

Diagnostik av multipel skleros

Orsaken till multipel skleros (MS) är ofullständigt känd och det finns inga laboratorieprover som med absolut säkerhet bekräftar eller utesluter diagnosen. Diagnostiken baseras därför på kriterier som på bästa möjliga sätt karaktäriserar sjukdomen samt särskiljer den från möjliga differentialdiagnoser. Det är inte nödvändigt att utesluta alla teoretiskt tänkbara differentialdiagnoser vid varje fall av misstänkt MS om den kliniska och neurologiska bilden är typisk för MS, men desto viktigare i de fall där den är mer okaraktäristisk.

En korrekt och tidig diagnos av MS är viktig av följande skäl:

- Det finns nu flera möjligheter till sjukdomsmodifierande terapi.
- Behandling vid MS bör sättas så tidigt som möjligt eftersom en obehandlad inflammatorisk process i centrala nervsystemet riskerar leda till bestående skador.
- Terapier vid MS är kostsamma och har varierande grad av biverkningar och effekten på möjliga alternativa diagnoser är okänd.
- Patienten kan i brist på rätt diagnos undanhållas adekvat symtomlindrande terapi, sjukskrivning, rådgivning etc.
- Patienten lever länge med sjukdomen och har rätt till tidig och korrekt information samt hjälp med krisbearbetning.
- Med hänsyn till de stora konsekvenser sjukdomen har, för såväl individ som samhälle, är det ytterst viktigt att alternativa diagnoser är uteslutna, t ex med neuroradiologi och likvorundersökning.

Sammantaget finns det alltså många skäl till att inte vara alltför återhållsam vid utredning av misstänkt MS. Kostnaden för en eventuellt onödig MR-undersökning kan t ex vägas mot den osäkerhet i diagnos och bedömningar som följer med avsaknad av denna information.

Ett flertal diagnoskriterier har publicerats genom åren. Samtliga bygger på det för MS kliniska och immunologiska särdraget att vara en *sjukdom av inflammatorisk natur med benägenhet att recidivera och engagera flera områden i det centrala nervsystemet, ett fenomen som ofta kallas spridning i både tid och rum.*

Tidigare ställdes diagnosen i huvudsak på kliniska yttringar, men på senare år har man alltmer insett betydelsen av så kallade parakliniska uttryck för sjukdomen. Dessa kan användas såväl för att säkerställa diagnos tidigt som för att få en viss indikation på prognosen. Huvudsakligen används magnetkameraundersökning (MR) och likvoranalys. I vissa

fall används även s k visuella evoked potentials (VEP) vid utredningen av misstänkt MS, särskilt vid primärprogressivt förlopp.

MAGNETISK RESONANSTOMOGRAFI (MR)

Undersökning med magnetkamera är obligatorisk vid utredning av misstänkt MS. Dels kan undersökningen ge stöd åt diagnosen, dels kan den i motsatt fall ge en indikation om att alternativa diagnoser bör övervägas. Ytterligare en viktig aspekt är att man med hög grad av säkerhet kan utesluta andra sjukdomar, t ex tumörer och diskbråck. Det finns ingen specifik MS-bild på MR, men fördelningen och omfattningen av lesioner kan tala för MS. Ett flertal kriterier för "MS-typisk" bild på MR har presenterats och detta är integrerade i de aktuella diagnoskriterierna för MS (Mc Donald et al).

Vid MR är det viktigt att beakta åldern, då förekomsten av ospecifika MR-lesioner ökar med stigande ålder – något som kan ses redan från 40-årsåldern. Lesioner i ryggmärgen har emellertid alltid patologisk signifikans, oavsett patientens ålder.

Rutinutredningen vid misstänkt MS varierar mellan olika kliniker. Som basundersökning föreslår vi undersökning av hjärna med både FLAIR och T2-viktade sekvenser samt T1-viktade bilder efter gadoliniumkontrast. Vid ett första skov med symtom som härrör från ryggmärgsnivå bör den aktuella nivån ingå i undersökningen så att andra orsaker till myelopati kan uteslutas. STIR-sekvenser förefaller ge högre sensitivitet än T2-viktade bilder vid spinal MR.

MR ger till skillnad från likvorundersökning information om dissemination i rum och under vissa betingelser även om dissemination i tid. Kontrastladdning med gadolinium av en ny MS-lesion föreligger regelmässigt under 4-6 veckor, aldrig mer än 3 månader. En MR-undersökning gjord vid diagnos som innehåller både kontrastladdande och icke kontrastladdande lesioner förutom den symptomgivande kan därför ge stöd för disseminering i både tid och rum vid en och samma undersökning.

LIKVORANALYS

Liksom MR-undersökning är likvoranalys av stort värde för bedömning av sannolikheten för att en neuroinflammatorisk sjukdomsbild orsakas av MS. Rutinundersökningar vid misstänkt MS är cellräkning med differentiering av "poly/mono" samt proteinelektrofores med isoelektrisk fokusering (IEF) inklusive jämförelse med serum. För ökad sensitivitet och specificitet bör immunoblotting eller immunofixation mot IgG (och eventuellt IgM) göras. Den typiska bilden vid MS är en lätt monocytär pleocytos (cirka 5-50 mono/ μ l) samt en oligoklonal bandteckning i elektroforesen som inte finns i serum, så kallad immunopati. Oligoklonal innebär två eller flera Ig-band som nästan vanligtvis är av IgG-klass på elektroforesen. Förekomst av oligoklonala band av IgM-typ har i vissa studier visat associationer med allvarligare sjukdomsförlopp. Det tekniska utförandet av elektroforesen har stor betydelse för det diagnostiska utbytet av undersökningen, från relativt låg känslighet vid agaroselektrofores till mycket hög känslighet vid användande av IEF

följt av immunoblotting. Olika laboratorier har dessutom olika framgång med samma teknik. I vissa material anges 90-100% sensitivitet av likvorelektrofores om känslig metodik har använts. Om ett stort antal patienter med kliniskt typisk MS-bild saknar immunopati bör metodologin diskuteras med laboratoriet. Eventuellt kan resultaten kontrolleras vid ett laboratorium med erfarenhet av metoden.

Ett annat mått på immunopati är det så kallade IgG-index, som anger intratekal produktion av IgG med korrektion för barriärskada. Detta mått är emellertid inte lika känsligt som förekomsten av oligoklonal bandteckning och sannolikt mera ospecifikt. Förekomst av såväl oligoklonala band som förhöjt IgG-index talar dock för MS.

Ovanstående fynd tillsammans med klinisk bild förenlig med MS är således ett starkt stöd för att patienten har MS. Det är emellertid viktigt att ha i åtanke att samma likvorfynd kan förekomma även vid andra neuroimmunologiska sjukdomar samt vid infektioner i CNS. Vanliga andra orsaker till immunopati är till exempel spirokettinfektion (*Borrelia* och lues), HIV samt CNS-engagemang vid SLE. Ett normalt likvorfynd bör leda till att alternativa diagnoser övervägs och utreds. Likaledes bör andra avvikande fynd som mycket kraftig pleocytos eller uttalad barriärskada (spinal/serum albuminkvot) föranleda andra diagnostiska överväganden. Likvoranalysen har således två syften: a) att ge stöd för MS-diagnos och b) att ge en indikation på andra diagnoser som orsak till patientens symtombild.

NEUROFYSIOLOGISK UTREDNING

Neurofysiologiska utredningsmetoder har numera mycket liten betydelse vid diagnostik av MS. Undersökning av synnerven med sk VEP (visual evoked potential) används dock ibland demyelinisering i synbanorna men detta ingår numera inte i de diagnostiska kriterierna.

DIAGNOSTISKA KRITERIER

Ett flertal kriterier för MS-diagnos har publicerats. Reviderade diagnoskriterier som ger större vikt åt MR-bilden publicerades 2001 i *Annals of Neurology*. Dessa har sedermera reviderats vid två tillfällen och den senaste versionen utarbetades 2010 och publicerades 2011. Denna senaste revision kommer fortsättningsvis att hänvisas till under benämningen "McDonald-kriterierna".

McDonald-kriterierna tar fasta på den under senare år framväxande kunskapen att antalet lesioner samt deras distribution och eventuella kontrastladdning på MR har ett mycket högt prediktivt värde vad gäller att förutsäga framtida utveckling av MS. Man har även övergått till en enklare terminologi jämfört med de tidigare kriterier. Diagnosen kan endast vara "Möjlig MS", "MS" eller "Primärprogressiv MS". Kriterierna är tänkta att bättre än tidigare kunna användas av den praktiserande neurologen snarare än att fungera som instrument för läkemedelsstudier och forskning. I de allra flesta avseenden förklarar detta diagnostiken avsevärt.

SKOVVIS FÖRLÖPANDE MS

Utgångspunkter för vidare utredning är minst en episod med neurologiska symtom förenliga med MS, kan även vara historisk attack med beskrivning av typiskt MS-skov. Utredning för att fastställa diagnos därefter omfattar framför allt MR i och med att likvoralys fått mindre betydelse vid den senaste revisionen och rekommenderas framför allt för att utesluta differentialdiagnoser. Som framgår av nedan kan man alltså nu säkerställa diagnosen MS redan vid första skovet om MR-undersökningen då uppfyller kriterierna för spridning i rum samtidigt som det föreligger icke symtomgivande kontrastladdande och icke kontrastladdande lesioner.

Vid MR-undersökning fastställs därefter spridning i rum enligt följande:

- Åtminstone en T2-lesion på åtminstone två av 4 MS-typiska lokaler:
 - Periventrikulärt
 - Infratentoriellt
 - Juxtacortikalt
 - Spinalt
- Den symptomatiska lesionen exkluderad om spinal eller i hjärnstam
- Liquor-immunopati innebär ingen skillnad

Spridning i tid kan därefter fastställas enligt följande:

- En ny T2 och/eller Gd-laddande lesion(er) på uppföljande MRI i jämförelse med en baseline undersökning, oavsett när baseline MRI-undersökningen är gjord
- Samtidig förekomst av asymtomatiska Gd-laddande och icke kontrastladdande lesioner vid vilket tillfälle som helst
- Ytterligare kliniskt skov motsvarande annan lesion än den första

PRIMÄRPROGRESSIV MS

Utgångspunkten för vidare utredning är en neurologisk sjukdomsbild med långsamt progredierande neurologiska symtom som talar för vitsubstanssjukdom förenligt med mul-

tipel skleros. Den vanligaste bilden är en långsamt progredierande myelopati med parapares och känselstörning i benen. Diagnostiken är i dessa fall generellt svårare och differentialdiagnoserna omfattar ett större spektrum, framför allt expansiva processer och andra kirurgiskt åtgärdbara tillstånd, degenerativa/ärflika sjukdomar samt metabola sjukdomar, t ex vitamin B12-brist (se differentialdiagnostisk checklista).

För diagnosen primärprogressiv MS krävs:

- Sjukdomsprogression under ≥ 1 år (retrospektivt eller prospektivt), samt två av följande:
 - Bevis för spridning i rum i hjärnan genom minst en T2-lesion på två av tre MS-typiska lokaler (juxtacortikalt, periventrikulärt, infratentoriellt)
 - Bevis för spridning i rum spinalt genom minst två lesioner i ryggmärgen
 - Positiv likvorundersökning, d v s oligoklonala Ig-band och/eller förhöjt IgG-index.

Symptomatiska lesioner i hjärnstam eller spinalt räknas inte in i ovanstående

MÖJLIG MS

Det finns inga specifika kriterier för att ställa diagnosen ”Möjlig MS” utan termen används i praktiken i en situation där det föreligger en tydlig MS-misstanke men då fullständiga MS-kriterier inte är uppfyllda, till exempel om bevis för spridning i tid inte föreligger i samband med första skovet. Det är dock viktigt att betona att behandlingsindikation inte förutsätter att diagnostiska kriterier är uppfyllda. I de flesta fall vid ”Possible MS” finns det därför skäl att informera patienten att utredningen talar väldigt starkt för begynnande MS och att fortsatt uppföljning och eventuell behandling kommer att utgå från det. Det kan nämligen upplevas väldigt frustrerande att leva med en ”osäker diagnos” när man i praktiken agerar som om det rör sig om MS. Med tidigt insatt behandling påverkas dessutom den diagnostiska processen på ett sådant vis att strikt uppfyllande av MS enligt diagnoskriterier kan förskjutas flera år framåt. Detta är naturligtvis i grunden positivt för patienten och får inte tolkas som ett tecken på osäker diagnos.

PEDIATRISK MS

Det har på senare år uppmärksammats mer och mer att MS kan debutera redan som barn och att diagnosen ADEM troligen ofta kan ha gömt en MS-debut även i väldigt ung ålder. Vid genomgångar av de ovan beskrivna diagnostiska kriterierna hos barn med neuroinflammatoriska episoder har det visat sig att dessa i allt väsentligt är tillämpbara även inom ett pediatrikt klientel. Då begreppet ADEM trots allt verkar förekomma i en viss

omfattning hos barn har man emellertid gjort ett tillägg att om det primära neuroinflammatoriska insjuknandet innehåller komponenter av encefalopati med vakenhetspåverkan och/eller systempåverkan med feber och allmänpåverkan har en sådan episod i sig inte samma diagnostiska implikation för MS jämfört med en mera klassisk fokalneurologisk episod. I dessa fall bör det förekomma minst två ytterligare mera "MS-typiska" episoder för att diagnosen skall anses vara säkerställd. Med detta som tillägg kan för övrigt McDonaldskriterierna från 2010 även tillämpas på barn.

TILLÄGGSKRITERIER

Ett antal förutsättningar av övergripande karaktär bör dessutom vara uppfyllda för att MS-diagnos skall kunna ställas, nämligen:

- Symtom och förlopp av sjukdomen är av en karaktär som överensstämmer med inflammatorisk vitsubstanssjukdom och drabbar en person i "förväntad insjuknande-ålder" (10-59 år, undantag förekommer dock).
- Diagnostiken skall göras av läkare som är "väl förtrogen med diagnostik och behandling av MS"

Ingen bättre förklaring skall finnas till patientens sjukdomsbild.

RADIOLOGISKT ISOLERAT SYNDROM

Med en ökande användning av magnetkamera inom sjukvården uppkommer allt oftare situationer då man hittar vitsubstansförändringar som inger misstanke på MS när undersökningen är gjord med annan frågeställning. Om personen i fråga aldrig har haft några MS-suspekta symptom och förändringarna inger stark MS-misstanke talar man om radiologiskt isolerat syndrom eller RIS och mycket talar för att detta i många fall är en presymptomatisk variant av MS (Okuda et al). Det finns specifika MR-kriterier för RIS men i praktiken tillämpas ofta samma kriterier som definierar spridning i rum (DIS) vid MS för att benämna MR-förändringarna RIS.

Risken att utveckla kliniskt definitiv MS vid fynd av RIS har skattats till ca 30% inom de följande 5 åren där förekomst av kontrastladdande lesioner, spinala lesioner samt oligoklonala band i liquor utgör riskfaktorer för en sådan utveckling (Granberg et al). Vid fynd av RIS är det god klinisk praxis att MR-bilderna granskas av neuroradiolog och patienten

bedöms av neurolog med stor MS-erfarenhet som sedan avgör i vilken mån ytterligare uppföljning är indicerad. Ofta kompletteras utredningen med MR av spinalkanalen samt liquoranalys. Om den totala bilden härefter inger stark misstanke på att det kan röra sig om MS som ännu inte har givit kliniska symptom är det indicerat med vidare MR-monitorering med 6 – 12 månaders intervall upp till minst 5 år.

Det finns ingen enighet i vilken mån tillkomst av ytterligare asymtomatiska lesioner på MR vid sådan uppföljning utgör indikation för immunomodulerande behandling. Vid till exempel tillkomst av kontrastladdande lesioner hos en ung person där andra orsaker är uteslutna är det dock rimligt att sådan behandling övervägs.

NÄR OCH HUR MEDDELAS MS-DIAGNOS

MS är en potentiellt svår och handikappande sjukdom och meddelandet av diagnosen kräver stor omsorg. Man måste ha gott om tid och ge möjlighet till omfattande information om sjukdomens förlopp, prognos, terapi, ärftlighet etc. Det har framkommit i undersökningar rörande upplevelser vid diagnosbesked att det är särskilt viktigt att hoppigivande information kommer fram så tidigt som möjligt vilket understryker vikten av att betona de idag förhållandevis goda möjligheterna att erbjuda effektiv behandling mot MS-inflammationen. Det är också viktigt att ge tid för snar uppföljning då patienten ofta inte tar in all information vid detta besök. Vidare infinner sig många frågor i efterhand. Krisreaktioner kan komma.

Diagnos bör diskuteras när resultat från fullständig laboratorieutredning föreligger och diagnos anses vara mycket sannolik, vanligen då den uppfyller kriterier för "Möjlig MS" vilket idag i många fall även innebär indikation för insättande av immunomodulerande behandling. Det har tidigare funnits en tendens att dröja med att diskutera diagnos, vilket patientorganisationer uppmärksammat och tycker är helt fel. Bland annat kan detta leda till att patienten undanhålls adekvat immunomodulerande behandling samt symptomlindring, information och sociala stödinsatser. Det är t ex vanligt med svikt i patientens arbetssituation på grund av trötthet eller kognitiva rubbningar, något som kan hanteras med adekvat stöd, deltidssjukskrivning, arbetsomplacering etc.

DIFFERENTIALDIAGNOSTISK CHECKLISTA

Infektionssjukdomar engagerande det centrala nervsystemet

<i>Diagnos</i>	<i>Klinisk misstanke vid</i>	<i>Specifik utredning</i>
Neuroborrelios	Tidigare erythema migrans Perifer facialispares Kraftig pleocytos i likvor (>50 celler/mikroL	Borrelia-serologi i blod och likvor
Neurolisterios	Rombencefalit hos framför allt immunosupprimerad patient. Allmänpåverkan, feber. Kraftig pleocytos i likvor	Odling från blod och CSF
HIV-associerad CNS-sjukdom (myelit, encefalopati)	Lymfadenopati, opportunistiska infektioner Ofta likvorimmunopati	HIV-serologi i blod
HTLV-I-associerad myelit	Besök/vistelse i Karibien eller Japan Progressiv myelopati	HTLV-I-serologi och PCR i blod och likvor
Virusassocierad myelit och encefalit	Herpes zoster-blåsor senaste 1-2 veckorna Känd genital herpes Recidiverande myelit (HSV 2)	Serologisk analys och PCR av herpesvirus (HSV, VZV och EBV), enterovirusParvoB19 och TBE i blod och likvor

Andra neuroimmunologiska sjukdomar

<i>Diagnos</i>	<i>Klinisk misstanke vid</i>	<i>Specifik utredning</i>
Akut disseminerad encefalomyelit (ADEM)	Allmänpåverkan, feber, encefalopati Oftare barn/ungdomar Föregående infektion	MR hjärna (utbredda förändringar)
Postinfektiös och postvaccinations myelit/encefalomyelit	Anamnes på ÖLI, mykoplasma eller vaccinationer Långsträckt myelit, ADEM-liknande bild	MR hjärna och ryggmärg Anamnes. Serologi
Neuromyelitis optica (Devic sjukdom)	Endast engagemang av synnerv och ryggmärg Långsträckt myelit	MR hjärna och ryggmärg Aquaporin-4 antikroppar i serum
Behçets sjukdom	Mukokutana sår, iridocyklit, meningoencefalit	Patertitest, Biopsi från slemhinnesår

Paraneoplastiska syndrom	Förekomst eller framkomst av malignitet, särskilt lung bröst- och genitallcancer Isolerad cerebellopati hjärnstamsencefalit och limbisk encefalit Likvorimmunopati förekommer	Malignitetsutredning Paraneoplastiska antikroppar (anti-Hu, anti-Yo m fl)
---------------------------------	---	--

Systemsjukdomar och metabola sjukdomar med möjligt nervsystemsengagemang

<i>Diagnos</i>	<i>Klinisk misstanke vid</i>	<i>Specifik utredning</i>
SLE	Fjärilsexantem, artrit, njurpåverkan, trombocytopeni, leukopeni Ofta neuropsykiatriska symtom samt epilepsi Långsträckt myelit Likvorimmunopati förekommer	ANA och anti-DNA i serum
Systemiska vaskuliter	Hög SR/CRP. Tecken på perifera vaskuliter t ex njurpåverkan	ANCA i serum Kardiolipinantikroppar
Sjögrens syndrom	Sicca-syndrom Långsträckt myelit	ENA i serum
Sarkoidos	Lungproblem, artrit, erytema nodosum Kranialnervsengagemang Långsträckt myelit	Datortomografi av thorax Meningeal uppladdning vid MR Octreotid scintigrafi
Vitamin B₁₂ associerad myelopati	Ibland anemi av megaloblastisk typ, sällan pancytopeni Uttalad baksträngs myelopati som enda neurologiska fynd	B ₁₂ /folsyra i blod + metyl-malonat och/eller homocystein i blod

Mitokondriella sjukdomar

<i>Diagnos</i>	<i>Klinisk misstanke vid</i>	<i>Specifik utredning</i>
Lebers hereditära optikus-neuropati (LHON)	Endast optikusneuropati som progredierar bilateralt och ofta leder till grav synnedsättning Ärftlighet	Analys för specifika mutationer i mitokondrie-DNA (EDTA-blod)
Mitokondriell encefalomyelit med laktacidosis och stroke-liknande episoder (MELAS)	Plötsligt insjuknande av stroke-karaktär hos unga personer utan riskfaktor för kärlsjukdom med initialt fullt tillfrisknande Ärftlighet	Laktat i blod och likvor förhöjt under attack Blodprov transporteras på is för omedelbar analys. Muskelbiopsi med bl a undersökning av mitokondrie-DNA

Ärftliga sjukdomar och degenerativa sjukdomar

<i>Diagnos</i>	<i>Klinisk misstanke vid</i>	<i>Specifik utredning</i>
Adrenoleukodystrofi/ adrenomyeloneuropati: ALD/AMN (Sen debut hos män samt kvinnliga anlagsbärare)	Hereditär anamnes (x-bunden recessiv) på svår neurologisk sjukdom hos pojkar i släkten Hos anlagsbärare oftast spastisk parapares där ledtrådar kan saknas för ALD	Analys av långa fettsyror i serum
Metakromatisk leukodystrofi (sen debut kan komma i 20-årsåldern)	Psykiatriska problem dominerar ofta	Aktivitet av enzymet arylsulfatas-A i leukocyter (EDTA-blod)
Hereditära ataxier	Klinik dominerad av ataxi Ärftlighet	Genetisk analys finns för flera av formerna (trinukleotid repeats)
Hereditära spastiska parapareser	Progressiv spastisk parapares utan sensoriskt engagemang Ärftlighet	Genetisk analys finns för flera av formerna MR av spinalkanalerna för differentialdiagnoser
Primär lateralskleros (PLS)	Spinalt engagemang, ofta dysfagi. Skadan begränsad till centrala motorneuronet Ej immunopati i likvor	Klinisk bild (uteslutningsdiagnos)

Vaskulära sjukdomar

<i>Diagnos</i>	<i>Klinisk misstanke vid</i>	<i>Specifik utredning</i>
Multipla cerebrala embolier	Akut insjuknande Äldre personer tecken på annan kärtsjukdom Förmaksflimmer	DT/MR med diffusion skiljer vanligen på dessa tillstånd Ekocardiografi
Spinala kärlmissbildningar	Enbart spinala symtom Ingen likvorimmunopati	MR ryggmärg Spinal angiografi
CADASIL	Inslag av demens samt ärftlig- het för demens Utbredda temporala förändring- ar	MR med diffusion Genetisk analys av NOTCH-3 Hudbiopsi

Neurokirurgiska tillstånd

<i>Diagnos</i>	<i>Klinisk misstanke vid</i>	<i>Specifik utredning</i>
Cervikal spondylos	Progressiv spastisk parapares Ingen likvorimmunopati	MR av spinalkanal
Spinal tumor	Progressiva spinala symtom Ingen likvorimmunopati	MR av spinalkanal

REFERENSER

Andersson M, Alvarez-Cermeno J, Bernardi G, Cogato I, Fredman P, Frederiksen J et. al. Cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57(8):897-902.

Barkhof F, Filippi M, Miller DH, Scheltens P, Campi A, Polman CH et. al. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain* 1997;120(Pt 11):2059-2069.

Granberg T, Martola J, Kristoffersen-Wiberg M, Aspelin P, Fredrikson S. Radiologically isolated syndrome--incidental magnetic resonance imaging findings suggestive of multiple sclerosis, a systematic review. *Mult Scler.* 2013;19(3):271-80.

McDonald WI 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.

Okuda DT, Mowry EM, Beheshtian A, Waubant E, Baranzini SE, Goodin DS, Hauser SL, Pelletier D. Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome. *Neurology.* 2009;72(9):800-5.

Polman CH et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald criteria". *Ann Neurol* 2005;58:840-6.

Polman, C.H., S.C. Reingold, B. Banwell, M. Clanet, J.A. Cohen, M. Filippi, K. Fujihara, E. Havrdova, M. Hutchinson, L. Kappos, F.D. Lublin, X. Montalban, P. O'Connor, M. Sandberg-Wollheim, A.J. Thompson, E. Waubant, B. Weinshenker, and J.S. Wolinsky, Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Annals of neurology*, 2011. 69(2): p. 292-302.

Miller DH, Albert PS, Barkhof F, Francis G, Frank JA et. al. Guidelines for the use of magnetic resonance techniques in monitoring the treatment of multiple sclerosis. *Ann of Neurol* 1996;39(1):6-16.

Olsson T. Cerebrospinal fluid. *Ann Neurol* 1994;36(Suppl):S100-S102.

Tintoré M et al. Isolated demyelinating syndromes: Comparison of different MR imaging criteria to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Am J Neuroradiol* 2000;21:702-706.