



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

ALS'DE MOTOR NÖRON TUTULUMUNUN ELEKTROFİZYOLOJİK OLARAK İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Cansu AYDIN KAYA

Antalya, 2021



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

ALS'DE MOTOR NÖRON TUTULUMUNUN ELEKTROFİZYOLOJİK OLARAK İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Cansu AYDIN KAYA

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Hilmi UYSAL

“Kaynak gösterilerek tezinden yararlanılabilir”

Antalya, 2021

“Bu çalışma, Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından TTU-2020-5363 Proje No ile desteklenmiştir”

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam boyunca bilgi ve deneyimleri ile besleyip aydınlatan, koşulsuz desteğini her an hissettiğim tüm değerli hocalarıma,

Aynı yolu büyük bir dostluk, dayanışma ve paylaşım içinde yürüdüğümüz, zor anlarımı destekleri ile kolaylaştıran birbirinden değerli asistan hekim arkadaşlarıma,

Tez çalışmam boyunca hasta tetkik ve takibinde koşulsuz desteklerini gösteren başta tekniker çalışma arkadaşlarım olmak üzere tüm Korkut Yaltkaya Klinik Elektrofizyoloji Laboratuvarı ekibine,

İstatistik hesaplamalarında sonsuz destek ve katkıları olan üniversitemiz Halk Sağlığı Anabilim Dalı araştırma görevlisi olan değerli proje arkadaşşıma,

Hasta takip sürecinde katkılarını esirgemeyen değerli Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Kliniğı hemşirelerine,

Kontrol grubu oluşturmada bizzat veya dolaylı olarak destek olan tüm üniversitemiz klinik ve poliklinik personellerine,

Hastalarşıma,

Beni ben yapan, hayatımı kolaylaştıran sevgili aileme,

Her zaman yanımda olan sevgili eşime ve ailemizin neşe kaynağı olan kedimiz Mia'ya

Bu özel çalışma vesilesi ile teşekkür ederim

Sonsuz sevgi ve saygılarımla...

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	vi
Şekiller Dizini	vii
Tablolar Dizini	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. MOTOR NÖRON HASTALIKLARI	6
2.1. ALS Hastalığının Epidemiyolojisi	8
2.2. ALS Hastalığının Klinik Semptom ve Bulguları	9
2.3. ALS Hastalığının Patolojisi	11
2.4. ALS Hastalığının Etyopatogenez ve Genetiği	12
2.5. ALS Hastalığının Tanısı	14
2.6. ALS Hastalığının Elektrofizyolojik Değerlendirilmesi	17
2.7. ALS Hastalığının Tedavisi	20
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	23
3.1. Klinik İncelemeler	23
3.2. Elektrofizyolojik İncelemeler	24
3.2.1. Motor Cevap Amplitüdlere Elde Edilmesi	24
3.2.2. H Refleks İncelemeleri	24
3.2.3. Kortikal Uyarılabilirlik İncelemeleri	25
4. BULGULAR	27
4.1. ALS ve Kontrol Olguların Demografik Özellikleri	27
4.2. ALS Olgularının Klinik Özellikleri ve Nörolojik Muayene Bulguları	29
4.3. ALS ve Kontrol Olguların H Refleksi – EMG Bulguları	32
4.4. H Refleksi Olgu Örnekleri	35
4.5. ALS ve Kontrol Olguların MEP Bulguları	37
4.6. MEP Olgu Örnekleri	42
4.7. ALSFRS-R Alt Gruplarına Göre Demografik, Klinik ve Elektrofizyolojik Bulgular	43
4.8. İstatistik Verileri	47

5. TARTIŞMA VE SONUÇLAR	48
6. ÖZET	56
7. ABSTRACT	59
8. KAYNAKLAR	62
9. EKLER	74
Ek 1. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı	74
Ek 2. Aydınlatılmış Onam Formu	75
Ek 3. ALSFRS-R Ölçek Formu	79
Ek 4. Hasta Takip Formu	80
Ek 5. ALS Olgularının H Refleksi Verileri Çizelgesi	84
Ek 6. ALS Olgularının MEP Verileri Çizelgesi	85

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ADM	Addüktor Digiti Minimi
AH	Abdüktor Hallusis
ALS	Amiyotrofik Lateral Skleroz
ALSFRS-R	Revize ALS Fonksiyonel Derecelendirme Skalası
AMN	Alt Motor Nöron
APB	Abdüktor Polisis Brevis
BKAP	Birleşik Kas Aksiyon Potansiyeli
CSP	Santral Sessiz Periyod
EMG	Elektromiyografi
FCR	Fleksör Carpi Radialis
ICF	İntrakortikal Fasilitasyon
IFCN	International Federation of Neuropsychology
KME	Kortikal Motor Eşik
KSP	Kortikal Sessiz Period
LICI	Uzun Intrakortikal Fasilitasyon
MEP	Motor Evoked Potansiyel
MÜP	Motor Ünit Potansiyeli
PBP	Progresif Bulber Paralizi
PLS	Primer Lateral Skleroz
PMA	Progressif Muskuler Atrofi
RMT	İstirahat Motor Eşiği
SDTC	Akson Zaman Sabiti
SICI	Kısa İntervalli İntrakortikal İnhibisyon

SMİZ	Santral Motor İletim Hızı
SOD	Süperoksid Dismutaz Enzim
TA	Tibialis Anterior
TMS	Transkranial Magnetik Stimulasyon
ÜMN	Üst Motor Nöron



ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Sporadik ALS hastasında miyelin kaybı	11
2.2. SOD enziminin işlevi	13
2.3. Awaji Shima Kriterleri	16
2.4. Gold Coast Kriterleri	16
4.1. ALS olgularında cinsiyet dağılımı	28
4.2. ALS hastalarının tanı kriterlerine göre dağılımı	31
4.3. Gold Coast Kriterleri'ne göre ALS tanılı olan olguların MEP ve H refleksi bulguları patolojisine göre dağılımı	39

TABLolar DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. ALS’de potansiyel mekanizmalar	12
2.2. Revize El-Escorial Kriterleri	15
2.3. ALS’de EMG’nin yeri	17
2.4. ALS açısından önerilen iğne EMG protokolü	18
4.1. Demografik özellikler	28
4.2a. Klinik özellikler ve nörolojik muayene bulguları	29
4.2b. Klinik özellikler ve nörolojik muayene bulguları	30
4.3a. EMG bulguları ve H refleksi elde edilebilirliği	33
4.3b. Soleus H refleksi bulguları	34
4.3c. H Refleksi ve EMG bulguları	34
4.4a. ALS ve kontrol grubuna ait MEP bulguları	40
4.4b. ALS ve kontrol grubuna ait MEP bulguları	41
4.5a. ALSFRS-R alt gruplarına göre H refleksi ve EMG bulguları	45
4.5b. ALSFRS-R alt gruplarına göre MEP bulguları	46

1. GİRİŞ VE AMAÇ

ALS/ MNH (Motor Nöron Hastalığı) nadir, progresif ve kötü prognozlu nörodejeneratif bir hastalıktır. Genellikle olguların yarısı belirti başlangıcından 3-5 yıl içerisinde kaybedilmektedir. Tipik olarak hızlı progresif üst ve alt motor nöronların her ikisinin de etkilendiği kas güçsüzlüğü ile seyretmektedir. Ailesel formu olguların %5-10'unda görülmektedir. Sporadik ALS olgularının ise etyolojisi bilinmemektedir (1).

ALS hastalığı tanısı öncelikle semptomlara ve nörolojik muayene bulgularına dayanmaktadır. Tanıda EMG/ elektrofizyoloji temel inceleme yöntemi olarak ayrıcalıklı bir yerde bulunmaktadır.

Hastalık için ilk olarak 1994'te tanımlanan El-Escorial Kriterleri'nin ardından sırasıyla 2000 ve 2008 yıllarında revize El-Escorial Kriterleri ve Awaji Kriterleri yayınlanmış olup çalışmamıza bu son iki kritere göre ALS tanısı alan hastalar alınmıştır. Ancak çalışmamız sırasında mevcut tanı kriterleri geliştirilerek Dünya Nöroloji Derneği'nin Motor Nöron Grubu tarafından Gold Coast ALS tanı kriterlerinin açıklanması ile güncel ALS tanı kriterleri; tekrarlanan klinik muayene veya öykü ile belgelenen ilerleyici motor bozukluk, en az bir bölgede üst ve alt motor nöron tutulumunun varlığı veya en az iki bölgede alt motor nöron tutulumu bulgusu ile diğer hastalıkların dışlanması olarak tanımlanmıştır (2).

Hastalığın klinik görünümüleri ise Amiyotrofik Lateral Skleroz (ALS), Primer lateral Skleroz (PLS), Progresif Müsküler Atrofi (PMA), Progresif Bulber Paralizi (PBP), Monomelik Atrofi gibi alt gruplara ayrılmaktadır.

ALS tanısının konulması için yaygın alt motor nöron dejenerasyonun klinik ve/veya elektrofizyolojik yöntemlerle tespit edilmesinin yanında, üst motor nöron tutulumunun da klinik olarak gösterilmesi gerekmektedir (3). Bu koşul, üst motor nöron tutulumu klinik olarak geri planda olan hastalarda tanıda gecikmelere neden olmaktadır. Oysaki, günümüzde etkin bir tedavisi bulunmayan bu yıkıcı hastalığın tanısının erken konulması ilaç çalışmalarına hastaların erken dönemde yönlendirilmesi açısından gereklidir. Bu nedenle uzun yıllardır üst motor nöron tutulumunun erken tespiti açısından çeşitli radyolojik ve elektrofizyolojik yöntemler kullanılmaktadır (4, 5). Bu yöntemler içerisinde yıllar içerisinde öne

ıkan bazıları olsa da, çeşitli kısıtlılıklar nedeniyle tanı rehberlerine girebilen bir yöntem olmamıştır. Bütün bunların yanında üst motor nöron tutulumunun progresyonunun kantitatif takibi klinik değerlendirme ile mümkün değildir (4). ALS hastalığında üst motor nöron tutulumunun tespitinde ve progresyonun hastalık sürecinde takibinde elektrofizyolojik yöntemlerin kullanılması güncelliğini koruyan bir konu olarak varlığını sürdürmektedir.

H refleksi, standart elektromiyografi cihazlarında kolayca kaydedilebilen bir reflektir. Aşıl tendon refleksinin elektrofizyolojik karşılığıdır. H refleksi çalışmasında, refleksin afferent yolunu oluşturan grup Ia afferent lifleri elektriksel olarak uyarılır. İlgili spinal segmentte n boynuz hücresi ile eksitator karakterli monosinaptik bağlantı kurar. Periferik sinir üzerinde grup Ia afferentlerinin selektif olarak uyarılması düşük şiddetli ve uzun süreli monofazik uyarı ile sağlanmaktadır. Bu uyarı modalitesinde, n boynuz hücresi üzerinde inhibitor polisinyaptik etkili spinal bağlantıların afferent lifleri de uyarılacaktır. Bu nedenle, H refleksi kaydı sırasında ölçülecek birçok parametre n boynuz hücresi üzerindeki spinal eksitabilite ile ilgili bilgi verecektir. Elektrofizyolojik olarak H refleksi birçok kastan kayıtlanabilir (6). Sağlıklı kişilerde yapılan çalışmalarda, H refleksinin istirahatte solues, fleksör karpı radialis ve kuadriseps femoris kaslarından, kayıt kasının istemli kası sırasında ise ekstansör karpı radialis, tibialis anterior, biceps braki ve abdüktör pollicis brevis kaslarından kaydedilebileceği bildirilmiştir. Ancak istemli kası sırasında H refleksi kaydedilebilen kaslarda istirahatte H refleksinin kaydedilmesi bu spinal segmentte H refleksinin eksitabilite artışını işaret eder.

ALS'de üst motor nöron tutulumunun temel etkilerinden birisi spinal eksitabilitedeki değişim olmasının yanı sıra bir diğer bileşen kortikal eksitabilitedeki değişimdir. Kortikal piramidal nöronların ALS'deki tutulumuna bağlı olarak gözlenen değişimleri izlemek ancak elektrofizyolojik olarak mümkün olmaktadır. Klasik olarak kortikal manyetik uyarım ile inici motor yanıtların incelenmesi ALS'de üst motor nöron tutulumunun bir bulgusu olarak değerlendirilmiştir. Ancak st ve alt ekstremiteden elde edilen MEP yanıtları spinal miyelopatilerde ve ALS'nin ayırt edici hastalıklarda da etkilendiği için tanıda sınırlı katkısı olmuştur. Klinik gzlemimizde orta ve ileri evre ALS hastalarında MEP yanıtlarının elde edilememesi şeklindeyir. Erken dönemde ise eşikteki değişim ve

latans değişimi kortikospinal traktusun tutulumu lehine değerlendirilebileceği şeklindeyir.

Son 10 yıl içinde kortikal eksitabilite değerlendirilmesinde kullanılan eşik izleme yöntemi ile ALS’de piramidal nöronların tutulumu konusunda dikkati çeken veriler elde edilmektedir. Kısa süreli inhibisyon (SICI) bu açıdan öncelikli olarak bir belirteç olarak tanımlanmıştır. Ayrıca geç dönem fasilitasyonda da değişimlerin SICI’ya eşlik ettiği de belirtilmektedir.

Birçok TMS alışması (7-16), ALS’li hastalarda artmış bir motor eşiğin (MT) varlığını bildirmiştir. Ancak MEP’lerin bazı hastalarda uyarılamadığı da bilinmektedir, hatta kimi çalışmalarda MT azalmıştır (17-19). Bu tutarsızlığın nedeni tam olarak belli değildir. Bazı araştırmacılar (20, 21) MT’nin hastalık süresiyle korele olduğunu ve hastalık ilerlemesi ile arttığını (10, 12, 22, 23) gözlemlediğinden, hastalığın başlangıcında normal (hatta düşük) bir MT olduğu öne srlmştir. Uyarılabilirlik artışı kortikal hipereksitabilite ve glutamatın neden olduğu uyarıcı nrotoksisitenin erken bir evresi ile tutarlıdır (18, 20). Bunu desteklemek için, bazı çalışmalar sessiz periyot (CSP) sresinde (10, 12, 23-26) zellikle hastalığın erken döneminde (23, 24) azalma olduğunu bildirmektedir. Ek olarak, azalan SICI, ALS’de geleneksel eşleştirilmiş ardışık TMS (26-28)kullanılarak ve eşik izlemeli eşleştirilmiş ardışık uyarım paradigması kullanılarak gösterilmiştir. Özellikle bu paradigmada azalmış SICI gösterilmiştir (29-31). Değişiklik erken dönemde çalışılan ve daha az şiddetli semptomları olan hastalarda daha belirgindi, ancak ileri olgularda da görüldüğü bildirilmektedir (29). Ayrıca, düşük MT, artan MEP amplitüdü ve kısalımış CSP ile eşlik ettiği bildirilmektedir (29, 32). Bu bulguların hepsi kortikal uyarılabilirliğin arttığını göstermektedir. Literatürdeki alışmalar ALS’deki SICI azalmasının, yüksek eşikli uyarıcı yolakların aşırı uyarılması ile birlikte inhibe edici intrakortikal devrelerin dejenerasyonunu temsil ettiğini ne sürmektedir (31). İlginç bir şekilde, benzer TMS paradigmalarının, klinik olarak ALS’yi taklit edebilen bir hastalık olan bu hastalığa önemli bir kortikal tutulum olmadığını gösteren, spinobulber kas atrofisinde, (Kennedy hastalığı) ile Herediter spastik paraparezide normal olduğu bulunmuştur (30).

H refleksi, çeşitli üst motor nöron tutulumu ile giden hastalıklarda ve spinal eksitabilite ile ilişkili olabilecek hastalık grubunda çalışılmıştır (6, 33). ALS hastalarında ise H refleksi çalışmaları sayısı sınırlıdır. ALS hastalarının soleus kası kayıtlı H refleksi incelemelerinde, H refleksi parametreleri klinik üst motor nöron bulguları ile korele olarak saptanmıştır (34). Maksimum H refleksi amplitüdünün, motor cevap amplitüdüne oranı ise çalışmalarda değişkenlik göstermektedir (33, 35-37). Bu sonuçlar ALS hastaların ön boynuz hücrelerinin spinal eksitabilite değişikliklerinin H refleksi çalışmaları ile gösterilebileceğine işaret etmektedir. Bununla birlikte, ALS hastalarında soleus kası dışında diğer üst ve alt ekstremit kaslarında istirahat veya istemli kası sırasında H refleksi incelemelerinin değerlendirildiği bir çalışma bulunmamaktadır.

Aksonal uyarılabilirlik çalışmaları non-invaziv olarak aksonal membran özelliklerinin anlaşılmasını sağlayan ileri elektrofizyolojik bir yöntemdir. Aksonal uyarılabilirlik çalışmaları ALS'li olgularda motor aksonlara ait temel bir patolojiyi, akson zaman sabitindeki (SDTC) yükselmeyi tanımlamış ve hatta tedavi seçeneklerine Na kanal blokerlerinin eklenmesini sağlamışlardır. SDTC artışı persistan Na kanallarının ekspresyonundaki artış ve K kanallarındaki akımlarda azalma ile açıklanabilmektedir ki, bu da ALS'de en sık gözlenen klinik bulgu olan fasikülasyon ve krampları açıklayabilmektedir. Matamala ve ark.'nın ALS'li olgularda duysal sinir uyarılabilirlik çalışmasında ise normallerden belirgin bir fark gözlenmemiştir. Literatürde spinal ve kortikal uyarılabilirlik ile bağıntılı şekilde aksonal uyarılabilirlikteki değişimi ele alan bir çalışmaya rastlanılmamıştır.

Çalışmamızda bilateral soleus kası dışında toplam 5 farklı üst ve alt ekstremit kasından H refleksi, üst ve alt ekstremiteden MEP incelemesi yapılan ALS hastalarında klinik üst ve alt motor nöron fonksiyonel skorları ile elde edilen elektrofizyolojik parametrelerin korelasyonuna bakılmıştır. Ek olarak elde edilen H refleksi ve TMS sonuçları ALSFRS-R değerlerine göre hastalar alt gruplara ayrılarak kıyaslanmıştır.

Bu tezde ALS'de üst motor nöron tutulumunun elektrofizyolojik destekleyicileri olarak spinal ve kortikal eksitabilite değişimlerini birlikte incelemeyi amaçladık. ALS olgularında birbirini tamamlayan bu iki temel sinir sistemi yapılarının birlikte değerlendirilmesinin erken ve daha kesin tanı imkanı

sağlayarak hastalık sürecine katkıda bulunulabileceğini düşünüyoruz. Spinal ve kortikal eksitabilitenin ALS’de birlikte incelendiği çalışmalar ise neredeyse yok denilecek kadar azdır.

ALS tanısında kullanılabilecek elektrofizyolojik yöntemler ile üst motor nöron tutulumunun gösterilmesinin hastalığın tanısında önemli bir destekleyici güç olacağı, hastaların tanı alma sürelerini kısaltacağı ve sağlık hizmeti yönetimine maliyet, insan gücü ve zaman yönetimi açısından katkısı olacağı kanısındayız.



2. MOTOR NÖRON HASTALIKLARI

Amiyotrofik lateral skleroz (ALS) santral sinir sisteminin kortikal, beyin sapı ve spinal kord yerleşimli motor nöronlarını etkileyen ilerleyici, nörodejeneratif bir hastalıktır. Motor nöron hastalıkları grubunun bir parçası olarak, üst ve alt motor nöron klinik bulgularıyla seyreden, kötü prognozlu, tedavisi olmayan erişkin yaş grubu hastalığı olarak bilinmektedir (38, 39).

Amiyotrofik Lateral Skleroz (ALS)

Hem üst motor, hem alt motor nöron tutulumu ile giden motor nöron hastalıklarının en sık formu olan ilerleyici dejeneratif bir hastalıktır (40). ALS hastalarının başlangıçta tutulan tarafları ve segmentleri (bulbar, servikal, torasik veya lumbosakral), diğer ekstremitelere yayılımı, alt ve/veya üst motor nöron disfonksiyonun derecesi bireylere göre değişebilir (41).

ALS hastalarının yaklaşık %70'i ekstremitte başlangıçlı, yaklaşık %25'i bulbar başlangıçlı, yaklaşık %5'i gövde veya respiratuar başlangıçlıdır (42).

Progresif Musküler Atrofi (PMA)

Spinal formun sadece alt motor nöron bulguları ile seyreden formuna ise progresif musküler atrofi (PMA) denilmektedir. Patolojik reflekslerin gözlenmemesi, atrofi ve kas güçsüzlüğünün hâkim olması nedeniyle klasik ALS formundan ayırt edilebilmektedir. Sıklıkla ekstremitte distallerinde atrofi ve güçsüzlükle başlar. Progresif musküler atrofi ALS'ye göre genç yaşlarda ve erkeklerde daha sık görülmektedir (43).

Progresif Bulber Paralizi (PBP)

Progresif bulber paralizi hastalarında kranial kasların progresif üst ve alt motor nöron tutulumuna bağlı semptomlar görülebilmektedir. Bulber tutulumu bağlı dizartri, disfaji, total anartri ortaya çıkabilmektedir. Semptomlar nadiren solunum yetmezliği ile başlayabilir. Dilde atrofi, fasikülasyonlar gözlenebilir (44).

Primer Lateral Skleroz (PLS)

Sadece üst motor nöron tutulumu ile giden motor nöron hastalıklarının bir

formudur. Primer Lateral Skleroz hastalarında sıklıkla spastik parapleji veya kuadripleji görülmektedir. PLS hastalığı ALS hastalığına göre daha yavaş ve iyi seyirlidir (45).

PLS olan bazı hastaların izlemlerinde ise geç dönemlerde alt motor nöron bulgusu eklenebilir (46, 47).

Flail Arm Sendromu

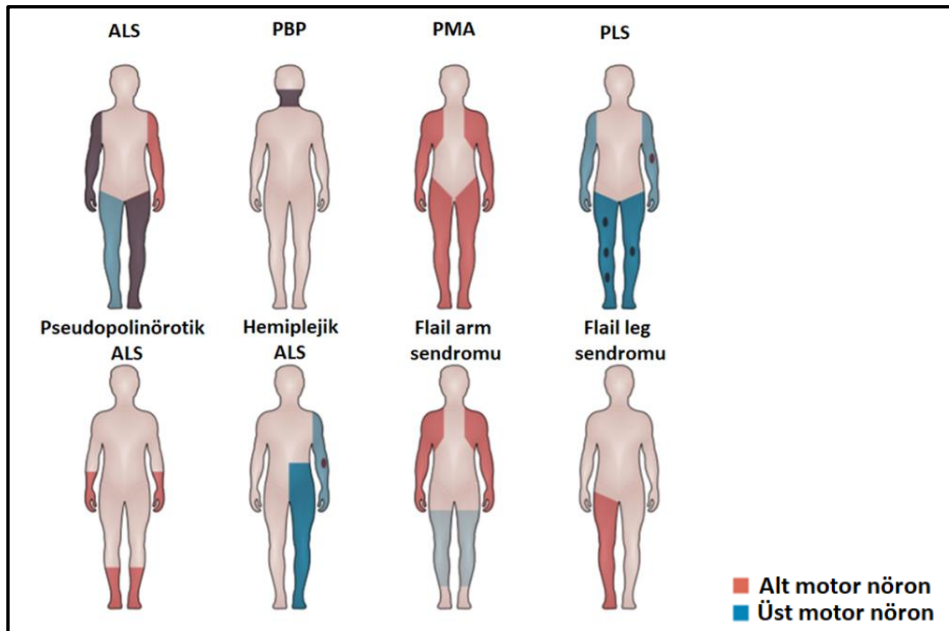
Brakial amiyotrofik lateral dipleji diye de adlandırılan üst ekstremitelerde hakim progresif alt motor nöron tutulumu olan bir sendromdur.

Bu hastaların semptomları sıklıkla kol proksimallerinde güçsüzlük ve kaslarda erime şeklinde başlar ve distallere yayılır. Genellikle asimetriktir (48, 49).

Flail Leg Sendromu

Alt ekstremitelerin distallerinin güçsüzlüğü ile başlayan progresif alt motor nöron tutulmuşu ile karakterize bir sendromdur. Flail arm sendromu gibi flail leg sendromu da daha yavaş progresyon göstermektedir (50).

Son zamanlarda bu alt tiplere ek olarak frontotemporal demans ile birlikte seyreden form (sıklıkla C9orf72 mutasyonu aracılığı ile varlığını gösterir), parkinsonizm ve ekstrapiramidal bulguların eşlik ettiği ALS plus sendrom grubu, psödopolinöritik form, hemiplejik form ve hatta 300'den fazla farklı klinik görünümle ALS hastalığının karşımıza çıkabileceği görülmüştür.



>300 klinik görünüm	
<u>Kas güçsüzlüğü</u>	%63.2
Tek kolda	%10.7
Tek bacakta	%11.9
İki kolda	%8.5
Paraparezi	%19.8
Hemiparezi	%3.8
Jeneralize	%8.5
<u>Bulber tutulum</u>	%22.0
<u>Atrofi</u>	%9.7
<u>Ağrı ve Kramp</u>	%8.5
<u>Fasikülasyon</u>	%3.5
<u>Parestezi</u>	%3.5
<u>Kilo kaybı</u>	%2.2
<u>Spastisite</u>	%1.3

2.1. ALS Hastalığının Epidemiyolojisi

Hastalık belirtileri arasındaki bağlantılar ve altta yatan nedenler ilk kez, çoğullarınca nörolojinin babası olarak nitelendirilen Jean-Martin Charcot (1825-1893) tarafından tanımlanmış ve 1874'den itibaren amiyotrofik lateral skleroz olarak anılmıştır (39). Bu hastalık adını gri cevher (amiyotrofi) ile beyaz cevheri (lateral skleroz) eş zamanlı tutmasından almıştır (51).

Son çalışmalar ALS insidansının, yüzbinde 0,6 ile 3,8 (kişi-yıl) arasında değiştiğini, prevalansının yüzbinde 4,1 ile 8,4 arasında değiştiğini göstermektedir. Genel olarak ALS insidansının Asya ülkelerinde, Avrupa ve Kuzey Amerika'ya göre daha düşük olduğu gözlenmektedir.

Antalya ili merkez ilçelerini kapsayan ALS epidemiyolojisi çalışmasında ALS insidansı yüzbinde 1,2-1,4 olarak saptanmıştır.

Erkeklerde kadınlara göre görülme oranı 1,3-1,5/1'dir. Hastalığın ortalama başlangıç yaşı 51 ile 66 arasında değişmektedir (51-55).

Ailesel ALS olgularında hastalık, sporadik ALS olgularına göre daha erken yaşta başlama eğilimindedir.

ALS hastalığı sporadik ve famiyal olarak görülebilmektedir. Olguların %90-95'i sporadik olarak görülürken sadece %5-10 kadarı famiyal görülmektedir (56).

ALS hastalarının çoğu hastalığının yaklaşık 3-5. yılında kaybedilmektedir. Semptom başlangıcının ileri yaşta olması, solunum kaslarının erken tutulması, bulber başlangıçlı olması azalmış survi ile ilişkilidir (57).

2.2. ALS Hastalığının Klinik Semptom ve Bulguları

Üst Motor Nöron Tutulumu

Katılık, yavaşlık ve hareketlerin koordinasyon bozukluğu, günlük aktivitelerinde zorluk, küçük nesnelerin kullanımında zorluk, yürüme bozukluğu, yavaş ve katı bir yürüyüş, dönüşlerde zorlanma, dengesizlik ve düşme, istemsiz ayak klonusu, istemsiz fleksör spazmları sayabiliriz.

Bulber tutulumda çene açmada zorluk, istemsiz ısırma ve çenenin kapanması, trismus, istemsiz çene klonusu, disfaji, oral fazı bozan dil beceriksizliği, faringeal fazı bozan faringeal kaslardaki koordinasyonun bozulması, dizartri, dudak, dil ve faringeal bileşkelerdeki bozulma, spastik, yavaş ve gergin bir konuşma, uygunsuz ağlama ve gülmeler, salya akması, faringeal sekresyonların kontrol bozukluğudur

Nörolojik muayenede üst motor nöron bulguları olarak: Spastisite, derin tendon reflekslerin canlanması, atrofik ve zayıf kasta reflekslerin varlığı, refleks yayılması, Hoffman bulgusu, çapraz addüksiyon, Babinski refleksi, triple fleksiyon, yürüme bozukluğu, spastik yürüyüş görülür.

Bulber bulgu olarak çene refleksinin alınması / canlanması, çenede spastisite, fasial güçsüzlük (asimetrik olabilir), fasial reflekslerde canlanma, palmomenta refleksi, palatal arkın parezisi, yavaş dil hareketleri görülebilir.

Alt Motor Nöron Tutulumu

Semptomlar içerisinde güçsüzlük ve kas erimesi, günlük aktivitelerinde zorluk, küçük nesnelerin kullanımında zorluk, sandalyeden oturup kalkmada zorluk, merdiven çıkmada zorluk, düşük ayak, dengesizlik ve sendeleme, seyirme, kramp sayılabilir.

Bulber semptomlar göz kapaklarının açık kalması, çene açma ve kapamada güçlük, çiğneme güçlüğü, temporomandibüler eklemler hareket zorluğu, dudak kapama ve büzmede zorluk, salya akması, disfaji, oral fazı bozan dil güçsüzlüğü, faringeal fazı bozan faringeal kaslardaki güçsüzlük, öksürme ve boğulma hissi,

(Yiyecek ve sıvılarla) disartri, dudak, dil ve/veya faringeal bölümlerdeki etkilenme, heceleyerek ve burundan konuşma (hoarse speech), ses kısıklığı sayılabilir.

Alt motor nöron bulguları güçsüzlük, intrensek el kaslarında beceriksizlik, düşük ayak, kol ve bacaklarda proksimal güçsüzlük, parmak ucu veya topuk yürümede güçlük, oturup kalkmada zorluk, sınavda güçsüzlük, yürüme bozukluğu, düşük ayak, paytak yürüyüş, DTR hipoaktif, kaslarda atrofi ve fasikülasyon bulguları saptanır.

Bulber bulgulara masseter ve pterigoid kas güçsüzlüğü, çene kapamanın sürdürülmesinde zorluk, fasial güçsüzlük, fasial asimetri, palatal arkın parezisi, dilde güçsüzlük, dilde atrofi ve fasikülasyon sayılabilir.

Kognitif Semptomlar

ALS hastalarının %35-51'inde kognitif bozulma olduğuna dair kanıtlar bulunmuştur. ALS hastalarının %15'inde de frontotemporal demans olduğu bildirilmiştir. Frontotemporal demans ve ALS birlikteliği davranışsal ve kognitif açıdan normal olan ALS hastalarına göre daha kısa survive ile ilişkilidir (58-60).

Otonomik Semptomlar:

Otonomik semptomlar hastalığın ilerleyen dönemlerinde görülebilir. Konstipasyon sıklıkla görülmektedir (61).

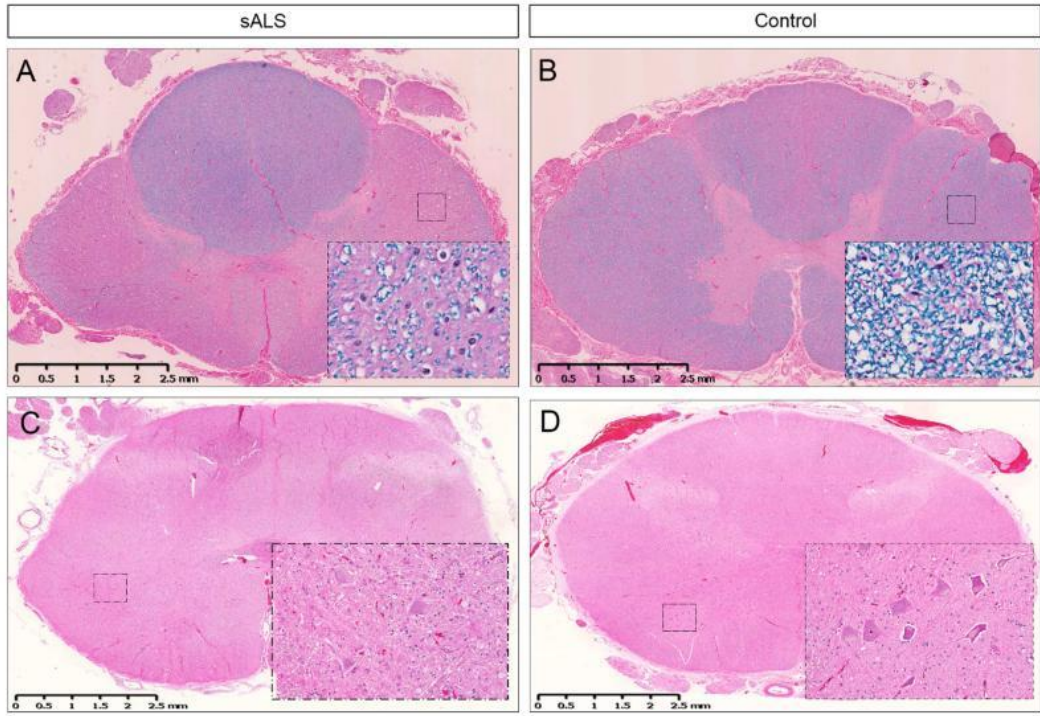
Parkinsonizm: Ekstrapiramidal semptomlar maske yüz, tremor, bradikinezi ve postural instabilite içerebilir.

Duyusal Semptomlar: ALS hastalarının %20-30'unda duyuusal semptomlar olabilir. Duyu muayeneleri genellikle normaldir.

Bazı olguların elektrofizyolojik çalışmalarında duyuusal sinir iletisinde amplitud düşmesi veya somatosensorial uyarılmış potansiyelde dorsal ileti hızında yavaşlama gösterilmiştir (62).

2.3. ALS Hastalığının Patolojisi

ALS hastalığında spinal kord lateral kısmında dejenerasyon ve gliosis ile birlikte ön boynuz hücrelerinin kaybı olmaktadır. Kortikal motor hücrelerin (piramidal ve Betz hücreleri) kaybı kortikospinal traktusta aksonal kayba ve gliozise yol açmaktadır (63).



Şekil 2.1. Sporadik ALS hastasında miyelin kaybı (63)

2.4. ALS Hastalığının Etyopatogenezi ve Genetiği

ALS’de multifaktöriyel mekanizmalar sonucunda ortaya çıkan, etyolojisi tam olarak bilinmeyen bir hastalıktır. ALS hastalığının etyopatogeneziinde öne sürülen faktörler tabloda belirtilmiştir.

Tablo 2.1. ALS’de potansiyel mekanizmalar

Potansiyel Mekanizmalar
- Genetik - Glutamat eksitotoksite - Nörofilament anormallikleri - Mikokondriyal disfonksiyon - Viral enfeksiyonlar - Nekrotik apoptotik hücre ölümü - Oksidatif stres - RNA metabolizmasındaki anormallik

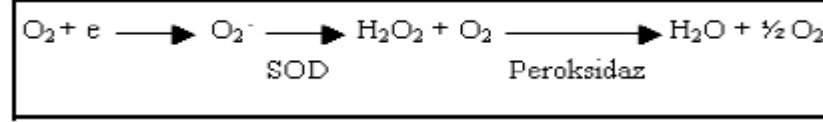
Son yıllarda ALS’nin klinik ve genetik olarak çok heterojen olduğu anlaşılmıştır. Sporadik olgulardaki genetik komponentin de tahmin edilenden daha etkin olduğu düşünülmektedir.

ALS vakalarının yaklaşık %10’u "aileseel" (fALS) olarak kabul edilir veya aile içi geçiş görülür. Geri kalan vakalar ise "sporadik" (sALS) veya net bir aile öyküsü olmadan ortaya çıkar (64).

Familiyal ALS: ALS hastalığı otozomal dominant, otozomal resesif veya X’e bağıli şekilde kalıtsal olabilmektedir. Süperoksid dismutaz 1 (SOD1) mutasyonuna ek olarak TAR DNA-bağılayıcı protein (TARDBP), Fused in Sarcoma (FUS), Ubiquilin2 (UBQLN2), C9ORF72 ve diğerlerini kodlayan genlerde mutasyon olduğu ve bunların tipik klinik fenotipi ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir (65).

SOD-1 Mutasyonu: Süperoksid dismutaz enzim (SOD) ailesinin üç üyesi olup, SOD1 (Cu-Zn SOD / sitozolik SOD) enzimi familiyal ALS ile ilişkili olmandır. Familiyal ALS’de mutasyona uğramış SOD1 enzimi antioksidan etki gösteremez. Aynı zamanda sitotoksiktir. Yeni gelişen anormal form, süperoksid temizleme görevini bırakıp, hücreseel antioksidanlardan elektron çalmakta ve bu elektronları

oksijene taşıyarak daha fazla süperoksid oluşmasına neden olmaktadır. Fazladan oluşan süperoksid ve onunla çok hızlı reaksiyona giren peroksinitrit nitrozatif strese ve apoptoza neden olmaktadır (66).



Şekil 2.2. SOD enziminin işlevi

SOD1'in yanlış katlanması mitokondriyal fonksiyonlar, oksidatif stres, endozomal trafik ve eksitotoksisite üzerine olumsuz etki yapmaktadır. Mutasyona bağlı azalmış dismutaz aktivitesi ile hastalığın ciddiyeti arasında direkt bir ilişki gösterilememiştir.

C9orf72 Mutasyonu: 2011 yılında tanımlanan mutasyon kromozom 9q21 üzerine lokalizedir. C9orf72 içinde kodlanmamış GGGGCC hekzonükleotid tekrarlarının genişlemesi ile ortaya çıkar. Normal bireylerde 2-30 arasında olan GGGGCC tekrarı varken, bu tekrar ALS hastalarında 700-2400 arasında değişmektedir. Tekrar sayısı dokular arasında farklılık göstermekte olup nöral dokularda fazladır ve kandaki tekrar uzunluğu, beyindeki tekrar uzunluğunu yansıtmayabilir

Beyaz ırkta en yüksek oranda görülen mutasyondur. fALS'lerin %37, sALS'lerin %6, fALS-frontotemporal demans (FTD)'lı vakaların ise %60'ından sorumlu olduğu bildirilmişti (67).

TARDBP Mutasyonu: TAR DNA-binding protein (TDP-43), RNA metabolizmasında görev alır ve mikroRNA biyogeneğinde rol oynar. OD, OR ve sALS'de görülen mutasyonlardan birisidir. Mutasyon TDP 43'ün nükleustan sitoplazmaya translokasyonuna neden olur ve TDP-43 pozitif inklüzyonlar (intraseküler protein agregatları) oluşturur. fALS'li olguların %3-6; sALS'li olguların ise ~1:200'ünde saptanmıştır (67).

FUS/TLS Mutasyonu: 16. kromozomda lokalize ve RNA metabolizması ile ilişkilidir. DNA, RNA metabolizmasını düzenlemede ve RNA transkripsiyonunda görevlidir. Moleküler patogenezi tam olarak tanımlanamamıştır. Erken başlangıçlı fALS olgularında sıktır. Genellikle OD kalıtılmakla birlikte OR ve sporadik olarak da görülebilir. Klinik bulgular SOD1 mutasyonuna sahip olan hastalara göre daha küçük yaşta başlar ve yaşam süresi daha kısadır. Genellikle alt motor nöron tutulumu mevcuttur. Semptomlar üst ekstremiteden başlama eğilimi gösterir (67).

ALS’de görülen diğer mutasyonlar OPTN ve TBK1,NEK1 ve C21orf2,GRN gen mutasyonlarıdır (67).

Apoptozis: Solunum zincirinde meydana gelen bozukluk, mitokondride artmış kalsiyum yükü ve kalsiyumun yetersiz tamponlanması gibi değişik basamaklar sonucunda apoptotik kaskadlar tetiklenmekte, anti-apoptotik mekanizmalar işlevlerini kaybetmektedir. Bu bulgular, apoptoz inhibisyonunun ALS için muhtemel terapötik strateji olduğunu göstermektedir.

Viral enfeksiyonlar: Poliovirus, enterovirüsler ve eksojen veya kalıtsal endojen retrovirüslerin ALS için etken olduğu ileri sürülmüştür. Ancak, net bir etyolojik ilişki saptanamamıştır. İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu ve Lyme hastalığı nadiren ALS-benzeri sendroma neden olabilir (68, 69).

2.5. ALS Hastalığının Tanısı

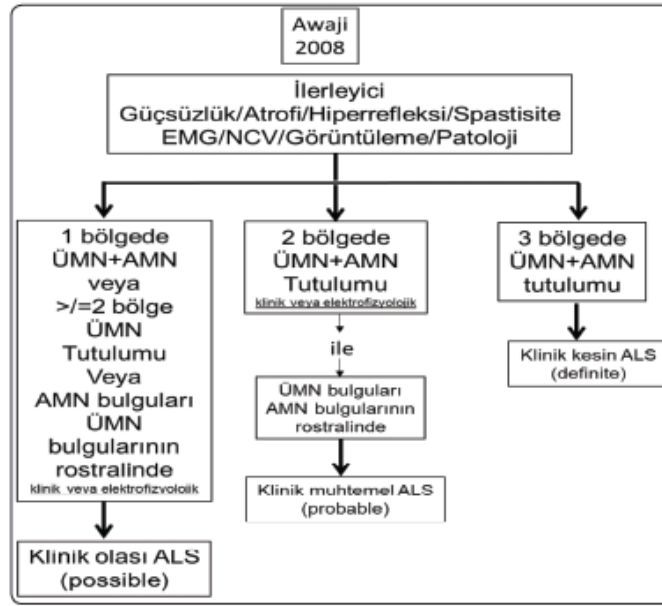
ALS’nin klinik özelliği üst ve alt motor nöron tutulumu bulgularının birlikte bulunmasıdır. ALS tanısı klinik ve elektrofizyolojik bulgular eşliğinde koyulur. Tanısal amaçla kullanılan biyokimyasal veya biyolojik bir belirleyici yoktur. Son dönemde hastalık tanısı için yapılan genetik testler yaygınlaşmaktadır.

İlk kez 1990’da ALS için El-Escorial Kriterleri (Madrid yakınlarında toplantının yapıldığı yere atfen) tanı kriterleri oluşturulmuştur. Bu kriterlere son hali 2000 yılında verilmiştir.

Tablo 2.2. Revize El-Escorial Kriterleri, 2000

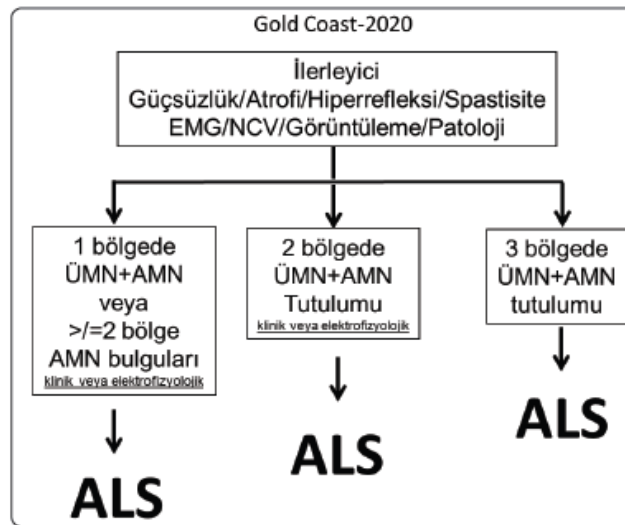
ALS tanısı için gerekli olanlar:
A:1 Klinik, elektrofizyolojik veya histopatolojik olarak alt motor nöron tutulumunun kanıtlanması
A:2 Klinik muayene ile üst motor nöron tutulumunun kanıtlanması
A:3 Öykü veya muayene ile belirti ve bulguların bir vücut bölgesi içinde ya da diğer bölgelere ilerleyici özellikte yayılması
Olmaması gerekenler:
B:1 Alt motor nöron ve/veya üst motor nöron tutulumunu açıklayabilecek başka bir hastalığı telkin eden elektrofizyolojik ve histopatolojik veriler
B:2 Var olan klinik ve elektrofizyolojik bulguları görüntüleme yöntemleriyle açıklayabilecek veriler
Bu ilkeler çerçevesinde;
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

2008 yılında El-Escorial Kriterleri'nin sensitivitesinin düşük olduğu ve fasikülasyonlara yeteri kadar önem verilmediği düşüncesinden yola çıkan Awaji-Shima Kriterleri tanımlanmıştır (38, 70).



Şekil 2.3. Awaji Shima Kriterleri, 2008

ALS tanı kriterlerindeki düşünsel süreç 2020’de yayınlanan Gold Coast kriterleriyle en yalın şekline ulaşmış görünmektedir; tekrarlanan klinik muayene veya öykü ile belgelenen ilerleyici motor bozukluk, en az bir vücut bölgesinde üst ve alt motor nöron tutulumunun varlığı veya en az iki vücut bölgesinde alt motor nöron tutulumu bulgusu ile diğer hastalıkların dışlanması olarak tanımlanmıştır (38, 71).



Şekil 2.4. Gold Coast Kriterleri, 2020

2.6. ALS Hastalığının Elektrofizyolojik Değerlendirilmesi

ALS hastalarının tanısında elektrodagnostik çalışmalar önemli bir rol oynar. Elektromiyografi (EMG), klinik tanıyı desteklemek ve benzer klinik tabloya yol açabilecek hastalıkların ayırt edilmesi, alt motor nöron tutuluşunun şiddeti, hastalığın yayılışı ve derecesini saptamak vb için gereklidir (72).

Üst motor nöron tutuluşunu elektrofizyolojik olarak desteklemek için de Transkranyal Manyetik Stimülasyon (TMS), H refleksi incelemeleri gibi incelemeler yapılmaktadır (73).

Tablo 2.3. ALS’de EMG’nin yeri (72)

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none">1. Kuşku tanıyı doğrulamak2. Subklinik alt motor nöron bozukluğunu ayırt etmek3. Alt motor nöron tutuluşunun şiddetini saptamak4. Hastalığın yayılış ve derecesini saptamak5. Diğer kuşku duyulan periferik nöromusküler hastalıkları ayırt etmek6. Hastalığın şiddeti, ilerleme hızı ve prognozunu tanımlamada7. Değişme hızını kantitatif yöntemlerle izlemek8. Klinik ve deneysel sağıltım için objektivite getirmek |
|--|

Sinir İleti Çalışmaları: ALS hastalarının değerlendirilmesi motor ve duysal sinir iletim çalışmaları ile başlar. Sinir iletim çalışmalarında esas amaç polinöropatinin dışlanmasıdır. ALS hastalarında motor sinir iletim çalışmaları normal olabilir. Akson kaybına bağlı bileşik kas aksiyon potansiyeli (BKAP) amplitüdüleri düşebilmektedir. Genellikle motor distal latanslar ve sinir iletim hızları normal bulunur fakat bazen büyük ve hızlı ileten liflerin kaybına bağlı olarak ALS hastalarında da motor sinir iletim hızlarında da hafif azalma gözlenebilir. ALS’de genellikle duysal sinir iletim çalışmalarının normal olması beklenir. İleti bloğu genellikle yoktur. Belirgin demiyelinizasyon veya ileti bloğu saptanması durumunda motor nöropatiler akla gelmelidir (74).

İğne EMG: İğne EMG ALS tanısında kullanılan en önemli nörofizyolojiteştir. En önemli bulgusu akut ve kronik denervasyon (devam eden akson kaybı ve reinnervasyon (daha önceki akson kaybı) bulgusudur. İğne EMG incelemesi ilk aşamada spontan aktivite değerlendirilmesi, ardından motor ünite

potansiyellerinin değerlendirilmesi ve en son da katılım paterninin değerlendirilmesi şeklindedir.

ALS'de genellikle miyotomal tutulum görülür. Aynı miyotom ile innerve olan kasların birinde belirgin olup, bir başkası normal ise multifokal motor nöropati gibi hastalıklar ayırıcı tanıda akla gelmelidir. ALS hastalarında klinik olarak normal olan kaslarda EMG bulgularının saptanması, tanı açısından çok değerlidir (75).

Tablo 2.4. ALS açısından önerilen iğne EMG protokolü

ALS açısından önerilen iğne EMG protokolü	
Ekstremit kasları	En az 3 ekstremitede, farklı kök ve periferik sinir ile innerve olan proksimal ve distal kasların incelenmesi
Toraksik paraspinal kaslar	En az 3 segmentte değerlendirme
Bulber kaslar	En az bir kas (bulber kas tutulumu olan hastalarda birden fazla kas) Dil, masseter, sternokleidomastois ve yüz kasları

ALS'de motor ünitelerin elektriksel özelliklerinde gelişen değişikliklerin gözlemlenebilmesi için bir diğer yol da sinir iletim incelemelerinden yararlanmaktır. Bilindiği gibi, ALS'de duyuşal iletimlerde gözle görülür bir değişiklik olmaz ve bu özellikten ALS ayırıcı tanısında, periferik sinirleri etkileyen diğer hastalıkların dışlanması için yararlanılır. Ancak motor iletim incelemelerinde motor sinirlerin supramaksimal uyarımı ile kaydedilen bileşik kas aksiyon potansiyellerinin (BKAP) spinal önboynuz ve motor akson kaybı ile birlikte küçülmesi beklenir. Gerçekten de, aksonal hasarla seyreden akut-subakut seyirli tablolarda, Waller dejenerasyonunun tamamlanmasından sonra, BKAP amplitüd ve alanlarında hasarın boyutlarına paralel azalma görülür. Bu da motor nöron/akson kaybının oranı hakkında fikir verir, aksonal hasarın ağırlığı ve seyri hakkında bilgi edinilmesini sağlar. Buna karşılık, ALS gibi progressif denervasyon-reinnervasyonla seyreden oldukça kronik seyirli hastalıklarda reinnervasyonla birlikte büyüklükleri artan motor ünite potansiyelleri, nöron kaybı belirli bir dereceye varana kadar boyutları normale yakın BKAP'ların kaydedilmesine

neden olabilirler (Şekil 4b). Bu nedenle kaybedilen nöron/akson sayısı hakkında daha doğrudan bilgi verecek elektrofizyolojik yöntemler geliştirilmeye çalışılmıştır (76).

Aksonal Uyarılabilirlik: Aksonal uyarılabilirlik çalışmaları non-invaziv olarak aksonal membran özelliklerinin anlaşılmasını sağlayan ileri elektrofizyolojik bir yöntemdir. Aksonal uyarılabilirlik çalışmaları ALS’li olgularda motor aksonlara ait temel bir patolojiyi, akson zaman sabitindeki (SDTC) yükselmeyi tanımlamış ve hatta tedavi seçeneklerine Na kanal blokerlerinin eklenmesini sağlamışlardır. SDTC artışı persistan Na kanallarının ekspresyonundaki artış ve K kanallarındaki akımlarda azalma ile açıklanabilmektedir ki, bu da ALS’de en sık gözlenen klinik bulgu olan fasikülasyon ve krampları açıklayabilmektedir.

Transkranial Manyetik Stimülasyon (TMS): TMS uygulaması ile manyetik alan yaratan bobin elektrod ile motor korteksten, servikal veya lumbosakral kökten uyarılarak ilgili kastan bileşik kas aksiyon potansiyeli elde edilir. Bu yöntem ile kortikospinal traktların fonksiyonel durumu ve santral motor yolların iletimi hakkında bilgi edinmek mümkündür (72).

TMS tek atım uyarım (single pulse), ikili uyarım (paired-pulse) ve ardışık uyarım (rTMS) olmak üzere değişik modalitelerde uygulanabilir. Genellikle ilk ikisi tanısal amaçlı, fizyolojik ve patofizyolojik süreçleri incelemek için, kullanılırken, rTMS hem tanısal hem de tedavi amaçlı kullanılmaktadır.

Tek atım TMS ile sıklıkla incelenen motor kortikal uyarılabilirlik parametreleri: MEP büyüklüğü, istirahat motor eşik (RMT), Uyarı-Yanıt Eğrisi (SRC), kortikal sessiz süre (CSP) ve MEP haritalama iken ikili uyarı parametreleri: kısa intervalli intrakortikal inhibisyon (SICI), kısa intervalli intrakortikal fasilitasyon (SICF), intrakortikal fasilitasyon (ICF), uzun inervalli intrakortikal inhibisyon (LICI)’dir.

Ayrıca ikili uyarı paradigması, iki değişik bobin kullanılarak farklı kortikal bölgeler arası bağlantısallık araştırılabilir.

H refleksi çalışmaları: bir segmental spinal refleks olarak H refleksi motor nöron uyarılabilirliğini araştırmak için kullanılmaktadır. Bu başlıkta incelenen parametreler:

- a. H maks/Mmaks oranı: motor nöron havuzunda H refleksi ile aktive olan motor nöronların oranını verir. Artmış spinal eksitabilite H maks/Mmaks oranında artma ile gösterilebilir. ALS hastalarında yapılan çalışmalar soleus kasında H maks/Mmaks oranında artmanın hiperefleksi ve Babinski bulgusuyla anlamlı derecede korele olduğu ancak hastalık seyri için güvenilir ve tekrarlanabilir bir parametre olmadığını ortaya koymuştur (77).
- b. Ortalama H (H mean): bu yöntemde X ekseninde M amplitüdü, Y ekseninde H amplitüdü olmak üzere her uyarıda elde edilen değerler grafik halinde değerlendirilir. Bu yöntemin hiperrefleksi ile yüksek derecede (pozitif) korele olduğu, hastalık seyrini izlemede H maks/Mmaks oranına göre daha duyarlı olduğu bildirilmiştir (78).
- c. Tek motor ünite H refleksi çalışması: ALS hastalarında yapılan çalışmalar H refleksi ortalama jitter değerinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede artmış olduğunu göstermiştir (32).
- d. F Yanıtı çalışmaları: Her ne kadar ALS hastalarında F yanıt anormallikleri bildirilmişse de (79, 80), hastalarda F yanıtının ÜMN tutulumu ile korele olmadığı saptanmıştır (81).
- e. Kortikal sessiz period (KSP): istemli kası sırasında verilen kısa süreli elektrik uyarının istemli kası oluşturduğu kısa süreli kesintiye işaret eder ve spinal uyarılabilirliğin bir göstergesi olarak kabul edilir. ALS hastalarında kortikal sessiz periodta latans uzaması bildirilmiştir (82-84).

2.7. ALS Hastalığının Tedavisi

ALS’de tedavi semptomatik ve medikal olmak üzere iki ana başlık altında ele alınabilir. Ancak son zamanlarda gündeme gelen gen tedavisi stratejileri de ileriye dönük olarak umut vadetmektedir.

Hastalığın doğal seyri sırasında yorgunluk, dizartri, fonasyonun etkilenmesine bağlı iletişim problemleri, dispne, ortopne, solunum yetmezliği,

spastisite, güçsüzlük, siyalore/koyu mukus, disfaji/beslenme problemleri, kramp, fasikülasyon, depresyon, ağrı, uyku bozuklukları gibi semptomlar ortaya çıkar. Bunlarla başa çıkmak için özel olarak eğitilmiş hemşireler, göğüs hastalıkları uzmanı, konuşma terapisti, fizyoterapist, solunum terapisti, beslenme uzmanı, psikolog, sosyal hizmet uzmanı ve genetik danışmandan oluşan multidisipliner bir ekip ile semptomatik tedavi sağlanabilir. Literatürdeki veriler, böyle bir ekibin bakımı altındaki bireylerin daha iyi bir prognoza sahip olabileceğini göstermektedir (85, 86). Sağkalımı etkileyen faktörler arasında yaş, zorlu yaşamsal kapasite, yorgunluk, vücut gücü, spastisite, depresyon ve hane halkı geliri yer alır (87) ve bunların çoğu multidisipliner ekipteki uygun uzman tarafından yönetilebilir.

ALS’de medikal tedavi seçenekleri olarak FDA tarafından onay alan iki ilaç mevcuttur. İlki olan riluzol, artık hem tablet formunda Rilutek® hem de oral süspansiyon Teglutik® olarak mevcuttur, besleme tüplerinde kullanıma uygundur. Riluzol ile yapılan klinik deneyler, tüm hastalarda olmasa da bazı hastalarda hastalık ilerlemesinde marjinal yavaşlama olduğunu göstermiştir (88). Rilutek’in, nöronlara zarar veren bir dizi moleküler olayın başlatıcısı olduğu teorize edilen bir nörotransmitter olan glutamat üretimini inhibe ederek etki ettiği düşünülmektedir. Riluzol, tedavi edilen bireylerin %10-15’inde serum alanin aminotransferaz düzeylerinin yükselmesi ile ilişkilidir; nadir durumlarda kemik iliği depresyonuna neden olabilir (89).

İkincisi ise edaravone (ticari adı Radicava™), hastalıklarının erken safhalarında olan muhtemel veya kesin ALS hastalarında kullanım için 2017 yılında onaylanmıştır. Edaravone, 28 günlük bir döngünün ilk 10-14 gününde yavaş intravenöz infüzyonla verilir. Sodyum bisülfite içerdiğinden sülfite duyarlılığı olan hastalara verilmemelidir. Edaravone, başlangıçta inme hastalarının tedavisinde kullanılmak üzere geliştirilmiş bir serbest radikal temizleyicidir. Faz III çalışmalarda, ALS Fonksiyonel Derecelendirme Ölçeği (revize) skorlarında bildirilen en olumlu etki, vital kapasiteleri korunmuş, nispeten kısa bir süre semptomatik olan ve aynı zamanda riluzol alan hastalarda gözlenmiştir. Bu nedenle kombinasyon tedavisi hastalığın erken döneminde düşünülmelidir (90).

ALS hastalığında gen tedavisi yaklaşımları TDP43, SOD1, C9orf72 gen mutasyonlarında, protein agregatlarının oluşumunun önüne geçebilmek için sıklıkla

protein ekspresyonunun engellenmesine yönelik, gen susturma çalışmalarını kapsamaktadır. Deneysel çalışmalar Ar-Ge ve prelinik fazda olup; çoğu henüz klinik çalışmalara uzaktır (91, 92). ALS hastalığının tedavisinde genetik olarak sadece antisens oligonükleotitler klinik aşamaya gelmiştir. ALS hastalığının tedavisi için henüz FDA veya EMA'dan onay almış bir gen tedavisi tıbbi ürünü bulunmamaktadır. Ancak antisens oligonükleotitler ile Faz 3'e kadar gelmiş klinik çalışmalar mevcuttur (38).



3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Nöromusküler Polikliniğinde izlenen ve elektrofizyolojik olarak Awajii Kriterlerine göre kesin, olası ve mümkün ALS tanısı konulmuş 18 yaş üzeri hastalar çalışmamıza dahil edildi.

Üst veya alt ekstremitelerde çalışılan periferik sinirlerde tuzak nöropatisi saptanan, klinik, elektrofizyolojik veya radyolojik olarak servikal ve/veya lomber bölgede elektrofizyolojik incelemeleri etkileyebilecek şiddette radikülopati olan, klinik, radyolojik veya elektrofizyolojik olarak servikal miyelopati ile uyumlu bulgu saptanan, elektrofizyolojik veya klinik olarak polinöropati sendromu olan, periferik sinirleri etkileyebilecek sistemik hastalığı (diyabet, kronik böbrek yetersizliği, amiloidoz vb.) olan veya ilaç (kemoterapi ilaçları vb.) kullanan hastalar, çalışmadan dışlandı.

Çalışma için Akdeniz Üniversitesi Etik Kurul'undan onay (Ek-1) alındıktan sonra dahil edilen tüm olguların aydınlatılmış onam formu alındı (Ek-2).

3.1. Klinik İncelemeler

Hastalar Revize El-Escorial Tanı Kriterleri'ne göre klinik laboratuvar destekli muhtemel, klinik muhtemel veya klinik kesin ALS olarak; Awajii Kriterleri'ne göre ise klinik olası, klinik muhtemel, klinik kesin ALS olarak tanımlandı.

Hastaların anamnez bilgilerinin (yaş, cins, hastalık başlama zamanı, ilk semptom başlangıç yeri, özgeçmiş, soygeçmiş) kayıt edilmesi ardından fizik ve nörolojik muayeneleri yapıldı. Hastaların nörolojik muayeneleri üst motor nöron bulguları ve alt motor nöron bulguları açısından ayrıntılı olarak değerlendirildi.

Alt motor nöron bulgularının klinik değerlendirmesi için ALS hastalarının toplam kas gücü Modifiye MRC bileşik kas skoruna (iki yanlı omuz abduksiyonu, dirsek fleksiyonu, bilek ekstansiyonu, parmak fleksiyonu, parmak

ekstansiyonu, parmak abdüksiyonu, kalça fleksiyonu, diz ekstansiyonu, ayak bileği dorsifleksiyonu, ayak başparmak dorsifleksiyonu) göre hesaplandı.

Üst motor nöron bulgularının klinik değerlendirilmesi için ise Üst Motor Nöron Skalası'na göre toplam ÜMN skoru hesaplandı. Bu skalaya göre iki yanlı biceps brachii, triceps brachii, styloidal, patella, aşıl derin tendon refleksi, Hoffman bulgusu, taban cildi refleksi yanıtı, çene refleksi ve fasial jerk değerlendirildi.

Çalışmaya alınan tüm olgulara Revize ALS Fonksiyonel Derecelendirme Ölçeği (ALSFRS-R) yapıldı. ALS Fonksiyonel Derecelendirme Ölçeğinde bulber (3 soru), kaba motor (3 madde), ince motor (3 madde) ve solunum (3 madde) alanlarıyla ilgili toplam 12 soru ile hastalar değerlendirildi ve her bir madde 5 dereceli yanıtla (0: yapamaz, 4: normal) ölçeklendirildi. Her alandan elde edilen puan toplanarak, 0-48 arasında puan elde edildi (Ek-2).

3.2. Elektrofizyolojik İncelemeler

Elektrofizyolojik elektronöromiyografi ile revize El-Escorial Kriterleri'ne göre alt nöron tutulumu gösterilmiş olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Sonrasında hem kontrol hem hasta grubuna aşağıdaki elektrofizyolojik incelemeler yapıldı. Klinik ve elektrofizyolojik incelemeleri içeren hasta takip formu Ek-1'dedir.

3.2.1. Motor Cevap Amplitüdlere Elde Edilmesi

Kayıt elektrotları kasın göbeği-tendon şeklinde yerleştirildikten sonra bilek seviyesinde sırasıyla median ve ulnar sinir uyarılarak abduktör pollicis brevis (APB) ve adduktör digiti minimi (ADM) kaslarında birleşik kas aksiyon potansiyeli (BKAP) kaydı alındı.

3.2.2. H Refleks İncelemeleri

H refleks incelemeleri tek yanlı ADM, APB, fleksör karpi radialis (FCR), ekstansör digitorum komunis (EDK), abduktör hallusis (AH) ve soleus kaslarında istirahat sırasında yapıldı. Her kas için kayıt elektrodları kasın göbeği-tendon şeklinde yerleştirildi. Uyarı elektrotları sırasıyla ulnar sinir bilek, median sinir

bilek, median sinir dirsek, radial sinir spiral oluk (veya önkol proksimal) ve tibial sinir popliteal fossa yerleştirildi. Tüm incelemelerde katot, çalışılan sinirin üzerine konulacak, anot ise en optimal pozisyona yerleştirildi. Anot median sinir için radius üzerine, tibial sinir için katot ile aynı seviyede mediale ve radial sinir için biceps üzerine yerleştirildi. Anot katodun distaline yerleştirildi.

Uyarı süresi 1ms olarak ayarlanarak mA olarak verildi. H refleksi soleus kasından bilateral maksimum M yanıtını elde etmek için gerekli uyarı şiddetinin %3'ünden başlayarak, %3'lük uyarı artışları ile yapıldı (maksimum M amplitüdünün biraz üstüne kadar). Her bir adımda 3 trase kaydı alındı. Analizler 3 trasenin ortalaması alınarak yapıldı. Maksimum H ve M yanıtı amplitüdü, M ve H yanıtı elde etmek için gerekli minimum uyarı şiddetleri (eşik), H ve M yanıtı latansı hesaplandı. Hmaks/ Mmaks oranı hesaplandı.

3.2.3. Kortikal Uyarılabilirlik İncelemeleri

Transkranial Manyetik Stimülasyon (TMS) uygulaması Magstim 200 cihazı ile hastalar rahat bir koltukta oturur vaziyette iken istirahat konumunda yapıldı.

Üst ekstremité için yüzeysel kayıt elektrodları bilateral üst ekstremitéde iki yanlı APB kasına “göbek-tendon” yöntemiyle yerleştirildi ve stimülasyon karşı hemisferden ve servikal spinal kord üzerinden yuvarlak koil manyetik stimülatör aracılığıyla verildi. Motor korteks stimülasyonu içim bobin sağ veya sol santral sulkus bölgesine yerleştirildi.

Servikal spinal kök stimülasyonu için uyarı C7 vertebra spinöz proses üzerinden yapıldı. Uyarı şiddeti kortiko-eşik değerin %20 fazlası olacak şekilde ayarlanmıştır.

Alt ekstremitéde iki yanlı TA kasından bipolar yüzeysel elektrodlarla kaydedildi. Transkranial manyetik stimülasyon 9 cm çaplı yuvarlak koil ile kraniumda Cz'ye gelecek noktadan yapıldı. Önce istirahatteki eşik değeri bulundu ve ardından supramaksimal uyarıdaki yanıt kaydedildi. Lumbosakral bölgede L3-L4 vertebra seviyesinden uyarıldı

Eşik uyarım ve maksimal MEP yanıtının saptanması; manyetik uyarım ile APB ve TA'dan supramaksimal MEP yanıtı elde edildikten sonra uyarım şiddeti %5'lik dilimlerle düşürülerek MEP yanıtının kaybolduğu uyarım şiddeti bulunarak bu şiddetin %5 üstü eşik, %5 altı da eşik altı uyarım olarak kabul edildi.

Kortikal ve radiküler uyarımla hem APB'den hem TA'dan elde edilen MEP yanıtlarının latans, amplitüd, eşik ve SMİZ değerleri hesaplandı.



4. BULGULAR

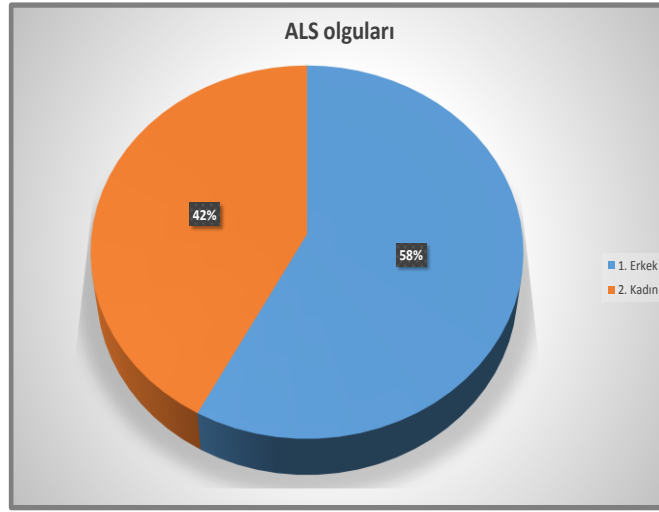
4.1. ALS ve Kontrol Olguların Demografik Özellikleri

Şubat 2020 ve Eylül 2021 tarihleri arasında kliniğimize ALS ön tanısı ile başvuran ve ALS tanısı ile izlediğimiz, elektrofizyolojik olarak Awaji Kriterlerine göre ALS tanısı almış hastalar ve dışlama kriterleri bulunmayan sağlıklı kontroller çalışmaya dahil edildi.

Bu süre içerisinde toplam 77 hasta değerlendirildi. Elektrofizyolojik incelemeleri yapılan ancak tanı olarak dahil edilme kriterlerini sağlamayan toplam 6 hasta (3'ü PLS, 1'i PBP) çalışmadan çıkarıldı. Yine 1 hasta servikal miyelomalazi, 1 hasta serebrovasküler hastalık öyküsü, 3 hasta polinöropatiye bağlı duysal tutulum saptanması nedeniyle toplam 5 hasta eşlik eden ek hastalıklarından dolayı çalışmadan çıkarıldı. Hasta toplama sürecinde 6 olguda MEP, 8'inde ise H refleksi çalışması yapılamaması nedeniyle toplam 14 hasta da elektrofizyolojik tetkik eksikliği nedeniyle çalışmaya dahil edilemedi.

Sonuç olarak kriterlerimize uygun 52 hasta ile benzer yaş ve cinsiyet dağılımında 20 kontrol çalışmaya dahil edildi. Bu kohortta nörolojik muayene ile birlikte klinik değerlendirilme yaptıktan sonra (toplam MRC skoru, ÜMN skoru dahil); elektrofizyolojik olarak 2 kastan (APB ve ADM) BKAP kaydı, üst-alt ekstremitte kaslarının toplam 7'sinden (bilateral soleus ve tek taraflı ADM, APB, EDC, FCR ve AH kaslarından) H refleksi çalışmasını ve son olarak da bilateral APB-TA'dan hem kortikal hem de radiküler uyarım ile MEP incelemesini gerçekleştirdik.

30'u erkek (%57,7), 22'si kadın (%42,3) olmak üzere kriterlerimizi sağlayan toplam hasta sayısı 52 idi. Kontrol grubu ise 8 erkek (%40,0), 12 kadın (%60,0) olmak üzere toplam 20 kişiden oluşmaktaydı (Tablo 4.1, Şekil 4.1).



Şekil 4.1. ALS olgularında cinsiyet dağılımı

Hasta ve kontrol grupları arasında kadın-erkek oranı açısından anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,539$).

Olguların yaşları 23-74 arasında olup ortalaması $54,8 \pm 10,9$; kontrollerin yaşları ise 43-61 arasında olup ortalaması $53,6 \pm 5,8$ idi. Hasta ve kontrol gruplarının yaş ortalamaları arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,178$).

Tablo 4.1. Demografik özellikler

	ALS hastaları (n=52)	Kontrol (n=20)	p
Yaş (ort±ss)	54,8±10,9	53,6±5,8	0,539
Cinsiyet n (%*)			
• Kadın	22 (%42,3)	12 (%60,0)	0,178
• Erkek	30 (%57,7)	8 (%40,0)	

*Sütun yüzdesi kullanılmıştır.

4.2. ALS Olgularının Klinik Özellikleri ve Nörolojik Muayene Bulguları

Çalışmamızdaki ALS olgularının klinik özellikleri ve nörolojik muayene bulgularına ait veriler Tablo 4.2a ve 4.2b’de belirtilmiştir.

Tablo 4.2a. Klinik özellikler ve nörolojik muayene bulguları

	ALS hastaları (n=52) n (%)
Hastalık süresi (ay) (ort±ss)	22,7±19,1
İlk semptom başlangıç yeri • Bulber • Servikal • Lumbosakral • Diğer (respiratuvar)	9 (%17,3) 22 (%42,3) 20 (%38,5) 1 (%1,9)
DTR canlılığı varlığı	50 (%96,2)
Babinski pozitifliği	41 (%78,8)
Hoffman pozitifliği	35 (%67,3)
Klonus varlığı	3 (%5,8)
Artmış çene refleksi varlığı	32 (%61,5)
Artmış fasial jerk varlığı	1 (%1,9)
Revize El- Escorial Kriterleri’ne göre; • Kesin ALS • Muhtemel ALS • Laboratuvar destekli muhtemel ALS	25 (%48,1) 14 (%26,9) 13 (%25,0)
Awaji Kriterleri’ne göre; • Kesin • Muhtemel ALS • Olası ALS	24 (%46,2) 16 (%30,8) 12 (%23,1)
Gold Coast Kriterleri’ne göre ALS	52 (%100,0)

* Revize El-Escorial ve Awaji Kriterleri’ne göre klinik sınıflamalar yapılmıştır.

Tablo 4.2b. Klinik özellikler ve nörolojik muayene bulguları

	Ortalama±SS	Minimum-Maksimum
Toplam MRC Skoru	80,2±13,5	40 - 100
Üst Motor Nöron (ÜMN) Skoru	11,2±4,5	1 - 16
Toplam ALSFRS-R Skoru	36,6±6,9	17 - 45

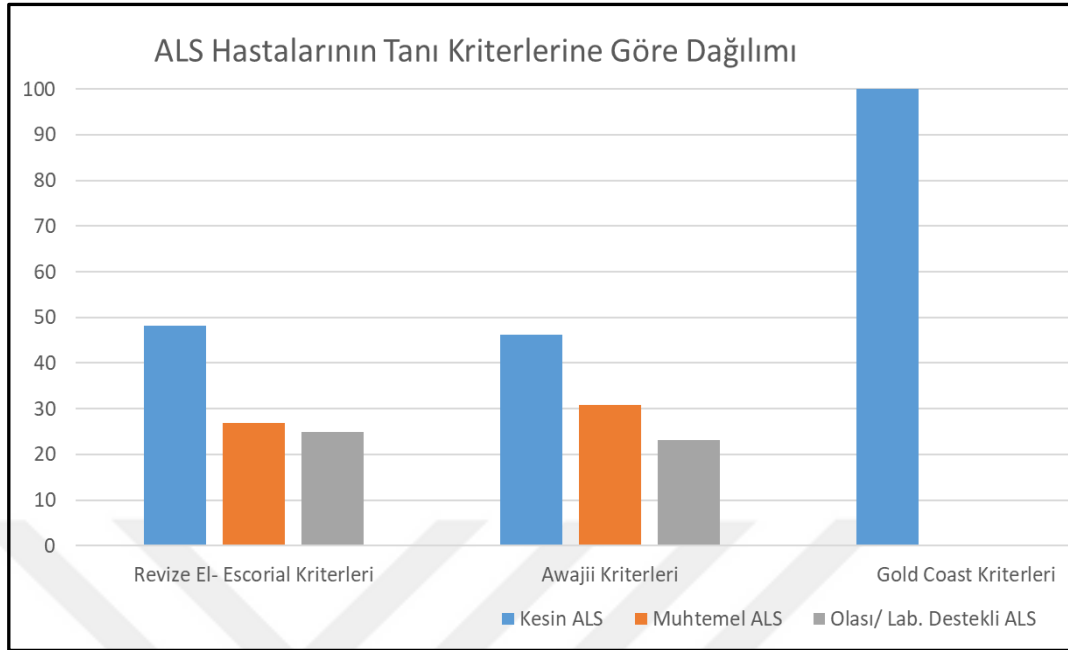
Hasta olgularının ilk semptom başlangıcından itibaren geçen ortalama süre 22,7±19,1 idi. 52 hastanın 15'i çalışmaya dahil edildiği sırada riluzol kullanmaktaydı (kullanım süresi > 1 ay olanlar).

Olguların 9'unda bulber (%17,3), 22'sinde servikal (%42,3), 20'sinde lumbosakral (%38,5), 1'inde ise respiratuvar başlangıç mevcuttu. Yapılan nörolojik muayenede hastaların 50'sinde derin tendon refleksi canlılığı (%96,2), 41'inde Babinski pozitifliği (%78,8), 35'inde Hoffman pozitifliği (%67,3), 3'ünde klonus (%5,8), 32'sinde artmış çene refleksi (%61,5), 1'inde artmış fasyal jerk (%1,9) tespit edildi.

Awaji Kriterlerine göre 24'ü kesin ALS (%46,2), 16'sı muhtemel ALS (%30,8), 12'si olası ALS (%23,1) idi (Şekil 4.2).

Olguların Revize El-Escorial Kriterleri'ne göre 25'i kesin ALS (%48,1), 14'ü muhtemel ALS (%26,9), 13'ü laboratuvar destekli ALS (%25,0) idi (Şekil 4.2).

Çalışmamız başladıktan sonra tanımlanan Gold Coast Kriterleri'ne göre ise 52 hastanın tamamı (%100,0) ALS tanısı almaktaydı (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. ALS hastalarının tanı kriterlerine göre dağılımı

Olguların çalışmaya dahil edilme anındaki toplam MRC skoru alt motor nöron bulgularını, ÜMN skoru ise üst motor nöron bulgularını tespit etmek amaçlı hesaplandı. Olguların toplam MRC skoru 40-100 arasında olup ortalaması $80,2 \pm 13,5$; üst motor nöron skoru 1-16 arasında olup ortalaması $11,2 \pm 4,5$ idi. Klinik skorların normal dağılıma uymaması nedeniyle ortalama ve standart sapma değerleri ile birlikte min-maks değerlerini de içeren veriler **Tablo 4.2b**'de belirtilmiştir.

Ayrıca olguların çalışmaya dahil edilme anındaki total ALSFRS-R skoru hesaplandı ve elde edilen skorlar 17-45 arasında olup ortalaması $36,6 \pm 6,9$ idi. Amacımız tanı anındaki üst motor nöron bulgularını elektrofizyolojik olarak göstermek olduğu için çalışmaya total ALSFRS-R skoru mümkün olduğunca yüksek hastaları dahil ettik.

4.3. ALS ve Kontrol Olguların H Refleksi - EMG Bulguları

Çalışmamıza dahil ettiğimiz ALS ön tanılı hasta ve kontrollerin klinik değerlendirmesi ardından elektrofizyolojik değerlendirmelerine geçerek ilk olarak BKAP kayıtlarını yaptık. Elde edilen veriler Tablo 4.3a'da belirtilmiştir.

Hastaların ADM kası BKAP amplitüdü ortalaması $5,5 \pm 3,1$ mV iken kontrollerin $8,9 \pm 2,4$ mV idi (**p=0,000**). Hastaların APB kası BKAP amplitüdü ortalaması $4,9 \pm 3,7$ mV iken kontrollerin $8,7 \pm 3,2$ mV idi (**p=0,000**).

Hasta ve kontrollerin elektrofizyolojik değerlendirmesinde ikinci aşama olarak H refleksi incelemesini istirahat halindeki soleus (sadece soleus kasında bilateral olmak üzere), ADM, APB, EDK, FCR ve AH kaslarından yaptık.

H refleksi ilk olarak yakınmanın bulunduğu ve diğer hedef kaslardan da kayıt alınan taraftaki soleus kasından kayıtlarla 52 hastanın 43'ünde (%82,7), 20 kontrolün ise 20'sinde (%100,0) de elde edildi. Ardından karşı taraf soleus kasından H refleksi bakıldığında 36 (%70,6) hasta ve 19 (%95,0) kontrolde elde edildi (p=0,029).

Tek taraflı bakılan solues dışı kaslardan hastaların 3'ünde (%5,8) APB'den, 5'inde (%9,6) EDK'da, 12'sinde (%24,5) FCR'den ve 3'ünde (%5,8) AH'den H refleksi yanıtı elde edilirken ADM'den H refleksi yanıtı elde edilemedi. Kontrol gurubunda ise soleus dışı kasların hiçbirinden H refleksi yanıtı elde edilemedi.

H refleksi incelemesi sırasında hastaların soleus kası Hmaks amplitüdü ortalama değeri $3,1 \pm 2,8$ (min 0,2 – maks 10,1) mV iken; kontrollerin $2,7 \pm 2,2$ (min 0,2 – maks 7,2) mV idi (p=0,595). Hastaların soleus kası Mmaks amplitüdü ortalama değeri $8,6 \pm 5,6$ (min 0,4-maks 27,8) mV iken; kontrollerin $11,5 \pm 4,9$ (min 4,6 – maks 25,1) mV idi (p=0,043).

Hasta grubun Hmaks/Mmaks oranı ortalama değeri $0,42 \pm 0,28$; kontrollerin ise $0,28 \pm 0,33$ idi. Hasta ve kontroller Hmaks/Mmaks oranı açısından karşılaştırıldığında olmak üzere iki grup arasında anlamlı bir fark tespit edildi (**p=0,008**).

Hastaların soleus kası Hmaks latansı ortalama değeri $33,1 \pm 3,4$ msn iken, Mmaks latansı ortalama değeri $6,8 \pm 1,3$ msn olup; kontrollerin ise sırasıyla $31,3 \pm 4,1$ ve $5,8 \pm 1,3$ msn idi. Hasta ve kontroller karşılaştırıldığında Mmaks latansları arasında anlamlı fark (p=0,015) saptanırken, Hmaks latansları arasında

anlamli bir fark saptanmadı (Tablo 4.3b). Kontrol grubunda bu yaş grubu için hesaplanan soleus Hmaks latans ortalama değerine, standart sapma değerinin iki katı eklenerek (ort + 2 ss) elde ettiğimiz değeri patolojik üst sınır olarak kabul ettik. Bu hesaplama göre 39,5 msn değeri elde edildi ve bu değerlerin üzeri latansta patolojik uzama olarak kabul edildi. Bu değerler dikkate alınarak incelendiğinde hasta grubumuzdaki 52 (%100) hastanın 2 (%3,8)'sinin Hmaks latansında patolojik uzama meydana geldiğini gördük.

H soleus eşik ortalama değeri hastalarda 15,2±9,3 mA (min 0,2 – maks 41,0); kontrollerde ise 17,9±8,8 (min 5,0 – maks 39,0) mA idi (p=0,223). M soleus eşik ortalama değeri hastalarda 21,7±15,6 (min 0,1 – maks 58,0) mA; kontrollerde ise 19,9±9,5 (min 5,0 – maks 48,0) mA idi (p=0,552) (Tablo 4.3c).

Tablo 4.3a. EMG bulguları ve H refleksi elde edilebilirliği

	ALS hastaları (n=52) n, %	Kontrol (n=20) n, %	p
BKAP amplitüdü (mV) (ort±ss)			
• ADM	5,5±3,1	8,9±2,4	0,000
• APB	4,9±3,7	8,7±3,2	0,000
H refleksi ADM	-	-	
H refleksi APB	3 (%5,8)	-	
H refleksi EDK	5 (%9,6)	-	
H refleksi FCR	12 (%24,5)	-	
H refleksi Soleus	43 (%82,7)	20 (%100,0)	-
H refleksi AH	3 (%5,8)	-	

Tablo 4.3b. Soleus H refleksi bulguları

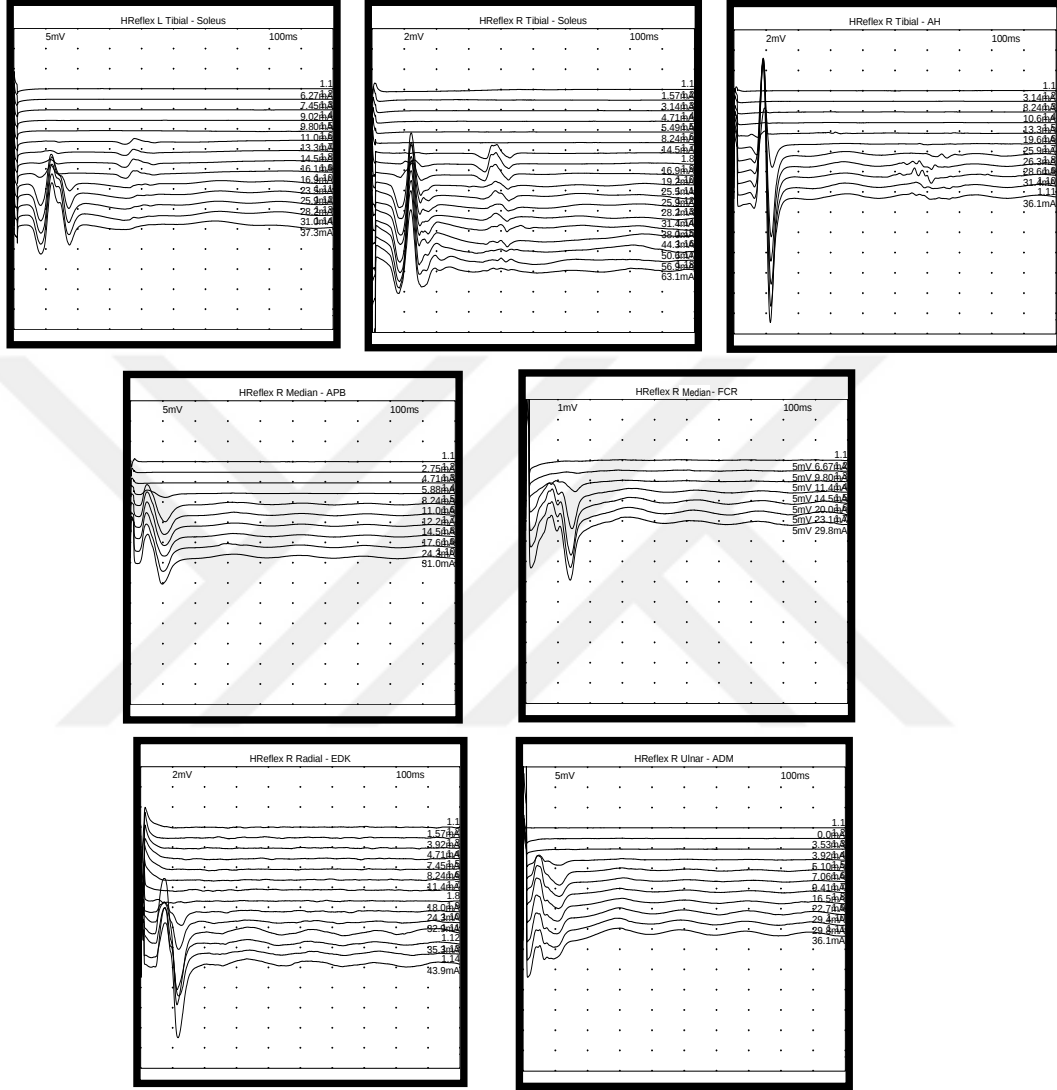
	ALS hastaları (n=52) ort±ss	Kontrol (n=20) ort±ss	p
H maks amplitüd Soleus (mV) (ort±ss)	3,1±2,8	2,7±2,2	0,595
M maks amplitüd soleus (mV) (ort±ss)	8,6±5,6	11,5±4,9	0,043
Eşik H soleus mA	15,2±9,3	17,9±8,8	0,223
Eşik M soleus mA	21,7±15,6	19,9±9,5	0,552
Hmaks/ Mmaks	0,42±0,28	0,28±0,33	0,008
Hmaks latans soleus (msn)	33,1±3,4	31,3±4,1	0,101
Mmaks latans soleus (msn)	6,8±1,3	5,8±1,3	0,015
Eşik H soleus (mA)	15,2±9,3	17,9±8,8	0,223
Eşik M soleus (mA)	21,7±15,6	19,9±9,5	0,552

Tablo 4.3c. H Refleksi ve EMG bulguları

	ALS hastaları Median (Min-Maks)	Kontrol Median (Min-Maks)	p
Hmaks amplitüd soleus (mV)	2,1 (0,2 – 10,1)	1,9 (0,2 – 7,2)	0,595
Mmaks amplitüd soleus (mV)	8,5 (0,4 – 27,8)	10,9 (4,6 – 25,1)	0,043
Eşik - H soleus (mA)	12,9 (0,2 – 41,0)	17,3 (5,0 – 39)	0,223
Eşik - M soleus (mA)	14,9 (0,1 – 58,0)	18,0 (5 – 48)	0,552

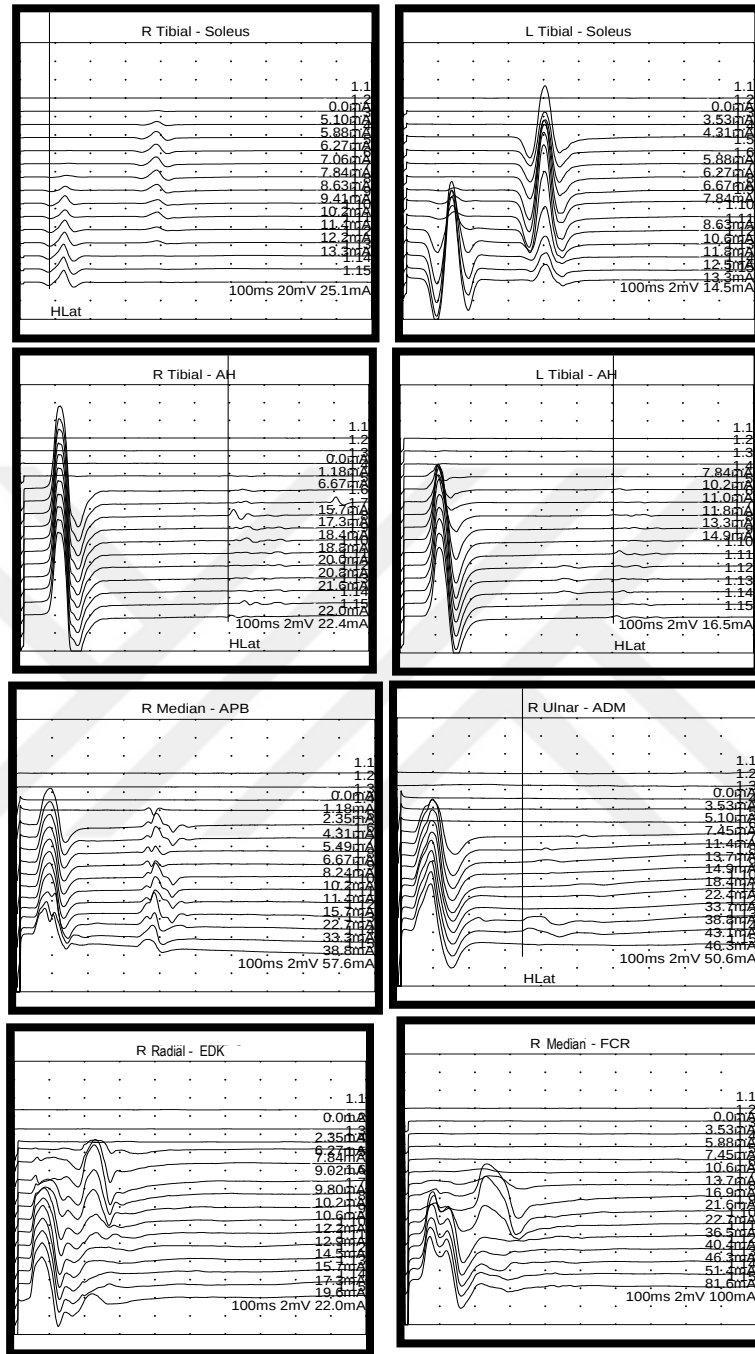
4.4. H Refleksi Olgu Örnekleri

Olgu 1- 51 yaş, kadın, kontrol A.K.



Bilateral Soleus kasından H refleksi yanıtı elde edilmektedir.

Olgu 2- 32 yaş, erkek, ALS S.M.



Bilateral Soleus ve sağ APB, EDC, FCR kaslarından H refleksi yanıtı elde edilmektedir.

ADM ve AH kaslarından elde edilen yanıtın F yanıtı ile ayrımı yapılamamaktadır.

4.5. ALS ve Kontrol Olguların MEP Bulguları

ALS tanılı 52 hasta ve 20 kontrolün her birine MEP çalışması yapıldı. Kortikal ve radiküler uyarım ile bilateral APB ve TA kaslarından elde edilen MEP yanıtının amplitüdü, latansı ve santral motor ileti hızı (SMİZ) değerlendirildi. Ayrıca MEP yanıtlarının her bir kas ve uyarım bölgesi için elde edilme oranları hesaplandı.

Kontrollerde her iki kastan da kortikal ve radiküler uyarım ile MEP yanıtları %100 (n=20) elde edildi. Kontrol grubunda bu yaş gurubu için hesaplanan APB ve TA SMİZ'lerin ortalama değerine, standart sapma değerinin iki katı eklenerek (ort + 2 ss) elde ettiğimiz değerleri patolojik üst sınır olarak kabul ettik. Bu hesaplama göre APB için 11 msn, TA için ise 19 msn değerleri elde edildi ve bu değerlerin üzeri çalışmamızda SMİZ patolojisi olarak tanımlandı. Bu değerler dikkate alınarak incelendiğinde hasta grubumuzdaki 52 (%100) hastanın 48 (%92,3)'ünün MEP bulgularının patolojik olduğunu gördük. MEP patolojisi saptanmayan 4 olguda aynı zamanda soleus dışı hiçbir kastan H refleksi elde edilemedi.

Hastalarda sağ APB kasından kortikal uyarım ile 28 (%53,8) hastada yanıt elde edilebilirken radiküler uyarım ile 44 (%84,6) hastadan MEP yanıtı elde edilmiştir. Hastalarda sol APB kasından kortikal uyarım ile 29 (%55,8) hastada yanıt elde edilirken radiküler uyarım ile 46 (%88,5) hastadan MEP yanıtı elde edilmiştir.

Sağ ve sol TA kasından kortikal uyarım ile 20 (%38,5) hastada yanıt elde edilebilirken radiküler uyarım ile 42 (%80,8) hastadan MEP yanıtı elde edilmiştir.

Kortikal uyarım ile sağ APB kasından elde edilen ortalama MEP latansı hastalarda $23,6 \pm 2,5$ msn iken kontrollerde $20,5 \pm 2,3$ msn; ortalama MEP amplitüdü hastalarda $1,6 \pm 1,5$ mV iken kontrollerde $1,9 \pm 1,4$ mV idi. Kortikal uyarım ile sol APB kasından elde edilen ortalama MEP latansı hastalarda $23,4 \pm 3,5$ msn iken kontrollerde $20,3 \pm 2,1$ msn; ortalama MEP amplitüdü hastalarda $1,4 \pm 1,2$ mV iken kontrollerde $2,1 \pm 1,5$ mV idi.

Radiküler uyarım ile sağ APB kasından elde edilen ortalama MEP latansı hastalarda $14,9 \pm 1,9$ msn iken kontrollerde $12,4 \pm 1,8$ msn; ortalama MEP amplitüdü hastalarda $1,5 \pm 1,7$ mV iken kontrollerde $2,8 \pm 2,4$ mV idi. Radiküler

uyarım ile sol APB kasından elde edilen ortalama MEP latansı hastalarda $15,0\pm2,8$ msn iken kontrollerde $12,9\pm2,3$ msn; ortalama MEP amplitüdü hastalarda $1,6\pm1,7$ mV iken kontrollerde $3,4\pm2,3$ mV idi.

Kortikal uyarım ile sağ TA kasından elde edilen ortalama MEP latansı hastalarda $32,0\pm2,8$ msn iken kontrollerde $28,0\pm3,3$ msn; ortalama MEP amplitüdü hastalarda $1,2\pm1,0$ mV iken kontrollerde $1,5\pm1,0$ mV idi. Kortikal uyarım ile sol TA kasından elde edilen ortalama MEP latansı hastalarda $32,3\pm3,8$ msn iken kontrollerde $28,7\pm3,0$ msn; ortalama MEP amplitüdü hastalarda $1,1\pm0,9$ mV iken kontrollerde $1,6\pm1,2$ mV idi.

Radiküler uyarım ile sağ TA kasından elde edilen ortalama MEP latansı hastalarda $15,0\pm3,4$ msn iken kontrollerde $12,9\pm2,0$ msn; ortalama MEP amplitüdü hastalarda $1,0\pm0,8$ mV iken kontrollerde $0,9\pm0,7$ mV idi. Radiküler uyarım ile sol TA kasından elde edilen ortalama MEP latansı hastalarda $14,7\pm2,3$ msn iken kontrollerde $14,4\pm3,9$ msn; ortalama MEP amplitüdü hastalarda $1,0\pm0,9$ mV iken kontrollerde $1,6\pm2,3$ mV idi.

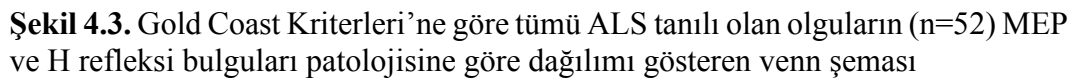
Sağ APB ortalama SMİZ değeri hastalarda $9,0\pm2,6$ ms; kontrollerde $8,8\pm1,7$ ms idi. Sol APB ortalama SMİZ değeri hastalarda $10,4\pm2,5$ ms; kontrollerde $8,6\pm1,5$ ms idi.

Sağ TA ortalama SMİZ değeri hastalarda $17,4\pm3,0$ ms; kontrollerde $14,2\pm2,3$ ms idi. Sol TA ortalama SMİZ değeri hastalarda $17,2\pm4,0$ ms; kontrollerde $14,5\pm2,2$ ms idi.

Kontrol olguların APB ve TA'dan elde edilen sağ/sol latans ve amplitüdüleri arasında anlamlı fark bulunmadı. Aynı şekilde hasta olguların da APB ve TA'dan elde edilen sağ/sol latans ve amplitüdüleri arasında anlamlı fark bulunmadı (Tablo 4.4a).

Hastaların sağ (n=52) ve sol (n=52) ayrı ayrı olmak üzere her iki kastan elde edilen latans, amplitüd, SMİZ ortalama değeri kontrollerin sağ ve sol toplam (n=40) ortalama değeri ile istatistiksel olarak non-parametrik testler ile karşılaştırıldı.

Toplam 52 ALS olgusu değerlendirildiğinde, tek bir bölgedeki patolojiyi de dikkate aldığımızda, TMS’de patolojik bulgusu olan olgu sayısı 48 olarak elde edildi (Ek-5). Bunlardan sadece 4’ünün H refleksi patolojisi saptanmadı ve 38 hastanın hem MEP hem de H refleksi patolojisi bulunmaktaydı (Şekil 4.3).



Tablo 4.4a. ALS ve kontrol grubuna ait MEP bulguları

	Kontrol						Hasta				P değerleri					
	APB			TA			APB		TA		APB			TA		
	Sağ	Sol	Toplam	Sağ	Sol	Toplam	Sağ	Sol	Sağ	Sol	P	P'	P''	P	P'	P''
Kortikal Uyarım																
• Latans (msn) ort±ss	20,5±2,3	20,3±2,1	20,4± 2,2	28,0±3,3	28,7±3,0	28,4±3,1	23,6±2,5	23,4±3,5	32,0±2,8	32,3±3,8	0,809	0,777	0,000	0,502	0,787	0,000
• Amplitüd (mV) ort±ss	1,9±1,4	2,1±1,5	2,0±1,4	1,5±1,0	1,6±1,2	1,5±1,1	1,6±1,5	1,4±1,2	1,2±1,0	1,1±0,9	0,666	0,527	0,164	0,833	0,752	0,193
• Elde edilme oranı n (%)	20 (%100)	20 (%100)	40 (%100)	20 (%100)	20 (%100)	40 (%100)	28 (%53,8)	29 (%55,8)	20 (%38,5)	20 (%38,5)		0,844			0,839	
Radiküler Uyarım																
• Latans (msn) ort±ss	12,4±1,8	12,9±2,3	12,7±2,1	12,9±2,0	14,4±3,9	13,7±3,2	14,9±1,9	15,0±2,8	15,0±3,4	14,7±2,3	0,533	0,786	0,000	0,145	0,626	0,113
• Amplitüd (mV) ort±ss	2,8±2,4	3,4±2,3	3,1±2,3	0,9±0,7	1,6±2,3	1,3±1,7	1,5±1,7	1,6±1,7	1,0±0,8	1,0±0,9	0,451	0,716	0,000	0,249	0,957	0,433
• Elde edilme oranı n (%)	20 (%100)	20 (%100)	40 (%100)	20 (%100)	20 (%100)	40 (%100)	44 (%84,6)	46 (%88,5)	42 (%80,8)	42 (%80,8)		0,566			1,000	
SMİZ ort±ss	8,8±1,7	8,6±1,5	8,7±1,6	14,2±2,3	14,5±2,2	14,3±2,2	9,0±2,6	10,4±2,5	17,4±3,0	17,2±4,0	0,799	0,052	0,008	0,655	0,897	0,000

P kontrol sağ/sol, P' hasta sağ/sol, P'' hasta-kontrol

- Kontroller ile sağ/sol hasta grupları arasında anlamlı fark var (Kortikal ve radiküler APB latansı, radiküler APB amplitüdü, kortikal TA latansı, TA SMİZ)
- Kontroller ile sol hasta grubu arasında anlamlı fark var (APB SMİZ)

Tablo 4.4b. ALS ve kontrol grubuna ait MEP bulguları

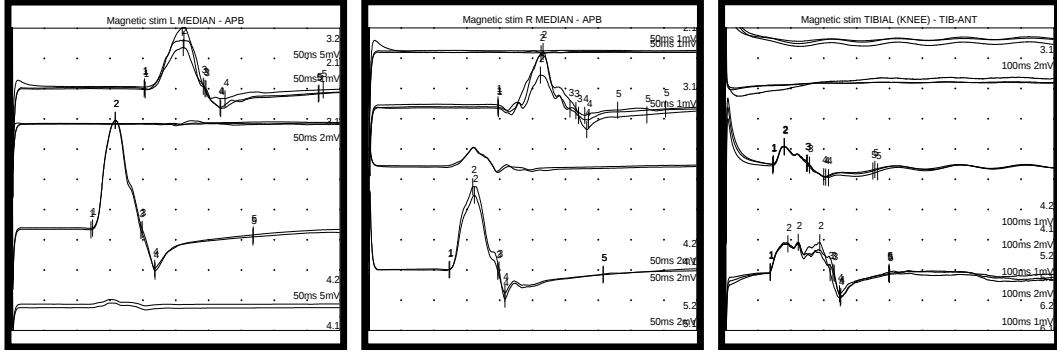
	Kontrol						Hasta				P değerleri					
	APB			TA			APB		TA		APB			TA		
	Sağ	Sol	Toplam	Sağ	Sol	Toplam	Sağ	Sol	Sağ	Sol	P*	P**	P***	P*	P**	P***
Kortikal Uyarım																
• Amplitüd (mV) median (min-maks)	1,4 (0,6-5,5)	1,5 (0,3-5,8)	1,4 (0,3-5,8)	1,4 (0,4-4,8)	1,3 (0,4-5,3)	1,3 (0,4-5,3)	1,2 (0,2-7)	1,2 (0,1-5,8)	0,9 (0,1-4,2)	0,9 (0,1-3,8)	0,666	0,527	0,164	0,833	0,752	0,193
Radiküler Uyarım																
• Amplitüd (mV) median (min-maks)	2,1 (0,4-8,7)	3,0 (0,6-7,8)	2,5 (0,4-8,7)	0,8 (0,2-2,3)	0,7 (0,2-10,9)	0,7 (0,2-10,9)	0,8 (0,1-5,6)	1,0 (0,1-8,1)	0,7 (0,1-3,8)	0,7 (0,1-5,0)	0,451	0,716	0,000	0,249	0,957	0,433

P kontrol sağ/sol, P' hasta sağ/sol, P'' hasta-kontrol

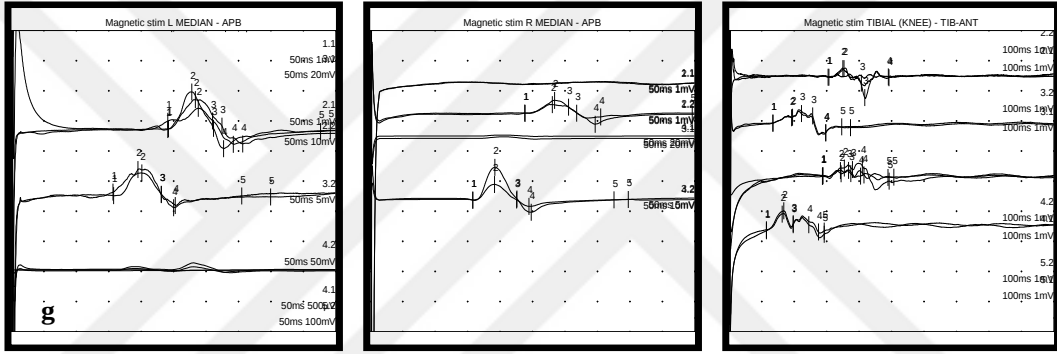
- Kontroller ile sağ/sol hasta grupları arasında anlamlı fark var (Kortikal ve radiküler APB latansı, radiküler APB amplitüdü, kortikal TA latansı, TA SMİZ)
- Kontroller ile sol hasta grubu arasında anlamlı fark var (APB SMİZ)

4.6. MEP Olgu Örnekleri

Olgu 1- 52 yaş, erkek, kontrol K.Y.



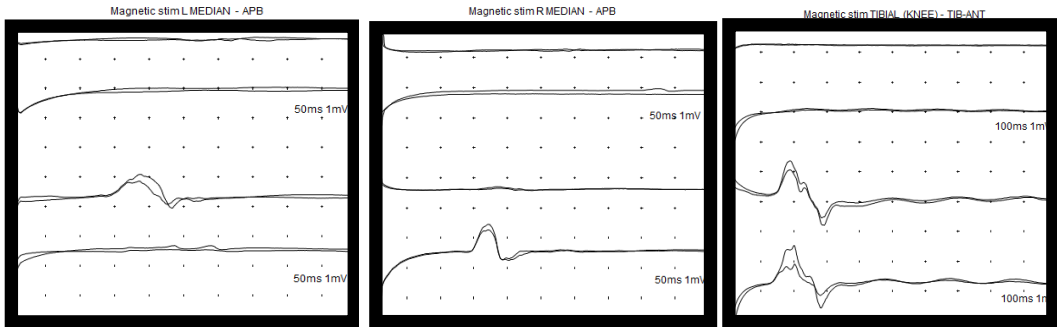
Olgu 2- 31 yaş, kadın, ALS E.B.



Bilateral kortikal ve radiküler APB MEP yanıtları elde edilmektedir.

Bilateral TA MEP yanıtları ise radiküler uyarımla elde edilirken, kortikal uyarım ile elde edilememiştir.

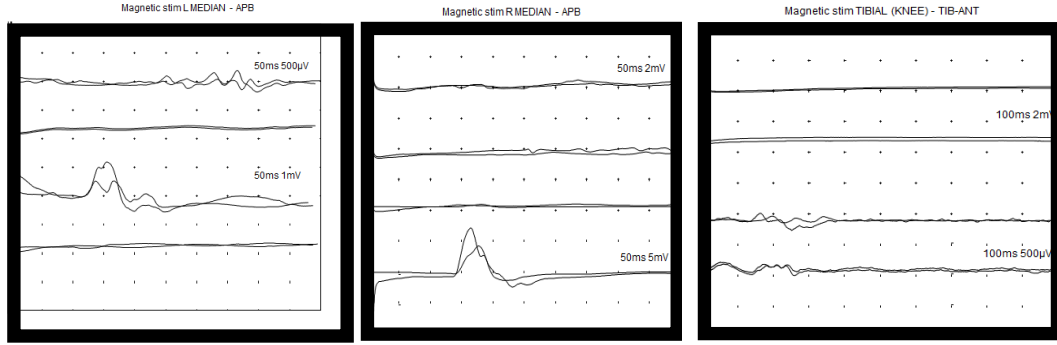
Olgu 3- 48 yaş, erkek, ALS S.O.



Bilateral APB kortikal MEP yanıtı elde edilemezken, radiküler uyarımla yanıt elde edilmektedir.

Bilateral TA kortikal MEP yanıtı elde edilemezken, radiküler uyarımla yanıt elde edilmektedir.

Olgu 4- 62 yaş, kadın, ALS D.Ü.



Sağ APB kortikal MEP yanıtı elde edilemezken, solda dispers patolojik bir yanıt elde edilmektedir.

Bilateral TA'dan kortikal MEP yanıtı elde edilemezken, radiküler uyarım ile iki taraflı dispers patolojik bir yanıt elde edilmektedir.

4.7. ALSFRS-R Alt Gruplarına Göre Demografik, Klinik ve Elektrofizyolojik Bulgular

Hastaları ALSFRS-R değerlerine göre 3 alt gruba ayırdık. Çalışmaya dahil edilen hasta olgularımız arasında ALSFRS-R değeri 0-15 arası olan yoktu. Bu nedenle ALSFRS-R değeri 32-48 arasında olan hastaları “grup 2”, 16-31 arasında olan hastaları “grup 3” şeklinde tanımlarken; tüm hasta olguları (ALSFRS-R 0-48 arası) “grup 1” ve tüm kontrol olguları ise “grup 0” olarak tanımladık.

ALSFRS-R alt gruplarına göre belirlediğimiz bu gruplara ait demografik, klinik ve elektrofizyolojik bulguları karşılaştırmalı olarak değerlendirdik.

Yaş, cinsiyet, klinik skorlar (toplam MRC ve ÜMN skoru), ADM-APB kasları BKAP amplitüdlere, soleus kası H ve M eşik değerleri, Hmaks/ Mmaks oranları ve soleus dışı kaslardan herhangi birinde H refleksi elde edilme oranına ait veriler alt gruplara göre karşılaştırmalı p değerleri ile Tablo 4.5a’da gösterilmiştir.

Yaş, cinsiyet, klinik skorlar (toplam MRC ve ÜMN skoru), bilateral APB-TA kaslarından kortikal ve radiküler MEP yanıtı elde edilme oranı ile yine bilateral APB-TA SMİZ'e ait elde ettiğimiz veriler alt gruplara göre karşılaştırmalı p değerleri ile Tablo 4.5b'de gösterilmiştir.

Grup 3-2-0'a ait verileri non-parametrik, grup 3 ve 2'ye ait verileri ise parametrik testler ile karşılaştırdık.

Yaşlar arası anlamlı fark sadece grup 2 ve 3 arasında tespit edilmişken klinik skorlar açısından her 3 grup (grup 0-2-3) arasında da anlamlı bir fark elde edilmiştir.

Grup 2 ve 3'e ait ADM ve APB BKAP ortalama değerleri grup 0 (kontrol) ile ayrı ayrı karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmıştır.

Soleus kasına ait H ve M eşik değerleri normal dağılıma uymamaktaydı ve her 3 grup (0-2-3) da soleus kasına ait H ve M eşik değerleri açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa rastlanmamıştır.

Hmaks/ Mmaks oranı ise sadece grup 3 ve grup 0 (kontrol) arasında anlamlı çıktı.

Soleus dışı H refleksi elde edilme oranı grup 0 (kontrol) için %0,0, grup 1 için %27,0), grup 2 için %27,3, grup 3 için ise %25,0 olarak tespit edildi ve bu açıdan grup 2 ile 3 karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,505$). Kontrol olguların hiçbirinde soleus dışı H refleksi elde edilememesi nedeniyle istatistiksel olarak grup 0 ve 2-3 karşılaştırılamadı.

Tablo 4.5b'de gösterildiği üzere grup 2 ve 3 karşılaştırıldığında sol APB radiküler, bilateral TA radiküler ve sol TA kortikal MEP yanıtları elde edilebilirliği arası fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır.

Genel olarak baktığımızda ise ALSFRS-R değeri düşük olan grup 3'te özellikle alt ekstremitelerde daha belirgin olmak üzere MEP yanıtı elde edilebilirliği ve SMİZ açısından anlamlı fark saptanmıştır (Tablo 4.5b).

Tablo 4.5a. ALSFRS-R alt gruplarına göre H refleksi ve EMG bulguları

Grup	ALSFRS-R	Yaş ort±ss	Cinsiyet %		Klinik Skorlar ort±ss		H Refleksi ve EMG Bulguları ort±ss					
			Kadın	Erkek	Total MRC skoru	Total UMN skoru	CMAP ADM	CMAP APB	H soleus eşik değeri	M soleus eşik değeri	Hmaks/ Mmaks	H refleksi elde edilmesi (soleus hariç) n, %
1 n=52	0-48	54,8±10,9	42,3	57,7	80,2±13,5	11,2±4,5	5,5±3,1	4,9±3,7	15,2±9,3	21,7±15,6	0,4±0,3	14 (%27,0)
2 n=44	48-32	53,5±10,6	38,6	61,4	83,6±10,2	10,6±4,7	5,8±3,1	5,0±3,6	14,8±8,5	20,7±15,0	0,4±0,3	12 (%27,3)
3 n=8	31-16	62,1±10,1	62,5	37,5	61,4±14,7	14,4±0,7	3,4±2,8	4,5 ±4,2	17,9±14,0	26,6±19,2	0,6±0,2	2 (%25,0)
0 n=20	0 (kontrol)	53,0±5,8	60,0	40,0	100,0	0,0	8,9±2,4	8,7±3,2	18±8,8	19,9±9,5	0,3±0,3	0 (%0,0)
P		0,038	0,260		0,000	0,000	0,060	0,732	0,456	0,364	> 0,05	0,505
P'		0,059	0,186		0,000	0,000	0,000*	0,001*	0,421	0,532	0,037**	

p : Grup 2-3 arası

p' : Grup 0-2-3 arası non-parametrik testler ile elde edilen değer

* Grup 0-2 ve grup 0-3 arasında anlamlı fark var

** Grup 3-0 arası anlamlı fark var

Tablo 4.5b. ALSFRS-R alt gruplarına göre MEP bulguları

Grup	ALSFRS-R	Yaş	Cinsiyet		Klinik Skorlar		MEP yanıtı elde edilebilirliği								SMİZ			
							n (%)								ort±ss			
							APB				TA				APB		TA	
							Kortikal		Radiküler		Kortikal		Radiküler					
		ort±ss	%		ort±ss	Total MRC skoru	Total ÜMN skoru	Sağ	Sol	Sağ	Sol	Sağ	Sol	Sağ	Sol	Sağ	Sol	Sağ
1 n=52	0-48	54,8±10,9	42,3	57,7	80,2±13,5	11,2±4,5	53,8 n=28	55,8 n=29	84,6 n=44	88,5 n=46	36,5 n=19	38,5 n=20	80,8 n=42	80,8 n=42	9,0±2,6 n=26	10,4±2,5 n=25	17,4±3,0 n=19	17,2±4,0 n=20
2 n=44	48-32	53,5±10,6	38,6	61,4	83,6±10,2	10,6±4,7	56,8 n=25	59,1 n=26	88,6 n=39	93,2 n=41	43,2 n=19	45,4 n=20	83,4 n=38	86,4 n=38	9,1±2,7 n=26	10,4±2,4 n=25	18,0±3,0 n=19	17,2±4,0 n=20
3 n=8	31-16	62,1±10,1	62,5	37,5	61,4±14,7	14,4±0,7	37,5 n=3	37,5 n=3	62,5 n=5	62,5 n=5	0 n=0	0 n=0	50 n=4	50 n=4	8,0±1,6 n=2	10,7±5,3 n=2		
0 n=20	0 (kontrol)	53±5,8	60	40	0	0	100	100	100	100	100	100	100	100	8,8±1,7 n=20	8,6±1,5 n=20	14,2±2,3 n=20	14,5±2,2 n=20
P*							0,447	0,441	0,14	0,003	0,21	0,017	0,004	0,004	0,591	0,862		
P**															0,758	0,029	0,001	0,012

P kontrol sağ/sol, P' hasta sağ/sol, P'' hasta-kontrol

-Kontroller ile sağ/sol hasta grupları arasında anlamlı fark var (Kortikal ve radiküler APB latansı, radiküler APB amplitüdü, kortikal TA latansı, TA SMİZ)

-Kontroller ile sol hasta grubu arasında anlamlı fark var (APB SMİZ)

4.8. İstatistik Verileri

Veriler SPSS 18.0 (Chicago) kullanılarak analiz edildi. Örnekleme tanımlamak için frekans dağılımı, ortalama, standart sapma, medyan, minimum-maksimum (min-maks) gibi tanımlayıcı istatistikler kullanıldı. İki grubun sürekli dağılımların analizinde test varsayımlarına göre Student-t testi ya da Mann-Whitney U testi yapıldı. İki den fazla grubun karşılaştırmasında test varsayımlarına göre ANOVA ya da Kruskal Wallis testi yapıldı. Analizlerde farklılıkların belirlenmesi için %95 anlamlılık düzeyi (ya da $\alpha=0.05$ hata payı) kullanılmıştır.



5. TARTIŞMA VE SONUÇLAR

Kortikospinal traktusun elektrofizyolojik olarak incelenmesi 1980'lerde Merton ve Morton'un non-invaziv elektriksel kranial uyarımı ile motor korteks ve spinal MEP yanıtlarının elde edilmesi ile başlamıştır (93, 94).

Nörofizyolojik yöntemle kortikospinal traktusu değerlendirebilme olanağının kliniğe yansması ve ALS hastalarındaki bulguların saptanabilmesi belli bir zaman almıştır. ALS'nin tanısı alt ve üst motor nöron etkileniminin varlığına dayanmaktadır. ALS'de alt motor nöron tutulumunun klinik nörofizyolojik inceleme yöntemi iğne EMG'sidir ve ALS'deki yeri 1950'lerin sonunda tanımlanmıştır (95, 96). ALS'de üst motor nöron tutulumunun klinik nörofizyolojik inceleme yöntemi adayı Merton ve Morton'un bu buluşlarından sonra motor uyarılmış potansiyeller (MEP) olmuştur.

ALS'de ilk MEP çalışmalarından birisi 1987 yılında Hugon ve ark. tarafından yapılmıştır (97). Onüç MNH hastasını inceledikleri çalışmalarında APB ve TA'dan kortikal ve radiküler elektiriksel uyarım ile tüm hastalarda kortikospinal traktusu değerlendirmişlerdir. Hastaların tümünde TA için anormal SMİZ bulgusu saptarken APB için 10 olgudan normal SMİZ bulgusu saptamışlardır. Ancak hastalarda periferik latanstaki uzamanın ve BKAP amplitüd düşüklüğünün hastalık süresine bağlı olarak belirginleştiğine ve APB-TA yanıtlarının asimetrik özelliklerine dikkati çekmişlerdir. İlk çalışmalar üst motor nöron tutulumunun gösterilmesinde motor uyarılmış potansiyellerin önemini göstermiş ve gerekliliğini vurgulamıştır. Berardelli ve ark.'nın 1987 yılındaki çalışmada transkranial elektriksel uyarım ile 11 ALS hastasının 8'inde APB kasından kortikal ve servikal uyarım ile MEP yanıtı elde edemediklerini bildirmişlerdir. Kortikal uyarım ile yanıt elde edilenlerde ise latansın uzadığını bildirmişlerdir (98).

Transkranial elektriksel uyarımın ağrılı ve nispeten rahatsız edici olması yaygınlaşmasını önlemiş ve bunun yanı sıra 1985 yılında manyetik stimülatörlerin geliştirilmesi ile 1990'larda kortikal elektriksel uyarımın yerini Barker ve ark. geliştirdiği manyetik uyarım çalışmaları almıştır (99, 100).

Kortikal manyetik uyarım ile ALS MNH hastalarındaki üst motor nöron tutulumunun değerlendirildiği ilk çalışma ise 1990 tarihli Andrew Eisen ve ark. tarafından yapılan çalışmadır (8). Eisen ve ark. bu öncü çalışmada 40 ALS hastasını inceleyerek APB, EDK ve biseps brachii kaslarından MEP yanıtlarını kaydetmişlerdir. 40 hastanın 12'sinde hiçbir kortikal MEP yanıtı elde edemez iken diğerlerinde bu üç kastan en az birisinde MEP yanıtı elde edebilmişlerdir. MEP yanıtlarındaki gecikme, yanıtın yokluğu veya amplitüd düşüklüğü birlikte değerlendirildiğinde olguların tümünde anormal MEP bulgusu tanımlamışlar ve hasta grubunun kontrol grubundan anlamlı şekilde farklı bulgular gösterdiğini belirtmişlerdir.

1990'ların sonuna kadar süren 10 yıllık dönemde yapılan sınırlı olguyu içeren çalışmalar dışında en dikkati çeken Claus ve ark.'nın 63 ALS olgusundan oluşan çalışmalarıdır (101). İki yanlı APB ve TA'dan kaydedilen MEP yanıtları 2-3 kez farklı zaman aralıklarında incelendiğinde ilk incelemede ancak %51 olguda patolojik bulgu saptamışlardır. Santral motor ileti zamanında da önceki çalışmalarda belirtilerek vurgulanan gecikmeyi saptamadıklarını bildirmişlerdir. Hatta ilerleyen zamanlarda yaptıkları ikinci ve üçüncü ölçümlerdeki SMİZ'lerdeki değişimi de istatistiksel olarak anlamlı bulmamışlardır. Sonuç olarak kortikal manyetik uyarım ile elde edilen MEP yanıtlarının tanıdaki değerinin düşüklüğünü ifade etmişlerdir. Tespit edebildiğimiz kadarıyla bu çalışma literatürdeki ALS'nin üst motor nöron tutulumuyla ilgili TMS çalışmalarını olumlu değerlendirmeyen nadir çalışmalardan birisidir.

Son 30 yılda ALS MNH'de tanı, izlem ve patofizyolojiye yönelik TMS'nin kortikal uyarılabilirlik, inhibisyon, sessiz periyod gibi yönlerini de içeren çok sayıda çalışma yapılmış ve yayınlanmıştır (14, 19, 22, 23, 102-108).

Kortikal uyarım eşiği, santral motor ileti zamanı, MEP'lerin amplitüd ve latansları tek uyarım TMS'de en yararlı ölçütler olarak belirtilmektedir. Ancak ALS MNH'de üst motor nöron tutulumunu göstermede TMS'nin yeri ile ilgili %16 gibi çok düşük oranlardan %100 gibi çok yüksek oranlara kadar çok değişik bildirimler mevcuttur (10, 14, 15, 71, 108).

Bu derece büyük oransal farklılığın altında uyarım ve kayıt yeri, kabul edilen eşik değer farklılıkları gibi daha çok uygulamadaki teknik yöntem değişikliklerinden ve hasta gruplarının tanımlanma farklılıklarından kaynaklanan nedenlerin olduğu düşünülmektedir.

ALS MNH’de TMS amplitüdları genellikle ufalmış ve kaybolmuştur. Temel nedenlerden birisi uyarılmış potansiyelleri oluşturan aksiyon potansiyellerinin desenkronizasyonudur. Bu nedenle TMS’de amplitüd değişimi ve SMİZ görece az sayıda incelenmiştir. Amplitüd değişiminin olguların %30’unda anormallik sınırında olduğunu bildiren çalışmalar olduğu gibi olguların hepsinde bakılan kasların en az birinde patoloji olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur (8).

Claus D. ve ark. SMİZ’in zamanla uzamadığını ve MEP/BKAP oranlarında değişme olmadığını bildirmişlerdir ve onlar gibi MEP/BKAP oranlarında değişme olmadığını bildiren başka yayınlar da olmuştur (101, 103).

Yine de TMS ALS’de üst motor nöron tutulumunu göstermede gerek MEP’lerin amplitüdlarının, gerekse de SMİZ değerlendirilmesi ile umut verici bir klinik nörofizyolojik yöntem olarak tanımlanmaktadır. Ancak üst motor nöron tutulumunu göstermede duyarlılığının düşük olarak gösterilmesi onun kısıtlayıcı bir yönü olmuştur. Erken dönemde klinik üst motor nöron bulgularının saptanmasındaki zorluk hastalıkla ilgili üzerinde durulan önemli konulardan birisidir (109, 110). Hatta motor nöron hastalarının bir kısmında üst motor nöron bulgusu saptanmamaktadır (111).

TMS metodundaki ileti bloklarının, aksonal kayıp ve motor nöron kaybından dolayı motor nöron uyarılma eşığının yükselmesi gibi nedenlerin yarattığı yanıtsızlık durumları kısıtlayıcı özellikler olarak sınırlılık oluşturmaktadır. Ayrıca amplitüd düşüklükleri uyarılan motor nöronların oluşturduğu aksiyon potansiyellerindeki faz sönmeleri veya desenkronizasyondan da kaynaklanabilir. Magistri ve ark. bu sorunu çözmek için kortikal ve periferik uyarımın kombinasyonundan oluşan bir metod geliştirmişlerdir. Kortikal, erb ve bilek olmak üzere üçlü uyarım kombinasyonundan oluşan bu teknik ile desenkronizasyondan kaynaklanan amplitüd düşmeleri olmaksızın kortikospinal traktusun etkilenimine bağlı patolojik amplitüd düşmelerini ALS’li hastalarda tanımlamanın mümkün olduğunu bildirmişlerdir (112).

Üst motor nöron tutulumunun klinik bulguları Babinski refleksi, derin tendon reflekslerinin canlılığı, reflekslerin patolojik yayılımı, spastisite ve klonus, atrofik kaslarda reflekslerin korunması olarak tanımlanmaktadır (113). Üst motor nöron bulgusu olarak karşımıza çıkan ve sadece motor korteksin ince beceri gerektiren işlerle ilgili bozukluğunu, alt motor nöron tutulumuna bağlı bozukluktan ayırt etmek kolay değildir.

TMS ile üst motor nöron tutulumunun varlığı subklinik bile olsa hastalık ilerleyişinin bir belirteci olarak değerlendirilebilmektedir (114).

Zoccolella ve ark. TMS patolojisi olarak SMİZ uzaması (TA için >18 msn, APB için >9 msn olması) motor korteksin uyarılması ile MEP yanıtının elde edilememiş olması fakat motor köklerin uyarılması ile normal MEP'lerin elde edilmesini vurgulamaktadır (115).

Literatürdeki çalışmalar ve IFCN (International Federation of Neuropsychology)'nin raporlarında ALS'deki üst motor nöron tutulumunda TMS'nin olası katkısı için MEP amplitüdlerindeki ufalma, SMİZ uzaması ve motor eşikte erken dönemde düşüş/ geç dönemde artış olarak kabul edilmiş görülmektedir (116-118).

H refleksi, çeşitli üst motor nöron tutulumu ile giden hastalıklarda ve spinal eksitabilite ile ilişkili olabilecek hastalık grubunda çalışılmıştır (77, 119).

ALS hastalarında ise H refleksi çalışmaları sayısı sınırlıdır. ALS hastalarının soleus kasından kayıtlı yapılan H refleksi incelemelerinde, H refleks parametreleri klinik üst motor nöron bulguları ile korele olarak saptanmıştır (77, 120).

Bu sonuçlar ALS hastalarının üst motor nöron tutulumuna bağlı ön boynuz hücrelerinin spinal eksitabilite değişikliklerinin H refleksi çalışmaları ile gösterilebileceğine işaret etmektedir. Bununla birlikte, ALS hastalarında soleus kası dışında diğer üst ve alt ekstremitte kaslarında istirahat veya istemli kası sırasında H refleksi incelemelerinin değerlendirildiği bir çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmada temel hipotezimiz ALS MNH'de üst motor nöron tutulumunun, rutinde kullanılan klinik nörofizyolojik yöntemlerden olan TMS ve H refleksinin ikisinin de daha geniş bir yaklaşım ile ele alınmasıyla

gösterilebileceğidir. Literatürü incelediğimizde de gerek kortikospinal gerekse spinal çoklu patolojik bulgunun aranmasının tanıya katkısı olacağını destekleyen ifadeler görülmektedir.

Alt motor nöron bulgusu EMG ile gösterilmiş olan ve de duysal motor iletilerinin normal olduğu, motor iletilerde de polinöropatiyi destekleyen bulguların gözlenmediği olgularda ALS tanısını gösterebilmenin tek yolu üst motor nöron bulgusunun varlığını kanıtlamak olmaktadır. Tüm tanı kriterleri ayırt edici tanıyı vurgulamakta ve benzer kliniğe neden olabilecek servikal spondilitik miyelopati vb. hastalıkların dışlanması zorunlu kılmaktadır. Çalışmamıza başladığımız dönemde ALS tanı kriteri olarak Revize El-Escorial ve Awaji Kriterleri'ni kullanmayı temel almıştık. Bunlara göre ALS tanısı alan hastalar çalışmaya alındı. 2020 yılında tanı kriterlerini geliştiren Dünya Nöroloji Derneği'nin motor nöron grubu Gold Coast ALS Tanı Kriterleri'ni açıkladı ve temel değişiklik tek bir bölgede üst ve alt motor nöron bulgularının varlığının gösterilmesinin tanı için yeterli olabilmesiydi. Bu durumda çalışmamız daha da kıymetli hale gelmiş oldu çünkü alt motor nöron bulgusunu EMG ile tek bir bölgede göstersek bile klinik nörofizyolojik olarak o bölgedeki üst motor nöron bulgusunun gösterilmesi artık tanı konulmasını sağlamaktaydı. Çalışmamızı bu gelişme ile birleştirdiğimizde hasta grubunda değerlendirdiğimiz 52 olgunun tümü Gold Coast Kriterlerine göre ALS tanısı almaktaydı (Tablo 4.2a-b). TMS'de patolojik bulgusu olan olgu sayısı tek bir bölgedeki patolojiyi de dikkate aldığımızda 48'e ulaşmaktaydı (Ek-5). Yani TMS'nin üst motor nöron tutulumunu gösterme oranı %92,3 gibi yüksek bir değere ulaşmaktadır. H refleksinin rutin çalışılan soleus kasına ek olarak APB, ADM, FCR, EDC ve AH kaslarında da çalışılmasının, elde edilme oranlarını kontrol grubuna göre %25 artmış (Tablo 4.3a) olması dikkati çekmekle birlikte TMS'nin üst motor nöron tutulumu dediği olguların ancak %31'inde H refleksi elde edilmektedir (Şekil 4.3).

Nörolojik muayenede artmış DTR'ler ve refleks yayılımının varlığında H refleksinin soleus dışında da elde edilmesi beklenir. Çalışmamızda H refleksi istemli kasıda değil istirahatte değerlendirilmiştir. Çünkü istemli kasıda yanıtın varlığını değerlendirmenin yanıltıcı olduğunu gözlemledik ve de yanıtın var olup

olmadığını zemin aktivitesi içinde değerlendirmek mümkün olmadı. Averajlama yöntemi ile H refleksi yayılımına bakmanın uygun olacağı kanısındayız ancak bu çalışmada biz averajlama yapmak yerine süperpoze ederek uyarı şiddetinin artışına bağlı yanıtın görülmesini değerlendirdik. Soleus kası için Hmaks/ Mmaks oranlarını değerlendirdik ve gerçekten de ALS olgularında Hmaks/ Mmaks oranı daha yüksekti ve istatistiksel olarak fark anlamlı idi (Tablo 4.5a). Ancak bu oranı bireysel patolojik değer olarak kullanamadık çünkü normallerdeki değerin %95 güven aralığı neredeyse tüm değerleri kapsamaktaydı. Ayrıca TMS de normal olarak değerlendirilen 4 olgudaki Hmaks/Mmaks oranları normallerin oranıyla aynı idi. Yani TMS'nin normal olarak değerlendirdiği bu olguları H refleksinde refleks yayılma ve Hmaks/M maks oranında artma gözlenmemekteydi.

Olguların %7,7'sinde MEP bulguları patolojik değildi. Bu olgularda H refleksi bulguları da normaldi. Yani TMS nin üst motor nöron bulgusu verisine H refleksi bulgularının bir katkısı olamamıştır. Ki bu olgulardaki üst motor nöron skoru $4,75 \pm 2,6$ (1-7) gibi düşük değerlerdi. Bu olguların bulber ağırlıklı olduğu dikkati çekmekteydi. Bu olguların ALSFRS-R'si de ortalama 41 ± 3.6 (36-44) idi.

TMS'de gözlediğimiz en önemli patolojik bulgular literatür ile uyumludur. Zoccolella ve ark. 2021'de yayınlanan çalışmalarındaki APB ve TA SMİZ üst sınırlarımız birebir örtüşmektedir. Bizim kohortumuzdaki başlıca TMS patolojisi MEP yanıtlarının kaybıdır. Bu özellikle alt ekstremitede TA'da belirgin olarak gözlenmiştir ve istatistiksel olarak anlamlıdır (Tablo 4.5b). Ayrıca asimetrik olarak MEP yanıtlarında gözlediğimiz patolojilerde Gold Coast ALS Tanı Kriterleri'ni kuvvetli şekilde desteklediği kanısındayız. TMS yanıtları tüm kontrol olgularda elde edilmiştir. Latans ve amplitüd farkları sağ ve sol ekstremitte için istatistiksel anlamlılık içermemektedir. Ne var ki hasta kohortumuzda hem asimetrik tutulum hem de spinal yanıtların elde edilmesine rağmen kortikal MEP yanıtlarının elde edilememesi dikkati çekmektedir.

TMS'de yanıt elde edilenlerde ise SMİZ'deki uzama da TMS patolojisine literatürde de söz edildiği gibi katkıda bulunmaktadır. Olguların %46'sında MEP yanıtı sağ APB'den elde edilemez iken sol APB de %48'inde elde edilememiştir. Olguların %52'sinde sağ TA dan yanıt elde edilemez iken solda bu oran %61'dir.

Tek uyarım ile kortikal uyarılabilirlik gibi çift uyarım tekniğini karşılaştırdığımızda TMS’de yanıt elde edilemeyenlerin yüksekliği nedeniyle çift uyarım yönteminin kısıtlılığı açıkça görülmektedir. Üst ekstremiteden SICI veya ICF ile üst motor nöron bulgusunu destekleyecek değişimi aramak için öncelikle MEP yanıtının elde edilmesi gerekmektedir. Yanıt elde edilemediğinde çalışmanın yapılmasının anlamı kalmamaktadır. Ayrıca kaldı ki APB’den yanıt elde edilse bile alt ekstremiteden TA’nın değerlendirilmediği durumda belki de patolojik TMS bulgusunun çok daha fazla saptandığı bir bölgedeki bulgu gözden kaçmış olacaktır.

Çalışmamızda TMS ve H refleks çalışmalarının normal olduğu dört olgu dikkate alındığında TMS’nin üst motor nöron tutulumunu değerlendirmede %95’e yakın bir gücü olduğunu ancak halen kaçırdığı olguların beklenebileceğini göstermektedir. İşte belki de tam bu olgularda kortikal uyarılabilirlik yapılmalı ve SICI - ICF ile kortikal seviyede üst motor nöron tutulumunun izi bulunabilir olacaktır.

TMS’de motor eşik değerlendirilmesi literatürde önemle ele alınmıştır ancak ALS olgularının heterojen değerlendirildiği durumda motor eşik değerlerin artma ve azalmasının her ikisinin de farklı olgularda görülmesi nedeniyle tek başına üst motor nöron tutulumu konusunda katkısı sınırlı olmaktadır. Bizim çalışmamızda da eşik değerlendirmesinin bir katkısı gözlenmemiştir. Ancak motor eşik değerlendirilmesinde araştırmacıların farklı yaklaşımları nedeniyle veri toplama süreci olumsuz etkilemiş olup, bu durum çalışmamızın sınırlılıklarından birisi olarak değerlendirilebilir.

Sonuç olarak ALS olgularında üst motor nöron tutulumunun klinik nörofizyolojik karşılığı veya belirteci olarak üst ve alt ekstremitede sağ/sol simetrik yapılan ve kortikal/radiküler uyarımlar ile değerlendirilen çalışmanın Gold Coast Kriterleri de dikkate alınır ise tanıda %95’e yakın bir değerde katkı yapabileceğini söyleyebiliriz. TMS patolojisi olarak SMİZ’deki uzama ile MEP amplitüd değişimi ve yanıtsızlık temel bulgulardır. H refleks yayılması ise üst motor nöron tutulumunda normallerden farklı olmuş olsa da tanıya bir katkısı olmamaktadır ve TMS’de normal olan bulguları ayırt etmede de ek bir katkısı görülmemiştir.

TMS ve dört ekstremiteden kortikal/radiküler uyarım ALS’de üst motor nöron tutulumunu gösteren değerli bir klinik nörofizyolojik yöntemdir. Çalışma sonuçlarımıza göre H refleksi yayılımının üst motor nöron tutulumunu göstermesi açısından TMS’ye bir katkısı olmadığı sonucuna vararak çalışmanın başında yola çıktığımız hipotezimizi çürütmüş olduk. Hasta grubumuz içinde H refleksi ve TMS bulguları normal olarak saptanan 4 (%7,7) olgunun ileride kortikal eksitabilite SICI ve ICF değerlendirilmesi için ideal adaylar olacağı düşüncesindeyiz. Bu çalışmadaki deneyimlerimiz sonucunda TMS’nin 40 yıllık değerini koruduğu ve geliştirilmeye yönelik yenilikçi yaklaşımları hak ettiği kanısına vardık.



6. ÖZET

ALS'DE Motor Nöron Tutulumunun Elektrofizyolojik Olarak İncelenmesi

ALS/ MNH (Motor Nöron Hastalığı) nadir, progresif ve kötü prognozlu nörodejeneratif bir hastalıktır. Alt motor nöron tutulumunun elektrofizyolojik olarak incelenmesi iyi tanımlanmış olup üst motor nöron tutulumu ile ilgili elektrofizyolojik metodlar hala tartışılmakta ve henüz tanı kriterleri içerisinde yer almamaktadır.

ALS olgularında birbirini tamamlayan bu iki temel sinir sistemi yapılarının birlikte değerlendirilmesinin erken ve daha kesin tanı imkanı sağlayarak hastalık sürecine katkıda bulunulabileceğini düşünüyoruz. Üst motor nöron incelemesi olarak spinal ve kortikal eksitabilitenin ALS'de birlikte incelendiği çalışmalar ise neredeyse yok denilecek kadar az olup çalışmamıza buradan yola çıkarak başladık.

Bu tez çalışmasındaki amacımız aklımızdaki “ALS’li hastalarda erken dönemde elektrofizyolojik spinal ve kortikal eksitabilite değişimlerinin birlikte ve daha detaylı teknik yöntemler ile çalışılmasının, ALS’de üst motor nöron tutulumu için tanı kriterlerinde dahi yer alabilecek güçte destekleyici bir elektrofizyolojik belirteç olabileceği” sorusuna çözüm getirmeyi amaçladık.

Toplam 19 ay süren bu tez çalışması sürecinde benzer yaş/cinsiyet dağılımı gösteren 30’u erkek, 22’si kadın toplam 52 hasta ve 8 erkek, 12 kadın olmak üzere toplam 20 kontrol olgusunu çalışmaya aldık.

Olguların 9’unda bulber (%17,3), 22’sinde servikal (%42,3), 20’sinde lumbosakral (%38,5), 1’inde ise respiratuvar başlangıç mevcuttu.

Olguların Revize El-Escorial Kriterleri’ne göre 25’i kesin ALS (%48,1), 14’ü muhtemel ALS (%26,9), 13’ü laboratuvar destekli ALS (%25,0); Awajii Kriterlerine göre 24’ü kesin ALS (%46,2), 16’sı muhtemel ALS (%30,8), 12’si olası ALS (%23,1) olup Gold Coast Kriterlerine göre ise 52 hastanın tamamı (%100,0) ALS tanısı almaktaydı.

Olguların toplam MRC skoru 40-100 arasında olup ortalaması $80,2 \pm 13,5$; üst motor nöron skoru 1-16 arasında olup ortalaması $11,2 \pm 4,5$ idi. Ayrıca olguların çalışmaya dahil edilme anındaki total ALSFRS-R skoru hesaplandı ve elde edilen skorlar 17-45 arasında olup ortalaması $36,6 \pm 6,9$ idi.

Nörolojik muayene ile birlikte klinik olarak değerlendirilen hasta ve kontrollerin elektrofizyolojik olarak 2 kastan (APB ve ADM) BKAP kaydı, üst-alt ekstremitte kaslarının toplam 7'sinden (bilateral soleus ve tek taraflı ADM, APB, EDK, FCR ve AH) H refleksi ve son olarak da bilateral APB-TA'dan hem kortikal hem de radiküler uyarım ile MEP incelemesi yapıldı.

52 hastanın 15'i çalışmaya dahil edildiği sırada riluzol kullanmaktaydı (kullanım süresi >1 ay olanlar).

Hastalarda yakınmanın başladığı taraftan kayıtlı soleus H refleksi 52 hastanın 43'ünde (%82,7), 20 kontrolün ise hepsinde (%100) elde edildi.

Tek taraflı bakılan solues dışı kaslardan hastaların 3'ünde (%5,8) APB'den, 5'inde (%9,6) EDK'den, 12'sinde (%24,5) FCR'den ve 3'ünde (%5,8) AH'den H refleksi yanıtı elde edilirken ADM'den H refleksi yanıtı elde edilemedi.

Normal olgularda ise soleus dışı kaslardan H refleksi hiç elde edilemedi. 52 ALS olgusunun 15'inde H refleksi patolojik elde edilirken bunların hepsinde aynı zamanda MEP patolojisi de mevcuttu.

Hasta grubunda Hmaks / Mmaks oranı ortalama değeri $0,42 \pm 0,28$; kontrollerin ise $0,28 \pm 0,33$ olarak elde edilerek bu iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilirken; H ve M soleus eşik değerleri arasında ise anlamlı bir fark görülmedi.

Kontrollerin tümünde APB ve TA'dan iki yanlı MEP yanıtı elde edilirken hastalarda elde edilme oranları sırasıyla sağ-sol APB'den kortikal uyarım ile %53,8 - %55,8; radiküler uyarım ile %84,6 - %88,5 olarak elde edilmiştir.

Genel sonuçlar doğrultusunda hasta ve kontroller karşılaştırıldığında TMS patolojisi olarak SMİZ'deki uzama ile MEP amplitüd değişimi ve yanıtsızlık temel bulgular olarak saptandı.

SMİZ da hesaba katıldığında 52 olgunun 48'i TMS'ye göre üst motor nöron tutulumunu desteklemekteydi.

Sonuç olarak ALS olgularında üst motor nöron tutulumunun klinik nörofizyolojik karşılığı veya belirteci olarak üst ve alt ekstremitede sağ/sol simetrik yapılan ve kortikal/radiküler uyarımlar ile detaylı olarak değerlendirilen TMS'nin tanıda %95'e yakın bir değerde katkı yapabileceğini söyleyebiliriz. H refleks

yayılımı ise üst motor nöron tutulumunda normallerden farklı olmuş olsa da tanısal anlamda TMS'ye göre bir katkısı olmamıştır.

Anahtar Kelimeler: Amiyotrofik Lateral Skleroz, Motor Nöron Hastalığı, EMG, TMS, Klinik Elektrofizyoloji, H Refleksi, SMİZ, Belirteç



7. ABSTRACT

Electrophysiologically Evaluation of Motor Neuron Involvement in ALS

ALS/MND (Motor Neuron Disease) is a rare, progressive and neurodegenerative disease with a poor prognosis. While electrophysiological examination of lower motor neuron involvement have already well defined, electrophysiological methods for upper motor neuron involvement are still being discussed and are not yet included in any diagnostic criteria.

We think that the evaluation of these two basic supplementary nervous system structures in ALS cases can contribute to the disease process by providing an early and more precise diagnosis. There was almost no study in the literature examining spinal and cortical excitability together, in ALS as a sign of upper motor neuron involvement.

Our aim in this thesis study is finding a solution to the question of studying the early electrophysiological spinal and cortical excitability changes of upper motor neuron involvement in patients with ALS, together and with more detailed technical methods can be a powerful supportive electrophysiological marker that can even be included in the diagnostic criteria for upper motor neuron involvement in ALS.

During this thesis study, which lasted for a total of 19 months, we included 52 patients (30 male, 22 female) with a similar age/gender distribution and a total of 20 control cases (8 males and 12 females).

There was a bulbar onset in 9 (17.3%), cervical in 22 (42.3%), lumbosacral in 20 (38.5%), and respiratory onset in 1 of the cases.

According to the Revised El-Escorial criteria of the cases, 25 (48.1%) were definite ALS, 14 (26.9%) probable ALS, 13 (25.0%) laboratory-supported ALS; According to the Awaji Criteria, 24 (46.2%) patients were diagnosed with definite ALS, 16 (30.8%) probable ALS, 12 (23.1%) probable ALS, and all 52 patients (100%) according to Gold Coast Criteria. Was diagnosed with ALS.

The total MRC score of the cases was between 40-100, with a mean of 80.2 ± 13.5 ; upper motor neuron score ranged from 1 to 16, with a mean of 11.2 ± 4.5 .

In addition, the total ALSFRS-R score at the time of inclusion in the study was calculated, and the obtained scores ranged from 17 to 45, with a mean of 36.6 ± 6.9 .

Electrophysiologically, CMAP recording from 2 muscles (APB and ADM), H reflex from 7 upper-lower extremity muscles (bilateral soleus and unilateral ADM, APB, EDC, FCR and AH) of patients and controls evaluated clinically together with neurological examination, and finally, MEP examination was performed from bilateral APB-TA with both cortical and radicular stimulation.

Fifteen of 52 patients were using riluzole at the time of enrollment (duration of use >1 month).

Soleus H reflex was obtained in 43 (82.7%) of 52 patients and in all 20 controls (100%) by recording from the side where the complaint started.

In unilateral non-soleus muscles, 3 (5.8%) patients had APB, 5 (9.6%) EDC, 12 (24.5%) FCR, and 3 (5.8%) H-reflex response was obtained from AH, while H-reflex response could not be obtained from ADM.

In normal cases, the H reflex could not be obtained from the muscles except soleus at all. While the H reflex was pathological in 15 of 52 ALS cases, all of them also had MEP pathology.

The mean value of the Hmax /Mmax ratio in the patient group was 0.42 ± 0.28 ; When the controls were obtained as 0.28 ± 0.33 , a statistically significant difference was detected when these two groups were compared; There was no significant difference between the H and M soleus threshold values.

While bilateral APB and TA MEP responses all controls, the rates of obtaining it in patients were 53.8% - 55.8% with cortical stimulation from right-left APB, respectively; 84.6% - 88.5% were obtained with radicular stimulation.

When the patients and controls were compared in line with the general results, the main findings were found to be prolongation in central motor conduction time (CMCT), change in MEP amplitude and unresponsiveness as TMS pathology.

When CMCT was taken into account, 48 of 52 cases supported upper motor neuron involvement according to TMS.

As a result, we can say that TMS, which is performed symmetrically on the upper and lower extremities and evaluated in detail with cortical/radicular stimulation, can contribute to the diagnosis with a value close to 95%, as the clinical

neurophysiological counterpart or marker of upper motor neuron involvement in ALS cases. Although the extension of the H reflex was different from the normal ones in upper motor neuron involvement, it did not contribute to TMS in the diagnostic sense.

Key Words: Amyotrophic Lateral Sclerosis, Motor Neuron Disease, EMG, TMS, Clinical Electrophysiology, H Reflex, CMCT, Marker



8. KAYNAKLAR

1. Gordon PH. Amyotrophic lateral sclerosis: pathophysiology, diagnosis and management. *CNS Drugs* 2011; 25(1): 1-15.
2. Shefner JM, Al-Chalabi A, Baker MR, Cui L-Y, Carvalho M, Eisen A, et al. A proposal for new diagnostic criteria for ALS. *Clin Neurophysiol* 2020; 131(8): 1975-8.
3. de Carvalho M, Dengler R, Eisen A, England JD, Kaji R, Kimura J, et al. Electrodiagnostic criteria for diagnosis of ALS. *Clin Neurophysiol* 2008;119(3):497-503.
4. Huynh W, Dharmadasa T, Vucic S, Kiernan MC. Functional Biomarkers for Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Front Neurol* 2018; 9: 1141.
5. Vucic S, Rutkove SB. Neurophysiological biomarkers in amyotrophic lateral sclerosis. *Curr Opin Neurol* 2018; 31(5): 640-7.
6. Burke D. Clinical uses of H reflexes of upper and lower limb muscles. *Clin Neurophysiol Pract* 2016; 1: 9-17.
7. Schriefer T, Hess C, Mills K, Murray N. Central motor conduction studies in motor neurone disease using magnetic brain stimulation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section* 1989; 74(6): 431-7.
8. Eisen A, Shytbel W, Murphy K, Hoirch M. Cortical magnetic stimulation in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine* 1990; 13(2): 146-51.
9. Triggs WJ, Macdonell RA, Cros D, Chiappa KH, Shahani BT, Day BJ. Motor inhibition and excitation are independent effects of magnetic cortical stimulation. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society* 1992; 32(3): 345-51.
10. Triggs W, Menkes D, Onorato J, Yan R-H, Young M, Newell K, et al. Transcranial magnetic stimulation identifies upper motor neuron involvement in motor neuron disease. *Neurology* 1999; 53(3): 605-11.

11. Berardelli A, Inghilleri M, Cruccu G, Mercuri B, Manfredi M. Electrical and magnetic transcranial stimulation in patients with corticospinal damage due to stroke or motor neurone disease. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section* 1991; 81(5): 389-96.
12. Attarian S, Azulay J-P, Lardillier D, Verschueren A, Pouget J. Transcranial magnetic stimulation in lower motor neuron diseases. *Clinical Neurophysiology* 2005; 116(1): 35-42.
13. de Carvalho M, Turkman A, Swash M. Motor responses evoked by transcranial magnetic stimulation and peripheral nerve stimulation in the ulnar innervation in amyotrophic lateral sclerosis: the effect of upper and lower motor neuron lesion. *Journal of the Neurological Sciences* 2003; 210(1-2): 83-90.
14. Miscio G, Pisano F, Mora G, Mazzini L. Motor neuron disease: usefulness of transcranial magnetic stimulation in improving the diagnosis. *Clinical Neurophysiology* 1999; 110(5): 975-81.
15. Schulte-Mattler WJ, Müller T, Zierz S. Transcranial magnetic stimulation compared with upper motor neuron signs in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences* 1999; 170(1): 51-6.
16. Urban PP, Wicht S, Hopf H. Sensitivity of transcranial magnetic stimulation of cortico-bulbar vs. cortico-spinal tract involvement in Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS). *Journal of Neurology* 2001; 248(10): 850-5.
17. Caramia MD, Cicinelli P, Paradiso C, Mariorenzi R, Zarola F, Bernardi G, et al. 'Excitability' changes of muscular responses to magnetic brain stimulation in patients with central motor disorders. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section* 1991; 81(4): 243-50.
18. Mills KR, Nithi KA. Corticomotor threshold is reduced in early sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine* 1997; 20(9): 1137-41.
19. Zanette G, Tamburin S, Manganotti P, Refatti N, Forgiione A, Rizzuto N. Different mechanisms contribute to motor cortex hyperexcitability in amyotrophic lateral sclerosis. *Clinical Neurophysiology* 2002; 113(11): 1688-97.

20. Eisen A, Pant B, Stewart H. Cortical excitability in amyotrophic lateral sclerosis: a clue to pathogenesis. *Canadian Journal of Neurological Sciences* 1993; 20(1): 11-6.
21. Carvalho Md, Evangelista T, Sales-Luis M. The corticomotor threshold is not dependent on disease duration in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Other Motor Neuron Disorders* 2002; 3(1): 39-42.
22. Pouget J, Trefouret S, Attarian S. Transcranial magnetic stimulation (TMS): compared sensitivity of different motor response parameters in ALS. *Amyotrophic lateral sclerosis and other motor neuron disorders: official publication of the World Federation of Neurology, Research Group on Motor Neuron Diseases* 2000; 1: S45-9.
23. Mills K. The natural history of central motor abnormalities in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain* 2003; 126(11): 2558-66.
24. Prout AJ, Eisen AA. The cortical silent period and amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine* 1994; 17(2): 217-23.
25. Uozumi T, Tsuji S, Murai Y. Motor potentials evoked by magnetic stimulation of the motor cortex in normal subjects and patients with motor disorders. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section* 1991; 81(4): 251-6.
26. Zanette G, Tamburin S, Manganotti P, Refatti N, Forgione A, Rizzuto N. Changes in motor cortex inhibition over time in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Neurology* 2002; 249(12): 1723-8.
27. Enterzari-Taher M, Eisen A, Stewart H, Nakajima M. Abnormalities of cortical inhibitory neurons in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine* 1997; 20(1): 65-71.
28. 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): 1292-8.

29. Vucic S, Kiernan MC. Novel threshold tracking techniques suggest that cortical hyperexcitability is an early feature of motor neuron disease. *Brain* 2006; 129(9): 2436-46.
30. Vucic S, Nicholson GA, Kiernan MC. Cortical hyperexcitability may precede the onset of familial amyotrophic lateral sclerosis. *Brain* 2008; 131(6): 1540-50.
31. Vucic S, Cheah BC, Kiernan MC. Defining the mechanisms that underlie cortical hyperexcitability in amyotrophic lateral sclerosis. *Experimental Neurology* 2009; 220(1): 177-82.
32. Vucic S, Kiernan MC. Cortical excitability testing distinguishes Kennedy's disease from amyotrophic lateral sclerosis. *Clinical Neurophysiology* 2008; 119(5): 1088-96.
33. Mazzini L, Balzarini C. An overview of H-reflex studies in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2000; 1(5): 313-8.
34. Simon NG, Lin CS, Lee M, Howells J, Vucic S, Burke D, et al. Segmental motoneuronal dysfunction is a feature of amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Neurophysiol* 2015; 126(4): 828-36.
35. Raynor EM, Shefner JM. Recurrent inhibition is decreased in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 1994; 44(11): 2148-53.
36. Mazzini L, Balzarini C, Gareri F, Brigatti M. H-reflex changes in the course of amyotrophic lateral sclerosis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997; 104(5): 411-7.
37. 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): 147-52.
38. Uysal H (Eds). Nadir Hastalık Olarak ALS. Korkut Yalıtıkaya XIV. Klinik Nörofizyoloji Sempozyumu. 20-21 Aralık 2019, Antalya. Palme Yayınevi 2021.
39. Kumar DR, Aslinia F, Yale SH, Mazza JJ. Jean-Martin Charcot: the father of neurology. *Clinical Medicine & Research* 2011; 9(1): 46-9.

40. Rowland LP, Shneider NA. Amyotrophic lateral sclerosis. *New England Journal of Medicine* 2001; 344(22): 1688-700.
41. Gordon PH. Amyotrophic lateral sclerosis: an update for 2013 clinical features, pathophysiology, management and therapeutic trials. *Aging and Disease* 2013; 4(5): 295-310.
42. Kiernan MC, Vucic S, Cheah BC, Turner MR, Eisen A, Hardiman O, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *The Lancet* 2011; 377(9769): 942-55.
43. Norris FH. Adult progressive muscular atrophy and hereditary spinal muscular atrophies. *Handbook Clin Neurol* 1991; 59: 13-34.
44. Tartaglia MC, Rowe A, Findlater K, Orange J, Grace G, Strong MJ. Differentiation between primary lateral sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis: examination of symptoms and signs at disease onset and during follow-up. *Archives of Neurology* 2007; 64(2): 232-6.
45. Gordon P, Cheng B, Katz I, Pinto M, Hays A, Mitsumoto H, et al. The natural history of primary lateral sclerosis. *Neurology* 2006; 66(5): 647-53.
46. Gordon P, Cheng B, Katz I, Mitsumoto H, Rowland L. Clinical features that distinguish PLS, upper motor neuron–dominant ALS, and typical ALS. *Neurology* 2009; 72(22): 1948-52.
47. Heene R, Kolander D, Knisatschek H. Chronic progressive spinobulbar spasticity (primary lateral sclerosis). *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie* 1996; 64(5): 192-203.
48. Hu M, Ellis C, Al-Chalabi A, Leigh P, Shaw C. Flail arm syndrome: a distinctive variant of amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 1998; 65(6): 950-1.
49. Katz JS, Wolfe G, Andersson P, Saperstein D, Elliott J, Nations S, et al. Brachial amyotrophic diplegia: a slowly progressive motor neuron disorder. *Neurology* 1999; 53(5): 1071-6.
50. Wijesekera L, Mathers S, Talman P, Galtrey C, Parkinson M, Ganesalingam J, et al. Natural history and clinical features of the flail arm and flail leg ALS variants. *Neurology* 2009; 72(12): 1087-94.

51. Goetz CG. Amyotrophic lateral sclerosis: early contributions of Jean-Martin Charcot. *Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine* 2000; 23(3): 336-43.
52. Longinetti E, Regodón Wallin A, Samuelsson K, Press R, Zachau A, Ronnevi L-O, et al. The Swedish motor neuron disease quality registry. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration* 2018; 19(7-8): 528-37.
53. Palese F, Sartori A, Verriello L, Ros S, Passadore P, Manganotti P, et al. Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis in Friuli-Venezia Giulia, North-Eastern Italy, 2002–2014: a retrospective population-based study. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration* 2019; 20(1-2): 90-9.
54. Benjaminsen E, Alstadhaug KB, Gulsvik M, Baloch FK, Odeh F. Amyotrophic lateral sclerosis in Nordland County, Norway, 2000–2015: prevalence, incidence, and clinical features. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration* 2018; 19(7-8): 522-7.
55. Uysal H, Taghiyeva P, Türkay M, Köse F, Aktekin M. Amyotrophic lateral sclerosis in Antalya, Turkey. A prospective study, 2016–2018. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration* 2021; 22(1-2): 101-7.
56. Byrne S, Walsh C, Lynch C, Bede P, Elamin M, Kenna K, et al. Rate of familial amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2011; 82(6): 623-7.
57. Talbot K. Motor neuron disease: the bare essentials. *Practical Neurology* 2009; 9(5): 303-9.
58. Ringholz G, Appel SH, Bradshaw M, Cooke N, Mosnik D, Schulz P. Prevalence and patterns of cognitive impairment in sporadic ALS. *Neurology* 2005; 65(4): 586-90.
59. Massman PJ, Sims J, Cooke N, Haverkamp LJ, Appel V, Appel SH. Prevalence and correlates of neuropsychological deficits in amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 1996; 61(5): 450-5.

60. Olney R, Murphy J, Forsheew D, Garwood E, Miller B, Langmore S, et al. The effects of executive and behavioral dysfunction on the course of ALS. *Neurology* 2005; 65(11): 1774-7.
61. Toepfer CF, A Klauser, RL Riepl, W Muller-Felber, D Pongratz, M. Gastrointestinal dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Other Motor Neuron Disorders* 2000; 1(1): 15-9.
62. Hammad M, Silva A, Glass J, Sladky J, Benatar M. Clinical, electrophysiologic, and pathologic evidence for sensory abnormalities in ALS. *Neurology* 2007; 69(24): 2236-42.
63. Saberi S, Stauffer JE, Schulte DJ, Ravits J. Neuropathology of amyotrophic lateral sclerosis and its variants. *Neurologic Clinics* 2015; 33(4): 855-76.
64. Okamoto K, Mizuno Y, Fujita Y. Bunina bodies in amyotrophic lateral sclerosis. *Neuropathology* 2008; 28(2): 109-15.
65. Chen S, Sayana P, Zhang X, Le W. Genetics of amyotrophic lateral sclerosis: an update. *Molecular Neurodegeneration* 2013; 8(1): 1-15.
66. Beckman JS, Carson M, Smith CD, Koppenol WH. ALS, SOD and peroxynitrite. *Nature* 1993; 364(6438): 584.
67. Kim G, Gautier O, Tassoni-Tsuchida E, Ma XR, Gitler AD. ALS genetics: gains, losses, and implications for future therapies. *Neuron* 2020; 108(5): 822-42.
68. Moulignier A, Moulonguet A, Pialoux G, Rozenbaum W. Reversible ALS-like disorder in HIV infection. *Neurology* 2001; 57(6): 995-1001.
69. Halperin JJ. Nervous system Lyme disease. *Current Infectious Disease Reports* 2015; 17(1): 445.
70. de Carvalho M, Dengler R, Eisen A, England JD, Kaji R, Kimura J, et al. Electrodiagnostic criteria for diagnosis of ALS. *Clinical Neurophysiology* 2008; 119(3): 497-503.
71. Pohl C, Block W, Träber F, Schmidt S, Pels H, Grothe C, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy and transcranial magnetic stimulation for the detection of upper motor neuron degeneration in ALS patients. *Journal of the Neurological Sciences* 2001; 190(1-2): 21-7.

72. Ertekin C. Sentral ve periferik EMG. İzmir, Meta Basım Matbaası 2006; 257-8.
73. Domzał-Stryga A, Bojakowski J. Corticospinal tract assessment in ALS: transcranial magnetic stimulation. *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 2001; 35(1 Suppl): 71-80.
74. de Carvalho M, Swash M. Nerve conduction studies in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine* 2000; 23(3): 344-52.
75. Daube JR. Electrodiagnostic studies in amyotrophic lateral sclerosis and other motor neuron disorders. *Muscle & Nerve* 2000; 23(10): 1488-502.
76. Ünlüsoy Acar Z, Öge AE. Motor Ünite Sayı Tahmini Yöntemleri. Türkiye Klinik Nörofizyoloji EEG EMG Derneği Yayını, Ankara, 2015.
77. Mazzini L, Balzarini C. An overview of H-reflex studies in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Other Motor Neuron Disorders* 2000; 1(5): 313-8.
78. Mazzini L, Balzarini C, Gareri F, Brigatti M. H-reflex changes in the course of amyotrophic lateral sclerosis. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section* 1997; 104(5): 411-7.
79. Fang J, Cui L-Y, Liu M-S, Guan Y-Z, Li X-G, Cui B, et al. F wave study in amyotrophic lateral sclerosis: assessment of segmental motoneuronal dysfunction. *Chinese Medical Journal* 2015; 128(13): 1738-42.
80. 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. *Clinical Neurophysiology* 2006; 117(6): 1260-5.
81. Carvalho Md, Scotto M, Lopes A, Swash M. F-Waves and the corticospinal lesion in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Other Motor Neuron Disorders* 2002; 3(3): 131-6.
82. Floeter MK. Cutaneous silent periods. *Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine* 2003; 28(4): 391-401.

83. Gilio F, Bettolo CM, Conte A, Iacovelli E, Frasca V, Serrao M, et al. Influence of the corticospinal tract on the cutaneous silent period: a study in patients with pyramidal syndrome. *Neuroscience Letters* 2008; 433(2): 109-13.
84. Cengiz B, Mercan M, Kuruoğlu R. Spinal excitability changes do not influence the mechanisms of split-hand syndrome in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle & Nerve* 2018; 58(4): 503-8.
85. Veldink JH, van den Berg LH, Wokke JH. The future of motor neuron disease. *Journal of Neurology* 2004; 251(4): 491-500.
86. Andersen PM, Borasio GD, Dengler R, Hardiman O, Kollewe K, Leigh PN, Tomik B. EFNS task force on management of amyotrophic lateral sclerosis: guidelines for diagnosing and clinical care of patients and relatives: An evidence-based review with good practice points. *European Journal of Neurology* 2005; 12(12): 921-38.
87. Pailisse C, Lacomblez L, Dib M, Bensimon G, Garcia-Acosta S, Meininger V. Prognostic factors for survival in amyotrophic lateral sclerosis patients treated with riluzole. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2005; 6(1): 37-44.
88. Riviere M, Meininger V, Zeisser P, Munsat T. An analysis of extended survival in patients with amyotrophic lateral sclerosis treated with riluzole. *Archives of Neurology* 1998; 55(4): 526-8.
89. Bensimon G, Doble A. The tolerability of riluzole in the treatment of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Expert Opinion on Drug Safety* 2004; 3(6): 525-34.
90. Sawada H. Clinical efficacy of edaravone for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2017; 18(7): 735-8.
91. Gustincich S, Zucchelli S, Mallamaci A The Yin and Yang of nucleic acid-based therapy in the brain, *Progress in Neurobiology* 2017; 155: 194–211.
92. Cappella M, Ciotti C, Cohen-Tannoudji M and Biferi MG, Gene Therapy for ALS-A Perspective. *Int J Mol Sci* 2019; 20: 4388; doi:10.3390/ijms20184388.

93. Merton P, Morton H. Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. *Nature* 1980; 285(5762): 227.
94. Merton P, Morton H, Hill D, Marsden C. Scope of a technique for electrical stimulation of human brain, spinal cord, and muscle. *The Lancet* 1982; 320(8298): 597-600.
95. Lambert EH. Electromyography in amyotrophic lateral sclerosis. In: Norris FH Jr, Kurland LT eds. *Motor neuron diseases: research on amyotrophic lateral sclerosis and related disorders*. New York; Grune & Stratton 1969; 135-153.
96. Lambert EH, Mulder DW. Electromyographic studies in amyotrophic lateral sclerosis. *Proceedings of the staff meetings. Mayo Clin Proc* 1957; 32: 441-6.
97. Hugon J, Lubeau M, Tabaraud F, Chazot F, Vallat J, Dumas M. Central motor conduction in motor neuron disease. *Annals of Neurology* 1987; 22(4): 544-6.
98. Berardelli A, Inghilleri M, Formisano R, Accornero N, Manfredi M. Stimulation of motor tracts in motor neuron disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 1987; 50(6): 732-7.
99. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *The Lancet* 1985; 325(8437): 1106-7.
100. Barker A, Freeston I, Jabinous R, Jarratt J. Clinical evaluation of conduction time measurements in central motor pathways using magnetic stimulation of human brain. *Lancet (London, England)* 1986; 1(8493): 1325-6.
101. Claus D, Brunhölzl C, Kerling F, Henschel S. Transcranial magnetic stimulation as a diagnostic and prognostic test in amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences* 1995; 129: 30-4.
102. Di Lazzaro V, Oliviero A, Profice P, Ferrara L, Saturno E, Pilato F, et al. The diagnostic value of motor evoked potentials. *Clinical Neurophysiology* 1999; 110(7): 1297-307.
103. Rossini PM, Rossi S. Transcranial magnetic stimulation: diagnostic, therapeutic, and research potential. *Neurology* 2007; 68(7): 484-8.

104. Curra A, Modugno N, Inghilleri M, Manfredi M, Hallett M, Berardelli A. Transcranial magnetic stimulation techniques in clinical investigation. *Neurology* 2002; 59(12): 1851-9.
105. Wittstock M, Wolters A, Benecke R. Transcallosal inhibition in amyotrophic lateral sclerosis. *Clinical Neurophysiology* 2007; 118(2): 301-7.
106. Attarian S, Vedel JP, Pouget J, Schmied A. Progression of cortical and spinal dysfunctions over time in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine* 2008; 37(3): 364-75.
107. Eisen AA, Shtybel W. Clinical experience with transcranial magnetic stimulation. *Muscle Nerve* 1990; 13(11): 995-1011.
108. Mills KR, Nithi KA. Peripheral and central motor conduction in amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*. 1998; 159(1): 82-7.
109. Swash M. Why are upper motor neuron signs difficult to elicit in amyotrophic lateral sclerosis? *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2012; 83(6): 659-62.
110. Geevasinga N, Menon P, Yiannikas C, Kiernan M, Vucic S. Diagnostic utility of cortical excitability studies in amyotrophic lateral sclerosis. *European Journal of Neurology* 2014; 21(12): 1451-7.
111. Rocha AJd, Maia Júnior ACM. Is magnetic resonance imaging a plausible biomarker for upper motor neuron degeneration in amyotrophic lateral sclerosis/primary lateral sclerosis or merely a useful paraclinical tool to exclude mimic syndromes? A critical review of imaging applicability in clinical routine. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* 2012; 70: 532-9.
112. Magistris MR, Rösler K, Truffert A, Myers J. Transcranial stimulation excites virtually all motor neurons supplying the target muscle. A demonstration and a method improving the study of motor evoked potentials. *Brain: a Journal of Neurology* 1998; 121(3): 437-50.
113. Brooks B, Miller R, Swash M, Munsat T. 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): 293-9.

114. Zoccolella S, Introna A, Milella G, Mastronardi A, Iliceto G, D'Errico E, et al. Subclinical upper motor neuron involvement at the diagnosis may predict disease progression in a cohort of lower motor neuron syndromes from Southern Italy. *Journal of the Neurological Sciences* 2021; 425: 117392.
115. Zoccolella S, Mastronardi A, Scarafino A, Iliceto G, D'Errico E, Fraddosio A, et al. Motor-evoked potentials in amyotrophic lateral sclerosis: potential implications in detecting subclinical UMN involvement in lower motor neuron phenotype. *Journal of Neurology* 2020; 267(12): 3689-95.
116. Groppa S, Oliviero A, Eisen A, Quartarone A, Cohen L, Mall V, et al. A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation: report of an IFCN committee. *Clinical Neurophysiology* 2012; 123(5): 858-82.
117. Sirin NG, Erbas B, Oguz-Akarsu E, Gula G, Kocasoy-Orhan E, Dede HO, et al. Corticomotor Excitability in Two Kinds of Motor Neuron Diseases: A Study on the Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis and Poliomyelitis Survivors. *Journal of Clinical Neurophysiology: Official Publication of the American Electroencephalographic Society* 2020.
118. Civardi C, Collini A, Mazzini L, Monaco F, Geda C. Single-pulse transcranial magnetic stimulation in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle & Nerve* 2020; 61(3): 330-7.
119. Burke D. Clinical uses of H reflexes of upper and lower limb muscles. *Clinical Neurophysiology Practice* 2016; 1: 9-17.
120. Simon NG, Lin CS-Y, Lee M, Howells J, Vucic S, Burke D, et al. Segmental motoneuronal dysfunction is a feature of amyotrophic lateral sclerosis. *Clinical Neurophysiology* 2015; 126(4): 828-36.

Ek 2. Aydınlatılmış Onam Formu



AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

Katılımcı / Gönüllünün Protokol Numarası:

1. Araştırmayla İlgili Bilgiler:

- a. Araştırmancının Adı: **ALS'de motor nöron tutulumunun elektrofizyolojik olarak incelenmesi.**

- b. Araştırmancının İçeriği:

Bu çalışmada kapsamında bir veya iki kez muayeneye gelmeniz planlanmıştır. Bu vizitlerde şikayetleriniz ve önceki hastalıklarınız sorgulanacak ve fiziksel muayeneniz yapılacaktır. Hastalarımızda Elektromiyografi (EMG), H refleksi, aksonal uyarılabilirlik ve MEP çalışmaları gerçekleştirilecektir. Klinik ve muayene bulgularınız ve EMG incelemenizde tespit edilen değerler incelenecektir. Gönüllü olan kontrollerimizde EMG yapılmayacaktır. Çünkü EMG incelemesi hastalık tanısında kullanılan ve nörolojik muayenenin bir parçası olarak kabul edilen incelemidir burada yakınması olmayan ve nörolojik muayenesi normal olan bireylere EMG yapılması gerekmemektedir. Sağlıklı kontrollere çalışmanın hipotezine uygun olarak H refleksi, aksonal uyarılabilirlik ve MEP çalışmaları yapılacaktır. Bunlar herhangi bir invaziv girişim gerektiren incelemeler olmayıp, rutinde de yapılan tetkikler arasındadır.

- c. Araştırmancının Amacı: **Bu çalışmanın amacı hastalığınız tanısında kullanılan tetkikleri test etmek ve hastalığınızın nedenlerine yönelik bilgilerimize katkıda bulunmaktır. Bu sayede hastalığın daha iyi anlaşılması sağlanacak ve erken tanı ve tedavi yöntemleri geliştirilebilecektir.**

- d. Araştırmancının Nedeni:

() Bilimsel araştırma

(+) Tez çalışması

- e. Araştırmancının Öngörülen Süresi: **18 aydır.**

- f. Araştırmaya Katılması Beklenen Katılımcı/Gönüllü Sayısı: **40**

- g. Araştırmada İzlenecek Deneysel İşlemler:

H refleksi çalışması, aksonal uyarılabilirlik , kortikal uyarılabilirlik (MEP) çalışmaları (hem hasta hem gönüllülerde) ve motor yanıt değerlendirilmesi için yüzeyel elektrod ile EMG kaydı (sadece



hastalarda) yapılacaktır. Burada adı geçen incelemeler ayrı ayrı olarak rutin tanı sürecinde yapılan incelemelerdir.

2. Gönüllünün/Katılımcının Uygulama Sırasında Karşılaşabileceği Riskler ve Rahatsızlıklar:

Yukarıda açıklanan araştırma sırasında uygulanacak olan işlemlerin bana aşağıda belirtilen riskleri ve rahatsızlıkları getirebileceğinin bilincindeyim:

EMG, H refleksi, aksonal uyarılabilirlik ve MEP çalışmaları sırasında elektrik uyarısı ile hafif bir ağrı hissedilebilir.

3. Gönüllüler/Katılımcılar İçin Araştırmadan Beklenen Yarar:

Gönüllüler/Katılımcılar için araştırmadan beklenen bireysel bir yarar yoktur. Bu çalışma sonunda edinilen bilgiler hastalığın daha iyi anlaşılmasına yol açabilir.

4. Araştırma Konusundaki Soruların Cevaplandırılması:

Araştırmanın yürütülmesi sırasında olası yan etkiler, riskler ve zararlar ile haklarım konusunda bilgi almak için aşağıda belirtilen kişiyle bağlantı kurmam yeterli olacaktır.

Adı- Soyadı: Hilmi Uysal Telefon: 02422496181

5. Zararların Karşılanması:

Bu çalışmaya katıldığım için zarar göreceğim olursam, gerekli olan tıbbi bakımın sorumlu araştırmacı tarafından yerine getirileceği, uygulanan işleme bağlı olarak gelişebilecek her tür hasara (sakatlanma ve ölüm dahil) karşı güvencede olduğum, masraflarımın Hilmi Uysal tarafından karşılanacağı bana bildirildi.

6. Araştırma Giderleri:

Araştırma kapsamındaki bütün işlemler için benden ya da bağlı bulunduğum sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir.

7. Gönüllülük, Çalışmayı Reddetme ve Çalışmadan Çekilme Hakkı, Çalışmadan Çıkarılma:



- a. Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama altında olmaksızın gönüllü olarak katılıyorum.
- b. Araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahip olduğum bana bildirildi.
- c. Sorumlu araştırmacıya haber vermek kaydıyla, hiçbir gerekçe göstermeksizin istediğim anda bu çalışmadan çekilebileceğimin bilincindeyim.
8. Çalışmanın yürütücüsü olan araştırmacı ya da destekleyen kuruluş, çalışma programının gereklerini yerine getirmedeki ihmali nedeniyle ya da araştırma prosedürüne bağlı olarak onayımı almadan beni çalışma kapsamından çıkarabilir.
9. Gizlilik:

Çalışmanın sonuçları bilimsel toplantılar ya da yayınlarda sunulabilir. Ancak, bu tür durumlarda kimliğim kesin olarak gizli tutulacaktır.

10. Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce gönüllüye / katılımcıya verilmesi gereken bilgileri gösteren Aydınlatılmış Onam Formu adlı metni kendi anadilimde okudum ya da bana okunmasını sağladım. Bu bilgilerin içeriği ve anlamı, yazılı ve sözlü olarak açıklandı. Aklıma gelen bütün soruları sorma olanağı tanındı ve sorularıma doyurucu cevaplar aldım. Çalışmaya katılmadığım ya da katıldıktan sonra çekildiğim durumda, hiçbir yasal hakkımdan vazgeçmiş olmayacağım. Bu koşullarla, söz konusu araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

Bu metnin imzalı bir kopyasını aldım.

Gönüllünün / katılımcının Adı- Soyadı:

Yaş ve Cinsiyeti:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya fax numarası):

.....
.....

Tarih:



Velayet ya da vesayet altında bulunanlar için;

Veli ya da Vasinin Adı- Soyadı:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya fax numarası):

.....
.....

Tarih:

Açıklamaları Yapan Araştırmacının Adı- Soyadı:

İmzası:

Tarih:

Onam alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin

Adı- Soyadı:

İmzası:

Görevi:

Tarih:

Ek 3. ALSFRS-R Ölçek Formu

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	Güçlükle 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	
Bazı kelimeler okunamıyor	2	Yok	4
Kalem tutabiliyor, fakat yazamıyor	1	Yürümekle ortaya çıkan dispne	3
Kalemi kavrayamıyor	0	Yemek, banyo, giyinme gibi günlük yaşam aktivitelerinin bir veya birkaçında ortaya çıkan dispne	2
5A- Gastrostomizi; Çatal bıçak kullanma		Oturur veya yatarken istirahat halinde ortaya çıkan dispne	1
Normal	4	Mekanik solunum desteği gerektiğini düşündüren belirgin solunum güçlüğü var	0
Yavaş ve beceriksiz, fakat yardım gerektirecek düzeyde değil	3	11- Ortopne	
Yavaş ve beceriksiz olsa da çoğu yiyecekleri kesebilir; bazen yardıma ihtiyaç duyabilir	2	Yok	4
Yiyecekler başkası tarafından kesilmekte fakat halen yavaş da olsa kendisi yiyebilir	1	Bazen uyku esnasında ortaya çıkan nefes darlığı (yatarken rutin olarak 2'den fazla yastığa gereksinim duymuyor)	3
Başkası tarafından besleniyor	0	Uyku sırasında ikiden fazla sayıda yastığa gereksinim var	2
5B- Gastrostomili; Çatal bıçak kullanma		Ancak oturarak uyuyabiliyor.	1
Normal	4	Ortopne nedeniyle uyuyamıyor	0
Beceriksiz fakat bağımsız olarak bütün işlemleri yapabiliyor	3	12- Solunum yetmezliği	
Sadece gastrotomiye ağız kapamak için yardıma ihtiyaç duyuyor	2	Yok	4
Bakıcı desteğine azda olsa gereksinim duyuyor	1	Aralıklı BiPAP kullanma gereksinimi var	3
İşlemin her aşamasında bağımlı	0	Geceleri sürekli BiPAP uygulaması gereksinimi var	2
6- Giyinme ve kendine bakım		Gece ve gündüz sürekli BiPAP uygulaması gereksinimi var	1
Normal	4	Entübasyon veya trakeostomi yoluyla invaziv mekanik ventilatör kullanmaya gereksinimi var	0
Az ya da çok çaba ile bağımsız ve tam kendine bakım	3	Toplam puan	/48
Bazen yardıma veya destek yöntemlerine gereksinim duyuyor	2		

Ek 4. Hasta Takip Formu

**ALS'de Motor Nöron Tutulumunun
Elektrofizyolojik Olarak İncelenmesi
Tez Çalışması**

ALS Hasta İzlem Formu

Hasta adı:

Tarih:

Yaşı:

Merkez:

Cinsiyeti:

Doktor:

Telefon/adresi:

Şikayet başlangıç tarihi:

Şikayet (başlangıç bölgesi ve yayılım belirtilerek) :

Nörolojik muayene

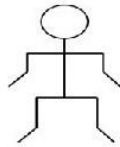
Kognitif bulgu:

Kranyal alan:

Motor muayene:

Duysal muayene:

Refleksler (adam üzerine işaretlerle)



İNCELEMELER:

Rutin EMG: Yapıldı ()

H refleks çalışması: Yapıldı () Yapılmadı ()

MEP çalışması; Yapıldı () Yapılmadı ()

ALS (El Escorial) :

☐ Kesin ALS

- Üç bölgede üst ve alt motor nöron bulguları

☐ Probable 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

☐ Probable 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

☐ Possible 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 ALS

- Üç bölgede üst ve alt motor nöron bulguları

☐ Probable ALS

- İki bölgede klinik veya elektrofizyolojik olarak saptanan üst ve alt motor nöron bulgularıyla birlikte en azından bazı üst motor nöron tutulumu bulgularının alt motor nöron tutulumu bulgularının daha üstünde yer alması

☐ Possible 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 için alt motor nöron bulguları klinik veya elektrofizyolojik olarak saptanabilir.

Diğer hastalıklar klinik, radyolojik ve elektrofizyolojik olarak dışlanmalıdır.

Modifiye MRC sum score (bilateral): TOPLAM:

Deltoid: Sağ (.....) Sol (.....)
Biceps: Sağ (.....) Sol (.....)
Bilek ekstansiyonu: Sağ (.....) Sol (.....)
Parmak fleksiyonu: Sağ (.....) Sol (.....)
Parmak ekstansiyonu: Sağ (.....) Sol (.....)
Parmak abdüksiyonu: Sağ (.....) Sol (.....)
ILP: Sağ (.....) Sol (.....)
QF: Sağ (.....) Sol (.....)
TA: Sağ (.....) Sol (.....)
EHL: Sağ (.....) Sol (.....)

Kas gücü değerlendirir:

ADM: Sağ (.....) Sol (.....)
APB: Sağ (.....) Sol (.....)
FDI: Sağ (.....) Sol (.....)
AH: Sağ (.....) Sol (.....)

UMN tutulum skalası: (bilaterale 2 puan tek taraflı ise 1 puan) (Turner 2004) TOPLAM:

Artmış Biceps Refleksi: Sağ (.....) Sol (.....)
Artmış Supinator Refleksi: Sağ (.....) Sol (.....)
Artmış Triseps Refleksi: Sağ (.....) Sol (.....)
Artmış Finger fleksor Refleksi: Sağ (.....) Sol (.....)
Artmış Knee Refleksi: Sağ (.....) Sol (.....)
Artmış Ankle Refleksi: Sağ (.....) Sol (.....)
Babinski: Sağ (.....) Sol (.....)
Artmış fasyal jerk:
Artmış çene refleksi:

Hoffman bulgusu: Sağ (.....) Sol (.....)

Karın cildi refleksi: Sağ (.....) Sol (.....)

Elektrofizyolojik Değerlendirme:

A. CMAP (ABP, ADM):

B. H refleksi: tek yanlı yapılacak

ADM	Yapıldı ()	Yapılmadı ()
APB	Yapıldı ()	Yapılmadı ()
EDC	Yapıldı ()	Yapılmadı ()
AH	Yapıldı ()	Yapılmadı ()
Soleus	Yapıldı ()	Yapılmadı ()

C. MEP

Kortikal uyarım :

Sağ eşik;		
Sağ APB	Latans;	Amplitüd;
Sol eşik;		
Sol APB	Latans;	Amplitüd;
Sağ eşik;		
Sağ TA	Latans;	Amplitüd;
Sol eşik;		
Sol TA	Latans;	Amplitüd;

Radiküler Uyarım :

Sağ APB	Latans;	Amplitüd;
Sol APB	Latans;	Amplitüd;
Sağ TA	Latans;	Amplitüd;
Sol TA	Latans;	Amplitüd;

SMİZ;

Sağ APB	Latans;
Sol APB	Latans;
Sağ TA	Latans;
Sol TA	Latans;

Ek 5. ALS Olgularının H Refleksi Verileri Çizelgesi

IRA NTA 1, K		Adsoyad	Riluzol kullanımı	UMN Skoru	ALSFRS-R Skoru	H refleksi SAĞ/SOL	H refleksi patolojisi	H soleus eşik	M soleus eşik	Hmaks.		Mmaks.		Hmaks. Soleus Amp (µV)	Mmaks. Soleus Amp (µV)	Amplitüd Hmax / Mmax
										Soleus Latans (ms)	Soleus Latans (ms)	Soleus Latans (ms)	Soleus Latans (ms)			
1	1	ST	YOK	13	21	SOL	VAR	0,2	0,1	35,1	7,8	1000		1000		1,00
2	1	SM	VAR	15	44	SAĞ	VAR	0,9	1,9	36,51	8,33	7800		13200		0,59
3	1	OB	YOK	6	36	SAĞ	VAR	11,8	15,3	40,36	11,25	6800		14100		0,48
4	1	TC	VAR	15	42	SAĞ	VAR	20	56,1	31,09	7,71	1300		1800		0,72
5	1	SU	YOK	10	45	SAĞ	YOK	11,4	12,9	42,5	-	500		6600		0,08
6	1	İK	YOK	15	29	SAĞ	VAR	23,5	38,4	29,79	-	7900		12000		0,66
7	1	SK	YOK	6	43	SAĞ	YOK	10,2	14,9	36,2	-	500		5800		0,09
8	1	EK	YOK	15	26	SAĞ	YOK	41	41	29,95	6,25	2700		5900		0,46
9	1	ŞS	YOK	14	44	SAĞ	VAR	9	14	35	7,81	4100		8200		0,50
10	1	EB	YOK	14	39	SAĞ	VAR	15,3	36,9	30,31	7,24	1200		2300		0,52
11	1	MY	YOK	14	38	SAĞ	YOK	28,2	51,8	30,83	6,93	7800		10400		0,75
12	1	VÖ	YOK	16	32	SAĞ	VAR	20	58	32,45	10	500		700		0,71
13	1	BAÜ	VAR	14	31	SAĞ	VAR	19,6	25,1	35,47	6,77	10100		16100		0,63
14	1	FAT	YOK	15	37	SAĞ	VAR	13,7	25,1	29,43	6,4	400		2500		0,16
15	1	AD	YOK	5	43	SAĞ	YOK	-	-	-	-	-		-		-
16	1	DÜ	VAR	14	37	SAĞ	YOK	-	-	-	-	-		-		-
17	1	AK	VAR	3	41	SAĞ	YOK	-	-	-	-	-		-		-
18	1	GŞ	YOK	7	44	SAĞ	YOK	9,02	11,8	31,51	8,33	2000		11000		0,18
19	1	HM	YOK	9	38	SAĞ	VAR	-	-	-	-	-		-		-
20	1	MÖ	VAR	14	20	SAĞ	YOK	-	-	-	-	-		-		-
21	1	HS	YOK	15	33	SAĞ	VAR	11,4	11,4	31,77	6	9500		16000		0,59
22	1	RB	VAR	11	36	SOL	YOK	10	12	34,32	5,7	400		2400		0,17
23	1	ZÇ	VAR	5	36	SOL	YOK	4,71	6,27	29,38	4,42	6200		12000		0,52
24	1	SG	VAR	10	44	SOL	YOK	19	19	35,05	6,23	2600		12300		0,21
25	1	ŞS	YOK	14	25	SAĞ	YOK	8,6	12,5	34,06	5,63	2800		3700		0,76
26	1	ÜY	YOK	5	36	SOL	YOK	9	12	29,96	3,9	900		4400		0,20
27	1	BA	YOK	1	38	SOL	YOK	15	15	32,8	6,36	1800		17100		0,11
28	1	SÜ	VAR	15	32	SOL	YOK	9	11	38,65	5,9	1100		9300		0,12
29	1	ŞM	VAR	15	19	SAĞ	YOK	14,5	14,5	37,6	7	1300		4500		0,29
30	1	BN	YOK	15	37	SAĞ	YOK	33	50	37,5	7,35	2400		5000		0,48
31	1	MÖ	YOK	4	41	SAĞ	YOK	25	34	36,2	7,25	200		400		0,50
32	1	SV	VAR	14	36	SAĞ	YOK	34	36	30,57	4,76	700		500		1,40
33	1	KG	YOK	14	43	SAĞ	YOK	8	9	32,55	7	2100		8500		0,25
34	1	AM	YOK	14	43	SOL	YOK	-	-	-	-	5800		13500		0,43
35	1	BĞ	YOK	9	43	SAĞ	YOK	31	38	31,88	7,4	2200		8500		0,26
36	1	İÖ	YOK	7	42	SAĞ	YOK	19	33	33,91	6,24	3100		8700		0,36
37	1	SÖ	YOK	9	45	SAĞ	VAR	12,9	12,2	35,63	7	800		16900		0,05
38	1	AY	YOK	4	33	SAĞ	YOK	11	11	33,59	7,43	2100		14300		0,15
39	1	SÖ	YOK	15	40	SAĞ	YOK	13	18	31,04	7	2100		9300		0,23
40	1	ANT	YOK	15	35	SAĞ	YOK	-	-	-	-	-		-		-
41	1	SÇ	VAR	13	37	SOL	VAR	-	-	-	-	4100		7200		0,57
42	1	FM	YOK	5	40	SAĞ	VAR	-	-	-	-	-		-		-
43	1	TG	VAR	4	35	SOL	YOK	26	26	30,63	6,7	1000		10900		0,09
44	1	MI	YOK	15	36	SAĞ	YOK	11,8	11,8	30,36	7,4	1600		2300		0,70
45	1	DM	YOK	14	36	SAĞ	YOK	22	22	26,56	6,41	2900		5300		0,55
46	1	BT	YOK	15	34	SAĞ	YOK	7	9	31,04	5,42	4800		10400		0,46
47	1	YD	YOK	1	41	SAĞ	YOK	20	18	35,42	6,39	1300		11600		0,11
48	1	DE	YOK	15	17	SOL	YOK	-	-	-	-	-		6400		-
49	1	YK	YOK	15	36	SOL	YOK	8	10	27,97	6,53	4600		9700		0,47
50	1	TB	YOK	15	43	SOL	YOK	1,18	5,88	31,56	5,7	8800		27800		0,32
51	1	AŞ	YOK	11	38	SOL	YOK	-	-	-	-	-		-		-
52	1	AO	VAR	15	41	SOL	YOK	11	12	31,3	5,83	1700		6700		0,25
53	2	AK	YOK	0	-	SAĞ	YOK	16,9	17	37,74	8	1900		10000		0,19
54	2	NI	YOK	0	-	SAĞ	YOK	18	18	26,25	4	7200		12300		0,59
55	2	AB	YOK	0	-	SAĞ	YOK	39	48	30,26	6,3	1800		11400		0,16
56	2	HK	YOK	0	-	SAĞ	YOK	17,6	18	36,68	7,34	7000		4600		1,52
57	2	GI	YOK	0	-	SAĞ	YOK	27	27	32,5	7	3900		9200		0,42
58	2	BÖ	YOK	0	-	SAĞ	YOK	11,8	12,9	32,08	5,42	1000		12500		0,08
59	2	MŞ	YOK	0	-	SAĞ	YOK	15,7	18,8	28,84	7,34	1300		15300		0,08
60	2	AY	YOK	0	-	SAĞ	YOK	18	18	27,71	5,3	2000		11700		0,17
61	2	HI	YOK	0	-	SAĞ	YOK	18	18	28,65	5,42	4900		12300		0,40
62	2	GM	YOK	0	-	SAĞ	YOK	17	23	29,55	4,48	2600		10500		0,25
63	2	KK	YOK	0	-	SAĞ	YOK	8	8	26,45	3,74	5600		25100		0,22
64	2	ÇM	YOK	0	-	SAĞ	YOK	5,4	5	33,54	4,48	2500		8400		0,30
65	2	BC	YOK	0	-	SAĞ	YOK	16	23	25,52	4	5600		10200		0,55
66	2	KY	YOK	0	-	SAĞ	YOK	11	15	30,65	6,5	1200		11500		0,10
67	2	UO	YOK	0	-	SOL	YOK	20	20	38,44	7	400		9700		0,04
68	2	ÖG	YOK	0	-	SOL	YOK	20	20	32,25	5	2100		18900		0,11
69	2	BC	YOK	0	-	SOL	YOK	36	36	29	5,7	800		7900		0,10
70	2	SV	YOK	0	-	SAĞ	YOK	5	12	28,375	6,49	600		5000		0,12
71	2	AV	YOK	0	-	SAĞ	YOK	26	26	33,02	5,36	600		5800		0,10
72	2	HU	YOK	0	-	SAĞ	YOK	12	14	39,06	8	200		17300		0,01

Grup 1: ALS hastaları Grup 2: Kontrol	MEP patolojisi var : APB SMIZ > 11 msn ve/veya TA SMIZ > 19 msn	LATANS : LAT. NORMAL : N	AMPLÜTÜD: AMP.	Pü : Üst motor nöron tutulumu Pa : Alt. motor nöron tutulumu	Δ : veya Δ : vs.
--	---	-----------------------------	----------------	---	---------------------

$\vee$: veya
 $\wedge$: ve