

SEZİN ALPAYDIN BAŞLO

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.

YÜKSEK LİSANS TEZİ

İSTANBUL-2022



**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

**ALS'DE DİSTAL PROKSİMAL TUTULUM DAĞILIMININ
MOTOR ÜNİTE ATEŞLENME VE KATILIM
ÖZELLİKLERİ İLE İLİŞKİSİNİN
QEMG, MUP ANALİZİ VE TST İLE İNCELENMESİ**

SEZİN ALPAYDIN BASLO

**DANIŞMAN
DOÇ. DR. NERMİN GÖRKEM ŞİRİN İNAN**

**SİNİRBİLİM ANABİLİM DALI
ELEKTRONÖROFİZYOLOJİ PROGRAMI**

İSTANBUL-2022

TEZ ONAYI

(Bu sayfa yerine, başarılı geçen Tez Sınavı sonrası sınav tutanağı ekinde yer alan Tez Onay sayfası gelecektir.)



İTHAF

"Kızım Rüzgar'a ithaf ediyorum"

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam süresince bilgi ve deneyimini sınırsız, koşulsuz paylaşarak, desteğini esirgemeyen, zorlu koşullarda dahi keyifle, azimle çalışmaya teşvik eden, öğrencisi öğrendikçe yüzü gülen, son tez öğrencisi olma onurunu bana veren çok değerli hocam Sn. Prof. Dr. Ali Emre Öge'ye içtenlikle teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Tez çalışmam süresince her adımda yanımda olan özveri ve güleryüzüyle desteğini esirgemeyen, paylaşmanın, öğretmenin ve öğrenmenin değerini hatırlatan çok kıymetli arkadaşım, danışmanım Sn. Doç. Dr. Görkem Şirin'e içtenlikle teşekkür ederim. Tez çalışmam süresince değerli katkıları, fikir ve önerileri ile ışık tutan, desteklerini esirgemeyen Sn. Prof. Dr. Barış Baslo ve Sn. Prof. Dr. Elif Kocasoy Orhan'a içtenlikle teşekkür ederim.

Yüksek lisans eğitimim süresince gösterdikleri özen, ilgi ve sonsuz katkılarından dolayı, İ.Ü İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji ve Fizyoloji AD ve İ.Ü-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji AD, Elektronörofizyoloji Yüksek Lisans programı Sn. Öğretim Üyelerine,

Yüksek lisans eğitimim süresince güleryüzünü, misafirperverliğini, klinik yardımlarını esirgemeyen tüm İ.Ü İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Nörofizyoloji Bilim Dalı, İ.Ü-Cerrahpaşa Klinik Nörofizyoloji Bilim Dalı, BRSHH, DETAE ve Sağlık Bilimleri Enstitüsü Sn. çalışanlarına,

Yüksek lisans eğitimim süresince desteklerini her zaman hissettiğim, bir aile olduğumuzu hatırlatan tüm elektronörofizyoloji yüksek lisans öğrencilerine,

Umutla bakan tüm ALS hastalarım,

Her zaman yanımda olan sevgili anneme ve babama,

Her zaman destek olan, hayatıma renk ve anlam katan, bana benden çok inanan eşim Barış'a ve istemeyerek de olsa zamanından çalmamı büyük bir anlayışla karşılayan biricik kızımız Rüzgar'a sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

İstanbul, 2022

Uzm. Dr. Sezin ALPAYDIN BASLO

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	İİ
BEYAN.....	HATA! YER İŞARETİ TANIMLANMAMIŞ.
İTHAF.....	İİİ
TEŞEKKÜR.....	İV
İÇİNDEKİLER	V
TABLolar LİSTESİ.....	Vİİİ
ŞEKİLLER LİSTESİ	İX
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	X
ÖZET	Xİİ
ABSTRACT.....	Xİİİ
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tanım ve tarihçe	3
2.2. Epidemiyoloji.....	4
2.2.1. İnsidans ve prevelans	4
2.2.2. Risk faktörleri	4
2.2.3. Coğrafi dağılım	4
2.3. Patoloji	5
2.4. Etyoloji.....	5
2.5. Klinik belirti ve bulgular.....	6
2.5.1. Üst motor nöron belirti ve bulguları	6
2.5.2. Alt motor nöron belirti ve bulguları	7
2.5.3. Kognitif belirti ve bulgular	8
2.5.4. Diğer belirti ve bulgular	8
2.5.5. Ayrık ('split') fenotipler.....	8
2.6. Tanı ve tanı kriterleri	9
2.7. ALS'de Elektrofizyoloji.....	12
2.7.1. Konvansiyonel EMG Çalışmaları	12
2.7.1.1. Sinir iletim çalışmaları	12
2.7.1.2. F yanıt incelemeleri.....	13
2.7.1.3. Elektrofizyolojik indeksler.....	14

2.7.1.4. İğne EMG.....	15
2.7.2. İleri EMG Çalışmaları.....	17
2.7.2.1. Bileşik kas aksiyon potansiyeli ('CMAP') ve 'CMAP scan'.....	17
2.7.2.2. Motor ünite sayı tahmini ('motor unit number estimation'-MUNE).....	18
2.7.2.3. MÜP morfolojisinin kantitatif değerlendirilmesi (MultiMÜP analizi).....	18
2.7.2.4. MÜP ateşlenme frekansı ve katılım özelliklerinin değerlendirilmesi.....	19
2.7.2.5. Tek lif EMG (TLEMG).....	20
2.7.2.6. AMN tutulumunu gösteren diğer ileri yöntemler.....	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	24
3.1. Klinik bakı	24
3.2. Elektrofizyolojik incelemeler.....	25
3.2.1. Rutin sinir iletim çalışmaları ve iğne EMG	25
3.2.2. CMAP, ayrı el indeksi (SHI) ve nörofizyolojik indeks (NI).....	25
3.2.2.1. CMAP	25
3.2.2.2. Ayrı el indeksi ('split hand index'-SHI)	25
3.2.2.3. Nörofizyolojik indeks ('neurophysiological index'-NI)	25
3.2.3. Kantitatif elektromiyografi (QEMG), MultiMÜP analizi, ateşlenme frekansı.....	26
3.2.4. Üçlü uyarmı tekniği ('triple stimulation technique'-TST).....	28
3.3. İstatistiksel Analiz.....	29
4. BULGULAR.....	30
4.1. Klinik ve demografik özellikler	30
4.2. Elektrofizyolojik bulgular	32
4.2.1. Rutin sinir iletim çalışmaları ve iğne EMG	32
4.2.2. CMAP, F-yanıtları, SHI ve NI.....	32
4.2.3. MÜP morfolojik özellikleri (QEMG-MultiMÜP analizi).....	33
4.2.4. MÜP ateşlenme frekansı ve katılım özellikleri.....	37
4.2.5. TMS-TST	44
4.2.6. İkili karşılaştırmalar	46
4.2.6.1. TST tabanlı karşılaştırmalar	46
4.2.6.2. CMCT tabanlı karşılaştırmalar.....	48
4.2.6.3. SHI tabanlı karşılaştırmalar.....	49
4.2.7. Korrelasyon analizleri	52
5. TARTIŞMA	64

KAYNAKLAR	78
FORMLAR	89
ETİK KURUL KARARI	HATA! YER İŞARETİ TANIMLANMAMIŞ.
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI.....	99
ÖZGEÇMİŞ	HATA! YER İŞARETİ TANIMLANMAMIŞ.



TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2-1: Revize El Escorial Airle House Kriterleri	11
Tablo 2-2: Awaji-Shima Kriterleri	11
Tablo 2-3: Gold-Coast kriterleri	12
Tablo 4-1: Kontrol ve ALS hastalarının yaş ve cinsiyet dağılımı	30
Tablo 4-2: ALS hastalarının klinik ve demografik özellikleri.....	31
Tablo 4-3: Kontrol ve ALS grubunda CMAP, F yanıtları, SHI ve NI	33
Tablo 4-4: Sağlıklı kontrol ve ALS’de MÜP morfolojik özellikleri	34
Tablo 4-5: MÜP morfolojisi- gruplar arası fark	35
Tablo 4-6: MÜP morfolojisi- kaslar arası fark	35
Tablo 4-7: Sağlıklı kontrol ve ALS’de MÜP FR ve katılım özellikleri	37
Tablo 4-8: MÜP FR ve katılım özellikleri-gruplar arası fark	38
Tablo 4-9: MÜP FR ve katılım özellikleri- kaslar arası fark.....	39
Tablo 4-10: Sağlıklı kontrol ve ALS’de TMS sonuçları	44
Tablo 4-11: ALS hastalarının TST sonuçlarına göre EF ve klinik skorları.....	46
Tablo 4-12: ALS hastalarının TST sonuçlarına göre MÜP özellikleri.....	47
Tablo 4-13: ALS hastalarının CMCT sonuçlarına göre EF ve klinik skorları.....	48
Tablo 4-14: ALS hastalarının CMCT sonuçlarına göre MÜP özellikleri.....	49
Tablo 4-15: ALS hastalarının SHI’ne göre EF ve klinik skorları.....	50
Tablo 4-16: ALS hastalarının SHI’ne göre MÜP FR ve katılım özellikleri.....	51
Tablo 4-17: ALS hastalarının SHI’ne göre TMS sonuçları	52
Tablo 4-18: Del MÜP değişkenleri, EF bulgular ve klinik skorların korelasyonu.....	56
Tablo 4-19: ADM MÜP değişkenleri, EF bulgular ve klinik skorların korelasyonu.....	69
Tablo 4-20: FDI MÜP değişkenleri, EF bulgular ve klinik skorların korelasyonu	57

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Üçlü uyarım tekniği- test ve kontrol uyarımlar	29
Şekil 2: MÜP morfolojik özelliklerinin kas, grup, kas ve grup arası dağılımı	34
Şekil 3: MÜP FR ve katılım özelliklerinin kas, grup, kas ve grup arası dağılımı	38
Şekil 4: QEMG- MÜP analizi, FR çalışması (Sağlıklı kontrol kayıt örneği)	42
Şekil 5: QEMG- MÜP analizi, FR çalışması (ALS hastası kayıt örneği).....	43
Şekil 6: ALS ve sağlıklı kontrollerde CMCT ve TST sonuçları.....	45
Şekil 7: TST kayıt örnekleri (Sağlıklı kontrol)	45
Şekil 8: TST kayıt örnekleri (ALS)	46
Şekil 9: FR- MCD, FR- FRV ilişkisi	58
Şekil 10: FR-VIPI, MCD-FRV ilişkisi	60
Şekil 11: FDI FR-CMAP, FDI FR-CMCT, FDI FR-TST ilişkisi.....	60
Şekil 12: FDI MCD-CMAP, FDI MCD-CMCT ve FDI MCD-TST ilişkisi	61
Şekil 13: Turner skoru-CMCT, MEP latansı, MEP/M oranı ve TST ile ilişkisi.	62
Şekil 14: ALSFRSr-MRC sum skorlar ile ilişkisi	63

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

μ V: mikrovolt
ADM: Abduktör digiti minimi
ALS: Amiyotrofik lateral skleroz
ALSFRS: ALS functional rating scale
ALSFRS-r: ALS functional rating scale revised
ALS-PDC: ALS Parkinson demans complex
AMN: Alt motor nöron
ANG: Angiogenin
ANOVA: Analysis of variance
ATXN2: Ataxin 2
BOS: Beyin omurilik sıvısı
CC: Correlation coefficient
CMAP: Compound muscle action potential
CMCT: Central motor conduction time (santral motor ileti zamanı)
CSP: Cortical silent period (kortikal sessiz süre)
Del: Deltoid
DML: Distal motor latans
EMG: Elektromiyografi
EPSP: Excitatory post synaptic potential
FDI: First dorsal interosseus (1. dorsal interosseus)
FR: Firing rate (ateşlenme hızı)
FRV: Firing rate variability (ateşlenme hızının değişkenliği)
FTD: Frontotemporal demans
FUS: Fusion of sarcoma
FVC: Fonksiyonel vital kapasite
GABA: Gamma aminobutyric acid
HTT: Huntingtin
Hz: Hertz
ICF: Intracortical facilitation
IPI: Interpotential interval (interpotansiyel interval)
ITPR2: Inositol 1,4,5-triphosphate receptor 2 gene
LMN: Lower motor neuron
MCD: Mean consecutive difference (ardışık farkların ortalaması)
MEP: Motor evoked potentials (motor uyandırılmış potansiyeller)
MMN: Multifokal motor nöropati
MRC: Medical research council
MRG: Manyetik rezonans görüntüleme
msn: milisaniye
MUAP: Motor unit action potential
MUNE: Motor unit number estimation
MÜP: Motor ünite potansiyeli

NEK1: NIMA related kinase 1
NI: Nörofizyolojik indeks
NMDA: N-methyl-d-aspartate
OPTN: Optineurin
PLS: Primer lateral skleroz
PMA: Progresif musküler atrofi
QEMG: Quantitative EMG
RMT: Resting membrane treshold (istirahat motor eşik)
SETX: Senataxin
SFEMG: Single fiber electromyography
SHI: Split hand index
SICI: Short-interval intracortical inhibition
SMN1: Survival motor neuron 1
SNAP: Sensory nerve action potential
SOD1: Superoxide dismutase 1
SQSTM1: Sequestosome 1
TARDBP: TAR DNA binding protein
TBK1: Tank-binding kinase 1
TLEMg: Tek lif EMG
TMS: Transkranyal manyetik stimulasyon
TP73: Tumor protein p73
TST: Triple stimulation technique (üçlü uyarım tekniği)
UMN: Upper motor neuron (üst motor nöron)
vIPI: Variance of interpotential interval (interpotansiyel interval değışkenliğı)

ÖZET

Alpaydın Baslo, S. (2022). ALS’de distal proksimal tutulum dağılımının motor ünite ateşlenme ve katılım özellikleri ile ilişkisinin QEMG, MÜP analizi ve TST ile incelenmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sinirbilim ABD. Elektronörofizyoloji Yüksek Lisans Tezi. İstanbul 2022.

Giriş: Amiyotrofik Lateral Skleroz (ALS) hastalarında klinik ve elektrofizyolojik bulguların ağırlığının, proksimal yerleşimli ekstremiteler kaslarına kıyasla distalde ve el kasları içerisinde de hipotenar yerleşimlilere kıyasla tenar bölgede daha belirgin olduğu bilinmektedir. Bu seçici tutulumun patofizyolojisi bilinmemektedir

Method: Yirmi ALS hastası ve 20 kontrolün abdüktör digiti minimi (ADM), birinci dorsal interosseus (FDI) ve deltoid kaslarında, beş ayrı noktadan, her seferinde iki motor ünite ateşlettirecek şiddette istemli kası sırasında, iğne elektromiyografisi kaydedildi. Kaydedilen her bir motor ünite potansiyelinin (MÜP) kantitatif analizi, ateşleme hızı (FR), interpotansiyel interval değişkenliği (vIPI), FR değişkenliği (FRV), her bir kayıt noktası için ikili MÜP’lerin FR farkı (MCD) hesaplandı. Üst motor nöron (UMN) tutulumu ADM kası kayıtlı üçlü uyarım tekniği (TST) ile arandı.

Bulgular: ALS hastalarında kantitatif MÜP parametreleri alt motor nöron (AMN) kaybının elektrofizyolojik belirteci denervasyon ve reinnervasyon ile uyumlu şekilde kontrol grubundan farklılık göstermekteydi ve bu fark distal yerleşimli kaslarda daha belirgindi. MÜP FR ve MCD, ALS’de kontrollere kıyasla yüksekti ve en belirgin etkilenme FDI kasındaydı. vIPI gruplar arası farklılık göstermezken; FRV, ALS grubunda daha yüksekti ve distal kaslarda daha belirgindi. TST analizinde UMN tutulumu olan ve olmayan ALS hastalarında MÜP ve FR parametreleri açısından fark saptanmadı. ALS hastalarının korelasyon analizinde FR, FRV ve MCD birbirleri ile pozitif korelasyon gösterirken, FR ile AMN tutulum belirteçleri negatif koreleydi ve TST ile korelasyon göstermiyordu.

Tartışma: Bulgularımız, kantitatif MÜP ve FR parametrelerinin ALS hastalarında distal ve tenar bölge yerleşimli kaslarda daha belirgin etkilenmiş olduğunu göstermiştir. Bu tutulum, UMN tutulumundan çok, AMN tutulumu ile ilişkili gözükmemektedir.

Anahtar Kelimeler: Amyotrofik Lateral Skleroz, motor ünite, ateşleme hızı, üst motor nöron, üçlü manyetik uyarım tekniği

ABSTRACT

Alpaydın Baslo, S. (2022). Investigation of motor unit firing and recruitment properties in proximal and distal muscles using QEMG, MUP analysis and TST in patients with ALS. İstanbul University, Institute of Health Science, Department of Neurosciences, Electro-neurophysiology Master Thesis. İstanbul. 2022.

Introduction: It is well known that clinical and EMG abnormalities are more prominent in distal limb muscles and thenar muscles than hypothenar ones in patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS). The pathophysiology of this selective involvement is unknown.

Methods: Needle electromyography was recorded from five different insertion points in abductor digiti minimi (ADM), first dorsal interosseus (FDI) and deltoid muscles of 20 patients with ALS and 20 controls during voluntarily contraction needed to contract two different motor units. Quantitative motor unit action potential (MUAP) analysis, firing rate (FR), interpotential interval variability (vIPI), FR variability (FRV) and FR difference between two MUAPs were calculated. Triple stimulation technique was performed to quantify upper motor neuron involvement.

Results: Quantitative MUAP parameters were different in ALS patients than controls, most prominently in distal muscles, compatible with denervation and reinnervation as electrophysiologic parameters of lower motor neuron (LMN) impairment. ALS patients showed higher MUP FR and MCD values than controls and the most prominent muscle was FDI. Although vIPI did not differ between groups, MCD was higher in ALS than controls, especially in distal muscles. Between patients with normal and abnormal TST, MUP quantitative and FR parameters did not show any difference. In correlation analysis of ALS; FR, FRV and MCD revealed positive correlation with each other, whereas FR correlated with LMN markers negatively but not correlated with TST.

Conclusion: Our findings showed more prominent abnormalities in quantitative MUP and FR parameters in distal limb and tenar muscles of ALS. This selective impairment seemed to be related with LMN involvement rather than UMN.

Keywords: Amyotrophic lateral sclerosis, motor unit, firing rate, upper motor neuron, triple stimulation technique.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Amiyotrofik lateral skleroz (ALS), üst motor nöron (UMN) ve alt motor nöron (AMN) dejenerasyonu ile giden progresif ölümcül bir hastalıktır. Yaklaşık 160 yıllık kayıtlı tarihi ve tüm dünyada onbinlerce yürütülmüş ve yürütülmekte olan klinik çalışmalara rağmen patofizyolojisi aydınlatılamamış, küratif tedavisi bulunamamıştır¹. Bu sorunun temel nedenleri arasında hastalığın genetik ve fenotipik açıdan oldukça heterojen olması, tanı ve takip için duyarlılığı yüksek biyobelirteçlerin yetersiz kalması ve tanısız gecikme yer almaktadır. Motor sistem tutulumu baskın olmakla birlikte bilişsel, davranışsal ve psikiyatrik bozukluklara da yol açabildiği düşünülen bu progresif heterojen nörodejeneratif hastalığın patofizyolojisini anlamaya çalışmak şüphesiz ki bahsi geçen temel sorunlara çözüm için yol gösterici olacaktır.

ALS, öykü, muayene, elektrofizyolojik incelemeler ve diğer nedenlerin dışlanması ile mümkün bir klinik tanıdır. ALS tanısı için kullanılmakta olan elektrofizyolojik incelemeler günümüzde AMN tutulumunun ispatı esasına dayanmaktadır. İğne elektromiyografisi ALS’de süregelen denervasyonu ve reinnervasyonu göstermede oldukça duyarlı bir yöntemdir. Ancak AMN havuzundaki kaybı objektif şekilde ortaya koyabilmek için kantitatif tekniklere de ihtiyaç duyulmaktadır.

ALS’de UMN tutulumunun ispatı klinik bulgulara dayanmaktadır. Güçsüzlük, artmış tendon refleksleri, spastisite, ekstansör taban derisi refleksi UMN tutulumunu işaret etmektedir. Ancak aynı bölgede eşlik eden AMN dejenerasyonu olduğu durumlarda UMN tutulumunun klinik olarak tespiti her zaman sanıldığı kadar kolay olmayacaktır. Bu amaçla kliniği destekleyebilecek, güvenilir ve tekrarlanabilir elektrofizyolojik yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır.

ALS’de klinik belirti ve bulgularla EMG anormalliklerinin distal yerleşimli ekstremitelerde kaslarında proksimal yerleşimli kaslara kıyasla daha belirgin olduğu bildirilmiştir^{2,3}. Diğer bir deyişle, alt motor nöron disfonksiyonunun elektrofizyolojik göstergesi olan süregelen denervasyon ve reinnervasyon hastalık başlangıç bölgesinden ve hastalığın evresinden bağımsız olarak distal yerleşimli kaslarda daha sık görülmekte ve tanı için daha güvenilir bilgi vermektedir. Gözlemlenen bu duruma yol açan patofizyolojik süreçler, ALS’nin üst veya alt motor nöronlardan başladığına ilişkin tartışmaya benzer şekilde, merak uyandırmaktadır. Gerek kortikal gerekse spinal

eksitabilite artışı bulgularının var olduğu bildirilen ALS’de dikkat çekilen bu proksimal-distal gradyent, Charcot’un tanımladığı üzere motor korteks-M1 (“dying forward” hipotezi) ya da internöronal ağ-Renshaw hücresi, alfa motor nöron, gamma motor nöron, proprioseptif nöron, motor akson, nöromusküler kavşak disfonksiyonu (“dying back” hipotezi) ile ilişkilendirilebilmektedir. Gesslbauer ve ark. 2017 yılında kalbi atmakta olan 9 donör üzerinde çalışmış ve üst ekstremité sinirlerinin aksonal bileşenlerini çift immunfloresan tekniği kullanarak omurilik düzeyinden bilek terminal bölgesine kadar kantitatif olarak incelemişlerdir⁴. Omurilikten distale doğru gidildiğinde duysal akson içeriğinin arttığını, buna karşın motor akson içeriğinin 9:1 oranında azaldığını göstermişlerdir. Adı geçen çalışma, üst ekstremitenin motor hareketlerinde, özellikle ince işten sorumlu distal segmentlerde, beklenildiğinden çok daha az sayıda motor aksonun yer aldığını ve ince ayar için duysal akson liflerinin yoğunlaştığını bildirmiş, insanda dominant el kullanımı başta olmak üzere alet kullanmak için gerekli ince motor fonksiyon becerisinde kortikal prezantasyonun ve duysal afferentlerin önemini vurgulamıştır. Bulgular ALS hastalığı özelinde değerlendirildiğinde ALS’de tanımlanmış olan distal-proksimal tutulum dağılımının kortikal mekanizmalar ve/veya duysal afferentler ile ilişkili olabileceğini akla getirmektedir.

Omurilikte alt motor nöronlar innerve ettikleri kas grubu ve fonksiyonu ile ilişkili olarak segmenter organizasyonun yanısıra, mediolateral bir topografi de sergilerler. Distal ekstremité kaslarını innerve eden AMN’lar omuriliğin servikal ya da lomber segmentlerinde lateral yerleşimli iken; proksimal ya da aksiyel kasları innerve eden AMN’lar medyal yerleşimlidir. Bu dağılım lateral ve anterior kortikospinal traktüs innervasyonu ve dolayısıyla ALS hastalığının yayılım patterni ile ilişkili olabilir.

Bu çalışma ALS’de proksimal ve distal yerleşimli kaslarda üzerinde daha önce çok fazla çalışılmamış motor ünite morfolojisinin, ateşlenme ve katılım özniteliklerinin kantitatif EMG- MultiMÜP analizi ile ve UMN tutulumunun transkranyal manyetik üçlü uyartım (TST) ile incelenmesini amaçlamıştır. Elde edilen veriler ile ALS patofizyolojisinde spinal mediolateral topografinin motor ünite öznitelikleri üzerine etkisi, UMN dejenerasyonunun rolü ve kas gücü kaybını kompanse etmeye yönelik mekanizmalar tartışılacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım ve tarihçe

Amiyotrofik lateral skleroz, UMN ve AMN dejenerasyonu ile giden progresif ölümcül bir hastalıktır. ALS tanımı ilk kez 1874 yılında Fransız nörolog Jean-Martin Charcot (1825-1893) tarafından yapılmıştır. İlk olguyu bildirenin ise 1830 yılında Charles Bell olduğu düşünülmektedir. Bell, duyunun korunduğu, ekstremitelerde ve dilde ilerleyici güçsüzlük ile seyreden, patolojisinde omurilik ön kısmında yıkımı gösterdiği orta yaşlı bir kadın olgu bildirmiş, omuriliğin ön kolonunun hareket ile, arka kolonunun ise duyu ile ilişkili olduğunu öne sürmüştür. 1850 yılında Aran progresif kaslar atrofiyi (PMA) tanımlamış ve bu tablonun kasın primer bir hastalığı olduğunu düşünmüştür. Takiben 1853'te Cruveilhier PMA'yı omurilik önboynuz atrofisine atfetmiştir. Fritsch ve Hitzig 1870 yılında elektriksel uyarım ile beyinde kortikal motor bandı tanımlamışlardır. 1874 yılında Charcot, 1860'larda başladığı 'Salı Seminerleri'ni taçlandırarak, 20 vaka ve 5 otopsi serisinde, göz bulguları ve mesane disfonksiyonu olmaksızın, ilerleyici asimmetrik kas güçsüzlüğü, atrofi, hiperrefleksi ve Babinski pozitifliği ile ortaya çıkan klinik tabloyu 'Amiyotrofik Lateral Skleroz' olarak tanımlamıştır. Charcot yarım dekadı aşkın bir süre boyunca binlerce hasta üzerinde yapmış olduğu klinik ve patolojik gözlemleri ile motor sistemin, (1) spastisiteye neden olan lateral kolon ve (2) atrofi, güçsüzlüğe neden olan gri madde olmak üzere iki bölümden oluştuğunu öne sürmüştür. Charcot'un gözlemlerine dayalı bir diğer önemli hipotezi de ALS'de lateral kolonlarda sklerozun primer patoloji olduğu, amiyotrofinin ise ikincil fenomen olduğudur. Bu nedenle hastalığı 'amiyotrofik' lateral skleroz olarak isimlendirdiği bilinmektedir. İzleyen onyılda Gowers, Charcot'un araştırmaları üzerinde düşünüp geliştirmeler yapmış, hastalığın farklı evreleri olduğunu, güçsüzlüğün dağılımının bir ekstremitedeki kas tutulumunu takiben karşı ekstremitede aynı kasın tutulumu şeklinde olabileceğini öne sürmüştür. Charcot'un öğrencilerinden Pierre Marie hastalık tutulumunda distal tercih üzerine odaklanmış, küçük el kaslarının öncelikli tutulduğunu ve elin pençe benzeri görünüm ('en patte de singe') aldığını söylemiştir^{5,6}.

2.2. Epidemiyoloji

2.2.1. İnsidans ve prevelans

ALS insidansı Avrupa ve Kuzey Amerika'da 1.5-2.7/100.000/yıl, prevelansı 2.7-7.4/100.000/yıl olarak bildirilmiştir^{7,8}. Erkek kadın oranı yaklaşık 1.3-1.5'tir. Yetmiş yaş üzerinde her iki cinsiyette benzer sıklıkta görülmektedir. ALS insidansının 40 yaş sonrasında daha belirgin olmak üzere her dekada arttığı bilinmektedir⁹.

2.2.2. Risk faktörleri

ALS'de gösterilebilmiş en önemli risk faktörleri yaş ve aile öyküsüdür. Sigara kullanımının hastalık riskini arttırdığına dair veriler birikmektedir. Zayıf ve çelişkili verilerin olduğu adı geçen diğer risk faktörleri arasında yoğun ve tekrarlayan kas kullanımı, tarımsal işlerde çalışma, orduda görev yapma, ağır metal, lehim maruziyeti, plastik endüstrisinde çalışma, profesyonel futbol oynama, travma, elektrik çarpması, düşük frekanslı manyetik alanlar, erken başlangıçlı kellik ve premorbid dönemde vücut yağ oranının düşük olması yer almaktadır¹⁰⁻¹⁶.

ALS'nin %90-95'i sporadik formlar iken %5-10'u familial formlardır¹⁷. ALS'de genetik yatkınlık hem sporadik hem ailevi vakalar ile ilişkilendirilmektedir. Bilinen ya da kuşkuyla bilinen görece sık familial ALS genleri SOD1, TARDBP, C9ORF72, FUS, ANG, OPTN, SETX ve SQSTM1 genleri; familial ALS ile ilişkili olmayan genler TBK1, ATXN2, C21ORF2, ITPR2, NEK1, TP73, SMN1 ve HTT'dir. Avrupa toplumlarında en sık C9ORF72 tekrar artışı izlenirken, Asya toplumlarında en sık SOD1 varyantı saptanmıştır. Familial ALS olgularının çoğu, otozomal dominant geçiş göstermektedir. Familial olgularda, sporadik olanlardan farklı olarak, kadın-erkek oranı eşittir ve hastalık daha erken yaşlarda başlayabilir. Klinik ve genetik bulguları heterojen olan familial ALS formları için 30'dan fazla sayıda farklı gen tanımlanmıştır¹⁸.

2.2.3. Coğrafi dağılım

ALS prevelansının batı Pasifik'te Guam, batı Yeni Gine ve Japonya'da Kii Peninsula'da daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu grupta ALS'ye eşlik eden parkinsonizm ve demans sık bildirilmiştir (ALS-PDC). Çevresel etkenler, diyet, toksin, virusler suçlansa da bunların açık ilişkisi gösterilememiştir¹⁹.

2.3. Patoloji

ALS'de motor nöron dejenerasyonunu ve motor nöron ölümünü takiben kayıp nöronların yerini gliosis almaktadır. Kortikal ve spinal motor nöronlarda kayıp, kortikospinal traktusta aksonal hasar ve gliosis izlenir. Kortikospinal traktustaki bu gliosis ALS'li hastaların manyetik rezonans görüntülemelerinde (MRG) bilateral beyaz cevher intensite değişiklikleri olarak gözlenebilmektedir. Omurilik atrofikdir. Ön kökler incedir ve motor sinirlerde kalın çaplı miyelinli lif kaybı mevcuttur. Etkilenen kaslarda denervasyon atrofisi ve reinnervasyona bağlı lif tipi gruplaşması görülmektedir. Ek olarak frontotemporal demansla birlikte olan ALS hastalarında (ALS-FTD) frontal ve temporal kortikal nöron kaybı görülebilir. Aksonları fronto-ponto-serebellar traktusa katılan motor olmayan nöronlarda da kayıp bildirilmiştir²⁰. Familial ALS'lerin bir grubunda arkan kordon tutulumu gösterilmiştir. ALS'de klinik olarak duysal etkilenme beklenmese de, periferik sinirlerde miyelinli duysal liflerin yoğunluğunun yaklaşık %30 oranında azaldığı gösterilmiştir²¹.

Dejenere nöronlarda hücre içi inklüzyon cisimcikleri ve gliosis ALS'nin sık görülen nöropatolojik bulguları arasında yer almaktadır. Bunlardan; *fosforile/ non-fosforile nörofilamentler*, spinal motor nöronlarda gösterilmiş, immun reaktif SOD1, sporadik ALS ya da NO ile ilişkilendirilmiştir. *Bunina cisimcikleri*, ALS'ye özgü eozinofilik agregatlar, sistatin C ve sistein proteaz inhibitörü pozitif birikimlerdir. *Ubiquitin pozitif inklüzyonlar*, ALS'de ve diğer nörodejeneratif hastalıklarda görülebilmektedir. *TDP-43*, sporadik ALS'lerde, ALS-FTD komplekslerinde, bazı familial ALS'lerde görülebilmektedir. *FUS immunreaktif birikimler*, bazı sporadik ve familial ALS spinal motor nöronlarında (SOD1 negatif) gösterilmiştir²².

2.4. Etiyoloji

ALS etyolojisi bilinmemektedir. ALS oluşumunda, genler ile çevresel faktörlerin karşılıklı etkileşiminin çeşitli biyokimyasal kaskatları tetiklemesi suçlanmaktadır. Anormal RNA işlenmesi, protein kalite kontrol bozuklukları, eksitotoksinite, hücre iskeleti düzensizlikleri, mitokondriyel işlev bozukluğu, viral enfeksiyonlar, apoptozis, büyüme faktörü anomalileri ve inflamatuvar yanıtlar olası mekanizmalar arasında yer almaktadır²³.

2.5. Klinik belirti ve bulgular

ALS'de klinik belirti ve bulgular kaybedilen motor nöronun segmentine (kranyal, servikal, torakal ya da lumbosakral), tutulum paternine (UMN ve/veya AMN), tutulum şiddetine, hastalığın progresyon hızına (yavaş seyirli veya hızlı seyirli) göre değişkenlik göstermektedir. Temel bir yaklaşımla duysal belirti/bulgu olmaksızın, ağrısız sızısız asimetrik zaaf akla ön boynuz hastalığını getirmektedir.

ALS'de en sık başlangıç belirtisi asimetrik ekstremitte güçsüzlüğüdür (%80). Üst ekstremitte başlangıcı daha sıklıkla distal yerleşimli kasların tutulumu şeklinde olup, hastalar hekime duysal yakınma olmaksızın elde güçsüzlük, erime, ince beceri gerektiren işlerde zorluk; tırnak kesememe, telefon kullanamama, düğme ilikleyememe gibi yakınmalar ile başvurmaktadır. Daha nadir formlarda omuz kavşak kasları da erken dönemde tutulabilmektedir. Alt ekstremitte başlangıçlı ALS formlarında da distal yerleşimli kasların tutulumu daha sıktır ve hastalar hekime duysal yakınma olmaksızın asimetrik düşük ayakla başvurmaktadır. Kalça kavşak kaslarının tutulumu ile başlangıç daha nadir görülmektedir. ALS hastalarının yaklaşık %20'sinde hastalık başlangıcı bulber segmenttir. Bu hastalar konuşma bozukluğu, yutma güçlüğü, sık aspirasyonlar, öksürük yakınmaları ile başvururlar. ALS'de daha nadir başlangıç belirtileri izole solunum güçlüğü (%1-2), ekstremitte kasları ve bulber kaslarda jeneralize güçsüzlük (%1-9), aksiyel başlangıç (düşük baş), kas atrofisi, fasikülasyon ve kramplarla giden kilo kaybı olarak özetlenebilmektedir.

2.5.1. Üst motor nöron belirti ve bulguları

Üst motor nöron kaybı taraf tutulumlarında hareketlerde yavaşlama, koordinasyon güçlüğü ve katılık ile kendini göstermektedir. UMN tutulumu üst ekstremitelerde günlük yaşam aktivitelerinde beceriksizlik, sakarlık; alt ekstremitelerde yürüme bozukluğu, dengesizlik, bacaklarda gerilme, gerginlik, dizde boşalma ya da düşmelere neden olabilmektedir. Muayenede bu şikayetlerin karşılığı olan katılık, tonus artışı, spastisite, fleksör spazmlar, derin tendon reflekslerinde artış, patolojik refleks varlığı saptanacaktır.

Bulber bölgenin UMN tutulumunda en sık yutma güçlüğü, konuşma bozukluğu ve öksürük yakınmaları söz konusudur. Spastik dizartri hastalığa özgü boğuk, anlaşılması güç, yavaş konuşmaya neden olacaktır. Beraberinde yutma hızında yavaşlama nedeniyle gelişmiş disfaji ve aspirasyonlar (kimisi kez sessiz) sonucu öksürük ve ıslak ses, konuşma sırasında hekimin dikkatini çekecektir.

Çene refleksinin varlığı tutulum bölgesinin ponstan daha yukarı düzeyde olduğunu düşündürür. ALS’de çene refleksinin varlığı kortikobulber traktus tutulumunu işaret eder ve üst segment servikal spondilozla ayırıcı tanısında oldukça kıymetlidir.

Bir diğer sık görülen bulber UMN bulgusu psödobulber affektir. Kortikobulber traktus tutulumuna bağlı olan bu durum, uygunsuz, kimi kez durdurulamayan gülme, ağlama ya da esneme atakları ile kendini göstermektedir.

Laringospazm, yiyecek partiküllerinin, sıvının ya da tükürüğün aspirasyon riskine karşı gelişen kısa süreli (<30 sn), anlık takılma, boğaz temizleme ve konuşmada güçlüğüne neden olabilen bulber UMN bulgularından biridir.

Aksiyel bölgenin UMN tutulumu kendini katılık ve dengesizlik olarak göstermektedir.

2.5.2. Alt motor nöron belirti ve bulguları

Alt motor nöron tutulumu genellikle atrofi ve fasikülasyonun eşlik ettiği güçsüzlüğe neden olmaktadır. Hastalar sıklıkla kramplardan da yakınmaktadır²⁴. Elde güçsüzlük ince iş becerilerinde azalma, küçük nesne kullanımında zorluk (düğme, fermuar, bozuk para, telefon tuşu vb); omuz kavşağında, kollarda güçsüzlük yukardan cisim alma, saç taramada zorluk ile sonuçlanacaktır. Günlük yaşam aktivitelerinden banyo yapma, giyinme, kişisel bakım becerilerinde zorluk kaçınılmazdır. Düşük ayak yürürken takılmalara, düşmelere; kalça kavşak kaslarında bacaklarda güçsüzlük oturduğu yerden kalkmada, merdiven yokuş çıkmada güçlüğüne neden olacaktır.

Bulber bölgeye ait AMN tutulumunun neticesi olarak dil, dudak, yumuşak damak, vokal kord kasları güçsüzleşecek, faringiyal refleks azalacak ya da kaybolacaktır. Konuşma kirli, ıslak, boğuk olacak, yutma-solunum ilişkisi bozulacağı için aşık ya da sessiz aspirasyon riski yüksek olacaktır. Alt yüz yarısının güçsüzlüğünde disfaji nedeniyle ağız içinde birikmiş sekresyon kimi kez ağız kapama zorluğu nedeniyle kontrolsüz salya akışına neden olacaktır. Pterigoid kasının zaafı ağız açmada zorluğa, masseter ve pterigoid kasının birlikte güçsüzlüğü temporomandibuler eklemin hareket kusuruna yol açabilecektir.

Düşük baş, gövde ve omurganın ilgili ekstansör kas zaafı nedeniyle başın dik tutulamamasıdır. ALS düşük baş nedenleri arasındadır.

Diyafragma güçsüzlüğü ilerleyici dispneye neden olabilir. Eefor dispnesinin ardından dispne istirahatte de izlenebilir. Konuşurken kelimeler arasında nefes alma ihtiyacı ve ses kısıklığına neden olabilir.

ALS'de ekstaokuler kasları innerve eden 3., 4. ve 6. Kranyal sinir çekirdekleri ile Onuf çekirdeğinde tutulum olmadığı için göz hareketleri ve sfinkter kontrolü genellikle hastalığın son dönemlerine kadar korunmaktadır.

2.5.3. Kognitif belirti ve bulgular

ALS ve frontotemporal eksende davranış ve yürütücü işlev kaybı ilişkisi iyi bilinmektedir²⁵. Motor nöron kaybının öncesinde ya da sonrasında ortaya çıkabilmektedir. Kognitif tutulum, yürütücü işlev, dil ve yazıda akıcılık problemlerini kapsamaktadır. Görülen sık davranış değişiklikleri apati, sempati/empati kaybı, yeme davranış değişiklikleri, disinhibisyon ve perseverasyondur. ALS'de kognitif ve davranışsal etkilenim hastalığın ilerleyen evrelerinde %30-50 olguda görülmektedir²⁶.

ALS'li olguların yaklaşık %15'i frontotemporal demans (FTD) tanı kriterlerini karşılamaktadır²⁷. ALS ve FTD birlikteliği familyal ya da sporadik olabilir. Retrospektif bir çalışmada FTD'li ALS olgularında, yürütücü ve davranış işlevleri normal ALS'li bireylere kıyasla beklenen yaşam süresinin daha kısa olduğu gösterilmiştir²⁸.

2.5.4. Diğer belirti ve bulgular

ALS'de otonom tutulum (konstipasyon, terleme artışı, inkontinans olmaksızın 'urgency'), parkinsonizm ve supranükleer bakış paralizisi, duysal semptomlar ve ağrı klasik ve diğer ALS formlarında sık olmayarak bildirilmiştir²⁹⁻³³.

2.5.5. Ayırık ('split') fenotipler

Split fenotipler (split el, split el artı, split dirsek, split ayak, split bacak, zayıf omuz-korunmuş kol), ALS için özgün olduğu düşünülen değerli klinik gözlemlerdir³⁴⁻⁴⁰. ALS'de kaslar arası farklı öncelikte tutulum merak konusu olmuştur ve seçici kas güçsüzlüğü erken tanıya yardımcı olmaya aday klinik belirteçler arasındadır. Hem klinik hem de elektrofizyolojik çalışmalar ile en fazla doğrulanan fenotip ilk tanımlanan 'split hand'dir. Split hand, elin lateral yarısının medial yarısına kıyasla daha ağır tutulmasıdır. İlk kez 1996'da Wilbourn tarafından tanımlanmıştır⁴¹. Takiben Eisen ve Kuwabara kendi çalışmalarına ait verileri sunmuş, split hand fenomenini doğrulamışlardır³⁴. Menon ve ark. 2012 yılında bileşik kas aksiyon potansiyeli (CMAP) amplitüdlerine dayalı bir 'split

hand indeksi' (SHI) tanımlamışlar, SHI'nin 5.2'nin altındaki değerlerinin ALS'yi %74 duyarlılık ve %80 özgüllük ile söyleyebileceğini göstermişlerdir^{35,42}. SHI, $(CMAP_{APB} \times CMAP_{FDI}) / CMAP_{ADM}$ formülü ile hesaplanmaktadır. Split fenotiplerin temelde UMN tutulumu ya da AMN tutulumu kaynaklı olduğu tartışmalıdır⁴³.

2.6. Tanı ve tanı kriterleri

ALS tanısı, öykü, muayene, yardımcı incelemeler (elektrofizyoloji, nörogörüntüleme, biyokimya) ve diğer nedenlerin dışlanması ile konulabilen 'klinik' bir tanıdır. ALS tanısı için kullanılmakta olan elektrofizyolojik incelemeler temelde ilk tanımlanan Lambert kriterlerine dayanmaktadır (1969)^{44,45}. Bu kriterlere göre ALS'de AMN tutulumunun ispatı süregelen denervasyon (fibrilasyon potansiyelleri, pozitif keskin dalgalar) ve reinnervasyon [uzun süreli, yüksek amplitüdlü, sıklıkla unstabil, yüksek çakma frekanslı (>10Hz) motor ünite potansiyelleri ve seyrelme patterni] bulgularının birlikte kaydedilmesi ile mümkündür. Takip eden yıllarda El Escorial (1990) ve revize El Escorial-Airlie House (1998) kriterleri kabul edilmiştir^{46,47} (**Tablo 2-1**). El Escorial-Airlie House kriterlerinde spasyal dağılımın önemi vurgulanmış, üst ve alt motor nöron klinik bulgularının aranacağı dört ana bölge (bulber, servikal, torakal ve lumbosakral) tanımlanmıştır. Revize El Escorial tanı kriterlerinde, AMN tutulumunun sadece elektrofizyolojik olarak gösterildiği durumda laboratuvar destekli olası ALS tanı kategorisi kullanılmıştır. Traynor ve ark. 2000 yılında, mevcut kriterlerle ALS hastalarının %22'sinin mümkün ALS'den daha yüksek bir tanı düzeyine ulaşmadan kaybedildiğini bildirmişlerdir⁴⁸. ALS'yi hastalığın doğal seyri sürecinde erken tanımak, hastalık yönetimi ve tedavinin, görece daha sağlıklı bir motor nöron havuzu mevcut iken başlanabilmesi açısından oldukça önemlidir. ALS'de erken tanıyı amaçlayan 'Awaji-Shima Konsensus' kriterleri 2006 yılında Awaji adasında gerçekleştirilen konferansta kabul bulmuştur⁴⁹ (**Tablo 2-2**). Awaji-Shima Kriterleri, El Escorial-Airlie House önerilerini yeniden teyit etmiş, bu kriterlerden farklı olarak elektrofizyolojik ve nöropatolojik bulguları, AMN dejenerasyonunu göstermede ve hastanın tanı kategorisini değerlendirmede, klinik ile eş değerde kabul etmiştir. Bunun yanı sıra, inceleme altındaki kasın motor ünite potansiyelleri nörojenik şekilli olduğu takdirde fasikülasyon potansiyellerini (tercihen kompleks morfolojide olanlar), fibrilasyon ve pozitif diken potansiyelleri ile eşdeğer tutmuş, süregelen denervasyon bulgusu olarak kabul etmiştir.

Böylelikle laboratuvar destekli olası ALS tanı kategorisi kaldırılmış, kesin tanının erkene çekilmesi amaçlanmıştır.

Tanı kriterlerinin sonuncusu 27-29 Eylül 2019 tarihinde Avustralya Gold Coast konferansı sonrası öneriye sunulmuştur⁵⁰ (**Tablo 2-3**). Buna göre; (1) öykü veya tekrarlanan klinik değerlendirme ile ispatlanan, daha önceden normal olduğu bilenen motor işlevin ilerleyici kaybı (2) en az 1 bölgede UMN ve AMN tutulumu (tek bölge tutulmuş ise o bölgede hem UMN hem AMN tutulum bulguları olmalı) ya da en az 2 bölgede AMN tutulumu (3) diğer olası nedenlerin ileri incelemeler ile dışlanması önerilmektedir. Bu kriterlerde UMN tutulumunun ispatı klinik, AMN tutulumunun ispatı klinik ya da EMG bulguları ile yapılmış olmalıdır. Awaji kriterlerine benzer şekilde fasikülasyon potansiyelleri fibrilasyon, pozitif diken dalga gibi süregelen denervasyon bulgusu kabul edilmektedir. Tutulum bölgeleri bu kriterlerde de, revize El Escorial kriterlerindeki ile aynıdır ve bulber, servikal, torakal ve lumbosakral olarak tanımlanmıştır. Bir bölgede AMN tutulumu olduğunun söylenebilmesi için farklı sinir ve köklerden innerve iki taraf kası ya da 1 bulber kas ya da 1 torakal kasın klinik veya elektrofizyolojik olarak tutulmuş olması gerekmektedir. Ayırıcı tanı için önerilen ileri incelemeler sinir ileti çalışmaları, iğne EMG, MRG, serum, BOS örnekleri ve gerekli görülen diğer incelemeler olarak belirtilmiştir. Öneri bildirisinde her ne kadar ALS tanısında UMN tutulumu için transkranyel manyetik stimülasyon yöntemlerinin, fasikülasyon tespiti için nöromusküler ultrasonografinin, nörofilaman birikimi için serum ve patoloji incelemelerinin, ileri MRG yöntemlerinin ve genetik tanı yöntemlerinin öneminden bahsedilmiş olsa da, bunların tanı kriterleri arasında henüz yer almadıkları görülmektedir. Ayrıca ALS'nin sanılandan daha yaygın bir nörodejeneratif hastalık olduğunun, motor sistem dışı sistemlerde de tutulumun olduğunun, kognitif, davranışsal ve psikiyatrik bozuklukların eşlik edebileceğinin altı çizilmiştir.

Tablo 2-1: Revize El Escorial Airlie House Kriterleri (Brooks, 2000)

Kesin ALS (3/4)
• Üç bölgede üst ve alt motor nöron bulguları
Muhtemel ALS (2/4)
• İki bölgede üst ve alt motor nöron bulgularıyla birlikte en azından bazı üst motor nöron tutulumu bulgularının alt motor nöron tutulumu bulgularının daha üstünde yer alması
Muhtemel ALS- Laboratuvar destekli (1+1/4)
• Bir ya da birden çok üst motor nöron tutulumu bulgusu ve EMG ile en az iki bölgede alt motor nöron bulgusuna rastlanması
Olası ALS (1/4)
• Bir bölgede üst ve alt motor nöron bulgularının birlikte olması, • İki ya da daha çok bölgede üst motor nöron bulgularının olması veya • Üst motor nöron bulgularının alt motor nöron bulgularının üstünde yer almaksızın, iki bölgede üst ve alt motor nöron bulgularının olması

Tablo 2-2: Awaji-Shima Kriterleri (de Carvalho, 2008)

Klinik kesin ALS
• Bulber bölge ve iki ya da daha fazla spinal bölgede klinik <u>veya</u> elektrofizyolojik alt motor nöron ve üst motor nöron bulguları veya • Üç spinal bölgede klinik <u>veya</u> elektrofizyolojik alt motor nöron ve üst motor nöron bulguları
Klinik muhtemel ALS
• İki ya da daha fazla spinal bölgede klinik <u>veya</u> elektrofizyolojik alt motor nöron ve üst motor nöron bulgularıyla birlikte en azından bazı üst motor nöron tutulumu bulgularının alt motor nöron tutulumu bulgularının daha üstünde yer alması
Klinik olası ALS
• Bir spinal bölgede klinik <u>veya</u> elektrofizyolojik alt motor nöron ve üst motor nöron bulgularının birlikte olması ya da • İki ya da daha çok spinal bölgede üst motor nöron bulgularının olması ya da • Alt motor nöron bulgularının üst motor nöron bulgularının üstünde yer alması. ALS'yi taklit eden hastalıkların nörogörüntüleme ve diğer laboratuvar yöntemleri ile dışlanması gerekmektedir.

Tablo 2-3: Gold-Coast kriterleri (Shefner, 2019)

• Öykü veya tekrarlanan klinik değerlendirme ile ispatlanan, daha önceden normal olduğu bilenen motor işlevlerin ilerleyici kaybı
• En az 1 bölgede UMN ve AMN tutulumu (tek bölge tutulmuş ise o bölgede hem UMN hem AMN tutulum bulguları olmalı) ya da en az 2 bölgede AMN tutulumu
• Diğer olası nedenlerin ileri incelemeler ile dışlanması gerekmektedir.

2.7. ALS’de Elektrofizyoloji

ALS’de elektrofizyolojik incelemeler, alt motor nöronun ölümünü ve sağlam kalan alt motor nöronların aksonlarından kollateral filizlenme ile reinnervasyonun sağlanması sürecini ortaya koymaktadır. Elektrofizyolojik incelemeler konvansiyonel ve ileri EMG incelemeleri olarak iki grupta değerlendirilebilir. Konvansiyonel EMG çalışmaları içerisinde sinir iletim çalışmaları, F-yanıt incelemeleri ve iğne EMG yer alır. İleri EMG çalışmaları arasında kantitatif motor ünite potansiyeli analizi (QEMG), katılım analizi, motor ünite sayı tahmini (MUNE), tek lif EMG (SFEMG), makro EMG ve aksonal eksitabilite çalışmaları sayılabilir. Henüz tanı kriterlerinde yer almasa da ALS’de üst motor nöron ve kortikospinal traktus tutulumunun kantitatif ve tekrarlanabilir ölçümü transkranyel manyetik stimülasyon yöntemleri ile mümkündür. Tekli, ikili ve üçlü uyarım yöntemleri kullanılarak santral motor ileti zamanı, kortikal eşik, kortikal sessiz süre, kısa aralıklı intrakortikal inhibisyon (SICI) ve TST oranları çalışılmaktadır.

2.7.1. Konvansiyonel EMG Çalışmaları

2.7.1.1. Sinir iletim çalışmaları

Semptomatik tarafta en az bir üst bir alt ekstremité duysal ve motor sinir iletileri çalışılmalıdır. Duysal cevap ve iletiler eşlik eden ek nöromusküler hastalık (diyabet, üremi, tuzak nöropatisi vb.) olmadığı takdirde normal olmalıdır. Motor cevap amplitüdüleri, eğer kayıt kası tutulumun olduğu myotomal kaslar arasında ise, normalden düşük kaydedilebilir. Motor ileti bloğunun olmadığı gösterilmelidir. Motor ileti hızları genellikle normaldir. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde hızlı ileten geniş çaplı aksonların kaybına bağlı olarak, distal latans üst sınırın %30’ undan fazla olmamak üzere uzayabilir, motor iletim hızları normal alt sınırının %70 inden daha aşağıya düşmemek üzere

yavaşlayabilir⁴⁷. Carvalho ve ark. Awaji-Shima kriterleri kapsamında ALS'de sinir ileti incelemelerinin yerini aşağıda belirtildiği üzere vurgulamışlardır⁴⁹. Sinir ileti incelemeleri ile esas olarak söz konusu tutulumun bir periferik sinir hasarı olmadığının desteklenmesi amaçlanmıştır. Duysal iletilerin normal olması ile tutulum arka kök ganglionunun proksimaline taşınacak, nöropati olasılığı büyük oranda dışlanacaktır. İleti bloğunun ya da amplitüd kaybına sekonder fizyolojik temporal dispersiyonu aşan orantısız patolojik temporal dispersiyonun olmadığının gösterilmesi, taklitçi hastalıklardan multifokal motor nöropati (MMN) ve diğer demyelinizan nöropatileri dışlatacaktır.

ALS'de sinir ileti incelemelerinin kullanımı: diğer olası nedenleri dışlama (de Carvalho, 2008)

Aşağıdaki bulgular ALS ile uyumludur:

1. Normal SNAP amplitüd ve ileti hızları, eşlik eden tuzaklanma ya da yaygın nöropati olmadığı takdirde,
2. Motor ileti hızları normalin alt limitinden >%75, ve minimum F latansı normalin üst limitinin <%130 olması,
3. CMAP distal latans ve süreleri normalin <%150 olması,
4. İleti bloğunun ya da patolojik temporal dispersiyonun olmaması. İleti bloğu ya da patolojik temporal dispersiyon şöyle tanımlanmaktadır: Proksimal uyarım ile distal CMAP amplitüdünde %50'den fazla düşme (distal CMAP amplitüdü değerlendirme yapmaya izin verecek genlikte, genellikle >1milivolt olmalı). Proksimal negatif CMAP süresinin, distal negatif CMAP süresinin >%30 uzun olması ileti bloğunu düşündürür.

2.7.1.2. F yanıt incelemeleri

ALS tanısında kullanılan bir diğer konvansiyonel yöntem de F yanıtlarıdır. AMN havuzunun dejeneratif kaybının yanı sıra kortikal ve spinal eksitabilitedeki artış, ALS'de F yanıtlarını merak konusu haline getirmiştir. Literatürde F yanıt latanslarının uzadığı, persistansının azaldığı, F yanıt amplitüdlерinin arttığı, persistansının ise normal olduğu gösterilmiş farklı çalışmalar mevcuttur. Chroni ve arkadaşları F yanıtlarının ileti

hızlarının yavaşladığını ve persistanslarının azaldığını göstermişlerdir⁵¹. Drory ve arkadaşları alt motor nöron tutulumu belirgin olan ALS hastalarında üst motor nöron tutulumunu göstermek için yaptıkları çalışmada ALS hastalarında üst motor nöron tutulumuna dair klinik bulgu yok iken F/M amplitüd oranının artmasının üst motor nöron tutulumuna saptamada yardımcı olabileceğini göstermişlerdir⁵². F yanıt amplitüdlерinin artması, üst motor nöronların motor ünite potansiyellerindeki santral etkilerinin disinhibisyonu sonucu ön boynuz hücrelerinin artmış eksitabilitesine bağlanmıştır. F yanıt persistansındaki azalma ise alt motor nöron sayısındaki azalma ile ilişkilendirilmiştir. Tekrarlayan F yanıtları, latans ve konfigürasyonu aynı olan ve seri içinde tekrar eden F yanıtlarıdır. Tekrarlayan F yanıtlarının en önemli nedeninin ön boynuz motor nöron hücrelerinin kaybı olduğu düşünülmektedir⁵³. Akarsu ve ark. ALS’de tekrarlayan F yanıtlarının primer olarak AMN kaybının derecesi ile ilişkili olduğunu, UMN disfonksiyonu ile aşikar bir ilişkinin olmadığını göstermişlerdir⁵⁴.

2.7.1.3. Elektrofizyolojik indeksler

ALS’de rutin sinir iletim çalışmaları verileri kullanılarak hesaplanan, klinik pratikte, takipte ve elektrofizyolojik çalışmalarda kullanılan bir takım indeksler tanımlanmıştır.

Nörofizyolojik indeks (NI), üç standart nörofizyolojik ölçümden elde edilen matematiksel bir formüle dayanmaktadır. İlk kez 2004 yılında Swash ve ark. tarafından ALS’de hastalık ve tedavi seyri boyunca kullanılabilir duyarlı bir ölçüm olarak sunulmuştur⁵⁵. 2000 yılında Carvalho ve ark. ALS hastalarına ait 137 elde yaptıkları bir çalışmada ADM’nin kas gücü ile CMAP amplitüd, alan ve F yanıt persistansı arasında pozitif, distal motor latansı (DML) arasında negatif bir ilişki olduğu göstermişlerdir⁵⁶. Nörofizyolojik indeks (NI) bu gözleme dayandırılarak, ‘(CMAP amplitüd / DML) x F Persistansı (%)’ formülü ile hesaplanmaktadır. NI, özel bir ekipman gerektirmemekte, herhangi bir elektrofizyoloji laboratuvarında kolaylıkla hesaplabilmektedir. Testin güvenilirliği 26 sağlıklı gönüllü ve 32 ALS hastasının 1 ay ara ile yapılan farklı hesaplamaları ve maksimal istemli kası kuvveti ile ilişkisindeki tutarlılık ile gösterilmiştir. Aynı çalışmada nörofizyolojik indeksin, yavaş ve hızlı seyirli ALS klinik izlemlerinde MRC, CMAP amplitüd, CMAP alanı, F yanıtı, ALSFRS ve FVC gibi parametreler arasında en duyarlı değişken olduğu gösterilmiştir^{57,55}. Takiben yapılan longitudinal çalışmalarda NI, kas gücü, fonksiyonel skor ALSFRS, motor ünit sayı tahmini metodu (MUNE), hastalık progresyonu ve

prognozu ile ilişkili bulunmuş, klinik çalışmalarda kullanılabilir potansiyel bir biyobelirteç olarak öne sürülmüştür⁵⁸⁻⁶⁵.

Ayrık el indeksi (split hand index- SHI), ALS’de ayrık el varlığını ve derecesini kantifiye etme amacıyla 2011 yılında Menon ve ark. tarafından tanımlanmış bir elektrofizyolojik indekstir³⁵. ALS’yi taklitçilerinden ayırmayı ve tanıya yardımcı olmayı hedeflemiştir. $CMAP_{APB} \times CMAP_{FDI} / CMAP_{ADM}$ formülü ile hesaplanmaktadır. SHI’nin ALS’ yi ALS olmayandan ayırma gücü 20 ALS ve 110 ALS olmayan hasta kohortunda çalışılmış, ve SHI için eşik değer 5.2 kabul edildiğinde %81 duyarlılık ve %82 özgüllük ile ALS’yi ALS olmayandan ayırabildiği gösterilmiştir^{35,66,42}. SHI, NI, kas gücü MRC ve ALSFRS-R ile ilişkili bulunmuştur⁶⁷.

2.7.1.4. İğne EMG

ALS’de tanısal inceleme için iğne EMG ile semptomatik tarafı içeren ekstremitede farklı kök ve sinirlerden innerve olan en az iki distal ve iki proksimal kasın, gövde ve kranyal alanlarda ise, bir kasın değerlendirilmesi önerilmektedir^{68,69}. ALS’de iğne EMG süregelen denervasyon ve reinnervasyon varlığını göstermektedir. İğne elektromiyografisinin üstünlüğü, AMN tutulumu hakkında klinik belirtiler henüz ortaya çıkmamışken bilgi verici olmasındadır⁷⁰. ALS, MMN’de olduğu gibi aynı miyotoma ait farklı sinirleri seçici olarak tutmaz. Taraf kasları (servikal ve lumbosakral bölge) dışında üçüncü bölge olarak torakal paraspinal kaslarda ya da kraniyobulber kaslarda (dil, masseter, yüz kasları) denervasyon ve reinnervasyonun gösterilmesi ALS’yi sık görülen servikal ve/veya lomber bölge radikulopatilerinden ayırmada yardımcı olabilir.

Aktif denervasyon bulguları *fibrilasyon* ve *pozitif diken potansiyelleri*dir. Awaji-Shima ve takiben Gold Coast kriterleri, söz konusu kasta nörojenik değişiklikler izlendiği takdirde *fasikülasyon potansiyellerini*, fibrilasyon ve pozitif diken dalga ile eş tutmakta, aktif denervasyon bulgusu olarak kabul etmektedir.

Fibrilasyon ve pozitif diken potansiyelleri innervasyonunu kaybetmiş kasta ortaya çıkan tek kas lifi aksiyon potansiyelleridir ve kas lifi membranındaki artmış eksitabilite nedeni ile kendiliğinden ateşlenmektedir. Birbirlerinden morfolojik olarak farklıdır (trifazik ya da bifazik) ve şekillerini kayıt iğnesi ile kas lifi üzerinde seyahat etmekte olan aksiyon potansiyelinin uzamsal ilişkisi belirlemektedir⁷¹.

Fasikülasyon potansiyeli, tek bir motor ünitenin kendiliğinden istem dışı boşalımıdır. Bir motor üniteye ait AMN ve/veya onun aksonu ya da dallarının spontan depolarizasyonu sonucu, o motor üniteye ait kas liflerinin tamamında ya da bir kısmında oluşmakta ve düzensiz ateşlenmektedir. Fasikülasyon potansiyelleri dejeneratif motor nöron hastalıklarında AMN tutulumunun önemli bir elektrofizyolojik belirticidir, ancak sağlıklı fizyolojide de görülebilmektedir. Fizyolojik fasikülasyonlar çoğunlukla basit morfolojide, soliter ve ateşlenme frekansları stabildir. Buna karşın ALS gibi AMN tutulumuna sekonder ortaya çıkmış fasikülasyonlar çoğunlukla kompleks morfolojide, kombine ve instabildir (bir ateşlenmeden diğerine şekil değiştirirler)^{49,46,47,72,73}.

Kronik denervasyon ve reinnervasyonun bulguları uzun süreli, yüksek amplitüdlü, polifazik, belirgin UMN tutulumu olmadığı sürece ateşlenme hızı >10 Hz olan hızlı çakma frekanslı seyrelmiş ve instabil motor ünite potansiyelleridir⁴⁷. İnstabil MÜPler yakın dönemde gelişmiş reinnervasyonun göstergesidir, rEl-Escorial ve Awaji-Shima kriterlerinde süregelen denervasyon ve reinnervasyon kriterleri arasında yer almakta iken Gold Coast önerilerinde destekleyici bulgu olarak söz edilmektedir⁵⁰. Kriterlerde yer alan iğne EMG özelliklerine ait bir diğer farklılık da rEl-Escorial ve Awaji-Shima kriterlerinde kronik nörojenik değişikliklerin tanımında yer alan yüksek çakma frekanslı seyrelme özneliliğinin Gold-Coast önerilerinde belirtilmemiş olmasıdır.

Awaji-Shima tanı kriterlerine göre ALS tanısında iğne EMG’de nörojenik değişiklik kriterleri (2008)

1. ALS’de herhangi bir bölgede AMN tutulumunun değerlendirmesinde klinik ve elektrofizyolojik anormallikler eşit tanısal değerdedir.
2. Kronik nörojenik değişikliklerin EMG bulguları olmalıdır, örneğin,
 - a. Yüksek amplitüdlü, uzun süreli MÜPler, genellikle polifazik, değerlendirme kalitatif ya da kantitatif çalışmalar ile yapılabilir.
 - b. Motor ünite katılımında azalma, azalmış sayıdaki motor ünitelerin hızlı çakması ile birlikte. Klinik olarak baskın UMN bulgusu olan ekstremitelerde hızlı çakmaya ulaşamayabilir.
 - c. Dar filtre ayarları ile (500 Hz-5 kHz) instabil, kompleks MÜPler çoğu ALS olgusunda görülecektir.

3. ALS'de fibrilasyon, pozitif diken potansiyelleri güçlü, erimemiş kaslardan genellikle kaydedilebilecektir.
4. ALS'de iğne EMG'de kronik nörojenik MÜP değişiklikleri olduğunda, fasikülasyon potansiyelleri fibrilasyon ve pozitif diken dalganın klinik önemi ile eş değerde kabul edilecektir.

Gold-Coast önerilerine göre ALS'de EMG anormalliklerinin tanımı (2019)

Kronik nörojenik değişiklikler; uzun süreli ve/veya yüksek amplitüdlü, polifazik motor ünite potansiyelleri, instabil motor ünite potansiyelleri destekleyici, kanıtlanma şartı yok Ve süregelen denervasyonun ispatı; fibrilasyon potansiyelleri ya da pozitif diken dalga ya da fasikülasyon potansiyelleri.

2.7.2. İleri EMG Çalışmaları

Alt motor nöron kaybının kantifikasyonu için daha sofistike ileri inceleme yöntemleri gerekmektedir. ALS'de erime ve güçsüzlük klinik olarak ortaya çıkmadan önce motor nöron havuzunun yaklaşık %50-80'i kaybedilmiştir. Reinnervasyon bulguları görünür olmadan önce erken dönemde, etkilenmiş kasta AMN kaybının gösterilmesi önemlidir. Bu, kantitatif EMG gereksinimi anlamına gelmektedir.

2.7.2.1. Bileşik kas aksiyon potansiyeli ('compound muscle action potential'-CMAP) ve 'CMAP scan'

CMAP, bir sinirin tüm motor aksonlarının perkütan supramaksimal elektriksel uyarım ile eş zamanlı depolarizasyonu sonucunda oluşmaktadır. Kayıt elektrodunun yerine göre hafif değişkenlik gösterse de, oldukça güvenilir, tekrarlanabilirliği yüksek bir yöntemdir. CMAP'ın büyüklüğü amplitüd ya da alan olarak ifade edilebilir, fonksiyonel motor ünite sayısının bir göstergesidir. Ancak aynı zamanda reinnervasyon ve motor unite depolarizasyonunun senkronizasyonunu da yansıtmaktadır. Örneğin, akson sayısı azalsa da, kollateral filizlenme ile reinnervasyon, senkronizasyonun da katkısı ile CMAP amplitüdünün düşmesini bir yere kadar engelleyebilir. ALS'de kalan motor ünite sayısı %50'nin altında düştüğünde, CMAP amplitüd ve alanının düşmeye başladığı gösterilmiştir⁷⁴. CMAP, hastalık progresyonunun takibinde kullanılabilir ancak reinnervasyonu da içerdiği için duyarlılığı düşüktür.

Uyarı şiddeti progresif olarak küçük adımlarla arttırılarak, eksite olan aksonların sayısının artmasıyla CMAP yanıtına katılan motor ünite potansiyelleri daha detaylı çalışılabilmektedir ('CMAP scan'). CMAP scan ile elde edilen eğride her bir uyarı ile bileşik kas aksiyon potansiyelini oluşturan motor ünitelerin aksonları uyarılabilirliklerine göre sıralı dizilmekte, eğri işlev gören motor ünitelerin sayı ve büyüklüğü hakkında fikir vermektedir. CMAP scan ile motor ünite sayı tahmini yapan yeni yöntemler tanımlanmaktadır⁷⁵⁻⁷⁸.

2.7.2.2. Motor ünite sayı tahmini ('motor unit number estimation'-MUNE)

Klasik MUNE yöntemlerinde, motor ünite sayı tahmini, CMAP amplitüdünün onu oluşturan motor ünitelerinin hesaplanmış ortalama amplitüd değerine bölünmesi ile belirlenmektedir. İnkremental MUNE yöntemi ilk olarak 1971 yılında Mc Comas ve ark. tarafından tanımlanmıştır⁷⁹. İnkremental yöntemler, F yanıt ölçümleri ile hesaplananlar, diken etkili averajlama yöntemleri, istatitiksel yöntemler olmak üzere farklı MUNE yöntemleri kullanılmıştır. Son dönemlerde özellikle ALS hastalarında motor ünite kaybı ile korelasyon gösteren bir indeks olan MUNIX, kullanımı kolay, non-invasif, tekrarlanabilirliği yüksek bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır⁸⁰⁻⁸². MUNIX, motor ünite sayı tahminini yansıtan, CMAP amplitüdünü ve farklı kası şiddetleri ile elde edilen MÜP'leri kullanan bir matematiksel modelleme ile elde edilmektedir. ALS'de progresif motor ünite kaybının tespiti duyarlı olduğu düşünülmektedir^{83,84,80}.

2.7.2.3. MÜP morfolojisinin kantitatif değerlendirilmesi (MultiMÜP analizi)

İğne EMG motor ünite mikroanatomisinin değerlendirilmesinde duyarlı bir yöntemdir. İğne EMG'de MÜP morfolojisi hafif istemli kası sırasında, amplitüd, süre, alan, faz sayısı, dönüş sayısı ve MÜP stabilitesi açısından incelenmektedir.

-MÜP amplitüdü: En yüksek elektronegatif pikten en derin elektropozitif çukura olan salınımın genliğidir.

-MÜP süresi: Potansiyelin temel çizgiyi terk ettiği noktadan tekrar temel çizgiye döndüğü noktaya kadar geçen süredir.

-MÜP faz sayısı: Temel çizginin iki tarafında kalan üçgenlerin toplam sayısıdır.

-MÜP dönüş sayısı: Motor ünite potansiyelinin temel çizginin bir tarafında gösterdiği polarite değişimleridir.

Yüksek amplitüdlü MÜP, reinnerve kas liflerinin biraraya gelmesi nedeniyle izlenmektedir. Etkilenmenin erken dönemlerinde motor ünite potansiyelini takip eden

‘satellite’ potansiyeller görülebilir. Uzun süreli MÜP, innerve olan kas lifi sayısı, son plak dispersiyonu, son plak ateşlenmesinde gecikme, aksonal filizlenmede terminal dallarda iletimin yavaşlaması ile, bir diğer deyişle motor ünite içerisinde kas lifi aktivasyonunda azalmış senkronizasyon ile ilişkilendirilmektedir⁷⁰.

MÜP morfolojisini incelemek için çeşitli metotlar geliştirilmiştir. Hafif kası sırasında MÜP morfolojisi Buchtal’ın tanımlamış olduğu klasik manuel metot ya da benzer elektriksel potansiyellerin aynı MÜP olduğunu kabul etmeye dayanan daha hızlı ve kolay uygulanabilir otomatik dekompozisyon yöntemleri ile incelenebilmektedir. Daha yaygın kullanılan bir diğer yöntem Stålberg ve ark. tarafından 1995’te tanımlanmış “MultiMÜP analizi”dir. “MultiMÜP analizi” ile motor unite potansiyellerinin ortalama amplitüdü, alanı, süresi ve ateşlenme frekansı hesaplanabilmektedir^{85,86}. MultiMÜP analizinde normal değerler birçok kas için tanımlanmıştır.

Süregelen denervasyon ve reinnervasyonda MÜPler, kısmen myelinli rejenere sinir liflerinde distal motor iletinin yavaş olması, immatur son plaklar ve atrofik kas lifleri nedeniyle karasızdır⁸⁷. MÜP stabilitesini ya da, ‘jiggle’ı, değerlendirmek için önerilen filtre penceresi 500 Hz-1 kHz’dir. Normal kaslarda, bireysel kas lifi aksiyon potansiyelleri arasındaki uzaklık değişkenlik gösterir. Bu değişkenlik, jitter, 50 mikrosaniye civarındadır. Nöromusküler iletinin bozulduğu durumlarda, erken reinnervasyon ya da miyastenik durumlarda olduğu gibi, jitter artar, kimi kez iletim bloğa uğrar ve izlenen oynaklık motor ünite potansiyelinin şeklinde değişkenliğe yol açar. Bu MÜP değişkenliği ‘jiggle’ olarak tanımlanmıştır. Nörojenik durumlarda, kollateral reinnervasyonun erken dönemlerinde ve ALS’de olduğu gibi süregelen denervasyon ve reinnervasyon ile giden durumlarda jiggle gözle seçilebilecek kadar artmıştır⁸⁸. Diğer bir deyişle; iğne EMG’de artmış MÜP instabilitesi, jiggle, nörojenik MÜP habercisi olabilir ve ayırıcı tanıda yol gösterebilir⁸⁹.

2.7.2.4. MÜP ateşlenme frekansı ve katılım özelliklerinin değerlendirilmesi (MultiMÜP, vIPI, MCD ve diğerleri)

Motor ünite ateşlenmesi ve katılım istemli hareket ve motor kontrolde esastır. Sabit, düşük-orta şiddette bir kası sırasında spinal motor nöronlar yaklaşık 5-6 Hz frekansında ateşlenir ve bu bir miktar oynaklık gösterir (interspike interval). Alt motor nöronun ateşlenme hızı propriospinal ve kortikospinal traktus, muskarinik internöronlardan gelen inputlar, retikulospinal yollardan gelen monoaminerjik projeksiyonlar, segmental afferentler ile düzenlenmektedir. Carvalho ve ark. 2012 yılında sağlıklı katılımcıların,

PNP, PMA, ALS, PLS hastalarının ve diğer UMN tutulumu olan hastaların motor ünite karakteristiklerini Multi MÜP analizi ile incelemiş ve PLS, UMN gruplarında bireysel ateşlenme hızındaki değişkenliğin diğer gruplarına kıyasla anlamlı olarak düşük olduğunu göstermiş, bireysel ateşlenme hızındaki değişkenliğin düşük olmasının UMN tutulumunun bir göstergesi olabileceğini ileri sürmüşlerdir⁹⁰. Dikmen ve ark. 2016 yılında üst ve alt motor nöron tutulumu olan hastalıklar ile sağlıklı katılımcılarda motor ünitenin çakma frekansındaki değişkenliği (variation of interpotential interval: vIPI) incelemiş ve motor nöron hastalığı tanılı olgularda bu değişkenliğin sağlıklılara kıyasla anlamlı artmış olduğunu göstermişlerdir⁹¹. 2017 yılında Carvalho ve ark. MultiMÜP analizi programını kullanarak motor ünite katılımındaki değişkenliği ardışık farkların ortalamasını (MCD) terminolojisini kullanarak belirlemiş ve PLS ve omurilik lezyonlu hastalar ile spastisitesi olan ALS hastalarında MCD'nin anlamlı düşük olduğunu saptamışlardır. Bu bulgular ışığında UMN tutulumu olan olguların omurilik eksitabilitesinin arttığına ve motor ünitelerin ardışık ateşlenme hızlarındaki farkın azalmasının UMN bulgusu olarak kullanılabileceğine dikkat çekmişlerdir⁹².

2.7.2.5. Tek lif EMG (TLEMG)

ALS'de hastalığın evresi ve etkilenen bölgeye göre, farklı zamanlarda farklı kaslarda farklı TLEMG bulguları saptanabilir. Çalışılan kasın gücüne, hastalığın progresyon hızına ve evresine göre artmış jitter, bloklar ve lif yoğunluğu değişkenliği izlenebilir. Artmış jitter, nöronal dejenerasyon sırasında nöromusküler iletimin bozuk olduğunu gösterir ve iğne EMG'de instabil MÜP (jiggle) karşılığı olarak reinnervasyon sürecinin en erken dönemlerinde saptanabilir. ALS'de artmış jitter, kimi kez tespit edilebilen ilk EMG anormallliği olabilir⁹³. Özellikle, bulber başlangıçlı ALS olgularında, hastalığın erken dönemlerinde, TLEMG ile tespit edilen artmış jitter, miyastenik durumlar ile ayırıcı tanıda güçlüğe neden olabilir.

Tek lif EMG yöntemi ile aynı motor üniteye ait kas lifi sayısı (lif yoğunluğu) tek lif iğne elektrodu ile ölçülebilir. Tek lif iğne elektrodunun aktif teli iğne ucuna yaklaşık 4 mm kala iğnenin yan kenarından yüzeye ulaşır . Kanül çapı yaklaşık 0.5 mm, aktif kayıt yüzeyi yaklaşık 25 mikron çapındadır. Lif yoğunluğu histolojik preparatlarda izlenen kas lifi gruplaşmasının elektrofizyolojik karşılığıdır. Lif yoğunluğu reinnervasyonun kantifikasyonunda duyarlı bir ölçümdür. ALS'de lif yoğunluğu genellikle artar. Hastalığın son dönemlerinde, hayatta kalan motor ünite sahası orijinal motor nöron

havuzunun %5'inin altına düştüğünde reinnervasyon gerçekleşemez ve bu dönemde lif yoğunluğu düşer⁹⁴.

2.7.2.6. AMN tutulumunu gösteren diğer ileri yöntemler

Elektriksel impedans miyografi, kas ultasonu, periferik sinir ultrasonu, motor aksonal eksitabilite-iyon kanalları hakkında bilgi sağlayan threshold tracking yöntemi, omurilik ve periferik sinir MR görüntüleme yöntemleri ALS'de AMN tutulumunu araştıran gelişmekte olan ileri yöntemler arasında yer almaktadır⁹⁵⁻⁹⁸.

2.7.3. UMN tutulumunu gösteren elektrofizyolojik yöntemler

Günümüzde ALS'de UMN tutulumunu gösteren elektrofizyolojik incelemeler manyetik uyarımın kullanıldığı transkranyal manyetik stimülasyon (TMS) teknikleridir. TMS teknikleri ALS hastalarında UMN tutulumunun erken dönemde saptanmasında, klinikte saf AMN tutulumu bulguları olan olguların subklinik UMN tutulumunun ispatında, primer lateral skleroz (PLS) tanısında, ayrıca patofizyolojiyi aydınlatmada, progresyon takibinde klinik araştırmalarda kullanılmaktadır. TMS teknikleri gün geçtikçe daha yaygın kullanılabilir olmaktadır. Gold Coast önerilerinde (2019), ALS tanısında UMN tutulumunun elektrofizyolojik ispatı olarak kullanımından bahsedilmiş, ancak henüz tanı kriterlerinde yer alamamıştır⁵⁰.

TMS, bir manyetik sarmalın (coil) içerisinde 100-200 mikrosaniyede hızla geçirilen yüksek miktardaki elektrik akımının oluşturduğu manyetik alanın motor korteksi uyarması ve hedef kastan motor cevapların kaydedilmesi temeline dayanmaktadır. Motor uyandırılmış potansiyeller (MEP), tekli uyarım, ikili uyarım ve üçlü uyarım teknikleri ile koritokomotonöronal sistem ve hastalıklarının patogenezi hakkında bilgi sağlamaktadır⁹⁹⁻¹⁰¹.

2.7.3.1. Tekli uyarım teknikleri

Santral motor ileti zamanı ('central motor conduction time'-CMCT): Kortikal uyarım ile kaydedilen yanıtların, latans, amplitüd ve şekillerinin uyarıdan uyarıya değişkenlik göstermesi nedeniyle MEP yanıtlarında çoğunlukla latans temelli parametreler kullanılmaktadır. CMCT, kortikal uyarı ile elde edilen motor yanıtın latansından, ön kök uyarımı ile elde edilenlerin latansının (periferik iletim zamanı) çıkarılması ile elde edilmektedir. CMCT hesaplamada bir diğer yöntem periferik sinir uyarılarak elde edilen M ve F yanıt latanslarına dayanmaktadır.

CMCT= MEP latansı- $\frac{1}{2}$ (F_{latansı}- M_{latansı}-1) formülü kullanılarak ölçülebilmektedir.

ALS hastalarında CMCT'nin uzadığı gösterilmiş, hatta klinik UMN tutulumu saptanmayan hastaların %50-71'inde CMCT'nin uzayabildiği bildirilmiştir¹⁰²⁻¹⁰⁴.

İstirahat motor eşiği ('resting motor threshold'-RMT): İstirahat halindeki hedef kasta belirli sayıda verilen uyarıların en az %50'sinde küçük bir motor cevabı (≥ 50 mikrovolt) elde etmeye yetebilecek en düşük uyarı şiddetidir. RMT glutamaterjik nörotransmitter sistemi ile ilişkilidir. ALS hastalarında erken dönemde glutamat eksitotoksitesi ve GABA inhibisyonunun azalması ile ilişkili olarak düşük bulunmuştur¹⁰⁵. Kortikospinal liflerin progresif kaybı ile zaman içerisinde RMT yükselmekte, hatta korteks ineksitabl hale gelebilmektedir^{106,107}. Primer lateral skleroz hastalarında motor korteks tek ya da iki yanlı uyarılamayabilir ve/veya CMCT belirgin derecede uzun bulunabilir, bunun hastalık için tanı koydurucu nitelikte olduğu bildirilmiştir¹⁰⁸.

Kortikal sessiz süre ('cortical silent period'-CSP): Hedef kasa sürekli orta şiddette istemli kası yaptırılırken motor korteksin TMS ile uyarımı ile elde edilen motor yanıtı takiben istemli EMG aktivitesinin geçici olarak baskılanmasıdır¹⁰⁹. CSP 100-300 milisaniye kadardır. İlk 50-60 milisaniyelik kısmının, pek fazla değişkenlik göstermeyen spinal mekanizmalarla, kalan kısmının ise GABA-B reseptörü ilişkili kortikal inhibitör mekanizmalarla ilişkili olduğu gösterilmiştir^{110,100}. ALS hastalarında CSP inhibitör ara nöronların dejenerasyonu ya da GABA-B reseptör aracılı inhibisyonun azalmasına bağlı olarak kısalmakta ya da kaybolmaktadır^{111,101,112}. Ayrıca ALS'de ipsilateral CSP kısalması ya da kaybolması gözlenmiştir ve transkallosal glutaminerjik liflerin kontralateral motor korteks üzerindeki inhibitör internöronlara olan etkileri ile izah edilmektedir^{113,100}.

2.7.3.2. İkili uyarım teknikleri

Kısa aralıklı intrakortikal inhibisyon ('short interval intracortical inhibition'-SICI): İtrakortikal inhibitör mekanizmaları incelemektedir. Eşik üstü test uyarımından belli bir süre önce verilen eşik altı koşullayıcı uyarımın test uyarımına etkisini değerlendirmektedir. Koşullayıcı uyarımın 1-6 milisaniye sonra verilen test uyarısına olan yanıtı baskılanması SICI olarak isimlendirilir. SICI'nın GABA-A reseptörü aracılı olduğu gösterilmiştir. ALS hastalarında SICI'da azalma ya da kaybolma UMN tutulumunun erken bir göstergesidir ve güvenilir bir biyobelirteç olma potansiyeli taşımaktadır^{100,114,112,115,116}.

İntrakortikal fasilitasyon ('intracortical facilitation'-ICF): Koşullayıcı uyarımın 10-15 milisaniye sonra verilen test uyarısına olan yanıtı güçlendirmesi ICF olarak isimlendirilmektedir. NMDA reseptör aracılı glutaminerjik fonksiyonun bir belirtici olduğu düşünülmektedir¹¹⁷⁻¹²².

2.7.3.3. Üçlü uyarım teknikleri

Üçlü stimülasyon tekniği ('triple stimulation technique'-TST): TST, ilk kez Magistris ve ark. tarafından 1998 yılında tanımlanmıştır¹²³. TST, konvansiyonel MEP çalışmalarının kısıtlılıklarının üstesinden gelmeyi hedeflemiştir. Manyetik motor korteks uyarımı ile elde edilen yanıtlar o kadar değişkendir ki, bunların büyüklüğüne bakarak inen yollardaki fonksiyonel nöron/akson sayısı hakkında çıkarım yapmak imkansız gibidir. TMS ile M1'deki tüm motor aksonların uyarılabilirliği de ayrı bir tartışma konusu olmuştur. Magistris ve ark. tüm motor aksonların uyarıldığını (supramaksimal uyarım yapılabildiğini) göstermiş ve yapay bir senkronizasyon simülasyonu ile inen yollardaki akson sayısını yansıtacak yeni bir yöntem geliştirmişlerdir.

TST, TMS ile korteksin, elektriksel uyarım ile Erb noktası ve bileğin kısa interstimulus aralıkları ile uyartılması ve çarpışma prensibi ile yapay bir resenkronizasyon sağlanması esasına dayanmaktadır. Test çalışmasında ilk uyarı kortekse eşik üstü TMS uyarımı verilmesidir. Belli bir gecikme ile ikinci uyarı bilekten, üçüncü uyarı ise yine belli bir gecikme sonrası Erb noktasından supramaksimal şiddette verilmektedir. Kontrol çalışmasında ise sırası ile Erb-bilek-Erb uyarımları yapılmaktadır. Test yanıtının kontrol yanıtına oranı değerlendirilmektedir. Bu oran sağlam kortikospinal traktus nöronlarının göstergesidir. Sağlıklı bireylerde test/kontrol amplitüd oranı $>93\%$, alan oranı $>92\%$ olduğu gösterilmiştir^{124,101}. ALS hastalarında bu oranlar azalmıştır. TST konvansiyonel MEP ile karşılaştırıldığında inen motor yollardaki tüm lifleri uyarma imkanına sahip olması ve çarpışma yöntemi sayesinde latans, amplitüd ve şekil değişikliğinin olmadığı daha tutarlı tekrarlanabilir yanıtlar kaydetmeyi sağlaması nedeniyle daha avantajlı görülmektedir. Erken dönem ALS hastalarında UMN tutulumunu saptamada ve hasarın izleminde umut verici bir yöntem olarak öne sürülmüştür¹²⁵⁻¹²⁷. Belirli EMG cihazlarına uygulanabilir özel yazılımlar gerektirmesi ve Erb uyarımının genellikle ağırlı olması dezavantajları arasında sayılmaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya, Aralık 2019- Eylül 2021 tarihleri arasında, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Klinik Nörofizyoloji Bilim Dalı, Elektromiyografi Laboratuvarına yönlendirilmiş, 18 yaş üzeri, Awaji kriterlerine göre kesin, muhtemel veya olası ALS tanısı alan 20 hasta ile benzer yaş ve cinsiyette 20 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Demans, kanama diyatezi, çalışılacak bölgede elektrofizyolojik incelemeleri etkileyebilecek ek nöromusküler hastalık (tuzak nöropatisi, polinöropati, radikulopati) veya sistemik hastalık (diyabet, hipotiroidi) varlığı, TMS uygulamasına engel durumlar (epilepsi, gebelik, kalp pili ve vücutta taşınan diğer kalıcı elektronik cihazlar, şiddetli kafa travması, geçirilmiş beyin kanaması, intrakranyal anevrizma operasyonu) dışlandı. Tüm katılımcılardan sözlü ve yazılı onam alındı.

Çalışma, Aralık 2019 – Eylül 2021 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Klinik Nörofizyoloji Bilim Dalı, Elektromiyografi Laboratuvarında gerçekleştirildi. Öncesinde İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alındı (Tarih: 22.11.2019/ Karar no: 19).

Çalışmaya dahil edilen hastaların inceleme öncesinde ayrıntılı hastalık öyküleri alındı, nörolojik muayeneleri ve elektrofizyolojik incelemeleri yapıldı. Bulgular ile hasta takip formu (klinik form) dolduruldu.

3.1. Klinik bakı

Hastaların ayrıntılı hastalık öyküleri alındı, nörolojik muayeneleri yapıldı. Dominant ekstremitte, hastalık başlangıç bölgesi, yayılım paterni, hastalık süresi, ek hastalık varlığı ve ilaç kullanımı sorgulandı. Kas gücü ‘Medical Research Council’ (MRC) derecelendirmesi ile değerlendirildi. MRC toplam skor (0-60)¹²⁸, el kasları için MRC distal skor (0-30) ve Turner UMN skoru (0-15) hesaplandı¹²⁹. Spastisite saptanır ise şiddeti modifiye Ashworth skalası (0-4) ile değerlendirildi^{130,131}. Split-hand bulgusu arandı. Hastalar revize El-Escorial, Awaji-Shima ve Gold Coast kriterlerine göre sınıflandırıldı. ALS fonksiyonel değerlendirme skalası (ALSFRS-r) ile hastalar sorgulanarak özürlülük puanları (0-48) hesaplandı^{132,133}.

3.2. Elektrofizyolojik incelemeler

3.2.1. Rutin sinir iletim çalışmaları ve iğne EMG

Tüm hastalara iki yanlı üst ve alt ekstremitte duysal (medyan, ulnar, süperfisyal peroneal, sural) ve motor (medyan, ulnar, peroneal, tibial) ileti incelemeleri standart yöntemlerle¹³⁴⁻¹³⁶ yapıldı. İğne EMG ile iki yanlı üst ve alt ekstremitelerde, farklı kök ve sinirlerden innerve olan en az iki distal ve iki proksimal kas, en az 1 beden kası ve 1 kraniyal alan kası, 37 mm tek kullanımlık konsantrik iğne elektrot ile değerlendirildi. İncelemeler süresince ekstremitte sıcaklığının >34°C olması sağlandı.

3.2.2. CMAP, ayırık el indeksi ('split hand index'-SHI) ve nörofizyolojik indeks ('neurophysiological index'-NI)

İncelemeler Natus Dantec KEYPOINT.NET 2.40 versiyon 2.40.2.31 cihazında yapıldı. Tek yanlı etkilenmede etkilenen tarafta, iki yanlı etkilenmede etkilenmenin ağır olduğu tarafta çalışıldı. Çalışılan ekstremitede distal kas gücü MRC<3 ise, karşı ekstremitede çalışıldı. Sağlıklı gönüllülerde dominant ekstremitede çalışıldı.

3.2.2.1. CMAP

Kayıt, m. abdüktör digiti minimi (ADM), m. 1. dorsal interosseus (FDI) ve m. abdüktör pollicis brevis (APB)'ten kendinden jelli yapışkan elektrotlar kullanılarak göbek-tendon ('belly-tendon') montajı ile; uyarım ilgili sinirin (ulnar ya da medyan) bilek düzeyinde eyer ('saddle') şeklinde bipolar elektrotlarla 0.1-0.2 ms süreli supramaksimal kare dalga uyarı verilerek yapıldı. ADM, FDI ve APB kayıtlı elektronegatif başlangıçlı, maksimum genlikli CMAP'lar kaydedildi. Martin-Gruber anastomozunun varlığı ADM kasından kayıtlama sırasında antekubital fossada medyan sinir uyarımı ile arandı.

3.2.2.2. Ayırık el indeksi ('split hand index'-SHI)

Hasta ve sağlıklı gönüllülerde ayırık el indeksi;

$SHI = \frac{CMAP_{APB} \text{ AMPLİTÜT}}{CMAP_{FDI} \text{ AMPLİTÜT}} \times \frac{CMAP_{ADM} \text{ AMPLİTÜT}}{CMAP_{ADM} \text{ AMPLİTÜT}}$ formülü ile hesaplandı.

SHI için sınır değeri 5.2 kabul edildi³⁵.

3.2.2.3. Nörofizyolojik indeks ('neurophysiological index'-NI)

Hasta ve sağlıklı gönüllülerde 0.5 Hz frekansında 20 supramaksimal uyarım ile ADM kası kayıtlı ulnar F yanıtları kaydedildi. Nörofizyolojik indeks ADM kası için;

$NI_{ADM} = [C_{MAP_{ADM}} \text{ amplitüd (mV)} / D_{ML_{ADM}} \text{ (msn)}] \times F_{ADM} \text{ persistansı (\%)} \text{ formülü ile hesaplandı.}$

3.2.3. Kantitatif elektromiyografi ('quantitative electromyography'-QEMG), MultiMÜP analizi, ateşlenme frekansı

Hasta ve sağlıklı gönüllülerin üst ekstremité proksimal ve distal yerleşimli kaslarından Del, FDI ve ADM kaslarının biyoelektriksel faaliyeti, hafif istemli kası sırasında, 37 mm tek kullanımlık konsantrik iğne elektrot ile Natus Dantec KEYPOINT.NET 2.40 versiyon 2.40.2.31 cihazında QEMG MultiMÜP analizi programında değerlendirildi. Hasta ve sağlıklı gönüllülerden inceleme süresince rahatça supin pozisyonda uzanmaları istendi ve yatar pozisyonda iken ilgili kasları aktive edecek şekilde sabit hafif kası yapmaları gerektiği anlatıldı. EMG cihazının sesine odaklanarak tek bir motor ünite ateşlettirecek kadar çok hafif şiddette sabit kası yapmaları, ardından sesi takip ederek ikinci motor üniteyi rekrüte etmeleri (ikinci bir sesi dahil etmeleri) için kasıyı hafifçe arttırmaları istendi. Hafif kası sırasında araştırmacı tarafından minimal karşı kuvvet uygulandı. Aktive olan motor ünite çiftlerinde sabit ateşlenme sağlandıktan sonra en az 15 sn süre ile iğne EMG kaydı alındı. Aynı kasta aralarında en az 0.5 cm uzaklık olan 5 farklı kayıt bölgesinden benzer şekilde motor ünite potansiyeli çiftleri kaydedildi. Yorgunluğu önlemek için kayıtlar arasında 1 dk istirahat sağlandı. Her bir katılımcıdan bir proksimal (Del), iki distal (FDI, ADM) yerleşimli üst ekstremité kasından, yukarıda bahsedildiği gibi her kasın en az 5 farklı noktasından, en az 15 sn süre ile motor ünite potansiyeli çiftleri kaydedildi. Hafif istemli kası sırasında motor ünite potansiyelinin sabit ateşlenme karakteristiği ve artan kası şiddetinde kasıya yeni katılan motor ünitelerin katılım interval değişkenliği değerlendirildi. MÜP analizleri canlı olarak kaydedilen motor ünite potansiyellerinin cihazda yeniden oynatılmasıyla (off-line olarak) yapıldı. Off-line analiz sonucunda, motor ünite potansiyellerinin morfolojisi, ateşlenme frekansları ve katılım özellikleri ile ilişkili aşağıdaki değişkenler hesaplandı:

- a. **Motor ünite potansiyellerinin morfolojisi:** Hafif istemli kası sırasında, kasıya katılan MÜP çiftlerinden herbirinin *amplitüd, süre, faz ve dönüş* öznitelikleri MultiMÜP analizi programı ile otomatik olarak ölçüldü. Amplitüd tepeden çukura ('peak to peak') ölçüldü. Uydu ('satellite') potansiyeller MÜP süre ya da dönüşüne dahil edilmedi, pik süresi bileşeni olarak kabul edildi. MÜP amplitüd birimi mikrovolt (μV), süre birimi milisaniye (msn) olarak alındı.
- b. **Motor ünite potansiyellerinin ateşlenme frekansı ve katılım özellikleri**

-Ateşlenme frekansı ('firing rate'-FR): Hafif istemli kası sırasında, kasiya katılan her bir motor ünite potansiyelinin ateşlenme frekansını ölçmek için, birbirini takip eden 20 trasede her satırda aynı motor ünite potansiyeli ardışık olarak iki kez izlenecek şekilde dizildi ('raster mode'). Aynı motor üniteye ait ilk potansiyel tetikleyici olarak işaretlendi. Her satırda izlenen eş motor ünite potansiyelleri arasındaki zaman farkı ('interpotansiyel interval') (IPI) ve bu zamansal farkın bir fonksiyonu olan motor ünite potansiyelinin o anki ateşlenme frekansı (FR), her bir satır için hesaplandı. Hesaplanan 20 frekansın ortalaması o motor ünite potansiyeli için sabit hafif kası sırasında ortalama ateşlenme frekansı (FR_{ort}) olarak tanımlandı. Birimi Hertz (Hz) olarak verildi.

-Interpotansiyel interval değişkenliği ('time variability of IPI'-vIPI): Raster modda, yirmi satırda dizilen, 20 potansiyel çiftinin, birbirini izleyen eş motor ünite potansiyelleri arasındaki ardışık zamansal farkların ortalaması (vIPI) hesaplandı. Birimi milisaniye (msn) olarak verildi.

-Ateşlenme hızı değişkenliği ('firing rate variability'-FRV): Aynı motor üniteye ait ardışık iki potansiyelden ilki tetik, ikincisi köle potansiyel varsayıldığında, kayıt süresince köle potansiyelinin zaman içerisindeki oynaklığı; (maksimum- minimum latans) 'a'; a/2'nin tetik potansiyeline uzaklığı 'b' kabul edildiğinde $FRV = (a/b) \times 100$ formülü ile hesaplandı. Birimi yüzde (%) olarak verildi.

-Motor ünite ateşlenme frekansının jitteri ('mean consecutive difference'-MCD): Hafif istemli kası sırasında kaydedilen motor ünite çiftlerinin (MÜP1 ve MÜP 2 gibi) FR analizi sonrası hesaplanan ateşlenme frekanslarının farklarının ortalaması olarak tanımlandı.

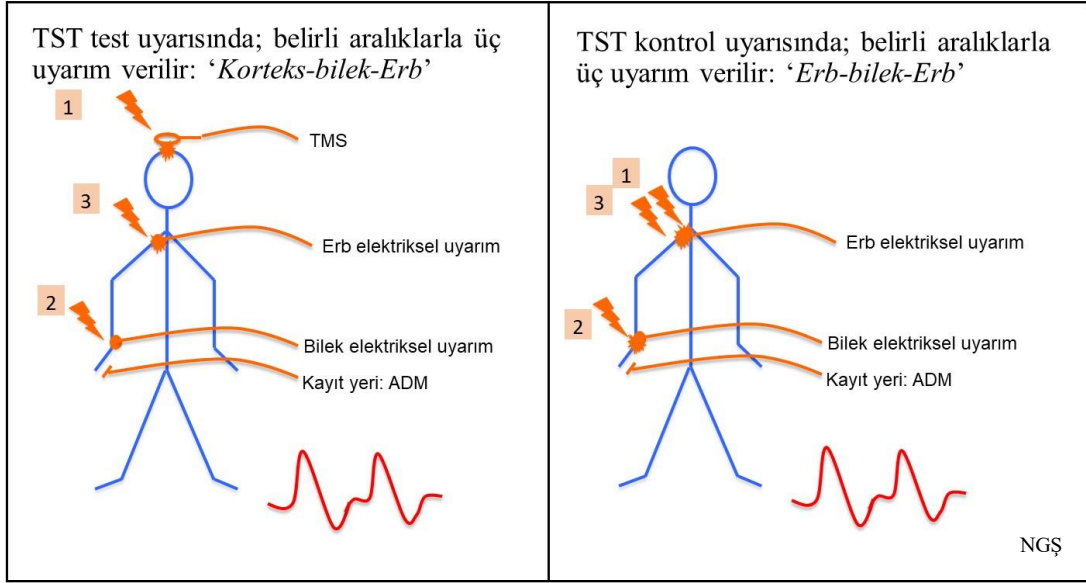
$$MCD = (FR_{ort1}MÜP1 - FR_{ort2}MÜP2) + (FR_{ort3}MÜP3 - FR_{ort4}MÜP4) + (FR_{ortn-1}MÜPn-1 + FR_{ortn}MÜPn) / (n/2)$$
 formülü kullanılarak hesaplandı. Birimi Hertz (Hz) olarak verildi.

Her bir katılımcı için 3 kas, her kas içinde 5 konum, her konumda 2 MÜP, her MÜP'e ait 20 satır olmak üzere toplam 600 satır raster modda yerleştirilerek değerlendirildi. 20 sağlıklı kontrol 20 ALS olgusuna ait katılım verileri ile toplam 24.000 satır üzerinden off-line analiz yapıldı.

3.2.4. Üçlü uyarım tekniği ('triple stimulation technique'-TST)

TST yanıtı, tek yanlı ADM kasından kaydedildi. Test uyarı paradigması, üç uyarı (1 manyetik, 2 elektriksel) ve iki kolezyondan oluşmakta idi. Paradigmaya uygun şekilde hasta ve sağlıklı gönüllüler oturur pozisyonda incelemeye alındı. Test ve kontrol uyarılarından önce, cilt temizliğini takiben sırasıyla ADM kas kayıtlı distal CMAP, ADM kas kayıtlı elektriksel uyarım ile Erb yanıtı ve ADM kas kayıtlı manyetik uyarım ile kortikal MEP yanıtları kaydedildi. Üçlü uyarıda (test); ilk uyarı motor kortekse eşik üstü (%130) TMS ile verildikten belirli bir süre sonra (minimal MEP latansı – bilek uyarımlı motor yanıt latansı), ikinci uyarı bilek düzeyinde ulnar sinire supramaksimal elektriksel uyarı olarak ve üçüncü uyarı Erb noktasından yine belirli bir süre sonra (Erb uyarımlı motor yanıt latansı – bilek uyarımlı motor yanıt latansı) supramaksimal elektriksel uyarı olarak verildi. Kontrol uyarıda ise, kortikal uyarı yapılmadan, ilk uyarı Erb noktasından belirli bir süre sonra (Erb uyarımlı motor yanıt latansı – bilek uyarımlı motor yanıt latansı) ikinci uyarı bilek düzeyinde ulnar sinire ve yine belirli bir süre sonra (Erb uyarımlı motor yanıt latansı – bilek uyarımlı motor yanıt latansı) Erb noktasından supramaksimal elektriksel uyarı olarak verildi. Test yanıt amplitüd ve alanı, kontrol amplitüd ve alan değerleri ile oranlandı. Amplitüd oranı $TST_{AMPLİTÜD}$, alan oranı TST_{ALAN} olarak not edildi. Transkranyal manyetik uyarım protokolü ile Erb_{LATANS} , $Erb_{AMPLİTÜD}$, MEP_{LATANS} , $MEP_{AMPLİTÜD}$, CMCT, MEP/M oranı, $TST_{AMPLİTÜD ORANI}$ ve $TST_{ALAN ORANI}$ hesaplandı. CMCT, F ve M yanıt latansları kullanılarak hesaplandı. TST oranları, F latansı ve CMCT için sınır değerler normallerin ortalamasının $\pm 2SD$ olarak kabul edildi.

Şekil 1: Üçlü uyarım tekniği- test ve kontrol uyarımlar



3.3. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS versiyon 22 kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiklerde ortalama, standart sapma, minimum-maksimum aralığı ve frekans (%) kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi, parametrik varsayımların karşılandığı değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student t-testi, parametrik varsayımların karşılanmadığı durumlarda ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Çalışmada nitel ve nicel ilişkilerin incelenmesinde normal dağılım gösteren değişkenlerde Pearson Korelasyonu, normal dağılım göstermeyen değişkenlerde Spearman's rho testi kullanıldı. Tekrarlayan ölçümlerde gruplar arası ve grup içi etkenler varyans analizi (mikst ANOVA) kullanılarak saptandı. Post-hoc analizlerde Bonferroni düzeltmesi kullanıldı. Tüm analizlerin sonuçları için anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Klinik Nörofizyoloji Bilim Dalı, Elektromiyografi Laboratuvarına yönlendirilmiş, dahil edilme ve dışlama kriterlerine uygun, Awaji kriterlerine göre kesin, muhtemel veya olası ALS tanısı alan 20 hasta ile 20 sağlıklı gönüllü dahil edildi.

4.1. Klinik ve demografik özellikler

ALS hastalarının yaş ortalaması 50.15 ± 10.98 (33-71), sağlıklı gönüllülerin yaş ortalaması 44.85 ± 7.53 (34-64) yıl idi. ALS hastalarının 11'i, sağlıklı gönüllülerin 10'u kadındı. Hasta ile kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (**Tablo 4-1**).

Tablo 4-1: Kontrol ve ALS hastalarının yaş ve cinsiyet dağılımı

	Kontrol	ALS	P
Sayı	20	20	
Yaş	44.85 ± 7.53 (34-64)	50.15 ± 10.98 (33-71)	0.083
Cins	10K; 10E	11K; 9E	1

t-Test, Ki kare, K: Kadın, E: Erkek

ALS hastalarının büyük çoğunluğu sağ elliydi (%85). Ortalama hastalık süresi 18.05 ± 15.7 (3-72) aydı. Hastaların yarısı alt ekstremitte başlangıçlıydı. Ortalama MRC sum skoru 53.6 ± 7.88 (33-60), ortalama MRC distal sum skoru 23.25 ± 4.28 (12-30) idi. ALS hastalarında MRC kas gücü Del için 1 hastada (%5) 3/5, 6 hastada 4/5 (%30), 13 hastada 5/5 (%65); FDI için 4 hastada (%20) 3/5, 10 hastada (%50) 4/5, 6 hastada (%30) 5/5; ADM için 3 hastada (%15) 3/5, 14 hastada (%70) 4/5, 3 hastada (%15) 5/5; APB için 1 hastada (%5) 2/5, 2 hastada (%10) 3/5, 10 hastada (%50) 4/5 ve 7 hastada (%35) 5/5 düzeyinde idi. Onüç hastada FDI, Del kasından güçsüz, 5 hastada FDI ve Del kas güçleri eşit, yalnızca 1 hastada Del, FDI kasından daha güçsüz idi. FDI kası Del kasından daha zayıf olan 13 hastanın 7'si üst ekstremitte başlangıçlı, 5'i alt ekstremitte başlangıçlı, 1'i bulber başlangıçlı iken, FDI kası Del kası ile eşit ya da daha güçlü olan 6 hastanın yalnızca 1'i üst ekstremitte, 5'i alt ekstremitte, 1'i bulber başlangıçlıydı. Split hand bulgusu 11 hastada (%55) mevcuttu. UMN tutulumunun klinik değerlendirmesi ile hesaplanan

Turner skoru 9.45 ± 4.03 (2-14) idi. Spastisite yalnızca 2 olguda izlendi. Bu olguların Ashworth skorları sırası ile 1 ve 2 idi.

r-El-Escorial tanı kriterlerine göre 3 olgu olası, 11 olgu laboratuvar destekli mümkün, 6 olgu mümkün ALS tanısı almakta idi. rEl-Escorial tanı kriterlerine göre kesin ALS tanısı alan olgu bulunmamakta idi. Awaji-Shima kriterlerine göre ise 5 olgu klinik olası, 10 olgu klinik mümkün ALS tanısı alırken, 5 olgu klinik kesin ALS tanısı almaktaydı. Gold Coast önerilerine göre hasta grubundaki olguların tümü ALS tanısı almaktaydı (**Tablo 4-2**).

Tablo 4-2: ALS hastalarının klinik ve demografik özellikleri

ALS hastaları	
Sayı (n)	20
Yaş [ort $\pm$ SD (min-maks)] (yıl)	50.15 ± 10.98 (33-71)
Cins (K:E)	11:9
El dominansı (R:L)	17:3
Hastalık süresi (ay)	18.05 ± 15.7 (3-72)
Başlangıç bölgesi [n, (%)]	
-Bulber	2 (10)
-UE	8 (40)
-AE	10 (50)
MRC toplam skor [ort $\pm$ SD (min-maks)]	53.6 ± 7.88 (33-60)
MRC distal skor [ort $\pm$ SD (min-maks)]	23.25 ± 4.28 (12-30)
Split-hand bulgusu [n, (%)]	
-Var	11 (55)
-Yok	9 (45)
Turner UMN skoru	9.45 ± 4.03 (2-14)
rEl-Escorial [n, (%)]	
-Olası	3 (15)
-Lab destekli mümkün	11 (55)
-Mümkün	6 (30)
-Kesin	0 (0)
Awaji-Shima [n, (%)]	
-Klinik olası	5 (25)
-Klinik mümkün	10 (50)
-Klinik kesin	5 (25)
Gold Coast [n, (%)]	
-ALS	20 (100)
ALSFRS-r [ort $\pm$ SD (min-maks)]	35.6 ± 5.11 (26-44)

4.2. Elektrofizyolojik bulgular

4.2.1. Rutin sinir iletim çalışmaları ve iğne EMG

ALS öntanısı ile tüm hastalara iki yanlı üst ve alt ekstremitte duysal (medyan, ulnar, süperfisyal peroneal, sural) ve motor (medyan, ulnar, peroneal, tibial) ileti incelemeleri standart yöntemler ile yapıldı. Hiçbir hastada polinöropati veya çalışılacak ekstremitede tuzak nöropatisi ile uyumlu elektrofizyolojik bulgu saptanmadı. İğne EMG ile iki yanlı üst ve alt ekstremitte kasları, en az 1 beden kası ve 1 kraniyal kas, 37 mm tek kullanımlık konsantrik iğne elektrot ile değerlendirildi. İğne EMG’de 9 olguda 2 bölgede (servikal ve lumbosakral), 8 olguda 3 bölgede (servikal, lumbosakral, torakal/ bulber), 3 olguda ise 1 bölgede süregelen denervasyon ve reinnervasyon bulguları mevcuttu. İncelenen ve pozitif saptanan 3. bölge kasları rektus abdominis kası (5 olgu), trapez kası üst divizyonu (2 olgu) ve torakal paraspinal kas (1 olgu) idi.

4.2.2. CMAP, F-yanıtları, SHI ve NI

ALS hastalarında APB, ADM ve FDI kas kayıtlı bileşik kas aksiyon potansiyel genlikleri sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı düşüktü. Martin-Gruber anastomozu yalnızca 1 sağlıklı gönüllüde saptandı, ALS hastalarının hiçbirinde izlenmedi. ALS hastalarında F yanıt latansları sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı uzun (25.5 ± 2.3 ms vs 23.8 ± 2.02 msn), F yanıt persistansları anlamlı düşüktü (65 ± 24 vs 99 ± 30). ALS tanı ve izleminde yeri olan elektrofizyolojik indekslerden SHI, ALS hastalarında ortalama 5.44 ± 4.64 (0-14.56) iken sağlıklı gönüllülerde 14.22 ± 3.58 idi ($p < 0.0001$). SHI için eşik değer 5.2 alındığında ALS olgularının 9’unda (%45) SHI düşüktü. Buna karşın, ALS ve kontrol grubu arasında APB kas kayıtlı motor cevap amplitüdünün ADM kas kayıtlı motor cevap amplitüdüne oranı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi. Nörofizyolojik indeks ALS hastalarında 1.35 ± 1.02 (0-3.61) idi ve sağlıklı gönüllülere kıyasla anlamlı düşüktü ($p \leq 0.001$) (**Tablo 4-3**).

Tablo 4-3: Kontrol ve ALS grubunda distal motor cevap amplitüdleri, F yanıtları, SHI ve NI

	Kontrol (n=20)	ALS (n=20)	p
APB _{CMAP} (mV)	9.7±2.2 (5.4-14.1)	5.7±3.9 (0.1-14)	≤0.001
ADM _{CMAP} (mV)	8.9±1.5 (6.5-11.6)	5.6±2.8 (1.8-12)	≤0.001
FDI _{CMAP} (mV)	13.1±2.4 (9.3-17.7)	5.2±3.5 (0.3-12.5)	≤0.001
F _{LATANSI} (msn)	23.8±2.02 (20.1-27.7)	25.5±2.3 (21-29.5)	0.030
F _{PERSİSTANSI} (%)	99±30 (90-100)	65±24 (10-100)	≤0.001
APB/ADM _{CMAP} ORANI	1.1±0.2 (0.55-1.37)	0.99±0.57 (0.35-2.36)	0.440
SHI	14.22±3.58	5.44±4.64	≤0.001
NI	3.37±0.72	1.35±1.02	≤0.001

Mann-Whitney U test

4.2.3. MÜP morfolojik özellikleri (QEMG-MultiMÜP analizi)

20 sağlıklı kontrol ve 20 ALS hastasının motor ünite potansiyelleri QEMG ile incelendi. Her bir katılımcının proksimal ve distal yerleşimli 3'er kası (Del, ADM ve FDI) değerlendirildi. Her kasın 5 farklı noktasından kaydedilen 2'şer MÜP (10 farklı MÜP) değerleri hesaplamaya dahil edildi. Böylelikle sağlıklı kontrol grubunda Del 200, ADM 200, FDI 200; ALS grubunda Del 198, ADM 199, FDI 152 motor ünite potansiyeli ile temsil edildi. ALS hastalarında kaydedilebilen MÜP sayısı, mevcut zaaf ve bu zaafın dağılımına paralel olarak, FDI'da daha belirgin olmak üzere düştü.

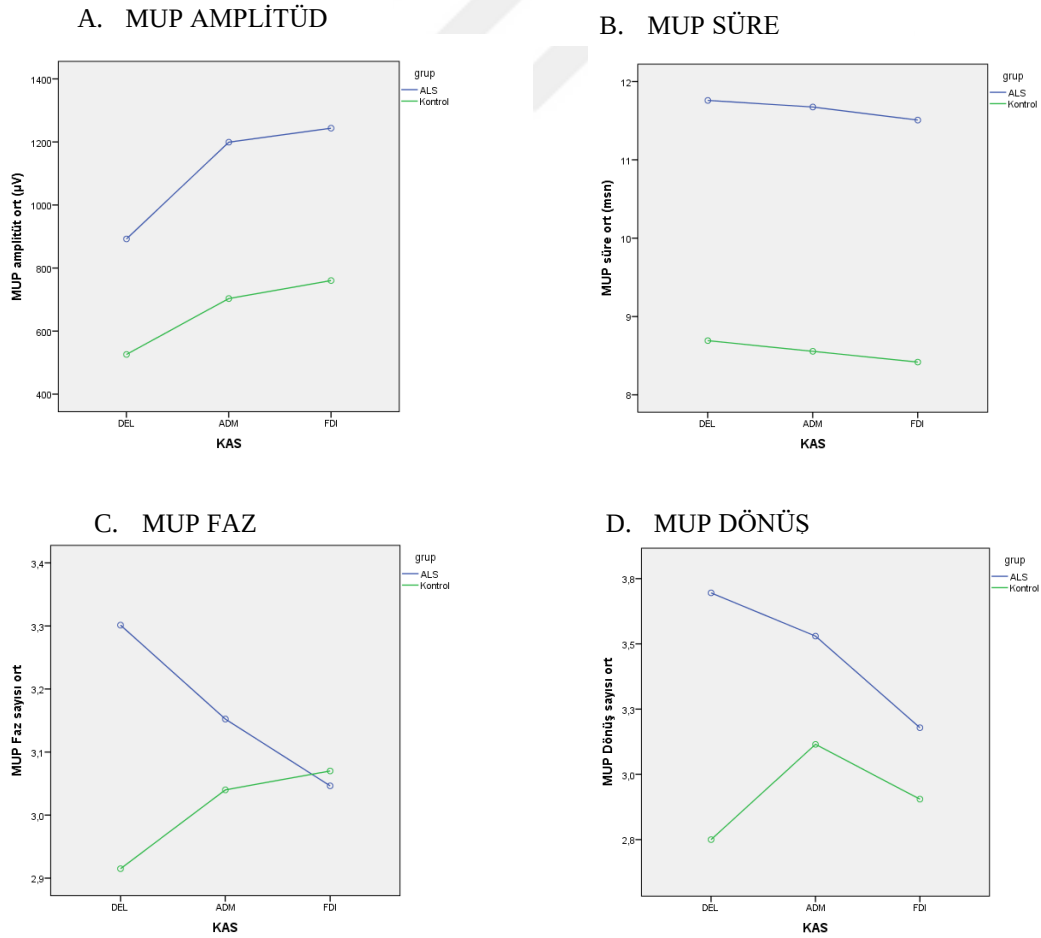
20 sağlıklı kontrol ve 20 ALS hastasının Del, ADM ve FDI kaslarından kaydedilen motor ünite potansiyellerinin morfolojik özellikleri (ortalama amplitüd, süre, faz ve dönüş)

Tablo 4-4'te sunulmuştur. Motor ünite potansiyellerinin morfolojik özelliklerinin kaslar arası, hasta ve sağlıklı grup olmak üzere gruplar arası, kas ve gruplar arası dağılımı **Şekil 2'**de verilmiştir.

Tablo 4-4: Sağlıklı kontrol ve ALS’de MÜP morfolojik özellikleri

	Kontrol (N=20)			ALS (N=20)		
MÜP (n)	Del (200)	ADM (200)	FDI (200)	Del (198)	ADM (199)	FDI (152)
Amplitüd (μ V)	525.9 $\pm$ 324.9 (88-2086)	703.2 $\pm$ 401.87 (132-2006)	760.3 $\pm$ 487 (106-2400)	887.4 $\pm$ 586.5 (77-4682)	1127.8 $\pm$ 829.5 (135-3536)	1237 $\pm$ 790.9 (97-3592)
Süre (msn)	8.6 $\pm$ 2.3 (2.1-13.6)	8.5 $\pm$ 2.02 (3.9-13.4)	8.4 $\pm$ 2.1 (2.4-13.2)	11.9 $\pm$ 3.1 (4.3-24.9)	11.5 $\pm$ 3.6 (5.1-33.4)	11.5 $\pm$ 2.9 (4.3-18.2)
Faz	2.9 $\pm$ 0.8 (1-6)	3.04 $\pm$ 0.8 (2-6)	3.07 $\pm$ 0.9 (1-6)	3.3 $\pm$ 0.3 (2.8-3.8)	3.1 $\pm$ 0.9 (1-8)	3.04 $\pm$ 0.9 (1-8)
Dönüş	2.8 $\pm$ 1.2 (1-7)	3.1 $\pm$ 1.5 (1-10)	2.9 $\pm$ 1.1 (1-7)	3.6 $\pm$ 1.6 (1-11)	3.3 $\pm$ 1.5 (1-9)	3.16 $\pm$ 1.4 (1-10)

Del: deltoid kası, ADM: abdöktör dijiti minimi kası, FDI: birinci dorsal interosseous kası, mV: milivolt, msn: milisaniye, veriler ortalama $\pm$ SD (minimum-maksimum) olarak sunulmuştur.

Şekil 2: MÜP morfolojik özelliklerinin kas, grup, kas ve grup arası dağılımı

Tablo 4-5: MÜP morfolojisi- gruplar arası fark ['post hoc' istatistiksel anlamlılık düzeyleri (p değerleri)]

	Del (kontrol-ALS)	ADM (kontrol-ALS)	FDI (kontrol-ALS)
Amplitüd	≤0,001	≤0,001	≤0,001
Süre	≤0,001	≤0,001	≤0,001
Faz	≤0,001	0,745	0,690
Dönüş	≤0,001	0,125	0,103

Mann Whitney U test, yeni anlamlılık düzeyi $p < 0.008$ kabul edilmiştir**Tablo 4-6:** MÜP morfolojisi- kaslar arası fark ['post hoc' istatistiksel anlamlılık düzeyleri (p değerleri)]

	Del vs FDI vs ADM	Del vs FDI	Del vs ADM	ADM vs FDI
ALS				
Amplitüd	≤0,001	≤0,001	≤0,001	1,000
Süre	0,740	1,000	1,000	1,000
Faz	0,075	0,060	0,489	1,000
Dönüş	0,007	0,006	1,000	0,081
Kontrol				
Amplitüd	≤0,001	≤0,001	≤0,001	0,538
Süre	0,366	0,521	1,000	1,000
Faz	0,138	0,230	0,322	1,000
Dönüş	0,021	0,560	0,030	0,366

Repeated measures mixed ANOVA, anlamlılık düzeyi $p < 0.008$ kabul edilmiştir

MÜP amplitüdü üzerinde kasın ana etkisi istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($F(2, 698)=30,077$, $p \leq 0,001$, $\eta^2=0,08$). Posthoc analiz (Bonferroni) kasın MÜP amplitüdü üzerine ana etkisinin deltoid kası kaynaklı olduğunu gösterdi ($p \leq 0,001$). Kas x grup'ta MÜP amplitüdü açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($F(2, 698)=1,57$, $p=0,21$, $\eta^2=0,004$). Grup etkisinin MÜP amplitüdü üzerine ana etkisi istatistiksel olarak anlamlıydı ($F(1, 349)=112,76$, $p \leq 0,001$, $\eta^2=0,244$) (mikst ANOVA). Diğer bir deyişle, ALS hastalarının MÜP amplitüdüleri sağlıklı kontrollerin MÜP amplitüdülerinden farklıydı ve daha yüksekti (Tablo 4-4, Tablo 4-5 ve Şekil-1A). Tüm gruplarda kaslar arası farkı yaratan deltoid olup, tanımlayıcı istatistikler ile birlikte değerlendirildiğinde deltoid MÜP

amplitüdleri distal yerleşimli ADM ve FDI MÜP amplitüdlerine kıyasla daha düşüktü (Tablo 4-4, Şekil-2A).

Alt grup analizlerinde MÜP amplitüdünün hem ALS grubunda hem de sağlıklı kontrol grubunda Del-FDI ($p \leq 0,001$) ve Del-ADM ($p \leq 0,001$) kasları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklı olduğu saptandı. ADM-FDI kasları arasında amplitüd açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=1,000$, $p=0,402$) (Tablo 4-6). Tanımlayıcı istatistikler ile birlikte değerlendirildiğinde mikst ANOVA sonuçlarına benzer şekilde, hem ALS hem de sağlıklı kontrol grubunda kaslar arası farkı yaratan deltoid kasıydı. Deltoid kasına ait ortalama MÜP amplitüdü ADM ve FDI'dan daha düşüktü (Tablo 4-6).

MÜP süresi üzerinde kasın ana etkisi istatistiksel olarak anlamlı değildi ($F(2, 698)=1,06$, $p=0,35$, $\eta^2=0,003$). Kas x grup'ta MÜP süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($F(2, 698)=0,01$, $p=0,98$, $\eta^2 \leq 0,001$). Grup etkisinin MÜP süresi üzerine ana etkisi istatistiksel olarak anlamlıydı ($F(1, 349)=247,13$, $p \leq 0,001$, $\eta^2=0,42$). Tanımlayıcı istatistikler ile birlikte değerlendirildiğinde ALS hastalarının MÜP süreleri sağlıklı kontrollere kıyasla uzundu (Tablo 4-4, Şekil-2B).

Alt grup analizlerinde MÜP süresi ALS ve sağlıklı kontrol grubu arasında farklı ($p \leq 0,001$) iken, gerek ALS gerekse sağlıklı kontrol grubu içerisinde Del-ADM-FDI ($p=0,740$) [Del-FDI ($p=1,000$), Del-ADM ($p=1,000$), ADM-FDI ($p=1,000$)] kasları arasında MÜP süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4-5, Tablo 4-6).

MÜP faz sayısı üzerinde kasın ana etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($F(2, 698)=0,29$, $p=0,75$, $\eta^2=0,001$). Kas x grup'ta MÜP faz sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($F(2, 698)=4,71$, $p=0,009$, $\eta^2=0,013$). Grup etkisinin MÜP faz sayısı üzerine ana etkisi istatistiksel olarak anlamlıydı ($F(1, 349)=8,57$, $p=0,004$, $\eta^2=0,024$) (Şekil-2C).

Alt grup analizlerinde deltoid kasına ait MÜP faz sayısı sağlıklı kontrol ve ALS grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi ($p \leq 0,001$). Tanımlayıcı istatistikler ile birlikte değerlendirildiğinde ALS grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında MÜP faz sayısı açısından farkı yaratan, ALS hastalarında deltoid kasına ait MÜP'lerin faz sayısının sağlıklı kontrollere kıyasla daha fazla olması idi (Tablo 4-4, Tablo 4-5, Şekil-2C). Gerek ALS grubu gerekse sağlıklı kontrol grubu içerisinde kaslar değerlendirildiğinde Del-

ADM-FDI kasları arasında (Del-FDI, Del-ADM, ADM-FDI) MÜP faz sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (Tablo 4-6).

MÜP dönüş sayısı üzerinde kasın ana etkisi istatistiksel olarak anlamlıydı ($F(2, 682)=5,77$, $p=0,004$, $\eta^2=0,016$). Posthoc analiz (Bonferroni) kasın MÜP dönüş sayısı üzerine ana etkisinin ADM-FDI farkı kaynaklı olduğunu gösterdi. Kas x grup'ta MÜP dönüş sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($F(2, 682)=5,77$, $p=0,004$, $\eta^2=0,016$). Grubun MÜP dönüş sayısı üzerine ana etkisi istatistiksel olarak anlamlıydı ($F(1, 349)=36,5$, $p\leq 0,001$, $\eta^2=0,095$) (Şekil-2D).

Alt grup analizlerinde deltoid kasının dönüş sayısının sağlıklı kontrol ve ALS grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklı olduğu görüldü ($p\leq 0,001$) (Tablo 4-5). Bu farkın kaynağının ALS grubunda Del- FDI ($p=0,006$) kasları arasında olduğu gösterildi (Tablo 4-6). ADM ve FDI kaslarının dönüş sayısı gruplar arası anlamlı farklılık göstermemekteydi. Tanımlayıcı istatistikler ile birlikte değerlendirildiğinde ALS'de deltoid kasının dönüş sayısı sağlıklı kontrollere ve grup içerisinde FDI kasına kıyasla daha fazla idi (Tablo 4-4, Tablo 4-5, Tablo 4-6, Şekil-2D).

4.2.4. MÜP ateşlenme frekansı ve katılım özellikleri

20 sağlıklı kontrol ve 20 ALS hastasının Del, ADM ve FDI kaslarından kaydedilen motor ünite potansiyellerinin ortalama ateşlenme frekansı (FR_{ort}) ve katılım özellikleri (MCD, FRV, VIPI) **Tablo 4-7'**de sunulmuştur. Motor ünite potansiyellerinin ateşlenme frekansı ve rekrutman özelliklerinin kaslar arası, gruplar arası, kas ve gruplar arası dağılımı **Şekil 3'**te verilmiştir.

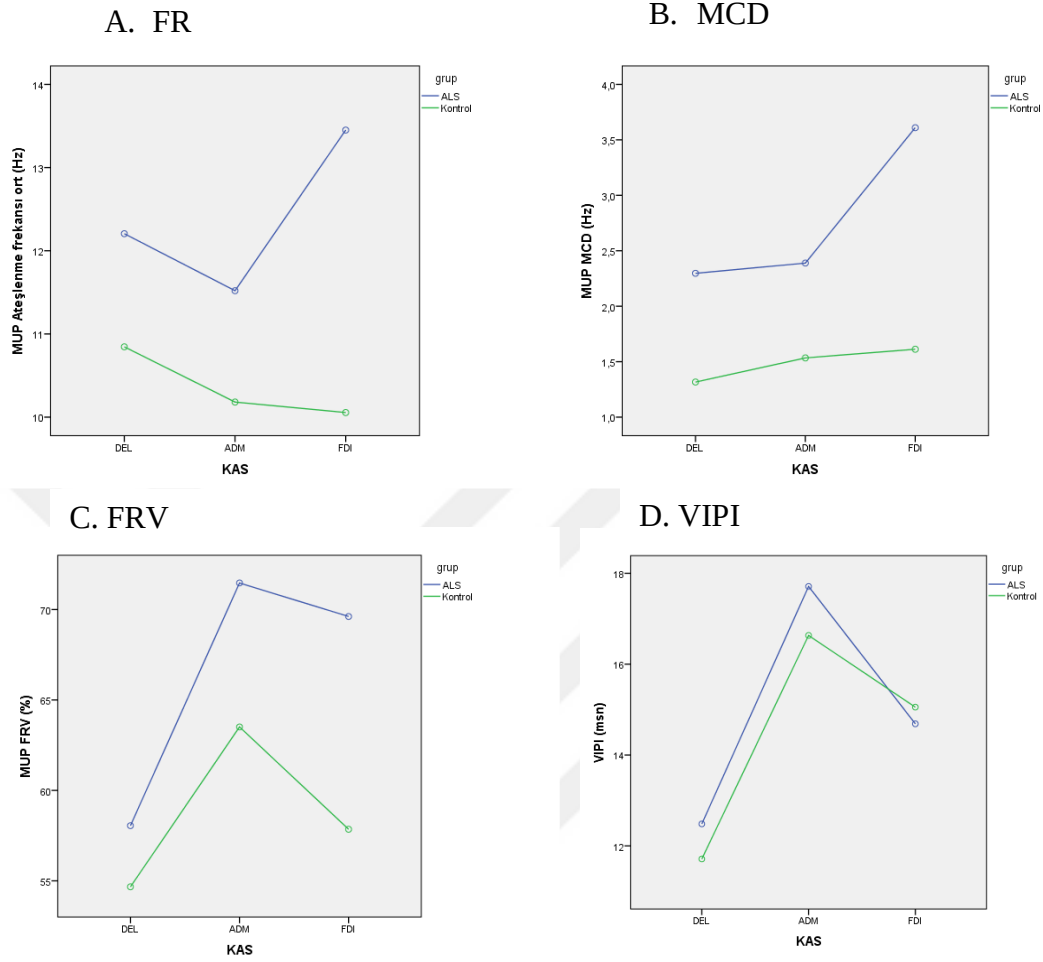
Tablo 4-7: Sağlıklı kontrol ve ALS'de MÜP ateşlenme frekansı ve katılım özellikleri

	Kontrol (n=20)			ALS (n=20)		
	Del (n=200)	ADM (n=200)	FDI (n=200)	Del (n=198)	ADM (n=199)	FDI (n=152)
FR_{ORT} (Hz)	10.8±1.9 (6.6-17.1)	10.2±2.4 (4.8-19.5)	10.05±2.02 (6.3-17.7)	11.8±3.4 (4.3-29.9)	11.7±4.04 (4.5-27.9)	13.4±5.8 (5.3-34.9)
MCD (Hz)	1.3±1.01 (0.01-4.1)	1.5±1.2 (0.03-5.4)	1.6±1.4 (0.03-6.3)	2.4±2.6 (0.005-18.8)	3.1±3.4 (0.04-17.6)	3.7±4.5 (0.006-23.3)
FRV (%)	54.8±28.9 (20.8-410.2)	63.5±17.2 (30.5-125.8)	58.1±17.3 (22.4-126.6)	57.9±23.2 (15.7-198.7)	72.3±41.7 (29.5-589.5)	69.7±30.6 (16.2-164.8)
vIPI (msn)	11.7±4.2 (3.8-29.3)	16.6±8.2 (5.8-95.4)	15.1±5.4 (5.01-37.4)	13.2±6.8 (4.3-50.4)	17.8±9.1 (0.6-68.4)	14.7±7.1 (4.3-64.4)

Del: deltoid kası, ADM: abdüktrör dijiti minimi kası, FDI: birinci dorsal interosseous kası, MCD: mean consecutive difference, FRV: firing rate variability,

vIPI: variance of interpotential interval. Hz: hertz, msn: milisaniye, veriler ortalama±SD (minimum-maksimum) olarak sunulmuştur.

Şekil 3: MÜP ateşlenme frekansı ve katılım özelliklerinin kas, grup, kas ve grup arası dağılımı



Tablo 4-8: MÜP ateşlenme frekansı ve katılım özellikleri-gruplar arası fark [‘post hoc’ istatistiksel anlamlılık düzeyleri (p değerleri)]

	Del (kontrol-ALS)	ADM (kontrol-ALS)	FDI (kontrol-ALS)
FR	0,009	≤0,001	≤0,001
MCD	0,001	0,001	0,003
FRV	0,117	0,001	0,002
VIPI	0,142	0,224	0,217

Mann Whitney U test, yeni anlamlılık düzeyi $p < 0.008$ kabul edilmiştir

Tablo 4-9: MÜP ateşlenme frekansı ve katılım özellikleri- kaslar arası fark ['post hoc' istatistiksel anlamlılık düzeyleri (p değerleri)]

	Del vs FDI vs ADM	Del vs FDI	Del vs ADM	ADM vs FDI
ALS				
FR	≤0,001	0,047	0,234	≤0,001
MCD	0,033	0,123	1,000	0,078
FRV	0,002	≤0,001	0,001	0,321
VIPI	≤0,001	0,005	≤0,001	0,002
Kontrol				
FR	≤0,001	0,002	≤0,001	1,000
MCD	0,227	0,320	0,529	1,000
FRV	0,001	0,568	0,001	0,001
VIPI	≤0,001	≤0,001	≤0,001	0,040

Repeated measures mixed ANOVA, anlamlılık düzeyi $p < 0.008$ kabul edilmiştir

MÜP ateşlenme frekansı üzerine kasın ana etkisi istatistiksel olarak anlamlıydı ($F(2, 698)=8,76$, $p \leq 0,001$, $\eta^2=0,024$). Kaslar arası fark için yapılan post-hoc analizde farkı yaratan kas ADM olarak izlendi (Bonferroni). Kas x grup'ta MÜP ateşlenme frekansı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($F(2, 698)=13,88$, $p \leq 0,001$, $\eta^2=0,038$). Grubun MÜP ateşlenme frekansı üzerine ana etkisi istatistiksel olarak anlamlıydı ($F(1, 349)=71,32$, $p \leq 0,001$, $\eta^2=0,17$). Tanımlayıcı istatistik sonuçları ile birlikte değerlendirildiğinde, Tablo 4-7 ve Şekil-3A'da izlenebildiği üzere, ALS grubunda tüm kaslara ait motor ünite potansiyellerinin ateşlenme frekansı kontrol grubuna kıyasla yüksekti ve bu fark FDI kasında çok daha belirgindi.

Alt grup analizinde ADM ve FDI kaslarında MÜP ateşlenme frekansı sağlıklı kontrol ve ALS grupları arasında farklıydı ($p \leq 0,001$) (Tablo 4-8). Deltoid kasına ait gruplar arası benzer bir fark istatistiksel olarak gösterilemedi. ALS grubunda MÜP ateşlenme frekansı açısından ADM-FDI kasları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p \leq 0,001$). Kontrol grubunda ise MÜP ateşlenme frekansı açısından Del-ADM kasları farklıydı ($p \leq 0,001$) (Tablo 4-9).

Hafif sabit istemli kası ile ateşlettiği ilk iki motor ünite potansiyelinin çakma frekansları arasındaki farkların ortalaması (MCD) üzerine kasın ana etkisi istatistiksel olarak

anlamlıydı ($F(1.7, 284)=6,04, p=0,005, \eta^2=0,035$). Post hoc analizde (Bonferroni) bu farkı yaratan kas FDI idi. Kas x grup'ta MCD açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($F(1.7, 284)=3,25, p=0,048, \eta^2=0,019$). Grup farkının MCD üzerine ana etkisi istatistiksel olarak anlamlıydı ($F(1, 168)=35,02, p\leq 0,001, \eta^2=0,17$). Tanımlayıcı istatistik sonuçları ile birlikte değerlendirildiğinde MCD ALS grubunda sağlıklı kontrollere kıyasla yüksekti, ve bu fark en belirgin olarak FDI kasında izlenmekteydi (Tablo 4-7, Şekil-3B).

Alt grup analizinde Del ($p=0,001$), ADM ($p=0,001$) ve FDI ($p=0,003$) kaslarının MCD değerleri sağlıklı kontrol ve ALS grubu arasında anlamlı farklıydı (Tablo 4-8). Grup içi post hoc analizde gerek sağlıklı kontrol grubu gerekse ALS'de Del-FDI, Del-ADM, ADM-FDI karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı fark gösterilemedi (Tablo 4-9).

MÜP ateşlenme hızı değişkenliği (FRV) üzerine kasın ana etkisi istatistiksel olarak anlamlıydı ($F(1.9, 670)=15,06, p\leq 0,001, \eta^2=0,042$). Bonferroni düzeltmesi ile kaslar arası farkı yaratanın deltoid olduğu görüldü. Deltoid kasının distal yerleşimli ADM ve FDI kaslarına kıyasla FRV değeri daha düşüktü. Kas x grup'ta FRV açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($F(1.9, 670)=2,07, p=0,13, \eta^2=0,006$). Grup farkının FRV üzerine ana etkisi istatistiksel olarak anlamlıydı ($F(1, 346)=17,35, p\leq 0,001, \eta^2=0,048$). Tanımlayıcı istatistik verileri ile birlikte değerlendirildiğinde FRV'nin ALS grubunda kontrol grubuna kıyasla ve her iki grupta distal yerleşimli kaslarda deltoid kasına kıyasla daha yüksek olduğu izlendi (Tablo 4-7, Şekil-3C).

Alt grup analizlerinde ADM ve FDI kaslarının FRV değerleri sağlıklı kontrol ve ALS grupları arasında anlamlı farklıydı ($p\leq 0,001$) (Tablo 4-8). ALS grubunda FRV, Del-ADM ($p=0,001$) ve Del-FDI ($p\leq 0,001$) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklıydı. Kontrol grubunda Del-ADM ($p=0,001$) ve ADM-FDI ($p=0,001$) arasında FRV açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (Tablo 4-9).

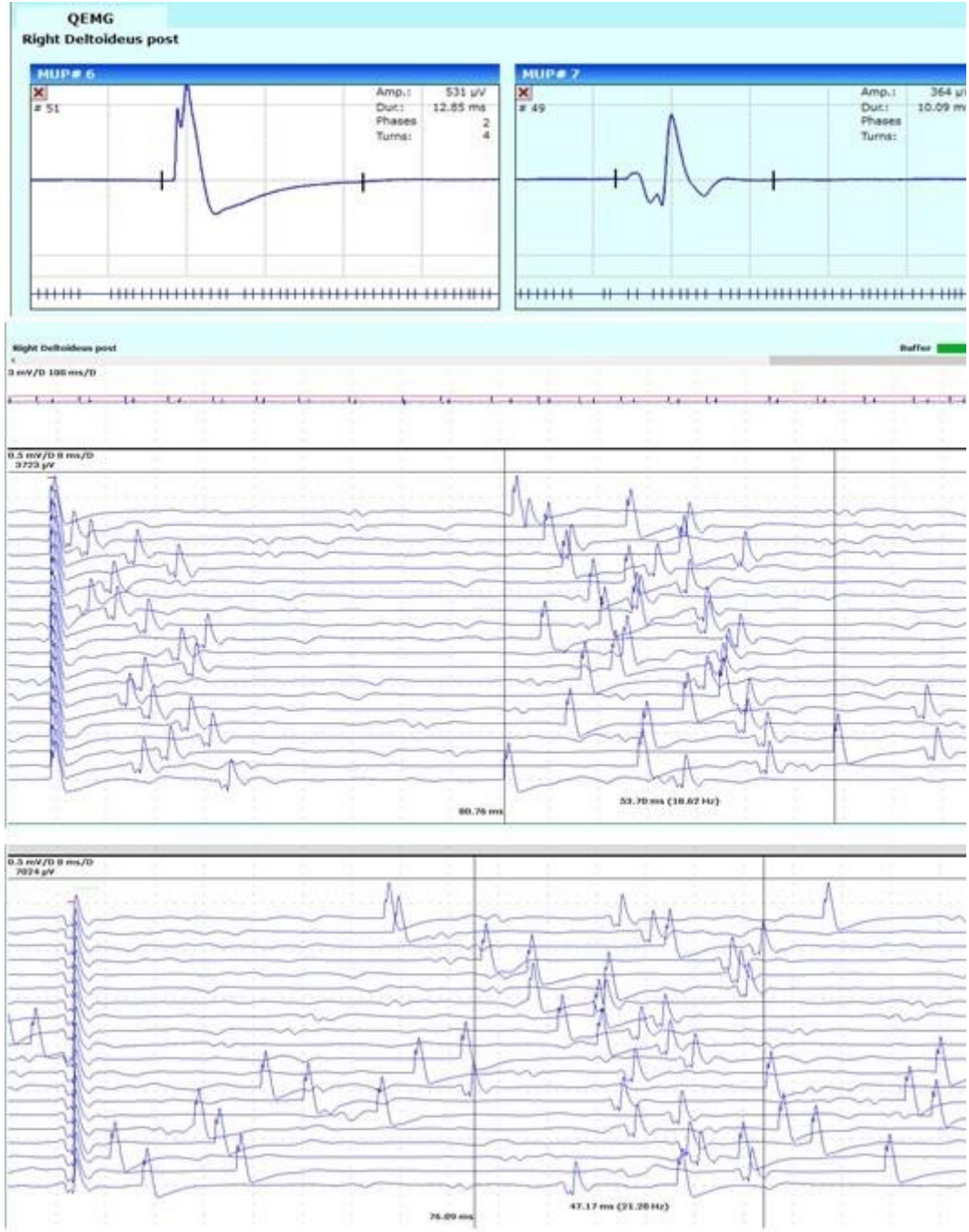
Hafif sabit istemli kası ile motor ünite potansiyellerinin ateşlenmesinin zaman eksenindeki ardışık farklarının ortalaması (vIPI) üzerine kasın ana etkisi istatistiksel olarak anlamlıydı ($F(1.83, 6739)=56,042, p\leq 0,001, \eta^2=0,14$). Post- hoc analizde çoklu karşılaştırma için yapılan düzeltmede (Bonferroni) her 3 kasın da bu farkta etkili olduğu görüldü. Kas x grup'ta vIPI açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($F(1,8,$

639)=1,27, $p=0,282$, $\eta^2=0,004$). Benzer şekilde grup farkının vIPI üzerine ana etkisi istatistiksel olarak anlamlı değildi ($F(1, 350)=1,11$, $p=0,293$, $\eta^2=0,003$) (Şekil-3D).

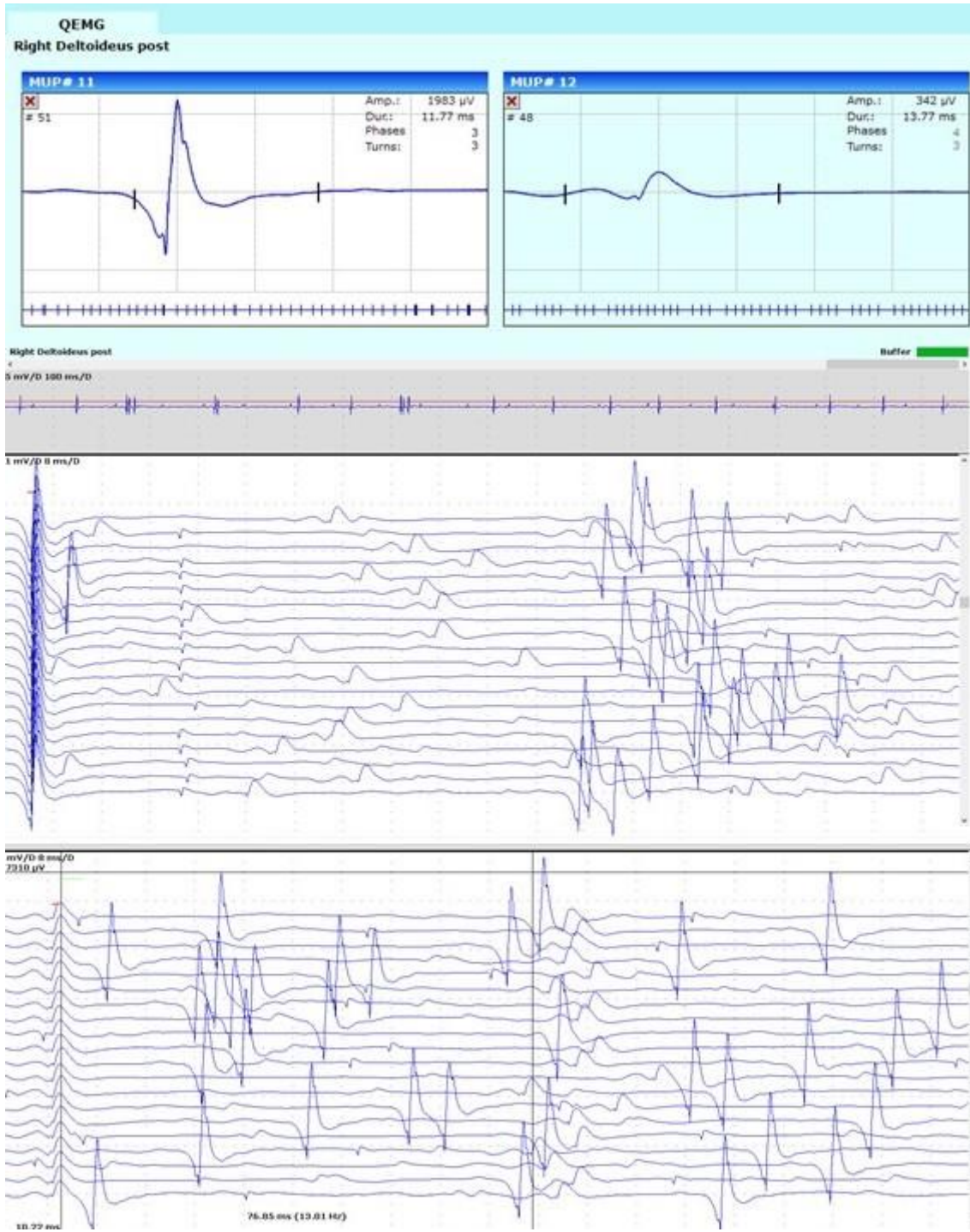
Alt grup analizinde sağlıklı kontrol ve ALS grupları arasında Del, ADM ve FDI kaslarında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4-8). ALS grubunda Del-FDI ($p \leq 0,001$), Del-ADM ($p=0,001$) ve ADM-FDI ($p=0,002$) kasları arasında vIPI açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Kontrol grubunda Del-ADM ($p \leq 0,001$) ve Del-FDI ($p \leq 0,001$) arasında vIPI açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (Tablo 4-9). Tanımlayıcı istatistik verileri ile birlikte değerlendirildiğinde vIPI, ALS ve sağlıklı kontrol grubu arasında benzerdi. ALS’de vIPI her 3 kas için de farklılık gösteriyordu ($ADM > FDI > Del$); kontrol grubunda da deltoid kasına ait MÜPlerin vIPI değerleri distal yerleşimli kaslara kıyasla daha düşüktü (Tablo 4-7, Tablo 4-8, Tablo 4-9, Şekil-3D).

Sağlıklı kontrol ve ALS hastasından kaydedilen QEMG trase örnekleri Şekil 4 ve Şekil 5’te gösterilmiştir.

Şekil 4: QEMG- MÜP analizi, FR çalışması (Sağlıklı kontrol kayıt örneği)



Şekil 5: QEMG- MÜP analizi, FR çalışması (ALS hastası kayıt örneği)



4.2.5. TMS-TST

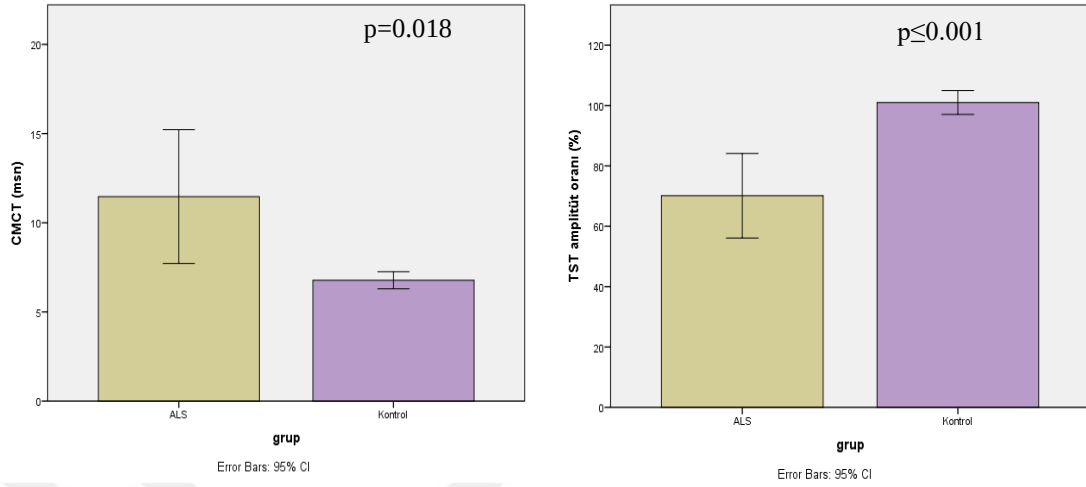
20 sağlıklı kontrol ve 20 ALS hastasına ADM kas kayıtlı transkranyal manyetik uyarmı yapıldı. Sağlıklı kontrollerden 1 gönüllünün TST verisi teknik nedenlerle değerlendirilemedi. ALS hastalarından 1'inde ise korteks uyartılamadı (ineksitabl). ALS olgularında hesaplanan MEP latansı $24,4 \pm 5.8$ (18,1-36) msn iken sağlıklı kontrollerde $19,5 \pm 1,7$ (16.5-22.7) msn idi. Santral motor ileti zamanı (CMCT) ALS hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı uzundu ($p=0.018$). ALS hastalarında MEP amplitüdü sağlıklı kontrollere oranla anlamlı düşüktü. MEP yanıtın distal motor cevap amplitüdüne oranı açısından ise ALS hastaları ile sağlıklı kontroller arasında anlamlı fark yoktu. ALS hastalarında ADM kas kayıtlı üçlü uyarmı tekniğinde $TST_{AMPLİTÜD}$ ve TST_{ALAN} oranı sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı düşüktü. $TST_{AMPLİTÜD}$ oranı sağlıklı kontrollerde $\%100.9 \pm 8.2$ (89.4-120.6) iken ALS hastalarında $\%70.1 \pm 29$ (16-112.7) idi. TST_{ALAN} oranı sağlıklı kontrollerde $\%97.1 \pm 10$ (81.1-118.1) iken ALS hastalarında $\%64.9 \pm 28$ (8.1-105.3) idi. CMCT 7 hastada ($\%36.8$) uzun, TST 12 hastada ($\%63.2$) anormaldi (**Tablo 4-10, Şekil 6**). Sağlıklı kontrol ve ALS hastalarından kaydedilen TST örnekleri **Şekil 7** ve **Şekil 8**'de sunulmuştur.

Tablo 4-10: Sağlıklı kontrol ve ALS'de TMS sonuçları

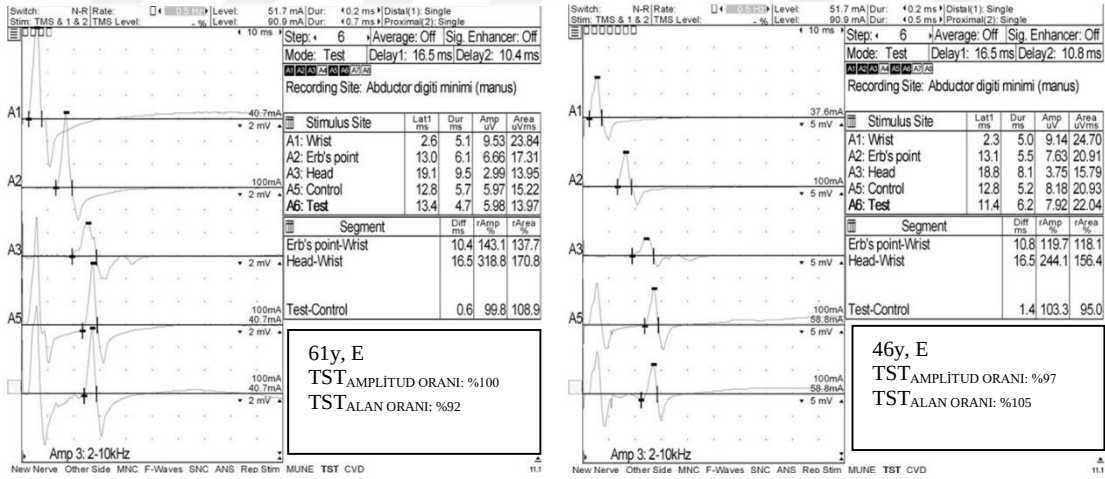
	Kontrol (n=19)	ALS (n=19)	P
Erb_{latans} (msn)	12.9 ± 1.5 (10.6-16.2)	13.6 ± 1.4 (11.7-17.1)	0.180
$Erb_{amplitüd}$ (mV)	8.6 ± 1.8 (5.2-12.2)	4.7 ± 2.8 (1.3-11.2)	≤ 0.001
MEP_{latans} (msn)	19.5 ± 1.7 (16.5-22.7)	24.4 ± 5.8 (18.1-36)	0.002
$MEP_{amplitüd}$ (mV)	4.8 ± 1.7 (1.9-8.1)	2.2 ± 1.9 (0.1-6.3)	≤ 0.001
CMCT (msn)	6.8 ± 0.9 (5-8.8)	11.5 ± 7.8 (5-35.1)	0.018
MEP/M oranı	0.6 ± 0.2 (0.2-0.9)	0.5 ± 0.3 (0.05-1.1)	0.251
$TST_{amplitüd}$ oranı (%)	100.9 ± 8.2 (89.4-120.6)	70.1 ± 29 (16-112.7)	≤ 0.001
TST_{alan} oranı (%)	97.1 ± 10 (81.1-118.1)	64.9 ± 28 (8.1-105.3)	≤ 0.001

T-test *1 ALS hastasında korteks uyartılamadı, 1 kontrolün verileri teknik nedenlerle değerlendirilemedi.

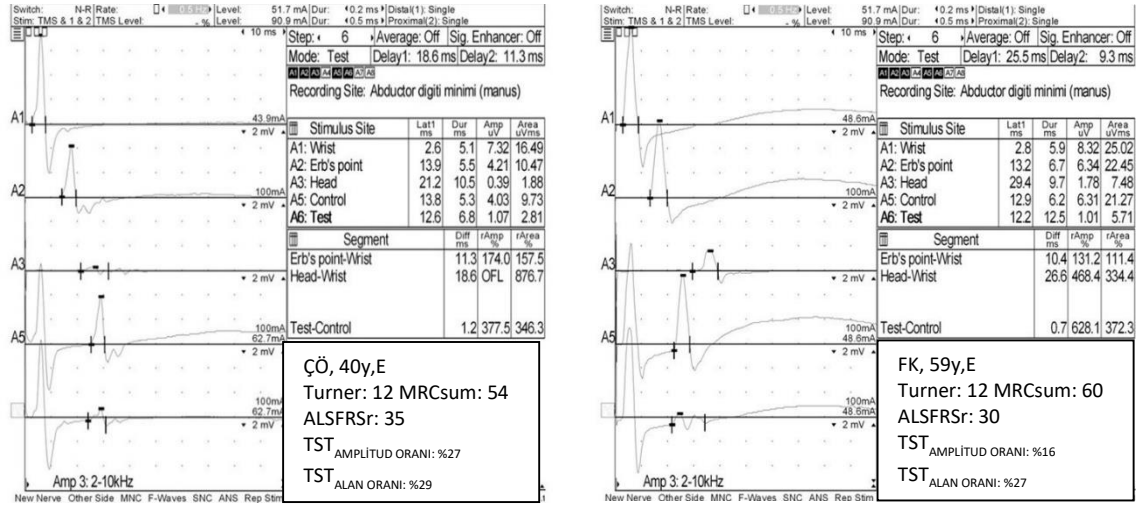
Şekil 6: ALS ve sağlıklı kontrollerde CMCT ve TST sonuçları



Şekil 7: TST kayıt örnekleri (Sağlıklı kontrol)



Şekil 8: TST kayıt örnekleri (ALS)



4.2.6. İkili karşılaştırmalar

4.2.6.1. TST tabanlı karşılaştırmalar

ALS hastaları TST sonuçlarına göre TST'si normal olanlar ve TST'si bozuk olanlar olmak üzere iki grupta incelendi. TST'si bozuk olan ALS olguları ile normal olan ALS olguları arasında CMAP, F latans, F persistans, NI, SHI, MRC toplam skoru, MRC distal skoru, Turner skoru ve ALSFRS-r açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4-11).

Tablo 4-11: ALS hastalarının TST sonuçlarına göre elektrofzyolojik ve klinik skorları

	TST normal (n=7)	TST bozuk (n=12)	p
CMAP _{APB}	7.3±4.7 (0.5-14)	4.9±3.35 (0.13-9.9)	0.227
CMAP _{ADM}	6.6±3.5 (1.8-12)	5.2±2.4 (2.1-8.9)	0.384
CMAP _{FDI}	6.1±4.5 (1-12.5)	5.2±2.9 (1.2-10.9)	0.820
F _{LAT}	26.71±3.18 (21-29.50)	24.91±1.60 (22-27.14)	0.067
F _{PERS}	0.64±0.24 (0.40-1.00)	0.70±0.20 (0.40-1.00)	0.646
NI	1.3±1.2 (0-36)	1.5±0.9 (0.3-3.4)	0.682
SHI	6.03±5.8 (0-14.5)	5.5±4.04 (0.04-12.5)	0.837
MRC _{SUM}	52.29±8.88 (36-60)	54.50±7.88 (33-60)	0.592
MRC _{DISTAL}	23.29±3.90 (16-27)	23.33±4.81 (12-30)	1.000
Turner skoru	7.71±4.1 (3-14)	10.3±3.9 (2-14)	0.261
ALSFRS-r	36.4±4.3 (33-44)	35.7±5.5 (26-44)	0.837

Mann Whitney U test

TST'si bozuk olan ALS olguları ile normal olan ALS olguları arasında MÜP morfolojisi (amplitüd süre, faz, dönüş), ateşlenme frekansı (FR) ve katılım özellikleri (FRV, VIPI, MCD) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (**Tablo 4-12**).

Tablo 4-12: ALS hastalarının TST sonuçlarına göre MÜP özellikleri

	TST normal (n=7)	TST bozuk (n=12)	p
Del FR (Hz)	14.4±5.3 (10.1-25.1)	12.4±6.1 (7.6-29.9)	0.261
ADM FR (Hz)	11.8±5 (7.3-20.5)	11.8±4.1 (7.1-21.1)	0.773
FDI FR (Hz)	15.7±5.2 (9.4-24.05)	13.6±7.9 (6.9-34.7)	0.285
Del MCD (Hz)	1.95±1.9 (0.34-5.7)	3.2±5.01 (0.14-18.8)	0.432
ADM MCD (Hz)	3.44±3.1 (0.74-9.3)	2.2±2.4 (0.04-7.04)	0.340
FDI MCD (Hz)	1.8±1.4 (0.006-3.5)	3.69±3.6 (0.5-12.4)	0.313
Del FRV (%)	64.6±30.9 (32.9-126.2)	63.6±29.5 (33.8-151.9)	1,000
ADM FRV (%)	67.4±23.4 (39.03-108.3)	62.8±14.04 (45.5-92.6)	0.837
FDI FRV (%)	78.4±31.4 (55.04-147.1)	83.2±44.5 (32.2-155.3)	0.724
Del VIPI (msn)	14.9±9.7 (6.7-26.1)	14.4±5.6 (6.9-26.2)	0.711
ADM VIPI (msn)	16.1±5.5 (9.3-22.9)	15.2±6.03 (5.8-24.9)	0.711
FDI VIPI (msn)	12.9±5.5 (8.3-24.3)	14.8±6.4 (6.6-27.3)	0.479
Del AMP (µV)	1035±309.5 (569-1582)	1142.9±1162 (358-4682)	0.432
Del SÜRE (msn)	11.4±3.18 (6.29-14.95)	12.9±2.72 (5.7-16.6)	0.482
Del FAZ	2.9±0.69 (2-4)	2.9±0.51 (2-4)	0.837
Del DÖNÜŞ	3.0±1.29 (1-5)	3.8±2.48 (2-11)	0.650
ADM AMP (µV)	1232.7±1203.4 (245-3422)	1603.4±814.47 (381-2677)	0.384
ADM SÜRE (msn)	14.2±7.78 (7.68-29.98)	11.7±3.21 (5.08-16.06)	0.902
ADM FAZ	3.1±0.90 (2-4)	2.8±0.84 (2-5)	0.432
ADM DÖNÜŞ	3.7±1.62 (1-6)	3.5±1.17 (2-6)	0.711
FDI AMP (µV)	1622±1089 (491-3580)	1711.3±600.38 (549-2407)	0.659
FDI SÜRE (msn)	11.7±4.17 (7-17)	12.77±3.30 (7.66-18.21)	0.596
FDI FAZ	2.9±0.69 (2-4)	3.09±1.04 (2-5)	0.724
FDI DÖNÜŞ	2.9±1.35 (1-5)	2.64±0.81 (1-4)	0.860

Mann Whitney U test

4.2.6.2. CMCT tabanlı karşılaştırmalar

ALS hastaları ADM kas kayıtlı F ve M latans değerleri ile hesaplanan santral motor ileti zamanlarına göre CMCT normal ve CMCT uzun olmak üzere iki ayrı grupta incelendi. CMCT uzun saptanan ALS olgularında CMCT normal olan gruba kıyasla, kayıt kası olan ADM motor cevap amplitüdü düşük, MRC toplam skoru ve Turner skoru yüksekti (**Tablo 4-13**).

Tablo 4-13: ALS hastalarının CMCT sonuçlarına göre bazı elektrofizyolojik ve klinik skorları

	CMCT N (n=7)	CMCT uzun (n=12)	p
APB _{CMAP}	6.32±4.33 (0.13-14)	4.90±3.31 (0.50-9.90)	0.482
ADM_{CMAP}	6.70±2.68 (3.20-12.00)	4.06±2.37 (1.84-7.70)	0.028*
FDI _{CMAP}	6.14±3.91 (1.18-12.50)	4.42±2.27 (1.00-7.20)	0.375
F _{LAT}	26.02±2.48 (21.00-29.50)	24.48±1.70 (22.00-26.00)	0.180
F _{PERS}	0.67±0.20 (0.40-1.00)	0.71±0.23 (0.40-1.00)	0.660
NI	1.51±1.09 (0.00-3.61)	1.24±0.85 (0.29-2.54)	0.682
SHI	5.83±5.32 (0.00-14.56)	5.52±3.40 (0.27-9.66)	1.000
MRC_{SUM}	51.00±9.08 (33-60)	58.29±2.43 (54-60)	0.036*
MRC _{DİSTAL}	23.75±4.18 (16-30)	22.57±4.96 (12-27)	0.902
Turner skoru	7.92±3.87 (2-12)	11.71±3.49 (4-14)	0.013*
ALSFRS _r	35.42±5.23 (26-44)	36.86±4.85 (30-44)	0.483

Mann Whitney U test

ALS hastalarının CMCT sonuçlarına göre MÜP morfolojik ve rekrutman özellikleri değerlendirildi. Kayıt kası olan ADM kasının ortalama MÜP süresi, CMCT uzun olan grupta CMCT normal olan gruba kıyasla daha uzundu. FDI kasının ateşlenme oranının değişkenliği, CMCT uzun olan grupta CMCT normal olan gruba kıyasla daha düşüktü (**Tablo 4-14**).

Tablo 4-14: ALS hastalarının CMCT sonuçlarına göre MÜP özellikleri

	CMCT N (n=7)	CMCT uzun (n=12)	p
Del FR (Hz)	14.7±6.65 (7.75-29.94)	10.53±2.31 (7.61-13.33)	0.120
Del MCD (Hz)	3.43±5.10 (0.14-18.77)	1.62±0.97 (0.69-3.29)	0.837
Del FRV (%)	68.13±35.05 (32.88-151.85)	56.95±14.43 (33.83-74.06)	1.000
Del VIPI (msn)	15.01±7.98 (6.66-26.19)	13.88±5.86 (6.98-24.21)	0.902
ADM FR (Hz)	11.39±4.20 (7.10-21.12)	12.68±4.73 (8.65-20.48)	0.592
ADM MCD (Hz)	2.63±2.12 (0.11-7.04)	2.73±3.60 (0.04-9.33)	0.592
ADM FRV (%)	64.79±15.16 (39.04-92.65)	64.04±22.38 (45.49-108.31)	0.592
ADM VIPI (msn)	16.89±5.81 (9.12-24.93)	13.08±4.99 (5.75-20.96)	0.261
FDI FR (Hz)	15.96±7.89 (6.92-34.74)	11.34±2.74 (8.78-16.38)	0.213
FDI MCD (Hz)	3.24±3.75 (0.01-12.35)	2.57±1.54 (0.54-4.13)	0.875
FDI FRV (%)	95.88±39.53 (51.65-155.27)	52.17±14.08 (32.17-70.56)	0.013*
FDI VIPI (msn)	13.21±4.50 (8.26-24.27)	15.73±8.38 (6.66-27.26)	0.820
Del AMP	1245.42±1130.33 (506-4682)	861.00±361.79 (358-1423)	0.482
Del SÜRE	11.77±3.39 (5.67-16.36)	13.35±1.58 (11.51-16.60)	0.650
Del FAZ	3.00±0.60 (2-4)	2.71±0.49 (2-3)	0.432
Del DÖNÜŞ	3.83±2.52 (1-11)	3.00±1.15 (2-5)	0.482
ADM AMP	1168.92±954.03 (245-3422)	1977.57±784.27 (381-2677)	0.100
ADM SÜRE	10.71±3.41 (5.08-17.80)	15.99±6.48 (10.43-29.98)	0.022*
ADM FAZ	3.08±0.9 (2-5)	2.71±0.76 (2-4)	0.432
ADM DÖNÜŞ	3.50±1.51 (1-6)	3.57±0.98 (2-5)	0.837
FDI AMP	1766.83±835.11 (491-3580)	1496.00±747.23 (549-2407)	0.616
FDI SÜRE	12.25±3.53 (7.04-17.04)	12.55±4.04 (7.66-18.21)	1.000
FDI FAZ	3.00±1.04 (2-5)	3.00±0.63 (2-4)	0.892
FDI DÖNÜŞ	2.83±1.11 (1-5)	2.5±0.84 (1-3)	0.682

Mann Whitney U test

4.2.6.3. SHI tabanlı karşılaştırmalar

ALS hastaları SHI'lerine göre SHI normal ve SHI düşük olmak üzere iki alt grupta incelendi. Beklenildiği üzere SHI değeri düşük grupta APB ve FDI CMAP amplitüdları düşüktü (**Tablo 4-15**).

Tablo 4-15: ALS hastalarının SHI değerlerine göre bazı elektrofizyolojik ve klinik skorları

	SHI normal (N=11)	SHI düşük (N=9)	p
APB_{CMAP}	7.78±1.82 (4.70-10.60)	3.06±4.26 (0.13-14.00)	0.002*
ADM _{CMAP}	6.22±2.19 (2.80-9.10)	4.91±3.36 (1.84-12.00)	0.201
FDI_{CMAP}	7.18±2.91 (3.60-12.50)	2.48±2.24 (0.28-6.20)	0.004
F _{LAT}	25.02±2.59 (21.00-29.50)	26.12±1.65 (24.70-29.50)	0.657
F _{PERS}	0.71±0.18 (0.40-1.00)	0.56±0.31 (0.10-0.95)	0.246
NI	1.65±0.90 (0.61-3.61)	0.94±1.08 (0.00-3.38)	0.062
SHI	9.05±2.77 (5.47-14.56)	1.03±1.33 (0.00-3.91)	≤0.001*
MRC _{SUM}	56.27±4.65 (46-60)	50.33±9.94 (33-60)	0.131
MRC _{DİSTAL}	24.55±4.06 (4-14)	21.67±4.21 (12-27)	0.175
TURNER	9.64±3.82 (4-14)	9.22±4.49 (2-14)	0.941
ALSFRS _r	36.73±4.17 (30-44)	34.22±6.04 (26-44)	0.295

Mann Whitney U test

SHI'i düşük olan, yani ayrık eli olan ALS olgularında FDI MÜP frekansı SHI normal olan gruba kıyasla anlamlı yüksekti. MÜP morfolojisi ve rekrutman özelliklerine ait diğer parametreler SHI'e göre farklılık göstermemekteydi (**Tablo 4-16**).

Tablo 4-16: ALS hastalarının SHI değerlerine göre MÜP ateşlenme frekansı ve katılım özellikleri

	SHI normal (N=11)	SHI düşük (N=9)	p
Del FR Hz	12.49±4.61 (7.75-25.13)	13.70±6.90 (7.61-29.94)	1.000
Del MCD Hz	1.96±1.64 (0.14-5.70)	3.70±5.75 (0.34-18.77)	0.766
Del FRV %	61.48±24.31 (32.87-126.22)	67.23±33.99 (33.82-151.85)	0.824
Del VIPI msn	14.33±7.20 (6.66-26.19)	14.54±7.09 (7.13-26.16)	0.882
ADM FR	11.67±3.58 (7.10-17.93)	11.97±5.09 (7.74-21.12)	0.941
ADM MCD	2.40±2.18 (0.04-6.29)	3.20±3.16 (0.11-9.32)	0.710
ADM FRV	62.28±14.86 (44.60-92.65)	64.64±21.89 (39.04-18.32)	0.882
ADM VIPI	15.84±6.84 (5.75-24.93)	15.71±4.30 (9.11-21.24)	0.882
FDI FR	11.28±3.60 (6.92-19.27)	19.35±8.17 (12.07-34.73)	0.004*
FDI MCD	2.48±2.03 (0.01-6.98)	4.09±4.75 (0.77-12.35)	0.913
FDI FRV	65.07±20.41 (43.28-116.06)	106.84±48.64 (32.17-155.27)	0.085
FDI VIPI	15.06±7.01 (7.44-27.26)	12.47±3.64 (6.66-17.18)	0.659
Del AMP	1122.73±1202.31 (358-4682)	1124.78±395.21 (506-1582)	0.131
Del SÜRE	11.95±2.45 (6.29-14.13)	13.08±3.37 (5.67-16.60)	0.261
Del FAZ	2.82±0.60 (2-4)	3.00±0.50 (2-4)	0.552
Del DÖNÜŞ	3.00±1.26 (1-5)	4.11±2.71 (2-11)	0.370
ADM AMP	1707±1036.6 (245-3422)	1032±800.73 (195-2400)	0.201
ADM SÜRE	11.74±4.06 (5.08-17.80)	13.46±6.43 (8.72-29.98)	0.882
ADM FAZ	2.91±0.94 (2-5)	3±0.71 (2-4)	0.656
ADM DÖNÜŞ	3.55±1.69 (1-6)	3.44±0.53 (3-4)	0.941
FDI AMP	1787.18±831.51 (803-3580)	1502.71±763.38 (491-2507)	0.596
FDI SÜRE	13.45±3.35 (7.04-18.21)	10.62±3.46 (7.66-15.56)	0.179
FDI FAZ	2.82±0.75 (2-4)	3.29±1.11 (2-5)	0.425
FDI DÖNÜŞ	2.64±0.81 (1-4)	2.86±1.35 (1-5)	0.860

Mann Whitney U test

SHI düşük, yani ayırık eli olan ALS olguları ile SHI normal yani ayırık eli olmayan ALS olguları arasında MEP latansı, MEP amplitüdü, CMCT, MEP/M oranı, TST amplitüd oranı ve TST alan oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (**Tablo 4-17**).

Tablo 4-17: ALS hastalarının SHI değerlerine göre TMS sonuçları

	SHI normal (N=11)	SHI düşük (N=9)	p
MEP lat	23.68±4.70 (18.10-32.80)	25.4±7.34 (18.30-36.00)	0.904
MEP amp	2.58±2.15 (0.39-6.29)	1.72±1.45 (0.09-35.1)	0.492
CMCT	10.31±4.77 (5.75-20.50)	13.06±10.87 (5.00-35.10)	0.717
MEP/M	0.44±0.28 (0.093-0.98)	0.48±0.36 (0.52-1.14)	0.840
TSTamp	67.60±33.37 (16.01-112.72)	73.56±23.51 (25.36-98.92)	0.904
TSTalan	65.14±28.04 (26.89-101.67)	64.59±29.97 (8.08-105.28)	1.000

Mann Whitney U test

4.2.7. Korrelasyon analizleri

ALS hastalarında Del, ADM ve FDI kaslarına ait elektrofizyolojik ve klinik parametrelerin birbirleri ile olan ilişkileri **Tablo 4-18**, **Tablo 4-19** ve **Tablo 4-20**'de sunulmuştur.

Deltoid kasına ait motor ünite potansiyellerinin amplitüdü, süre (CC: .454) ve dönüş sayısı (CC: .236) ile, dönüş sayısı süre (CC: .144) ve faz sayısı (CC: .494) ile pozitif ilişkiliydi. ADM kasına ait motor ünite potansiyellerinin amplitüdü süre (CC: .584), faz sayısı (CC: .172) ve dönüş sayısı (CC: .338) ile, dönüş sayısı süre (CC: .377) ve faz sayısı (CC: .579) ile pozitif ilişkiliydi. FDI kasında ait motor ünite potansiyellerinin amplitüdü süre (CC: .574) ile, süresi faz sayısı (CC: .190) ve dönüş sayısı (CC: .272) ile, faz sayısı dönüş sayısı (CC: .536) ile pozitif ilişkiliydi.

Del MÜP amplitüdü MEP amplitüdü (CC: .535) ve TST alan oranı (.465) ile, Del MÜP süresi VIPI (CC: .154) ile pozitif, Del faz sayısı MEP latansı (CC: -.475) ile negatif, Del MÜP dönüş sayısı MCD (CC: -.207) ile negatif ilişkiliydi.

ADM MÜP amplitüdü MRC toplam skor (CC: .554) ile ADM MÜP süresi FRV (CC: .154) ile, ADM MÜP faz sayısı MEP/M oranı (CC: .490) ile pozitif ilişkiliydi.

FDI MÜP amplitüdü FRV (CC: .174) ile, FDI MÜP faz sayısı VIPI (CC: .167) ile pozitif, FDI MÜP amplitüdü ALSFRS-r (CC: -.544) ile, MÜP dönüş sayısı MCD (CC: -.268) ile, MEP latansı (-.511) ile ve CMCT (CC: -.482) ile negatif ilişkiliydi.

Ateşlenme frekansı (FR), ateşlenme frekansları arası fark (MCD) (Del CC: .327, ADM CC: .561, FDI CC: .648) (**Şekil 9**) ile ve ateşlenme hızının değişkenliği (FRV) (Del CC: .153, ADM CC: .153, FDI CC: .501) ile pozitif, potansiyeller arası interval değişkenliği (VIPI) (Del CC: -.473, ADM CC: -.622, FDI CC: -.331) ile negatif ilişkili saptandı (**Şekil 10**). Ateşlenme frekansının değişkenliği (FRV) MCD ile (Del CC: .311, ADM CC: .272, FDI CC: .481) (**Şekil 10**), ve VIPI ile (Del CC: .465, ADM CC: .353, FDI CC: .266) pozitif ilişkiliydi. FR deltoid kasında, Turner skoru (CC: -.501) ve MRC toplam skor (CC: -.507) ile negatif, ADM kasında APB kas gücü (CC: -.540) ile negatif, FDI kasında APB (CC: -.591) ve FDI CMAP (CC: -.490), APB (CC: -.582) ve FDI kas gücü (CC: -.515), SHI (-.581) ve CMCT (-.490) ile negatif ilişkiliydi. Diğer bir deyişle motor ünite potansiyellerinin ateşlenme frekansı (FR) arttıkça, ateşlenme frekansları arası fark (MCD) ve ateşlenme hızının değişkenliği (FRV) artmakta, 20 potansiyel çifti için hesaplanan ardışık potansiyeller arası interval değişkenliği (VIPI) azalmaktaydı. FR arttıkça, CMAP amplitüdüleri (**Şekil 11**), MRC skorları, SHI ve CMCT azalmaktaydı (**Şekil 11**). Benzer şekilde MCD arttıkça CMAP amplitüdüleri azalmakta, bu fark FDI kasında istatistiksel anlamlılığa ulaşmakta idi (**Şekil 12**). MCD ile CMCT ve TST arasında anlamlı ilişki bulunmadı (**Şekil 12**).

ALS hastalarında distal yerleşimli kaslar APB, ADM ve FDI CMAP amplitüdüleri birbirleri ile pozitif ilişkili bulundu (APB-ADM CC: .689, APB-FDI: CC: .703, ADM-FDI CC: .742). SHI, APB (CC: .589) ve FDI (CC: .844) CMAP amplitüdüleri ile, NI ADM (CC: .551) ve FDI (CC: .829) CMAP amplitüdüleri ile pozitif ilişkiliydi. SHI ile NI arasında pozitif bir ilişki izlendi (CC: .586). SHI, FDI motor ünite potansiyellerinin ortalama ateşlenme frekansı (CC: -.581) ile negatif ilişkili saptandı. APB ve ADM MÜP'leri ile SHI arasında benzer bir ilişki gösterilemedi.

Turner skoru, Del kasının motor ünite potansiyellerinin çakma frekansı (CC: -.501) ile ve FDI kasının ateşlenme hızının değişkenliği (CC: -.475) ile negatif ilişkiliydi. Turner skoru

TMS çalışmalarından MEP latansı (CC: .587) ve CMCT (CC: .748) ile pozitif ilişkiliydi. Benzer bir klinik korelasyon TST ya da MEP/M oranı ile gösterilemedi (**Şekil 13**).

ALSFRS_r skoru MRC toplam skoru ile pozitif ilişkiliydi (CC: .586) (**Şekil 14**).

TST amplitüd oranı MEP amplitüdü (CC: .691), MEP/M oranı (CC: .807) ile pozitif ilişkiliydi.

TST alan oranı MEP amplitüdü (CC: .723), MEP/M oranı (CC: .677), ADM kas kayıtlı CMAP amplitüdü (CC: .521) ve TST amplitüd oranı (CC: .918) ile pozitif, CMCT (CC: -.486) ile negatif ilişkiliydi.



Tablo 4-18: Del kasının MUP değişkenleri, diğer elektrofizyolojik bulgular ve klinik skorların korelasyonu, *: p<0.005, †: p<0.01, ‡: p≤0.001

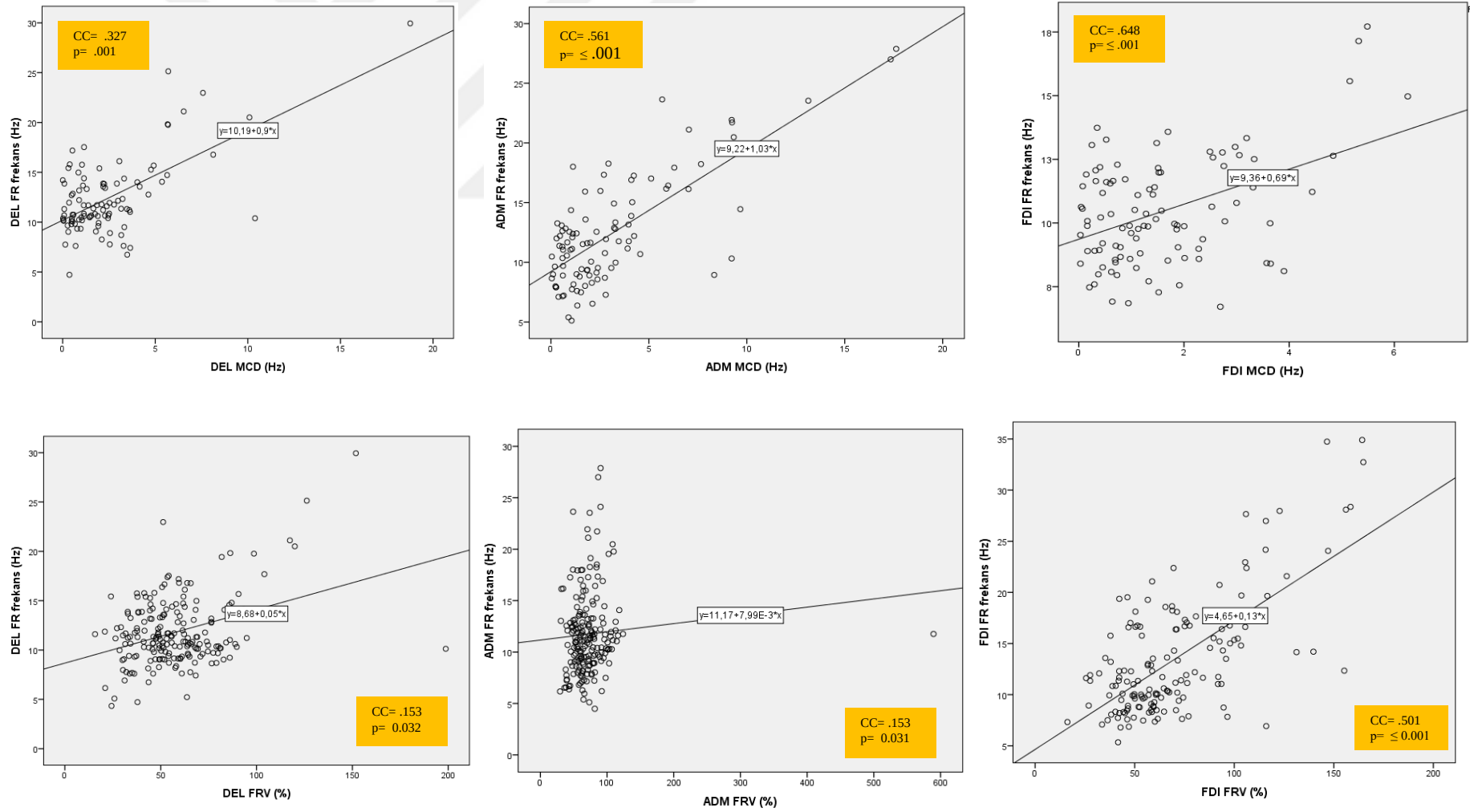
Del	Amp	Süre	Faz	Dönüş	FR	MCD	FRV	VIPI	APB CMAP	ADM CMAP	FDI CMAP	NI	SHI	MRC SUM	MRC FDI	MRC ADM	MRC APB	Turner	ALSFRS _r	MEP LAT	MEP AMP	CMCT	MEP/M	TST AMP	TST ALAN
Amp																									
Süre	.454 [‡]																								
Faz	.058	.084																							
Dönüş	.236 [‡]	.144 [*]	.494 [‡]																						
FR	.060	-.040	-.066	-.082																					
MCD	.059	.038	-.128	-.207 [*]	.327 [‡]																				
FRV	.090	.117	-.011	-.033	.153 [*]	.311 [‡]																			
VIPI	.007	.154 [*]	-.018	-0.27	-.473 [‡]	.108	.465 [‡]																		
APB _{CMAP}	.080	.074	-.054	.052	.071	-.096	-.041	-.314																	
ADM _{CMAP}	.404	.288	.390	.428	.153	-.139	.102	-.319	.689 [‡]																
FDI _{CMAP}	.212	.298	.286	.160	-.102	-.212	-.040	-0.51	.703 [‡]	.742 [‡]															
NI	-.023	.246	.348	.311	-.237	-.074	.068	-.040	.269	.551 [*]	.829 [‡]														
SHI	-.177	-.080	-.026	-.155	-.120	-.056	-.126	-.002	.589 [†]	.264	.844 [‡]	.586 [†]													
MRC _{SUM}	-.186	-.111	-.310	-.187	-.507 [*]	-.277	.134	.233	.025	-.238	.096	.219	.278												
MRC _{FDI}	.254	.175	-.252	.110	-.077	-.113	.410	.072	.611 [†]	.672 [‡]	.435	.338	.159	.193											
MRC _{ADM}	-.111	.142	-.177	.225	-.237	-.032	.317	.047	.333	.428	.205	.479 [*]	.063	.354	.584 [†]										
MRC _{APB}	.133	.026	.018	.153	.026	-.138	.143	-.178	.733 [‡]	.831 [‡]	.567 [*]	.442	.278	-.038	.470 [*]	.830 [‡]									
Turner	-.248	.310	-.262	-.100	-.501 [*]	-.003	-.165	-.095	.048	-.252	-.091	.208	.082	.211	0.78	.324	-.002								
ALSFRS _r	-.080	-.389	-.086	-.107	-.064	-.044	-.208	-.133	.112	-.077	.112	.065	.247	.586 [†]	.087	.080	.049	-.035							
MEP _{LAT}	-.270	.009	-.475 [*]	-.269	-.335	-.114	-.128	.044	-.203	-.605	-.333	-.234	-.030	.295	-.164	-.120	-.374	.587 [†]	-.017						
MEP _{AMP}	.535 [*]	.138	.188	.082	.143	-.340	.338	-.047	.439	.677 [‡]	.570 [*]	.383	.271	.025	.545 [*]	.231	.536 [*]	-.337	.039	-.359					
CMCT	-.295	.081	-.418	-.385	-.370	.070	-.091	.044	-.049	-.498 [*]	-.156	-.026	.154	.260	-.125	-.034	-.252	.748 [‡]	-.031	.909 [‡]	-.329				
MEP/M	.307	-.198	-.109	-.274	.149	-.339	.228	.268	-.110	.035	.082	.024	.053	.189	.087	-.137	-.020	-.361	.240	-.125	.692 [‡]	-.219			
TST _{AMP}	.353	-.118	.005	-.153	.184	-.216	.049	.086	.153	.325	.207	.057	.061	-.116	.132	-.085	.204	-.351	.108	-.365	.691 [‡]	-.388	.807 [‡]		
TST _{ALAN}	.465 [*]	.033	.007	-.012	.133	-.389	-.011	-.061	.360	.521 [*]	.309	.075	.030	-.107	.350	.068	.402	-.295	.085	-.446	.723 [‡]	-.486 [*]	.677 [‡]	.918 [‡]	

Tablo 4-19: ADM kasının MUP değişkenleri, diğer elektrofizyolojik bulgular ve klinik skorların korelasyonu, , * : p<0.005, † : p<0.01, ‡ : p≤0.001

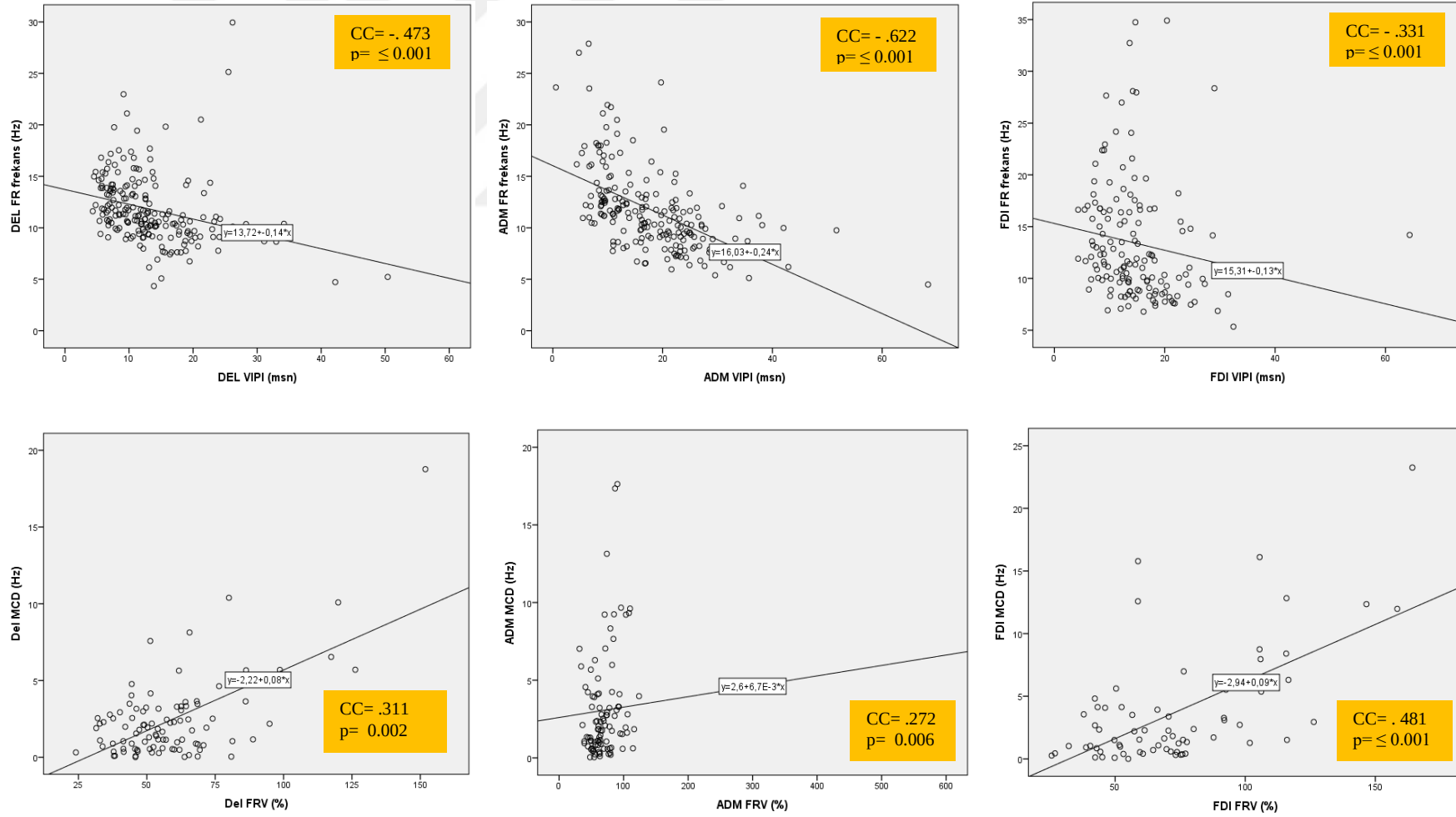
ADM	Amp	Süre	Faz	Dönüş	FR	MCD	FRV	VIPI	APB _{CMAP}	ADM _{CMAP}	FDI _{CMAP}	NI	SHI	MRC _{SUM}	MRC _{FDI}	MRC _{ADM}	MRC _{APB}	Turner	ALSFRS _r	MEP _{LAT}	MEP _{AMP}	CMCT	MEP/M	TST _{AMP}	TST _{ALAN}
Amp																									
Süre	.584[‡]																								
Faz	.172[*]	.057																							
Dönüş	.338[‡]	.377[‡]	.579[‡]																						
FR	-.033	-.073	.073	-.097																					
MCD	-.067	-.033	-.056	-.169	.561[‡]																				
FRV	.112	.154[*]	.078	.011	.153[*]	.272[†]																			
VIPI	-.068	.007	.046	.060	-.622[‡]	-.255[*]	.353[‡]																		
APB _{CMAP}	-.041	-.129	-.382	.137	-.376	-.149	-.296	.160																	
ADM _{CMAP}	-.159	-.403	-.190	.057	-.373	-.090	-.026	.196	.689[‡]																
FDI _{CMAP}	.195	-.127	-.076	.239	-.240	-.084	.174	.226	.703[‡]	.742[‡]															
NI	.232	-.248	.037	.000	.025	.002	.488[*]	.184	.269	.551[*]	.829[‡]														
SHI	.259	-.037	-.019	.121	-.044	-.011	.069	.174	.589[†]	.264	.844[‡]	.586[†]													
MRC _{SUM}	.554[*]	.390	.144	.153	.292	.099	.348	.103	.025	-.238	.096	.219	.278												
MRC _{FDI}	.192	-.007	-.185	.194	-.370	-.129	.107	.344	.611[†]	.672[‡]	.435	.338	.159	.193											
MRC _{ADM}	.222	.008	-.275	-.066	-.111	-.142	.285	.285	.333	.428	.205	.479[*]	.063	.354	.584[†]										
MRC _{APB}	-.075	-.302	-.356	-.082	-.540[*]	-.367	-.010	.375	.733[‡]	.831[‡]	.567[*]	.442	.278	-.038	.830[‡]	.676[‡]									
Turner	.087	.133	-.417	-.235	-.046	-.296	-.028	.031	.048	-.252	-.091	.208	.082	.211	.078	.324	-.002								
ALSFRS _r	.264	.128	-.132	.173	-.132	-.098	.190	.100	.112	-.077	.112	.065	.247	.586[‡]	.087	.080	.049	-.035							
MEP _{LAT}	.267	.434	-.048	.189	.053	-.263	-.232	-.226	-.203	-.605[†]	-.333	-.234	-.030	.295	-.164	-.120	-.374	.587[†]	-.017						
MEP _{AMP}	.112	.053	.200	.249	-.338	.125	.233	.281	.439	.677[‡]	.570[*]	.383	.271	.025	.545[*]	.231	.536[*]	-.337	0.039	-.359					
CMCT	.214	.375	-.245	.075	.000	-.200	-.111	-.102	-.049	-.498[*]	-.156	-.026	.154	.260	-.125	-.034	-.252	.748[‡]	-.031	.909[‡]	-.329				
MEP/M	.270	.298	.490[*]	.257	-.053	.251	.454	.218	-.110	-.035	.082	.024	.053	.189	.087	-.137	-.020	-.361	.240	-.125	.692[‡]	-.219			
TST _{AMP}	-.112	-.034	.202	.090	-.186	.179	.379	.340	.153	.325	.207	.057	.061	-.116	.132	-.085	.204	-.351	.108	-.365	.691[‡]	-.388	.807[‡]		
TST _{ALAN}	-.149	-.106	.112	.092	-.270	.079	.232	.325	.360	.521[*]	.309	.075	.030	-.107	.350	.068	.402	-.295	.085	-.446	.723[‡]	-.486[*]	.677[‡]	.918[‡]	

Tablo 4-20: FDI kasının MUP değişkenleri, diğer elektrofizyolojik bulgular ve klinik skorların korelasyonu, , * : $p < 0.005$, † : $p < 0.01$, ‡ : $p \leq 0.001$

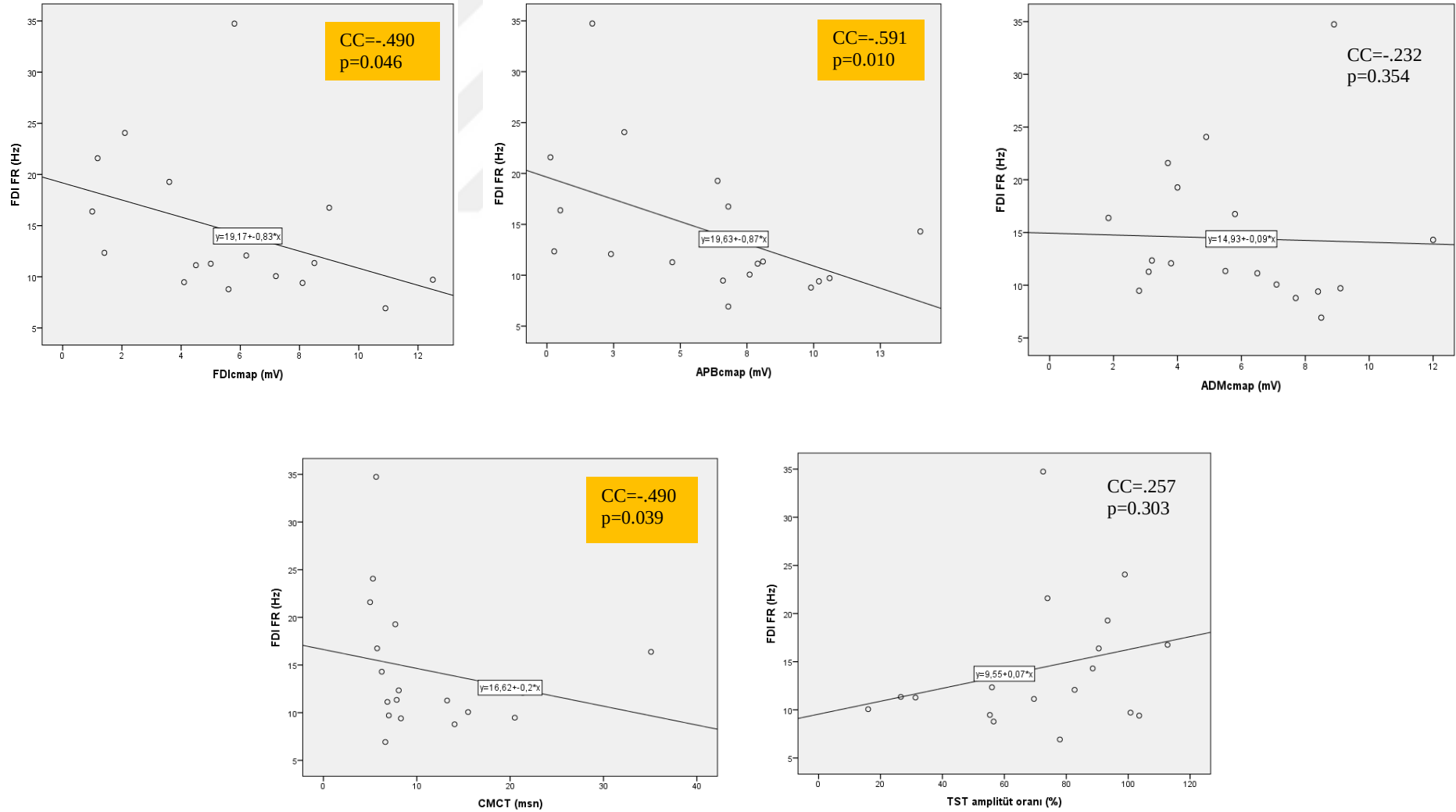
FDI	Amp	Süre	Faz	Dönüş	FR	MCD	FRV	VIPI	APB _{CMAP}	ADM _{CMAP}	FDI _{CMAP}	NI	SHI	MRC _{SUM}	MRC _{FDI}	MRC _{ADM}	MRC _{APB}	Turner	ALSFRS _r	MEP _{LAT}	MEP _{AMP}	CMCT	MEP/M	TST _{AMP}	TST _{ALAN}
Amp																									
Süre	.574[‡]																								
Faz	.106	.190*																							
Dönüş	.133	.272[‡]	.536[‡]																						
FR	.129	-.013	-.116	-.155																					
MCD	.082	-.075	-.065	-.268*	.648[‡]																				
FRV	.174*	.054	.022	-.073	.501[‡]	.481[‡]																			
VIPI	.049	.013	.167*	.104	-.331[‡]	.009	.266[‡]																		
APB _{CMAP}	.235	.435	-.147	.132	-.591*	-.584*	-.343	.065																	
ADM _{CMAP}	.179	.128	.118	.327	-.232	-.418	.168	.018	.689[‡]																
FDI _{CMAP}	.211	.099	-.246	.045	-.490*	-.625*	-.252	-.118	.703[‡]	.742[‡]															
NI	-.034	-.283	.053	.145	-.319	-.211	.005	.172	.269	.551*	.829[‡]														
SHI	.119	.181	-.298	-.004	-.581*	-.279	-.439	.141	.589[†]	.264	.844[‡]	.586[†]													
MRC _{SUM}	-.124	.051	.261	.102	-.230	.041	-.167	-.243	.025	-.238	.349	.219	.278												
MRC _{FDI}	.325	.468	.182	.133	-.515*	-.288	.088	.176	.611[†]	.672[‡]	.435	.338	.159	.193											
MRC _{ADM}	.228	.378	.391	.258	-.362	-.174	.165	.375	.333	.428	.205	.479*	.063	.354	.776[‡]										
MRC _{APB}	.158	.383	.016	.149	-.582*	-.428	.066	.213	.733[‡]	.831[‡]	.567*	.442	.278	-.038	.830[‡]	.676[‡]									
Turner	-.056	-.045	-.224	-.290	-.436	-.169	-.475*	.165	.048	-.252	-.091	.208	.082	.211	.078	.324	-.002								
ALSFRS _r	-.544*	-.072	.115	.237	-.216	-.234	-.237	-.236	.112	-.077	.112	.065	.247	.586*	.087	.080	.049	-.035							
MEP _{LAT}	-.230	-.142	-.337	-.511*	-.276	.079	-.509*	.146	-.203	-.605[†]	-.333	-.234	-.030	.295	-.164	-.120	-.374	.587[†]	-.017						
MEP _{AMP}	.061	.026	.104	.308	-.132	-.455	.182	-.089	.439	.677[‡]	.570*	.383	.271	.025	.545*	.231	.536*	-.337	.039	-.359					
CMCT	-.174	-.021	-.383	-.482*	-.490*	-.044	-.645[†]	.181	-.049	-.498*	-.156	-.026	.154	.260	-.125	-.034	-.252	.748[‡]	-.031	.909[‡]	-.329				
MEP/M	-.185	-.231	-.043	-.012	.216	-.124	.195	-.315	-.110	.035	.082	.024	.053	.189	.087	-.137	-.020	-.361	.240	-.125	.692[‡]	.219			
TST _{AMP}	-.222	-.202	-.126	.009	.257	-.282	.240	-.317	.153	.325	.207	.057	.061	-.116	.132	-.085	.204	-.351	.108	-.365	.691[‡]	-.388	.807[‡]		
TST _{ALAN}	-.092	-.094	-.058	.128	.168	-.374	.263	-.383	.360	.521*	.309	.075	.030	-.107	.350	.068	.402	-.295	.085	-.446	.723[‡]	-.486*	.677[‡]	.918[‡]	



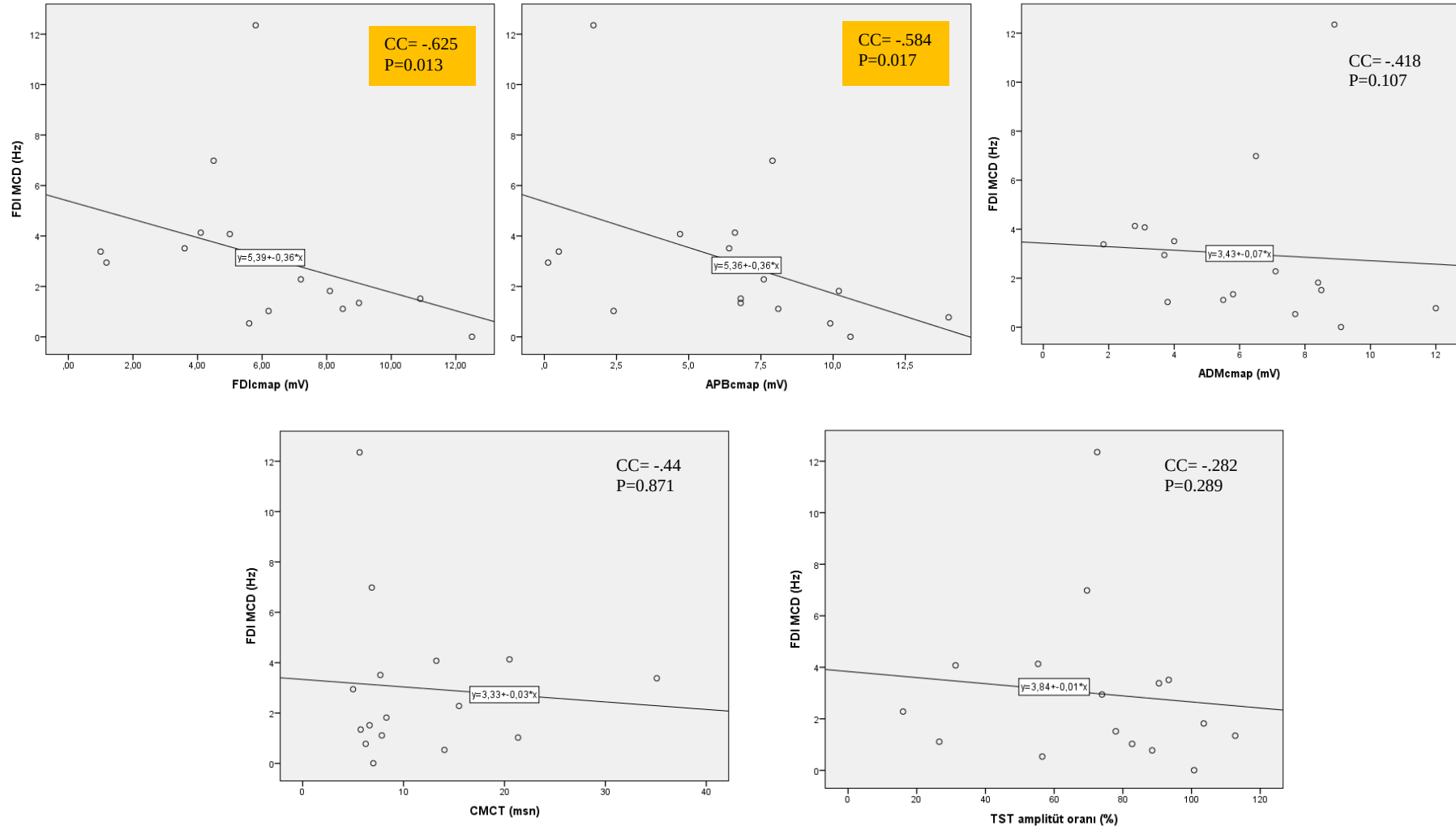
Şekil 9: FR- MCD ilişkisi (üst satır), FR- FRV ilişkisi (alt satır). Bknz her 3 kas için de FR arttıkça MCD ve FRV artmakta.



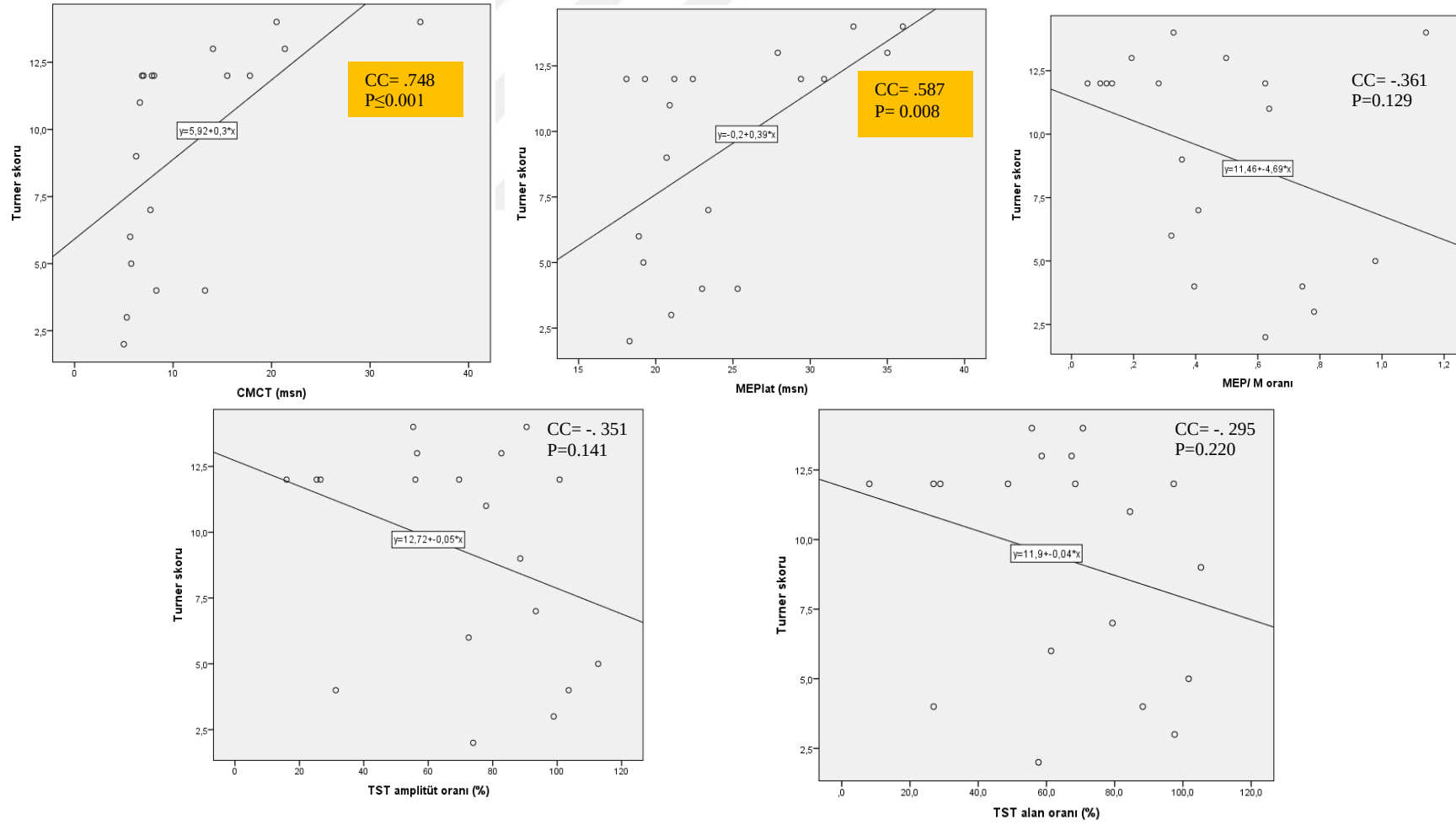
Şekil 10: FR-VIPI ilişkisi (üst satır), MCD-FRV ilişkisi (alt satır). Bknz her 3 kas için de FR arttıkça VIPI azalmakta; MCD arttıkça



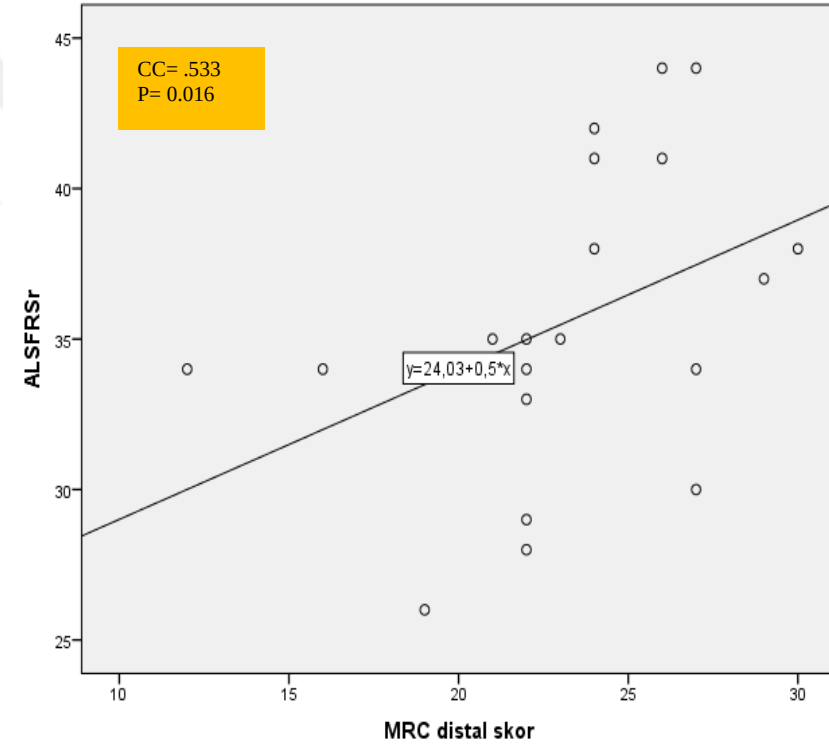
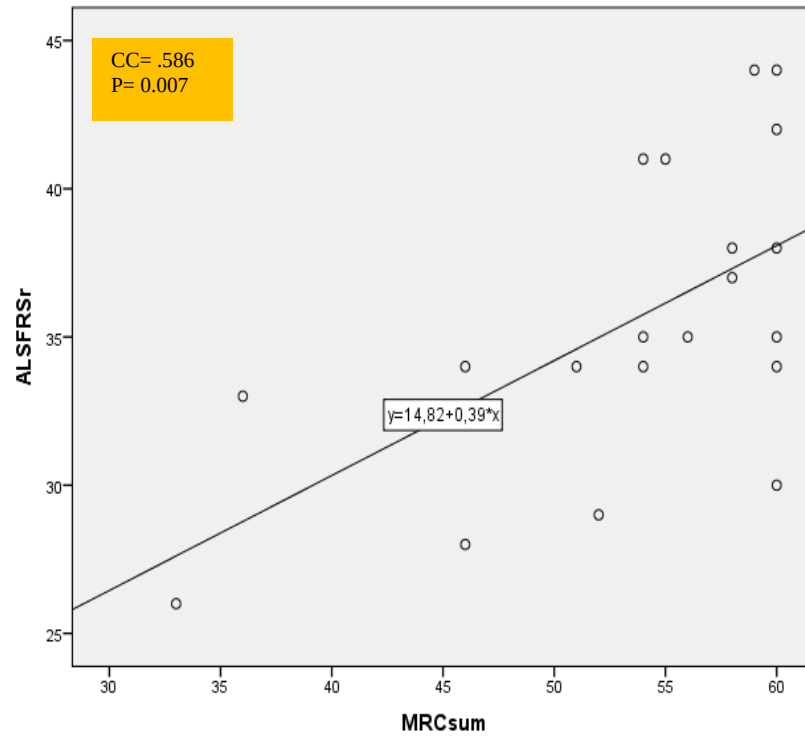
Şekil 11: FDI FR-CMAP ilişkisi (üst satır), bkz FR, FDI ve APB CMAPları ile ters ilişkili; FDI FR-CMCT, FDI FR-TST ilişkisi (alt satır), bkz FDI için FR arttıkça MEP latansı kısalmakta



Şekil 12: FDI MCD-CMAP ilişkisi (üst satır), FDI MCD-CMCT ve FDI MCD-TST ilişkisi



Şekil 13: Turner klinik skoru-CMCT, MEP latansı, MEP/M oranı ve TST parametreleri ile ilişkisi. Bknz. Turner skoru CMCT ve MEP latansı ile pozitif ilişkili.



Şekil 14: ALSFRSr-MRC sum skorlar ile ilişkisi

5. TARTIŞMA

ALS, üst ve alt motor nöron tutulumu ile giden, başlıca motor sistemin progresif dejeneratif bir hastalığıdır. ALS'de iğne EMG'nin rolü tartışılmazdır. İğne EMG, yaygın ve süregelen denervasyon ve reinnervasyonun ispatı ile ALS tanısını doğrular, hastalık taklitçilerini dışlar, hastalığın evresini belirler, hastalığın progresyonu hakkında bilgi verir ve takipte kullanılır. ALS'nin kliniğinde beklenen güçsüzlük ve erime, normal bir motor ünite havuzunun %50-80'i kaybedilmeden farkedilememektedir. Özellikle klinik etkilenmenin olmadığı kaslarda, diğer bir deyişle tutulumunun erken dönemlerinde, subklinik tutulumu gösterebilmesi iğne EMG'nin üstün yanları arasındadır. 1969 yılında Edward Lambert'in ALS'de klinik tanıyı desteklemek için tanımladığı kriterler günümüzde kullanılan tanı kriterlerinin AMN ispatına ait elektrofizyolojik bacağına oluşturmakta, erken tanıyı hedeflemek amacıyla süreçte yapılan küçük değişiklikler ile birlikte klinik bulgular ile eş tutulmaktadır⁴⁴.

ALS tanı kriterlerinde, UMN tutulumunun ispatı günümüzde halen klinik bulgulara dayanmaktadır. Ancak AMN tutulumunun eşlik ettiği durumlarda, UMN tutulumunu klinik olarak gösterebilmek her zaman kolay olmamaktadır. TMS çalışmaları (tekli, ikili ve üçlü uyarm yöntemleri) başta olmak üzere, elektrofizyolojik incelemeler, ALS'de kortikospinal traktus ya da kortikomotonöronal yolak etkilenimini gösterebilmektedir ve kliniğe yardımcı yöntemler arasında yer almaktadır.

ALS'de distal yerleşimli ekstremitte kaslarının proksimal yerleşimli ekstremitte kaslarına kıyasla öncelikli tutulduğu bilinmektedir. Distal yerleşimli taraf kaslarının (intrinsik el kasları ve ayak dorsifleksörleri gibi) proksimal yerleşimli kaslara kıyasla daha erken ve daha ağır etkilendiğini ortaya koyan bu klinik gözlemin altta yatan nedeni hastalığın ilk tanımlandığı yıllardan bugüne dek merak konusu olmuştur. Charcot'un öğrencilerinden Pierre Marie, hastalık tutulumunda distal tercih üzerine odaklanmış, küçük el kaslarının öncelikli tutulduğunu ve elin pençe benzeri görünüm ('en patte de singe') aldığını söylemiştir⁶. ALS'de erken tanıya ve takipte kullanılabilecek duyarlılığı yüksek, tekrarlanabilir biyobelirteçlere duyulan ihtiyaç, seçici kas tutulumuna dair bu klinik gözlemin elektrofizyolojik yöntemlerle araştırılmasını gerekli kılmıştır. Babu ve ark. 2016 yılında 354 klinik kesin ve mümkün ALS hastasının EMG bulgularını retrospektif olarak değerlendirmiş, üst ve alt ekstremitte distal kaslarında daha yüksek oranda EMG

anormallikleri saptamışlardır. Araştırmacılar aktif, kronik ve aktif denervasyon bulgularını en sık olarak üst ekstremitelerde FDI, APB ve ADM kaslarında, alt ekstremitelerde TA, GK ve TP/FDL kaslarında, hastalık başlangıç bölgesinden ve hastalık kategorisinden bağımsız olarak saptamışlardır². Benzer şekilde Shayya ve ark. 2018 yılında 122 olası (erken evre) ALS hastasının EMG verilerini retrospektif değerlendirmiş, distal yerleşimli kaslarda EMG anormalliklerini daha yüksek oranda saptamış ve servikal ya da lumbosakral bölgenin elektrofizyolojik tutulumunun distal kaslar üzerinden değerlendirilmesinin ALS’de erken tanıya katkı sağlayabileceğini öne sürmüşlerdir³. deCarvalho ve ark. 32 ALS, 11 periferik nöropati ve 46 nörojenik hastalığı olmayan kontrol hastasında C6 ve L5 segmentlerinden innerve olan paraspinal ve ekstremit distal kaslarında kantitatif EMG ile denervasyon ve reinnervasyon bulgularını çalışmış, ALS’de her iki segmentte de paraspinal ve ekstremit kaslarında benzer MÜP değişikliklerini saptamakla birlikte, fasikülasyon, fibrilasyon ve pozitif diken potansiyellerinin distal yerleşimli kaslarda baskın olduğunu göstermişlerdir. Yazarlar bulguları, ALS’de erken progresyon dönemlerinde spinal segment yerleşimli motor nöron havuzunda yaygın bir tutulum ve reinnervasyon yapan distal aksonların süregelen denervasyona yatkınlığı lehine yorumlamışlardır¹³⁷.

ALS’de distal yerleşimli kasların daha fazla ve öncelikli tutuluyor olmasının altta yatan nedenine yönelik bir diğer görüş ‘fast-twitch’ kas liflerini innerve eden motor nöronların daha ağır etkilendiği ve daha erken dejenerasyona uğradığıdır. SOD1 mutasyonlu farelerde yapılan çalışmalar, distal bacak kaslarının daha yüksek oranda ‘fast-twitch’ kas lifleri içerdiğini ve bu kasları innerve eden motor nöronların daha erken ve seçici hasara uğradığını göstermiştir. Ancak insanlarda proksimal ve distal ekstremit kaslarında lif dağılımı henüz bütünüyle bilinmemektedir³.

Bu klinik ve elektrofizyolojik gözlemlerden yola çıkarak, bu çalışmada, yaş ve cinsiyetleri benzer, Awaji kriterlerini karşılayan 20 ALS hastası ve sağlıklı gönüllüde, distal-proksimal tutulum dağılımı, daha önce üzerinde çok fazla çalışılmamış olan motor ünite potansiyellerinin şekil, ateşlenme frekansı ve katılım özellikleri kantitatif EMG-MultiMÜP analizi kullanılarak araştırıldı. UMN tutulumunun elektrofizyolojik karşılığı TST ile arandı.

ALS hastalığının erken döneminde olan görece yeni tanı almış hastaların ortalama hastalık süresi 18.05 ± 15.7 (3-72) ay, MRC toplam skoru 53.6 ± 7.88 (33-60), ALSFRS-r

skoru 35.6 ± 5.11 (26-44) idi. Hastaların %50'si alt ekstremitte, %40'ı üst ekstremitte ve %10'u bulber başlangıçlıydı. Bu dağılım, sporadik ALS'de bilinen başlangıç semptom dağılımı (%80 asimetrik ekstremitte zaafi, %20 bulber başlangıç) ile uyumluydu. Onüç hastada FDI Del kasından güçsüz, 5 hastada FDI ve Del kas güçleri eşit, yalnızca 1 hastada Del FDI kasından daha güçsüz idi. Bu tutulum ALS'de el kaslarının omuz kuşak kaslarına kıyasla daha erken tutulduğu klinik gözlemi ile uyumluydu. FDI kası Del kasından daha zayıf olan 13 hastanın 7'si üst ekstremitte başlangıçlı, 5'i alt ekstremitte başlangıçlı, 1'i bulber başlangıçlı iken, FDI kası Del kası ile eşit ya da daha güçlü olan 6 hastanın yalnızca 1'i üst ekstremitte, 5'i alt ekstremitte, 1'i bulber başlangıçlıydı. Diğer bir deyişle kas gücü temelli klinik gözlem ile üst ekstremitte distal tutulumu proksimal tutulumu göre daha baskın olan hastaların büyük çoğunluğu üst ekstremitte başlangıçlıydı. Shayya ve ark. 122 olası ALS hastası verilerini sundukları çalışmalarında EMG bulgularının klinik AMN bulguları ile yüksek oranda ilişkili ve elektrodyagnostik çalışmaların başlangıç bölgesinde daha duyarlı olduğunu göstermişlerdir^{3,2}.

ALS tanısı için El Escorial kriterleri 1994 yılında yayınlanmış⁴⁶, 2000 yılında revize edilmiştir⁴⁷. Tanı kriterlerinin amacı, ALS hastalığını, en erken dönemlerden başlayarak farklı klinikler ile tanıyı güçleştiren durumlardan ayırmak, klinik araştırmalarda ve sağaltım çalışmalarında kullanılabilecek ortak kesin bir tanı dili sunabilmek olmuştur. Orijinal El Escorial kriterleri kesin, mümkün, olası ve şüpheli olmak üzere klinik bulgular temelli 4 kategori sunmuştur. Ancak araştırmalar ALS hastalarının büyük çoğunluğunun kesin tanı almadan kaybedildiğini göstermiştir. Tanısal duyarlılığı arttırmak amacıyla 2000 yılında Brooks ve ark. AMN tutulumunun ispatı için EMG bulgularının klinik bulgular ile eş tutulduğu 'laboratuvar destekli mümkün ALS' kategorisini dahil etmişler, şüpheli ALS kategorisini tanı kriterlerinden çıkartmışlardır. Traynor ve ark. 2000 yılında yaptıkları bir çalışmada, olası ALS tanısı alan hastaların %22 olasılıkla kategori değiştirmeden, bu hastalık nedeniyle kaybedildiğini göstermişlerdir⁴⁸. Bir çok klinisyen revize El Escorial kriterlerinde laboratuvar destekli mümkün ALS kategorisinde yer alan EMG bulgularını fazla spesifik olarak değerlendirmiş, ve AMN tutulumunun aktif denervasyon göstergesi olarak kabul edilen fibrilasyon ve pozitif diken potansiyellerinin etkilenmiş kasta her zaman olmadığını not etmişlerdir. Bu problemin üstesinden gelebilmek amacıyla Awaji kriterleri⁴⁹ revize El Escorial kriterlerini modifiye etmiş, EMG bulgularını klinik ile daha fazla entegre ederek EMG'de fasikülasyon potansiyellerinin varlığının, incelenen kasta nörojenik değişikliklerin gösterildiği

durumda, fibrilasyon/pozitif diken potansiyellerinin yerine geçebileceğini söylemiştir. Awaji kriterleri laboratuvar destekli mümkün ALS kategorisini kaldırmış; klinik kesin, mümkün ve olası ALS olmak üzere 3 kategori sunmuştur. İzleyen yıllarda Awaji kriterlerinin ALS tanısının duyarlılığını arttırdığını gösteren çok sayıda klinik çalışma yayınlanmıştır^{138,90,139}. 27-29 Eylül 2019 tarihlerinde Avustralya Gold Coast'ta uluslararası klinik nörofizyoloji federasyonu (IFCN), Dünya Nöroloji Federasyonu, ALS Birliği ve Motor Nöron Hastalıkları Derneği temsilcileri biraraya gelmiş, ALS tanısı için yeni önerilerin gereksinimini değerlendirmiş ve 2020 yılında yeni ALS tanı kriterleri önerilerini yayınlamışlardır⁵⁰. Gold Coast önerilerinde revize El Escorial ve Awaji kriterlerinin uygulamasının karışık ve zor olduğu vurgulanmıştır. Yaklaşık 400 hastanın 8 deneyimli nörofizyolog tarafından değerlendirildiği çok merkezli bir çalışmada araştırmacılar arası ve test-yeniden test güvenilirliğinin özellikle Awaji kriterlerinde yer alan mümkün, olası kategorileri için düşük olduğu, bunun yerine 'ALS değil' ya da 'kesin ALS' demenin daha tutarlı kabul gördüğü bildirilmiştir¹⁴⁰. Revize El Escorial ve Awaji kriterleri için öne sürülen diğer kısıtlılıklar ve yeni önerinin gereksinimi şöyle özetlenmiştir; (1) kategorilerin hastalar ve hekimler tarafından hastalık tanısından çok hastalığa dönüşme riski olarak yanlış değerlendiriliyor olması, (2) farklı bir klinik seyri olmasına rağmen 4 yıl boyunca en az iki bölgede yavaş progresif UMN bulguları ile giden primer lateral skleroz (PLS) hastalarının ALS tanısı alıyor olması, (3) Awaji kriterleri sonrası dalında hızlı gelişmeler olduğu diğer yardımcı tanı araçları-UMN tutulumunun gösterilmesinde kullanılan nörofizyolojik yöntemler, görüntüleme yöntemleri, BOS biyobelirteçleri ve genetik çalışmalar- yeni öneriyi doğurmuştur. Gold Coast önerilerine göre, öykü ya da tekrarlayan klinik değerlendirmeler sonucu daha önce normal olduğu gösterilen motor fonksiyonda progresif bozulma ve en az 1 bölgede UMN ve AMN tutulumunun ya da en az 2 bölgede AMN tutulumunun varlığı ve olası diğer nedenlerin dışlanması ile ALS tanısı konulabilmektedir. UMN tutulumu klinik bulgular ile AMN tutulumu klinik ya da elektrofizyolojik bulgular ile söylenmektedir. AMN tutulumu için gerekli elektrofizyolojik bulgular kronik nörojenik değişiklikler [uzun süreli ve/veya yüksek amplitüdlü polifazik motor ünite potansiyelleri (instabil MÜP destekleyici ancak şart değil)] ve süregelen denervasyon bulguları (fibrilasyon ya da pozitif diken ya da fasikülasyon potansiyelleri) olarak tanımlanmıştır. Özetle, yeni bildirilen Gold-Coast önerileri ile değerlendirdiğimiz hastanın tanısı ya ALS'dir ya da değildir. Bu çalışmaya Awaji kriterlerine göre klinik kesin, mümkün ya da olası ALS hastaları dahil edildi.

Hastalar eski ve yeni tanı kriterlerine göre değerlendirildiğinde; revize El Escorial tanı kriterlerine göre 3 (%15) olgu olası, 11 (%55) olgu laboratuvar destekli mümkün, 6 (%30) olgu mümkün ALS tanısı alıyordu. Revize El Escorial tanı kriterleri ile kesin ALS tanısı alan hasta bulunmamaktaydı. Aynı hastalar Awaji kriterlerine göre değerlendirildiğinde 5'i (%25) klinik olası, 10'u (%50) klinik mümkün, 5'i (%25) klinik kesin ALS tanısı alırken, 20 hastanın tamamı (%100) Gold Coast kriterlerine göre ALS tanısı almaktaydı. Bulgular yeni tanımlanan ALS kriterleri ile tanısallı duyarlılığın arttığı görüşünü desteklemekteydi.

ALS'de motor nöron havuzlarının hasara seçici açık olmaları hayvan modellerinde ve insanlarda çalışılmıştır. En iyi tanımlananı ALS'de sfinkter ve oküler kasları kontrol eden motor nöronların görece korunmasıdır. Bu özellikli durum, sfinkter ve oküler kasları kontrol eden motor nöronların, diğer motor nöron havuzlarından farklı olarak monosinaptik kortikomotonöronal bağlantılarının olmaması ile izah edilmektedir.

ALS'de seçici kas güçsüzlüğü ve erime, tarih boyunca, hastalığın tanımlandığı dönemden itibaren dikkat çekici olmuştur. Bilindiği gibi ALS, klinik belirtilerin ortaya çıkışından dekadlar önce başlamaktadır. Bu uzun preklinik dönemin tespiti günümüzde yalnızca kortikal motor fizyoloji çalışmalarından 'threshold tracking' ile kortikal inhibisyonun erken kaybının gösterilmesine dayanmaktadır. ALS'de preklinik dönemde saptanan bu kortikal hipereksitabilitenin belki de AMN fonksiyon kaybına neden olabileceği düşünülmektedir¹⁴¹. Kortikal motor nöronlarda bu kritik anormalliğe neden olan sinaptik girdilerin ne olduğu ve nedeni bilinmemektedir. Bu noktada güvenilir preklinik belirteçlere duyulan ihtiyaç devam etmektedir. Bu ihtimal gerçekleşene kadar özgüllüğü yüksek klinik belirteçler ALS'de erken tanıya yardımcı olacaktır. ALS'de seçici kas güçsüzlüğü erken tanıya yardımcı olmaya aday klinik belirteçler arasındadır. Özgüllüğü yüksek, klinik korrelasyonu iyi çalışılmış bir belirteç yalnızca erken tanıya yardımcı olmayacak, yanısıra hastalık patofizyolojisi, başlangıç bölgesi (kortikal veya periferik veya ikisi birden), yayılım paterni hakkında bilgi sağlayacak, tedavi gelişimi, hastalık seyir ve takibinde kullanılabilecektir. ALS'de klinik gözlemler sonucu seçici kas güçsüzlüğü esasına dayanan farklı 'split' fenotipler tanımlanmıştır. İlk tanımlananı ve klinik ve elektrofizyolojik olarak en iyi gösterileni ayrık el '*split hand*'dir. Ayrık el sendromu, intrinsik el kaslarından elin lateral yarısını oluşturan hem medyan (abduktör pollicis brevis, opponens pollicis) hem de ulnar sinir (1. dorsal interosseus, adduktor

pollisis, fleksör pollisis brevis) innervasyonlu kasların, elin medial yarısını oluşturan hipotenar kaslara kıyasla daha fazla etkilenmesidir. Bu gözlem ilk kez 1996'da Dr. Asa Wilbourn tarafından 'split hand' olarak tanımlanmıştır. Wilbourn ayırık elin ALS'de her zaman olmadığını, kimi kez tenar ve hipotenar kaslardaki tutulumun eşit, kimi kez de ayırık ele zıt olarak hipotenar kaslardaki tutulumun daha belirgin olabildiğini belirtmiştir (ters ayırık el 'reverse split hand'). Wilbourn ayrıca ayırık elin ALS'ye özgül olmadığını, Werdnig Hoffmann, benign fokal motor nöron hastalığı ve kronik poliomyelit vakalarında da gözlemlediğini bildirmiştir. Aynı yıl Eisen ALS'de elin lateral yarısının öncelikli tutulmasını 'tenar el' olarak adlandırmıştır⁴¹. Takiben Kuwabara ve ark. değerlendirdikleri tüm ALS hastalarında el kaslarına ait motor cevapları (APB, ADM, FDI) gözden geçirmişlerdir^{142,143}. 2008 yılında yayınlanan bu çalışmalarında 77 ALS, 171 normal kontrol ve 196 hasta kontrol dahil edilmiş, APB/ADM oranında azalma ALS hastalarının %41'inde, normal kontrollerin %5'inde ve hasta kontrollerin %4'ünde gösterilmiştir. Yazarlar, APB ve FDI'nın ön planda tutulmasının ALS'ye özgül bir patern olabileceğini öne sürmüşlerdir¹⁴³. Menon ve ark. 2012 yılında ayırık el için motor cevap amplitüdlerine dayanan bir indeks bildirmişler (SHI) ve SHI'nin 5.2'nin altındaki değerlerin ALS'yi %74 duyarlılık ve %80 özgüllük ile söyleyebileceğini göstermişlerdir³⁵.

ALS'de gözlenen aynı segmentlerden innervasyon alan el kaslarının bu seçici tutulumunun altında yatan patofizyolojik mekanizmalar bütünüyle anlaşılamamıştır. Hem kortikal hem de spinal/periferik mekanizmaların rol aldığı düşünülmektedir. Evrimsel açıdan baktığımızda insanoğlu alet kullanma becerisi ile diğer benzer canlılardan ayrılır. Alet kullanmada kısaç, kavrama, tutma hareketleri esastır. Bu hareketleri sağlayan büyük çoğunluk ve yoğunlukta tenar kompleks kaslarıdır ve bu kasların sık kullanımı innervasyonlarını sağlayan üst ve alt motor nöronlar üzerinde büyük bir oksidatif stres ve metabolik ihtiyaç anlamına gelecektir. Flament ve ark., farklı el becerisi görevleri sırasında FDI kasından EPSP kaydettikleri TMS çalışmalarında, en büyük potansiyeli kısaç hareketi esnasında kaydetmişlerdir¹⁴⁴. Ayırık elde kısaç hareketinin etkisi fizyolojik çalışmaların merak konusu olmaya devam etmektedir.

ALS'de erken tanıyı hedefleyen, ayırık el gibi klinik kullanımı ve elektrofizyolojik karşılığının ispatı henüz yeterli sayıda çalışma ile doğrulanmamış, tartışmalı ancak bildirilmiş farklı split fenotipler mevcuttur. Bunlar; ayırık el artı (split hand plus), ayırık

bacak (split leg), ayırık ayak (split foot), ayırık dirsek (split elbow), ayırık parmak (split finger)'tır. Split hand plus fleksör pollicis longus'un APB'ye kıyasla¹⁴⁵, split leg ayak bileği platar fleksörlerin dorsifleksörlere kıyasla³⁷, split foot ekstansör digitorum brevis'in abduktör hallusis'e kıyasla³⁸, split elbow bicepsin triceps'e³⁹, split finger fleksör digitorum profundus-1'in fleksör digitorum profundus-4'e kıyasla¹⁴⁶ ALS'de seçici ve öncelikli tutulduğunu öne sürmektedir. Son dönemde güçsüz omuz (weak shoulder) ve korunmuş kol (sparing arm) bulgularının da ALS tanısında yer alabileceği tanımlanmıştır⁴⁰. Eisen ve Bede 2021 yılında yayınladıkları derlemede split fenotiplerde yer alan kasların insan motor repertuarında özellikle kompleks aktivitelerde kullanılan kaslar olduğunu öne sürmüşler ve bu kasları innerve eden ön boynuz hücrelerinin, tıpkı hastalık sürecinde en erken etkilenen kasları innerve edenler gibi, en güçlü kortikomotonöronal girdiye sahip olduklarını vurgulamışlardır⁴³.

Bu çalışmada split fenotipler ana amaç olmasa da, ALS'de medyolateral gradient-split hand ve split hand indeksi araştırılmıştır. 20 ALS olgusunun 11 (%55)'inde klinik split hand fenomeni saptanmış, kesme noktası 5.2 olarak alındığında 9 (%45) olguda SHI düşük hesaplanmıştır. ALS grubunda SHI ortalama 5.44 ± 4.64 iken, sağlıklı kontrol grubunda ortalama 14.22 ± 3.58 hesaplanmış, fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Buna karşın APB/ADM CMAP amplitüd oranında benzer fark istatistiksel olarak gösterilememiştir. Bulgular FDI kasının SHI ve bulgusu üzerinde baskın bir rolü olabileceğini akla getirmektedir. Ancak, hasta grubunun erken dönem ALS hastalarından oluşmuş olması, MRC<3 veya CMAP amplitüdü<1 milivolt olan olguların dışlanmış olmasının bu bulgu üzerindeki etkisi gözardı edilememektedir. Yanısıra, MÜP morfolojisi, MÜP ateşlenme frekansı ve katılım özelliklerine ait bazı bulgular SHI'ni desteklemiştir.

Motor ünite potansiyellerinin morfolojik özellikleri kas içi ve kaslar arası farklılık göstermektedir. MÜP morfolojisine ait tanımlanmış normal değerler, kas içerisinde farklı MÜP'lerin ortalama değerleridir. Kalitatif ya da kantitatif ölçülebilir. Kantitatif analizde, yaşa ve belirli kas grubuna ait normal değerler belirlenirken, aynı kasa ait 20 farklı MÜP ölçülerek, motor ünite potansiyellerinin ortalama süresi, amplitüdü ve fazı hesaplanmalıdır. Genel olarak proksimal yerleşimli kaslarda MÜP'ler distal yerleşimli kaslara kıyasla daha kısa sürelidir. Yaşla birlikte MÜP boyutları beklenen kompanzatuvar normal reinnervasyon ile birlikte artar. Yaşlanma ile birlikte her yıl motor ünite havuzunun %1'inin kaybedildiği bilinmektedir. Bu kayıp hızı 3. dekaddan sonra

hızlanmaktadır. *MÜP süresi* bir motor ünite potansiyeli içerisindeki kas lifi sayısını en iyi yansıtan parametredir. Tipik olarak fizyolojik MÜP süresi 5-15 ms kadardır. Kas lifi sayısına ve zaman içerisinde depolarizasyonun dispersiyonuna bağlıdır. Kas lifi sayısı arttıkça ve motor ünite sahası büyüdükçe MÜP süresi uzayacaktır. Yaş arttıkça, sıcaklık azaldıkça MÜP süresi uzayabilir. Proksimal ve bulbofasyal yerleşimli kaslarda MÜP'lerin daha kısa süreli olduğu bilinmektedir. *MÜP amplitüdü* sağlıklı bireylerde değişkenlik gösterebilir. Genellikle 100 mikrovolt-2 milivolt arasında değişmektedir. Amplitüd, yalnızca iğneye en yakın 2-12 kas lifi potansiyelini yansıttığı için, motor ünite sahası ve içerdiği kas lifi sayısı hakkında güvenilir bilgi vermeyebilir. İğnenin motor üniteye olan yakınlığı, motor üniteye artmış kas lifi sayısı, artmış kas lifi çapı ve ateşlenen kas liflerinin senkronizasyonu genliği etkilemektedir. *MÜP faz sayısı* senkronizasyon göstergesidir, ilgili motor üniteye ait kas liflerinin birbirlerine ne kadar yakın zamanda ateşlendikleri hakkında bilgi verebilir. Sağlıklı fizyolojide faz sayısı 2-4 arasındadır. Ancak artmış polifazi fizyolojik kaslarda %5-10, deltoidde %25 oranında görülebilir. Çoğu kas için polifazi görülme oranı üst sınırı %10, deltoid için %25 kabul edilmektedir. *MÜP dönüş sayısı*, faz sayısına benzer şekilde kas lifi ateşlenmesinin senkronizasyonunu göstermektedir. İğne hareketi ile izlenen dönüş çoğu kez motor ünite potansiyelinde ek bir faz olarak izlenebilir¹³⁶.

Bu çalışmada, kantitatif EMG'de, ALS grubuna ait hesaplanan motor ünite potansiyelleri sağlıklı kontrollere ait motor ünite potansiyellerine kıyasla daha uzun süreli ve daha yüksek amplitüdü idi, faz ve dönüş sayısı da daha fazla idi. Bulgular ALS hastalık tanımında mevcut kronik denervasyon (kollateral filizlenme ile reinnervasyon) bulguları ile uyumluydu. Deltoid kası hem ALS hem de sağlıklı kontrol grubunda distal yerleşimli kaslara kıyasla düşük amplitüdü idi. Bu bulgu konsantrik iğne elektrod ile tanımlanmış deltoid MÜP amplitüdlerinin el kaslarına kıyasla düşük olması bilgisi ile tutarlı idi¹⁴⁷. ALS hastalarında deltoid kasının hem faz sayısı, hem de dönüş sayısı distal yerleşimli kaslara kıyasla fazla idi. Bu bulgu deltoid kasının fizyolojisinin (%25 oranında polifazi) yanısıra, ALS'de distal yerleşimli el kaslarının reinnervasyon sürecine deltoid kasına kıyasla görece daha erken başlamış olması, deltoid kasının süregelen denervasyon ve reinnervasyon ile el kaslarına kıyasla daha geç karşılaşıyor olması ile izah edilebilmektedir. Bu zamansal farkın, temelde anatomik somatotopi ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Aksiyel ve proksimal kaslar büyük çoğunlukla medial inen motor traktus grubu (vestibuler spinal traktus, tektospinal traktus, retikulo spinal) etkisi altında iken,

ince becerilerden sorumlu distal yerleşimli taraf kasları büyük çoğunlukla lateral inen motor traktus grubu (kortikospinal ve rubrospinal) etkisi altındadır. Medial grup filogenetik ve ontogenetik açıdan daha yaşlı bir sistemdir, ekstremit ve beden hareketlerinin sinerjisi ve entegrasyonundan sorumludur. Lateral grup ise esas olarak distal ekstremit kaslarını kontrol eder, fleksor grup üzerine eksitatuvar etkisi ön plandadır, eksitatuvar etkisi monosinaptik iken, inhibitor etkisi disinaptiktir. Lateral grup üyesi kortikospinal traktus nöronları iki tiptir. Birincisinin aksonları omurilik aranöronları ile bağlantılıdır. Aranöronların bir kısmı spinal motonöronlar ile ilişkidir ve hareketin inen yolağında rol alır. İkinci tip nöronların aksonları omurilik ön boynuzunda sonlanır ve spinal motor nöronlar ile monosinaptik bağlantılıdır. Bu tip kortikospinal traktus nöronları kortikomotonöronal hücrelerdir ve distal hünarlı el becerileri için gerekli hareketlerden sorumludur. ALS patofizyolojisinde omurilik ön boynuz hücreleri ile direk bağlantılı kortikomotonöronların rolü ve el tenar yarısında direk bağlantıların daha yoğun olduğu iyi bilinmektedir ancak ön boynuz hücresi üzerinde her segmentte çok sayıda girdi olduğu, motor kontrolde tek bir doğrudan hat olmadığı akılda tutulmalıdır⁸⁹.

Sağlıklı fizyolojide motor ünite potansiyeli semiritmik ateşlenmektedir. İstemli kası ile kas gücünü arttırmanın iki olası yolu vardır; ya daha fazla motor ünite ateşlenmelidir (katılım) ya da ateşlenmiş olan motor ünite hızlanıp çakma frekansını arttırmalıdır (aktivasyon). Ateşlenmiş bir motor ünite çakma frekansını artırarak kasta aktin ve miyozin birleşmesini ve çapraz köprü oluşumunu arttıracaktır. İkinci depolarizasyonun aktin miyozin gevşemesinden daha önce olması durumunda da aktin miyozin arası mevcut çapraz köprüler daha sıkı içiçe geçecek ve kas gücü artacaktır. Aktin ve miyozin fibrilleri arasında bu kesişimin bir üst sınırı vardır, bu noktadaki çakma frekansı tetanik birleşme frekansı olarak adlandırılır ve sağlıklı kasta bu değer 30-50 Hz'dir. Sağlıklı fizyoloji kas gücünü arttırırken her iki yolu birden kullanır. İstemli kası ile ilk ateşlenen motor ünite potansiyeli 4-5 Hz frekansında kasiya başlar, kası şiddetti arttırıldıkça hızlanır ve Henneman'ın boyut prensibine göre 5:1 oranında, yani ilk ateşlenen MÜP'ün çakma frekansı 10 Hz'e çıktığında yeni bir motor ünite potansiyeli kasiya katılacaktır. Çoğu kas için maksimum ateşlenme frekansı 30-50 Hz olarak tanımlanmıştır. Bazı ballistik kasılmalarda 100 Hz'e kadar çıktığı ve soleus gibi bazı 'slow twitch' motor ünite baskın kaslarda 15 Hz'e kadar düştüğü istisnai durumlar bilinmektedir. İstemli kası sırasında aktivasyon santral kontrol ile, katılım ise periferik kontrol ile izah edilmektedir. Diğer bir deyişle, santral sinir sistemi hastalıklarında ya da hasta uyumu sağlanamadığı

durumlarda aktivasyon, nöropatik durumlarda ise katılım azalır. ALS, UMN ve AMN tutulumunun birlikte olduğu bir hastalık modeli olması nedeniyle, beklenen, aynı kasta hem aktivasyonun hem de katılımın azalması olacaktır. Bu çalışma, bu temel bilgilere dayanarak ALS’de seçici kas tutulum paternini kas özelinde çakma frekansı ve katılım özellikleri gözüyle araştırmayı hedeflemiştir.

Bu çalışmada, yalnızca iki motor üniteyi aktive edebilecek kısa süreli hafif sabit kası sırasındaki ortalama motor ünite ateşlenme frekansı ALS’de distal yerleşimli kaslarda sağlıklı kontrollerden daha yüksekti. ALS grubu içerisinde ise FDI kasının ortalama motor ünite ateşlenme frekansı ADM kasına kıyasla yüksekti. Ateşlenme frekansı, MÜP amplitüdü ve CMAP ile ilişkili bulunmasına karşın, UMN belirteçleri olan TST ve Turner skoru ile anlamlı ilişki bulunmadı, CMCT ile negatif ilişkili bulundu. Bulgular, Awaji kriterlerini karşılayan ALS grubunda, kasa özel görece sabit aktivasyon altında saptanmış olan bu yüksek çakma frekansının, AMN tutulumu lehine değerlendirilebileceğini düşündürdü. O halde ateşlenme frekansı bize AMN tutulumunun ALS’de distal kaslarda, distal kaslar içerisinde FDI’da daha belirgin olduğunu göstermiş oldu. Bulgular sırası ile ALS’de distal proksimal ve mediolateral (split hand) gradyenti desteklemekte, farkı yaratanın AMN dejenerasyonu olduğunu işaret etmekteydi.

2017 yılında deCarvalho ve ark. Multi MÜP analizi programını kullanarak motor ünite katılımındaki değişkenliği ardışık farkların ortalamasını (MCD) terminolojisini kullanarak belirlemiş, PLS ve omurilik lezyonlu hastalar ile spastisitesi olan ALS hastalarında MCD’nin anlamlı düşük olduğunu saptamışlardır. Bu bulgular ışığında UMN tutulumu olan olguların omurilik eksitabilitesinin arttığına ve motor ünitelerin ardışık ateşlenme hızlarındaki farkın azalmasının UMN bulgusu olarak kullanılabileceğine dikkat çekmişlerdir⁹².

Bu çalışmada ALS grubunun MCD değerleri sağlıklı kontrollere kıyasla yüksekti. Bu fark en belirgin FDI kasındaydı. Bulgular daha önce PLS ve spastisitesi olan ALS olgularında yapılmış çalışmaların sonuçlarının ışığında değerlendirildiğinde, olgularımızda hafif istemli kasıda sırasıyla ateşlenen motor ünite potansiyellerinin çakma frekansları arası farkın büyük ve değişken olması ön planda hasta grubumuzda belirgin AMN tutulumu varlığı ya da spinal eksitabilitede azalma lehine değerlendirilebilir.

Motor ünite potansiyellerinin ateşlenme frekansındaki değişkenlik her bir MÜP için iki farklı noktada değerlendirildi. Bunlardan ilki FRV (%), 15 sn’lik epokta motor ünite potansiyelinin semiritmik ateşlenmesindeki değişkenliği temsil etmekte idi. Hem ALS’de

hem de sağlıklı gönüllülerde deltoid kasının çakma frekansındaki değişkenlik ADM ve FDI'a kıyasla daha azdı. Buna karşın; FRV ALS grubunda özellikle distal yerleşimli ADM ve FDI kasları için değerlendirildiğinde sağlıklı kontrollerden daha yüksekti. Diğer bir deyişle ALS'de distal yerleşimli kaslar sağlıklı gönüllülerin distal yerleşimli kaslarına kıyasla daha sarsak ateşlenmekteydi. Bulgular distal-proksimal gradyenti desteklemekteydi.

Ateşlenme frekansındaki değişkenliğini değerlendiren diğer parametre VIPI idi. VIPI 20 satırda motor ünite potansiyelinin jitterini ölçmekte idi. VIPI grup içi kaslar arası farklı iken, gruplar arası fark saptanmadı. Buna göre; VIPI her iki grup için de deltoid kasında diğerlerine göre düşüktü. VIPI'nın hasta ve sağlıklı kontroller arasında benzer saptanması yöntemle ilişkilendirildi. Ateşlenme frekansını ölçme amaçlı yapılan 20 satırlık raster mod değerlendirmesi, yalnızca iki motor ünite ateşlettirecek kadar hafif istemli kası sırasında, motor ünite potansiyellerinin en düzenli çıktığı aralıkta yapılmıştır. Sonuçlar her ne kadar diğer parametreler ALS'de distal yerleşimli kaslarda AMN tutulumu lehine değişen oranlarda sonuçlanmış olsa da, bu nörojenik motor ünite potansiyellerinin belirli bir noktada kısa süreli de olsa sağlıklı MÜP'ten ayırt edilemeyecek kadar düzenli semiritmik çakabildiğini düşündürmüştür. Dikmen ve ark. 2016 yılında üst ve alt motor nöron tutulumu olan hastalar ile sağlıklı katılımcılarda motor ünitenin çakma frekansındaki değişkenliğini (VIPI) incelemiş ve motor nöron hastalığı tanılı olgularda bu değişkenliğin sağlıklılara kıyasla anlamlı artmış olduğunu göstermişlerdir. Farklı olarak söz konusu çalışmada en az 60 satırlık hesaplamalar, düzenli çakma aralığı şartı olmaksızın yapılmıştır.

Motor ünite potansiyellerinin ateşlenme frekansı (FR) arttıkça, ateşlenme frekansları arası fark (MCD) ve ateşlenme hızının değişkenliği (FRV) artmakta, 20 potansiyel çifti için hesaplanan ardışık potansiyeller arası interval değişkenliği (VIPI) azalmaktaydı. FR arttıkça, CMAP amplitüdlere, MRC skorları, SHI ve CMCT azalmaktaydı. Bu bulgular FR artışının, MCD ve FRV artışının ve VIPI düşüşünün AMN tutulumu ile ilişkili olduğunu desteklemektedir. Bunun yanı sıra; FDI kasına ait MÜP ateşlenme hızının değişkenliği (FRV), CMCT uzun saptanan ALS hastalarında CMCT normal olan gruba kıyasla daha düşüktü. Bu bulgu, diğer bulgular ile uyumlu idi ve UMN tutulumu varlığında MÜP ateşlenme frekansındaki değişkenliğin azaldığını, MÜP'lerin görece daha düzenli çıktığını göstermekte idi. MÜP ateşlenme frekansındaki azalmış değişkenlik, UMN sendromlarında tanımlanmış ve nöronun, hücre içi sabit akımların

etkisi ile kararlı bir platoya ulaşarak, küçük girdilerden etkilenmemesi, değişime direnmesi hipotezi ile izah edilmiştir¹⁴⁸.

ALS'de distal proksimal tutulum dağılımı iğne EMG bulguları-ateşlenme frekansı ve katılım özellikleri ile irdelenirken, çalışılan ekstremitede UMN tutulumu TMS üçlü uyarım tekniği ('triple stimulation technique' TST) ile arandı. TST, Magistris ve ark. tarafından santral motor ileti kusurunu sayısallaştırarak ölçmek amacıyla geliştirilmiş üçlü manyetik uyarım tekniğidir. Konvansiyonel TMS'de, merkezi motor yolaklarda inen potansiyellerin desenkronizasyonu, kaydedilen MEP yanıtının latansını, genliğini ve şeklini değişken kılmaktadır. TST, kolezyon tekniğini kullanarak MEP yanıtlarında gözlenen bu değişkenliği azaltmayı, tekrarlanabilir, kantitatif veriler elde etmeyi amaçlamıştır. TST'nin ALS hastalarında UMN tutulumunun tespitinde duyarlı ve özgül olduğu gösterilmiştir^{124,149,127}. Grapperon ve ark. 2021 yılında yayınladıkları, 6 ALS merkezinin katıldığı çok merkezli çalışmalarında, 98 ALS olgusunun ilk vizitlerinde iki yanlı ADM kasından kaydettikleri TST ve konvansiyonel TMS verilerini, ALSFRS_r ve UMN skorları ile birlikte değerlendirmişlerdir¹⁴⁹. Adı geçen çalışmada TST amplitüd oran azalması hastaların %62'sinde, konvansiyonel TMS amplitüd oran azalması %25'inde ve CMCT uzaması %16'sında saptanmış, TST ALSFRS_r ve UMN skoru ile ilişkili bulunmuştur. Yazarlar TST'yi ALS hastalarında UMN tutulumunun gösterilmesi için konvansiyonel TMS'ye kıyasla daha duyarlı ve klinik korelasyonu yüksek bir yöntem olarak rutin pratikte kullanılması için önermişlerdir.

Bu çalışmada ALS hastalarının tek taraflı ADM kasından kaydedilerek TST çalışılmıştır. TST amplitüd ve alan oranları beklenildiği üzere ALS olgularında sağlıklı gönüllülere kıyasla düşüktür. Buna paralel MEP latansı ve CMCT ALS hastalarında sağlıklı gönüllülere kıyasla uzundu. MEP latansı uzun saptanan ALS hastalarının kayıt kası olan ADM CMAP amplitüdü MEP latansı normal olgulara kıyasla daha düşük, buna karşın MRC toplam skoru daha yüksekti. Bulgular UMN kaynaklı sakatlığın klinik ve elektrofizyolojik özelliklerini işaret etmekteydi. ALS hastalarından 1'inde korteks uyartılamadı. Kalan 19 olgunun 12'sinde TST amplitüd oranı düşük, 7'sinde normaldi. TST amplitüd oranı düşük olan grup ile normal olan grup arasında çalışmada ele alınan diğer parametreler (CMAP, SHI, NI, F latansı, F persistansı, MRC skorları, UMN skoru, ALSFRS_r skoru, MÜP morfolojik, ateşlenme ve katılım özellikleri) açısından anlamlı fark saptanmadı. Bulgular, UMN tutulumunun, motor ünite ateşlenme ve rekrutman özellikleri başta olmak üzere araştırılan diğer parametreler kullanılarak gösterilmiş olan

farkların (distal-proksimal, mediolateral gradient) üzerinde etkisinin belirgin olmadığını düşündürmüştür.

Bu çalışmada SHI 5,2'nin altında olan 9 ALS hastası saptandı. SHI normal olan ALS hastaları ile düşük olan yani split hand'i olan hastalar karşılaştırıldığında FDI kasının motor ünite ateşlenme frekansının SHI düşük grupta, anlamlı olarak daha yüksek olduğu gösterildi. Bulgular, ADM ve FDI kasları üzerinden çalışıldığında motor ünite ateşlenme frekansı farkı split hand indeksini desteklemekteydi. Buna karşı TMS parametreleri SHI düşük olan ve normal olan grup arasında anlamlı farklılık göstermemekteydi.

SHI ile NI arasında pozitif bir ilişki izlendi. Bu bulgu anormal SHI'nin, ilerlemiş vakalarda daha belirgin olacağı yönünde değerlendirildi. SHI, FDI motor ünite potansiyellerinin ortalama ateşlenme frekansı ile negatif ilişkili bulundu. APB ve ADM MÜP'leri ile SHI arasında benzer bir ilişki gösterilemedi. Çalışmamızda, split hand bulgusunu temsil eden kas olarak FDI'n önemini, ateşlenme frekansı üzerinden bir kez daha göstermiş oldu.

Turner skoru, Del kasının motor ünite potansiyellerinin çakma frekansı ile ve FDI kasının ateşlenme hızının değişkenliği ile negatif ilişkiliydi. UMN skoru olan Turner skorunun etkisi motor ünite çakma frekansı özelinde UMN tutulumuna bağlı aktivasyon azalmasının gösterilebildiği deltoid kasında mümkün olmuştur. Distal yerleşimli kaslarda bu ilişkinin saptanamamış olması AMN tutulumunun elektrofizyolojik ölçümlerde baskın olması ile ilişkili olabilir. Öte yandan, bu bulgu ile indirekt olarak FDI kası için FRV artışı AMN tutulumu göstergesi olarak kabul edilebilir. Turner skoru TMS çalışmalarından MEP latansı ve CMCT ile pozitif ilişkili saptanırken, benzer bir klinik korelasyon TST ya da MEP/M oranı ile istatistiksel olarak gösterilemedi. ALSFR-r skoru ise yalnızca MRC skorları ile ilişkili bulundu, elektrofizyolojik yöntemler ile istatistiksel korelasyonu gösterilemedi. Bu bulgu, hasta sayısının az olması ve erken dönem ALS hastaları üzerinde yapılmış olması ile izah edilebilir.

Özetle, bu çalışmada ALS'de distal proksimal tutulum dağılımı ve nedeni, daha önce üzerinde çok fazla çalışılmamış motor ünite ateşlenme frekansı ve katılım özellikleri ile farklı kas gruplarında araştırılmış, UMN tutulumu TST ile aranmıştır. Klinik ve bazı elektrofizyolojik bulgular ALS'de distal yerleşimli kaslarda, özellikle FDI'da, etkilenmenin daha belirgin olduğunu göstermiş, distal-proksimal gradienti desteklemiştir. Distal yerleşimli kaslardan ADM'ye kıyasla FDI'da tutulumun ön planda olması

mediolateral gradyent-‘split hand’ bulgusunu düşündürmektedir. Bu çalışmada, bu farkları ortaya koyan elektrofizyolojik parametreler motor ünite ateşlenme frekansı (FR), ardışık iki motor ünite arasındaki ateşlenme frekansı farkı (MCD) ve motor ünite ateşlenme frekansı değişkenliği (FRV) olmuştur. Ateşlenme frekansı ve katılım özelliklerine ilişkin sonuçlar, distal kas tutulumunda AMN disfonksiyonunun baskın bir rol oynadığını akla getirmektedir. TST ile UMN tutulumunun distal-proksimal gradient üzerine etkisi gösterilememiştir. Distal proksimal tutulum dağılımında bulgular, her ne kadar altta yatan primer patolojinin AMN dejenerasyonu olduğunu işaret etse de, kullanılan elektrofizyolojik ölçümlerin son organ olan kas üzerinden yapılıyor olması, AMN tutulumunun, belki de temel neden olan UMN etkisini baskılamış olma olasılığını dışlatamamıştır.

KAYNAKLAR

1. Jaiswal MK. Riluzole and edaravone: A tale of two amyotrophic lateral sclerosis drugs. *Med Res Rev* 2019;39(2):733-748.
2. Babu S, Pioro EP, Li J, Li Y. Optimizing muscle selection for electromyography in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 2017;56(1):36-44.
3. Shayya L, Babu S, Pioro EP, Li J, Li Y. Distal Predominance of Electrodiagnostic Abnormalities in Early-Stage Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Muscle Nerve* 2018;58(3):389-395.
4. Gesslbauer B, Hruby LA, Roche AD, Farina D, Blumer R, Aszmann OC. Axonal components of nerves innervating the human arm. *Ann Neurol* 2017;82(3):396-408.
5. Pestronk A. Sporadic ALS, History [web page on the internet]. Neuromuscular Disease Center, WU, St Louis, MO, USA. <https://neuromuscular.wustl.edu>.
6. Katz JS, Dimachkie MM, Barohn RJ. Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Historical Perspective. *Neurol Clin* 2015;33(4):727-734.
7. Mehta P, Kaye W, Raymond J, Wu R, Larson T, Punjani R, Heller D, Cohen J, Peters T, Muravov O, Horton K. Prevalence of Amyotrophic Lateral Sclerosis - United States, 2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018;67(7):216-218.
8. Jordan H, Fagliano J, Rechtman L, Lefkowitz D, Kaye W. Population-based surveillance of amyotrophic lateral sclerosis in New Jersey, 2009-2011. *Neuroepidemiology* 2014;43(1):49-56.
9. Longinetti E, Fang F. Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: an update of recent literature. *Curr Opin Neurol* 2019;32(5):771-776.
10. Visser AE, Rooney JPK, D'Ovidio F, Westeneng HJ, Vermeulen RCH, Beghi E, Chio A, Logroscino G, Hardiman O, Veldink JH, van den Berg LH, Euro Mc. Multicentre, cross-cultural, population-based, case-control study of physical activity as risk factor for amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018;89(8):797-803.
11. Weisskopf MG, O'Reilly EJ, McCullough ML, Calle EE, Thun MJ, Cudkowicz M, Ascherio A. Prospective study of military service and mortality from ALS. *Neurology* 2005;64(1):32-37.
12. Farace C, Fenu G, Lintas S, Oggiano R, Pisano A, Sabalic A, Solinas G, Bocca B, Forte G, Madeddu R. Amyotrophic lateral sclerosis and lead: A systematic update. *Neurotoxicology* 2020;81:80-88.
13. Seals RM, Hansen J, Gredal O, Weisskopf MG. Physical Trauma and Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Population-Based Study Using Danish National Registries. *Am J Epidemiol* 2016;183(4):294-301.
14. Chen GX, Mannetje A', Douwes J, van den Berg LH, Pearce N, Kromhout H ve ark. Associations of Occupational Exposures to Electric Shocks and Extremely Low-Frequency Magnetic Fields With Motor Neuron Disease. *Am J Epidemiol* 2021; 190: 393-402.

15. Fondell E, Fitzgerald KC, Falcone GJ, O'Reilly EJ, Ascherio A. Early-onset alopecia and amyotrophic lateral sclerosis: a cohort study. *Am J Epidemiol* 2013;178(7):1146-1149.
16. Gallo V, Wark PA, Jenab M, Pearce N, Brayne C, Vermeulen R, Andersen PM, Hallmans G, Kyrozi A, Vanacore N, Vahdaninia M, Grote V, Kaaks R, Mattiello A, Bueno-de-Mesquita HB, Peeters PH, Travis RC, Petersson J, Hansson O, Arriola L, Jimenez-Martin JM, Tjonneland A, Halkjaer J, Agnoli C, Sacerdote C, Bonet C, Trichopoulou A, Gavrila D, Overvad K, Weiderpass E, Palli D, Quiros JR, Tumino R, Khaw KT, Wareham N, Barricante-Gurrea A, Fedirko V, Ferrari P, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Boeing H, Vigl M, Middleton L, Riboli E, Vineis P. Prediagnostic body fat and risk of death from amyotrophic lateral sclerosis: the EPIC cohort. *Neurology* 2013;80(9):829-838.
17. Byrne S, Walsh C, Lynch C, Bede P, Elamin M, Kenna K, McLaughlin R, Hardiman O. Rate of familial amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82(6):623-627.
18. Swinnen B, Robberecht W. The phenotypic variability of amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2014;10(11):661-670.
19. Marin B, Boumediene F, Logroscino G, Couratier P, Babron MC, Leutenegger AL, Copetti M, Preux PM, Beghi E. Variation in worldwide incidence of amyotrophic lateral sclerosis: a meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2017;46(1):57-74.
20. Parvizi J, Anderson SW, Martin CO, Damasio H, Damasio AR. Pathological laughter and crying: a link to the cerebellum. *Brain* 2001;124(Pt 9):1708-1719.
21. Bradley WG, Good P, Rasool CG, Adelman LS. Morphometric and biochemical studies of peripheral nerves in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 1983;14(3):267-277.
22. Tyzack GE, Luisier R, Taha DM, Neeves J, Modic M, Mitchell JS, Meyer I, Greensmith L, Newcombe J, Ule J, Luscombe NM, Patani R. Widespread FUS mislocalization is a molecular hallmark of amyotrophic lateral sclerosis. *Brain* 2019;142(9):2572-2580.
23. Peters OM, Ghasemi M, Brown RH, Jr. Emerging mechanisms of molecular pathology in ALS. *J Clin Invest* 2015;125(6):2548.
24. Caress JB, Ciarlone SL, Sullivan EA, Griffin LP, Cartwright MS. Natural history of muscle cramps in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 2016;53(4):513-517.
25. Beeldman E, Raaphorst J, Klein Twennaar M, de Visser M, Schmand BA, de Haan RJ. The cognitive profile of ALS: a systematic review and meta-analysis update. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87(6):611-619.
26. Phukan J, Pender NP, Hardiman O. Cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol* 2007;6(11):994-1003.
27. Ringholz GM, Appel SH, Bradshaw M, Cooke NA, Mosnik DM, Schulz PE. Prevalence and patterns of cognitive impairment in sporadic ALS. *Neurology* 2005;65(4):586-590.

28. Olney RK, Murphy J, Forsheew D, Garwood E, Miller BL, Langmore S, Kohn MA, Lomen-Hoerth C. The effects of executive and behavioral dysfunction on the course of ALS. *Neurology* 2005;65(11):1774-1777.
29. Beck M, Giess R, Magnus T, Puls I, Reiners K, Toyka KV, Naumann M. Progressive sudomotor dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73(1):68-70.
30. Santos-Bento M, de Carvalho M, Evangelista T, Sales Luis ML. Sympathetic sudomotor function and amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2001;2(2):105-108.
31. Geser F, Martinez-Lage M, Robinson J, Uryu K, Neumann M, Brandmeir NJ, Xie SX, Kwong LK, Elman L, McCluskey L, Clark CM, Malunda J, Miller BL, Zimmerman EA, Qian J, Van Deerlin V, Grossman M, Lee VM, Trojanowski JQ. Clinical and pathological continuum of multisystem TDP-43 proteinopathies. *Arch Neurol* 2009;66(2):180-189.
32. Hammad M, Silva A, Glass J, Sladky JT, Benatar M. Clinical, electrophysiologic, and pathologic evidence for sensory abnormalities in ALS. *Neurology* 2007;69(24):2236-2242.
33. Chio A, Mora G, Lauria G. Pain in amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol* 2017;16(2):144-157.
34. Eisen A, Kuwabara S. The split hand syndrome in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83(4):399-403.
35. Menon P, Kiernan MC, Yiannikas C, Stroud J, Vucic S. Split-hand index for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Neurophysiol* 2013;124(2):410-416.
36. Hu F, Jin J, Chen Q, Kang L, Jia R, Qin X, Liu X, Dang Y, Dang J. Dissociated lower limb muscle involvement in amyotrophic lateral sclerosis and its differential diagnosis value. *Sci Rep* 2019;9(1):17786.
37. Simon NG, Lee M, Bae JS, Mioshi E, Lin CS, Pfluger CM, Henderson RD, Vucic S, Swash M, Burke D, Kiernan MC. Dissociated lower limb muscle involvement in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol* 2015;262(6):1424-1432.
38. Wang ZL, Cui L, Liu M, Zhang K, Liu S, Ding Q, Hu Y. Reassessment of Split-Leg Signs in Amyotrophic Lateral Sclerosis: Differential Involvement of the Extensor Digitorum Brevis and Abductor Hallucis Muscles. *Front Neurol* 2019;10:565.
39. Khalaf R, Martin S, Ellis C, Burman R, Sreedharan J, Shaw C, Leigh PN, Turner MR, Al-Chalabi A. Relative preservation of triceps over biceps strength in upper limb-onset ALS: the 'split elbow'. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019;90(7):730-733.
40. Hamada Y, Kanbayashi T, Takahashi K, Kamiya H, Kobayashi S, Sonoo M. Weak shoulder and arm sparing signs in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 2022;65(3):311-316.
41. Wilbourn AJ. The "split hand syndrome". *Muscle Nerve* 2000;23(1):138.
42. Menon P, Vucic S. Utility of dissociated intrinsic hand muscle atrophy in the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *J Vis Exp* 2014(85).

43. Eisen A, Bede P. The strength of corticomotoneuronal drive underlies ALS split phenotypes and reflects early upper motor neuron dysfunction. *Brain Behav* 2021;11(12):e2403.
44. Wilbourn AJ. Clinical neurophysiology in the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis: the Lambert and the El Escorial criteria. *J Neurol Sci* 1998;160 Suppl 1:S25-29.
45. Lambert EH. Electromyography in amyotrophic lateral sclerosis. In: Norris FH, Kurland LT, editors. *Motor Neuron Diseases*. New York: Grune and Stratton. 1969: 135-153.
46. Brooks BR. El Escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Subcommittee on Motor Neuron Diseases/Amyotrophic Lateral Sclerosis of the World Federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Diseases and the El Escorial "Clinical limits of amyotrophic lateral sclerosis" workshop contributors. *J Neurol Sci* 1994;124 Suppl:96-107.
47. Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL, World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron D. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2000;1(5):293-299.
48. Traynor BJ, Codd MB, Corr B, Forde C, Frost E, Hardiman OM. Clinical features of amyotrophic lateral sclerosis according to the El Escorial and Airlie House diagnostic criteria: A population-based study. *Arch Neurol* 2000;57(8):1171-1176.
49. de Carvalho M, Dengler R, Eisen A, England JD, Kaji R, Kimura J, Mills K, Mitsumoto H, Nodera H, Shefner J, Swash M. Electrodiagnostic criteria for diagnosis of ALS. *Clin Neurophysiol* 2008;119(3):497-503.
50. Shefner JM, Al-Chalabi A, Baker MR, Cui LY, de Carvalho M, Eisen A, Grosskreutz J, Hardiman O, Henderson R, Matamala JM, Mitsumoto H, Paulus W, Simon N, Swash M, Talbot K, Turner MR, Ugawa Y, van den Berg LH, Verdugo R, Vucic S, Kaji R, Burke D, Kiernan MC. A proposal for new diagnostic criteria for ALS. *Clin Neurophysiol* 2020;131(8):1975-1978.
51. Chroni E, Howard RS, Spencer GT, Panayiotopoulos CP. Motor nerve conduction velocities calculated by F tacheodispersion in patients with anterior horn diseases. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1996;36(4):199-205.
52. Drory VE, Kovach I, Groozman GB. Electrophysiologic evaluation of upper motor neuron involvement in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2001;2(3):147-152.
53. Argyriou AA, Polychronopoulos P, Talelli P, Chroni E. F wave study in amyotrophic lateral sclerosis: assessment of balance between upper and lower motor neuron involvement. *Clin Neurophysiol* 2006;117(6):1260-1265.
54. Oguz Akarsu E, Sirin NG, Kocasoy Orhan E, Erbas B, Dede HO, Baslo MB, Idrisoglu HA, Oge AE. Repeater F-waves in amyotrophic lateral sclerosis:

- Electrophysiologic indicators of upper or lower motor neuron involvement? *Clin Neurophysiol* 2020;131(1):96-105.
55. Swash M, de Carvalho M. The Neurophysiological Index in ALS. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2004;5 Suppl 1:108-110.
 56. de Carvalho M, Swash M. Nerve conduction studies in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 2000;23(3):344-352.
 57. de Carvalho M, Lopes A, Scotto M, Swash M. Reproducibility of neurophysiological and myometric measurement in the ulnar nerve-abductor digiti minimi system. *Muscle Nerve* 2001;24(10):1391-1395.
 58. de Carvalho M, Scotto M, Lopes A, Swash M. Clinical and neurophysiological evaluation of progression in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 2003;28(5):630-633.
 59. de Carvalho M, Costa J, Swash M. Clinical trials in ALS: a review of the role of clinical and neurophysiological measurements. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2005;6(4):202-212.
 60. de Carvalho M, Scotto M, Lopes A, Swash M. Quantitating progression in ALS. *Neurology* 2005;64(10):1783-1785.
 61. Cheah BC, Vucic S, Krishnan AV, Boland RA, Kiernan MC. Neurophysiological index as a biomarker for ALS progression: validity of mixed effects models. *Amyotroph Lateral Scler* 2011;12(1):33-38.
 62. Vucic S, Rutkove SB. Neurophysiological biomarkers in amyotrophic lateral sclerosis. *Curr Opin Neurol* 2018;31(5):640-647.
 63. Cao B, Wei Q, Ou R, Zhang L, Hou Y, Chen Y, Shang H. Neurophysiological index is associated with the survival of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Neurophysiol* 2019;130(9):1730-1733.
 64. Xu LQ, Hu W, Guo QF, Lai LL, Xu GR, Chen WJ, Wang N, Zhang QJ. Median Nerve-Neurophysiological Index Correlates With the Survival of Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Front Neurol* 2020;11:570227.
 65. Barp A, Lizio A, Gerardi F, Tarlarini C, Mauro L, Sansone VA, Lunetta C. Neurophysiological indices in amyotrophic lateral sclerosis correlate with functional outcome measures, staging and disease progression. *Clin Neurophysiol* 2021;132(7):1564-1571.
 66. Menon P, Kiernan MC, Vucic S. ALS pathophysiology: insights from the split-hand phenomenon. *Clin Neurophysiol* 2014;125(1):186-193.
 67. Hannaford A, Higashihara M, Pavey N, van den Bos M, Geevasinga N, Vucic S, Menon P. Split-hand index: A diagnostic and prognostic marker in amyotrophic lateral sclerosis across varying regions of onset. *Clin Neurophysiol* 2021;132(9):2130-2135.
 68. Eisen A, Swash M. Clinical neurophysiology of ALS. *Clin Neurophysiol* 2001;112(12):2190-2201.
 69. Swash M. Shortening the time to diagnosis in ALS: the role of electrodiagnostic studies. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2000;1 Suppl 1:S67-72.

70. Daube JR, Rubin DI. Needle electromyography. *Muscle Nerve* 2009;39(2):244-270.
71. Dumitru D, Santa Maria DL. Positive sharp wave origin: evidence supporting the electrode initiation hypothesis. *Muscle Nerve* 2007;36(3):349-356.
72. de Carvalho M, Swash M. Physiology of the fasciculation potentials in amyotrophic lateral sclerosis: which motor units fasciculate? *J Physiol Sci* 2017;67(5):569-576.
73. Eisen A, Vucic S. Fasciculation potentials: a diagnostic biomarker of early ALS? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84(9):948.
74. Hansen S, Ballantyne JP. A quantitative electrophysiological study of motor neurone disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1978;41(9):773-783.
75. Bostock H. Estimating motor unit numbers from a CMAP scan. *Muscle Nerve* 2016;53(6):889-896.
76. Bostock H, Jacobsen AB, Tankisi H. Motor unit number index and compound muscle action potential amplitude. *Clin Neurophysiol* 2019;130(9):1734-1740.
77. Sirin NG, Oguz Akarsu E, Kocasoy Orhan E, Erbas B, Artug T, Dede HO, Baslo MB, Idrisoglu HA, Oge AE. Parameters derived from compound muscle action potential scan for discriminating amyotrophic lateral sclerosis-related denervation. *Muscle Nerve* 2019;60(4):400-408.
78. Kesim-Sahin O, Sirin NG, Erbas B, Artug T, Oguz-Akarsu E, Kocasoy-Orhan E, Baslo MB, Mammadova N, Emekli U, Oge AE. Compound muscle action potential scan and MScanFit motor unit number estimation during Wallerian degeneration after nerve transections. *Muscle Nerve* 2020;62(2):239-246.
79. McComas AJ. Motor unit estimation: anxieties and achievements. *Muscle Nerve* 1995;18(4):369-379.
80. Neuwirth C, Barkhaus PE, Burkhardt C, Castro J, Czell D, de Carvalho M, Nandedkar S, Stalberg E, Weber M. Motor Unit Number Index (MUNIX) detects motor neuron loss in pre-symptomatic muscles in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Clin Neurophysiol* 2017;128(3):495-500.
81. Neuwirth C, Nandedkar S, Stalberg E, Weber M. Motor unit number index (MUNIX): a novel neurophysiological technique to follow disease progression in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 2010;42(3):379-384.
82. Nandedkar SD, Barkhaus PE, Stalberg EV. Motor unit number index (MUNIX): principle, method, and findings in healthy subjects and in patients with motor neuron disease. *Muscle Nerve* 2010;42(5):798-807.
83. Neuwirth C, Barkhaus PE, Burkhardt C, Castro J, Czell D, de Carvalho M, Nandedkar S, Stalberg E, Weber M. Tracking motor neuron loss in a set of six muscles in amyotrophic lateral sclerosis using the Motor Unit Number Index (MUNIX): a 15-month longitudinal multicentre trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86(11):1172-1179.
84. Neuwirth C, Burkhardt C, Alix J, Castro J, de Carvalho M, Gawel M, Goedee S, Grosskreutz J, Lenglet T, Moglia C, Omer T, Schrooten M, Weber M. Quality Control of Motor Unit Number Index (MUNIX) Measurements in 6 Muscles in a Single-Subject "Round-Robin" Setup. *PLoS One* 2016;11(5):e0153948.

85. Stalberg E, Falck B, Sonoo M, Stalberg S, Astrom M. Multi-MÜP EMG analysis--a two year experience in daily clinical work. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1995;97(3):145-154.
86. Iani C, Stalberg E, Falck B, Bishoff C. New approaches to motor unit potential analysis. *Ital J Neurol Sci* 1994;15(9):447-459.
87. Stalberg E. Electrophysiological studies of reinnervation in ALS. *Adv Neurol* 1982;36:47-59.
88. Stalberg EV, Sonoo M. Assessment of variability in the shape of the motor unit action potential, the "jiggle," at consecutive discharges. *Muscle Nerve* 1994;17(10):1135-1144.
89. de Carvalho M, Eisen A, Krieger C, Swash M. Motoneuron firing in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Front Hum Neurosci* 2014;8:719.
90. de Carvalho M, Turkman A, Swash M. Motor unit firing in amyotrophic lateral sclerosis and other upper and lower motor neurone disorders. *Clin Neurophysiol* 2012;123(11):2312-2318.
91. Yalinay Dikmen P, Kocasoy Orhan E, Baslo MB. Analysis of motor unit firing characteristics in patients with motor neuron diseases. *Somatosens Mot Res* 2016;33(1):16-19.
92. de Carvalho M, Poliakov A, Tavares C, Swash M. Interplay of upper and lower motor neuron degeneration in amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Neurophysiol* 2017;128(11):2200-2204.
93. Sanders DB, Arimura K, Cui L, Ertas M, Farrugia ME, Gilchrist J, Kouyoumdjian JA, Padua L, Pitt M, Stalberg E. Guidelines for single fiber EMG. *Clin Neurophysiol* 2019;130(8):1417-1439.
94. Stalberg E, Schwartz MS, Trontelj JV. Single fibre electromyography in various processes affecting the anterior horn cell. *J Neurol Sci* 1975;24(4):403-415.
95. Rutkove S. Electrical impedance myography as a biomarker for ALS. *Lancet Neurol* 2009;8(3):226; author reply 227.
96. Hobson-Webb LD, Simmons Z. Ultrasound in the Diagnosis and Monitoring of Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Review. *Muscle Nerve* 2019;60(2):114-123.
97. Vucic S, Kiernan MC. Axonal excitability properties in amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Neurophysiol* 2006;117(7):1458-1466.
98. Bhattarai A, Egan GF, Talman P, Chua P, Chen Z. Magnetic Resonance Iron Imaging in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *J Magn Reson Imaging* 2022;55(5):1283-1300.
99. Hallett M. Transcranial magnetic stimulation and the human brain. *Nature* 2000;406(6792):147-150.
100. Vucic S, Ziemann U, Eisen A, Hallett M, Kiernan MC. Transcranial magnetic stimulation and amyotrophic lateral sclerosis: pathophysiological insights. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84(10):1161-1170.
101. Vucic S, Kiernan MC. Utility of transcranial magnetic stimulation in delineating amyotrophic lateral sclerosis pathophysiology. *Handb Clin Neurol* 2013;116:561-575.

102. Mills KR, Nithi KA. Peripheral and central motor conduction in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* 1998;159(1):82-87.
103. Miscio G, Pisano F, Mora G, Mazzini L. Motor neuron disease: usefulness of transcranial magnetic stimulation in improving the diagnosis. *Clin Neurophysiol* 1999;110(5):975-981.
104. Schulte-Mattler WJ, Muller T, Zierz S. Transcranial magnetic stimulation compared with upper motor neuron signs in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* 1999;170(1):51-56.
105. Rossini PM, Berardelli A, Deuschl G, Hallett M, Maertens de Noordhout AM, Paulus W, Pauri F. Applications of magnetic cortical stimulation. The International Federation of Clinical Neurophysiology. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 1999;52:171-185.
106. Eisen A, Pant B, Stewart H. Cortical excitability in amyotrophic lateral sclerosis: a clue to pathogenesis. *Can J Neurol Sci* 1993;20(1):11-16.
107. Mills KR, Nithi KA. Corticomotor threshold to magnetic stimulation: normal values and repeatability. *Muscle Nerve* 1997;20(5):570-576.
108. Geevasinga N, Menon P, Sue CM, Kumar KR, Ng K, Yiannikas C, Kiernan MC, Vucic S. Cortical excitability changes distinguish the motor neuron disease phenotypes from hereditary spastic paraplegia. *Eur J Neurol* 2015;22(5):826-831, e857-828.
109. Cantello R, Gianelli M, Civardi C, Mutani R. Magnetic brain stimulation: the silent period after the motor evoked potential. *Neurology* 1992;42(10):1951-1959.
110. Ziemann U, Netz J, Szelenyi A, Homberg V. Spinal and supraspinal mechanisms contribute to the silent period in the contracting soleus muscle after transcranial magnetic stimulation of human motor cortex. *Neurosci Lett* 1993;156(1-2):167-171.
111. Uozumi T, Tsuji S, Murai Y. Motor potentials evoked by magnetic stimulation of the motor cortex in normal subjects and patients with motor disorders. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991;81(4):251-256.
112. Grieve SM, Menon P, Korgaonkar MS, Gomes L, Foster S, Kiernan MC, Vucic S. Potential structural and functional biomarkers of upper motor neuron dysfunction in ALS. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2015;17(1-2):85-92.
113. Turner MR, Kiernan MC, Leigh PN, Talbot K. Biomarkers in amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol* 2009;8(1):94-109.
114. Geevasinga N, Menon P, Yiannikas C, Kiernan MC, Vucic S. Diagnostic utility of cortical excitability studies in amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Neurol* 2014;21(12):1451-1457.
115. Menon P, Geevasinga N, Yiannikas C, Howells J, Kiernan MC, Vucic S. Sensitivity and specificity of threshold tracking transcranial magnetic stimulation for diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis: a prospective study. *Lancet Neurol* 2015;14(5):478-484.
116. Tankisi H, Nielsen CS, Howells J, Cengiz B, Samusyte G, Koltzenburg M, Blicher JU, Moller AT, Pughdahl K, Fuglsang-Frederiksen A, de Carvalho M, Bostock H.

- Early diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis by threshold tracking and conventional transcranial magnetic stimulation. *Eur J Neurol* 2021;28(9):3030-3039.
117. Kujirai T, Caramia MD, Rothwell JC, Day BL, Thompson PD, Ferbert A, Wroe S, Asselman P, Marsden CD. Corticocortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol* 1993;471:501-519.
 118. Nakamura H, Kitagawa H, Kawaguchi Y, Tsuji H. Intracortical facilitation and inhibition after transcranial magnetic stimulation in conscious humans. *J Physiol* 1997;498 (Pt 3):817-823.
 119. Hanajima R, Ugawa Y, Terao Y, Sakai K, Furubayashi T, Machii K, Kanazawa I. Paired-pulse magnetic stimulation of the human motor cortex: differences among I waves. *J Physiol* 1998;509 (Pt 2):607-618.
 120. Chen R, Tam A, Butefisch C, Corwell B, Ziemann U, Rothwell JC, Cohen LG. Intracortical inhibition and facilitation in different representations of the human motor cortex. *J Neurophysiol* 1998;80(6):2870-2881.
 121. Ziemann U, Winter M, Reimers CD, Reimers K, Tergau F, Paulus W. Impaired motor cortex inhibition in patients with amyotrophic lateral sclerosis. Evidence from paired transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 1997;49(5):1292-1298.
 122. Vucic S, Howells J, Trevillion L, Kiernan MC. Assessment of cortical excitability using threshold tracking techniques. *Muscle Nerve* 2006;33(4):477-486.
 123. Magistris MR, Rosler KM, Truffert A, Myers JP. Transcranial stimulation excites virtually all motor neurons supplying the target muscle. A demonstration and a method improving the study of motor evoked potentials. *Brain* 1998;121 (Pt 3):437-450.
 124. Magistris MR, Rosler KM, Truffert A, Landis T, Hess CW. A clinical study of motor evoked potentials using a triple stimulation technique. *Brain* 1999;122 (Pt 2):265-279.
 125. Komissarow L, Rollnik JD, Bogdanova D, Krampfl K, Khabirov FA, Kossev A, Dengler R, Bufler J. Triple stimulation technique (TST) in amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Neurophysiol* 2004;115(2):356-360.
 126. Kleine BU, Schelhaas HJ, van Elswijk G, de Rijk MC, Stegeman DF, Zwarts MJ. Prospective, blind study of the triple stimulation technique in the diagnosis of ALS. *Amyotroph Lateral Scler* 2010;11(1-2):67-75.
 127. Rosler KM, Truffert A, Hess CW, Magistris MR. Quantification of upper motor neuron loss in amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Neurophysiol* 2000;111(12):2208-2218.
 128. Kleyweg RP, van der Meche FG, Schmitz PI. Interobserver agreement in the assessment of muscle strength and functional abilities in Guillain-Barre syndrome. *Muscle Nerve* 1991;14(11):1103-1109.
 129. Turner MR, Cagnin A, Turkheimer FE, Miller CCJ, Shaw CE, Brooks DJ, Leigh PN, Banati, RB. Evidence of widespread cerebral microglial activation in amyotrophic lateral sclerosis: an 11C R-PK1195 positron emission tomography study. *Neurobiol. Dis* 2004;15(3):601-609.

130. Bohannon RW, Smith MB. Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity. *Phys Ther* 1987;67(2):206-207.
131. Meseguer-Henarejos AB, Sanchez-Meca J, Lopez-Pina JA, Carles-Hernandez R. Inter- and intra-rater reliability of the Modified Ashworth Scale: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Phys Rehabil Med* 2018;54(4):576-590.
132. Cedarbaum JM, Stambler N, Malta E, Fuller C, Hilt D, Thurmond B, Nakanishi A. The ALSFRS-R: a revised ALS functional rating scale that incorporates assessments of respiratory function. BDNF ALS Study Group (Phase III). *J Neurol Sci* 1999;169(1-2):13-21.
133. Koc F, Balal M, Demir T, Alparslan ZN, Sarica Y. Adaptation to Turkish and Reliability Study of the Revised Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale (ALSFRS-R). *Noro Psikiyatr Ars* 2016;53(3):229-233.
134. Oh SJ. *Clinical electromyography: nerve conduction studies*. 3rd ed. Lippincott Williams and Wilkins; 2002.
135. Stalberg E, van Dijk H, Falck B, Kimura J, Neuwirth C, Pitt M, Podnar S, Rubin DI, Rutkove S, Sanders DB, Sonoo M, Tankisi H, Zwarts M. Standards for quantification of EMG and neurography. *Clin Neurophysiol* 2019;130(9):1688-1729.
136. Preston D, Shapiro B. *Electromyography and neuromuscular disorders*. 4th edition. Philadelphia Elsevier; 2021. p. 107–33.
137. de Carvalho MA, Pinto S, Swash M. Paraspinal and limb motor neuron involvement within homologous spinal segments in ALS. *Clin Neurophysiol* 2008;119(7):1607-1613.
138. Gawel M, Kuzma M, Szmidt E, Kaminska A. Are we really closer to improving the diagnostic sensitivity in ALS patients with Awaji criteria? *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2014;15(3-4):257-261.
139. Boeckstein WA, Kleine BU, Hageman G, Schelhaas HJ, Zwarts MJ. Sensitivity and specificity of the 'Awaji' electrodiagnostic criteria for amyotrophic lateral sclerosis: retrospective comparison of the Awaji and revised El Escorial criteria for ALS. *Amyotroph Lateral Scler* 2010;11(6):497-501.
140. Johnsen B, Pughdahl K, Fuglsang-Frederiksen A, Kollewe K, Paracka L, Dengler R, Camdessanche JP, Nix W, Liguori R, Schofield I, Maderna L, Czell D, Neuwirth C, Weber M, Drory VE, Abraham A, Swash M, de Carvalho M. Diagnostic criteria for amyotrophic lateral sclerosis: A multicentre study of inter-rater variation and sensitivity. *Clin Neurophysiol* 2019;130(2):307-314.
141. Eisen A, Kiernan M, Mitsumoto H, Swash M. Amyotrophic lateral sclerosis: a long preclinical period? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85(11):1232-1238.
142. Kuwabara S, Mizobuchi K, Ogawara K, Hattori T. Dissociated small hand muscle involvement in amyotrophic lateral sclerosis detected by motor unit number estimates. *Muscle Nerve* 1999;22(7):870-873.
143. Kuwabara S, Sonoo M, Komori T, Shimizu T, Hirashima F, Inaba A, Misawa S, Hatanaka Y, Tokyo Metropolitan Neuromuscular Electrodiagnosis Study G.

- Dissociated small hand muscle atrophy in amyotrophic lateral sclerosis: frequency, extent, and specificity. *Muscle Nerve* 2008;37(4):426-430.
144. Flament D, Goldsmith P, Buckley CJ, Lemon RN. Task dependence of responses in first dorsal interosseous muscle to magnetic brain stimulation in man. *J Physiol* 1993;464:361-378.
 145. Menon P, Bae JS, Mioshi E, Kiernan MC, Vucic S. Split-hand plus sign in ALS: differential involvement of the flexor pollicis longus and intrinsic hand muscles. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2013;14(4):315-318.
 146. Sonoo M, Takahashi K, Hamada Y, Hokkoku K, Kobayashi S. Split-finger syndrome in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020;91(11):1235-1236.
 147. Ertekin C. *Santral ve periferik EMG* 2006, ISBN 975-00629-0-6. Normal bireylerde EMG, duysal ve motor iletim değerleri
 148. Lee RH, Heckman CJ. Bistability in spinal motoneurons in vivo: systematic variations in rhythmic firing patterns. *J Neurophysiol* 1998;80(2):572-582.
 149. Grapperon AM, Verschueren A, Jouve E, Morizot-Koutlidis R, Lenglet T, Pradat PF, Salachas F, Bernard E, Delstanche S, Maertens de Noordhout A, Guy N, Danel V, Delval A, Delmont E, Rolland AS, Pulse Study G, Jomir L, Devos D, Wang F, Attarian S. Assessing the upper motor neuron in amyotrophic lateral sclerosis using the triple stimulation technique: A multicenter prospective study. *Clin Neurophysiol* 2021;132(10):2551-2557.

FORMLAR

ALS'de distal proksimal tutulum dağılımının motor ünite ateşlenme ve katılım özellikleri ile ilişkisinin QEMG, MÜP analizi ve TST ile incelenmesi

HASTA TAKİP FORMU-Klinik

Hasta Adı :

Tarih:

Yaşı:

Hasta No:

Cinsiyeti:

Telefon:

Adres:

TC No:

Yönlendiren hekim/merkez:

Şikayet:

Şikayet başlangıç tarihi:

Öykü:

Başlangıç bölgesi: Bulber UE R L AE R L

Yayılım patterni:

Bilinen ek hastalık:

DM: Var Yok

Rutin EMG (yapılmış eski inceleme var ise):

Riluzol: Var Yok

NÖROLOJİK MUAYENE

Konuşma

Göz sıkma /OOC

Islık çalma/ OOris

Dilde atrofi var yok

Dil hareketleri

Dilde fasikülasyon var

yok

Myerson +/- Palmomenta +/- Snout +/- Çene +/- Gag Azalmış N

Artmış

MRC sum score (bilateral): TOPLAM:

R

L

Deltoid:

Biceps:

Bilek ekstansiyonu:

ILP:

QF:

TA:

MRC-Distal kaslar

R L

FDI:

APB:

ADM:

Split Hand Var Yok

DTR



UMN tutulum skalası: (bilateralse 2 puan tek taraflı ise 1 puan) (Turner

2004) **TOPLAM:**

Artmış Biceps Refleksi:

Artmış Supinator Refleksi:

Artmış Triseps Refleksi:

Artmış Finger fleksor Refleksi:

Artmış Knee Refleksi:

Artmış Ankle Refleksi:

Babinski:

Artmış çene refleksi:

Özet

Bulber	UMN	AMN	Mikst (.....>.....)
UE			
R	UMN	AMN	Mikst (.....>.....)

L	UMN	AMN	Mikst (.....>.....)
AE			
R	UMN	AMN	Mikst (.....>.....)
L	UMN	AMN	Mikst (.....>.....)

ALS (El Escorial) : Kesin () Muhtemel () Muhtemel lab destekli () Olası ()

Kesin ALS

- Üç bölgede üst ve alt motor nöron bulguları

Olası ALS

- İki bölgede üst ve alt motor nöron bulgularıyla birlikte en azından bazı üst motor nöron tutulumu bulgularının alt motor nöron tutulumu bulgularının daha üstünde yer alması

Olası ALS-Laboratuvar destekli

- Bir ya da birden çok üst motor nöron tutulumu bulgusu ve EMG ile en az iki bölgede alt motor nöron bulgusuna rastlanması

Mümkün ALS

- Bir bölgede üst ve alt motor nöron bulgularının birlikte olması,
- İki ya da daha çok bölgede üst motor nöron bulgularının olması veya
- Üst motor nöron bulgularının alt motor nöron bulgularının üstünde yer almaksızın, iki bölgede üst ve alt motor nöron bulgularının olması

Awaji: Kesin () Muhtemel () Olası ()

Table 2

Awaji-shima consensus recommendations for the application of electrophysiological tests to the diagnosis of ALS, as applied to the revised El Escorial Criteria (Airlie House 1998)

1. Principles (from the Airlie House criteria)
The diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis [ALS] requires
(A) the presence of
(1) evidence of lower motor neuron (LMN) degeneration by clinical, electrophysiological or neuropathological examination
(2) evidence of upper motor neuron (UMN) degeneration by clinical examination; and
(3) progressive spread of symptoms or signs within a region or to other regions, as determined by history, physical examination, or electrophysiological tests
(B) the absence of
(1) electrophysiological or pathological evidence of other disease processes that might explain the signs of LMN and/or UMN degeneration, and
(2) neuroimaging evidence of other disease processes that might explain the observed clinical and electrophysiological signs
2. Diagnostic categories
Clinically definite ALS is defined by clinical or electrophysiological evidence by the presence of LMN as well as UMN signs in the bulbar region and at least two spinal regions or the presence of LMN and UMN signs in three spinal regions
Clinically probable ALS is defined on clinical or electrophysiological evidence by LMN and UMN signs in at least two regions with some UMN signs necessarily rostral to (above) the LMN signs
Clinically possible ALS is defined when clinical or electrophysiological signs of UMN and LMN dysfunction are found in only one region; or UMN signs are found alone in two or more regions; or LMN signs are found rostral to UMN signs. Neuroimaging and clinical laboratory studies will have been performed and other diagnoses must have been excluded

These recommendations emphasize the equivalence of clinical and electrophysiological tests in establishing neurogenic change in bodily regions. The category of "Clinically Probable Laboratory-Supported ALS" is rendered redundant.

Awaji için muayene tablosu:

	Brainstem	Cervical	Thoracic	Lumbosacral
Lower motor neuron signs weakness, atrophy, fasciculations	• jaw, face, • palate, • tongue, • larynx	• neck, arm, • hand, • diaphragm	• back, • abdomen	• back, • abdomen, • leg, foot
Upper motor neuron signs pathologic spread of reflexes, clonus, etc.	• clonic jaw jerk, • gag reflex, • exaggerated snout reflex, • pseudobulbar features, • forced yawning, • pathologic DTRs, • spastic tone	• clonic DTRs, • Hoffmann reflex, • pathologic DTRs, • spastic tone, • preserved reflex in weak wasted limb	• loss of superficial abdominal reflexes, • pathologic DTRs, • spastic tone	• clonic DTRs, • extensor plantar response, • pathologic DTRs, • spastic tone, • preserved reflex in weak, wasted limb

Table 4

Awaji için EF tanı tablosu:

Table 1

Criteria for detection of neurogenic change by needle EMG in the diagnosis of ALS (see also Table 4 for definitions of terms)

1. For the evaluation of LMN disease in ALS in any given body region clinical and electrophysiological abnormalities have equal diagnostic significance
2. EMG features of chronic neurogenic change must be found, for example
 - (a) MUPs of increased amplitude and increased duration, usually with an increased number of phases, as assessed by qualitative or quantitative studies
 - (b) Decreased motor unit recruitment, defined by rapid firing of a reduced number of motor units. In limbs affected by clinical features of significant UMN abnormalities, rapid firing may not be achieved
 - (c) Using a narrow band pass filter (500 Hz to 5 kHz) unstable and complex MUPs will be observed in most cases of ALS
3. In ALS fbs-sw are usually recorded in strong, non-wasted, muscles
4. In the presence of chronic neurogenic change on needle EMG in ALS, fasciculation potentials (FPs), preferably of complex morphology, are equivalent to fibrillations and positive sharp waves (fbs-sw) in their clinical significance

Awaji için ileti incelemelerinde dışlama kriterleri:

Table 3

Use of nerve conduction studies in ALS: exclusion of other disorders

The following are compatible with ALS:

1. Normal SNAP amplitude and sensory conduction velocities (CV) in the absence of concomitant entrapment or other neuropathies. Mildly reduced SNAP amplitudes and CVs in the presence of neuropathy of identified aetiology are acceptable
2. Motor CV >75% of the lower limit of normal, and minimum F-wave latency <130% of the upper limit of normal
3. Distal CMAP latency and duration <150% of normal
4. Absence of conduction block (CB) and of pathological temporal dispersion, as defined by baseline-negative CMAP area reduction on proximal versus distal stimulation >50% when distal baseline-negative peak CMAP amplitude is large enough to allow such assessment (usually >1 mV). A proximal negative peak CMAP duration <30% of the distal value suggests CB

Spastisite saptanırsa doldurulacaktır.

The modified Ashworth scale	
0	No increase in tone
1	Slight increase in muscle tone, manifested by a catch and release or minimal resistance through the remainder (less than half) of the ROM when the affected part(s) is moved in flexion or extension
2	More marked increase in muscle tone through most of the ROM, but affected part(s) easily moved
3	Considerable increase in muscle tone, passive movement difficult
4	Affected part(s) rigid in flexion or extension

Çalışılan UE:

Ashworth:

Refleks:

Atrofi:

Tablo 1. Amiyotrofik lateral skleroz fonksiyonel derecelendirme skalası (ALSFDS)

Değerlendirilen bulgu	Puan	Değerlendirilen bulgu	Puan
1- Konuşma		Kendine bakım için yardımcıya gereksinim duyuyor	1
Normal konuşma	4	Tam bağımlı	0
Saptanabilir konuşma bozukluğu	3	7- Yatakta dönme ve örtünme	
Tekrarlamalarla anlaşılabilen konuşma	2	Normal	4
Sessiz iletişim ile beraber konuşma	1	Biraz yavaş ve beceriksiz fakat yardım gerekmiyor	3
Anlamlı bir konuşma yok	0	Güçlkle de olsa dönebiliyor ve örtünebiliyor	2
2- Salya		Eylemi başlatsa bile yatakta dönemiyor ve örtünemiyor	1
Normal	4	Yapamıyor	0
Az, fakat ağızda belirgin salya artışı; gece salya akması	3	8- Yürüme	
Ağızda orta derecede salya artışı; minimal salya akması	2	Normal	4
Ağızda belirgin salya artışı ile birlikte salya akması	1	Erken evre ambulasyon güçlükleri var	3
Sürekli mendil kullanacak kadar artmış salya akması	0	Yardımla yürüyebiliyor	2
3- Yutma		Sadece non-ambulator fonksiyonel hareket var	1
Normal	4	Amaçlı bacak hareketi yok	0
Erken yutma problemleri, ara sıra tıkanma	3	9- Merdiven çıkma	
Alınan gıdaların kıvamında değişiklik	2	Normal	4
Beslenme tüpüne ihtiyaç duyma	1	Yavaş	3
Ağız yolu ile beslenememe; parenteral veya enteral beslenme	0	Hafif dengesizlik veya yorgunluk var	2
4- El yazısı		Yardıma gereksinim duyuyor	1
Normal	4	Çıkamıyor	0
Yavaş veya baştan savma gibi; bütün kelimeler okunaklı	3	10- Dispne	
		Yok	4
Bazı kelimeler okunamıyor	2	Yürümekle ortaya çıkan dispne	3
Kalem tutabiliyor, fakat yazamıyor	1	Yemek, banyo, giyinme gibi günlük yaşam aktivitelerinin bir veya birkaçında ortaya çıkan dispne	2
Kalemi kavrayamıyor	0	Oturur veya yatarken istirahat halinde ortaya çıkan dispne	1
5A- Gastrostomizis; Çatal bıçak kullanma		Mekanik solunum desteği gerektiğini düşündüren belirgin solunum güçlüğü var	0
Normal	4	11- Ortopne	
Yavaş ve beceriksiz, fakat yardım gerektirecek düzeyde değil	3	Yok	4
Yavaş ve beceriksiz olsa da çoğu yiyecekleri kesebilir; bazen yardıma ihtiyaç duyabilir	2	Bazen uyku esnasında ortaya çıkan nefes darlığı (yatarken rutin olarak 2'den fazla yastığa gereksinim duymuyor)	3
Yiyecekler başkası tarafından kesilmekte fakat halen yavaş da olsa kendisi yiyebilir	1	Uyku sırasında ikiden fazla sayıda yastığa gereksinim var	2
Başkası tarafından besleniyor	0	Ancak oturarak uyuyabiliyor.	1
5B- Gastrostomili; Çatal bıçak kullanma		Ortopne nedeniyle uyuyamıyor	0
Normal	4	12- Solunum yetmezliği	
Beceriksiz fakat bağımsız olarak bütün işlemleri yapabiliyor	3	Yok	4
Sadece gastrotomiye ağız kapamak için yardıma ihtiyaç duyuyor	2	Aralıklı BİPAP kullanma gereksinimi var	3
Bakıcı desteğine azda olsa gereksinim duyuyor	1	Geceleri sürekli BİPAP uygulaması gereksinimi var	2
İşlemin her aşamasında bağımlı	0	Gece ve gündüz sürekli BİPAP uygulaması gereksinimi var	1
6- Giyinme ve kendine bakım		Entübasyon veya trakeostomi yoluyla invaziv mekanik ventilatör kullanmaya gereksinimi var	0
Normal	4	Toplam puan	/48
Az ya da çok çaba ile bağımsız ve tam kendine bakım	3		
Bazen yardıma veya destek yöntemlerine gereksinim duyuyor	2		

GÖNÜLLÜ BİLGİLENDİRME VE ONAY FORMU

I-Araştırmayla İlgili Bilgiler:

1. Bir araştırma projesine davet edilmektesiniz. Bu projenin adı “**ALS’DE DİSTAL PROKSİMAL TUTULUM DAĞILIMININ MOTOR ÜNİTE ATEŞLENME VE KATILIM ÖZELLİKLERİ İLE İLİŞKİSİNİN QEMG, MÜP ANALİZİ VE TST İLE İNCELENMESİ**” dir.
2. Bu çalışmanın amacı hastalığınız tanısında kullanılan tetkiklerin duyarlılığını test etmek ve ileride bu tanısal tetkiklerin pratik kullanımlarına katkıda bulunmaktır.
3. Bu çalışma kapsamında klinik ve muayene bulgularınız, elektromiyografi (EMG) ve transkranyal manyetik stimülasyon (TMS) incelemenizde tespit edilen değerler gözden geçirilecektir. Çalışma süresince tetkiklerinizin yapılması amacıyla tek bir vizite gelmeniz planlanmıştır.
4. EMG, sinirlerin ve kasların elektriksel özelliklerinin değerlendirildiği bir inceleme yöntemidir. İki aşamada yapılmaktadır: Sinir ileti incelemeleri ve kasların incelenmesi.

Sinir ileti incelemeleri; kol, bacak veya diğer vücut kısımlarında seçilen bazı sinirlerin duyu alanında cilt üzerine yerleştirilen bir uyarıcı ve bir de alıcı (elektrot) aracılığı ile düşük şiddette elektrik akımı verilerek, elde edilen yanıtların değerlendirilmesidir. Elektrik akımı verildiği yerde hoş gitmeyen fakat dayanılabilir bir his oluşturur. Elektrikle uyarım ile inceleme sırasında ortaya çıkan ağrı/hoş olmayan his dışında beklenen bir yan etkisi ya da kalıcı bir zararı yoktur. Her yaş grubunda ve herkese yapılabilir; kalp pili veya beyin pili bulunan hastalarda sinir ileti incelemeleri yapılması tercih edilmez. Bu inceleme yöntemleri yarım yüzyıldır rutin olarak uygulanan araştırma yöntemleridir, hasta ya da gönüllüler üzerine herhangi bir zararı yoktur. Sinir ileti incelemeleri doktor veya bu konuda deneyimli bir EMG teknisyeni tarafından doktor gözetiminde yapılmaktadır. İnceleme süresi yapılması düşünülen işlemin kapsamına göre 15-45 dakika arasındadır.

Kasların incelenmesi, iğne şeklinde bir elektrot kol, bacak veya diğer vücut kısımlarında seçilen bir kas içine yerleştirilerek kastaki elektriksel aktiviteler incelenir. Kullanılan elektrot, enjeksiyon iğnelerine benzer boyut ve görünümündedir. Bu elektrotlar tek kullanımlıdır, her hastada yeni bir iğne kullanılır ve bu iğne inceleme bittikten sonra atılır. Elektrot iğnesinin kas içine yerleştirilmesi sırasında duyulan ağrı kas içine ilaç enjeksiyonu yapılması sırasında duyulan ağrıya benzer; fakat EMG’de herhangi bir madde enjeksiyonu yapılmadığı için ağrı daha az şiddetlidir. Her bir kasın incelenmesi 10-30 dakika arasında sürer. Bu süre içinde iğne kas içinde tutulur. Kas içinde değişik yerlerden kayıt alma amacıyla iğnenin yönü ve yerinin birkaç kez değiştirilmesi gerekebilir. Bu işlemler genellikle ağrısızdır veya katlanılabilir derecede hafif şiddette bir ağrı oluşturur. Bir EMG tetkikinde incelenmesi gereken kas sayısı düşünülen tanıya göre değişir; genellikle 1-10 arası sayıda kas incelenir. Ender olarak, incelenen kaslar içinde geçici bir kan birikimi oluşabilir. Çok daha ender olarak bazı

kaslarının incelenmesi sırasında, komşu doku ve organlarda geçici olumsuz etkiler ortaya çıkabilir. İleri derecede kan pıhtılaşma bozukluğu olan veya kan pıhtılaşmasını engelleyen ilaç kullanan hastalarda zorunlu olmadıkça EMG incelemesi yapılmaz. Kasların EMG ile incelenmesi doktor tarafından yapılır.

Bu araştırma kapsamında bileğinizden, cilt üzerine değen uyarıcılar kullanılarak elektrik uyarısı verilecek ve el çevresi kaslarında yüzeysel alıcılar ile kayıt yapılacaktır. Tek bir taraftan olamk üzere toplam iki kasınızdan ayrı ayrı ölçüm alınacaktır. Ek olarak, elektrik uyarısı olmadan kolunuzda bulunan kaslardan iğne ile kayıtlama yapılacaktır. Bu esnada incelenen kası hafifçe kasmanız ve sabit tutmanız istenecektir. Kas içine iğne ile herhangi bir madde verilmeyecektir. İnceleme sırasında katılımcılar sırt üstü yatar pozisyonda veya oturur pozisyonda olacaklardır.

Transkranyal manyetik uyarım (TMS) yöntemi ile başınızdan manyetik uyarım uygulanacaktır. Bu uygulama sırasında başınızın üzerine bir cihaz ancak değecek kadar yaklaştırılarak ard arda uyarımlar verilecektir. Bu uyarımlar sırasında ağrı hissetmeyeceksiniz. Bir ses (“çat-çat-çat” şeklinde) duyacaksınız. Genellikle başınız üzerindeki deride bir karıncalanma, seyirme hissi duymanız da mümkündür. Uyarımların küçük bir kısmında kol ve bacaklarınızda bir sıçrama da görebilir veya hissedebilirsiniz. Bunların tümü beyninizin, başınızdaki bazı sinirlerin veya kasların uyarılmasına bağlıdır. Uygulama sırasında yüz ve el kaslarınız üzerine yapıştırılan kayıt elektrodlarından kas faaliyetiniz kaydedilecek, bu kayıtlama size bir rahatsızlık vermeyecektir.

TMS nin, kafasının içinde cerrahi yöntemle (çeşitli beyin ameliyatları) veya kaza sonucu girmiş metal bir cisim bulunan, kalp pili taşıyan, epilepsisi (sara hastalığı) ya da bilinen ağır bir beyin hastalığı olanlar dışındaki kişilerde önemli bir yan etkisi yoktur. Bu çalışmada uygulanacak olan ardısıra uyarımın epilepsi nöbetleri oluşturmamasından korkulmuşsa da, böyle yan etkilerin ortaya çıkmayacağı güvenlik sınırları belirlenmiştir ve bu çalışmada söz konusu protokollerin belirlediği güvenlik sınırları içerisinde kalınacaktır.

5. Araştırma sırasında iğne EMG incelemesi sırasında ender olarak kas içerisinde az miktarda geçici kan birikimi gelişme riski vardır. Riski azaltmak amacıyla inceleme sonrasında elle kompresyon yapılacaktır. Bu kan birikimi geçicidir.
6. Bu çalışmada, hastalığınızı tanımadaki kullanılan tetkiklerinin daha iyi anlaşılması ve pratik kullanımlarında yararlı bilgilere ulaşılması amaçlanmıştır.
7. Bu çalışma İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı EMG laboratuvarında yapılacaktır ve yaklaşık 80 gönüllünün katılımı planlanmıştır.
8. Çalışmanın tahmini süresi 2 yıl olarak belirlenmiştir.

II-Gönüllünün Haklarıyla İlgili Bilgiler:

1. Bu araştırma kapsamında hastalığınıza yönelik bir tedavi yapılmayacaktır.
2. Araştırmaya katılım tamamen gönüllülük ilkesine bağlı olup katılmayı reddetmeniz herhangi bir cezaya ya da elde edilecek herhangi bir yararın kaybedilmesine kesinlikle yol açmayacaktır.
3. Aynı şekilde araştırmaya katılmayı kabul ettikten sonra da araştırmanın herhangi bir yerinde hiçbir neden göstermeksizin herhangi bir zarar ya da elde edilmesi beklenen bir yarar kaybına yol açmadan araştırmadan çekilebilirsiniz. Gerekli görüldüğünde araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabiliyorsunuz.
4. Araştırmayı kabul etmemeniz durumunda veya herhangi bir nedenle çalışma programından çıkarılmanız veya çıkmanız halinde, hastalığınızın tedavisinde bir aksama olmayacaktır.
5. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmeyeceksiniz. Ayrıca size de bir ödeme yapılmayacaktır.
6. Hastalığınız ile ilgili bilgiler yalnızca adı geçen çalışmada kullanılacaktır.
7. Dosyalarınızdan yada sizden alınan bilgiler, sadece hekiminiz ve siz arasında kalacaktır, üçüncü şahıslara aktarılmayacaktır. Kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır.

KATILIMCI BEYANI:

Sayın Dr. Sezin Alpaydın Baslo, Sayın Doktora Öğretim Üyesi Nermin Görkem Şirin İnanc ve Sayın Prof. Dr. Ali Emre Öge tarafından İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" (denek) olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılabileceğine inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim). Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü

tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Sezin Alpaydın Baslo'yu İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda veya 05055069961 numaralı telefonda arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

GÖNÜLLÜ ONAY FORMU:

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı-soyadı, İmzası, Adresi (varsa telefon no., faks no,...)

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin Adı-soyadı, İmzası, Adresi (varsa telefon no., faks no,...)

Açıklamaları yapan araştırmacının Adı-soyadı, İmzası

Rıza alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin Adı-soyadı, İmzası, Görevi

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

ALS'DE DİSTAL PROKSİMAL TUTULUM DAĞILIMININ MOTOR
ÜNİTE ATEŞLENME VE KATILIM ÖZELLİKLERİ İLE İLİŞKİSİNİN
QEMG, MUP ANALİZİ VE TST İLE İNCELENMESİ

ORJİNALLIK RAPORU

% 7	% 6	% 2	% 2
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	% 1
2	www.docstoc.com İnternet Kaynağı	% 1
3	nek.istanbul.edu.tr:4444 İnternet Kaynağı	% 1
4	dergipark.org.tr İnternet Kaynağı	% 1
5	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
6	Submitted to Istanbul University Öğrenci Ödevi	<% 1
7	www.itfnoroloji.org İnternet Kaynağı	<% 1
8	acikerisim.akdeniz.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1

openaccess.hku.edu.tr