

다발경화증 자기공명영상 생물표지자들에 대한 최신 지견

김남희

동국대학교일산병원 신경과

Update on MRI Biomarkers in Multiple Sclerosis

Nam-Hee Kim, MD, PhD

Department of Neurology, Dongguk University Ilsan Hospital, Goyang, Korea

Address for correspondence

Nam-Hee Kim, MD, PhD
Department of Neurology, Dongguk University Ilsan Hospital, 27 Dongguk-ro, Ilsandong-gu, Goyang 10326, Korea
Tel: +82-31-961-7214
Fax: +82-31-961-7212
E-mail: nheekim8@hanmail.net

Received April 26, 2024

Revised June 8, 2024

Accepted June 11, 2024

Multiple sclerosis (MS) is a chronic inflammatory demyelinating disorder of the central nervous system, driven by immune-mediated myelin damage. Unlike neuromyelitis optica spectrum disorder and myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease, which are diagnosed via serological testing, MS lacks biomarkers, relying on magnetic resonance imaging (MRI)-based spatial and temporal lesion dissemination per the 2017/2024 McDonald criteria. Perivenular lesions, a hallmark of MS, first described by James W. Dawson in 1916, are now visualized noninvasively using advanced MRI. Emerging biomarkers -central vein sign and paramagnetic rim lesions- demonstrate high specificity, improving diagnostic accuracy. Artificial intelligence innovations enhance biomarker detection and monitoring, enabling personalized therapies. This review highlights key MRI biomarkers, clinical interpretation, and recent advancements in MS diagnostics.

J Korean Neurol Assoc 43(2):75-82, 2025

Key Words: Multiple sclerosis, Magnetic resonance imaging, Biomarkers, Iron

서론

다발경화증(multiple sclerosis, MS)은 중추신경계의 염증 탈수초질환으로 면역 체계의 이상으로 인해 신경 섬유를 보호하는 수초(myelin)가 손상되며 다양한 신경 증상이 발생한다.¹ MS와 유사한 시신경척수염범위증후군(neuromyelitis optica spectrum disorder, NMOSD) 및 MOG항체관련질환(myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease)은 항체 검사를 통해 진단할 수 있지만 MS는 객관적 생물표지자의 부족으로 인하여 진단에 있어 어려움이 크다.² 현재 MS 진단은 2017/2024 McDonald 기준에 따라 주로 자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI)을 기반으로 이루어지며 병태의 공간적, 시간적 분포 평가가 핵심이다.¹⁻³

MS의 중요한 병리학적 특징 중 하나는 정맥주위 병태(perive-

nular lesions)이다. 이는 1916년 James W. Dawson에 의하여 처음으로 기술되었으며 가쪽뇌실 주위의 부챗살모양 배열을 보이는 Dawson's fingers로 잘 알려져 있다.⁴ 최근 MRI 기술의 발전으로 이러한 병변을 비침습적으로 시각화할 수 있게 되었으며 중심정맥 징후(central vein sign, CVS)와 상자성 테두리 병태(paramagnetic rim lesions, PRL) 등이 MS 특이 생물표지자로 주목받고 있다.^{1,5,6} 최근 인공지능(artificial intelligence, AI) 기술의 발전과 함께 이들 MRI 생물표지자의 역할이 더욱 부각되고 있다. 본 논문에서는 MS 진단에 도움이 되는 주요 MRI 생물표지자와 그 판독 방법, 연구 동향을 정리해 보고자 한다.

본 문

MS의 진단은 1980년대 MRI를 통해 백질 병변의 존재가 확인된 이후 크게 발전해 왔다. 특히 2001년 McDonald 진단 기준이 처음 도입되면서 MRI는 공간 분포(dissemination in space, DIS)와 시간 분포(dissemination in time, DIT) 평가의 핵심 도구로 자리잡았으며^{1,7} 이후 더욱 빠르고 쉽게 MS를 진단할 수 있도록 2005년, 2010년, 2017년에 기준이 개정되었고 최근 2024년 개정에서는 임상 증상 없이도 MRI를 통해 진단할 수 있는 가능성을 열었다.^{1,6-13}

McDonald 진단 기준에서 MRI의 주요 변화는 다음과 같다

(Table). 2024년 기준에서는 CVS와 PRL의 MRI 소견을 추가하여 임상 증상이 없어도 진단할 수 있도록 하였고 시신경(optic nerve)을 5번째 영역으로 추가하였다.^{12,13} 2017년 기준에서는 피질 병변(cortical lesion, CL)을 DIS 판단에 추가하였다.^{9,10} 2010년 기준에서는 4개 영역(뇌실주위[periventricular], 피질결[juxtacortical], 천막아래[infratentorial], 척수[spinal cord]) 중 2개 부위 이상에서 병변이 하나 이상 보이면 DIS를 만족하는 것으로 이전보다 기준을 완화하였으며 조기 진단을 위하여 조영증강 병변과 비조영증강 병변이 동시에 존재할 시에도 DIT를 만족하도록 정하였다.⁸

기존 DIS, DIT 진단 기준에 추가하여 최근 개정안들에 포함

Table. Key MRI changes in McDonald's criteria for MS diagnosis

Year	Major MRI criteria changes
2024	Inclusion of central vein sign and paramagnetic rim lesions Addition of optic nerve as the fifth region for assessing DIS
2017	Incorporation of cortical lesions into DIS assessment criteria
2010	DIS fulfillment requires ≥ 1 T2 lesion in ≥ 2 of 4 regions (periventricular, juxtacortical, infratentorial, spinal cord) Simultaneous presence of Gd-enhancing and non-enhancing lesions satisfies DIT
2005	Spinal cord lesion considered as infratentorial lesion for DIS New T2 lesion appearance after ≥ 30 days accepted as DIT evidence
2001	First inclusion of MRI as a core tool for diagnosis DIS criteria required ≥ 3 of the following: ≥ 9 T2 lesions or ≥ 1 enhancing lesion, ≥ 1 infratentorial lesion, ≥ 1 juxtacortical lesion, ≥ 3 periventricular lesions

MRI; magnetic resonance imaging, MS; multiple sclerosis, DIS; dissemination in space, DIT; dissemination in time.

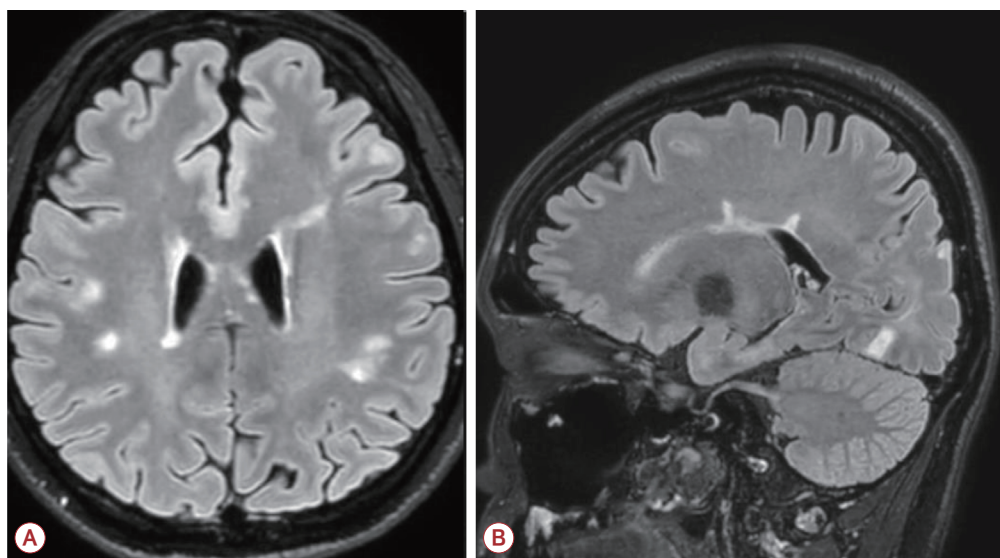


Figure 1. Examples of periventricular white matter lesions as referred to as dissemination in a space in the McDonald criteria. (A) White matter lesions in direct contact with the lateral ventricle and in juxtacortical region. (B) Characteristic periventricular white matter lesions which abut perpendicularly to the main axis of the lateral ventricles referred to as Dawson's fingers.

된 CVS, PRL, CL과 같은 MS에 매우 특이적인 MRI 생물표지자들은 임상 증상 없이도 영상을 통해 진단이 가능하게 하여 MS의 조기 진단을 크게 향상시킬 수 있기 때문에 현재 임상적으로 가장 중요한 MRI 생물표지자이다.

1. T2 또는 fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR)

MRI 고신호강도 병터(T2-weighted hyperintense lesion)

MS의 특징은 백질에서 염증탈수초화가 발생하는 새로운 국소 영역, 즉 결절(nodule) 또는 판(plaque)의 출현이며 이는 MRI로 쉽게 관찰할 수 있는 초기 징후 중 하나이다. 염증 반응은 혈액뇌장벽(blood-brain barrier, BBB)의 손상에서 시작되며 병변의 중심 정맥을 따라 퍼져 나가면서 특징적인 정맥주위 염증탈수초화(perivenular inflammatory demyelination) 양상을 형성한다.^{14,15} 이러한 림프구세정맥염(lymphocytic venulitis)은 급성 결절의 60%에서 관찰된다.¹⁶

T2 또는 FLAIR MRI는 MS 병터 식별의 표준 영상 기법으로 MS 병터는 염증 반응, 탈수초화(demyelination), 신경아교증(gliosis)으로 인한 수분 함량 증가로 인하여 고신호강도(hyperintense)로 나타난다.^{12,17} MS 병터(Fig. 1)는 일반적으로 타원형(ovoid) 형태를 보이며 주로 백질에 발생하고 뇌실주위, 피질결, 천막아래, 척수 영역에 분포한다.^{9,17} MS 환자의 98%에서 뇌실주위 병터가 관찰되며 90%에서는 피질결 병터가 관찰되고 75%에서는 천막아래, 68%에서는 척수, 70%에서는 시신경에서 병터가 발생한다.^{1,9,17} 뇌실주위 병터는 기쪽뇌실벽과 평행한 부챗살 모양 배열을 보이는 경우(Dawson's fingers)가 종종 있으며 피질결 병터(Fig. 1)의 경우 피질하 U섬유(subcortical U-fiber)를 침범하여 타 질환과의 감별점이 된다.¹⁸

병터의 수와 크기는 질병 진행을 예측하는 데 중요한 지표이다.^{1,2,17} MS 진단 기준에 포함되기 위해서는 타원형 병터가 일반적으로 최소 3 mm 이상이어야 한다.^{6,9,17}

2017년 McDonald 진단 기준에서는 뇌실주위, 피질결, 천막아래, 척수 4개 영역 중 최소 2개 부위에서 병터가 확인되면 DIS 만족이었다.^{9,10} 그러나 2024년 개정된 McDonald 진단 기준에서는 시신경이 추가되어 5개 영역 중 최소 2개 부위를 만족하면 DIS를 충족하는 것으로 기준이 더 확장되었다.^{10,13}

임상단독증후군(clinically isolated syndrome, CIS)은

MS의 초기 단계로 환자의 60-70%가 20년 내에 MS로 진행된다.¹⁹ MRI에서 병터의 수는 CIS에서 임상확정다발경화증(clinically definite multiple sclerosis)으로의 전환 위험을 예측하는데, 0-1개의 T2 병터가 있는 경우 2년 내 전환 위험이 14.6%이며 2-9개의 병터가 있는 경우 39.9%, 9개 이상인 경우 51.7%이다.¹⁹

영상단독증후군(radiologically isolated syndrome, RIS)은 임상 증상 없이 MRI에서 MS와 유사한 병터가 관찰되는 상태로 RIS 환자에서 병터의 수는 처음 MRI에서 5개부터 36개까지 다양하며 중앙값은 약 14개이다.²⁰ 특히 병터의 총 수와 천막아래 병터의 존재는 임상적 전환 위험을 예측하는 데 유용하다.²⁰

2. CVS

MS 병터는 조직병리학적으로 정맥 주변에 집중적으로 형성되며 이는 혈관주위 염증세포 침윤과 탈수초화 과정이 정맥주위 공간(Virchow-Robin space)에서 시작되기 때문이다.^{1,2,11,17,21} MR 기술이 발전함에 따라 영상으로 MS 병터를 관통하는 심부중심정맥(central vein and venule)을 시각화할 수 있게 되었고 이를 CVS라고 명명하였는데, 이는 MS 진단 및 감별 진단에 혁신적인 도구로 부상하고 있다.^{1,2,17,21} MS 환자의 약 68-85%에서 CVS가 관찰되며 특히 심부백질(뇌실주위 및 심부백질) 병터에서 흔하다.^{17,21,22} 비MS 환자(편두통, 허혈 병터, NMOSD 등)에서는 16-22%에서만 CVS가 관찰되어 MS에 높은 특이도를 보인다.²⁰⁻²³

T2* 영상과 FLAIR* 영상에서 가장 잘 관찰되며 민감도가 다소 떨어지지만 자화율강조영상(susceptibility weighted imaging, SWI)에서도 관찰할 수 있다.^{21,22} MRI 영상에서 *가 붙으면 기존 영상에 자기장 불균일성(자기 민감도) 효과가 추가되어 출혈, 정맥, 미세혈철 침착 등 감별에 더 민감한 영상을 의미한다. CVS는 2 mm 미만 직경의 가는 선(line) 또는 점(dot) 모양 저신호강도로 전형적인 MS 병터(장축 3 mm 이상의 원형 또는 타원형의 T2 고신호강도 병터) 한가운데를 가로지르는 형태로 정의된다(Fig. 2).^{17,20-22} 매우 크게 합류된(confluent) MS 병터 또는 여러 개의 정맥 징후가 보이는 경우는 CVS로 간주하지 않는다.²⁰⁻²²

MS를 강력히 시사하는 CVS 관련 기준은 여러 가지가 제시되어 왔는데 첫째, 전체 백질 병터의 40% 이상에서 CVS가 관찰되는 것, 둘째, 전체 백질 병터의 50% 이상에서 CVS가 관찰

되는 것, 셋째, 전형적인 CVS가 6개 이상 관찰되는 것, 넷째, 전형적인 CVS가 3개 이상 관찰되는 것 등이 있다.²¹⁻²⁵ 40% 규칙 및 Select3와 같은 간소화된 기준이 임상에 적합한 접근

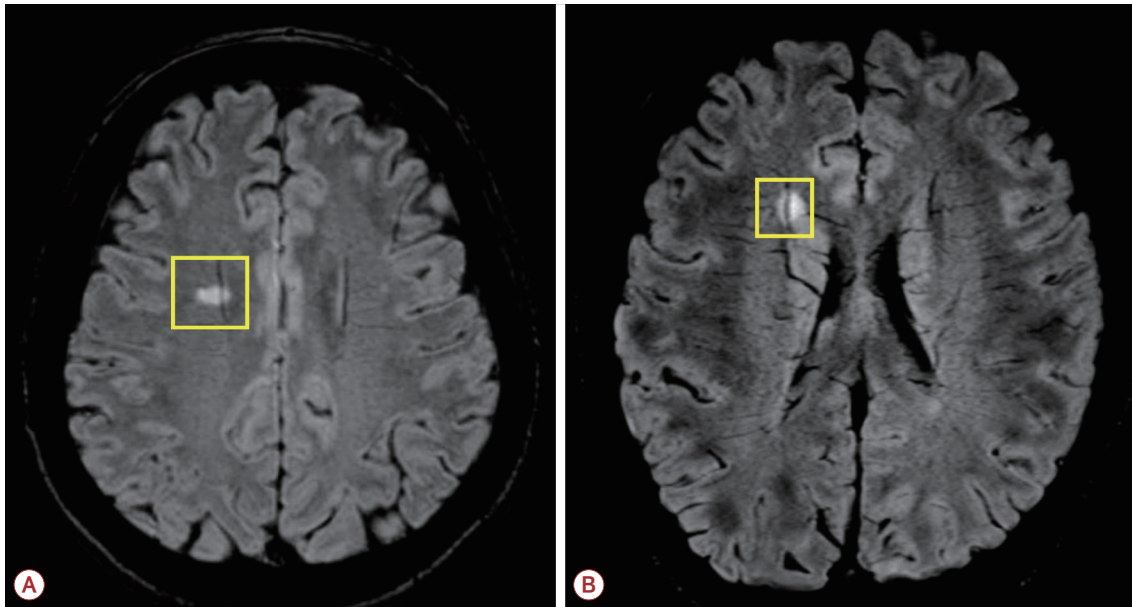


Figure 2. Examples of central vein sign. T2-hyperintense signal and a thin, linear-shaped paramagnetic signal that runs centrally through the corresponding T2 lesion (yellow boxes) in combined image with FLAIR and susceptibility-weighted imaging techniques. FLAIR; fluid attenuated inversion recovery.

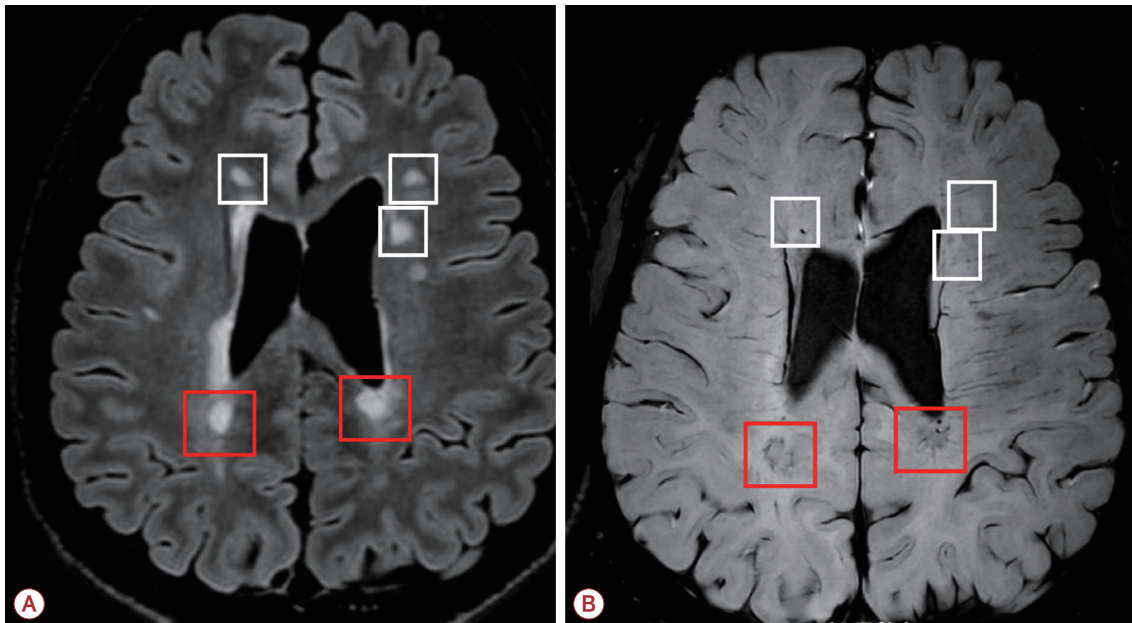


Figure 3. Imaging of chronic active white matter lesions: the paramagnetic rim. Representative axial 3T images of a relapsing-remitting MS case showing a PRL (red boxes) and a non-PRL (white boxes). PRL are defined as lesions with a paramagnetic hypointense phase rim surrounding an isointense or slightly hypointense lesion core in susceptibility-weighted imaging. MS; multiple sclerosis, PRL; paramagnetic rim lesion.

법으로 평가받고 있으나²² 2024년 McDonald 기준에서는 좀 더 엄격한 기준인 전형적인 CVS가 6개 이상 관찰되는 것(MS 특이도 95%)을 CVS 기준으로 정하였다.¹³ 이와 같이 2024년 McDonald 기준에 CVS가 공식적으로 반영되면서 MS 진단 정확도가 개선되어 특히 불명확한 MRI 소견에서 감별 진단에 기여할 것으로 기대된다.^{1,13}

CVS는 BBB 손상과 연관된 만성 염증 과정을 반영한다.^{1,2,20} 초기 병태에서는 혈관주위 림프구 침윤이 관찰되며 만기 병변에서는 미세한 정맥 직경 변화가 지속되고 미세아교세포 활성화와 철 침착이 관찰되며 T2* 또는 SWI 영상에서 상자성 테두리(paramagnetic rim)로 나타난다.^{1,11,17,21} 2024년 McDonald 기준에 CVS가 공식적으로 반영되면서 MS 진단의 정확도가 개선되어 특히 허혈 병태, 편두통 등과의 감별 진단에 매우 유용할 것으로 기대된다.^{1,13,21}

3. PRL

MS는 중추신경계의 염증탈수초질환으로 만성 활성 병태(chronic active lesions, CALs)는 지속적인 염증과 탈수초화, 축삭 손실을 특징으로 하며 테두리(rim)에 철이 풍부한 활성화된 미세아교세포(microglia)와 대식세포(macrophage)가 집중되어 PRL을 형성한다.^{1,26-30} 병태 가장자리의 철 성분은 주로

세포 내 페리틴(ferritin)에 결합된 형태로 지속적인 염증 반응과 연관된다.^{1,26-29}

PRL은 자화율 기반 MRI에서 병태 주변의 저신호강도 테두리로 관찰되며 철테두리 병태(iron-rim lesion)로도 불린다(Fig. 3).^{29,30} PRL은 SWI, 정량감수성지도화(quantitative susceptibility mapping, QSM), T2* 영상에서 최적으로 관찰되며 7T QSM에서 84%의 민감도를 보였다.^{15,29} QSM은 절대적 자화율 값을 제공하여 철 침착과 수초 손실을 정량적으로 구분할 수 있는 장점이 있다.^{29,30}

PRL은 발병 후 5년 이내에 48%의 환자에서 관찰되며 평균 13%의 병변에서 나타난다.^{1,26,28} PRL은 MS 환자의 약 40-66%에서 최소 1개 이상 관찰되며 비MS 환자에서는 단지 7%만 관찰되어 MS 감별 진단에 유용하다.^{30,31} 1개 이상의 PRL이 존재할 경우 MS와 비MS 질환을 구별하는 특이도는 99.7%에 달하지만 민감도는 24.0%로 낮다.^{11,30,31} CVS와 결합하였을 때 진단 성능이 크게 개선되며 1개의 PRL 또는 4개 이상의 CVS 병변이 존재할 경우 MS에 대한 민감도는 57.9%, 특이도는 90.6%로 증가하고 MS와 비MS 질환을 효과적으로 구분하는 데 유용하다.^{5,11} 2024년 McDonald 진단 기준에 1개 이상의 PRL이 있는 경우(MS 특이도 99.7%)를 공식적으로 포함시켜 MS 조기 진단이 개선되었다.¹³

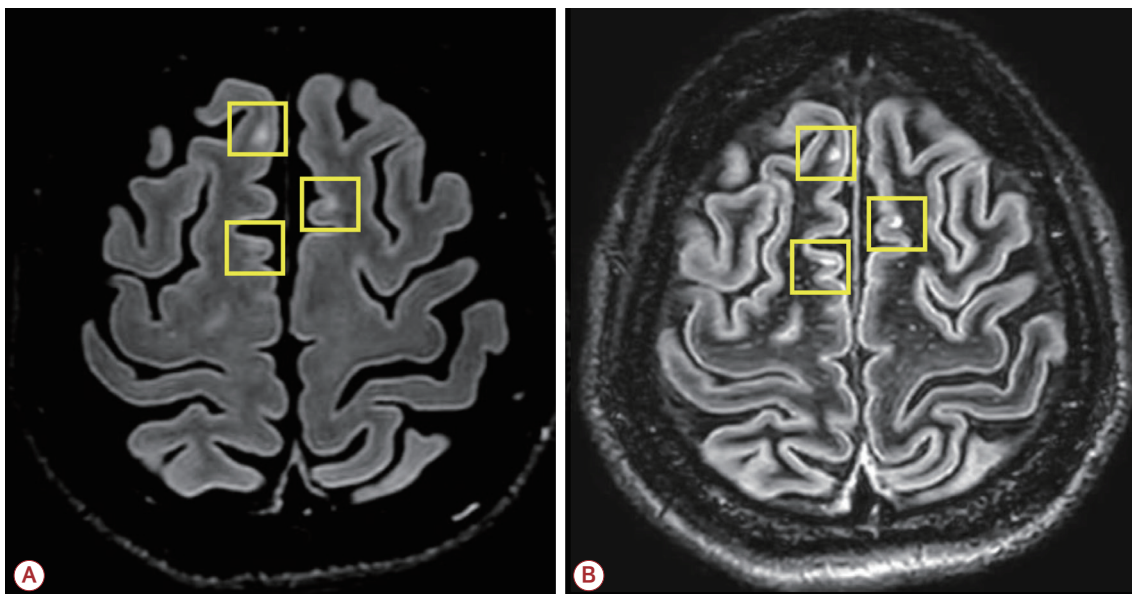


Figure 4. Juxtacortical/cortical lesions, which are referred to as dissemination in space in the McDonald criteria. leucocortical lesion (yellow boxes) of multiple sclerosis in FLAIR (left) and a double inversion recovery sequence (right). FLAIR; fluid attenuated inversion recovery.

4개 이상의 PRL은 재발 없는 조기장에 진행(progression independent of relapse activity) 위험을 17배 증가시키며(odds ratio, 17.0) 뇌 위축과 강한 상관관계를 보였다.¹¹ PRL은 진행 중인 저등급 탈수초화와 관련이 있으며 크기가 커지는 경향을 보이고 연간 평균 약 2.2%씩 증가한다.^{15,27,32} PRL 소실은 임상 증상 개선과 연관되며 새로운 PRL 출현은 질환 활성화를 의미한다.^{1,11,26,28,31,32}

PRL은 MS의 병리생리학적 이해를 혁신적으로 전환시킨 MRI 생물표지자로 MS 감별 진단 및 예후 예측뿐 아니라 조기 진단 및 치료 반응 평가에도 중요한 역할을 한다.³¹ 향후 AI를 이용한 PRL의 자동 분할 및 예후 예측 모델 개발로 맞춤형 치료 전략 수립이 기대된다.

4. CL

MS 병변은 주로 백질에서 발생하지만 피질결백질(juxtacortical, JC) 및 CL은 MS의 병리학적 특징을 반영하며 특히 전두엽과 측두엽에 집중적으로 분포한다.^{1,33-35} 이러한 병터는 피질 부위의 작은 세정맥(venule) 주위에 발생하며 피질하 U섬유(subcortical U-fiber)를 잘 침범하는 특징을 보인다.^{1,2,33-35} 이는 편두통이나 허혈소혈관질환 등에서는 관찰되지 않는 MS의 특징적인 병리학적 소견으로 간주된다.^{1,9,34,35}

CL은 조직학적으로 네 가지 유형으로 분류한다. Type I은 백질피질(leukocortical, LC)로 병터가 피질과 U섬유 포함 JC를 모두 침범한 경우이다. Type II는 피질내(intracortical, IC)로 병터가 순수하게 피질 내에만 존재하며 연막이나 JC와 접촉하지 않는 경우이다. Type III는 피질표층(subpial, SP)으로 병터가 연막에서 시작하여 피질 내에 있으며 백질 경계는 도달하지 않는 경우이다. Type IV는 피질전층(subpial cortex-spanning, SPCS)으로 병터가 피질 전층을 침범하지만 JC는 침범하지 않는 경우이다.^{34,35}

이러한 병터는 T2 FLAIR 순서열(sequence)에서 고신호강도로 관찰되지만 이중역전회복(double inversion recovery, DIR), 위상민감역전회복(phase-sensitive inversion recovery, PSIR) 같은 특수 MRI 순서열을 이용할 경우 더 민감하게 검출되며 특히 곡선 형태(curvilinear)의 피질 병터는 MS 특이 소견으로 간주된다(Fig. 4).³⁴⁻³⁶ 고해상도 MRI 기술의 발전으

로 7T MRI는 3T 대비 약 52% 더 많은 피질 병터를 검출할 수 있으며 특히 type II-IV 병터 검출에서 두드러진 성능 차이를 보인다.^{34,37} 3T MRI로는 JC 및 CL을 명확히 구분하기 어려운 경우가 많아서 실제 임상에서는 LC, IC, JC를 모두 아울러 하나의 범주로 고려하는 것이 일반적이다.^{1,2,34-37} 또한 AI를 활용한 DIR 영상 판독 시 기존 DIR 영상 판독보다 약 35% 더 많은 병터를 감지하여 진단 정확도를 높일 수 있다.^{34,38}

CL은 MS의 진행성과 인지 기능 저하를 예측하는 데 중요한 역할을 한다.^{1,35} MS와 CIS 모두에서 관찰되며 MS 환자에서는 병터 부피가 더 크고 뇌피질이 더 얇아지는 경향을 보였다.^{1,34-37} 이러한 병터는 질병 초기부터 장애 축적, 뇌위축 및 인지기능 저하를 예측하는 데 유용한 정보로 활용될 수 있다.^{1,2,34,39,40}

5. AI 기반 MS 진단 프로그램 및 향후 연구 동향

최근 AI 기술이 MRI 생물표지자 판독에 적용되면서 조기 진단 및 지속 감시 능력이 크게 향상되고 있다.^{1,2,39} AI 모델은 MRI 데이터를 활용하여 높은 정확도로 MS를 식별하며 기존 방법 대비 시간 소모를 줄이고 판독 일관성을 개선하며 MS 진단에서 민감도(77-100%)와 특이도(74-100%)를 달성하며 높은 정확성을 보여주고 있다.^{1,2,39} 그러나 데이터 다양성 부족, 모형 일반화 문제, 임상 환경에서의 해석 가능성 부족은 여전히 해결하여야 할 과제로 남아 있다.^{1,2,39} 따라서 다기관 연구와 임상 검증이 필요하며 AI 기술을 다양한 생물표지자 및 영상 기술과 통합하는 것이 향후 연구의 중요한 방향이다.^{2,39} AI 기반 도구는 MS의 조기 진단 및 치료 반응 평가에서 임상 유용성을 입증하고 있으며 이를 통해 개인화된 치료 전략 개발 등 환자 관리의 새로운 기준을 제시할 것으로 기대된다.

결론

MS에서 MRI 병터의 DIS와 형태는 진단 및 예후 평가 과정에서 핵심적인 역할을 한다. 특히 CVS, PRL, CL과 같은 MRI 기반 생물표지자는 MS의 병리학적 특징을 반영하며 진단의 민감도와 특이도를 크게 향상시키는 데 기여하고 있다. 최근 AI를 MRI 분석에 적용하면서 이러한 생물표지자의 판독 정확도가 비약적으로 향상되었으며 이는 조기 진단과 지속 감시에 있어

중요한 도구로 자리 잡았다. 이러한 MRI 기반 생물표지자들은 2024년 최신 MS 진단 기준에도 포함되어 보다 정밀하고 개인화된 진단 및 치료 전략 개발에 기여할 것으로 기대된다. 앞으로의 연구를 통해 이들 생물표지자의 임상적 활용 가능성이 더욱 확대될 것이다.

REFERENCES

- Rovira À, Auger C, Scepacuercia S, Torres C. Typical and emerging diagnostic MRI features in multiple sclerosis. *Can Assoc Radiol J* 2025;76:122-144.
- Gill AJ, Schorr EM, Gadani SP, Calabresi PA. Emerging imaging and liquid biomarkers in multiple sclerosis. *Eur J Immunol* 2023; 53:e2250228.
- Sahraian MA, Eshaghi A. Role of MRI in diagnosis and treatment of multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2010;112:609-615.
- Dawson JW. The histology of disseminated sclerosis. *Trans R Soc Edinb* 1916;45:517-740.
- Meaton I, Altokhis A, Allen CM, Clarke MA, Sinnecker T, Meier D, et al. Paramagnetic rims are a promising diagnostic imaging biomarker in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2022;28:2212-2220.
- McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001;50:121-127.
- Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald criteria". *Ann Neurol* 2005;58:840-846.
- 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.
- Filippi M, Rocca MA, Ciccarelli O, De Stefano N, Evangelou N, Kappos L, et al. MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. *Lancet Neurol* 2016;15:292-303.
- Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2018;17:162-173.
- Borrelli S, Martire MS, Stölting A, Bulcke CV, Pedrini E, Guisset F, et al. Central vein sign, cortical lesions, and paramagnetic rim lesions for the diagnostic and prognostic workup of multiple sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2024;11:e200253.
- Rocca MA, Preziosa P, Barkhof F, Brownlee W, Calabrese M, Stefano ND, et al. Current and future role of MRI in the diagnosis and prognosis of multiple sclerosis. *Lancet Reg Health Eur* 2024;44: 100978.
- Montalban X. Revised McDonald criteria 2023. In: The 40th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis. ECTRIMS, 2024.
- Balasa R, Barcutean L, Mosora O, Manu D. Reviewing the significance of blood-brain barrier disruption in multiple sclerosis pathology and treatment. *Int J Mol Sci* 2021;22:8370.
- Absinta M, Sati P, Masuzzo F, Nair G, Sethi V, Kolb H, et al. Association of chronic active multiple sclerosis lesions with disability in vivo. *JAMA Neurol* 2019;76:1474-1483.
- Adams CW, Poston RN, Buk SJ, Sidh YS, Vipond H. Inflammatory vasculitis in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 1985;69:269-283.
- Kolb H, Al-Louzi O, Beck ES, Sati P, Absinta M, Reich DS. From pathology to MRI and back: clinically relevant biomarkers of multiple sclerosis lesions. *Neuroimage Clin* 2022;36:103194.
- Casini G, Yurashevich M, Vanga R, Dash S, Dhib-Jalbut S, Gerhardstein B, et al. Are periventricular lesions specific for multiple sclerosis. *J Neurol Neurophysiol* 2013;4:150.
- López-Gómez J, Enciso BS, Miró MAC, Pascual MRQ. Clinically isolated syndrome: diagnosis and risk of developing clinically definite multiple sclerosis. *Neurologia* 2023;38:663-670.
- Lebrun-Frenay C, Kantarci O, Siva A, Azevedo CJ, Makhani N, Pelletier D, et al. Radiologically isolated syndrome. *Lancet Neurol* 2023;22:1075-1086.
- Sati P, Oh J, Constable RT, Evangelou N, Guttmann CR, Henry RG, et al. The central vein sign and its clinical evaluation for the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus statement from the North American Imaging in Multiple Sclerosis Cooperative. *Nat Rev Neurol* 2016;12:714-722.
- Ontaneda D, Sati P, Raza P, Kilbane M, Gombos E, Alvarez E, et al. Central vein sign: a diagnostic biomarker in multiple sclerosis (CAVS-MS) study protocol for a prospective multi center trial. *Neuroimage Clin* 2021;32:102834.
- 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;76:534-539.
- Solomon AJ, Watts R, Ontaneda D, Absinta M, Sati P, Reich DS. Diagnostic performance of central vein sign for multiple sclerosis with a simplified three-lesion algorithm. *Mult Scler* 2018;24:750-757.
- Sinnecker T, Clarke MA, Meier D, Enzinger C, Calabrese M, De Stefano N, et al. Evaluation of the central vein sign as a diagnostic imaging biomarker in multiple sclerosis. *JAMA Neurol* 2019;76:1446-1456.
- Reeves JA, Bartnik A, Jakimovski D, Mohebbi M, Bergsland N, Salman F, et al. Associations between paramagnetic rim lesion evolution and clinical and radiologic disease progression in persons with multiple sclerosis. *Neurology* 2024;103:e210004.
- Calvi A, Clarke MA, Prados F, Chard D, Ciccarelli O, Alberich M, et al. Relationship between paramagnetic rim lesions and slowly expanding lesions in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2022;29:352-362.
- Klistorner S, Usnich T, Clarke MA, Pareto D, Rovira À, Paul F, et al. The presence of a paramagnetic phase rim is linked to lesion age in multiple sclerosis. *medRxiv* 2025 Jan 13. [Epub ahead of print]
- Kaunzner UW, Kang Y, Zhang S, Morris E, Yao Y, Pandya S, et al. Quantitative susceptibility mapping identifies inflammation in a subset of chronic multiple sclerosis lesions. *Brain* 2019;142:133-145.
- Maggi P, Sati P, Nair G, Cortese ICM, Jacobson S, Smith BR, et al. Paramagnetic rim lesions are specific to multiple sclerosis: an international multicenter 3T MRI study. *Ann Neurol* 2020;88:1034-1042.

31. Kwong KCNK, Mollison D, Meijboom R, York EN, Kampaite A, Thrippleton MJ, et al. The prevalence of paramagnetic rim lesions in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2021;16:e0256845.
32. Elliott C, Rudko DA, Arnold DL, Fetco D, Elkady AM, Araújo D, et al. Lesion-level correspondence and longitudinal properties of paramagnetic rim and slowly expanding lesions in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2023;29:680-690.
33. Sethi V, Muhlert N, Ron M, Golay X, Wheeler-Kingshott CA, Miller DH, et al. MS cortical lesions on DIR: not quite what they seem? *PLoS One* 2013;8:e78879.
34. Mainero C, Treaba CA, Barbuti E. Imaging cortical lesions in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 2023;36:222-228.
35. Calabrese M, Filippi M, Gallo P. Cortical lesions in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2010;6:438-444.
36. Bouman PM, Noteboom S, Santos FA, Beck ES, Bliault G, Castellaro M. Multicenter evaluation of AI-generated DIR and PSIR for cortical and juxtacortical multiple sclerosis lesion detection. *Radiology* 2023;307:e221425.
37. Madsen MAJ, Wiggermann V, Bramow S, Christensen JR, Sellebjerg F, Siebner HR. Imaging cortical multiple sclerosis lesions with ultra-high field MRI. *Neuroimage Clin* 2021;32:102847.
38. Nabizadeh F, Masrouri S, Ramezannezhad E, Ghaderi A, Sharafi AM, Sorane S, et al. Artificial intelligence in the diagnosis of multiple sclerosis: a systematic review. *Mult Scler Relat Disord* 2022;59:103673.
39. Krijnen EA, van Dam M, Bajrami A, Bouman PM, Noteboom S, Barkhof F, et al. Cortical lesions impact cognitive decline in multiple sclerosis via volume loss of nonlesional cortex. *Ann Clin Transl Neurol* 2025;12:121-136.
40. Ziccardi S, Pisani AI, Schiavi GM, Guandalini M, Crescenzo F, Colombi A, et al. Cortical lesions at diagnosis predict long-term cognitive impairment in multiple sclerosis: a 20-year study. *Eur J Neurol* 2023;30:1378-1388.