



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

AMİYOTROFİK LATERAL SKLEROZDA TANISAL GÖSTERGELER; TMS, PET VE MRG BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

**Dr. Rümeysa TOLAY
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ayşe Filiz KOÇ**

**YARDIMCI TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Hilmi UYSAL**

ADANA-2025



T.C
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

AMİYOTROFİK LATERAL SKLEROZDA TANISAL GÖSTERGELER; TMS, PET VE MRG BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Rümeysa TOLAY
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ayşe Filiz KOÇ

YARDIMCI TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Hilmi UYSAL

ADANA-2025

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez sürecim boyunca bilgi, deneyim ve vizyonlarıyla yolumu aydınlatan; bilimsel rehberlikleriyle bu çalışmanın şekillenmesinde büyük katkı sağlayan değerli tez danışmanım Prof. Dr. Ayşe Filiz KOÇ'a,

Akademik gelişimim boyunca bilgi ve desteklerini esirgemeyen, yol gösterici katkılarıyla her zaman yanımda olan Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'nın tüm çok değerli hocalarına,

TMS uygulamaları konusundaki değerli katkı ve yol göstericiliği için Prof. Dr. Hilmi UYSAL'a,

Radyoloji alanındaki katkılarıyla çalışmama değer katan Doç. Dr. Ömer KAYA'ya ve radyolojik veri analizlerini titizlikle gerçekleştiren Dr. Berkay DİK'e,

Elektrofizyolojik uygulamalarda ve hasta takibinde özveriyle destek olan, başta Abdulkadir Çalıkuşu olmak üzere Çukurova Üniversitesi Klinik Nörofizyoloji Laboratuvarı'nın tüm teknik ekibine ve emek veren tüm sağlık çalışanlarına,

Nörofizyolojiye ilk adım attığım dönemde bana bu alanın temelini sevdirecek öğreten çok değerli hocalarım Prof. Dr. Çağrı Mesut TEMUÇİN ve Prof. Dr. Gökçem YILDIZ SARIKAYA'ya ve bana ikinci bir yuva olan Hacettepe Üniversitesi EMG-TMS Laboratuvarı ekibine,

Gönüllü olarak çalışmaya katılan, bizden umut bekleyen ALS hastalarına ve kontrol grubundaki tüm katılımcılara,

Mesleki hayatım boyunca birlikte büyüdüğüm, aynı yolu dostluk ve dayanışma içinde yürüdüğüm asistan hekim arkadaşlarıma,

Ve en önemlisi, her koşulda yanımda olan, sevgileriyle güç veren, fedakârlıkları ve sabırlarıyla bu süreci mümkün kılan, en büyük destekçilerim canım aileme sonsuz minnettarım.

Tüm katkı sağlayanlara saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Rümeysa TOLAY

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar LİSTESİ.....	V
ŞEKİLLER LİSTESİ	VI
GRAFİKLER LİSTESİ.....	VII
KISALTMALAR LİSTESİ	VIII
ÖZET	X
ABSTRACT.....	XI
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Motor Nöron Hastalıkları: Tanım ve Tipler	4
2.1.1. Amiyotrofik Lateral Skleroz (ALS).....	4
2.1.2. Progresif Musküler Atrofi (PMA)	4
2.1.3. Progresif Bulber Paralizi (PBP)	5
2.1.4. Primer Lateral Skleroz (PLS)	5
2.1.5. Flail Arm ve Flail Leg Sendromları.....	6
2.1.6. ALS Plus Varyantları (ALS-Frontotemporal Demans, ALS -Parkinsonizm, Hemiplejik ALS).....	6
2.2. Epidemiyoloji.....	7
2.3. Klinik Semptom ve Bulgular	8
2.4. Patogenez	11
2.5. Genetik Varyasyon ve ALS	13
2.6. Mikrobiyal Disbiyozis ve ALS	17
2.7. Tanı	17

2.8. Elektrofizyolojik Tanı.....	20
2.8.1. Elektromiyografi.....	20
2.8.2. Transkranial Manyetik Stimulasyon.....	21
2.9. Nörogörüntüleme	25
2.9.1. ALS Hastalığında Konvansiyonel MR Görüntüleme	25
2.9.2. Difüzyon Tensor MR Görüntüleme	27
2.9.3. Voxel-Based Morfometri (VBM) Görüntüleme	28
2.9.4. Radyomik MR Görüntüleme	29
2.9.5. Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) ile Metabolik Görüntüleme.....	30
2.10. Biyobelirteçler	32
2.10.1. Sıvı Biyobelirteçler	32
2.10.2. Genetik Biyobelirteçler.....	33
2.10.3. Poligenik Risk Skoru (PRS)	33
2.10.4. Transkriptomik ve Epigenetik Biyobelirteçler	33
2.10.5. Sitokin ve Oksidatif Stres Biyobelirteçleri	34
2.10.6. Eksosom Kaynaklı Biyobelirteçler	34
2.10.7. Kas Ultrasonografisi	34
2.10.8. Deneysel Biyobelirteçler.....	34
2.10.9. Kas Biyopsisi ve BOS Proteom Analizi	35
2.11. Tedavi	35
2.12. Prognoz	37
3. GEREÇ ve YÖNTEM	38
3.1. Çalışma Tasarımı ve Katılımcılar	38
3.2. Klinik İncelemeler	39
3.3. Motor Cevap Amplitüdüleri Elde Edilmesi	41
3.4. Kortikal Uyarılabilirlik İncelemeleri - TMS.....	41

3.4.1. MEP Latans ,Amplitüd ve İstirahat Motor Eşik (RMT) Ölçümü	42
3.4.2. Santral Motor İletim Zamanı (SMIZ) Ölçümü	43
3.4.3. Kısa Aralıklı İntrakortikal İnhibisyon (SICI) Ölçümü	43
3.5. Manyetik Rezonans Nörogörüntüleme - Radyomik Ölçümü	44
3.5.1. Görüntüleme Protokolü.....	44
3.5.2. Hedef Bölgelerin Tanımlanması ve Segmentasyon.....	44
3.5.3. Radyomik Özellik Çıkarımı.....	45
3.5.3.1. Shape Features (Şekil Temelli).....	45
3.5.3.2. Texture Features (Doku Temelli)	46
3.5.3.3. Veri Ön İşleme ve Özellik Seçimi	46
3.5.3.4. Makine Öğrenmesi ile Sınıflandırma.....	46
3.6. PET	47
3.7. İstatistiksel Analiz.....	48
4. BULGULAR.....	49
4.1. ALS ve Kontrol Olguların Demografik ve Klinik Özellikleri	49
4.2. Elektrofizyolojik Analiz Bulguları.....	56
4.2.1. Elektrofizyolojik Parametrelerin ROC Analizi.....	59
4.3. Radyomik Analiz Bulguları	61
4.3.1. Anlamlı Radyomik Parametrelerin Seçimi	62
4.3.2. Radyomik Parametrelerin ROC Analizi ile Model Performansı	63
4.4. PET Bulguları	66
4.5. Tanısal Biyobelirteçlerin Karşılaştırmalı Analizi: TMS-Elektrofizyolojik ve Radyomik Analiz Parametrelerin Korelasyonu	68
5. TARTIŞMA	70
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	82
7. KAYNAKLAR	83

TABLÖLAR LİSTESİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. ALS hastalarında başlangıç klinik bulguların dağılımı.....	9
Tablo 2. ALS ile ilişkili başlıca genetik mutasyonlar.....	13
Tablo 3. OD/OR kalıtılan ALS alt tipleri.....	16
Tablo 4. Bazı SOD1 mutasyonları ve klinik özellikleri.....	16
Tablo 5. Revize el escorial kriterleri, 2000.....	18
Tablo 6. Awaji Shima kriterleri, 2008.....	19
Tablo 7. Gold Coast kriterleri, 2020	19
Tablo 8. Motor nöron hastalıkları elektromiyografi bulguları.....	21
Tablo 9. ALS hastalığında tanısal amaçla araştırılan bazı sıvı biyobelirteçlerin özellikleri, metodolojileri ve klinik potansiyelleri.....	33
Tablo 10. Yeni genetik temelli ALS tedavileri.....	36
Tablo 11. Şekil özellikleri matrisleri	45
Tablo 12. Doku özellikleri matrisi	46
Tablo 13. ALS ve kontrol gruplarının demografik özellikleri	50
Tablo 14. ALS ve kontrol gruplarda elektrofizyolojik parametrelerin karşılaştırılması	57
Tablo 15. ALS tanısında SICI parametrelerin ROC analizi sonuçları	60
Tablo 16. Boruta algoritması ile seçilen anlamlı radyomik parametreler	63
Tablo 17. ROC analizine göre anlamlı radyomik parametreler ve tanısal performansları	63
Tablo 18. Radyomik analiz parametrelerin ROC analizi ile tanısal performans değerlendirmesi.....	64
Tablo 19. PET bulgularında hipometabolizma dağılımına göre değişkenlerin karşılaştırılması.....	67
Tablo 20. Modellere göre yöntemlere ait AUC değerlerinin karşılaştırılması	68

ŞEKİLLER LİSTESİ

<u>Sekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Motor nöron hastalıklarının klinik alt tipleri	6
Şekil 2. ALS ve kontrol olgularına ait omurilik histopatolojisi	12
Şekil 3. ALS patogenezi.....	12
Şekil 4. ROI (region of interest) alanları.....	26
Şekil 5. ALS hastasında koronal T2-ağırlıklı MR'da “wine-glass sign” olarak tanımlanan bilateral kortikospinal trakt hiperintensitesi.....	27
Şekil 6. Diffüzyon tensör görüntüleme temelli renkli haritalar	28
Şekil 7. ALS hastalarında hipotalamus bölgesine ait radyomik özneliklerin makine öğrenimi ile sınıflandırılması	30
Şekil 8. ALS'de 18F-FDG PET/CT ile motor ve premotor kortekste bilateral hipometabolizma.....	31
Şekil 9. ALS olgularında cinsiyet dağılımı.....	49
Şekil 10. ALS hastalarında anne-baba akrabalık oranı	50
Şekil 11. ALS hastalarında aile öyküsü varlığı.....	50
Şekil 12. C9ORF72 pozitif ALS kadın hasta – Pedigre	51
Şekil 13. SOD-1 pozitif ALS erkek hasta- Pedigre.....	51
Şekil 14. ALS hastalarında genetik test sonuçları.....	52
Şekil 15. ALS hastalarının evrelere göre dağılımı (ALSFRS-R skoru).....	52
Şekil 16. ALS hastalarında semptom başlangıcından itibaren geçen süre.....	53
Şekil 17. ALS hastalarında klinik skorların evrelere göre karşılaştırması.....	54
Şekil 18. ALS hastalarında evrelere göre klinik tip dağılımı	55
Şekil 19. ALS hastalarında evrelere göre başlangıç tipi dağılımı	55
Şekil 20. ALS hastası - APB kasından kayıtlı MEP	56
Şekil 21. Sağlıklı kontrol- APB kasından kayıtlı MEP	57
Şekil 22. Klinik alt tiplere göre SICI_2%, SICI_3% ve SICI_5% değerlerinin dağılımı.....	59
Şekil 23. Perirolandik korteks VOI.....	61
Şekil 24. Capsula interna posterior VOI.....	62
Şekil 25. Medulla oblongata VOI	62
Şekil 26. ALS gruplarına göre PET bulgularında hipometabolizma dağılımı	67

GRAFİKLER LİSTESİ

<u>Grafik No</u>	<u>Sayfa No</u>
Grafik 1. ALS tanısında SICI parametrelerinin ayırt edici gücüne ilişkin ROC analizi eğrileri.....	60
Grafik 2. ALS hastaları ile kontrolleri ayırt etmek üzere oluşturulan radyomik modele ait ROC eğrisi.....	65
Grafik 3. ALS hastaları ile kontrolleri ayırt etmek üzere oluşturulan radyomik modele ait ROC eğrisi.....	66



KISALTMALAR LİSTESİ

ALS	: Amiyotrofik Lateral Skleroz
ALS- FTD	: Amiyotrofik Lateral Skleroz- Frontotemporal Demans
ALSFRS-R	: Revize ALS Fonksiyonel Derecelendirme Skalası
AMN	: Alt Motor Nöron
APB	: Abductor Pollicis Brevis
BKAP	: Birleşik Kas Aksiyon Potansiyeli
C9orf72	: Chromosome 9 Open Reading Frame 72
CMCT	: Santral Motor İletim Zamanı
CSP	: Santral Sessiz Periyot
DTI	: Diffusion Tensor Görüntüleme
EMG	: Elektromiyografi
FA	: Fraksiyonel Anizotropi
FDI	: First Dorsal Interosseous
FUS	: Fused in Sarcoma
GLCM	: Gray Level Co-occurrence Matrix
ICF	: İntrakortikal Fasilitasyon
IFCN	: International Federation of Clinical Neurophysiology
ISI	: Interstimulus Interval
LASSO	: Least Absolute Shrinkage and Selection Operator
LICI	: Uzun İntervalli İntrakortikal İnhibisyon
MD	: Ortalama difüzyon
MEP	: Motor Uyarılmış Potansiyel
MR	: Manyetik Rezonans
MRC	: Medical Research Council
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MSO	: Maximum Stimulator Output
MÜP	: Motor Ünite Potansiyeli
NfL	: Neurofilament Hafif Zimcir
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
PBP	: Progresif Bulber Paralizi
PLS	: Primer Lateral Skleroz
PMA	: Progresif Musküler Atrofi

pTDP-43	: Fosforile TDP-43 Proteini
PUMNS	: Penn Üst Motor Nöron Skoru
RMT	: İstirahat Motor Eşiğı
SD	: Standart Sapma
SICI	: Kısa İntervalli İntrakortikal İnhibisyon
SMİZ	: Santral Motor İletim Zamanı
SOD1	: Süperoksid Dismutaz 1 Enzimi
TARDBP	: TAR DNA- protein
TDP-43	: TAR DNA Bağlayıcı Protein 43
TMS	: Transkranial Manyetik Stimülasyon
ÜMN	: Üst Motor Nöron
VBM	: Voxel-Based Morphometry
VOI	: Volume of Interest

ÖZET

Amiyotrofik Lateral Sklerozda Tanısal Biyobelirteçler: TMS, PET ve MRG Bulgularının Değerlendirilmesi

Giriş ve Amaç: Amiyotrofik Lateral Skleroz (ALS), hem üst hem de alt motor nöronların dejenerasyonu ile seyreden progresif, ölümcül bir nörodejeneratif hastalıktır. Hastalığın erken döneminde üst motor nöron (ÜMN) tutulumunun klinik olarak belirgin olmaması ve mevcut tanı kriterlerinin sınırlılıkları, tanının gecikmesine yol açmaktadır. Bu çalışmada, ALS tanısında transkranial manyetik stimülasyon (TMS), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve pozitron emisyon tomografisi (PET) yöntemlerinin katkısı değerlendirilmiş; multimodal biyobelirteç entegrasyonu potansiyeli araştırılmıştır.

Yöntem: Prospektif, kesitsel ve gözlemsel olarak planlanan çalışmaya Mayıs 2024 - Haziran 2025 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda takip edilen, kesin ALS tanılı 74 hasta ile yaş ve cinsiyet açısından uyumlu 38 sağlıklı kontrol birey dahil edilmiştir. ALS hastaları, ALS Fonksiyonel Derecelendirme Ölçeği (ALSFRS-R) skorlarına göre hafif evre (n=39) ve orta-ileri evre (n=35) olarak sınıflandırılmıştır. Tüm katılımcılara bilateral olarak abduktör pollicis brevis (APB) ve birinci dorsal interosseal (FDI) kaslarına yönelik TMS uygulanmış; istirahat motor eşiği (RMT), kortikal ve periferik latans, santral motor ileti zamanı (SMIZ), motor uyarılmış potansiyel (MEP) amplitüdü ve kısa aralıklı intrakortikal inhibisyon (SICI) parametreleri kaydedilmiştir. Serebral MRG verilerinden beş serebral bölge için toplam 555 radyomik özellik çıkarılmış ve anlamlı değişkenler Boruta algoritması ile seçilmiştir. Hastaların bir alt grubuna 18F-FDG PET uygulanarak motor korteks metabolizması değerlendirilmiştir. Tüm veriler LASSO regresyon ve Random Forest algoritmalarıyla analiz edilmiştir.

Bulgular: ALS grubunda SICI, RMT ve SMIZ gibi TMS parametrelerinde anlamlı farklılıklar saptanmıştır. Bu parametreler içinde 3 ms SICI en yüksek tanısal doğruluğa ulaşmıştır (AUC: 0.846). Radyomik analizlerde entropi artışı ve homojenlik azalması gibi texture tabanlı parametrelerde belirgin değişiklikler gözlenmiştir. PET görüntülemesinde motor kortekste hipometabolizma saptanmıştır. TMS ve MRG verilerinin birlikte değerlendirildiği model, özellikle hafif evre ALS olgularını sağlıklı bireylerden ayırt etmede yüksek doğruluk sağlamıştır (AUC: 0.984).

Sonuç: ALS tanısında hem TMS ile değerlendirilen kortikal uyarılabilirlik ölçütleri hem de radyomik MRG parametreleri, erken tanı ve fenotip ayrımı açısından umut verici biyobelirteçler sunmaktadır. Bu verilerin makine öğrenmesi algoritmalarıyla entegrasyonu, erken dönem ALS olgularında nesnel tanı olanakları sağlamaktadır. Çalışmamız, nörofizyolojik ve nöro görüntüleme temelli parametrelerin bir arada kullanımının ALS tanısında güçlü bir multimodal yaklaşım sunduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Amiyotrofik Lateral Skleroz, Transkranial Manyetik Stimülasyon, SICI, Radyomik MRG, FDG-PET, Biyobelirteç, ALSFRS-R, Makine Öğrenmesi

ABSTRACT

Diagnostic Biomarkers in Amyotrophic Lateral Sclerosis: Evaluation of TMS, PET, and MRI Findings

Introduction and Aim: Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) is a progressive, fatal neurodegenerative disorder characterized by the degeneration of both upper and lower motor neurons. In the early stages of the disease, the absence of overt clinical signs of upper motor neuron (UMN) involvement and the limitations of current diagnostic criteria often lead to diagnostic delays. This study aimed to evaluate the diagnostic contributions of transcranial magnetic stimulation (TMS), magnetic resonance imaging (MRI), and positron emission tomography (PET) in ALS, and to explore the potential of multimodal biomarker integration.

Methods: This prospective, cross-sectional, observational study included 74 patients diagnosed with definite ALS and 38 age- and sex-matched healthy controls, recruited between May 2024 and June 2025 at the Department of Neurology, Çukurova University Faculty of Medicine. ALS patients were stratified into early-stage (n=39) and middle-to-late-stage (n=35) groups based on the ALS Functional Rating Scale-Revised (ALSFRS-R) scores. TMS was applied bilaterally to the abductor pollicis brevis (APB) and first dorsal interosseous (FDI) muscles, and parameters including resting motor threshold (RMT), cortical and peripheral latencies, central motor conduction time (CMCT), motor evoked potential (MEP) amplitude, and short-interval intracortical inhibition (SICI) were recorded. From high-resolution MRI scans, a total of 555 radiomic features were extracted from five brain regions and significant variables were selected using the Boruta algorithm. A subset of patients underwent 18F-FDG PET imaging to evaluate motor cortex metabolism. All data were analyzed using LASSO regression and Random Forest algorithms.

Results: Significant differences were observed in TMS parameters such as SICI, RMT, and CMCT in the ALS group. Among these, SICI at a 3 ms interstimulus interval demonstrated the highest diagnostic accuracy (AUC: 0.846). Radiomic analysis revealed notable changes in texture-based features, particularly increased entropy and reduced homogeneity. FDG-PET imaging identified hypometabolism in the motor cortex. The integrated model combining TMS and MRI data achieved high diagnostic performance in distinguishing early-stage ALS patients from healthy controls (AUC: 0.984).

Conclusion: Both cortical excitability parameters assessed by TMS and radiomic MRI features offer promising biomarkers for early diagnosis and phenotypic differentiation in ALS. The integration of these modalities through machine learning algorithms provides objective diagnostic support, particularly in early-stage disease. Our study demonstrates that combining neurophysiological and imaging-based parameters presents a robust multimodal approach to ALS diagnosis.

Keywords: Amyotrophic Lateral Sclerosis, Transcranial Magnetic Stimulation, SICI, Radiomic MRI, FDG-PET, Biomarkers, ALSFRS-R, Machine Learning

1. GİRİŞ

ALS, esas olarak motor sistemi etkileyen, erişkin başlangıçlı, ölümcül ve heterojen bir nörodejeneratif hastalıktır.¹ Bu hastalıkta, motor kortekste ki üst motor nöronlar ile beyin sapı ve omurilikteki alt motor nöronlar dejenerasyona uğrayarak, kas güçsüzlüğü, spastisite ve atrofi ile seyreden ilerleyici motor bozulmaya neden olur.²

Ayrıca hastaların yaklaşık %50'sinde, ön temporal ve frontal nöron kaybına bağlı olarak davranışsal ve bilişsel bozulma ile karakterize ektramotor tutulum da mevcuttur.² ALS, yüksek derecede genetik heterojenlik gösteren bir sendrom olarak kabul edilir. Nitekim olguların yaklaşık %97'sinde baskın mutant protein, TAR DNA-bağlayıcı protein 43 (TDP-43) olarak tanımlanmıştır.¹

Nöroanatomik açıdan, ALS özellikle kortikospinal sistemle güçlü şekilde ilişkilidir ve hastalığın erken evrelerinde Betz hücrelerinde disfonksiyon ve kayıp gözlenmektedir.^{3,4}

Kortikomotonöronal sistem boyunca uzanan, bulber ve spinal motor ünitelerle monosinaptik bağlantılar kuran geniş kortikofugal projeksiyon nöronları mevcuttur.³

Bu projeksiyonlar; bulber, üst ve alt ekstremité işlevlerini içeren bir dizi görevin yerine getirilmesinde kritik rol oynar ve bu görevler hastalığın erken evrelerinde bozulmaya başlar.

Bu nedenle ALS, özgün olarak insanlara özgü bir nörodejenerasyon biçimi olarak değerlendirilebilir. Başlangıcında özellikle insana özgü kortikomotonöronal sistemin sistemik yetmezliğine dayanan bu hastalık, zamanla ilerler ve genetik faktörler, yaşlanma, epigenom ve exposom (çevresel maruziyetler) ile yakından ilişkilidir.

Üst motor nöron hasarı, klinikte kendini artmış kas tonusu (spastisite), beceriksiz pozitif patolojik reflekslerin varlığı, artmış ya da hiperaktif tendon refleksleri ve psödobulber paralizi ile gösterirken; alt motor nöron hasarı esas olarak kas atrofi ve güçsüzlüğü, azalmış kas tonusu, fasikülasyonlar (kas seğirmeleri) ve azalmış tendon refleksleri karakterizedir. Hastalığın erken evrelerinde, üst motor nöron tutulumunun genellikle belirgin olmaması, tanıyı zorlaştıran faktörlerden biridir.⁵

ALS'de patoloji genellikle ekstremitelerden asimetric olarak başlar. Bu klinik gözlemler, altta yatan patolojik sürecin sinir sistemi içinde fokal ve rastlantısal olarak başladığını göstermektedir.⁶ Bu başlangıcı takiben hastalık komşuluk yoluyla yayılım

gösterir ve bu iki şekilde ortaya çıkar: ilk olarak, semptomların başladığı fokal vücut bölgesindeki motor disfonksiyon, zamanla aynı bölgede belirgin şekilde kötüleşir. Akabinde motor disfonksiyon komşu anatomik bölgelere yayılır ve bir vücut yarısından diğerine geçiş gösterir. Bu durum, patolojik sürecin nöroanatomik olarak yayıldığını, yani nöroaksisin bir bölgesinde başlayarak komşu sinir bölgelerine yayıldığını düşündürmektedir.⁶

Benzer şekilde, semptomların baş, gövde, kol veya bacaklarda başlaması hem üst hem de alt motor nöron disfonksiyonunu yansıtır ve bu semptomların yoğunluğu, başladığı bölgede en fazla olur. Bu bulgu, ALS'nin başlangıcında üst ve alt motor nöron dejenerasyonlarının birbiriyle bağlantılı olduğunu, yani birbirine bağımlı olarak ilerlediğini düşündürmektedir. Ancak, hastalık komşuluk yoluyla yayıldıkça, bu iki düzeydeki dejenerasyonun birbirinden bağımsız hale geldiği anlaşılmaktadır.

Başlangıç semptomlarının yavaş ilerlemesi ve farklı motor bozukluklarla seyreden hastalıklara benzerliği tanıda zorluk oluşturmaktadır. Bu durum, hastalığın erken dönemlerinde doğru tanı koymayı zorlaştırmakta ve tanı sürecinde karmaşıklığa yol açmaktadır.⁷ Bugüne kadar, ALS tanısında El Escorial ve Awaji kriterleri gibi geleneksel tanı yöntemleri kullanılmış olup, son yıllarda Gold Coast ALS Tanı Kriterleri geliştirilmiştir. Ancak, bu kriterler klinik ve elektrofizyolojik bulgulara dayanmakta ve halen erken evrelerde tanısal zorluklar yaşanmaya devam edilmektedir.^{8,9}

Bu nedenle, erken tanıyı destekleyen, patolojiye özgü özellikleri yansıtan ve klinik araştırmalarda sonlanım parametrelerinin belirlenmesine katkı sağlayacak biyobelirteçlere ihtiyaç vardır.

Bu nedenle, hastalığın erken döneminde doğru tanı konulması adına Transkraniyal manyetik stimülasyon (TMS), manyetik rezonans görüntüleme (MR) ve pozitron emisyon tomografisi (PET) gibi elektrofizyolojik ve görüntüleme yöntemleri üzerine odaklanılmıştır. TMS, motor uyarılmış potansiyeller (MEP) ve kısa interval kortikal inhibisyon (SICI) parametreleri erken dönemde üst motor nöron tutulumunu göstermekte yararlıdır.^{10,11} Radyomik MR, yapısal değişiklikleri nicel düzeyde değerlendirme olanağı sunarak yeni nesil biyobelirteç arayışlarında öne çıkmaktadır.¹² PET ise beyin metabolizmasındaki değişiklikleri değerlendirerek hastalığın erken dönemde tanısını doğrulamasına katkı sunmaktadır.¹³

Bu üç yöntemin bir arada multimodal kullanımı, ALS tanısında doğruluğu artırmakta ve hastaların erken dönemde doğru yönlendirilerek yönetilmesini sağlamaktadır. Bu çalışma, TMS, MR ve PET yöntemlerinin ALS tanısındaki yeri, birbirleriyle korelasyonu ve tanısal doğruluğu artırma potansiyellerini değerlendirmeyi amaçlamaktadır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Motor Nöron Hastalıkları: Tanım ve Tipler

Motor nöron hastalıkları (MNH), merkezi sinir sisteminin motor nöronlarını etkileyen bir grup progresif nörolojik hastalıktır. Bu hastalıklar, genellikle motor fonksiyon kaybına yol açar ve klinik olarak üst motor nöron (ÜMN) ve alt motor nöron (AMN) bulgularının kombinasyonu ile seyreder. ALS, Progresif Musküler Atrofi (PMA), Progresif Bulber Paralizi (PBP), Primer Lateral Skleroz (PLS) gibi alt tipler, motor nöron hastalıkları spektrumunu oluşturur (Şekil 1).⁵

2.1.1. Amiyotrofik Lateral Skleroz (ALS)

ALS genellikle spinal ya da bulber klinik bulgularla başlar. En yaygın ilk semptom, duyu kaybı olmaksızın ortaya çıkan, distal bölgelerde belirgin, asimetric kas güçsüzlüğüdür. Bu duruma sıklıkla erken yorulma ve ince motor görevlerde beceri kaybı eşlik eder. Vakaların yaklaşık %20-30'unda bulber başlangıç görülürken, nadir durumlarda ilk belirti olarak solunum yetmezliği veya frontal-temporal demans belirtileri ön planda olabilir.

Başlangıç bulguları arasında kas krampları, fasikülasyonlar ve spastisite yer alabilir; bazı olgularda ise piramidal sistem belirtileri ilk dikkat çeken bulgular olabilir. ALS; başlangıç yaşı, semptomların dağılımı, seyir hızı ve klinik özellikler açısından belirgin bir heterojenite gösterir.⁵

2.1.2. Progresif Musküler Atrofi (PMA)

PMA, yalnızca alt motor nöronların etkilenmesiyle seyreden nadir bir motor nöron hastalığıdır. ALS'den farklı olarak, PMA hastalarında ÜMN bulguları görülmez. Genellikle, distalde başlayan kas güçsüzlüğü ve atrofi, hastalığın ilk belirtileridir.¹⁴ PMA, genetik faktörlerin de etkisiyle daha genç yaşlarda ve erkeklerde daha sık görülür. Hastalığın prognozu, ALS'ye göre daha iyidir ancak zamanla bazı olgularda ÜMN bulguları gelişebilir.¹⁵

2.1.3. Progresif Bulber Paralizi (PBP)

Progresif Bulber Paralizi (PBP), motor nöron hastalıklarının bulber başlangıçlı formudur. Hastalarda, başlangıçta bulber kaslarında zayıflama ve atrofi görülebilir, bu da konuşma ve yutma güçlüklerine yol açar.¹⁴ PBP, genellikle solunum yetmezliği ve kas güçsüzlüğü ile ilerler, ancak hastalığın seyri daha yavaş olabilir. Klinik tanı, özellikle bulber tutulumu ve dildeki atrofi gibi bulgulara dayanır.¹⁶

2.1.4. Primer Lateral Skleroz (PLS)

Primer lateral skleroz (PLS), karakteristik olarak yavaş ilerleyen ve öncelikli olarak yetişkin merkezi motor sistemini etkileyen seçici bir nörodejeneratif hastalıktır. Klinik genellikle sinsi başlangıçlıdır; bu nedenle hastalar, ilk semptomların ortaya çıkmasının ardından genellikle uzun bir süre sonra nöroloji uzmanına başvururlar. Vakaların çoğunda semptomlar öncelikle alt ekstremitelerde başlarken, önemli bir azınlıkta ise kortikobulber yolla ilgili semptomlarla, özellikle dizatri ve belirgin psödobulber duygulanım (ani, kontrolsüz ağlama veya gülme atakları) ile başlar.¹⁷

Yutma güçlüğü (disfaji) belirginleşebilse de, ALS'de olduğu gibi gastrostomi açılmasının yararı net değildir; ayrıca non-invaziv ventilasyon gereksinimi de PLS'de oldukça nadirdir. Alt ekstremitte tutulumuna bağlı erken semptomlar, hastalar tarafından sıklıkla denge bozukluğu ya da yürüme akıcılığında azalma olarak ifade edilir. Belirgin duyuşal tutulum PLS'de beklenmez.

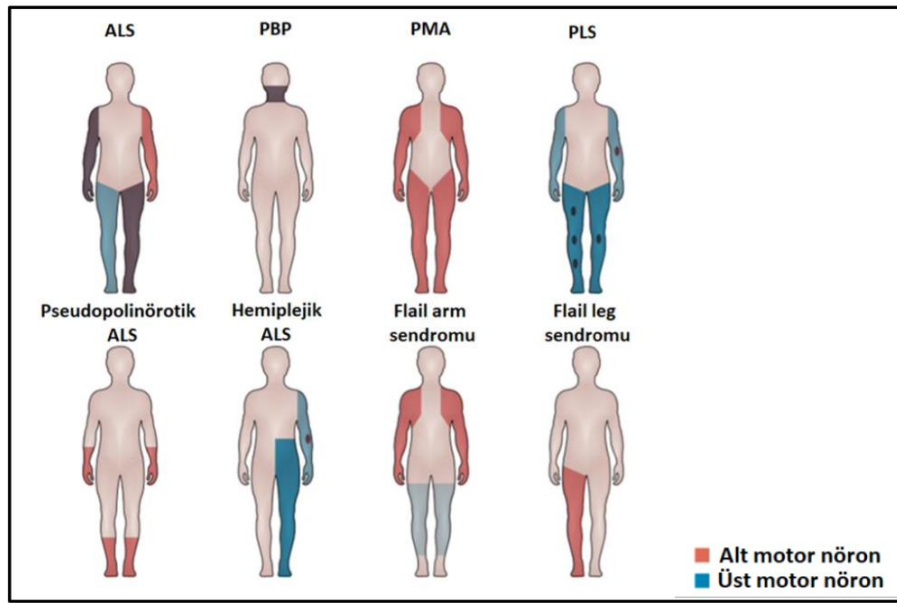
Spastisite ve patolojik hiperrefleksi, muayenede her zaman görülen bulgulardır. PLS zamanla sıklıkla üst ekstremitelere genellenir, ancak odaklanmış üst ekstremitte başlangıçlı PLS için oldukça atipiktir.¹⁷

PLS'ye sıklıkla mesane instabilitesi eşlik eder; bu durum, idrara sık çıkma ve değişen derecelerde mesane retansiyonu ile kendini gösterebilir. Hastalıkta daha yaygın beyin tutulumu klinik olarak giderek daha fazla tanınmakla birlikte, genellikle temel klinik sendroma kıyasla hafif düzeydedir. Ekstrapiramidal bulgular zaman zaman gözlenebilir.¹⁸

Primer Lateral Skleroz (PLS) için konsensüs tanı kriterleri, 2020 yılında Miller ve arkadaşları tarafından önerilen ve geniş kabul gören bir yapılandırma ile tanımlanmıştır. Bu kriterler, özellikle ALS ile ayırıcı tanı yapmak, yanlış tanı oranlarını azaltmak ve klinik araştırmalarda hasta kohortlarını standardize etmek amacıyla geliştirilmiştir.¹⁸

2.1.5. Flail Arm ve Flail Leg Sendromları

Flail Arm Sendromu, üst ekstremitedeki kas güçsüzlüğü ve erimesi ile karakterize edilen bir motor nöron hastalığıdır. Bu sendrom, genellikle asimettiktir ve kolların proksimal kaslarında yaygın güçsüzlük ve atrofi ile başlar.¹⁹ Flail Leg Sendromu ise benzer şekilde alt ekstremitelerdeki güçsüzlük ile başlar ve genellikle yavaş bir ilerleyiş gösterir.²⁰ Her iki sendrom da ALS'nin alt tipleri olarak kabul edilir, ancak ALS'nin klasik formundan farklı olarak daha yavaş bir seyir izler ve daha iyi prognoza sahiptir.¹⁹



Şekil 1. Motor nöron hastalıklarının klinik alt tipleri ²¹

2.1.6. ALS Plus Varyantları (ALS-Frontotemporal Demans, ALS - Parkinsonizm, Hemiplejik ALS)

ALS Plus varyantları, ALS tablosunun motor nöron tutulumu dışında ek nörolojik sendromlar içerdiği olgulardır. Bunlardan en yaygın olanı Amiyotrofik Lateral Skleroz - Frontotemporal Demans (ALS-FTD) formudur. Bu hastalar, tipik ALS belirtilerinin yanı sıra, frontal lob hasarına bağlı kognitif ve davranışsal değişiklikler de gösterirler.^{22,23} ALS-FTD hastalarının %15'ine kadarı, frontal lobun dejenerasyonuna bağlı olarak sosyal davranışlar, yürütücü işlevler ve kişilik değişiklikleri yaşar.^{20,16}

Bir diğer ALS-plus varyantı, ALS- Parkinsonizm sendromudur. ALS'ye Parkinsonizm bulguları (titreme, bradikinezi, rijidite) eklenmesiyle tanımlanır. Bu

varyant genellikle Guam ve Mariana Adaları gibi coğrafyalarda daha yaygındır. Parkinsonizm ve ALS'nin birleşimi olan bu formda, motor nöron kaybı ile ekstrapiramidal semptomlar birlikte seyreder.²⁴

Hemiplejik ALS veya Mills sendromu, genellikle vücudun bir yarısında spastik paralizi ile başlar ve zaman içinde diğer tarafa yayılabilir. Bu hastalık formunda, tek bir yarım vücutta (bir kol ve bacak) motor nöron disfonksiyonu belirginleşir ve hastalık uzun süre boyunca bu sınırlı bölgede devam eder.²⁵

Ender görülen klinik bulgular ise duyu bozuklukları okülomotor felçler, myastenik sendrom bulguları, deri değişiklikleri, solunum ve gastrointestinal sistem tutulum bulguları ve psikiyatrik bulgulardır.²⁶

2.2. Epidemiyoloji

ALS, ilk kez 19. yüzyılın sonlarında Fransız nörolog Jean-Martin Charcot tarafından tanımlanmış ve 1874 yılında bu isimle tanımlanmaya başlanmıştır. Hastalık adını hem kas atrofisini ifade eden “amiyotrofi”den hem de kortikospinal traktuslarda meydana gelen dejeneratif sertleşmeyi tanımlayan “lateral skleroz” terimlerinden alır.²⁷

ALS'nin dünya genelindeki görülme sıklığı ve dağılımı, yaş, cinsiyet ve coğrafi faktörlere bağlı olarak önemli farklılıklar göstermektedir. Son 20 yıl içerisinde yapılan epidemiyolojik çalışmalar, ALS'nin her yıl yüz binde 0.6 ile 3.8 arasında insidansa ve yüz binde 4.1 ile 8.4 arasında prevalansa sahip olduğunu göstermektedir.^{28,29} Avrupa ve Kuzey Amerika kıtaları, ALS'nin en sık bildirildiği bölgelerdir. Buna karşın Asya, Afrika ve Latin Amerika bölgelerinden gelen veriler sınırlı olup, rapor edilen insidans genellikle daha düşüktür.³⁰

Avrupa çapında yapılan EURALS (European ALS Consortium) çalışmasına göre, 45-74 yaş aralığındaki bireylerde yıllık ALS insidansı İskoçya'da 5.2, İrlanda'da 6.0, İtalya'nın Piemonte bölgesinde 5.4, Lombardiya'da 4.2 ve Puglia'da 4.1 olarak belirlenmiştir.²⁹ İsveç Motor Nöron Hastalıkları Kalite Kayıt Sistemi'nde ise bu oran 3.8/100.000 olarak rapor edilmiştir.²⁸ Norveç'in Nordland bölgesinde yapılan uzun dönemli gözlemsel bir çalışmada, yıllık ortalama insidans 2.1/100.000 kişi-yıl olarak saptanmıştır.³⁰

Amerika Birleşik Devletleri'nde 2022 verilerine göre ALS prevalansı 9.9/100.000 kişi iken, demografik projeksiyonlara göre bu değerin 2030 yılında 10.5/100.000'e

ulaşması beklenmektedir. Artan yaşlı nüfus ve tanıdaki iyileşmeler, prevalanstaki bu artışı açıklamaktadır.³¹

Türkiye’de ALS insidansı ve prevalansı üzerine yapılmış epidemiyolojik çalışmalar sınırlı olmakla birlikte, Trakya bölgesinde yürütülen bir çalışmada 2006-2010 yılları arasında yıllık insidans 1.9/100.000 olarak bulunmuştur.³² Antalya il merkezini kapsayan 2016-2018 tarihli bir prospektif çalışmada ise bu oran 1.2-1.4/100.000 aralığında raporlanmıştır.³³ Her iki çalışma da Türkiye’deki ALS sıklığının Avrupa ortalamasının biraz altında seyrettiğini göstermektedir. Bu farkın genetik yapı, çevresel faktörler ve kayıt sistemlerindeki farklılıklardan kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

ALS erkeklerde kadınlara göre daha sık görülmektedir. Literatürde erkek/kadın oranı genellikle 1.3-1.5:1 düzeyinde bildirilmektedir.³³ Hastalık başlangıç yaşı çoğu çalışmada 51 ile 66 yaş arasında değişmekte olup, ailesel ALS vakalarında daha erken başlangıç gözlenmektedir.³¹ ALS olgularının yaklaşık %90-95’i sporadik, %5-10’u ise ailesel formdadır. Bu dağılım, farklı ülkelerde yapılan çok sayıda epidemiyolojik çalışmada da tutarlı şekilde rapor edilmiştir.³¹ Ailesel olgular, genellikle otozomal dominant geçişli olup, başta C9orf72, SOD1, FUS ve TARDBP gibi genlerle ilişkilendirilmiştir.

Günümüzde, Türkiye’de ALS’nin ülkemizdeki epidemiyolojik özelliklerini daha doğru yansıtmak ve hastalık yükünü daha iyi belirlemek amacıyla çok merkezli bir ALS veritabanı oluşturulması çalışmaları sürdürülmektedir. Bu veritabanı sayesinde genetik yatkınlık, çevresel maruziyet ve coğrafi dağılım gibi birçok faktörün bütüncül şekilde analiz edilmesi hedeflenmektedir.

2.3. Klinik Semptom ve Bulgular

ALS, öncelikle motor nöronları etkileyen bir hastalık olarak tanımlansa da, yalnızca motor sistemi tutmakla kalmaz; multisistemik düzeyde, otonomik, kognitif ve davranışsal alanlarda da etkilenim gösterebilir. Bu çoklu sistem tutulumu, hastalığın klinik yelpazesini oldukça heterojen bir hale getirmekte ve klasik alt motor nöron-üst motor nöron ayrımını aşan daha geniş bir fenotip spektrumu ortaya çıkarmaktadır. ALS tanısı büyük ölçüde klinik gözleme dayanmakla birlikte, bu çeşitlilik tanı sürecini güçleştirmekte; özellikle erken evrelerde, atipik başlangıçlı ya da eşlik eden sistemik

bulguların baskın olduğu olgularda tanının gecikmesine neden olabilmektedir. Bu nedenle, ALS'nin farklı başlangıç tipleri, motor dışı semptom profilleri ve genetik-fenotipik varyasyonları ile birlikte incelenmesi, hastalığın tanı ve takip süreçlerinde klinik farkındalığı artırmak açısından kritik önemdedir.

Klinik bulgular, başlangıç bölgesine, hastalık evresine ve eşlik eden sistemik tutulumlara bağlı olarak geniş bir spektrumda seyredebilir. Hastalık genellikle spinal veya bulbar başlangıçlı olarak sınıflandırılır. Spinal başlangıçlı olgularda ekstremitelerin distalinde asimetric güçsüzlük, atrofi ve spastisite ön plandayken; bulbar başlangıçlı olgularda dizartri, disfaji ve psödobulber bulgular baskındır.^{34,35} Gubbay ve arkadaşları 318 ALS hastasından oluşan serilerinde başlangıç semptomları sırasıyla güçsüzlük (%63), bulber bulgular (%22), atrofi (%9.7), fasikülasyon (%3.5) ve spastisite (%1.5) olarak belirlenmiştir.³⁶

Tablo 1. ALS hastalarında başlangıç klinik bulguların dağılımı³⁶

Başlangıç Klinik Bulgu n=138	Yüzde (%)
Kas Güçsüzlüğü	63,2
- Tek kol	10,7
- Tek bacak	11,0
- Paraparezi	19,8
- Hemiparezi	8,5
- Jeneralize	8,5
Bulber Tutulum	22,0
Kas Atrofisi	9,7
Ağrı ve Kramp [†]	8,5
Fasikülasyon	3,5
Parestesi	3,5
Kilo Kaybı	2,2
Spastisite	1,3

¶

Motor Semptomların Yayılım Paterni ve Klinik Fenotiple İlişkisi: Hastalığın klinik seyri sırasında motor semptomların farklı anatomik bölgelerde başlaması ve ilerleme yönü, hastalığın fenotipiyle yakından ilişkilidir. Güncel çalışmalarda, semptom yayılım paternlerinin vertikal (kortikal iç yayılım), horizontal (spinal yayılım) ve multifokal şeklinde sınıflandırıldığı bildirilmiştir. Üst motor nöron baskın olgularda hastalık, ipsilateral motor korteks boyunca yayılım eğilimindeyken; alt motor nöron baskın olgularda spinal düzlemde horizontal ilerleme gözlenmektedir. Non-kontigü yayılım gösteren özellikle atipik bulbar başlangıçlı olgularda, hastalığın yavaş seyrettiği ve daha iyi prognoza sahip olduğu bildirilmiştir.^{37,38}

Kognitif ve Davranışsal Bulgular: Klinik ve popülasyon temelli çalışmalar, ALS hastalarının yaklaşık %50'sinin tanı anında bir miktar bilişsel gerileme gösterdiğini, bu gerilemenin hafif bilişsel bozukluktan frontotemporal demansa (FTD) kadar değiştiğini göstermiştir.³⁵ En sık bozulan bilişsel alanlar yönetici işlev, dil ve sosyal biliştir.³⁹ Eşlik eden bilişsel ve davranışsal bozukluğu olan ALS hastalarında motor fonksiyonda daha hızlı gerileme ve daha kötü bir prognoz görülebilir.^{40,41}

ALS'deki bilişsel işlev bozukluğunun yaş, hastalık evresi, bulbar tutulum, genetik varyantların varlığı, özellikle C9ORF72, ve bilişsel rezerv dahil olmak üzere çeşitli faktörlerle ilişkili olduğu bulunmuştur.^{42,43,44,45}

ALS'de bilişsel ve davranışsal bozukluğu anlamada kaydedilen önemli ilerlemeye rağmen, bu işlevlerin zamanla kötüleşip kötüleşmediği ve nasıl kötüleştiği hâlâ belirsizliğini koruyor. Bugüne kadar yürütülen sınırlı uzunlamasına çalışmalar çelişkili sonuçlar ortaya koymuştur. Genel olarak, ilk muayenelerinde bilişsel bozukluk gösteren hastaların zamanla daha fazla gerileme yaşayabileceği yaygın olarak kabul edilmektedir. Ancak, bilişsel olarak normal hastaların zamanla kötüleşme olasılığı daha az açıktır. Bazı çalışmalar bunun gerçekleşmediğini öne sürerken, diğerleri ise bilişsel olarak normal hastaların değişken bir yüzdesinin takip süresi boyunca kötüleşme gösterdiğini bildirmektedir.^{41,46,47} Ancak bu çalışmaların çoğu yüksek kayıp oranları ve azaltılmış bir test bataryasının kullanımıyla sınırlıdır.

Hastalarda erken tanı için ECAS gibi tarama testlerinin kullanılabileceğini vurgulamaktadır.⁴⁸ ECAS (Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen), ALS'ye özgü yürütücü işlevler, dil, bellek, görsel-uzamsal beceriler ve sosyal biliş alanlarını değerlendiren, hastalığa özel geliştirilmiş bir nöropsikolojik testtir. Motor bozukluğu olan bireylerde uygulanabilirliği yüksek olup, ALS-FTD spektrumunun erken belirlenmesine katkı sunar.^{23,48}

Kardiyovasküler Bulgular: ALS'nin otonom sinir sistemi üzerindeki etkilerine dair kanıtlar mevcuttur. ALS hastalarında kalp hızı değişkenliğinde azalma, ortostatik hipotansiyon ve kardiyak ritim bozuklukları saptanmış olup bu durum hastalığın multi-sistemik doğasını desteklemektedir.⁴⁹ Kardiyovasküler disfonksiyonun özellikle ileri evrede hastaların yaşam kalitesi ve mortalitesi üzerinde belirleyici olduğu bildirilmiştir.⁵⁰

Gastrointestinal ve Metabolik Bulgular: Hastalarda disfaji, konstipasyon, istemsiz kilo kaybı, hipermetabolizma ve beslenme bozuklukları sıkça görülür. Gastrointestinal disfonksiyonun özellikle enteral beslenme kararı, aspirasyon riski ve malnütrisyon gibi prognozu etkileyen faktörlerle ilişkili olduğu bildirilmiştir.⁵¹

Ağrı, Kramp ve Duyu Semptomları: ALS, klasik olarak motor nöron hastalığı olarak tanımlansa da, duyu ve somatik semptomlar hastalığın seyrinde giderek daha fazla dikkat çekmektedir. Literatürde hastaların yaklaşık %20-30'unda nosiseptif ağrı, kas krampları ve çeşitli derecelerde periferik duyu bozuklukları bildirilmiştir. Kramplar sıklıkla proksimal alt ekstremitelerde belirgin olup ağrıya neden olmakta ve özellikle gece yaşam kalitesini azaltmaktadır. Bazı olgularda allodini, parestezi gibi atipik duyu belirti de tanımlanmıştır. Bu semptomlar sıklıkla geç dönemlerde gözlenirse de, yeni çalışmalar erken evrelerde dahi duyu sistem etkilenimine işaret etmektedir.⁵²⁻⁵⁴

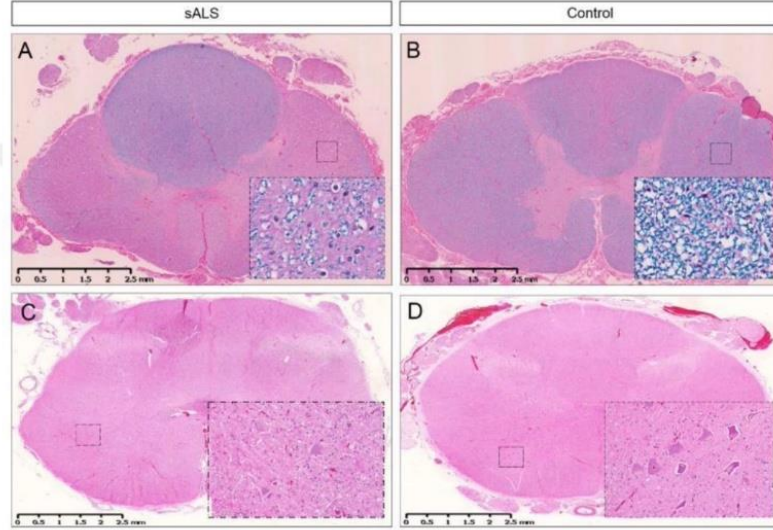
Genotip-Fenotip Korelasyonları: Hastalığın genetik alt tipleri, başlangıç şekli, semptom dağılımı ve prognozu üzerinde önemli etkiler yaratmaktadır. Avrupa'da en sık görülen genetik alt tip olan C9orf72 mutasyonu, frontal yürütücü işlev bozuklukları, davranışsal değişiklikler ve FTD ile yakın ilişki göstermekte; çoğunlukla alt ekstremitelerde başlangıçlı olma eğilimi taşımaktadır. Bu mutasyon, motor dışı belirtilerin ön planda olduğu fenotiplerle ilişkilendirilmiştir. SOD1 mutasyonu taşıyan bireylerde ise klinik yavaş progresif olup semptomlar ekstremitelerde distallerden başlar ve görece sağkalım süresi daha uzundur. Ayrıca TARDBP, FUS, VCP, OPTN ve ANG gibi diğer mutasyonlar daha genç başlangıç yaşı, hızlı progresyon, davranışsal bulgular veya belirli tutulum paternleriyle ilişkilidir.⁵⁵⁻⁵⁹

2.4. Patogenez

Üst ve alt motor nöronları tutan hastalıkta ÜMN düzeyinde, özellikle presantral girus (Brodmann alanı 4) ve Betz hücrelerinde belirgin nöron kaybı, gliosis ve kortikal atrofi gözlenir. Astrositik reaktivite ve mikrogliyal aktivasyon, bu bölgelerdeki gliotik değişikliklerin göstergeleridir.^{60,61}

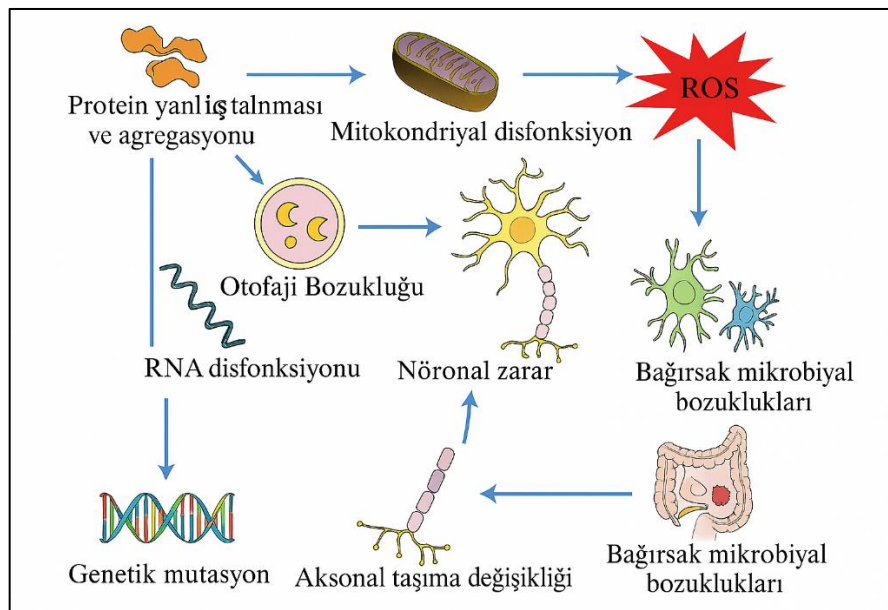
AMN tutulumu ise spinal kordun ön boynuzlarında belirgindir. Motor nöron kaybı, vakuolar dejenerasyon ve çevresel glial reaksiyon tipiktir. Bu dejenerasyon, ön köklerde incelme ve iskelet kaslarında denervasyon atrofisiyle sonuçlanır. Spinal

kordun ön boynuzlarında belirgin motor nöron kaybı ve gliosis saptanır (Şekil 3).⁶² Biyopsilerinde grup atrofisi, kas lifinde değişiklikler ve reinnervasyona ait bulgular saptanabilir.⁶¹



Şekil 2. ALS ve kontrol olgularına ait omurilik histopatolojisi⁶²

Önceki çalışmalar, hastalık patogenezinin protein yanlış katlanması, genetik çeşitlilik, mitokondriyal disfonksiyon, otofaji bozuklukları, nöroinflamasyon, ribonükleik asit (RNA) yanlış düzenlenmesi, değişmiş aksonel taşıma ve bağırsak mikrobiyal bozuklukları ile yakından ilişkili olduğunu göstermiştir (Şekil 2 ve Şekil 3).^{63,64}



Şekil 3. ALS patogenezi⁶⁴

Son yıllarda ALS üzerine yapılan araştırmalar nispeten derinleşmiş olsa da, nedensel faktörler ve patogeneze üzerine yapılan çalışmalar hâlâ yetersizdir ve ALS tedavilerinin etkinliği beklenildiği kadar iyi değildir. ALS'nin patolojik mekanizmalarının araştırılması, tedavisinin bulunmasında kritik bir adımdır. Güncel araştırmalar, ALS patogenezinin çok faktörlü ve karmaşık olduğu yönündeki görüşü desteklemektedir ve bu, araştırmacılar arasında genel olarak kabul görmektedir. Bu faktörler arasında genetik, bağırsak mikrobiyota bozuklukları, glial hücreler ve ekstrasellüler veziküller üzerine yapılan çalışmalar ALS alanında sıcak araştırma konuları haline gelmiştir.⁶⁴

2.5. Genetik Varyasyon ve ALS

ALS, hastanın aile öyküsünün olup olmamasına göre ailesel ALS (fALS) ve sporadik ALS (sALS) olarak sınıflandırılır.⁶⁵ fALS, ALS vakalarının %5-10'unu oluştururken, geriye kalan %90-95'i aile öyküsü olmayan bireylerde ortaya çıkar ve bu vakalar sALS olarak kabul edilir.⁶⁶ Bugüne kadar 50'den fazla potansiyel hastalık yapıcı veya hastalık modifiye edici gen, fALS ile ilişkilendirilmiştir (Tablo 2); ancak günümüzde hâlâ en yaygın neden olan genler, süperoksit dismutaz 1 (SOD1), TAR DNA bağlayıcı protein 43 (TDP-43), fused in sarcoma (FUS) ve chromosome 9 open reading frame 72 (C9orf72) genleridir.⁶⁷

Tablo 2. ALS ile ilişkili başlıca genetik mutasyonlar (OMIM, 2024)⁶⁸⁻⁷¹

Gen Adı	OMIM No	Kalıtım Şekli	Görülme Sıklığı	Klinik Özellikler
C9orf72	#614260	OD	fALS: %30-40 sALS: %5-10	FTD birlikteliği sık; GGGGCC tekrar genişlemesi, RNA foci, DPR birikimi
SOD1	#147450	OD	fALS: %12-23 sALS: %1-3	Genç yaşta başlangıç, hızlı progresyon; Tofersen tedavisine aday
TARDBP	#605078	OD	fALS: %3-5 sALS: <%1	TDP-43 proteinopatisi, FTD geçiş formları
FUS	#137070	OD / OR / de novo	fALS: %4-6, sALS: <%1	Erken başlangıç, juvenil ALS; agresif seyir, bazofilik inklüzyonlar
UBQLN2	#300264	X'e bağlı dominant	fALS: <%2, sALS: <%1	Erkeklerde daha ağır seyir, ubiquitylasyon bozukluğu, TDP-43 birikimi

SOD1 geninin (Cu/Zn süperoksit dismutazı kodlayan gen) ALS patogenezinde rol oynadığı ilk saptanan gen olduğu bilinmektedir.⁷² SOD1 genindeki patojenik varyantlar,

fALS vakalarının yaklaşık %15-30'undan ve sALS vakalarının ise %2'sinden daha azından sorumludur.⁷³ Günümüzde, SOD1 geninde 185'ten fazla hastalıkla ilişkili varyant tanımlanmıştır; bunlar genin tamamına yayılmıştır ve çoğunluğu missense (anlam değiştiren) mutasyonlardır. SOD1 geninde en sık karşılaşılan mutasyonlar D90A, A4V ve G93A'dır; bunlar arasında D90A mutasyonu dünya genelinde en yaygın olanıdır.⁷⁴ SOD1 genindeki mutasyonlar, SOD1 proteininin aktivitesini değiştirerek aşırı toksik hidroksil radikallerinin birikimine neden olur; bu durum, nükleer ve mitokondriyal DNA'nın hasar görmesine ve SOD1'in kodladığı proteinlerin yapısal stabilitesinin bozulmasına yol açar. Bunun sonucunda, SOD1 dahil olmak üzere proteinler yanlış katlanarak anormal birikim gösterir, bu da otofajinin düzensizleşmesine, mitokondriyal disfonksiyona, oksidatif strese ve glutamat eksitotoksitesine neden olur ve nihayetinde motor nöronların nörodejeneratif ölümüyle sonuçlanır.⁷⁵ Bu nedenle, SOD1 gen mutasyonları ALS'nin gelişiminde önemli bir rol oynar.

ALS'ye neden olan genlerle ilgili çalışmalarda, TDP-43 genindeki dominant mutasyonların ALS patogeneğinde önemli bir neden olduğuna dair güçlü kanıtlar vardır.⁷⁶ Mutasyona uğramış TDP-43 geninin kodladığı protein, mitokondride vakuolizasyon, fragmantasyon (parçalanma), anormal agregasyon (birikim) ve krista yapılarında azalmaya neden olarak mitokondriyal fonksiyon bozukluğuna yol açar. TDP-43 mutasyonlarının çoğu, mRNA'nın C-terminalindeki glisin açısından zengin transkripsiyon bölgesinde yer alan missense mutasyonlardır.⁶⁴

TDP-43 geni, 414 amino asitten oluşan ve RNA'ya bağlanan bir protein olan TAR DNA bağlayıcı proteinini kodlar. Normal fizyolojik koşullarda TDP-43 proteini hücre çekirdeğinde yer alır ve hücre içi RNA metabolizmasında, çeviri sürecinde, mRNA işlevinde, mitokondri fonksiyonunda, otofaji regülasyonunda ve stres yanıtında görev alır.⁷⁷ Hastalık durumlarında ise TDP-43 proteini çekirdek ile sitoplazma arasındaki geçiş kanalından sitoplazmaya geçerek polimerize olur ve inklüzyon cisimcikleri oluşturur.⁷⁸ TDP-43 proteininin hiperfosforilasyonu ya da ubiquitinlenmesiyle oluşan bu inklüzyonlar nörotoksiktir ve nöronal hücre ölümüne neden olarak ALS'ye yol açar.⁷⁹

FUS geni de başka bir RNA-bağlayıcı proteini kodlamakta olup, ALS hastalarının bir alt grubunda tanımlanmıştır.⁸⁰ FUS geni, 16. kromozomun p11.2 bölgesinde yer alır; FUS'un kodladığı RNA-bağlayıcı protein, gen transkripsiyonu ve regülasyonu, RNA

kesilmesi, taşınması ve çevrilmesi, mikroRNA işlenmesi ve genom stabilitesinin korunmasında rol oynar.⁸¹ FUS genindeki mutasyonlar, kodlanan proteinin yapısını değiştirerek motor nöron dejenerasyonuna ve ALS'ye neden olur.⁸² ALS hastalarında tanımlanan otozomal dominant FUS varyantlarının çoğu missense mutasyonlardır; insersiyon, delesyon, splice (ekson-intron birleşiminde sorun) ve nonsense mutasyonlar ise nadiren görülür. Normalde FUS proteini hücre çekirdeğinde bulunur; ancak hücre hasar gördüğünde FUS proteini sitoplazmaya yeniden dağıtılır. Sitoplazmadaki bu yanlış yerleşim, FUS proteininin sitoplazmik inklüzyon cisimcikleri içinde birikmesine yol açar ve bu anormal protein birikimi, hücre toksisitesine neden olarak ALS gelişimine katkı sağlar.⁸³

C9orf72 genindeki kodlamayan bölgede yer alan heksanükleotid tekrar genişlemesi (GGGGCC, G₄ C₂), Avrupa popülasyonunda fALS'nin en yaygın genetik nedeni olarak tanımlanmıştır (84). Bu tekrar genişlemesi Avrupa'daki fALS vakalarının yaklaşık %34'ünde ve sALS vakalarının %5'inde görülmektedir, ancak Asya popülasyonlarında daha nadirdir.⁷³ C9orf72 tekrarları farklı RNA türlerine çevrilebilir ve dipeptid tekrar (DPR) proteinlerine çevrilerek nöronlarda birikir ve kazanılmış toksisite oluşturur.⁸⁴ Aynı zamanda bu tekrar dizileri, C9orf72 RNA düzeylerini azaltarak DPR üretimini artırır ve normal gen fonksiyonlarını etkiler. C9orf72 proteininin silinmesinin sadece immün disregülasyona neden olmakla kalmayıp, otofaji ve lizozomal taşıma bozukluklarını kötüleştirdiği, DPR proteinlerinin birikimini ve toksisitesini artırarak hücre temizlik işlevini bozduğu ve hücre ölümüne yol açtığı bildirilmiştir.⁸⁵

ALS'nin primer nedeni olduğu düşünülen genetik varyasyonlara ek olarak, hastalık fenotipi veya duyarlılığını etkileyebilecek bazı ikincil genler de tanımlanmıştır (Tablo 2-3). Örneğin, sinaptik fonksiyon için anahtar bir gen olan unc-13 homolog A (UNC13A) geninin yaygın varyantları, ALS patogenezi ile güçlü şekilde ilişkilidir.⁸⁶ Ataxin-1 (ATXN1) ve ataxin-2 (ATXN2) genlerinde orta uzunlukta trinükleotid tekrarları özellikle ATXN1 taşıyıcılarında ALS riskini artırmaktadır.⁸⁷ Ayrıca, vaccinia-related kinase 1 (VRK1) geninin, RNA matürasyonu ve taşınması ile aksonlar boyunca ribonükleoproteinlerin göçünü etkileyerek, DNA hasarına neden olabileceği ve bu süreçte Cajal cisimciklerinin stabilitesi ve yapısal bütünlüğünü etkileyebileceği düşünülmektedir.⁸⁸ Lectin galactoside-binding-like (LGALS) ve plakophilin 4 (PKP4)

gibi bazı yeni aday genler de tanımlanmıştır.⁸⁹ Ancak bu genlerin ALS patogenezindeki işlevi hâlâ belirsiz olup, gelecekteki araştırmalar için ipucu ya da odak noktası olabilir.

Tablo 3. OD/OR kalıtılan ALS alt tipleri (ALS1-ALS24) (OMIM, 2024)⁹⁰

ALS Tipi	Gen	Protein	Kromozomal Lokus
ALS1	SOD1	Süperoksit Dismutaz 1	21q22
ALS4	SETX	Senataksin	9q34
ALS6	FUS	RNA Bağlayıcı Protein	16p11
ALS10	TARDBP	TDP-43	1p36
ALS11	FIG4	Fosfoinozid 5-fosfataz	6q21
ALS12	OPTN	Optineurin	10p15
ALS13	ATXN2	Ataxin-2	12q24
ALS14	VCP	Valosin İçeren Protein	9p13
ALS17	CHMP2B	Charged Multivesicular Body Protein 2B	3p11
ALS18	PFN1	Profilin-1	17p13
ALS19	ERBB4	Erb-B2 Receptor Tyrosine Kinase 4	2q34
ALS20	HNRNPA1	Heterojen Nükleer Ribonükleoprotein A1	12q13
ALS21	MATR3	Matrin 3	5q31
ALS22	TUBA4A	Tubulin alfa-4A	2q35
ALS23	ANXA11	Annexin A11	10q22
ALS24	NEK1	NIMA related kinase 1	4q33

ALS1 en sık görülen ve SOD1 mutasyonlarını içeren form olup ALS24'e kadar tanımlanan alt tiplerin çoğunda RNA metabolizması, proteostaz, mitokondriyal fonksiyon ve otofaji gibi mekanizmaların etkilendiği görülmektedir. Bu çeşitlilik, ALS'nin fenotipik heterojenliğini ve genetik danışmanlık sürecinin önemini vurgulamaktadır (Tablo 3).

Tablo 4. Bazı SOD1 mutasyonları ve klinik özellikleri (OMIM, 2024)⁹¹

Mutasyon	Başlangıç Yaşı / Seyir	Klinik Özellikler	Yorum
A4V	Erken / hızlı	Alt motor nöron bulguları, yaşam süresi bir yıl	ABD'de sık, en agresif mutasyon
D90A	20-94 yaş / yavaş	Spastisite, alt ekstremité başlangıçlı, kramplar	OD/OR kalıtım; İskandinav'da yaygın
I113T	Geç başlangıç / yavaş	Ekstremité başlangıçlı	sALS'de sık
G41D	Orta yaş / orta-şiddetli	Alt motor nöron baskın	Daha az yaygın
E100K	Orta yaş / hızlı	Bulber tutulum sık	Nadir, agresif
L84V	Genç / hızlı	Ağır seyir, solunum kaslarının tutulumu	Klinik hızlı kötüleşme

Mutasyonların klinik seyir üzerindeki etkileri, tanı ve prognoz açısından önem taşımakta ve bireyselleştirilmiş izlem planlarını şekillendirmektedir.⁵⁸

2.6. Mikrobiyal Disbiyozis ve ALS

Gastrointestinal sistem, bireyin genetik yapısı ve çevresel etmenlerine bağılı olarak değişen yüz milyonlarca mikroorganizmayı barındırır ve bu organizmalar bağırsak mikrobiyotası olarak adlandırılır. Bu mikrobiyota; bakteri, mantar, patojen, kommensal (zararsız) organizmalar, virüsler, protozoa ve parazitleri içerir.⁹² Bağırsak mikrobiyotası, insan sağlığının sürdürülmesinde önemli rol oynar ve organizmanın genel sağlığını koruyacak şekilde vücutla iletişim halindedir. Bağırsak mikrobiyotası ile beyin arasındaki ilişki bağırsak-beyin eksenini (gut-brain axis, GBA) olarak adlandırılır. Bu eksen, merkezi sinir sistemi (MSS), enterik sinir sistemi ile endokrin ve immün yollar aracılığıyla kurulan bağlantıları içerir. Sağlıklı bir mikrobiyota, MSS'deki nöroimmün yanıtları olumlu şekilde düzenleyebilirken, mikrobiyal disbiyozis, ALS gibi nörodejeneratif hastalıkların riskini artırabilir.⁹³

Son kanıtlar, ALS'ye özgü MSS inflamasyonu ve düzensiz enerji metabolizmasının, bağırsak mikrobiyotasıyla yakından ilişkili olduğunu göstermektedir. Ayrıca, enterovirüslerin neden olduğu patolojik bulgular, ALS'deki hücresel ve moleküler fenotiplere oldukça benzemektedir. Bu bulgular, bağırsak mikrobiyotasındaki değişikliklerin ALS patogeneğinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir.⁹⁴

2.7. Tanı

ALS, günümüzde dahi nörolojide tanısı en geç konabilen hastalıklardan biridir. Hastalığın erken döneminde semptomlarının spesifik olmaması, benzer klinik tablolarla seyreden çok sayıda hastalığın varlığı ve objektif biyobelirteçlerin uzun süre mevcut olmaması gibi etkenler, tanı koymayı zorlaştıran başlıca faktörlerdir. Epidemiyolojik çalışmalarda ALS tanısında yaş, cinsiyet, semptom tipi (bulbar veya spinal), ilk başvuru yapılan uzmanlık alanı gibi etmenlerin tanı süresini belirlediği görülmüştür. Özellikle spinal başlangıçlı olguların tanısı bulbar başlangıçlılara kıyasla daha geç konulmaktadır. Oskarsson ve ark. yaptıkları çalışmada tanı alma süresi ortalama 12.8 ay olarak belirlenmiştir.⁹⁵ Yapılan çok merkezli bir çalışmada hastaların aile hekimliği başvurusundan nörolog değerlendirmesine kadar geçen sürenin ülkeye göre 6 ila 12 ay arasında değiştiğini belirtmiştir.⁹⁶

Klinik heterojenitesi ve tanının büyük oranda diğer hastalıkların dışlanması esasına dayanması nedeniyle, ALS için tanı kriterlerinin tarihsel gelişimi tanı

zorluğunun bir yansımasıdır. ALS tanısını daha sistematik hale getirmek amacıyla ilk defa 1990 yılında Dünya Nöroloji Federasyonu (World Federation of Neurology) tarafından El Escorial Kriterleri tanımlanmıştır.⁹⁷ Bu kriterler, üst ve alt motor nöron bulgularının farklı anatomik bölgelerde bir arada bulunması esasına dayalı bir tanı çerçevesi sunmuştur.

Bu kriterler 1998 yılında güncellenmiş (Revize El Escorial Kriterleri) olup 2000 yılında kesin (definite)”, “olası (probable)”, “muhtemel (possible)” ve “şüpheli (suspected)” ALS olmak üzere dört temel tanı düzeyi tanımlanmıştır (Tablo 5). Ancak zaman içinde özellikle erken evrede tanı koymaktaki yetersizliği nedeniyle duyarlılığının düşük olması ve alt motor nöron tutulumu bulgularını yansıtan elektromiyografi (EMG) bulgularının tanıya katkı sunmasındaki kısıt nedeniyle eleştirilmiştir. Nitekim yapılan çalışmalarda, Revised El Escorial kriterlerinin tanı duyarlılığı %40-70 arasında değiştiği özellikle fasikülasyonların aktif denervasyon olarak kabul edilmemesi nedeniyle tanısal gecikme yaşandığı bildirilmiştir.^{98,99}

Tablo 5. Revize el escorial kriterleri, 2000⁹⁷

ALS tanısı için gerekli olanlar: A1: Klinik, elektrofizyolojik veya histopatolojik olarak alt motor nöron tutulumu A2: Klinik muayenede üst motor nöron tutulumu A3: Belirti ve bulguların bir vücut bölgesi içinde veya farklı bölgelere ilerleyici yayılımı
Olması gerekenler: B1: ÜMN veya AMN tutulumu açıklayacak başka bir hastalık B2: Klinik ve EMG bulgularını açıklayacak başka tanı
Tanı dereceleri: Kesin ALS: Üç bölgede ÜMN ve AMN bulguları Olası ALS: İki bölgede ÜMN ve AMN bulguları, bir bölgede yalnızca ÜMN bulgusu Olası ALS – Laboratuvar destekli: Birden fazla bölgede ÜMN + EMG ile en az 2 bölgede AMN tutulumu Mümkün ALS: Bir bölgede ÜMN ve AMN tutulumu İki veya daha çok bölgede yalnızca ÜMN bulgusu ÜMN bulgusu bir bölgede, iki farklı bölgede yalnızca AMN bulguları

Revize El-Escorial Kriterleri, 2000 (Brooks, 2000)

Bu nedenle 2008 yılında “Awaji Kriterleri” tanımlanmıştır (Tablo 6).⁹⁸ Bu kriterlerdeki en önemli yenilik fasikülasyon potansiyellerini aktif denervasyon bulgusu olarak kabul edilmesidir. Bu sayede EMG bulgularının tanıya katkısı ve tanı duyarlılığı belirgin şekilde artmıştır. Awaji kriterleri, tanı duyarlılığını %62’den %81’e çıkarırken özellikle erken evre ALS hastalarında tanı oranını da %15-25 oranında artırmıştır.^{100,101}

Tablo 6. Awaji Shima kriterleri, 2008¹⁰²

Temel Belirtiler: -İlerleyici güçsüzlük -Atrofi -Hiperefleksi -Spastisite
Destekleyici testler: EMG / NCV / Görüntüleme / Patoloji
Tanı düzeyleri (karar süreci): → Klinik Olası ALS (Possible): 1 bölgede üst motor nöron (ÜMN) + alt motor nöron (AMN) tutulumu veya İki veya daha fazla bölgede AMN bulguları + ÜMN bulgularının rostralinde olması → Klinik Muhtemel ALS (Probable): 2 bölgede ÜMN + AMN tutulumu (klinik veya elektrofizyolojik) ÜMN bulgularının AMN bulgularının rostralinde yer alması → Klinik Kesin ALS (Definite): 3 bölgede ÜMN + AMN tutulumu

2019 yılında ise, tanıyı sadeleştirerek klinik pratiğe uyarlamak adına “Gold Coast Kriterleri” önerilmiştir (Tablo 7).¹⁰³

Tablo 7. Gold Coast kriterleri, 2020¹⁰³

• İlerleyici motor bozukluk • Klinik olarak en az bir bölgede ÜMN + AMN tutulumu veya • İki veya daha fazla bölgede AMN bulgusu (klinik veya elektrofizyolojik) • Diğer nedenlerin dışlanması → ALS tanısı: • 1 bölgede ÜMN + AMN tutulumu veya • ≥2 bölgede AMN bulgusu veya • 2 bölgede ÜMN + AMN tutulumu veya • 3 bölgede ÜMN + AMN tutulumu

Gold Coast Kriterleri birinci basamak hekiminden nöroloji uzmanına kadar tüm klinisyenlerin daha erken dönemde ALS tanısı koyabilmesini amaçlamaktadır. El Escorial ve Awaji kriterlerine göre daha basit bir yapıya sahip olmasına rağmen, klinik gözleme büyük oranda dayalı olması, elektromiyografik veya biyobelirteç destekli objektif parametrelerin zorunlu olmaması nedeniyle bazı araştırmacılar tarafından yetersiz bulunmuştur.¹⁰⁴

Bununla birlikte, yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda, El Escorial kriterlerine göre duyarlılığın %44.5’ten %88.2’ye çıktığı ve özellikle klinik tanının 6-8 ay kadar daha erken konabildiği gösterilmiştir.¹⁰⁵ Öte yandan, yalnızca tek bir klinik muayenede değil,

genellikle ardışık takiplerde progresyonun belgelenmesi gerektiğinden dolayı, Gold Coast kriterlerinin pratikte de tanıyı hızlandırabilmesi için multidisipliner takip şarttır.^{95,99}

2024 yılı itibariyle, Avrupa Nöroloji Akademisi (EAN) Kongresi (16-18 Mayıs 2024, Helsinki) ile Uluslararası Motor Nöron Hastalıkları Sempozyumu (IMNDS 2024, Boston) sırasında yapılan oturumlarda; klinik bulgularla birlikte genetik testlerin (örn. C9orf72, SOD1 pozitifliği), biyobelirteçlerin (özellikle BOS Nörofilaman Hafif Zincir [NfL] (>900 pg/mL), fosforile nörofilaman ağır zincir [pNFH], MR ile medulla oblongata atrofi, USG ve PET ile motor korteks hipometabolizmasının tanı kriterleriyle entegre edilmesi gerektiği tartışılmaya başlamıştır.¹⁰⁴ Her iki toplantıda da Gold Coast kriterlerinin Transkranyal manyetik stimülasyon (TMS), AMN tutulumu için kantitatif teknikler- Motor ünit sayısı tahmin (MUNE) teknikleri ve Motor ünit sayısı index (MUNIX), tek lif elektromiyografisi gibi nörofizyolojik yöntemlerin erken tanıdaki yeri ve genetik testlerin klinik algoritmalara dahil edilmesi gibi çok sayıda yenilik önerilmiştir.¹⁰⁴ Özellikle EAN 2024'te, Gold Coast kriterlerinin modifiye edilerek biyobelirteç destekli "biyolojik ALS" tanımlamasına geçilmesi gerektiği, klasik motor semptomlara ek olarak objektif biyobelirteç verilerinin de kullanıldığı, tanının daha erken konabildiği ve takibin daha sistematik hale getirilebildiği bir model önerilmiştir.¹⁰⁴

2.8. Elektrofizyolojik Tanı

Elektrofizyolojik incelemeler, motor nöron hastalıklarının değerlendirilmesinde temel tanısal yöntemler arasında yer alır. ALS'de özellikle iğne elektromyografi (EMG) başta olmak üzere elektrofizyolojik testler, klinik semptomların desteklenmesi ve tanının nesnel olarak ortaya konulması açısından merkezi önemdedir.

2.8.1. Elektromiyografi

Alt motor nöron tutulumunu nesnel olarak değerlendirmek amacıyla EMG, ALS tanı sürecinde temel bir yöntem olarak kullanılmaktadır. EMG'de en sık gözlenen bulgular; fibrilasyon potansiyelleri, pozitif keskin dalgalar, fasikülasyonlar ve geniş, polifazik motor ünite potansiyelleridir (Tablo 8).¹⁰⁶ Bu bulgular, birden fazla anatomik bölgeden elde edildiğinde ALS tanısını desteklemektedir.¹⁰⁷

Tablo 8. Motor nöron hastalıkları elektromiyografi bulguları¹⁰⁶

1. Spontan Aktivite Bulguları:
- Fibrilasyon potansiyelleri
- Pozitif diken potansiyelleri
2. Motor Ünite Potansiyeli (MÜP) Özellikleri:
- Yüksek amplitüdü
- Uzun süreli
- Polifazik yapı
- İnstabilite (faz sayısında ve sürede dalgalanma)
3. İstemli Aktivite Paterni:
- Seyrelmiş interferens paterni
- Azalmış rekrutman (az sayıda motor ünite ile kasılma)

Tanı kriterlerine göre EMG'nin rolü zamanla artmıştır. Revised El Escorial kriterlerinde EMG, alt motor nöron tutulumu için destek sağlar ancak tek başına yeterli değildir.⁹⁷ Awaji kriterleri ile birlikte fasikülasyonlar, aktif denervasyonun eşdeğeri olarak kabul edilmiş ve tanı duyarlılığı artırılmıştır.⁹⁸ Gold Coast kriterleri ise klinik bulgulara öncelik verirken EMG'yi destekleyici unsur olarak değerlendirir.¹⁰⁸

Bu bağlamda, EMG bulguları klinik muayeneyi tamamlayan ancak tek başına tanı koydurucu olmayan yardımcı bir araç olarak değerlendirilmektedir.

2.8.2. Transkranial Manyetik Stimulasyon

Transkranial manyetik stimülasyon (TMS), motor korteksin non-invaziv uyarımı için geliştirilen bir yöntem olarak ilk kez Barker ve arkadaşları tarafından 1985 yılında tanımlanmıştır.¹⁰⁹ Bu yöntem, kortikospinal sistemin işlevsel değerlendirilmesine olanak tanıyan motor uyarılmış potansiyel (MEP) kaydını mümkün kılmıştır. TMS'in nörofizyolojik araştırmalarda kullanılmasından önce, motor yolların iletimi genellikle transspinal ya da transkranial elektriksel stimülasyon ile değerlendiriliyordu; ancak bu yöntemler ağrılı ve tolere edilmesi güç prosedürlerdi.¹¹⁰ TMS'in bu bağlamda önemli bir avantajı, konforlu ve tekrarlanabilir bir alternatif sunmasıdır.¹¹¹

ALS hastalarında TMS'in sistematik olarak kullanımı ise ilk olarak Mills tarafından gerçekleştirilmiştir. Mills (1987), ALS hastalarında kortikospinal iletimde uzama ve MEP kaybını göstererek, TMS'in üst motor nöron (ÜMN) tutulumu açısından tanısal değer taşıdığını ortaya koymuştur.¹¹² Bunu takip eden dönemde Eisen ve arkadaşları, ALS'de kortikal disinhibisyonun rolünü vurgulayan "kortikal hiperexcitabilite hipotezini" geliştirmişlerdir.¹¹³ Bu hipoteze göre ALS'nin başlangıç

evresi, GABAerjik inhibisyon kaybı ve glutamaterjik eksitotoksisite ile karakterizedir ve TMS bu süreci erken dönemde objektif olarak gösterebilen nadir araçlardan biridir.⁹

MEP Tanımı ve Ölçümü

Motor uyarılmış potansiyel (MEP), TMS ile motor korteksin uyarılması sonrası kortikospinal yol boyunca iletilen impulsların hedef kasta oluşturduğu elektromiyografik yanıtıdır. Tipik olarak yüzeysel EMG elektrotlarıyla kaydedilir ve motor sistemin hem kortikal hem spinal hem de periferik düzeydeki bütünlüğünü değerlendirir.¹¹⁴ MEP kavramı, TMS'in ilk tanımı ile birlikte bilimsel literatürde yer bulmuştur.¹⁰⁹ MEP hem kortikal hem de spinal iletim bütünlüğünü yansıtmaktadır.¹¹⁵

MEP yanıtları, tekli uyaran protokolleri (ör. kortikal MEP), ikili uyaran protokolleri (ör. SICI, ICF) ve üçlü uyaran paradigmaları (ör. triple stimulation teknik) ile farklı fizyolojik mekanizmaları değerlendirecek şekilde yapılandırılabilir.

Kortikal ve Radiküler MEP - SMIZ Hesaplama

TMS ile ölçülen MEP'ler iki temel yöntemle değerlendirilebilir:

- **Kortikal MEP:** Motor kortekse uygulanan TMS uyarısı ile elde edilir.
- **Radiküler (Periferik) MEP:** Spinal sinir köklerine verilen elektriksel uyarı ile kaydedilir.

Bu iki ölçüm arasındaki fark, santral motor ileti zamanı (SMIZ) olarak adlandırılır. SMIZ, üst motor nöron sistemindeki ileti süresini temsil eder ve ilk olarak Caramia ve arkadaşları tarafından sistematik biçimde tanımlanmıştır (Caramia et al, 1991). SMIZ, ÜMN hastalıklarında kortikospinal iletimdeki gecikmeyi objektif olarak değerlendirmede önemlidir:

$$\text{SMIZ} = \text{Kortikal MEP latansı} - \text{Radiküler MEP latansı}$$

Alternatif bir hesaplama yöntemi, F yanıtı temellidir:

$$\text{SMIZ} = \text{Kortikal MEP latansı} - [(F \text{ dalgası latansı} + M \text{ yanıtı latansı} - 1) / 2]$$

Bu formül spinal segmentlerdeki sinaptik süreyi daha hassas yansıtır. F dalgası yönteminin servikal segmentlerde daha az varyansla çalıştığı ancak bireyler arası değişkenliklere açık olduğu görülmüştür.¹¹⁶ Her iki yöntemle hesaplanan SMIZ'ın ALS tanısında benzer tanısal doğruluğa sahiptir.^{117,118}

Hotspot, RMT ve AMT

TMS ölçümlerinin temelinde “hotspot” belirlenmesi yer alır. Bu bölge, en yüksek MEP yanıtının elde edildiği motor kortikal alandır ve eşik değerlerin belirlenmesinde referans noktadır.

- RMT (Resting Motor Threshold): İstirahat halindeki kastan %50 oranında MEP yanıtı alınmasını sağlayan en düşük stimülasyon şiddetidir.
- AMT (Active Motor Threshold): Hafif kontraksiyon altındaki kastan aynı yanıtın elde edildiği eşiktir. AMT, motor korteksin daha stabil ve az değişken bir değerlendirmesini sağlar; bazı çalışmalarda ALS ve motor nöron hastalıklarının değerlendirilmesinde tercih edilmektedir.⁸

RMT, ALS'nin erken evrelerinde genellikle düşüktür ve kortikal hipereksitabiliteyi yansıtırken; ileri evrelerde MEP yanıtı alınamaması veya eşik değer artışı “kortikal inekstabilite” ile ilişkilidir.^{119,120}

Kortikal Eksitabilite ve Kortikal İnhibisyonun ALS Tanısındaki Rolü

ALS patofizyolojisinde kortikal eksitabilite artışı ve inhibisyon kaybı, ÜMN disfonksiyonunun erken göstergeleri arasında yer almaktadır. TMS ile kortikal fizyoloji üç temel yöntemle değerlendirilir:

- Tekli Uyarı: RMT, MEP latansı ve amplitüdü.
- İkili Uyarı: SICI (Short Interval Intracortical Inhibition), ICF (Intracortical Facilitation).
- Kompleks Paradigmalar: CSP (Cortical Silent Period), triple stimulation ve EEG eşleştirmeleri.

İntrakortikal Fasilitasyon (ICF), SICI ile benzer şekilde çift uyarınlı protokolle değerlendirilir ancak interstimulus aralığı daha uzundur (10-30 ms). ICF yanıtı, glutamaterjik eksitabiliteyi yansıtır ve ALS'de genellikle azalmış veya kaybolmuş olarak bulunur.¹²¹ Bu nedenle ICF, eksitabilite profilinin tamamlayıcı bir yönünü sunar.

Kortikal Sessiz Süre (CSP), motor korteksin istemli kas kontraksiyonu sırasında tekli uyarım sonrası oluşan geçici EMG suskunluk dönemidir. Genellikle GABA-B aracılı inhibisyonu yansıtır. ALS hastalarında CSP süresi çoğunlukla kısalmış olarak bulunur ve bu da inhibitör disfonksiyonu gösterir.^{122,123}

Triple Stimulation Technique (TST), MEP yanıtlarının santral iletim bloklarını daha hassas değerlendirmek amacıyla geliştirilmiş bir yöntemdir. Kortikal uyarıdan sonra periferik iki noktadan uyarım uygulanır ve yanıtların tamlığı karşılaştırılır. TST, özellikle ALS’de ÜMN katkısını daha duyarlı şekilde ortaya koyabilir.¹²⁴

SICI’nin ALS Tanısındaki Rolü

SICI, 1993 yılında Kujirai ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. %70 RMT düzeyinde koşullayıcı uyarı ve ardından %120 RMT seviyesinde test uyarısıyla uygulanan bu protokol, GABA-A aracılı kortikal inhibisyonu değerlendirir. Sağlıklı bireylerde anlamlı MEP baskılanması izlenirken, ALS hastalarında bu inhibisyon belirgin şekilde azalır.^{125,120}

SICI kaybı, ÜMN tutulumu olmadan dahi saptanabilmekte ve tanı süresini ortalama 8 ay erkene çekebilmektedir.¹¹⁹ Higashihara et al. (2024), Bu parametrenin %95’e kadar duyarlılık sağladığını gösteren meta-analiz yayınlamıştır.¹²⁶ Farklı stimülasyon akım yönleriyle yapılan çalışmalarda da SICI azalmasının yön bağımsız olduğunu ve yaygın GABAerjik disfonksiyonu yansıttığını bildirilmiştir.¹²⁷

SICI kaybı ayrıca “split-hand” fenomeninde de daha belirgindir. APB ve FDI kaslarında SICI azalmasının periferik klinik bulgularla örtüştüğünü ortaya koyulmuştur.¹²⁸

TMS Parametrelerini Etkileyen Faktörler

RMT, MEP ve SMIZ gibi transkraniyal manyetik stimülasyon (TMS) parametreleri çeşitli fizyolojik ve teknik faktörlerden etkilenebilmektedir. Teknik faktörler arasında uyarım bobininin tipi (örneğin kelebek ya da dairesel coil), stimülasyon yönü, kafa anatomisi, kortikal sulkus derinliği, hedef kasın yapısı ve EMG elektrotlarının yerleşimi gibi unsurlar yer alır.^{114,129}

Fizyolojik faktörler ise geniş bir yelpazeye yayılır. Kullanılan ilaçlar-özellikle antiepileptikler (örneğin karbamazepin), benzodiazepinler, selektif serotonin geri alım

inhibitörleri (SSRI'lar) ve dopaminerjik ajanlar-kortikal uyarılabilirliği ve eşik değerlerini doğrudan etkileyebilir.¹²¹ Duygusal durum, stres düzeyi, dikkat, mental imgeleme gibi psikolojik değişkenler de RMT ve MEP amplitüdü üzerinde anlamlı değişikliklere yol açabilmektedir.¹²⁰

Ayrıca, kortikal fizyolojideki diüurnal ritimler ile uykusuzluk, uykunun süresi ve kalitesi gibi faktörlerin de eşik değerleri etkilediği gösterilmiştir. Kadınlarda adet döngüsünün luteal fazında kortikal eşik değerlerde artış saptanırken; açlık, hidrasyon durumu ve beslenme sonrası kortikal uyarılabilirlikte değişimler bildirilmektedir.^{130,131}

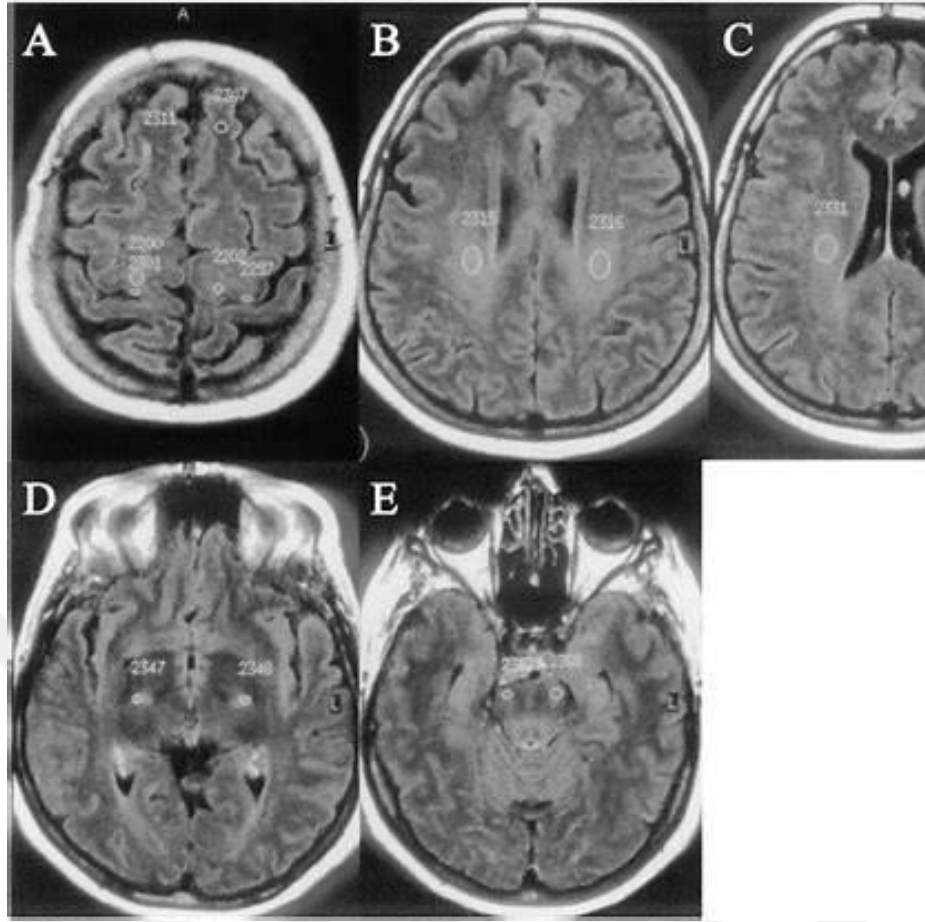
Bu nedenle TMS ölçümlerinin geçerliliğini artırmak için bireysel, fizyolojik ve çevresel faktörlerin ölçüm öncesi dikkatle değerlendirilmesi ve mümkünse standardize edilmesi önerilmektedir.¹²⁹

2.9. Nörogörüntüleme

Nörogörüntüleme, doğrudan tanı koydurucu kriterler arasında henüz yer almamaktadır. Ancak görüntüleme yöntemleri, ayırıcı tanıda klinik açıdan benzer bulgulara neden olabilecek diğer nörolojik tabloların dışlanması ve ÜMN tutulumunun destekleyici bir kanıtı olarak giderek artan önem taşımaktadır. Özellikle 2024 itibarıyla Gold Coast kriterlerinin yeniden yapılandırılması kapsamında, nörogörüntüleme bulgularının biyobelirteç olarak tanı sürecine entegre edilmesi önerilmektedir.^{112,147}

2.9.1. ALS Hastalığında Konvansiyonel MR Görüntüleme

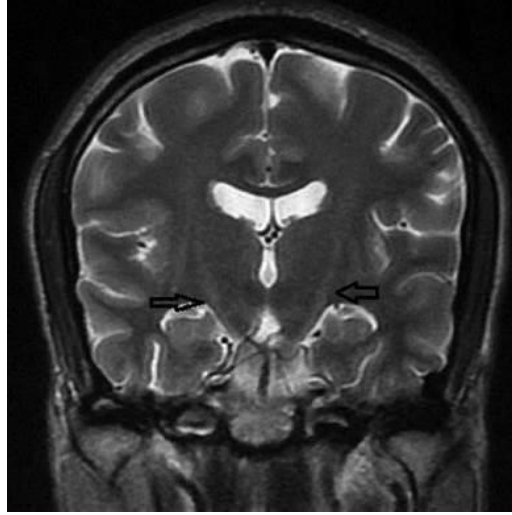
Konvansiyonel manyetik rezonans görüntüleme (MRG), ALS tanısında spesifik olmamakla birlikte, üst motor nöron tutulumunu destekleyen bazı bulgular sunar. ALS hastalarında en sık karşılaşılan yapısal değişikliklerden biri, motor korteksin yer aldığı presantral girusta belirgin atrofi gelişmesidir. Bu durum, özellikle 3D T1-ağırlıklı görüntülerde kortikal kalınlıkta azalma ve santral sulkus genişlemesi ile izlenir. Presantral atrofiye bağlı olarak serebral kortikal konturun düzleştiği ve santral sulkusun belirginleştiği gözlemlenebilir.¹³³



Şekil 4. ROI (region of interest) alanları, ALS hastalarında hastalığın yayılım modeline uygun olarak motor korteks (A), internal kapsül (B, C) ve mezensefalon/beyin sapı (D, E) düzeylerinde yerleştirilmiştir.¹³⁴

T2-ağırlıklı ve FLAIR sekanslarda, özellikle internal kapsülün posterior bacağına, mezensefalon ve servikal medulla düzeylerinde kortikospinal trakt boyunca hiperintens sinyaller görülebilir. Bu bulgular, her ne kadar ALS için özgül olmasa da, üst motor nöron tutulumunun radyolojik destekleyicisi olarak raporlanabilir.

Servikal medulla düzeyinde bilateral kortikospinal traktus atrofi ve sinyal değişikliklerinin oluşturduğu simetrik konfigürasyon literatürde ‘şarap bardağı görünümü’ (wine glass sign) olarak tanımlanmıştır ve spinal MRG’nin ayırıcı tanıdaki katkısını ortaya koymaktadır (Şekil 5).¹³⁵ T2-ağırlıklı koronal kesitte, kortikospinal trakt boyunca simetrik hiperintensite izlenmektedir (oklar). Bu görünüm, ALS hastalarında karakteristik olarak tanımlanan ve literatürde “wine-glass sign” (şarap kadehi belirtisi) olarak bilinen bir bulgudur. Üst motor nöron tutulumu ile ilişkili olarak değerlendirilen bu sinyal artışı, erken tanı süreçlerinde yapısal MRI bulguları arasında yer alabilir.¹⁵⁰



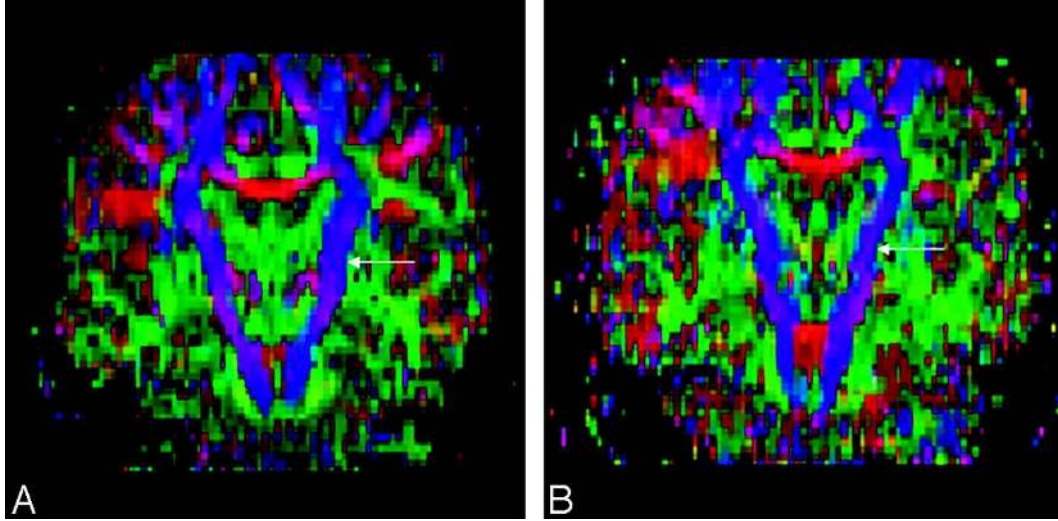
Şekil 5. ALS hastasında koronal T2-ağırlıklı MR’da “wine-glass sign” olarak tanımlanan bilateral kortikospinal trakt hiperintensitesi¹³⁵

Bazı vakalarda presantral girusta T2-hipointens lineer sinyal değişiklikleri tanımlanmıştır. Bu bulguların demir birikimi, mikroglial aktivasyon ve gliotik değişikliklere bağlı olduğu düşünülmektedir; ancak özgüllüğü düşük olduğundan tek başına tanı koydurucu değildir.¹³⁶

2.9.2. Difüzyon Tensor MR Görüntüleme

DTI, su moleküllerinin yönlü difüzyonunu ölçerek beyaz cevher yollarındaki mikro yapısal bütünlüğü değerlendiren bir MRG yöntemidir. Fraksiyonel anizotropi (FA) ve radial difüzivite (RD) gibi parametrelerle aksonal bozulma ve demiyelinizasyon objektif biçimde saptanabilir.

Diffüzyon tensör görüntüleme (DTI), ALS tanısında ve izleminde kantitatif nörogörüntüleme biyobelirteçlerinden biridir. ALS hastalarında özellikle kortikospinal traktusta FA değerlerinde azalma ve RD değerlerinde artış gözlenmektedir.^{137,138} FA haritalarında gözlenen değişiklikler hem erken tanıya katkı sağlayabilir hem de hastalık progresyonunu izleme imkanı sunar. Özellikle kortikospinal traktus boyunca FA’daki azalma, ALS’nin klinik şiddetiyle koreledir. Ayrıca, ektramotor beyaz cevher yollarında da bozulma izlenebilmekte ve bu hastalığın multisistem dejenerasyon özelliğini desteklemektedir (Şekil 6).^{139,140}



Şekil 6. Diffüzyon tensör görüntüleme temelli renkli haritalarda, sağda ALS hastasında sol kortikospinal traktus belirgin şekilde incelmış izlenmektedir.¹⁴⁰

2.9.3. Voxel-Based Morfometri (VBM) Görüntüleme

Voxel-based morfometri (VBM), yapısal beyin MR verilerinden gri cevher hacim değişikliklerini kantitatif olarak analiz etmeye olanak tanıyan gelişmiş bir görüntüleme yöntemidir. Bu teknik, ALS'de motor korteks başta olmak üzere farklı serebral alanlardaki nörodejenerasyonu nesnel olarak değerlendirme açısından önemli katkılar sunmaktadır.

ALS hastalarında VBM ile yapılan çok sayıda çalışmada, özellikle presantral girus, suplementer motor alan (SMA) ve frontal korteks bölgelerinde belirgin gri cevher hacim kaybı saptanmıştır.¹³³ Bu atrofi, motor nöronların dejenerasyonu ile ilişkili olduğu düşünülen yapısal bir göstergedir. Aynı zamanda, frontotemporal demans spektrumunda yer alan ALS alt tiplerinde, prefrontal ve anterior temporal bölgelerde de benzer hacim azalmaları gözlemlenmiştir.¹⁴¹

Bazı çalışmalarda bu hacimsel değişikliklerin ALSFRS-R gibi klinik skalalarla korelasyon gösterdiği, bazılarında ise anlamlı ilişki bulunamadığı bildirilmiştir.¹⁴² Bunun muhtemel nedeni, söz konusu klinik skalaların hem üst hem alt motor nöron bulgularını içermesi ve sadece kortikal değişiklikleri yansıtmaması olabilir. Ancak longitudinal VBM çalışmaları, ALS hastalarında zamanla progresif kortikal atrofi olduğunu ve bu değişikliklerin hastalık süresi ve evresiyle paralel arttığını göstermektedir.¹⁴³

Özellikle cingulat girus, precentral girus, medulla oblongata, uncus, korpus kallozum ve talamus gibi yapılar VBM ile sık değerlendirilen ve ALS’de gri cevher hacmi azalan bölgeler arasında yer almaktadır.¹³⁹

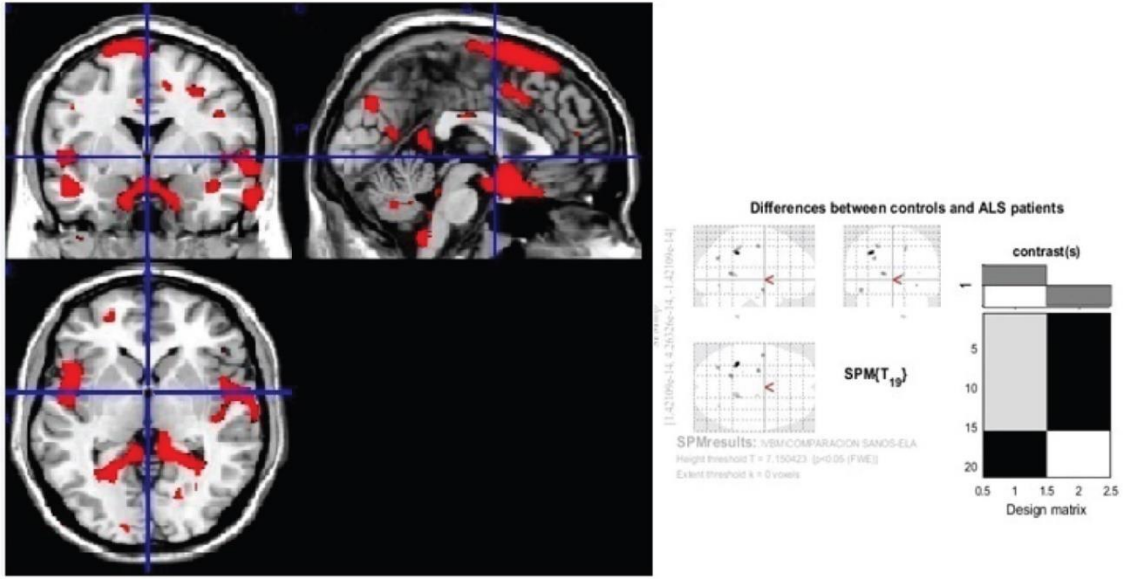
Bu VBM bulgularına ait örnek bir görüntüde, ALS hastalarında gri cevher atrofisinin yaygın olarak frontal, parietal, singulat ve beyin sapı düzeyinde izlenebildiği gösterilmiştir.

2.9.4. Radyomik MR Görüntüleme

Radyomik görüntüleme, geleneksel morfometrik analizlerin ötesine geçen ve MR görüntülerinden çok sayıda kantitatif öznelik (texture, histogram, geometri gibi) çıkarılmasına olanak sağlayan bir tekniktir.¹⁴⁴ Bu özellikleriyle radyomik analiz, ALS gibi mikroyapısal düzeyde doku değişimlerinin erken ve detaylı tespiti gereken hastalıklarda giderek daha fazla ilgi görmektedir.¹⁴⁵

Radyomik analiz ile volümetrik analiz arasında temel fark; hacim ölçümüne dayalı olan volümetrik yaklaşımlar sadece anatomik küçülmeleri gösterirken, radyomik yöntemlerin dokusal farklılıkları da (örneğin, heterojenite, granülerlik, yüzey karmaşıklığı) saptayabilmesidir.¹⁴⁶ Volümetrik analizde örneğin precentral girus’un hacmi sayısal olarak ifade edilirken, radyomik analiz o yapının yüzey dokusu, iç yapısı ve sinyal dağılımındaki istatistiksel varyasyonları da modelleyebilir.¹⁴⁷

Bu bağlamda, radyomik analiz volumetrik yöntemlere göre daha duyarlı bir erken tanı aracı olabilir ve ALS’nin mikroyapısal ilerleyişini daha önce gösterebilir.¹⁴⁸ Örneğin, volumetrik olarak atrofi göstermeyen hipotalamus yapılarında dahi, radyomik temelli mikroyapısal bozulma saptanabilmiştir (Şekil 7).¹⁴⁹



Şekil 7. ALS hastalarında hipotalamus bölgesine ait radyomik özniteliklerin makine öğrenimi ile sınıflandırılması¹⁴⁹

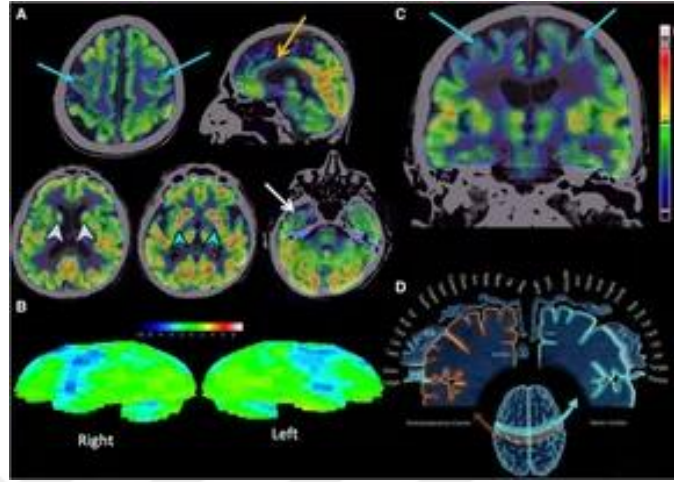
Buna ek olarak, radyomik analizler; klasik 3D T1-ağırlıklı MRI sekansları üzerinde gerçekleştirilebildiğinden, ek görüntüleme maliyeti oluşturmaz ve mevcut nörogörüntüleme arşivlerine kolaylıkla uygulanabilir.¹⁴⁶ Yapay zekâ temelli sınıflandırma algoritmaları ile birleştirildiğinde ALS'nin alt tiplerini ayırt etme veya progresyon hızını öngörme potansiyeline sahiptir.¹⁵⁰

2.9.5. Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) ile Metabolik Görüntüleme

Pozitron emisyon tomografisi (PET), beyin metabolizmasını in vivo değerlendirmeye olanak sağlayan fonksiyonel bir görüntüleme yöntemidir. ALS'de en sık kullanılan radyofarmasötik olan 18F-floro-deoksiglukoz (FDG), glikoz metabolizması üzerinden nöronal aktiviteyi yansıtır.¹⁵¹ Üst motor nöron dejenerasyonunun tipik bulgularından biri olan motor korteks hipometabolizması, FDG-PET ile yaygın biçimde gösterilmiştir.¹⁵²

PET görüntüleme ile saptanan frontal, precentral ve anterior temporal kortekslerdeki hipometabolizma, klinik olarak gözlenebilen davranışsal ve bilişsel değişikliklerle ilişkilidir. Özellikle frontotemporal demans spektrumunda yer alan ALS hastalarında, bu bölgelerde belirgin glikoz tüketimi azalması rapor edilmiştir.¹⁵³

Motor korteksteki hipometabolizma, bazı hastalarda “şerit belirtisi” (strip sign) olarak tanımlanmakta ve primer lateral skleroz gibi saf üst motor nöron tutulumlu alt tiplerde daha belirgin izlenmektedir.¹⁵⁴



Şekil 8. ALS’de 18F-FDG PET/CT ile motor ve premotor kortekste bilateral hipometabolizma izlenmektedir. Bu patern, hastalığa özgü “hipometabolik şerit belirtisi” olarak tanımlanır.¹⁵⁵

Öte yandan, bazı PET analizlerinde beyin sapı, mezensefalon ve serebellum gibi subkortikal yapılarda hipermetabolizma gözlenmiştir. Bu durum, nöroinflamasyonun veya kompensatuar aktivasyonun görüntüsel karşılığı olarak değerlendirilmektedir.¹⁵³

FDG-PET’in en dikkat çekici yönlerinden biri, klinik olarak gözlenemeyen ancak fizyopatolojik düzeyde başlayan ÜMN dejenerasyonunu erken evrede gösterebilmesidir. Yapılan çalışmalarda, anormal motor uyarılmış potansiyel (MEP) bulgusu olan ancak belirgin klinik ÜMN belirtisi olmayan hastalarda bile FDG-PET ile hipometabolizma saptanabilmektedir.¹⁵²

FDG-PET görüntüleme ile elde edilen metabolik paternler, hastalığın ALS dışı motor nöron hastalıklarından ayırt edilmesine katkı sağlayabilir. Özellikle spinal başlangıçlı ALS ile bulbar başlangıçlı ALS alt tipleri arasında farklı metabolik dağılımlar gözlenmiştir.¹⁵³ Bu farklılıklar PET’in alt tip ayrımı yapma potansiyelini de ortaya koymaktadır.

PET görüntüleme, yapısal volumetrik MRI ile karşılaştırıldığında fonksiyonel düzeyde daha erken değişiklikler sunabilmektedir. Öte yandan, radyomik MR analizleri ile birlikte kullanıldığında tanı doğruluğu daha da artırılabilir.¹⁵⁶

2.10. Biyobelirteçler

Günümüzde biyobelirteç araştırmaları, ALS'nin daha erken evrede saptanması, benzer hastalıklardan ayırt edilmesi ve hastalık progresyonunun izlenmesi açısından giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Bu biyobelirteçler; sıvı temelli, genetik, transkriptomik, görüntüleme temelli ve deneysel biyobelirteçler olarak sınıflandırılabilir.

2.10.1. Sıvı Biyobelirteçler

En yaygın kullanılan sıvı biyobelirteçlerden biri Nöral filament hafif zinciri (NfL)'dir. NfL, aksonal hasar durumlarında BOS ve serumda yükselir. ALS'de erken dönemde artış gösterir ve hastalık progresyonu ile korelasyon gösterir. Ancak yalnızca aksonal yıkımı yansıttığından, multipl skleroz ve Alzheimer hastalığı gibi diğer nörolojik hastalıklarda da yükselebilir; bu durum tanısız özgüllüğünü sınırlandırmaktadır.^{157,158}

Fosforile nörofilament ağır zinciri (pNFH) ise benzer şekilde nöronal hasarı gösterir; bazı çalışmalarda NfL'den daha yüksek özgüllük ve prognoz öngörüsü bildirilmiştir.¹⁵⁹

UCHL1, CHIT1, Cystatin C, TDP-43 gibi proteinler de ALS'ye özgü biyobelirteç adayları arasında yer almaktadır. Özellikle TDP-43 proteininin anormal birikimi, ALS patolojisinin temel öğelerinden biridir ve BOS'ta ölçülebilen parçalanma ürünleri araştırılmaktadır.¹⁶⁰

ALS hastalarında ayrıca mikroRNA'lar (miRNA), özellikle miR-206, miR-9, miR-143 ve miR-133b, hem periferik kanda hem de eksosomlarda anlamlı düzey değişimleri göstermiştir. Bu moleküller, kas reinnervasyonunun veya nöronal stresin biyolojik göstergeleri olarak değerlendirilmektedir.^{161,162}

Sıvı biyobelirteçler, tanı doğruluğunu artırmak amacıyla genellikle bir arada, biyobelirteç paneli olarak değerlendirilmekte; bu panellerde duyarlılık %80'in, özgüllük ise %85'in üzerine çıkabilmektedir.²⁵⁴

Tablo 9. ALS hastalığında tanısal amaçla araştırılan bazı sıvı biyobelirteçlerin özellikleri, metodolojileri ve klinik potansiyelleri^{158,159,163}

Biyobelirteç	Örnek Türü	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	Klinik Not
NfL (Serum/BOS)	Serum/BOS	80-91	72-84	Yüksek duyarlılık; özgüllük sınırlı (MS, FTD gibi durumlarda da artabilir)
pNFH	Serum/BOS	75-85	70-80	Progresyon hızı ile ilişkili, tanıda yardımcı
UCHL1	Serum	60-75	65-75	Deneysel; kombinasyon panellerinde değerlendirilmektedir
CHIT1	BOS	70-80	68-79	Mikroglial aktivasyon göstergesi
TDP-43 (plazma)	Plazma	50-65	55-65	Otopsi sonrası saptamada daha anlamlı
miR-206	Serum	72-85	70-88	Kas denervasyonu ile ilişkili
Poligenik Risk Skoru	DNA	-	-	Yüksek riskli bireylerin belirlenmesi; klinik kullanımda değil

2.10.2. Genetik Biyobelirteçler

Ailesel olduğu kadar sporadik olgularının da bir kısmında genetik mutasyonlar saptanabilmektedir. En sık görülen genetik mutasyonlar C9orf72 (özellikle GGGGCC tekrar ekspansiyonu), SOD1, TARDBP ve FUS genlerinde yer almaktadır. Bu mutasyonların varlığı, tanısal olarak destekleyicidir ve genetik danışmanlık açısından önemlidir; ancak yoklukları hastalığı dışlamaz.^{164,165}

2.10.3. Poligenik Risk Skoru (PRS)

Yeni kuşak biyobelirteçlerden biri olan poligenik risk skoru (PRS), ALS riskini etkileyen birçok küçük etkili genetik varyantın (örneğin SNP'ler) kümülatif etkisini nicel olarak ölçmeyi amaçlar. Her bireyin genetik dizisinden elde edilen varyantlara, daha önceki genom-wide association studies (GWAS) çalışmalarıyla tanımlanmış etki katsayıları atanarak bir toplam skor elde edilir. PRS, ALS gibi kompleks ve poligenik hastalıklarda bireysel risk sınıflandırması ve öngörücü modellemeler için önemli bir potansiyele sahiptir.¹⁶⁶

2.10.4. Transkriptomik ve Epigenetik Biyobelirteçler

ALS hastalarında gen ekspresyon profillerinde de belirgin değişiklikler saptanmıştır. Özellikle periferik kan ve BOS'ta ölçülen transkriptomik imzalar, motor nöron patolojisine özgü genlerin (örneğin TARDBP, OPTN, TBK1) yukarı veya aşağı regülasyon gösterdiğini ortaya koymuştur. Epigenetik düzeyde ise DNA metilasyonu ve

histon modifikasyonları, ALS'de nöronal sağkalımı etkileyen genlerin ekspresyonunu modüle edebilir.¹⁶⁷

2.10.5. Sitokin ve Oksidatif Stres Biyobelirteçleri

ALS patogeneğinde immün sistemin rolüne işaret eden çok sayıda çalışma, IL-6, IL-8, TNF- α ve GM-CSF gibi sitokinlerin BOS ve serum düzeylerinde artış olduğunu göstermektedir. Bu sitokin panelleri, sistemik ve merkezi inflamatuvar yanıtı yansıtarak hastalığın aktif fazını işaret edebilir Buna ek olarak, oksidatif stres biyobelirteçleri olan 8-hidroksi-deoksiguanozin (8-OHdG) ve F2-izoprostan gibi maddelerin BOS ve serum düzeyleri, ALS hastalarında artmış bulunmuştur ve hücrel stres yanıtını gösterebilir.¹⁶⁸

2.10.6. Eksosom Kaynaklı Biyobelirteçler

Son dönemde ALS tanısında umut vadeden alanlardan biri de ekstraselüler veziküller (EV) ve eksosomlardır. Nöronal kaynaklı eksosomlarda taşınan TDP-43, NfL, ve çeşitli miRNA'lar, periferik sıvılardan izole edilerek hastalıkla ilişkili biyobelirteç olarak değerlendirilmektedir.¹⁶⁹

2.10.7. Kas Ultrasonografisi

Yaygın olarak kullanılsa da, ALS tanısında kas ultrasonografisi (USG), fasikülasyonları ve kas atrofisini non-invaziv olarak değerlendirebilme avantajı sunar. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, en az üç kastaki fasikülasyon bulgusunun ALS ile oldukça yüksek tanısal değere sahip olduğu, AUC değerinin 0.94'e kadar çıkabildiği bildirilmiştir.¹⁷⁰

2.10.8. Deneysel Biyobelirteçler

p75ECD, periferik sinir sisteminde hasar sonrası artış gösteren bir reseptör olup, ALS hastalarında kandaki düzeyinin arttığı bildirilmiştir. Erken tanı ve progresyon takibinde potansiyel taşısa da henüz klinik validasyon tamamlanmamıştır.¹⁷¹ GFAP, astrositik gliosisin göstergesi olarak ALS hastalarında yükselir; ancak MS ve Alzheimer

gibi hastalıklarla çakışabilir.¹⁷² VEGF, motor nöron sağkalımını destekleyen bir faktördür; düşük düzeyleri ALS patofizyolojisinde rol oynayabilir.¹⁷³

2.10.9. Kas Biyopsisi ve BOS Proteom Analizi

ALS'de nadiren kullanılan ancak araştırma düzeyinde önemli bilgiler sunan yöntemlerden biri kas biyopsisidir. Özellikle nromiyopatik ayırımında faydalı olan bu yöntem, invazivliği nedeniyle klinik uygulamada sınırlıdır.¹⁷⁴

Buna karşılık, BOS proteom analizi ile TDP-43 parçaları, inflamatuvar mediatörler ve nöronal stres proteinleri gibi yüzlerce biyobelirteç adayı taranabilmektedir. Bu alışmalar, ALS'ye özgü moleküler imza belirlenmesinde umut vericidir, ancak henüz klinik pratiğe geçmemiştir.^{175,176,163}

2.11. Tedavi

ALS'nin tedavisi, esas olarak semptomatik ve destekleyici yaklaşımlara dayanmaktadır. Multidisipliner ekip yaklaşımı; solunum terapistleri, fizyoterapistler, konuşma terapistleri ve beslenme uzmanlarını içerecek şekilde yapılandırıldığında, yaşam kalitesini artırmakta ve sağkalımı uzatabilmektedir.¹⁷⁷ Medikal tedavide FDA onaylı iki ajan ne çıkmaktadır: riluzol, glutamat salınımını baskılayarak hastalık progresyonunu yavaşlatabilir; ancak %10-15 hastada karaciğer enzimlerinde artış gözlenebilir.^{178,179} Diğer ajan edaravone, serbest radikal temizleyici etkisiyle oksidatif stresi azaltır ve özellikle vital kapasitesi korunmuş, erken evre hastalarda daha etkilidir.¹⁸⁰

ALS tedavisinde genetik bilginin klinik uygulamaya geçişi son yıllarda hız kazanmıştır. SOD1 mutasyonuna yönelik geliştirilen Tofersen ile başlayan bu süreç, farklı genetik mutasyonlara özel tedavi yaklaşımlarının nn açmıştır. Antisens oligonükleotid (ASO) temelli tedaviler başta olmak üzere RNA hedefleme ve gen susturma stratejileri aktif araştırma alanı haline gelmiştir.¹⁸¹

2022 yılında yayımlanan VALOR faz 3 çalışmasında, nörofilament düzeylerini anlamlı azaltmış, erken tedavi grubunda fonksiyonel stabilite gözlenmiştir.^{181,182} Nisan 2023'te FDA, Temmuz 2024'te EMA tarafından onaylanmış, Türkiye'de ise ilk kez Nisan 2025'te kliniğimizde uygulanmıştır.

ATXN2 geninde orta düzey CAG tekrarlarının hastalık riskiyle ilişkili bulunmasının ardından geliştirilen Jacifusen (BIIB105), ATXN2 mRNA ekspresyonunu azaltarak TDP-43 proteinopatisine bağlı nörotoksisiteyi engellemeyi hedeflemektedir. Şu anda faz 1/2 klinik araştırmaları devam etmektedir.¹⁸³

FUS mutasyonları, özellikle genç başlangıçlı ailesel ALS olgularında tanımlanmıştır. Ulefnersen adlı ASO, FUS mRNA düzeyini azaltarak toksik protein birikimini engellemeyi amaçlamaktadır. Henüz prelinik aşamada olan bu tedavi, gelecek yıllarda klinik denemelere adaydır.¹⁸⁴

C9orf72 genindeki hexanükleotid tekrar genişlemelerine karşı geliştirilen BIIB078 adlı ASO, RNA foci ve dipeptid tekrar proteinlerini azaltmayı hedeflemiştir. Ancak 2023 yılında yayımlanan çalışmada, bu molekülün klinik fayda sağlamadığı gösterilmiş ve geliştirme süreci sonlandırılmıştır.¹⁸⁵

TDP-43 proteopatisi, ALS'nin çok büyük bir kısmında gözlenmektedir. Bu nedenle bazı araştırma grupları TARDBP genini susturmak için AAV9 vektörleri aracılığıyla gen tedavisi yaklaşımları geliştirmektedir. Henüz prelinik düzeyde olan bu stratejiler, gelecekte yaygın proteinopatilere yönelik hedefli tedavi potansiyeli taşımaktadır (Tablo 10).

Tablo 10. Yeni genetik temelli ALS tedavileri¹⁸⁶⁻¹⁹¹

İlaç / Kod Adı	Hedef Gen	Mekanizma	Klinik Aşama	Uygulama Yolu	Notlar
Tofersen (Qalsody)	SOD1	ASO ile mRNA baskılanması	FDA/EMA onaylı (2023/24)	İntratekal enjeksiyon	NfL düşüşü gösterildi, klinik fayda sınırlı ama onay aldı
Jacifusen / ION363	FUS	ASO ile RNA azaltımı	Faz 1/2 + genişletilmiş erişim	İntratekal	Genetik FUS-ALS hedefli
BIIB105	ATXN2	ASO ile RNA susturma	Faz 1/2	İntratekal	SOD1-dışı sporadik ALS'te modifiye edici etkiler araştırılıyor
BIIB078	C9orf72	ASO ile RNA ve DPR azaltımı	Geliştirme durduruldu (2022)	İntratekal	Güvenli bulundu ama klinik etki göstermedi
AAV9-TARDBP	TARDBP	AAV9 ile gen susturma	Prelinik	AAV9 vektör ile SSS gen transferi	TDP-43 aşırı ekspresyonu hedefleniyor; insan çalışması yok

ALS hastalarında kullanılan ya da geliştirilmekte olan genetik temelli tedaviler moleküler hedefleri, mekanizmaları, uygulama yolları ve güncel klinik aşamaları ile

birlikte özetlenmiştir. ASO (antisens oligonükleotid) ve AAV (adeno-associated virus) temelli yaklaşımlar, spesifik mutasyonlu ALS alt tiplerine yöneliktir. “İntratekal”, omurilik sıvısına doğrudan uygulamayı ifade eder. “Geliştirme durduruldu” ifadesi, negatif sonuçlara bağlı olarak programın sonlandırıldığını belirtir (Tablo 4).

2.12. Prognoz

ALS’de prognoz; başlangıç yaşı, semptomların dağılımı, vital kapasite, kilo kaybı, bilişsel durum ve erken müdahale edilen destek tedavileri gibi birçok faktöre bağlıdır.^{175,177} Bulbar başlangıçlı ve ileri yaşta hastalığı başlayan bireylerde prognoz genellikle daha kötü seyreder. ALS Fonksiyonel Derecelendirme Ölçeği-Revize (ALSFRS-R), hastalığın ilerleyişini izlemek için yaygın olarak kullanılmakta olup, özellikle fonksiyonel kaybın ve klinik evrelemenin değerlendirilmesinde temel bir araçtır.^{192,193}

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Çalışma Tasarımı ve Katılımcılar

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Nöromusküler Polikliniğinde izlenen ve elektrofizyolojik olarak Awajii Kriterlerine göre kesin, olası ve mümkün ALS tanısı konulmuş 18 yaş üzeri hastalar çalışmamıza dahil edildi. Kontrol grubu, yaş ve cinsiyet açısından ALS hastalarıyla eşleştirilmiş sağlıklı bireylerden oluşturulmuştur. Tüm ALS hastalarına C9orf72 ve SOD1 genetik testleri uygulanmıştır. Katılımcılara TMS, MRG ve PET görüntülemeleri eş zamanlı olarak yapılmıştır. Çalışma başlamadan önce Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmış (Ek-1) ve tüm katılımcılardan yazılı aydınlatılmış onam formu alınmıştır (Ek 2).

Dahil Etme Kriterleri:

- 18 yaş ve üzeri olmak
- Revised El Escorial, Awaji veya Gold Coast kriterlerine göre ALS tanısı almak
- TMS, beyin ve servikal MR, 18F-FDG PET görüntülemelerine katılmayı kabul etmek
- Aydınlatılmış onam formunu imzalamış olmak

Dışlama Kriterleri:

- Yaygın sensörimotor polinöropati veya tuzak nöropatisi varlığı
- Servikal/lomber radikülopati veya servikal myelopati ile uyumlu bulgular
- Periferik sinirleri etkileyebilecek sistemik hastalık (diyabet, KBY, amiloidoz vb.)
- Nöropatiye neden olabilecek ilaç (kemoterapi vb.) kullanımı
- MR/PET çekimini kontrendike kılacak durumlar

Kontrol Grubu Kriterleri:

- Yaş ve cinsiyet açısından eşleşmiş, sağlıklı bireyler
- Nörolojik hastalık, beyin cerrahisi öyküsü veya TMS'e kontrendikasyon bulunmaması
- MR verisi mevcut ve onam formu imzalanmış olması

3.2. Klinik İncelemeler

Hastalar Revised El Escorial Tanı Kriterleri'ne göre klinik laboratuvar destekli muhtemel, klinik muhtemel veya klinik kesin ALS; Awaji Kriterleri'ne göre ise klinik olası, klinik muhtemel veya klinik kesin ALS olarak tanımlanmıştır. Ayrıca tüm hastalar Gold Coast önerilerine göre de yeniden sınıflandırılmıştır.

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

Çalışmada ÜMN tutulumu, Penn Üst Motor Nöron Skoru (PUMNS) ile değerlendirilmiştir. PUMNS, bulbar bölge ve dört ekstremitayı kapsayan, toplam 0 ile 32 puan arasında değişen kantitatif bir ölçektir. Bulbar segment için çene refleksi, palmomenta refleksi, masseter refleksi ve psödobulbar afekt varlığı olmak üzere dört parametre değerlendirilmiştir. Psödobulbar afekt varlığı, hastanın ya da hasta yakınının tariflediği, istemsiz ve kontrolsüz şekilde gelişen, duruma uygun olmayan gülme veya ağlama atakları varlığına göre değerlendirilmiştir. Bu semptomlar psikiyatrik hastalıklarla ilişkili duygudurum değişimlerinden ayırt edilerek, klinik gözleme dayalı olarak puanlanmıştır. Bulbar segmentte çene refleksi, palmomenta refleksi, masseter refleksi ve psödobulbar afekt bulgularının her biri 1 puan olarak değerlendirilmiş ve bu bölge için maksimum 4 puan verilmiştir. Her bir ekstremita için biceps, triceps, patella ve aşıl refleksleri üzerinden hiperrefleksi; Hoffmann belirtisi, Babinski yanıtı ve klonus gibi patolojik refleks bulguları üzerinden patolojik refleks değerlendirmesi yapılmıştır. Bu bulguların her biri için 1 puan verilmiştir. Ek olarak, her ekstremitadaki spastisite düzeyi Modifiye Ashworth Skalası ile değerlendirilmiş; Ashworth skoruna göre 1 veya 1+ düzeyinde spastisite 1 puan, 2 ve üzeri düzeyde spastisite 2 puan olarak puanlamaya eklenmiştir. Her bir ekstremita için maksimum 7 puan verilmiştir. PUMNS skoru, hastalarda üst motor nöron bulgularının yaygınlığını ve şiddetini sayısal olarak derecelendirmek, bu bulguların klinik yansımasıyla ilişkisini ortaya koymak ve diğer tanısal ve fonksiyonel ölçütlerle karşılaştırmalı analiz yapabilmek amacıyla kullanılmıştır.

AMN etkilenimine bağılı kas güçsüzlüğünün değeriendirilmesinde Modifiye Medical Research Council (MRC) kas gücü skoru kullanılmıştır. Her bir kas grubunu 0 ile 5 (normal kas gücü) arasında puanlandı. Çalışmada toplam sekiz kas grubu iki taraflı olacak şekilde değeriendirilmiştir. Üst ekstremitelerde omuz abdüksiyonu, dirsek fleksiyonu, el bileğı fleksiyonu ve parmak ekstansiyonu; alt ekstremitelerde kalça fleksiyonu, diz ekstansiyonu, ayak bileğı dorsifleksiyonu ve ayak bileğı plantar fleksiyonu kas grupları incelenmiştir. Her bir kas grubu için en yüksek puan 5 olup, toplamda 16 kasın değeriendirilmesiyle en yüksek puan 80 olarak hesaplanmıştır. Elde edilen toplam MRC skoru, hastaların kas gücü düzeyini kantitatif olarak belirlemek, alt motor nöron etkilenimi ile ilişkili fonksiyonel yetersizlikleri sayısal olarak göstermek ve klinik seyrin değeriendirilmesinde objektif bir ölçüt olarak kullanılmak üzere analiz edilmiştir.

Çalışmaya alınan tüm olgulara Revize ALS Fonksiyonel Derecelendirme Ölçeğı (ALSFRS-R) yapıldı. ALS Fonksiyonel Derecelendirme Ölçeğinde bulber (3 soru), kaba motor (3 madde), ince motor (3 madde) ve solunum (3 madde) alanlarıyla ilgili toplam 12 soru ile hastalar değeriendirildi ve her bir madde 5 dereceli yanıtla (0: yapamaz, 4: normal) ölçeklendirildi. Her alandan elde edilen puan toplanarak, 0-48 arasında puan elde edildi (Ek 3). Çalışmaya dahil edilen ALS hastalarının fonksiyonel düzeyleri, değeriendirme anında uygulanan ALSFRS-R toplam skorları esas alınarak sınıflandırılmıştır. Literatürde daha önce Park ve ark. (2015) ile Chio ve ark. (2011) tarafından önerilen tertil (üçlü bölümlendirme) yöntemi esas alınmış, bu yöntemle hasta grupları istatistiksel olarak dengeli ve karşılaştırmaya elverişli alt evrelere ayrılmıştır.^{175,176}

Ayrıca, hastalığın fonksiyonel ilerleme hızını değeriendirmek amacıyla her bir olgu için ALSFRS-R ilerleme hızı (Δ FS) hesaplanmıştır. Bu hesaplama, değeriendirme anındaki ALSFRS-R toplam puanından yola çıkılarak aşağıdaki formül ile gerçekleştirilmiştir:

$$\Delta FS = (48 - \text{ALSFRS-R skoru}) / \text{hastalık süresi (ay)}$$

Burada 48, ölçeğin maksimum işlevsellik puanını temsil etmektedir. Hastalık süresi, ilk semptomun başlangıcından ALSFRS-R değeriendirmesinin yapıldığı tarihe

kadar geçen süre olarak ay cinsinden belirlenmiştir. Hesaplanan ΔFS değerlerine göre hastalar, fonksiyonel ilerleme hızına göre alt gruplara ayrılmıştır.

Elektrofizyolojik elektronöromiyografi ile revize El-Escorial Kriterleri'ne göre alt nöron tutulumu gösterilmiş olan hastalar çalışmaya dahil edilmiş olup hem hasta hem kontrol gruba aşağıdaki elektrofizyolojik incelemeler yapıldı.

3.3. Motor Cevap Amplitüdlere Elde Edilmesi

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

3.4. Kortikal Uyarılabilirlik İncelemeleri - TMS

TMS uygulamaları Magstim BiStim² cihazı (Magstim Company Ltd, UK) ile ve 70 mm çaplı kelebek koil (figure-of-eight) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Stimülasyon parametreleri ve veri kaydı için Signal Software 6.00 (Cambridge Electronic Design) kullanılmıştır. EMG sinyalleri CED 1401 veri toplama modülü aracılığıyla kaydedilmiştir.

Katılımcılar konforlu oturma pozisyonunda, istirahat konumunda yapıldı. Koil, sağ ve sol birincil motor korteksin el temsili alanına (sağ veya sol santral sulkus bölgesi) 45° açıyla yerleştirilmiş, akım yönü posterior-anterior olacak şekilde ayarlanmıştır. Koil sabitlemesinde baş hareketlerini azaltmak için fiziksel destek kullanılmıştır.

APB ve FDI kaslarına EMG kaydı için yüzeysel elektrotlar, bipolar konfigürasyonda, kas gövdesi-tendon ilkesine göre yerleştirilmiştir. Elektrot yerleşiminde kasın orta hattı ve tendon çıkış noktaları esas alınmıştır. Bu kasların seçilmesinin temel nedeni, ALS'de karakteristik olarak görülen split-hand fenomenidir; bu durum, tenar kasların (özellikle APB ve FDI) daha erken ve belirgin tutulmasıyla ilişkili olup, kortikal inhibisyonun bu kaslarda daha güçlü etkilenebileceğini göstermektedir.

Hot spot, APB ve FDI kaslarından maksimum MEP elde edilen nokta olarak tanımlanmış ve bu nokta manuel olarak belirlenmiştir. RMT (resting motor threshold),

belirlenen hot spottan yapılan uyarımlarda 10 denemeden en az 5'inde 50 μ V'yi aşan MEP elde edilmesiyle tanımlanmıştır. Eşik uyarım ve maksimal MEP yanıtının saptanması; manyetik uyarım ile APB ve FDI'dan supramaksimal MEP yanıtı elde edildikten sonra uyarım şiddeti %5'lik dilimlerle düşürülerek MEP yanıtının kaybolduğu uyarım şiddeti bulunarak bu şiddetin %5 üstü eşik, %5 altı da eşik altı uyarım olarak kabul edildi.

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

3.4.1. MEP Latans ,Amplitüd ve İstirahat Motor Eşik (RMT) Ölçümü

Her birey için abductor pollicis brevis (APB) ve first dorsal interosseous (FDI) kaslarından, kontralateral motor kortekse tekli transkranial manyetik stimülasyon (TMS) uygulanmıştır. Uygulamalar istirahat hâlinde gerçekleştirilmiş, her kas için ortalama beş tekli uyarı verilerek motor uyarılmış potansiyel (MEP) yanıtları kaydedilmiştir.

İstirahat motor eşiği (RMT), ilgili kasta 50 μ V üzerinde MEP yanıtı oluşturan uyarıların %50'sinde başarılı yanıt elde edilen en düşük stimülasyon seviyesi olarak tanımlanmıştır. RMT belirlendikten sonra test uyarım şiddeti, ortalama 0.5-1 mV amplitüd sağlayacak şekilde RMT'nin %120'si düzeyinde ayarlanmıştır.

MEP latansları, uyarım artefaktının sonundan başlayarak ilk negatif defleksiyonun yükselen eğiminin başlangıcına kadar olan süre esas alınarak hesaplanmıştır. MEP amplitüdü ise, literatürde yaygın olarak tercih edilen ve Tankisi ve arkadaşlarının (2021) çalışmalarında da kullandığı pik-pik (peak-to-peak) yöntemiyle değerlendirilmiştir.¹⁹⁴ Buna göre, MEP'in pozitif en yüksek noktası ile negatif en düşük noktası arasındaki mutlak genlik farkı hesaplanmıştır. Tüm ölçümler CED Signal yazılımı aracılığıyla gerçekleştirilmiş; veriler hem otomatik hem de manuel olarak doğrulanmıştır.

Tibialis anterior kası kortikal olarak daha derin yerleşimli olduğundan, kullanılan figure-of-eight (kelebek) koil ile yeterli kortikal uyarım sağlanamamış; bu nedenle bu kasa ait RMT, MEP latansı ve amplitüd ölçümleri yapılamamıştır.

3.4.2. Santral Motor İletim Zamanı (SMİZ) Ölçümü

Santral motor iletim zamanı (SMİZ), kortikospinal yol boyunca santral iletim süresini yansıtan bir nörofizyolojik parametre olarak hesaplanmıştır. Her bireyde SMİZ, kortikal stimülasyonla elde edilen MEP latansından, aynı ekstremiteye servikal düzeyde (C7-T1) uygulanan periferik stimülasyon sonrası elde edilen radiküler MEP latansının çıkarılmasıyla elde edilmiştir. Ölçümler istirahat hâlinde yapılmış, her koşul için beş tekrar alınarak ortalama değer analizlere dâhil edilmiştir. Ölçümler sırasında elde edilen EMG sinyalleri, yanıt formu ve artefakt varlığı açısından anlık olarak değerlendirilmiş, ölçüm sonrasında ise kaydedilen veriler ayrıntılı analiz edilerek doğrulanmıştır.

3.4.3. Kısa Aralıklı İntrakortikal İnhibisyon (SICI) Ölçümü

Kısa aralıklı intrakortikal inhibisyon (SICI), bu çalışmada klasik paired-pulse transkraniyal manyetik stimülasyon (TMS) protokolü kullanılarak, amplitüd bazlı (A-SICI) yöntemle değerlendirilmiştir. Uygulamalar sırasında çift uyaranlı transkraniyal manyetik stimülasyon (TMS) cihazı olan Magstim BiStim² kullanılmıştır. Uyarımlar, 90 mm çapında figure-of-eight (kelebek şekilli) koil aracılığıyla gerçekleştirilmiştir. Kelebek koil, odaklı uyaram sağlması nedeniyle intrakortikal inhibisyon ölçümlerinde tercih edilmiştir.

Uyaram, kontralateral motor kortekste, istirahat halindeki sağ abductor pollicis brevis (APB) kasının kortikal temsil alanına uygulanmıştır.

RMT belirlendikten sonra:

- Koşullandırıcı uyari, sağ APB kasının RMT'sinin %70'i şiddetinde ayarlanmıştır.
- Test uyarısı ise, tek başına yaklaşık 1 mV tepe-tepe genliğinde motor uyarılmış potansiyel (MEP) yanıtı oluşturacak şekilde manuel olarak ayarlanmıştır (TS1 mV).

İnterstimulus aralıkları (ISI) olarak 2 ms, 3 ms ve 5 ms seçilmiş; her ISI için en az 10 tekrar kaydedilmiştir. Her bir ISI için, koşullandırılmış çift uyariya karşılık elde edilen MEP genliği ile yalnızca test uyarısına karşılık gelen kontrol MEP genliği karşılaştırılmıştır.

İnhibisyon yüzdesi, aşağıdaki formül kullanılarak hesaplanmıştır:

$$\text{SICI (\%)} = [1 - (\text{MEP koşullandırılmış / MEP test})] \times 100$$

Elde edilen SICI yüzdesi, koşullandırıcı uyarının test uyarısı üzerindeki inhibitör etkisini yansıtmaktadır. Yüksek SICI oranı, çift uyarım sonrası MEP'in belirgin şekilde baskılandığını göstermektedir. SICI oranının düşük veya sıfıra yakın olması ise intrakortikal inhibisyonun zayıfladığını ya da kaybolduğunu, yani inhibitör devrelerin yeterince çalışmadığını göstermektedir.

Uygulamalar sırasında cihazda zaman zaman ısı artışı meydana gelmiş; bu durumlarda uyarım noktası (hot spot) yeniden belirlenerek ölçümlere devam edilmiştir. Ayrıca, Do ve ark. (2020) tarafından bildirildiğı üzere, Magstim BiStim modunda uygulanan %70 RMT düzeyindeki koşullandırıcı uyarılar, Magstim 200² tekli moda kıyasla daha yüksek çıkış gücü üretebilmekte ve bu durum teorik olarak istemsiz MEP oluşumuna yol açabilmektedir. Bu nedenle her uygulamada koşullayıcı uyarının subthreshold (eşik altı) kaldığı, EMG ekranı üzerinden dikkatle izlenmiş ve istemsiz MEP oluşmadığı her ölçümde doğrulanmıştır.

Tibialis anterior kasında yeterli kortikal yanıt elde edilememesi nedeniyle bu kas için SICI protokolü uygulanmamıştır.

3.5. Manyetik Rezonans Nörogörüntüleme - Radyomik Ölçümü

3.5.1. Görüntüleme Protokolü

Beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) verileri, 3 Tesla manyetik alan gücüne sahip Philips 3T cihazı kullanılarak elde edilmiştir. 3D FLAIR-ağırlıklı MPRAGE sekansı uygulanmıştır.

3.5.2. Hedef Bölgelerin Tanımlanması ve Segmentasyon

Radyomik analiz için önceden belirlenmiş nöroanatomik bölgeler (VOI: Volume of Interest) üzerinde segmentasyon işlemi gerçekleştirilmiştir. Segmentasyonlar, multiplanar FLAIR sekansı manyetik rezonans görüntüleri üzerinden, bir radyoloji uzmanı tarafından OLEA Sphere yazılımı kullanılarak yapılmıştır. Her VOI, hedef anatomik yapının belirgin sınırları esas alınarak ve multiplanar düzlemlerde doğrulanarak yaklaşık 5 mm kalınlığında sınırlandırılmıştır.

Tanımlanan beş VOI şu şekildedir:

- VOI 1-2: Sağ ve sol perirolandik korteks - precentral gyrus boyunca motor korteks segmentleri.
- VOI 3-4: Sağ ve sol capsula interna'nın arka bacağı - lateral ventrikülün posterolateral komşuluğundaki hipointens yapı temel alınarak tanımlanmıştır.
- VOI 5: Anterior rostral medulla (bulbus) - ponsun kaudal sınırı ile piramidal dekussasyon düzeyi arasında kalan anterior medulla segmentini içermektedir.

Tüm VOI'ler radyolojik bütünlük gözetilerek hazırlanmış, ardından analiz öncesi $1 \times 1 \times 1$ mm izovoksel çözünürlüğe normalize edilmiştir.

3.5.3. Radyomik Özellik Çıkarımı

Segmentlenmiş VOI'ler, radyomik analiz için işlenmiş ve toplamda 555 radyomik özellik elde edilmiştir. Özellikler, aşağıdaki ana kategoriler altında sınıflandırılmıştır:

- Shape (şekil)
- First-order statistics (histogram temelli)
- Texture temelli matrisler:
 - Gray Level Co-occurrence Matrix (GLCM)
 - Gray Level Run Length Matrix (GLRLM)
 - Gray Level Size Zone Matrix (GLSZM)
 - Gray Level Dependence Matrix (GLDM)
 - Neighboring Gray Tone Difference Matrix (NGTDM)

3.5.3.1. Shape Features (Şekil Temelli)

Radyomik shape (şekil) özellikleri aşağıdaki matrislerden türetilmiştir (Tablo 11).

Tablo 11. Şekil özellikleri matrisleri

Matris Kodu	Açılımı	Açıklama
Mesh Volume	Örgü Hacmi	Segmentasyon sonrası elde edilen 3D yapının toplam hacmi.
Surface Area	Yüzey Alanı	3D nesnenin dış yüzeyinin toplam alanı.
Voxel Volume	Voksel Hacmi	Her bir vokselin fiziksel hacmi (örneğin mm^3).
Compactness	Sıklık	Yapının ne kadar kompakt olduğunu gösterir; küresellikten sapma ölçütü.
Sphericity	Küresellik	Yapının bir küreye ne kadar benzediğini ifade eder.

Tablo 11'in devamı

Elongation	Uzama	Yapının uzunluk-yükseklik oranı; ne kadar uzamış bir formda olduğunu belirtir.
Axis Lengths	Eksen Uzunlukları	3D objenin başlıca eksenleri boyunca uzunlukları.
Maximum 2D/3D Diameter	Maksimum 2D/3D Çap	Nesnenin herhangi bir düzlemde/uzayda sahip olduğu maksimum çap değeri.

3.5.3.2. Texture Features (Doku Temelli)

Radyomik doku (texture) özellikleri aşağıdaki matrislerden türetilmiştir (Tablo 12).

Tablo 12. Doku özellikleri matrisi

Matris Kodu	Açılımı	Açıklama
GLCM	Gri Seviye Birlikte Oluşum Matrisi	Yönsel doku tekrarı ve homojenlik
GLRLM	Gri Seviye Tekrarlayan Uzunluk Matrisi	Süreklilik ve tekrar desenleri
GLSZM	Gri Seviye Boyut Bölgesi Matrisi	Alan büyüklüğü ve zon homojenliği
NGTDM	Komşu Gri Ton Farkı Matrisi	Komşu gri ton farkı
GLDM	Gri Seviye Bağımlılık Matrisi	Gri ton bağımlılığı ve yoğunluk

Her birey için bu matrislerden türetilen toplam 555 parametre elde edilmiştir.

3.5.3.3. Veri Ön İşleme ve Özellik Seçimi

Anlamli değişkenlerin seçimi için Boruta algoritması kullanılmıştır. Bu algoritma, rastgele orman (Random Forest) modeli tabanlı olup özelliklerin önem düzeyini iteratif olarak değerlendirerek en informatif olanları belirlemektedir.

3.5.3.4. Makine Öğrenmesi ile Sınıflandırma

Seçilen özellikler üzerinden sınıflayıcı modeller geliştirilmiştir. Modelleme için AutoGluon otomatik makine öğrenmesi platformu kullanılmıştır. Aşağıdaki metriklerle model performansı değerlendirilmiştir:

- Accuracy (Doğruluk)
- Sensitivity (Duyarlılık)
- Specificity (Özgüllük)
- F1 Skoru
- ROC Eğrisi ve AUC (Area Under the Curve)

Her modelde train-test ayrımı yapılmış, ROC analizleriyle overfitting riski minimize edilmiştir. Otomatik model seçimi algoritma içindeki ensemble yapıların karşılaştırılmasıyla sağlanmıştır.

3.6. PET

Çalışmadaki ALS hastalarına tanısal amaçlı 18F-florodeoksiglukoz (18F-FDG) pozitron emisyon tomografisi (PET) görüntüleme uygulanmıştır. Görüntüleme öncesinde hastalardan en az 6 saatlik açlık süresi talep edilmiş; enjeksiyon öncesi ve sonrası dönemde çiğneme ve konuşma gibi motor aktivitelerden kaçınmaları sağlanmıştır. Bu uygulama, baş-boyun kaslarında fizyolojik FDG tutulumu artışını önleyerek serebral metabolizma analizlerinin doğruluğunu artırmayı amaçlamaktadır.

FDG, her hastaya vücut ağırlığına göre dozda (yaklaşık 0.1-0.2 mCi/kg; ortalama 6.5-8.5 mCi) intravenöz olarak uygulanmıştır. Enjeksiyondan sonra yaklaşık 60 dakikalık istirahat süresi beklenmiş ve ardından serebral PET/BT çekimi gerçekleştirilmiştir.

Elde edilen görüntüler BT ile atenüasyon düzeltilmesi yapılarak aksiyal, koronal ve sagittal düzlemlerde değerlendirilmiş; ayrıca MIP (Maximum Intensity Projection) görüntüleri oluşturulmuştur. Görüntüler öncelikle motor ve frontal korteks bölgeleri dikkate alınarak serebral metabolizma açısından analiz edilmiştir.

PET bulgularının değerlendirilmesinde, nükleer tıp uzmanı tarafından hazırlanan raporlar esas alınmıştır. Motor ve frontal korteks gibi hedef bölgelerdeki metabolik aktivite, relatif olarak serebellum, oksipital korteks ve/veya global serebral SUV değerleri referans alınarak yorumlanmıştır. Standardizasyonun sağlanamaması nedeniyle PET verileri yalnızca semikantitatif düzeyde ve hipometabolizma var/yok şeklinde sınıflandırılarak niteliksel olarak değerlendirilmiştir. PET görüntüleme yalnızca ALS hasta grubuna uygulanmış, kontrol grubunda PET çekilmemiştir. Bu sebeplerle PET verileri istatistiksel analizlere dahil edilmemiş, yalnızca ALSFRS-R skorlarına göre oluşturulan fonksiyonel evre grupları arasında niteliksel düzeyde karşılaştırmalar yapılmıştır.

3.7. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi R (R Core Team, 2024) ve Jamovi 2.3.28 yazılımları kullanılarak gerçekleştirilmiştir.^{195,196} Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile değerlendirilmiştir. İki kategorili bağımsız gruplar arasında normal dağılım gösteren değişkenlerin karşılaştırılmasında bağımsız örneklem t testi, normal dağılmayan verilerde ise Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Üç ve daha fazla bağımsız grubun karşılaştırılmasında, normal dağılım varlığında tek yönlü ANOVA ve post-hoc olarak Tamhane's T2 testi; normal dağılım yokluğunda ise Kruskal-Wallis H testi ve Dunn çoklu karşılaştırma testi uygulanmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson ki-kare testi, Fisher Exact testi, Yates düzeltmeli ki-kare testi ve Monte Carlo simülasyonu ile incelenmiştir. Çoklu gruplarda oransal karşılaştırmalar Bonferroni düzeltmeli z testi ile yapılmıştır. Tanısal doğruluk analizlerinde ROC eğrileri ve eğri altında kalan alan (AUC) değerleri kullanılmış, AUC karşılaştırmaları LASSO (Least Absolute Shrinkage and Selection Operator) ve Random Forest algoritmaları ile yapılmıştır.^{197,198} Regresyon analizlerinde ikili lojistik regresyon uygulanmış, anlamlılık düzeyi tüm analizler için $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir. Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma veya medyan (minimum-maksimum) şeklinde; kategorik değişkenler ise sayı (yüzde, %) olarak sunulmuştur.

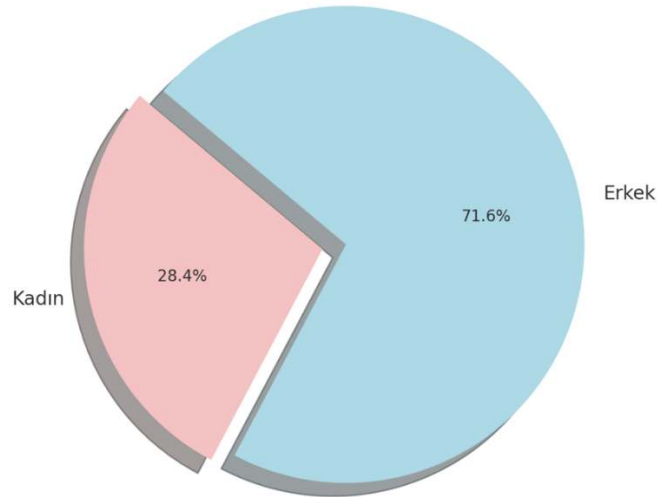
4. BULGULAR

4.1. ALS ve Kontrol Olguların Demografik ve Klinik Özellikleri

Ağustos 2024 ve Haziran 2025 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Nöromusküler Polikliniğinde değişik yakınmalar ile başvuran Revize El Escorial ve Awaji kriterlerine göre ‘kesin’ ve ‘muhtemel’, Gold Coast tanı kriterlerine göre kesin ALS tanısı almış 74 hasta ve dışlama kriterleri bulunmayan 38 sağlıklı kontrol grubu çalışmaya dahil edildi.

Bu süre içerisinde toplam 84 hasta değerlendirildi. Elektrofizyolojik ve nörogörüntüleme incelemeleri yapılan ancak tanı olarak dahil edilme kriterlerini sağlamayan toplam 4 hasta (1 servikal miyelomalazi, 1 serebrovasküler hastalık öyküsü, 2 polinöropati) çalışmadan çıkarıldı. Ayrıca TMS uygulaması sırasında hedef kaslardan (APB/FDI) kortikal motor uyarı sonrası yeterli MEP yanıtı elde edilemeyen, maksimum pik-pik MEP genliği 500 μ V’un altında kalan ya da belirgin kas atrofisi nedeniyle ölçüm yapılamayan toplam 12 ALS hastası analiz dışı bırakılmıştır. Bu olguların 8’i bulber, 4’ü spinal başlangıçlı klinik fenotipe sahipti.

ALS Olgularında Cinsiyet Dağılımı



Şekil 9. ALS olgularında cinsiyet dağılımı

ALS olgularının 53'ü erkek (%71,6), 21'i kadın (%28,4) idi. Kontrol grubu ise 24 erkek (%63,2), 14 kadın (%36,8) idi (Şekil 9)

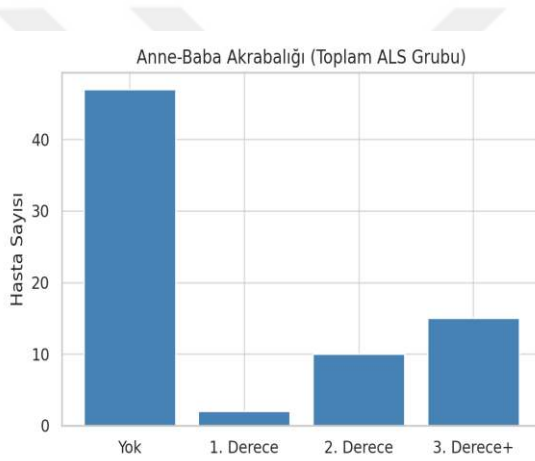
Tablo 13. ALS ve kontrol gruplarının demografik özellikleri

Demografik Özellikler	ALS (n=74)	Kontrol (n=38)	p değeri
Yaş (Ort±SS)	56.4 ± 10.5	57.4 ± 10.0	0.608*
Kadın n (%)	21 (28.4%)	14 (36.8%)	0.583 **

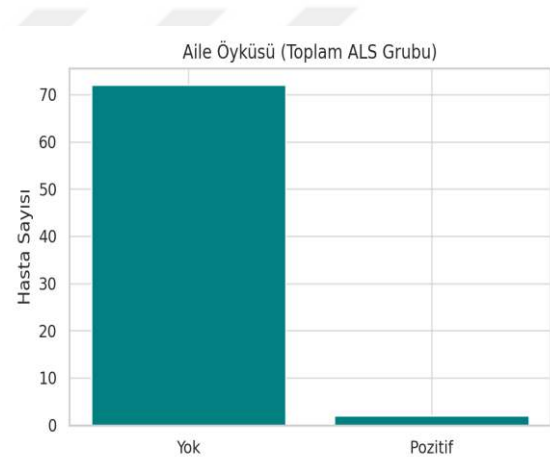
* Student's t testi

** Pearson Ki-kare test

Hasta ve kontrol grupları, cinsiyet dağılımı ($p=0,583$) ve yaş ortalamaları ($p=0,608$) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemiştir (Tablo 13).



Şekil 10. ALS hastalarında anne-baba akrabalık oranı



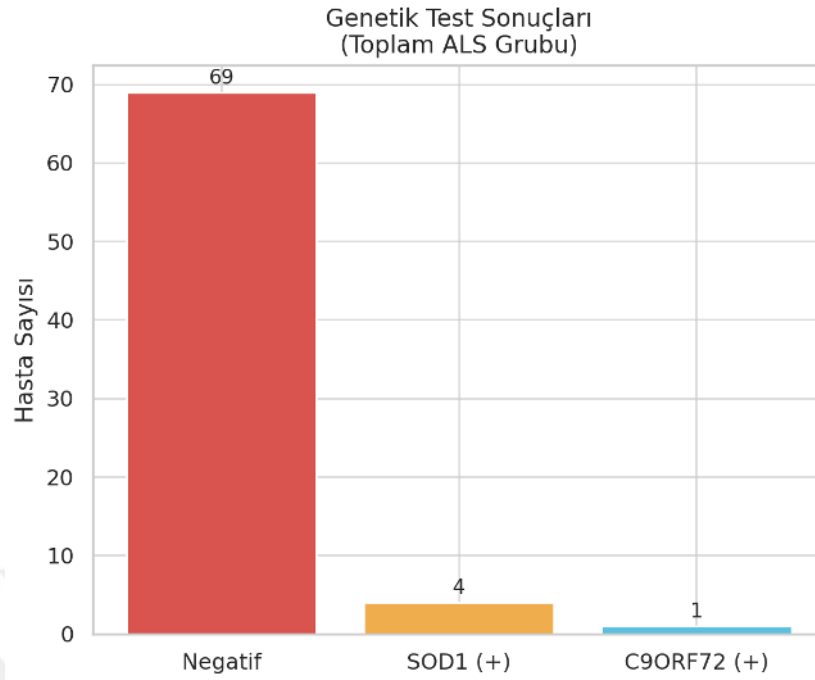
Şekil 11. ALS hastalarında aile öyküsü varlığı

ALS hastalarının %36,5'inde anne-baba akrabalığı mevcuttu. Bu olguların 2'si birinci derece, 10'u ikinci derece ve 15'i üçüncü derece üzeri akrabalık veya aynı köyden oldukları bildirmiştir (Şekil 10).

Ailesinde ALS hastalığı yalnızca %4,1 oranında pozitif; bu durum çalışmamızdaki olguların büyük çoğunluğunun sporadik ALS olduğunu göstermektedir (Şekil 11).

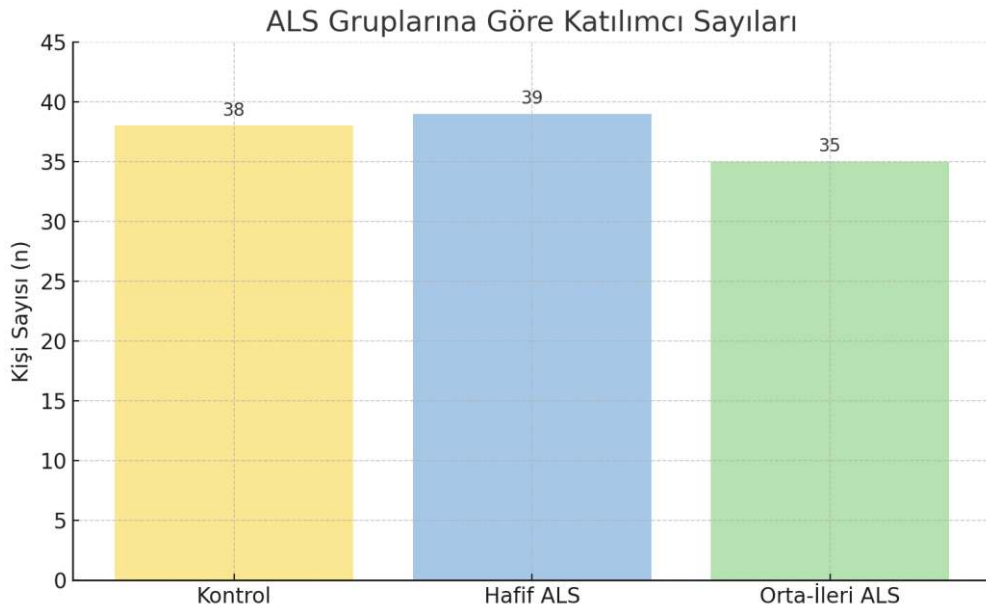
Şekil 12. C9ORF72 pozitif ALS kadın hasta - Pedigre

Şekil 13. SOD-1 pozitif ALS erkek hasta- Pedigre



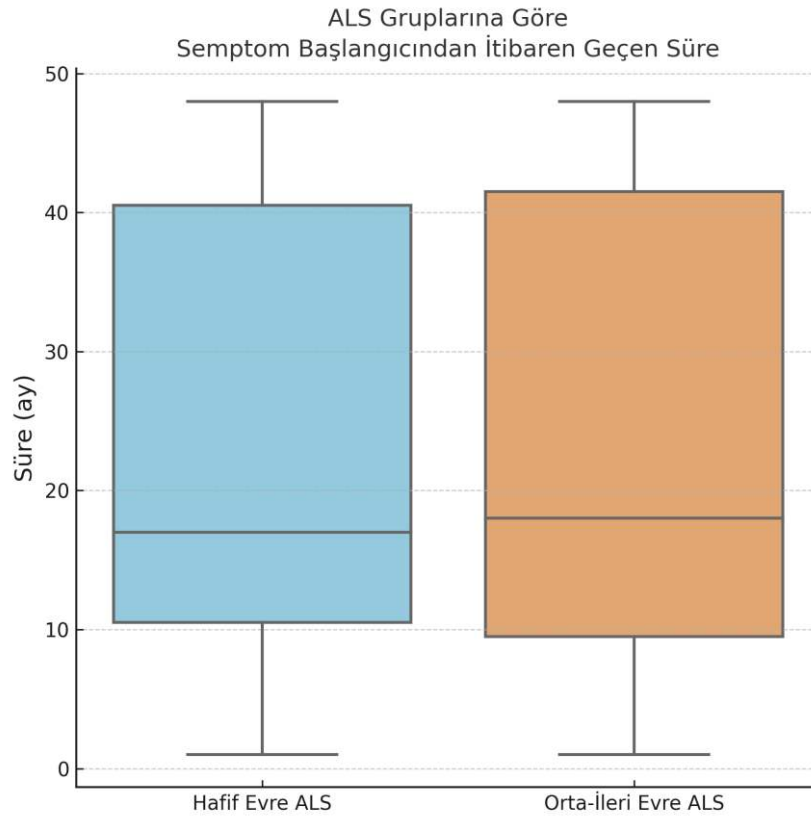
Şekil 14. ALS hastalarında genetik test sonuçları

Tüm hastalara C9orf72 ve SOD1 gen mutasyonları açısından genetik analiz uygulanmıştır. Sonuçlara göre hastaların %6,8’inde patolojik mutasyon saptanmış; bunların 4’ü SOD1, 1’i C9orf72 mutasyonudur (Şekil 14). Genetik geçiş oranı düşük olmakla birlikte, bu testler hedefe yönelik tedavi ve aile taraması açısından önemlidir.



Şekil 15. ALS hastalarının evrelere göre dağılımı (ALSFRS-R skoru)

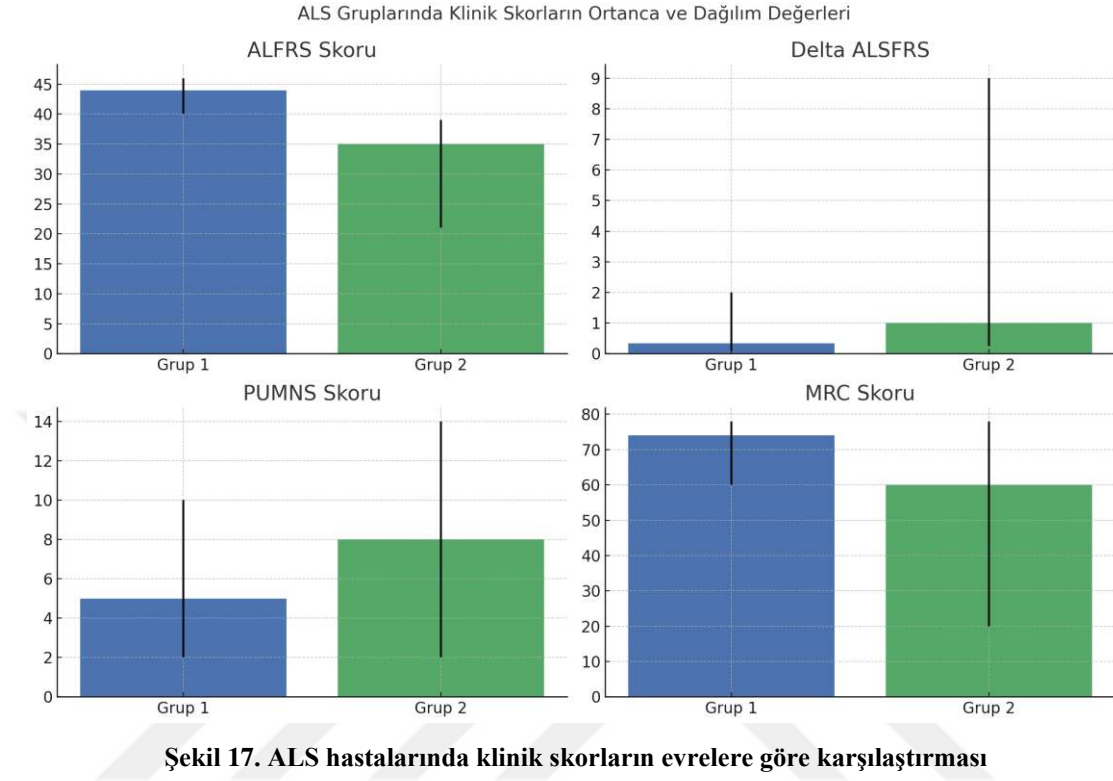
ALS hastaları, ALSFRS-R (Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale - Revised) toplam skorlarına göre, istatistiksel ve klinik açıdan anlamlı bulunan medyan değer olan 40 puan esas alınarak iki gruba ayrılmıştır. Buna göre, ALSFRS-R skoru ≥ 40 olan bireyler hafif evre ALS (n=39; ALSFRS-R dağılımı: 40-46), <40 olanlar ise orta-ileri evre ALS (n=35; ALSFRS-R dağılımı: 21-39) olarak sınıflandırılmıştır. Sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubu (n=38) ile birlikte üçlü bir karşılaştırma yapılmıştır. Bu gruplandırma, hem klinik fonksiyonlar hem de elektrofizyolojik ve radyomik parametreler açısından anlamlı farkların belirlenmesini sağlamış; hastalığın evreye bağlı biyobelirteç profilini ortaya koymada güçlü bir zemin oluşturmuştur (Şekil 15).



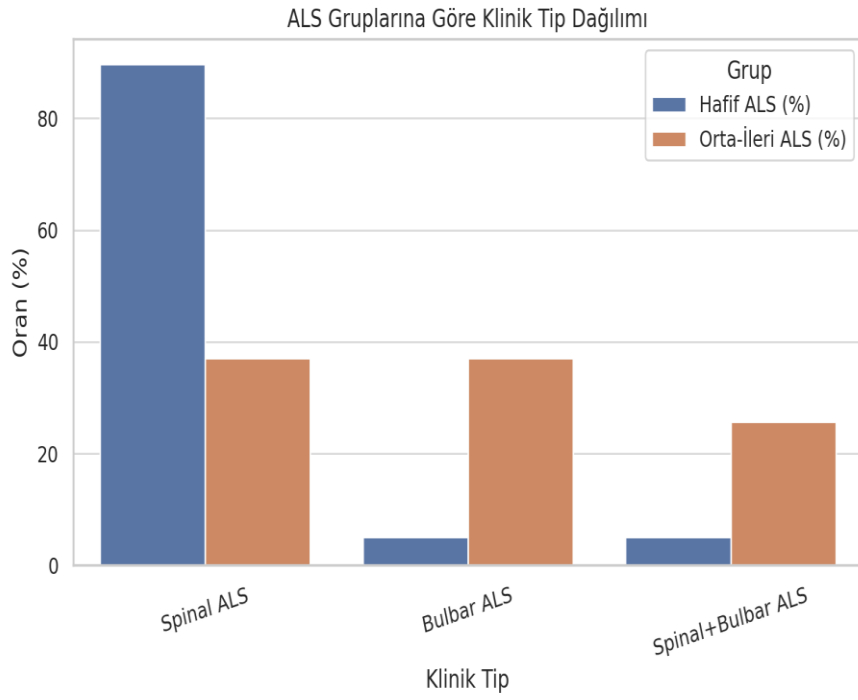
Şekil 16. ALS hastalarında semptom başlangıcından itibaren geçen süre

Hafif evre ALS grubunda süreler 1-48 ay arasında değişmekte olup ortanca değer 17 ay, ortalama $23,15 \pm 16,6$ ay olarak hesaplanmıştır. Orta-ileri evre ALS grubunda ise süreler yine 1-48 ay aralığında olup ortanca 18 ay, ortalama $23,4 \pm 17,2$ ay bulunmuştur.

Her iki grup arasında süre açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,364$) (Şekil 16).

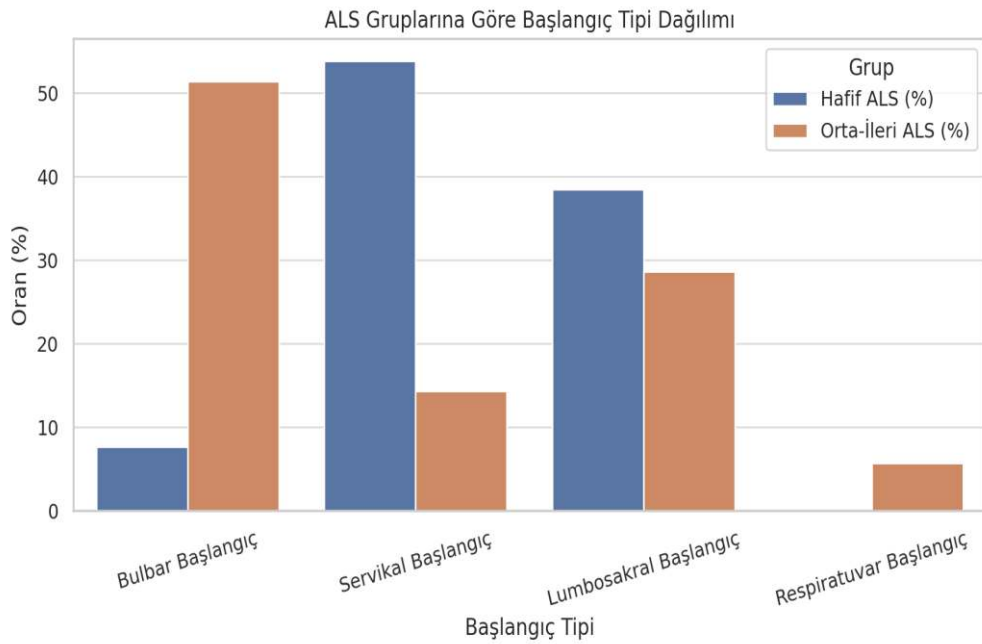


ALS hastalarının evresine göre yapılan klinik değerlendirmelerde; fonksiyonel yeti düzeyini yansıtan ALSFRS-R ($p<0,001$), hastalık progresyon hızını belirten Delta(Δ) ALSFRS ($p<0,001$) ve kas gücünü ölçen MRC (Medical Research Council) Kas Gücü Skoru ($p<0,001$) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmıştır. Ancak üst motor nöron tutulumunu değerlendirmek amacıyla kullanılan PUMNS (Penn Upper Motor Neuron Score) skorları, ileri evrede daha yüksek bulunmasına karşın, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemiştir ($p=0,088$) (Şekil 17).



Şekil 18. ALS hastalarında evrelere göre klinik tip dağılımı

Hafif evre ALS grubunda, spinal tip en sık görülen klinik formdur (%89,7). Orta-ileri evrede ise bulbar (%37,1) ve spinal+bulbar (%25,7) tiplerinde anlamlı artış izlenmiştir ($p<0,001$) (Şekil 18).

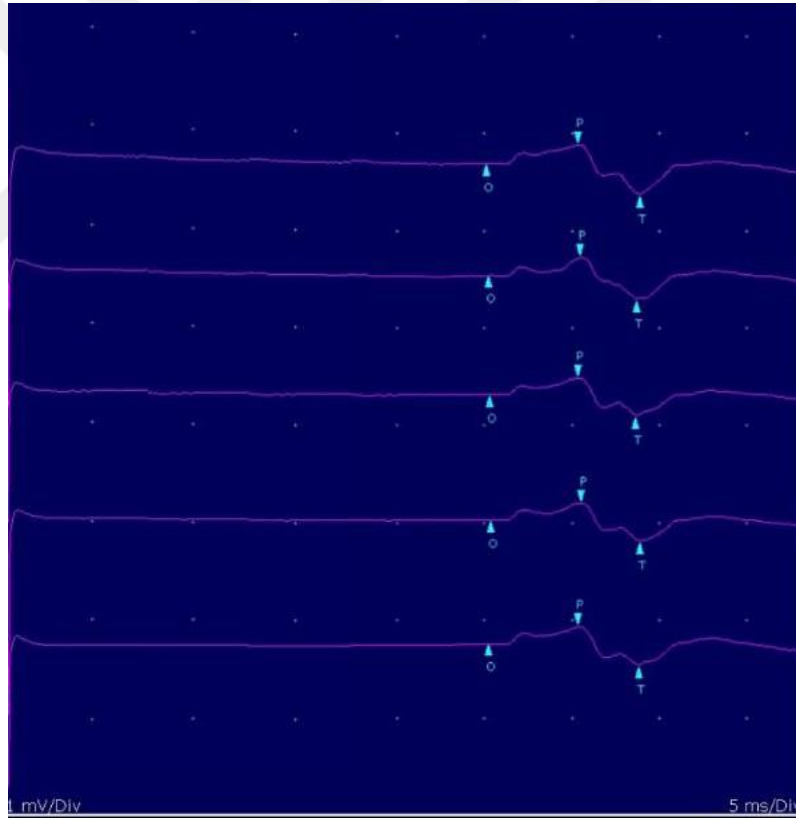


Şekil 19. ALS hastalarında evrelere göre başlangıç tipi dağılımı

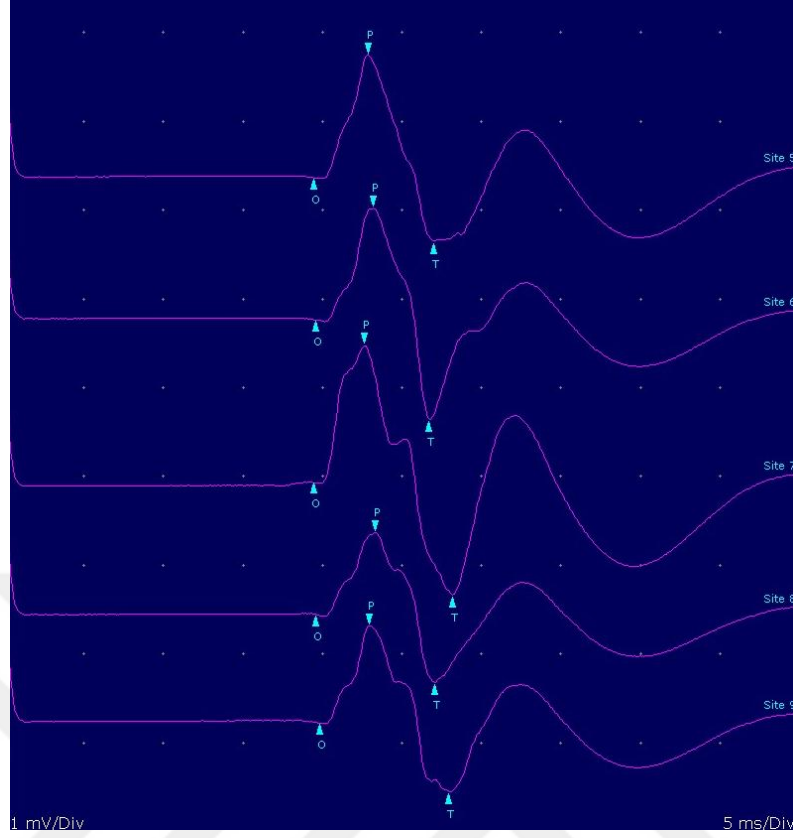
Hafif evre grubunda servikal başlangıç (%53,8) ön plandayken, orta-ileri evrede bulbar başlangıç (%51,4) baskın hale gelmiştir (Şekil 19). Bu bulgular, hastalığın ilerlemesiyle birlikte bulbar tutulumun belirgin şekilde arttığını göstermektedir.

4.2. Elektrofizyolojik Analiz Bulguları

ALS hastaları ve sağlıklı kontroller arasında yapılan transkraniyal manyetik stimülasyon (TMS) ölçümlerinde kortikal latans, servikal latans, santral motor ileti zamanı (SMIZ) ve motor eşik (RMT) değerleri açısından anlamlı farklar saptanmıştır (Tablo 14). Kortikal ve radiküler latans, SMIZ ve RMT gibi elektrofizyolojik parametreler açısından her bir grup içinde sağ-sol, APB ve FDI kaslarından elde edilen değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).



Şekil 20. ALS hastası - APB kasından kayıtlı MEP



Şekil 21. Sağlıklı kontrol- APB kasından kayıtlı MEP

Tablo 14. ALS ve kontrol gruplarda elektrofizyolojik parametrelerin karşılaştırılması

	Kontrol	Hafif ALS	Orta-İleri ALS	Toplam	Test İstatistiği	P
Sağ APB Kortikal Latans (ms)	20,53 (19,03 - 21,48) ^a	22,7 (19 - 26,82) ^b	22,79 (18,5 - 28,6) ^b	21,58 (18,5 - 28,6)	47,205	<0,001 ^s
Sağ APB Radiküler Latans (ms)	13,58 (13,03 - 14,43)	13,8 (11 - 16,51)	13,75 (11,4 - 17)	13,7 (11 - 17)	0,182	0,913 ^s
Sağ APB SMIZ (ms)	6,89 (6 - 8,1) ^a	8,8 (5,7 - 12) ^b	9,16 (7,5 - 14,18) ^b	8 (5,7 - 14,18)	51,799	<0,001 ^s
Sağ FDI Kortikal Latans (ms)	20,5 ± 0,67 ^a	22,54 ± 2,06 ^b	22,77 ± 1,95 ^b	21,82 ± 1,93	29,268	<0,001 ^y
Sağ FDI Radiküler Latans (ms)	13,6 (12,89 - 14,43)	14 (8 - 17)	13,5 (11 - 17)	13,55 (8 - 17)	2,179	0,336 ^s
Sağ FDI SMIZ (ms)	6,93 (6 - 8,1) ^a	9 (6,5 - 11,5) ^b	9,35 (6,5 - 12) ^b	8 (6 - 12)	50,810	<0,001 ^s
Sol APB Kortikal Latans (ms)	20,78 (19,3 - 21,63) ^a	22,47 (18,85 - 27,13) ^b	23,01 (18,57 - 28,38) ^b	21,63 (18,57 - 28,38)	44,782	<0,001 ^s
Sol APB Radiküler Latans (ms)	13,55 (12,9 - 14,44)	13,78 (10,83 - 16,53)	13,7 (11,21 - 16,74)	13,67 (10,83 - 16,74)	0,675	0,714 ^s
Sol APB SMIZ (ms)	7,01 (6 - 8,1) ^a	8,77 (5,7 - 11,92) ^b	9,12 (7,55 - 14,26) ^b	8,04 (5,7 - 14,26)	50,072	<0,001 ^s
Sol FDI Kortikal Latans (ms)	20,41 ± 0,72 ^a	22,56 ± 2,04 ^b	22,85 ± 2 ^b	21,81 ± 1,97	32,059	<0,001 ^y
Sol FDI Radiküler Latans (ms)	13,58 (12,85 - 14,53)	13,94 (8,04 - 17,18)	13,32 (11,02 - 17,08)	13,6 (8,04 - 17,18)	2,141	0,343 ^s
Sol FDI SMIZ (ms)	6,92 (6 - 8,09) ^a	9,02 (6,46 - 11,42) ^b	9,27 (6,46 - 11,95) ^b	8,06 (6 - 11,95)	50,452	<0,001 ^s
Sağ APB RMT (%MSO)	55 (45 - 65) ^a	65 (40 - 80) ^b	70 (50 - 85) ^c	62,5 (40 - 85)	37,922	<0,001 ^s
Sağ FDI RMT(%MSO)	55 (45 - 65) ^a	60 (45 - 75) ^b	70 (50 - 80) ^b	60 (45 - 80)	21,529	<0,001 ^s

Tablo 14'ün devamı

Sol APB RMT (%MSO)	60 (45 - 70) ^a	65 (50 - 75) ^b	72,5 (50 - 75) ^c	65 (45 - 75)	30,022	<0,001 ^x
Sol FDI RMT (%MSO)	55 (45 - 70) ^a	65 (50 - 75) ^b	65 (50 - 75) ^b	60 (45 - 75)	19,310	<0,001 ^x
%150 RMT Amplitüd (mv)	2,99 (1,87 - 5,58) ^a	1,3 (0,5 - 4,8) ^b	0,6 (0,1 - 3) ^c	1,8 (0,1 - 5,58)	57,657	<0,001 ^x
SICI_2_%	54,74 (22,71 - 68,34) ^a	11,69 (6,33 - 30,62) ^b	12,62 (6,56 - 39,26) ^c	12,01 (6,33 - 68,34)	87,185	<0,001 ^x
SICI_3_%	49,22 (21,41 - 62,08) ^a	13,19 (6,52 - 39,55) ^b	12,62 (6,07 - 37,99) ^c	12,90 (6,07 - 63,27)	88,507	<0,001 ^x
SICI_5_%	44,34 (20,75 - 49,97) ^a	16,90 (6,80 - 47,79) ^b	19,52 (6,19 - 47,69) ^b	18,17 (6,19 - 49,97)	73,284	<0,001 ^x

^x Kruskal Wallis H Testi; ^y Tek yönlü varyans analizi; Ortalama±standart sapma; Ortanca (minimum-maksimum); ^{a-c}: Aynı harfe sahip gruplar arasında fark yoktur.

Kortikal latans değerleri, hem APB hem de FDI kaslarında, ALS gruplarında kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde artmıştır ($p<0,001$). Ancak hafif ve orta-ileri evre ALS grupları arasında bu parametre açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir (Tablo 14).

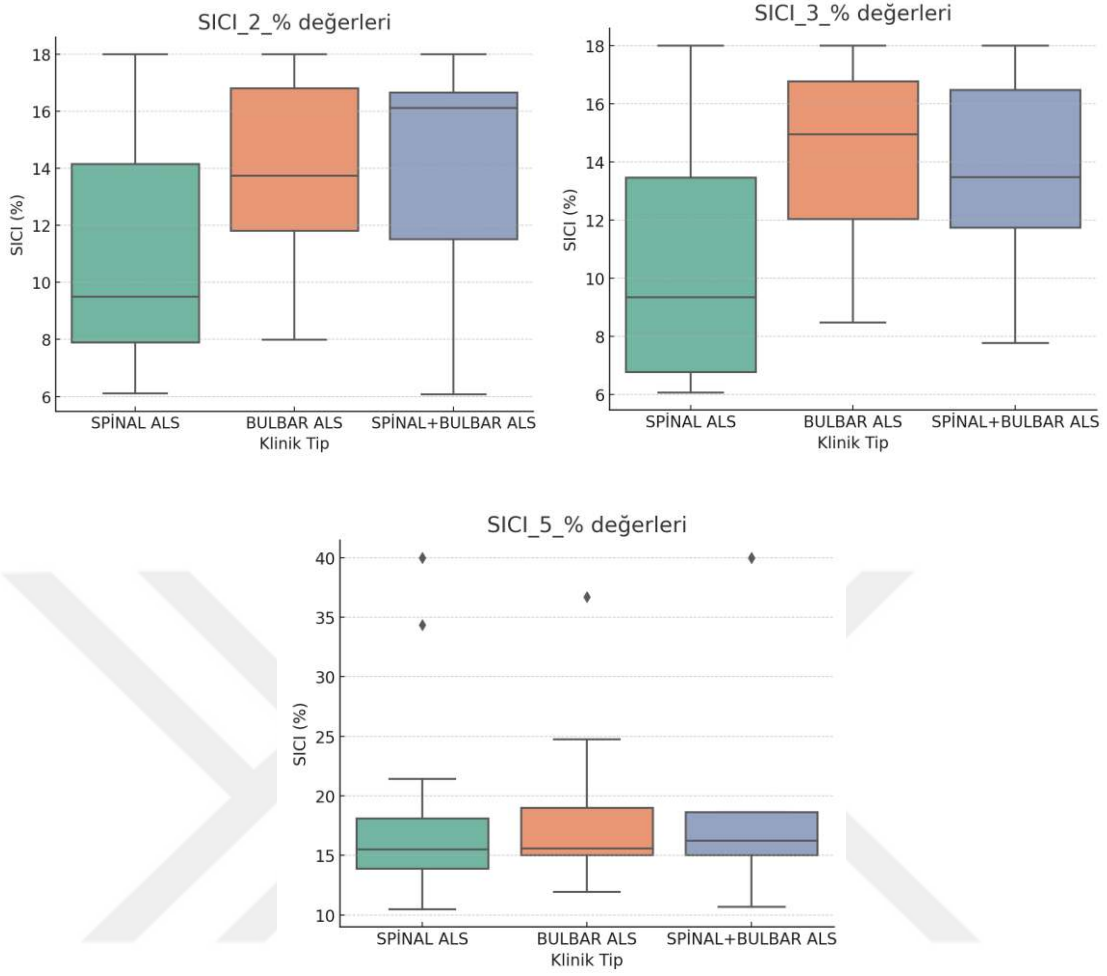
Santral motor iletim zamanı (SMIZ), tüm kaslarda ve her iki hemisferde, ALS gruplarında anlamlı şekilde uzamış; kontrol grubuna göre istatistiksel olarak belirgin fark göstermiştir ($p<0,001$). Hafif ve orta-ileri evre hastalarda SMIZ değerleri benzer düzeyde yüksek bulunmuştur (Tablo 14).

İstirahat motor eşiği (RMT), ALS hastalarında artış göstermiştir. APB kasında, kontrol grubuna kıyasla hem hafif hem de orta-ileri evrelerde RMT anlamlı şekilde yükselmiş; bu iki hasta grubu arasında da fark saptanmıştır. FDI kasında ise RMT düzeyleri ALS gruplarında benzer olup, evreler arasında anlamlı fark izlenmemiştir (Tablo 14).

%150 RMT ile elde edilen MEP amplitüdü, ALS gruplarında anlamlı olarak azalmıştır ($p<0,001$). Bu azalma, hastalık evresi ilerledikçe daha belirgin hale gelmiştir (Tablo 14).

SICI değerleri, 2, 3 ve 5 ms'lik interstimulus aralıklarında, ALS gruplarında kontrol grubuna kıyasla anlamlı ölçüde azalmıştır ($p<0,001$). İki ve üç milisaniyelik aralıklarda üç grup arasında anlamlı farklar gözlenirken; beş milisaniyelik ölçümde, ALS grupları benzer düzeyde bulunmuş ve yalnızca kontrol grubundan ayrılmıştır (Tablo 14).

Radiküler latans değerleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Tüm kaslar ve her iki hemisferde ölçülen değerler benzer bulunmuştur (Tablo 14).



Şekil 22. Klinik alt tiplere göre SICI_2%, SICI_3% ve SICI_5% değerlerinin dağılımı

ALS grubundaki klinik alt tipler arasında yapılan karşılaştırmada bulbar alt tipte inhibisyonun daha az olduğu saptanmıştır (Şekil 22).

- **SICI_2%** parametresi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p = 0,005$).
- **SICI_3%** parametresi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p = 0,006$).
- **SICI_5%** parametresi açısından ise anlamlı fark gözlenmemiştir ($p = 0,322$).

4.2.1. Elektrofizyolojik Parametrelerin ROC Analizi

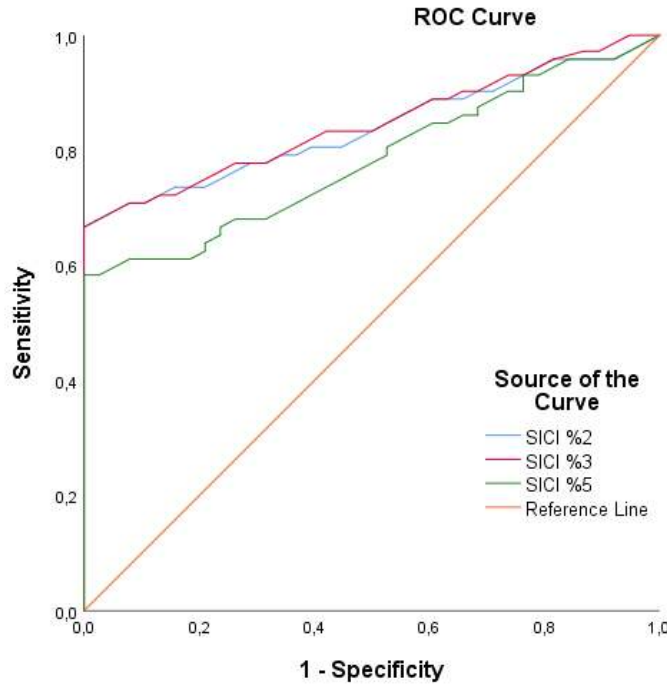
ALS tanısında kullanılan elektrofizyolojik ölçümlerin ayırt ediciliği ROC analizi ile değerlendirilmiştir. Analiz, hangi parametrelerin daha yüksek tanısal doğruluğa sahip olduğunu ortaya koymayı amaçlamaktadır.

Tablo 15. ALS tanısında SICI parametrelerin ROC analizi sonuçları

	AUC (%95CI)	p	Kesme Noktası	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	PPV (%)	NPV (%)
SICI_2_%	0,839 (0,766 - 0,912)	<0,001	≤39,26	66,67	85,34	80,66	61,29
SICI_3_%	0,846 (0,775 - 0,917)	<0,001	≤39,54	66,67	90,67	72,6	61,29
SICI_5_%	0,783 (0,7 - 0,866)	<0,001	≤40	58,33	60,78	71,77	55,88

AUC: Eğri altında kalan alan; PPV: Pozitif Prediktif Değer; NPV: Negatif Prediktif Değer

ROC analizine göre SICI_3% (AUC: 0,846), SICI_2% (AUC: 0,839) ve SICI_5% (AUC: 0,783) parametreleri ALS tanısında istatistiksel olarak anlamlı ayırt ediciliğe sahiptir ($p<0,001$). En yüksek özgüllük SICI_3% için %90,67, SICI_2% için %85,34 olarak bulunmuştur. En yüksek duyarlılık ise hem SICI_2% hem de SICI_3% için %66,67 düzeyinde elde edilmiştir. SICI_5% parametresi ise daha düşük duyarlılık (%58,33) ve özgüllük (%60,78) değerleri ile sınırlı tanısal katkı sağlamıştır (Tablo 15).

**Grafik 1. ALS tanısında SICI parametrelerinin ayırt edici gücüne ilişkin ROC analizi eğrileri**

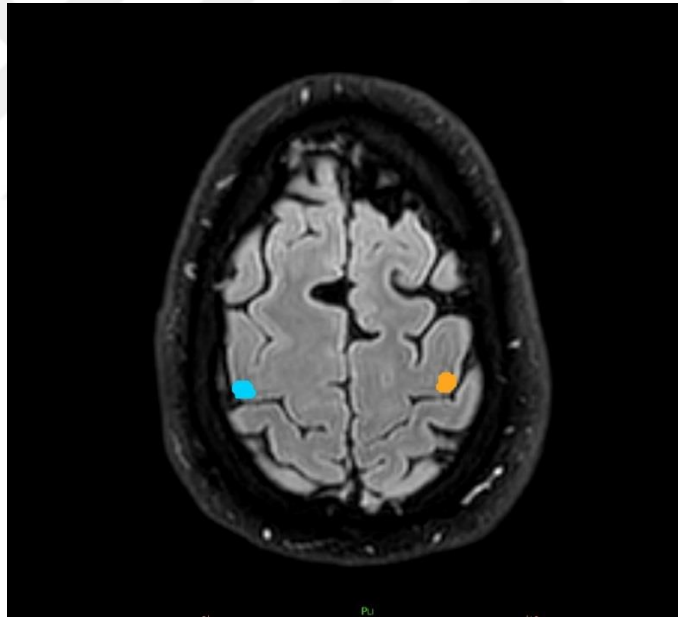
SICI_2%, SICI_3% ve SICI_5% parametrelerine ait ROC eğrileri incelendiğinde, tüm değişkenlerin referans doğrunun (AUC = 0,5) üzerinde kaldığı ve istatistiksel olarak anlamlı ayırt ediciliğe sahip olduğu görülmektedir. Özellikle SICI_3% eğrisi, en yüksek eğri altında kalan alan (AUC: 0,846) ile öne çıkmakta; SICI_2% (AUC: 0,839) ise benzer şekilde güçlü bir ayırt edici performans sergilemektedir. SICI_5%

parametresi de daha düşük AUC (0,783) değerine rağmen anlamlı tanısal katkı sağlamaktadır (Grafik 1).

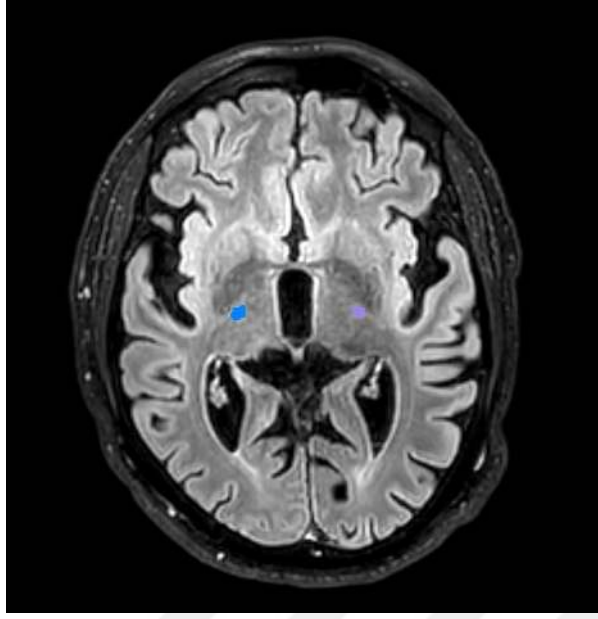
4.3. Radyomik Analiz Bulguları

Çalışmamızda radyomik analizler için her bireyde 5 ayrı serebral bölgesi (Volume of Interest, VOI) tanımlanmış ve her bölgeye ait 111 adet olmak üzere toplam 555 radyomik parametre elde edilmiştir (Şekil 23, 24, 25).

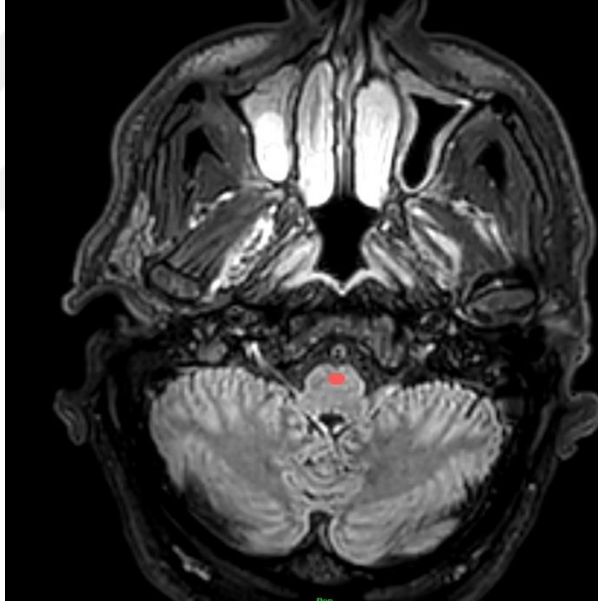
- **VOI 1:** Sağ Periolandik Korteks
- **VOI 2:** Sol Periolandik Korteks
- **VOI 3:** Sağ Capsula Interna Posterior Bacağı
- **VOI 4:** Sol Capsula Interna Posterior Bağı
- **VOI 5:** Medulla Oblongata anterior



Şekil 23. Periolandik korteks VOI



Şekil 24. Capsula interna posterior VOI



Şekil 25. Medulla oblongata VOI

4.3.1. Anlamli Radyomik Parametrelerin Seçimi

Toplam 555 parametre arasından Boruta algoritması ile anlamli radyomik parametreler seçilmiştir. Bu analiz sonucunda özellikle Shape (hacim, yüzey alanı, kompaktlık, sferisite) ve texture (GLCM, GLDM, Entropi, yüzdelik değerler) tabanlı parametrelerin ALS tanısında ayırt edici olduğu görülmüştür.

Tablo 16. Boruta algoritması ile seçilen anlamlı radyomik parametreler

Karşılaştırma	Seçilen Parametre Sayısı	Öne Çıkan Parametreler (VOI ve Tipi)
ALS vs Kontrol	39	Shape Volume (VOI_1, <i>Shape</i>), Entropy (VOI_2, <i>Texture</i>), GLCM Contrast (VOI_3, <i>Texture</i>)
Orta-İleri ALS vs Kontrol	31	Mesh Volume (VOI_5, <i>Shape</i>), Surface Area (VOI_4, <i>Shape</i>), GLDM Strength (VOI_3, <i>Texture</i>)
Hafif ALS vs Kontrol	25	Voxel Volume (VOI_1, <i>Shape</i>), Compactness (VOI_2, <i>Shape</i>), 90th Percentile (VOI_3, <i>Texture</i>)
Orta-İleri ALS vs Hafif ALS	2	Mesh Volume (VOI_5, <i>Shape</i>), 10th Percentile (VOI_5, <i>Texture</i>)

Boruta algoritması ile yapılan değişken seçimi sonucunda, toplam 555 parametre arasından dört farklı grup karşılaştırması için anlamlı parametreler belirlenmiştir (Tablo 16).

- **Shape Özellikleri (hacim, yüzey alanı, sferisite):** Erken dönemde motor korteks ve internal kapsül bölgelerinde, ileri evrede ise medulla oblongata'da anlamlıdır.
- **Texture Özellikleri (GLCM, GLDM, Entropy, Percentile):** Erken ALS evresinde mikroyapısal bozulmaları yansıtmaktadır.
- **VOI Analizi:**
 - *VOI_1-2* (Perirolandik korteks): Erken evrede shape ve texture bozulmaları.
 - *VOI_3-4* (Capsula interna): Mikroyapı değişiklikleri (texture)
 - *VOI_5* (Bulbus): Özellikle ileri evrede shape temelli atrofi.

4.3.2. Radyomik Parametrelerin ROC Analizi ile Model Performansı

ROC analizleri, seçilen anlamlı radyomik parametrelerin ALS tanısındaki ayırt edici gücünü değerlendirmek amacıyla gerçekleştirilmiştir. Ensemble tabanlı AutoML modelleriyle yapılan sınıflandırma sonuçları, yüksek doğruluk (doğruluk %95.5'e kadar) ve AUC (≥ 0.98) değerleri ile özellikle ALS ve hafif ALS gruplarında mükemmel tanısal performans göstermiştir.

Tablo 17. ROC analizine göre anlamlı radyomik parametreler ve tanısal performansları

Karşılaştırma	Anlamlı Parametreler (VOI ve Tipi)	Tanısal Performans (AUC)
ALS vs Kontrol	GLCM Contrast (VOI_3, Texture) Entropy (VOI_2, Texture) Mesh Volume (VOI_5, Shape)	0.983
Orta-İleri ALS vs Kontrol	GLDM Strength (VOI_3, Texture) Surface Area (VOI_4, Shape) Mesh Volume (VOI_5, Shape)	0.907
Hafif ALS vs Kontrol	90th Percentile (VOI_3, Texture) Compactness (VOI_2, Shape) Voxel Volume (VOI_1, Shape)	0.984
Orta-İleri ALS vs Hafif ALS	10th Percentile (VOI_5, Texture) Mesh Volume (VOI_5, Shape)	0.771

Boruta algoritması ile seçilen radyomik parametreler arasında özellikle perirolandik korteks ve medulla oblongata bölgelerine ait shape (hacim, yüzey alanı, kompaktlık) ve texture (GLCM, GLDM, percentile) bileşenlerinin öne çıktığı gözlenmiştir. Bu parametrelerin yüksek AUC değerleriyle (≥ 0.98) tanı gücü sunduğu görülmüştür. VOI düzeyinde değerlendirildiğinde, shape ve texture kombinasyonunun ayırt ediciliği artırdığı anlaşılmaktadır (Tablo 17).

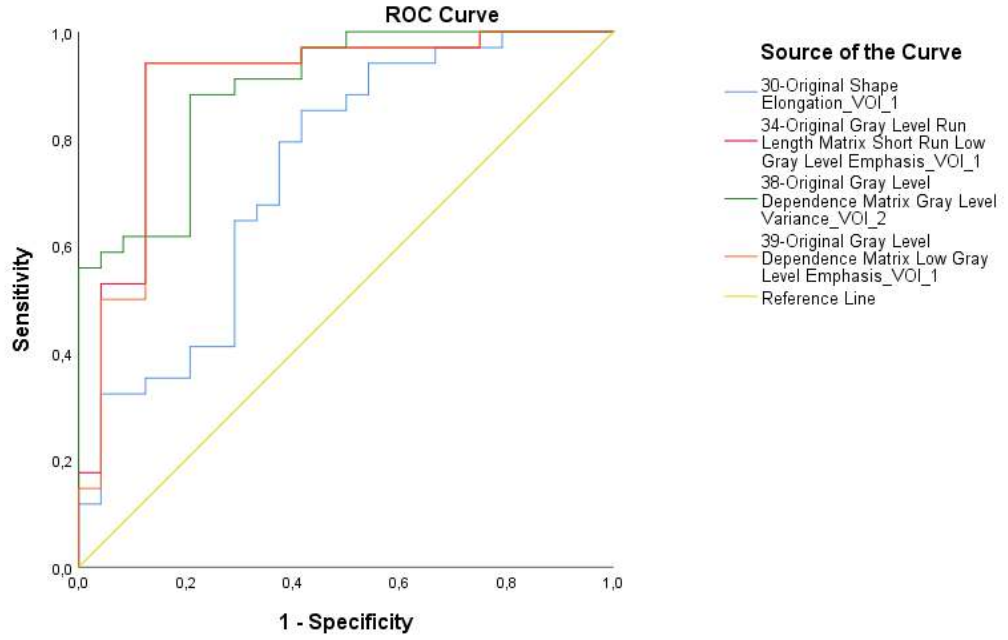
Tablo 18. Radyomik analiz parametrelerinin ROC analizi ile tanısal performans değerlendirmesi

Karşılaştırma	Test Doğruluk (%)	Duyarlılık	Özgüllük	F1 Skoru	AUC	Tanısal Değerlendirme
ALS vs Kontrol	95.5	0.944	1.000	0.952	0.983	Mükemmel düzey
Hafif ALS vs Kontrol	81.2	0.833	0.667	0.812	0.984	Mükemmel düzey
Orta-İleri ALS vs Kontrol	66.7	0.722	0.444	0.661	0.907	İyi düzey
Orta-İleri ALS vs Hafif ALS	71.4	0.688	0.875	0.689	0.771	Orta düzey

Radyomik modellerin ROC analizinde, ALS ve Hafif ALS gruplarının kontrollerle karşılaştırıldığı modellerde %95'e varan doğruluk ve mükemmel AUC değerleri elde edilmiştir. Orta-ileri evre ALS grubunda ise özgüllük düşerken, duyarlılık daha belirgin kalmıştır. Bu bulgular, erken evrede tanısal duyarlılığın yüksek olduğunu, ancak evre ayırımında ayırt ediciliğin daha sınırlı kaldığını göstermektedir (Tablo 18).

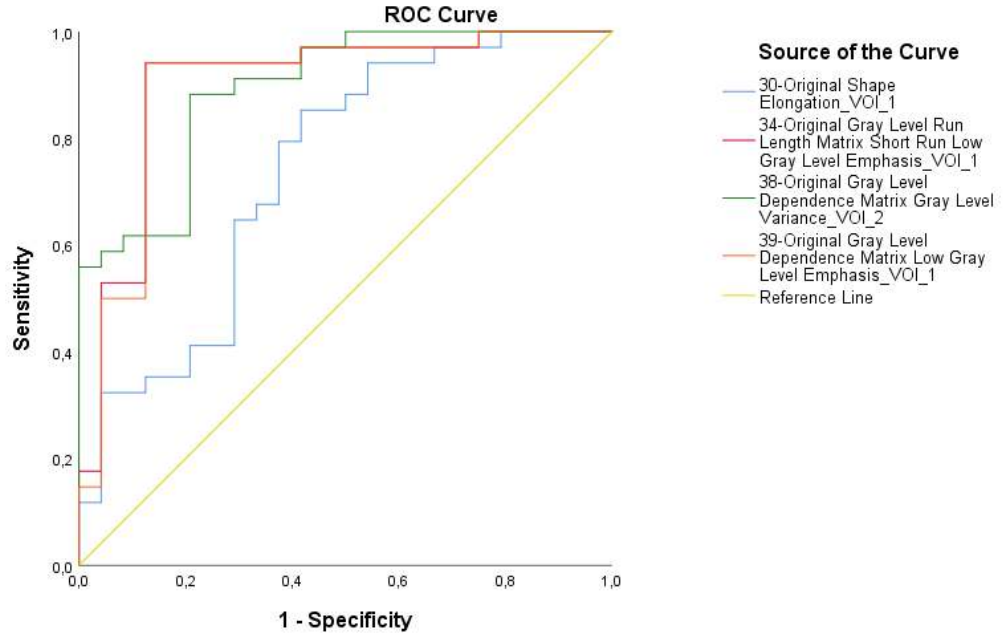
- Erken Evre ALS: Perirolandik korteks ve capsula interna alanlarında gri cevher yoğunluğunu ve mikroyapısal düzeni yansıtan texture parametrelerde anlamlı bozulmalar saptanmıştır (GLCM, Entropy, Percentile vb).

- İleri Evre ALS: Medulla oblongata bölgesindeki hacimsel shape değişiklikleri (ör. Mesh Volume, Surface Area) daha belirgin hale gelmiştir.
- Medulla oblongata bölgesine ait Mesh Volume parametresi, hem grup farklarını hem de evre içi farklılıkları ayırt edebilmektedir (Tablo 4.6).



Grafik 2. ALS hastaları ile kontrolleri ayırt etmek üzere oluşturulan radyomik modele ait ROC eğrisi

ALS hastaları ile sağlıklı kontrolleri ayırt eden radyomik modele ait ROC eğrisi incelendiğinde, eğri altında kalan alanın (AUC) %98.3 olarak hesaplandığı ve modelin mükemmel düzeyde sınıflama başarısı sergilediği görülmüştür. Özellikle shape (hacim, yüzey alanı gibi) ve texture (GLCM, entropy vb.) parametrelerine dayalı olarak elde edilmiş olup, modelin hem duyarlılık hem de özgüllük açısından güçlü bir tanı kapasitesi sunduğunu göstermektedir (Grafik 2).

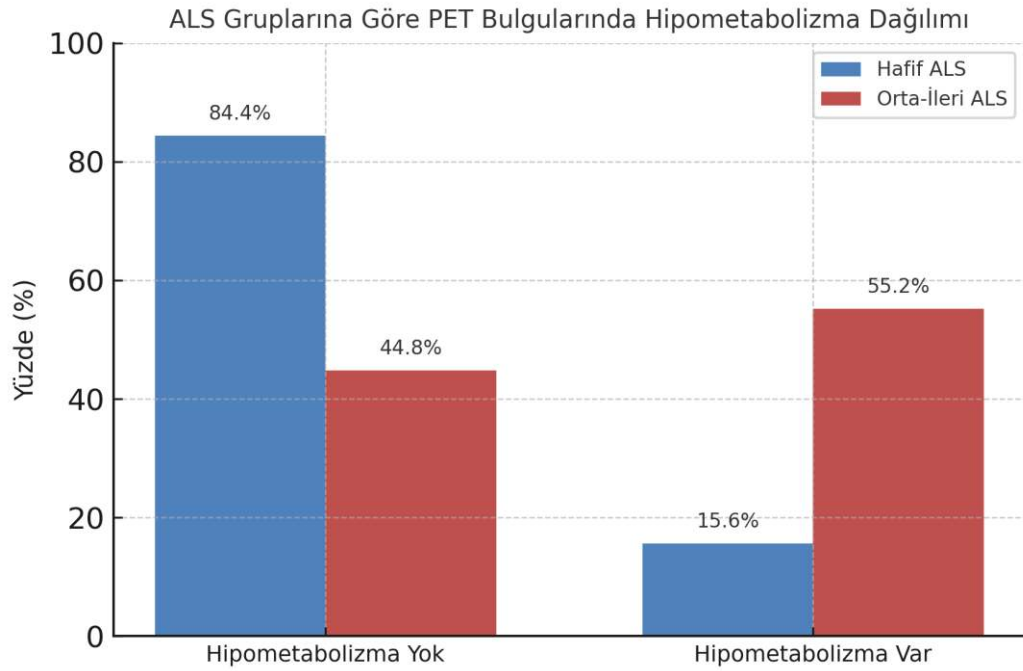


Grafik 3. ALS hastaları ile kontrolleri ayırt etmek üzere oluşturulan radyomik modele ait ROC eğrisi

Hafif ALS grubu ile sağlıklı kontrolleri ayırt etmeye yönelik oluşturulan modelin ROC eğrisi, AUC değerinin %98.4 olarak hesaplandığını göstermektedir. Bu sonuç, erken evrede bile radyomik parametrelerin tanısal ayırım gücünün yüksek olduğunu ve özellikle VOI 1-2 bölgelerine ait texture ve shape değişimlerinin belirleyici rol oynadığını ortaya koymaktadır (Grafik 3).

4.4. PET Bulguları

Bu çalışmada 18F-FDG PET görüntülemesi yalnızca ALS hastalarına uygulanmış olup, sağlıklı gönüllülere ait PET verisi bulunmamaktadır. Görüntüleme raporları, metabolik aktivite açısından “hipometabolizma var” ve “yok” şeklinde sınıflandırılmıştır.



Şekil 26. ALS gruplarına göre PET bulgularında hipometabolizma dağılımı

Gruplar karşılaştırıldığında, orta-ileri ALS grubunda hipometabolizma oranı anlamlı şekilde daha yüksektir (%55,2), hafif ALS grubunda ise bu oran %15,6'dır ($p = 0,003$). Bu bulgu, ilerleyici klinik evrede serebral metabolik bozulmanın daha sık izlendiğini göstermektedir (Şekil 4.18).

Tablo 19. PET bulgularında hipometabolizma dağılımına göre değişkenlerin karşılaştırılması

	Hipometabolizma yok	Hipometabolizma var	Toplam	Test İstatistiği	P
Yaş	55,83 ± 12,39 55 (22 - 75)	58,67 ± 8,05 58 (40 - 73)	56,8 ± 11,1 56 (22 - 75)	-0,949	0,346 ^x
PUMNS	5,85 ± 2,53 6 (2 - 12)	6,24 ± 2,66 6 (2 - 12)	5,98 ± 2,56 6 (2 - 12)	384	0,578 ^y
MRC	69,28 ± 11,22 74 (20 - 78)	63,24 ± 9,24 62 (48 - 78)	67,2 ± 10,89 70 (20 - 78)	236	0,005^y
Klinik tipi					
Spinal ALS	27 (67,5)	12 (57,1)	39 (63,9)	1,231	0,571 ^z
Bulbar ALS	9 (22,5)	5 (23,8)	14 (23)		
Spinal ALS+Bulbar ALS	4 (10)	4 (19)	8 (13,1)		
Cinsiyet					
Kadın	11 (27,5)	7 (33,3)	18 (29,5)	0,032	0,858 ^w
Erkek	29 (72,5)	14 (66,7)	43 (70,5)		

^x Bağımsız iki örnek t testi; ^y Mann Whitney U testi; ^z Monte Carlo düzeltilmeli Fisher Exact testi; ^w Yates düzeltmesi; Ortalama±standart sapma, Ortanca (minimum-maksimum); n(%)

PET bulgularına göre klinik parametreler incelendiğinde, hipometabolizma varlığı ile MRC kas gücü skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p =$

0,005). Hipometabolizma saptanan olgularda kas gücü daha düşüktür. Diğer değişkenler (yaş, PUMNS skoru, klinik tip, cinsiyet) açısından gruplar arasında anlamlı fark izlenmemiştir ($p > 0,05$) (Tablo 19).

4.5. Tanısal Biyobelirteçlerin Karşılaştırmalı Analizi: TMS-Elektrofizyolojik ve Radyomik Analiz Parametrelerin Korelasyonu

ALS tanısında kullanılabilecek en etkili biyobelirteçlerin belirlenmesi amacıyla, TMS tabanlı elektrofizyolojik veriler ile radyomik parametrelerin tanısal performansları karşılaştırılmıştır. Her iki yöntem kendi içinde yüksek doğruluk sunsa da, tanısal ayırt edicilik açısından üstünlük sıralaması ve öne çıkan parametrelerin belirlenmesi için iki farklı makine öğrenimi algoritması uygulanmıştır: LASSO (Least Absolute Shrinkage and Selection Operator) ve Random Forest (RF).

Bu modeller yalnızca sınıflandırma performansını değerlendirmekle kalmayıp, aynı zamanda değişken seçimi yaparak en güçlü biyobelirteçleri belirlemektedir.

- LASSO modeli, yüksek boyutlu verilerde aşırı uyumu önleyerek önemsiz değişkenleri dışlar ve tanısal değeri yüksek parametreleri öne çıkarır.
- Random Forest modeli ise çok sayıda karar ağacı üzerinden değişken önem sıralaması oluşturur ve sınıflandırma gücü yüksek olan parametreleri belirler.

Her iki modelde de TMS verilerinden elde edilen elektrofizyolojik ölçümler; radyomik analizlerden ise shape (hacim, yüzey alanı, kompaktlık) ve texture (GLCM, entropy, percentile) temelli parametreler modele dahil edilmiştir. Tanısal performans, ROC eğrisi altında kalan alan (AUC) değerleriyle değerlendirilmiştir.

Tablo 20. Modellere göre yöntemlere ait AUC değerlerinin karşılaştırılması

Model	TMS AUC	Radyomik AUC	Δ AUC (R-E)	95% CI for Δ	p
LASSO	0,983	0,963	-0,02	[-0,05 - 0,01]	0,312
Random Forest	0,978	0,958	-0,02	[-0,04 - 0,01]	0,287

Her iki modelde de TMS tabanlı elektrofizyolojik parametreler, radyomik parametrelere kıyasla daha yüksek AUC değerleri sunmuştur. Ancak bu farklar istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır ($p > 0,05$).

- LASSO modelinde TMS AUC değeri 0,983; radyomik AUC değeri 0,963'tür.

- Random Forest modelinde TMS AUC değeri 0,978; radyomik AUC değeri 0,958'dir.

Her iki analizde de TMS lehine Δ AUC farkı 0,02 puan düzeyindedir. Bu fark anlamlı olmasa da, TMS yönteminin -özellikle SICI ve SMIZ gibi parametreler üzerinden- ALS tanısında yüksek özgüllük ve duyarlılık sağlayabileceği görülmektedir. Radyomik veriler ise yapısal ve mikroyapısal bozulmaları yansıtarak klinik tabloyu tamamlayıcı nitelikte güçlü biyobelirteçler sunmuştur.

Bu sonuçlar, hem TMS hem de radyomik yöntemlerin yüksek doğrulukla tanıya katkı sağladığını ve bir arada kullanıldıklarında tanısal performansın daha da artabileceğini göstermektedir.



5. TARTIŞMA

Charcot'un 1869 yılında hem üst hem de alt motor nöron tutulumu ile tanımladığı ALS hastalığında, aradan geçen 150 yılı aşkın sürede tanı hâlâ çoğunlukla alt motor nöron (AMN) bulgularına dayanmaktadır.¹⁹⁹ Oysa klinik ve fizyolojik açıdan esas ayırıcı özelliği üst motor nöron (ÜMN) disfonksiyonudur. Ancak günümüzde üst motor nöron tutulumunu objektif biçimde değerlendirebilecek, yeterince duyarlı ve özgül bir nörofizyolojik ya da görüntüleme parametresi henüz klinik pratiğe tam anlamıyla entegre edilememiştir. Günlük klinik uygulamada, tanının kesinleştirilebilmesi için ÜMN bulgularının muayene ile belirginleşmesini beklerken, çoğu zaman hastalığın ciddi morbidite düzeyine ulaştığı gözlemlenmektedir.

ALS tanısındaki bu belirsizlikte, ÜMN bulgularının erken dönemde tespit edilememesi kritik bir rol oynamaktadır. Otopsi serileri, klinik olarak ÜMN bulgusu gösterilmeyen olguların bile kortikospinal traktus dejenerasyonu taşıyabildiğini göstermektedir.²⁰⁰ Ravits'in senkron başlangıç hipotezi ve Eisen'in kortikofugal yayılım modeli, UMN-AMN etkileniminin zamansal ve anatomik uyumsuzluğunu açıklamakta; bu uyumsuzluk ise klasik muayene ile tanının ertelenmesine neden olmaktadır.^{38,201} Ayrıca, farklı klinik fenotiplerin ÜMN tutulumunu maskeliyor olması ve refleks bulgularının yaşla veya eşlik eden hastalıklarla karışması, tanıyı güçleştiren diğer faktörler arasındadır.²⁰²

Bu zorluklar, doğrudan tanı gecikmesine yansımaktadır. 2025 yılında İspanya merkezli olarak gerçekleştirilen çok uluslu güncel bir çalışmada, Avrupa ülkelerinde ilk semptomdan tanıya kadar geçen medyan sürenin 11-14 ay arasında değiştiği, tanının genellikle 3 farklı branş tarafından değerlendirildikten sonra konabildiği gösterilmiştir.⁹⁶ Özellikle nöroloğa yönlendirme süresindeki gecikme ve EMG'ye erişimdeki eşitsizliklerin bu süreyi uzattığı vurgulanmıştır. Türkiye'de ise 2025 yılı itibariyle ulusal ALS veritabanı oluşturulmasına yönelik girişimler başlatılmış olup, tanı sürecine ilişkin epidemiyolojik verilerin halen kısıtlı olduğu görülmektedir. Çalışmamızda yer alan ALS hastalarında ise ilk semptomdan tanıya kadar geçen medyan sürenin 12-15 ay olduğu saptanmıştır. Bu bulgu, literatürde bildirilen ortalama süre ile büyük ölçüde örtüşmekte, ancak tanının halen ciddi ölçüde geciktiğini göstermektedir.

Tanıda El Escorial ve Awaji kriterleri AMN bulgularını esas alırken, 2019’da Gold Coast kriterleri klinik ve EMG temelli daha basitleştirilmiş bir yaklaşım sunmuştur. Ancak bu kriterlerin biyobelirteç içermemesi, özellikle erken evrede tanı koymayı sınırlamaktadır. 2024 Avrupa Nöroloji Akademisi (EAN) tarafından önerilen modifiye Gold Coast kriterlerinde bu eksiklik vurgulanmış, biyolojik belirteçlerin entegrasyonu önerilmiştir.²⁰³ Ancak bu önerilerin halen uygulama kılavuzlarına girmemiş olması, güncel klinik pratiği sınırlamaktadır.

Bu noktada, objektif biyobelirteçlerin önemi daha da belirginleşmektedir. Son yıllarda en çok araştırılan biyobelirteçler arasında, aksonal yıkımı yansıtan nörofilament light chain (NfL) ve phosphorylated neurofilament heavy chain (pNfH) ön plana çıkmıştır. Çok merkezli çalışmalarda, serum NfL düzeylerinin ALS hastalarında kontrol gruplarına göre anlamlı şekilde yüksek olduğu ve AUC değerlerinin %85-95 aralığında değiştiği gösterilmiştir.^{204,205} NfL seviyeleri yalnızca tanısız ayırıcı değil, aynı zamanda hastalık progresyonu, fonksiyonel skorlarda düşüş ve yaşam süresi ile de korelasyon göstermektedir.^{158,206}

Öte yandan, CHIT1, YKL-40 ve ICAM-1 gibi inflamatuvar belirteçler de ALS’de nöroinflamatuvar aktiviteyi yansıtmaktadır. Ancak sınırlı özgüllükleri nedeniyle daha çok yardımcı belirteç olarak değerlendirilmektedir.^{207,208} NfL ve pNfH dışındaki bu parametreler, özellikle BOS analizlerinde daha anlamlı sonuçlar verse de invazivlik nedeniyle rutin uygulamaya girmekte zorlanmaktadır.

Tüm bu gelişmelere rağmen, biyobelirteçlerin klinik pratiğe entegrasyonu hâlen sınırlı olup, tanı algoritmalarında standart yer edinmemiştir. Bu durum, yalnızca tanıyı geciktirmekle kalmayıp, klinik araştırmalara hasta alımında da ciddi kısıtlamalara neden olmaktadır. Zira pek çok randomize kontrollü çalışma, tanıdan sonraki 12 ay içinde hasta kabulünü şart koştukça ve geç tanı alan olgular bu çalışmalardan dışlanmaktadır.²⁰⁹

Tüm bu bulgular, ALS tanısında biyobelirteç ihtiyacının giderek arttığını ve tekil yöntemlerle elde edilebilecek verilerin sınırlı kaldığını göstermektedir. Bu bağlamda, multimodal yaklaşımların önemi giderek daha fazla kabul görmekte; klinik, nörofizyolojik ve görüntüleme temelli verilerin entegrasyonu, tanısız doğruluk açısından yeni bir perspektif sunmaktadır.^{119,210} Tez çalışmamızda da bu anlayıştan hareketle, multimodal biyobelirteç keşif hipotezi temel alınmıştır. Amacımız, erken ve

doğru tanıyı destekleyecek, gelecekte tanı kriterlerine entegre edilebilecek yeni göstergeler ortaya koymaktır. Bu doğrultuda, motor korteks ve kortikospinal trakt düzeyinde manyetoensefalografik (MEP), kortikal uyarılabilirlik ve SICI gibi nörofizyolojik parametreler ile birlikte, ALS’de henüz sınırlı bilgiye sahip olduğumuz radyomik MR ve PET bulgularını da değerlendiriyoruz. Çalışmamız, biyobelirteç entegrasyonuna dayalı yeni tanı paradigmasına katkı sunmayı hedeflemektedir.

ALS tanısında ÜMN tutulumunu objektif olarak değerlendirme olanağı sunan TMS, kortikospinal yolların fizyolojik bütünlüğünü inceleyen az sayıdaki yöntemden biridir. TMS’nin temelleri 1980’lerde Merton ve Morton’un elektriksel stimülasyon çalışmalarıyla atılmışsa da, bu yöntemlerin ağırlı olması nedeniyle klinik uygulamaları sınırlı kalmıştır.²¹¹ Barker ve arkadaşlarının 1985’te geliştirdiği noninvaziv manyetik uyarım yöntemi, TMS’nin nörolojik uygulamalarda yaygınlaşmasını sağlamıştır.^{109,212}

ALS’de TMS ile motor korteksin uyarılması sonucu elde edilen motor uyarılmış potansiyeller (MEP), santral motor yolların işlevini değerlendirmede kullanılır. Eisen ve ark. (1990), ALS hastalarının bir kısmında kortikal yanıt alınamadığını ve bu durumun ÜMN tutulumu ile ilişkili olduğunu bildirmiştir.²¹³ Benzer şekilde Berardelli ve ark. (1987) da bazı ALS hastalarında MEP yanıtı alınamadığını ve elde edilen yanıtların geciktiğini ortaya koymuştur.²¹¹ Bu bulgular, ÜMN hasarının fizyolojik bir göstergesi olarak TMS’nin tanısallık katkısını ortaya koymuştur.

ALS tanısında “split hand” fenomeni, tenar kasların (özellikle Abductor Pollicis Brevis [APB] ve First Dorsal Interosseous [FDI]) hipotenar kaslara göre daha belirgin tutulumu ile karakterizedir ve kortikal hipereksitabilitenin bir sonucu olarak değerlendirilir.²¹⁴⁻²¹⁶ Bu nedenle, çalışmamızda da bu kaslar tercih edilmiş ve motor korteksin işlevsel durumunu değerlendirmek üzere MEP ve SICI ölçümleri bu kaslar üzerinden yapılmıştır.

SICI yanıtlarındaki azalma, özellikle erken evre ALS’de dahi belirginleşmekte ve kortikal inhibitör ağların disfonksiyonunu yansıtmaktadır.¹¹⁹ APB ve FDI gibi kaslardan elde edilen SICI ve MEP yanıtları, hastalığın tanısallık değerlendirmesi ve ilerleme sürecinin izlenmesinde yüksek duyarlılıkla kullanılmaktadır.

MEP amplitüdlere ve SICI ölçümleri, ALS’deki kortikal hipereksitabilite ve inhibitör devrelerdeki bozulmayı yansıtmak açısından önemlidir.¹¹⁹ Bu bağlamda çalışmamızda APB ve FDI kaslarının seçilmesi, hem split hand fenomenine özgü

nörofizyolojik değişimleri hem de kortikal düzeydeki patolojiyi nesnel olarak ortaya koymak amacıyla yapılmıştır.

Ancak, TMS parametrelerinin duyarlılığı çalışmalara göre değişmektedir. Örneğin Claus ve ark. (1995), yaptıkları çalışmada ilk incelemede sadece %51 oranında patolojik bulgu saptamış, zaman içinde yapılan ölçümlerde belirgin bir değişiklik gözlemlenmemiştir.²¹⁷ Bu, TMS'nin bazı teknik sınırlılıklarını ortaya koysa da, yöntemin tanı, izlem ve patofizyolojik değerlendirme açısından değerini ortadan kaldırmamaktadır. Nitekim sonraki çalışmalarda MEP amplitüdü, latans, santral motor ileti zamanı (SMIZ) ve uyarım eşiği (RMT) gibi parametrelerin ALS'deki ÜMN tutulumu ile anlamlı ilişkileri gösterilmiştir.^{218,219}

Bu bağlamda, çalışmamızda elde edilen bulgular da bu literatürle örtüşmektedir. ALS hastalarının %13,9'unda (n=12) MEP yanıtı alınamamıştır. Bu hastaların büyük kısmı bulbar veya spinal+bulbar başlangıçlı olup, ALSFRS skorları 40'ın altında olan ileri evre olgulardır. Bu bulgu, literatürde “kortikal uyarılamazlık” (cortical inexcitability) olarak tanımlanan durumla örtüşmektedir.^{220,221}

MEP yanıtlarının alınamaması, daha önce Menon ve ark. (2020) tarafından da tanımlanmış ve hastalık progresyonuyla ilişkili bulunmuştur.¹¹⁹ Aynı şekilde, Shibuya ve ark. (2016) ile Civardi ve ark. (2019) da “MEP alınamayan” veya “SICI ölçülemeyen” hastaları çalışma dışı bırakmak zorunda kaldıklarını belirtmiştir.^{123,222} Bu nedenle, bizim çalışmamızda MEP alınamayan hasta oranının literatürle benzer ya da daha yüksek olması hasta grubumuzun orta-ileri evre içermesinden dolayı olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda kortikal latans değerleri, hem APB hem de FDI kaslarında, ALS gruplarında kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde artmıştır ($p<0.001$). Bu uzama, kortikospinal yol boyunca ileti süresinde artış ve üst motor nöron dejenerasyonuna işaret etmektedir. Özellikle Vucic ve Kiernan (2009), ALS'de hem kortikal hem spinal düzeyde iletim süresinin uzayabildiğini, bunun da üst motor nöron hasarı ile ilişkili olduğunu vurgulamıştır.²²³ Ayrıca Tankisi ve ark. (2021) ile Shibuya ve ark. (2016) da kortikal latansın uzamasının, erken dönemde saptanabilen bir belirteç olduğunu belirtmiştir.^{123,221}

Çalışmamızda SMIZ değeri ALS grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artmıştır ($p<0.001$). Bu bulgu, ALS'de kortikospinal traktus

hasarının fizyolojik bir yansımasıdır. Literatürde SMIZ'ın ALS tanısındaki duyarlılığı tartışmalı olsa da, bazı çalışmalarda belirgin şekilde uzadığı gösterilmiştir. Örneğin, Schulte-Mattler ve ark. (2001), belirgin UMN bulguları olan hastalarda %58 oranında anormal CMCT saptarken; Mills ve Nithi ve Triggs ve ark. gibi bazı çalışmalarda bu oran %16-17'ye kadar düşmektedir.²²⁴⁻²²⁶ Vucic ve ark. (2009) ise SMIZ farkının istatistiksel olarak anlamlı olmadığını ($p=0.24$) bildirmiştir.²²³ Bizim çalışmamızda elde edilen yüksek anlamlılık düzeyi, hasta grubumuzda SMIZ'ın daha duyarlı bir gösterge olabileceğini düşündürmektedir. Bu durum, kortikospinal traktus üzerindeki dejenerasyonun erken ve belirgin etkisini yansıtır olabilir.¹¹⁹

Çalışmamızda hem sağ hem sol hemisferde APB ve FDI kasları için RMT değerleri ALS grubunda anlamlı şekilde artmıştır ($p<0.001$). Bu artış, motor korteksin uyarılabilirliğinde azalmayı ve hastalık ilerledikçe oluşan kortikal inaktiviteyi düşündürmektedir. Literatürde RMT değişiklikleri hastalığın evresine ve klinik fenotipe bağlı olarak değişkenlik göstermektedir.²²³ Vucic ve ark. (2009), ALS hastalarında RMT'nin erken evrede düşük olabileceğini (hipereksitabilite), ancak ilerleyen evrede arttığını bildirmiştir.²²³ Menon ve ark. (2020) ve Shibuya ve ark. (2016) ise RMT'de istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamamıştır.^{119,123} Bununla birlikte, Tankisi ve ark. (2021), RMT değişimlerinin bazı ALS alt gruplarında tanısal değere sahip olabileceğini belirtmiştir.²²¹ Bizim çalışmamızda elde edilen anlamlı RMT artışı, ALS hastalarının büyük bir kısmının orta-ileri evrede olmasıyla ilişkili olabilir. Ayrıca bu bulgu, motor korteksin uyarılabilirliğinin giderek azaldığı ve hastalığın ilerlemesiyle kortikal inexcitabiliteye evrildiğini düşündürmektedir.

Ziemann ve arkadaşları tarafından 1997 yılında yürütülen öncü çalışma, ALS hastalarında kısa aralıklı intrakortikal inhibisyonun (SICI) ilk kez sistematik olarak değerlendirildiği ve GABA-A aracılı inhibitör devrelerde anlamlı bir azalma gözlemlendiğini ortaya koymuştur. Bu bulgu, SICI'nin ALS'nin temel fizyopatolojik süreçlerinden biri olan kortikal disinhibisyonu yansıtabileceğini düşündürerek, ilerleyen yıllarda bu parametrenin potansiyel bir biyobelirteç olarak ele alınmasına zemin hazırlamıştır.²²⁷

Bizim çalışmamızda, 2 ms, 3 ms ve 5 ms interstimulus aralıklarında ölçülen SICI yüzdeleri, ALS tanısında istatistiksel olarak anlamlı ayırt edicilik sağlamıştır ($p<0,001$). SICI 3% için AUC: 0,846; SICI_2% için AUC: 0,839; SICI_5% için AUC: 0,783 olarak

saptanmıştır. SICI 2% ve SICI 3% parametreleri %66,67 duyarlılık ve sırasıyla %85,34 ve %90,67 özgüllük göstermiştir. SICI_5% ise %58,33 duyarlılık ve %60,78 özgüllük ile daha düşük bir tanısal performans sergilemiştir. Bu sonuçlar, özellikle 3 ms'lik ISI ile ölçülen SICI 3% parametresinin güçlü bir tanısal belirteç olduğunu düşündürmektedir.

Tankisi ve arkadaşlarının (2021) çalışmasında, amplitüd bazlı SICI protokolüyle 2.0-3.5 ms aralığında bildirilen ortalama AUC değeri 0,810 olarak rapor edilmiştir.¹⁹⁴ Aynı protokol ile ölçüm yaptığımız çalışmamızda SICI 2% ve SICI 3% AUC değerlerinin Tankisi ve arkadaşlarının amplitüd bazlı protokollerinde bildirilen ortalama AUC değerinin hafif üzerinde saptadık. Çalışmamıza yalnızca muhtemel ve kesin ALS tanısı almış hastalar dahil edilmiş olup, yalnızca hafif-erken dönem hastalar üzerine çalışmamış olmamız bu sonuca yol açtığını düşünmekteyiz. Bu durum, erken evre ile sınırlı kalmayan bir hasta dağılımı sağlamış ve bulguların genellenebilirliğini artırmıştır. Ayrıca kontrol grubunun yalnızca sağlıklı bireylerden oluşması ve ALS-mimik sendromların dışlanmış olması, özgüllüğün daha doğru biçimde yansıtılmasına katkı sağlamış olabilir.

Tankisi ve arkadaşları tarafından bildirilen SICI 5% AUC değeri (0,630) ile karşılaştırıldığında, çalışmamızda elde edilen 0,783'lük değer daha yüksek bulunmuştur.¹⁹⁴ Bu fark, daha uzun ISI aralıklarının da tanısal potansiyel taşıyabileceğine işaret etmektedir. Ancak genel olarak, en yüksek AUC ve özgüllük değerlerinin SICI 2% ve 3% parametresinde elde edilmiş olması, bu aralığın klinik açıdan en uygun pencere olabileceği kanısını güçlendirmektedir.

Klinik alt tiplere göre yapılan analizlerde, SICI 2% ve SICI 3% parametreleri spinal ALS, bulbar ALS ve spinal+bulbar ALS grupları arasında anlamlı farklılık göstermiştir (sırasıyla $p = 0,005$ ve $p = 0,006$). SICI 5% için fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0,322$). Bu durum, kortikal disinhibisyonun en belirgin şekilde bulbar ALS olgularında ortaya çıktığını göstermekte ve klinik fenotip ile kortikal inhibitör devreler arasındaki ilişkinin varlığına işaret etmektedir. Tankisi ve arkadaşlarının 2025 yılındaki çalışmasında da benzer şekilde bulbar başlangıçlı ALS hastalarında daha belirgin SICI bozulması saptanmış, bu durum hastalığın yayılım paternine dayalı olarak yorumlanmıştır.²²⁸ McMackin ve arkadaşları ise TMS akım yönüne duyarlı ölçümlerle bulbar ALS olgularında inhibitör kaybının daha yaygın

olduğunu vurgulamıştır.¹²⁷ Bulgularımız literatürde bildirilen bu eğilimle uyumlu olup, bulbar ALS’de kortikal disinhibisyonun daha erken ve şiddetli geliştiği düşüncemizi desteklemektedir.

SICI’nin tanıdaki rolü kadar, hastalık progresyonunu izleme açısından da değerli olabileceği yönünde literatürde artan sayıda bulgu mevcuttur. Menon ve arkadaşları, SICI düzeylerinin ALS ilerledikçe azaldığını, bunun da kortikal inhibitör devrelerdeki progresif disfonksiyonu yansıttığını bildirmiştir.¹¹⁹ Bizim çalışmamızda da hem hafif hem de orta-ileri evre ALS hastalarında SICI düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde düşük bulunmuş, ayrıca hastalık şiddeti arttıkça bu azalma daha belirgin hale gelmiştir. Bu gözlemler, kortikal disinhibisyonun yalnızca başlangıç aşamasına değil, hastalığın ilerleyen evrelerine de yayılan bir fizyopatolojik özellik olabileceği düşüncemizi desteklemektedir.

Sonuç olarak, SICI’nin erken ve doğru tanıyı destekleyebilecek, ayrıca progresyonun izlenebileceği güvenilir bir biyobelirteç olabileceği düşüncemiz pekişmektedir.

Bu çalışmada ALS hastalarına uygulanan 18F-FDG PET görüntüleme sonuçları, literatürde tanımlanan karakteristik hipometabolizma örüntüleriyle uyumlu bulunmuştur.^{229,230} Özellikle motor ve frontal korteks bölgelerinde gözlenen glikoz metabolizması azalması, daha önceki çalışmalarda da hastalığın ilerleyici doğası ve fonksiyonel kayıpla yakından ilişkili olarak tanımlanmıştır.²³¹ Çalışmamızda, orta-ileri evre ALS hastalarının %55,2’sinde hipometabolizma saptanırken, hafif evrede bu oran %15,6 olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p = 0,003$). Bu bulgu, 18F-FDG PET’in ilerleyici klinik bozulmayı yansıtabilecek bir biyobelirteç potansiyeli taşıdığını düşündürmektedir.²³⁰ Ayrıca, hipometabolizma gözlenen olgularda daha düşük kas gücü skoru izlenmiş olması ($p = 0,005$), merkezi metabolik bozulma ile periferik motor disfonksiyonun senkron ilerleyebileceğine işaret etmektedir.²²⁹

FDG-PET’in klinik tanıdaki rolü, daha önce yapılan prospektif ve diskriminatif analizlerle de desteklenmiştir. Van Weehaeghe ve arkadaşları (2016), frontal ve premotor korteksteki simetrik hipometabolizmanın ALS hastalarını kontrollerden ayırmada yüksek doğruluk sağladığını belirtmiş; geniş frontotemporal hipometabolizmanın ise daha kısa sağkalımla ilişkili olduğunu ortaya koymuştur.²³¹ Benzer şekilde Pagani ve arkadaşları (2014), spinal ve bulbar ALS alt tiplerinde

hipometabolizma dağılımının farklılık gösterdiğini, ancak her iki grupta da ortak olarak motor ve prefrontal alanlarda anlamlı metabolik azalma izlendiğini bildirmiştir.²²⁹

Ayrıca Tondo ve arkadaşları (2024), yalnızca motor uyarılmış potansiyeli (MEP) anormal olan ALS olgularında PET hipometabolizmasının belirgin olduğunu göstererek, FDG-PET bulgularının nörofizyolojik parametrelerle entegre değerlendirilmesinin üst motor nöron tutulumu hakkında bilgi sağlayabileceğini öne sürmüştür.²³² Bu yaklaşım, multimodal biyobelirteç entegrasyonuna yönelik yeni tanı paradigmalarının önemini vurgulamaktadır.²³⁰

Çalışmamızda, kontrol grubuna PET görüntüleme uygulanmamış olup, elde edilen görüntülerde bölgesel SUV analizine dayalı nicel karşılaştırma yapılması mümkün olmamıştır. Ayrıca görüntülerin mutlak standardizasyonu sağlanamadığı için PET bulguları, TMS ya da radyomik verilerle doğrudan korelasyon analizine dahil edilmemiştir. Bu nedenle elde edilen PET verileri, tanısal bir biyobelirteçten ziyade hastalık evresiyle ilişkili niteliksel bir gösterge olarak değerlendirilmiştir.

ALS tanısında konvansiyonel yapısal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yöntemleri özellikle ayırıcı tanıları ekarte etmek amacıyla kullanılmıştır. Voksel tabanlı morfometri (VBM) ve yüzey tabanlı morfometri (SBM) analizleri, özellikle precentral gyrus gibi motor kortikal bölgelerde gri madde hacminde azalma ve kortikal kalınlıkta incelmeye gibi makroskobik değişiklikleri ortaya koymuştur. Bu bulgular, Betz hücrelerinin kaybı gibi histopatolojik süreçlerin yapısal izdüşümleri olarak değerlendirilmiştir.²³³⁻²³⁵

Son yıllarda bu klasik volumetrik ölçüm yaklaşımların yerini, MR görüntülerinin yalnızca bir görsel değil; veritabanı setidir anlayışı yer almıştır. İlk olarak onkoloji alanında geliştirilen bu yöntem, daha sonra beyin tümörleri ve çeşitli nörodejeneratif hastalıklarda uygulanmış ve son birkaç yıldır ALS’de de kullanılmaya başlanmış olup sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır.^{145,236,237}

Radyomik yaklaşım, hem shape (şekil) hem de texture (doku) düzeyde gözle görülemeyecek parametrelerin kantitatif analizini mümkün kılar. Bu analizlerde ALS hastalarında fraktal boyut, sphericity ve elongation gibi şekil parametrelerinde azalma; otokorelasyon, entropi ve homojenlik gibi tekstür parametrelerinde ise fenotip ve progresyonla ilişkili bozulmalar rapor edilmiştir.^{234,238,239} Bununla birlikte, hem şekil hem doku özellikleri birlikte değerlendiren çalışmalara sınırlı sayıda rastlanmaktadır.

Bizim çalışmamızda, 3 Tesla manyetik rezonans cihazı ile elde edilen 3D-FLAIR görüntüler kullanılarak kortikospinal traktus ile ilişkili beş anatomik bölgeden (bilateral precentral gyrus, capsula interna arka bacakları ve medulla oblongata) toplam 555 radyomik özellik çıkarılmıştır. Ön elememiz Boruta algoritması ile yapılmış, ardından LASSO yöntemiyle seçilen anlamlı parametreler ROC analizine tabi tutulmuştur. Bu analiz sonucunda modelin AUC değeri 0.92 olarak hesaplanmış olup, literatürde bildirilen sonuçlardan (AUC 0.78-0.85) daha yüksek bulunmuştur.²⁴⁰⁻²⁴²

Tanısal başarının bu düzeyde yüksek olması, hem bölgesel VOI seçimlerinin doğrudan motor sistemin nöroanatomik merkezlerini (precentral gyrus, capsula interna, medulla oblongata) hedeflemesine hem de parametrik çeşitliliğin hem şekil hem de doku özelliklerini kapsamına bağlanabilir. Ayrıca çalışmada yalnızca muhtemel/kesin ALS tanılı bireylerin yer alması ve kontrol grubunun sağlıklı bireylerden oluşması, ROC analizinin güvenilirliğini artıran önemli metodolojik katkılardandır.²⁴³

Çalışmamızda en ayırt edici bulunan parametreler arasında GLCM tabanlı otokorelasyon, GLRLM tabanlı run percentage ve GLSZM ile hesaplanan gray level variance yer almaktadır. Bu parametrelerin mikroyapısal düzensizliği sayısal olarak yansıtması ve erken evrede dahi duyarlılık göstermesi, gelecekte klinik uygulanabilirliği olan non-invaziv biyobelirteçler arasında değerlendirilebileceğini düşündürmektedir.^{238,242}

Ayrıca çalışmamızda bazı şekil parametreleri de tanısal ayırt edicilik açısından anlamlı bulunmuştur. Özellikle medulla oblongata düzeyinde flatness ve elongation gibi geometriye ilişkin değişkenlerde anlamlı farklar gözlenmiştir. Bu bulgular, ilgili bölgenin morfolojik deformasyonunu erken dönemde yansıtabilen yapısal göstergeler olarak değerlendirilebilir. Literatürde medulla düzeyindeki hacim ve kompaktlık azalmasının ilerleyici motor nöron dejenerasyonunu yansıttığına dair benzer bulgular bildirilmiştir.^{244,245} Bu nedenle, yalnızca doku değil, biçimsel değişikliklerin de ALS'nin farklı evrelerinde anlamlı şekilde ortaya çıktığı ve biyobelirteç potansiyeli taşıdığı söylenebilir.

Hastalık şiddetine göre analizlerde, hafif ALS grubunda özellikle perirolandik korteksten elde edilen otokorelasyon ve run percentage gibi tekstür parametreleri anlamlı düzeyde farklılık gösterirken, medulla oblongata ve capsula interna düzeyindeki parametreler daha çok orta-ileri evre ALS grubunda farklılık göstermiştir. Bu durum,

hastalığın progresyonu ile mikroyapısal bozulmaların beyin sapına ve projeksiyon yollarına doğru kademeli olarak yayılımını yansıtmaktadır. Aynı zamanda, precentral bölgedeki doku değişikliklerinin erken evrede bile belirginleşmiş olması, bu bölgenin ALS'nin ilk etkilediği yapılar arasında olduğunu gösteren literatür bulgularıyla örtüşmektedir.^{246,247}

Sonuç olarak, bu çalışma yalnızca şekil veya doku analizine odaklanan önceki yaklaşımlardan farklı olarak, her iki düzeyi birlikte değerlendirmiş ve yüksek doğrulukta ayırt edici parametreler elde etmiştir. Radyomik MRG analizlerinin ALS tanısında biyobelirteç potansiyelini destekleyen bu bulgular, hem tanı koydurucu hem de ilerleyişi izlemeye yardımcı klinik araçların geliştirilmesi açısından umut vadetmektedir.

ALS tanısında nörofizyolojik ve nörogörüntüleme verilerinin birlikte değerlendirilmesi, son yıllarda giderek artan sayıda çalışmada tanısal doğruluğu artırıcı bir strateji olarak öne çıkmaktadır.^{119,193,210} Çalışmamızda, PET görüntülemeye ait verilerin sağlıklı kontrol grubunda bulunmaması ve standardizasyon eksikliği nedeniyle, multimodal analiz yalnızca TMS/MEP ölçümleri ile radyomik MRI verileri (shape ve texture özellikleri) arasında gerçekleştirilmiştir. Bu yöntemlerin birlikte kullanılması, ÜMN hasarının hem fonksiyonel hem de yapısal boyutta nicel olarak gösterilmesini sağlamaktadır.^{248,249}

Yüksek sayıda parametre içeren veri setimizde, denetimli makine öğrenimi algoritmaları olan LASSO regresyon ve Random Forest sınıflandırma yöntemleri kullanılarak önemli değişkenlerin seçimi gerçekleştirilmiştir. Bu analizlerde, hem TMS ölçümleri (MEP latans, amplitüd, SMIZ, RMT, SICI 2-3-5%) hem de radyomik şekil/doku özellikleri (entropi, yüzey alanı, homojenlik, gray level non-uniformity gibi) aynı düzlemde değerlendirilmiştir.

LASSO analizinde özellikle SICI2% ve SICI 3% kortikal uyarılabilirlik göstergeleri, hem yüksek tanısal katkı hem de düşük varyans ile ön plana çıkmıştır. Radyomik verilerde ise perirolandik alan entropisi, VOI yüzey alanı, textural homojenlik ve fraktal boyut gibi parametrelerin tanısal ayrımı desteklediği görülmüştür. Bu bulgular, kortikal dejenerasyonun hem fonksiyonel (TMS) hem de mikroyapısal (radyomik) düzeyde izlenebileceğini ve bu iki yaklaşımın birbirini tamamlayıcı nitelikte olduğunu göstermektedir.²⁵⁰

Random Forest analizinde ise değişken önem sıralamasında SICI 3%, SMIZ, kortikal latans, RMT gibi TMS parametrelerinin yanı sıra precentral gyrus entropisi ve GLCM tabanlı homojenlik skorları gibi radyomik göstergelerin de ilk sıralarda yer aldığı görülmüştür. Bu durum, özellikle motor korteksin hem işlevsel hem de yapısal bozulma ile erken evrede etkilendiğini destekleyen literatürle örtüşmektedir.^{119,251,252}

LASSO analizinde seçilen bu parametrelerin non-invaziv ve kısa sürede elde edilebilir olması, ileride tanı algoritmalarında biyobelirteç temelli ön tarama aracı olarak kullanım potansiyelini ortaya koymaktadır.

Literatürdeki multimodal çalışmalara baktığımızda Thome ve arkadaşlarının (2021) yapısal hacim, bağlantısallık ve ağ özelliklerine dayalı ALS sınıflama modeli çalışması önemli bir çerçeve sunarken, çalışmamız doğrudan TMS parametrelerini bu analize dahil ederek fonksiyonel ve yapısal verilerin birleşimini sağlamaktadır. Turner ve ark. (2005), TMS ve PET verilerini birleştirerek kortikal hipereksitabilitayı metabolik düzeyde incelemiştir. Benzer şekilde, Menon ve ark. (2020) çalışmasında TMS ve MRG arasında korelasyon kurulmuş ancak sınıflayıcı modelleme düzeyinde bir entegrasyon uygulanmamıştır.^{210,242,253-256}

Çalışmamızın özgün yönü, ALS tanısına yönelik biyobelirteç keşfi amacıyla TMS nörofizyolojik ölçümleri ve radyomik MRI verilerinin ilk kez birlikte makine öğrenimi algoritmalarına entegre edilmesidir. Bu sayede, hem kortikospinal traktus düzeyindeki fonksiyonel (MEP, SICI, SMIZ, RMT) hem de yapısal (entropi, homojenlik, yüzey alanı gibi doku ve şekil temelli radyomik ölçümler) bozulmalar aynı analiz düzleminde incelenmiş, böylece yüksek doğrulukta tanı sınıflandırması elde edilmiştir. Bu yaklaşım, ALS tanısında erken ve objektif sınıflandırmalar yapılmasını sağlayabilecek, çok boyutlu ve klinik pratiğe entegre edilebilir potansiyel biyobelirteçlerin geliştirilmesine olanak sunmaktadır.

Çalışma Kısıtlılık

Bu çalışmada uygulanan makine öğrenmesi modelleri, transkranyal manyetik stimülasyon (TMS) parametreleri ve radyomik ölçümler kullanılarak eğitilmiş ve çok değişkenli analizle yüksek sınıflandırma başarısı göstermiştir. Bu doğruluk düzeyi, bireysel parametrelerin sınırlı tanısal gücünün ötesine geçerek, değişkenler arası karmaşık ilişkilerin modellenmesiyle elde edilmiştir. Ancak bu sonuçlar, doğrudan

klirik karar aracı olarak değil, ALS’de potansiyel biyobelirteçlerin keşfine yönelik hipotez oluşturucu bir yaklaşım kapsamında değerlendirilmelidir. Elde edilen bulguların geğerliliği, daha büyük örneklemlili ve çok merkezli çalışmalarla test edilmelidir.



6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. ALS tanısı alan hastalarda tanı gecikmesi ortalama 12-15 ay olarak belirlenmiştir.
2. MEP amplitüdü, kortikal latans, SMIZ ve RMT değerleri ALS grubunda anlamlı şekilde artış göstermiştir ($p<0,001$).
3. Hastaların %13,9'unda MEP yanıtı alınamamış olup bu durum ileri evre hastalık ile ilişkilendirilmiştir.
4. SICI 3% parametresi, yüksek özgüllük (%90,67) ve AUC (0,846) ile en güçlü tanısal belirteç olarak öne çıkmıştır.
5. SICI 2% ve 3% değerleri, hastalığın evrelerine göre anlamlı farklılık göstermiştir ($p=0,005$; $p=0,006$).
6. TMS verileri ile yapılan LASSO ve Random Forest analizlerinde yüksek sınıflandırma doğruluğu elde edilmiştir (AUC=0,951 ve 0,982; $p<0,001$).
7. FDG-PET görüntülemeye saptanan hipometabolizma, düşük kas gücü skorlarıyla anlamlı ilişki göstermiştir ($p=0,005$).
8. Radyomik analizlerde precentral gyrus, capsula interna ve medulla oblongata bölgelerinde anlamlı doku ve şekil farklılıkları gözlenmiştir.
9. Özellikle entropi, homojenlik ve yüzey alanı gibi texture parametreleri yüksek ayırt edici güce sahip bulunmuştur (AUC=0,920; $p<0,001$).
10. TMS ve radyomik verilerin entegre edildiği multimodal analizlerde tanısal doğruluk belirgin düzeyde artmıştır.
11. Radyomik MR, ALS'de yeni ve gelişmekte olan bir yöntem olup, çalışmamızda anlamlı sonuçlar vermiş; ileri çalışmalarda tanısal biyobelirteç potansiyelini desteklemiştir.
12. Üst motor nöron tutulumu tanıda gecikmeye yol açmakta olup, objektif değerlendirme sağlayan TMS ve radyomik yöntemler, erken tanı ve biyobelirteç geliştirme açısından gelecek vaat etmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. **Nijs M, Van Damme P.** The genetics of amyotrophic lateral sclerosis. *Curr. Opin. Neurol.* **2024**; 37:560-569.
2. **Van Damme P.** European Academy of Neurology (EAN) guideline on the management of amyotrophic lateral sclerosis in collaboration with European Reference Network for Neuromuscular Diseases (ERN EURO-NMD). *Eur. J. Neurol.* **2024**; 31:16264.
3. **Eisen A, Vucic S, Kiernan MC.** Amyotrophic lateral sclerosis represents corticomotoneuronal system failure. *Muscle Nerve*, **2025**; 71:499-511.
4. **Nolan M, Scott C, Hof PR, Ansorge O.** Betz cells of the primary motor cortex. *J. Comp. Neurol.* **2024**; 532:25567.
5. **Brown RH, Al-Chalabi A.** Amyotrophic Lateral Sclerosis. *N. Engl. J. Med.* **2017**; 377:162-172.
6. **Olesen MA, Villavicencio-Tejo F, Cuevas-Espinoza V, Quintanilla RA.** Unknown roles of tau pathology in neurological disorders. Challenges and new perspectives. *Ageing Res. Rev.* **2025**; 103:102594.
7. **Shefner JM, Al-Chalabi A, Baker MR, Cui LY, de Carvalho M, Eisen A, et al.** A proposal for new diagnostic criteria for ALS. *Clin. Neurophysiol.* **2020**; 131:1975-1978.
8. **Huynh W, Dharmadasa T, Vucic S, Kiernan MC.** Functional Biomarkers for Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Front. Neurol.* **2018**; 9:1141.
9. **Vucic S, Kiernan MC.** Novel threshold tracking techniques suggest that cortical hyperexcitability is an early feature of motor neuron disease. *Brain* **2006**; 129:2436-2446.
10. **Simon NG, Lin CSY, Lee M, Howells J, Vucic S, Burke D, Kiernan MC.** Segmental motoneuronal dysfunction is a feature of amyotrophic lateral sclerosis. *Clin. Neurophysiol.* **2015**; 126:828-836.
11. **Rajagopalan V, Pioro EP.** Hypometabolic and hypermetabolic brain regions in patients with ALS-FTD. *Eur. J. Radiol.* **2023**; 158:110616.
12. **van den TH.** MRI-based survival prediction in ALS. *NeuroImage Clin.* **2018**.

13. Chiò A. FDG-PET in ALS: diagnostic accuracy. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, **2014**.
14. Kennedy WR, Alter M, Sung JH. Progressive proximal spinal and bulbar muscular atrophy of late onset: A sex-linked recessive trait. *Neurology* **1968**; 18:671-671.
15. Alqahtani A, Kokkinis A, Zizzi C, Dilek N, Fischbeck KH, Heatwole CR. Patient-Reported Impact of Symptoms in Spinal and Bulbar Muscular Atrophy. *Neurol. Clin. Pract.* **2023**.
16. Karam C, Scelsa SN, MacGowan DJL. The clinical course of progressive bulbar palsy. *Amyotroph. Lateral Scler.* **2010**; 11:364-368.
17. Gordon PH, Cheng B, Katz IB, Mitsumoto H, Rowland LP. Clinical features that distinguish PLS, upper motor neuron-dominant ALS, and typical ALS. *Neurology* **2009**; 72:1948-1952.
18. Turner MR. Primary lateral sclerosis: application and validation of the 2020 consensus diagnostic criteria in an expert opinion-based PLS cohort. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **2020**; 91:373-377.
19. Wijesekera LC, Mathers S, Talman P, Galtrey C, Parkinson MH, Ganesalingam J. Natural history and clinical features of the flail arm and flail leg ALS variants. *Neurology*, **2009**; 72:1087-1094.
20. Chalabi C. Cognitive and behavioural changes in ALS. *Neurology* **2018**; 91:1370-1380.
21. Chiò A. Phenotypic heterogeneity of amyotrophic lateral sclerosis. *Nat. Rev. Neurol.* **2020**; 16:509-523.
22. Steele JC, McGeer PL. The ALS/PDC syndrome of Guam and the cycad hypothesis. *Neurology*, **2008**; 70(21):1984-1990.
23. MND Australia. Types of MND - MND with frontotemporal dementia, **2024**.
24. Pirooznia SK. Parkinsonism in ALS: Insights from studies of neurodegeneration. *Neurology*, **2008**; 70:1984-1990.
25. Zhang ZY, Ouyang ZY, Zhao GH, Fang JJ. Mills' syndrome: a unique motor neuron disorder with hemiplegic progression. *World J. Clin. Cases*, **2022**; 10:6617-6627.

26. **Rowland LP, Shneider NA.** Amyotrophic lateral sclerosis. *N. Engl. J. Med.* **2001**; 344:1688-1700.
27. **Goetz C.** Amyotrophic lateral sclerosis: early contributions of Jean-Martin Charcot. *Muscle Nerve* **2000**; 23:336-343.
28. **Longinetti E, Regodón Wallin A, Samuelsson K, Press R, Zachau A, Ronnevi LO.** The Swedish motor neuron disease quality registry. *Amyotroph. Lateral Scler. Front. Degener.* **2018**; 19:528-537.
29. **Palese F, Sartori A, Verriello L, Ros S, Passadore P, Manganotti P.** Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis in Friuli-Venezia Giulia, North-Eastern Italy, 2002-2014: a retrospective population-based study. *Amyotroph. Lateral Scler. Front. Degener.* **2019**; 20:90-99.
30. **Benjaminsen E, Alstadhaug K, Gulsvik M, Baloch F, Odeh F.** Amyotrophic lateral sclerosis in Nordland County, Norway, 2000-2015: prevalence, incidence, and clinical features. *Amyotroph. Lateral Scler. Front. Degener.* **2018**; 19:522-527.
31. **Byrne S, Walsh C, Lynch C, Bede P, Elamin M, Kenna K.** Rate of familial amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **2011**; 82:623-627.
32. **Turgut N, Varol SaraÇoglu G, Kat S, Balci K, Güldiken B, Birgili O.** An epidemiologic investigation of amyotrophic lateral sclerosis in Thrace, Turkey, 2006-2010. *Amyotroph. Lateral Scler. Front. Degener.* **2018**; 1-7.
33. **Uysal H, Taghiyeva P, Türkay M, Köse F, Aktekin M.** Amyotrophic lateral sclerosis in Antalya, Turkey. A prospective study, 2016-2018. *Amyotroph. Lateral Scler. Front. Degener.* **2021**; 22:101-107.
34. **Bae J, Hong Y, Baek W, Sohn E, Cho J.** Current Status of the Diagnosis and Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis in Korea: A multi-center cross-sectional study. *J. Clin. Neurol.* **2012**; 8:293-300.
35. **Goutman S.** Diagnosis and Clinical Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis and Other Motor Neuron Disorders. *Contin. Minneap Minn* **2017**; 23:1332-1359.
36. **Gubbay SS, Kahana E, Zilber N, Cooper G, Pintov S, Leibowitz Y.** Amyotrophic lateral sclerosis. A study of its presentation and prognosis. *J. Neurol.* **1985**; 232:295-300.
37. **Chiò A, Mora G, Canosa A.** Regional spreading pattern is associated with clinical phenotype in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain* **2023**; 146:1342-1355.

38. **Ravits JM, La Spada AR.** Amyotrophic lateral sclerosis: regional variation and spatiotemporal spread of corticospinal degeneration. *Brain* **2007**; 130:1393-1400.
39. **Beeldman E, Raaphorst J, Twennaar MK, de Visser M, Schmand BA, de Haan RJ.** The cognitive profile of ALS: a systematic review and meta-analysis update. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **2016**; 87:611-619.
40. **Crockford C, Newton J, Lonergan K, Chiwera T, Booth T, Chandran S.** ALS-specific cognitive and behavior changes associated with advancing disease stage in ALS. *Neurology* **2018**; 91:1370-1380.
41. **Montuschi A, Iazzolino B, Calvo A.** Cognitive correlates in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study in Italy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **2015**; 86:168-173.
42. **Woolley S, Goetz R, Factor-Litvak P, Murphy J, Hupf J, Lomen-Hoerth C.** Longitudinal screening detects cognitive stability and behavioral deterioration in ALS patients. *Behav. Neurol.* **2018**; 5969137.
43. **Chiò A, Moglia C, Canosa A, Manera U, Vasta R, Brunetti M.** Cognitive impairment across ALS clinical stages in a population-based cohort. *Neurology* **2019**; 93:984-994.
44. **McHutchison CA, Wu J, McMillan CT, Rademakers R, Statland J, Wu G.** Temporal course of cognitive and behavioural changes in motor neuron diseases. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, **2024**; 95:316-324.
45. **Simão S, Oliveira Santos M, Gromicho M, Pavão Martins I, De Carvalho M.** Cognitive reserve as a modulator of cognitive decline and of behavioral symptoms in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph. Lateral Scler. Front. Degener.* **2024**; 25:726-736.
46. **Oijerstedt L, Foucher J, Lovik A.** Repeated cognitive assessments show stable function over time in patients with ALS. *J. Neurol.* **2024**; 271:5267-5274.
47. **Iazzolino B, Palumbo F, Moglia C, Manera U, Grassano M, Matteoni E.** Frequency and Early Predictors of Cognitive Deterioration in Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Longitudinal Population-Based Study. *Ann. Neurol.* **2025**; 97:1122-1133.
48. **Benbrika S, Desgranges B, Eustache F.** Cognitive and behavioural markers in ALS: recent findings and new perspectives. *J. Neurol. Sci.* **2024**.

49. **Iscan D, Karaaslan MB, Deveci OS.** The importance of heart rate variability in predicting cardiac autonomic dysfunction in patients with ALS. *Int. J. Clin. Pract.* **2021**; 75:14536.
50. **Pavlovic A.** Autonomic nervous system involvement in ALS: a systematic review. *Neurol. Clin. Pract.* **2023**.
51. **Ludolph AC.** Nutritional management in ALS: ESPEN guideline. *Clin. Nutr.* **2023**; 42:341-352.
52. **Thakore NJ, Pioro EP.** Pain and ALS: a neglected issue. *Muscle Nerve* **2022**; 65:281-288.
53. **Toepfer C, Klauser A, Riepl R, Muller-Felber W, Pongratz D.** Gastrointestinal dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph. Lateral Scler. Other Motor Neuron Disord.* **2000**; 1:15-19.
54. **Hammad M, Silva A, Glass J, Sladky J, Benatar M.** Clinical, electrophysiologic, and pathologic evidence for sensory abnormalities in ALS. *Neurology* **2007**; 69:2236-2242.
55. **Cirulli ET, Lasseigne BN, Petrovski S.** Exome sequencing in ALS reveals genes implicated in risk, phenotype and progression. *Nat. Neurosci.* **2023**.
56. **Chiò A, Mazzini L, D'Alfonso S.** Genetic counseling and testing in ALS. *Nat. Rev. Neurol.* **2020**; 16:53-62.
57. **Renton AE, Chio A, Traynor BJ.** State of play in amyotrophic lateral sclerosis genetics. *Nat. Neurosci.* **2014**; 17:17-23.
58. **Andersen PM, Al-Chalabi A.** Clinical genetics of amyotrophic lateral sclerosis: what do we really know? *Nat. Rev. Neurol.* **2011**; 7:603-615.
59. **Morgan S, Orrell RW.** Pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis. *Br. Med. Bull.* **2016**; 119:87-98.
60. **Braak H, Ludolph AC, Neumann M, Ravits J, Del Tredici K.** Pathological TDP-43 changes in Betz cells differ from those in bulbar and spinal α -motoneurons in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neuropathol. (Berl.)* **2017**; 133:79-90.
61. **StatPearls Publishing.** *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. (StatPearls Publishing, Treasure Island (FL), **2023**.

62. Mei Y, Smith A, Johnson C, Lee M, Turner M. Neuropathology of amyotrophic lateral sclerosis and its variants. *Front. Neuropathol.* **2016**; 33:115-128.
63. Hounoum M, Mavel S, Coque E. Wildtype motoneurons, ALS-Linked SOD1 mutation and glutamate profoundly modify astrocyte metabolism and lactate shuttling. *Glia* **2017**; 65:592-605.
64. Jiang S, Xu R. The Current Potential Pathogenesis of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Mol. Neurobiol.* **2025**; 62:221-232.
65. Gascon E, Zaragoza P, Calvo A, Osta R. Sporadic amyotrophic lateral sclerosis skeletal muscle transcriptome analysis: a comprehensive examination of differentially expressed genes. *Biomolecules* **2024**; 14:377.
66. Alsultan A, Waller R, Heath P, Kirby J. The genetics of amyotrophic lateral sclerosis: current insights. *Degener Neurol Neuromuscul Dis* **2016**; 6:49-64.
67. Ivantsik O, John A, Kydonopoulou K. Novel pathogenic variants leading to sporadic amyotrophic lateral sclerosis in Greek patients. *Genes Basel* **2024**; 15:309.
68. Chen S, Sayana P, Zhang X, Le W. Genetics of amyotrophic lateral sclerosis: an update. *Mol. Neurodegener.* **2013**; 8:28.
69. DeJesus-Hernandez M. Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of C9ORF72 causes chromosome 9p-linked FTD and ALS. *Neuron*, **2011**; 72:245-256.
70. Iacoangeli A, Jones AR. Genetic modifiers of ALS clinical progression and prognosis. *Brain* **2023**; 146:1640-1654.
71. Benatar M, Wu J, Andersen PM. Preventing amyotrophic lateral sclerosis: insights from pre-symptomatic neurodegenerative diseases. *JAMA Neurol.* **2020**; 77:603-609.
72. Wiesenfarth M, Dorst J, Brenner D, Elmas Z, Parlak Ö, Uzelac Z. Effects of tofersen treatment in patients with SOD1-ALS in a 'real-world' setting - a 12-month multicenter cohort study from the German early access program. *EClinicalMedicine* **2024**; 69:102495.
73. Zou ZY, Zhou ZR, Che CH, Liu CY, He RL. Genetic epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **2017**; 88:540-549.

74. **Garcia C, Vidal-Taboada JM, Syriani E, Salvado M, Morales M, Gamez J.** Haplotype analysis of the first A4V-SOD1 Spanish family: two separate founders or a single common founder? *Front Genet* **2019**; 10:1109.
75. **Kaur SJ, McKeown SR, Rashid S.** Mutant SOD1 mediated pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis. *Gene* **2016**; 577:109-118.
76. **Lépine S, Nauleau-Javaudin A, Deneault E, Chen CXQ, Abdian N, Franco-Flores AK.** Homozygous ALS-linked mutations in TARDBP/TDP-43 lead to hypoactivity and synaptic abnormalities in human iPSC-derived motor neurons. *iScience* **2024**; 27:109166.
77. **Birsa N, Bentham MP, Fratta P.** Cytoplasmic functions of TDP-43 and FUS and their role in ALS. *Semin. Cell Dev. Biol.* **2020**; 99:193-201.
78. **Wang X, Hu Y, Xu R.** The pathogenic mechanism of TAR DNA-binding protein 43 (TDP-43) in amyotrophic lateral sclerosis. *Neural Regen. Res.* **2024**; 19:800-806.
79. **Al Ojaimi, Y, Sleek, C, Osman, S.** The effect of pH alterations on TDP-43 in a cellular model of amyotrophic lateral sclerosis. *Biochem. Biophys. Res.* **2024**; 38:101664.
80. **Tziortzouda P, Steyaert J, Scheveneels W.** PP2A and GSK3 act as modifiers of FUS-ALS by modulating mitochondrial transport. *Acta Neuropathol. (Berl.)* **2024**; 147:41.
81. **Kwiatkowski TJ, Bosco DA, Leclerc AL.** Mutations in the FUS/TLS gene on chromosome 16 cause familial amyotrophic lateral sclerosis. *Science* **2009**; 323:1205-1208.
82. **Niu Y, Pal A, Szewczyk B.** Cell-Type-dependent recruitment dynamics of FUS protein at laser-induced DNA damage sites. *Int. J. Mol. Sci.* **2024**; 25:3526.
83. **Tejido C, Pakravan D, Bosch LVD.** Potential therapeutic role of HDAC inhibitors in FUS-ALS. *Front. Mol. Neurosci.* **2021**; 14:686995.
84. **Liu F, Morderer D, Wren MC.** Proximity proteomics of C9orf72 dipeptide repeat proteins identifies molecular chaperones as modifiers of poly-GA aggregation. *Acta Neuropathol. Commun.* **2022**; 10:22.
85. **Boivin M, Pfister V, Gaucherot A.** Reduced autophagy upon C9ORF72 loss synergizes with dipeptide repeat protein toxicity in G4C2 repeat expansion disorders. *EMBO J.* **2020**; 39:100574.

86. **Brown AL, Wilkins OG, Keuss MJ.** TDP-43 loss and ALS-risk SNPs drive mis-splicing and depletion of UNC13A. *Nature* **2022**; 603:131-137.
87. **Sproviero W, Shatunov A, Stahl D.** ATXN2 trinucleotide repeat length correlates with risk of ALS. *Neurobiol. Aging* **2017**; 51:171-178.
88. **Lazo P, Morejón-García P.** VPK1 variants at the cross road of Cajal body neuropathogenic mechanisms in distal neuropathies and motor neuron diseases. *Neurobiol. Dis.* **2023**; 183:106172.
89. **Gelfman S, Dugger S, de Araujo Martins Moreno C.** A new approach for rare variation collapsing on functional protein domains implicates specific genic regions in ALS. *Genome Res.* **2019**; 29:809-818.
90. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). OMIM Entry for Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS1-ALS24), **2024**.
91. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). OMIM Entry for SOD1 (MIM #147450), **2024**.
92. **Rooks MG, Garrett WS.** Gut microbiota, metabolites and host immunity. *Nat. Rev. Immunol.* **2016**; 16:341-352.
93. **Spielman LJ, Gibson DL, Klegeris A.** Unhealthy gut, unhealthy brain: the role of the intestinal microbiota in neurodegenerative diseases. *Neurochem. Int.* **2018**; 120:149-163.
94. **Brenner D, Hiergeist A, Adis C.** The fecal microbiome of ALS patients. *Neurobiol. Aging* **2018**; 61:132-137.
95. **Benatar M.** Challenges and opportunities in amyotrophic lateral sclerosis clinical trials. *Amyotroph. Lateral Scler. Front. Degener.* **2019**; 20:530-538.
96. **Garcia-Casanova PH, Vázquez-Costa JF.** Diagnostic delay and health system disparities in ALS: A multicenter Spanish analysis. *Expert Rev. Neurother.* **2025**; 25:342-351.
97. **Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL.** El Escorial revisited: Revised criteria for the diagnosis of ALS. *Amyotroph. Lateral Scler. Other Motor Neuron Disord.* **2000**; 1:293-299.
98. **de Carvalho M, Dengler R, Eisen A.** Electrodiagnostic criteria for diagnosis of ALS. *Clin. Neurophysiol.* **2008**; 119:497-503.

99. Paganoni S, Macklin EA, Lee A, Murphy A, Chang J, Zipf A. Diagnostic timelines and misdiagnosis in ALS: A review. *Muscle Nerve* **2014**; 50:937-943.
100. Gawel M, Kuzma-Kozakiewicz M, Szmidt-Salkowska E. Comparison of diagnostic criteria in ALS. *Neurol. Neurochir. Pol.* **2012**; 46:218-225.
101. Gunes M, Uysal H, Ozdemirkiran T. Diagnostic yield of Awaji criteria in ALS: A Turkish cohort. *Acta Neurol. Belg.* **2014**; 114:243-248.
102. de Carvalho M, Swash M. Awaji criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis: A prospective study. *Arch. Neurol.* **2008**; 65:632-635.
103. Kiernan MC, Vucic S, Talman P. Gold Coast diagnostic consensus criteria for amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol.* **2020**; 19:452-457.
104. Kiernan MC, Vucic S, Talman P, Turner MR, Benatar M. Redefining ALS diagnosis in the era of biomarkers: From Gold Coast to biological ALS. *Lancet Neurol.* **2024**; 23:112-124.
105. Pughdahl K, Camdessanché JP, Cengiz B, de Carvalho M, Liguori R, Rossatto C. Gold Coast criteria increase sensitivity in amyotrophic lateral sclerosis diagnosis. *Clin. Neurophysiol.* **2021**; 132:3152-3160.
106. Preston DC, Shapiro BE. *Electromyography and Neuromuscular Disorders: Clinical-Electrophysiologic Correlations*. Elsevier, Philadelphia, **2021**.
107. Misulis KE, Head TC. *Essentials of Clinical Neurophysiology*. Elsevier, Philadelphia, **2016**.
108. Shefner JM, Al-Chalabi A, Baker MR. A proposal for new diagnostic criteria for ALS. *Amyotroph. Lateral Scler. Front. Degener.* **2020**; 21:311-322.
109. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *The Lancet* **1985**; 325:1106-1107.
110. Merton PA, Morton HB. Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. *Nature* **1980**; 285:227.
111. Eisen A, Schulzer M, MacNeil M. Electrical stimulation of the brain in amyotrophic lateral sclerosis: evidence for cortical hyperexcitability. *Can. J. Neurol. Sci.* **1987**; 14:526-530.

112. Mills KR. The use of magnetic brain stimulation in studies of the motor system. *Muscle Nerve* **1987**; 10:907-913.
113. Eisen A, Shytbel W, Murphy K. Cortical magnetic stimulation in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* **1992**; 15:626-630.
114. Groppa S, Oliviero A, Eisen A, Quartarone A, Cohen LG, Mall V. A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation: report of an IFCN committee. *Clin. Neurophysiol.* **2012**; 123:858-882.
115. Di Lazzaro V, Rothwell JC. Cortico-spinal activity evoked and modulated by non-invasive stimulation of the human motor cortex. *J. Physiol.* **2014**; 592:4115-4128.
116. Eisen A, Kimura J. *Electrodiagnosis in Diseases of Nerve and Muscle: Principles and Practice*. Oxford University Press, **2001**.
117. Lee JD, Park JY, Kim H, Choi YS, Kwon MJ. Diagnostic value of central motor conduction time in early ALS: A comparative study. *J. Clin. Neurophysiol.* **2021**; 38:105-112.
118. Yamashita Y, Tanaka M, Nakamura M, Saito T. Central conduction time in ALS: Correlation with clinical severity. *Front. Neurol.* **2024**; 15:11892.
119. Menon P, Geevasinga N, Yiannikas C, Vucic S. Cortical hyperexcitability is an early feature of ALS. *Ann. Neurol.* **2020**; 88:1104-1111.
120. Vucic S, Kiernan MC. Cortical excitability testing distinguishes ALS from mimic disorders. *Clin. Neurophysiol.* **2017**; 128:1323-1329.
121. Ziemann U, Reis J, Schwenkreis P, Rosanova M, Strafella A, Badawy R, Müller-Dahlhaus F. TMS and drugs revisited 2014. *Clin. Neurophysiol.* **2015**; 126:1847-1868.
122. Liepert J, Schwenkreis P, Tegenthoff M, Malin JP. The glutamate antagonist riluzole suppresses intracortical facilitation. *J. Neural Transm.* **2000**; 107:81-85.
123. Shibuya K, Park SB, Kanai K. The contribution of TMS parameters in identifying upper motor neuron involvement in ALS. *Neurosci. Lett.* **2016**; 617:139-144.
124. Magistris MR, Rosler KM, Truffert A. A clinical study of motor evoked potentials using the triple stimulation technique. *Brain* **1999**; 122:265-279.

- 125. Kujirai T, Caramia MD, Rothwell JC, Day BL, Thompson PD, Ferbert AA.** Corticocortical inhibition in human motor cortex. *J. Physiol.* **1993**; 471:501-519.
- 126. Higashihara M, Menon P, Vucic S.** Reduction in short interval intracortical inhibition from the early stage reflects the pathophysiology in amyotrophic lateral sclerosis: A meta-analysis study. *Eur. J. Neurol.* **2024**; 31:385-395.
- 127. McMackin R, Tadjine Y, Fasano A.** Examining short interval intracortical inhibition with different transcranial magnetic stimulation-induced current directions in ALS. *Clin. Neurophysiol. Pract.* **2024**; 9:120-129.
- 128. Calma B, Menon P, Vucic S.** Split-hand phenomenon and cortical disinhibition in ALS. *Clin. Neurophysiol.* **2024**; 150:137-144.
- 129. Rossini PM.** Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. *Clin. Neurophysiol.* **2015**; 126:1071-1107.
- 130. Ghi M.** Cortical excitability across the menstrual cycle in women: a TMS study. *Clin. Neurophysiol.* **2021**; 132:124-130.
- 131. Smith AE, Goldsworthy MR, Garside T, Wood FM, Ridding MC.** The influence of a short-term aerobic exercise intervention on cortical excitability and inhibitory function in healthy adults: A TMS study. *J. Neurophysiol.* **2019**; 121:564-576.
- 132. EAN Guideline: ALS Diagnosis and Management, 2024.**
- 133. Menke RAL, Körner S, Filippini N, Douaud G, Turner MR.** Longitudinal functional MRI in ALS: The road to pathology. *Brain* **2018**; 141:1529-1540.
- 134. Fabes J, Matthews L, Filippini N, Talbot K, Jenkinson M, Turner MR.** Quantitative FLAIR MRI in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Acad. Radiol.* **2017**; 24:1015-1023.
- 135. Syed C, Bhatia R, Banagal M, Gupta P.** The magnetic resonance imaging “wine glass” sign of amyotrophic lateral sclerosis. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* **2011**; 14:20-22.
- 136. Rajagopalan V, Pioro EP.** Disparate voxel based morphometry (VBM) results between SPM and FSL softwares in ALS patients with frontotemporal dementia: which VBM results to consider? *BMC Neurol.* **2015**; 15.

137. Iuzzolino VV, Scaravilli A, Carignani G, Senerchia G, Pontillo G, Dubbioso R. Mapping motor and extra-motor gray and white matter changes in ALS: a comprehensive review of MRI insights. *Neuroradiology* **2025**.
138. Woo CH. Cluster-extent based thresholding in fMRI analyses: pitfalls and recommendations. *Front. Hum. Neurosci.* **2014**.
139. Hernández Hernández BA. Anatomical changes of brain of amyotrophic lateral sclerosis patients: Viewed from MRI. *Int. J. Radiol. Imaging Technol.* **2023**; 9:1-11.
140. Wang S, Poptani H, Woo JH. Quantitative diffusion tensor imaging in amyotrophic lateral sclerosis. *NeuroImage*, **2006**.
141. Agosta F. Primary motor cortex structural connectivity in amyotrophic lateral sclerosis. *Hum. Brain Mapp.* **2012**; 33:1272-1282.
142. Schuster C, Kasper E, Machts J, Bittner D, Kaufmann J, Benecke R. Focal thinning of the motor cortex mirrors clinical features of amyotrophic lateral sclerosis and their phenotypes: A neuroimaging study. *J. Neurol.* **2014**; 261:608-617.
143. Stanton BR, Williams VC, Leigh PN, Blain CR. V. Longitudinal VBM in ALS shows subclinical involvement of frontotemporal lobes. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **2020**; 91:142-149.
144. Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: Images are more than pictures, they are data. *Radiology* **2016**; 278:563-577.
145. Aerts H. Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach. *Nat. Commun.* **2014**; 5:4006.
146. Zwanenburg A. The Image Biomarker Standardization Initiative: Standardized quantitative radiomics for high-throughput image-based phenotyping. *Radiology* **2020**; 295:328-338.
147. Traverso A. Machine learning and deep learning methods in radiomics: A systematic review and recommendations for future studies. *Eur. J. Radiol.* **2018**; 102:112-119.
148. Tafuri B. Machine learning-based radiomics for amyotrophic lateral sclerosis diagnosis. *Expert Syst. Appl.* **2024**; 233:122585.

149. **Fattorusso A.** Radiomic profiling of the hypothalamus in ALS using T1-weighted MRI and machine learning algorithms. *Comput. Biol. Med.* **2025**; 109906.
150. **Tan HH.** MRI clustering reveals three ALS subtypes with unique neurodegeneration patterns. *Ann. Neurol.* **2022**; 92:1030-1045.
151. **Liao G, Tang Y, Yu J, Hu S.** The metabolic pattern of brain FDG-PET in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* **2014**; 82:1067-1076.
152. **Khare A, Shetty P, Pandit A, Patil A.** Metabolic imaging with FDG PET in motor neuron disease. *Indian J. Nucl. Med.* **2015**; 30:30.
153. **Jamali AM, Sethi M, Zhang L, Mosconi L.** PET and SPECT Imaging of ALS: An Educational Review. *Mol. Imaging*, **2023**.
154. **Kassubek J, Unrath A, Huppertz HJ, Ludolph, AC.** Global brain atrophy and corticospinal tract alterations in ALS. *NeuroImage*, **2005**; 26:761-766.
155. **Mathis S, Couratier P, Julian A, Corcia P, Le Masson G.** Metabolic imaging in amyotrophic lateral sclerosis: current status and new perspectives. *Front. Nucl. Med.* **2023**; 3:1137875.
156. **Calvo A, De Marchi F, Tafuri B, Pagani E.** AI-based model for T1-weighted brain MRI diagnoses Amyotrophic Lateral Sclerosis. *medRxiv*, **2024**.
157. **Kuhle J, Barro C, Andreasson U, Derfuss T, Lindberg R, Sandelius Å.** Comparison of three analytical platforms for quantification of the neurofilament light chain in blood samples: ELISA, electrochemiluminescence immunoassay and Simoa. *Clin. Chem. Lab. Med. CCLM* **2016**; 54:1655-1661.
158. **Benatar M.** Neurofilament light: A promising biomarker for ALS. *JAMA Neurol.* **2022**; 79:277-289.
159. **Gaiottino J.** Increased neurofilament light chain in neurodegenerative diseases. *PLOS ONE* **2013**; 8:75091.
160. **Feneberg E.** TDP-43 in ALS: Structure, function, and diagnostic value. *Brain Pathol.* **2018**; 28:643-660.
161. **Freischmidt A.** Systemic miRNA signatures in ALS. *Neurology* **2015**; 85:1324-1335.

- 162. Ricci C, Marzocchi C, Battistini S.** MicroRNAs as Biomarkers in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Cells* **2018**; 7:219.
- 163. Umoh ME.** CSF proteomic profiling in ALS. *Front. Neurol.* **2022**; 13:912456.
- 164. van Rheenen W, van der Spek RA, van Doormaal PT.** Genome-wide association study identifies new ALS risk loci. *Nat. Genet.* **2021**; 53:1526-1534.
- 165. Chia R.** The genetics of amyotrophic lateral sclerosis. *Nat. Neurosci.* **2022**; 25:229-236.
- 166. van Rheenen W.** Polygenic risk modeling in ALS. *Nat. Genet.* **2021**; 53:1636-1648.
- 167. Iacoangeli A, Fogh I.** Polygenic risk scores for amyotrophic lateral sclerosis. *Nat. Commun.* **2021**; 12:1-11.
- 168. Henkel JS, Beers DR, Wen S, Appel SH.** Regulatory T-lymphocytes mediate amyotrophic lateral sclerosis progression and survival. *J. Clin. Invest.* **2004**; 114:1532-1540.
- 169. Sproviero W, La Bella V, Mazzei R.** Pathological protein alterations in neurodegenerative diseases: ALS and beyond. *Neurobiol. Dis.* **2018**; 116:57-68.
- 170. Hannaford A, Pavey N, Menon P, van den Bos MA, Kiernan MC, Simon N, Vucic S.** Muscle ultrasound aids diagnosis in amyotrophic lateral sclerosis. *Clin. Neurophysiol.* **2024**; 170:234-243.
- 171. Shepherd SR.** Blood biomarkers in ALS: p75ECD. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **2017**; 88:932-937.
- 172. Zhao W.** GFAP as a marker in ALS. *Neurobiol. Dis.* **2023**; 181:106066.
- 173. Lambrechts D, Storkebaum E, Morimoto M.** VEGF is a modifier of motor neuron degeneration in ALS. *Nat. Genet.* **2003**; 34:383-394.
- 174. Pradat PF.** Muscle biopsy in ALS. *Curr. Opin. Neurol.* **2012**; 25:564-570.
- 175. Park JH, Kim SH, Kim HJ.** Prognostic model development and validation in ALS using independent clinical trial cohorts. *Amyotroph. Lateral Scler. Front. Degener.* **2015**; 16:153-160.

- 176. Chio A, Calvo A, Moglia C.** A cross-sectional study on determinants of quality of life in ALS. *Neurology* **2011**; 76:1407-1413.
- 177. Paillisse C, Lacomblez L, Dib M, Bensimon G, Garcia-Acosta S, Meininger V** Prognostic factors for survival in amyotrophic lateral sclerosis patients treated with riluzole. *Amyotroph. Lateral Scler. Other Motor Neuron Disord.* **2005**; 6:37-44.
- 178. Riviere M, Meininger V, Zeisser P, Munsat T.** An analysis of extended survival in patients with amyotrophic lateral sclerosis treated with riluzole. *Arch. Neurol.* **1998**; 55:526-528.
- 179. Bensimon G, Doble A.** The tolerability of riluzole in the treatment of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Expert Opin. Drug Saf.* **2004**; 3:525-534.
- 180. Sawada H.** Clinical efficacy of edaravone for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis. *Expert Opin. Pharmacother.* **2017**; 18:735-738.
- 181. Miller TM, Cudkowicz ME, Shaw PJ.** Trial of antisense oligonucleotide tofersen for SOD1 ALS. *N. Engl. J. Med.* **2022**; 387:1099-1110.
- 182. Genge A.** Tofersen in adults with SOD1-ALS: long-term open-label extension. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, **2022**; 93(2):208.
- 183. Benatar M, Wu J.** Early-phase trials in genetic ALS. *JAMA Neurol.* **2023**; 80:45-53.
- 184. van Blitterswijk M.** FUS-targeting ASO treatment in ALS models. *Brain Res. Rev.* **2022**; 178:104345.
- 185. Miller T.** BION078 fails to improve clinical outcomes in C9orf72 ALS. *N. Engl. J. Med.* **2023**; 388:1044-1053.
- 186. U.S. Food and Drug Administration.** FDA approves treatment of amyotrophic lateral sclerosis associated with a mutation in the SOD1 gene. *FDA News*, **2023**.
- 187. Reuters.** European Commission grants marketing approval to Biogen's ALS drug. *Reuters Health News*, **2024**.
- 188.** Rethinking antisense oligonucleotide therapeutics for amyotrophic lateral sclerosis. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* **2023**.

189. **Prometheus CU.** Promising ALS Therapy Moves Closer to Clinic. *Columbia Med. News*, **2020**.
190. **News GE.** Several ALS Patients See Remarkable Response to ASO Treatment. *G. E. N.*, **2025**.
191. **Today AN.** Discontinued therapy BIIB078 not effective in ALS, trial data show. *ALS News Today*, **2024**.
192. **Cedarbaum JM.** The ALSFRS-R: A revised ALS functional rating scale that incorporates assessments of respiratory function. *J. Neurol. Sci.* **1999**; 169:13-21.
193. **Kaufmann P.** The ALSFRS predicts survival time in an ALS clinic population. *Neurology* **2004**; 63:372-373.
194. **Tankisi H, Cengiz B, Howells J, Samusyte G, Koltzenburg M, Bostock H.** Short-interval intracortical inhibition as a function of inter-stimulus interval: three methods compared. *Brain Stimulat.* **2021**; 14:22-32.
195. **The jamovi project.** jamovi (Version 2.3.28) [Computer Software]. **2024**.
196. **Team RC.** *A Language and Environment for Statistical Computing*. (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, **2024**).
197. **Breiman, L.** Random forests. *Mach. Learn.* **2001**; 45:5-32.
198. **Tibshirani R.** Regression shrinkage and selection via the lasso. *J. R. Stat. Soc. Ser. B Methodol.* **1996**; 58:267-288.
199. **Charcot JM.** Lectures on the diseases of the nervous system. *Br. Med. J.* **1869**.
200. **Kaufmann P, Mitsumoto H.** Objective markers in ALS: Histopathologic evidence. *Neurology* **2002**.
201. **Eisen A, Swash M, Berg L.** A reappraisal of the role of upper motor neuron pathology in ALS. *Brain*, **2017**.
202. **Carvalho M de, Swash M.** The upper motor neuron in ALS: insights from clinical neurophysiology. *Muscle Nerve*, **2004**.

203. Dharmadasa T, Turner M. Revisiting ALS diagnosis: The modified Gold Coast criteria. *Eur. J. Neurol.* **2024**.
204. Verde F, Calvo A, Chiò A. Neurofilament light chain in ALS diagnosis. *Ann. Neurol.* **2018**.
205. Witzel S, Grosskreutz J. Plasma neurofilaments as ALS biomarkers. *Nat. Rev. Neurol.* **2024**.
206. Dong Y. Serum NFL correlates with disease progression in ALS. *Brain Commun.* **2025**.
207. Abu-Rumeileh S, Parchi P. Inflammatory biomarkers in ALS. *Neurology*, **2020**.
208. Brodovitch T, Renard F. CSF and serum markers of neuroinflammation in ALS. *Front. Neurol.*, **2021**.
209. Benatar M, Katz J, Paganoni S. ALS clinical trials and diagnostic delay. *Lancet Neurol.* **2022**.
210. Thome C, Menon P, Vucic S. Multimodal diagnostic tools in ALS. *NeuroImage Clin.* **2022**.
211. Berardelli A, Inghilleri M, Formisano R, Accornero N, Manfredi M. Stimulation of motor tracts in motor neuron disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **1987**; 50:732-737.
212. Barker A, Freeston I, Jalinous R, Jarratt J. Clinical evaluation of conduction time measurements in central motor pathways using magnetic stimulation of the human brain. *The Lancet* **1986**; 327:1325-1326.
213. Eisen AA, Shtybel W. Clinical experience with transcranial magnetic stimulation. *Muscle Nerve* **1990**; 13:995-1011.
214. Menon P, Kiernan MC, Vucic S. Cortical hyperexcitability is an early feature of ALS and correlates with lower motor neuron dysfunction. *PLoS ONE* **2014**; 9:114059.
215. Vucic S, Kiernan MC. Novel threshold tracking techniques suggest that cortical hyperexcitability is an early feature of motor neuron disease. *Brain* **2006**; 129:2436-2446.
216. Shibuya K, Misawa S, Nasu S, Sekiguchi Y, Mitsuma S, Beppu M, Kuwabara S. Split hand syndrome in amyotrophic lateral sclerosis: Different excitability changes in the thenar and hypotenar motor axons. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **2013**; 84:969-972.

217. **Claus D, Brunhölzl C, Kerling F, Henschel S.** Transcranial magnetic stimulation as a diagnostic and prognostic test in amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurol. Sci.* **1995**; 129:30-34.
218. **Di Lazzaro V, Oliviero A, Profice P, Ferrara L, Saturno E, Pilato F, Tonali P.** The diagnostic value of motor evoked potentials. *Clin. Neurophysiol.* **1999**; 110:1297-1307.
219. **Rossini PM, Rossi S.** Transcranial magnetic stimulation: Diagnostic, therapeutic, and research potential. *Neurology* **2007**; 68:484-488.
220. **Dharmadasa T, Verber NS, Macleod MR, Turner MR.** Systematic review of diagnostic markers in ALS. *Amyotroph. Lateral Scler. Front. Degener.* **2020**; 21:1-10.
221. **Tankisi H, Pugdahl K, Rasmussen M.** Transcranial magnetic stimulation as a diagnostic tool in amyotrophic lateral sclerosis. *Clin. Neurophysiol.* **2021**; 132:387-396.
222. **Civardi C, Schieppati M, Cantello R.** The diagnostic role of TMS in amyotrophic lateral sclerosis: Current evidence and future perspectives. *Clin. Neurophysiol. Pract.* **2019**; 4:202-210.
223. **Vucic S, Cheah BC, Kiernan MC.** Defining the mechanisms that underlie cortical hyperexcitability in amyotrophic lateral sclerosis. *Exp. Neurol.* **2009**; 220:177-182.
224. **Schulte-Mattler WJ, Trillenber P, Hopf HC.** The influence of the coil type and stimulation intensity on the central motor conduction time (CMCT) using magnetic stimulation. *Electromyogr. Clin. Neurophysiol.* **2001**; 41:421-424.
225. **Mills KR, Nithi KA.** Peripheral and central motor conduction in amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurol. Sci.* **1997**; 159:82-87.
226. **Triggs WJ, Beri S, Crosson B.** Motor evoked potentials as indicators of disease progression in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann. Neurol.* **1999**; 46:801-803.
227. **Ziemann U, Tergau F, Netz J, Hömberg V.** Delay in motor cortex inhibition in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* **1997**; 49:1292-1297.
228. **Tankisi H, Andersen H, Fuglsang-Frederiksen A.** Phenotype-dependent SICI alterations in ALS subtypes. *J. Neurol.* **2025**; 272:123-132.
229. **Pagani M, Chiò A, Valentini MC, Öberg J, Nobili F, Calvo A, Cistaro A.** Functional pattern of brain FDG-PET in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* **2014**; 83:1067-1074.

230. Van Laere K, Vanhee A, Verschueren J, De Coster L, Driesen A, Dupont P. Value of 18Fluorodeoxyglucose-Positron-Emission Tomography in ALS: A Prospective Study. *JAMA Neurol.* **2014**; 71:553-561.
231. Van Weehaeghe D, Ceccarini J, Delva A, Robberecht W, Van Damme P, Van Laere K. Prospective Validation of 18F-FDG Brain PET Discriminant Analysis Methods in ALS. *J. Nucl. Med.* **2016**; 57:1238-1243.
232. Tondo G, Zoccolella S, Termoz L. Altered brain metabolism only in the ALS group with abnormal MEPs. *Neurobiol. Dis.* **2024**; 199:106579.
233. Senda J. Structural changes in ALS detected by voxel-based morphometry. *J. Neurol.* **2017**.
234. Bhattarai D. Cortical thinning in ALS: a surface-based morphometry study. *NeuroImage Clin.* **2023**.
235. Kocar TD, Behler A, Hensel L, Müller HP, Kassubek J. Voxel-based MRI analyses in ALS subtypes. *NeuroImage Clin.* **2021**; 30:102625.
236. Jokic C. Radiomics in neurodegeneration: current applications and future directions. *NeuroImage*, **2023**.
237. Lambin P. Radiomics: extracting more information from medical images using advanced feature analysis. *Eur. J. Cancer*, **2012**.
238. Cavaliere C. Radiomic features of motor cortex in ALS. *Eur. J. Neurol.* **2024**.
239. Parnianpour L. Radiomic analysis for ALS phenotyping. *J. Neuroimaging*, **2024**.
240. Shi Y. Radiomic biomarkers in ALS using T1-weighted imaging. *NeuroImage Clin.* **2024**.
241. Yuan L. Machine learning and radiomics for ALS diagnosis. *J. Magn. Reson. Imaging*, **2025**.
242. Ta D. Multimodal MRI and 18F-FDG PET biomarkers of upper motor neuron degeneration in amyotrophic lateral sclerosis. *Hum. Brain Mapp.* **2023**; 44:265-275.

243. **Lo Russo N.** Sensitivity mapping in ALS using susceptibility-weighted imaging. *Brain Imaging Behav.* **2023**.
244. **Miella C. &** Medulla oblongata atrophy in ALS: A shape analysis study. *Neurodegener. Dis.* **2022**.
245. **Khamaysa A.** Geometric alterations in brainstem in ALS. *Brain Struct. Funct.* **2023**.
246. **Christidi F.** Motor and extra-motor grey matter atrophy in ALS. *NeuroImage Clin.* **2018**.
247. **Rajagopalan V.** Fractal dimension changes in ALS. *Brain Res.* **2013**.
248. **Agosta F, Canu E, Valsasina P, Riva N, Prella A, Comi G, Filippi M.** Divergent brain network connectivity in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol. Aging* **2018**; 67:1-8.
249. **Kassubek J, Pagani M.** Imaging in amyotrophic lateral sclerosis: MRI and PET. *Curr. Opin. Neurol.* **2019**; 32:617-626.
250. **Behler A, Schmidt R, Otto M, Kassubek J.** Radiomics in ALS: Advanced MRI texture analysis for disease monitoring. *Front. Neurol.* **2023**; 14:1152123.
251. **Kocar T.** VBM and SBM findings in ALS patients. *Front. Neurol.* **2021**.
252. **Wittstock M, Großmann A, Witt TN, Hermann A, Benecke R.** A combined DTI and TMS approach to evaluate upper motor neuron integrity in ALS. *Front. Neurol.* **2020**; 11:52.
253. **Thome C, L'opez JD, Turner MR.** Multimodal classification of ALS using structural, connectivity and dynamic functional brain features. *Hum. Brain Mapp.* **2022**; 43:1186-1200.
254. **Mondesert B.** Neuroimaging biomarkers in ALS: novel insights from multimodal data. *J. Neurol.* **2025**.
255. **Turner MR, Hammers A, Al-Chalabi A, Shaw CE, Andersen PM, Brooks DJ, Leigh PN.** Distinct cerebral lesions in sporadic and 'D90A' SOD1 ALS: studies with [11C]flumazenil PET. *Brain* **2005**; 128:1323-1329.
256. **Menon P, Bae JS, Wang Y, Vucic S, Kiernan MC.** Cortical hyperexcitability is an early feature of ALS. *Ann. Neurol.* **2020**; 88:1103-1113.