

# Multipl Skleroz Hastalarında Gelip Geçici Görsel Etkilenme

A. ÜNAL, N. SÜTLAŞ, D. Y. KUŞÇU, H. U. ANAÇ, A. KARAGÖZ, D. KIRBAŞ

## ÖZET

Multipl Skleroz (MS) hastalarında egzersiz ile ortaya çıkan görme bozukluğu Uhthoff tarafından tarif edildiğinden beri iyi bilinir. Hasta grubumuzda ne oranda Uhthoff fenomenine rastlandığını ve human ON atağı ile bağlantısı olup olmadığını değerlendirmeyi amaçladık. Paser kriterleri ile kesin MS tanısı almış, düzenli olarak ortalama üç buçuk yıl izlenmiş olan 125 hasta değerlendirildi. Çalışma iki bölümlü olarak planlandı. Birinci bölümde retrospektif olarak hasta muayene kayıtları incelendi. Yakınma kaydı olan 45 hastanın (% 36) belirttikleri tetikleyici etmenler kaydedildi. İkinci bölümde özel bir Uhthoff sorgulama formu oluşturularak hastalıklarının herhangi bir döneminde yakınmaları olup olmadığı soruldu. Yakınması olan 85 hastanın (% 68) tetikleyici faktörleri incelendi. Birinci bölümde yakınma kaydedilen hastaların yaklaşık % 100'ünde ON bulundu. Sorulunca yakınan hastaların % 75'inin ON geçirdiği klinik olarak saptandı. Bazı hastaların ise kontrol muayenesinde yakındıkları halde sorulduğunda yakınma bildirmedikleri görüldü. Böylece prospektif olan incelemenin de yetersiz olabileceği, Uhthoff sıklığı araştıran bir çalışmanın her iki ögeyi birden barındırması gerektiği görüldü. Bu paroksizmal belirtinin iyi bilindiği halde tedavi girişimlerinin dışında kaldığı gerçeğine dikkat çekmek istendi.

Anahtar kelimeler: Uhthoff semptomu, görsel etkilenme, Multipl Skleroz

Düşünen Adam, 2000, 13(4):240-245

## SUMMARY

The visual loss with exercise in Multiple Sclerosis (MS) patients is well known since Uhthoff mentioned it in 1890. In this study we wanted to see how many of our patients were complaining about paroksizmal visual deterioration and its relationship with optic neuritis. 125 patients with definite MS diagnosis ... .. to paser criterion, followed up about 3.5 years were evaluated. We designed the study in two steps. In the first step of the study; we examined how often and seriously our patients complained of paroksizmal visual deterioration spontaneously by using the neurological examination records. The predisposing factors of 45 (36 %) complaining patients were taken into account. In the second step of the study, we designed a detailed form to search for Uhthoff's symptom and gave it to all of the 125 patients. The predisposing factors of 85 (68 %) complaining patients were also recorded. We saw that nearly 100 % of the first group and 75 % of the second group had an optic neuritis attack previously. There were some patients that complained from Uhthoff symptom spontaneously in past examinations but didn't mention paroksizmal visual deterioration in the form. It's obvious that using only one of the methods is not enough, for finding the frequency of Uhthoff's symptom, the two methods must be used together. We want to (take attention) to the point that this paroksizmal symptom is known very well but can't take part in our treatment strategies in MS sufficiently.

Key words: Uhthoff's symptom, visual deterioration, Multiple Sclerosis

## GİRİŞ

Multipl Skleroz (MS) hastalarının birçoğu görme bozukluğundan şikayet ederse de bazıları egzersiz,

ısı değişikliği veya emosyonel stres ile ortaya çıkan geçici görme bozukluğundan bahseder. Bu patogenezi tam olarak anlayamamış olan semptom ilk olarak 1890 yılında Uhthoff tarafından tariflenmiştir.

Parsiyel demyelinizasyon nedeni ile iletinin korunmasında azalma ve ısı ya da kimyasal içdenge değişiklikleri ile ortaya çıkan geri dönüşümlü ileti bloğu Uhthoff semptomunu ortaya çıkaran neden olabilir (4,6).

MS hastalarının poliklinik takiplerinde gelip geçici görme bozukluğundan ne oranda şikayetçi olduklarını ve ayrıca bir form oluşturularak sorgulandığında bu oranda bir değişiklik olup olmadığı ve bu yakınma ile optik nörit (ON) geçirip geçirilmemiş olmanın ilişkisini görebilmek için bir çalışma planladık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3. Nöroloji Kliniği MS polikliniğinden takip edilmekte olan Poser tanı kriterlerine göre klinik veya laboratuvar destekli kesin MS tanısı almış olan 125 hasta retrospektif olarak gelip geçici görme bozukluğu olup olmadığı açısından değerlendirildi. Düzenli takipleri olmayan, izlem süresi yetersiz olan, bilişsel etkilenme düzeyi, yakınmasını ifade etmesini engelleyecek düzeyde olan hastalar çalışmaya alınmadı. BAMSİM (Bakırköy Multipl Skleroz İnceleme Merkezi) tarafından oluşturulup kullanılmakta olan hasta izleme formu retrospektif olarak değerlendirildi. Bu nedenlerle yöntem geriye dönük bir inceleme olduğu halde, kayıtlama hatası en aza indirilmiş durumdadır. Bu incelemelerde yakınması olan hastaların bildirdikleri görme bozukluğunun karakteri, süresi ve tetikleyici faktörleri incelendi.

Çalışmanın ikinci bölümünde bu 125 hastaya prospektif olarak, geçici görme kaybı olup olmadığı, varsa karakteri, süresi ve tetikleyici faktörlerini sorgulayan bir anket verildi. Bu anket formu çalışma ekibince oluşturuldu. Benzer bir form bulunmadığından geçerliliği ve güvenilirliği denenmişti (Tablo 2).

İster kendiliğinden bildirsin, ister sorulunca yakınmasını söylesin, her hasta bilinen ON atağı olup olmadığı, takiplerinde ON düşündürecek klinik bulgusu olup olmadığı (görme azalması, temporal solukluk, afferent pupil defekti vb.) açısından değerlendirildi.

Tablo 1. Hastalara uygulanan Uhthoff sorgulama formu.

<b>UHTHOFF SORGULAMA FORMU</b>	
ADI: .....	SOYADIADI: .....
YAŞ: .....	TARİH: .....
PROTOKOL NO: .....	
1) Zaman zaman görmenizde bir değişiklik oluyor mu? (Bulanık görme, sisli görme, az görme, lekeli görme vb.)	
.....	
2) Oluyorsa ne kadar sürüyor?	
.....	
3) Öncesinde sebep olabileceğini düşündüğünüz birşey oldu mu?	
.....	
4) Sıcak görmenizi bozuyor mu?	
.....	
5) Okumak, televizyon seyretmek gibi gözü yorucu şeyler görmenizi bozuyor mu?	
.....	

Tablo 2. Hasta izlem formunun öykü bölümü.

<b>HASTA MUAYENE - İZLEM FORMU</b>	
(1. Bölüm)	
ADI SOYADI: .....	TARİH: .....
Kontrol No: .....	
Şikayetleri (Kendi ifadesi ile): .....	
.....	
.....	
(Sorulduğunda)	
Ağrı: .....	.....
Yorgunluk: .....	.....
Görme: .....	.....

## BULGULAR

Retrospektif olarak yapılan kendiliğinden gelip geçici görme bozukluğu sorgulamasında incelenen 125 hastanın 984 takip formu incelendi. Hastaların izlem süreleri ortalama üç buçuk yıldır. 125 hastadan 45'inin (% 36) izlendikleri herhangi bir dönemde gelip geçici görme bozukluğu bildirdiği öğrenildi. Bu 45 hastanın büyük kısmının geçirilmiş ON atağı kaydı vardı (% 82.2). Atak kaydı olmayan hastaların 8'inde ise (% 17.7) ON kuvvetle düşündüren, temporal solukluk, afferent pupil defekti gibi bulgular vardı

**Tablo 3. Retrospektif incelenen 125 hastadan herhangi bir muayene sırasında gelip geçici görme bozukluğu bildiren 45'inin özellikleri.**

	Sayı	Oran (%)	Toplam
Optik nörit atağı geçirdiği bilinen hasta sayısı	37	82.2	<b>45 hasta % 100</b>
Bilinen optik nörit atağı olmadığı halde klinik bulgusu bulunan hasta sayısı	8	17.7	

**Tablo 4. Herhangi bir dönemde anket verilerek değerlendirildiğinde gelip geçici görme bozukluğu bildiren 85 hastanın özellikleri.**

	Sayı	Oran (%)	Toplam
Optik nörit atağı geçirdiği bilinen hasta sayısı	53	62	<b>64 hasta % 75</b>
Optik nörit atağı olmadığı halde klinik bulgusu bulunan hasta sayısı	11	13	

(Tablo 3). 21 hasta (% 53) tetikleyici bir faktörden bahsetmedi.

Hastaların % 20'si şikayetlerinin saniyeler, % 44'ü dakikalar, % 8'i saatler içerisinde geçtiğini, % 22'si ise tüm gün boyunca yada iki-üç gün sürdüğünü söylüyordu.

Oluşturulan anket formu ile herhangi bir dönemde değerlendirilen 125 hastanın 85'i (% 68) gelip geçici görme bozukluğu olduğunu bildirdi. 53 (% 62) hastanın geçirilmiş ON atağı kaydı vardı ve ayrıca 11 hastanın (% 13) ON telkin eden nörolojik muayene bulgusu tespit edildi (Tablo 4). 27 (% 32) hastada MS'in ilk atağı optik nöritti.

Gelip geçici görme bozukluğundan yakınan 85 hastanın 73'ü (% 85) sorulduğunda bir ya da birkaç tetikleyici etken söyledi. 56 hasta (% 65) televizyon seyretme, okuma, yazma vb. şeklinde doğrudan göze ilişkin egzersiz sonrası, 30 hasta (% 35) sıcak sonrası, 15 hasta (% 17.6) sıkıntı, üzüntü, sinirlenme gibi emosyonel bir etkilenme sonrası, 10 hasta (% 11.6) genel beden yorgunluğu sonrası, 4 hasta (% 4.7) güneşe maruz kalma sonrası, 3 hasta (% 3.5) soğuk, 2 hasta (% 2.3) lodos ve benzeri hava değişikliği sonrası, 2 hasta (% 2.3) uykusuzluk sonrası ve birer has-

**Tablo 5. Spontan olarak da, anket verildiğinde de gelip geçici görme bozukluğu bildiren 36 hastanın özellikleri.**

	Sayı	Oran (%)	Toplam
Geçirilmiş Optik Nörit atağı kaydı bulunan hasta sayısı	29	80	<b>35 hasta % 96</b>
Bilinen optik nörit atağı olmadığı halde klinik ON bulgusu olan hasta sayısı	6	16	

**Tablo 6. Spontan olarak gelip geçici görme bozukluğu bildirmeyen anket ile sorgulandığında belirten 48 hastanın özellikleri.**

	Sayı	Oran (%)	Toplam
Optik nörit atağı geçirdiği bilinen hasta sayısı	21	44	<b>32 hasta % 67</b>
Bilinen optik nörit atağı olmadığı halde klinik bulgusu bulunan hasta sayısı	11	23	

ta (% 1) başı eğmek ve sırtüstü uzanma ile yakınmasının oluştuğunu ifade etti. Ancak 12 hasta (% 14) tetikleyici bir faktörden söz etmedi.

Hastaların % 14'ü şikayetlerinin saniyeler, % 43'ü dakikalar, % 21'i saatler içerisinde geçtiğini, % 22'si tüm gün boyunca yada 2-3 gün kadar sürdüğünü söylüyordu.

Retrospektif olarak muayene kayıtları incelendiğinde kendiliğinden gelip geçici görme bozukluğu bildiren 45 hastanın 36'sı (% 80) anket ile sorgulandığında da Uhthoff fenomeni tarifledi. Oysa 8'i (% 17) bir şikayeti olmadığını bildirdi, bir diğer hasta da kognitif yıkım nedeni ile soruyu cevaplayamadı. 36 hastanın 29'unda (% 80) ON atağı kaydı vardı, 6'sında (% 16) optik sinir etkilenmesi düşündürülen nörolojik muayene bulgusu vardı (Tablo 5). 15 hastada (% 41) MS'inin ilk atağı optik nöritti. Bu grupta geçici görme bozukluğunu anket ile söylemeyen 8 hastanın altısında (% 75) başlangıç semptomu optik nöritti.

Muayeneleri sırasında kendiliğinden Uhthoff fenomeni tariflemeyen ancak anket ile sorgulandığında belirten 48 hastadan 21'inin (% 44) geçirilmiş ON atağı kaydı vardı. 11 hastada (% 23) ON atağı ka-

**Tablo 7. Hem spontan olarak hem de anket ile sorgulandığında gelip geçici görme bozukluğu bildirmeyen 32 hastanın özellikleri.**

	Sayı	Oran (%)	Toplam
Optik nörit atağı geçirdiği bilinen hasta sayısı	6	18	14 hasta % 43
Bilinen optik nörit atağı olmadığı halde klinik bulgusu bulunan hasta sayısı	8	25	

yıtlarda olmasa da temporal solukluk yada afferent pupil defekti gibi optik sinir etkilenme bulguları mevcuttu (Tablo 6). Bunlardan 8'inin (% 16.6) başlangıç semptomu ON idi.

Hem spontan olarak hem de sorgulandığında geçici görme bozukluğu bildirmeyen 32 hastadan 6 tanesinde (% 18) bilinen ON atağı kaydı vardı. Ayrıca 8 hastanın (% 25) optik sinir etkilenmesine ait muayene bulguları vardı (Tablo 7). 4 hastada (% 12) ON atağı MS başlangıç semptomu idi.

## TARTIŞMA

MS'lilerin çoğu hastalıklarının bir döneminde görme bozukluğundan yakınıdır. Yakın zamana kadar egzersiz ya da emosyonel stres ile provoke olan gelip geçici görme bozukluğundan şikayetçi olanların sayısının yüksek olmadığı düşünüldü (1). Oysa daha sonra yapılan incelemelerde zannedildiğinden daha sık olduğu anlaşılmıştır (2) Çalışmamızda geriye dönük olarak hastaların kayıtları incelendiğinde % 36 oranında kendiliklerinden yakındıkları, anket formu verilerek yapılan değerlendirmede ise bu oranın % 68 olduğu gözlemlendi. Bu sonuçlar hastalarımızın dikkati çekecek oranda gelip geçici görme bozukluğundan etkilendiklerini göstermektedir.

MS'de sinir iletiminin bozulmasına bağlı olarak klinik defisitlerin ortaya çıktığı bilinir. İşlevsel açıdan tam bir düzelmenin görüldüğü durumlarda bile, etkilenen yolların elektriksel iletiminde kalıcı bir gecikme ortaya çıkması nedeni ile egzersiz yada ısı değişikliklerine bağlı olarak aynı belirtiler tekrarlayabilir. Buna sinir uyarılarının iletiminde demyelinizasyon yüzünden güvenlik faktörünün azalmış olması neden olur (4,6). Optik nörit geçirmiş olan hastalarda bu mekanizma ile tetikleyici faktörler son-

rasında gelip geçici görme etkilenmesinin olması da doğaldır. Kalıcı santral demyelinizasyonun görme sinirine ilişkin bu tür semptomlar oluşturması çok eskiden beri bilinen bir bulgudur (2). Çalışmamızda kontrol muayeneleri sırasında kendiliklerinden gelip geçici görme yakınması bildiren hastalar bütün hastaların % 36'sını oluşturmaktaydı. Bu hastaların tümünün ON geçirmiş olduğunun bulunması beklenen bir sonuçtur. Ancak tersten bakıldığında incelenen 125 hastanın 81'i (% 65.6) ON geçirmişti. ON geçirmiş olan hastaların 12'si ne (% 14) kendiliğinden ne de sorulduğunda Uhthoff fenomeninden yakınmıyordu. Diğer bir deyişle ON geçiren hastaların yaklaşık % 90 Uhthoff fenomeninden etkilendiğini bildirdi. Bunun nedenini anlamak oldukça zor. Bazı hastaların yakınlıklarının altında geçirilmiş ON atağı yerine başka bir etkenin (örneğin okulomotor yada beyin sapı kökenli bir okuler bozukluğun) bulunması söz konusu olabilir. Kendiliklerinden yakınan hastaların hepsinin ON geçirdiği saptandığına göre rastgele zamanda yapılan (anket) sorgulamalarında yakınması olan hastaların öykü ve muayenelerinde daha düşük oranda ON saptanmış oluşu kayda değer. ON ataklarının kontrol muayenelerine denk düşmediğinde kayıtlara yansımamış olabileceği düşünülebilir.

Multipl Sklerozun ilk atağının ON oluşu ile de ilgili çekici bir sonuç elde edildi. ON geçirdiği halde yakınması olmayan 12 hastanın % 75'inde ON ilk ataktı. Kendiliklerinden Uhthoff fenomeninden yakınan 45 hastanın % 46'sında ON ilk ataktı. Sorulduğunda Uhthoff semptomundan yakınan 85 hastanın % 35'inin ilk atağı ON atağı idi. Bu konuda yorum yapmak oldukça zor. Nedeni belki de kendiliğinden yakınma için ilk atak sırasında muayene kaydının olmayışı olabilir, rastgele zamanda yapılan sorgulama için ise ataktan sonra çok vakit geçmiş olması yüzünden unutulmuş olabilir.

Vücut ısısı azaltılınca ileti hızı düştüğü gibi, artınca da daha çok sayıda lif bloke olabilir. Böylece soğukta sıcakta belirtilerin ortaya çıkması kolaylaşabilir. Ayrıca serbest Ca konsantrasyonundaki değişiklikler de iletiyi aksatır (4). Tetikleyici faktörler ile hastaların paroksizmal şikayetleri oluşur. Bu tetikleyici faktörlerin belli başlı bilinenleri göze ilişkin veya tüm bedene ilişkin olmak üzere egzersiz, endojen ve egzogen kökenli olmak üzere de vücut ısısı değişiklik-

leridir (3,5). Kendiliklerinden Uhthoff semptomundan yakınan hastaların yaklaşık yarısı (% 53) herhangi bir tetikleyici etken söylemedikleri halde, diğerleri egzersiz (% 15.5), sıcak (% 9), güneş (% 9), stres (% 5), travma (% 2.2) ve ışığı (% 2) tetikleyici olarak sorulmadan bildirmişti. Anket formunda hastaları ve kendimizi şartlamamak adına önce bir tetikleyici olup olmadığı, varsa ne olduğu soruldu. Sonra yukarıda sıralanan nedenler tek tek soruldu. Elde edilen oranlar kendiliklerinden ifade edilenden farklıydı. Televizyon, bilgisayar ve okuma beraberce değerlendirildiğinde % 56 oranında göze ilişkin egzersiz tetikleyici idi. Buna % 10 oranında bedensel egzersiz eklenince oran % 66'ya ulaşıyordu. % 35 oranında sıcak, % 17.6 oranında emosyonel etkilenme, % 4.7 oranında güneşe maruz kalma, % 3.5 oranında soğuk, % 2.3 oranında hava değişikliği, % 2.3 oranında uykusuzluk ve % 1 oranında başı eğmek ve sırtüstü uzanma tetikleyici faktör olarak sorulduğunda tespit edildi. Ancak % 14 hasta tetikleyici bir faktörden söz etmedi.

Uhthoff semptomunun kısa süreli, paroksizmal bulgulardan biri olduğu iyi bilinmesine rağmen süresi ile ilgili bir bilgiye literatür incelemelerinde rastlayamadık. Hastalar etkilenmenin süresini anket verildiğinde de, kendiliklerinden söylediklerinde de çoğunlukla dakikalar olarak belirtti. Ancak gerek sorulunca gerekse kendileri yakındıklarında, bazılarının gelip geçici görme yakınlıklarının süresi oldukça uzundu. Hastaların yaklaşık % 22'si (neredeyse 1/4'ü) bir ya da birkaç günlük etkilenmeden söz ediyordu. Bunun olası nedenleri hastaların tekrarlayan kısa süreli yakınlıklarının tümünün oluşma ve geçme süresini toptan ifade ediyor olmaları ya da atağın gerçekten bu kadar sürmüş olması olabilir. Hangi olasılığın doğru olduğu bilinmemekle birlikte bazı hastalarda birinci bazı hastalarda da ikinci olasılık gerçek olabilir. Ancak ikinci olasılığın doğru olduğu durumlarda bu hastaların Uhthoff değil kısmi bir ON atağı geçiriyor olma olasılığı vardır. Bu varsayımların doğrulanabilmesi için böyle uzun süreli yakınlıkları olan hastaların eş zamanlı ileri incelemeleri yapılmalıdır.

İyi oluşturulmuş bir sorgulama formunun kendiliğinden yakınmadan daha iyi bir araştırma yöntemi olabileceği öngörülebilir. Bu çalışmada da bu öngörü doğrulanmıştır. Ancak sorulduğunda yakınma bil-

dirmeyen bir grup hastanın daha önceki izlem formlarında yakınma kayıtlarının bulunması zaman etmenine dikkat çekmiştir. Bilişsel etkilenme yaratabilen bir hastalığı olan kişilerde geçmişe dönük soruların gerçeği yansıtma oranı doğal olarak düşecektir. Kaldı ki bilişsel etkilenmesi olmayan normal bireyler için bu olasılık vardır. Düzenli poliklinik izlemlerinde iyi bir kayıtlama sisteminin, hemen bir kontrolde "görmenizle ilgili bir yakınmanız var mı?" sorusunun sorulmasının bile ayrıntılı bir sorgulama formu ile incelemeye göre yarı yarıya başarısız olduğu da görüldüğüne göre, doğru orana yaklaşabilmek için her iki yöntemin de yetersiz kaldığını kabul etmek ve birlikte kullanmak gerekir.

Uhthoff semptomunun tam olarak ne oranda oluştuğu, nasıl oluştuğunu ve ON ile ilişkisini ortaya çıkarmak için ileri dönük olarak planlanmış, elektrofizyolojik ve görüntüleme yöntemlerini kullanan bir çalışmanın gereği ortadadır.

Uhthoff semptomunun tam olarak ne oranda oluştuğu, nasıl oluştuğunu ve ON ile ilişkisini ortaya çıkarmak için ileri dönük olarak planlanmış, elektrofizyolojik ve görüntüleme yöntemlerini kullanan bir çalışmanın gereği ortadadır.

## SONUÇ

Bu çalışmada hastaların yüksek oranda Uhthoff semptomundan yakındıkları görüldü. Özel olarak sorulduğunda ise yaklaşık olarak iki katı fazla yakınma kaydedildi. Ancak kontrol muayenelerinde yakındığı halde sonradan sorulduğunda yakınmayan hastalar da vardı, bunlar da eklendiğinde hastaların % 75'inin hiç değilse bir dönem Uhthoff semptomundan yakındıkları ortaya çıktı. Bu oran beklendiğinden fazlaydı.

ON ile bu yakınmanın yakın ilişkili olduğu, ON atak kaydı ve ON belirten bulgular ile yani öykü ve klinik bulgu temelinde saptandı. Yakınması olan hastaların çoğunluğu ON geçirmişti, ON geçirdiği saptanmayan hastalar da vardı. ON geçiren hastaların tümü de Uhthoff semptomundan yakınmıyordu. Bu iki durumun nedenini bu çalışmada incelenen parametreler ortaya çıkarmıyordu.

MS'de gelip geçici bulgular iyi bilinmekte ve buna

yönelik semptomatik tedaviler toplanmaktadır. Bu belirtilerin en iyi bilinenlerinden biri olan Uhthoff fenomeninin göze sınırlı olan yakınmasının giderilmesine ilişkin tedavi girişimlerimizin yetersizliği bu konuyu güncel yaklaşımın biraz dışında bıraktığımız kanısını uyandırmaktadır.

## TEŞEKKÜR

Sayın Ayşe Hamitoğlu'na hastalara hazırlanan Uhthoff formunu uyguladığı için teşekkür ederiz.

## KAYNAKLAR

1. Hansen C, Hopf HC, Treede RD: Paradoxical heat sensation in patients with multiple sclerosis. *Brain* 119:1729-1736, 1996.
2. Fieschi C, Gasperini C, Ristori G: What is new in the symptomatic management of multiple sclerosis? In: *Multiple Sclerosis* ed by Alan J Thompson. 1st edition, Martin Dunitz, London p.235-242, 1997.
3. HAM van Diemen, MMMM van Dongen, JWHD Dammers, CH Polman: Increased Visual impairment after Exercise (Uhthoff's Phenomenon) in Multiple Sclerosis: Therapeutic Possibilities. *Eur Neurol* 32:231-234, 1992.
4. Ku YE, Leslie D, Webbon B: Hemodynamic and thermal responses to head and neck cooling in men and women. *Arch J Phys Med Rehabil* 75:443-450, 1996.
5. Moreau T, Coles A, Wing M, Isaac J, et al: Transient increase in symptoms associated with cytokine release in patients with multiple sclerosis. *Brain* 119:225-237, 1996.
6. Chaudhry V, Crawford TO, Derossett SE: Thermal sensitivity in demyelinating neuropathy. *Muscle and Nerve* 16:301-306, 1993.