

Multipl Sklerozda Klinik ve Uzun Latanslı Refleks Yanıtlar / Long Latency Reflexes and Clinical Correlation in Multiple Sclerosis

Burcu İsmihanoğlu, Münevver Çelik, Feray Kıymaz Seleker, Hulki Forta
Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği, İSTANBUL

ABSTRACT

Long Latency Reflexes and Clinical Correlation in Multiple Sclerosis

Objective: In this study, we studied the diagnostic value of LLR's and their correlation with the disability in patients with MS.

Materials and methods: In our clinic, we studied 32 MS patients having 'definite MS' according to Poser and Mc Donald criteria and 25 healthy controls prospectively. Routine neurologic examination and LLR's were done in both groups. EDSS was obtained in all MS patients.

Results: The elongation of LLR II latencies were seen in MS patients. We found significant correlation between LLR II and EDSS ($p<0.05$) in MS patients. When we looked at this correlation in both groups, the correlation was more significant ($p<0.02$). In the study, we found the LLR pathologic, in a case whose EDSS score was 0.0, therefore we thought that LLR could be useful in subclinical cases in MS diagnosis.

Conclusion: Easily performed LLR, showing concordance with the disability may be helpful in the MS diagnosis.

ÖZET

Amaç: Çalışmamızda, uzun latanslı refleks (LLR) incelemelerinin, Multipl Skleroz (MS) tanısına katkısı ve klinik bulguların ağırlığı ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntemler: Bu çalışma, Şişli Etfal Hastanesi Nöroloji Kliniği'nde, Poser ve McDonald kriterlerine göre kesin MS tanısı alan 32 hasta ile 25 bireyden oluşan normal kontrol grubunda prospektif olarak yapıldı. Hastaların nörolojik muayeneleri yapılarak, Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği (EDSS) puanı hesaplandı. Hasta ve kontrol grubundaki tüm bireylerin LLR incelemesi yapıldı.

Sonuçlar: Elde ettiğimiz veriler doğrultusunda, uzun latanslı refleks yanıtların, MS tanısında somatosensoryel uyarılmış potansiyeller (SEP), beyinsapı işitsel uyarılmış potansiyeller (BAEP) ve motor uyarılmış potansiyellerin (MEP) yerine kullanılabilir, tek, kısa, iyi bilgi veren bir inceleme olduğu kanısına varıldı.

Yorum: Yapılan inceleme sonucunda, LLR incelemelerinde latans değerlerinin, MS hastalarında uzun olduğu görüldü. Hastaların EDSS puanları ile LLR incelemeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon ($p<0.05$) saptandı. Hasta ve kontrol grubu bir arada değerlendirildiğinde anlamlılığın arttığı ($p<0.02$) dikkati çekti. Çalışmamızda EDSS puanı 0.0 olan ve LLR incelemelerinde patoloji saptanan bir hasta, subklinik vakalarda LLR'in MS tanısına yardımcı olabileceğini düşündürdü.

Keywords: Multiple sclerosis, clinic, long latency reflexes

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Burcu İsmihanoğlu
Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği/İSTANBUL
Tel: 0212 231 22 09/1460 Faks: 0212 886 50 95
burcunoro@superonline.com

Dergiye Ulaşma Tarihi/Received: 20.12.2006

Kesin Kabul Tarihi/Accepted: 22.12.2006

Anahtar kelimeler: Multipl skleroz, klinik, uzun latanslı refleks yanıtlar

GİRİŞ

Multipl skleroz (MS), sıklıkla genç erişkinleri etkileyen, santral sinir sisteminin yaygın demiyelinizan lezyonları ile karakterize, kronik bir hastalıktır. Nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte etyopatogenezinde genetik ve çevresel faktörlerin tetiklediği otoimmün mekanizmaların rol oynadığı düşünülmektedir.¹

Klinik seyirinde, alevlenme ve düzelmelerle dalgalı veya primer veya sekonder progresif seyir gösterebilir. Nörolojik bulgular, demiyelinizan lezyonların lokalizasyonuna ve genişliğine bağlı olmak üzere çeşitlilik göstermektedir.

Hastaların değerlendirilmesinde, Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği (Expanded Disability Status Scale 'EDSS'), iyi tanımlanmış ve en yaygın biçimde kullanılan bir ölçektir.²

Hastalığın tanısında, Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), beyin omurilik sıvısı (BOS) ve görsel uyandırılmış potansiyel (VEP) incelemeleri dışında, duysal ve motor yolların değerlendirilmesinde bazı elektrofizyolojik testler de kullanılabilir. Primer duysal kortekse giden afferent inputlar, somatosensoriyel uyarılmış potansiyeller (SEP) ile, efferent motor traktlar, motor uyarılmış potansiyeller (MEP) ile değerlendirilmektedir. Uzun latanslı refleks yanıtların (LLR I-II-III) ise transkortikal bir yol ile hem afferent hem de efferent yolları birlikte değerlendirmeye olanak verdiği bilinmektedir.³

Multipl sklerozda, santral sinir sistemindeki yaygın lezyonların, MEP, SEP ve daha sık olmak üzere LLR II yanıtlarında latans ve amplitüd değişikliklerine yol açtığı düşünülmektedir.⁴

Çalışmamızda, LLR incelemelerinin, MS tanısındaki katkısı ve klinik bulguların ağırlığı ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu çalışma, Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Nöroloji Kliniği'nde, MS tanısıyla izlenen 32 MS'li hasta ve bu hasta grubuyla yaş, cins, eğitim düzeyi açısından eşleştirilmiş 25 bireyden oluşan normal kontrol grubu ile prospektif olarak yapılmıştır.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri; kontrol grubu için, herhangi bir yakınmasının olmaması ve nörolojik muayenesinin normal olması, hastalar için, McDonald ve Poser kriterlerine göre kesin MS tanısı (KKMS) almış olması, atakta olmaması, LLR incelemesini etkileyebilecek klinik veya elektrofizyolojik olarak periferik nöropatisinin ve ellerinde ciddi parezisinin olmaması olarak belirlendi.

Kriterlere uygun olarak seçilen hasta ve kontrol grubunun rutin nörolojik muayeneleri ile LLR incelemeleri yapıldı. Hasta bireyler için EDSS puanı hesaplandı. Hastaların EDSS puanları 0.0-1.5 ve 2.0-6.5 arasında olmak üzere 2 gruba ayrılarak değerlendirilmeye alındı.

Tüm bireylere Medelec Sapphire 4 ME EMG-EP (Medelec, Old Woking, UK) cihazı ile sağ ve sol el tenar kaslarından LLR incelemesi yapıldı. İki taraflı yapılan LLR incelemeleri, her iki tarafta da olmak üzere en az 3 kez tekrarlandı. LLR, median sinirin bilekten motor eşikteki 3/sn frekanslı, 200 ms süreli uyarılar ile stimule edilmesi yoluyla bakıldı. Bireylerin kayıt esnasında m.abduktor pollicis brevisi kontrakte etmek amacıyla başparmaklarını 5. parmağa doğru hafif oppozisyona getirmeleri istendi. M.abduktor pollicis brevisin gövde ve tendonu üzerine konan konvansiyonel yüzey elektrodları ile EMG kaydı elde edildi. Sinyaller filtre (1.5 Hz-3 kHz) edildi, rektifiye edildi ve averajlandı (128-256 sweep).

İlk refleks, yaklaşık 30 ms latanslı, Ia afferentlerinin alfa motor nöronların monosinaptik projeksiyonundan kaynaklanan Hoffman Refleksi (HR) idi. Bunu LLR I-II-III refleksleri takip etti. Potansiyellerin latansları işaretleyici (cursor) ile başlangıçlarında belirlendi. LLR II komponentinin mutlak amplitüdü ölçüldü. LLR II'nin kaybolması ya da latansının uzaması patolojik olarak kabul edildi. LLR II için, sağ ve sol kol arasındaki latans farkları ve amplitüd

oranları hesaplanarak değerlendirildi. Hastaların sağ ve sol taraflarına yapılan ölçümlerden amplitüd yüksek olan taraf düşük olan tarafa bölünerek amplitüd oranı, latansı kısa olan taraf uzun olan taraftan çıkartılarak latans farkı hesapladı. Bu değerler normal değerlerin hesaplanmasında da kullanıldı.

Hasta ve kontrol grubunun LLR ölçümleri, SPSS 10.0 programı kullanılarak, non-parametrik korelasyonlar için Spearman testi ve parametrik korelasyonlar için Pearson testi ile değerlendirildi. Kontrol grubunun 19'unda ve hasta grubunun tümünde sağ ve sol olmak üzere iki tarafa ait değerler kaydedildi. Kontrol grubunun 6'sında ölçümler tek koldan yapıldı. Aynı kişide, 2 taraftan elde edilen LLR değerleri ile EDSS arasındaki korelasyon hesaplanırken, her iki taraf için aynı EDSS değeri tekrar yazılarak korelasyona bakıldı.

BULGULAR

Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri Tablo 1'de görülmektedir. İki grup arasında, yaş açısından istatistiksel olarak fark belirlenmedi.

Tablo 1. Hasta ve sağlıklı kontrol grubunun demografik özellikleri

	Sağlıklı Kontrol	MS
N	25 (%43.9)	32 (%56.1)
Yaş (yıl) (Mean±SD) (min-max)	32.96±6.9 (17-51)	31.25±6.7 (22-48)
Cinsiyet K	13 (%52)	25 (%78)
E	12 (%48)	7 (%22)

Kontrol grubunun, LLR incelemelerindeki latans, latans farkı ve amplitüd değerleri Tablo 2' de özetlendi.

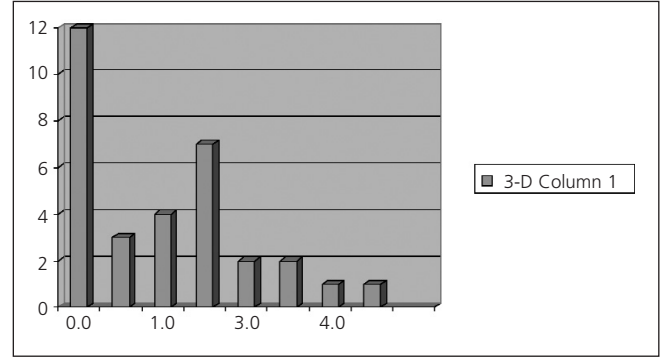
Tablo 2. Kontrol grubu latans, latans farkı ve amplitüd değerleri

	Latans	Latans farkı	Amplitüd
n*	44	19*	44
Mean±SD	51.6±2.02	1.19±1.4	6.32±5.05
(min-max)	46.3-55.5	0.0-5.2	0.016-0.290

* 6 hastanın ölçümleri tek taraflıdır.

Hastaların ortalama EDSS puanı 1.344±1.550 olarak saptandı. Hastaların 32'sinin EDSS puanının dağılı-

mına bakıldığında hastaların büyük çoğunluğunda EDSS puanının düşük olduğu dikkati çekti ve %59'unda EDSS puanının 2.0'ın altında olduğu gözlemlendi (Şekil 1).



Şekil 1. Hastaların EDSS puanına göre dağılımı

Hasta grubunda ölçülen latans, latans farkları ve amplitüd değerleri Tablo 3'te gösterildi. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, hastalarda maximum latans değerinin ve ortalama latans değerinin daha uzun olduğu görüldü.

Tablo 3. Hastaların latans, latans farkı ve amplitüd değerleri.

	Latans	Latans farkı	Amplitüd
n*	62	30*	64
Mean±SD	53.7±4.79	3.03±3.05	6.93±0.10
(min-max)	42.4-64.0	0.20-11.50	0.0-0.825

* İki hastada, tek taraflı latanslar kayıp olarak bulunduğu için, latans farkı 30 hastada ölçülebilirdi.

Hasta grubunda, EDSS ile latans değerleri arasındaki korelasyon istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$, $p=0.02$) bulundu. Kontrol ve hasta grubunda bir arada bakıldığında ise, EDSS ile latans arasındaki korelasyon istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bulundu ($p<0.01$, $p=0.00$). Olgu sayısı arttıkça anlamlılığın arttığı dikkati çekti. Hastaların iki taraflı LLR incelemeleri, normal ve patolojik olarak 2 gruba ayrılarak değerlendirildiğinde yanıtların 40'ı (%62) normal, 24'ü (%38) patolojik olarak bulundu. Hastaların 15'inde (%47) yanıtlar bilateral normal, 10'unda (%31) unilateral patolojik, 7'sinde (%22) bilateral patolojik olarak kaydedildi.

Bu yanıtların, EDSS puanlarına göre dağılımına bakıldığında (Tablo 4) düşük EDSS değerlerinde normal

yanıtların daha fazla görüldüğü, EDSS puanı arttıkça patolojik yanıtların kaydedildiği görüldü. Bununla birlikte bilateral patolojik yanıtın kaydedildiği bir hastada EDSS 0.0 olması dikkati çekti. Yine LLR incelemeleri normal olan 3 hastada, EDSS 2.0 olarak belirlendi.

Tablo 4. LLR incelemelerinin EDSS puanına göre dağılımı

EDSS	LLR			Total
	NI	Unilateral Patolojik	Bilateral Patolojik	
0.0	6	5	1	12
0.5	2	1		3
1.0	2	1	1	4
2.0	3	2	2	7
3.0	1	1		2
3.5	1		1	2
4.0			1	1
6.5			1	1
Total	15	10	7	32

Hastaların EDSS puanları 0.0-1.5 ve 2.0-6.5 arasında olmak üzere 2 gruba ayrılarak, LLR yanıtları ile karşılaştırıldığında (Tablo 5) hastaların %59'unun (19 hasta) 1. grupta, %41'inin (13 hasta) 2. grupta bulunduğu saptandı. Normal yanıtların %66'sının 1. grupta, %44'ünün 2. grupta yer aldığı, bilateral patolojik yanıtların ise %29'unun 1. grupta, % 71'inin 2. grupta olduğu görüldü.

Tablo 5. LLR incelemelerinin EDSS puanına göre dağılımı

EDSS	LLR			Total
	NI	Unilateral Patolojik	Bilateral Patolojik	
0-1.5	10	7	2	19
2.0-6.5	5	3	5	13
Total	15	10	7	32

TARTIŞMA

Elektriksel stimülasyon ile LLR yanıtlarının varlığı uzun süreden beri bilinmekle birlikte^{5,6,7} bu metodun dorsal kolonlarda, motor kortekste veya inen motor yollarda lezyonu olan hastalarda uygulandığına dair az sayıda yayın bulunmaktadır.^{6,8,9,10} Santral sinir sistemine (SSS) ait, değişik hastalıkların tanısında

(ekstrapiramidal sistem hastalıkları, inme, beyin tümörleri), LLR tekniğinin kullanıldığı bilinmekte ve LLR II yanıtında kayıp ve latansında uzamanın MS için tipik olduğu bildirilmektedir.⁴ Çalışmamızda, LLR incelemelerinde radial superfisyel sinir uyarısı yerine, median sinirin seçilmesinin nedeni, median sinir uyarısı sonrasında HR'inin görülmesi ile klinikle beraber elektrofizyolojik olarak hastalardaki ciddi periferik nöropatiyi dışlamayı sağlamasındandır.^{11,12}

Çalışmamızda, sağlıklı kontrollerde elde edilen latans değerlerinin, diğer laboratuvarların, sağlıklı kontroller için bildirdiği değerlerle uyumlu olduğu görülmektedir.^{12,13} Laboratuvarımızda saptanan bu değerlerle, MS hastalarının karşılaştırıldığında, latans değerlerinin, kontrollere göre daha uzun ve 2 hastada tek taraflı kayıp olduğu, hastaların %38'inde patolojik yanıtların saptandığı görülmektedir. Uzun latanslı refleks yanıtların, MS hastalarında incelendiği az sayıdaki çalışmalardan, Deuschl ve arkadaşları (1988)⁴ kesin MS tanısı olan hastaların %79'unda, Michels ve arkadaşları (1993)¹⁷ hastaların %45.9'unda patolojik yanıtlar elde edildiğini bildirilmektedir. Hastalarda saptanan bu bulguların, refleks yolun santral bölümünde yer alan demiyelinizan plakların, ileti hızında yavaşlamaya neden olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.^{14,15,16}

Multipl skleroz hastalarında, klinik bulguların ağırlığının, LLR incelemeleri ile karşılaştırılmasına ait yapılan bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızda, hasta grubunda EDSS ve latans değerleri arasında korelasyon saptandı ($p<0.05$), bu korelasyona hasta ve kontrol grubunda bir arada bakıldığında ise anlamlılığın arttığı ($p<0.02$) görüldü.

Hastaların EDSS puanlarının dağılımına göre LLR incelemeleri değerlendirildiğinde, patolojik yanıtların EDSS puanının artışı ile korele olduğu görüldü. Ancak tek bir hastada, EDSS 0.0 olmasına rağmen, bilateral patolojik yanıtların kaydedildiği dikkati çekti. Bir kişide, her iki kola ait LLR yolu farklı olduğundan, bilateral patolojik yanıtı sebep olan demiyelinizan lezyonların birbirinden farklı olabileceği veya yaygın demiyelinizan lezyonların bu tabloyu yaratabileceği düşünülse de,

EDSS puanı düşük olan bir kişide genişlemiş bir plağın, her iki tarafın duysal veya motor yollarını birbirine yakın olduğu bir bölgede (medulla oblongata, medulla spinalis v.s) etkilemiş olabileceği de düşünülmektedir.¹⁷ Bu hastada da servikal spinal bölgedeki lezyonunun bu sonucu yarattığı düşünüldü. Çalışmamızda dikkati çeken unsurlardan bir diğeri ise, EDSS puanı 2.0 olan 7 hastanın 3'ünde LLR incelemelerinin normal bulunmasıydı. Bu hastaların mevcut dorsal lezyonlarının median sinir uyarısı ile kaydedilen LLR ile gösterilememesi ile açıklanabileceği düşünüldü. Genel olarak bakıldığında EDSS ile LLR arasında korelasyon olduğu açıktır, bazı olgularda gözlenen farklılıkların aslında EDSS puanlarının değerlendirilmesindeki sorunlardan da kaynaklanmış olabileceği düşünülmektedir. Düşük EDSS puanlarının hesaplanmasında temel alınan İS'lerin değerlendirilmesinin öznel olması, orta değerlerdeki puanlarda EDSS' nin bir ambulasyon indeksi gibi olması, yüksek puanlarda EDSS basamaklarının farkları belirlemede duyarsız olacak biçimde çok geniş olması, herhangi bir puan düzeyinde MS için çok önemli bir özürülük nedeni olan bilişsel işlevlerin yeterince değerlendirilememesi ve EDSS 4.0-6.5 arasında üst ekstremité işlevlerinin değerlendirilmesine duyarsız olması, genel olarak EDSS kullanımında karşılaşılan sorunlardandır.¹⁸ Multipl skleroz hastalarında, LLR incelemeleri ile ilgili çalışmalarda, sıklıkla LLR ile MEP ve SEP arasındaki korelasyona bakıldığı bilinmektedir. Bu çalışmalarda tüm bu incelemelerin MS tanısına katkısı olduğu ancak LLR'ın tek başına MEP ve SEP'ten ve bunların bir arada değerlendirilmesinden de daha fazla patolojik yanıt gösterdiği bildirilmektedir.^{3,4} Bu nedenle LLR, MS tanısına yardımcı olan, SEP, BAEP ve MEP yerine tek, kısa, iyi bilgi veren bir inceleme olarak kullanılabilir.

SONUÇ

Çalışmamızda kesin MS tanısı olan hastalarda, LLR incelemelerinin klinik bulguların ağırlığı ile ilişkisi ve MS tanısına olan katkısı araştırıldı. Kontrol grubunun LLR incelemeleri, literatürdeki diğer çalışmalarda belirtilen değerlerle uyumlu bulundu.^{12,13} Kendi laboratuvarımızda saptanan değerlerle, MS hastalarının karşılaştırıldığında latans değerlerinin

daha uzun saptandığı görüldü. Hastaların %47'sinde bilateral normal, %31'inde unilateral patolojik, %22'sinde bilateral patolojik sonuçlar saptandı. Hastaların EDSS değerleri ile LLR incelemeleri arasındaki korelasyona bakıldı ve istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$) bulundu. Hasta ve kontrol grubunda bir arada bakıldığında anlamlılığın artması ($p<0.02$) dikkatimizi çekti. Hastaların birinde EDSS puanı 0.0 iken bilateral patolojik sonuç saptandı. Bunun, LLR incelemesini bilateral etkileyebilecek olan servikal spinal lezyonuna bağlı olabileceği düşünüldü. Çalışmada dikkati çeken bir diğer unsur ise, EDSS puanı 2.0 iken 3 hastanın LLR incelemelerinin bilateral normal bulunmasıydı. Bu hastalarda da klinik bulguların dorsal spinal tutulum ile açıklanabilmesi nedeni ile LLR incelemesinin normal saptandığı düşünüldü. Tüm bu bulgular ışığında, MS'li hastalarda LLR incelemesinin klinik bulguların ağırlığı ile ilişkili olduğu görülmekte ve bazen klinik bulgu veya dizabilite saptanmamasına rağmen patolojik yanıtlar saptanması ile tanıya yardımcı olabileceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Victor M and Ropper AH. Principles of Neurology, Seventh Edition, 2001. Part IV, 36:954-979.
2. Kurtzke J.F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). Neurology 1983 Nov;33(11):1444-52
3. Michels R, Wessel S, Klöhn S and Kömpf D: Long-latency reflexes, somatosensory evoked potentials and transcranial magnetic stimulation: relation of the three methods in multiple sclerosis. Electroencephalograph and clinical Neurophysiology 1993; 89: 235-241.
4. Deuschl G, Strahl K, Schenck E and Lücking CH: The diagnostic significance of long-latency reflexes in multiple sclerosis 1988;70:56-61.
5. Upton A.R.M., McComas A.J. and Sica, R.E.P: Potentiation of 'late' responses evoked in muscles during effort. J. Neurol. Neurosurg Psychiat., 1971;34:699-711.
6. Conrad B. And Aschoff J.C. Effects of voluntary isometric and isotonic activity on late transcortical reflex components in normal subjects and hemiparetic patients. Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 1977;42:107-116.
7. Deuschl G., Schenck E., Lücking C.H. Long-latency responses in human thenar muscles mediated by fast conducting muscle and cutaneous afferents. Neuroscience Letters, 55(1985): 361-366.
8. Jenner J.R. and Stephens J.A. Cutaneous reflex responses in man for assessing the different types of peripheral neuropathies. In: J.E. Desmedt (Ed.), Motor Control Mechanisms in Health and Disease.

-
- Raven Press, New York, 1982:333:405-419.
9. Claus D., Lang C. Und Kotzian J. Zur Beziehung zwischen long-loop-Reflexbefund und Topographie von Hirninfarkten. Z. EEG-EMG, 1986;16:191-195.
 10. Rowlandson P.H. and Stephens J.A. Cutaneous reflex responses recorded in children with various neurological disorders. Dev. Med. Child. Neurol. 1985;27:434-447.
 11. Guiheneuc P. The use of monosynaptic reflex responses in man for assessing the different types of peripheral neuropathies. In: J.E. Demedt (Ed.), Motor Control Mechanisms in Health and Disease. Raven Press, New York, 1983;927-949.
 12. Eisen A., Hoirich M., White J. And Calne D. Sensory group Ia proximal conduction velocity. Muscle Nerve, 1984;7:636-641.
 13. Deuschl G., Schenck E., Lücking C.H. and Ebner A. Cortical reflex myoclonus and its relation to normal long-latency reflexes. In: R. Benecke, B. Conrad and C.D. Marsden (Eds.), Motor Disturbances, I. Academic Press, London, 1987;305-319.
 14. Chiappa K.H. Pattern shift visual, brainstem auditory and short-latency somatosensory evoked potentials in multiple sclerosis. Neurology, 1980;30:110-123.
 15. Tackmann W., Strenge H., Barth R. and Sojka-Raytscheff A. Evaluation of various brain structures in multiple sclerosis with multimodality evoked potentials, blink reflex and nystagmography. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat., 1980;42:323-330.
 16. Stöhr M., Dichgans J., Diener H.C. and Büttner U.W. Evozierte Potentiale: SEP-VEP-AEP. Springer, Berlin, 1982.
 17. Michels R., Wessel K., Klöhn S. and Kömpf D. Long-latency reflexes, somatosensory evoked potentials and transcranial magnetic stimulation: relation of the three methods in multiple sclerosis. Electroencephalography and clinical Neurophysiology, 89(1993);235-241.
 18. Tunalı G. Türkiye Klinikleri Nöroloji Multipl Skleroz Özel Sayısı, Cilt:2, Sayı:3, Aralık 2004.