

Diagnosis of Multiple Sclerosis

Chih-Chao Yang

Abstract- Multiple sclerosis (MS) is an inflammatory demyelinating autoimmune disease of the central nervous system. The disorder displays marked clinical heterogeneity. In certain cases, making diagnosis can be challenging. Diagnosis of MS has become more important in the era of treatments that change the natural history of the disease. Several general diagnostic principles are useful to guide the diagnostic approach to MS. Clinically, MS requires neurological problems associated with objective abnormalities. Certain basic principles, first outlined by Schumacher et al. (1965) are still pertinent. Poser et al. (1983) have further modified the criteria using data derived from clinical evaluation and laboratory studies, including cerebrospinal fluid analysis, evoked potentials, and imaging studies. Poser criteria have long been familiar for most neurologists. The most recent addition to our diagnostic armamentarium are the McDonald criteria (2001), which are the first attempt to incorporate standardized MRI criteria into the MS diagnostic process. The most innovative use of MRI to support an MS diagnosis is dissemination of demyelination can be demonstrated by MRI alone, in the absence of any new clinical attacks. Diagnosing MS by such sensitive MRI criteria will occur more quickly than waiting for a second clinical event. This has added some sensitivity, some controversy, and a lot of confusion. The application of the new criteria on Asian MS patients remains to be validated. Each of the criteria will be discussed, with major emphasis on the McDonald criteria.

Key Words: Multiple sclerosis, Criteria, Schumacher criteria, Poser criteria, McDonald criteria

From the Department of Neurology, National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan.
Received November 10, 2005.
Revised and Accepted November 28, 2005.

Reprint requests and correspondence to: Chih-Chao Yang, MD.
Department of Neurology, National Taiwan University Hospital, No. 7, Chung-Shan S. Road, Taipei, Taiwan.
E-mail: jesse@ha.mc.ntu.edu.tw

多發性硬化症的診斷

楊智超

摘要

多發性硬化症 (Multiple Sclerosis, MS), 是一種中樞神經系統的發炎脫髓鞘疾病, 目前大部份的理論認為它是一種自體免疫疾病。此病的多樣化及複雜性對神經科醫師而言, 在診斷上是一個挑戰。雖然一些典型的個案可以較確定的診斷, 不過仍有許多案例著實令人困擾。目前一些免疫調控藥物的出現, 加重了我們對於是否可早點診斷 MS 而開始治療的考慮。隨著對 MS 瞭解的改變及診斷工具的進步, 新的診斷標準也不斷的被提出, 然而診斷 MS 的主要標準仍是臨床的準則, 也就是在基本精神上仍符合 Schumacher 在 1965 年提出的標準。Poser 在 1983 年提出的標準, 主要是加入了誘發電位及腦脊髓液的考慮。McDonald 在 2001 年提出的標準把核磁共振的考量加入。這些診斷標準自然也會隨著時間被修改。以 McDonald 標準而言, 它是一個較複雜的診斷準則, 它比以往的標準增加了靈敏度, 但也帶來些爭議。在大部分的亞洲地區多發性硬化症屬於罕見疾病, 其臨床表現與西方相較亦不盡相同, 是否能完全參照這些標準仍值得探討。在使用這些標準時神經科醫師也必需能正確的使用, 以免造成誤判。

關鍵字: 多發性硬化症, 診斷標準, Schumacher 標準, Poser 標準, McDonald 標準。

Acta Neurol Taiwan 2005;14:214-220

前言

多發性硬化症 (Multiple Sclerosis, MS), 是一種中樞神經系統的發炎脫髓鞘疾病, 在臨床上的表現以反覆發病的神經學症狀為主, 進而造成不同程度的失能狀態¹⁾。此病的多樣化及複雜性對神經科醫

師而言, 在診斷上實在是一個挑戰。比較典型的個案在診斷上通常不成問題, 不過仍有許多案例著實令人困擾。隨著對 MS 瞭解的改變及診斷工具的進步, 新的診斷標準也不斷的被提出, 然而診斷 MS 的主要標準仍是臨床的準則, 也就是說其基本精神仍符合 Schumacher 在 1965 年提出的標準。Poser 在

國立臺灣大學附設醫院神經部
受文日期: 2005 年 11 月 10 日。
修改及接受日期: 2005 年 11 月 28 日。

通訊作者: 楊智超醫師。
國立臺灣大學附設醫院神經部, 臺北市中山南路7號。
E-mail: jesse@ha.mc.ntu.edu.tw

1983 年提出的標準，則同時考慮了臨床及誘發電位及腦脊髓液的化，出現了實驗室證據支持的類別。McDonald 等人在 2001 年提出的標準把核磁共振的考量加入⁽²⁾。以 McDonald 標準而言，它是一個較複雜的診斷準則，它比以往的標準增加了靈敏度，但也帶來些爭議。目前一些免疫調控的藥物出現，加重了我們對於是否可早點診斷 MS 而開始治療的考慮。這些診斷標準自然也會隨著時間被檢驗、被修改。如何正確的使用這些標準以免造成誤判，更是神經科醫師必需了解的。

Schumacher 診斷標準^(3,4) (表一)

臨床的診斷仍是診斷 MS 的黃金準則，隨後的標準仍是本著此精神修訂。基本上診斷 MS 需要兩次不同位置的白質發炎性脫髓鞘病變，每次則需要有神經學檢查上客觀的證據。典型的發病通常在幾小時或幾天內逐步惡化，通常持續 24 小時以上。發病之症狀通常持續數週或數月，而要說是不同的發病，則發病間要相隔一個月以上。典型的復發緩解型 MS (RRMS)⁽⁵⁾ 要有二次典型的白質發炎引起的病徵及神經學檢查的客觀證據就可診斷。如果只有之前的病史而沒有相對應的客觀徵象就不能確定診斷。

不過這標準對於少數很快進入次發漸進型 (secondary progressive MS ; SPMS) 或從一開始就逐漸惡化的首發漸進型 (primary progressive MS ; PPMS) 就很難用了。對這種情況脊髓液及核磁共振的檢查就很重要了。Schumacher 把第一次臨床像 ADEM 的

表一. Schumacher 診斷標準

1. 臨床確定 MS
● 反覆發病及緩解
具有二次相隔一個月以上的臨床症狀或持續惡化六個月以上
● 兩處以上病變的徵象
● 白質病變
● 發病年紀介於 10 至 50 歲
● 無更好的臨床解釋
2. 可能的 MS
單一次發病但具多處病變，令人懷疑為 MS。恢復良好但留存程度不一的臨床徵象。

狀況列為“可能的 MS”，但 ADEM 其實只有 15~20% 會出現第二次的發病，而第一次出現如視神經炎、橫面性脊髓炎，或腦幹症狀其實比 ADEM 更容易變為 MS，但在 Schumacher 的標準中對這些單一次的臨床症狀沒有定位^(7,8,9,10)，只有等到相隔一個月以上在神經系統的別處發生病變才能診斷。

在一次單一發病後我們並不容易去預測其後的病程，通常要觀察一段時間去了解發病的間隔，發病後恢復的情形。如果初期的發病恢復不佳，嚴重的發病頻繁，最初二或五年有嚴重失能狀態，通常表示其預後較差^(11,12)。

臨床上某些狀況必須對診斷更加小心，例如年紀太輕或太老（但不能完全排除）、急速的發生（需考慮中風或其他血管疾病）、短時間內頻繁的發病，沒有視覺症狀明顯的認知功能異常、癲癇發病、周邊神經病變、家族中有類似症狀，或一路惡化的病程⁽¹³⁾。

雖然在二十一世紀仍然可用臨床標準來診斷，但大部分的醫師仍然會使用核磁共振及其他的檢查。

Poser 診斷標準⁽¹⁴⁾ (表二)

誘發電位可提供中樞神經系統脫髓鞘的客觀證據⁽¹⁵⁾，腦脊髓液中的 IgG 的上升（算出 IgG index）在西方人的 MS 中約有 90-95% 的異常⁽¹⁶⁾。腦脊髓液中 IgG 寡株帶的出現則表示有慢性抗原刺激而激發了自體免疫。以 Poser 為首的一組專家，將這些客觀的實驗室證據納入診斷的過程，他們把 Schumacher 標準中的臨床確定 MS 放入 A1 中。C1 及 C2 則正式將二次臨床發病中有一次無客觀去髓鞘證據的狀況及只有一次但有多處去髓鞘病變的狀況放在“可能的 MS”。Poser 診斷標準中的註解對於診斷臨床確定或是實驗證據支持 (laboratory supported) MS 十分重要，基本上需要二次在不同時間上及位置上的臨床發病，這發病的證據可包括臨床、檢驗或腦脊髓液。

在西方人六成的 MS 病人有 IgG 的升高，IgG 指數則有 50~90% 的病人升高，寡株 IgG 帶則在 90~95% 出現。不過在亞洲人的 MS，腦脊髓液出現

表二. Poser 診斷標準 (Poser criteria for MS diagnosis)

Category 分類	Attacks 發病	Clinical evidence 臨床證據	Paraclinical evidence 旁臨床證據	CSF OB/IgG ¹ 腦脊髓液中 OB/IgG
A. Clinical definite (臨床確定 MS)				
CDMS A1	2	2		
CDMS A2	2	1	and 1	
B. Laboratory supported definite (實驗證據支持的確定 MS)				
LSDMS B1	2	1	or 1	+
LSDMS B2	1	2		+
LSDMS B3	1	1	and 1	+
C. Clinical probable (臨床可能 MS)				
CPMS C1	2	1		
CPMS C2	1	2		
CPMS C3	1	1	and 1	
D. Laboratory-supported Probable (實驗證據支持的可能 MS)				
LSPMS D1	2			+

OB/IgG: 寡株帶或 IgG 的增加

A. 臨床確定 MS (CDMS)

1. 二次發病且有二處的臨床證據。
 2. 二次發病，有一處的臨床證據且有另一處的旁臨床證據。
- 註：二次發病必須侵犯中樞神經的不同處且相隔至少一個月，每次症狀必須持續二十四小時以上。

B. 實驗證據支持的確定 MS (LSDMS)

實驗證據必須在腦脊髓液中出現 IgG 寡株帶或在中樞神經中 IgG 的合成增加。寡株帶不能存在於血清中且血清中的 IgG 必須正常。

1. 二次發病，具有一處臨床或旁臨床的證據，加上腦脊髓液中出現寡株帶或 IgG 的異常。
 - 註：二次發病必須侵犯中樞神經的不同處且相隔至少一個月，每次症狀必需持續二十四小時以上。其中一次的發病必須與臨床或旁臨床的證據所顯示的位置不同。
 2. 一次發病：臨床證據有兩處病變，且腦脊髓液中出現寡株帶或 IgG 的異常。
 3. 一次發病：有一次病變的臨床證據及另一處病變的旁臨床證據，且腦脊髓液中出現寡株帶或 IgG 的異常。
- 註：口述之病史無法視為臨床證據。不管證據是臨床或旁臨床，兩處病變不能在第一次檢查時同時存在。而且必須相隔一個月以上。此點就是要避免像 ADEM 的狀況被診斷為 MS。對於漸進型的 MS（沒有明確復發、緩解），必須持續至少六個月，且臨床及旁臨床的證據不能一開始就同時出現。

C. 臨床可能 MS (CPMS)

1. 二次發病而有一處病變的臨床證據。
- 註：二次發病必須侵犯中樞神經的不同處且相隔至少一個月，每次症狀必需持續二十四小時以上。
2. 一次發病以上有兩處病變的臨床證據。
3. 一次發病，有一處病變的臨床證據，加上另一處病變的旁臨床證據。

D. 實驗證據支持的可能 MS (LSPMS)

1. 二次發病加上腦脊髓液寡株帶或 IgG 的異常。
- 註：二次發病必須侵犯中樞神經的不同處且相隔至少一個月，每次症狀必需持續二十四小時以上。

IgG index 升高或寡株球蛋白的比例較低，所以在亞洲的 MS，腦脊髓液正常並不少見。簡而言之，腦脊髓液正常並不能用來排除 MS。

誘發電位對於中樞神經的脫髓鞘病變提供了客觀的證據，誘發電位在 A2、C3、B1 及 B3 中被列為旁臨床證據 (paraclinical evidence)。病史上曾出現

的視覺、腦幹、身體感覺的病變，若因時間的進展而臨床徵象消失時，誘發電位就是用來提供這些病變的證據。假如一次去髓鞘的病變在神經學檢查有客觀證據的話，誘發電位的檢查是不需要的。CDMS A2 指出需要兩次的發病，其中一次需要臨床證據，而另一個“paraclinical 證據”必須屬於另一個神經路徑的病變所引起。相同的邏輯亦適用於 B1, B3 及 C3。如果與臨床相關的誘發電位出現異常，當然符合臨床上的期待，但若正常就用處不大了。與臨床症狀不相關的誘發電位出現異常就可視為別處亦有病變，也就符合了位置上的多發。基本上誘發電位並不是一個靈敏度高的檢查，但是卻是一種客觀的臨床神經檢查的延伸。

腦脊髓液的異常被納入 Poser 標準中的 B1, B2, B3 中，這些類別被稱為“實驗證據支持的確定 MS”。B2 及 B3 可用來診斷“漸進性 (progressive) MS”，CSF 的異常必須伴隨六個以上的臨床惡化。在 Poser 標準被提出時 SPMS 及 PPMS 的用詞尚未被提出。在 MS 疾病初期，IgG 的寡株帶及 IgG index 的升高可能還沒出現，在隨後可能再出現。一旦 IgG 寡株帶出現後，其出現的樣式會持續下去，但其濃度可能會改變，使用干擾素也無法使其消失，所以目前無法用其來追蹤 MS 的活性。腦脊髓液出現 IgG 的寡株帶是非特異性的，在中樞神經感染、腦膜惡性腫瘤轉移、類肉瘤症及中樞神經的紅斑性狼瘡均會出現。若病人出現一次像視神經炎或橫面性脊髓炎之去髓鞘疾病，再加上出現寡株帶時，尚不能符合實驗室證據支持可能的 MS，但患者轉變成臨床確定 MS 的機率相當高^(17,18)。

在 MRI 普遍使用的年代，CSF 檢查的個案也變少了。如果臨床上及 MRI 的表現差異還算典型，CSF 檢查並不一定要做。如果有懷疑中樞神經系統感染或不典型的狀況才需要做。

McDonald 診斷標準 (表三, a, b)

自 1990 年後，MRI 成為診斷 MS 最重要的工具，約 90~95% 的 MS 可出現 MRI 的病變。有 gadolinium 增強顯影的病變表示正在進行的腦血管障礙的破壞^(19,20)。一般 MS 的病灶 gadolinium 增強顯影

約長達一個月。在 Poser 標準提出時，MRI 的使用剛萌芽，但其靈敏的特性後來也被認為可以作為“paraclinical 證據”。往後的一些研究發現 MRI 的病變比以往的推測的更多，其活性可能是臨床活性五倍到十倍。而患者在臨床上緩解時，MRI 的活性也很常見。對於第一次的發病，MRI 也可以提供預後的參考。當 MS 確定診斷時的 MRI 病變量也對之後的 MS 病程及預後提供了一個參考的指標^(23,24)。這些發現促成了一群專家組成了“International Panel on the Diagnosis of MS”，並將 MRI 的使用及判讀標準化，接著也提出了以此委員會主席命名所謂的“McDonald 診斷標準”⁽²⁵⁾。

McDonald 診斷標準其實將 Schumacher 及 Poser 的診斷標準納入其中，但其使用時必需注意其內文及註解，對於“且”“或”的規定也需遵守。

McDonald 診斷標準只考慮視覺誘發電位而不管腦幹及體感誘發電位，主要是後二者對於偵測脫髓鞘病變的靈敏度不高。McDonald 診斷標準也包含了 Poser 標準中的腦脊髓液的變化。當兩次發病中的一次無法有客觀的臨床證據時，IgG 寡株帶的存在可用來支持 MS 的診斷。

McDonald 診斷標準主要的就是把 MRI 的診斷標準化。在標準中核磁共振的變化必須符合位置及數目的條件。當符合 MRI 的診斷標準時，二次發病中若有一次欠缺客觀的臨床證據也可支持 MS 的診斷。假如病變的數目不夠多但出現 IgG 的寡株帶也可支持診斷。

McDonald 診斷標準中最特出也最具爭議性的就是 MRI 在時序上的多發也可診斷為 MS，而不管其是否有臨床上的發病。新的 T2 病變必須在基準掃描或前一次掃描的三到六個月後出現。其時間的訂定端視其掃描時與初次臨床發病的間隔。如果在初次掃描後的三個月出現一個 gadolinium 增強的病變，則可證明時序上的多發。所以當曾有一次有客觀證據的臨床發病，再發生一次臨床有證據的發病便可診斷為 Schumacher 的臨床確定 MS。若使用 McDonald 診斷標準，追蹤的 MRI 若出現新的病變 (符合時序的定義) 亦可診斷為確定的 MS。用 MRI 這樣敏感的工具，符合 MRI 標準的診斷要比等到確

表三. McDonald 診斷標準

臨床症狀表現	診斷 MS 所需要的額外資訊
二次或以上的發病；客觀臨床證據	無
顯示二處或更多處病變	
二次或以上的發病；客觀臨床證據顯示一處病變	經 MRI 顯示為彌散性病灶(表 a.) 或二個以上 MRI 偵測到的病灶，同時伴隨腦脊髓液檢驗為陽性或等待另一個部位的臨床發病。
一次的發病；客觀臨床證據顯示二處或更多的病變	經 MRI 顯示隨時間彌散(表 b.) 或第二次臨床發病。
一次的發病；客觀臨床證據顯示一處病變(單次症狀表現或臨床單次症狀)	經 MRI 顯示為彌散性病灶(表 a.) 或二個以上 MRI 偵測到的病灶，同時伴隨腦脊髓液檢驗為陽性且經 MRI 顯示為隨時間彌散或第二次臨床發病。
MS 引起的漸進性神經病狀惡化	腦脊髓液檢驗為陽性且 MRI 顯示為彌散性病灶(1) 腦部有 9 個或更多的 T2 病變；或(2) 脊髓有二個或更多的病變；或(3) 4-8 個腦部加上一個脊髓病變。或經 MRI 顯示(1) 4-8 個腦部病變；或(2) 少於 4 個腦部病變加上一個脊髓病變，而伴隨視覺誘發電位不正常且經(1) MRI 顯示為隨時間彌散；或(2) 持續惡化一年以上。

表 a. 支持 MS 診斷的核磁共振診斷標準－腦部病變

下列四項中的三項

1. 一處 gadolinium 增強的病變或九個 T2 增強訊號的病變。
2. 至少一個小腦幕下的病變。
3. 至少一個鄰皮質病變。
4. 至少三個腦室旁病變。

註：一個脊髓病變可抵一個腦部病變。

表 b. 支持 MS 診斷的核磁共振診斷標準－病變隨時間彌散

1. 如果第一次掃描是在發病三個月之後或更久，一處與原發病不同處的 gadolinium 增強的病變出現已足夠說明病變隨時間彌散。而若此時無增強性的病變，追蹤性的掃描是必要的。而此追蹤性掃描時間無硬性規定，但以隔三個月以上為宜。若此時有一處新的 T2 病變或 gadolinium 增強病變便符合隨時間彌散。
2. 如果第一次掃描是在發病三個月之內，在發病三個月後第二次掃描顯示一處 gadolinium 增強病變已提供足夠證據顯示隨時間彌散。若此第二次掃描沒有增強病變，在三個月內做再做一次掃描顯示一處新的 T2 病變或是增強病變也可說明。

定的第二次臨床發病要快的多，這對於早點使用免疫調控劑來減少腦部損傷來說就很重要了。MRI 雖然靈敏，但其特異性低，在很多情況都會出現 T2 上的白點，最常見的就是血管病變。在 50 歲以上無症狀的人也可出現，所以在判斷上也要小心，不要過度診斷。在確診 MS 時 MRI 上的病灶數與其失能及認知功能的預後也有相關^{26,27,28}。

McDonald 的診斷標準提出後，雖然有一些前瞻性的驗證^{29,30,31}，但也有一些質疑。例如那些 MRI 的病灶數是否真的有實證的數據。一個典型的脊髓病灶可能比好幾個非特異性的腦部病變來的重要，但這部分並不在標準中。在亞洲的 MS，脊髓的病變比

例較高，且病理及 MRI 的特性亦不相同，其 MRI 的標準就不見得適合這群病人了。另外對於初發漸進型 (PPMS) 也花了很大的篇幅去定義。目前 McDonald Criteria 已用來作為臨床實驗收案的標準，這群病人可能比依舊標準收案的病人更處於疾病的早期。專家們也積極要去驗證此標準。核磁共振雖然靈敏，但是其判讀仍需有經驗，另外像多久要追蹤一次也沒有共識。是否有新病變必需要把舊片子一起拿出來比，但不同的 MRI 機器，不同的條件，實際要比較時也是一個問題。現在的 MRI 結果大多採用數位化的光碟，在實際使用上要把不同次的 MRI 一起來對照也很不方便，這些都是在使用

表四. MS 的鑑別診斷

1. 急性瀰散性腦脊髓炎 (ADEM)
2. 血管炎：單純中樞神經系統血管炎，紅斑性狼瘡，Wegener 氏肉芽腫，結節性多發血管炎
3. 營養及內分泌失調：甲狀腺機能低下，亞急性合併退化 (subacute combined degeneration)
4. 感染：HTLV-1，弓漿蟲感染，結核病，神經性梅毒，萊姆病，漸進性多發腦白質病變，HIV 感染
5. 神經類肉瘤病
6. 休格蘭症候群
7. 貝歇氏症
8. 腦血管病變
9. 腫瘤腦轉移，中樞神經系統淋巴瘤，伴惡性腫瘤症候群
10. 腦脊壓迫
11. 腦白質病變 (腎上腺白質退化，Tay-Sachs 病，metachromatic leukodystrophy)
12. 遺傳性共濟失調及下肢痙攣性截癱，Leber 氏視神經萎縮。

McDonald 標準所必須考慮的實際問題。

至於採用了 McDonald 的標準到底與 Poser 的標準相較產生如何的效果呢？對於已發病一次 (clinically isolated syndrome, CIS) 的病人追蹤一年後，有 37% 可依 McDonald 的標準診斷為 MS，但只有 11% 符合 Poser 的臨床確定 MS⁽³²⁾。也就是說併入 MRI 的結果後，相較於 Poser 的臨床確定 MS 標準，第一次發病一年後有三倍以上的病人可診斷為 MS。平均追蹤 49 個月後，符合此標準的病人 80% 會出現第二次的發病而符合 Poser 的標準。另一研究顯示 CIS 的病人追蹤三年後有 58% 可用 McDonald 的標準診斷為 MS，但只有 38% 可診斷為 CDMS⁽³³⁾。

MS 的鑑別診斷

不管使用 Poser，Schumacher 或是 McDonald 的標準，都必須要排除其它的可能性。一些必須與 MS 做鑑別診斷的病列於表四。

結 論

診斷 MS 並無單一絕對可靠的診斷工具，必需整合病史、神經學檢查及實驗數據。隨著新的疾病指標的發現，以後可能會有不同的診斷標準出現。在還沒有出現更好的診斷標準前，正確的使用現有標準並了解其利弊乃是避免誤診的最佳準則。

參考文獻

1. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, et al. Multiple sclerosis. *New Engl J Med* 2000;343:938-52.
2. Mattson DH. Update on the diagnosis of multiple sclerosis. *Expert Rev Neurotherapeutics* 2002;2:319-28.
3. Matthews WB, Acheson ED, Batchelor JR, et al. *McAlpine's Multiple Sclerosis*. Churchill Livingstone, Edinburgh, London, Melbourne and New York 1985:146-166, 167-209.
4. Schumacker GA, Beebe G, Kibler RF, et al. Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: report by the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. *Ann NY Acad Sci* 1965;122: 552-68.
5. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. *Neurology* 1996;46:907-11.
6. Paty DW, Ebers GC. *Multiple Sclerosis*. Philadelphia, PA: F.A. Davis Company, 1998:48-134.
7. Optic Neuritis Study Group. The 5-year risk of MS after optic neuritis. Experience of the Optic Neuritis Treatment Trial. *Neurology* 1997;49:1404-13.
8. Miller DH, Ormerod IE, Rudge P, et al. The early risk of multiple sclerosis following isolated acute syndromes of the brainstem and spinal cord. *Ann Neurol* 1989;26:635-9.
9. Kesselring J, Miller DH, Robb SA, et al. Acute disseminated encephalomyelitis: MRI findings and the distinction

- from multiple sclerosis. *Brain* 1990;113:291-302.
10. Schwarz S, Mohr A, Knauth M, et al. Acute disseminated encephalomyelitis: a follow-up study of 40 adult patients. *Neurology* 2001;56:1313-8.
 11. Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. II. Predictive value of the early clinical course. *Brain* 1989;112:1419-28.
 12. Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, et al. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *New Engl J Med* 2000;343:1430-8.
 13. Herndon RM, Brooks B. Misdiagnosis of multiple sclerosis. *Seminars in Neurology* 1985;5:94-8.
 14. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983;13:227-31.
 15. Gronseth GS, Ashman EJ. Practice parameter: the usefulness of evoked potentials in identifying clinically silent lesions in patients with suspected multiple sclerosis (an evidence-based review): report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000;54:1720-5.
 16. Andersson M, Alvarez-Cermeno J, Bernardi G, et al. Cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:897-902.
 17. Paolino E, Fainardi E, Ruppi P, et al. A prospective study on the predictive value of CSF oligoclonal bands and MRI in acute isolated neurological syndromes for subsequent progression to multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;60:572-5.
 18. Lee KH, Hashimoto SA, Hooge JP, et al. Magnetic resonance imaging of the head in the diagnosis of multiple sclerosis: a prospective 2-year follow-up with comparison of clinical evaluation, evoked potentials, oligoclonal banding, and CT. *Neurology* 1991;41:657-60.
 19. Fazekas F, Barkhof F, Filippi M, et al. The contribution of magnetic resonance imaging to the diagnosis of multiple sclerosis. *Neurology* 1999;53:448-56.
 20. Goodkin DE, Rudick RA, Ross JS. The use of brain magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1994;51:505-16.
 21. Paty DW, Asbury AK, Herndon RM, et al. Use of magnetic resonance imaging in the diagnosis of multiple sclerosis: Policy statement. *Neurology* 1986;36:1575.
 22. Paty DW, McFarlin DE, McDonald WI. Magnetic resonance imaging and laboratory aids in the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1991;29:3-5.
 23. Barkhof F, Filippi M, Miller DH, et al. Comparison of MR imaging criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain* 1977;120:2059-69.
 24. Tintore M, Rovira A, Martinez MJ, et al. Isolated demyelinating syndromes: comparison of different MR imaging criteria to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Am J Neuroradiol* 2000;21:702-6.
 25. McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001;50:121-7.
 26. Sailer M, O'Riordan JI, Thompson AJ, et al. Quantitative MRI in patients with clinically isolated syndromes suggestive of demyelination. *Neurology* 1999;52:599-605.
 27. Filippi M, Horsfield MA, Morrissey SP, et al. Quantitative brain MRI lesion load predicts the course of clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Neurology* 1994;44:635-41.
 28. Khoury SJ, Guttmann CR, Orav EJ, et al. Longitudinal MRI in multiple sclerosis: correlation between disability and lesion burden. *Neurology* 1994;44:2120-4.
 29. Barkhof F, Rocca M, Francis G, et al. Validation of diagnostic magnetic imaging criteria for multiple sclerosis and response to interferon-beta-1a. *Ann Neurol* 2003;53:718-24.
 30. Miller DH, Filippi M, Fazekas F, et al. Role of magnetic resonance imaging within diagnostic criteria for multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2004;56:273-8.
 31. Hahn CH, Shroff MM, Blasser SI, et al. MRI criteria for multiple sclerosis. Evaluation in a pediatric cohort. *Neurology* 2004;62:806-8.
 32. Tintore M, Rovira A, Rio J, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: application in first demyelinating episode. *Neurology* 2003;60:27-30.
 33. Dalton CM, Brex PA, Miszkiel KA, et al. Application of the new McDonald criteria to patients with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2002;52:47-53.