

MULTİPL SKLEROZDA SEMPTOMATİK TEDAVİ

Hacer Erdem*

ÖZET

Günümüzde Multipl Skleroz (MS) klinik seyri çok az değiştirilebildiği için MS hastalarının tedavisinde semptom tedavisi, çok önemli bir yeri tutar. Semptomatik tedavi, yaşam kalitesini değiştirebilir ve bu önemli hastalığa rağmen daha rahat, sağlıklı bir yaşam sağlar. Semptomlar üç ana bölüme ayrılabilir. Bunlar; demiyelinizasyondan köken alanlar (birincil), demiyelinizasyon komplikasyonlarından ileri gelenler (ikincil), ve kronik hastalığın psikolojik görüntülerinden oluşanlar (üçüncül) olmak üzere sınıflandırılır. Bu yazıda, birincil semptomların tedavisi hakkında yeni gelişmeler gözden geçirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Multipl skleroz, tedavi.

SUMMARY

Symptom Management in Multiple Sclerosis

Presently, because the course of multiple sclerosis (MS) can be altered, symptomatic treatment remains of crucial importance in the treatment management of multiple sclerosis patients. Symptomatic treatment helps to improve quality of life and to prolong expected duration of life. Symptoms can be divided into three broad categories: those which stem from demyelination (primary), those coming from the complications of demyelination (secondary), and those which develop from the psychological aspects of chronic disease (tertiary). In this paper, new advances on the treatment of primary symptoms are reviewed.

Key Words: Multiple Sclerosis, therapy.

MS'de immünolojisiindeki yeni gelişmelere rağmen, hala etiyoolojiye yönelik kesin bir tedavi yöntemi bulunamamıştır. Bu nedenle semptomatik tedavi ile hastaların yaşam kalitesi düzeltilmeye çalışılır (1). MS'de semptomlar üç ana bölüme ayrılabilir. Akut demiyelinizasyondan ileri gelen birincil semptomlar; spastisite, ağrı, ataksi, mesane sorunları, yorgunluk, ve bilişsel işlev azalmasıdır. Birincil semptomların komplikasyonları olan ikincil semptomlar ise kontraktürler, idrar yolu enfeksiyonları, megakolon, bası yaraları, azalmış kemik kalsifikasyonu ve kas atrofileridir. Kronik bir hastalığa eşlik eden psikolojik, mesleki ve sosyal sorunlar da hastalığın üçüncül semptomlarını oluşturur (2).

MS'de semptomların tedavisi ise iki ana başlık altında incelenebilir: 1) Genel semptomatik tedavi, 2) Spesifik semptomatik tedavi.

Genel semptomatik tedavinin amacı, iletimin sürekli ya da aralıklı olarak bozulduğu demiyelinize liflerde iletimin yeniden düzeltilmesidir. Bir diğer amaç

ise, artmış aksonal uyarılabilirliği ya da "efatik" geçişi azaltmaktır. Spesifik semptomatik tedavi ise özel nöronal yollardaki bozukluk nedeni ile oluşan, spastisite gibi, özel semptomların tedavisini amaçlar (3).

Genel semptomatik tedavi

-Demiyelinize liflerde iletimin düzeltilmesi-

Bu amaçla 4-Aminopridin (AP) ve 3,4-Diaminopridin (DAP) kullanılmıştır (4). AP MS'i de içeren bazı nörolojik hastalıkların tedavisi için incelenmiş olan bir ilaçtır (5). AP ve DAP, K kanalını baskılayan maddelerdir (6). Sinir aksiyon potansiyel süresini uzatarak, aksolemmanın demiyelinize segmentlerinde iletime izin verirler (7,8). AP'nin hayvan deneylerinde demiyelinize liflerde iletimi düzelttiği görülmüştür (3,9). Isıya duyarlı MS hastalarında, tek doz 10-15 mg AP uygulanması görsel ve motor semptomlarda saatler içinde (ortalama 4,97 saat) geçici nörolojik düzelmeler sağlamıştır (8,9). İlacın sık görülen yan etkileri, uyuşukluk ve paretezilerdir (8). AP daha çok başdönmesi ve

* Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Öğretim görevlisi

konfüzyon gibi merkezi sinir sistemi yan etkilerine neden olurken, DAP ise genellikle pareteziler ve karın ağrıları gibi çevresel yan etkileri oluşturur (4). Nadir bile olsa nöbetler (4) ilacın ciddi potansiyel yan etkisini oluşturur (8). Kaza ile aşırı AP dozu alan bir olguda ise sürekli distonik, koreatetoid hareketler gözlenmiş, ve bu hareket bozuklukları benzodiazepinler ile tedaviye yanıt vermiştir (5). Ayrıca AP'nin MS'de görülen paroksizmal olayları arttırma olasılığı bilinmektedir. İlacın (7,5-52,5 mg/gün) gibi yüksek dozlarda ciddi yan etkilere neden olmaksızın uzun süreli düzelmeler sağladığı gösterilmiştir (8). İlacın 6 ila 30 aylık uzun süreli uygulanması, MS'li hastaların önemli bir kısmında düzelmeye neden olmuştur (10). Yine de belirgin toksisiteye neden olduğu için, AP serum düzeyleri yakından izlenmeli ve 100 ng/ml üzerindeki düzeylerden kaçınılmalıdır (11). İlacın yararlılığının ve güvenilirliğinin değerlendirilmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu bildirilmektedir (12). Ayrıca elektromanyetik alanlar (EMA)'ın AD'in etkilerini arttırdığı ileri sürülmüştür (13).

Demiyelinize liflerde iletimin düzeltilmesi amacı ile "oubain" de kullanılabilir. Elektrojenik Na-K pompasını baskılayan bir kardiyak glikoziddir; aksonal uyarım eşliğini düşürerek etki gösterir. İntravenöz (IV) olarak 0,02 mg/kg dozda verilen digoksinin semptomları geçici olarak düzelttiği ve bazı ısıya duyarlı hastalarda sinir iletimini sağladığı saptanmıştır (12).

-Paroksizmal fenomenlerin tedavisi-

Tonik nöbetler, trigeminal nevralki, paroksizmal dizatri gibi MS'de görülen paroksizmal olayların kontrolünde karbamazepinin etkili olduğu bulunmuştur. Buradaki etkisi, muhtemelen Na kanallarının baskılanması ile ilgilidir. Karbamazepin (KBZ) tedavisine düşük dozda başlanmalı, günlük 100-300 mg, üç dozda verilmelidir. Genellikle bu dozla yarar sağlanır. Ancak KBZ MS'de ekstremitelerde güçsüzlüğü başta olmak üzere bazı nörolojik defisitleri ve yorgunluk hissini arttırabilir. Bu nedenle dozun kısıtlanması gerekli olabilir. Bu yan etkinin nedeni, ilacın aksonal iyonik iletim üzerine etki ederek demiyelinize liflerde iletim anormalliklerini arttırması olabilir (3).

Fenitoin de paroksizmal fenomenlerde yararlıdır. Fakat KBZ'den daha az etkindir (3,14,15).

Ayrıca paroksizmal kaşınma semptomları olan hastalarda ibuprofenin yararlı olduğu bildirilmiştir. Fakat bu konu ile ilgili plasebo kontrollü çalışmalar henüz yoktur (16).

Spesifik semptomatik tedavi

-Spastisite-

Spinal spastisite MS'de yaygın bir semptomdur (3). Etkilenen kas gruplarının kontrolündeki ve merkezi iletimdeki dengesizlikten ileri gelir (6). Her zaman tedavi gerektirmeyebilir. Tedavideki amaç rahatsızlık verici spastisiteyi, özellikle de ağrılı fleksör spazmları azaltmaktır. Çünkü fleksör kaslardaki spazm ağrıya neden olup, hem uykuyu, hem de günlük aktiviteyi sınırlandırır (3). Spazmların rehabilitasyonu için geleneksel yaklaşım, germe, dizi hareket ve aerobik egzersizden oluşur. İlaç tedavisi ise baklofen, dantrolen, diazepam ve klonazepamı içerir (6).

Baklofen (BK) bir g-aminobütirik asid (GABA) agonistidir (3,6). Spinal kordda eksitator nörotransmitter salınımını engeller. Tedaviye günlük, üç kez 5-10 mg ile başlanır. Gerekirse doz 80 mg /gün'e dek arttırılabilir. Bu doz dört kerededir verilmelidir (3). Her ne kadar bazı hastalar 400 mg/ gün gibi yüksek dozlara ihtiyaç gösterirlerse de, hastaların çoğu, 40 ila 60 mg dozlarında istenilen yanıtı verirler (14). Sedasyon ve konfüzyon gelişimi, dozu sınırlandırır. Diğer yan etkiler sersemlik, güçsüzlük, uykusuzluktur. BK, renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda düşük dozda ve dikkatli verilmelidir (3). Bu sorunlar ilacın çok küçük dozlarda başlanması ve çok küçük ilavelerle arttırılması ile en aza indirgenebilir. BK tedavisinin aniden kesilmesi, konfüzyona ya da nöbetlere neden olacağı için, tedavinin aniden kesilmesinden kaçınılmalıdır (14).

Spastisite oral ajanlarla tedavi edilemediğinde dirençli (intractable) spastisite olarak adlandırılır. Tendonotomi, nörektomi ve diğer cerrahi yaklaşımlar bu tür durumlarda uygulanmalıdır. Dirençli spastisite olgularında yeni bir yaklaşım, baklofenin sürekli olarak, programlanabilir intratekal bir pompa ile uygulanmasıdır (6,17). Lumbosakral bölgeden 60-750 mg/gün'lük dozda verilmelidir (3). İntratekal baklofenin daha yüksek başlangıç dozu ile, spastisitede daha hızlı ve uzun süreli bir baskılanmaya neden olunabileceği ve spastik semptomların gelişiminin de önlenebileceği ileri sürülmüştür (18). Bu yöntemin hastaların çoğunda etkin ve güvenilir olduğu bildirilmiştir (17,19). İntratekal BK tedavisi MS'de yaşam kalitesini düzelterebilir ve şiddetli spastisitesi, buna bağlı maluliyeti olan iyi seçilmiş olgularda ekonomik olabilir. Bu tedavinin başarısızlığa neden olabilecek bölümü ise ilacın verildiği kateterdir (20). Kateterle ilgili olarak, menenjit de ciddi bir potansiyel komplikasyondur. Ayrıca yüksek dozlarda koma ve solunum depresyonu gelişebilir. Bu durum fi-

zostigmin (2mg) ile düzeltilebilir (3). İntratekal BK tedavi programının çok değişik potansiyel komplikasyonlarından dolayı, tedavinin her zaman çok iyi hazırlanmış bir ekip tarafından uygulanması gereklidir (20).

Spastisitesi daha az olan olgularda diazepam (DZ) oral olarak verilebilir. Ancak sedatif etkisi kullanımını sınırlandırır (3). DZ, özellikle uyku bozukluğu olan hastalarda gece spazmları için kullanılabilir. Yatmadan önce 5 mg'lık dozla başlanır, gerekirse doz artırılır. Gün boyu tekrar eden fleksör ya da ekstansör spazmları olan hastalar için ise günde iki ila üç kez 2 mg ile başlanır ve doz yavaş yavaş artırılır. Günde üç kez 5 mg'lık doz nadiren aşılır. Bazan hastalar, şiddetli fleksör spazmlar nedeni ile günde üç kez 20 mg gibi yüksek dozlara ihtiyaç duyarlar. DZ baklofen ile kombine edildiğinde ise BK'in GABA'erjik etkisini artırır. Baklofen tedavisine günde iki kez 0,5 ila 1 mg ilave edilmesi etkili olabilir (14).

Baklofen ya da diazepam tedavisine yanıt vermeyen, ya da bu ilaçların merkezi etkilerini tolere edemeyen vakalara dantrolen (DN) verilebilir. DN myofibril kontraksiyon aktivitesini önler. Bu nedenle, ayrıca kas güçsüzlüğüne neden olabilir ve myokardial hastalığı olanlarda dikkatli kullanılması gerekir. DN'e günlük 25 mg doz ile başlanır. Günde dört kez 100 mg'lık en yüksek doza yavaş yavaş çıkılır. Toksik hepatite neden olduğu için etkin olan en düşük doz kullanılmalı ve sık transaminaz ölçümleri yapılmalıdır (14).

Spastisite tedavisinde etkili bulunan bir diğer ajan botulinum A toksindir. Ancak uzun süreli kullanımda etkinliğinin, güvenilirliğinin saptanması (6,21) ve nedeninin aydınlatılması için de daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (22).

Doğal bir aminoasit olan tironin de günlük 7,5 mg dozda oral olarak verildiğinde, spastisite bulgularında azalma olduğu görülmüştür. Tironin glisin biyosentezinde prekürsör olduğundan, spinal kordda posinaptik refleks arkin glisinerjik posinaptik baskılanmasını artırarak etki gösterir. Herhangi bir yan etkisi bildirilmemiştir (6,23). Hafif bile olsa spastisite üzerine olan etkisi kesindir (24). Spastisiteyi tedavi ettiği ileri sürülen bir diğer madde ise tizanidindir (25).

-Ağrı-

MS'de ağrılı sendromlara oldukça sık rastlanır. Ağrıların bir kısmı, fleksör spazmlara bağlıdır ve spasm kontrolü ile azaltılabilir. Yüz, gövde ve ekstremitelerde ise nevralkjik özellikte ağrılara sık rastlanır.

Bu ağrıların nedeni kesin olmamakla birlikte, merkezi sinir sistemindeki ağrı yollarının demiyelinizasyonu ya da aksonal dejenerasyonudur. Bu tür nevralkjik ağrılar sıklıkla bir trisiklik antidepresan ilaç olan amitriptilin ile kontrol edilebilir. Amitriptilinin analjezik etkisi, antidepresan etkisinden bağımsızdır ve serotonin geri alınımını baskılaması ile ilgili olabilir. Tedaviye gece 25 mg'lık doz ile başlanıp, doz yavaş yavaş artırılabilir. Sıklıkla 50-75 mg'lık bir doz etkinlik sağlar. Yine de gerekirse yan etkiler oluşana dek doz artırılabilir. Konstipasyon oluşu dozu sınırlandırabilir, ya da laksatiflerle sorun çözümlenebilir. Diğer yan etkileri, uyuşukluk ve ağız kuruluğudur (3).

Yüzdeki ağrı, trigeminal nevralkji atipik fasial ağrı şeklinde olabilir. Her ikisi pontin tegmentumun tutulumuna bağlıdır. İlk seçilecek ilaç karbamazepin olmalıdır. Düşük dozla başlanır ve toksisite sınırına dek yavaş yavaş artırılır. Yanıt alınmayan hastalarda amitriptilin, fenitoin ya da baklofen tedavisi başlanabilir. Eğer bunlar da etkili olmazsa, tedaviye perfenazin 2mg ve amitriptilin 25 mg ile devam edilebilir ve sırası ile 12 ve 150 mg'lara çıkılabilir (14).

Paroksizmal ekstremitte parastezileri de benzer şekilde tedavi edilebilir. Trisiklik antidepresanlarla genellikle kontrol altına alınabilir. Kronik ekstremitte dizestezi ise yaygın olarak yanma, karıncalanma ya da bir sürünme duygusu olarak tanımlanır ve sıklıkla progresif myelopati, Lermi fenomenini ya da transvers myelit ile ilişkilidir. Bazı vakalarda trisiklik antidepresanlar etkili olabilir. Fenitoin gibi antikonvülsan ilaçlar denenebilir (14).

Ekstrakranial olarak uygulanan zayıf elektromanyetik alanlar (EMA)'ın, ağrı sendromlarını da içeren çeşitli MS semptomlarının tedavisinde etkili olduğu bulunmuştur. EMA uygulanan üç hastada Lermi bulgusunun kaybolduğu bildirilmiştir. Lermi bulgusunun omuriliğin servikal ve torakal bölgelerindeki demiyelinize plaklardaki ektopik uyarımın yayılmasından ileri geldiği kabul edildiği için, EMA'nın etkilerinin iyonik zar geçirgenliğindeki değişiklikleri içeren bir mekanizma aracılığı ile aksonal uyarılabilirlikteki azalma ile ilgili olduğu ileri sürülmüştür. Ağrı kontrol sistemleri üzerine sistemik bir etkisinin de nörotransmitter aktivitesi ve pineal melatonin işlevleri üzerine EMA'nın etkilerine ikincil olarak meydana geldiği kabul edilmiştir. MS'de paroksizmal ağrı semptomlarında EMA'nın etkisi vurgulanmıştır (26).

KBZ ve kortikosteroid tedavisi ile semptomları (trigeminal nevralkji, görme bozukluğu ve ataksi) düzeltilmeyen bir MS olgusunda, ekstrakranial olarak (7,5 Hz

pikotesla; 5 HZ) manyetik alan uygulamasından sonra, semptomlarının tümüyle düzeldiği görülmüştür (27). Bir diğer olguda ise, klinik düzelmeye görsel ve işitsel beyin sapı uyarılmış potansiyellerindeki düzelmenin eşlik ettiği bildirilmiştir (28).

-Serebeller tremor-

Serebeller intensiyonel tremor, MS'de oldukça yaygındır. Şiddetli postüral serebeller tremor da meydana gelebilir. Kontralateral superior serebeller pedikülün demiyelinizasyonu ile meydana gelir. Günlük ortalama 600 mg'lık karbamazepin tedavisi yararlı bulunmuştur. Muhtemelen talamik ventral intermediate nükleusta oluşan hiperaktiviteyi inhibe ederek etkili olur. Hem postural, hem de intensiyonel tremor üzerine etkilidir (3).

İsoniazid ise, yalnızca postural tremor üzerine etkilidir. Etki mekanizması bilinmemektedir. Günlük 300 mg ile başlanır ve 1200 mg'a dek artırılabilir (3).

Klonazepam yatmadan önce 0,5 mg ile başlanarak, sedasyon gelişene dek, ya da serebeller tremor etkin bir şekilde tedavi edilene dek yavaş yavaş artırılır. Nadiren günde dört kez 2 mg'dan daha yüksek dozlara çıkılır. Şiddetli ve ısrarlı tremoru olan hastalara stereotaktik ventral lateral talamotomi uygulanabilir (14). MS'de stereotaktik cerrahi yöntemlerin güvenli ve etkin olduğu bulunmuştur (29). Yine de sıklıkla MS'in ilerlemesi ve karşı tarafta hemiparezi gelişimi nedeni ile tavsiye edilmez (14).

Pridoksin de günlük 100 mg dozda verilmelidir. Hepatotoksik etkisi nedeni ile tedavi süresince karaciğer fonksiyonları izlenmelidir (3).

-Üriner Semptomlar-

MS'de mesane işlev bozukluklarına sık rastlanır. Tipik sorun, detrusör kastaki instabiliteye bağlı olarak oluşan idrar inkontinansıdır. Ancak idrar boşaltma güçlükleri de olabilir. Her iki işlev bozukluğu birlikte de görülebilir. Hastalık seyri boyunca MS'de mesane işlev bozukluğu da değişebilir (3).

Ürodinamik çalışmalar sıklıkla gerekli olur. İdrar biriktirmeye ilişkin sorunlar, spastik mesanenin çalışmasını yavaşlatan antikolinergik ilaçlarla kontrol altına alınabilir (2). Günde dört kez ağızdan 15-30 mg propanthelin bromid etkili olabilir. Trisiklik antidepressan ilaçlar da antikolinergikler etkileri ile benzer yararlar sağlayabilirler (3). İdrar boşaltma ile ilgili sorunlar olduğunda ise, aralıklı kateter uygulanarak boşaltma yapılabilir (3); ya da kendi kendine uygulanan kateterler veya kondom kateterler kullanılabilir (2). Bazı va-

kalarda cerrahi yöntemler gerekli olabilir (3). Son yıllarda tedavi edilemeyen nokturi için vazopresin gibi antidiüretik hormon kullanımı umut verici görünmektedir (6).

MS'de ürolojik sorunlar için medikal tedavinin güvenli ve etkin olduğu bulunmuştur. Hastaların çok az bir yüzdesinde (%7) daha etkin medikal tedavi ve cerrahi girişimlere ihtiyaç duyduğu bildirilmiştir (30).

-Cinsel işlev bozukluğu-

Cinsel işlev bozukluğu sıklıkla mesane sorunlarına eşlik eder (6).

Erkeklerdeki cinsel işlev bozuklukları için penis implantları kullanılabilir. Vazodilatör bir maddenin penis dokusuna intrakavernöz olarak enjeksiyonu da etkili olabilir. Bu amaçla papaverin oldukça yaygın olarak kullanılmaktadır. Bazen rejitin ve/veya prostaglandinlerle birlikte verilmesi gerekli olabilir. Bu şekilde ereksiyonun daha iyi kontrol edildiği bildirilmiştir. Enjeksiyonu kendi kendine yapabilen kişi için bu yöntem oldukça etkin ve doğal sayılır. Enjeksiyon konusunda başarısız olanlar içinse vakumlar önerilebilir (2).

MS'de kadınlarda da cinsel işlev bozuklukları sıklıkla görülür. Bu, çoğunlukla lubrikasyonla ilgili bir sorundur ve vajinal lubrikant paketlerle giderilebilir. MS'de sık görülen vajinal duyu kaybı için de, duyarlılığın artırılması amacı ile vibratörler önerilebilir (2).

-Barsak sorunları-

MS'de meydana gelen tipik barsak sorunu konstipasyondur. Nedeni bilinmemektedir. Diyetle yeterli lifli besin ve karbonhidrat alımı, mümkünse trisiklik antidepressan ve antikolinergik ilaçların dozlarının azaltılması, belli başlı tedavi yöntemleridir. "Bulk-forming" laksatifler, konstipasyonun önlenmesinde en etkin ve güvenilir laksatiflerdir. Kullanımları sırasında intestinal obstrüksiyon riskini en aza indirmek amacıyla yeterli sıvı alınması gereklidir (3).

-Yorgunluk-

MS'de görülen yorgunluğun dört türü vardır: 1) normal yorgunluk, 2) depresyon nedeni ile olan yorgunluk, 3) demiyelinize liflerin innerve ettiği kasların aşırı kullanımı ile ilgili olarak vücudun belli kısımlarında görülen yorgunluk, 4) "halsizlik" olarak adlandırılan ve ağır bir uyuklama hali gibi görünen yorgunluk. Bu sonuncu tip, MS'de yaygındır ve tedavisi güçtür. "Halsizlik" tipi yorgunluğun tedavisi için yıllarca uyarıcı maddeler kullanılmıştır (6). Son yıllarda MS'de amantadin (31) ve pemolin'in yorgunluk üzerine etkisi olduğu bildirilmiştir (6,32).

-Bilişsel işlev bozuklukları-

MS'te görülen bilişsel işlevlerdeki bozukluk ise yorgunluktan bağımsızdır. Amantadin ve pemolinin plasebo ile karşılaştırıldığında MS'te bilişsel işlevleri arttırmadığı bildirilmiştir (32). Bilişsel terapi de MS'in bazı semptomlarını düzelterek umut verici bir tedavi yöntemi olarak görünmektedir (33).

MS'de bilişsel işlev bozukluğu ilk olarak 1877'de Charcot tarafından "hafıza yetersizliği" olarak gözlenmiştir. Günümüzde özellikle kronik ilerleyici seyir gösteren MS hastalarında yaygın olarak, görsel algı ve görsel motor defisitler tanımlanmıştır. MS'de bilişsel işlev bozukluğunun bir kısmını düzeltmede bu tedavi şeklinin tek etkin yöntem olduğu ileri sürülmüştür (34,35).

MS hastalarında zayıf elektromanyetik alanlarla tedavisinin uzun dönem yararlı etkileri bildirilmiştir (36). Pikotesla elektromanyetik alanların uygulamasının MS hastalarında retiküler duyuusal-motor bütünlü-

ğü yenilediği ve bunu hedef bölgelerde serotonin geçişini kolaylaştırarak yaptığı ileri sürülmüştür (37). Manyetik alanların pineal glandın melatonin salımını etkileyerek, monoaminlerin salımını etkilediği ileri sürülmektedir (38). Bu tedavi şeklinin kronik ilerleyici MS'de frontal lob işlevlerini (39) ve bilişsel işlevleri düzelttiği ile ilgili veriler vardır (34,35,40).

-Isıya hassasiyet-

MS semptomları ısı ile kötüleşir ya da tekrarlar. Çevre ısısındaki artış, bitkinliğe ya da egzersizin neden olduğu geçici nörolojik işlev bozukluğuna yol açabilir. Isıya hassas MS hastalarına yaz aylarında soğuk duşlar ve soğuk havalandırmalar önerilebilir (14). Ayrıca "cooling suit" denilen soğutma yöntemi ile, MS hastalarında vücut ısısının düşürülmesinden yaklaşık iki saatlik sürede başlıca halsizlik ve yorgunluk gibi bazı semptomlarda düzelme görülmüştür.

KAYNAKLAR

- Schapiro RT: New advances in symptom management in multiple sclerosis. *Clin Neurosci* 1994; 2 (3-4): 266-70.
- Schapiro RT: Symptom management in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1994; 36: S1230-S129.
- Pender MP: Demyelinating disease. In Mervyn JE ed. *Drug Therapy in Neurology*. 1st ed, London, Churchill Livingstone, 1992; 513-21.
- Bever CT Jr: The current status of studies of aminopyridines in patients with multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1994; 36:S118-S121.
- Pickett TA, Enns R: Atypical presentation of 4-aminopyridine overdose. *Ann Emerg Med* Mar 1996; 27 (3): 382-5.
- Schapiro RT, Langer SL: Symptomatic therapy of multiple sclerosis. *Current Opinion in Neurology* 1994; 7: 229-33.
- Smits RCF, Emmen HH, Bertelsmann FW, et al: The effects of 4-aminopyridine on cognitive function in patients with multiple sclerosis: A pilot study. *Neurol* 1994; 44:1701-5.
- Stefoski D, Davis FA, Fitzsimmons WE, et al: 4-Aminopyridine in multiple sclerosis: Prolonged administration. *Neurol* 1991; 41: 1344-8.
- Bostock H, Sears TA, Sherratt RM: The effects of 4-aminopyridine and tetraethylammonium ions on normal and demyelinated mammalian nerve fibres. *J Physiol* 1981; 313: 301-5.
- Polman CH, Bertelsmann PW, van Loenen AC, et al: 4-aminopyridine in the treatment of patients with multiple sclerosis. Long term efficacy and safety. *Arch Neurol* 1994 Mar; 51(3): 292-6.
- Bever CT Jr, Young D, Anderson PA, et al: The effects of 4-aminopyridine in multiple sclerosis patients: results of randomized, placebo-controlled, double-blind, concentration-controlled, crossover trial. *Neurol* Jun 1994; 44(6): 1054-9.
- Kaji R, Happel L, Summer AJ: Effect of digitalis on clinical symptoms and conduction variables in patients with multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1990; 28: 582-4.
- Sandyk R: Weak electromagnetic fields potentiate the effects of 4-aminopyridine in multiple sclerosis [letter]. *Int J Neurosci* Mar 1996; 85 (1-2): 125-9.
- Rudick RA: Multiple sclerosis. In: Johnson RT, Griffin JW eds. *Current Therapy in Neurologic Disease*, 4th ed. Missouri, Mosby year book, 1993; 158-63.
- Matthews WB: *McAlpine's Multiple Sclerosis*, 2nd ed, London, Churchill Livingstone, 1991; 2267-9.
- Matthews WB: *McAlpine's Multiple Sclerosis*, 2nd ed, London, Churchill Livingstone, 1991; 2267-9.
- Khan OA: Treatment of paroxysmal symptoms in multiple sclerosis with ibuprofen. *Neurol* Mar 1994; 44: 571-2.
- Ordia JI; Fischer E; Adamski E; Spatz EL: Chronic intrathecal delivery of baclofen by a programmable pump for the treatment of severe spasticity. *J Neurosurg* Sep 1996; 85 (3): 452-7.
- Dressnandt J, Conrad B: Lasting reduction of severe spasticity after ending chronic treatment with intrathecal baclofen. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* Feb 1996; 60 (2): 168-73.
- Abel NA, Smith RA: Intrathecal baclofen for treatment of intractable spinal spasticity. *Arch Phys Med Rehabil* Jan 1994; 75(1): 54-8.
- Becker WJ, Harris CJ, Long ML, et al: Long-term intrathecal baclofen therapy in patients with intractable spasticity. *Can J Neurol Sci* Aug 1995; 22 (3): 208-17.
- Snow BJ, Tsui JKC, Bhatt MH, et al: Treatment of spasticity with botulinum toxin: a double-blind study. *Ann Neurol* 1990; 28: 512-5.
- Borg SJ, Pine ZM, Miller JR, et al: Botulinum toxin for the treatment of spasticity in multiple sclerosis. New observations. *Am J Phys Med Rehabil* Dec 1991; 72(6): 364-8.

24. Hauser SL, Doolittle TH, Bresnahan ML: An antispasticity effect of threonine in multiple sclerosis. *Arch Neurol* Sep 1992; 49: 923-6.
25. Lee A, Patterson V: A double-blind study of L-threonine in patients with spinal spasticity. *Acta Neurol Scand* 1993; 88: 334-8.
26. Polman CH; Hartung HP: The treatment of multiple sclerosis: current and future. *Curr Opin Neurol* Jun 1995; 8 (3): 200-9.
27. Sandyk R, Dann LC: Resolution of Lhermitte's sign in multiple sclerosis by treatment with weak electromagnetic fields. *Int J Neurosci* Apr 1995; 81 (3-4): 215-24.
28. Sandyk R, Derpapas K: Successful treatment of an acute exacerbation of multiple sclerosis by external magnetic fields. *Intern J Neuroscience* 1993; 70: 97-105.
29. Sandyk R, Derpapas K: Magnetic fields normalize visual evoked potentials and brainstem auditory evoked potentials in multiple sclerosis. *Intern J Neuroscience* 1993; 68: 241-53.
30. Siegfried J: Therapeutic stereotactic procedures on the thalamus for motor movement disorders. *Acta Neurochir Wien* 1993; 124(1): 14-8.
31. Sirls LT, Zimmern PE, Leach GE: Role of limited evaluation and aggressive medical management in multiple sclerosis: a review of 113 patients. *J Urol* Apr 1994; 151:(4) 946-50.
32. Krupp LB, Coyle PK, Doscher C, et al: Fatigue therapy in multiple sclerosis: results of a double-blind, randomized, parallel trial of amantadine, pemoline, and placebo. *Neurology* Nov 1995; 45 (11): 1956-61.
33. Geisler MW, Sliwinski M, Coyle PK, et al: The effects of amantadine and pemoline on cognitive functioning in multiple sclerosis. *Arch Neurol* Feb 1996; 53 (2): 185-8.
34. Rodgers D; Khoo K; MacEachen M: Cognitive therapy for multiple sclerosis: a preliminary study. *Altern Ther Health Med* Sep 1996; 2 (5): 70-4.
35. Sandyk R; Iacono RP: Improvement by picoTesla range magnetic fields of perceptual-motor performance and visual memory in a patient with chronic progressive multiple sclerosis. *Int J Neurosci* Sep 1994; 78 (1-2): 53-66.
36. Sandyk R: Further observations on the effects of external picoTesla range magnetic fields on visual memory and visuospatial functions in multiple sclerosis. *Int J Neurosci* Aug 1994; 77 (3-4): 203-27.
37. Sandyk R: Long term beneficial effects of weak electromagnetic fields in multiple sclerosis. *Int J Neurosci* Nov 1995; 83 (1-2): 45-57.
38. Sandyk R: Application of weak electromagnetic fields facilitates sensory-motor integration in patients with multiple sclerosis. *Int J Neurosci* Mar 1996; 85 (1-2): 101-10.
39. Sandyk R: Rapid normalization of visual evoked potentials by picoTesla range magnetic fields in chronic progressive multiple sclerosis. *Int J Neurosci* Aug 1994; 77 (3-4): 243-59.
40. Sandyk R: Improvement in word-fluency performance in patients with multiple sclerosis by electromagnetic fields. *Int J Neurosci* Nov 1994; 79 (1-2): 75-90.
41. Sandyk R: Reversal of visuospatial hemi-inattention in patients with chronic progressive multiple sclerosis by treatment with weak electromagnetic fields. *Int J Neurosci* Dec 1994; 79 (3-4): 169-84.
42. Capello E, Gardella M, Leandri M, et al: Lowering body temperature with a cooling suit as symptomatic treatment for thermosensitive multiple sclerosis patients. *Ital J Neurol Sci* Nov 1995; 16 (8): 533-9.