



허 소 영

고신대학교 의과대학 신경과학교실

## The Importance of Early Diagnosis and Treatment in Patients with Multiple Sclerosis

So-Young Huh, MD

Department of Neurology, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

Multiple sclerosis (MS) is a progressive, chronic, inflammatory disease of the central nervous system that leads to neurological disability. Early diagnosis is essential because the early initiation of disease-modifying therapy may ameliorate the prognosis and the neurologic disability in the patient with MS. We discussed the importance of early and accurate diagnosis in the clinically isolated syndrome suggestive of MS or MS, and summarized studies on the outcomes associated with early treatment in the course of MS.

**Key Words:** Multiple sclerosis, Clinically isolated syndrome, Treatment

### 서론

다발성 경화증(multiple sclerosis; MS)은 중추 신경계의 만성 염증성 탈수초성 질환으로 발생한 병변의 위치에 따라 다양한 신경계 증상으로 발현 한다. 특이적인 임상 특징이나 확진할 수 있는 진단적 검사가 없기 때문에 MS와 유사 질환을 배제하고, 중추 신경계 병소의 시간과 공간적 산재의 증거를 찾는 것이 진단의 기반이 된다. 지난 수십 년간 여러 연구를 통해 MS의 발병 초기에 질환 조절 치료제(disease modifying treatment; DMT)를 시작하는 것이 질병의 경과를 늦추고 장애를 예방하는 것으로 알려졌다. 본 종설에서는 MS의 조기 치료를 위해 진단기준 및 감별 진단 질환을 살펴보고, 조기 치료의 필요성의 근거를 찾아보고자 한다.

### 본론

#### 1. Diagnosis and different diagnosis of MS

생검을 포함하여, MS의 진단을 확정할 수 있는 단독검사는 없다. 이러한 이유로 지난 20년 동안 새로운 근거와 전문가의 권고에 따라 학계에서는 MS의 진단 기준을 변화시키며 적용시켜 왔다.

임상적 접근을 포함하여 MS진단에는 중추신경계의 탈수초성 병변이 여러 곳에(dissemination in space, DIS) 여러 번(dissemination in time, DIT) 확인되어야 한다. 비록 진단은 임상에 근거를 두지만, 자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI)이 임상적 진단을 뒷받침해야 한다. MRI의 발전과 MRI 진단 기준의 적용으로 과거보다는 조기에 정확한 MS 진단이 가능하게 되었다. 그럼에도 임상 정보를 고려한 올바른 판독이 강조되며, 백질 변성을 일으킬 수 있는 MS 유사 질환에 대한 배제가 필수적이다.

##### 1) 임상증상

대부분의 재발 완화형 MS (relapsing-remitting MS; RRMS)는 24시간 이상 지속되는 시신경염, 불완전 횡단 척수염, 급성 뇌간 증후군과 같은 중추 신경계 증상을 경험하는데,

So-Young Huh

Department of Neurology, Kosin University College of Medicine,  
262 Gamcheon-ro, Seo-gu, Busan 49267, Korea  
Tel: +82-51-9901-6461 Fax: +82-51-990-3077  
E-mail: caccu@naver.com

**Table 1.** CIS clinical features and likelihood of signaling an MS diagnosis

CIS features typically seen in MS	Less common CIS features which may be seen in MS	Atypical CIS features not expected in MS
Optic nerve		
Unilateral optic neuritis	Bilateral simultaneous optic neuritis	Progressive optic neuropathy
Pain on eye movement	No pain	Severe, continuous orbital pain
Partial and mainly central visual blurring	No light perception	Persistent complete loss of vision
Normal disc or mild disc swelling	Moderate to severe disc swellingwithno hemorrhages	Neuroretinitis (optic disc swelling with macular star)
	Uveitis (mild, posterior)	Uveitis (severe, anterior)
Brain stem/cerebellum		
Bilateral internuclear ophthalmoplegia	Unilateral internuclear ophthalmoplegia, facial palsy, facial myokymia	Complete external ophthalmoplegia; verticalgaze palsies
Ataxia and multidirectional nystagmus	Deafness	Vascular territory syndrome, e.g., lateramedullary
Sixth nerve palsy	One-and-a-half syndrome	Third nerve palsy
Facial numbness	Trigeminal neuralgia	Progressive trigeminal sensory neuropathy
	Paroxysmal tonic spasms	Focal dystonia, torticollis
Spinal cord		
Partial myelopathy	Complete transverse myelitis	Anterior spinal artery territory lesion (sparing posterior columns only)
Lhermitte's symptom	Radiculopathy, areflexia	Cauda equina syndrome
Deafferented hand	Segmental loss of pain andtemperature sensation	Sharp sensory level to all modalities andlocalized spinal pain
Numbness	Partial Brown-Sequard syndrome (sparing posterior columns)	Complete Brown-Sequard syndrome
Urinary urgency, incontinence, erectile dysfunction	Faecal incontinence	Acute urinary retention
Progressive spastic paraplegia (asymmetrical)	Progressive spastic paraplegia (symmetrical)	Progressive sensory ataxia (posterior columns)
Cerebral hemispheres		
Mild subcortical cognitive impairment	Epilepsy	Encephalopathy (obtundation, confusion, drowsiness)
Hemiparesis	Hemianopia	Cortical blindness

최초로 경험하는 중추신경계 증상을 일컬어 임상적 독립 증후군(Clinically isolated syndrome, CIS)이라고 한다. CIS 이후 많은 환자들은 중추 신경계 증상을 다시 경험하게 되는데, 두 번째 발생시 임상적으로 분명한 MS (clinically definite multiple sclerosis, CDMS)으로 진단 할 수 있다. CIS 환자의 대부분은(>85%) DIS와 DIT를 만족시키는 MS로 진행된다.<sup>1,2</sup> 절대적인 지표는 아니지만 Table 1에 MS를 시사하는 CIS의 임상특징을 정리하였다.<sup>3</sup>

## 2) 진단기준

진단 기준은 2001년 McDonald 진단 기준을 시작으로 하여 2005년, 2010년 개정을 거쳐 2016년 MAGNIMS 진단 기준이 새롭게 제시되었다.<sup>4,7</sup> 2016년 MAGNIMS 진단 기준에 따르면 3개 이상의 뇌실 주변 병변( $\geq 3$  periventricle lesion), 피질결 병변(juxtacortical lesion), 후두와 병변 (posterior fossa lesion), 척수 병변(spinal cord lesion), 시

신경 병변(optic nerve lesion)등 다섯 부위 중에서 2개 이상의 부위를 침범한 경우 DIS를 만족한다.<sup>7</sup> DIT는 조영증강 병변과 비조영증강 병변이 동시에 존재하거나, 추적 검사 기간과 관계없이 MRI에서 새로운 T2 병변 또는 조영증강 병변이 관찰되는 경우 만족한다. 2010년 McDonald 진단 기준에서 증상을 일으킨 뇌간 또는 척수 병변은 배제하도록 하였으나,<sup>6</sup> 2016년 MAGNIMS 진단 기준에서는 증상과는 관련 없이 반영하고 있으며, 시신경 병변은 임상 증상과 MRI 소견뿐 아니라 빛간섭단층촬영(optical coherence tomography)의 이상 소견과 시각 유발 전위(visual evoked potential)의 연장도 시신경의 침범을 뒷받침하는 소견으로 인정함으로써 조기 진단을 높이기 위한 노력이 보인다.<sup>7</sup>

## 3) 감별진단

그러나 감염, 신생물, 선천적, 대사성, 혈관성 질환들과 특발성 염증성 탈수초성 질환들도 MS와 유사한 임상 형태

**Table 2.** Magnetic resonance imaging red flags suggestive of alternative diagnosis to multiple sclerosis

Site affected	"Red flag" MRI feature	Alternative diagnoses
White matter	Normal	NMO
	Symmetrical distribution of lesions	ADEM
	Absent/rare lesion involving the corpus callosum and periventricular white matter	ADEM
	Absent findings on follow-up MRI after treatment	ADEM, PRES
	Bilateral microhaemorrhage	CADASIL, SVD, CAA
	Haemorrhage	PACNS, CAA
	Frequent sparing of corpus callosum and cerebellum	CADASIL, SVD
	T2-weighted -hyperintensity of the temporal lobe, U-fibres at the vertex, external capsule and insular regions	CADASIL
	Simultaneous enhancement of all lesions	PACNS, neurosarcoidosis
	Lesions at the cortical/subcortical junction	PML
	Large lesions with mass effect and enhancement	PACNS
	Multifocal, asymmetrical lesions starting in a juxtacortical location and progressively enlarging	PML
	Punctate enhancement	CLIPPERS, neurosarcoidosis
	Linear or radial pattern of enhancement	PACNS
	Features of restricted diffusion	PML, Susac syndrome, PRES, MTX
Deep grey matter	Lacunar infarcts	SVD, CADASIL
Cortical grey	Cortical siderosis	CAA
Spinal cord	Large and swelling lesions	NMO, ADEM
Other	Meningeal enhancement	Susac syndrome, Lyme disease, Neurosarcoidosis

ADEM, acute disseminated encephalomyelitis; CAA, cerebral amyloid angiopathy; CADASIL, cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy; CLIPPERS, chronic lymphocytic inflammation with pontine; NMO, neuromyelitis optica; PACNS, primary angiitis of the CNS; MTX, methotrexate; PML, progressive multifocal leukoencephalopathy; SVD, small-vessel disease.

나 MRI 소견을 보임으로서 MS 진단 기준을 만족 시킬 수 있다.<sup>3,8</sup> 비록 병인이나 치료, 질환의 예후는 다르지만, 시신경척수염 범주 질환(neuromyelitis optica spectrum disorder, NMOSD)이나 급성 파종성 뇌척수염 (acute disseminated encephalomyelitis) 등은 MS와 감별 진단에 있어 주의가 필요하다. 특히 아시아 인구에서 NMOSD와 감별이 중요한데 aquaporin-4 항체 검출 여부, NMOSD를 시사하는 특징적인 MRI 소견이 없는 지 확인하는 것이 필요하다. 2015년 international consensus diagnostic criteria에 따르면,<sup>9</sup> 척추 3분절 이상의 긴 척수염, 시신경이나 시각 교차에서 T2 고음영 또는 조영 증강이 비교적 길게 침범하는 경우, 시신경의 뒷부분이나 시각 교차를 침범하는 경우, 뇌의 후부 연수, 제 4뇌실, 제 3뇌실 주변 또는 시상, 시상하부의 병변, 피질하 또는 심부백질의 큰 병변, 뇌량의 긴 병변, 뇌실막주변에 길게 조영 증강 되는 병변의 경우 NMOSD를 시사하는 소견으로 제시하였다. Table 2에 The European Magnetic Resonance Network in Multiple Sclerosis group에서 제시한 MS의 MRI red flag을 정리하였다.<sup>10</sup>

## 2. 조기 DMT 치료의 근거

### 1) Axonal injury

MS의 초기에 축삭의 손상이 시작된다.<sup>11-13</sup> 초기에는 축삭의 손상이 발생한다 해도 중추신경계의 상호 보완적인 요소로 인해 현저한 임상증상으로 연결되지 않지만, 시간이 지나면서 새로운 병변의 누적되고 손상 부위에 병변의 재발하면서 광범위한 축삭의 손상이 발생하여 비가역적인 임상증상이 나타나게 된다. 축삭의 온전성을 조사한 한 연구에서, N-acetyl aspartate과 creatine의 비율이 질환 발생 5년 미만의 MS 환자에서 정상인에 비해 유의하게 감소되어 있어 초기의 MS환자에서 축삭 손상이 명백함을 확인하였다.<sup>14</sup>

### 2) Brain atrophy

뇌 위축은 CIS환자에서도 보고되고 있다. 263명의 CIS환자의 뇌 부피를 조사한 연구에 따르면, 첫 증상 발생과 증상 발생 1, 2년 후 측정된 뇌의 부피감소가 재발이 없는 환자에 비해 CDMS로 전환된 환자에서 컸다. 또한 증상 발생

첫 1년 동안에 새롭게 발생하는 T2병변 수는 2년 째 뇌 부피 변화율과 관련이 있는 것으로 확인되어, 뇌 실질의 손상은 질환의 초기에서 아주 빠르게 진행됨을 제시하였다.<sup>15</sup> CIS시기에 염증과 뇌 부피의 연관성을 조사한 연구에서,<sup>16</sup> 62명의 CIS환자를 대상으로 하여 6개월 마다 조영 증강 MRI를 확인하였고 활성 병변(조영 증가 되거나 T2병변의 크기가 증가한 병변)의 숫자, 병변의 부피 및 뇌 부피의 변화율을 확인하였다. 조영 증강 병변의 누적 숫자와 병변의 부피가 18개월동안의 뇌 부피 변화율과 강한 상관관계를 가지는 것으로 확인되었다. 따라서 활성도를 보이는 염증성 병변이 CIS환자에서 뇌 위축 발생에 영향을 미치는 것으로 여겨진다. 다행스럽게도 DMT치료가 뇌위축을 지연시키는 것으로 기대되는데 CIS 환자의 초기 뇌용적과 2년 뒤 뇌용적을 비교 했을 때 Interferon beta 1a 투여군이 위약군에 비해 유의하게 적은 뇌용적의 감소를 보였다(-0.88 versus -1.37,  $p=0.0031$ ).<sup>15</sup> 따라서 DMT가 이러한 신경학적 장애가 고착화되기 전에 시행된다면 축삭의 손상이나 장기적 장애를 완화시킬 것으로 여겨진다.

### 3) Initial brain MRI lesion load and long-term disability

초기의 MRI병변에서 보여지는 T2 병변 부하(lesion load)는 환자의 장기적인 예후와 관련성이 있는 것으로 보고되었다. Filippi등은 초기 MRI와 5년 후 중등도의 확장 장애 상태 척도(Expanded disability status scale, EDSS)를 분석하였는데, 초기 MRI에서 1.23 cm<sup>3</sup>이상의 병변 부하를 가진 환자의 52%가 EDSS가 6점 이상을 보였으나 1.23cm<sup>3</sup> 미만의 병변 부하를 가진 환자는 23%에서 6점 미만의 EDSS를 보였다.<sup>17</sup> 유사하게 71명의 CIS환자를 17년 동안 추적한 연구에 따르면, 14년째 EDSS는 첫 5년에 걸쳐 증가된 병변의 크기( $r=0.61$ )와 병변의( $r=0.60$ ) 부피와 연관성이 있었으며 첫 brain MRI에서 보인 병변 수( $r=0.47$ ,  $p<0.001$ )와 연관성을 보여 초기의 뇌병변 부하는 장기적 장애에 영향을 미치는 것으로 여겨진다.<sup>18</sup>

### 4) Early cognitive impairment

인지기능의 저하는 진행된 MS뿐만 아니라 CIS나 새로 진단된 MS 환자에서도 확인된다. 92명의 CIS 또는 최근 진단된 MS 환자를 대상으로 한 연구에서 약 49%의 환자들이 하나 이상의 인지 측정에 이상을 보이는 것으로 확인되었다.<sup>19</sup> 또 다른 연구에서는 CIS와 발병 2년 내의 RRMS 환자를 대상으로 시행한 인지기능 검사에서 약 19.6%의 환자들

이 4개 이상의 인지 측정에 이상을 보였으며 대조군과 비교 시 집중력장애, 수행이상, 기억과 학습에서 확인한 저하를 보였다.<sup>20</sup> 인지기능 평가와 double inversion recovery MRI를 이용하여 30명의 CIS환자와 대조군을 비교한 연구에 따르면, 언어기억, 시각-공간학습, 기억과 언어 유창성이 대조군에 비해 CIS 환자에서 저하되어 있고, 이러한 인지기능의 이상은 대뇌백질, 소뇌 백질, 심부 회질의 위축과 관련되어 있었다.<sup>21</sup>

이러한 연구들을 근거로 할 때 질환의 초기에 발생하는 축삭의 손상과 뇌 위축 등은 장기 장애 정도와 인지기능 저하와 밀접한 연관성이 있어 환자의 삶의 질에 막대한 영향을 미칠 것으로 보인다.

### 5) DMT treatment effects in CIS patients

DMT의 치료는 5개의 대규모 임상 연구(CHAMPS, ETOMS, BENEFIT, Precise, TOPIC)에서 CIS 환자가CDMS로 전환을 지연시키는데 효과가 있으며, 초기의 DMT 치료는 질환의 진행 위험을 감소 시킴을 확인시켜주었다.

CHAMPS연구는<sup>22</sup> 383명의 CIS를 대상으로 주 1회 IFN-b-1a 30 mg (IM) 투여군과 위약군을 무작위로 배당하였다. 3년 동안 CDMS의 발생이 치료군에서 유의하게 낮았다( $p=0.002$ ). 18개월째 치료군의 뇌병변 부피가 유의하게 작았고( $p<0.001$ ), 새로 발생한 T2병변과 조영증강 병변도 유의하게 적었다( $p<0.001$ ). 사후분석에서 CHAMPS는 3년뒤 위약군과 비교시, 치료군에서 CIS에서 CDMS로 전환이 약 66% 낮았다. 10년 추적 연구에서<sup>23</sup> 초기 치료군(CIS 진단 후 한달 이내)이 지연 치료군(CIS 진단으로부터 평균 30개월 후 치료 시작, range: 24-35months)을 비교했을 때 초기 치료군에서 낮은 CDMS 전환(hazard ratio=0.64)과 낮은 연간재발율( $p=0.03$ )을 보였다.

ETOMS 연구는<sup>24</sup> IFN-b-1a 22 mg를 주 1회 피하 투여한 CIS환자와 위약군을 대상으로 한 연구이다. 2년의 추적 기간 동안 약 94%의 위약군에서 MRI에 새로운 T2 병변이 확인 되었다. 치료군(34%)이 위약군(45%)보다 낮은 CDMS 전환을 보였고( $p=0.047$ ), 치료군에서 평균 CDMS 전환은 증상 발생으로부터 569일로 위약군(252일)보다 유의하게 연장되었다( $p=0.034$ ). 연간 재발율 또한 치료군이 0.33, 위약군이 0.43으로 치료군에서 유의하게 낮았다( $p=0.045$ ). MRI에서도 병변의 부하가 치료군에서 유의하게 적어 초기 MS환자에서 임상적 효과뿐만 아니라 뇌영상을 이용하여 IFN-b-1a의 효과를 입증하였다.

PreCISe 연구는<sup>25</sup> 6 mm이상의 크기의 T2 병이 2개이상 있는 481명의 CIS 환자들 대상으로 하여 매일 glatiramer acetate 20 mg받은 환자와 위약군을 비교한 연구이다. 위약군에서 3년째 CDMS로 전환된 환자가 90%였다. 치료군 (25%)이 위약군(43%)과 비교하여 CDMS 전환이 유의하게 적었고 전환시기도 유의하게 연장 시켰다(336 days versus 722 days). 위약군과 비해 치료군의 CDMS 발생위험이 45%감소하였다. MRI 평가에 있어서 치료군이 위약군과 비교시 새로운 T2 병변은 61%, 조영 증가 병변은 60%에서 적었다.

BENEFIT 연구는<sup>26</sup> 468명의 MS를 시사하는 CIS 환자를 대상으로 IFN-b-1b 250 mg을 격일로 투여한 치료군과 위약군을 비교한 연구로, 2년 동안 CDMS 전환을 측정하였다. 위약군의 45%가 2년 후 CDMS로 전환 되었고, 85%에서 McDonald criteria를 만족시켰다. 반면 치료군은 2년후 28%에서 CDMS 전환이 확인되어, 위약군과 비교시 CDMS 전환 위험을 약 50% 적었고, McDonald MS로 전환도 46% 적었다. 이후 추적연구들이 추가되었는데, 11년의 확장 추적 연구에서<sup>27</sup> 조기 치료군(CIS발생 후 60일 이내 치료 시작)은 지연 치료군(2번째 임상재발이나 CIS 발생 2년 후 치료시작)에 비해 CDMS 전환이 연장 되었다. 조기 치료군이 지연 치료군에 비해 첫 재발의 위험이 34.5% 감소하였고, 연간 재발율은 19.1% 감소를 보였다. 조기 치료군과 지연 치료군 사이에 유의한 EDSS의 변화는 보이지 않았지만, 11년 후 양 군에서 EDSS score는 낮은 상태로 유지되었고 SPMS의 전환도 낮았다.

TOPIC 연구는<sup>28</sup> 7 mg, 14 mg의 teriflunomide를 매일 복용한 군과 위약군을 108주 이상 비교한 연구이다. 위약군과 비교시 치료군이 유의하게 재발빈도와 CDMS로 전환이 적었다(42.6% with the 14 mg, 37.2% with the 7 mg,  $p<0.05$ ).

단일 약제들의 대규모 임상 연구들 이외에도, 장애 누적에 영향을 미치는 요인이 다양한 DMT 치료 시기와 관련 있음을 입증한 연구가 최근 보고 되었다.<sup>29</sup> 639명의 MS 환자에서 약 8년동안 회귀 분석 모델을 적용하여 첫 임상증상 발생 후 1년 이내 DMT 시작 군과 2-3년내, 3년 이후 치료시작 군으로 나누어 EDSS 4점 도달 시점까지의 위험도를 조사하였다. MS 증상 발생 시작시기에서 치료까지 지연될수록 매년 7.4% 위험도가 증가하였으며, 첫 임상 증상 발생 이후 3년 뒤에 치료가 시작된 환자는 첫 증상발생 1년 이내 치료가 시작된 환자에 비해 EDSS 4점에 도달하

기까지 상대 위험도가 2.64로 컸다. 따라서 조기 치료가 장기적 장애 발생에 있어 영향을 미치는 요인으로 작용할 수 있다.

## 결론

축삭의 손상과 뇌 위축은 CDMS로 진행 이전에 시작되고 있으며 이는 연속적으로 발생하는 장애와 연관성이 있다. 많은 연구들을 통해 DMT가 MS환자에서 탈수초성 삼화의 빈도와 강도를 감소시키므로 염증 활성도가 가장 높은 시기인 질환의 초기에 DMT 치료를 시작하는 것이 효과적임을 확인하였다. 따라서 CIS 및 MS 초기에 가능한 빨리 정확하게 진단 하는 것이 환자의 치료와 예후에 가장 중요하다. 감별 진단이나 확실한 진단을 위해 치료 시작에 지연이 발생 할 수 있으나, 임상적 또는 MRI의 재검 등을 통한 빈번한 추적이 이루어져야 할 것이다.

## References

1. Miller DH, Chard DT, Ciccarelli O. Clinically isolated syndromes. *Lancet Neurol* 2012; 11: 157-169.
2. Miller D, Barkhof F, Montalban X, Thompson A, Filippi M. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: Natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *Lancet Neurol* 2005; 4:281-288.
3. Miller DH, Weinshenker BG, Filippi M, Banwell BL, Cohen JA, Freedman MS, et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Mult Scler* 2008; 14:1157-1174.
4. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 50:121-127.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Charil A, Yousry TA, Rovaris M, Barkhof F, De Stefano N, Fazekas F, et al. MRI and the diagnosis of multiple sclerosis: expanding the concept of 'no better explanation'. *Lancet Neurol* 2006; 5:841-852.

9. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* 2015; 85:177-189.
10. Chen JJ, Carletti F, Young V, McKean D, Quaghebeur G. MRI differential diagnosis of suspected multiple sclerosis. *Clin Radiol* 2016; 71:815-827.
11. Rovaris M, Gambini A, Gallo A, Falini A, Ghezzi A, Benedetti B, et al. Axonal injury in early multiple sclerosis is irreversible and independent of the short-term disease evolution. *Neurology* 2005; 65:1626-1630.
12. Henry RG, Shieh M, Amirbekian B, Chung S, Okuda DT, Pelletier D. Connecting white matter injury and thalamic atrophy in clinically isolated syndromes. *J Neurol Sci* 2009; 282:61-66.
13. Ranjeva JP, Pelletier J, Confort-Gouny S, Ibarrola D, Audoin B, Le Fur Y, et al. MRI/MRS of corpus callosum in patients with clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2003; 9:554-565.
14. De Stefano N, Narayanan S, Francis GS, Arnaoutelis R, Tartaglia MC, Antel JP, et al. Evidence of axonal damage in the early stages of multiple sclerosis and its relevance to disability. *Arch Neurol* 2001; 58:65-70.
15. Filippi M, Rovaris M, Inglese M, Barkhof F, Stefano N De, Smith S, et al. Interferon beta-1a for brain tissue loss in patients at presentation with syndromes suggestive of multiple sclerosis: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364:1489-1496.
16. Paolillo A, Piattella MC, Pantano P, Di Legge S, Caramia F, Russo P, et al. The Relationship between inflammation and atrophy in clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis: A monthly MRI study after triple-dose gadolinium-DTPA. *J Neurol* 2004; 251:432-439.
17. Filippi M, Horsfield MA, Morrissey SP, MacManus DG, Rudge P, McDonald WI, et al. Quantitative brain (MRI) lesion load predicts the course of clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Neurology* 1994; 44:635..
18. Brex PA, Ciccarelli O, O'Riordan JI, Sailer M, Thompson AJ, Miller DH. A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2002; 346:158-164.
19. Glanz BI, Holland CM, Gauthier S a, Amunwa EL, Liptak Z, Houtchens MK, et al. Cognitive dysfunction in patients with clinically isolated syndromes or newly diagnosed multiple sclerosis. *Mult Scler* 2007; 13:1004-1010.
20. Baysal K i raç L, Ekmekçi Ö, Yüceyar N, Sağduyu Kocaman A. Assessment of early cognitive impairment in patients with clinically isolated syndromes and multiple sclerosis. *Behav Neurol* 2014; 2014:637694.
21. Diker S, Has AC, Kurne A, Göçmen R, Oğuz KK, Karabudak R. The association of cognitive impairment with gray matter atrophy and cortical lesion load in clinically isolated syndrome. *Mult Scler Relat Disord* 2016; 10:14-21.
23. Kinkel RP, Dontchev M, Tanner JP, et al. CHAMPIONS: 10-year follow-up after a clinically isolated syndrome in patients at high risk for developing multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2009; 15(9):S128-S129.
22. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, Kinkel RP, Brownschidle CM, Murray TJ, et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000;343:898-904.
23. Kinkel RP, Dontchev M, Kollman C, Skaramagas TT, O'Connor PW, Simon JH. Association between immediate initiation of intramuscular interferon beta-1a at the time of a clinically isolated syndrome and long-term outcomes: a 10-year follow-up of the Controlled High-Risk Avonex Multiple Sclerosis Prevention Study in Ongoing Neurological Surveillance. *Arch Neurol* 2012;69:183-190.
24. Comi G, Filippi M, Barkhof F, Durelli L, Edan G, Fernández O, et al. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: A randomised study. *Lancet* 2001; 357:1576-1582.
25. Comi G, Martinelli V, Rodegher M, Moiola 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: 1503-1511.
26. 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; 67:1242-1249.
27. Kappos L, Edan G, Freedman MS, Montalbán X, Hartung HP, Hemmer B, et al. The 11-year long-term follow-up study from the randomized BENEFIT CIS trial. *Neurology* 2016; 87:978-987.
28. Miller AE, Wolinsky JS, Kappos L, Comi G, Freedman MS, Olsson TP, et al. Oral teriflunomide for patients with a first clinical episode suggestive of multiple sclerosis (TOPIC): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014; 13:977-986.
29. Kavaliunas A, Manouchehrinia A, Stawiarz L, Ramanujam R, Agholme J, Hedström AK, et al. Importance of early treatment initiation in the clinical course of multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2016; DOI: 10.1177/1352458516675039.