

# Multipl Sklerozda İnterferon Beta-1a Sağaltımının İzleminde Multimodal Uyarılmış Potansiyeller

Uzm. Dr. Serkan Özakbaş

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Raif Çakmur

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı

Yrd. Doç. Dr. Vesile Öztürk

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Egemen İdiman

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Fethi İdiman

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı

İletişim:

Dr Serkan Özakbaş

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi,

Nöroloji Anabilim Dalı,

İnciraltı,İZMİR

Tel: 0 232 2595959-5439

Faks: 0 232 2777721

e.posta:serkanozakbas@hotmail.com

\*Otuzbeşinci Ulusal Nöroloji Kongresinde Poster Bildiri Olarak Sunulmuştur



## Multipl Sklerozda İnterferon Beta-1a Sağaltımının İzleminde Multimodal Uyarılmış Potansiyeller

**ÖZET** Multipl skleroz (MS), genç erişkinlerde özürüllüğe ve ciddi ekonomik sorunlara neden olan nörolojik bir hastalıktır. İnterferon beta, multiple sklerozda ilk biyolojik yanıt düzenleyicisi olarak yerini almıştır. Uyarılmış potansiyeller (UP'ler), MS tanısında kullanılan inceleme yöntemlerinden biridir. Bu çalışmada, rekombinant insan interferon beta-1a (Rebif™) alan MS hastalarında, uyarılmış potansiyellerden tutulumu daha iyi gösteren görsel ve somatosensoriyel uyarılmış potansiyeller çalışılmıştır. Bu hastalarda santral sinir sistemi işlevlerinin nesnel değerlendirmesi ve klinik durumun elektrofizyolojik bulgularla koşutluk gösterip göstermediğinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu çalışmada, 10 multipl skleroz hastası değerlendirildi. Hastalar, sağaltıma başlamadan önce ve sağaltımın 2, 4, 6, ve 9. aylarında klinik değerlendirmeye alındı ve uyarıl-

mış potansiyelleri kaydedildi. Olguların ortalama yaşları  $32.29 \pm 5.45$  yıl, ortalama hastalık süreleri  $2.44 \pm 0.61$  yıl, sağaltıma başlamadan önceki ortalama EDSS puanları  $2.20 \pm 0.41$  ve son 2 yıldaki ortalama atak sayıları  $2.06 \pm 0.90$  idi. Ortalama EDSS puanı interferon beta-1a sağaltımının 6. ayında anlamlı oranda ( $p < 0.05$ ) azaldı. VEP P100 ortalama latanslarında sağaltım öncesi (122 msn) ile sağaltımın 9. ayı (120 msn) arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p > 0.05$ ). Şekil 1, bir hastaya ait sağaltım öncesi ve sağaltımın 9. ayında kaydedilen P100 yanıtını göstermektedir. Tablo 2, aynı zamanda sırasıyla median ve fibuler SEP ortalama latanslarında sağaltım öncesi (N20: 21.4 msn, P27: 41 msn) ile sağaltımın 9. ayı (N20: 21.4 msn, P27: 38.3 msn) arasında istatistiksel anlamlılığa ulaşan değişiklik olmadığını göstermektedir ( $p > 0.05$ ). Bu ön çalışmada elde edilen bulguların interferon beta-1a'nın olumlu etkileri lehine değerlendirilebileceği düşünülmüştür.

**Anahtar Sözcükler:** Multipl skleroz, uyarılmış potansiyeller, interferon beta-1a

## Multimodal Evoked Potentials in Follow-up of Treatment of Multiple Sclerosis with Interferon Beta-1a

**ABSTRACT** Multiple sclerosis is a neurological disease which causes disability and economical burden in young adults. Interferon beta has been the first regulator of biological response and both interferon beta-1a and interferon beta-1b reduce MS attack frequency and magnetic resonance imaging (MRI)-determined cumulative disease burden. It has been showed that the frequency and severity of evoked potential abnormalities increase with disease duration and with the increase in disability. In the recent study, visual and somatosensory evoked potentials that detect the involvement better have been examined in MS patients taking recombinant human interferon beta-1a (Rebif™). It is aimed to evaluate changes in central nervous system functions objectively and to assess whether clinical status shows parallelism to electrophysiological findings. 10 (one male

and 9 female) patients were examined. Six million IU interferon beta-1a was given to all patients for 9 months, subcutaneously. Clinical evaluation and EP studies were performed before the treatment and in the 2nd, 4th, 6th and 9th months during the therapy. The mean age of the cases was  $32.29 \pm 5.45$  years, mean disease duration was  $2.44 \pm 0.61$  years, mean EDSS score at onset was  $2.20 \pm 0.41$ , mean attack rate in the last two years was  $2.06 \pm 0.90$ . No difference in mean latency of VEP P100 was shown before (122 msec) and at the 9th month (120 msec) during the therapy ( $p > 0.05$ ). No statistical difference was observed in mean latency of median and fibular SEP, N20 and P27 components respectively before (N20: 21.4 msec, P27: 41.5 msec) and at the 9th month (N20: 21.4 msec, P27: 38.3 msec) during the therapy ( $p > 0.05$ ). In this preliminary study, it has been suggested that these findings may be considered as a positive effect of interferon beta-1a therapy.

**Key Words:** Multiple sclerosis, evoked potentials, interferon beta-1a

## GİRİŞ

Multipl skleroz (MS), genç erişkinlerde özürüllüğe ve ciddi ekonomik sorunlara neden olan nörolojik bir hastalıktır. Son 7-8 yıla kadar sağaltıma ilişkin hiçbir çalışmada özürüllük hızında yavaşlama ve atak sayısında azalma saptanmamıştır. İnterferon beta ilk biyolojik yanıt düzenleyicisidir ve gerek interferon beta-1a gerekse interferon beta-1b MS'de atak sıklığı ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile ortaya konulan lezyon yükünde azalma sağlar.<sup>1-8</sup>

Uyarılmış potansiyeller (UP'ler), MS tanısında kullanılan inceleme yöntemlerinden biridir. 20 yılı aşkın bir süredir MS'de duysal ve motor yollardaki tutulumu, klinik bulgu ortaya çıkmadan önce göstermek üzere kullanılmaktadır. Dolayısıyla klinik olarak sessiz lezyonlar bu yolla ortaya konulabilir. EP anormalliklerinin hastalığın süresinin ve özürüllüğün ilerlemesiyle artış gösterdiği bildirilmiştir.<sup>9,10</sup> EP'lerin aynı zamanda hastalığın doğal gidişini ve yeni sağaltım yöntemlerinin etkinliğini izlemede kullanılabileceği bilinmektedir. EP'lerin erken komponentlerinin morfoloji ve latanslarındaki değişkenliğin normal kontrollerde MS hastalarından daha kısa olduğu bulunmuştur.<sup>11-15</sup> Genel olarak EP'lerde zaman içinde ortaya çıkan değişikliklere ilişkin birçok çalışma bildirilmiştir.<sup>14,16-18</sup>

Bu çalışmada, rekombinant insan interferon beta-1a (Rebif™) alan MS hastalarında, uyarılmış potansiyellerden tutulumu daha iyi gösteren görsel ve somatosensoriyel uyarılmış potansiyeller çalışılmıştır. Bu hastalarda santral sinir sistemi işlevlerinin nesnel değerlendirilmesi ve klinik durumun elektrofizyolojik bulgularla koşutluk gösterip göstermediğinin araştırılması amaçlanmıştır.

## GEREÇLER VE YÖNTEM

Bu çalışmada, biri erkek ve dokuzu kadın olmak üzere 10, Poser ölçütlerine göre<sup>19</sup> klinik ve laboratuvar destekli kesin MS hastası değerlendirildi. Olguların seçiminde, son iki yıl-

da en az 2 atak geçirmiş olmaları, kısa hastalık sürelili olmaları, ve düşük "Expanded Disability Status Scale" (EDSS) puanına sahip olmaları ölçütleri arandı. Son 3 ayda atağı olanlar ve immunosüpresif ilaç kullanan hastalar çalışmaya alınmadı. Hastalara 9 ay boyunca haftada bir 6 milyon IU (22 mg) interferon beta-1a verildi.

Hastalar, sağaltıma başlamadan önce ve sağaltımın 2, 4, 6, ve 9. aylarında klinik değerlendirmeye alındı ve UP'leri kaydedildi. Olguların ortalama yaşları 32.29±5.45 yıl, ortalama hastalık süreleri 2.44±0.61 yıl, sağaltıma başlamadan önceki ortalama EDSS puanları 2.20±0.41 ve son 2 yıldaki ortalama atak sayıları 2.06±0.90 idi.

Uyarılmış potansiyeller Concerto (Dantec, Danimarka) cihazı ile kaydedildi. Çekim rahat koltuklarda ve sessiz odalarda yapıldı. Çekim öncesi hastaların kas gevşeticisi, analjezik ve sedatif kullanmaması sağlandı. Görsel uyarılmış potansiyeller (GUP'lar) patern reversal uyarımla yapıldı ve yanıtlar O1, O2, Oz'den kaydedildi. Referans elektrod Fz idi. Uyarım 30 dk "check size" da verildi. Uyarımlar 50.000 kez amplifiye edildi. Uyarımdan sonra "Sweeping" zamanı 250 msn'ydi. Her bir kayıt için 250 çekimin ortalaması alındı ve her uyarım için 2 kayıt yapıldı.

Somatosensoriyel uyarılmış potansiyeller (SUP'lar) için median sinir bilek, fibuler sinir kapitulum fibula düzeyinden yüzeysel elktrodlarla uyarıldı. Uyarımlar ilgili kaslarda kasılma yapacak güçteydi. Kayıtlamalar, ipsilateral supraklaviküler fossa (Erb noktası), 2. ve 5. servikal spinal proses düzeyi ve kafa derisinde uluslararası 10-20 sistemine göre C3 ve C4'ün 2 cm arkasındaki noktalardan (C3' and C4') platin, subdermal iğne elektrodlarla (13L70 Dantec, Denmark) yapıldı. Yaygın olarak kullanılan Fz noktası referans olarak alındı. İmpedans 5000 Ohm'un altında tutuldu. 400 uyarımın ortalamaları kaydedildi ve en az 2 kayıtlama yapıldı.

VEP'ler için P100, median SEP'ler için N20 ve fibuler SEP'ler için P27 latansları ve amplitüdüleri değerlendirildi. Sağaltım öncesi ve sağaltımın 2, 4, 6 ve 9. aylarının karşılaştırması Wilcoxon Testi ile yapıldı. İstatistiksel analizde SPSS programı (PC versiyonu) kullanıldı.

Klinik değerlendirme Kurtzke'nin EDSS'si<sup>20</sup> ile yapıldı. Yine her kontrolde hematolojik, biyokimyasal, hormonal (T3, T4, TSH) ve serolojik testlerle rutin idrar incelemesi yapıldı. İnterferon betaya ilişkin toksisite Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ölçütlerine göre değerlendirildi. İstatistiksel analiz Wilcoxon testi ile yapıldı.

Klinik izlemdeki EDSS puanları Tablo 1'de gösterilmiştir.

**Tablo 1.** Klinik izlem boyunca olguların EDSS puanları

Olgular	Sağaltım Öncesi	2. AY	4. AY	6. AY	9. AY
1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
2	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
3	2.0	1.5	1.5	1.0	1.0
4	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
5	6.5	6.5	6.5	6.0	5.0
6	2.0	2.0	2.0	1.5	1.5
7	2.0	2.0	1.5	2.0	1.5
8	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
9	1.5	1.5	1.5	1.5	0.0
10	1.5	1.5	1.5	1.5	1.0

## BULGULAR

Ortalama EDSS puanı interferon beta-1a sağaltımının 6. ayında anlamlı oranda azaldı ( $p<0.05$ ). Yedi hasta EDSS bazında anlamlı klinik düzelme gösterirken 3 hastada herhangi bir değişiklik kaydedilmedi.

Tablo 2'de sağaltım öncesi ve interferon beta-1a sağaltımı boyunca kaydedilen GUP'lerin P100 latans ve amplitüdüleri gösterilmektedir. GUP P100 ortalama latanslarında sağaltım öncesi (122 msn) ile sağaltımın 9. ayı (120 msn) arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).

Tablo 2, aynı zamanda sırasıyla median ve fibuler SUP ortalama latanslarında sağaltım öncesi (N20: 21.4 msn, P27: 41 msn) ile sağaltım

mın 9. ayı (N20: 21.4 msn, P27: 38.3 msn) arasında istatistiksel anlamlılığa ulaşan değişiklik olmadığını göstermektedir ( $p>0.05$ ). Alt ekstremiteelerde motor tutulumuna ek olarak duysal tutulumun da olduğu gözlenmiştir. Öte yandan somatik duysal tutulum bir hasta dışında üst ekstremiteelerde gözlenmemiştir. Diğer hastaların hiçbirinde median SUP anormalliği gözlenmemiştir.

Hastaların hematolojik, biyokimyasal, hormonal ve serolojik testleri normal sınırlarda bulundu.

## TARTIŞMA

Multipl sklerozda patolojik süreç demiyelinizasyon ve aksonal yitimdir. Yalnızca demiyelinizasyon olduğunda tam ileti bloğu ortaya çıkmayabilir.<sup>21,22</sup> Deneysel çalışmalar demiyelinizasyonun ileti yavaşlaması, parsiyel ya da tam ileti bloğu ve ikincil aksonal dejenerasyonla sonuçlanabileceğini göstermiştir.<sup>23</sup> Tüm bu anormallikler MS'de farklı kombinasyonlarda bir arada bulunabilirler. Bu nedenle MS'deki UP anormalliklerinin kökeni tam olarak anlaşılamamıştır. Birçok çalışma sinir yollarına ilişkin belirti ve bulgularla bu yolların işlevlerine ışık tutacak UP'ler arasında iyi bir bağlantı olduğunu göstermiştir.<sup>24</sup> MS'de en duyarlı UP incelemesi GUP'lerdir. SUP'ler ve motor uyarılmış potansiyeller (MEP'ler) daha az duyarlıdır; beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyelleri (BSİUP'leri) ise en az duyarlı incelemedir.<sup>25,26</sup> Kural olarak, UP anormalliğinin bulunmaması, ilgili bölgelerde MS lezyonunun bulunma olasılığını dışlamaz. Daha önce normal olan UP incelemesinde belirgin latans uzaması ya da morfolojik değişiklik ilgili bölgelerde yeni bir lezyonun varlığına işaret edebilir.<sup>27</sup> UP anormalliklerinin sıklığı ve şiddetinin hastalık süresi ve özürüllükteki artışla koşutluk göstermesi nedeniyle kimi çalışmalarda UP'ler hastalığın doğal gidişi ve sağaltım yöntemlerinin etkinliğinin araştırılmasında kullanılmıştır.<sup>14,28-33</sup> Bu çalışmaların bir bölümünde klinik ve UP değişiklikleri arasında zayıf bir bağlantı olduğu ya da hiçbir bağlantı olmadığı bildirilirken<sup>14,28,29</sup> kimilerinde orta derecede bağlantı saptanmış-

**Tablo 2.** İzlem boyunca olguların UP latans ve amplitüdüleri

	Sağaltım Öncesi			2. AY			4. AY			6. AY			9. AY		
	Sağ	Sol	Ort.	Sağ	Sol	Ort.	Sağ	Sol	Ort.	Sağ	Sol	Ort.	Sağ	Sol	Ort.
P100 Lat	122.4 ±12.5	121.6 ±17.4	122.0 ±14.8	121.3 ±15.0	122.2 ±17.8	122.1 ±16.0	122.6 ±15.1	109.2 ±37.2	115.9 ±28.5	123.4 ±15.5	122.0 ±18.9	122.7 ±16.8	121.1 ±20.4	119.2 ±22.0	120.2 ±20.7
P100 Amp	11.1 ±2.9	12.2 ±2.7	11.6 ±2.6	12.4 ±6.1	13.6 ±5.2	13.0 ±5.5	11.9 ±4.0	11.4 ±3.4	11.7 ±3.6	11.8 ±3.9	11.5 ±3.3	11.7 ±3.5	12.2 ±6.0	12.7 ±4.9	11.6 ±2.7
N20 Lat	23.3 ±7.2	19.4 ±2.2	21.4 ±5.6	23.0 7.0	19.5 ±2.2	21.2 ±5.4	23.0 ±7.2	19.2 ±2.2	21.1 ±5.5	23.2 ±7.3	20.3 ±3.9	21.8 ±5.9	23.4 ±7.1	19.5 ±2.3	21.4 ±5.5
N20 Amp	3.09 ±1.8	3.73 ±2.1	3.4 ±1.9	3.01 ±2.3	3.97 ±2.4	3.5 ±2.4	2.96 ±2.3	2.87 ±3.9	2.9 ±3.1	3.45 ±2.5	4.30 ±2.6	3.9 ±2.6	3.51 ±2.4	4.68 ±2.3	4.1 ±2.4
P27 Lat	41.5 ±12.4	38.9 ±12.4	40.2 ±12.1	39.8 ±12.7	38.3 ±12.7	39.1 ±12.4	39.8 ±11.9	40.7 ±11.9	40.2 ±11.6	36.1 ±9.5	33.7 ±16.6	34.9 ±13.2	38.2 ±12.6	38.3 ±13.6	38.3 ±12.7
P27 Amp	0.91 ±1.1	1.06 ±1.2	1.0 ±1.1	0.84 ±0.6	0.93 ±1.0	0.90 ±0.8	0.99 ±0.7	1.37 ±1.2	1.18 ±1.0	0.81 ±0.6	1.25 ±1.2	1.0 ±1.0	0.9 ±0.7	1.32 ±1.0	0.98 ±1.1

tır.<sup>30-33</sup> Bu çalışmaların sonuçları, MS'de seri UP çalışmalarında yalnızca sabit komponentlerin (median SUP için N20, fibuler SUP için P27 ve GUP için P100) analizinin gerektiğini düşündürmektedir. Bizim çalışmamızda sözü edilen komponentlerin, MS'de interferon beta-1a'nın UP'ler üzerine etkisini araştırmak için kullanılmıştır. Birçok klinik çalışmada UP'ler ikncil sonlanma noktası olarak kullanılmıştır. Bu çalışmaların çoğunda sonuç olumlu değildir,<sup>34-36</sup> ancak Nuwer'in, azatiopirinin kronik, progresif MS'de etkisini araştırdığı 3 yıllık kontrollü çalışmasında, herhangi bir klinik değişiklik ortaya çıkmadan 1 yıl önce GUP ve SUP'larda değişiklikleri kaydetmiştir.<sup>32</sup> Benzer şekilde, La Mantia MS ataklarında metil prednizolonun etkinliğini araştırdığı çalışmasında özürülükteki değişimle UP skorları arasındaki bağıntıyı göstermiştir.<sup>37</sup>

Erken dönemlerde patolojik olarak geri dönüşlü demyelinizasyon olmasına karşın ileri evrelerde kalıcı aksonal hasar olması nedeniyle bu çalışmaya kısa hastalık süresine sahip olgular alındı.

Bu çalışmanın bulgularıyla; 1. MS'de sağaltımla düzelmeyen GUP anormalliklerinin görsel yolların geri dönüşsüz tutulumuna işaret ettiği düşünülmüştür, 2. Alt ekstremitelerde

EDSS puanında artışla ortaya konulan motor tutulumun yanı sıra duysal tutulumun da olduğu gözlenmiştir ve sağaltımla düzelmediğine göre geri dönüşsüz olduğu düşünülmüştür.

Sonuç olarak; subklinik ve/ya da klinik görsel ve/ya da somatosensöriyel tutulumla bağlı UP anormallikleri kaydedilmiştir. Bu anormallikler sağaltımla düzelmemiştir ve belki de geri dönüşsüz demiyelinizasyon ya da akson yitimine bağlıdır. Ne var ki UP kayıtları sağaltım boyunca kötüleşmemiştir de. Ek olarak, GUP'larda da kötüleşme kaydedilmemiştir. Bu nedenle bu ön çalışmada, elde edilen bulguların interferon beta-1a'nın olumlu etkileri lehine değerlendirilebileceği düşünülmüştür.

#### KAYNAKLAR

1. The PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon-beta 1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of interferon-beta 1a in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Lancet*-1998;352:1498-1504.
2. Simon JH, Jacobs LD, Cammpion M et al. Magnetic resonance studies of intramuscular interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. *Ann Neurol*-1998;43:79-8
3. IFNB Multiple Sclerosis Study Group and University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of randomized controlled trial. *Neurology*-1995;45:1277.

4. Paty DW, Li DKB, the UBC MS/MRI Study Group, the IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1B is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. II. MRI analysis results of a multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Neurology*-1993;43:662.
5. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group, the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomised controlled trial. *Neurology*-1995;45:1277-1285.
6. Clanet M, Berry I. Magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*-1998;11:299-303.
7. Filippi M, Miller DH. Magnetic resonance imaging in the differential diagnosis and monitoring of the treatment of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*-1996;9:178-186.
8. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA et al. Intra muscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol*-1996;39:285-294.
9. Comi G, Martinelli V, Medaglini S, et al. Correlation between multimodal evoked potentials and magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. *J Neurol*-1989;236:4-8.
10. Filippi M, Campi A, Mammi S, et al. Brain magnetic resonance imaging and multimodal evoked potentials in benign and secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*-1995;58:31-37.
11. Shaw NA, Synek VM. Intersession stability somatosensory evoked potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*-1987;66:281-285.
12. Andersson T, Persson A. Reproducibility of somatosensory evoked potentials (SEPs) after median nerve stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*-1990;30:205-211.
13. Ingram DA, Thompson AJ, Swash M. Central motor conduction in multiple sclerosis: evaluation of abnormalities revealed by transcutaneous magnetic stimulation of the brain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*-1988;51:487-494.
14. Aminoff MJ, Davis SL, Panitch HS. Serial evoked potentials studies in patients with definite multiple sclerosis. *Arch Neurol*-1984;41:1197-1202
15. Anderson DC, Slater GE, Sherman R, et al. Evoked potentials to test a treatment of chronic multiple sclerosis. *Arch Neurol*-1987;44:1232-1236.
16. Sorensen PS, Wanscher B, Szpirt W, et al. Plasma exchange combined with azathioprine in multiple sclerosis using serial gadolinium enhanced MRI to monitor disease activity: a randomized, single-masked, cross-over study. *Neurology*-1996;46:1620-1625.
17. Bednarik J, Kadanka Z. multimodal sensory and motor evoked potentials in a two years follow-up study of MS patients with relapsing course. *Acta Neurol Scand*-1992;86:15-18.
18. Iragui VJ, Wiederholt WC, Romine JS. Serial recording of multimodality evoked potentials in multiple sclerosis: a four years follow-up study. *Can J Neurol Sci*-1986;13:320-326.
19. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocol. *Ann Neurol*-1983;13:227-231.
20. Kurtzke JF. Rating neurological impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*-1983;33:1444-1452.
21. Wisniewski HM, Oppenheimer D, McDonald WI. Relation between myelination and function (abstract). *J Neuropathol Exp Neurol*-1976;35:327.
22. Dgatac NR, Hirano A, Lijtmaer H, et al. Asymptomatic demyelination plaque in the spinal cord. *Arch Neurol*-1974;30:484-486.
23. McDonald WI, Sears TA. The effect of experimental demyelination on conduction in the central nervous system. *Brain*-1970;93:583-598.
24. Ingram DA, Thompson AJ, Swash M. Central motor conduction in multiple sclerosis: evaluation of abnormalities revealed by transcutaneous magnetic stimulation of the brain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*-1988;51:487-494.
25. Hess CW, Mills KR, Murray NMF, et al. Magnetic brain stimulation: central motor conduction studies in multiple sclerosis. *Ann Neurol*-1987;22:744-752.
26. Comi G, Filippi M, Martinelli V, et al. Brainstem magnetic resonance imaging and evoked potentials studies of symptomatic multiple sclerosis patients. *Eur Neurol*-1993;33:232-237.
27. Comi G, Filippi M, Rovaris M, et al. Clinical, neurophysiological, and magnetic resonance imaging correlations in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*-1998;64(suppl):S21-S25.
28. Mathews VB, Small DG. Serial recording of visual and somatosensory evoked potentials in multiple sclerosis: a four years follow-up. *Can J Neurol Sci*-1979;40:11-21.
29. Davis SL, Aminoff MJ, Panitch HS. Clinical correlations of somatosensory evoked potentials in multiple sclerosis. *Neurology*-1985;35:359-365.
30. Walsh JC, Garrick R, Cameron J, et al. Evoked potential changes in clinically definite multiple sclerosis: a two year follow-up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*-1982;45:494-500.
31. Ghezzi A, Zaffaroni M, Caputo D, et al. Evaluation of evoked potentials and lymphocyte subsets as possible markers of multiple sclerosis: one year follow-up of 30 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*-1986;49:913-919.
32. Nuwer MR, Packwood JW, Myers LW, et al. Evoked potentials predict the clinical changes in a multiple sclerosis drug study. *Neurology*-1987;37:1754-1761.
33. Andersen T, Siden A. Multimodality evoked potentials and neurological phenomenology in patients with mul-

- tiple sclerosis and potentially related conditions. Electromyogr Clin Neurophysiol-1991;31:109-117.
34. Weiner HL, Dawson DM. Plasmapheresis in multiple sclerosis: preliminary study. Neurology-1980;30:1029-1033.
35. Compston DAS, Milligan NM, Hughes PJ, et al. A double-blind controlled trial of high dose methylprednisolone in patients with multiple sclerosis: Laboratory results. J Neurol Neurosurg Psychiatry-1987;50:517-522.
36. DeWeerd AW. Variability of the central conduction in the course of multiple sclerosis: serial recording of evoked potentials in the evaluation of the therapy. Clin Neurol Neurosurg-1987;89:9-15.
37. La Mantia L, Riti F, Milanese C, et al. Serial evoked potentials in multiple sclerosis bouts: relation to steroid treatment (abstract). Ital J Neurol Sci-1994;15:333-340.