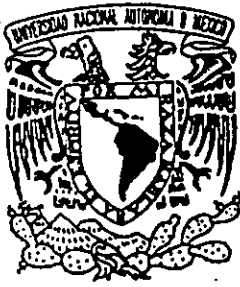


11233



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
I. S. S. S. T. E.

6
29c

CENTRO MEDICO NACIONAL
20 DE NOVIEMBRE

VALOR DIAGNOSTICO DE LA
RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR
EN ESCLEROSIS MULTIPLE

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN NEUROLOGIA

P R E S E N T A :
DR. SERGIO SAURI SUAREZ



MEXICO, D.F.

1998

263832

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

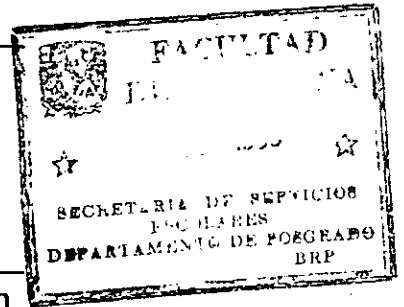
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

[Signature]

DRA. SILVIA GARCIA
ASESORA



[Signature]

DRA. LILIA NUÑEZ OROZCO
PROFESOR TITULAR DEL CURSO

[Signature]

DR. RAUL GUTIERREZ GUTIERREZ
COORDINADOR DE INVESTIGACION



[Signature]

DR. SALVADOR BAVIÑO AMBRIZ
COORDINADOR DE ENSEÑANZA



[Signature]

DR. HUMBERTO BURTADO ANDRADE
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

INDICE

	página
INTRODUCCION	1
MATERIAL Y METODOS	3
RESULTADOS	4
DISCUSION	5
CONCLUSIONES	6
TABLAS Y FIGURAS	7
BIBLIOGRAFIA	17

“VALOR DIAGNOSTICO DE LA RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR EN ESCLEROSIS MULTIPLE” Dr. Sauri S. S. C.M.N “20 de Noviembre”

La Esclerosis Múltiple (EM) es caracterizada por lesiones inflamatorias, desmielinizantes en la sustancia blanca del Sistema Nervioso Central (SNC), el diagnóstico está fundamentado en criterios clínicos validados en poblaciones no latinas. El propósito de esta investigación fue estudiar la correlación entre los criterios clínicos con la positividad de la Resonancia Magnética Nuclear en pacientes con esclerosis múltiple. MATERIAL Y METODOS: Se realizó un estudio prospectivo, transversal y comparativo de (1995 a 1997). Se incluyeron pacientes enviados a el Servicio de Neurología y que cumplieron con criterios de Poser para EM. A todos se les realizó historia clínica y neurológica, evaluación funcional EDSS, punción lumbar con determinación de bandas oligoclonales, potenciales evocados y RMN de cráneo. Los pacientes se dividieron en dos grupos : A Esclerosis definida clínicamente y B Probable clínicamente; la positividad de la RMN se definió de acuerdo a los criterios de Paty & Fazekas. Resultados: Fueron 53 pacientes (366 mujeres y 17 hombres), con edad de 14 - 58 años. El 60 % de ellos residentes del D.F.; la media en el tiempo de evolución de la enfermedad para el grupo A: fue de 64 meses y el B : de 44. La RNM fue positiva en 33 enfermos , y se relacionó con estadios funcionales más severos $p < 0.0001$.

**"DIAGNOSTIC VALUE NUCLEAR MAGNETIC RESONANCE IN
MULTIPLE SCLEROSIS" Dr. Sauri S. S. C.M.N. "20 de Noviembre"**

Multiple Sclerosis (SM) is characterized for inflammatory and desmyelizant lesions in white sustance of the Nervous Central System (NCS). The diagnosis is made clinical criterial, they haven't been validated in latinos people. The propouse of this investigation was study the correlation between clinical criterios and positivity in RNM. It was prospective, comparative and trasversal trial, we included 53 patients all of them with Poser's criterial. They were evaluated with clinical, neurological evaluation, funtional score (EDSS). The cerebroespinal fluid annalysis included oligoclonal banding determination, evoked potentials and IRM; the patients were divided in two grups: A Patients with clinically definitive Poser's criterial and B patients with clinically probable Poser's criterial. We considered positive IRM when they complied Paty & Fazekas' criteries. They were 53 patients (36 females and 17 males),their ages from 14 to 58 years, 60 % from D.F; the evolution mean was: A group 64 month and B 44 month; The IRM was positive 33 patients (62 %) and it was associated with funcionnal scores worse $p < 0.0001$.

INTRODUCCION

La esclerosis múltiple (EM) es una de las causas más comunes de incapacidad de origen neurológico no traumática en los adultos jóvenes, es una enfermedad generalmente de comienzo juvenil que se caracteriza por lesiones inflamatorias y desmielizantes en la sustancia blanca del Sistema Nervioso Central (SNC), sin embargo hasta en un 5% puede afectar la sustancia gris (1,2,3)

La etiología y la patogénesis son desconocidas; sin embargo algunas peculiaridades epidemiológicas indican, que ciertos factores ambientales, aún mal identificados, y una evidente predisposición individual genéticamente determinada, probablemente relacionada con la inmunidad, sean determinantes en la génesis de la enfermedad (4,5).

La hipótesis de un mecanismo inmunopatógeno, se apoya en varios hechos: la arquitectura citológica de las placas, la síntesis intratecal de inmunoglobulinas con una heterogeneidad restringida y la asociación a ciertos fenotipos "de novo" del complejo mayor de histocompatibilidad y los trastornos inmunes sistémicos (6,7,8,9).

La enfermedad tiene una distribución mundial, sin embargo la magnitud de la enfermedad es diferente, así tenemos la prevalencia reportada en Francia es de 50/100 000 habitantes; en el norte de Italia de 102/100 000, en Inglaterra alrededor de 80 000 personas y en EEUU de 250 000 individuos tienen esclerosis múltiple (10, 11, 12), otros estudios sugieren que el origen étnico escandinavo o de otros países europeos, es mas importante que la latitud geográfica para explicar la susceptibilidad para padecer EM (13,14).

Los síntomas de la EM son muy variados, habitualmente se instalan en minutos u horas y frecuentemente progresan en los días siguientes, en ocasiones son paroxísticos y duran pocos segundos, la presentación clínica más frecuente es la de exacerbaciones y remisiones (15, 16).

Es una característica de la enfermedad afectar cualquier parte del SNC, presentandose en brotes seguidos de períodos variables de estabilidad, de tal manera que el diagnóstico de la enfermedad puede representar dificultades, sobretodo en áreas donde infecciones crónicas del SNC asociadas a vasculitis son frecuentes(1).

En algunos lugares el diagnóstico es exclusivamente clínico , los criterios diagnósticos más utilizados actualmente son los propuestos por Poser (17), que han sufrido algunas modificaciones y actualmente incluyen la determinación de bandas oligoclonales y los potenciales evocados multimodales que han mejorado la certeza diagnóstica (18).

El diagnóstico de EM se basa en a) demostrar lesiones focales en el tiempo y en el espacio dentro de la sustancia blanca del SNC y b) descartar para ellos otros posibles diagnósticos.

Desde la introducción de la tomografía axial computarizada a principios del decenio de 1970 y la administración de medios de contraste yodados, incrementó la posibilidad para detectar placas de esclerosis, en particular en un cuadro agudo, la alteración de la

barrera hematoencefálica relacionada con un proceso inflamatorio permite la extravasación del medio de contraste hacia el parénquima y su detección en la tomografía axial de cráneo, sin embargo incluso en estos períodos, la administración de medio de contraste solo en el 50 % de los casos se demuestran placas, la sensibilidad de la TAC disminuye 41 % con un ataque durante los tres meses precedentes a la realización del estudio hasta 13 % en momentos de inactividad clínica (19), otra limitación de la TAC comprende la visualización inadecuada del tallo cerebral y médula espinal y la sensibilidad para detectar una lesión única.

La Imagen por Resonancia Nuclear Magnética (IRM) ha suplantado con rapidez a la TAC como prueba diagnóstica altamente confiable tiene una sensibilidad de 88-93 % y una especificidad de más del 96%, cuando se consideran los criterios radiológicos de Paty & Fazekas (20,21), la IRM tiene dos ventajas principales: 1) detectar lesiones múltiples, en la cual en la mayoría son clínicamente silentes, 2) la exclusión de condiciones que pueden ser tratables, particularmente en fosa posterior (22). En México la introducción de la IRM es relativamente nueva y en la actualidad como en otros sitios es el "Standar de oro" para el diagnóstico de EM (23, 24).

En el servicio de Neurología del C.M.N. "20 de Noviembre" es un servicio de concentración de pacientes de alta especialidad del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para los Trabajadores del Estado lo que permite evaluar pacientes referidos, con probable diagnóstico de EM, en la inmensa mayoría de los casos el diagnóstico está fundamentado en criterios exclusivamente clínicos, estos criterios perfectamente validados en poblaciones no latinas, tienen el inconveniente de que carecen de especificidad, cuando el perfil epidemiológico plantea la posibilidad de otras entidades con cuadros en brotes como neurocisticercosis, tuberculosis o micosis del SNC.

El propósito de este ensayo fue correlacionar la positividad de la IRM con los criterios clínicos de Poser en nuestra población, determinar otros procesos patológicos en nuestro grupo de enfermos, así como analizar que factores influyen en la positividad de la RNM en pacientes con EM.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio, prospectivo, comparativo y transversal, en el servicio de Neurología del CMN "20 de Noviembre" en el período comprendido de junio de 1995 a junio de 1997. Se incluyeron pacientes de hospitalización y consulta externa que fueron referidos a este servicio y que cumplieron criterios diagnósticos para Esclerosis Múltiple (EM) de acuerdo a los propuestos por Poser. Se incluyeron pacientes de ambos sexos, con edad mayor de 14 años.

Todos los pacientes fueron evaluados por el investigador principal al momento de su ingreso, así mismo fueron estudiados de acuerdo al protocolo del servicio que incluye: historia clínica y neurológica completa, con énfasis en el tiempo de enfermedad, estadificación funcional de acuerdo a la escala de Kurtzke, biometría hemática completa, determinaciones séricas de glucosa, creatinina, sodio, potasio, cloro, examen general de orina. Punción lumbar con estudio de líquido cefalorraquídeo el cual incluyó estudio citoquímico, determinación de bandas oligoclonales y anticuerpos contra proteína básica de mielina. Potenciales multimodales y estudio de Resonancia Nuclear Magnética (RNM) de cabeza en aquellos pacientes que tuvieron alteraciones sugestivas de EM se obtuvieron secuencias en Flair, inversión recuperación, MTC y se realizó la administración de gadolínico intravenoso.

De acuerdo a los criterios clínicos de Poser, los pacientes se dividieron en dos grupos: A.- aquellos enfermos que cumplían criterios de EM clínicamente definida y B.- los que cumplieron criterios de EM clínicamente probable. En relación a los hallazgos de RNM se clasificaron en 1.- pacientes con RNM positiva para EM de acuerdo a los criterios radiológicos de Paty & Fazekas y 2.- quienes no cumplieron estos criterios (RNM negativa para EM), para propósitos de este estudio no se tomaron en cuenta las anomalías del LCR y de los estudios de electrodiagnóstico.

Los resultados fueron evaluados con medidas de tendencia central, T student, Chi cuadrada y ANOVA.

RESULTADOS:

Se incluyeron 60 pacientes, pero 7 fueron eliminados ya que no fue posible la realización o bien la evaluación confiable del estudio de RNM. De los 53 pacientes que cumplieron todos los criterios de inclusión fueron 36 hombres (68%) y 17 mujeres (32%), el rango de edad estuvo entre 16 a 58 años con media de 33 DS 9.2. El tiempo de evolución de los síntomas fue de 2 a 216 meses con una media de 60 DS 50, dada la gran desviación standar se obtuvo la mediana que fue de 48 meses.

La mayor parte de los pacientes eran originados del DF 32 (60%), 4 de Aguascalientes (7.5%) y 17 de diversas ciudades.

De acuerdo a los criterios clínicos de Poser 28 pacientes estuvieron en el grupo A (52.8%), 9 tenían RNM negativa y 19 positiva para EM y 25 en el grupo B (47.2%), en este grupo la RNM fue negativa en 11 enfermos en tanto que en 14 fue positiva, en ambos grupos la media de edad fue de 33 años.

En relación a la evaluación funcional la mayor parte de los pacientes presentaban poca limitación (Tabla 1).

La RNM fue positiva para el diagnóstico de EM en 33 enfermos (62%), (ver fig. 1,2,3,4,5,) y negativa en 20 (38%). La especificidad fue del 90%.

Se evaluó el tiempo de evolución del padecimiento y su asociación con los criterios de Poser, encontramos que en el grupo A la media de evolución fue de 64 meses en tanto que en el grupo B fue de 44 con $p < 0.12$. La relación entre los criterios clínicos de Poser y el sexo tampoco encontramos ninguna significancia estadística ($p < 0.37$) tabla II.

De los enfermos con RNM positiva para EM la media de edad fue de 34 años de ellos fueron 20 mujeres y 13 hombres y para quienes fue negativa la media fue de 31, 16 mujeres y 4 hombres $p < 0.37$ y 0.24 respectivamente.

Los enfermos con RNM positiva tenían una media de evolución en meses de 76 con respecto a los que fue negativa en donde la media fue de 26 $p < 0.0001$. La positividad de la RNM también fue mayor en pacientes con estadios funcionales más avanzados $p < 0.004$ (tabla III).

Encontramos una correlación significativa entre los estadios funcionales más avanzados y los criterios de Poser $p < 0.0007$ tabla IV.

Los enfermos con enfermedad de más larga evolución tenían peores calificaciones en la escala funcional de Kurtzke $p < 0.0005$. tabla V. no encontramos significancia con la edad de los pacientes y el estado funcional, sin embargo los pacientes mayor edad tenían un tiempo de evolución más largo de la enfermedad.

DISCUSION

Nuestra muestra incluyó 53 enfermos, en su gran mayoría personas jóvenes del sexo femenino con relación aproximada de 7/3 con respecto a los varones, lo cual valida nuestra población, ya que en las diferentes publicaciones estos son las características en cuanto a edad y sexo de los enfermos con EM (25,26). En su gran mayoría fueron pacientes del Distrito Federal, esta situación seguramente es debida a que los pacientes de la ciudad son enviados con mayor prontitud, consideramos que no hay un factor ambiental asociado a este hecho.

El tiempo de evolución fue muy variable en nuestros enfermos, y osciló de meses a 18 años, lo que permitió evaluar el tiempo de evolución con los resultados de la IRM. El tiempo de evolución del padecimiento fue sensiblemente mayor en los pacientes con EM clínicamente definida que en el grupo con EM clínicamente probable sin embargo no hubo significancia estadística, de tal manera que no parece haber, en esta muestra, una relación entre la cronicidad de la enfermedad y los criterios de Poser.

El estado funcional de los enfermos, valorados en forma global tuvieron una amplia distribución, predominando los estadios de disfuncionalidad leve a moderada como se muestra en la tabla I, sin embargo, al dividirlos de acuerdo a los criterios clínicos de Poser, encontramos una clara tendencia de mayor grado de incapacidad en los pacientes con criterios clínicos de EM definida (tabla IV), esto plantearía la posibilidad de que entre más fallas neurológicas, mayor aproximación en el diagnóstico clínico, esto esta acorde con lo publicado por Baumhfer (27), quien en su muestra de 62 enfermos demostró una correlación estrecha entre la severidad de las limitaciones funcionales y la positividad de la RNM, esto también lo reportó Paty y Kidd (28,29).

La resonancia tuvo una sensibilidad del 62% en forma global, esto discrepa con lo reportado por Paty quien le atribuye una sensibilidad de 84% (20), Gil More 74% (30), Sola 88% (31), Appel 83% (32), Yetkin 72% (33), Noakes 90% (34). La especificidad de la RNM para el diagnóstico de la enfermedad fue en nuestra muestra del 90% lo cual es apoyado con la mayoría de los autores como Paty, Lee(35), Mushliin(36), es significativo que si bien la sensibilidad es relativamente baja la especificidad es muy elevada, el punto a considerar es cuando realizar el estudio si la mayoría de las variables no demostraron predictibilidad.

Divididos los pacientes de acuerdo a los criterios de Poser encontramos que los pacientes con EM clínicamente definida la RNM fue sensible en 47.1%, esto es muy significativo ya que, Guerit & Argiles (37) reportaron una sensibilidad de 95%, Farlow 72% (38), Cutler 78%(39); en tanto que la sensibilidad para grupo con EM clínicamente probable fue discretamente mayor 52.8%, para este grupo de enfermos Mushli encontró una sensibilidad de 58%, Paty y Lee reportaron una sensibilidad del 84% aunque estos autores tuvieron un grupo muy heterogeneo donde practicamente solo excluyó la clínicamente definida. De acuerdo a esto no hay una predictibilidad de los criterios de Poser en la sensibilidad de la RNM en nuestro estudio.

El tiempo de evolución de la enfermedad influyó en el estado funcional (tabla V), en tanto que otras variables como la edad y el sexo no tuvieron ninguna relación, esto es comprensible ya que el entre mayor tiempo transcurra del padecimiento más brotes de la enfermedad con las consecuentes lesiones y sus repercusiones funcionales.

CONCLUSIONES:

- 1.- Los Criterios de Poser fueron poco útiles es para el diagnóstico de Esclerosis Múltiple en nuestros pacientes.
- 2.- La especificidad de la Resonancia Nuclear Magnética fue del 90 % en nuestro estudio.
- 3.- El deterioro funcional fue el indicador de mayor predictibilidad para la positividad de la RNM.

Tabla I. ESTADO FUNCIONAL EDSS- KURTZKE

Pacientes numero	Estado Funcional	Porcentaje
10	0	19 %
12	1	23 %
14	2	26 %
1	3	2 %
8	4	8 %
3	5	6 %
1	7	2 %
4	8	8 %

Tabla II RELACION ENTRE SEXO Y CRITERIOS DE POSER

SEXO	POSER	
	A	B
FEMENINO	17	19
MASCULINO	11	16

$p < 0.37$

A: Definida clínicamente
B: Probable clínicamente

**Tabla III. RELACION ESTADO FUNCIONAL
Y POSITIVIDAD PARA EM EN RMN**

Estado Funcional	Resonancia Magnética	
	N	P
0	7	3
1	9	3
2	3	11
3	0	1
4	1	7
5	0	3
7	0	1
8	0	4

p<0.0004

P: IRM con criterios de Fazekas & Paty

N: IRM no cumplieron con los criterios de Fazekas & Paty

**Tabla IV RELACION ENTRE ESTADO FUNCIONAL
Y CRITERIOS DE POSER**

Estado funcional	Poser		Total
	A	B	
0	0	10	10
1	9	3	12
2	5	9	14
3	0	1	1
4	6	2	8
5	3	0	3
7	1	0	1
8	4	0	4

P <0.0007

A: Definida clinicamente

B: Probable clinicamente

Tabla V RELACION ESTADO FUNCIONAL CON EL TIEMPO DE EVOLUCION

Estado Funcional EDSS	tiempo de padecimiento TIEMPO *
0	27
1	31
2	61
3	60
4	74
5	92
7	108
8	102

$p < 0.0005$

* Promedio en meses

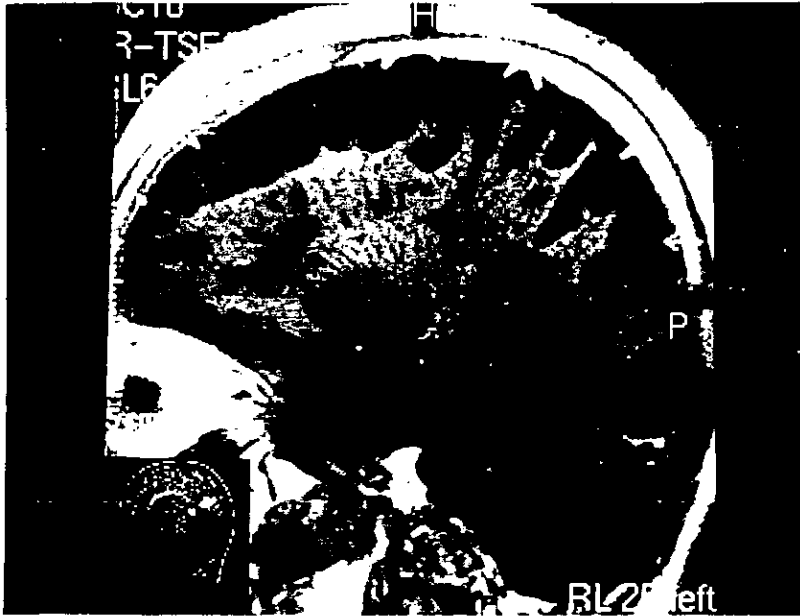


Fig. 1. Estudio de RMN de cabeza. Inversión-recuperación con TR 1738, TE 18. Corte sagital donde se observan múltiples lesiones hipointensas, en sustancia blanca.

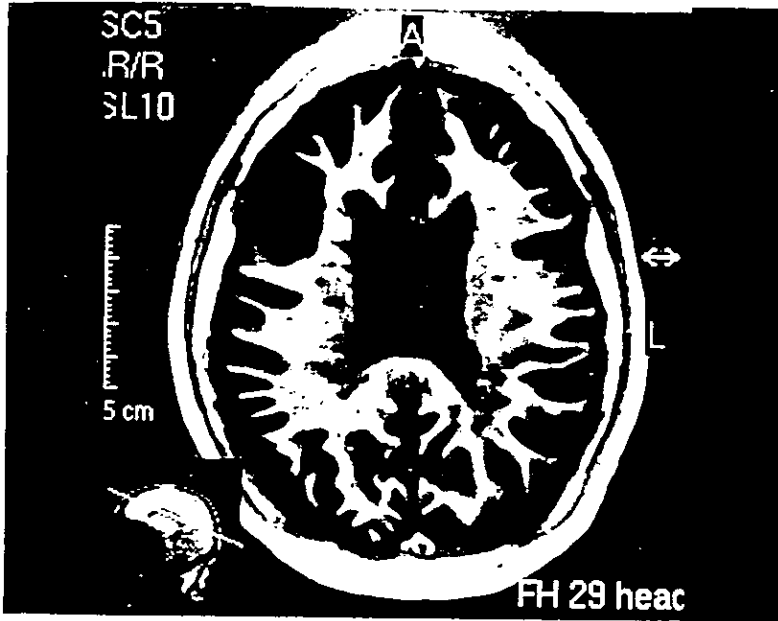


Fig. 2. RNM de cabeza. Inversión-recuperación
TR 1058. TE 18. Corte axial donde se observan
múltiples lesiones hipointensas periventriculares.

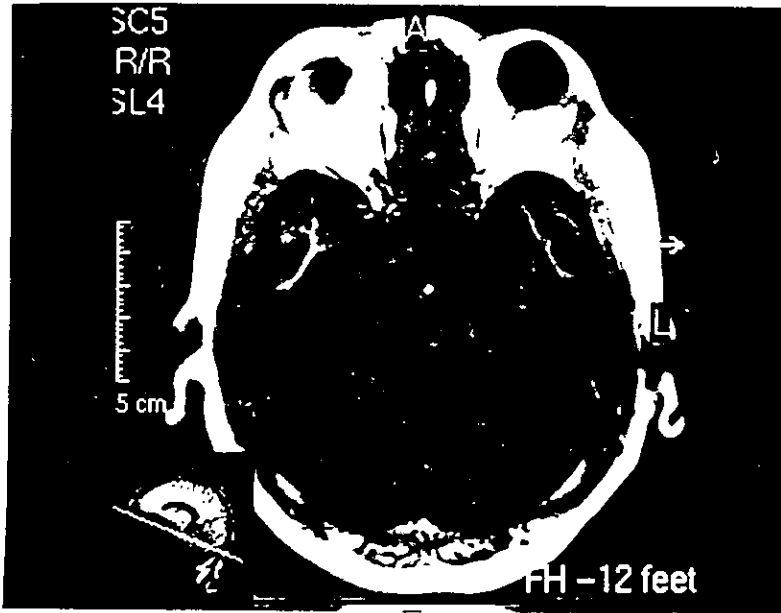


Fig. 3. RMN de cabeza. Inversión-recuperación.
TR 1058.TE 28.Corte axial de fosa posterior
donde se observan múltiples lesiones alrededor
del IV ventrículo.

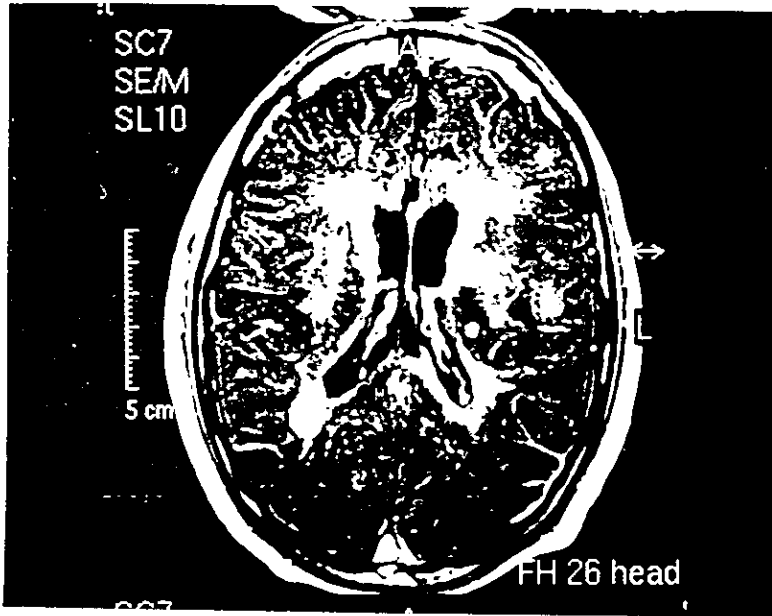


FIG. 4. RNM de cabeza.T1, MTC con Gadolinio. TR 900.TE 15. corte axial. Se observan multiples lesiones periventriculares que captan el medio de contraste periventriculares.

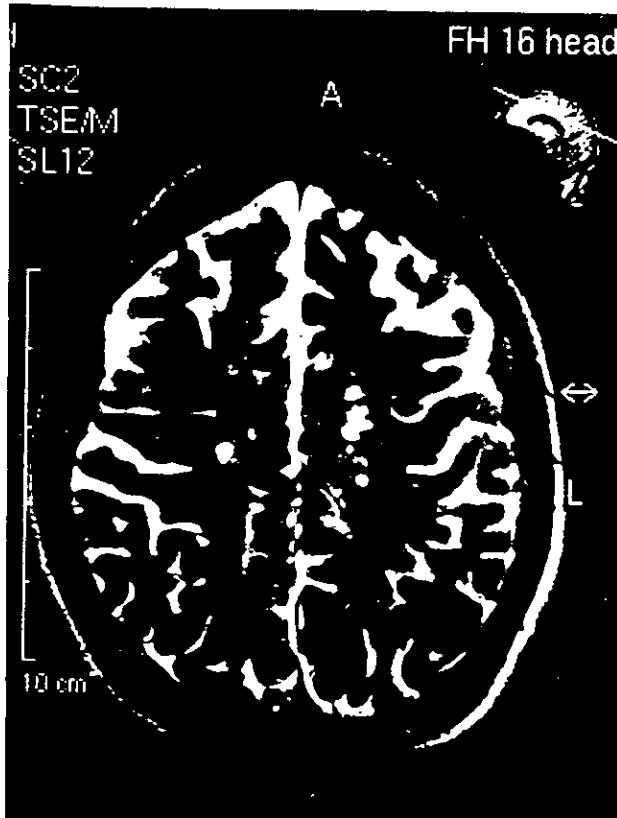


Fig. 5. RMN de cabeza.T2. TR 3000.TE 120.Corte axial. Se observan múltiples lesiones hiperintensas en centros semiouales

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Poser M. Carles. The Epidemiology of Multiple Sclerosis - A General - Overview. *Ann Neurol* 1994;36 (S2): S180-S190
- 2.- Powell HC , Lampert PW. Pathology of Multiple Sclerosis. *Neurol Clin* 1983 1:6631
- 3.- Prineas JW, Barnard RO, Revez T; et al. Multiple sclerosis: Pathology of recurrent lesions. *Brain* 1993;116:681
- 4.- Penttil J. Tienari; Multiple Sclerosis. Multiple Etiologies, Multiple Genes. *Ann Med* 1994; 266:259
- 5.- Stephen D. Miller, William J. Karpus. The immunopathogenesis and regulation of T-cell-mediated demyelinating diseases. *Immun Today* 1994 Vol 15 No. 8
- 6.- Dhib-Jalbut S, Mac Farlin DE. Immunology of MS. *Annals Allergy* 1990 64:433.
- 7.- Farrell MA, Kaufman JLE, Gilbert JJ; et al. Oligoclonal Bands in multiple sclerosis: Clinico-pathological correlation. *Neurology* 1985; 35:212.
- 8.- Freedman MS, Rulfs TCG, Selin LK; et al. Peripheral blood T cells lyse fresh human brain-derived oligodendrocytes. *Ann Neurol* 1991; 30:794.
- 9.- McFarlin DE, McFarland HF Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 1982;307:1183.
- 10.-Shepherd DI, Summers A Prevalence of multiple sclerosis in Rochdale. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 61 (4): 415-417 .
- 11.-Rosati G. Alello, Pirastu MI, Manu; et al. Epidemiology of multiple sclerosis in northwest Sardinia: further evidence for higher frequency in Sardinians compared to others Italians. *Neuroepidemiology*. 15 (1): 10-9. 1996 Jan-Feb.
- 12.-Bansil S, Cook, SD, Rohowsky-Kocha C. Multiple sclerosis: Immunologic mechanism and update on current therapies. *Ann Neurol* 1995; 37 (S1):S87-S101.
- 13.-Miller DH, Hammond SSR, McLeod JG; et al Multiple Sclerosis in Australian and New Zealand: Are the determinants genetic or environmental. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1990 ; 53:903-905.
- 14.-Lynch SG, Rose JW, Oetaja JH; et al. Discordance of T-cell receptor beta chain gene in familial multiple sclerosis. *Neurology* 1992 ;42:839-844.
- 15.-Goodkin DE, Hertsgaars D. Seasonal variation of multiple sclerosis exacerbations in North Dakota. *Arch Neurol* 1989; 46: 1015-1018.
- 16.-Clark VA, Deetls R, Visscher BR; et al. Factors associated with malignant or benign course of multiple sclerosis. *JAMA*1989; 248:856-860.
- 17.-Poser CM, Paty DW, Scheinberg L; et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983; 13:227-231.
- 18.- Anderson, Alvarez C. Bernardi: Cerebrospinal Fluid in the diagnosis of Multiple Sclerosis: A consensus Report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 57:897-902.

- 18.- Anderson, Alvarez C. Bernardi: Cerebrospinal Fluid i the diagnosis of Multiple Sclerosis: A consensus Report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 57:897-902.
- 19.- Lee Howard S, Zimmerman R. Enfermedades desmielinizates en: RM and TAC Craneal. Editorial Marban 1994.
- 20.- Paty DW, Oger JJf, Kastrukoff LF; et al. MRI in the Diagnosis of MS: A prospective Study with comparison of clinical evaluation, evoked potentials, oligoclonal banding and CT. *Neurology* 1988; 38:180-185.
- 21.- Offeenbacher H, Schmidt R, Fazekas, et al. Assessment of MRI-criteria for diagnosis of ms. *Neurology* 1993; 43:905-909
- 22.- Youg Ir, Hall as, Pallis Ca, et al. Nuclear Magnetic Resonance Imaging of the Brain Multiple Sclerosis. *Lancet* 1981; 2:1063-106.
- 23.- Husted C. Contributions of Neuroimaging to Diagnosis and Monitoring of Multiple Sclerosis. *Curr Opin Neurol* 1994,7:234-241
- 24.- Namer IJ, Juo, M Mauss, et al. An evaluation of the significance of areas of intense signal in MR Brain Images of Patients wiith Multiple Sclerosis. *Magn Reson Imaging* 1993; 11:311-317
- 25.- Hader W, Feasby TE, Noseworthy JH; et al. Sclerosis in Cadian Native People. *Neurology* 1988;35:300
- 26.- Sadovinick AD. Genetic epidemiology of multiple Sclerosis: A survey review. *Ann Neurol* 1994; 36:suppl 2:S199-203
- 27.- Baumhefner RWE, Tourtellotte WW. et al. Quantitative Multiple Sclerosis Plaque Assessment with Resonance Imaging. *Arch Neurol* 1990; Vol. 47:19-26
- 28.- Paty DW, Kgomans RA, Redekop WK;et al. Does the MRI Activity Rate Predict The Clinical Course of MS. *Neurology* 1992; 42 (suppl 3) 427.
- 29.- Kidd D, Thompson A, Miller D: et al. A 2 year serial MRI study in Multiple Sclerosis: correlations with clinical activity and disability. *Society of Magnetic Resonance in Medicine* 1992, Book Abstracts Vol. 1: 1705.
- 30.- Gilmore RL, Kasarskins EJ: et al. Comparative Impact of paraclinical Studies in Establishing The Diagnnosis of Multiple Sclerosis. *Electroencephalograf Clin Neurophysiol* 1989;73: 433-442.
- 31.- Sola P, Scarpa M; et al. Diagnostic Investigacion in MS: Which is most sensitivite. *Acta Neurologic Scandinav* 1989; 80:384-399
- 32.- Appel B, Moens E, Richk P; et al. MRI Approach of Multiple Sclerosis: 449 cases at 0.15 Tesla. *JNR* 1988; 15:108-136.
- 33.- Yetkin F, Haughton VW, et al. MultipleSclerosis specificity of MR Diagnosis *Radiology* 1991; 178:447-431

- 34.-Noakes JB, Herkes GK; et al. Magnetic Resonance Imaging in Clinically definite Multiple sclerosis. Med J A1919ust 1990; 152:136-140.
- 35.- 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 1990 41: 657-660.