

Anni Piispanen

PARAMAGNEETTISTEN KEHIEN TUNNISTAMINEN MS-POTILAIEN SWI-KUVISTA

Syventävien opintojen kirjallinen työ
Kevätlukukausi 2025

Anni Piispanen

PARAMAGNEETTISTEN KEHIEN TUNNISTAMINEN MS-POTILAIEN SWI-KUVISTA

SWI-PRL 2023 | Airasgroup

Kevätlukukausi 2025

Vastuuhenkilöt: Prof. Laura Airas, LL Olavi Misin

PIISPANEN, ANNI: Paramagneettisten kehien tunnistaminen MS-potilaiden SWI-kuvista

Syventävien opintojen kirjallinen työ, 20 s.
Neurologia, Airasgroup
Maaliskuu 2025

Tutkielman aiheena ovat MS-taudille spesifiset keskushermoston rautakertymät eli paramagneettiset leesiot. Niitä voidaan löytää aivoista susceptibiliteettipainoitteisella magneettikuvauksella (Susceptibility-Weighted Imaging), SWI), joka havaitsee rautakertymät. Kaikilla MS-tautipotilailla näitä leesioita ei ole. Tarkoituksena on selvittää, tuoko paramagneettisten leesioiden kuvantaminen lisäarvoa MS-taudin diagnostiikkaan. Lisäksi selvitämme paramagneettisten leesioiden yhteyttä erilaisiin kliiniradiologisiin parametreihin, muun muassa MS-potilaiden toimintakykyyn, aivoparenkyymien tilavuuksiin sekä aivo-selkäydinnesteenäytteen tutkimustuloksiin.

Tutkielman alkuun laadin kirjallisuuskatsauksen. Paramagneettisia leesioita on tutkittu viime vuosina runsaasti ja myös muutamia ansiokkaita meta-analyysejä aiheesta on julkaistu. Omassa tutkimuksessa kävimme läpi kaikki Turun yliopistollisessa keskussairaalassa (TYKS) MS-protokollalla tehdyt aivojen MRI-tutkimukset tietyllä aikavälillä. Potilaiden kliiniset tiedot kerättiin manuaalisesti sähköisestä potilastietojärjestelmästä. Magneettitutkimuksista suoritettiin kvantitatiivinen MRI-analyysi ja kliinisten tietojen pohjalta tehtiin tilastolliset analyysit.

Tutkimuksessa jaoimme potilaat kahteen ryhmään paramagneettisten leesioiden määrän mukaan. Ensimmäisessä ryhmässä leesioita oli 0–2 ja toisessa kolme tai enemmän. Havaitsimme ryhmien välillä eron toimintakykyä kuvaavien mittareiden (EDSS ja MSSS) kohdalla. Potilailla, joilla oli kolme tai enemmän paramagneettisia leesioita, oli merkittävästi korkeammat pistemäärät. Potilaiden MRI-kuvien analysoinnissa havaittiin ryhmien välillä ero aivoparenkyymien tilavuuksissa. Potilailla, joilla leesioita oli enemmän, kokonaisuivoparenkyymin sekä nucleus caudatusen tilavuus olivat pienemmät, verrattuna potilaisiin, joilla leesioita oli vähemmän. Tämä tutkimus osoittaa, että kliinisessä rutiinikäytössä oleva SWI-sekvenssi voi auttaa tunnistamaan rautaakehiä MS-tautipotilaiden aivokudoksesta. Paramagneettisten leesioiden tunnistaminen yhdistettynä topografisiin tietoihin ja potilaan sairaushistoriaan voi auttaa ymmärtämään taudin patologistia prosesseja tarkemmin.

Asiasanat: MS-tauti, paramagneettinen kehä, paramagneettinen lesio, SWI-kuvantaminen

Sisällysluettelo

1 Johdanto	5
2 Kirjallisuuskatsaus	5
2.1 Paramagneettisten leesioiden patofysiologia	5
2.1.1 Syntymekanismit	5
2.1.2 Rautakertymien syntyperä	6
2.1.3 Paramagneettisten leesioiden jakautuminen ja sijainti	6
2.1.4 Leesioiden kehitys	7
2.1.5 Paramagneettisten leesioiden yhteys aivotilavuuksiin	8
2.1.6 Muut kuvantamisella havaittavat muutokset	8
2.1.7 Paramagneettiset leesiot muissa sairauksissa	8
2.2 Paramagneettisten leesioiden kuvantaminen	9
2.3 Paramagneettiset leesiot MS-taudin diagnostiikassa	9
2.4 Paramagneettisten leesioiden prognostinen arvo	10
2.5 Paramagneettiset leesiot ja MS-taudin immunomoduloiva hoito	11
2.6 Paramagneettisten leesioiden arvo tulevaisuudessa	12
2.6.1 YLEISET MUUTOKSET JA PERIAATTEET KRITEREISSÄ	12
2.7 Yhteenveto	13
3 Aineisto ja menetelmät	13
3.1 Potilaat	13
3.2 Eettinen hyväksyntä	14
3.3 Kuvantamisen toteutus	14
3.4 Kuvien analysointi	14
3.5 Kvantitatiivinen MRI-analyysi	15
3.6 Tilastollinen analyysi	15
3.7 Tutkimuksen rajoitukset	15
4 Tulokset	15
4.1 Paramagneettisten leesioiden kliiniset yhteydet	15
4.2 Paramagneettisten leesioiden MRI-yhteydet	16
5 Päätelmät	17
6 Lähdeluettelo	18

Johdanto

Multippeliskleroosi, eli MS-tauti, on keskushermoston yleisin demyelinoiva autoimmuunitauti. MS-taudin keskeisin histologinen ilmentymä ovat tulehduspesäkkeet, eli MS-leesiot, joita esiintyy koko keskushermoston alueella. MS-leesioissa tulehdussolut vaurioittavat hermosolujen viejähaarakkeiden myeliinikuorta ja lopulta myös itse hermosoluja sekä hermotukisoluja. (1) Aivojen puolustusmekanismit pyrkivät sammuttamaan MS-leesioiden tulehdusaktiiviteettia ja korjaamaan syntyneitä vaurioita, mutta osa leesioista jää tästä huolimatta kroonisesti aktiivisiksi. Näiden kroonisesti aktiivisten MS-leesioiden ajatellaan olevan keskeisessä asemassa MS-taudin etenemisessä. (2)

Yksi keino tunnistaa kroonisesti aktiivisia leesioita MS-potilaiden aivoista on susceptibiliteetti-painotteinen MR-kuvantaminen eli SW-kuvantaminen (SWI, susceptibility weighted imaging). SWI:n avulla voidaan tunnistaa aivojen mikroskooppisia rautakertymiä. Osa kroonisesti aktiivisista leesioista näkyy SW-kuvissa tällaisen mikroskooppisen rautakertymän ympäröimänä, jolloin puhutaan paramagneettisesta kehästä (paramagnetic rim) ja paramagneettisista leesioista (PRL, paramagnetic rim lesion). (3)

Kirjallisuuskatsaus

Paramagneettisten leesioiden patofysiologia

Syntymekanismit

Paramagneettiset leesiot ovat kroonisesti aktiivisten MS-leesioiden alaryhmä. (3) Niiden taustalla on jatkuva tulehdusprosessi. (4) Patologiset aineistot ovat osoittaneet, että paramagneettinen kehä koostuu proinflammatorisesti aktivoituneista tulehdussoluista, jotka ovat fagosytoineet rautaa. (5) MS-leesioissa havaittavat rautakertymät viittaavat kroonisiin leesioihin, joissa on proinflammatorisia mikroglia-soluja tai makrofageja. Astrosyyteissä sen sijaan rautaa esiintyy vain harvoin. Leesioissa myeliini on hajonnut kokonaan ja uudelleenmyelinisaatio on epäonnistunut. (6)

Rautakertymien syntyperä

Leesioiden sisältämä rauta päätyy keskushermostoon heikentyneen veri-aivoesteen kautta. Mikroglia-solujen hemoglobiini-haptoglobiinikomplekseja sitovat CD163-reseptorit ovat huomattavan yliekspressoituja leesioiden reunoilla. Erityisesti hemoglobiiniin sitoutunut rauta on merkittävä lähde PRL:en raudalle transferriiniin sitoutuneen raudan sijaan. Paramagneettisten leesioiden reunoilla veri-aivoeste on heikentynyt, ja siten mahdollistaa hemoglobiini-haptoglobiinikompleksien kulkeutumisen keskushermostoon. (7) Rautakertymä säilyy leesiossa kuukausista vuosiin, kun leesiot laajenevat hitaasti tai kun demyelinaatiotoiminta on loppunut. (6)

Paramagneettisten leesioiden esiintyminen on yhdistetty veri-aivoesteen toimintahäiriöön. PRL-statuksen ja suurempien aivo-selkäydinnesteen kokonaisproteiinipitoisuuksien sekä albumiinikerroksen välillä on havaittu yhteys. Lisäksi leesiot ovat yhteydessä suurempaan todennäköisyyteen aivo-selkäydinnesteelle spesifisten oligoklonaalisten nauhojen esiintymiselle. Patologisesti korkea albuminikerroin havaittiin yksinomaan potilailla, joilla oli vähintään yksi PRL. (8)

PSR-signaali (macromolecular pool size ratio) on MRI-pohjainen mittari myeliinin eheyden arvioimiseksi. Rautakehän esiintyminen leesiossa itsessään ennustaa suurempaa leesion kokoa ja alentunutta PSR-signaalia (macromolecular pool size ratio), mikä viittaa korkeampaan demyelinisaation asteeseen. Paramagneettiset leesiot ovat siis muita MS-leesioita suurempia, ja niissä on heikompi myeliinin yhtenäisyys. (9)

Paramagneettisten leesioiden jakautuminen ja sijainti

Paramagneettisten leesioiden sekä myös reunattomien valkean aineen leesioiden määrä ja tilavuus ovat suurimmat periventrikulaarisessa valkeassa aineessa. Leesioiden määrä ja tilavuus vähenevät, kun etäisyys aivokammioista kasvaa. Paramagneettiset sekä reunattomat valkean aineen leesiot jakavat saman periventrikulaarisen gradientin. Tämä tukee ajatusta siitä, että aivo-selkäydinnesteen läheisyys edistää näiden molempien leesiotyypin kehitystä. Periventrikulaaristen leesioiden tilavuudesta suurempi osa on paramagneettisia, mikä viittaa niiden suurempaan herkkyyteen aivo-selkäydinnesteen liukoisille tulehdustekijöille. (10)

Kroonisesti aktiiviset leesiot paikantuvat keskushermostossa ensisijaisesti valtimoiden välisten niin kutsuttujen vedenjakaja-alueiden verisuonitettuihin osiin. Tämä viittaa siihen, että kroonisesti aktiivisilla leesioilla ja keskushermoston alueen valtimoverisuonituksella on

yhteys MS-taudissa. Vedenjakaja-alueilla paramagneettisten leesioiden määrä ja osuus on suurempi kuin muilla alueilla. Kooltaan ne eivät ole merkittävästi suurempia. Vedenjakaja-alueilla happipitoisuus on alhaisempi kuin muualla keskushermostossa, joten leesioita muodostuu matalan happipitoisuuden alueille ja jo sairauden alkuvaiheessa. Hypoksia saattaa edistää tulehduksen pitkittymistä ja estää korjausmekanismeja, mikä johtaa myeliinin ja aksonien jatkuvaan tuhoutumiseen. Periventrikulaariset alueet eivät kuitenkaan erityisesti altista PRL:en muodostumiselle. Suurempi leesioiden osuus voidaan havaita ACA-MCA (anterior cerebral artery – middle cerebral artery) vedenjakaja-alueella. (11) Noin 10 %:lla MS-potilaista voidaan havaita paramagneettisia leesioita aivokuoren ja valkean aineen rajalla, jolloin puhutaan juxtakortikaalisista paramagneettisista reunoista (JPR). Ne assosioituvat lisääntyneeseen kortikaalisten leesioiden määrään ja ovat yhteydessä koko kortikaalikerroksen demyelinaatioon. (12) Paramagneettisten leesioiden tunnistaminen selkäytimen alueelta on haastavaa, eikä niiden esiintymisestä alueella ole vielä tarpeeksi tutkimustietoa. (13)

Paramagneettisissa leesioissa on merkittävää heterogeenisyyttä ja se liittyy leesioiden ikään sekä mikrostruktuuriin eroihin. Stöltingin ym. tutkimuksessa kuvantamisen jälkeen leesiot luokiteltiin pitkä-T1- ja lyhyt-T1-leesioiksi. Huomattiin, että pitkä-T1 PRL:t ovat vanhempia, laajempia ja niihin liittyy enemmän myeliini- ja aksiaalivaurioita. Lyhyt-T1 PR-leesiot puolestaan kerryttävät kudosisvaurioita nopeammin ensimmäisinä kehitysvuosinaan. Lisäksi pitkä-T1 PR-leesiot ennustivat paremmin MS-oireiden vakavuutta (esim. EDSS- ja MSSS-mittareilla) verrattuna lyhyt-T1 PR-leesioihin tai kaikkiin PRL-leesioihin yhteensä. (14)

Leesioiden kehitys

MS-leesiot, joissa ei ole reunaa, kutistuvat ajan myötä. Paramagneettisten reunaleesioiden koko sen sijaan kasvaa seurannassa. Kasvua on keskimäärin 2.2 % vuodessa. (15) Erityisesti paramagneettiset leesiot kasvavat kooltaan ensimmäisinä vuosina muodostumisensa jälkeen ja sitten vakautuvat. Vakautuessaan leesioiden rautakehä voi hävitä. (16) Kwongin ym. meta-analyysissä leesiot laajenivat 50,0 %:lla, pysyivät muuttumattomina 28.6 %:lla ja pienuivat 14,3 %:lla. (17) Meta-analyysin mukaan leesioiden esiintyvyys vähenee iän ja taudin keston kasvaessa. (18) Pysyvät PRL:t laajenevat sairauden edetessä, kun taas muut MS-leesiot osoittavat kutistumistaipumusta. (3) Rautakehiä voidaan havaita hitaasti laajenevien ja myös joidenkin inaktiivisten

leesioiden ympärillä. Uudelleen myelinisoituneissa leesioissa rautakehiä havaitaan vain harvoin, mikä viittaa siihen, että rautakertymät saattavat estää myeliinin korjaantumista. (6)

Paramagneettisia leesioita kehittyä aaltomaista etenevää MS-tautia (RRMS) sairastavilla. Progressiivisessa MS-taudissa (SPMS) näitä muutoksia on edelleen ja ne myös jatkavat kehittymistään. (16)

Paramagneettisten leesioiden yhteys aivotilavuuksiin

Paramagneettisten leesioiden määrä korreloi aivotilavuuksien kanssa. Niiden potilaiden, joilla on vähintään neljä leesiota, valkean aineen ja tyvitumakkeiden tilavuudet ovat matalammat, kuin niiden, joilla muutoksia on vähemmän. (15) Leesioiden esiintyminen liittyy pienempiin iän mukaan vakioituihin aivojen harmaan aineen tilavuuksiin, erityisesti korteksissa, talamuksessa ja koko harmaassa aineessa. (8)

Muut kuvantamisella havaittavat muutokset

MS-potilailla voidaan kuvantamistutkimusten avulla havaita erilaisia tautiin liittyviä kroonisia valkean aineen leesioita. Paramagneettisten leesioiden lisäksi on olemassa muun muassa SIL-muutoksia (SWI-isointense lesions). Paramagneettiset leesiot ovat niitä tuhoisampia. (19) MS-potilailla, joilla on PRL:ita, on merkittävästi enemmän valkean aineen leesioita. (17) Paramagneettiset leesiot aiheuttavat diffuusioita valkean aineen leesioita ympäröivillä perileesioalueilla (PPA). (19) Kroonisista MS-leesioista PRL:t liittyvät vakavampaan kudosvaurioiden kertymiseen. (20)

SEL:t (slowly expanding lesions) ovat hitaasti laajenevia MS-leesioita. Niitä esiintyy MS-potilailla useammin kuin PRL:ita. Niiden esiintyminen yhdessä PRL:en kanssa liittyy suurempaan taudin kliinisen etenemisen todennäköisyyteen. (21) SE-leesioiden kanssa samalla alueella sijaitsevat PRL:t laajenevat ja niissä ilmenee ajan myötä pahenevaa mikrostruktuurivauriota. PRL:t liittyvät jatkuviin kudosvaurioihin. (22) Myös sekä PRL:en kanssa päällekkäiset, että ei-päällekkäiset SEL:t aikaansaavat jatkuvaa kudosvauriota. (20)

Paramagneettiset leesiot muissa sairauksissa

Paramagneettiset leesiot ovat harvinaisia muissa sairauksissa kuin MS-taudissa. Muissa taudeissa niiden syntymekanismi on muu kuin krooninen tulehdus, mahdollisesti hemoglobiinin ekstravasaatiosta johtuvat raudan sivutuotteet. Sairauksia, joissa paramagneettisia leesioita voidaan havaita, ovat muun muassa Susac'in ja Sjögrenin

oireyhtymät. (4) Paramagneettisia leesioita voidaan käyttää MS-taudin erottamisessa muista sairauksista, mutta ei erottelemaan MS-taudin eri alatyyppejä. (16)

Paramagneettisten leesioiden kuvantaminen

SWI-kuvantaminen (Susceptibility-Weighted Imaging) eli susceptibiliteettipainotteinen MRI-kuvantaminen on herkkä magneetikuvantamistekniikka, joka hyödyntää kuvannettavan kudoksen magneettisen susceptibiliteetin paikallisia eroja. Paramagneettiset materiaalit, kuten esimerkiksi rauta, voimistavat magneettikenttää, eli niillä on positiivinen susceptibiliteetti. (5) Siten SWI-kuvantamista voidaan käyttää paramagneettisten leesioiden havaitsemiseen. Diamagneettiset aineet, kuten myeliini, puolestaan vaimentavat ulkoista magneettikenttää, eli niiden susceptibiliteetti on negatiivinen. (5,6) Kuvantamisessa voidaan käyttää eri kenttävoimakkuuksia: 1.5, 3 ja 7 Teslaa. Kenttävoimakkuuden kasvattaminen auttaa havaitsemaan paramagneettiset leesiot. (5) Raudalla täyttyneiden mikrogliaosolujen määrälle on kvantitatiivinen kynnyks, jotta rautakehä on näkyvässä. Hitaasti laajenevat leesiot ylittävät tämän kynnyksen merkittävästi verrattuna inaktiivisiin leesiöihin. (6) Rautakertymien lisäksi SWI-kuvantamista voidaan käyttää muun muassa tunnistamaan patologisia prosesseja. (5) SWI-kuvantaminen tarjoaa arvokasta diagnostista tietoa, joka voi vähentää MS-taudin virhediagnoosien riskiä. (23)

Toinen susceptibiliteettipainotteinen sekvenssi on QSM (Quantitative Susceptibility Mapping). Sen avulla magneettinen susceptibiliteetti voidaan kvantitoida vokselitasolla. QSM mahdollistaa tarkemman raudan pitoisuuden sekä sen jakautumisen arvioinnin. SWI-kuvantaminen on hyödyllinen paramagneettisten leesioiden tunnistamisessa ja visuaalisessa havainnoinnissa, kun taas QSM tarjoaa spesifisempää tietoa raudan roolista patologisissa prosesseissa. QSM-kuvantaminen on kuitenkin toistaiseksi pääosin tutkimuskäytössä. (5)

Paramagneettiset leesiot MS-taudin diagnostiikassa

Paramagneettisilla leesiöillä on korkea spesifisyys MS-vaurioille, minkä vuoksi ne voivat tulevaisuudessa toimia luotettavana diagnostisena biomarkkerina. (3,17)

Paramagneettisten leesioiden analysointi voi parantaa MS-diagnostiikan spesifisyyttä ja varmuutta, kun sitä käytetään yhdessä MRI-löydösten ja CVS-löydösten (central vein sign) kanssa. (3) Paramagneettisten leesioiden havaitseminen voi auttaa ymmärtämään MS-taudin yksilöllisiä piirteitä ja niiden vaikutusta taudin kulkuun, mikä voi johtaa parempiin hoitotuloksiin ja toimintakyvyn säilyttämiseen. (15) Kvantitatiivinen MRI-pohjainen

paramagneettisia leesioita ympäröivien periplakki-alueiden arviointi voisi toimia merkinä MS-taudin hiljaisesta etenemisestä. (19) T1-tumma kehä on lupaava ja helposti saavutettavissa oleva kuvantamismerkki PRL tunnistamiseen. Sen korkea sensitiivisyys voi mahdollistaa kroonisesti aktiivisten leesioiden varhaisemman havaitsemisen ja auttaa MS-hoidon tehostamisen ajoittamisessa. (24) Jatkossa tarvitaan selkeät kriteerit paramagneettisten leesioiden arvioinnin standardoimiseksi. (18)

Paramagneettisten leesioiden prognostinen arvo

Yksittäisten paramagneettisten leesioiden esiintyvyys vaihtelee meta-analyysin mukaan eri tutkimuksissa välillä 2,3 % - 41,0 %. Leesioiden yhteinen esiintyvyys on 9,8 %.

Paramagneettisia leesioita voi esiintyä merkittävällä osalla MS-potilaista, vaikka niiden arvioinnissa on huomattavaa vaihtelua eri tutkimusten välillä. (18)

Paramagneettisten leesioiden määrä korreloi MS-tautipotilaan toimintakykyyn ja taudin vakavuuteen. Toimintakyvyn arviointiin käytetään muun muassa EDSS-asteikkoa (Expanded Disability Status Scale). Leesioiden esiintyminen liittyy vaikeampaan taudinkulkuun, erityisesti nuorilla ja taudin alkuvaiheessa. (3,4,8,17) Leesioiden määrällä taas on vaikutus taudin kliiniseen ilmentymään. Vähintään neljän paramagneettisen leesion esiintyminen liittyy varhaisempaan vammautumiseen, suurempaan kliinisesti etenevän MS-taudin esiintyvyyteen sekä vakavampaan aivoatrofiaan. Lisäksi tällaisilla potilailla motorinen ja kognitiivinen toimintakyky heikkenevät nopeammin, kuin heillä joilla muutoksia on vähemmän. (15,16) Kroonisesti aktiiviset leesiot, erityisesti paramagneettiset leesiot, liittyvät aggressiivisempaan ja aktiivisempaan taudinkulkuun, jatkuvaan kudostuhoon sekä toimintakyvyn nopeampaan heikkenemiseen, myös tehokkaista hoidoista huolimatta. (15,25) MS-potilailla, joilla on paramagneettisia leesioita, ilmenee useammin myös relapseja kuin niillä, joilla leesioita ei ole. (17) Leesiot ovatkin merkki aggressiivisesta ja jatkuvasta taudin tulehduksellisesta aktiivisuudesta, johon liittyy useita tulevia kliinisiä relapseja ja suurempi pitkän aikavälin relapseista riippumaton vammautumisen eteneminen. (25) Tutkimustieto on kuitenkin paikoitellen ristiriitaista, sillä Pinton ym. tutkimuksessa ei havaittu yhteyttä paramagneettisten leesioiden esiintymisen ja vakavampien tautimuotojen välillä. (26)

Paramagneettisten leesioiden esiintyvyydessä ei ole eroa sukupuolten välillä. (8,26)

Potilaat, joilla on vähintään yksi PRL, ovat keskimäärin nuorempia kuin ne, joilla niitä ei ole lainkaan. (8)

Paramagneettisten leesioiden esiintyminen liittyy hitaampiin kognitiivisiin prosessointinopeuksiin sekä heikompaan yläraajojen hienomotoriikkaan. (8) Osalla MS-potilaista leesioiden määrä myös ennustaa kognitiivista heikentymistä. (27)

Tutkimustieto EDSS-pisteiden ja paramagneettisten leesioiden esiintymisen yhteydestä on ristiriitaista. Paramagneettisten leesioiden esiintyvyys ei vaihtele EDSS-pisteytyksen mukaan. (8,26) Systemaattisessa katsauksessa taas havaittiin, että MS-potilailla, joilla näitä leesioita on, on taipumus suurempiin EDSS-lukemiin. Katsauksessa huomattiin myös näiden potilaiden EDSS-lukeman kasvavan ajan myötä nopeammin. (28) EDSS-arvon vuotuinen muutosnopeus 10 vuoden seurannassa on suurempi MS-potilailla, joilla on paramagneettisia leesioita. PRL:en analysoinnista on siten hyötyä MS-potilaiden EDSS-lukemien ennustamisessa. (25) Myös muiden kroonisten leesioiden esiintymisellä on vaikutusta EDSS-arvoihin. Potilailla, joilla havaitaan sekä SEL:ita että PRL:ita, EDSS-pisteiden nousu ajan kuluessa on suurempi kuin potilailla, joilla on vain SEL:ita. (21)

Akuutisti relapsoivilla RRMS-potilailla paramagneettisten leesioiden esiintyvyys ja määrä ovat merkittävästi suurempia kuin vakailta verrokeilla. (29) Akuutisti relapsoivien potilaiden, joilla leesioita havaitaan, kognitio toipuu hitaammin kuin RRMS-potilailla, joilla leesioita ei ole. (29) Lisäksi näillä potilailla on suurempi vuotuinen relapsien esiintyvyys ja kolminkertainen todennäköisyys relapsiin. Korkeampi paramagneettisten leesioiden määrä on yhteydessä suurempaan todennäköisyyteen vähintään yhteen relapsista riippumattoman etenemisen jaksoon. (25)

Paramagneettiset leesiot ja MS-taudin immunomoduloiva hoito

MS-potilaita, joilla on paramagneettisia leesioita, hoidetaan useammin toisen linjan immunosuppressiivilla lääkkeillä, kuin potilaita, joilla näitä leesioita ei ole. (8,17)

Leesioiden määrä ja volyymi eivät vähentyneet yli 24 kuukauden teriflunonidihoidon aikana. Potilaat, joilla on pienempi PRL-kuormitus, harvoja relapseja ja suhteellisesti vanhempi sairastumisikä, hyötyvät todennäköisemmin teriflunomidista. (30) Intensiivinen DMT-hoito (Disease Modifying Therapy) esimerkiksi alemtutumabilla tai okrelitsumabilla voi vähentää paramagneettisten leesioiden kehitystä merkittävästi. Varhainen MS-taudin diagnosointi ja DMT-hoidon aloittaminen voivatkin vähentää kroonisesti aktiivista tulehdusta. (31) Paramagneettiset leesiot ovat lupaavia mittareita kliinisille lääketutkimuksille, joissa testataan kroonista tulehdusta hillitseviä lääkkeitä. (3)

Paramagneettisten leesioiden arvo tulevaisuudessa

McDonaldin MS-taudin diagnostiset kriteerit päivitettiin vuonna 2024. Niissä otetaan kantaa myös paramagneettisten leesioiden hyödyntämiseen diagnostiikassa. Jatkossa Yhden PRL:n esiintyminen yhdessä DIT-löydöksen tai positiivisen likvorlöydöksen kanssa riittää diagnoosiin, mikäli potilaalla on tyypilliset MS-taudin oireet.

YLEISET MUUTOKSET JA PERIAATTEET KRITEREISSÄ

Taulukko 1: Yleiset muutokset ja kriteerit McDonaldin MS-taudin diagnostiikassa v. 2024.

Kriteeri	Selitys
Radiologisesti eriytynyt oireyhtymä (RIS)	RIS voidaan diagnosoida MS-taudiksi, kun MRI:ssä havaitaan T2-hyperintensiivisiä muutoksia, jotka viittaavat MS-tautiin, vaikka oireita tai kliinisiä löydöksiä ei ole.
Näköhermo viidentenä topografiana	Näköhermo lisätään DIS:n osoittamiseen. Näköhermon vauriot (lyhyet segmentit, ilman kiasman laajaa osallisuutta) tai VEP/OCT-analyysit voivat tukea diagnoosia.
Ei vaatimusta ajallisen leviämisen (DIT) osoittamiselle	MS voidaan diagnosoida ilman DIT-kriteeriä, jos DIS-kriteerit täyttyvät kahdessa viidestä topografiasta tai OCB/kFLC on positiivinen.
Päivitetyt tilan leviämisen kriteerit (DIS)	DIS voidaan osoittaa aiempaa laajemmin eri menetelmillä, kuten MRI:n tai parakliinisten testien avulla.
Kappa-vapaat kevytketjut (kFLC)	kFLC on uusi diagnostinen työkalu, joka voi korvata oligoklonaaliset kaistat (OCB). Luotettava MS-diagnostiikan apuväline.
Samankaltaiset kriteerit PPMS- ja RMS-diagnostiikassa	Relapsoivan (RMS) ja etenevän (PPMS) MS-taudin diagnosointikriteerit ovat nyt yhtenäisiä.
Parakliinisen todistusaineiston tarve	Diagnostiikka edellyttää parakliinisiä todisteita, kuten MRI- tai laboratoriotutkimuksia.
Tiukemmat kriteerit tietyille ryhmille	Yli 50-vuotiailla tai potilailla, joilla on vaskulaarisia riskitekijöitä tai päänsärkysairauksia, käytetään tiukempia kriteereitä väärin diagnoosien välttämiseksi.
Lisätyökalut (CVS ja PRL)	Keskushermoston laskimomerkit (CVS) ja paramagneettiset reunavauriot (PRL) voivat tukea diagnostiikkaa. Yksi PRL-vaurio + DIT tai positiivinen likvori voi riittää diagnoosiin tyypillisillä oireilla.
Laboratoriotutkimukset lapsilla ja nuorilla	MOG-IgG-vasta-ainetestit voivat auttaa nuorempien potilaiden diagnosoinnissa.

Yhteenveto

Paramagneettiset leesiot ovat merkittävä löydös MS-taudin patogeenin, diagnostiikan ja ennusteen kannalta. Niiden esiintyminen liittyy kroonisesti aktiiviseen tulehdukseen ja hermokudoksen vaurioitumiseen, ja niiden määrällä on selkeä yhteys taudin vakavuuteen. SWI- ja QSM-kuvantamisen kehittyessä paramagneettisten leesioiden rooli MS-taudin ymmärtämisessä ja hoidossa tulee todennäköisesti kasvamaan entisestään.

Aineisto ja menetelmät

Potilaat

Tutkimuksessa käytiin retrospektiivisesti läpi kaikki Turun yliopistollisessa keskussairaalassa (TYKS) MS-protokollalla tehdyt aivojen MRI-tutkimukset välillä 1.9.2021-31.12.2023. Tutkimukseen valittiin vain ne 3T-kuvantamiset, jotka sisälsivät 3D-SWI-sekvenssin, ja potilaat, joilla oli kliinisesti varma MS-diagnoosi. Poissulkukriteereihin kuuluivat muut neurologiset sairaudet kuin MS-tauti, alle 18 vuoden ikä sekä puutteelliset MRI-tiedot. Yksi MRI-laite jätettiin pois analyysistä, koska siltä saatiin dataa yhteensä vain viidestä potilaasta.

Kliiniset tiedot kerättiin manuaalisesti sähköisestä potilastietojärjestelmästä. Näihin sisältyivät neurologisen haitta-asteen luokitukset, taudin alatyypin, MS-diagnoosin päivämäärä, taudin alkamisajankohta, diagnostiseen aivo-selkäydinnesteen tutkimukseen liittyvät tiedot, T1-leesioiden määrä diagnostisessa MRI:ssä sekä käytetty taudin kulkua moduloiva hoito. Toimintakykyä kuvaava EDSS-pisteytys, taudin alatyypin ja käytetyn hoidon luokka kirjattiin MRI-kuvantamisen ajankohtana.

	Koko aineisto	PRL 0-2	PRL 3+
N	206	183	23
Naisia, No. (%)	150 (73)	136 (74)	14 (61)
RRMS, No. (%)	186 (90)	166 (91)	20 (87)
SPMS, No. (%)	13 (6)	11 (6)	2 (9)
PPMS, No. (%)	7 (3)	6 (3)	1 (4)
Ikä kuvaushetkellä, vuodet, KA ± SD	45 ± 12	46 ± 12	43 ± 9.8
Taudinkesto kuvaushetkellä, vuodet, mean ± SD	13 ± 9.5	14 ± 9.8	12 ± 6.1
EDSS kuvaushetkellä, mediaani (IQR)	2.0 (1.0-3.5)	2.0 (1.0-3.0)	2.5 (2.0-4.2)
MSSS kuvaushetkellä, mediaani (IQR)	2.3 (1.0-3.9)	2.2 (0.88-3.8)	3.5 (2.1-5.9)
Likvortuloksia käytettävissä, No. (%)	168 (82%)	153 (84)	15 (65)
Likvor-SWI-aika, vuodet, KA ± SD	9.9 ± 7.1	9.9 ± 7.2	9.2 ± 5.9
Likvor-SWI-aika, haarukka, vuodet	31 - 0.14	0.14 - 31	1.3 - 22

Kuva 1: Tutkimuksessa käytetyt kliiniset tiedot ja potilaiden PRL-status

Eettinen hyväksyntä

Tämä retrospektiivinen tutkimus sai hyväksynnän Turun CRC:ltä (Turku Clinical Research Center). Potilaiden suostumusta ei vaadittu tutkimuksen retrospektiivisen luonteen ja potilaskontaktin puuttumisen vuoksi.

Kuvantamisen toteutus

Lopullinen potilasaineisto sisälsi kaksi eri 3T magneettikuvauslaitetta: Signa Premier (General Electric Healthcare, Wisconsin, USA) ja Magnetom Skyra Fit (Siemens Healthineers, Erlangen, Saksa). Potilaat jakautuivat laitteille siten, että 122 kuvannettiin Magnetom Skyra Fit-laitteella ja 84 Signa Premier-laitteella. Kuvantamisessa käytettiin 32- ja 20-kanavaista pään ja kaulan alueen kelaa. SWI-kuvat luotiin automaattisesti valmistajan ohjelmistolla. MS-potilaiden kuvantamisessa käytettiin yhtenäistä protokollaa molemmilla laitteilla.

Kuvien analysointi

Paramagneettiset leesiot tunnistettiin yhden tutkijan toimesta hyödyntämällä SWI-kuvien esiastetta, ns. filtered phase-kuvaa. Tutkija oli sokkoutettu kliinisten tietojen suhteen. Analyysissä käytettiin NAIMS-konsensuskriteerejä PRL:ien määrittämiseen.

Kvantitatiivinen MRI-analyysi

Aivojen kokonaistilavuus ja syvän harmaan aineen tilavuudet saatiin kontrastin jälkeisistä 3D T1 MR-kuvista, ja valkean aineen leesioiden tilavuudet 3D FLAIR-kuvista cNeuro®-työkalulla (Combinostics Ltd, Tampere, Suomi). Kaikki tilavuudet normalisoitiin iän, sukupuolen ja pään koon mukaan. cNeuro®-työkalu on CE-merkitty ja käytössä TYKS:ssa.

Tilastollinen analyysi

Tilastolliset analyysit suoritettiin R-ohjelmistolla (versio 4.4.2). Ryhmävertailut tehtiin Wilcoxonin merkittyjen sijalukujen testillä. Kuvantamistietojen korrelaatioanalyysit suoritettiin Spearmanin järjestyskorrelaatioilla. Koska suurin osa tiedoista ei noudattanut normaalijakaumaa, käytettiin ei-parametrisiä menetelmiä. Kategorisia tietoja testattiin Fisherin tarkalla testillä.

Tutkimuksen rajoitukset

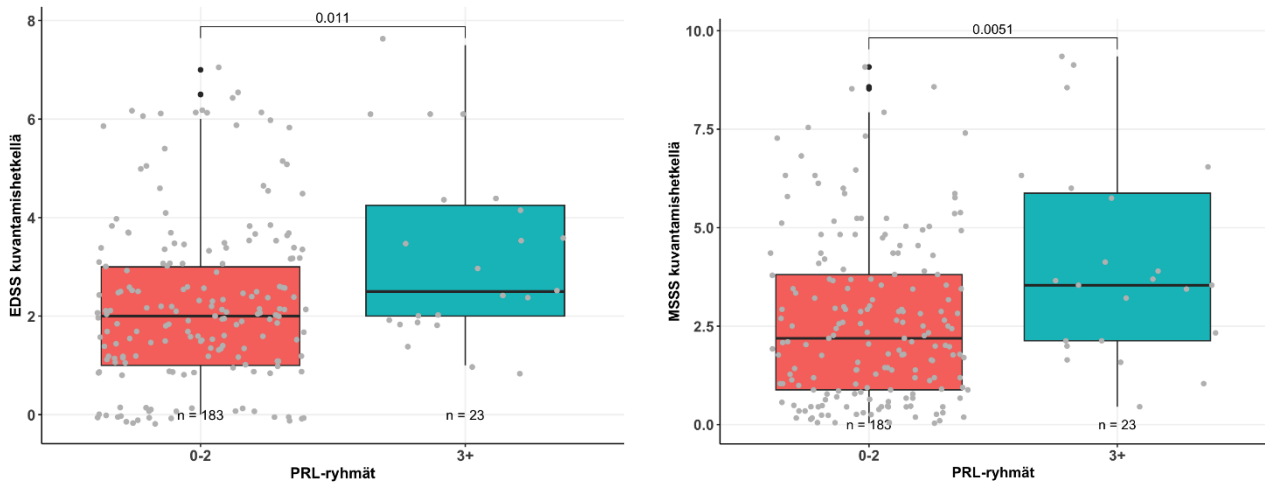
Tutkimuksellamme on useita tuloksiin vaikuttavia rajoituksia. Keskeinen ongelma on poikkileikkauspopulaation heterogeenisyys. Aineisto edustaa laajaa MS-potilaskohorttia, jossa on suuri vaihtelu iän, sairauden keston ja toimintakyvyn suhteen. Tällaisiin kohortteihin vaikuttavat tietyt valikoitumispaineet paikallisten hoitokäytäntöjen mukaisesti. TYKS:ssä toissijaisesti etenevään vaiheeseen siirtyneet potilaat siirretään pääasiassa muille terveydenhuollon palveluntarjoajille, joten tämän kohortin vanhemmilla potilailla on poikkeuksellisen hidas taudinkulku, ja heillä on siten epätodennäköisemmin paramagneettisia leesioita. Sairauden keston vaihtelu oli erityisen merkittävä arvioitaessa aivo-selkäydinnesteen parametrien yhteyttä PRL-muutosten lukumäärään, sillä diagnostisen likvortutkimuksen ja myöhemmän SW-kuvantamisen välinen aika vaihteli huomattavasti. Lisäksi käytössämme oli kaksi eri MRI-laitetta, joiden kuvantamisparametrit erosivat jonkin verran toisistaan.

Tulokset

Paramagneettisten leesioiden kliiniset yhteydet

Lopullisessa tutkimusryhmässä 206 potilasta. Paramagneettisten leesioiden esiintyvyys potilastasolla oli 34 %. 89 % potilaista kuului ryhmään, jossa oli 0–2 PRL:ta, ja 11 %:lla leesioita oli kolme tai enemmän. Potilailla, joilla leesioita oli kolme tai enemmän, oli merkittävästi korkeammat EDSS- ja MSSS-arvot kuvantamisen aikana verrattuna

potilaisiin, joilla oli 0–2 PR-leesiota. PRL:en määrä korreloi positiivisesti EDSS- ja MSSS-arvojen kanssa potilailla, joilla oli vähintään yksi PRL.

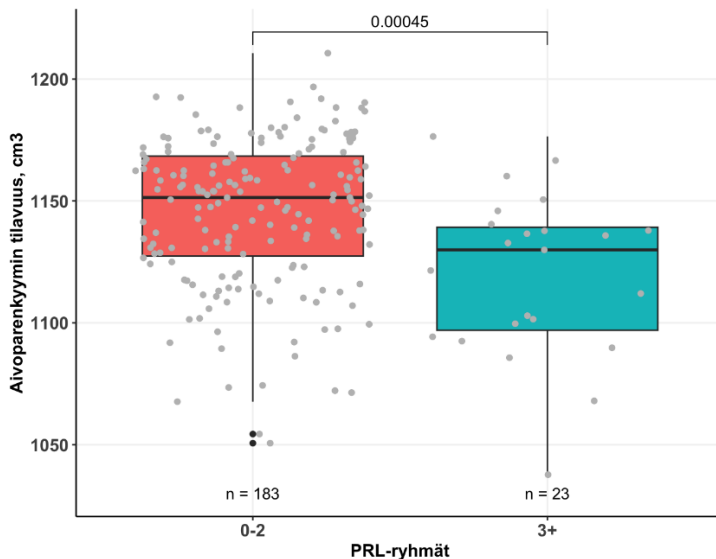


Kuva 2: EDSS- ja MSSS-arvot eri PRL-ryhmissä.

Eri PRL-ryhmien potilaat eivät eronneet merkittävästi taudin alatyypin (relapsoiva-remittoiva vs. etenevä) tai taudin kulkua muokkaavan hoidon luokan suhteen kuvantamisen ajankohtana. Samoin MS-diagnoosin yhteydessä tutkitut parametrit, kuten aivoselkäydinnesteen kokonaisproteiini, IgG-indeksi, oligoklonaalinen status tai kontrastia vahvistavien T1-leesioiden määrä alkuvaiheen MRI-kuvantamisessa, eivät eronneet ryhmien välillä.

Paramagneettisten leesioiden MRI-yhteydet

Potilailla, joilla oli kolme tai enemmän paramagneettisia leesioita, oli merkittävästi pienempi kokonaisparenkyymitilavuus verrattuna potilaisiin, joilla leesioiden lukumäärä oli 0–2. Yli kolmen PRL:n ryhmällä oli myös pienemmät talamuksen tilavuudet kuin muilla PRL-ryhmillä. Sama ilmiö havaittiin nucleus caudatussessa, mutta ei pallidumin tai putamenin kohdalla. Potilailla, joilla oli enemmän kuin kolme leesiota, oli merkittävästi suurempi FLAIR-leesioiden tilavuus verrattuna potilaisiin, joilla oli 0–2 PRL:ää.



Kuva 3: Aivoparenkyymin tilavuus eri PRL-ryhmissä

Päätelmät

Tässä tutkimuksessa paramagneettisten leesioiden esiintyvyys on linjassa viimeaikaisen meta-analyysin kanssa. (18) Päätimme jakaa potilaat PRL-ryhmiin käyttäen kolmen PRL:n rajaa eliminoidaksemme "korkean PRL-ryhmän" väärät positiiviset löydökset. Tuloksemme osoittavat PRL:en määrän yhteyden aggressiiviseen tautimuotoon. Potilailla, joilla oli kolme tai enemmän PRL:ita, oli huonompi toimintakyky ja korkeampi radiologinen taudin aktiivisuus.

Potilailla, joilla oli enemmän kuin kolme leesiota, havaittiin pienemmät normalisoidut koko aivojen parenkyymin, talamuksen ja nucleus caudatuksen tilavuudet. Pallidumin tai putamenin tilavuuksissa ei kuitenkaan ollut merkittäviä eroja. Tämä korostaa PRL:ien yhteyttä MS-taudin erityiseen patologiaan, sillä talamuksen ja nucleus caudatuksen atrofia liittyy tiiviimmin MS-tautiin kuin muiden syvän harmaan aineen ytimien atrofia.

Aikaisemmat havainnot paramagneettisten leesioiden yhteydestä aivo-selkäydinnesteen (CSF) parametreihin ovat olleet ristiriitaisia. Hemond ym. raportoivat albumiinipitoisuuden kohonneen potilailla, joilla oli vähintään yksi PRL. (8) Wittayer ym. eivät havainneet tätä eroa, mutta raportoivat kohonneen intratekaalisen IgG:n määrän PRL-potilailla. (32) Molemmat tutkimukset havaitsivat, että PRL-positiivisilla potilailla oli kohonnut aivo-selkäydinnesteen kokonaisproteiinipitoisuus. Samaa ei kuitenkaan voitu todeta omassa populaatiossamme. Hemond havaitsi myös, että PRL-positiivisilla potilailla oli todennäköisemmin vähintään kaksi oligoklonaalista nauhaa, vaikka ryhmien välillä ei ollut

eroja nauhojen absoluuttisessa määrässä. (8) Wittayer ei löytänyt eroja oligoklonaalisen positiivisuuden suhteen. (32)

Tämä tutkimus osoittaa, että kliinisessä rutiinikäytössä SWI-sekvenssi on herkkä raudan tunnistamisessa MS-tautipotilaiden aivokudoksessa. Paramagneettisten leesioiden lokalisaatio ja raudan kuormituksen arviointi voivat olla mahdollisia myös in vivo -kuvantamisessa. Korkean resoluution SWI-menetelmien käyttö edustaa merkittävää edistysaskelta MS-taudin valkean aineen patologian luonnehdinnassa.

Vaikka raudan läsnäolo ei ole pelkästään MS-taudille spesifinen merkkiaine, PRL:ien tunnistaminen yhdistettynä topografisiin tietoihin ja potilaan sairaushistoriaan voi auttaa ymmärtämään taudin patologisia prosesseja tarkemmin.

Lähdeluettelo

1. Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple sclerosis. *Vsk.* 391, *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2018. s. 1622–36.
2. Frischer JM, Bramow S, Dal-Bianco A, Lucchinetti CF, Rauschka H, Schmidbauer M, ym. The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains. *Brain*. toukokuuta 2009;132(5):1175–89.
3. Martire MS, Moiola L, Rocca MA, Filippi M, Absinta M. What is the potential of paramagnetic rim lesions as diagnostic indicators in multiple sclerosis? *Expert Rev Neurother.* 2022;22(10):829–37.
4. Maggi P, Sati P, Nair G, Cortese ICM, Jacobson S, Smith BR, ym. Paramagnetic Rim Lesions are Specific to Multiple Sclerosis: An International Multicenter 3T MRI Study. *Ann Neurol.* 1. marraskuuta 2020;88(5):1034–42.
5. Bagnato F, Hametner S, Yao B, Van Gelderen P, Merkle H, Cantor FK, ym. Tracking iron in multiple sclerosis: A combined imaging and histopathological study at 7 Tesla. Teoksessa: *Brain*. Oxford University Press; 2011. s. 3599–612.
6. Dal-Bianco A, Grabner G, Kronnerwetter C, Weber M, Höftberger R, Berger T, ym. Slow expansion of multiple sclerosis iron rim lesions: pathology and 7 T magnetic resonance imaging. *Acta Neuropathol.* 1. tammikuuta 2017;133(1):25–42.
7. Hofmann A, Krajnc N, Dal-Bianco A, Riedl CJ, Zrzavy T, Lerma-Martin C, ym. Myeloid cell iron uptake pathways and paramagnetic rim formation in multiple sclerosis. *Acta Neuropathol.* 1. marraskuuta 2023;146(5):707–24.

8. Hemond CC, Baek J, Ionete C, Reich DS. Paramagnetic rim lesions are associated with pathogenic CSF profiles and worse clinical status in multiple sclerosis: A retrospective cross-sectional study. *Multiple Sclerosis Journal*. 1. marraskuuta 2022;28(13):2046–56.
9. Clarke MA, Cheek R, Kazimuddin HF, Hernandez B, Clarke R, McKnight CD, ym. Paramagnetic rim lesions and the central vein sign: Characterizing multiple sclerosis imaging markers. *Journal of Neuroimaging*. 1. tammikuuta 2024;34(1):86–94.
10. Miscioscia A, Treaba CA, Barletta VT, Herranz E, Sloane JA, Barbuti E, ym. White matter paramagnetic rim and non-rim lesions share a periventricular gradient in multiple sclerosis: A 7-T imaging study. *Multiple Sclerosis Journal*. 1. helmikuuta 2024;30(2):166–76.
11. Toubasi AA, Eisma JJ, Wang J, Kazimuddin HF, Hernandez B, Vinarsky T, ym. Chronic active lesions preferentially localize in watershed territories in multiple sclerosis. *Ann Clin Transl Neurol*. 2024;
12. Galbusera R, Bahn E, Weigel M, Cagol A, Lu PJ, Schaedelin SA, ym. Characteristics, Prevalence, and Clinical Relevance of Juxtacortical Paramagnetic Rims in Patients With Multiple Sclerosis. *Neurology*. 28. joulukuuta 2023;102(3).
13. Clarke MA, Witt AA, Robison RK, Fleishman S, Combes AJE, Houston D, ym. Cervical spinal cord susceptibility-weighted MRI at 7T: Application to multiple sclerosis. *Neuroimage*. 15. joulukuuta 2023;284.
14. Stölting A, Vanden Bulcke C, Borrelli S, Bugli C, Du Pasquier R, van Pesch V, ym. Clinical relevance of paramagnetic rim lesion heterogeneity in multiple sclerosis. *Ann Clin Transl Neurol*. 1. joulukuuta 2024;
15. Absinta M, Sati P, Masuzzo F, Nair G, Sethi V, Kolb H, ym. Association of Chronic Active Multiple Sclerosis Lesions with Disability in Vivo. *JAMA Neurol*. 1. joulukuuta 2019;76(12):1474–83.
16. Preziosa P, Rocca MA, Filippi M. Central vein sign and iron rim in multiple sclerosis: ready for clinical use? *Vsk*. 34, *Current Opinion in Neurology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2021. s. 505–13.
17. Kim S, Lee EK, Song CJ, Sohn E. Iron Rim Lesions as a Specific and Prognostic Biomarker of Multiple Sclerosis: 3T-Based Susceptibility-Weighted Imaging. *Diagnostics*. 1. kesäkuuta 2023;13(11).
18. Kwong KCNK, Mollison D, Meijboom R, York EN, Kampaite A, Thrippleton MJ, ym. The prevalence of paramagnetic rim lesions in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Vsk*. 16, *PLoS ONE*. Public Library of Science; 2021.
19. Krajnc N, Schmidbauer V, Leinkauf J, Haider L, Bsteh G, Kasprian G, ym. Paramagnetic rim lesions lead to pronounced diffuse periplaque white matter damage in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 1. lokakuuta 2023;29(11–12):1406–17.
20. Elliott C, Rudko DA, Arnold DL, Fetco D, Elkady AM, Araujo D, ym. Lesion-level correspondence and longitudinal properties of paramagnetic rim and slowly expanding lesions in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 1. toukokuuta 2023;29(6):680–90.
21. Calvi A, Clarke MA, Prados F, Chard D, Ciccarelli O, Alberich M, ym. Relationship between paramagnetic rim lesions and slowly expanding lesions in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 1. maaliskuuta 2023;29(3):352–62.
22. Weber CE, Wittayer M, Kraemer M, Dabringhaus A, Bail K, Platten M, ym. Long-term dynamics of multiple sclerosis iron rim lesions. *Mult Scler Relat Disord*. 1. tammikuuta 2022;57.

23. Clarke MA, Pareto D, Pessini-Ferreira L, Arrambide G, Alberich M, Crescenzo F, ym. Value of 3T susceptibility-weighted imaging in the diagnosis of multiple sclerosis. *American Journal of Neuroradiology*. 1. kesäkuuta 2020;41(6):1001–8.
24. Naval-Baudin P, Pons-Escoda A, Castillo-Pinar A, Martínez-Zalacaín I, Arroyo-Pereiro P, Flores-Casaperalta S, ym. The T1-dark-rim: A novel imaging sign for detecting smoldering inflammation in multiple sclerosis. *Eur J Radiol*. 1. huhtikuuta 2024;173.
25. Reeves JA, Mohebbi M, Wicks T, Salman F, Bartnik A, Jakimovski D, ym. Paramagnetic rim lesions predict greater long-term relapse rates and clinical progression over 10 years. *Multiple Sclerosis Journal*. 1. huhtikuuta 2024;30(4–5):535–45.
26. Pinto C, Cambron M, Dobai A, Vanheule E, Casselman JW. Smoldering lesions in MS: if you like it then you should put a rim on it. *Neuroradiology*. 1. huhtikuuta 2022;64(4):703–14.
27. Preziosa P, Pagani E, Meani A, Storelli L, Margoni M, Yudin Y, ym. Chronic Active Lesions and Larger Choroid Plexus Explain Cognition and Fatigue in Multiple Sclerosis. *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation*. 13. helmikuuta 2024;11(2):e200205.
28. Toru Asahina A, Lu J, Chugh P, Sharma S, Sharma P, Tan S, ym. Prognostic significance of paramagnetic rim lesions in multiple sclerosis: A systematic review. *Vsk. 129, Journal of Clinical Neuroscience*. Churchill Livingstone; 2024.
29. Reeves JA, Weinstock Z, Zivadinov R, Dwyer MG, Bergsland N, Salman F, ym. Paramagnetic rim lesions are associated with greater incidence of relapse and worse cognitive recovery following relapse. *Multiple Sclerosis Journal*. 1. heinäkuuta 2023;29(8):1033–8.
30. Tan H, Li X, Li Y, He F, Zhang Bao J, Zhou L, ym. Real-world experience of teriflunomide in relapsing multiple sclerosis: paramagnetic rim lesions may play a role. *Front Immunol*. 2024;15.
31. Reeves JA, Bartnik A, Mohebbi M, Ramanathan M, Bergsland N, Jakimovski D, ym. Determinants of long-term paramagnetic rim lesion evolution in people with multiple sclerosis. *Ann Clin Transl Neurol*. 2024;
32. Wittayer M, Weber CE, Kittel M, Platten M, Schirmer L, Tumani H, ym. Cerebrospinal fluid–related tissue damage in multiple sclerosis patients with iron rim lesions. *Multiple Sclerosis Journal*. 1. huhtikuuta 2023;29(4–5):549–58.