

Multipl Skleroz: Uyarılmış Potansiyeller ve IgG Oligoklonal Band Çalışması ile Klinik Sınıflaması

MULTIPLE SCLEROSIS: CLINICAL CLASSIFICATION WITH EVOKED POTENTIALS AND OLİGA CLONAL BANDING

Dr.Canan AYKUT, Dr.Sevinç AKTAN, Dr.Şükran ÖZGÜN

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji ABD, İSTANBUL

ÖZET

Multipl skleroz tanısı esas olarak öykü ve klinik bulgularla konulmaktadır. Geliştirilen paraklinik ve laboratuvar yöntemlerle tanı desteklenmeye çalışılmaktadır. Demyelinizasyon odaklarının yarattığı elektrofizyolojik değişiklikler uyarılmış potansiyeller ile gösterilebilir ve subklinik lezyonları saptamada oldukça yararlıdır. Multipl skleroz'da hücre ve humoral immün yanıt sonucunda intratekal IgG artışı ve IgG oligoklonal band oluşumu ortaya çıkmaktadır. Poser ve ark. paraklinik ve laboratuvar incelemelerini de içeren multipl skleroz tanı kriterlerini oluşturmuşlardır. Bu çalışmada, uyarılmış potansiyeller ve IgG oligoklonal band çalışması yapılan, multipl skleroz tanısı alan 11 hastanın Poser ve ark. 'nın multipl skleroz sınıflamasına göre dökümü yapıldı. Hastaları 7'sinde vizüel uyarılmış potansiyellerde, 3'ünde beyin sapı uyarılmış potansiyellerde, 10'unda somatosensory uyarılmış potansiyellerde anormallik saptandı. Sekiz hastada beyin omurilik sıvısında IgG oligoklonal band görüldü. Klinik ve laboratuvar bulgularına göre hastaların 6'sına klinik olarak kesin, 3'üne laboratuvar destekli, 2'sine klinik olarak yüksek olasılıklı multipl skleroz tanısı kondu.

Anahtar Kelimeler: Multipl skleroz, Oligoklonal band, Duyusal uyan potansiyelleri.

Türk J Nöroloji Araştırma 1991, 9:275-280

Geliş, Tarihi: 9.4.1990

Kabul Tarihi: 1.12.1990

Yazışma Adresi: Dr.Canan AYKUT
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Nöroloji ABD Alluni/adc.
İSTANBUL

SUMMARY

The diagnosis of multiple sclerosis is primarily based on history and neurologic findings. Advanced paraclinical and laboratory methods have been used for supporting the clinical diagnosis. Electrophysiological changes are measured by evoked potentials and these tests are very sensitive to detect silent lesions. In multiple sclerosis cellular and humoral immun responses causes elevation of IgG intrathecally. Cerebrospinal fluid daily Ig synthesis and oligoclonal Ig banding are also sensitive and specific tests for multiple sclerosis. Poser et al developed recent multiple sclerosis diagnostic criteria involving the paraclinical and laboratory methods. We studied 11 multiple sclerosis patients with evoked potentials and oligoclonal banding and documented them according to multiple sclerosis classification of Poser et al. Seven patients had visual evoked potentials. Three patients had brain stem auditory evoked potentials and ten patients had somatosensory evoked potentials abnormalities. We detected oligoclonal banding in cerebrospinal fluid of 8 patients as laboratory-supported definite, 2 patients as clinically probable multiple sclerosis.

Key Words: Multiple sclerosis, Oligoclonal banding, Evoked potentials.

Turk J Resc Med Sci 1991, 9:275-280

Multipl Skleroz (MS), santral sinir sisteminde yaygın demyelinizasyon odakları ile karakterize bir hastalıktır. Kronik gidişli, iyileşme dönemleri ile tanımlanan, beyaz maddenin multifokal tutulumunu gösteren bulgular ile tanı klinik olarak konulabilir

(11). Hastalığın erken dönemlerinde ya da atipik olgularda klinik tanı güçleşmektedir. Bu durumda, geliştirilen laboratuvar, nörofizyolojik ve görüntüleme yöntemleriyle lezyonlar saptanıp tanı desteklenmeye çalışılmaktadır (11,17,21).

Demyelinizasyon odaklarının yarattığı elektrofizyolojik değişimler uyarılmış potansiyeller (evoked potentials) (EP) ile saptanabilir (11,21,23). Görme yolları, beyin sapı işitme yolları ve somatosensori afferent yollar üzerinden tüm nöroaksis boyunca herhangi bir yerde oluşan demyelinizasyon odaklarını saptamada oldukça yararlıdır (1,4,23).

Diğer paraklinik yöntemlerden Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Magnetik Rezonans (MR) görüntüleme yöntemleri de beyaz madde demyelinizasyon odaklarını göstermede kullanılır (6,7,9,15,17,21). Magnetik rezonans diğer yöntemlere göre çok daha duyarlıdır (9,11,21).

Multipl sklerozda demyelinizasyon odaklarının oluşumunda hücrel ve humoral immün yanıt rol oynar (20). Demyelinizasyon odaklarında plazma hücreleri ve IgG konsantrasyonu yüksektir ve intralekal IgG yapımı artar (20,22). Beyin Omurilik Sıvısında (BOS) IgG artışı, IgG/albumin indeksi ve IgG Oligoklonal Band (OKB) oluşumu ile gösterilebilir (2,8,12,13,21).

Tablo 1. Multipl Skleroz Sınıflaması (Poser ve ark. Ann Neurol 1983,13:227-231).

- A. Klinik olarak kesin MS (KKMS)**
1. İki atak ve iki farklı lezyona ait klinik bulgu.
 2. Bir lezyona ait klinik bulgu ile birlikte iki atak ve farklı bir lezyona ait paraklinik bulgu.
- B. Laboratuvar destekli kesin MS (I.DKMS).**
1. Bir lezyona ait klinik ya da paraklinik bulgu ile birlikte iki atak ve BOS'da oligoklonal band ya da artmış IgG sentezinin gösterilmesi.
 2. Bir atak, iki farklı lezyona ait klinik bulgu ve BOS'da OKB/IG gösterilmesi.
 3. Bir atak, bir lezyona ait klinik bulgu, farklı bir lezyona ait paraklinik bulgu ve BOS OKB/IgG gösterilmesi.
- C. Klinik olarak yüksek olasılıklı multipl skleroz (KOMS)**
1. İki atak ve bir lezyona ait klinik bulgu.
 2. Bir atak ve iki farklı lezyona ait klinik bulgu.
 3. Bir atak, bir lezyona ait klinik bulgu ve farklı bir lezyona ait paraklinik bulgu.
- D. laboratuvar destekli yüksek olasılıklı MS (LDOMS).**
1. İki atak ve BOS OKB/IgG gösterilmesi.

Poser ve ark. 1982 yılında paraklinik ve laboratuvar yöntemleri de içine alan yeni bir tanı sınıflaması oluşturmuşlardır (Tablo 1) (21). Bu çalışmada, MS düşünülen 11 hastada paraklinik yöntemler içinde EP yapıldı, BOS ve serumda IgG OKB araştırılmış, hastaların Poser ve ark.'ın MS sınıflamasına göre döküm yapılmıştır.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada Ocak 1989 ile Ekim 1989 tarihleri arasında kliniğimize başvuran MS düşünülen 11 hasta yer aldı. Hastaların 8'i kadın, 3'ü erkek olup, yaş ortalaması 34.5'ti. Hastalık süreleri ortalama 4.1 yıldır ve 2 ay ile 10 yıl arasında değişmekteydi. Hastaların Krutzke'nin dısabiliti değerlendirmesi (EDSS) ortalama 2.5 olarak bulundu.(Tablo 2),

Hastaların hepsinde paraklinik yöntemlerden EP çalışması yapıldı.

Vizüel Uyarılmış Potansiyeller (VEP): Her iki göze ayrı ayrı verilen frekans hızı 1/sn olan uyarılarla elde edilen VEP'de ortalama letans 102 (89-114) msn olarak alındı; ort±3 standart deviasyon (SD) = 117 msn ve sağ-sol arasındaki fark 7.3 msn üzerinde anormal kabul edildi (3).

Beyinsapı Auditör Uyarılmış Potansiyeller (BAEP): Her iki kulağa ayrı ayrı 30 dB üzerinde, 50 Hz-3 kHz frekans arasında verilen uyarılarla elde edildi. Latans uzaması I-III: 2,1±0.12; III-V:1.9±0.17; I-V:4.4±0.2 msn üzerinde kabul edildi (3).

Somatosensori Uyarılmış Potansiyeller (SSEP): Median ve peroneal sinirler sırasıyla bilek ve kapitulum fibuladan uyarılarak elde edildi. Uyarılar 0.1 msn aralıklarla 1/sn olarak verildi. Medyan sinir letansı ortalama 19.0± 1.02/1SD msn olarak alınmış, ort±3SD üzeri anormal kabul edilmişti. Sağ-sol arasındaki fark ortalama 0.2±0.12/1SD normal; ort±3SD anormal kabul edildi. Peroneal sinir letansı ort 33.5±2.4/iSD msn normal; ort ± 3SD msn anormal kabul edildi (3).

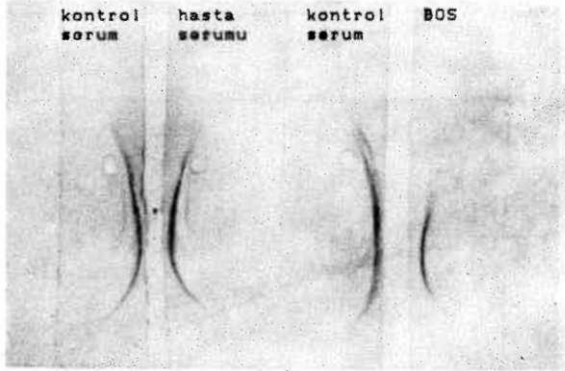
Oligoklonal Band (OKB) çalışması: Hastalarda lomber ponksiyon yapılarak 2-3 cc BOS örneği alınıp, santrifüj edilmeden Tris-EDTA Borat buffer ile agaroz jelde anti-insan immunglobulin serum kullanılarak immünelektroforez yapıldı. [Elektroforz.de](#) IgG Oligoklonal bandı görülmesi pozitif olarak kabul edildi (10). Ayrıca serumda da aynı yöntemle OKB araştırılıp; serumda OKB olmaması, BOS'da saptanması MS lehine yorumlandı (Şekil 1).

Tablo 2. Multipf Skleroz Düşünülen Hastaların Yaş, Hastalık Süresi, Klinik Belirti ve Bulguları, Uyarılmış Potansiyeller (EP) ve Beyin Omurilik Sıvısı Oligoklonal Bandı (OKB) Sonuçlarının Dökümü

Hasta No	Yaş/Cins	Hastalık Süresi (Yıl)	Belirtiler	Bulgular	EP	OKB	Tanı	EDSS
1	34/K	4	çift görme sol güçsüzlük yürüme güçlüğü yanıcı ağrılar	optik atrofi sol hemiparezi bilateral PEY romberg +	SSEP VEP	+	A1	3.0
2	38/K	5	yürüme güçlüğü yanıcı ağrılar	TS romberg +	SSEP VEP	+	A1	2.0
3	28/K	2(ay)	çift görme bacaklarda güçsüzlük yürüme güçlüğü yanıcı ağrılar	TS alt ext artmış sol alt ext hipoestezi romberg + bilateral dismetri	SSEP VEP	+	A2	2.5
4	38/K	1	yanıcı ağrılar görme bulanıklığı	nörolojik defisit saptanmadı	SSEP	+	B1	0.0
5	32/K	4	yürüme güçlüğü yanıcı ağrılar	Lhermitte + Romberg + sensori ataksi	VEP	-	C3	5.0
6	29/K	2	bacaklarda güçsüzlük yanıcı ağrılar	TS alt ext artmış DTR	SSEP VEP	+	B1	1.0
7	33/E	10	çift görme yürütme güçlüğü idrar inkontinansı impotans	optik atrofi bilateral PEY nöroenjik mesane Romberg 4-	SSEP VEP BAEP	+	A1	3.5
8	54/E	10	çift görme yürüme güçlüğü yanıcı ağrılar	optik atrofi bilateral PEY derin duyu kaybı Romberg +	SSEP VEP BAEP	+	A1	3.5
9	27/E	2	çift görme	sol 6. sinir paralizi	SSEP	+	B1	2.0
10	35/K	5	sol güçsüzlük çift görme yanıcı ağrılar	Romberg 4- Lhermitte +	SSEP	-	C1	1.0
11	32/K	2	çift görme yürüme güçlüğü idrar inkontinansı	sol hemiparezi internükleer oftalmopleji dismetri, ataksi Romberg + Lhermitte +	SSEP BAEP	-	A1	3.5

EP Uyarılmış Potansiyeller (Evoked Potansiyeller)
VEP Görsel Uyarılmış Potansiyeller
OKB Oligoklonal Band Oluşumu
PEY Plantar Ekstansör Yanıt
DTR Derin Tendon Refleksleri

SSEP Somatosensori Uyarılmış Potansiyeller
BAEP Beyinsapı İşitsel Uyarılmış Potansiyeller
EDSS Expanded Disability Status Score
TS Temporal Siliklik
Ext Ekstremiteler



Şekil 1. Multipl sklerozlu hasta serumunda oligoklonal band oluşumu görülmektedir (solda). Beyin omurilik sıvısında oligoklonal band oluşumu ise multipl skleroz için spesifikdir (sağda).

SONUÇLAR

Hastaların klinik bulguları, EP, OKB sonuçları ve Poser ve ark.'nın klinik sınıflamasına uygun tanıları Tablo 1'de görüldüğü gibidir. Hastaların 6'sı A1; 2'si B1; 1'i B2; 1'i C1; 1'i C3 kriterlerine uymaktaydı. Hastaların 7'sinde VEP'de letans uzaması saptandı. Beyinsapı auditor uyarılmış potansiyellerde anormallik 3 hastada görüldü. On hastada SSEP'de anormallik bulundu, bunların 8'inde uzun frakt bulguları ile uyumluyken; 1'inde nörolojik bulgusu olmadan letans uzaması saptandı. Bir hastada ise beyinsapı bulguları vardı ve bu hastada ponsta yerleşmiş lezyonun SSEP etkilediği düşünüldü. Bir hastada da uzun trakt bulgulara olmasına karşın SSEP normal bulundu.

Sekiz hastada OKB saptandı. A1 kriterlerine uyan bir hastada OKB görülmeydi. Oligoklonal band görülmeden diğer iki hasta ise C1 v C3 kriterlerine uymaktaydı.

TARTIŞMA

Multipl sklerozun en önemli özelliği hastalığın ataklar halinde, düzelmelerle birlikte dalgalı klinik seyir göstermesi ve belirtilerin dağınık, birden çok olmasıdır (11). Multipl skleroz için optik nörit, Lhermitte belirtisi, internükleer oftalmopleji tipik bulgular sayılabilir (11,21). Hastalığın klinik olarak tanısı konulmakla birlikte erken dönemlerinde ve atipik formlarında tanı koymak güçleşmektedir. Klinik sınıflaması ilk olarak 1954 yılında, Kuzey İrlanda'da Allison ve Millar tarafından yapılmıştır (11). Ancak ilk olarak kesin MS kriterlerini 1965

yılında Schumacher ortaya koymuştur (11,21). Kesin MS dışında, olası MS kriterleri daha sonra çok tartışılmış ve en son Poser ve ark.'ı 1982 yılında paraklinik ve laboratuvar yöntemlerini de içeren MS tanı kriterleri sınıflaması yapmışlardır (21).

Multipl sklerozda klinik bulgu veren demyelinizasyon odaklarının yanında subklinik lezyonlar da yer alır. Bu sessiz odaklar paraklinik yöntemleri; EP, BT ve MR görüntüleme yöntemleri ile ve intratekal IgG artışının saptanması ile gösterilebilir (11,17).

Demyelinize olan santral sinir liflerinde iletim bloğu, iletim yavaşlaması ya da refrakter periyod artışı gibi nörofizyolojik değişiklikler olur (23). Uyarılmış potansiyeller, duysal yolların yüzeysel elektrotlarla uyarılması sonucu oluşan elektriksel yanıtlarla elde edilir (23). Görme yolları, beyinsapı auditor yollar ve somatosensori afferent yollar üzerindeki lezyonların varlığını ve lokalizasyonunu gösterir (1,4,15,23). Nörolojik belirti ve bulguları ile uyumlu lezyonu saptamakla birlikte klinik olarak sessiz lezyonu da ortaya çıkarılabilir (11,23). Uyarılmış potansiyellerdeki anormallikler yalnız MS'a özgü değildir (17,21). Hastanın klinik bulguları ile her zaman uyumlu olmayabilir (4,23). Hastanın klinik bulguları ile her zaman uyumlu olmayabilir (4,23). Özellikle kesin olmayan MS hastalarında spesifitesi ve sensitivitesi MR görüntüleme ve OKB yöntemlerine göre çok daha azdır (11,17). Monoöklüler stimülasyonla elde edilen VEP'de latans uzama prevalansı kesin MS'da %75; kesin olmayan MS'da ise %15-60'tır (21). Subklinik VEP anormalliği prevalansı ise %20-30 arasında değişir (21). Hastalarımızda optik atrofi, temporal siliklik saptanan, görme kaybı tanımlayan 6 hastada VEP'de latans uzaması saptandı. Görme kaybı tanımlayan 1 hastada VEP normal sınırlardaydı. Klinik belirti ve bulgusu olmayan 1 hastada VEP'de latans uzaması görüldü.

Monoauriküler stimülasyonla elde edilen BAEP'de iletim bozukluğu görülme prevalansı kesin MS'de %67; kesin olmayan MS'da %41-30'dur (17,21). Beyinsapı bulguları olmayan hastalarda ise %21-55'inde anormallik saptanmıştır (21). Hastalarımız arasında internükleer oftalmopleji saptanan iki hastanın birinde letans uzaması gösterilirken diğerinde normal bulundu.

Uzun süredir MS tanısı almış iki hastada klinik bulgu olmamakla birlikte anormallik gösterildi.

Median, tibial ve peroneal sinir stimülasyonu ile elde edilen SSEP, periferik sinirde kalın liflerden, arka kordomedial leminüsküs ve somatosensori kortekse kadar olan yollar üzerinde herhangi bir lezyonu gösterebilir (4,17,23). Kortikospinal tutulum bulguları ve duyu bozukluğu olan hastalarda daha sık olarak SSEP'de latans uzaması saptanırken ataklar arasında ya da klinik bulgularla uyumlu anormallikler göstermeyebilir (4,21). Kesin ve kesin olmayan MS'da %77 ve %67-49 oranında anormallik saptanır (21). Nörolojik bulgusu olmayan hastaların %42'sinde latans uzaması saptanmıştır (21). Hastaların 10'unda klinik bulguları ile uyumlu değişiklikler saptanırken, 1 hastada arka kordon bulguları olmasına karşın SSEP normal sınırlarda bulunmuş, diğer 1 hastada ise klinik bulgu olmadan latans uzaması görülmüştür. Tüm nöroaksis boyunca herhangi bir yerdeki sessiz lezyonu göstermede duyarlı olan EP özellikle diğer yöntemlerle birleştirildiğinde daha anlamlı olmaktadır.

Multipl sklerozda olası bir antiğen varlığında plazma hücrelerinin aktivasyonu sonucu intratekal IgG yapımı artar (14,20,22). 1987'de Press ve ark.'ı periventriküler dokuda IgG-Fc reseptör varlığını göstermişlerdir (19). Bu da demyelinizasyonda IgG'lerin rolü olduğunu kuvvetle düşündürmektedir (8,19,20). Postmortem çalışmalarda da gösterilmiştir ki; IgG artışı plak büyüklüğünden çok, plak aktivitesi ve plazma hücrelerinin varlığı ile ilişkilidir (5,8). Beyin omurilik sıvısında IgG/albumin indeksi ile gösterilebilir (12,13,21). Multipl sklerozda artmış IgG sentezinin yanında IgG oligoklonal bandlarının görülmesi de önem taşımaktadır (2,18,21). Oligoklonal band oluşumu MS için spesifik değildir ve %40 oranında subakut sklerozan panensefalit, progresif rubella ensefaliti, inflamatuvar nörolojik hastalıklarda görülür (2,21). Ancak serumda saptanmayıp, BOS'da bir ya da daha fazla bandın bulunması MS için oldukça spesifiktir (18,21). Klinik olarak kesin MS hastalarının %90'ında ve yüksek olasılıklı MS'lilerin %30-40'ında BOS'da OKB görülür (12,18,21). Klinik olarak kesin MS ve laboratuvar destekli kesin MS hastalarının hepsinde agarose jel immunoelektroforöz yöntemi ile OKB saptadık. Klinik

olarak C1 ve C3 kriterlerine uyan 2 hastada ise OKB görülmemiştir.

Multipl sklerozda uygun tanı konulması ve erken tanı toparak atakların kontrol edilmesi nörolojik disabiliti yönünden çok önemlidir. Bu konuda klinik tanı yanında paraklinik ve laboratuvar incelemelerinin spesifitesi ve sensiti vitesi tartışılarak uygun tanı kriterleri oluşturulmaya çalışılmaktadır (11,21).

Bu çalışmada EP ve OKB yöntemleri kullanılarak Poserv e ark.'ın klinik tanı kriterlerine göre MS tanısı konmuş hastaların dökümü yapılmıştır. Daha çok sayıda hasta grubunda, MR görüntüleme gibi oldukça duyarlı paraklinik yöntemin de kullanılacağı çalışmalarla klinik tam kriterlerin tartışılması planlanmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Bartel DR, Markand ON, Kotar OJ: The diagnosis and classification of multiple sclerosis: Evoked responses and spinal fluid electrophoresis. *Neurology* 1983;33:611-7
2. Bass BH, Armstrong II, Weinschenker B, Ebers GC, Noseworthy JH, Rice GPA: Interpretation of single band patterns in CSF protein electrophoresis. *Can J Neurol Sci* 1988;15:20-22
3. Chiappa KH: Evoked Potentials in Clinical Medicine. New York: Raven Press 1983.
4. Davis SZ, Aminoff MJ, Panitch HS: Clinical correlations of serial somatosensory evoked potentials in multiple sclerosis. *Neurology* 1985;35:359-65
5. Engeli T: A clinico-pathoanatomical study of multiple sclerosis diagnosis. *Acta Neurol Scand* 1988, 78:39-44
6. Farlow MR, Edwards MK, Kolar OJ, Stevens JC, Yu PI: Magnetic resonance imaging in multiple sclerosis: Analysis of correlations to peripheral blood and spinal fluid abnormalities. *Neurology* 1987, 37:1527-30
7. Farlow MR, Markand ON, Edwards MK, Stevens JC, Kolar OJ: Multiple sclerosis: Magnetic resonance imaging, evoked responses, and spinal electrophoresis. *Neurology* 1986;36:828-31
8. Farrell MA, Kaufmann JCE, Gilbert JJ, Noseworthy JH, Armstrong HA, Ebers GC: Oligoclonal bands in multiple sclerosis: Clinical-pathologic correlation. *Neurology* 1985, 35:212-8
9. Jacobs L, Kinkel WR, Polachini I, Kinkel RP: Correlations of nuclear magnetic resonance imaging computerized tomography, and clinical profiles in multiple sclerosis. *Neurology* 1986, 36:27-34
10. Johnson A, Thorpe R: Immunocytochemistry in Practice. Second Edition. 1987,140-3
11. Kurtzke JF: Multiple sclerosis: What's in a name: *Neurology* 1988, 28:309-316

12. Markowitz H, Kokmen E: Neurologic diseases and the cerebrospinal fluid immunoglobulin profile. *Mayo Clin Proc* 1983,58:2734
13. Matteson EL, Flagler G, Mesara BW: IgG synthesis rate in evaluation of multiple sclerosis in a community hospital. *Neurology* 1987,37:847-9
14. Moore GRW, Raine CS: Immunogold localization and analysis of IgG during immun-mediated demyelination. *Lab Invest* 1988,59:641-8
15. Müller FA, Hanny PE, Wichmann W, Fierz W, Dürsteier MR: Cerebrospinal fluid immunoglobulins and multiple sclerosis. Correspondence with magnetic resonance imaging and visually evoked potential changes. *Arch Neurol* 1989, 46:367-71
16. Oger J, Kastrukoff LF, Li DKB, Pathy D: Multiple sclerosis: In relapsing patients, immun functions vary with disease activity as assessed by MRI. *Neurology* 1988, 38:173944
17. Pathy DW, Oger JJF, Kastrukoff LF, Hashimoto SA, Hooge UP, Eisen AA, Eisen KA, Purves SJ, Low MD, Brandeys V, Robertson WD, Li DKB: MRI in the diagnosis of MS: A prospective study with comparison of clinical evaluation, evoked potentials, oligoclonal banding, and CT. *Neurology* 1988, 38:180-5
18. Pereira S, Jose Sa M, Vieira S, Silva CA: Cytoproteic CSF findings in 33 MS patients: Usefulness for diagnosis. *Acta Neurol Scand* 1989, 79:170-2
19. Peress NS, Siegelman J, Fleit HB: High avidity periventricular IgG-Fc receptor activity in human and rabbit brain. *Clin Immunol Immunopathol* 1987,42:229-38
20. Rodriguez M: Multiple sclerosis: Basic concepts and hypothesis. *Mayo Clin Proc* 1989, 64:570-6.
21. Swanson JW: Multiple sclerosis: Update in diagnosis and review of prognostic factors. *Mayo Clin Proc*, 1989, 64:577-86.
22. Tourtelotte WW, Baumhefner RW, Syndulko K, Shapshak P, Osborne M, Rubinshtein G, Newton L, Ellison G, Myers L, Rosario I, Thomsen R, Sloan R, Engelmann S. The long march of cerebrospinal fluid profile indicative of clinical definite multiple sclerosis; and atill marching. *J Neuromun*, 1988, 20:217-27
23. Waxman SG: Clinical course and electrophysiology of multiple sclerosis. *Adv Neurol* 1988,47:157-81