



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

AMİYOTROFİK LATERAL SKLEROZ HASTALARININ ERKEN TANISINDA ELEKTROFİZYOLOJİK YÖNTEMLER: FASİKÜLASYON POTANSİYELLERİNİN ÖNEMİ

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Çağla ÇINAR BALCIOĞLU

Tez Danışmanı: Prof. Dr. M. Barış BASLO

İSTANBUL - 2019

ÖNSÖZ

Çok severek yaptığım ve hala öğrenmeye devam ettiğim mesleğime ilk adımı attığım İstanbul Tıp Fakültesi'nde yolumun kesiştiği, eğitimime katkıda bulunan tüm hocalarıma,

Parçası olmayı hayatımda verdiğim en doğru kararlardan biri saydığım, ömrüm boyunca gururla ve bu köklü kürsünün adına yakışır şekilde sorumlulukla adını göğsüme taşıyacağım İTF Nöroloji A.B.D'daki başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Betül Baykal olmak üzere eğitimimde emeği geçmiş tüm değerli hocalarıma,

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım; bana EMG'yi sevdiren; sabrı ve eğitici kimliğiyle bu tezin oluşmasındaki en büyük paya sahip; bana yalnız hekimliğe değil insanlığa dair de çok şey öğreten; hoşgörü ve nezaketin değerinin çok az bilindiği şu günlerde bana bu değerleri kaybetmeden, meslekten ödün vermeden sevgiyle çalışılabileceğini yaşayarak gösteren, sevgili hocam Prof. Dr. Mehmet Barış Baslo'ya,

Tez sürecim boyunca benden her türlü destek, bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen, EMG laboratuvarını yuvaya dönüştüren sayın hocalarım Prof. Dr. Ali Emre Öge ve Prof. Dr. Elif Kocasoy Orhan'a ve her türlü ricama nezaketle karşılık veren, bu tezin oluşmasındaki emekleri için minnettar olduğum EMG teknisyeni arkadaşlarıma,

Bilgimizi, hayallerimizi, soframızı, uykumuzu paylaştığımız, yanlarında ailemle birlikteymiş gibi hissettiğim, sohbetlerine doyamadığım, ağladığımda da güldüğümde de yanımda olan, meslektaşım demekten gurur duyduğum, aramızdan uzman olup ayrılan ve halen eğitimimize birlikte devam ettiğimiz asistan arkadaşlarıma,

Ekip olarak çalışmaktan büyük keyif aldığım, kendilerinden çok şey öğrendiğim, çalışkan ve güler yüzlü hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Bana sevmeyi öğreten, her başarımın esas sahipleri, ilgi ve sevgileriyle hala yanlarında çocuk hissedebildiğim canım annem ve babam Hediye ve Hasan Çınar'a, en iyi arkadaşlarım, canım bacılarım İlknur Kapucu ve Dilsen Çınar Fındık'a,

Ailem olup beni evlatları bilen, her daim desteklerini ve sevgilerini hissettiren, sevgili ikinci annem ve babam Kezban ve Bayram Balcıoğlu'na,

Bana tüm asistanlık hayatım boyunca her konuda destek olan, adeta dünyaya doktor eşi olmak için geldiğini düşündüğüm, benimle ağlayan, benimle gülen, bana her konuda inanan, "Sen yaparsın." cümlesini sadece söylemekle kalmayıp kalben de hissettiren, ömrümün ve kalbimin sahibi, canım eşim Cengiz Balcıoğlu'na ve hayat ışığım, biricğim, canım yavrum İnci'me,

Bu tezin meydana gelme amacı olan çok sevgili hastalarım

Sonsuz teşekkürlerimle...

Dr. Çağla ÇINAR BALCIOĞLU
İstanbul 2019

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLO LİSTESİ.....	iv
ŞEKİL LİSTESİ.....	v
KISALTMALAR	vi
ÖZET	1
ABSTRACT.....	3
1. GİRİŞ ve AMAÇ	5
2. GENEL BİLGİLER.....	7
2.1. Tanım	7
2.2. Tarihçe.....	7
2.3. Epidemiyoloji	7
2.4. Etiyoloji	8
2.4.1. Çevresel Nedenler	8
2.4.2. Genetik Nedenler.....	10
2.5. Patogenezde Moleküler Mekanizmalar	12
2.5.1. Mitokondriyal Disfonksiyon	12
2.5.2. Glutamat Eksitotoksitesi.....	14
2.5.3. Oksidatif Stres	14
2.5.4. Protein Agregatları	15
2.5.5. Nörofilament Birikimi.....	16
2.5.6. Nöroinflamasyon	16
2.5.7. Bozulmuş Aksonal Yapı ve Transport Defektleri	17
2.6. Klinik Özellikler.....	18
2.7. Hastalık Başlangıç Yeri ve Yayılım Özellikleri.....	24
2.7.1. Kas.....	24
2.7.2. Motor nöron.....	25
2.7.2.1. Üst Motor Nöron.....	25
2.7.2.2. Alt Motor Nöron	27

2.8. Tanı.....	30
2.8.1. El Escorial ve Airlie House (Revize edilmiş El Escorial) kriterleri.....	31
2.8.2. Awaji Shima Kriterleri	34
2.9. Fasikülasyon Potansiyelleri.....	37
2.10. Ayırıcı Tanı.....	47
2.11. Tedavi	49
2.11.1. Hastalık Modifiye Edici Tedavi	49
2.11.2. Palyatif Tedavi	49
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	51
3.1. Hasta Seçimi.....	51
3.2. İnceleme Yöntemi	51
3.2.1. Üst Ekstremitede İleti İncelemeleri.....	51
3.2.1.1. Medyan Sinir Duysal ve Motor İleti İncelemeleri	51
3.2.1.2. Ulnar Sinir Duysal ve Motor İleti İncelemeleri	52
3.2.2. Alt Ekstremitede İleti İncelemeleri	52
3.2.2.1. Sural Sinir Duysal İleti İncelemesi	52
3.2.2.2. Tibial Sinir Motor İleti İncelemesi	52
3.2.2.3. Peroneal Sinir Duysal ve Motor İleti İncelemeleri	52
3.2.3. İğne Elektromiyografisi.....	53
3.2.4. Fasikülasyon Kaydı	53
3.2.5. Kantitatif MÜP Analizi	54
3.3. İstatistiksel Analiz	54
4. BULGULAR.....	55
4.1. Hasta Bilgileri	55
4.2. Konvansiyonel EMG Bulguları.....	56
4.3. Fasikülasyonlar.....	56
4.4. Kantitatif MÜP Analizi ile Kaydedilen MÜP'ler	61
5. TARTIŞMA.....	64
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	76
7. KAYNAKLAR	78
8. EKLER	91
EK 1- Hastaların Konvansiyonel Emg Bulguları.....	91
EK 2- Etik Kurul Onayı	114
EK 3- Bilgilendirilmiş Onam Formu	115
9. ÖZGEÇMİŞ	117

TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1: Ayırıcı tanı listesi	47
Tablo 2: ALS hastaları için palyatif tedavi önerileri	50
Tablo 3: Çalışmaya katılan hastaların demografik ve klinik bilgileri.....	55
Tablo 4: Hastalardan kaydedilen fasikülasyonların sayısı.....	56
Tablo 5: Yüzeysel ve iğne elektrot (1., 2., 3. konum ve toplam) ile kaydedilen FP'nin minimum ve maksimum değerleri ve ortalamaları	57
Tablo 6: Her hasta için iğne elektrot ile kaydedilen FP alt türlerinin sayısı.....	58
Tablo 7: İğne elektrot ile kaydedilen her hasta için fasikülasyon alt tipi yüzdeleri	59
Tablo 8: İğnenin farklı konumlarında kaydedilen farklı MÜP'lerin sayısı, ortalama süre ve amplitüd değerleri	61
Tablo 9: İstemli kasıya katılan FP kaydedilen hastalar ve kasıya katılan FP sayı ve yüzdeleri	62
Tablo 10: Duysal İleti İncelemeleri	91
Tablo 11: Motor İleti İncelemeleri.....	91
Tablo 12: İğne Elektromiyografisi.....	92

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1: ALS patogenezinde moleküler mekanizmaların özeti	12
Şekil 2: ALS’de AMN ve ÜMN’nin yayılımı.....	29
Şekil 3 A₁: Basit fasikülasyon örneği.....	38
Şekil 3A₂: Basit fasikülasyon örneği.....	38
Şekil 3B₁: Kompleks fasikülasyon örneği.....	38
Şekil 3B₂: Kompleks fasikülasyon örneği.....	39
Şekil 3C₁: Kombine fasikülasyon örneği	39
Şekil 3C₂: Kombine fasikülasyon örneği	39
Şekil 4: Kombine fasikülasyon oluşum mekanizmalarına dair hipotezler	40
Şekil 5: Basit fasikülasyonların oluşum mekanizmalarına yönelik hipotezler.....	41
Şekil 6: Kompleks fasikülasyon oluşum mekanizmasına yönelik hipotez.....	41
Şekil 7: Collision (Çarpışma) deneyi ile fasikülasyon orijin noktasının belirlenmesi:..	44
Şekil 8.1: On numaralı hastadan kaydedilen satellitli kompleks fasikülasyon potansiyeli.....	60
Şekil 8.2: Aynı FP’nin tekrarlayan ateşlenmesi	60
Şekil 8.3: Aynı FP’nin tekrarlayan ateşlenmesi	61
Şekil 9.1: Sağda kantitatif MÜP analizi ile kaydedilen MÜP, solda onunla benzer konfigürasyondaki FP.	63
Şekil 9.2: Sağda kantitatif MÜP analizi ile kaydedilen MÜP, solda onunla benzer konfigürasyondaki FP.	63
Şekil 9.3: Sağda kantitatif MÜP analizi ile kaydedilen MÜP, solda onunla benzer konfigürasyondaki FP.	63

KISALTMALAR

ALS	: Amiyotrofik Lateral Skleroz
ALSFRS-R	: Revised ALS Functional Rating Scale- Gözden geçirilmiş ALS Fonksiyonel Durum Skalası
AMN	: Alt Motor Nöron
AMPA	: α amino 3 hidroksi 5 metil 4 izoksonol propiyonat
ANG	: Anjiogenin
Bcl-2	: B-cell lymphoma
BMAA	: β metilamino L- alanin
BKAP	: Bileşik Kas Aksiyon Potansiyeli
C9orf 72	: Chromosome 9 open reading frame 72
EAAT	: Eksitatör Aminoasit Transporteri
FP	: Fasikülasyon Potansiyeli
FTD	: Frontotemporal Demans
FUS	: Fused in Sarcoma Proteini
IGF-1	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 1
MRC	: Medical Research Council
MÜP	: Motor Ünite Potansiyeli
NF	: Nörofilaman
NIVMV	: Non Invazif Mekanik Ventilasyon
NMDA	: N-metil D-aspartat
OPTN	: Optinörin
PBS	: Progresif Bulber Felç
PEG	: Perkütan Endoskopik Gastrostomi
PLS	: Primer Lateral Skleroz
PMA	: Progresif Musküler Atrofi
ROS	: Reactive oxygen Species- Reaktif Oksijen Ürünleri
SBMA	: Spinobulber Musküler Atrofi- Kennedy Hastalığı
SCA	: Spinoserebellar Ataksi
SMA	: Spinomusküler Atrofi

SOD	: Superoksit Dismutaz Enzimi
TDP-43	: Transactive response DNA binding protein kDa 43
TMS	: Transkranyal Manyetik Stimülasyon
ÜMN	: Üst Motor Nöron
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü



ÖZET

Çınar Balcıoğlu Ç., **Amiyotrofik Lateral Skleroz Hastalarının Erken Tanısında Elektrofizyolojik Yöntemler: Fasikülasyon Potansiyellerinin Önemi**, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2019.

ALS primer motor korteks, beyinsapı ve omurilikteki motor nöronların kaybı ile giden, ilerleyici ve ölümcül bir nörodejeneratif hastalıktır. Alt ve üst motor nöron bulgularının birlikte bulunması ayırt ettirici özelliğidir. Bu bulgular klinik muayene ve elektrofizyolojik yöntemler ile aranır. Fasikülasyonlar alt motor nöron tutulumuna işaret eden, hastalığın erken dönem bulgularındandır. Muayene ile tespit edilebildiği gibi iğne elektromiyografisinde istirahatte ani düzensiz motor ünite boşalmaları şeklinde belirirler.

Fasikülasyonlar ALS'ye özgü omadıkları gibi her zaman patolojik bir duruma da işaret etmezler. Ancak ALS'nin erken tanısında anlamları 2006 yılında Awaji kriterlerinin kabulü ile daha çok anlaşılmıştır. ALS fasikülasyonlarının öz niteliklerinin ayrıntılandırılması bu nedenle önemlidir.

Çalışmamızda fasikülasyon potansiyellerinin incelenmesi için hangi elektrodun kullanılmasının daha uygun olacağını göstermek ve fasiküle eden motor ünitelerin istemli kasıya katılıp katılmadıklarını sınamak amaçlanmıştır.

Çalışmamıza Awaji kriterlerine göre kesin ALS tanısı almış 20 adet hasta katıldı. Hastalara rutin ileti çalışmaları ve iğne elektromiyografisinin ardından birinci dorsal interosseöz kasında bipolar eyer elektrot ile 2 dk yüzeysel fasikülasyon kaydı yapıldı. Aynı kasta tek cilt insersiyonu ile 3 farklı noktada konsantrik iğne elektrot (37 mm) kullanılarak 2'şer dakikalık toplamda 6 dk fasikülasyon kaydı yapıldı. İğne ile kayıt yapılan noktalarda istemli kası ile motor ünite potansiyelleri kantitatif MÜP analizi için kaydedildi. Veriler daha sonra off-line olarak analiz edildi. Fasikülasyonlar basit, kompleks ve kombine olmak üzere şekillerine göre sınıflandırıldı. Kantitatif MÜP analizi ile kaydedilen MÜP'ler fasikülasyon potansiyelleri arasında arandı.

Hastaların yaşları 35-72 arasında değişiyordu (ortalama 54 yıl). Kadın:erkek oranı 5:15 idi. Hastaların 13'ü spinal başlangıçlı, 7'si bulber başlangıçlı idi. Yüzeyel ve iğne elektrot ile kaydedilen fasikülasyonların sayısı her hasta için not edildi. Toplamda yüzeyel elektrot ile 737, iğne elektrot ile 2141 fasikülasyon potansiyeli kaydedildi. Yüzeyel elektrot ile kaydedilen fasikülasyonlar amplitüt, süre ve faz açısından yeterli bilgi vermediğinden sınıflandırılmazken iğne elektrot ile kaydedilenler basit, kompleks ve kombine olarak sınıflandırılabilirdi. Tüm fasikülasyonlar içinde en sık basit fasikülasyonlar izlendi: %57. İkinci sıklıkla kompleks fasikülasyonlar kaydedildi: %36. En nadir görülen fasikülasyonlar kombine olanlardı: %7. İğne kayıt noktalarında izlenen toplam fasikülasyon potansiyelleri, yüzeyel kaydedilenlerden sayıca anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,00$). Ancak, iğnenin en az sayıda fasikülasyon potansiyeli kaydettiği pozisyonlar dikkate alındığında, yüzeyel kayıtlama daha yüksek sayıda fasikülasyon fark etti ($p<0,016$). Hastalığın erken döneminde ve bulber başlangıçlı vakalarda diğer denervasyon potansiyellerinden önce fasikülasyon potansiyellerinin daha yoğun olarak izlendiği görüldü. Son olarak kantitatif MÜP analizi ile kaydedilen MÜP'ler arasında fasiküle eden MÜP olup olmadığı araştırıldı. 20 hastanın 8'inde istemli kasiya katılan FP izlendi. Ancak bu katılım çok düşük bir oranda idi. Fasiküle eden MÜP'lerin en az %0,44'ü en fazla %4,4'ü istemli kasiya katılıyordu. Kasiya katılan tüm fasikülasyonlar basit yapıda idi.

Çalışmamızda elde edilen veriler ışığında yüzeyel elektrot ile fasikülasyon kayıtlamanın hızlı bir tarama yöntemi olarak kullanılabileceği, ancak halen esas olarak iğne elektrot kullanımının daha uygun olacağı ve iğne elektrot ile fasikülasyon ararken hastaya yeterli sürenin verilmesinin gerektiği sonuçlarına varıldı. Fasiküle eden motor ünitelerin çoğunlukla kasiya katılmıyor oluşlarının hastalığın üst motor nöron yahut alt motor nöron gövdesinde başgöstermesine bağlanabileceği düşünüldü. Kasiya katılan fasikülasyonların hepsinin basit yapıda oluşu literatür ile uyumluydu. Yine bulber başlangıçlı ve erken dönemdeki hastalarda pozitif diken ve fibrilasyon potansiyelleri olmaksızın fasikülasyonların izlenmesi Awaji kriterlerinde belirtilen öz nitelikler ile uyumluydu. Erken tanıda Awaji kriterlerinin uyuglanmasına bir kez daha vurgu yapılmış oldu.

Anahtar Kelimeler: ALS, Fasikülasyon potansiyelleri, Awaji kriterleri, Erken tanı

ABSTACT

Çınar Balcıoğlu Ç., **The Electrophysiological Methods in the Early Diagnosis of Amyotrophic Lateral Sclerosis: The Importance of the Fasciculation Potentials**, Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, Thesis in Neurology, Istanbul, 2019.

ALS is a progressive and fatal neurodegenerative disease with loss of motor neurons in the primary motor cortex, brainstem and spinal cord. The presence of both lower and upper motor neuron findings is a distinguishing feature. These findings are searched by clinical examination and electrophysiological methods. Fasciculations indicating the lower motor neuron involvement are among the early signs of the disease. As determined by examination, they appear as sudden irregular motor unit discharges at rest on needle electromyography.

Fasciculations are not ALS-specific and do not always indicate a pathological condition. However, their significance in the early diagnosis of ALS was better understood with the adoption of Awaji criteria in 2006. It is therefore important to elaborate the peculiarities of ALS fasciculations.

The aim of this study was to show which electrode would be more suitable for the investigation of fasciculation potentials and to test whether the fasciculating motor units were involved in the voluntary muscle.

Twenty patients with definite ALS according to Awaji criteria were enrolled in the study. After routine conduction studies and needle electromyography, fasciculation potentials were recorded by bipolar saddle electrode in the first dorsal interosseous muscle for 2 minutes. Then fasciculation potentials were recorded in the same muscle by using concentric needle electrodes (37 mm) at 3 different points with a single skin insertion at each position for 2 minutes and total for 6 minutes. Motor unit potentials recruited in voluntary muscle contraction were recorded for quantitative MUP analysis at the needle recording points. The data were then analyzed off-line. Fasciculations were classified according to their shapes as simple, complex and combined. The MUPs recorded by quantitative MUP analysis were searched in the fasciculating MUPs.

The ages of the patients ranged from 35 to 72 years (mean 54 years). The female to male ratio was 5:15. Thirteen patients had spinal onset and 7 had bulbar onset. The number of superficial and needle electrodes recorded was noted for each patient. Totally 737 fasciculatory potentials were recorded by superficial electrodes and 2141 by needle electrodes. Fasciculations recorded by superficial electrodes did not provide sufficient information in terms of amplitude, duration and phase, whereas those recorded by needle electrodes could be classified as simple, complex and combined. Of all fasciculations, simple fasciculations were the most common: 57%. The second most frequent fasciculations were complex ones: 36%. The most rare fasciculations were combined: 7%. The total fasciculation potentials observed at the needle registration points were significantly higher than those recorded on the surface ($p < 0.00$). However, taking into account the positions where the needle registers the least number of fasciculation potential, superficial recording noticed a higher number of fasciculations ($p < 0.016$). In the early stages of the disease and in the cases with bulbar onset, fasciculation potentials were observed more intensely before other denervation potentials. Finally, it was investigated whether there were fasciculating MUP among the MUPs recorded by quantitative MUP analysis. In the 8 of 20 patients voluntary activated FP was observed. However, this participation was very low. At least 0.44% and most 4.4% of the fasciculating MUPs were recruited voluntarily. All of them were simple in shape.

In the light of the data obtained in our study, it was concluded that superficial electrode fasciculation recording can be used as a rapid screening method, but it is still more appropriate to use needle electrode, and it is necessary to give enough time to the patient when searching for fasciculation with needle electrode. It was concluded that low voluntary recruitment rate of fasciculating motor units could be a conclusion of the disturbance in the upper motor neuron or in the axon hillock of lower motor neuron. The fact that all the voluntarily recruited fasciculations were simple in shape was consistent with the literature. In addition, monitoring of fasciculations without positive spike and fibrillation potentials in patients with bulbar onset and early period was consistent with the fasciculation potential characteristics described in Awaji criteria. It was emphasized one more time that Awaji criteria should be applied for the early diagnosis of ALS.

Key words: ALS, Fasciculation Potential, Awaji criteria, Early Diagnosis

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Amiyotrofik Lateral Skleroz (ALS), primer motor korteks, beyinsapı ve omurilikteki motor nöronların kaybı ile giden, ilerleyici ve ölümcül bir nörodejeneratif hastalıktır (1). ALS'nin temel özelliği üst motor nöron bulguları ile (spastisite, hiperrefleksi, Babinski ve Hoffmann bulguları ile emosyonel labilite) alt motor nöron bulgularının (fasikülasyon, kramp, atrofi ve zaaf) bir arada olmasıdır.

Hastalık sıklıkla (%60-65) ekstremiteler başlangıçlıdır. Etkilenen tarafta kas gücünde azalma ve atrofi gözlenir. Genellikle tek ekstremiteden başlar, ancak asimetrik şekilde alt ve üst ekstremiteleri tutabildiği gibi, hemiparezi ile de kendini gösterebilir. Bulber başlangıçlı olgularda (hastaların yaklaşık %25'i) ilk yakınma genellikle konuşma bozukluğudur. Konuşma yavaş, spastik ve nazonedir. Ardından disfaji eklenir ki bu, nadiren ilk bulgudur. Yumuşak damak güçsüz ve hipotoniktir, ancak farinks refleksi artmış bulunur. Dilde atrofi ve fasikülasyonlar dikkat çekicidir. Hastalığın başlangıcında, bazı hastalar özellikle geceleri artan kramplardan yakınır. Kramplara fasikülasyonlar eşlik edebilir. Bu fasikülasyonlar, dağılım itibarıyla bölgesel yahut yaygın olabilir (2).

ALS tanısı klinik olarak konur ve bir dışlama tanısıdır. Ancak ALS ön tanısı düşünülen vakalarda elektrofizyolojik incelemeler ayırıcı tanı için vaz geçilmezdir. Klinik muayenenin devamı niteliğinde olan elektrofizyolojik incelemelerden sinir iletim çalışmalarında atrofiye bağlı olarak birleşik kas aksiyon potansiyeli amplitüdünde (BKAP) düşme dışında bulgu beklenmezken, iğne elektromiyografisinde denervasyon (pozitif diken, fibrilasyon potansiyelleri, interferens patterninde seyrelme) ve reinnervasyon (uzun süreli, yüksek amplitüdlü, polifazik motor ünite potansiyelleri (MÜP)) bulgularının birlikte görülmesi beklenir (3, 4).

Günümüzde fasikülasyon potansiyellerinin (FP) ALS tanısındaki önemi artmış ve bu potansiyeller de denervasyon bulgusu olarak sayılır olmuştur (5). Klinik olarak seyirme şeklinde inspeksiyon ile görülebildikleri gibi, istirahat halindeki bir kasta, iğne elektromiyografisinde de tespit edilebilirler. FP hastalığın erken döneminde daha sık

izlenir (6). Kas gücü henüz tam iken izole olarak FP'nin izlenebildiği de bildirilmiştir. Ancak FP'nin birtakım benign hastalıklarda ve sağlıklı bireylerde de tespit edilmesi, bu potansiyellerin ALS tanısındaki yerini ve tanısal güvenilirliğini sorgulatmıştır.

Elektrofizyolojinin ALS tanısındaki rolü ilk kez Lambert tarafından 1969'da dikkate sunulmuştur (7). Ancak tanı ölçütleri, 1994 yılında "El Escorial" (3) ve ardından revize edilerek 1998 yılında "Airlie House" (4) kriterleri olarak tanımlanmıştır. Takip eden yıllarda, ALS hastalığının tanısında erken dönemde düşük olan duyarlılığın (8, 9) Awaji (2006) kriterleriyle yükseltilmesi hedeflenmiş, bunun için de elektrofizyolojik bulgulara daha fazla ağırlık verilmiştir. Awaji kriterlerinde klinik olarak saptanan alt motor nöron bulgularının elektromiyografisinde izlenenlerle tanısal olarak aynı değerde olduğu bildirilmiştir. ALS'de görülmesi beklenen FP özellikleri Awaji kriterlerinde detaylı olarak tanımlanmış ve pozitif diken, fibrilasyon potansiyelleri ile eşit tanı değerine sahip olması gerektiği vurgulanmıştır (5). Bu çabanın sonucu olarak Awaji kriterlerinin kabulü ile tanıda özgüllük azalmadan, duyarlılık yükselmiştir (10).

Fasikülasyon potansiyellerinin ALS'de, diğer benign hastalıklarda ve sağlıklı bireylerde görüldüklerinde ne tür öz nitelikler sergilediklerinin araştırılması, ayırt edici ve benzer yönlerinin incelenmesi, incelemede hangi yöntemin kullanılacağına belirlenmesi önemlidir. ALS'ye özgü fasikülasyon özelliklerinin tanımlanması; erken tanıda çok mühim olan FP'ye olan güvenilirliği arttıracak ve henüz tam olarak aydınlatılamamış olan ALS etyopatogenezine ışık tutmaya yardımcı olacaktır.

Bu çalışmamızda amaçlarımız "Fasikülasyonların kayıtlanmasında iğne elektrot mu yüzeyel elektrot mu kullanılmalı?" sorusuna cevap aramak, ALS'de fasikülasyona katılan motor ünitelerin istemli kası sırasında kasıya katılıp katılmadığını sınamaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TANIM

ALS geç başlangıçlı, primer motor korteksteki üst motor nöronların ve beyin sapı ve omurilikteki alt motor nöronların birlikte tutulabildiği ölümcül bir nörodejeneratif hastalıktır (1).

2.2. TARİHÇE

Hastalık ilk olarak 1869 yılında Fransız nörolog Jean-Martin Charcot tarafından tanımlanmıştır (11). Charcot'nun anatomik ve klinik yaklaşımı hastalığa dair özellikleri ortaya koymuştur. Spastik ve kas güçsüzlüğünün birlikte görüldüğü hastaları klinik olarak izleyen ve diğerlerinden ayırt eden Charcot, bu hastaların otopsilerinde omuriliği incelemiş ve lateral kolonun sklerotik, ön boynuzların da atrofik olduğunu gözlemlemiştir. İleride spinal müsküler atrofi olarak tanımlanacak infantil paralitik vakaların spinal kordunda ise sadece ön boynuzda meslektaşısı Alix Joffroy ile birlikte atrofi bulunduğunu gösteren Charcot, iki hastalığın spinal kordun farklı bölgelerini tuttuğunu ve lateral kolondaki sklerozun spastisiteye neden olduğunu düşünmüştür. Atrofi ile seyreden bu hastalığa “Amiyotrofik Lateral Skleroz (ALS)” adı Charcot tarafından verilmiş olsa da hastalık, “Charcot Hastalığı” adı ile de bilinmektedir (12).

2.3. EPİDEMİYOLOJİ

Hastalığın sporadik ve ailevi olmak üzere iki formu bulunmaktadır. Sporadik olanlar, olguların yaklaşık %90-95 kadarını oluşturur ve bariz bir genetik kalıtım özelliği yoktur. Ailevi olanlar ise vakaların %5-10'luk kısmını oluşturur ve sıklıkla otozomal dominant kalıtılır (12).

Avrupa ve Kuzey Amerika'da 1990'larda bildirilen ALS vakalarının sıklığı 1.5-2.7/100.000 arasında idi (13, 14). Yapılan son çalışmalarda insidans 2.7/100.000 iken, prevalans 0.32/100.000 bulunmuştur (13) ve hastalık sıklığının artmadığı gözlenmiştir. Sıklığı yüksek olan bu hastalığın prevalansının düşük olması ölümcül tabiatıyla ilişkilidir. Çoğu çalışmada erkek cinsiyetin kadın cinsiyete göre ALS'ye yakalanma

bakımından daha yüksek risk taşıdığı gösterilmiştir: kadın/ erkek oranı 1/1.5 civarındadır (13). Ailevi ALS'de ise kadın ve erkekler yaklaşık olarak eşit etkilenmektedir (13).

Sporadik ALS'de hastalığın ortalama başlangıç yaşı 50-65 arasında değişir. Hastalık başlangıcı için medyan yaş 54 bulunmuştur. Vakaların yalnızca %5'i 30 yaşından erken başlamaktadır. Ailevi ALS'de başlangıç yaşı sporadik ALS'den bir dekad kadar daha öncedir. 80 yaş sonrasında insidans hızla düşer (13). ALS genellikle geç erişkin çağda başlar ancak, sporadik formlarda da yaklaşık %1 sıklıkta 25 yaş öncesinde başlayan "juvenil form" ve %10 sıklıkta 45 yaş öncesinde başlayan "erken başlangıçlı form" da görülmektedir (15). Ailevi ve sporadik formlar arasında başlangıç yaşı dışında klinik olarak ayırt ettirici bir özellik yoktur.

Hastalığın dünyanın sayılı bazı bölgelerinde insidansının tüm diğer bölgelere kıyasla 50-100 katı kadar artmış olduğu coğrafik bir formu da mevcuttur: Japonya'nın bazı bölgeleri, Guam, Japonya'nın Kii Adası, Yeni Gine'nin güney batısı. Tam olarak kanıtlanamamakla birlikte bu duruma bu bölgelerde sıkça yetiştirilen *Cyas micronesica* türünde bir tahılın köklerinde simbiyotik yaşam süren siyanobakterin ürettiği ve tahılın tohumuna geçen β metilamino L- alanin (BMAA) isimli non-proteöz bir aminoasidin nörotoksitesinin yol açtığı düşünülmektedir. Çünkü bu bölgedeki ALS hastalarının beyin ve omurilik dokularında BMAA birikimi sağlıklı kişilere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (16).

2.4. ETYOLOJİ

ALS patogenezini iki başlıkta incelemek hastalığı mikro ve makro düzeyde anlamaya olanak verecektir: Birincisi epidemiyoloji çalışmaları ile elde edilen çevresel risk faktörleri verileri, ikincisi ailesel ALS olgularından elde edilen ve hastalığın hayvan modellerinin oluşturulabilmesine ve ilaç çalışmalarına katkısı tartışılmaz olan genetik veriler.

2.4.1. Çevresel Nedenler

Çevresel risk faktörlerinin ancak uygun genetik yatkınlığı olan hastalarda tetiği çekebildiği düşünülmektedir. Bugüne kadar pek çok risk faktörü suçlanmıştır.

ALS ve **fiziksel aktivite** arasında bir ilişki olabileceği düşünülmüştür. ALS hastalarının sağlıklı kontrollere göre düşük vücut kitle indeksi olduğu, bunun fiziksel

aktivite ile ilgili olabileceği, sporcuların bu nedenle ALS geliştirmek açısından daha riskli olabileceği düşünülmüştür (17). İtalyan profesyonel Amerikan futbolcuları arasında yapılan bir kohort çalışmasında ALS insidansının arttığı gösterilmiştir. Futbol oyuncularındaki kafa travmalarının ALS riskini arttırdığı bulunurken diğer vücut bölgelerini ilgilendiren travmalar artmış risk ile ilişkili bulunmamıştır (18). Bu durumda fiziksel olarak daha “fit” olmanın mı, yoksa bu fiziksel üstünlüğün profesyonel spora olanak vermesinden ötürü spor kaynaklı kafa travmalarının mı hastalık gelişmesinde etken olduğu belirsizdir. Bu veriler, fiziksel olarak spora yatkınlığa olanak sağlayan genetik profilin, ALS gelişmesi için hazırlayıcı olabileceğini de akla getirmektedir. Söz konusu hipotez, fiziksel aktivitenin ve düşük vücut kitle indeksinin metabolik sendrom gelişmemesine de olumlu katkı sağlayarak, ALS hastalarındaki düşük kardiyovasküler hastalık oranlarını açıklamaya yardım etmektedir. Metabolik sendromdan uzaklaştıran genler kişiyi bir şekilde ALS’ye yaklaştırıyor da olabilir (19).

Bazı çalışmalarda **ağır metaller, kimyasal çözücülere** ve diğer **kimyasallara, pestisitlere** maruziyetin arttığı meslek gruplarında ALS ye yakalanma riskinin arttığını göstermiştir. Bu maddelerin nörodejeneratif süreci tetikleyebileceği düşünülmüştür (20).

Herpesvirüs, Enterovirüs, Retrovirüs gibi ajanlar ile olan infeksiyonların da patogeneizde rol oynayabileceği ALS hastalarının kan, serum, kas ve beyin dokularında bu virüslerin ekspresyonunda belirgin artış olması ile gösterilmiştir (21).

Sigara içmenin içerdiği ağır metaller yoluyla oksidatif stres, inflamasyon ve nörotoksisite üzerinden ALS gelişme riskini arttırdığı gösterilmiştir. Sigara içenler arasında, erken yaşta sigaraya başlayanlarda risk en yüksektir. Ancak şimdiye kadar sigarayı bırakmanın hastalık prognozuna olumlu katkısının olduğu gösterilememiştir (22).

Beslenme şeklinin hastalık üzerine etkileri değerlendirildiğinde; yapılan çalışmalarda yağ ve domates, mantar, peynir, süt gibi glutamattan zengin gıdaların tüketilmesinin prognozu olumsuz yönde etkilediği gösterilmiş, diğer yandan omega 3 yağ asitleri, vitamin E ve lifli beslenmenin anti-inflamatuar ve anti-oksidan etkileriyle koruyucu etkileri ortaya konmuştur (23).

2.4.2. Genetik Nedenler

Hastalığa neden olan genlerin anlaşılmaya başlanması ailevi ALS olgularında 1993 yılında Cu/Zn superoksit dismutaz 1 (SOD1) genindeki mutasyonun bulunmasıyla olmuştur. Bugüne kadar 20’den fazla ALS ile ilişkili gen tanımlanmıştır.

SOD 1 gen mutasyonu serilerden serilere değişkenlik göstermekle birlikte ailevi ALS olgularının %20’ye yakınında, sporadik ALS olgularının ise %1-4’ünde saptanmıştır ve bu genin 150’den fazla mutasyonu tanımlanmıştır (24). SOD metalloenziminin insan genomunda 3 farklı izoformu kodlanmaktadır: sitoplazmik Cu/Zn SOD (SOD1), mitokondriyal Mn SOD (SOD2), ekstraselüler Cu/Zn SOD (SOD3). Her izoform ayrı bir genin ürünüdür, ayrı hücre içi lokalizasyonu vardır. Ancak üçü de aktivite göstermek için metallerle ihtiyaç duyar ve aynı reaksiyonu katalize eder: hücresel solunum sırasında oluşan eşlenmemiş tek elektron sahibi reaktif oksijen ürünlerinin, yani toksik superoksit anyon radikalının (O_2^-), oksijen (O_2) ve hidrojenperoksit (H_2O_2) dönüştürülmesi. H_2O_2 ise daha sonra glutatyon peroksidaz ve katalaz yardımıyla su ve oksijene dönüştürülür. SOD1 enzimi hücrenin antioksidan korunma mekanizmasının önemli bir parçasıdır (25). Yirmibirinci kromozomun kısa kolunda kodlanan SOD1 geninin ürünü olan SOD1 enzimi her bir monomeri 153 aminoasitten oluşan homodimerik bir enzimdir. Bir bakır, bir de çinko atomu barındıran SOD1 enzimi, aktivasyon için bakıra, üç boyutlu yapısını koruyabilmek içinse çinkoya ihtiyaç duyar (26). Enzimin hem protein hem de metal bağlama kısımlarındaki bozukluklar, aktivitesinin azalmasına ve/veya üç boyutlu yapısını kaybederek agregatlar oluşturmaya neden olabilir.

“Transactive response (TAR) DNA binding protein kDa 43 (TDP-43)” gen mutasyonu ailevi ALS olgularının %5’i kadarından sorumlu tutulmaktadır. RNA bağlayıcı bir protein olan TDP-43 nükleer bir proteindir. Transkripsiyon, mRNA düzenlenmesi ve mRNA transportunda görev alır (27). Bu gendeki mutasyona sahip olguların %80’inde sitoplazmada anormal TDP-43 proteini agregatları görülmüştür. Bu duruma, genin 3’ UTR bölgesinde mutasyon sonucu aşırı ekspresyonu ve hücre içi lokalizasyonun değişmesinin neden olduğu düşünülmektedir (28). TDP-43 agregatları mutasyonu olmayan sporadik vakalarda da görülmüştür. Bu gözlem, TDP-43’ün hastalığın sporadik formunda da etken olabileceğini göstermektedir. Yanı sıra TDP-43 agregatları frontotemporal demans olgularında da görülmektedir. Dahası TDP-43

proteinopatisi Alzheimer, Pick, Huntington ve Parkinson hastalığı gibi nörodejeneratif diğer hastalıklarda da karşımıza çıkabilmektedir (29). TDP-43'ün fizyolojik stres cevabının bir parçası olarak nükleustan ayrıldığı düşünülmektedir. Stres granülleri geçici olarak spesifik mRNA'ların translasyonunu durdurur fakat stresin sonlanması ile serbest bırakır. Stres granüllerindeki TDP-43, qron benzeri bileşeninden dolayı, ubiquitin-proteozom ve otofaji sistemleri tarafından yok edilmesi gereken patolojik agregatlarının oluşumu için başlangıç basamağı olabilir. Nükleer TDP'nin kaybı daha sonra artmış pre-mRNA kırılmasına yol açabilir. Diğer RNA bağlayan proteinler (RBP) toksik RNA parçaları tarafından tutulabilir (30).

“Fused in sarcoma (FUS)” proteini de TDP-43 gibi nükleer bir proteindir, iki RNA bağlayan kısmı, bir de terminal nükleer sinyal kısmı bulunur. Histonlarla da ilişkilidir ve DNA onarımında görev alır. FUS geninde mutasyon olan hastalarda sitoplazmik agregatlar görülmüştür (31). Ailevi ALS'lerin %5 kadarında hastalıktan sorumlu gen olarak saptanmıştır.

ANG, anjiogenin, ribonükleaz ve RNAaz A ailesini kodlar ve ANG gen mutasyonu ailevi ALS'de %1 kadar etken olarak izlenir. Hipoksiye yanıt olarak RNA transkripsiyonunu değiştirerek aktivite gösteren gen, mutant haliyle hipoksiye yanıt oluşturmaz ve hastalık patogeneze katılır (32).

“Optinörin (OPTN)” gen mutasyonu açık açılı glokomda da saptanmıştır. Mutajen gen ürünü sitoplazmadaki OPTN miktarını değiştirerek, nükleer faktör kappa-betanın aktivasyonunun inhibe edilmesini önler (2).

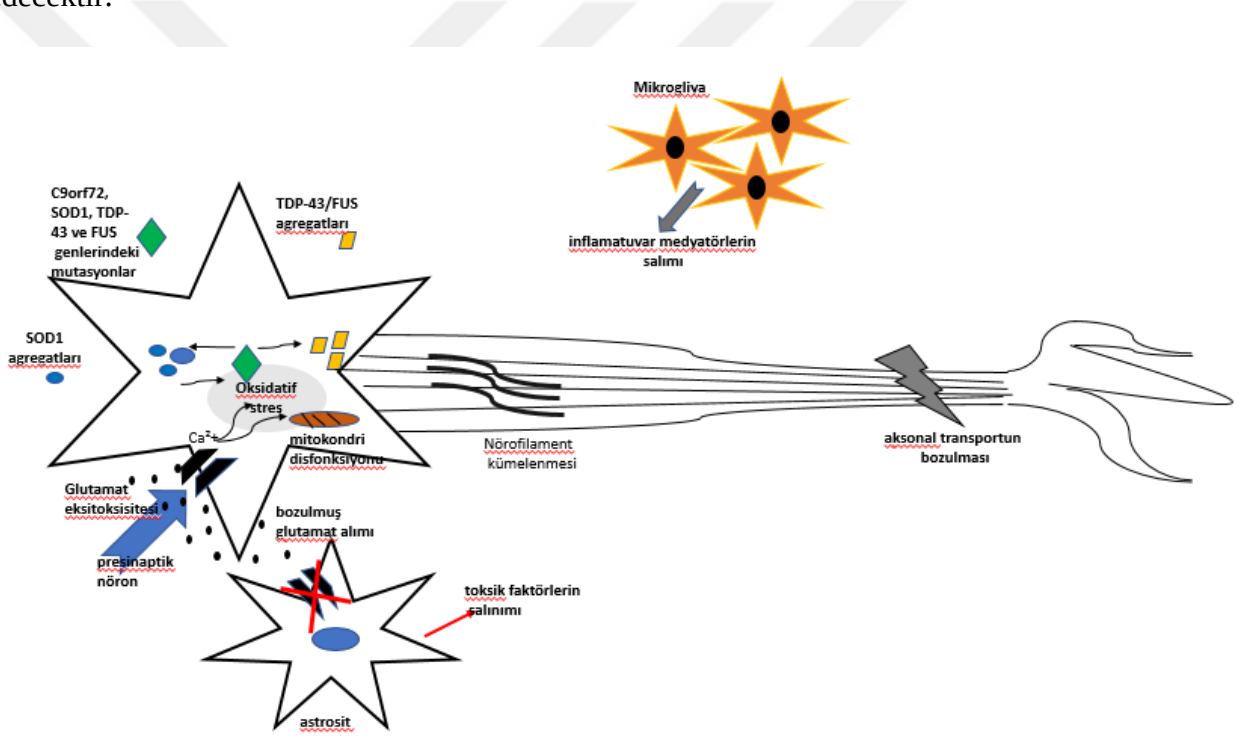
9. kromozomun 72. açık okuma çerçevesi (chromosom 9 open reading frame 72) (c9orf 72) geninde hexanukleotid (GGGGCC) tekrar artışı ile giden “c9orf72 mutasyonu” son dönemde keşfedilmiş ve ailevi ALS olgularının yaklaşık %40'ından sorumlu olduğu tespit edilmiştir. Diğerlerinden daha geç bulunan bu genin mutasyonu ailevi ALS'nin en sık nedenidir (33). Protein kümelenmesine neden olmaz. Genin hangi yolla hastalığa neden olduğu halen araştırılmaktadır. Frontotemporal demans ile de ilişkili bulunmuştur. TDP-43 proteinopatisi ile ve benzer şekilde diğer nörodejeneratif hastalıklarla da alakalıdır.

Sporadik ALS olgularının aileleri ile yapılan çalışmalarda, akrabalar arasında ALS ve diğer nörodejeneratif hastalıklara neden olabilecek duyarlılık genlerinin topluma göre

daha sık görüldüğü gösterilmiştir. Bu durum, ALS'nin de diğer nörodejeneratif hastalıklarla ortak gen mutasyonlarına ikincil gelişebileceğini göstermektedir (2).

2.5. PATOGENEZDE MOLEKÜLER MEKANİZMALAR

ALS patogenezinin altında yatan moleküler mekanizmaları anlamak, hastalığı tanımak ve olası tedavi hedeflerini belirlemek için gereklidir. Ancak tüm öğrenilenler ALS gelişiminde ikincil mekanizmalar olduğunu ve bu süreçlerin tek başlarına değil, birlikte hastalığa zemin oluşturduklarını, bir mekanizmanın diğerinin oluşumunda neden yahut sonuç olabileceğini düşündürmektedir (bkz: Şekil 1). Bu nedenle tek bir mekanizmayı hedefleyen ilaçlar tedavi edici değil, destekleyici nitelikte kalmaya devam edecektir.



Şekil 1: ALS patogenezinde moleküler mekanizmaların özeti (Bonafade ve ark. 2017'den uyarlanmıştır (34).)

2.5.1. Mitokondriyal Disfonksiyon

Mitokondri çift kat zarla çevrili bir organel olup hücre için hayati öneme haiz fonksiyonları bulunmaktadır: hücre içi enerji üretimi, hücre solunum, kalsiyum hemoastazisi ve apoptozisin kontrolü (35). Mitokondrinin morfoloji ve biyokimyasındaki bozulmaların ALS patogenezinde rol aldığı, çeşitli çalışmalarda ALS

hastalarının spinal motor nöronlarının ve iskelet kası hücrelerinin hücre gövdesi ve nöronlar için proksimal aksonlarında fragmente olmuş, şişmiş ve iç membrandaki krista sayısı artmış, membran yapısı bozulmuş mitokondrilerin tespit edilmesi yoluyla gösterilmiştir (36-38).

Mitokondrinin kendi SOD enzimi (SOD2) olmasına rağmen sitoplazmik SOD enzimi de düşük seviyelerde olmakla birlikte matriks ve intermembran mesafede bulunmaktadır (39). Yanlış katlanmış SOD1 proteinin birikimi mitokondri fizyolojisini bozan esas etkindir (40). SOD1 mutasyonu olan ALS hastalarında ve transgenik farelerde, anormal ATP ve ROS üretimi, enerji metabolizmasında bozulma, apoptozun tetiklenmesinde değişiklikler izlendiği gibi, mitokondrinin aksonal transportu da bozulabilir. (41). Enerji metabolizmasındaki bozulmaya mutant SOD1'in solunum zincirindeki kompleks I ve IV'ün aktivitesini azaltması neden olur (42). Sitolitik Ca^{+2} seviyesi mutant ALS hastalarında motor nöronlardaki calbindin-D28K ve parvalbumin gibi Ca^{+2} bağlayan proteinlerin azalması ve mitokondrilerin sitozolden yeteri kadar Ca^{+2} pompalayamaması nedeniyle artar, bu da hücreyi ekzotoksinlerin etkisine daha açık hale getirir (43). Motor nöronun aksonal yapısının ve hücresel transportun bozulması da sinaptik terminallere mitokondrilerin iletilememesine ve enerji metabolizması ile Ca^{+2} dengesinin bozulmasında etkindir (44).

Mitokondri fonksiyonları için elzem olan proteinlerin çoğunluğu sitoplazmada üretilir ve mitokondriye taşınır. Mitokondri membranına birikmiş olan mutant SOD 1 bu geçişe engel olarak mitokondri fonksiyonlarını bozar (40).

Enerji ihtiyacının fazla olduğu distal sinapslara sağlıklı mitokondri transportunun artması ve hasarlı mitokondrilerin buradan uzaklaştırılması aksonal dejenerasyonu yavaşlatabilir. Mutant SOD 1 kümelenmesi, örneğin “B-cell lymphoma 2 (Bcl-2)” gibi hücre ölümünü kontrol eden düzenleyici bir protein üzerinden mitokondri bağımlı apoptoz mekanizmasını etkiler. Prematür apoptotik kaskad aktivasyonu Bcl-2 varlığında sitokrom C'nin salınmasına yol açar. Bu da nöromusküler dejenerasyona ve nöronal disfonksiyona yol açar (36).

Mitokondri hücre için hayati fonksiyonlara sahip olduğundan tedavi hedefi olarak da düşünülmektedir (45). Örneğin mitokondri üzerinden etki eden “oleksizom” molekülü, tedavi adayı olarak klinik araştırma sürecindedir.

2.5.2. Glutamat Eksitotoksitesi

Glutamat merkezi sinir sisteminin başlıca eksitator nörotransmitteridir. Presinaptik terminalde sentezlenir. Sinaptik aralığa yayılır ve aksiyon potansiyeli oluşturmak üzere spesifik reseptörleri olan α amino 3 hidroksi 5 metil 4 izoksonol propiyonat (AMPA) ve N-metil D-aspartat (NMDA)'a bağlanır. Voltaj bağımlı Ca^{+2} kanalları aktiflenir ve hücre içine Ca^{+2} girişi olur ve aksiyon potansiyeli oluşur. Glutamat daha sonra sinaptik aralıktan birçok nöronal ve glial transport proteini (EAAT)) tarafından uzaklaştırılır. Glutamat reseptörlerinin aşırı eksitator aminoasit transporterleri ya da uzamış aktivasyonu hücre içine aşırı Ca^{+2} girmesiyle eksitotoksisteye neden olacağından sinaptik aralıktaki glutamat konsantrasyonu hassas olarak ayarlanır (46, 47). Hücre içi Ca^{+2} seviyelerinin sürekli yüksek kalması birçok enzimatik reaksiyonu tetikler, mitokondrilerde ROS üretimini artırır, hücrenin enerji ve biyokimyasal dengelerini bozar ve son olarak hücre ölümüne neden olur. Glutamat konsantrasyonunun dengede kalmasına en büyük katkısı astroglial glutamat transporterleri EAAT'nin 2 numaralı izoformu sağlar. Dolayısıyla EAAT 2 aktivitesi nörotoksisteden korunmak için vazgeçilmezdir.

ALS hastaları ve transgenik SOD1 mutant farelerde beyin ve omurilikte EAAT 2 miktarının azaldığı gösterilmiştir (48). Fonksiyonel EAAT 2'nin kaybına Alzheimer ve Huntington hastalığı gibi diğer nörodejeneratif hastalıklarda da rastlanmıştır (49). Fonksiyonel EAAT 2 kaybının hastalığa neden mi olduğu yoksa hastalık nedeniyle mi geliştiğini aydınlatılabilmek için çifte transgenik SOD 1 ve EAAT2 mutant farelere EAAT 2 verilerek hastalık prognozunda değişiklik olup olmadığına bakılmıştır. EAAT 2 yerine koyma tedavisi yapılan farelerde hücre dejenerasyonu gerilemiş, hastalık progresyonu yavaşlamış ancak yaşam beklentisi değişmemiştir. Buradan hareketle, EAAT 2 eksikliğinin hastalık gelişiminde etken olduğu ancak ana neden olarak görülemeyeceği sonucuna varılmıştır (49).

2.5.3. Oksidatif stres

Reaktif oksijen ürünleri (Reactive oxygen Species (ROS)) ya da diğer adıyla serbest radikaller normal hücre metabolizmasının sonucudur. "Oksidatif stres" terimi, ROS üretimi ile hücreden uzaklaştırılma hızı arasındaki dengesizlik için kullanılır. Bu denge bozulduğunda beliren oksidatif stres, hücrenin DNA, RNA, enzim ve diğer proteinlerinin hasarlanmasına yol açarak ölümüne neden olur. Hücreyi oksidatif

hasardan koruyan ana unsur SOD1 enzimidir. Bu enzimi kodlayan gendeki mutasyonlar aktivitesini değiştirerek sitotoksiteye neden olurlar.

SOD1 gen mutasyonun ilk bulunduğu yıllarda enzimin aktivitesini tamamen kaybettiği varsayılmıştır (46). Ancak daha sonra yapılan in vitro deneylerde mutant SOD1 enziminin aktif ve stabil olduğu ve hücrede apoptoz kaskadını güçlü şekilde uyardığı gösterilmiştir (47). Buradan ALS patogenezinin altında mutant SOD1 enziminin yalnızca fonksiyonun azalması ya da yitiminin değil mutant enzimin hücre için toksik olacak miktarda fonksiyon artışının da yatabileceği sonucu çıkarılmıştır. Bu toksisitenin mutant SOD1'in antioksidan etkisini diğer hücre içi antioksidanlardan elektron alıp, moleküler oksijene vererek toksik superoksit radikali üretimi yoluyla yapabileceği öne sürülmüştür (48). Nitekim ALS hastalarının beyin omurilik sıvısı (BOS), serum ve idrar örneklerinde artmış serbest radikal seviyelerine rastlanmıştır (49).

Oksidatif stresin artmasının bir diğer nedeni de transgenik mutant farelerin BOS'larında seviyesi yüksek bulunmuş 3-nitro tirozin gibi hatalı oksidatif fosforilasyon ürünleri olabilir (50, 51). Bozulmuş mitokondri fonksiyonlarının reaktif oksijen radikallerinin artışına yol açabildiğini gösteren bu çalışmalar ALS'de çeşitli mekanizmaların nasıl iç içe girdiğini ve birbirini tetikleyebildiğini göz önüne sermektedir.

2.5.4. Protein agregatları

Protein agregatları ALS'nin yanı sıra Alzheimer, Parkinson ve Huntington hastalıkları gibi diğer başka nörodejeneratif hastalıkların da ayırt ettirici histolojik özelliğidir. Bu agregatlar oligomerleşip toksik özellikler kazanan yanlış katlanmış proteinlerden oluşur (52).

Ailesel ve sporadik SOD1 mutant ALS hastalarında ve transgenik SOD1 mutant farelerde dokularda SOD1 protein agregatları görülmüştür (36).

Yukarıda bahsedildiği gibi TDP-43 ve FUS mutasyonlarında da bu proteinlerin agregatlarına rastlanmıştır (28, 29, 31).

Şaperonlar, mitokondriyal proteinler, ubikuitin ve nörofilamentler de ALS'de protein agregatlarının yapısında tespit edilmiştir.

2.5.5. Nörofilament Birikimi

Hücre gövdesi ve aksonunda nörofilament birikimi ve fosforillenmiş nörofilamentlerin uygunsuz olarak hücre gövdesinde bulunması ALS için ayırt ettirici nöropatolojik özelliklerdir. Nörofilamentler (NF) nöronların başlıca orta (intermediate) filamentleridir: geniş miyelinli aksonların ana hücre iskeletini oluştururlar ve akson çapını belirlerler. NF'ler hafif (NF-L), orta (NF-M) ve ağır (NF-H) zincirli subunitlerinin polimerizasyonu sonucu oluşurlar. NF-L filament hücrenin sağlamlığı için esastır, NF- M ve H aksonun diğer filamentleri ile ilişki kurar (53).

NF birikimine neden olan mekanizma tam olarak bilinmemektedir. Ancak NF genlerindeki mutasyonlar hem ailesel hem de sporadik ALS formlarında gözlenmekte ve anormal fosforilizasyon üzerinden patolojiye yol açtıklarına inanılmaktadır. Normalde ağır ve orta zincirin fosforilizasyonu sadece aksonda gerçekleştirilmektedir ve transportları fosforilizasyonları ile ters orantılıdır. Anormal fosforilizasyon aksonal transporta engel olur ve hücre gövdesi ve proksimal aksonda NF birikimi gözlenir. NF'lerin bu yanlış organizasyonu aksonal yapıyı bozar ve aksonal transportun aksamasına, gerekli organel, protein vb.nin ihtiyaç olan bölgelere taşınamamasına, dolayısıyla hücrede çeşitli fonksiyon kayıplarına ve son olarak da hücre ölümüne neden olur (54).

Fare deneyleri ile NF birikiminin, NF alt ünitelerinin aşırı ya da eksik ekspresyonundan da kaynaklanabileceği gösterilmiştir (55). Transgenik SOD1 mutant farelerde NF-L alt ünitesinin aşırı üretiminin omurilik ön boynuz motor nöronlarındaki proksimal akson ve perikaryumunda aşırı nörofilament birikimine neden olduğu, bunun da proksimal aksonda şişme ve dejenerasyonu beraberinde getirdiği gözlenmiştir (56). ALS hastalarının hasarlı spinal motor nöronlarında NF-L mRNA seviyelerinin azaldığı gösterilmiştir (57). Azalmış NF-L seviyelerinin transgenik farelerde motor nöron dejenerasyonunu hızlandırdığı ortaya konmuştur (56).

2.5.6. Nöroinflamasyon

Nöroinflamasyon aktive olmuş mikroglialar, astrogliozis ve nöronal hasarlanma bölgelerinde immün hücre infiltrasyonu ile karakterizedir. ALS hastalığında seçici olarak motor nöronların hastalandığı bilinse de çeşitli seviyelerdeki kanıtlar göstermiştir ki; nöronların sağ kalması, glial hücreler ile olan iletişimlerine bağlıdır ve ALS'de bu diyalog değişmiştir.

Transgenik mutant farelerde motor nöronlara sınırlı SOD gen mutasyonu hastalık gelişimi için yeterli değildir. Üstelik mutant olmayan motor nöronların SOD 1 mutant glial hücreler ile çevrenmesi durumunda hastalık fenotipi ortaya çıkarken, SOD1 mutant motor nöronların mutant olmayan glial hücreler tarafından çevrenmesinin hastalık fenotipini ortaya çıkartmakta yetersiz olduğu görülmüştür (58).

Mikroglialar merkezi sinir sistemindeki makrofajlardır. Bu hücreler hem nöroprotektif hem de nörotoksik etkilere sahiptirler. Bu özelliklerine göre M1 ve M2 olmak üzere iki gruba ayrılırlar. M1 mikroglialar sitotoksiktir, proinflamatuvar medyatörler, nörotoksik maddeler, ROS salgırlar ve hücre ölümünü uyarırlar. M2 mikroglialar ise nöroprotektiftirler, anti inflamatuvar sitokinleri ve nörotrofik faktörleri salgırlar. SOD1 mutant farelerde omurilikte hastalığın erken döneminde M2 hâkimiyeti olduğu gösterilmiştir. Yani mikroglialar erken dönemde gelişmekte olan hasara karşı motor nöronları koruma yönünde aktive olurken, hastalığın ilerlemesiyle birlikte mikroglialar M1 lehine değişerek hücre ölümü ve dolayısıyla hastalık progresyonuna aracılık eder (59).

Astrositler glial hücrelerin en geniş grubunu oluşturlar ve nöronların “destek” hücreleridirler. Nöronal hasarı astrogliozis izler, ALS progresyonunda da reaktif astrogliozis gösterilmiştir. Astrositlerin nöronları korumadaki en önemli işlevi EAAT2 üzerinden gerçekleştirilir. Bu sayede sinaptik aralıkta glutamat düzeyi eksitotoksikite seviyelerine ulaşmadan kalır. Ailevi ve sporadik ALS’de, yanı sıra transgenik farelerde glial hücrelerin EAAT 2 ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir (60). Bazı başka çalışmalarda da astrositlerde nörotrofik faktör salınımı azalırken nörotoksik faktör salınımının arttığı gösterilmiştir (61). Dahası astrositlerden mutant SOD1 genin uzaklaştırılması ya da sağlıklı astrositlerin transplantasyonu, transgenik farelerde hastalık progresyonunu yavaşlatmış ve motor nöron kaybını azaltarak yaşam süresini uzatmıştır (62).

2.5.7. Bozulmuş Aksonal Yapı ve Transport Defektleri

Motor nöronlar uzunluğu 1 metreye varabilen aksonları ile hasarlanmaya oldukça duyarlı hücrelerdir. Soma ile akson arasında RNA, organel, protein, lipid vb. gibi hücresel işlevsellik açısından olmazsa olmaz parçaların taşınmasındaki aksamalar, hücresel fonksiyonlarda kayıp ve hücre hasarı ile sonuçlanır. Somaya doğru olan iletim retrograd olarak isimlendirilir ve sitoplazmik “dinein” tarafından gerçekleştirilir; aksone

doğru olan iletim ise anterograt olarak isimlendirilir mikrotübül bağımlı “kinezin” tarafından gerçekleştirilir (63).

Birçok çalışmada SOD1 mutant farelerde nörotrofik sinyallerde azalma ve defektif aksonal transport varlığı hastalığın erken döneminden itibaren gözlenmiştir (38). Mutant SOD1 varlığında hem anterograt hem de retrograt iletim bozulmuştur (63). Bu duruma pek çok farklı yolaktaki etkilenmenin yol açabileceği düşünülmüştür ki bunlardan bazıları şunlardır: bozulmuş mitokondri fonksiyonları ve enerji yokluğu, tümör nekroz faktör aracılı kinezin disfonksiyonu, glutamat eksitotoksitesi (64-66). Buradan aksonal transporttaki bozulmanın aslında sebep değil, diğer mekanizmaların bir sonucu olduğu yorumu yapılabilir.

2.6. KLİNİK ÖZELLİKLER

ALS ilerleyici ve ölümcül, nörodejeneratif bir hastalıktır. Hastalık hem motor korteksteki “Betz hücreleri” olarak isimlendirilen üst motor nöronları, hem de beyin sapı ve omurilik ön boynuzundaki “ α motor nöron” olarak isimlendirilen alt motor nöronları birlikte tutar. İleri yaş grubundaki hastalarda, motor bulguların bir bölgeden başlayıp “bulaşıcı” şekilde diğer bölgelere yayıldığı durumda, ALS’yi ön planda düşünmek gerekir. Ancak yukardaki “klasik” ALS’yi tanımlamaya yetebilecek bilgiler başlangıç yaşı, yeri, ilerleme hızı, motor nöron tutulum patterni, eşlikçi non-motor bulgular gibi birçok konuda hastalığın heterojenitesini kapsamaktan uzaktır. Bu öz nitelikler göz önüne alındığında ALS bir hastalık olmaktan çok bir sendrom olarak nitelendirilmeyi hak eder. Çünkü bu özelliklerine göre alt gruplara ayrılabilen kadar farklı klinik tabloları mevcuttur.

O halde alt tiplere neden ihtiyaç duyulmaktadır? ALS hızlı ilerleyici ve ölümcül bir hastalık olduğundan, teşhis edildiğinde hasta ve yakınları için yıkıcı bir durum tespiti olmaktadır. Ancak bazı alt tipleri daha selim seyredebilmekte, hatta kendini sınırlayabildiği durumlar da mümkün olabilmektedir. Bu nedenle prognoz tayini açısından alt tipleri tanımak önemlidir.

“ALS’yi nasıl sınıflandırmalıyız?” sorusunun cevabı tek değildir. Çoğu kaynak ALS’yi 4 başlıkta inceler: %70 sıklıkta görülen ekstremité başlangıçlı alt ve üst motor nöronların tutulduğu “klasik” ALS, %25 sıklıkta görülen bulber başlangıçlı progresif

bulber felç (PBS), sadece üst motor nöronların tutulduğu oldukça nadir görülen primer lateral skleroz (PLS), sadece alt motor nöronların tutulduğu yine çok nadir görülen progresif müsküler atrofi (PMA). Ancak bu sınıflama başlangıç yeri ve tutuluş patterni alt başlıklarını birleştirmiştir ve bunların kesişim kümelerini de bu yolla aynı potada eritmiştir. Örneğin bulber bölgeden ve sadece üst motor nöron tutulumu ile başlayan psödobulber paralizisi ya da respiratuar tutulum ile başlayan ALS bu 4 gruptan hangisine dâhil olacaktır? Günlük pratikte, nadir formları ayrıca akılda tutarak, yukardaki sınıflamayı kullanmak faydalı olacaktır. Ancak daha derinlemesine bir kavrayış için bu sınıflamaya eklemeler yapılmalıdır.

Motor nöronların hastalık sürecinde etkilenmesi yönünden, izole üst motor nöron (ÜMN) tutulumundan izole alt motor nöron (AMN) tutulumuna kadar uzanan geniş bir spektrum mevcuttur. İlginçtir ki prognoz bu uçlarda daha iyidir. ÜMN tutulumunda klinikte görmeyi beklediklerimiz, derin tendon reflekslerin artması, spastisite, klonus, karın cildi refleksinin kaybı, artmış çene refleksi, Hoffman ve Babinski bulgusu, kullanmamaya bağlı olarak gelişmiş ılımlı kas atrofişi şeklinde sıralanabilir. AMN tutulumunda ise derin tendon reflekslerinde azalma, zaaf ve atrofi, fasikülasyon görülür.

İzole ÜMN bulgularının görüldüğü, klinik ve elektrofizyolojik olarak alt motor nöron tutulumunun tespit edilmediği durumda üç seçenek söz konusudur: Klasik ALS, ÜMN baskın ALS veya PLS. Bulgular hastalık başlangıcından yıllar sonra hala üst motor nörona sınırlı ise PLS'den bahsedilir. Bu süre çeşitli otörlere göre değişmektedir. İlk olarak 1992'de Pringle ve ark. tarafından yapılan çalışmaya göre, PLS tanısı koyabilmek için bulguların ÜMN'ye sınırlı kalması gereken süre 3 yıl olarak söylenmiştir (67). Daha sonra Singer ve ark. 2007'de bu sürenin 4 yıl olması gerektiğini bildirmişlerdir (68). Mutsimoto ve ark. 2015'te PLS'nin fenotipik ve genetik özellikleri ile ilgili yürüttükleri bir çalışmada (ALS COSMOS çalışması) hasta seçimi ve sınıflamasında “kesin PLS” tanısı için süreyi 5 yıl kabul etmişler ve hastalık süresi 4 yılın üstünde olan hastaları “olası PLS” olarak sınıflandırmışlardır. Ancak tanıda duyarlılığı arttırmak ve çalışmanın daha doğru sonuçlar vermesi adına hastalık süresi hususunda katı davrandıklarını ve günlük klinik kullanımda kriterlerin bu şekilde düzenlenmesini, tanıyı geciktireceğinden dolayı önermediklerini belirtmişlerdir (69). Klinikte PLS tanısı koyabilmek için bulguların ÜMN'ye sınırlı kalması gereken süre çoğunlukla 4 yıl olarak düşünülmektedir (70). PLS'de hastaların çoğunda belirtiler

bacaklardan başlar ve nispeten simetrik bir şekilde kollara ve bulber kaslara yayılır (70). PLS prognozu diğer formlara göre oldukça iyidir: 16 yıllık takipte mortalite %36 olarak bildirilmiştir, hastalık süresi ortalama $11,2 \pm 6,1$ yıldır, klasik ALS'ye kıyasen anlamlı olarak uzun bulunmuştur ($3,8 \pm 4,2$ yıl) (70). AMN bulgularının hafif şekilde klinik yahut elektrofizyolojik olarak 4 yıl içinde eklenmesi üst motor nöron baskın ALS dedirir. "Hafif" AMN tutulumu bir çalışmada bir ya da iki kasa sınırlı zaaf, atrofi ya da fasikülasyon ya da yine bir ya da iki kasa sınırlı seyrek denervasyon potansiyelleri ve motor ünite potansiyellerinde hafif genişleme şeklinde tanımlanmıştır (71). Prognozu klasik ALS'den daha iyi, PLS'den daha kötüdür. Başlangıç yaşı ailevi ALS'ye benzer şekilde beklenenden bir dekad öncedir (yaklaşık olarak 52) (72). Eklenen AMN tutulumu her zaman üst ekstremitelerde distalde başlar. Alt ekstremiteler ve bulber bölge ilerleyen zamanlarda tutulur (72).

Sürecin her bir hasta özelinde hangisine ilerleyeceğini ön görebilmek mümkün müdür? Hastanın klinik durumu bazı ipuçları verebilir: PLS hastalarında zaaf ve atrofi yoktur ya da çok geri plandadır. Başlangıç muayenesinde MRC 4'ten daha düşük zaaf alt motor nöron tutulumuna işaret eder. PLS'de progresyon da yavaştır. Kilo kaybı klasik ALS ve UMN baskın ALS'ye kıyasla daha azdır. Kilo kaybındaki fark son 2 formda disfajiye palyatif çözümler bulunması ile de değişmez. Kilo kaybına kas kaybının katkısının olduğu düşünülmektedir (71). PLS psödobulber bulgular ile başlayabilse de bu nadir bir başlangıç şeklidir, bu nedenle bu hastaların ÜMN baskın ALS ya da klasik ALS'ye dönüşme ihtimali daha yüksektir (71). Zorlu vital kapasite (FVC) PLS olgularında daha iyi bulunmuştur. Buradan FVC'nin frenik sinirde ÜMN'den çok AMN fonksiyonunu yansıttığı sonucu çıkarılabilir (71).

PLS'nin bir de çok nadir bir formu olarak üst ekstremiteden başlayıp aşağı doğru yayılan ya da alt ekstremiteden başlayıp yukarı doğru yayılan, tek taraflı ekstremitelerde görülen bir hemiplejik formu vardır ve "Mill varyantı" olarak bilinir (73). Bu konuda yayınlar kısıtlıdır ancak bir çalışmada Mill varyantında PET ile hemiplejinin kontralateralindeki hemisferde sınırlı mikrogial aktivasyonu gösterilmiştir (74).

Yalnızca AMN bulgularının olduğu diğer nadir form ise progresif müsküler atrofi (PMA) olarak isimlendirilir, klasik ALS'den daha iyi prognozludur, sağ kalım 1 yıl kadar daha uzundur (75, 76). Daha çok ekstremitelerden olmak üzere herhangi bir vücut bölgesinden başlayabilir. Erkeklerde kadınlara göre çok daha sıktır ve daha geç

başlangıçlıdır (77). Başlangıçta izole AMN bulguları gösteren hastaların %20-30 kadarı 18 ay içinde ÜMN bulguları göstermeye başlar, bunların da yarısı ilk bir yıl içinde gerçekleşir (76, 77). Klinik olarak tespit edilemese de PMA hastaları ile yapılan transkranyal manyetik stimülasyon (TMS) çalışmalarında hastaların %50-63'ünde santral motor uyarılarda anormallikler tespit edilmiştir. PMA'da da hassas yöntemlerle dahi olsa gösterilebilen üst motor nöron tutulumunun olması, ALS'nin bir hastalıktan çok bir sendrom olduğunu, klinik heterojenitenin ise hangi yapının hangi düzeyde etkilendiğine bağlı olduğunu düşündürmektedir (78).

PMA'da prognozu belirleyen tutulan segmentlerin sayısıdır. Örneğin sadece üst ekstremiteye ve sadece alt ekstremiteye sınırlı kalan iki formunda prognoz çok daha iyidir. Sadece üst ekstremiteye sınırlı kalan formuna değişik isimlendirmeler yapılmıştır: sallanan kol (flail arm) sendromu, fıçındaki adam sendromu (man in the barrel), brakial amyotrofik dipleji, Vulpian-Bernhart sendromu gibi. Sallanan kol sendromu proksimalde belirgin, 4:1 olacak düzeyde erkek cinsiyette baskın görülen, alt motor nöron bulgularının ön planda olduğu, ancak üst motor nöron bulgularının da tabloya eklenebildiği, asimetrik başlayıp yıllar içinde ilerleyerek nispeten simetrik tutulum patterni gösteren iyi prognozlu nadir bir ALS formudur (79). Bacaklarda güçsüzlük ve bulber tutulum beklenmez, ancak alt ekstremitelerde hafif EMG bulguları izlenebilir (80). Alt ekstremitelere sınırlı tutulum gösteren formu ise sallanan bacak sendromu, psödoparalitik form ya da Marie-Patrilios sendromu olarak isimlendirilir. Asimetrik olarak alt ekstremitte distalde başlayıp kontralateral alt ekstremiteye yayılır. Takipte hafif üst motor nöron bulguları eklenebilir. Erkeklerde daha sık görülür. Yavaş progresiftir, ortalama sağ kalım 76-96 ay arasındadır (86). Olguların %50 kadarında alt ekstremitede ÜMN bulguları eklenebilir, bu durum sağ kalımı etkilemez (79).

ALS hastalığı motor nöron tutuluş patterninden başka başlangıç semptomlarına göre de sınıflandırılabilir. Nitekim başlangıç semptomlarının da prognostik önemi söz konusudur. Olguların %65-70'inde semptomlar ekstremiteden başlar. Tutuluş patternine göre güçsüzlük, atrofi, fasikülasyonlar, katılık, kramplar görülebilir. Her ekstremitte başlangıçlı ALS'de alt ve üst motor nöronlar birlikte tutulmak zorunda değildir ancak tanım olarak ekstremitte/spinal başlangıçlı ALS'den kasıt, alt ve üst motor nöronların birlikte tutulduğu "klasik ALS" formudur. Bu hastalara nispeten daha kolay tanı konur. Fokal başlangıç söz konusudur. Aynı segmentte hem üst hem de alt motor nöron

bulgularının görülmesi uyarıcıdır. Genel olarak bu ALS tipinin prognozu kötüdür, olguların yarısı ilk 30 ay içerisinde kaybedilir, ancak spinal başlangıç bulber başlangıç ile karşılaştırıldığında daha iyi prognoza sahiptir.

Bulber kasların tutulması ile başlayan hastalık formuna ise bulber başlangıçlı ALS denir. Konuşma, çiğneme, yutma fonksiyonlarda bozulmalar göze çarpar. Genellikle dizartrinin disfajiden önce başlaması beklenir. Konuşma yavaş, spastik ve nazonedir. Spastik dizartriden yavaş, zorlu ve bozuk bir konuşma anlaşılır ve bu durum ÜMN tutulumuna bağlıdır (75). Bulber başlangıçlı ALS'de gag refleksi korunmuş ya da artmıştır. Aksine yumuşak damak refleksi zayıftır. Bulber alt motor nöron hasarı dil güçsüzlüğü, dilde atrofi ve fasikülasyonlar ile gevşek dizatri şeklinde bulgulara neden olur (81). Gevşek dizatri ve yumuşak damak güçsüzlüğü nazone konuşmaya neden olur. Disfaji ilerleyicidir, katı ve sıvı gıdalara karşı gelişir (82). ÜMN bulgularının ön planda olduğu form psödobulber tutulum da söz konusudur. Psödobulber bulgular emosyonel labilite ve aşırı esneme şeklinde görülebilir (83). Bulber başlangıçlı ALS en kötü prognoza sahip ALS tipidir, ortalama sağ kalım 2-4 yıl arasındadır. Bulber ve psödobulber formlar arasında sağ kalım açısından fark yoktur (84). Bulber başlangıçlı form kadınlarda daha siktir ve kognitif tutulum ile daha çok ilişkili bulunmuştur (83, 85).

ALS prezentasyonu alışageldiğimiz ekstremiteler zaafı ya da bulber kasların tutulmasına bağlı yutma, çiğneme, konuşma bozukluğu dışında çıktığında tecrübeli nörologları dahi tanıda zorlayabilmektedir. Hastalık %5 sıklıkta trunkal ya da respiratuvar bulgularla başlar (2). Respiratuvar bulgular ile başlayan ALS hastalarının %5 kadarında belirgin ekstremiteler ya da bulber kas zaafı olmaz (86). Onun yerine bu hastalarda dispne, ortopne, uyku bozukluğu, gün içinde aşırı somnolans, sabah baş ağrıları, anoreksi, azalmış konsantrasyona neden olabilen noktürnal hipovekilasyon görülür (82).

Frontal tipte kognitif yıkım, kas zaafı olmadan kramp ve fasikülasyonlar ya da disfaji olmaksızın izole kilo kaybı (ki bu kötü prognoz işaretidir) diğer nadir ALS prezentasyon örnekleridir (83, 87).

ALS patogenezinde TDP-43 proteinopatisinin önemi vurgulanmıştır. Mutasyonu negatif olgularda da TDP-43 agregatlarına rastlanmaktadır. Dahası ALS hastalığının büyük çoğunluğunun ve taupati saptanmayan frontotemporal demans (FTD) olgularının

da geniş bir kısmının TDP-43 proteinopatisi olduğu düşünülmektedir (30). ALS hastalarının %95'inden fazlasında, FTD hastalarının %50'sinde ortak patolojik bulgu olarak TDP-43 agregatlarının izleri vardır (88). Yine c9orf72 tekrar artışının hem ALS hem de FTD patogenezinde rol oynaması klinik gözlemlerle birlikteliği gözlenmiş olan ALS- FTD “spektrum bozukluğunun” başka bir biyolojik dayanağını oluşturmaktadır.

ALS hastalarının %35-50 kadarında kognitif bozulma görülmekle birlikte bunun sadece %11-14 kadarı frontotemporal demans kriterlerini doldurmaktadır (89). Sıklıkla ilk olarak yürütücü işlev bozukluğu görülür, ardından dil ve hafıza problemleri başlar (90). Yukarıda belirtildiği gibi bulber başlangıçlı ALS kognitif tutulum ile daha çok ilişkili bulunmuştur. Ancak bu konu da tartışmalıdır (91) , zira bulber başlangıçlı hastalarda dizatri çok daha erken bir bulgudur ve test performansını etkiler. Ayrıca hastalık bulber başladığında daha hızlı ilerler. Ekstremit başlangıçlı ALS'de daha geç eklenen kognitif bulgular bu nedenle bulber başlangıçlı olanda daha erken görülüyor olabilir, bu da bulber tutulumun kendisinin kognitif yıkım için bağımsız risk faktörü oluşturduğu yanlış fikrini doğurabilir. Bir başka ilginç bulgu, üst motor nöron tutulumu olmayan PMA hastalarında kognitif tutulumun klasik ALS ile benzer olmasıdır (92). Bu durum, üst motor nöron tutulumunun kognitif tutulum için belirleyici olmadığını düşündürülebilir. Her halükarda kognitif tutulum varlığı kötü prognoz göstergesidir.

FTD hastalarının da %33 e varan sıklıkta motor bulgular gösterebildiği bildirilmiştir (93). Motor bulgular çoğunlukla ALS varyantı olmak üzere ya MND ya da progresif supranükleer felç - kortikobazal dejenerasyon şeklinde ve Parkinsonizm olmak üzere iki grupta toplanır (94).

ALS sınıflamasında dikkate alınması gereken bir diğer unsur da başlangıç yaşıdır ve prognostik önemi vardır. Yukarıda bahsedildiği gibi hastalığı 50-64 yaş aralığında başlaması beklenir. Sporadik ALS'de 25 yaş öncesi juvenil, 45 yaş öncesi erken başlangıçlı, 65 yaş sonrası geç başlangıçlı olarak isimlendirilir. Juvenil ALS'de erkek baskın, asimetrisinin geri planda olduğu ve sağ kalımın 5 yıldan uzun sürdüğü iyi prognozlu bir alt tip de mevcuttur, sağ kalımın 2 yıldan kısa sürdüğü kötü prognozlu alt tip de... İkinci durum, sporadik ALS'de de muhtemel genetik predispozisyonun etkisini ortaya koymaktadır (95). Erken başlangıçlı ve aile öyküsü olmayan ALS'lerde, özellikle hızlı ilerleyen ve bulber başlangıçlı olanlarda, “FUS gen mutasyonu” aranması önerilir. SOD 1 mutasyonu ve c9orf 72 tekrar artışı geç başlangıçlı sporadik ALS'de ve ailevi

olanlarda en sık hastalık nedeni olduğundan bunların aranması önerilir (96). Geç başlangıç tek başına kötü prognoz göstergesidir, sağ kalım süresi 48 aydan kısadır. Geç başlangıçlı ALS'lerde progresyon daha hızlı olup, bulber belirtiler daha erken görölme eğilimindedir (97).

2.7. HASTALIK BAŞLANGIÇ YERİ VE YAYILIM ÖZELLİKLERİ

2.7.1. Kas

İzole kilo kaybı ALS başlangıç semptomlarından birisi olabilir. Üstelik zaaf olmaksızın kilo kaybı bulunması kötü prognoz göstergesidir. Bu da ALS hastalarındaki kilo kaybının kas atrofisi ya da enerji alımındaki yetersizlikten bağımsız olarak, katabolik yönde dengesi bozulmuş olan bir metabolizmaya bağlı gelişebileceğini göstermektedir. Bir çalışmada ALS hastalarında bazal metabolizma hızında artış görölmüştür (98). Bu durum başlangıçta artmış solunum gayreti ile ilişkilendirilse de, takip eden çalışmalarda azalmış respiratuvar kapasitenin artmış metabolizma hızı ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir (99). SOD1 transgenik farelerde katabolizmada artış gösterilmiştir, dahası yüksek kalorili diyetin sağ kalımda faydalı olduğu da ortaya konmuştur.

Pekala, tüm bunlar ne anlama gelir? ALS, metabolizma hızının önemli bir belirleyicisi olan kastan başlıyor olabilir mi?

Yukarıda ALS patogenezinde nöroinflamasyonun önemi vurgulanırken, transgenik mutant motor nöronların varlığının hastalık gelişmesinde tek başına yeterli olmadığı belirtilmişti (58). Başka bir çalışmada da kas hücresine sınırlı SOD 1 mutasyonunun ALS gelişmesine neden olabileceği gösterilmiştir (100).

İnsülin benzeri büyüme faktörü 1'in (IGF-1) ve vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF) ALS tedavi çalışmalarında sağ kalıma katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Rekombinant DNA teknolojisi ile virüs genomunu vektör olarak kullanan çalışmalarda kas içine yapılan enjeksiyonlar ile söz konusu vektörlerin omuriliğe ulaştığı ve bu yolla etkin olduğu varsayılıyordu (101, 102). Ancak kasta artmış IGF-1 ekspresyonunun ALS'de iyi prognoz göstergesi olduğu anlaşılmaması (103) ile geriye dönük olarak verilen vektörlerin yalnızca %2'sinin omuriliğe ulaştığı anlaşılmış, sağ kalıma olan olumlu katkının da kas üzerinden olabileceği öne sürölmüştür. Bir çalışmada post

sinaptik hücreden, yani kas hücresinden salınan, sinaptik aralık aracılığıyla presinaptik motor nörona ve retrograt yolla kortikomotor nörona ulaştırılan nörotrofik maddelerin miktarında ALS hastalarında azalma saptanmıştır (104, 105). Tüm bu bilgiler ışığında “ALS kasta başlıyor olabilir mi?” sorusuna motor nöronun hastalığı olarak bildiğimiz ALS için kesin bir “hayır” diyemiyor gibi görünüyoruz.

2.7.2. Motor Nöron

Merceği motor nörona tutacak olursak, cevabı zor iki soru karşımıza çıkmaktadır: birincisi, “elimizdeki bilimsel veriler kesin yanıtlar vermeye yetiyor mu?” İkincisi ise “ALS alt motor nörondan mı başlıyor, yoksa üst motor nörondan mı?” sorularıdır.

Bu konuda kendi içinde tutarlı farklı hipotezler söz konusudur. ALS’nin üst motor nörondan başladığını düşünenler de alt motor nörondan başladığını düşünenler de mevcuttur, hatta bağımsız olarak tutulduklarına inananlar da...

2.7.2.1. Üst Motor Nöron

Başka etyolojilere bağlı olarak gelişen üst motor nöron hasarını takiben lezyon kaudalinden innerve olan kaslarda pozitif diken ve fibrilasyon potansiyelleri ve tahmin edilen motor ünite sayısında (MUNE) düşme gibi alt motor nöron tutuluşuna kanıt niteliğinde EMG bulguları geliştiği gösterilmiştir (106, 107). Ancak bu değişiklikler ALS’dekine kıyasla oldukça hafiftir.

Yukarıda bahsedilen retrograt yol ile kas hücresinden ÜMN’ye nörotrofik maddelerin salınımında azalmanın gösterilmesine karşın spinal ön boynuzun kronik bir hastalığı olan polyomiyelitte hastalıktan yıllar sonra bile kortikomotor nöron etkilenmesine dair bulgular gösterilmemiştir (108).

ALS’nin üst motor nörondan başladığını öne süren Eisen ve ekibi, PMA’nın belki de tanı konulamamış multifokal motor nöropati, heksozaminidaz A eksikliği gibi başka tür alt motor nöron hastalıkları olabileceğini ve ALS alt türü olarak ele alınmasının sorgulanabileceğini kendi klinik gözlemlerine dayanarak iddia etmişlerdir. Aynı grup PMA hastalarında, kas atrofisinin ön planda olması nedeniyle piramidal bulguların atlanmasına bağlı saptanamadığını da öne sürmüşlerdir. Bunu gelişen teknikler sayesinde PMA’lı olgularda transkranyal manyetik stimülasyon ve MRG ile üst motor nöron tutulumunun gösterilmesine dayandırmaktadırlar (78, 109, 110).

Üst motor nöronlar hücre gövdesi motor kortekste bulunan (lamina V), beyin sapı ve omurilikteki alt motor nöronlarla ak maddede geniş yer tutan ve sırasıyla kortikobulber, kortikospinal traktüs aracılığı ile monosinaptik direkt bağlantı kuran nöronlardır (111). Her bir ön boynuz hücresi birden fazla kas hücresiyle sinaptik bağlantı kurabildiği gibi, her bir ÜMN’ de birden fazla ön boynuz ve beyin sapındaki alt motor ile sinaptik bağlantı kurabilir (diverjans). Dahası bir ön boynuz hücresi birden fazla kortikomotor nörondan girdi alabilir (konverjans). Evrim basamaklarında daha aşağıda bulunan canlılarda ÜMN ile ön boynuz arasındaki bu bağlantı internöronlar aracılığı ile mümkün olmaktadır. Primatlara ve insana yaklaştıkça bu monosinaptik ve saçaklanma gösteren bağlantılar ile daha hızlı, daha ince ayarlanabilen motor fonksiyonlar kazanılmıştır. Hayvanlar arasında doğal ya da insan eliyle oluşturulabilmiş bir ALS formunun olmayışı, aksine görülen ve indüklenen modellerin PMA kliniğinde oluşu, hayvanlarda kortikomotor nöron ile alt motor nöron arasındaki monosinaptik iletişimin olmayışı ile açıklayanlar vardır. Dahası sfinkter kontrolünü sağlayan Onuf nükleusu ve göz küresi hareketlerinden sorumlu okülomotor ve abduzens nukleuslarının böyle bir monosinaptik uyarımı yoktur ve bu işlevlerin ALS’de ileri evrelerde dahi korunduğu bilinmektedir.

ALS asimetrik ve fokal başlangıçlı bir hastalıktır. Motor kortekste her bir kasın innervasyonu bir kolon şeklinde değil, dağınık yerleşmiştir. Motor korteksin homonkulusa uyacak şekilde ancak yamalı şekilde organize olması, motor kortekste bir hastalık baş gösterdiğinde asimetrik ve fokal başlangıçlı klinik fenotiplerin görülebilmesini açıklamaktadır (112). Yani hastalık küçük bir bölgeyi tuttuğunda bazı kaslar bu yamalı organizasyon sayesinde kurtulabilecektir. Ancak başka bir bakış açısına göreyse, ALS’deki klinik başlangıç fokal ve asimetrik olduğundan, ÜMN’nun yamalı şekilde dejenerasyonundan ziyade AMN’nun hastalanması daha olasıdır (113).

ALS’de tenar bölgedeki intrinsek el kasları (m. abduktor pollicis brevis (APB) ve m. 1. dorsal interosseus (DIO)), hipotenar bölgedekilere (m. Abduktor digiti minimi (ADM)) kıyasla daha ağır etkilenirler. Bu ayrışık tutulumla “yarık el - split hand - sendromu” denir. ALS’nin erken dönem bir bulgusu olarak ilk olarak Wilbourn tarafından, Charcot’nun da gözlemleri temel alınarak 2000’lerin başında tanımlanmıştır (114). Kuwabara ve arkadaşları bu bulgunun ALS’ye özgü olduğunu ve diğer ön boynuz hastalıklarında (SMA, Spinobulber müsküler atrofi (SBMA), Spinocerebellar

ataksi (SCA)) tenar bölgenin öncelikli olarak tutulmadığını göstermişlerdir (115). Ardından Menon ve arkadaşları daha fazla atrofiye uğramış kastan kaydedilen birleşik kas aksiyon potansiyelinin (BKAP) daha düşük amplitüdlü olacağını göz önünde bulundurarak “yarık el indeksi (SI)” olarak tanımladıkları tanısal bir parametre oluşturmuşlardır. APB ve DIO kasları üzerinde kaydedilen sırasıyla medyan ve ulnar bileşik kas aksiyon potansiyeli (BKAP) amplitüt değerleri çarpılıp, m. ADM üzerinde kaydedilen ulnar BKAP amplitüdüne bölünerek hesaplanır (116). SI değeri 5.2 ve altında olması ALS tanısı açısından anlamlı bulunmuştur. Motor homonkulusu düşünülürse kortikal ifadesi daha geniş olan tenar bölgenin hastalığın erken döneminde tutuluyor olması patogeneze açısından üst motor nörona işaret edebilir.

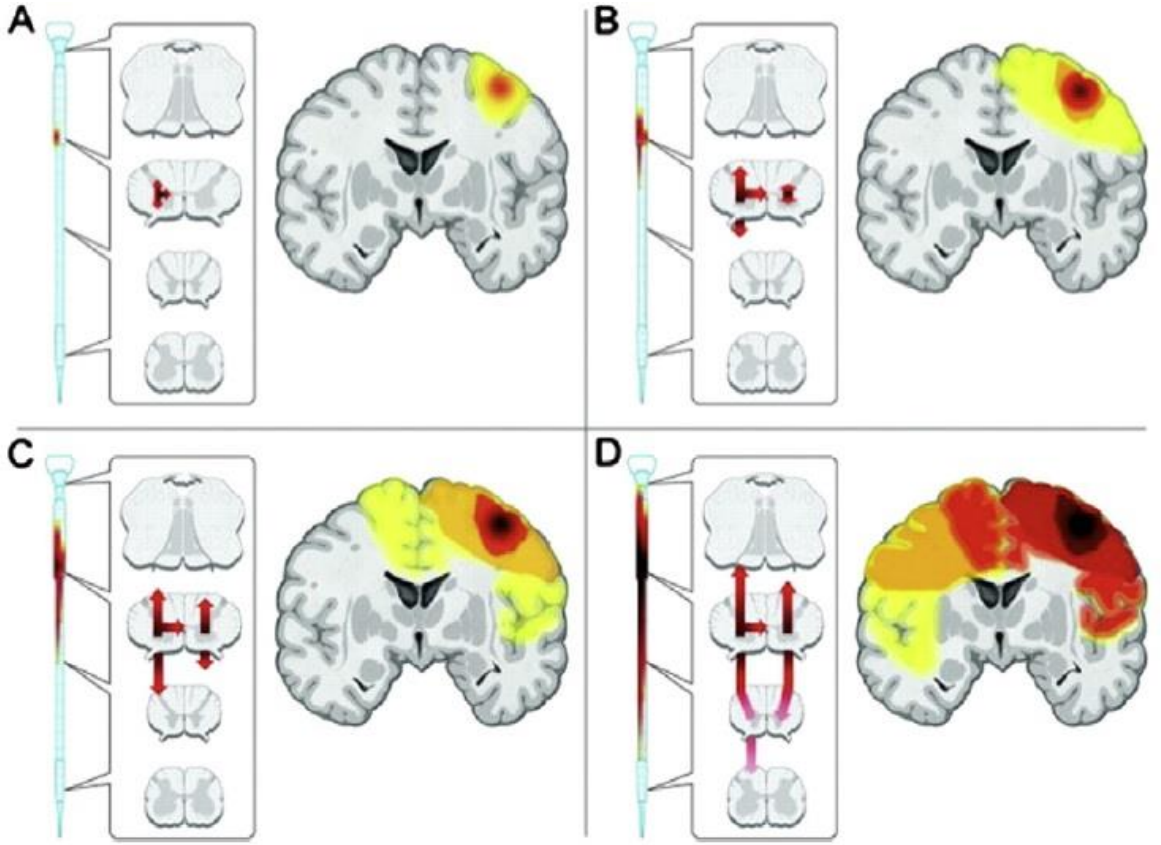
2.7.2.2. Alt Motor Nöron

ALS’de temel histopatolojik özellik olan inisiyal akson segmentinde şişme ve intranöronal sitoplazmik inklüzyonlar alt motor nöronlarda daha yoğun olarak görülmektedir (117). En erken bulgu akson başlangıcındaki sferoidal şişmedir. Bu bölge hücrenin üç boyutlu yapısı açısından çok büyük öneme sahip olan mikrotübüllerden yana oldukça zengindir. Ayrıca bu bölge, (akson hilok) aksiyon potansiyelinin tetiklendiği yerdir. Bir çalışmada 70 ALS hastasının 23’ünde PMA alt tipi olduğu düşünülmüş, takipte 15 tanesi klasik ALS’ye ilerlemiştir. Kalan 8 tanesindeki histopatolojik özellikler AMN’de ALS’dekine benzer şekilde olmuştur, yalnızca ÜMN tutulumu gösterilememiştir (117). Bu bulgu hastalığın primer olarak alt motor nörondan başlayıp yayılabileceğine kanıt olarak görülmektedir.

Eisen ve ark. bu durumda üst motor nöronların birden fazla alt motor nöronla sinaps yapmasından ötürü, ÜMN’de daha az yoğunlukta histopatolojik özellik görülmesinin hastalık başlangıç yeri açısından AMN’u işaret etmediğini iddia etmektedir (118). Aynı teori PLS için de geçerli olabilir ancak PLS’de çok az otopsi örneği mevcuttur ve otopsi yapılanlarda AMN tutulumunun histopatolojik özellikleri de saptanmıştır (119).

PMA hastalarında gösterilen subklinik üst motor nöron etkilenmesi, ALS’de alt motor nöron tutulumunun izole olamayacağını düşündürülebilir. Ancak ileri yöntemlerle gösterilebilen bir üst motor nöron tutulumunun ciddi alt motor nöron hasarına neden olabileceği fikri de tartışmaya açıktır.

ALS fokal başlangıçlı bir hastalıktır. Ekstremitte başlangıçlı olduğunda bu özellik asimetrik muayene bulguları ile daha da göze çarpar. Vücudun hangi bölgesinden başladığı da muhtemelen patogeneze bağlıdır, esasen rastlantısalıdır. Hem alt hem de üst motor nöron bulguları hastalığın başladığı bölgede en ağırdır. Zaman içinde başlangıç yerinde bulgular ağırlaşırken bir taraftan da diğer bölgelere yayılır. Ancak vücudun diğer bölgelerine yayılma tesadüfi değil nöroanatomik yol ile gerçekleşir. Yani yayılım komşuluk yoluyla olur. Örneğin hastalık bulber bölgeden başlıyorsa oradan bir kola, ardından da ya kontralateral kola, ya da ipsilateral alt ekstremiteye yayılır. AMN ve ÜMN başlangıç bölgesinde birlikte görülse de yayılımları birbirinden bağımsızdır. Belki de “kendi topografik anatomik yollarına uygun şekilde ilerler” demek daha doğru olur. Bu pattern en iyi şekilde hastalık koldan başladığında anlaşılır. AMN bulguları AMN’un omurilikteki anatomik yapısına uygun olarak bir koldan kontralateral karşı kola yayılırken, ÜMN bulguları ÜMN’un korteksteki anatomik yapısına uygun olarak (Bkz: şekil 2) bir koldan ipsilateral bacağına yayılır (120, 121). Klinisyenlerin hastayı çoğu kez ilerleyen dönemde muayene etmelerinden ötürü bu gözlemi yapmaları kolay olmamaktadır. Çoğu çalışmada hastalık progresyonu fonksiyonel kapasite üzerinden takip edilmektedir. Ancak ayrıntılı incelemelerde progresyonda bölgesel farklılıklar olduğu ortaya konabilmiştir (122).



Şekil 2: ALS’de AMN ve ÜMN’nin yayılımı (Ravits ve Spada, 2009’dan uyarlanmıştır)(121)

Yukarıda ele alındığı şekilde incelendiğinde ALS’nin her iki motor nöron türünden de başlayabileceği, progresyonda bağımsız hareket ederek hastalığın karmaşıklığını arttırdığını düşünmek mümkündür. Buna karşılık üst motor nöron bulgularının asendan şekilde alt ekstremitelerden başlayıp üst ekstremitelere çıktığını ortaya koyan, dolayısıyla hastalığın alt motor nörondan üst motor nörona yani rostruma doğru yayıldığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (123). Choi ve Norris hastalığın yayılım patterninin başlangıçta AMN düzeyindeki dejenerasyona bağlı olduğunu ÜMN’lerin hastalanması ile birlikte böyle bir yayılım patterninin kolaylıkla ortaya çıkmayacağını öne sürmüşlerdir. Buna karşılık izole AMN tutuluşunun hem ÜMN’a hem de komşu AMN’lara yayılabileceğini iddia etmektedirler (113).

Bir çalışmada kortikospinal traktustaki ALS’ye özgü histopatolojik özelliklerin en yoğun olarak kaudal kısımlarda olduğu gösterilmiştir (124). Bu durum, ‘geriye doğru ölüm’ teorisine destek veren bir bulgu olarak nitelendirilmiştir. Çünkü ÜMN’nin AMN’yle monosinaptik bağlantısına en yakın yeri dolayısıyla patolojinin en yoğun olması beklenen yeri kaudal kısımlardır. Aynı çalışmada ÜMN tutuluşunun AMN’ye

kıyasen daha hafif olduğu, bunun da AMN başlangıçlı patogeneze işaret ettiği düşünölmüştür. Dahası serebrovasküler hastalık gibi ÜMN tutulumu olan vakalarda AMN'nin tutulumunun tutulduğuna dair histopatolojik kanıtlar gösterilememiştir (125).

ÜMN'un anatomik ve fonksiyonel olarak; eksojen toksin, virüslerin retrograt taşınmasına karşı AMN'na kıyasen daha iyi korunduğu, bu nedenle de etyolojisi henüz aydınlatılamamış olan ALS hastalığında eğer sebep 'dış' nedenler ise AMN'nin bu etkiye daha açık olduğu fikri de yine AMN başlangıçlı hastalık teoremini güçlendirmektedir (113). Ancak ÜMN başlangıçlı teoreme göre de bir ÜMN birden fazla AMN ile sinaptik bağlantı kurduğundan bu "dış etkene maruziyet" açısından ÜMN'u daha duyarlı hale getirebilir.

Chou ve Norris ön boynuz hücrelerinde azalmış anterograd olarak etki gösteren nörotrofik faktör üretiminde azalma olduğuna dikkat çekmişlerdir. Ancak GAP-43 adlı nörotrofik faktörün aksine ALS'de ön boynuz hücrelerinde arttığı gösterilmiştir (126). Bu da ÜMN kaynaklı glutamat ekzotoksitesine yanıt olarak gelişebileceği, hastalığın üst motor nörondan başladığının işareti sayılabileceği şeklinde yorumlanmıştır (127).

2.8. TANI

ALS'de geçerli biyolojik bir serum belirteci olmadığından tanı halen klinik ve elektrofizyolojik veriler yardımı ile konmaktadır. Asimetrik fokal başlangıç, zaman içinde hastalığın yayılımı ve başlangıç bölgesinde de yakınmaların ve bulguların ilerlemesi, alt ve üst motor nöron bulgularının birlikte görülmesi ALS tanısı için uyarıcıdır. ALS tanısı semptomları açıklayacak elektrofizyolojik ve/veya görüntüleme yöntemleri ile ortaya konulabilir başka bir hastalığın yokluğunda ancak konabilir. Başlangıç semptomlarının ve klinik progresyon şablonunun heterojen olması tanı güçlüğüne yol açmaktadır. ALS'de ortalama tanı koyma süresi 14 aydır (8). Halen ALS'de kür sağlayıcı bir tedavi bulunamamış olsa da umut vadeden çalışmalar devam etmektedir. Dolayısıyla hastalığın daha tedavi edilebilir olarak öngörüldüğü erken dönemde tanısının konması ve ilaç çalışmalarına hastaların erken yönlendirilebilmesi mühimdir. Dahası hastaların tanı sürecinde kaybettikleri sadece zaman değildir. Birçok farklı merkeze başvuru ve belirsizlikler hasta ve yakınlarının enerjisinden de çalmaktadır.

2.8.1. El Escorial ve Airlie House (Revize edilmiş El Escorial) Kriterleri

Klinisyenler ALS tanısını aynı segment tarafınca innerve olan kaslarda alt ve üst motor nöron bulgularının birlikte bulunuşu ve hastalık progresyonunun gösterilmesi esaslarına dayandırır (2). Hastalığın asimetrik başlangıcı ve progresyon hızının kişisel farklılıklar göstermesi nedeniyle doktora başvuru farklı tanı seviyelerinde olabilmektedir. Bu anlamda klinisyenler arasında iletişimde ortak bir dil kurabilmek ve çalışmalarda daha homojen bir hasta grubu oluşturabilmek adına, ilk olarak 1990'da, İspanya'nın El Escorial şehrinde "Dünya Motor Nöron Hastalıklarını Araştırma Nöroloji Komitesi" toplanmış ve oluşturulan kriterler 1994'te El Escorial kriterleri ismiyle yayınlanmıştır (3). Aynı komite tanıda duyarlılığın artırılması ihtiyacı doğduğundan 1998'de ABD'nin Virginia eyaletinde, Airlie konferans merkezinde toplanmış, El Escorial kriterleri üzerinde çalışmış ve gözden geçirilmiş yeni kriterler 1999'da yayınlanmıştır (4).

Gözden geçirilmiş El Escorial kriterleri şöyledir:

Bu kriterler kapsamında vücut kranyal, servikal, torakal ve lumbosakral olmak üzere 4 bölgeye ayrılmıştır. Hastalığın yaygınlığı ve tanının kesinliği bu bölgelerden kaçının tutulduğuna göre belirlenmektedir.

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 veya dört 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 rostralinde 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 bulguları alt motor nöron bulgularının rostralinde yer almaksızın, iki bölgede üst ve alt motor nöron bulgularının olması

El Escorial kriterlerinin gözden geçirilmesinden evvel “şüpheli ALS” olarak sınıflandırılan en az 2 bölgede AMN bulgularının olması esasına dayanan grupta “Eşlikçi ÜMN bulguları otopsi ile ortaya konabilir, ancak tanı klinik bağlamda konulacağından elzem değildir.” şeklinde ifade edilmiştir (3). Eski sınıflamada şüpheli ALS olarak tanı alabilecek PMA olguları, gözden geçirilmiş EL Escorial (Airlie House) sınıflamasında şüpheli ALS sınıfı kaldırıldığından tanı kriterlerinde kendine yer bulamamıştır (4).

ALS’de elektrofizyolojik özelliklerin ilk tanımlanması Lambert tarafından yapılmıştır (7, 128). Gözden geçirilmeden önceki El Escorial kriterlerinde laboratuvar destekli ALS sınıfı olmasa da elektrofizyolojik yöntemlerin tanıya yardımına değinilmiştir. Klinik olarak AMN bulgularının görüldüğü vücut bölgelerinde, tutulumun elektrofizyolojik kanıtlarının gösterilmesi klinik bulgunun sağlamanın yapılması açısından önemli bulunurken, klinik AMN bulgularının olmadığı vücut bölgelerinde bu kanıtların da aranması önerilmektedir. ALS benzeri tabloların da ayırıcı tanıda dışlanabilmesi için elektrofizyolojik yöntemlerin uygulanması mutlaka önerilmektedir. Ancak elektrofizyolojik incelemelerin tanısal değerinin artması El Escorial kriterlerinin

gözden geçirilmesi ve laboratuvar destekli olası ALS sınıfının kriterlere eklenmesi ile mümkün olabilmektedir.

ALS tanısında Airlie House kriterlerine göre EMG bulgularının özellikleri şöyle olmalıdır:

1.Konvansiyonel EMG incelemeleri:

Belirli bir kastaki AMN tutulumunun tespiti konsantrik iğne EMG ile o kastaki aktif ve kronik denervasyonun (reinnervasyon) gösterilebilmesi mümkündür. Aktif denervasyon bulguları pozitif diken ve fibrilasyon potansiyelleridir. Reinnervasyon bulguları uzun süreli, polifazik komponenti artmış, genellikle yüksek amplitüdlü, geniş motor ünite potansiyelleri; ateşletme frekansında 10 Hz'in üzerinde artış ile giden seyrelme patterni (ciddi ÜMN tutulumuna işaret edecek şekilde ateşletme frekansında düşmenin görülmediği durumlarda, bu durumda ateşletme frekansı 10 Hz'in altında kalabilir) ve stabil olmayan motor ünite potansiyelleridir. Motor nöropatinin dışlanması için sinir iletim çalışmaları da yapılmalıdır.

2. Kantitatif EMG incelemeleri:

Konvansiyonel EMG incelemelerine ek olarak, kronik parsiyel denervasyon bulguları diğer tekniklerle de gösterilebilir: Tek lif EMG, makro EMG, turn /amplitüt analizi, kantitatif MÜP analizi, MUNE gibi.

3. Aktif denervasyon ve reinnervasyonun dağılımı:

ALS tanısını desteklemek için gereken AMN disfonksiyonunun EMG bulguları dört bölgenin en az 2 tanesinde bulunmalıdır: beyin sapı (bulber/kranyal motor nöronlar), servikal, torakal ya da lumbosakral omurilik (ön boynuzdaki motor nöronlar)

Beyin sapı bölgesi için tek bir kasta (örn: dil, yüz kasları, çene kasları) EMG değişikliklerinin gösterilmesi yeterlidir.

Torakal omurilik bölgesi için ya T6 seviyesindeki ya da bu seviyenin altındaki paraspinal kaslarda ya da abdominal kaslarda EMG değişikliklerinin gösterilmesi yeterlidir.

Servikal ve lumbosakral omurilik bölgeleri için, farklı kök ve periferik sinir tarafından innerve edilen en az iki kasta EMG değişikliklerinin gösterilmesi gerekir.

4. Sinir İletim Çalışmaları

Sinir iletim çalışmaları öncelikle ALS ile karışan ve ALS'yi taklit eden diğer periferik hastalıkları, nöromüsküler bileşke hastalıklarını ve kas hastalıklarını tanımak ve ayırt etmek için gereklidir. Bu çalışmaların normal ya da normale yakın olması gerekir. Motor ileti hızının BKAP amplitüdü düşük olmadığı sürece normal olması beklenir. Duysal ileti incelemeleri tuzak nöropati varlığında ve eşlik eden periferik sinir hastalıklarında anormal olabilir. Alt ekstremitte duysal yanıtlarını elde etmek yaşlı hastalarda güç olabilir.

ÜMN tutulumu ile uyumlu olan elektrofizyolojik bulgular şunlardır:

1. Kortikal manyetik stimülasyon ile santral motor iletim zamanında %30'a varan uzama
2. Maksimal kasıda düşük motor ünite ateşletme frekansı

Başka hastalık süreçlerini düşündüren elektrofizyolojik özellikler şunlardır:

1. Motor ileti bloğunun varlığı
2. Motor ileti hızlarının normalin alt sınırının %70'inden az olması, distal motor latansların normalin üst sınırının %30'undan fazla olması
3. Duysal ileti incelemelerinin anormal olması
4. F ve H dalga latanslarının normalin üst sınırının %30'undan uzun olması
5. Ardışık sinir uyarımında %20'den fazla dekrement tespit edilmesi
6. Somatosensoryel uyandırılmış potansiyel yanıt latanslarının normalin üst sınırının %20'sinden uzun olması
7. Klinik olarak zayıf olan kasta tam interferens patterni
8. Otonomik fonksiyonlarda ve elektronistagmografide belirgin anormallikler

2.8.2. Awaji Shima Kriterleri

El Escorial kriterlerinin gözden geçirilmesiyle ALS'de daha erken evrelerde tanı koyabilmek hedefleniyordu. Ancak El Escorial kriterlerinin gözden geçirilmiş haliyle de erken dönemde duyarlılığın yeterli olmadığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (8, 9, 129, 130). Başlangıç semptomları ve seyir şekli nedeniyle klinik olarak ALS tanısı koyabildikleri hastaların tanı kriterlerini dolduramadıklarından ötürü kesin ALS tanısı alamamaları klinisyenler açısından bir açmaz oluşturmuştur. Öyle ki bir çalışmada özellikle bulber başlangıçlı ALS'de hastaların %22'sinin kaybedildiği sırada en fazla "olası ALS" tanısına ulaşabildikleri gösterilmiştir (129). Bu ihtiyaçlardan hareketle

2006 yılında Uluslararası Klinik Nörofizyoloji Federasyonunun (IFCN) sponsorluğunda Japonya'nın Awaji adasında elektrofizyolojinin, ALS erken tanısına nasıl katkıda bulunabileceği tartışılmıştır ve iki hususta konsensusa varılmıştır.

Elektrofizyoloji klinik muayenenin uzantısı olduğundan, bir kasta kronik ve akut denervasyon bulgularının EMG ile gösterilmesinin; AMN bulgularının o kasta klinik olarak tespit edilmesiyle eşit değerde olduğuna karar verilmiştir. Bu durumda “laboratuvar destekli olası ALS” sınıfı kaldırılmıştır (5). Elbette klinik olarak AMN bulguları gösteren kaslarda süregelen denervasyon ve reinnervasyonun gösterilmesi önemlidir.

Yanı sıra fasikülasyon potansiyelleri, kronik nörojenik motor ünite potansiyel değişikliklerinin varlığında pozitif diken ve fibrilasyon potansiyelleri gibi akut denervasyon bulgusu olarak kabul edilmiştir (5). Çünkü özellikle bulber segment innervasyonlu ve halen güçlü olan kaslarda erken dönemde, reinnervasyon bulguları görüldüğü halde pozitif diken ve fibrilasyon potansiyellerinin görülemeyebileceği ancak onun yerine fasikülasyon potansiyellerinin görülebileceği gözlemlenmiştir (131). Esasen El Escorial kriterleri içinde de fasikülasyon potansiyellerinin ALS'nin karakteristik bir klinik bulgusu olduğundan; özellikle uzun süreli, polifazik olduklarında ve kronik ve akut denervasyon bulgularının olduğu kaslarda gösterildiğinde tanıya katkıda bulunduklarından bahsedilmektedir. Dağılımlarının değişken olabileceğine ve yokluğunda tanıda şüpheler doğabileceğine ancak fasikülasyonların görülmeyişinin ALS tanısını dışlatmayacağına da değinilmiştir. ALS tanısında ayağımızı fasikülasyon potansiyellerine dayayamıyor oluşumuzun gerekçesi de şöyle açıklanmıştır: Fasikülasyon potansiyelleri benign fasikülasyonlar olarak normal insanlarda da görülebileceği gibi polinöropati, radikülopati gibi nöronal aksonal hasarın görülebileceği başka hastalıklarda da yukarda bahsedildiği morfolojide (uzun süreli, yüksek amplitüdlü, polifazik) izlenebilirler (132). Her ne kadar pozitif diken ve fibrilasyon potansiyelleri de daima patolojik olmasına rağmen ALS'ye özgü olmasa da, fasikülasyonlar noktasından bakıldığında ALS tanısında Awaji kriterlerinin kabulü ile özgüllükte düşme olabileceği kaygısı doğmaktadır.

Fasikülasyon potansiyelleri ALS'ye özgü değildir ancak kronik nörojenik motor ünite potansiyel değişikliklerinin olduğu durumlarda fasikülasyon potansiyelleri son kriterlerde akut denervasyon bulgusu sayılmıştır. Daha önemlisi tanıda duyarlılığı

arttırırken özgüllüğün düşmemesinin yolu, elektrofizyolojiyi klinik olarak ALS'den şüphelendiğimizde tanıda kullanıyor olmamızdan geçmektedir. Yani elektrofizyolojinin klinik yaklaşımın dışında, tek başına tanı için kullanılamayacağını hatırlamak gerekir. Elbette böylesine kötü prognozlu bir hastalıkta özgüllük kaygısı için “sağduyulu” yaklaşım önerileri klinisyenler için yeterli olmayacaktır. Yüz güldürücü olan şudur ki; birçok çalışmada özgüllük değişmeden duyarlılıkta artış olduğu gösterilmiştir. De Carvalho ve ark.'nın 55 hastayla yaptığı bir çalışmada bulber başlangıçlı ALS hastalarında duyarlılığın %38'den %87'e çıktığı gösterilmiştir (133). Sekiz çalışmanın ve toplamda 1187 hastanın katıldığı bir meta analiz çalışmasında özgüllüğün değişmeden duyarlılığın %62,2'den %81,1'e yükseldiği gösterilmiştir (10). Bu meta analiz sonucunda ilaç çalışmalarına kriterleri dolduramadığı için katılamayanların sayısında %56 azalma olduğu saptanmıştır (10). Spinal başlangıçlı olgularda zayıf kasta devam etmekte olan denervasyon bulguları (pozitif diken ve fibrilasyon potansiyelleri) daha sık görüldüğünden bu hastalar için Awaji kriterlerinin uygulanması daha erken tanı almada önemli düzeyde değişikliğe neden olmamıştır (10). Oysa bulber başlangıçlı olgularda pozitif diken ve fibrilasyonlardan ziyade fasikülasyonların görülmesi daha sık olduğundan (134, 135) Awaji kriterleri ile bulber başlangıçlı hastalar daha erken kesin tanı alabilmeye başlamışlardır (10).

Ancak Awaji kriterlerinin uygulanması duyarlılığın çok değişmediği hatta azaldığını söyleyen çalışmalar da mevcuttur. Higashihara ve ark. yaptığı toplam 139 hastanın katıldığı bir çalışmada kesin, olası ve laboratuvar destekli olası ALS olarak sınıflandırılan hastalar klinik olarak ALS tanısı almış şekilde tanımlanmış ve gözden geçirilmiş EL Escorial kriterlerine göre sınıflandırıldığında olguların %43'ü ALS hastası kabul edilebiliyorken, bu oran hastalar Awaji'ye göre sınıflandırıldığında %37'ye düşmüştür. Bu düşmeye en çok katkıda bulunan durum tek bir bölgede ÜMN bulguları olan hastaların Revize edilmiş El Escorial kriterleri ile laboratuvar destekli olası ALS tanısı alabiliyorken, bu grubun Awaji ile mümkün ALS sınıfına düşüyor olması olarak açıklanmıştır (136). Buna benzer bir bulguya Boeckstein ve ark. da ulaşmışlardır: Laboratuvar destekli olası ALS olarak sınıflanan hastaların %43'ü mümkün ALS sınıfına inmiş bu durumda Awaji ile duyarlılıkta belirgin olmayan bir artış olduğu gözlenmiştir (137). Awaji kriterleri yayınlanmadan önce toplanmış veriler üzerinden retrospektif olarak yapılan bu çalışmalarda Boeckstein ve arkadaşları fasikülasyon potansiyellerine yeteri kadar dikkat edilmediğinden bu sonucun çıkmış

olabileceğini öne sürseler de Higashihara ve ark. kliniklerinin kriterler yayınlanmadan çok daha önce FP'nin tanıda kullanılabileceğini düşündüklerinden bu potansiyellere özel önem atfetmiş olduklarını ve bu gözle elektromiyografi çalışmalarını yürüttüklerini vurgulamışlardır. Bu araştırmacılar Awaji ile duyarlılığı arttırmak için en az bir bölgede ÜMN ve en az iki bölgede AMN bulguları olan hastaların olası ALS olarak sınıflandırmaları gerektiğini önermişlerdir (136, 137).

2.9. FASİKÜLASYON POTANSİYELLERİ

Awaji kriterleri 2006 yılında kabul edilmiş olsa da yukarda bahsedildiği gibi fasikülasyonların Lambert'ten bu yana ALS ile birlikteliği bilinmektedir, ALS tanısı akla geldiğinde klinik ve elektrofizyolojik olarak varlıkları sorgulanmaktadır. Awaji kriterlerinin kabulü ancak tanıya katkılarını "kayıt dışı" olmaktan çıkarmıştır. ALS fasikülasyonlarının nasıl meydana geldikleri ve benign olanlardan ayırt ettirici özellikleri uzun yıllardır araştırma konusudur. Awaji kriterleri bu çalışmalar neticesinde ortaya konan bilgiler ışığında kabul edilmiştir.

Fasikülasyon bir motor üniteyi oluşturan motor nöronun akson ya da dallarının spontan depolarizasyonunun, o motor üniteye ait kas liflerinin tamamında ya da bir kısmında ani ve düzensiz kasılmaya neden olmasıyla oluşur (138). Klinik olarak 'seğirme' şeklinde fark edilir. AMN tutulumuna işaret eder. AMN'nun tutulduğu radikülopati, polinöropati ve spinobulber müsküler atrofi (SBMA), periferik sinir hipeksitabilite sendromları gibi birçok patolojik durumda görülmesinin yanı sıra benign fasikülasyon sendromunda olduğu gibi diğer açılardan sağlıklı bireylerde ve egzersiz, yorgunluk, elektrolit imbalansı gibi durumlarda tamamen sağlıklı bireylerde de görülebilir (139).

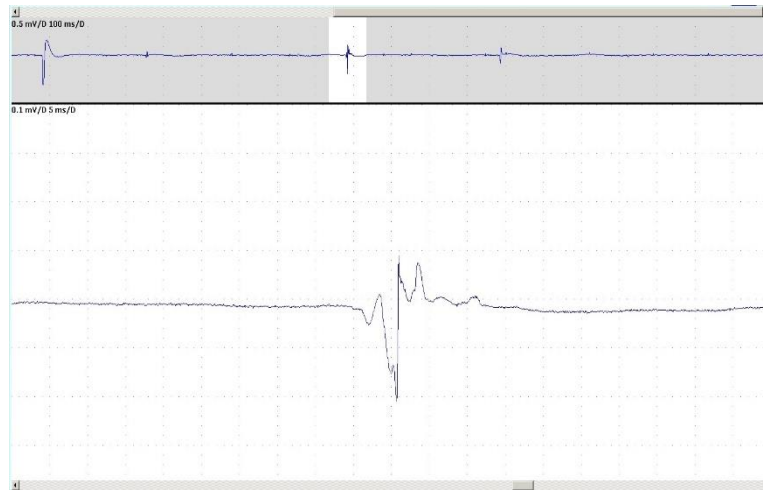
Yüzeyel kaslarda oluştuğunda inspeksiyonla da saptanabilen fasikülasyonlar iğne elektromiyografisinde istirahatte ani, düzensiz, rastgele motor ünite potansiyelleri (MÜP) olarak izlenirler. Basit, kompleks ve kombine şekillerde olabilirler. Basit konfigürasyondaki fasikülasyonlar amplitüdü 400 μ V'den düşük, süresi 10 ms'den kısa, bi-trifazik kısaca normal MÜP konfigürasyonundadır. (Bkz: şekil 3A₁,3A₂). Kompleks konfigürasyonda olanların ise amplitüdü 400 μ V'den yüksek, süresi 10 ms'den uzundur ve polifaziktirler (Bkz: şekil 3B₁,3B₂). Kombine fasikülasyonlar ise basit ya da kompleks olduğuna bakılmaksızın en az iki fasikülasyonun aralarında 10 ms'den daha kısa süre olacak şekilde birlikte ateşlenmeleri ile oluşur. (Bkz: şekil 3C₁,3C₂).



Şekil 3 A₁: Basit fasikülasyon örneği



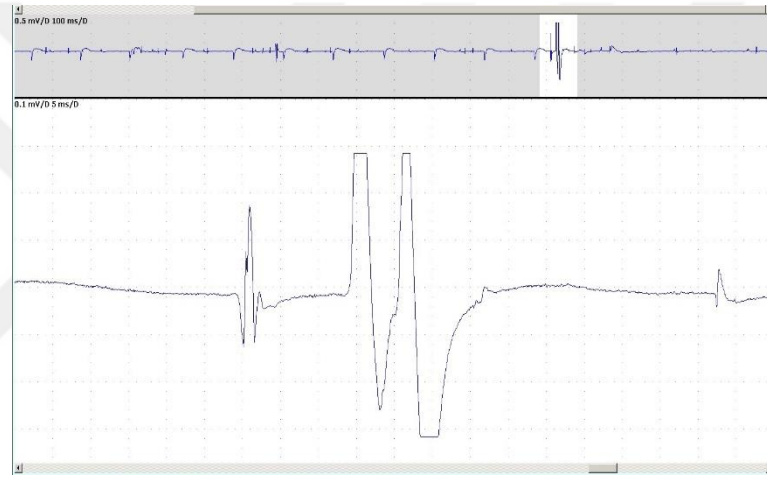
Şekil 3A₂: Basit fasikülasyon örneği



Şekil 3B₁: Kompleks fasikülasyon örneği



Şekil 3B₂: Kompleks fasikülasyon örneği



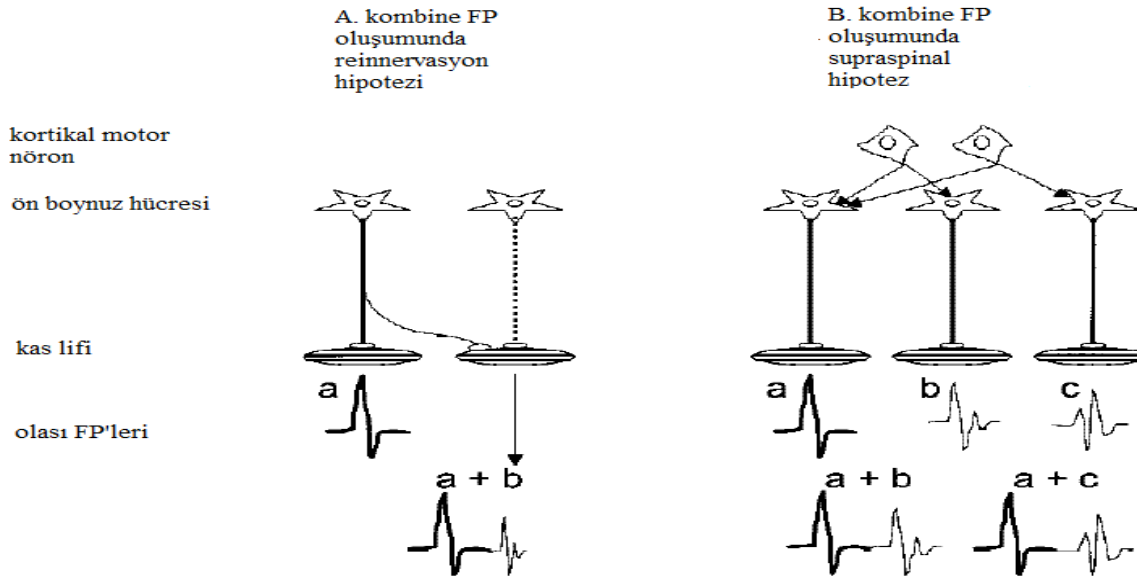
Şekil 3C₁: Kombine fasikülasyon örneği



Şekil 3C₂: Kombine fasikülasyon örneği

Fasikülasyonların nöron kaynaklı patolojik spontan faaliyet olduğundan yukarıda bahsedilmişti. Fasikülasyonları oluşturan mekanizma ve nöron üzerindeki esas orijin yeri bilim insanlarının merak konusu olagelmıştır.

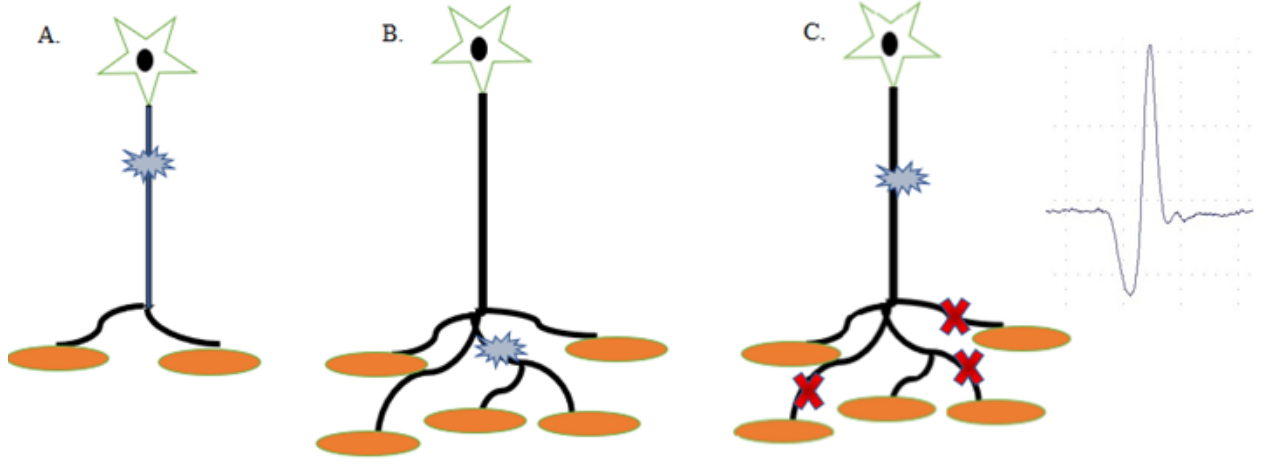
Kombine fasikülasyonların spinal/supraspinal bir orijine işaret edebilme ihtimali, benign fasikülasyonların ALS'den ayırımına katkıda bulunacağından fasikülasyonlarla ilgili bu tür çalışmaların sayısını arttırmıştır. Çünkü fasikülasyonlara neden olan hastalıklardan yalnızca ALS'de ÜMN tutulumu mevcuttur, bu tutulumun fasikülasyondaki elektrofizyolojik karşılığını göstermek EMG'de üst ve alt motor nöron tutulumunu birlikte göstermek anlamına geleceğinden araştırmacılar için oldukça ilgi çekici bir konudur. Hirota ve ark. yaptığı bir çalışmada kombine fasikülasyon şu şekilde tanımlanmıştır (140): En az iki tane komponenti (FP) olan, toplam süresi 25 ms'den kısa, her iki komponenti de ayrı ayrı ateşlenebilen ya da bir komponent tek başına ateşlenebiliyorken diğer komponent tek başına değil ancak başka bir kombine fasikülasyon içinde başka bir FP ile birlikte ateşlenebilen kompleks yapıda FP. Bu tür FP'lerin iki yolla oluşabileceğini düşünmüşlerdir ve şekil 4'te olduğu gibi şematik olarak göstermişlerdir: 1) Periferik reinnervasyona bağlı olarak, 2) Supraspinal uyarı ile. Bkz: Şekil 4.



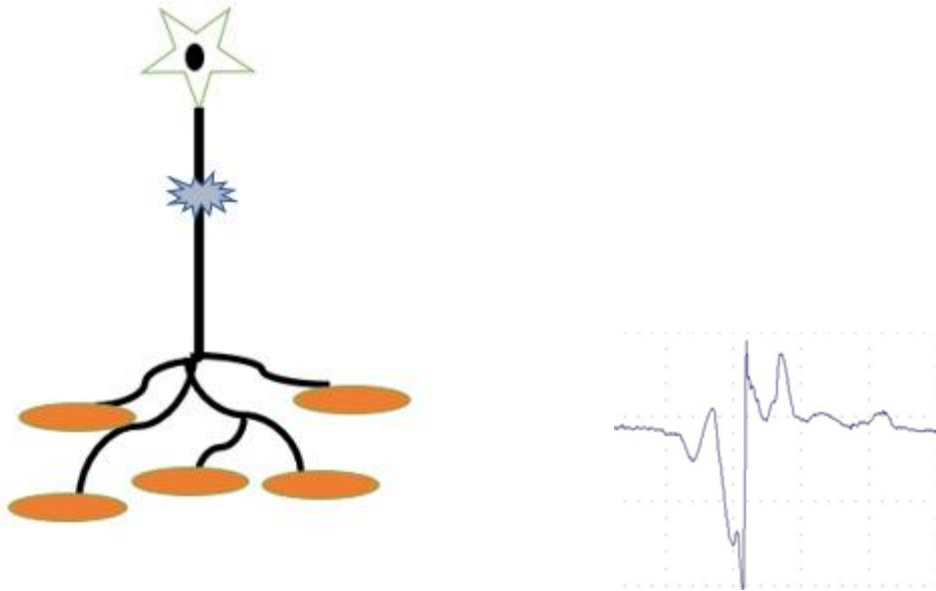
Şekil 4: Kombine fasikülasyon oluşum mekanizmalarına dair hipotezler: A. Periferik reinnervasyon, B. Supraspinal uyarı. (Hirota ve ark. çalışmasından alınarak uyarlanmıştır (140))

Basit ve kompleks fasikülasyonların orijini ise AMN olarak düşünülmektedir. Fasikülasyonun basit yahut kompleks yapıda oluşu, o motor ünite için hastalığın

süresine ve anormal spontan ateşlemenin motor ünitenin hangi bölgesinde geliştiğine bağlıdır. **Bkz: Şekil 5,6.**



Şekil 5: Basit fasikülasyonların oluşum mekanizmalarına yönelik hipotezler: A. Normal motor ünite henüz hastalanmış ve dallanma bölgelerinin proksimalinde anormal spontan ateşleme neticesinde basit fasikülasyon meydana gelmiş olabilir. B. Çevresinde uzun süredir hasta olan başka motor üniteler olması nedeniyle reinnervasyona uğramış olan başka bir motor ünitenin bu kez kendisinin hastalanması ile distal filizlenme bölgelerinde anormal spontan ateşlenme ile basit fasikülasyon oluşabilir. C. Reinnerve olmuş motor ünitenin dallanma bölgelerinin proksimalinde anormal spontan ateşlenme gelişmesi ve reinnervasyon yoluyla henüz oluşmuş aksonal sonlanma bölgelerinde immatür olması neticesinde ileti bloğu gelişmesi basit fasikülasyon oluşabilir.



Şekil 6 : Kompleks fasikülasyon oluşum mekanizmasına yönelik hipotez: Reinnervasyona uğramış motor ünitenin distal dallanma bölgelerinin proksimalinde anormal spontan ateşlenme gelişmesi neticesinde reinnervasyona uğramış motor ünite potansiyeli özelliklerine sahip uzun süreli, yüksek amplitüdü ve polifazik kompleks yapıda fasikülasyon potansiyeli oluşabilir.

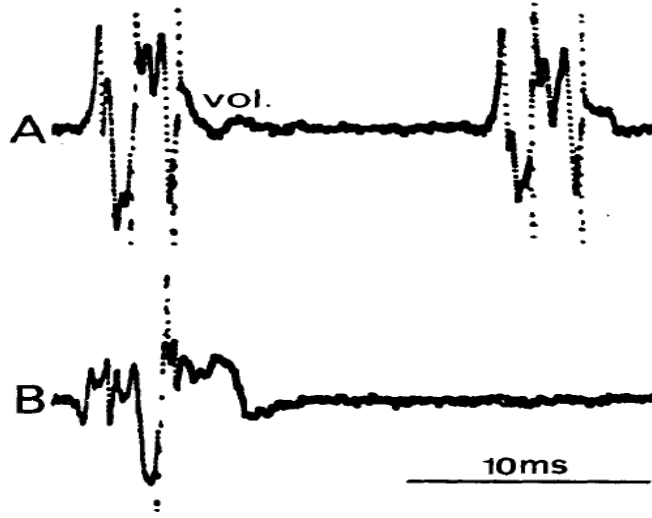
Fasikülasyon motor aksonun anormal spontan depolarizasyonuna sekonder olduğundan, eksitabilite artışının buna neden olabileceği düşünülmüş ve Na^+ ve K^+ kanalları üzerine araştırmalar yapılmıştır. Voltaj kapılı K^+ kanallarının ALS'de değişikliğe uğradığı 1995'te Bostock ve ark. tarafından ortaya konmuştur (141). Ardından yavaş Na^+ kanallarında da dejenerasyon geliştiği ve bu değişikliklerin ekstitabiliteyi değiştirerek fasikülasyon oluşumuna katkıda bulunduğu anlaşılmıştır (142). Glutamat NMDA reseptörünü aktive ederek hücre içine Ca^{2+} iyonu girişinin arttırıp membran eksitabilitesini değiştirebilir. Bu iyon kanalı değişikliklerinin hücre gövdesinden ziyade distal akson ve akson terminalinde yoğunlaştığının gösterilmesi fasikülasyonun ortaya çıktığı akson bölgesine dair ipuçlarına katkıda bulunmuştur (143).

Fasikülasyonların akson terminalinden kaynaklandığına dair birçok başka kanıtlar da gösterilmiştir:

- 1- Fizostigmin, neostigmin gibi terminal son plakta asetikolin miktarını arttırarak yada süksinilkolin gibi asetilkolin reseptörüne bağlanarak etki gösteren parasempatometik ilaçlarla fasikülasyonların oluştuğunun görülmesi ve bu etkinin nikotinik asetil kolin reseptörlerini antagonize eden subparalitik dozlardaki kürar ile ortadan kaldırılabilmesi periferik orijinin, üstelik terminal son plak gibi en distaldeki odağın varlığını düşündürmüştür (144-146). Başka bir çalışmada kürarın motor nöron hastalığında spontan olarak ortaya çıkan fasikülasyonları da sonlandırabildiği gösterilmiştir (147).
- 2- Periferik sinir blokajı ve spinal anestezi ile fasikülasyonların nitelik ve niceliklerinde değişiklik oluşup oluşmadığına yönelik araştırmalarda birbiriyle tutarlı olmayan sonuçların varlığını göz ardı etmemek gerekir. Ancak çoğunlukla spinal anestezi ve periferik sinir blokajının fasikülasyonlar üzerine etkili olmadığı sonucuna varılmıştır (148). Bu da fasikülasyonların kaynağı olarak akson terminali hipotezini desteklemektedir.
- 3- Fasikülasyonların kolay uyartılabilir spinal ön boynuz hücrelerinden kaynaklandığını öne süren bazı araştırmacılar buna dayanarak fasiküle eden motor ünitelerin diğer fasiküle etmeyen motor ünitelere oranla daha yüksek olasılıkla istemli kasıya katılacağını öne sürmüş ancak böyle olmadığını

görmüşlerdir (138). Ayrıca istemli kasıya katılan motor ünitelerden fasiküle edenlerin de antagonist kasın kasılmasıyla dahi elde ediliyor olması bu motor nöronların beklenen spinal inhibisyonla etkilenmediğini göstermiştir (138).

- 4- Fasiküle eden motor ünitelerin ateşlemeden ateşlemeye şekil değiştirmesi ve bazı bileşenlerinin istemli kasıda ateşlenen motor ünitelerle benzeşmesi terminal aksonal bir orijini ve antidromik bir yayılımı işaret etmiştir (148). İstemli kasıya katılan motor ünitenin bazı bileşenlerinin fasikülasyonda görülmesi ve bunların ateşlemeden ateşlemeye farklı zamanlama ile ortaya çıkması, reinnervasyona uğrayan motor ünitelerin distal filizlenme bölgelerinin fasikülasyon yaratma potansiyelini ortaya koymaktadır.
- 5- Fasikülasyonlar ile fasikülasyonlar tarafından oluşturulan F yanıtlarının incelendiği bir başka çalışmada fasikülasyonların F yanıtı oluşturabilmesi kendi başına distal orijinli olma hipotezini desteklemektedir. Çünkü F yanıtı oluşabilmesi için elektriksel uyaran yerine geçecek olan F yanıtının kas ile spinal motor nöron arasında oluşması gerekir. İki grupta incelenmiş olan fasikülasyon F yanıtlarında ilk grupta fasikülasyon ile F yanıtı identik değildir ve F latansı değişkenlik göstermektedir. Ancak fasikülasyonun kendisi değişkenlik gösterirken F yanıtı her seferinde aynı kalmıştır. İkinci grupta ise fasikülasyon ile F yanıtı identiktir ve F latansı değişkenlik göstermez. Bu tespit, distal orijinin de katmanlı olabileceğini göstermektedir. İlk grupta kaynak daha distal, akson terminali olarak düşünülürken, ikincide aksonun daha proksimalinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Çünkü birinci grupta antidromik ileti zaman zaman motor ünitenin diğer komponentleri tarafından psödo motor akson refleksi nedeniyle etkilenecek ve bazı kısımları sönmülenecek ve ileti her seferinde farklı zaman ve miktarda olacaktır. İkinci grupta ise böyle bir akson refleksi beklenmez (149).
- 6- “Collision (Çarpışma)” adı verilen bir deney düzeneğinde fasikülasyon potansiyelinin olduğu kası innerve eden periferik sinirin proksimalden elektriksel uyarımla M yanıtı oluşturulmuştur. Fasikülasyonun ancak distalden başladığında antidromik ileti yolu ile M yanıtını sönmüleyebileceği öngörülmüş ve öyle de olmuştur (148, 150). (Bkz: Şekil 7)



Şekil 7: Collision (Çarpışma) deneyi ile fasikülasyon orijin noktasının belirlenmesi:

A: İstemli kası ile kaydedilen MÜP ve elektriksel uyarımla oluşturulan identik MÜP.

B: Fasikülasyon potansiyeli ve elektriksel uyarımla oluşması beklenen MÜP'ün antidromik yayılım ile sönümlenmesi. (Conradi ve ark, 1982'den uyarlanmıştır.) (148)

- 7- Fasikülasyonların orijini olarak distal filizlenme alanlarını ve akson terminalini işaret eden çalışmalar fasikülasyonların patofizyolojisinde asetilkolinin yerini irdeletmiştir. Yeni oluşmuş immatür aksonal filizlenmelerin daha düşük eşik değere sahip olduğu ve bu nedenle daha kolay depolarize olarak asetil kolin salınımının arttığı (151) ve hasta motor nöronların son plaklarında asetilkolin esterase aktivitesinin azaldığı gösterilmiştir (152).

Fasikülasyonların daha proksimalden kaynaklandığını ortaya koyan çalışmalar da mevcuttur:

- 1- Aralarında 10 ms'dan daha kısa süre olan ve tekrarlayan ateşlemelerde birliktelik göstermeye devam eden fasikülasyon potansiyellerine kombine fasikülasyonlar denmektedir. Bunların 2 yolla kaynaklanabileceği düşünülmüştür: Distal orijinli bir ateşlenmenin efaptik geçişi ile yahut daha santral bir uyarının aynı anda iki motor üniteyi ateşlemesi ile. Tek bir iğne ile kayıtlama yapıldığında her iki motor ünite de o iğnenin kaydedebileceği uzaklıkta olduğunda buna kombine fasikülasyon diyoruz, peki aynı kasın birbirinden tek iğne ile kaydedilemeyecek kadar uzak motor ünitelerinde aynı anda fasiküle eden motor ünitelere ne denmeli? Bunlar senkron potansiyeller olarak isimlendirilirler ve birlikte ateşlenmeleri mesafe dolayısıyla efaptik

geçişten çok santral bir orijini düşündürmektedir. Norris ve arkadaşlarının 1960'larda yaptıkları bir çalışmada kontralateral ekstremitelerde dahil olmak üzere aynı kök ve farklı periferik innervasyonlu farklı kaslarda zamansal olarak senkron fasikülasyonlar ateşlendiği görülmüştür. Antidromik bir yayılım patterni iki ateşleme arasında 2 ms'den daha uzun zaman olmaması ile dışlanmıştır. Efaptik geçiş ise en azından farklı ekstremiteler arasındaki senkronizasyonu açıklayamamaktadır (153). De Carvalho ve ark. aynı kasta birbirinden 1 cm kadar uzaklıkta iki adet monopolar iğne ile zamansal birlikteliği olan fasikülasyon potansiyellerini incelemişlerdir. Bu çalışmada reinnervasyon bulguları olmayan kasta senkron fasikülasyonlar, reinnervasyon bulgusu olanlara göre 2 kat fazla bulunmuştur. Fasikülasyonların da reinnervasyon olmayan kasta daha sık olduğu görülmüştür. Bu da erken dönemde görülen fasikülasyonların daha proksimal orijinli olabileceğini düşündürmüştür (154, 155). Ancak Roth ve ark. yaptığı çarpışma deneylerinde fasikülasyonların kaynaklandığı bölge distal filizlenme alanları olarak bulunmuş ve bu bölgenin hastalıktan hastalığa ya da hastalık süresine bağlı olarak değişiklik göstermediği izlenmiştir (150). Bu çalışmalarda spinal bir hipereksitabilite durumunun fasikülasyonları yaratabileceği düşünülmüştür. Farklı spinal seviyelerden innervasyonlu kaslarda senkron fasikülasyon gözlenmemesi daha kortikal bir seviyeden çok spinal bir başlangıç alanını düşündürmüştür.

- 2- Henüz kas gücü tam olan ve reinnervasyon bulgusu bulunmayan kaslarda fasikülasyonların görülmesi (156) erken tanıda fasikülasyonların yararlı olabileceğini düşündürmüştür. Awaji kriterlerinde fasikülasyonlar pozitif diken ve fibrilasyonların eş değeri sayılırken özellikle stabil olmayan, kompleks konfigürasyondaki fasikülasyon potansiyellerinin ALS'ye daha yüksek olasılıkla işaret edeceğine değinilmiştir (5). Bunun nedeni benign fasikülasyonların daha stabil, basit yapıda oldukları ve daha yüksek ateşlenme frekansı ile ateşlendiklerine dair gözlemlerdir (6, 157). Hatta ateşlemeden ateşlemeye şeklinin değişmesi, reinnervasyon yapmış motor ünitenin potansiyeline benzer şekilde yüksek amplitüdlü, uzun süreli ve polifazik karakterde olması fasikülasyonların distal akson filizlenme bölgelerinden kaynaklandıklarına delil sayılmıştır (148). Ancak hastalığın erken döneminde, reinnervasyon bulgusu görülmeyen kaslarda saptanan FP'nin çoğunlukla basit şekilli olduğu ve

ateşlemeden ateşlemeye şeklinin değişmediği gözlenmiştir (156). Ayrıca bunların istemli kası ile ateşlettirilebildiği de saptanmıştır (156). MRSC'ye göre daha güçsüz olan ve elektromiyografide reinnervasyon bulgusu olan kaslarda izlenen FP ise kompleks yapıda ve muhtemelen aksonal blok nedeniyle ateşlemeden ateşlemeye şekil değişikliğine uğrar niteliktedir. Bu fasikülasyonlar genellikle istemli kasıya katılmazlar (156). Transkranyal manyetik stimülasyon ile fasikülasyon potansiyellerinin ateşlettirilebildiği ve bunların hep basit konfigürasyonda olduğu gösterilmiştir (154, 158). Buradan hareketle hastalığın erken döneminde fasikülasyon kaynağının kortikal uyarılabilirliğin artışı sayılabileceği öne sürülmüştür (156). Hastalık progresyonu ile fasikülasyon oluşum yerinin değişebileceği düşünülmüştür.

Benign fasikülasyonların daha basit yapıda, daha stabil olduğuna ve daha yüksek frekansta ateşlendiğine dair bulgular birçok çalışma ile ortaya konmuştur (6, 157, 159). Ancak Mills ve ark. yaptığı bir çalışmada benign fasikülasyon sendromunda ALS'ye benzer oranda kompleks ve instabil fasikülasyonların görülebileceğini saptamıştır (160). Bunun üzerine de Carvalho ve ark. başka bir çalışmada Awaji kriterlerinde belirtildiği gibi kompleks ve instabil FP'in ALS'de daha sık görüldüğünü göstermişlerdir (161).

Fasikülasyonlar sağlıklı bireylerde de sıklıkla izlenmektedir. 122 adet sağlıklı bireyle yapılan bir çalışmada 94 kişide el ve ayak kaslarından FP'leri yüzeysel elektrot ile iki yanlı kaydedilebilmiştir. FP'leri özellikle m. fleksör hallucis brevis kasında izlenmiştir. Bunun nedeninin medyal plantar sinirin kronik travması olabileceği öne sürülmüştür. Erkeklerde kadınlara oranla daha sık FP kaydedilmiştir. Boy ve kiloyla da zayıf bir ilişki saptanmıştır. Hastaların anksiyete düzeyleri Hamilton Anksiyete Ölçeği ile değerlendirilmiş ve anksiyete düzeyinin artmasıyla FP sıklığının arttığı ortaya konmuştur(162).

Egzersizin fasikülasyon potansiyeli oluşturmadaki etkisini incelemek üzere koşucu ve hentbol oyuncusu iki grupta sırasıyla 5 km koşu ve 90 dakikalık hentbol antrenmanı sonrası her kas için 2'şer dakikalık USG ile fasikülasyon taramasının yapıldığı bir çalışmada koşucularda üst ekstremitelerde hiç FP izlenmezken, hentbol oyuncularında üst ve alt ekstremitelerde FP izlenmiştir. Egzersizin yarattığı laktik asidozun, kasın mikroçevresinde asidik bir ortam yaratarak, iyon kanallarının protein yapılarındaki minimal değişimler ile geçirgenliği etkilediği, böylelikle eksitabilitayı

değiştirdiği ve bu yolla fasikülasyona yol açtığı düşünülmektedir. Kullanılan kasta FP izlendiğinin gösterildiği bu çalışma ile söz konusu teori desteklenmiştir. Yine bu çalışma ile, en azından sağlıklı bireylerde gelişen FP'in periferik bir orijini olduğu gösterilmiştir (163).

2.10. AYIRICI TANI

ALS heterojen bir hastalık grubu olduğundan ayırıcı tanısı geniştir. Kötü prognozlu ölümcül bir hastalık olan ALS tanısı konmadan önce hekim gerekli incelemeleri yaptığından emin olmalıdır. ALS dışlama tanısı olarak düşünülmelidir.

Tablo 1: Ayırıcı tanı listesi

	Hastalıklar	Ayırıcı edici klinik/labaratuar bulgular
Hereditör	Spinobulber Müsküler Atrofi (Kennedy Hastalığı) Hereditör spastik paraparezi Asit maltaz eksikliği Heksozaminidaz A eksikliği	Androjen reseptör geninde artmış CAG tekrarının gösterilmesi, yüzde fasikülasyonlar, jinekomasti, EMG Aile öyküsü, genetik inceleme, EMG EMG, kas biyopsisi, SFT GM1-2 gangliyozid paneli
Metabolik/ Toksik	Metal intoksikasyonu Latirizm Organofosfat zehirlenmesi	Ağır metal paneli Uyluğun ekstansör ve adduktor kaslarında ve gastrocnemius kasında artmış spastisiteye bağlı yalpalayarak yürüme Öykü
İnflamatuvar/ İmmunolojik	Multifokal motor nöropati İnklüzyon cisimcikli miyozit, Polimiyozit Multipl skleroz Myasteni gravis Paraneoplastik	EMG'de ileti bloğu, IVIG'e klinik yanıt Artmış CK düzeyleri, proksimal zaaf, ağrı Görüntüleme, duysal yakınmalar, ataklı seyir, optik sinir tutulumu, Mc Donald kriterleri Oküler bulgular, remisyon ve dalgalanma, antikorlar Kanser öyküsü, paraneoplastik panel, kognitif yıkım, EMG
Yapısal	Servikal spondilolitik miyelopati Hirayama Hastalığı	Boyun ağrısı, görüntüleme Yavaş ve sınırlı progresyon, görüntüleme
Nörodejeneratif	Multisistem atrofi Progresif supranükleer felç Kortikobazal dejenerasyon	Eşlik eden serebellar ve ekstrapiramidal (EPS) bulgular, kognitif yıkım Göz hareketi bulguları Kortikal testlerde bozukluk, EPS bulguları
İnfektif	Polyo/Post-polyo sendromu Batı Nil virüsü enfeksiyonu HTLV-1 enfeksiyonu Lyme hastalığı	Öykü, BOS, EMG Öykü, BOS HIV pozitifliği, öykü, BOS Lyme paneli

Yukarıda görüldüğü üzere oldukça geniş olan ayırıcı tanı listesinden klinikte en çok karşılaşılanları kısaca inceleyeceğiz.

Multifokal motor nöropati (MMN): MMN bir alt motor nöron hastalığıdır. Genellikle asimetrik başlar. Motor nöronların inflamatuvar demiyelinizan bir hastalığıdır. EMG’de ileti bloğunun gösterilmesi tanı için önemlidir. ÜMN tutulumunun olmadığı PMA gibi değerlendirilen hastalarda, mutlaka proksimal uyarımla ileti bloğu olup olmadığı incelenmeli ve F yanıtlarına bakılmalıdır. IVIG ve immünoşüpresif tedaviye yanıt verir. İleti bloğunun gösterilemediği klinik olarak şüphe uyandıran vakalarda anti gangliyozit-1 (GM-1) antikorlarının gösterilmesi tanı koydurucudur. Ancak bu antikorun duyarlılığı %30’larda seyretmektedir (164).

Spinal bulber müsküler atrofi (SBMA): Kennedy hastalığı olarak bilinen, X’e bağlı kalıtılan erişkin başlangıçlı hereditör bir hastalıktır. Androjen reseptör genindeki anormal CAG trinükleotid artışı nedeniyle gelişir. Empotans, jinekomasti, infertilite, diyabetes mellitus gibi endokrinolojik sorunlar da görülür. Bulber başlangıç sıktır. Yüzde fasikülasyonlar oldukça sık görülür. Ancak yutma güçlüğü çok geri plandadır. CK düzeyleri yüksek bulunabilir. EMG’de ileti incelemelerinde duysal ve motor amplitüdlerde düşüklük saptanır ki bu duysal tutulum ayırıcı tanı açısından uyarıcıdır. Prognozu ALS’ye göre çok daha iyidir. Nadiren tekerlekli sandalyeye oturan hastalar mevcuttur (165).

Hirayama Hastalığı (Monomelik amiyotrofi, Benign fokal amiyotrofi): Sıklıkla tek taraflı, iki yanlı olduğunda da asimetrik, bir ya da birkaç servikal kökü ilgilendiren, dejeneratif bir alt motor nöron hastalığıdır. Gençlerde ve erkeklerde daha sık görülür. Fleksiyon/ekstansiyon MR’ı kordun yer değiştirdiğini ve servikal atrofiyi gösterebilir (165). Kendini sınırlayan, C7 – T1 miyotomlarının etkilendiği dejeneratif bir hastalıktır.

Polyomiyelit: Polyomiyelit medulla spinalisin orofekal yolla bulaşan ve Enterovirüs ailesi mensubu Polyo virüs ile enfeksiyonu sonucu gelişir. Özellikle çocuklarda akut gevşek paralizi ile başlar. Asimetrik seyreder. Genellikle alt ekstremitayı tutar. Aşı öncesi endemik seyrettiği bölgeler varken bugün dünyanın pek çok yerinde eradike edilmiştir. EMG’de erken dönemde akut denervasyon bulguları gösterir. Daha sonra tabloya kronik reinnervasyon bulguları hakim olur. Non progresif bir hastalık olarak bilinse de bazı hastalarda post-polyo sendromu olarak bilinen güçsüzlükte artış yahut daha evvel kas gücü tam olan ekstremitede yeni güçsüzlükle prezente olabilir. EMG’de MÜP instabilitesi ve akut denervasyon bulguları izlenebilir. Postpolyo sendromunun kesin tedavisi yoktur (165).

2.11. TEDAVİ

2.11.1. Hastalık Modifiye Edici Tedavi

ALS'de kür sağlayıcı bir tedavi henüz bulunamamıştır. Halen devam eden pek çok ilaç çalışması bulunmaktadır. FDA (American food and drug administration) tarafından onaylanmış ve hastalık progresyonunda etkin olduğu gösterilmiş iki ajan bulunmaktadır: Riluzol ve Edevaron.

Riluzolun sağ kalım üzerine etkisi klinik çalışmalarla gösterilmiştir (166). Etkisini glutamatın nörotoksik etkilerini üç yolla azaltarak gösterdiği düşünülmektedir: Presinaptik inhibisyon ile serebrokrotikal sinir terminallerinde glutamat salınımını azaltmak, voltaj kapılı Na^+ kanallarını inaktive etmek ve NMDA reseptörünün nonkompetitif antagonisti olmak. Önerilen günlük doz günde iki defa 50 mg şeklindedir. Beş yıldan kısa süreli ve FVC oranı %60'ın üzerinde olan kesin ve olası ALS hastalarında sağ kalıma olumlu katkısı olduğu gösterilmiştir (167).

Hayvan deneylerinde Edevaron'un peroksil ve peroksinitrit serbest radikallerini temizleyerek oksidatif stresi azalttığı ve motor nöron ölümüne engel olduğu gösterilmiştir (168). Japonya'da 2001 yılına kadar iskemik inme sonrası yaklaşık 1,7 milyon hastaya günlük yaşam aktivitelerinde iyileştirme amacıyla verilmiştir. Bir faz 3 çalışmasında Edevaron alanlar ile ALSFRS-R'de (Revised ALS Functional Rating Scale- Gözden geçirilmiş ALS Fonksiyonel Durum Skalası) plasebo verilenler arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Ancak hastalık süresi 2 yıldan kısa, ALSFRS-R'si 2 ya da üzerinde olan, FVC'si %80'nin üzerinde olan kesin ve olası ALS tanılı hastalara yönelik yapılan alt grup analizinde Edevaronun ALSFRS-R'de düzelmeye neden olduğu gözlenmiştir (169). Ancak sağ kalıma katkısı gösterilememiştir. Tedavide 60 mg Edevaron intravenöz yolla toplam 24 hafta, 4 haftalık 6 siklus şeklinde verilir. Her siklusun ilk iki haftasında ilaç verilirken, son 2 haftasında verilmez (2 hafta on- 2 hafta off). İlk siklusta tedavi verilen 2 haftanın her günü ilaç verilirken sonraki sikluslarda tedavi verilen 2 haftanın 10 gününde ilaç verilir (169).

2.11.2. Palyatif Tedavi

ALS'de tedavi multidisipliner bir yaklaşım içinde verilmeli ve destekleyici olmalıdır. Hastaların en sık ölüm nedeni olan dispne, disfajiye sekonder aspirasyon pnömonisi ve beslenme yetersizliğine yönelik bulgular, henüz hasta şikayeti

başlamazdan önce tespit edilmelidir. Solunum fonksiyon testleri rutin olarak yapılmalı, hastalar noninvazif mekanik ventilatör ihtiyacı açısından değerlendirilmelidir. Yutma fonksiyonları video laringoskop ile incelenmeli, hastalar perkütan endoskopik gastrostomi (PEG) ihtiyacı yönünden takip edilmelidir. PEG takılması, işlemin komplikasyonunu arttırdığından hastaların FVC kapasiteleri %50'nin altına inmeden yapılmalıdır (167). Diğer dikkat edilmesi gereken hususlar tablo 2'de sıralanmıştır (49).

Tablo 2: ALS hastaları için palyatif tedavi önerileri

Semptomlar	Tedavi
Güçsüzlük	Ortotikler (ayak bileği ortezi) Fizyoterapi Adaptif aletler (walker, tekerlekli sandalye)
Disfaji	Konuşma terapisti ve diyetisyen yardımı Güvenli yutma tekniklerinin öğretilmesi PEG
Dispne ve zayıf öksürük	Dispne ve zayıf öksürük için ventilatör desteği Solunum fizyoterapisi Aspirasyon cihazı
Ağrı (kas iskelet sisteminden, fasikülasyon-kramp ve spastisteden ya da immbolizasyona bağlı)	Fizyoterapi, NSAID'ler, Kas gevşeticiler (baklofen, botulinum toksini) Antikonvulzanlar (Gabapentin) Opiooid türevleri Basıyı azaltacak tekniklerin öğretilmesi
Siyalore	Antikolinerjik antidepresanlar (amitriptilin) Antikolinerjik ilaçlar (glykobronium bromide) Botulinum toksin enjeksiyonu Aspirasyon cihazı
Emosyonel labilite	Amitriptilin Benzodiazepinler Dekstromethorfan
Depresyon ve anksiyete	Psikoterapi Benzodiazepinler Antidepresanlar
Uyku sorunları	Altta yatan nedeni tedavi et SFT kontrolü, NIVMV Benzodiazepinler, TAD
Kabızlık	Diyet değişiklikleri (meyve ve lif alımının artırılması) Yüksek lif içerikli mamaların kullanılması Düzenli oral laksatif kullanımı
Dizartri	Konuşma terapisi yardımı Aile bireylerine ve bakım verenlere eğitim

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. HASTA SEÇİMİ

Çalışmamıza 2018-2019 yılları arasında İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Klinik Nörofizyoloji Bilim Dalı Elektromiyografi laboratuvarına ALS ön tanısı ile yönlendirilen hastalardan klinik ve elektrofizyolojik olarak fasikülasyonları saptanmış, Awaji kriterlerine göre kesin ALS tanısı konan 20 adet hasta dahil edildi. Hastaların m.1.dorsal interosseus kasında istemli kası ile MÜP ateşlettirebilmesi koşulu arandı.

Çalışmamızın etik kurul onayı İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 16.01.2018 tarihinde 2018/20 dosya numarası ile verilmiştir. Çalışmaya katılan tüm hastalara çalışmanın içeriği ile ilgili ayrıntılı bilgi verilmiş, bilgilendirilmiş yazılı onam formu alınmıştır.

3.2. İNCELEME YÖNTEMİ

Çalışmaya dahil edilen 20 hastaya Keypoint.net yazılımı kullanılarak tek taraflı üst ve alt ekstremiteler iletiler incelenmiştir:

3.2.1. Üst Ekstremitelerde İletiler İncelemeleri

3.2.1.1. Medyan Sinir Duysal ve Motor İletiler İncelemeleri

İkinci parmağın yüzük elektrot ileti supramaksimal şiddette elektriksel uyarı verilerek el bileği volar yüzde, medyan sinir trasesi üzerinde yüzeysel bipolar elektrot ile medyan duysal yanıt ortodromik olarak kaydedildi. Duysal yanıtın latans, amplitüt, ileti hızı ölçüldü.

El bileği ve dirsekte medyan sinir trasesi üzerinden supramaksimal şiddette elektriksel uyarı verildi. M. abduktör pollicis brevis üzerinden yüzeysel bipolar elektrot ile medyan motor yanıt kaydedildi. Kaydedilen birleşik kas aksiyon potansiyelinin (BKAP) latans, amplitüt, ileti hızı değerlendirildi.

3.2.1.2. Ulnar Sinir Duysal ve Motor İleti İncelemeleri

Beşinci parmağın yüzük elektrot ile supramaksimal şiddette elektriksel uyarı verilerek el bileği volar yüzde, ulnar sinir trasesi üzerinde yüzeysel bipolar eyer elektrot ile ulnar duysal yanıt ortodromik olarak kaydedildi. Duysal yanıtın latans, amplitüt, ileti hızı ölçüldü.

El bileği, dirsek altı ve dirsek üstünde ulnar sinir trasesi üzerinden supramaksimal şiddette elektriksel uyarı verildi. M. abduktor digiti minimi üzerinden yüzeysel bipolar eyer elektrot ile ulnar motor yanıt kaydedildi. Kaydedilen BKAP latans, amplitüt, ileti hızı değerlendirildi

3.2.2. Alt Ekstremitede İleti İncelemeleri

3.2.2.1. Sural Sinir Duysal İleti İncelemesi

Bacak dış yan yüzden sural sinir trasesi üzerinden supramaksimal şiddette elektriksel uyarı verildi. Lateral malleol arkasından bipolar yüzeysel eyer elektrot ile sural duysal yanıt antidromik olarak kaydedildi. Duysal yanıtın latans, amplitüt, ileti hızı ölçüldü.

3.2.2.2. Tibial Sinir Motor İleti İncelemesi

Medyal malleol arkasından ve diz ardından tibial sinir trasesi üzerinden supramaksimal şiddette elektriksel uyarı verilerek m. abduktor hallusis üzerinden bipolar yüzeysel eyer elektrot ile tibial motor yanıt kaydedildi. Kaydedilen BKAP latans, amplitüt, ileti hızı değerlendirildi.

3.2.2.3. Peroneal Sinir Duysal ve Motor İleti İncelemeleri

Peroneal sinirin superfisyal peroneal dalına ait duysal ileti incelemesini yapmak için bacak ön yüz dış yanından peroneal superfisyal sinir tarsesi üzerinden uyarı verildi, ayak bileği dorsal yüzden peroneal superfisyal duysal yanıt antidromik olarak kaydedildi. Duysal yanıtın latans, amplitüt, ileti hızı hesaplandı.

Peroneal sinirin derin dalına ait motor ileti incelemesini yapmak için peroneal sinir trasesi üzerinden ayak bileği dorsal yüzden 3 cm kadar proksimalden, diz eklemi dış yan yüzdeki fibula başının altından ve üstünden supramaksimal şiddette elektriksel uyarı verildi. Ayak bileği dorsal yüzdeki m. ekstansör digitorum brevis kası üzerinde

bipolar yüzeyel eyer elektrot ile peroneal motor yanıt kaydedildi. Kaydedilen BKAP latans, amplitüt, ileti hızı değerlendirildi.

3.2.3. İğne Elektromiyografisi

İleti incelemelerinin ardından kaslar iğne elektromiyografisi ile değerlendirildi. Bulber ve torakal segment innervasyonlu kaslardan en az bir tanesine (sırasıyla m. glossus, m. trapezius ile m. rektus abdominis) tek yanlı, servikal ve lumbosakral segmentlerden innervasyonlu kaslardan farklı kök ve sinirden innerve olan (sırasıyla m. deltoideus, m. biceps, m. triceps, m. ekstansör digitorum communis, m. 1. dorsal interosseus, m. abduktor pollicis brevis ve m. tibialis anterior, m. gastrocnemius, m. vastus, m. rektus femoris) en az ikişer kasa iki yanlı konsantrik iğne elektrot (37 mm) ile iğne elektromiyografisi (alt kesim filtresi 10 Hz, üst kesim filtresi 5 kHz) uygulandı.

Kasların giriş aktivitesi değerlendirildi. İstirahatte 50 μ V/divizyon duyarlıkta en az 2 dakika süreyle patolojik spontan faaliyet (pozitif diken, fibrilasyon ve fasikülasyon potansiyelleri) arandı. Patolojik spontan faaliyet yoğunluğu, bu potansiyellerin kaç noktada ve ne kadar sürede tespit edildiğine göre (hafif, orta, yoğun) ölçeklendirildi.

İstemli kasıda motor ünite potansiyelleri 0.2 mV/divizyon duyarlıkta amplitüt, süre, faz özellikleri yönünden değerlendirildi. Farklı kası şiddetlerinde değişen interferens özellikleri incelendi ve ateşletme frekansında 10 Hz'in üzerinde artış gözlemlendiği halde kasıya yeni motor ünitelerin katılmadığı kaslar tam kasıda interferens yönünden seyrelmiş olarak nitelendirildi.

3.2.4. Fasikülasyon Kaydı

Konvansiyonel ileti ve iğne EMG incelemelerinin ardından birinci dorsal interosseöz kasında bipolar eyer elektrot ile 2 dk boyunca yüzeyel fasikülasyon kaydı yapıldı ve kayıtlama cihaz belleğinde saklandı. Aynı kasta tek cilt insersiyonu ile 3 farklı noktada konsantrik iğne elektrot (37 mm) kullanılarak 2'şer dakikalık toplamda 6 dk fasikülasyon kaydı yapıldı ve kayıtlar yine cihaz belleğinde saklandı. Verilerin off-line analizi ile fasikülasyonların sıklığına ve konfigürasyonlarına bakıldı. İzlenen fasikülasyonlar şekil ve ateşlenme karakteristiklerine göre basit, kompleks veya kombine olarak sınıflandırıldı.

Basit fasikülasyon: Amplitüdü 400 μ V'den düşük, süresi 10 ms'den kısa, biterfazik normal MÜP'e benzer şekildeki fasikülasyonlar. (Bkz şekil 3A_{1,2}).

Kompleks fasikülasyon: Amplitüdü 400 μ V'den yüksek, süresi 10 ms'den uzun, polifazik, reinnervasyona yapmış MÜP'e benzer şekildeki fasikülasyonlar. (Bkz şekil 3B_{1,2}).

Kombine fasikülasyon: Basit ya da kompleks olduğuna bakılmaksızın ateşlenmeleri arasında 10 ms'den daha kısa süre olan, birlikte ateşlenen fasikülasyonlar. (Bkz şekil 3C_{1,2}).

3.2.5. Kantitatif MÜP Analizi

İğne ile kayıt yapılan noktalarda istemli kası ile motor ünite potansiyelleri, “multi MÜP” analiz programı kullanılarak alt kesim filtresi 5Hz, üst kesim filtresi 10 kHz, 0,2 mV/ divizyon duyarlıkta, 5 ms/ divizyon süpürme hızıyla analiz edildi. Kantitatif MÜP analizi için kaydedilen MÜP'lerin süre, faz sayısı, amplitüt özellikleri irdelendi. Fasiküle eden motor ünitelerin iğnenin aynı kayıt noktasında istemli kasıya da katılıp katılmadığı araştırıldı. Bunun için kantitatif MÜP analiziyle kaydedilen MÜP'lerin arasında fasiküle eden MÜP'lerin olup olmadığı canlı kayıtlamalar gözle izlenerek, off-line değerlendirildi.

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmada elde edilen bulgular, istatistiksel analizler için SPSS 21.0 paket programı kullanılarak değerlendirildi. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Frekans, Yüzde, Ortalama, Standart sapma) yanı sıra normal dağılımın incelenmesi için Kolmogorov-Smirnov dağılım testi kullanılmıştır.

Niceliksel verilerin değerlendirildiği iki grup karşılaştırmalarında normal dağılım gösteren veriler Student-t testiyle, non-parametrik veriler ise Mann Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır. Sonuçlar % 95 güven aralığında, $p < 0,05$ anlamlılık düzeyinde değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. HASTA BİLGİLERİ

Çalışmaya Awaji kriterlerine göre kesin ALS tanısı konan 20 adet hasta katıldı. Hastaların yaşları 35-72 arasında değişiyordu (ortalama 54 yıl). Kadın:erkek oranı 5:15 idi. Hastaların 13'ü spinal başlangıçlı, 7'si bulber başlangıçlı idi. (Bkz: Tablo 3).

Tablo 3: Çalışmaya katılan hastaların demografik ve klinik bilgileri

hasta no	yaş	cinsiyet	hastalık süresi (ay)	1.DİO gücü*	başlangıç yeri
1	45	E	4	3	sağ üst ekstremité
2	67	K	24	3	ses kısıklığı
3	53	E	9	3	sağ alt ekstremité
4	60	E	12	3	sol alt ekstremité
5	55	E	12	3	sağ üst ekstremité
6	35	K	12	4	sol üst ekstremité
7	52	E	36	4	sol alt ekstremité
8	55	K	24	4	dizartri
9	60	E	10	3	sağ alt ekstremité
10	51	E	12	5	dizartri
11	65	E	24	4	sağ alt ekstremité
12	58	E	6	3	sol alt ekstremité
13	51	E	4	5	sağ alt ekstremité
14	68	K	24	5	dizartri
15	45	E	6	5	sağ üst ekstremité
16	46	K	9	4	dizartri
17	60	E	24	4	dizartri
18	72	E	12	5	dizartri
19	46	E	4	4	sağ üst ekstremité
20	53	E	18	4	sağ alt ekstremité

* Fasikülasyon kaydı ve kantitatif MÜP analizi için kullanılan taraftaki 1. dorsal interosseus kasının MRC (Medical Research Council)'ye göre kas gücü.

4.2. KONVANSİYONEL EMG BULGULARI

Çalışmaya katılan hastaların tümüne rutin ileti incelemeleri ve motor nöron hastalığı tanısına yönelik iğne EMG yapıldı. Duyusal ileti incelemeleri normaldi, motor yanıt amplitüdlere tutulmuş kas gruplarından kayıtları alındığında düşüktü ancak motor ileti hızları normaldi ve ileti bloğu yoktu. İğne EMG’de ekstremiteler kaslarında ve ekstremiteler dışı kaslarda akut denervasyon ve süregelen reinnervasyon bulguları mevcuttu. Bkz: Ek1

4.3. FASİKÜLASYONLAR

Hastaların 1. Dorsal interosseus kaslarından yüzeysel eğer elektrot ve iğne elektrot ile kaydedilen fasikülasyon potansiyellerinin sayısı off-line olarak hesaplandı. İğne elektrot ile kaydedilen fasikülasyonların sayısı iğnenin her üç konumu için ayrı ayrı not edildi. (Bkz: Tablo 4).

Tablo 4: Hastalardan kaydedilen fasikülasyonların sayısı

hasta no	yüzeysel	iğne_1	iğne_2	iğne_3	iğne toplam
1	123	73	40	114	227
2	108	50	115	76	241
3	15	14	-	-	14
4	49	16	24	43	83
5	11	6	55	59	120
6	49	1	32	5	38
7	7	7	20	18	45
8	10	23	20	12	55
9	9	7	14	9	30
10	8	10	43	24	77
11	55	43	83	93	219
12	70	143	120	50	313
13	12	24	41	-	65
14	29	3	23	3	29
15	25	5	24	42	71
16	55	37	47	42	126
17	31	41	41	36	118
18	20	14	43	25	82
19	12	74	42	-	116
20	39	28	30	14	72

Yüzeyel ve iğne elektrot ile kaydedilen minimum ve maksimum sayıdaki FP sayısı karşılaştırıldı. Bkz: tablo 5

Tablo 5: Yüzeyel ve iğne elektrot (1., 2., 3. konum ve toplam) ile kaydedilen FP'nin minimum ve maksimum değerleri ve ortalamaları

Kayıt yeri	Minimum	Maksimum	Ortalama
Yüzeyel	7	123	36.9 ± 33
iğne_01	1	143	31 ± 34.3
iğne_02	0	120	42.9 ± 30.8
iğne_03	0	114	33.3 ± 32.4
İğne toplam	14	313	107.1 ± 81.6
İğne minimum	1	50	21.6 ± 16.9

İğne kayıt noktalarında izlenen toplam fasikülasyon potansiyellerinin sayısı, yüzeyel kaydedilenlerden anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,00$).

Ancak, sadece iğnenin en az sayıda fasikülasyon potansiyeli kaydettiği pozisyonlar dikkate alındığında, yüzeyel kayıtlama ile daha çok sayıda fasikülasyon saptandı ($p<0,016$).

İğne elektrot ile kaydedilen fasikülasyonlar basit, kompleks ve kombine olarak sınıflandırılabilirken, yüzeyel elektrot ile süre, amplitüt ve faz sayısı bilgisi edinilemediğinden yüzeyel elektrot ile kaydedilen fasikülasyonlar bu öz nitelikler yönünden sınıflandırılamadı. (Bkz: Tablo 6).

Tablo 6: Her hasta için iğne elektrot ile kaydedilen FP alt türlerinin sayısı

hasta no	basit	kompleks	kombine	toplam
1	137	76	14	227
2	131	104	6	241
3	10	4	-	14
4	47	28	8	83
5	107	3	10	120
6	30	8	-	38
7	24	13	8	45
8	23	19	13	55
9	25	3	2	30
10	13	64	-	77
11	104	104	11	219
12	231	59	23	313
13	12	47	6	65
14	17	12	-	29
15	29	18	24	71
16	48	66	12	126
17	43	75	-	118
18	48	32	2	82
19	93	19	4	116
20	51	19	2	72
toplam	1223	773	145	2141

İğne elektrot ile kaydedilen her hasta için fasikülasyon alt tipi yüzdeleri ise aşağıdaki gibi değişiyordu. Bkz tablo 7.

Tablo 7: İğne elektrot ile kaydedilen her hasta için fasikülasyon alt tipi yüzdeleri

hasta no	hastalık süresi (ay)	1.DIO gücü*	basit FP (%)	kompleks FP (%)	kombine FP (%)	toplam FP sayısı
1	4	3	60,4	33,4	6,2	227
2	24	3	54,4	43,2	2,4	241
3	9	3	71,4	28,6	0	14
4	12	3	56,6	33,7	9,7	83
5	12	3	89,2	2,5	8,3	120
6	12	4	78,9	21,1	0	38
7	36	4	53,3	28,9	17,8	45
8	24	4	41,8	32,5	25,7	55
9	10	3	83,3	10	6,7	30
10	12	5	16,9	83,1	0	77
11	24	4	47,5	47,5	5	219
12	6	3	73,8	18,8	7,4	313
13	4	5	18,5	72,3	9,2	65
14	24	5	58,6	41,4	0	29
15	6	5	40,8	25,4	33,8	71
16	9	4	38,1	52,4	9,5	126
17	24	4	36,4	63,6	0	118
18	12	5	58,5	39	2,5	82
19	4	4	80,2	16,4	3,4	116
20	18	4	70,8	26,4	2,8	72

Fasikülasyonlar basit, kompleks ve kombine fasikülasyonlar olarak 3 sınıfa ayrıldı. Tüm fasikülasyonlar içinde en sık basit fasikülasyon izlendi: %57. İkinci sıklıkla kompleks fasikülasyonlar kaydedildi: %36. En nadir görülen fasikülasyonlar kombine olanlardı: %7 (Bkz Şekil 3A₁, A₂, B₁, B₂, C₁, C₂).

Hasta başına tek tek incelendiğinde ise basit fasikülasyonlar en az %16,9 oranında görülürken, en fazla %89,2 oranında gözlemlendi. Ortalama $56,5 \pm 20,4$ oranında basit fasikülasyon izlendi. Kompleks fasikülasyonlar en az %2,5 oranında, en fazla %83,1 oranında kaydedildi. Hasta başına ortalama $36 \pm 20,3$ kompleks fasikülasyon görüldü. Beş hastada hiç kombine fasikülasyon kaydedilmezken, en fazla %33,8 oranında kombine fasikülasyon kaydedildi. Ortalama $7,5 \pm 8,9$ oranında kombine fasikülasyon gözlemlendi.

İğne elektrot ile kaydedilen kompleks fasikülasyonların bir deşarjdan ötekine şekil değiştirdiği (jiggle) iğne elektrot kayıtlılarında gösterilmiştir. Bkz: Şekil 8.1,8.2,8.3



Şekil 8.1: On numaralı hastadan kaydedilen satellitli kompleks fasikülasyon potansiyeli



Şekil 8.2: Aynı FP'nin tekrarlayan ateşlenmesi



Şekil 8.3: Aynı FP'nin tekrarlayan ateşlenmesi

Her üç şekle (8.1, 8.2, 8.3) bakıldığında birinci kısmın değişen amplitüd, faz ve süreyle ateşlenmesine karşılık, satellit olan ikinci kısmın her ateşlemede aynı konfigürasyonda oluşuna dikkat ediniz.

Ayrıca hastaların 11 tanesinde (1,2,4,7,8,10,15,16,17,18,19 numaralı hastalarda) incelenen kasların bazılarında pozitif diken ve fibrilasyon potansiyelleri gözlenmezken, MÜP şekil değişikliğinin yanı sıra patolojik spontan faaliyet olarak sadece fasikülasyon potansiyellerinin varlığı izlendi. 1,2,7,8,10,17,18,19 numaralı hastalarda bu bulgunun izlendiği kasların sayısının oranı tüm incelenen kasların %25 ve üzerindeydi (0.41, 0.37, 0.38, 0.75, 0.25, 0.58, 0.45, 0.31). Bu 8 hastanın 5 'inin (2,8,10,17,18) bulber başlangıçlı olduğu, 2'sinin ise (1,19) şikayetlerin başlangıcından 4 ay gibi kısa bir süre geçtiği dikkati çekti. Bkz: Ek-1.

4.4. KANTİTATİF MÜP ANALİZİ İLE KAYDEDİLEN MÜP'LER

İğne ile kayıt yapılan noktalarda istemli kası ile ateşlettirilebilen motor ünite potansiyelleri “multi MÜP” programı kullanılarak analiz edildi. Kantitatif MÜP analizi için kaydedilen MÜP'lerin süre, faz sayısı, amplitüd özellikleri irdelendi (Bkz: tablo 8).

Tablo 8: İğnenin farklı konumlarında kaydedilen farklı MÜP'lerin sayısı, ortalama süre ve amplitüd değerleri

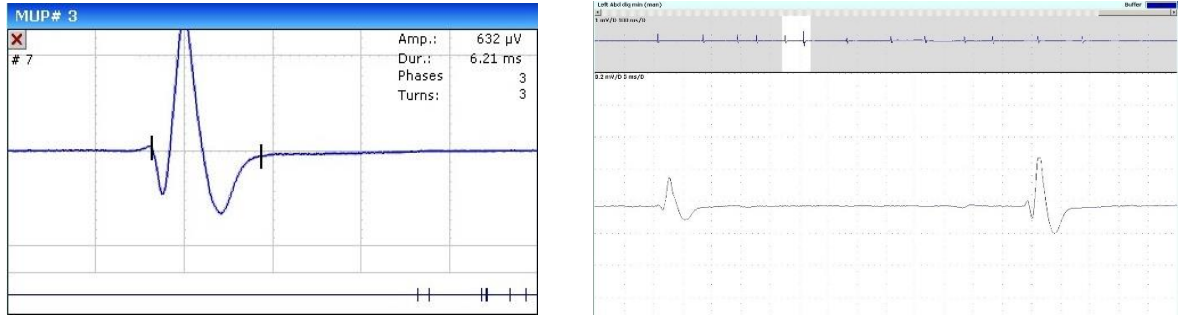
Hasta No	1.konum	2.konum	3. konum	Toplam	süre (ms)	amplitüd (µV)
1	4	13	2	19	$7,3 \pm 1$	814.9 ± 454.7
2	8	8	8	24	6.2 ± 1.9	808 ± 628.6
3	1			1	3.83 ± 0	50 ± 0
4	3	2	7	12	5.6 ± 1.5	594.3 ± 465.7
5	2			2	4.2 ± 2.9	884 ± 953.2
6	2	1	2	5	7.7 ± 2.3	929.6 ± 433.5
7	3	6	5	14	7.64 ± 2	1409.4 ± 1008.8
8	11	1		12	7 ± 1.2	751.8 ± 554.8
9		2	3	5	7.5 ± 2.7	1265.4 ± 833.7
10	6	4	4	14	6.1 ± 1.4	954.4 ± 533.1
11	4	4	5	13	6.5 ± 1.4	733.2 ± 447.2
12	5	3	2	10	9.6 ± 3	1011.5 ± 671.8
13	10			10	5.5 ± 2	925.7 ± 624.6
14	2			2	6.8 ± 0.4	193.5 ± 0.7
15	10			10	7.1 ± 2.1	797.9 ± 676.9
16	9	7	4	20	7.8 ± 2	908 ± 558.6
17	4	5		9	7.4 ± 1.1	1300.8 ± 561.8
18	16			16	6.5 ± 2	1362.1 ± 811.2
19	2				6.5 ± 0.4	193.5 ± 0.7
20	4	2	4	10	$7.2 \pm 1,5$	1633.7 ± 694

Kantitatif MÜP analizi ile kaydedilen MÜP'ler arasında fasiküle eden MÜP olup olmadığı araştırıldı. 20 hastanın 8'inde istemli kasıya katılan FP izlendi. Ancak bu katılım çok düşük bir oranda idi. Fasiküle eden MÜP'lerin en az %0,44'ü en fazla %4,4'ü istemli kasıya katılıyordu. (Bkz: tablo 9).

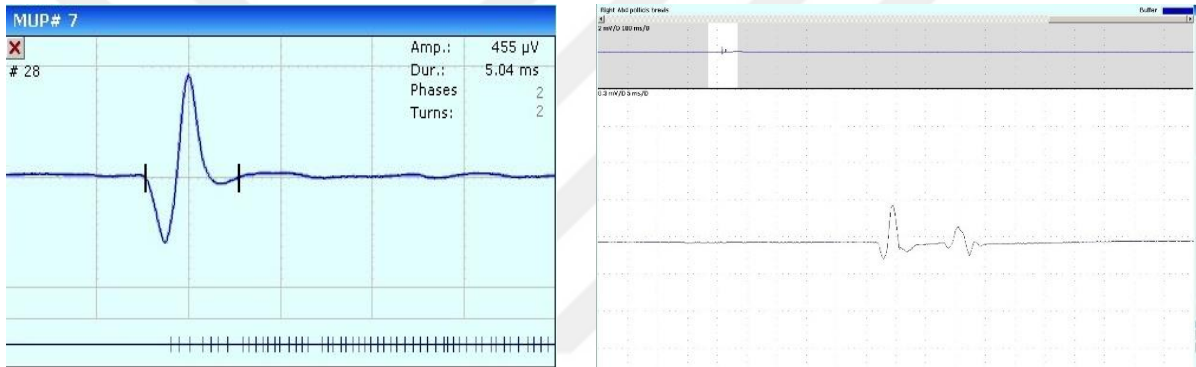
Tablo 9: İstemli kasıya katılan FP kaydedilen hastalar ve kasıya katılan FP sayısı ve yüzdeleri

Hasta no	FP sayısı (iğne toplam)	Kasıya katılan FP sayısı	Kasıya katılan FP yüzdesi (%)
1	227	1	0,44
4	83	2	2,4
7	45	2	4,4
8	55	1	1,8
11	219	1	0,45
16	126	1	0,8
19	116	1	0,9
20	72	1	1,3

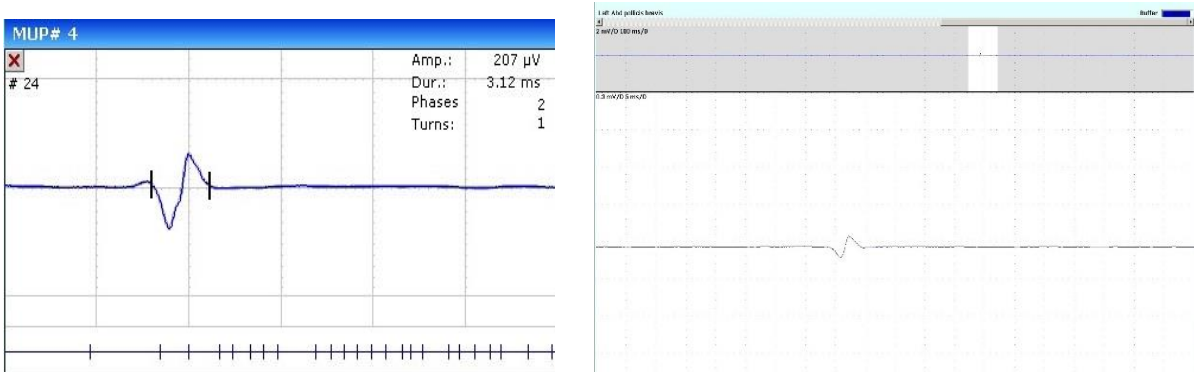
İstemli kası ile ateşlettirebilen FP'nin hepsi basit konfigürasyonda idi. Bkz: şekil 9.1, 9.2, 9.3



Şekil 9.1. Sağda kantitatif MÜP analizi ile kaydedilen MÜP, solda onunla benzer konfigürasyondaki FP.



Şekil 9.2: Sağda kantitatif MÜP analizi ile kaydedilen MÜP, solda onunla benzer konfigürasyondaki FP.



Şekil 9.3: Sağda kantitatif MÜP analizi ile kaydedilen MÜP, solda onunla benzer konfigürasyondaki FP.

5. TARTIŞMA

Fasikülasyonlar patolojik spontan faaliyet olduklarından varlıkları esas olarak iğne elektrot ile araştırılır. Ancak fasikülasyon potansiyelleri ani ve düzensiz ateşlendiklerinden iğne ile FP yakalayabilmek için hastaya yeterli süreyi tanımak gerekir. Bu uğraşı elbette inceleme süresine etki eder. İğne elektrot ile incelemenin süresi arttıkça, işlemin ağrılı oluşundan ötürü hasta uyumu azalır. Ayrıca FP bulabilmek için iğne ile yapılan manipülasyonun artması kas içi kanama riskini arttırabilir. İnvazif bir işlem olduğundan cilt üzerinde döküntü, enfeksiyon bulgusu vs. olduğunda uygulanamaz. FP'lerini non invazif ve ağrısız bir yöntemle kaydedilmenin bir imkanı var mıdır? Bu çalışmada yüzeyel elektrotlar kullanılarak FP'lerinin kayıtlanmasının ALS tanısındaki rolü araştırılmıştır.

Fasikülasyonlar yüzeyel kaslarda olduğunda inspeksiyon ile de izlenebilirler. Cilt üstüne yerleştirilen yüzeyel elektrotlar FP varlığının araştırılmasında kullanılabilir. FP'ler ani, düzensiz MÜP'ler olduklarından özellikle istirahat sağlanabildiğinde, yüzeyel elektrot yardımıyla kolaylıkla saptanabilirler. Bu yöntem ilk olarak Hjorth ve ark. tarafından çok derivasyonlu (multilead) yüzeyel elektrotlar ile aynı anda birden fazla ekstremitede fasikülasyon kaydedilmesi ile gündeme gelmiştir (170). Bu çalışmada muayene ile saptanabilen fasikülasyonlar ile kıyaslandığında multilead yüzeyel elektrotlar ile daha yüksek olasılıkla fasikülasyon potansiyeli yakalanabileceği gösterilmiştir. Muayene edilen kasların %61.6'sında fasikülasyon tespit edilebilirken, aynı kaslara çok derivasyonlu yüzeyel elektrot ile bakıldığında bu oran %95.5'e yükselmiştir (170). Kırk üç tane ALS hastasının katıldığı retrospektif bir çalışmada FP varlığı açısından incelenen vücut bölgelerinin yüzeyel elektrot %82,6'sında FP izlenebiliyorken, aynı bölgelerin inspeksiyonla yalnızca %38,4'ünde fasikülasyon yakalanabilmiştir. İğne elektrot yoluyla yüzeyel elektrot ile kayıt yapılan bölgelerin ancak %42'sinde inceleme yapılabilmektedir. İğne ile %73 oranında FP gösterilebilmiştir. Bu çalışmada yüzeyel EMG ile klinik muayene ve iğne EMG'ye oranla anlamlı düzeyde daha fazla FP yakalanmıştır ($p<0,05$) (171).

Bizim çalışmamızda farklı iğne kayıt noktalarında izlenen toplam fasikülasyon potansiyelleri, yüzeysel kaydedilenlerden sayıca anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,00$). Bu bulgu literatür ile uyumlu değildi (170, 171). Ancak çalışma metodumuz literatürde kullanılanlardan farklı idi. Bizim çalışmamızda standart, eyer şekilli bipolar elektrot ile tek bir kas üzerinde (m. 1. dorsal interosseus) kayıt yapıldı. Ayrıca iğne elektrot ile 3 farklı noktadan toplam 6 dk FP kaydı yapılırken, yüzeysel elektrot ile 2 dk kayıt yapıldı. Ancak literatürle uyumlu olarak iğnenin en az sayıda fasikülasyon potansiyeli kaydettiği pozisyonlar dikkate alındığında, yüzeysel kayıtlama daha yüksek sayıda fasikülasyon fark etti ($p<0,016$). Yani tek bir insersiyon ile yer değiştirmeden kısa süreli olarak FP arandığında iğne elektrotun yüzeysel elektrot ile yakalayabileceğinden daha az sayıda FP tanıtabileceği anlaşıldı. Sonuç olarak kasta iğne ile fasikülasyon arandığında birden fazla noktada ve uzun süreli inceleme yapma gerekliliği bu bulgular ile bir kez daha doğrulanmış oldu.

Yüzeysel kayıtlama ağrısız ve non invazif bir işlem olması nedeniyle her hastaya kolayca uygulanabilir. Ancak yalnızca yüzeysel kaslarda kullanılabilir. İğne kayıtlamasında iğnenin en kör kaldığı noktaya kıyasla yüzeysel elektrot daha fazla fasikülasyon yakalamakla birlikte iğnenin toplamda gördüğü fasikülasyonları görememiştir. Bunda yüzeysel elektrotun derin yerleşimli kas liflerindeki fasikülasyonları kaçırılması rol oynayabilir. Bu nedenle yüzeysel kayıtlama hızlı bir tarama yöntemi olarak düşünülebilirse de tanıda kullanılması şu anda yakın gözükmemektedir.

Fasikülasyonların gösterilmesinde bir diğer non invazif ve ağrısız yüzeysel kayıtlama yöntemi kas USG'sidir. Daha geniş yüzey alanı nedeniyle fasikülasyon yakalayabilme olasılığı daha yüksektir. Kolay ve ucuz olması nedeniyle önemi gittikçe artmaktadır ve klinik kullanımda daha sık karşımıza çıkacağı benzetilmektedir. USG ile kasılma sırasında fasikülasyonların sıklaştığı görülmüştür. Bu durum iki hipotez üzerinden açıklanmaya çalışılmıştır. Birincisi kasılma sırasında fasikülasyonların sıklaşmasının ortamda fazla Ach bulunmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür (139). İkincisi yakalama teoremidir. Yakalama teoremi ilk olarak Bulk ve ark. tarafından tanımlanmıştır. Bir kasın gerginliği (tension) repetitif stiumuluslara süperimpoze olan bir uyarın geldiğinde artar. Bu bir gözlemdir (172). Periferik sinirden kaynaklanan fasikülasyon da kasılma sırasında ardı sıra gelen stimuluslara ortodromik

olarak pozitif, antidromik olarak negatif olarak etki eder. Gerimi iki yönlü olarak değiştirir. Bu da fasikülasyon sırasındaki kontraksiyonda kas gerimini artırır ve kasın boyunu kısaltır. Kontraksiyon olmadan görülemeyecek kadar küçük olan fasikülasyonlar, kontraksiyon sırasında fasikülasyonun gerimi daha da artırıp kas boyunu daha fazla kısaltarak USG ile görünür hale gelebilirler. Fasikülasyonların bu gerim üzerine olan etkileri “Fasikülasyonlar fasikülasyonlarla giden hastalıklarda kas güçsüzlüğünü arttıran bir faktör olabilir mi” sorusunu da sordurmuştur. Bu konuda daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Bizim çalışmamızda FP kaydı için USG kullanılmamıştır. Ancak yüzeysel elektrot gibi ağrısız ve tek seferde daha geniş yüzeyi tarayabiliyor oluşu, iğne elektrot gibi derin yerleşimli kaslardaki FP de yakalayabiliyor oluşu her iki kayıt tekniğinin avantajlarını birleştirmişe benzeyen USG yöntemi ile fasikülasyon çalışmalarında ve klinik uygulamalarda daha sık karşılaştığımızı düşündürmektedir. USG incelemesinin bir diğer avantajı da fasikülasyonları kas kasılı iken de gösterebiliyor oluşudur (139). Oysa iğne elektrot ile patolojik spontan faaliyet bakısı için zaman zaman hastaların uyum sağlamakta zorlanabildikleri istirahat gerekmektedir. Ancak USG de fasikülasyon taramasında hızlı bir tarama yöntemi olarak düşünülebilirse de ALS tanısında elektrofizyolojik incelemeler sadece fasikülasyonların gösterilmesi amacına hizmet etmez. İğne elektromiyografisi ALS tanısı için esas olmalıdır.

Fasikülasyon potansiyellerinin nereden kaynaklandığı Lambert’ten bu yana tartışılmalıdır. Fasikülasyon potansiyellerinin hastalık sürecinde orijin noktasının değişebileceğini iddia eden çalışmalar mevcuttur (156). De Carvalho ve ark. senkron fasikülasyonların sıklığı ile kas tutulumu arasında bir ilişki bulmuşlardır. Senkron fasikülasyon aynı anda ancak farklı motor üniteler tarafından ateşlenen fasikülasyonlara verilen addır. Bizim çalışmamızda kombine fasikülasyonlar olarak gruplandırılan sınıf ile benzeşmektedir ancak karıştırmamak gerekir. Kombine fasikülasyonlar basit ya da kompleks olduğuna bakılmaksızın ateşlenmeleri arasında 10 ms’den kısa süre olan fasikülasyon potansiyelleridir. Senkron olanların ise aynı anda ateşlenmesi gerekmektedir. Farklı motor ünite tarafından ateşlendiklerini göstermek için ise birbirinden farklı iki adet iğne elektrot kullanmak gerekmektedir. De Carvalho ve ark. çalışmalarında birbirinden 1 cm uzaklıktaki iki iğne elektrot ile hafif istemli kasıda bir iğneyle ateşlenen MÜP’leri kaydedebiliyorken diğerinden kaydedilemediğini ve submaksimal elektriksel uyarı ile bir iğne konumunda MÜP ateşlettirebiliyorken

diğerinde ateşlettirilemediğini göstererek kaydettikleri FP'lerinin farklı iki motor üniteye ait olduğunu ispatlamışlardır. Neticede kas gücü korunmuş tibialis anterior kasında ALS hastaları ve benign fasikülasyon sendromlu bireyler ile yaptıkları bu çalışmayla ALS hastalarında kronik reinnervasyon bulgularının izlenmediği kasta, izlenenlere kıyasla iki kat daha sık senkron fasikülasyon kaydetmişlerdir (sırasıyla %27,3, %14,3). Dahası benign fasikülasyon sendromu olan bireylerde ALS grubuna göre daha sık senkron fasikülasyon (%44.9) görüldüğünü göstermişlerdir (155). Norris ve arkadaşlarının 5'i ALS, 1'i servikal miyelopati, 1'i torakal spinal kitlesi olan 7 hastayla yaptıkları bir çalışmada farklı ekstremitelerde aynı kökten innerve olan kaslarda senkron fasikülasyonlar izlemişlerdir (153).

Biz çalışmamızda senkron fasikülasyon varlığını araştırmadık, tek iğne elektrot ile kombine fasikülasyonları ayırt etmeye çalıştık. Ancak hem kombine hem de senkron fasikülasyonların kaynak aldığı yere dair iki kuram mevcuttur: 1) periferik efaptik geçiş, 2) spinal düzey veya daha rostrali.

Periferik efaptik geçiş aksiyon potansiyelinin komşu motor aksonlar arasında normalde mevcut olmayan bir yolla yayılması anlamına gelir. Buna zemin hazırlayan durumun da reinnervasyona ikincil periferik tomurcuklanma yerlerinde olgunlaşmamış akson filizlerinin kolay uyarılabilirliği olduğu öne sürülmüştür. Ancak de Carvelho ve ark. yaptığı çalışmada bu tür bir periferik reinnervasyon görülmeyen benign fasikülasyon sendromunda da senkron fasikülasyon görülmesi üstelik ALS grubuna kıyasen daha sık görülmesi bu kuramı zayıflatmaktadır. Yine Norris ve ark. yaptığı çalışmada farklı ekstremitelerden senkron fasikülasyon kaydedilmesi periferik efaptik geçiş ile senkron fasikülasyon oluşumunu desteklememektedir (153). Ancak reinnervasyon bulgularının geliştiği kasta daha nadir olarak senkron fasikülasyon görülmüş olması, periferik motor akson rezervinin azalmasına, motor aksonların izole kalmasına ve "birbiriyle konuşan motor akson" görülme ihtimalinin azalmasına bağlanmıştır (155). Bu nedenle senkron ve kombine fasikülasyon görülmesinde periferik efaptik geçişin katkısının olmadığı söylenemez.

Spinal düzeyde yahut daha rostralinden bir uyarı ile iki motor ünitenin aynı anda uyarılmasıyla birlikte (senkron) ve art arda (kombine) fasikülasyonlar oluşabileceği de öne sürülmüştür. Norris ve ark. yaptığı bir çalışmada farklı seviyelerden innerve olan kaslarda senkron fasikülasyon görülmemesi senkron fasikülasyon gelişmesinde spinal

düzye bir eksitabilite artışının etken olabileceğini düşündürmüştür (153). Hiç 1. motor nöron bulgusu olmayan benign fasikülasyon sendromunda senkron fasikülasyonların görülmesi, üstelik ALS'ye nazaran daha yoğun görülmesi (155) senkron fasikülasyonlar için supraspinal bir orijin açısından şüphe uyandırıcıdır.

Hirota ve ark. yaptığı bir çalışmada kombine fasikülasyon şu şekilde tanımlanmıştır (140): En az iki tane komponenti (FP) olan, toplam süresi 25 ms'den kısa, her iki komponenti de ayrı ayrı ateşlenebilen ya da bir komponent tek başına ateşlenebiliyorken diğer komponent tek başına değil ancak başka bir kombine fasikülasyon içinde başka bir FP ile birlikte ateşlenebilen kompleks yapıda FP. Bu tür FP'lerin periferik reinnervasyona ya da supraspinal bir uyarıya bağlı olarak gelişebileceği ileri sürülmüştür. Bkz : Şekil 4. Bu çalışmada şekil 4A'da tanımlanan kombine fasikülasyon potansiyelinde ikinci komponent tek başına izlenmez, birinci komponentten daha kısa süreli ve daha düşük amplitüdlü olmalıdır. Periferik efaptik bir uyarı değil reinnervasyon neticesinde gelişir. Bizim çalışmamızda bu fasikülasyonlar satellitli kompleks fasikülasyonlar olarak düşünülmüş ve kombine fasikülasyon olarak değil kompleks fasikülasyon olarak sınıflandırılmıştır. Zira kompleks fasikülasyon reinnervasyona uğramış motor ünite tarafından oluşturulan fasikülasyon olarak tanımlanmıştır. Satellitli olması bizim açımızdan sınıflamada değişiklik yaratmamıştır. 10 numaralı hastamızda satellitli kompleks fasikülasyon örneğinin iğnenin aynı konumunda 39 defa tekrar ettiği görülmüştür. Öncelikle kombine fasikülasyon olabileceği düşünülmüştür. Bu sıklıkta kombine fasikülasyon görülmesi mutad olmadığından yeniden değerlendirilmiş ve her seferinde ilk FP'den sonra gelen daha düşük amplitüdlü ve daha kısa süreli FP satellit olarak değerlendirilmiştir. Satellit FP'nin tek başına ateşlenmediği anlaşılmıştır. Bkz: şekil 8.1, 8.2, 8.3

Şekil 4B'de görüldüğü üzere kombine fasikülasyonun supraspinal bir kaynaktan oluşturulması tek bir ÜMN tarafından birden fazla ön boynuz hücresi uyarabilmesi ile açıklanmaktadır. Bu durumda farklı kombinasyon ve sıra ile iki, üç komponentli kombine fasikülasyonların oluşabileceği öngörülmektedir. Bu fasikülasyonlar tek başlarına da ateşlenebilirler (140).

Hirota ve ark. çalışmasında 17 ALS hastası ve 6 SBMA (Spinobulber müsküler atrofi-Kennedy Hastalığı) hastası çalışmaya katılmıştır. On yedi ALS hastasının 14'ünde kombine fasikülasyon kaydedilmiştir. Ortalaması $4,6 \pm 8,3$ (0-%33) olarak

saptanmıştır (140). Bizim çalışmamızda bu ortalama daha yüksek saptanmakla birlikte $\%7,5 \pm 8,9$ (0-%33,8) sınıflama kriterlerimiz farklı olduğundan karşılaştırmak çok uygun olmayabilir. De Carvalho ve ark. yaptığı çalışmada ALS hastalarında saptanan senkron fasikülasyon oranları ise kronik reinnervasyon olmayan kaslarda $\%27.4$, olanlarda $\%14.3$ düzeylerindedir (155). Ve bizim çalışmamızda saptanan kombine fasikülasyonlardan yüksektir. Ancak kombine ve senkron fasikülasyonlar tam olarak aynı alt sınıf olarak nitelendirilemeyeceğinden karşılaştırmak çok uygun olmayabilir. Hirota ve ark. Kennedy hastalarında 6 hastadan kaydettikleri 304 FP'den yalnızca bir tanesini kombine olarak değerlendirmişlerdir (140). Bu bulgu kombine fasikülasyonların daha çok supraspinal bir orijini olabileceğine destek niteliğindedir, çünkü Kennedy Hastalığı'nda ÜMN tutulumu olmaz (165). Bu bulgu de Carvalho ve ark. benign fasikülasyon sendromunda senkron fasikülasyon saptamaları ile çelişmektedir. Hirota ve ark. ALS'de hastalık süresi, tutulan kastaki denervasyon ve reinnervasyon bulguları ile kombine fasikülasyon görülme sıklığı arasında anlamlı bir bağlantı izlememiştir (140). Yukarda bahsedildiği gibi de Carvalho ve ark. yaptığı çalışmada, ALS grubunda reinnervasyon bulguları gelişmiş olan kaslarda daha az sıklıkta senkron fasikülasyon görülmüştür. Ancak çalışmaya katılan hastalarda kayıt kası olarak seçilen m. tibialis anterior'un MRC'ye göre kas gücü 5 yani tam olma koşulu aranmıştır. Reinnervasyon bulguları EMG ile değerlendirilmiştir. Hastalık başlangıç yerine göre kaslar heterojen tutulduğundan bu çalışmada hastalık süresi ile direkt ilişki kurulduğu söylenemez, ancak o kas için hastalık başlangıç ve seyri konusunda EMG'deki reinnervasyon bulguları zamansal anlam ifade etmektedir. Dolayısıyla hastalık süresi ile indirekt yolla bir ilişki kurulacak olursa Hirota ve ark.'nın aksine de Carvalho grubu hastalık süresi ile senkron fasikülasyonlar arasında ters ilişki bulmuşlardır.

ALS'de fasikülasyonlar hastalığın en erken bulgusu olarak karşımıza çıkabilirler (157). Henüz kas gücü tamken ve EMG ile denervasyon ve reinnervasyon bulgusu yokken fasikülasyon potansiyelleri saptanabilir (156). Bizim çalışmamızda da 20 hastanın 11'inde bu bulguya rastlanmıştır ve literatürle uyumludur. Bu 11 hastanın 8'inde bu bulguya rastlanan kas oranı tüm incelenen kasların $\%25$ 'inden fazladır. Bu hastaların 5 tanesi bulber başlangıçlı, 2 tanesi de çok erken dönemdeki hastalardır. Bu gözlemimiz literatürdeki bulber başlangıçlı ALS hastalarında pozitif diken ve fibrilasyon potansiyellerinden ziyade fasikülasyonların daha sık izlendiği (134,135) ve

fasikülasyon potansiyellerinin erken dönem bulgusu olduğuna dair (156) bilgiler ile örtüşmektedir. Fasikülasyonlar hastalığın ileri dönemlerinde ise azalarak kaybolma eğiliminde olurlar (157). Bu gözlemler araştırmacılara “Fasikülasyonu meydana getiren patogenezi ALS’nin altında yatan esas patogenezi olabilir mi?” sorusunu sordurmuş ve araştırmacıları fasikülasyonların aydınlatılmasıyla hastalığın patogenezinin de aydınlatılacağına inandırmıştır. Bu sayede tedavi seçeneklerine dair çalışmalar da artabilecektir.

Birçok çalışma fasikülasyonun orijin aldığı bölgelerin aydınlatılmasına yoğunlaşmıştır. Bunu araştırırken FP’lerinin hastalık seyri ve kas tutulumunun ciddiyeti ile değiştiğine, dolayısıyla orijin yerlerinin de süreçte değişebileceğine dair kanıtlar bulmuşlardır (6, 148, 156, 157). FP’lerinin kasıya katılım özellikleri de çeşitli yöntemlerle incelenmiş, birbirinden oldukça farklı sonuçlara varılmıştır. Kasıya katılım özelliklerine dayanarak fasikülasyon jeneratörü akson bölgesinin tahmin edilebileceği öne sürülmüştür (148, 156, 157, 173, 174).

De Carvalho ve ark. yaptığı bir çalışmada (157) hastalar 3 farklı gruba ayrılarak incelenmiştir: ALS (28 hasta), fasikülasyonları olan diğer nörolojik hastalıklar (15 hasta) ve benign fasikülasyon sendromu (3 hasta). Birinci ve ikinci gruplar MRC’ye göre kas güçsüzlüğünün derecesine göre yine 3’er gruba ayrılmıştır: A (MRC 5), B (MRC 4), C (MRC 3). Ateşlemeden ateşlemeye amplitüt ve/veya süre parametrelerinde ortalamanın %10’undan fazla değişiklik gösteren FP’leri instabil, göstermeyenler ise stabil olarak betimlenmiştir. Çalışmanın sonucunda MRC’si daha yüksek olan yani henüz hastalıktan daha az etkilenmiş olan kaslarda FP’lerinin ateşlenme frekanslarının daha yüksek olduğunu, yani daha sık FP izlendiğini ve MRC düştükçe pozitif diken ve fibrilasyon potansiyellerinin yoğunluğunun arttığını ve kaydedilen FP’lerinin daha kompleks ve instabil olduğunu görmüşlerdir. Ayrıca instabil FP’lerinin oranı ALS’de %60 iken, diğer nörolojik hastalıklarda %24, benign fasikülasyon sendromunda %0 bulunmuştur. Bizim çalışmamızda fasikülasyonlar stabilitelerine yani ateşlemeden ateşlemeye özelliklerinin değişmesine göre sınıflanmamıştır ancak kompleks ve kombine fasikülasyonların toplam oranı %43’tür ve “instabil” FP olarak sınıflanma olasılığı yüksek olan FP oranı bu çalışmaya göre daha düşük saptanmıştır. Aynı çalışmada kasıya katılım açısından incelendiğinde ALS grubunda stabil FP’lerinin %77’si, instabil FP’lerinin %12’si istemli kası ile ateşlettirilebilmiştir. Stabil

FP'lerindeki kasıya yüksek katılım oranı çalışmamızda kasıya katılan FP'lerinin tamamının basit şekilli olması açısından bizim sonuçlarımızla uyumlu sayılabilecekse de her iki FP türü için de kasıya katılım oranları bizim çalışmamızdan çok daha yüksektir.

Guiloff ve ark tarafından yapılan bir çalışmada (173) 10 tane ALS hastasında makro EMG tekniği ile 200 adet istemli kası ile aktive edilen MÜP ile 211 adet FP kaydedilip, incelenmiştir. 211 FP'nin 22 tanesinin istemli kası ile ateşlendiği makro EMG potansiyellerinin şekil ve diğer parametreler açısından istemli kası ile elde edilenlerle hemen hemen aynı olmasıyla ortaya konmuştur. Çalışmaya alınan 10 hastanın 9'unda istemli kası ile ateşlettirilebilen FP bulunmuştur. Bizim çalışmamızda 20 hastanın 8'inde FP'leri istemli kasıya katılmıştır, bu çalışmayla kıyaslandığında bizim çalışmamızda herhangi bir hastanın istemli kasıya katılan FP sahip olma ihtimali daha düşük bulunmuştur. Tüm fasikülasyonların %10'u istemli kasıya katılırken, hasta başına kasıya katılım oranları %4,8-20 arasında değişmektedir. Bizim çalışmamızda bu oran %0,4-4 arasında değişmektedir ve yine bu çalışmadaki sonuca göre daha düşüktür. Ancak bu çalışmada makro EMG yöntemi uygulanmıştır, hasta başına kaydedilen FP sayısı 19-24 arasında değişmektedir. Yani inceleme belirli bir sürede kaydedilen FP'leri ile yapılmamıştır. Hedeflenen sayıda FP elde edilene kadar işleme devam edilmiştir. Fark bu nedenle olabilir. Guiloff ve ark. yaptığı çalışma sonucunda elde edilen bir başka bulgu ise kasıya katılmayan FP'nin tek lif pik sayısının daha yüksek oluşudur. Bunu terminal mikroanatominin reinervasyona sekonder değişmesine bağlı olarak daha yüksek pik sayısı gösteren FP'lerinin dallanma bölgelerinin daha distalinden yani terminal aksonal sonlanma bölgelerinden kaynaklanmış olduğuna yormuşlardır. Kasıya katılan FP'nin ise dallanma bölgesinden yahut daha üstünden kaynaklanacağını, bunun istemli kası ile elde edilen MÜP'ün FP ile aynı konfigürasyonda olmasını sağlayacağını öne sürmüşlerdir. Eğer makro EMG elektrodunu daha distal dalların innerve ettiği kas liflerine yerleştirmeyi başarabilecek olsak kaydedilecek bu potansiyellerin daha düşük amplitüdlü olacağını ve kasıya katılmayan FP'leri ile benzer konfigürasyonda olacağını yani kasıya katılmadığı düşünülen FP'lerin kasıya katıldıklarının bu yolla gösterilebileğini iddia etmişlerdir. Tek lif spike sayısı hariç kasıya katılmayan FP'lerinin süre, amplitüt ve alan özellikleri bakımından kasıya katılan FP ve istemli kasıda elde edilen MÜP'lerin makro EMG parametreleri ile benzer olmasını, yukarda bahsedildiği gibi düşük amplitüdlü olmayışını ise mikroanatominin değişmesine bağlı

çoklu FP jeneratörü varlığına ve efaptik geçişe bağlamışlardır. Bazı kasıya katılmayan FP'lerinin ise kası şiddetinin arttırılarak kasıya katılabileceğini söylemişlerdir. Ancak kası şiddetini belirli bir izovolümetrik kası oranına sadık kalarak yaptırdıklarından bunu sınamamışlardır. Bu bulgular Denny-Brown ve ark.'nın hafif istemli kası ile FP'lerinin istemli kasıya katılabilecekleri ancak kası şiddetinin artmasıyla FP'lerin kasıya katılımının olmayacağını söyledikleri çalışma ile çelişmektedir (138). Bizim çalışmamızda kası şiddeti standardize edilmediğinden hafif yahut şiddetli kasıda kasıya katılım açısından yorum yapılamaz.

Janko ve ark. yaptığı bir çalışmaya 17 tane ALS hastası katılmıştır (174). Bu çalışmada tek lif EMG ile fasikülasyonların ateşlemeden ateşlemeye şeklinin, faz sayısının değişip değişmediği, jitter artışı ve blok olup olmadığı araştırılmıştır. Hastalar ateşlemeden ateşlemeye FP'nin konfigürasyonunda değişiklik olmayan FP'lerinin stabil, biraz değişiklik olanları orta instabil, ateşlemeden ateşlemeye komponentlerin zamansal dizilimi dahil birçok özelliği değişen FP'leri ise instabil olarak sınıflandırmışlardır. Her üç sınıfta da jitter artışı gözlenmiştir. Bu artışın büyüklüğü instabil gruba gidildikçe artmıştır. Ve instabil FP'leri daha çok güçsüz kaslarda izlenmiştir (174). Bu bulgu fasikülasyonların öz nitelikleriyle hastalık süresi ve kas tutulumunun ciddiyeti arasındaki ilişkiye bir kez daha dikkat çekmiştir. Bu çalışmada ayrıca 10 adet FP'nin çeşitli kası şiddetleriyle kasıya katılıp katılmadığına bakılmıştır. Ancak hiçbir FP istemli kası ile ateşlettirilememiştir (174). Bu çalışmanın yapıldığı dönemde fasikülasyonların orijin aldığı yerin motor akson olup olmadığının araştırılması nedeniyle bu durum Janko ve ark. beklenenin dışında bir bulgu olmuştur. Zira onlara göre FP motor aksondan kaynaklanıyorsa aynı konfigürasyonla istemli kasıda da ateşlenebilmelidir. Bunu kanıtlamak amacıyla kas içi elektriksel uyarımla FP'in ateşlettirilip ateşlettirilemeyeceği denenmiş ve 10 adet FP'nin hepsi, instabil olanlar dahil olmak üzere elektriksel uyarı ile ateşlettirilebilmişlerdir. Fasikülasyonların istemli kasıya katılmıyor oluşu çalışmamızdaki düşük katılım oranları ile benzeşmekle birlikte yine uygulanan teknik çalışmamızdakinden farklı olduğundan bu bulguya temkinli yaklaşmak gerekir. Bizim çalışmamızda elektriksel uyarı ile FP'lerinin ateşlenip ateşlenmediği sınanmamıştır.

Yine Conradi ve ark. (148) çalışmada fasiküle eden 20 adet MÜ'nin hepsinin istemli kası ile ateşlettirilebileceğini göstermişlerdir. FP'lerinin istemli kasıya %100 katılım oranı çalışmamızla uyumsuzdur.

De Carvalho ve ark. yaptığı 60 tane ALS hastasının katıldığı bir çalışmada 104 adet bulber, 405 ekstremit kası incelenmiş ve kaslar denervasyon potansiyellerinin yoğunluğuna göre düşükten yükseğe A,B,C,D şeklinde 4 gruba ayrılmıştır (156). Bulber kaslarda hiç pozitif diken ve fibrilasyon potansiyeli izlenmezken FP görülmüş. Hiç denervasyon olmayan A grubu kaslarda %40 oranında FP izlenmiş, B grubu kaslarda ise %10 oranında pozitif diken ve fibrilasyon potansiyeli izlenirken %50 oranında FP kaydedilmiş. Devamında C ve D grubu kaslarda denervasyon potansiyelleri arttıkça kas daha güçsüz ve FP bakımından daha fakir olarak izlenmiş. Aynı çalışmada makro EMG yöntemiyle FP'lerinin özellikleri irdelenmiştir. Daha erken dönemdeki kas gücü korunmuş, pozitif diken ve fibrilasyon potansiyeli izlenmeyen kaslardaki FP'leri basit konfigürasyonlu ve istemli kası ile ateşlettirilebiliyorken (oran belirtilmemiş), daha ileri dönemdeki kaslarda izlenen FP'lerin daha kompleks yapıda olduğu ve istemli kası ile basit şekilli olanlara nazaran daha az istemli kasıya katıldığı gözlenmiştir (oran belirtilmemiş). Bir başka gözlem ise basit şekilli FP'lerinin hemen hemen her zaman aynı konfigürasyonda ve tam bir motor üniteyi temsil eder şekilde ateşlenmesine karşılık kompleks yapıda olanların bazı parçalarının istemli ateşlenen MÜP'lerin içinde görülebildiği olmuştur. Buradan yola çıkarak Janko ve arkadaşlarının çalışmasında belirtildiği gibi (174) basit şekilli fasikülasyonların daha proksimal bölümlerden hatta belki spinal ön boynuz hücrelerinden, kompleks yapıda olanların ise reinnervasyon nedeniyle immatür olan aksonal sonlanma noktalarından kaynaklanması gerektiği öne sürülmüştür. Yani hastalık sürecinde FP jeneratörünün değiştiği iddia edilmiştir. Aynı çalışmada (156) transkranyal manyetik uyarı (TMS) ile 13 hastadan toplam 16 FP elde edilmiştir. Elde edilen FP'lerinin tamamı basit yapıdadır. Daha ileri evrelerdeki kaslardan da kaydedilen FP'leri yine basittir. Bazı TMS ile uyarılabilen FP'leri hafif istemli kası ile ateşlettirilemediği gözlenmiştir. Bunun anlamı kortikomotor nöron ile ön boynuz hücresinin arasındaki iletişim bir şekilde bozukken, TMS ile bu iletişimsizliğin yapay olarak düzeltilebiliyor olması olabilir. Yani FP oluşturacak kadar “hasta” spinal ön boynuz hücresi, arazi nedeniyle fasiküle ediyor ancak 1. motor nöronun “sözünü” dinlemiyor olabilir. Başka bir açıdan bakacak olursak “hasta” olan 1. motor nöron olabilir, istemli kasıda gerektiği gibi spinal ön boynuz hücresini uyaramaz ancak TMS

ile bu uyartılma kusuru ortadan kaldırılmış olabilir. Başka TMS çalışmalarında da ALS hastalarında basit şekilli FP'lerinin ateşlettirilebildiklerini ancak kompleks yapıda olanların ateşlettirilemediklerini göstermişlerdir (158, 161, 175). Bizim çalışmamızda da istemli kasıda kaydedilen FP'lerinin tamamı basit konfigürasyonlu olanlardır.

İstemli kas kasılması için, aksiyon potansiyelinin ÜMN'de oluşturulup AMN'nin hücre gövdesi ve akson kökünden dendritlerine iletilmesi gerekir. Proksimaldeki yapılar aksiyon potansiyeli oluşumu için esastır. Araştırmacılar (156, 157, 173, 174) basit yapı, stabil FP'lerinin istemli kası ile ateşlettirilebiliyor oluşunu FP oluşumu için gereken aksiyon potansiyelinin hücre gövdesi, akson kök ve distal dallanma bölgesine kadar olan bölgede düzensiz ve spontan eksitabiliteye bağlı gelişmesine dayandırmışlardır. Ancak çalışmamızda kasıya katılan FP'lerinin hepsi basit olsa da tüm FP'lerinin %57'lik bir kısmını oluşturan basit FP'lerinin kasıya katılım oranı çok düşüktür. Pekala kasıya katılmayan basit FP'leri nereden kaynaklanmaktadır? Bu iki şekilde açıklanabilir: 1) Kolay uyarılabilirliğe bağlı olarak ortaya çıkan FP'i oluşturan AMN'un, ÜMN'dan komut geldiğinde daha kolay kasıya katılabilir olduğuna yönelik yanlış bir beklenti olabilir ancak eksitabilite artışı bir patolojiye ikincil geliştiğinden bu AMN gövdesinin gelen "drive" komutuna sıklıkla yanıt veremiyor olması daha makuldür. 2) Basit fasikülasyonlar araştırmacıların belirttiği gibi proksimalden değil, reinnervasyona uğramış motor ünitenin distal akson sonlanma bölgelerinden kaynaklanıyor olabilir. Ya da reinnervasyona uğramış motor ünitenin proksimalinden başlayan aksiyon potansiyeli immatür filizlenmelerin bir kısmından iletilebiliyorken bir kısmında bloğa uğrayıp iletilemiyor olabilir. Bkz: şekil 5,6. Biz çalışmamızda FP stabilitesinin değerlendirmedik ancak araştırmacılar (157, 174) basit FP'lerinin immatur dallanma bölgelerinden kaynaklanmış olsalar ateşlemeden ateşlemeye stabil kalmayacağına işaret eden bulgular sunmuşlardır. Kompleks fasikülasyonların kaynağını distal filizlenme bölgelerine lokalize ederken de stabilite üzerinden kanıtlar sunmuşlardır, kompleks FP oluşumu için efaptik geçişi suçlamışlardır (148, 156, 173). Ancak kompleks fasikülasyonların oranını düşünecek olursak (bizim çalışmamızda %37) bu sıklıkta efaptik geçiş beklenenden yüksektir. O halde fasikülasyon şekli jeneratörün yeriyle birlikte belki de yerinden ziyade jeneratör vazifesi gören motor nöronun ne denli hasta olduğuyula ilişkili olabilir. Yani reinnerve olmuş MÜP'e benzeyen kompleks fasikülasyon daha evvel sağlıklıyken yakındaki denerve kas liflerini

innerve etmeye başlamış motor ünitenin “hastalanarak” proksimal akson bölgesinden başlayan ateşlemeyle fasiküle etmesiyle oluşuyor olabilir. Bkz: şekil 5,6

Çalışmamızda da saptadığımız gibi kompleks fasikülasyonların istemli kasıya katılmıyor olması kritik patolojik düzeyin aşılmasından kaynaklanıyor olabilir. Yani hastalığın başlangıcında sadece fasiküle edecek kadar hasta olan motor ünite, patolojinin ilerlemesi ile bir yandan reinnervasyona gider diğer yandan artık istemli kası için komut alamayacak kadar uyarılma kusuru göstermeye başlar. Buradan fasikülasyonun kasıya katılım niteliklerine bakarak hastalık evresinin tahmin edilebileceği sonucu çıkarılabilir. Pozitif diken ve fibrilasyon potansiyellerinin yoğun olarak izlendiği zayıf kaslarda fasikülasyon sıklığının azalması yeni hastalanacak motor ünite kalmadığında fasikülasyonun seyrekleşmesi tarafımıza ALS’de ilk gerçekleşenin iyon kanalı değişiklikleri ve buna bağlı membran dinlenim potansiyelinin kolay uyarılabilirlik lehine bozulması olabileceğini düşündürmüştür.

Fasikülasyonların erken tanındaki önemi vurgulanırken Awaji kriterlerinde FP’lerinin instabil ve kompleks yapıda olanlarının ALS’yi destekler nitelikte olduğuna vurgu yapılmıştır (5). Bu öz nitelik birçok çalışmada edinilen bilgilere dayandırılmıştır (6, 157, 159). Ancak çalışmamızda FP stabilitesi irdelenmemiş olmakla birlikte basit fasikülasyonlar %57 oranında kaydedilirken, kompleks (%36) ve kombine fasikülasyonlar (%7) %43 civarındadır. Çoğu çalışmada ALS fasikülasyonları kompleks yapıda olur dense de Mills ve arkadaşlarının çalışmasındaki bulgular bizimkinde olduğu gibi diğer literatürle çelişmektedir (160). Bu ekip benign fasikülasyon sendromunda ALS’de olduğu kadar sık kompleks ve instabil FP tespit etmiştir. Her ne kadar ALS’de fasikülasyonlar kompleks olma eğilimindedir dense de basit ve kompleks fasikülasyonların kasıya katılım oranlarına yönelik yapılan çalışmaların varlığı basit ve stabil fasikülasyon gördüğünde araştırmacıların ALS dışı hastalıkları rahatlıkla düşünmediklerini göstermektedir

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çalışmamız ile şu sonuçlara varılmıştır:

- 1) Yüzeysel elektrot cilde yakın yerleşimli kaslarda, özellikle tetkike uyumu düşük olan hastalarda FP'lerinin hızlı taranması için ağrısız, non invazif ideal bir yöntemdir. Ancak ALS tanısında FP'leri dahil tüm denervasyon potansiyellerinin tespiti için iğne elektromiyografisi esastır. İğne elektrodun en az fasikülasyon yakaladığı nokta ile yüzeysel elektrot tarafından tanınabilen FP sayıları karşılaştırıldığında yüzeysel elektrot üstün gelmiştir. Bunun anlamı ALS'de yüzeysel elektrot ile FP aramanın daha uygun olduğu değil, iğne elektrot ile patolojik spontan faaliyet arandığında hastaya yeterli süreyi vermenin ve birden fazla noktada tarama yapmaya gayret etmenin gerektiğidir.
- 2) Awaji-Shima kriterlerinde FP'lerinin ALS'nin erken tanısındaki yeri FP'lerinin öz niteliklerine dayandırılmıştır. Kompleks yapıda ve instabil FP'nin benign hastalıklardan ziyade ALS'ye işaret edeceği belirtilmiştir. Ancak çalışmamızda en sık kaydedilen FP'leri basit yapıda olanlardır. Bu da göstermektedir ki; klinisyenler ALS tanısını koyarken önce klinik sağduyusuna başvurmalı, EMG bulgularını muayene ve öykü ile edindiği bilgilerle birlikte değerlendirmelidir. FP öz nitelikleri ALS patogenezinin yönelik birçok ipucu sunsa da tanıda tek başına ayağımızı dayamak için yetersizdir.
- 3) Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak pozitif diken ve fibrilasyonlardan daha erken olarak fasikülasyonların izlendiği, dahası bunun bulber başlangıçlı ALS'de daha sık olduğu gözlenmiştir. Bu nedenle Awaji kriterlerinin özellikle bulber başlangıçlı ALS için tanıda duyarlılığı arttırmadaki gücü bizim çalışmamızda elde ettiğimiz veriler ışığında da bir kez daha gösterilmiştir.
- 4) Çalışmamızda fasikülasyonların istemli kası ile nadiren ateşlettirilebildikleri görülmüştür. Fasikülasyonların motor nöron akson ya da dallarından kaynaklandığı düşünülse de henüz fasikülasyonun tam olarak nereden ilk olarak ortaya çıktığı tartışma konusudur. Kasıya katılmayan ancak fasiküle eden motor

ünitede hastalık, akson kökü yahut nöron gövdesindeki hipereksitablite olmalıdır. Dahası fasikülasyonların ÜMN'den mi AMN'den mi kaynaklandığı da belirsizdir. Pekala fasiküle eden ancak kasiya katılmayan motor ünitede sorun ÜMN'nin ateşletme kusuru olabilir. Yani kusurlu ateşletme fasikülasyona yol açar, ancak istemli kasiya yeterli olmaz denebilir. Rutin elektrofizyoloji çalışmaları ÜMN tutulumunda fazla bilgi vermez. ALS'de görülen fasikülasyonların ÜMN tutulumuna işaret eden özellikleri bu konuda yeni bir bakış açısı kazandırabilir.

- 5) Çalışmamızda elde ettiğimiz bulguların ALS'ye özgü olup olmadığını sınamak için polinöropati, radikülopati ve benign fasikülasyon sendromlu hastalarda da fasikülasyon kaydı ve kantitatif MÜP analizi ile fasikülasyonların ALS hastalarındakine benzer şekilde istemli kasiya katılıp katılmadıklarını araştırmak, fasikülasyon alt tipi oranlarının hastalık türü, süresi ve kas tutulum şiddeti ile ilişkisini irdelemek planlarımız arasındadır.

7. KAYNAKLAR

1. Rowland LP, Shneider NA. Amyotrophic lateral sclerosis. *N Engl J Med* 2001; 344(22): 1688-700. 2001/06/02. doi: 10.1056/NEJM200105313442207.
2. Kiernan MC, Vucic S, Cheah BC, Turner MR, Eisen A, Hardiman O, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet* 2011; 377(9769): 942-55. 2011/02/08. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61156-7.
3. Brooks BR. El Escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Subcommittee on Motor Neuron Diseases/Amyotrophic Lateral Sclerosis of the World Federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Diseases and the El Escorial "Clinical limits of amyotrophic lateral sclerosis" workshop contributors. *J Neurol Sci* 1994; 124 Suppl: 96-107. 1994/07/01.
4. Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL, World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron D. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2000; 1(5): 293-9. 2001/07/24.
5. 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. 2008/01/01. doi: 10.1016/j.clinph.2007.09.143.
6. Trojaborg W, Buchthal F. Malignant and benign fasciculations. *Acta Neurologica Scandinavica* 1965; 41(S13): 251-4.
7. Lambert E, Mulder D. Electromyographic studies in amyotrophic lateral sclerosis. *Proceedings of the staff meetings Mayo Clinic*. 1957 p. 441.
8. Chio A. ISIS Survey: an international study on the diagnostic process and its implications in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol* 1999; 246 Suppl 3: III1-5. 2000/01/13.
9. Swash M. Early diagnosis of ALS/MND. *J Neurol Sci* 1998; 160 Suppl 1: S33-6. 1998/12/16.
10. Costa J, Swash M, de Carvalho M. Awaji criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis:a systematic review. *Arch Neurol* 2012; 69(11): 1410-6. 2012/08/16. doi: 10.1001/archneurol.2012.254.
11. 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.

12. Abhinav K, Stanton B, Johnston C, Hardstaff J, Orrell RW, Howard R, et al. Amyotrophic lateral sclerosis in South-East England: a population-based study. The South-East England register for amyotrophic lateral sclerosis (SEALS Registry). *Neuroepidemiology* 2007; 29(1-2): 44-8. 2007/09/28. doi: 10.1159/000108917.
13. Logroscino G, Traynor BJ, Hardiman O, Chiò A, Mitchell D, Swingler RJ, et al. Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Europe. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2010; 81(4): 385-90.
14. O'Toole O, Traynor BJ, Brennan P, Sheehan C, Frost E, Corr B, et al. Epidemiology and clinical features of amyotrophic lateral sclerosis in Ireland between 1995 and 2004. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2008; 79(1): 30-2.
15. Turner MR, Barnwell J, Al-Chalabi A, Eisen A. Young-onset amyotrophic lateral sclerosis: historical and other observations. *Brain* 2012; 135(9): 2883-91.
16. Pablo J, Banack S, Cox P, Johnson T, Papapetropoulos S, Bradley WG, et al. Cyanobacterial neurotoxin BMAA in ALS and Alzheimer's disease. *Acta Neurologica Scandinavica* 2009; 120(4): 216-25.
17. Armon C. An evidence-based medicine approach to the evaluation of the role of exogenous risk factors in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroepidemiology* 2003; 22(4): 217-28.
18. Chio A, Benzi G, Dossena M, Mutani R, Mora G. Severely increased risk of amyotrophic lateral sclerosis among Italian professional football players. *Brain* 2005; 128(3): 472-6.
19. Gößwald A, Schienkiewitz A, Nowossadeck E, Busch M. Prevalence of myocardial infarction and coronary heart disease in adults aged 40–79 years in Germany. Results of the German health interview and examination survey for adults (DEGS1) Antje Goesswald. *European Journal of Public Health* 2013; 23(suppl_1).
20. Ingre C, Roos PM, Piehl F, Kamel F, Fang F. Risk factors for amyotrophic lateral sclerosis. *Clinical epidemiology* 2015; 7: 181.
21. Berger M, Kopp N, Vital C, Redl B, Aymard M, Lina B. Detection and cellular localization of enterovirus RNA sequences in spinal cord of patients with ALS. *Neurology* 2000; 54(1): 20-.
22. Wang W, Zhang F, Li L, Tang F, Siedlak SL, Fujioka H, et al. MFN2 couples glutamate excitotoxicity and mitochondrial dysfunction in motor neurons. *Journal of Biological Chemistry* 2015; 290(1): 168-82.
23. Morozova N, Weisskopf MG, McCullough ML, Munger KL, Calle EE, Thun MJ, et al. Diet and amyotrophic lateral sclerosis. *Epidemiology* 2008; 19(2): 324-37.
24. Chen S, Sayana P, Zhang X, Le W. Genetics of amyotrophic lateral sclerosis: an update. *Molecular neurodegeneration* 2013; 8(1): 28.
25. Fukai T, Ushio-Fukai M. Superoxide dismutases: role in redox signaling, vascular function, and diseases. *Antioxidants & redox signaling* 2011; 15(6): 1583-606.

26. Rosen DR, Siddique T, Patterson D, Figlewicz DA, Sapp P, Hentati A, et al. Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature* 1993; 362(6415): 59.
27. Hill SJ, Mordes DA, Cameron LA, Neuberg DS, Landini S, Eggan K, et al. Two familial ALS proteins function in prevention/repair of transcription-associated DNA damage. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2016; 113(48): E7701-E9.
28. Neumann M, Sampathu DM, Kwong LK, Truax AC, Micsenyi MC, Chou TT, et al. Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Science* 2006; 314(5796): 130-3.
29. Warraich ST, Yang S, Nicholson GA, Blair IP. TDP-43: a DNA and RNA binding protein with roles in neurodegenerative diseases. *The international journal of biochemistry & cell biology* 2010; 42(10): 1606-9.
30. Bäumer D, Talbot K, Turner MR. Advances in motor neurone disease. *Journal of the Royal Society of Medicine* 2014; 107(1): 14-21.
31. Kwiatkowski TJ, Bosco D, Leclerc A, Tamrazian E, Vanderburg C, Russ C, et al. Mutations in the FUS/TLS gene on chromosome 16 cause familial amyotrophic lateral sclerosis. *Science* 2009; 323(5918): 1205-8.
32. Greenway MJ, Andersen PM, Russ C, Ennis S, Cashman S, Donaghy C, et al. ANG mutations segregate with familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Nature genetics* 2006; 38(4): 411.
33. Zufiria M, Gil-Bea FJ, Fernandez-Torron R, Poza JJ, Munoz-Blanco JL, Rojas-Garcia R, et al. ALS: a bucket of genes, environment, metabolism and unknown ingredients. *Progress in neurobiology* 2016; 142: 104-29.
34. Bonafede R, Mariotti R. ALS pathogenesis and therapeutic approaches: the role of mesenchymal stem cells and extracellular vesicles. *Frontiers in cellular neuroscience* 2017; 11: 80.
35. Forsberg K, Andersen PM, Marklund SL, Brännström T. Glial nuclear aggregates of superoxide dismutase-1 are regularly present in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Acta neuropathologica* 2011; 121(5): 623-34.
36. Boillée S, Velde CV, Cleveland DW. ALS: a disease of motor neurons and their nonneuronal neighbors. *Neuron* 2006; 52(1): 39-59.
37. Chung MJ, Suh Y-L. Ultrastructural changes of mitochondria in the skeletal muscle of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Ultrastructural pathology* 2002; 26(1): 3-7.
38. Ferraiuolo L, Kirby J, Grierson AJ, Sendtner M, Shaw PJ. Molecular pathways of motor neuron injury in amyotrophic lateral sclerosis. *Nature Reviews Neurology* 2011; 7(11): 616.
39. Bergemalm D, Jonsson PA, Graffmo KS, Andersen PM, Brännström T, Rehnmark A, et al. Overloading of stable and exclusion of unstable human superoxide dismutase-1 variants in mitochondria of murine amyotrophic lateral sclerosis models. *Journal of Neuroscience* 2006; 26(16): 4147-54.

40. Liu J, Lillo C, Jonsson PA, Velde CV, Ward CM, Miller TM, et al. Toxicity of familial ALS-linked SOD1 mutants from selective recruitment to spinal mitochondria. *Neuron* 2004; 43(1): 5-17.
41. Pasinelli P, Houseweart MK, Brown RH, Jr., Cleveland DW. Caspase-1 and -3 are sequentially activated in motor neuron death in Cu,Zn superoxide dismutase-mediated familial amyotrophic lateral sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97(25): 13901-6. 2000/11/30. doi: 10.1073/pnas.240305897.
42. Wiedemann FR, Winkler K, Kuznetsov AV, Bartels C, Vielhaber S, Feistner H, et al. Impairment of mitochondrial function in skeletal muscle of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of the neurological sciences* 1998; 156(1): 65-72.
43. Bernard-Marissal N, Moumen A, Sunyach C, Pellegrino C, Dudley K, Henderson CE, et al. Reduced calreticulin levels link endoplasmic reticulum stress and Fas-triggered cell death in motoneurons vulnerable to ALS. *Journal of Neuroscience* 2012; 32(14): 4901-12.
44. Magrané J, Manfredi G. Mitochondrial function, morphology, and axonal transport in amyotrophic lateral sclerosis. *Antioxidants & redox signaling* 2009; 11(7): 1615-26.
45. Sheng Z-H, Cai Q. Mitochondrial transport in neurons: impact on synaptic homeostasis and neurodegeneration. *Nature Reviews Neuroscience* 2012; 13(2): 77.
46. Deng H-X, Hentati A, Tainer JA, Iqbal Z, Cayabyab A, Hung W-Y, et al. Amyotrophic lateral sclerosis and structural defects in Cu, Zn superoxide dismutase. *Science* 1993; 261(5124): 1047-51.
47. Borchelt DR, Lee MK, Slunt HS, Guarnieri M, Xu Z-S, Wong PC, et al. Superoxide dismutase 1 with mutations linked to familial amyotrophic lateral sclerosis possesses significant activity. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1994; 91(17): 8292-6.
48. Beckman JS, Estévez AG, Crow JP, Barbeito L. Superoxide dismutase and the death of motoneurons in ALS. *Trends in neurosciences* 2001; 24(11): S15-S20.
49. Zarei S, Carr K, Reiley L, Diaz K, Guerra O, Altamirano PF, et al. A comprehensive review of amyotrophic lateral sclerosis. *Surgical neurology international* 2015; 6.
50. Bacman SR, Bradley WG, Moraes CT. Mitochondrial involvement in amyotrophic lateral sclerosis. *Molecular neurobiology* 2006; 33(2): 113-31.
51. Tohgi H, Abe T, Yamazaki K, Murata T, Ishizaki E, Isobe C. Remarkable increase in cerebrospinal fluid 3-nitrotyrosine in patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Annals of neurology* 1999; 46(1): 129-31.
52. Julien J-P. Amyotrophic lateral sclerosis: unfolding the toxicity of the misfolded. *Cell* 2001; 104(4): 581-91.
53. Julien J-P. Neurofilament functions in health and disease. *Current opinion in neurobiology* 1999; 9(5): 554-60.

54. Xiao S, McLean J, Robertson J. Neuronal intermediate filaments and ALS: a new look at an old question. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease* 2006; 1762(11-12): 1001-12.
55. Perrot R, Eyer J. Neuronal intermediate filaments and neurodegenerative disorders. *Brain research bulletin* 2009; 80(4-5): 282-95.
56. Xu Z, Cork LC, Griffin JW, Cleveland DW. Increased expression of neurofilament subunit NF-L produces morphological alterations that resemble the pathology of human motor neuron disease. *Cell* 1993; 73(1): 23-33.
57. Tomkins J, Usher P, Slade JY, Ince PG, Curtis A, Bushby K, et al. Novel insertion in the KSP region of the neurofilament heavy gene in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Neuroreport* 1998; 9(17): 3967-70.
58. Clement A, Nguyen M, Roberts E, Garcia M, Boillee S, Rule M, et al. Wild-type nonneuronal cells extend survival of SOD1 mutant motor neurons in ALS mice. *science* 2003; 302(5642): 113-7.
59. Zhao W, Beers DR, Appel SH. Immune-mediated mechanisms in the pathoprogession of amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Neuroimmune Pharmacology* 2013; 8(4): 888-99.
60. Howland DS, Liu J, She Y, Goad B, Maragakis NJ, Kim B, et al. Focal loss of the glutamate transporter EAAT2 in a transgenic rat model of SOD1 mutant-mediated amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2002; 99(3): 1604-9.
61. Komine O, Yamanaka K. Neuroinflammation in motor neuron disease. *Nagoya journal of medical science* 2015; 77(4): 537.
62. Lepore AC, Rauck B, Dejea C, Pardo AC, Rao MS, Rothstein JD, et al. Focal transplantation-based astrocyte replacement is neuroprotective in a model of motor neuron disease. *Nature neuroscience* 2008; 11(11): 1294.
63. De Vos KJ, Chapman AL, Tennant ME, Manser C, Tudor EL, Lau K-F, et al. Familial amyotrophic lateral sclerosis-linked SOD1 mutants perturb fast axonal transport to reduce axonal mitochondria content. *Human molecular genetics* 2007; 16(22): 2720-8.
64. De Vos K, Severin F, Van Herreweghe F, Vancompernelle K, Goossens V, Hyman A, Grooten J. Tumor necrosis factor induces hyperphosphorylation of kinesin light chain and inhibits kinesin-mediated transport of mitochondria *J Cell Biol* 2000; 149: 1207-14.
65. Kiaei M, Kipiani K, Calingasan NY, Wille E, Chen J, Heissig B, et al. Matrix metalloproteinase-9 regulates TNF- α and FasL expression in neuronal, glial cells and its absence extends life in a transgenic mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Experimental neurology* 2007; 205(1): 74-81.
66. Tortarolo M, Veglianesi P, Calvaresi N, Botturi A, Rossi C, Giorgini A, et al. Persistent activation of p38 mitogen-activated protein kinase in a mouse model of familial amyotrophic lateral sclerosis correlates with disease progression. *Molecular and Cellular Neuroscience* 2003; 23(2): 180-92.

67. Pringle C, Hudson A, Munoz D, Kiernan J, Brown W, Ebers G. Primary lateral sclerosis: clinical features, neuropathology and diagnostic criteria. *Brain* 1992; 115(2): 495-520.
68. Singer MA, Statland JM, Wolfe GI, Barohn RJ. Primary lateral sclerosis. *Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine* 2007; 35(3): 291-302.
69. Mitsumoto H, Nagy PL, Gennings C, Murphy J, Andrews H, Goetz R, et al. Phenotypic and molecular analyses of primary lateral sclerosis. *Neurology Genetics* 2015; 1(1): e3.
70. 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.
71. 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.
72. Sabatelli M, Zollino M, Luigetti M, Grande AD, Lattante S, Marangi G, et al. Uncovering amyotrophic lateral sclerosis phenotypes: clinical features and long-term follow-up of upper motor neuron-dominant ALS. *Amyotrophic Lateral Sclerosis* 2011; 12(4): 278-82.
73. Rajabally YA, Hbabbih M, Abbott RJ. Hemiplegic ALS: mills syndrome. *Neurology* 2005; 64(11): 1984-5.
74. Turner M, Gerhard A, Al-Chalabi A, Shaw C, Hughes R, Banati R, et al. Mills' and other isolated upper motor neurone syndromes: in vivo study with 11C-(R)-PK11195 PET. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2005; 76(6): 871-4.
75. Duffy JR, Peach RK, Strand EA. Progressive apraxia of speech as a sign of motor neuron disease. *American Journal of Speech-Language Pathology* 2007.
76. Kim W-K, Liu X, Sandner J, Pasmantier M, Andrews J, Rowland L, et al. Study of 962 patients indicates progressive muscular atrophy is a form of ALS. *Neurology* 2009; 73(20): 1686-92.
77. Visser J, Berg-Vos RM van den, Franssen H, et al. Disease course and prognostic factors of progressive muscular atrophy *Arch Neurol* 2007; 64: 522-8.
78. Floyd A, Yu Q, Piboolnurak P, Tang M, Fang Y, Smith W, et al. Transcranial magnetic stimulation in ALS: utility of central motor conduction tests. *Neurology* 2009; 72(6): 498-504.
79. 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.
80. 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-.

81. Kobayashi M, Ikeda K, Kinoshita M, Iwasaki Y. Amyotrophic lateral sclerosis with supranuclear ophthalmoplegia and rigidity. *Neurological research* 1999; 21(7): 661-4.
82. Polkey MI, Lyall RA, Moxham J, Leigh PN. Respiratory aspects of neurological disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 1999; 66(1): 5-15.
83. Wijesekera LC, Leigh PN. Amyotrophic lateral sclerosis. *Orphanet journal of rare diseases* 2009; 4(1): 3.
84. Turner MR, Scaber J, Goodfellow JA, Lord ME, Marsden R, Talbot K. The diagnostic pathway and prognosis in bulbar-onset amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of the neurological sciences* 2010; 294(1-2): 81-5.
85. Flaherty-Craig C, Eslinger P, Stephens B, Simmons Z. A rapid screening battery to identify frontal dysfunction in patients with ALS. *Neurology* 2006; 67(11): 2070-2.
86. De Carvalho M, Matias T, Coelho F, Evangelista T, Pinto A, Luís MS. Motor neuron disease presenting with respiratory failure. *Journal of the neurological sciences* 1996; 139: 117-22.
87. Ferguson TA, Elman LB. Clinical presentation and diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *NeuroRehabilitation* 2007; 22(6): 409-16.
88. Arai T, Hasegawa M, Akiyama H, Ikeda K, Nonaka T, Mori H, et al. TDP-43 is a component of ubiquitin-positive tau-negative inclusions in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Biochemical and biophysical research communications* 2006; 351(3): 602-11.
89. Körner S, Kollewe K, Fahlbusch M, Zapf A, Dengler R, Krampfl K, et al. Onset and spreading patterns of upper and lower motor neuron symptoms in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle & nerve* 2011; 43(5): 636-42.
90. Phukan J, Elamin M, Bede P, Jordan N, Gallagher L, Byrne S, et al. The syndrome of cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83(1): 102-8.
91. 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.
92. Raaphorst J, De Visser M, Van Tol M-J, Linssen WH, van der Kooi AJ, de Haan RJ, et al. Cognitive dysfunction in lower motor neuron disease: executive and memory deficits in progressive muscular atrophy. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2011; 82(2): 170-5.
93. Burrell JR, Kiernan MC, Vucic S, Hodges JR. Motor neuron dysfunction in frontotemporal dementia. *Brain* 2011; 134(9): 2582-94.
94. Woollacott IO, Rohrer JD. The clinical spectrum of sporadic and familial forms of frontotemporal dementia. *Journal of neurochemistry* 2016; 138: 6-31.
95. CASTRO-COSTA CM, Oriá RB, MACHADO-FILHO JA, Franco MT, Diniz DL, Giffoni SD, et al. Amyotrophic lateral sclerosis: clinical analysis of 78 cases from Fortaleza (Northeastern Brazil). *Arquivos de neuro-psiquiatria* 1999; 57(3B): 761-74.

96. Hübers A, Just W, Rosenbohm A, Müller K, Marroquin N, Goebel I, et al. De novo FUS mutations are the most frequent genetic cause in early-onset German ALS patients. *Neurobiology of aging* 2015; 36(11): 3117. e1-. e6.
97. Tanaka Y, Yoshikura N, Harada N, Yamada M, Koumura A, Sakurai T, et al. Late-onset patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis in Japan have a higher progression rate of ALSFRS-R at the time of diagnosis. *Internal Medicine* 2012; 51(6): 579-84.
98. Desport J, Preux P, Truong T, Vallat J, Sautereau D, Couratier P. Nutritional status is a prognostic factor for survival in ALS patients. *Neurology* 1999; 53(5): 1059-.
99. Cameron A, Rosenfeld J. Nutritional issues and supplements in amyotrophic lateral sclerosis and other neurodegenerative disorders. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care* 2002; 5(6): 631-43.
100. Wang J, Xu G, Slunt HH, Gonzales V, Coonfield M, Fromholt D, et al. Coincident thresholds of mutant protein for paralytic disease and protein aggregation caused by restrictively expressed superoxide dismutase cDNA. *Neurobiology of disease* 2005; 20(3): 943-52.
101. Azzouz M, Ralph GS, Storkebaum E, Walmsley LE, Mitrophanous KA, Kingsman SM, et al. VEGF delivery with retrogradely transported lentivector prolongs survival in a mouse ALS model. *Nature* 2004; 429(6990): 413.
102. Kaspar BK, Llado J, Sherkat N, Rothstein JD, Gage FH. Retrograde viral delivery of IGF-1 prolongs survival in a mouse ALS model. *Science* 2003; 301(5634): 839-42. doi: 10.1126/science.1086137.
103. Dobrowolny G, Giacinti C, Pelosi L, Nicoletti C, Winn N, Barberi L, et al. Muscle expression of a local Igf-1 isoform protects motor neurons in an ALS mouse model. *The Journal of cell biology* 2005; 168(2): 193-9.
104. Appel SH. A unifying hypothesis for the cause of amyotrophic lateral sclerosis, parkinsonism, and Alzheimer disease. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society* 1981; 10(6): 499-505.
105. Abmayr S, Weydt P. Skeletal muscle in amyotrophic lateral sclerosis: emerging concepts and therapeutic implications. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics* 2005; 16(4): 1091-7.
106. Eidelberg E, Nguyen L, Polich R, Walden J. Transsynaptic degeneration of motoneurons caudal to spinal cord lesions. *Brain research bulletin* 1989; 22(1): 39-45.
107. Mitchell J. Heavy metals and trace elements in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurologic clinics* 1987; 5(1): 43-60.
108. Pezeshkpour GH, Dalakas MC. Long-term changes in the spinal cords of patients with old poliomyelitis: signs of continuous disease activity. *Archives of neurology* 1988; 45(5): 505-8.

109. Eisen AA, Shtybel W. AAEM minimonograph# 35: Clinical experience with transcranial magnetic stimulation. *Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine* 1990; 13(11): 995-1011.
110. Goodin DS, Rowley HA, Olney RK. Magnetic resonance imaging in amyotrophic lateral sclerosis. *Annals of neurology* 1988; 23(4): 418-20.
111. Iwatsubo T, Kuzuhara S, Kanemitsu A, Shimada H, Toyokura Y. Corticofugal projections to the motor nuclei of the brainstem and spinal cord in humans. *Neurology* 1990; 40(2): 309-.
112. Sato K, Tanji J. Digit-muscle responses evoked from multiple intracortical foci in monkey precentral motor cortex. *Journal of Neurophysiology* 1989; 62(4): 959-70.
113. Chou SM, Norris FH. Issues & Opinions: Amyotrophic lateral sclerosis: Lower motor neuron disease spreading to upper motor neurons. *Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine* 1993; 16(8): 864-9.
114. Wilbourn AJ. The "split hand syndrome". *Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine* 2000; 23(1): 138-.
115. Kuwabara S, Sonoo M, Komori T, Shimizu T, Hirashima F, Inaba A, et al. Dissociated small hand muscle atrophy in amyotrophic lateral sclerosis: frequency, extent, and specificity. *Muscle & nerve* 2008; 37(4): 426-30.
116. Menon P, Kiernan MC, Yiannikas C, Stroud J, Vucic S. Split-hand index for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Clinical Neurophysiology* 2013; 124(2): 410-6.
117. MACKAY RP. Course and prognosis in amyotrophic lateral sclerosis. *Archives of Neurology* 1963; 8(2): 117-27.
118. Eisen A, Kim S, Pant B. Amyotrophic lateral sclerosis (ALS): a phylogenetic disease of the corticomotoneuron? *Muscle & nerve* 1992; 15(2): 219-24.
119. Brownell B, Oppenheimer D, Hughes JT. The central nervous system in motor neurone disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 1970; 33(3): 338-57.
120. Turner MR, Brockington A, Scaber J, Hollinger H, Marsden R, Shaw PJ, et al. Pattern of spread and prognosis in lower limb-onset ALS. *Amyotrophic Lateral Sclerosis* 2010; 11(4): 369-73.
121. Ravits JM, La Spada AR. ALS motor phenotype heterogeneity, focality, and spread: deconstructing motor neuron degeneration. *Neurology* 2009; 73(10): 805-11.
122. Munsat T, Andres P, Finison L, Conlon T, Thibodeau L. The natural history of motoneuron loss in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 1988; 38(3): 409-.
123. SWANK RL, Putnam TJ. Amyotrophic lateral sclerosis and related conditions: a clinical analysis. *Archives of Neurology & Psychiatry* 1943; 49(2): 151-77.
124. DAVISON C. Amyotrophic lateral sclerosis: origin and extent of the upper motor neuron lesion. *Archives of Neurology & Psychiatry* 1941; 46(6): 1039-56.

125. Ikuta F, Makifuchi T, Ichikawa T. Comparative studies of tract degeneration in ALS and other disorders. Amyotrophic lateral sclerosis University of Tokyo Press, Tokyo 1979: 177-200.
126. Parhad IM, Oishi R, Clark AW. GAP-43 gene expression is increased in anterior horn cells of amyotrophic lateral sclerosis. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society* 1992; 31(6): 593-7.
127. Plaitakis A. Glutamate dysfunction and selective motor neuron degeneration in amyotrophic lateral sclerosis: A hypothesis. *Annals of neurology* 1990; 28(1): 3-8.
128. Norris FH, Kurland LT. Motor neuron diseases (research on amyotrophic lateral sclerosis and related disorders dedicated to the memory of Lord Brain). 1969.
129. Traynor BJ, Codd MB, Corr B, Forde C, Frost E, Hardiman OM. Clinical features of amyotrophic lateral sclerosis according to the El Escorial and Airlie House diagnostic criteria: A population-based study. *Archives of neurology* 2000; 57(8): 1171-6.
130. Turner MR, Kiernan MC, Leigh PN, Talbot K. Biomarkers in amyotrophic lateral sclerosis. *The Lancet Neurology* 2009; 8(1): 94-109.
131. Finsterer J, Erdorf M, Mamoli B, Fuglsang-Frederiksen A. Needle electromyography of bulbar muscles in patients with amyotrophic lateral sclerosis: evidence of subclinical involvement. *Neurology* 1998; 51(5): 1417-22.
132. Rosenfeld J. Fasciculations without fibrillations: the dilemma of early diagnosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Other Motor Neuron Disorders* 2000; 1(sup1): S53-S6.
133. Carvalho MD, Swash M. Awaji diagnostic algorithm increases sensitivity of El Escorial criteria for ALS diagnosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis* 2009; 10(1): 53-7.
134. de Carvalho CB, Teresinha Evangelista, ML Sales Luis, Mamede. Fibrillation and sharp-waves: do we need them to diagnose ALS? *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Other Motor Neuron Disorders* 2000; 1(1): 29-32.
135. Li TM, Alberman E, Day S, Swash M. Differential diagnosis of motoneurone disease from other neurological conditions. *The Lancet* 1986; 328(8509): 731-3.
136. Higashihara M, Sonoo M, Imafuku I, Fukutake T, Kamakura K, Inoue K, et al. Fasciculation potentials in amyotrophic lateral sclerosis and the diagnostic yield of the Awaji algorithm. *Muscle & nerve* 2012; 45(2): 175-82.
137. Boekestein WA, Kleine BU, Hageman G, Schelhaas HJ, Zwarts MJ. Sensitivity and specificity of the 'Awaji' electrodiagnostic criteria for amyotrophic lateral sclerosis: retrospective comparison of the Awaji and revised El Escorial criteria for ALS. *Amyotrophic Lateral Sclerosis* 2010; 11(6): 497-501.
138. Denny-Brown D, Pennybacker J. Fibrillation and fasciculation in voluntary muscle. *Brain* 1938; 61(3): 311-2.

139. Walker FO, Donofrio PD, Harpold GJ, Ferrell WG. Sonographic imaging of muscle contraction and fasciculations: a correlation with electromyography. *Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine* 1990; 13(1): 33-9.
140. Hirota N, Eisen A, Weber M. Complex fasciculations and their origin in amyotrophic lateral sclerosis and Kennedy's disease. *Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine* 2000; 23(12): 1872-5.
141. Bostock H, Sharief M, Reid G, Murray N. Axonal ion channel dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain* 1995; 118(1): 217-25.
142. Mogyoros I, Kiernan MC, Burke D, Bostock H. Strength-duration properties of sensory and motor axons in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain: a journal of neurology* 1998; 121(5): 851-9.
143. Nakata M, Kuwabara S, Kanai K, Misawa S, Tamura N, Sawai S, et al. Distal excitability changes in motor axons in amyotrophic lateral sclerosis. *Clinical neurophysiology* 2006; 117(7): 1444-8.
144. Langley J, Kato T. The physiological action of physostigmine and its action on denervated skeletal muscle. *The Journal of physiology* 1915; 49(5): 410.
145. Masland RL, Wigton RS. Nerve activity accompanying fasciculation produced by prostigmin. *Journal of Neurophysiology* 1940; 3(3): 269-75.
146. Russel C, Odom G, McEachern D. Physiological and chemical studies of neuromuscular disorders. *Tr Am Neurol A* 1938; 64: 120-4.
147. Forster FM, Alpers BJ. Site of origin of fasciculations in voluntary muscle. *Archives of Neurology & Psychiatry* 1944; 51(3): 264-7.
148. Conradi S, Grimby L, Lundemo G. Pathophysiology of fasciculations in ALS as studied by electromyography of single motor units. *Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine* 1982; 5(3): 202-8.
149. Roth G. Fasciculations and their F-response: localisation of their axonal origin. *Journal of the neurological sciences* 1984; 63(3): 299-306.
150. Roth G. The origin of fasciculations. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society* 1982; 12(6): 542-7.
151. Cooke J, Quastel D. Transmitter release by mammalian motor nerve terminals in response to focal polarization. *The Journal of physiology* 1973; 228(2): 377-405.
152. Gruber H, Zenker W. Acetylcholinesterase activity in motor nerve fibres in correlation to muscle fibre types in rat. *Brain research* 1978; 141(2): 325-34.
153. NORRIS FH. Synchronous fasciculation in motor neuron disease. *Archives of neurology* 1965; 13(5): 495-500.

154. De Carvalho M, Miranda P, Luís MdLS, Ducla-Soares E. Neurophysiological features of fasciculation potentials evoked by transcranial magnetic stimulation in amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of neurology* 2000; 247(3): 189-94.
155. de Carvalho M, Swash M. Origin of fasciculations in amyotrophic lateral sclerosis and benign fasciculation syndrome. *JAMA neurology* 2013; 70(12): 1562-5.
156. Carvalho Md. Pathophysiological significance of fasciculations in the early diagnosis of ALS. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Other Motor Neuron Disorders* 2000; 1(sup1): S43-S6.
157. de Carvalho M, Swash M. Fasciculation potentials: a study of amyotrophic lateral sclerosis and other neurogenic disorders. *Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine* 1998; 21(3): 336-44.
158. Kaji R, Kohara N, Kimura J. Fasciculations evoked by magnetic cortical stimulation in patients with ALS. *Neurology*. 1993 LIPPINCOTT-RAVEN PUBL 227 EAST WASHINGTON SQ, PHILADELPHIA, PA 19106; pp. A257-A8.
159. Stålberg E, Trontelj JV, Sanders DB. Single fiber EMG. *Electroencephalography And Clinical Neurophysiology* 1995; 97: S5-S.
160. Mills KR. Characteristics of fasciculations in amyotrophic lateral sclerosis and the benign fasciculation syndrome. *Brain* 2010; 133(11): 3458-69.
161. de Carvalho M, Swash M. Fasciculation potentials and earliest changes in motor unit physiology in ALS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84(9): 963-8.
162. Mitsikostas DD, Karandreas N, Coutsopeiras P, Piperos P, Lygidakis C, Papageorgiou C. Fasciculation potentials in healthy people. *Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine* 1998; 21(4): 533-5.
163. Czell D, Goldman B, Weber M. Distribution of fasciculations in healthy adults after exercise: an ultrasound study. *Muscle & nerve* 2016; 54(1): 132-5.
164. Dimachkie MM, Barohn RJ, Katz J. Multifocal motor neuropathy, multifocal acquired demyelinating sensory and motor neuropathy, and other chronic acquired demyelinating polyneuropathy variants. *Neurologic clinics* 2013; 31(2): 533-55.
165. Tiryaki E, Horak HA. ALS and other motor neuron diseases. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology* 2014; 20(5): 1185-207.
166. Bensimon G, Lacomblez L, Meininger Vf, Group ARS. A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. *New England Journal of Medicine* 1994; 330(9): 585-91.
167. Miller RG, Jackson CE, Kasarskis EJ, England J, Forshe D, Johnston W, et al. Practice parameter update: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: drug, nutritional, and respiratory therapies (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2009; 73(15): 1218-26.
168. Watanabe T, Yuki S, Egawa M, Nishi H. Protective effects of MCI-186 on cerebral ischemia: possible involvement of free radical scavenging and antioxidant actions. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1994; 268(3): 1597-604.

169. Abe K, Aoki M, Tsuji S, Itoyama Y, Sobue G, Togo M, et al. Safety and efficacy of edaravone in well defined patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Neurology* 2017; 16(7): 505-12.
170. Hjorth R, Walsh J, Willison R. The distribution and frequency of spontaneous fasciculations in motor neurone disease. *Journal of the neurological sciences* 1973; 18(4): 469-74.
171. Howard RS, Murray NM. Surface EMG in the recording of fasciculations. *Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine* 1992; 15(11): 1240-5.
172. Burke R, Rudomin P, Zajac F. Catch property in single mammalian motor units. *Science* 1970; 168(3927): 122-4.
173. Guilloff RJ, Modarres-Sadeghi H. Voluntary activation and fiber density of fasciculations in motor neuron disease. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society* 1992; 31(4): 416-24.
174. Janko M, Trontelj J, Gersak K. Fasciculations in motor neuron disease: discharge rate reflects extent and recency of collateral sprouting. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 1989; 52(12): 1375-81.
175. 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.

8. EKLER

EK 1- HASTALARIN KONVANSİYONEL EMG BULGULARI

1. Hastalara uygulanan rutin konvansiyonel EMG incelemesi sonuçları tablo 10,11,12’de gösterildiği şekilde irdelenmiştir.

Tablo 10: Duysal İleti İncelemeleri

Sinir	Uyarı	Kayıt	Tepe Latansı (ms)	İleti Hızı (m/sn)	Amplitüt (µV)
(R) Medyan	2p	B		(N > 50)	(N > 12)
(L) Medyan	2p	B		(N > 50)	(N > 12)
(R) Ulnar	5p	B		(N > 50)	(N > 8)
(L) Ulnar	5p	B		(N > 50)	(N > 8)
(R) Sural	Cr	DM		(N > 40)	(N > 10)
(L) Sural	Cr	DM		(N > 40)	(N > 10)
(R) Sp. Per.	Cr	AB		(N > 40)	(N > 5)
(L) Sp. Per.	Cr	AB		(N > 40)	(N > 5)

R: Sağ, L: Sol, Sp. Per: Süperfisyal peroneal, 2p: İkinci parmak, 5p: Beşinci parmak, Cr: Krus, B: Bilek, DM: Dış malleol, AB: Ayak bileği, N: Normal değer.

Tablo 11: Motor İleti İncelemeleri

Sinir	Uyarı	Kayıt	Distal Latans (ms)	Amplitüt (mV)	İleti Hızı (m/sn)	F Pers.	F Latansı (ms)
(R) Medyan	B D	APB	(N < 4.2)	(N > 5)	(N>50)		
(L) Medyan	B D	APB	(N < 4.2)	(N > 5)	(N>50)		
(R) Ulnar	B DrA DrÜ	ADM	(N < 3.7)	(N > 5)	(N>50)		
(L) Ulnar	B DrA DrÜ	ADM	(N < 3.7)	(N > 5)	(N>50)		
(R) Peroneal	AB FB DzA	EDB	(N < 4.5)	(N > 2)	(N>40)		
(L) Peroneal	AB FB DzA	EDB	(N < 4.5)	(N > 2)	(N>40)		
(R) Peroneal	FB DzA	TA		(N > 4)	(N>40)		
(L) Peroneal	FB DzA	TA		(N > 4)	(N>40)		
(R) Tibial	İM DzA	AH	(N < 5.5)	(N > 4)	(N>40)		
(L) Tibial	İM DzA	AH	(N < 5.5)	(N > 4)	(N>40)		

R: Sağ, L: Sol, B: Bilek, D: Dirsek, DrA: Dirsek altı, DrÜ: Dirsek üstü, AB: Ayak bileği, FB: Fibüla boynu, DzA: Diz ardı, İM: İç malleol, APB: Abdüktör pollisis brevis, ADM: Abdüktör digiti minimi, EDB: Ekstensor digitorum brevis, TA: Tibialis anterior, AH: Abdüktör hallusis, N: Normal değer, Ç: Çalışılmadı, Pers: Persistans.

Tablo 12: İğne Elektromiyografisi

Kas	Spontan Aktivite							MUP				
	GA	Fib	PD	Fas	KRD	Myt	Myk	Süre	Faz	Amp	Katılım	İnt
(R) TA												
(L) TA												
(R) EDL												
(L) EDL												
(R) GCN												
(L) GCN												
(R) VL												
(L) VL												
(R) RF												
(L) RF												
(R) TFL												
(L) TFL												
(R) 1DİO												
(L) 1DİO												
(R) APB												
(L) APB												
(R) EDC												
(L) EDC												
(R) BC												
(L) BC												
(R) BR												
(L) BR												
(R) TC												
(L) TC												
(R) FCR												
(L) FCR												
(R) DL												
(L) DL												
(R) RA												
(L) RA												
(R) PSP												
(L) PSP												
(R) GNG												
(L) GNG												
R(TRP)												
L(TRP)												

R: Sağ, L: Sol, GA: Giriş aktivitesi, Fib: Fibrilasyon, PD: Pozitif diken, Fas: Fasikülasyon, KRD: Kompleks repetitif deşarj, Myt: Miyotoni, Myk: Miyokimi, MUP: Motor ünite potansiyeli, Amp: Amplitüt, İnt: İnterferens, TA: Tibialis anterior, EDL: Ekstansör digitorum longus, GCN: Gastroknemius, VL: Vastus lateralis, RF: Rektus femoris, TFL: Tensor faysa lata, 1DİO: 1. Dorsal interosseus, APB: Abdüktör pollisis brevis, EDC: Ekstensor digitorum komunis, BC: Biseps, BR: Brakiyöradyalis, TC: Triseps, DL: Deltoid, RA: Rektus abdominis, PSP: Paraspinal, GNG: Genioglossus, TRP: Trapezius, N: Normal, PL: Polifazik, U: Uzun, ↑: Artmış, ↓: Azalmış, TO: Tek ossilasyon, S: Seyrelme, AY: Aktivite yok.

2. Hastaların numaralarına göre EMG sonuçları aşağıda verilmiştir.

HASTA NO: 1

DUYSAL İLETİ İNCELEMELERİ

Sinir	Uyarı	Kayıt	Tepe Latansı (ms)	İleti Hızı (m/sn)	Amplitüt (µV)
(R) Medyan	2p	B	2,81	63,9(N > 50)	26,3(N > 12)
(R) Ulnar	5p	B	2,42	55,0 (N > 50)	17,2(N > 8)
(R) Sural	Cr	DM	4,08	44,0 (N > 40)	16,8 (N > 10)
(R) Sp. Per.	Cr	AB	3,81	40,8 (N > 40)	8,0 (N > 5)

MOTOR İLETİ İNCELEMELERİ

Sinir	Uyarı	Kayıt	Distal Latans (ms)	Amplitüt (mV)	İleti Hızı (m/sn)	F Pers.	F Latansı (ms)
(R) Medyan	B D	APB	3,76(N < 4.2)	0,82 (N > 5)	50,8 (N>50)		
(R) Ulnar	B DrA DrÜ	ADM	4,23 (N < 4.2)	0,69 (N > 5)	69,9 (N>50)		
(R) Peroneal	AB FB DzA	EDB	5,23 (N < 4.5)	1,18 (N > 2)	43,5 (N>40)		
(R) Tibial	İM DzA	AH	6,65 (N < 5.5)	2,9 (N > 4)	41,1 (N>40)		

İĞNE ELEKTROMİYOGRAFİSİ

Kas	Spontan Aktivite							MUP			Katılım	İnt
	GA	Fib	PD	Fas	KRD	Myt	Myk	Süre	Faz	Amp		
(R) TA				2+				U	N	N	S	
(R) GCN				1+				U	PL	N	S	
(R) VL				2+				U	N	↑	S	
(R) 1DİO		7/10	6/10	1+				U	PL	N	TO	
(L) 1DİO		7/10	7/10					U	PL	↑	TO	
(R) APB		7/10	7/10					U	PL	↑	TO	
(R) EDC		1/10	3/10					U	PL	N	S	
(L) EDC		4/10	4/10					U	PL	N	S	
(R) BC				2+				U	PL	N	S	
(L) BC				1+				U	PL	N	S	
(R) TC		1/10						U	N	N	S	
(L)TC								U	PL	N	S	
(R) DL				3+				U	PL	N	S	
(L) DL				2+				U	N	N	S	
(L) RA				2+				N	N	N	N	
(L) PSP				1+				N	N	N	N	
L(TRP)				2+				N	N	N	N	

HASTA NO: 2

DUYSAL İLETİ İNCELEMELERİ

Sinir	Uyarı	Kayıt	Tepe Latansı (ms)	İleti Hızı (m/sn)	Amplitüt (µV)
(R) Medyan	2p	B	2,65	57,5(N > 50)	19,6 (N > 12)
(R) Ulnar	5p	B	2,25	52,9 (N > 50)	17,7 (N > 8)
(R) Sural	Cr	DM	3,60	47,3 (N > 40)	27,4 (N > 10)
(R) Sp. Per.	Cr	AB	2,90	46,5 (N > 40)	10,3 (N > 5)

MOTOR İLETİ İNCELEMELERİ

Sinir	Uyarı	Kayıt	Distal Latans (ms)	Amplitüt (mV)	İleti Hızı (m/sn)	F Pers.	F Latansı (ms)
(R) Medyan	B D	APB	3,80(N < 4.2)	5,5 (N > 5)	53,5 (N>50)		
(R) Ulnar	B DrA DrÜ	ADM	2,70 (N < 3.7)	5,3 (N > 5)	61,8 (N>50)		
(R) Peroneal	AB FB DzA	EDB	3,80 (N < 4.5)	1,2 (N > 2)	46,7 (N>40)		
(R) Tibial	İM DzA	AH	4,25 (N < 5.5)	8,8 (N > 4)	47,4 (N>40)		

İĞNE ELEKTROMİYOGRAFİSİ

Kas	Spontan Aktivite							MUP			Katılım	İnt
	GA	Fib	PD	Fas	KRD	Myt	Myk	Süre	Faz	Amp		
(R) TA		4/10	4/10	1+				N	N	N	N	
(R) GCN		2/10	4/10					N	N	N	N	
(R) VL				1+				N	N	N	N	
(R) 1DİO			2/10	2+				N	N	N	S	
(R) BC			2/10	2+				N	N	N	N	
(R) RA				2+				N	N	N	N	
(R) GNG								N	N	N	N	
R(TRP)				2+				N	PL	N	N	

HASTA NO: 3

DUYSAL İLETİ İNCELEMELERİ

Sinir	Uyarı	Kayıt	Tepe Latansı (ms)	İleti Hızı (m/sn)	Amplitüt (µV)
(R) Medyan	2p	B	3,29	44,9 (N > 50)	16,4 (N > 12)
(L) Medyan	2p	B	3,42	44,4 (N > 50)	21,5 (N > 12)
(R) Ulnar	5p	B	2,65	46,9 (N > 50)	4,0 (N > 8)
(L) Ulnar	5p	B	2,83	47,0 (N > 50)	3,6 (N > 8)

				50)	
(R) Sural	Cr	DM	3,96	44,7 ($N > 40$)	13,8 ($N > 10$)
(R) Sp. Per.	Cr	AB	3,58	43,6 ($N > 40$)	16,3 ($N > 5$)

MOTOR İLETİ İNCELEMELERİ

Sinir	Uyarı	Kayıt	Distal Latans (ms)	Amplitüt (mV)	İleti Hızı (m/sn)	F Pers.	F Latansı (ms)
(R) Medyan	B D	APB	4,23 ($N < 4.2$)	1,42 ($N > 5$)	51,0 ($N > 50$)		
(L) Medyan	B D	APB	3,75 ($N < 4.2$)	4,5 ($N > 5$)	50,2 ($N > 50$)		
(R) Ulnar	B DrA DrÜ	ADM	3,29 ($N < 3.7$)	2,9 ($N > 5$)	51,8 ($N > 50$)		
(R) Peroneal	AB FB DzA	EDB	4,73 ($N < 4.5$)	1,35 ($N > 2$)	48,0 ($N > 40$)		
(R) Tibial	İM DzA	AH	5,56 ($N < 5.5$)	1,45 ($N > 4$)	39,8 ($N > 40$)		

İĞNE ELEKTROMİYOGRAFİSİ

Kas	Spontan Aktivite							MUP				
	GA	Fib	PD	Fas	KRD	Myt	Myk	Süre	Faz	Amp	Katılım	İnt
(R) TA		4/10	4/10					U	PL	↑	TO	
(R) VL		4/10	4/10					U	PL	↑	TO	
(R) 1DİO		4/10	4/10					U	PL	↑	S	
(R) BC		4/10	4/10	1+				U	PL	↑	S	
(R) RA		2/10	2/10					U	PL	↑	S	
(R) GNG								U	PL	↑	S	
R(TRP)		4/10	4/10	1+				U	PL	↑	S	

HASTA NO: 4

DUYSAL İLETİ İNCELEMELERİ

Sinir	Uyarı	Kayıt	Tepe Latansı (ms)	İleti Hızı (m/sn)	Amplitüt (µV)
(R) Medyan	2p	B	2,85	57,1 ($N > 50$)	23,6 ($N > 12$)
(R) Ulnar	5p	B	2,40	54,1 ($N > 50$)	19,0 ($N > 8$)
(R) Sural	Cr	DM	3,55	49,1 ($N > 40$)	24,3 ($N > 10$)
(R) Sp. Per.	Cr	AB	3,30	44,0 ($N > 40$)	9,2 ($N > 5$)

MOTOR İLETİ İNCELEMELERİ

Sinir	Uyarı	Kayıt	Distal Latans (ms)	Amplitüt (mV)	İleti Hızı (m/sn)	F Pers.	F Latansı (ms)
(R) Medyan	B D	APB	3,40 ($N < 4.2$)	6,5 ($N > 5$)	53,2 ($N > 50$)		
(R) Ulnar	B DrA DrÜ	ADM	3,10 ($N < 3.7$)	5,6 ($N > 5$)	60,6 ($N > 50$)		
(L) Peroneal	AB FB DzA	EDB	Kaydedilemedi. ($N < 4.5$)	($N > 2$)	($N > 40$)		
(L) Peroneal	FB DzA	TA	4,95	3,2 ($N > 4$)	45,7 ($N > 40$)		
(L) Tibial	İM DzA	AH	5,25 ($N < 5.5$)	2,3 ($N > 4$)	48,2 ($N > 40$)		

İĞNE ELEKTROMİYOGRAFİSİ

Kas	Spontan Aktivite							MUP				
	GA	Fib	PD	Fas	KRD	Myt	Myk	Süre	Faz	Amp	Katılım	İnt
(R) TA	1+	2/10	2/10					U	PL	N	S	
(L) TA	1+	2/10	2/10	1+				U	PL	↑	S	
(R) GCN	1+	2/10	2/10					U	PL	N	S	
(L) GCN	1+	2/10						U	N	N	S	
(R) VL	1+	2/10	2/10					U	PL	N	S	
(R) RF	1+			1+				U	PL	N	S	
(L) RF	1+	2/10		1+				U	PL	N	S	
(R) 1DİO	1+	2/10	2/10	1+				U	PL	↑	TO	
(R) APB	1+	2/10	2/10	1+				U	PL	↑	S	
(R) BC	1+		2/10	1+				U	N	N	S	
(R) TC	1+		2/10	1+				U	N	↑	S	
(R) DL	1+		2/10	1+				U	PL	N	S	
(L) RA								N	N	N	N	
(L) GNG								N	N	N	N	
R(TFL)				1+				N	PL	N	S	
L(TFL)				1+				U	N	N	S	

HASTA NO: 5

DUYSAL İLETİ İNCELEMELERİ

Sinir	Uyarı	Kayıt	Tepe Latansı (ms)	İleti Hızı (m/sn)	Amplitüt (μV)
(R) Medyan	2p	B	2,73	59,2 ($N > 50$)	13,8 ($N > 12$)
(R) Ulnar	5p	B	2,58	54,2 ($N > 50$)	14,0 ($N > 8$)
(R) Sural	Cr	DM	3,50	52,8 ($N > 40$)	27,1 ($N > 10$)
(R) Sp. Per.	Cr	AB	2,98	52,9 ($N > 40$)	10,6 ($N > 5$)

MOTOR İLETİ İNCELEMELERİ

Sinir	Uyarı	Kayıt	Distal Latans (ms)	Amplitüt (mV)	İleti Hızı (m/sn)	F Pers.	F Latansı (ms)
(R) Medyan	B D	APB	4,15 ($N < 4.2$)	0,70 ($N > 5$)	48,8 ($N > 50$)		
(R) Ulnar	B DrA DrÜ	ADM	3,17 ($N < 3.7$)	3,1 ($N > 5$)	61,2 ($N > 50$)		
(R) Peroneal	AB FB DzA	EDB	3,22 ($N < 4.5$)	3,7 ($N > 2$)	48,7 ($N > 40$)		
(R) Tibial	İM DzA	AH	3,75 ($N < 5.5$)	5,2 ($N > 4$)	49,7 ($N > 40$)		

İĞNE ELEKTROMİYOGRAFİSİ

Kas	Spontan Aktivite							MUP				
	GA	Fib	PD	Fas	KRD	Myt	Myk	Süre	Faz	Amp	Katılım	İnt
(R) TA		1/10	1+					N	PL	↑	S	
(L) TA		1/10	1+					N	N	N	N	
(R) GCN		1/10	1+					N	PL	↑	S	
(L) GCN		1/10	1+					N	PL	↑	S	
(R) RF		1/10	1/10					U	N	↑	S	
(L) RF		1/10	1/10					U	N	↑	S	
(R) 1DİO		5/10	6/10	1+				N	PL	N	TO	
(L) 1DİO		4/10	4/10	1+				U	PL	↑	S	
(R) EDC		2/10	3/10	2+				U	N	↑	S	
(L) EDC			2/10	1+				U	N	↑	S	
(R) BC		2/10	2/10	2+				U	N	↑	S	
(L) BC		1/10	1/10	2+				U	N	↑	S	
(R) TC		2/10	3/10	3+				U	N	↑	S	
(L) TC			2/10	2+				U	N	↑	S	
(R) DL			1/10	2+				U	N	↑	S	
(R) RA			2/10	1+				U	N	↑	S	
R(TRP)			2/10	2+				N	PL	N	S	

HASTA NO:6

DUYSAL İLETİ İNCELEMELERİ

Sinir	Uyarı	Kayıt	Tepe Latansı (ms)	İleti Hızı (m/sn)	Amplitüt (µV)
(R) Medyan	2p	B	2,58	57,7 ($N > 50$)	15,2 ($N > 12$)
(L) Medyan	2p	B	2,5	60,6 ($N > 50$)	22,3 ($N > 12$)
(R) Ulnar	5p	B	2,31	67,5 ($N > 50$)	15,3 ($N > 8$)
(L) Ulnar	5p	B	2,13	58,4 ($N > 50$)	15,0 ($N > 8$)
(R) Sural	Cr	DM	2,77	57,4 ($N > 40$)	19,6 ($N > 10$)
(R) Sp. Per.	Cr	AB	2,94	53,8 ($N > 40$)	25,7 ($N > 5$)

MOTOR İLETİ İNCELEMELERİ

Sinir	Uyarı	Kayıt	Distal Latans (ms)	Amplitüt (mV)	İleti Hızı (m/sn)	F Pers.	F Latansı (ms)
(R) Medyan	B D	APB	3,09 ($N < 4.2$)	6,8 ($N > 5$)	63,1 ($N > 50$)		
(L) Medyan	B D	APB	3,04 ($N < 4.2$)	3,3 ($N > 5$)	68,0 ($N > 50$)		
(R) Ulnar	B DrA DrÜ	ADM	2,50 ($N < 3.7$)	2,8 ($N > 5$)	66,9 ($N > 50$)		
(L) Ulnar	B DrA DrÜ	ADM	2,35 ($N < 3.7$)	4,5 ($N > 5$)	62,0 ($N > 50$)		
(R) Peroneal	AB FB DzA	EDB	3,0 ($N < 4.5$)	4,2 ($N > 2$)	52,1 ($N > 40$)		
(R) Tibial	İM DzA	AH	4,13 ($N < 5.5$)	7,7 ($N > 4$)	51,4 ($N > 40$)		

İĞNE ELEKTROMİYOGRAFİSİ

Kas	Spontan Aktivite							MUP			Katılım	İnt
	GA	Fib	PD	Fas	KRD	Myt	Myk	Süre	Faz	Amp		
(R) TA		1/10						U	N	↑	S	
(L) TA		1/10						U	N	↑	S	
(R)RF		1/10	1/10					U	N	↑	S	
(R) 1DİO		2/10	2/10	1+				U	N	↑	S	
(L) 1DİO		2/10	2/10	1+				U	N	↑	S	
(R) FCR		1/10	1/10					U	N	↑	S	
(R) DL		2/10	2/10					U	N	↑	S	
(L) DL		2/10	2/10					U	N	↑	S	
(R) RA		2/10	2/10					U	N	↑	N	

HASTA NO:7

DUYSAL İLETİ İNCELEMELERİ

Sinir	Uyarı	Kayıt	Tepe Latansı (ms)	İleti Hızı (m/sn)	Amplitüt (μV)
(R) Medyan	2p	B	2,82	55,1 ($N > 50$)	12,0 ($N > 12$)
(R) Ulnar	5p	B	2,73	57,9 ($N > 50$)	11,7 ($N > 8$)
(R) Sural	Cr	DM	3,19	46,7 ($N > 40$)	14,7 ($N > 10$)
(R) Sp. Per.	Cr	AB	3,15	46,2 ($N > 40$)	10,3 ($N > 5$)

MOTOR İLETİ İNCELEMELERİ

Sinir	Uyarı	Kayıt	Distal Latans (ms)	Amplitüt (mV)	İleti Hızı (m/sn)	F Pers.	F Latansı (ms)
(R) Medyan	B D	APB	3,77 ($N < 4.2$)	8,9 ($N > 5$)	50,8 ($N > 50$)		
(R) Ulnar	B DrA DrÜ	ADM	2,46 ($N < 3.7$)	6,5 ($N > 5$)	54,2 ($N > 50$)		
(R) Peroneal	AB FB DzA	EDB	3,43 ($N < 4.5$)	3,1 ($N > 2$)	42,5 ($N > 40$)		
(R) Tibial	İM DzA	AH	4,21 ($N < 5.5$)	4,6 ($N > 4$)	40,6 ($N > 40$)		

İĞNE ELEKTROMİYOGRAFİSİ

Kas	Spontan Aktivite							MUP				
	GA	Fib	PD	Fas	KRD	Myt	Myk	Süre	Faz	Amp	Katılım	İnt
(R) TA				1+				U	PL	↑	S	
(L) TA								U	PL	↑	S	
(R) GCN								U	PL	↑	S	
(L) GCN				1+	1+			U	PL	↑	S	
(L) VL								U	PL	↑	S	
(R) 1DİO				1+				U	PL	↑	S	
(L) 1DİO				1+	1+			U	PL	↑	S	
(R) EDC			2/10	1+				U	PL	↑	S	
(L) EDC								U	PL	↑	S	
(R) BC					1+			U	PL	↑	S	
(R) DL								U	PL	↑	S	
(R) RA								U	PL	↑	S	
(R) GNG			3/10					U	PL	↑	S	

HASTA NO:8

DUYSAL İLETİ İNCELEMELERİ

Sinir	Uyarı	Kayıt	Tepe Latansı (ms)	İleti Hızı (m/sn)	Amplitüt (µV)
(R) Medyan	2p	B	2,96	51,5 ($N > 50$)	19,5 ($N > 12$)
(R) Ulnar	5p	B	2,58	57,4 ($N > 50$)	16,9 ($N > 8$)
(R) Sural	Cr	DM	3,40	49,2 ($N > 40$)	12,0 ($N > 10$)
(R) Sp. Per.	Cr	AB	3,33	47,2 ($N > 40$)	10,0 ($N > 5$)

MOTOR İLETİ İNCELEMELERİ

Sinir	Uyarı	Kayıt	Distal Latans (ms)	Amplitüt (mV)	İleti Hızı (m/sn)	F Pers.	F Latansı (ms)
(R) Medyan	B D	APB	3,08 ($N < 4.2$)	8,0 ($N > 5$)	57,3 ($N > 50$)		
(R) Ulnar	B DrA DrÜ	ADM	2,6 ($N < 3.7$)	9,5 ($N > 5$)	56,9 ($N > 50$)		
(R) Peroneal	AB FB DzA	EDB	3,56 ($N < 4.5$)	3,6 ($N > 2$)	46,4 ($N > 40$)		
(R) Tibial	İM DzA	AH	5,42 ($N < 5.5$)	10,4 ($N > 4$)	42,5 ($N > 40$)		

İĞNE ELEKTROMİYOGRAFİSİ

Kas	Spontan Aktivite							MUP				
	GA	Fib	PD	Fas	KRD	Myt	Myk	Süre	Faz	Amp	Katılım	İnt
(R) TA				1+				N	N	N	N	
(L) TA								N	N	N	N	
(R) GCN				1+				N	N	N	N	
(R) VL								N	N	N	N	
(L) VL				1+				U	N	↑	S	
(R) 1DİO				2+				N	PL	↑	N	
(L) 1DİO				2+				N	N	N	N	
(R) EDC				2+				N	PL	N	N	
(L) EDC								N	PL	N	N	
(R) BC				2+				N	PL	N	N	
(R) TC				2+				N	PL	N	N	
(R) DL				2+				N	N	N	N	
(L) DL				2+				N	N	N	N	
(R) RA								N	N	N	N	
(R) GNG		2/10		2+				U	N	↑	S	
L(TRP)				1+				N	N	N	S	

HASTA N0:9**DUYSAL İLETİ İNCELEMELERİ**

Sinir	Uyarı	Kayıt	Tepe Latansı (ms)	İleti Hızı (m/sn)	Amplitüt (µV)
(R) Medyan	2p	B	2,54	56,9 ($N > 50$)	16,7 ($N > 12$)
(L) Medyan	2p	B	2,92	50,0 ($N > 50$)	11,5 ($N > 12$)
(R) Ulnar	5p	B	2,38	57,1 ($N > 50$)	11,8 ($N > 8$)
(L) Ulnar	5p	B	2,33	53,1 ($N > 50$)	10,4 ($N > 8$)
(R) Sural	Cr	DM	2,82	56,9 ($N > 40$)	4,6 ($N > 10$)
(L) Sural	Cr	DM	2,94	56,9 ($N > 40$)	3,4 ($N > 10$)
(R) Sp. Per.	Cr	AB	2,84	59,7 ($N > 40$)	2,9 ($N > 5$)
(L) Sp. Per.	Cr	AB	2,59	56,1 ($N > 40$)	2,7 ($N > 5$)

MOTOR İLETİ İNCELEMELERİ

Sinir	Uyarı	Kayıt	Distal Latans (ms)	Amplitüt (mV)	İleti Hızı (m/sn)	F Pers.	F Latansı (ms)
(R) Medyan	B D	APB	3,46 ($N < 4.2$)	($N > 5$)	($N > 50$)		
(L) Medyan	B D	APB	4,87 ($N < 4.2$)	($N > 5$)	($N > 50$)		
(R) Ulnar	B DrA DrÜ	ADM	3,67 ($N < 3.7$)	($N > 5$)	($N > 50$)		
(L) Ulnar	B DrA DrÜ	ADM	2,98 ($N < 3.7$)	($N > 5$)	($N > 50$)		
(R) Peroneal	AB FB DzA	EDB	Kaydedilemedi ($N < 4.5$)	($N > 2$)	($N > 40$)		
(L) Peroneal	AB FB DzA	EDB	Kaydedilemedi ($N < 4.5$)	($N > 2$)	($N > 40$)		
(R) Tibial	İM DzA	AH	Kaydedilemedi ($N < 5.5$)	($N > 4$)	($N > 40$)		
(L) Tibial	İM DzA	AH	Kaydedilemedi ($N < 5.5$)	($N > 4$)	($N > 40$)		

İĞNE ELEKTROMİYOGRAFİSİ

Kas	Spontan Aktivite							MUP			Katılım	İnt
	G A	Fib	PD	Fas	KRD	Myt	Myk	Süre	Faz	Amp		
(R) TA		8/10	8/10								AY	
(L)TA		8/10	8/10								AY	
(R) VL		8/10	8/10								AY	
(L) VL		8/10	8/10					U	PL	↑	TO	
(R) 1DİO		8/10	8/10	1+				U	PL	↑	TO	
(R) ADM		8/10	8/10					U	PL	↑	TO	
(R) EDC		8/10	8/10					U	PL	↑	TO	
(L) EDC		8/10	8/10					U	PL	↑	TO	
(R) DL		8/10	8/10					U	PL	↑	TO	
(L) DL		8/10	8/10					U	PL	↑	TO	
R(TRP)		8/10	8/10					U	PL	↑	TO	

HASTA N0:10**DUYSAL İLETİ İNCELEMELERİ**

Sinir	Uyarı	Kayıt	Tepe Latansı (ms)	İleti Hızı (m/sn)	Amplitüt (µV)
(R) Medyan	2p	B	2,6	63,1 ($N > 50$)	22,4 ($N > 12$)
(L) Medyan	2p	B	2,63	57,7($N > 50$)	19,6 ($N > 12$)
(R) Ulnar	5p	B	2,27	60,0($N > 50$)	17,6 ($N > 8$)
(L) Ulnar	5p	B	2,31	55,9($N > 50$)	12,2 ($N > 8$)

(R) Sural	Cr	DM	3,10	49,2(N > 40)	12,8 (N > 10)
(R) Sp. Per.	Cr	AB	3,69	42,7(N > 40)	11,9 (N > 5)

MOTOR İLETİ İNCELEMELERİ

Sinir	Uyarı	Kayıt	Distal Latans (ms)	Amplitüt (mV)	İleti Hızı (m/sn)	F Pers.	F Latansı (ms)
(R) Medyan	B D	APB	3,13 (N < 4.2)	5,8 (N > 5)	53,7 (N>50)		
(L) Medyan	B D	APB	2,96 (N < 4.2)	8,5 (N > 5)	52,8 (N>50)		
(R) Ulnar	B DrA DrÜ	ADM	2,52 (N < 3.7)	5,7 (N > 5)	59,3 (N>50)		
(L) Ulnar	B DrA DrÜ	ADM	2,54 (N < 3.7)	5,6 (N > 5)	61,2 (N>50)		
(R) Peroneal	AB FB DzA	EDB	3,75 (N < 4.5)	3,0 (N > 2)	46,6 (N>40)		
(R) Tibial	İM DzA	AH	4,86 (N < 5.5)	6,9 (N > 4)	46,3 (N>40)		

İĞNE ELEKTROMİYOGRAFİSİ

Kas	Spontan Aktivite							MUP			Katılı m	İnt
	GA	Fib	PD	Fas	KRD	Myt	Myk	Süre	Faz	Amp		
(R) TA		3/10	3/10					U	PL	↑	S	
(L) TA		3/10	3/10					U	PL	↑	S	
(R) GCN		1/10		1+				U	PL	↑	S	
(L) GCN				1+				U	PL	↑	S	
(R) VL								U	N	↑	S	
(L) VL								U	N	↑	S	
(R) 1DİO		4/10	4/10	1+				U	PL	↑	S	
(L) 1DİO		2/10	2/10					U	PL	↑	S	
(R) EDC		2/10	2/10					N	PL	↑	S	
(L) EDC		2/10	2/10					N	PL	↑	S	
(R) BC		3/10	3/10					U	PL	↑	S	
(L) BC				1+				U	PL	↑	S	
(R) DL		2/10	2/10					U	PL	↑	S	
(L) DL				1+				U	N	↑	S	
(R) GNG				1+				N	N	N	N	
R(TRP)								N	N	N	N	

HASTA NO: 11

DUYSAL İLETİ İNCELEMELERİ

Sinir	Uyarı	Kayıt	Tepe Latansı (ms)	İleti Hızı (m/sn)	Amplitüt (µV)
(R) Medyan	2p	B	3,44	45,6 ($N > 50$)	9,1 ($N > 12$)
(R) Ulnar	5p	B	2,67	51,2 ($N > 50$)	9,6 ($N > 8$)
(R) Sural	Cr	DM	3,63	44,3 ($N > 40$)	7,5 ($N > 10$)
(R) Sp. Per.	Cr	AB	3,57	39,9 ($N > 40$)	4,1 ($N > 5$)

MOTOR İLETİ İNCELEMELERİ

Sinir	Uyarı	Kayıt	Distal Latans (ms)	Amplitüt (mV)	İleti Hızı (m/sn)	F Pers.	F Latansı (ms)
(R) Medyan	B D	APB	3,77 ($N < 4.2$)	5,5 ($N > 5$)	51,0 ($N > 50$)		
(R) Ulnar	B DrA DrÜ	ADM	2,92 ($N < 3.7$)	5,6 ($N > 5$)	55,4 ($N > 50$)		
(R) Peroneal	AB FB DzA	EDB	5,29 ($N < 4.5$)	0,42 ($N > 2$)	40,2 ($N > 40$)		
(R) Peroneal	FB DzA	TA	3,92	1,46 ($N > 4$)	51,3 ($N > 40$)		
(R) Tibial	İM DzA	AH	7,21 ($N < 5.5$)	0,91 ($N > 4$)	41,7 ($N > 40$)		

İĞNE EMG BULGULARI

Kas	Spontan Aktivite							MUP			Katılı m	İnt
	GA	Fib	PD	Fas	KRD	Myt	Myk	Süre	Faz	Amp		
(R) TA		2/10	2/10	1+				U	PL	↑	S	
(L) TA		4/10	4/10	1+				U	PL	↑	S	
(R) GCN		3/10	3/10	1+				U	PL	↑	S	
(L) GCN		3/10	3/10					U	PL	↑	S	
(R) VL		3/10	3/10					U	PL	↑	S	
(L) VL								U	PL	↑	S	
(R) 1DİO		3/10	2/10	2+				U	PL	↑	S	
(L) 1DİO		2/10	3/10	2+				U	PL	↑	S	
(R) EDC		4/10	2/10	2+				U	PL	↑	S	
(R) BC		3/10		2+				U	PL	↑	S	
(R) TC		3/10	3/10	1+				U	PL	↑	S	
(R) DL		4/10	4/10	1+				U	PL	↑	S	
(L) DL		2/10	2/10	1+				U	PL	↑	S	
(R) RA		3/10	4/10					N	N	N	S	

HASTA NO:12

DUYSAL İLETİ İNCELEMELERİ

Sinir	Uyarı	Kayıt	Tepe Latansı (ms)	İleti Hızı (m/sn)	Amplitüt (µV)
(R) Medyan	2p	B	3,35	42,9 (N > 50)	12,7 (N > 12)
(R) Ulnar	5p	B	3,00	44,9 (N > 50)	8,3 (N > 8)
(R) Sural	Cr	DM	3,70	46,6 (N > 40)	7,2 (N > 10)
(R) Sp. Per.	Cr	AB	3,75	41,4 (N > 40)	5,5 (N > 5)

MOTOR İLETİ İNCELEMELERİ

Sinir	Uyarı	Kayıt	Distal Latans (ms)	Amplitüt (mV)	İleti Hızı (m/sn)	F Pers.	F Latansı (ms)
(R) Medyan	B D	APB	3,45 (N < 4.2)	8,8 (N > 5)	52,2 (N>50)		
(R) Ulnar	B DrA DrÜ	ADM	3,00 (N < 3.7)	5,2 (N > 5)	53,5 (N>50)		
(R) Peroneal	AB FB DzA	EDB	4,05 (N < 4.5)	0,5 (N > 2)	33,1 (N>40)		
(R) Peroneal	FB DzA	TA	5,95	1,3 (N > 4)	41,7 (N>40)		
(R) Tibial	İM DzA	AH	3,95 (N < 5.5)	1,4 (N > 4)	41,9 (N>40)		

İĞNE ELEKTROMİYOGRAFİSİ

Kas	Spontan Aktivite							MUP			Katılım	İnt
	GA	Fib	PD	Fas	KRD	Myt	Myk	Süre	Faz	Amp		
(R) TA		8/10	8/10					N	N	N	TO	
(L) TA		8/10	8/10								AY	
(R)GCN		8/10	8/10					N	PL	N	TO	
(L) VL		4/10	4/10	1+				U	PL	↑	TO	
(R) RF			2/10					U	PL	V	S	
(R) 1DİO		8/10	8/10					U	PL	↑	TO	
(L) 1DİO		8/10	8/10	1+				U	PL	↑	TO	
(R) EDC		8/10	8/10					U	PL	↑	TO	
(L) EDC		8/10	8/10	1+				U	PL	↑	TO	
(L) BC		6/10	8/10	1+				U	PL	↑	S	
(R) DL		8/10	8/10					N	PL	↑	S	
(L) DL		8/10	8/10	1+				N	PL	↑	S	
(L) RA		6/10	6/10					N	PL	↑	S	

HASTA NO:13

DUYSAL İLETİ İNCELEMELERİ

Sinir	Uyarı	Kayıt	Tepe Latansı (ms)	İleti Hızı (m/sn)	Amplitüt (µV)
(R) Medyan	2p	B	3,90	36,9 (N > 50)	9,4 (N > 12)
(L) Medyan	2p	B	3,15	41,5 (N > 50)	22,3 (N > 12)
(R) Ulnar	5p	B	2,45	51,4 (N > 50)	10,6 (N > 8)
(R) Sural	Cr	DM	4,35	37,1 (N > 40)	14,5 (N > 10)
(R) Sp. Per.	Cr	AB	3,95	38,7 (N > 40)	10,8 (N > 5)

MOTOR İLETİ İNCELEMELERİ

Sinir	Uyarı	Kayıt	Distal Latans (ms)	Amplitüt (mV)	İleti Hızı (m/sn)	F Pers.	F Latansı (ms)
(R) Medyan	B D	APB	4,00 (N < 4.2)	6,9 (N > 5)	50,5 (N>50)		
(L) Medyan	B D	APB	3,75 (N < 4.2)	9,5 (N > 5)	50,6 (N>50)		
(R) Ulnar	B DrA DrÜ	ADM	2,65 (N < 3.7)	10,1 (N > 5)	55,6 (N>50)		
(R) Peroneal	AB FB DzA	EDB	6,05 (N < 4.5)	0,7 (N > 2)	38,5 (N>40)		
(R) Tibial	İM DzA	AH	7,35 (N < 5.5)	0,7 (N > 4)	37,2 (N>40)		

İĞNE ELEKTROMİYOGRAFİSİ

Kas	Spontan Aktivite							MUP			Katılım	İnt
	GA	Fib	PD	Fas	KRD	Myt	Myk	Süre	Faz	Amp		
(R) TA		8/10	8/10	1+				U	PL	↑	TO	
(L) TA		6/10	6/10	1+				N	N	↑	TO	
(R) GCN		8/10	8/10	1+				N	N	↑	TO	
(L) GCN		6/10	6/10					N	PL	↑	S	
(R) RF		4/10	4/10					N	PL	↑	S	
(L) RF		4/10	4/10					N	N	↑	S	
(R) 1DİO		2/10		1+				N	PL	↑	S	
(L) 1DİO		2/10	2/10	1+				N	N	↑	S	
(R) EDC								N	PL	N	N	
(L) EDC			2/10	1+				N	N	N	S	
(R) BC		2/10	2/10	2+				N	PL	N	S	
(L) BC								N	PL	N	S	
(R) TC			2/10	1+				N	N	↑	S	
(L) TC								U	N	↑	S	
(R) DL								N	N	N	N	

(L) DL		2/10	2/10	1+				N	PL	N	S	
(R) PSP		4/10	4/10									
R(TRP)								N	N	↑	S	

HASTA NO: 14

DUYSAL İLETİ İNCELEMELERİ

Sinir	Uyarı	Kayıt	Tepe Latansı (ms)	İleti Hızı (m/sn)	Amplitüt (µV)
(R) Medyan	2p	B	2,75	58,5 (N > 50)	23,1 (N > 12)
(R) Ulnar	5p	B	2,50	55,6 (N > 50)	12,4 (N > 8)
(R) Sural	Cr	DM	3,15	57,8 (N > 40)	18,8 (N > 10)
(R) Sp. Per.	Cr	AB	3,25	44,0 (N > 40)	8,1 (N > 5)

MOTOR İLETİ İNCELEMELERİ

Sinir	Uyarı	Kayıt	Distal Latans (ms)	Amplitüt (mV)	İleti Hızı (m/sn)	F Pers.	F Latansı (ms)
(R) Medyan	B D	APB	3,35 (N < 4.2)	7,1 (N > 5)	50,6 (N>50)		
(R) Ulnar	B DrA DrÜ	ADM	2,75 (N < 3.7)	8,0 (N > 5)	50,0 (N>50)		
(R) Peroneal	AB FB DzA	EDB	4,10 (N < 4.5)	4,2 (N > 2)	48,6 (N>40)		
(R) Tibial	İM DzA	AH	5,65 (N < 5.5)	6,8 (N > 4)	40,0 (N>40)		

İĞNE ELEKTROMİYOGRAFİSİ

Kas	Spontan Aktivite							MUP				
	GA	Fib	PD	Fas	KRD	Myt	Myk	Süre	Faz	Amp	Katılım	İnt
(R) TA		4/10	4/10					N	N	N	N	
(L) TA								N	N	N	N	
(R) GCN								N	N	N	N	
(L) GCN								N	N	N	N	
(R) VL								N	N	N	N	
(L) VL			2/10					N	N	N	N	
(R) 1DİO								N	N	N	N	
(L) 1DİO		4/10	4/10	2+				N	PL	N	N	
(R) EDC		4/10	4/10					N	N	N	N	
(L) EDC								N	N	N	N	
(R) BC		2/10	2/10	1+				N	N	N	N	
(L) BC			2/10	1+				N	PL	N	S	
(R) TC		4/10	4/10	2+				N	PL	N	S	
(L) TC			2/10	1+				N	PL	N	S	
(R) DL		4/10	4/10					N	PL	N	N	
(L) DL		4/10	4/10					N	N	N	N	
(R) GNG		4/10		1+				N	N	N	N	

HASTA NO: 15

DUYSAL İLETİ İNCELEMELERİ

Sinir	Uyarı	Kayıt	Tepe Latansı (ms)	İleti Hızı (m/sn)	Amplitüt (µV)
(R) Medyan	2p	B	2,95	55,3 ($N > 50$)	20,6 ($N > 12$)
(L) Medyan	2p	B	2,90	55,3 ($N > 50$)	29,1 ($N > 12$)
(R) Ulnar	5p	B	2,75	50,0 ($N > 50$)	11,8 ($N > 8$)
(L) Ulnar	5p	B	2,55	53,7 ($N > 50$)	12,2 ($N > 8$)
(R) Sural	Cr	DM	3,65	46,4 ($N > 40$)	13,0 ($N > 10$)
(R) Sp. Per.	Cr	AB	3,25	43,1 ($N > 40$)	18,5 ($N > 5$)

MOTOR İLETİ İNCELEMELERİ

Sinir	Uyarı	Kayıt	Distal Latans (ms)	Amplitüt (mV)	İleti Hızı (m/sn)	F Pers.	F Latansı (ms)
(R) Medyan	B D	APB	Kaydedilemedi ($N < 4.2$)	($N > 5$)	($N > 50$)		
(L) Medyan	B D	APB	3,45 ($N < 4.2$)	5,5 ($N > 5$)	52,2 ($N > 50$)		
(R) Ulnar	B DrA DrÜ	ADM	3,70 ($N < 3.7$)	0,5 ($N > 5$)	57,7 ($N > 50$)		
(L) Ulnar	B DrA DrÜ	ADM	3,25 ($N < 3.7$)	5,4 ($N > 5$)	54,3 ($N > 50$)		
(R) Peroneal	AB FB DzA	EDB	5,60 ($N < 4.5$)	0,4 ($N > 2$)	40,3 ($N > 40$)		
(R) Tibial	İM DzA	AH	8,35 ($N < 5.5$)	0,7 ($N > 4$)	32,6 ($N > 40$)		

İĞNE ELEKTROMİYOGRAFİSİ

Kas	Spontan Aktivite							MUP				
	GA	Fib	PD	Fas	KRD	Myt	Myk	Süre	Faz	Amp	Katılım	İnt
(R) TA		6/10	6/10	1+				N	PL	N	TO	
(L) TA		6/10	6/10					U	PL	N	TO	
(R) GCN		4/10	4/10					N	N	N	S	
(L) GCN		6/10	6/10					N	PL	N	S	
(R) VL		2/10	2/10					N	PL	N	S	
(L) VL			2/10					N	N	↑	S	
(R) 1DİO		8/10	8/10	2+							AY	
(L) 1DİO				1+				N	N	↑	N	
(R) EDC		4/10	4/10					N	PL	N	TO	
(L) EDC		2/10	2/10	1+				N	PL	N	S	
(R) BC		4/10	4/10	2+				U	PL	↑	S	
(L) BC				1+				U	N	↑	S	
(R) TC		4/10	4/10					N	PL	↑	S	
(L) TC								N	N	↑	S	
(R) DL		4/10	4/10	1+				U	N	↑	TO	
(L) DL		4/10	4/10	1+				N	PL	N	S	
(R) RA		4/10	4/10					N	PL	N	N	
R(TRP)		4/10	4/10					N	PL	N	N	

HASTA NO: 16

DUYSAL İLETİ İNCELEMELERİ

Sinir	Uyarı	Kayıt	Tepe Latansı (ms)	İleti Hızı (m/sn)	Amplitüt (µV)
(R) Medyan	2p	B	2,90	45,7 (N > 50)	38,2 (N > 12)
(R) Ulnar	5p	B	2,70	46,3 (N > 50)	15,6 (N > 8)
(R) Sural	Cr	DM	4,25	40,3 (N > 40)	14,8 (N > 10)
(L) Sural	Cr	DM	3,95	41,0 (N > 40)	15,1 (N > 10)
(R) Sp. Per.	Cr	AB	3,75	37,9 (N > 40)	9,4 (N > 5)
(L) Sp. Per.	Cr	AB	4,05	38,1 (N > 40)	7,5 (N > 5)

MOTOR İLETİ İNCELEMELERİ

Sinir	Uyarı	Kayıt	Distal Latans (ms)	Amplitüt (mV)	İleti Hızı (m/sn)	F Pers.	F Latansı (ms)
(R) Medyan	B D	APB	2,95 (N < 4.2)	8,9 (N > 5)	44,9 (N>50)		
(R) Ulnar	B DrA DrÜ	ADM	2,20 (N < 3.7)	8,2 (N > 5)	48,1 (N>50)		
(R) Peroneal	AB FB DzA	EDB	3,10 (N < 4.5)	5,0 (N > 2)	33,7 (N>40)		
(L) Peroneal	AB FB DzA	EDB	5,00 (N < 4.5)	1,7 (N > 2)	30,0 (N>40)		
(R) Tibial	İM DzA	AH	4,25 (N < 5.5)	5,2 (N > 4)	35,6 (N>40)		
(L) Tibial	İM DzA	AH	7,10 (N < 5.5)	2,3 (N > 4)	29,2 (N>40)		

İĞNE ELEKTROMİYOGRAFİSİ

Kas	Spontan Aktivite							MUP			Katılım	İnt
	GA	Fib	PD	Fas	KRD	Myt	Myk	Süre	Faz	Amp		
(R) TA			2/10					U	N	N	S	
(L) TA		6/10	6/10					U	PL	↑	S	
(R) GCN			2/10					U	N	N	S	
(L) GCN		6/10	6/10					U	PL	↑	S	
(R) VL								N	N	N	N	
(L) VL								N	N	N	N	
(R) 1DİO		6/10	6/10	1+				U	PL	↑	S	
(L) 1DİO		6/10	2/10	1+				U	N	N	S	
(R) EDC												
(L) EDC			2/10	1+				N	N	N	N	
(R) BC				1+				U	PL	↑	S	
(L) BC								N	N	N	N	
(L) TC				1+				U	PL	↑	S	
L(TRP)		3/10	4/10									

HASTA NO: 17

DUYSAL İLETİ İNCELEMELERİ

Sinir	Uyarı	Kayıt	Tepe Latansı (ms)	İleti Hızı (m/sn)	Amplitüt (µV)
(R) Medyan	2p	B	2,98	53,3 (N > 50)	26,9 (N > 12)
(L) Medyan	2p	B	2,98	49,2 (N > 50)	27,3 (N > 12)
(R) Ulnar	5p	B	2,37	50,3 (N > 50)	9,1 (N > 8)
(L) Ulnar	5p	B	2,64	51,0 (N > 50)	15,3 (N > 8)
(R) Sural	Cr	DM	3,60	50,2 (N > 40)	25,0 (N > 10)
(R) Sp. Per.	Cr	AB	3,79	43,8 (N > 40)	6,8 (N > 5)

MOTOR İLETİ İNCELEMELERİ

Sinir	Uyarı	Kayıt	Distal Latans (ms)	Amplitüt (mV)	İleti Hızı (m/sn)	F Pers.	F Latansı (ms)
(R) Medyan	B D	APB	4,19 (N < 4.2)	5,5 (N > 5)	50,5 (N>50)		
(L) Medyan	B D	APB	3,42 (N < 4.2)	5,2 (N > 5)	58,5 (N>50)		
(R) Ulnar	B DrA DrÜ	ADM	2,67 (N < 3.7)	4,6 (N > 5)	54,5 (N>50)		
(R) Peroneal	AB FB DzA	EDB	4,10 (N < 4.5)	2,8 (N > 2)	50,0 (N>40)		
(R) Tibial	İM DzA	AH	5,25 (N < 5.5)	5,2 (N > 4)	43,6 (N>40)		

İĞNE ELEKTROMİYOGRAFİSİ

Kas	Spontan Aktivite							MUP			Katılım	İnt
	GA	Fib	PD	Fas	KRD	Myt	Myk	Süre	Faz	Amp		
(R) TA				2+				U	PL	↑	S	
(L) TA				2+				U	PL	↑	S	
(R) GCN	1+							U	PL	↑	S	
(L) GCN			1/10	2+				U	PL	↑	S	
(R) VL				2+				U	PL	↑	S	
(L) VL				2+				U	PL	↑	S	
(R) 1DİO		4/10	4/10	2+				U	N	↑	S	
(L) 1DİO		3/10	3/10					U	N	↑	S	
(R) EDC				2+				U	PL	↑	S	
(L) EDC	1+			2+				U	PL	↑	S	
(R) BC				2+				U	PL	↑	S	
(L) BC				2+				U	PL	↑	S	
(R) DL				2+				U	PL	↑	S	
(L) DL		2/10	2/10	2+				U	PL	↑	S	
(R) RA								N	PL	N	S	
(R) GNG				2+				U	N	↑	S	
R(TRP)			1/10	2+				U	N	↑	S	

HASTA NO: 18

DUYSAL İLETİ İNCELEMELERİ

Sinir	Uyarı	Kayıt	Tepe Latansı (ms)	İleti Hızı (m/sn)	Amplitüt (µV)
(R) Medyan	2p	B	3,40	53,1 ($N > 50$)	7,2 ($N > 12$)
(L) Medyan	2p	B	3,69	42,2 ($N > 50$)	7,8 ($N > 12$)
(R) Ulnar	5p	B	2,63	58,5 ($N > 50$)	4,8 ($N > 8$)
(L) Ulnar	5p	B	2,79	58,5 ($N > 50$)	2,1 ($N > 8$)
(R) Sural	Cr	DM	3,27	45,1 ($N > 40$)	11,0 ($N > 10$)
(R) Sp. Per.	Cr	AB	3,10	45,1 ($N > 40$)	10,1 ($N > 5$)

MOTOR İLETİ İNCELEMELERİ

Sinir	Uyarı	Kayıt	Distal Latans (ms)	Amplitüt (mV)	İleti Hızı (m/sn)	F Pers.	F Latansı (ms)
(R) Medyan	B D	APB	3,40 ($N < 4.2$)	6,6 ($N > 5$)	50,5 ($N > 50$)		
(L) Medyan	B D	APB	3,63 ($N < 4.2$)	6,1 ($N > 5$)	54,6 ($N > 50$)		
(R) Ulnar	B DrA DrÜ	ADM	3,0 ($N < 3.7$)	5,3 ($N > 5$)	64,0 ($N > 50$)		
(R) Peroneal	AB FB DzA	EDB	4,25 ($N < 4.5$)	0,64 ($N > 2$)	42,0 ($N > 40$)		
(R) Peroneal	FB DzA	TA	4,06	2,1 ($N > 4$)	46,5 ($N > 40$)		
(R) Tibial	İM DzA	AH	6,04 ($N < 5.5$)	5,1 ($N > 4$)	45,0 ($N > 40$)		

İĞNE ELEKTROMİYOGRAFİSİ

Kas	Spontan Aktivite							MUP			Katılım	İnt
	GA	Fib	PD	Fas	KRD	Myt	Myk	Süre	Faz	Amp		
(R) TA				2+				U	PL	↑	S	
(L) TA			1/10	1+				U	PL	↑	S	
(R) GCN				1+				U	N	↑	S	
(L) GCN				2+				U	PL	↑	S	
(R) VL				1+				U	PL	N	N	
(R) 1DİO			1/10	1+				N	N	↑	S	
(R) DL			1/10	2+				U	PL	↑	S	
(R) RA								U	PL	↑	N	
(L) PSP				1+				U	PL	↑	N	
(R) GNG								N	PL	↑	S	
R(TRP)			1/10	2+				U	PL	↑	S	

HASTA NO:19

DUYSAL İLETİ İNCELEMELERİ

Sinir	Uyarı	Kayıt	Tepe Latansı (ms)	İleti Hızı (m/sn)	Amplitüt (µV)
(R) Medyan	2p	B	3,01	57,4 (N > 50)	22,5 (N > 12)
(R) Ulnar	5p	B	2,73	56,4 (N > 50)	12,7 (N > 8)
(L) Sural	Cr	DM	3,54	44,0 (N > 40)	25,6 (N > 10)
(L) Sp. Per.	Cr	AB	3,63	45,3(N > 40)	14,3 (N > 5)

MOTOR İLETİ İNCELEMELERİ

Sinir	Uyarı	Kayıt	Distal Latans (ms)	Amplitüt (mV)	İleti Hızı (m/sn)	F Pers.	F Latansı (ms)
(R) Medyan	B D	APB	3,36 (N < 4.2)	5,6 (N > 5)	56,3 (N>50)		
(R) Ulnar	B DrA DrÜ	ADM	3,04 (N < 3.7)	6,0 (N > 5)	59,6 (N>50)		
(R) Peroneal	AB FB DzA	EDB	5,08 (N < 4.5)	3,1 (N > 2)	47,7 (N>40)		
(R) Tibial	İM DzA	AH	5,17 (N < 5.5)	4,8 (N > 4)	42,6 (N>40)		

İĞNE ELEKTROMİYOGRAFİSİ

Kas	Spontan Aktivite							MUP			Katılım	İnt
	GA	Fib	PD	Fas	KRD	Myt	Myk	Süre	Faz	Amp		
(R) TA		1/10	1/10					U	PL	↑	S	
(L) TA		1/10	1/10					N	PL	↑	S	
(R) GCN		1/10	1/10					U	PL	↑	S	
(L) GCN		1/10	1/10					U	PL	↑	S	
(R) VL								N	PL	↑	S	
(L) VL				1+				U	PL	↑	S	
(R) 1DİO		3/10	3/10					N	N	N	TO	
(L) 1DİO		1/10	1/10	1+				U	N	↑	S	
(R) BC				1+				U	PL	↑	S	
(L) BC				1+				N	PL	↑	S	
(R) TC				1+				U	PL	↑	S	
(R) FCU		1/10	1/10	1+				U	PL	N	S	
(R) DL		1/10	1/10	1+				N	PL	N	S	
(L) DL				2+				U	N	↑	S	
(R) GNG								N	N	N	N	
R(TRP)								N	N	N	N	

HASTA NO: 20

DUYSAL İLETİ İNCELEMELERİ

Sinir	Uyarı	Kayıt	Tepe Latansı (ms)	İleti Hızı (m/sn)	Amplitüt (µV)
(R) Medyan	2p	B	3,02	58,8 (N > 50)	18,9 (N > 12)
(R) Ulnar	5p	B	2,44	58,5 (N > 50)	10,7 (N > 8)
(R) Sural	Cr	DM	4,44	40,7(N > 40)	14,0(N > 10)
(R) Sp. Per.	Cr	AB	3,88	42,5 (N > 40)	21,1 (N > 5)

MOTOR İLETİ İNCELEMELERİ

Sinir	Uyarı	Kayıt	Distal Latans (ms)	Amplitüt (mV)	İleti Hızı (m/sn)	F Pers.	F Latansı (ms)
(R) Medyan	B D	APB	3,31 (N < 4.2)	5,7 (N > 5)	55,3 (N>50)		
(R) Ulnar	B DrA DrÜ	ADM	2,88 (N < 3.7)	5,8 (N > 5)	57,4 (N>50)		
(R) Peroneal	AB FB DzA	EDB	Kaydedilemedi (N < 4.5)	(N > 2)	(N>40)		
(R) Tibial	İM DzA	AH	7,02 (N < 5.5)	0,28 (N > 4)	33,4 (N>40)		

İĞNE ELEKTROMİYOGRAFİSİ

Kas	Spontan Aktivite							MUP				
	GA	Fib	PD	Fas	KRD	Myt	Myk	Süre	Faz	Amp	Katılım	İnt
(R) TA		2/10	3/10					U	N	↑	S	
(L) TA		2/10	3/10					U	N	↑	S	
(R) GCN		2/10	4/10					U	N	N	TO	
(L) GCN		2/10	4/10					U	N	N	TO	
(R) RF		2/10	3/10					U	N	↑	S	
(L) RF		2/10	3/10					U	N	↑	S	
(R) 1DİO		2/10	3/10	1+				U	N	↑	S	
(L) 1DİO		4/10	5/10					U	PL	↑	S	
(R) EDC			1/10					N	N	N	S	
(L) EDC		4/10	4/10					U	N	↑	S	
(R) BC		1/10	2/10					U	N	↑	S	
(L) TC		1/10	3/10					U	N	↑	S	
(R) DL		1/10	2/10					U	N	↑	S	
(L) RA			2/10	2+				N	N	↑	S	
(L) GNG								N	N	N	N	
L(TRP)			1/10	2+				N	N	↑	S	

EK 2- ETİK KURUL ONAYI



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU



Sayı : 50

Konu: Prof. Dr. M. Barış BASLO hk.

Tarih : 16.01.2018

Sayın Prof. Dr. M. Barış BASLO
Nöroloji Anabilim Dalı

İlgi: Nöroloji Anabilim Dalının 20/10/2016 gün ve 378517 sayılı yazısı

Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz ve Dr. Çağla Çınar BALCIOĞLU' nun yürüteceği 2018/20 dosya numaralı "Amyotrofik Lateral Skleroz (ALS) Hastalarının Erken Tanısında Elektrofizyolojik Yöntemler: Fasikülasyon Potansiyellerinin Önemi" başlıklı çalışma kurulumuzun 12/01/2018 tarih ve 01 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.

Prof. Dr. A.Yağız ÜRESİN

İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar

Etik Kurul Başkanı

Eki: İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu Karar Formu

EK 3- BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU

Amiyotrofik Lateral Skleroz (ALS) sinir sisteminde motor nöronların harabiyeti ile giden kronik bir hastalıktır. Bunun sonucunda hastalarda kas güçsüzlüğü görülmektedir. ALS tanısında elektromiyografi (EMG) kullanılmaktadır. **“Amiyotrofik Lateral Skleroz (ALS) Hastalarının Erken Tanısında Elektrofizyolojik Yöntemler: Fasikülasyon Potansiyellerinin Önemi”** isimli çalışmamızda bu hastalığın muayene ve EMG ile saptanabilen “fasikülasyon” adı verilen bulgusunun öz nitelikleri araştırılacaktır. Bu araştırma sonucunda hastalığın seyrinde görülen fasikülasyonların tanımlanması hedeflenmektedir. Hastalığınızın neden olduğu yakınmalar ve muayene bulgularınıza ait veriler hasta takip dosyanızda kayıt altına alınacaktır. Kısa bir görüşmenin ardından hiç bir girişimsel işlem gerektirmeyen nörolojik muayene yapılacaktır. Ardından laboratuvarımıza yönlendirilme nedeniniz olan rutin ileti ve iğne EMG incelemesi yapılacaktır. Bu işlem çalışmaya dahil olmamanız halinde de yapılacaktır. Çalışmaya dahil olmanız halinde yaklaşık 30 dk sürmesi beklenen, fasikülasyon olan bir kasta yüzeysel ve iğne elektrot ile fasikülasyon kaydı yapılacaktır. 6ay sonra kontrol nörolojik muayene ve elektrofizyolojik değerlendirme yapılacaktır. İşlemin, iğne giriş yerinde hafif rahatsızlık hissi dışında herhangi bir zararı yoktur.

Çalışmanın 2 yıl sürmesi beklenmektedir. Çalışmamız tek merkezli bir çalışmadır ve 20 kadar gönüllü katılımcı olması beklenmektedir.

Bu çalışmaya katılmak tamamen gönüllük esasına dayanmaktadır. Size ait bilgiler bu araştırma sırasında, araştırma sonuçlarının kullanılması sırasında ve sonrasında gizli tutulacaktır. Bu çalışma ile ilgili herhangi bir parasal sorumluluğunuz olmayacak ve tarafınıza bir ödeme yapılmayacaktır.

İncelemeyi reddetmeniz, sürdürmemeniz ya da araştırmacı tarafından çalışmadan çıkarılmanız halinde şimdi ya da daha sonra, ihtiyacınız olan tıbbi bakımı almanız hiçbir şekilde etkilenmeyecektir. Bu durumlarda hiçbir sorumluluk altına girmeyeceksiniz.

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

Sayın Dr Çağla Çınar Balcıoğlu tarafından İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” (denek) olarak davet edildim, bu araştırmaya yalnızca gönüllülerin dahil olacağı belirtildi.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Gizli kişisel bilgilerime ilgili mevzuatta belirtilen kişi, kurum ve kuruluşların erişebilmesini onaylıyorum. Bu araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi. Bu sonuçlarda kodlanan bilgilerin arşivlenmesi ve eğer uygunsa bunların ülkemiz dışına aktarılmasına izin veriyorum.

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

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

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Çağla Çınar Balcıoğlu'na, 0212 4142000-32578 numaralı telefondan arayabileceğimi biliyorum.

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

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

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

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

Gönüllünün Adı-Soyadı, Tarih, İmzası:

Adres, tel/fax:

Açıklamaları yapan araştırmacının Adı-Soyadı, Tarih, İmzası:

Görevi, Adres, tel/fax:

9. ÖZGEÇMİŞ

Kimlik Bilgileri

Adı: Çağla

Soyadı: Çınar Balcıoğlu

Doğum Yeri: İstanbul

Doğum Tarihi: 05.09.1988

İletişim Bilgileri

Telefon no: +90 506 650 83 61

Yazışma Adresi: Yavuztürk mah. Orbay sok. No: 2 Da: 3 Üsküdar/ İSTANBUL

E-Posta Adresi: caglacinar_88@hotmail.com

Akademik ünvanı: Doktor

Eğitim

2014- İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji A.B.D.

2007-2013 İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi

2002-2007 İstanbul Lisesi

Kurs Eğitimleri

Şubat 2015 11. Başağrısı Kış Okulu

Ekim 2015 Çocuk ve Ergen Nörolojisi Bahar Sempozyumu

Mart 2019 Türkiye Klinik Nörofizyoloji EMG İnteraktif Temel Eğitim Kursu

Mart 2019 Türkiye Klinik Nörofizyoloji EEG İnteraktif Temel Eğitim Kursu

Dil ve Bilgisayar Becerileri

İngilizce : Konuşma (orta), Dinleme (orta), Okuma (ileri), Yazma (ileri)

Almanca : Konuşma (ileri), Dinleme (orta), Okuma (ileri), Yazma (ileri)

Bilgisayar : MS Office Programları 66

Bildiriler

A-Ulusal kongreler

1. Migren ve İnme Birlikteliği: CADASIL ve Hemiplejik Migren ayırıcı tanı (E-Poster/ilk isim; 2015 11. Başağrısı Kış Okulu, İstanbul)
2. Hematolojik malignitelerde hipokampal skleroz gelişme riski ve olası nedenleri: iki olgu (E-Poster sunum/ilk isim; 2016/53. Ulusal Nöroloji Kongresi, Antalya)
3. West Sendromlu İki Tuberozskleroz Olgusunda Everolimus Tedavisi Tartışmalı (e-Poster/ilk isim; 2017/54. Ulusal Nöroloji Kongresi, Antalya)
4. ALS Hastalarında Fasikülasyon Potansiyelleri: Yüzeyel veya İğne Kayıtlaması (Bildiri Sunumu/ilk isim; 2019 35. Ulusal Nörofizyoloji EEG-EMG kongresi, Muğla)

B-Uluslararası kongreler

1. Fasciculation Potentials in ALS: Surface or Needle Recording? -European Congress of Clinical Neurophysiology (2019)- Warsaw/ Poland (first name)