. Hernandez Tamames, F B. Pizzini, E. Achten, X. Golay, M. Smits. A neuroradiologist's guide to arterial spin labeling MRI in clinical practice. *Neuroradiology* (2015) 57:1181–1202
- Laëtitia Debernard, Tracy R Melzer, Saskia Van Stockum, Charlotte Graham, Claudia AM Wheeler-Kingshott, John C Dalrymple-Alford, David H Miller, Deborah F Mason. Reduced grey matter perfusion without volume loss in early relapsing-remitting multiple sclerosis . *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85:544–551.
- S. Migliore, A. Ghazaryan, I. Simonelli, P. Pasqualetti, F. Squitieri, G. Curcio, D. Landi, M. G. Palmieri, F. Moffa, M. M. Filippi, and F. Vernieri. Cognitive Impairment in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Patients with Very Mild Clinical Disability .<https://doi.org/10.1155/2017/7404289>
- W Rashid, L M Parkes, G T Ingle, D T Chard, A T Toosy, D R Altmann, M R Symms, P S Tofts, A J Thompson, D H Miller. Abnormalities of cerebral perfusion in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1288–1293.
- Àlex Rovira, Mike P. Wattjes, Mar Tintoré, Carmen Tur, Tarek A. Yousry, Maria P. Sormani, Nicola De Stefano, Massimo Filippi, Cristina Auger, Maria A. Rocca, Frederik Barkhof, Franz Fazekas, Ludwig Kappos, Chris Polman, David Miller and Xavier Montalban on behalf of the MAGNIMS study group. MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis—clinical implementation in the diagnostic process . *Nat. Rev. Neurol.* 11, 471–482 (2015)
- S.-P. Hojjat, M. Kincal, R. Vitorino, C.G. Cantrell, A. Feinstein, L. Zhang, L. Lee, X P. O'Connor, T.J. Carroll, and R.I. Aviv
- Cortical Perfusion Alteration in Normal-Appearing Gray Matter Is Most Sensitive to Disease Progression in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis.  
<http://dx.doi.org/10.3174/ajnr.A4737>