

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

115009

**AMYOTROFİK LATERAL SKLEROZDA
MOTOR ÜNİTE KAYBININ JİTTER
ANORMALLİĞİYLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

DR. GÜLSÜM SEMİHA KURT

115009

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. REHA KURUOĞLU

ANKARA – 2002

TEŞEKKÜR

Bu çalışmayı ilgilerinize sunarken uzmanlık eğitimim ve tez çalışmamın her aşamasında yakın ilgi ve desteğini gördüğüm değerli hocam Prof. Dr. Reha Kuruoğlu'na en derin şükranlarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim sırasında yakın ilgi ve desteklerini gördüğüm değerli hocalarımız Prof. Dr. Ceyla İrkeç , Prof. Dr. Ali İhsan Baysal , Prof. Dr. Erhan Bilir , Doç. Dr. Ayşe Bora Tokçaer , Uzm.Dr. Bijen Nazlıel'e teşekkür ederim.

Ayrıca tanımaktan ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum , dostça yardımlarını gördüğüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve nöroloji kliniği personeline teşekkür eder , başarılar dilerim.

Dr. Gülsüm Semiha Kurt
Ankara 2002

İÇİNDEKİLER

Konu Başlıkları	Sayfa No
I. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
II. GENEL BİLGİLER	
A. Motor Nöron Sendromları	
a) Spinal Muskuler Atrofi.....	3
b) Amyotrofik Lateral Skleroz.....	4
Progressif Muskuler Atrofi.....	7
Progressif Bulber Palsi.....	8
Primer Lateral Skleroz.....	8
Monomelik Amyotrofi.....	9
B. Motor Nöron Sendromlarında EMG.....	11
C. Motor Nöron Sendromlarında TLEMG.....	12
D. Motor Nöron Hastalıklarında saptanan TLEMG bulguları.....	16
E. Motor Nöron Sendromlarında Akson Sayımı.....	20
III. GEREÇ VE YÖNTEM	
A. Hastalar.....	23
B. Kas Gücü Ölçümleri ve Fonksiyonel Skorlama.....	24
C. Tek Lif EMG.....	26
D. Motor Ünite Sayımı.....	30
E. İstatistiksel Analiz.....	30
IV. BULGULAR	
A. Semptom Süresi , Kas Gücü ve Fonksiyonel Skorlama.....	31
B. Tek Lif EMG.....	32
C. Motor Ünite Sayımı.....	41
V. EKLER.....	45
VI. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	48
VII. ÖZET.....	54
VIII. SUMMARY.....	55
IX. KAYNAKLAR.....	56

I. GİRİŞ VE AMAÇ:

Amyotrofik Lateral Skleroz (ALS) patolojik olarak , spinal kordda motor nöronların dejenerasyonu ve kas liflerinde buna sekonder denervasyonla karakterizedir. Bu denervasyon halen fonksiyon gören motor ünitlerden aksonal filizlenme yoluyla olan reinnervasyon tarafından kısmen kompanse edilir. Denervasyonu kompensasyon için gelişen reinnervasyon o kadar etkili olur ki kas güçsüzlüğü gelişmeden ön boynuz hücrelerinin %30 - 50 kadarı dejenere olabilir (29 , 44). Bu nedenle hastanın kas gücü ve diğer elektrodiagnostik incelemeleri ALS'de motor ünite kaybını yeterli olarak yansıtamaz (6).

Hastalığın erken dönemlerinde sinir iletim çalışmalarında birleşik kas aksiyon potansiyellerinin (BKAP) amplitüdlerinde azalma olmaz. İğne EMG'sinde bu dönemde değişiklikler saptanabilir fakat iğne EMG'si subjektiftir ve verilerin nicelleştirilmesi güçtür. Motor ünite mikrofizyolojisini inceleyen ve nicel bir yöntem olan tek lif EMG (TLEMG) ile motor nöron sendromlarında jitterde uzama , değişik oranlarda nörojenik ve nöromuskuler blok ve lif yoğunluğunda artma saptanabilir. Hızlı gelişenlerde jitterde daha belirgin anormallikler bildirilmişken , yavaş seyirlielerde lif yoğunluğundaki artışın öneminden bahsedilmiştir (28).

Swash ve Schwartz motor güç azaldıkça jitter ve blok fenomeninin arttığını söylemişlerdir(25 , 33). Buna karşın Daube TLEMG incelemesinin anormalliğe çok duyarlı olduğundan , anormal jitterle hastalığın prognozu arasında korelasyon olmadığını , BKAP amplitüdü küçülmesinin bu konuda daha iyi bir gösterge olduğunu savunmuştur (11).

Hereditör motor nöron sendromlarında genellikle yavaş bir seyir izlenmekle birlikte akkiz olanların seyrini başlangıçta kestirmek zordur. En hızlı seyirli ve ölümcül olan Amyotrofik lateral sklerozis (ALS)' de bile hızlı kötüleşme gösteren olguların yanında , yavaş ilerleyen hatta güçsüzlüğün artmasının durakladığı hastalara rastlanmaktadır. Hastalığın doğal seyrini en iyi yansıtan laboratuvar incelemesinin motor ünite sayımı (MUNE) olduğu bildirilmiştir (6).

Bu çalışmada ALS olgularında jitter ölçümüyle birlikte motor ünite sayımı yapılmıştır. Motor ünite sayımı çeşitli yöntemlerle yapılmakta ancak en iyi bilinen McComas yöntemi özel bir yazılım programı gerektirmektedir. Diğer yöntemlerinde çeşitli uygulama güçlükleri bulunmaktadır. Amacımız daha standart ve güvenilir bir ölçüm sonucuyla saptanan jitter anormalliğinin , hastalığın ağırlığı ve prognozu belirlemesinin mümkün olup olmadığını saptamaktır. Biz daha önce yapılmamış bu karşılaştırmayı yaparak :

- 1) Jitter anormalliğinin motor ünite sayımıyla ilişkisini ,
- 2) Jitter anormalliğinin ALS olgularında motor güç ve fonksiyonel skorlarla ilişkisini ,
- 3) Lif yoğunluğunun güç , fonksiyon ve MUNE ile ilişkisini ,
- 4) MUNE'nin ve bu ölçüm sırasında bakılan yüzeyel motor ünite aksiyon potansiyelinin (sMUP) motor güç ve fonksiyonla ilişkisini inceledik.

İyi bir ilişki bulunması halinde günlük elektrodagnostik kullanımda daha çok yer alan jitter ölçümünün , ALS hastalarında hastalığın doğal seyrini önceden tahmin etmesinin mümkün olacağını düşündük.

II. GENEL BİLGİLER:

Motor Nöron Sendromları:

Motor Nöron Hastalığı üst ve/ veya alt motor nöronların innerve ettiği ekstremiteler ve bulber kaslarda seçici bir fonksiyon kaybının olduğu hastalıkları bir şemsiye altında toplayan en iyi kavramdır. Bazı motor nöron hastalıkları ilk olarak 19. yy'da tanımlanmıştır. Bu tanımlamalar daha sonra pek çok kez gözden geçirilmiştir. Birkaç motor nöron hastalığı kalıtsal olmasına rağmen ancak çok azında alta yatan genetik defekt ya da biokimyasal anormallik saptanabilmiştir (10). Bu hastalıkların esas patoloji alanı , kalıtım ve klinik tutulumunu içeren sınıflama Tablo I'de gösterilmiştir (37).

Motor nöron hastalıkları arasında en sık görülen formlar Spinal Musküler Atrofi (SMA) ve sporadik Amyotrofik Lateral Skleroz (ALS)' dur.

SMA : Saf alt motor nöron tutulumuyla karakterize, her ırk ve her coğrafi bölgede oldukça sık görülebilen bir hastalıktır. SMA'nın tanımlanan farklı formlarının birlikte insidansı 6000-10000 yeni doğanda birdir. Otozomal resesif (OR) çocukluk dönemi proksimal SMA'yı ilk kez Werdnig 1891'de yaklaşık 10 ay civarında başlayan ve 6 yaşından önce ölümle sonuçlanan iki kardeşle tanımlamıştır. Hoffman 1894'de aynı ailede etkilenmiş 4 kişiden bahsetmiştir. Hem Werdnig hem de Hoffman'ın hastalarında otopside anterior boynuz hücrelerinde dejenerasyon saptanmış ve santral sinir sistemindeyse tutulum ya çok az ya da hiç tespit edilmemiştir (35).

Tip 1 SMA'nın güncel sınıflamasında (SMA'nın neonatal formlarının eşdeğeri olarak tarihsel süreç içinde Werdnig Hoffman Hastalığı kullanılmaya başlamıştır)

güçsüzlük 6. aydan önce başlar. Vakaların anlamlı bir kısmında başlangıç intrauterindir ve anneler 3. trimesterde fetal hareketlerde azlık tarif ederler. Etkilenen bebekler hipotoniktir ve asla yardımsız oturamazlar. Üst ekstremitelerden çok alt ekstremiteler , distal kaslardan çok proksimal kaslar etkilenir. Bulber tutulumun delilleri genellikle vardır ve bu erken beslenme problemlerine yol açabilir. Solunum kaslarındaki güçsüzlük nedeniyle 2 yaşından önce solunum yolu enfeksiyonundan ölüm kaçınılmazdır (35).

TİP 2 SMA'lı çocuklar doğumda normaldir fakat asla ayakta durmayı başaramazlar. Güçsüzlüğün dağılımı Tip 1 SMA'ya benzer şekildedir. Prognoz solunum kaslarının tutulma derecesine bağlıdır ve çok az hasta adolosan sonrası döneme kadar yaşayabilir. Tip 3 SMA'da başlangıç yaşı değişkendir. Çocuklar ayağa kalkabilir ve sıklıkla yürümeyi başarabilirler. Fonksiyonel durumda kötüleşme yavaştır ve çoğu hastada yaşam süresi normal olabilir. Bu hastalığın en hafif formu bazen Tip 4 olarak adlandırılır. Başlangıç yetişkin dönemindedir. Semptomlar başladıktan onlarca yıl sonra da halen hareket yeteneği korunmuştur. Hastalığın şiddetinin farklı olmasına rağmen SMA'nın tüm formları diğer nöromusküler hastalık formlarından ayrılabilir. Güçsüzlük daima simetriktir. DTR kaybı, hipotoni ve kas fasikülasyonları eşlik eder. Fasiyal kas tutulumu yoktur ve diafram korunmuştur. Duyu fonksiyonlarında anormallik yoktur.

ALS : Tüm motor nöron hastalıklarından en sık görüleni sporadik ALS'dir. ALS'nin nedeni ya da tedavisi bilinmemektedir. Üst ve alt motor nöronların progressif dejenerasyonu ile giden ölümcül bir hastalıktır. İlk olarak 1865 ve 1874 yılları arasında

Charcot tarafından tanımlanmıştır. Bu durum Fransa'da "Charcot Hastalığı" olarak adlandırılmasına yol açarken genelde İngilizce konuşan ülkelerde Charcot'un önerdiği "Amyotrofik Lateral Skleroz = ALS" kavramı kullanılmaktadır (1).

ALS'li hastaya en akılcı yaklaşım her şeyden önce doğru tanının konması ile başlar. ALS klinik bir tanıdır. Tanı için üst ve alt motor nöron tutulumunun delilleri, ilerleyici bir seyir ve bu klinik görünümü açıklayabilecek diğer bir durumun dışlanması gereklidir. 1990 yılında Dünya Nöroloji Federasyonu (DNF) El Escorial Kriteri adı ile anılan ALS tanımlaması ve sınıflamasını yapmıştır (34) .

DNF kriterleri; kesin , muhtemel , mümkün ve şüpheliyi içeren farklı düzeylerde ALS tanısına izin verir. Güncel klinik çalışmalarda, DNF kriterlerinden kesin ve muhtemel ALS tanısı gereklidir. Kesin ALS tanısında bulber bölge ve en az iki spinal bölgede ya da üç spinal bölgede (servikal, torakal ve lumbosakral) hem üst hem de alt motor nöron belirtileri gereklidir. Muhtemel ALS tanısı içinse en az iki bölgede hem üst hem alt motor nöron işareti (üst motor nöron belirtileri alt motor nöron belirtilerinin rostralinde olmalıdır) gerekir. DNF kesin ve muhtemel ALS tanı kriterlerinin tümünün karşılanması ilerlemiş hastalarda bile güç olabilir. Örneğin bulber, servikal ve torakal bölgelerde belirgin alt motor nöron tutulumlu hastanın, alt ekstremitelerinde spastisite ve babinski işareti varsa, üst motor nöron işaretleri alt motor işaretlerinin rostralinde olmadığı için muhtemel ALS tanısını karşılamaz. Postmortem bulguları, klinik bulgularla korele eden bir çalışmada ALS'den ölen hastaların %25'inin DNF kesin ve muhtemel ALS tanı kriterlerini karşılamadığı gözlenmiştir. Kısacası eğer hastalar, hastalığın erken evrelerinde tanı alacaksa tanı

kriterleri daha az kısıtlayıcı olmalıdır. Bazı otörlere göre eğer alternatif durumlar dikkatlice göz önüne alınır, uygun nörolojik görüntüleme ve sinir iletim çalışmalarıyla değerlendirilirse daha az yaygın üst ve alt motor nöron belirtileriyle tanı konulabilir. rh CNTF (Recombinant Human Cliary Neurotrophic Factor) ALS için klinik çalışma grubunun tanı kriterlerine göre en az bir bölgede üst motor nöron işareti (bulber, servikal ya da lumbosakral) ve en az iki ekstremitede alt motor nöron işareti ve hastalıkda progresyonun tanımlanması yeterli görülmüştür . Bu çalışmada üst motor nöron belirtileri ;ekstensör plantar cevap, spastisite, artmış patolojik refleksleri içerir. Artmış patolojik refleksler; klonus, reflekslerde horizontal (addüktör refleksin karşıya geçmesi) ya da vertikal (parmak fleksörlerinden bisepse doğru) yayılma ya da Hoffman işaretidir. Klonus ya da yayılma olmaksızın canlı refleksler güçsüz ya da atrofik ekstremitede bile üst motor nöron belirtisi olarak kabul edilmemiştir. Bulber bölge için üst motor nöron işaretleri;hiperaktif öğürme refleksi, hiperaktif çene refleksi, emosyonel labilite ve spastik disfoniye içerir. Hızlı yavaş değişken dil hareketleri eğer dilde atrofi ve fasikülasyon yoksa pseudobulber üst motor nöron tutulumu olarak kabul edilmiştir. Bu çalışmada atrofi ve fasikülasyonun klinik belirtileri bu bulgular kimi zaman subjektif ve kullanılmama ya da saf üst motor nöron lezyonlarında da oluşabileceğinden dolayı alt motor nöron tutulumunun delili olarak kullanılmamıştır. Bu kriterlerin yerine iki ekstremitenin her birinde en az iki kasta fibrilasyon potansiyeli alt motor nöron tutulumunun objektif delili olarak kullanılmıştır (24).

Tan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadaysa (36) ALS için klinik tanı kriteri olarak en az 6 ay duyu kaybı olmaksızın, en az bir ekstremitede ilerleyici güçsüzlük (baş bir ekstremitede) ve klinik olarak güçsüz kasda artmış refleks; elektrofizyolojik olarak güçsüz kasda fibrilasyon, fasikülasyon;güçsüz kasda MÜP rekrütmanında azalma, BKAP azalmadıkça normal motor iletim hızı (ki bu vakalarda motor iletim hızı normalin alt sınırının %80'inden fazla olmalıdır) kriterleri kullanılmıştır .

ALS'de monomelik başlangıçlar çoğu kez servikal veya lomber radiküler hastalıklarla karışabilir. Bu nedenle orta yaşlı bir hastada monomelik bir kas parazisi ya da atrofisi halinde ALS'de akla getirilmelidir. Hangi şekilde başlarsa başlasın ALS temelde klinik bir tanıdır ve olguların %80'inde eninde sonunda klasik anlamda üst ve alt motor nöron tutuluşunun klinik belirtileri birlikte görülür.

ALS tanısı için geliştirilen tüm bu kriterler pratikte kimi zaman yetersiz kalmaktadır. Bunun temel nedeni hastalığın başlangıcında genellikle bulguların tanı için yetersiz, silik ve asimetrik olmasından kaynaklanmaktadır.

Progressif Muskuler Atrofi (PMA) :Kadınlardan daha çok erkeklerde görülür. Bu oran 3.6/1'dir. PMA, hastaların yaklaşık yarısında intrinsik el kaslarında simetrik (bazen asimetrik) güçsüzlükle başlar. Yavaşça kasların proksimaline ilerler. Daha seyrek olarak güçsüzlük uyluk ve baldırda da başlayabilir ve nadiren ekstremitelerin proksimali distalden daha önce etkilenir. Daha genç hastalar daha iyi seyirlidir. Klinik olarak hiç bir piramidal tutuluş belirtisi göstermeyen yani saf ön boynuz motor nöron tutuluşunun belirgin olduğu hastalarda tanı sorunu vardır. Diğer herediter ve akkiz progressif kas atrofi olgularla karışabilirler. En çok da lenfoma gibi malignitelerle

giden karsinamatöz nöropati, heksozaminidaz A eksikliği, postpolio sendromu, inklüzyon cismi myoziti ve bazende multifokal motor nöropati ile karışabilir. Esas olarak PMA, immün aracılı motor nöropatiden (özellikle GM 1 gangliozidlere karşı IgM anikorlarının olduğu paraproteinemiler) ayırdedilmelidir. EMG'de fokal iletim bloğu ya da duysal sinir anormalliklerinin varlığında bu bulgular motor nöron hastalığından çok nöropatiye bağlanmalıdır. İyi alınan bir öykü, ayrıntılı bir klinik muayene ve EMG ile bu olguların çoğu ayırt edilebilir. Tüm bunlara rağmen bazı ALS olgularında hasta ölene dek piramidal bulgu eklenmez. Ancak otopside subklinik piramidal sistem tutuluşu saptanabilir (13).

Progressif Bulber Palsi :Alt beyin sapı motor nukleuslarından innerve kasların güçsüzlüğü ilk ve en belirgin semptomdur. ALS olgularının %25'i bu şekilde başlamaktadır. Erken dönemde telaffuzda güçlük olur. Dilde r, n, l ; dudakta b, m, p, f ; diş için d, t ;damak için k, g harflerinin telaffuzunda zorluk olur. Dizartirin yanısıra disfoni, disfaji, spastik gülme ve ağlamalarda görülebilmektedir. Bu nedenle hastaların önemli bir kısmı kulak burun boğaz doktorları ve gastroenterologlara başvurur. Bu sistemlere ait pek çok gereksiz tetkikten sonra nörologlara gönderilirler. Bu olgulardaki tanı gecikmesi diğerlerine göre çok daha önemlidir. Çünkü progressif bulber felç ile başlayan hastalarda yaşam süresi çok daha kısadır (13).

Primer Lateral Skleroz (PLS) :Nasıl PMA, ALS'nin saf alt motor nöron versiyonu ise PLS'de saf üst motor nöron versiyonudur. Az bir kısmı yaşam boyu bu tabloyu korur ve sporodik ALS klinik boyutlarına ulaşmaz. Spastik parazinin en sık nedeni multiple sklerozdur. MRI'dan önce PLS tanısından pek çok klinisyen

kaçmaktayken günümüzde MRI orta yaştın spastik parazisinin ayırıcı tanısında anahtar rolü oynamaktadır. Prevalansı hakkındaki bilgiler yetersiz olmasına rağmen motor nöron hastalığının %5'inden daha azını oluşturmaktadır (42).

Younger ve arkadaşlarının (43) PLS tanımına göre; aile öyküsünün olmaması, diğer nörolojik hastalıklar olmaksızın progressif yürüme bozukluğu, hiperaktif refleks, piramidal semptomların varlığı ;serebeller belirtilerin , alt motor nöron bozukluğunun klinik işaretlerinin ve duyu kaybının yokluğu gereklidir. Uygun laboratuvar incelemeleriyle multiple skleroz ve servikal patolojiler dışlanmalıdır. Rutin EMG ile alt motor nöron hastalığına ait belirti saptanmamalıdır. Adrenolökodistrofiyi dışlamak için çok uzun zincirli yağ asitleri normal olmalıdır.

Monomelik Atrofi (Amyotrofi) : Hirayama ve arkadaşlarının 1959'da ilk kez tanımladığı monomelik atrofide ise üst ekstremitelerden birinin distal kaslarının progressif zayıfladığı ve güçsüzlüğün geliştiği, 1-2 yıl içinde durağan hale gelen bir durum sözkonusudur. Bu durum daha çok erkeklerde görülür. Genellikle tek taraflıdır. Karşı tarafta subklinik anormallik izlenebilir. Belirtiler soğukta artar. Sıklıkla etkilenmiş parmaklarda tremor vardır. Sinir ileti hızları normaldir. İğne EMG'sinde etkilenmiş kaslarda kronik nörojenik değişiklikler görülür. Duyu anormalliği yoktur. Bir ekstremitenin proksimal kaslarını veya bir alt ekstremitenin baldır ve uyluk kaslarını tutan benzer bir formuda tanımlanmıştır (13).

Tablo I : Motor Nöron Hastalıklarında Ayırıcı Tanı**I)Üst Motor Nöron Sendromları**

- A)Kalıtsal :Hereditör Spastik Parapleji
 Adrenomyelo nöropati
 Diğerleri (Heksozaminidaz A Yetmezliği , Machado -Joseph Hastalığı)
- B)Akkiz :Primer Lateral Skleroz
 Progressif Pseudobulber Palsi
 Hepatik Myelopati
 Tropikal Spastik Paraparazi
 Nörosifiliz
 Neoplazma
 Travma
 Vaskülit
 Toksin
 Diğerleri (Parkinson Hastalığı, Creutz.-Jacop Hastalığı)

II)Alt Motor Nöron Sendromları

- A)Kalıtsal :a)Spinal Musküler Atrofi :Tip1-Akut İnfantil (Werdnig Hoffman)
 Tip2-Geç İnfantil
 Juvenil(Kugelberg Walender)
 Kronik Çocukluk SMA
 Tip 3 Adult
 Diğerleri

- b)Bulber Palsi :
 Juvenil : Fazio Lando
 Violetta
 Bulber tutulumlu SMA Tip1
 Bulber tutulumlu SMA Tip2
 Adult : Hereditör kronik progressif palsi
 Bulber familyal ALS

c)Heksozaminidaz A Eksikliği**d)Diğerleri :Spinocerebellar Dejenerasyon,Hungtinton,Machado Joseph Hastalığı,Hereditör Spastik****Paraplejide ön boynuz hücre dejenerasyonu**

- B)Akkiz :a)Akut : Akut anterior poliomyelit
 Polio ve diğer enterovirüsler
 b)Kronik :Progressif Musküler Atrofi
 Postpolio Musküler Atrofi
 GM1 Antikorları ile Multifokal Motor Nöropati
 Fokal ya da Monomelik Amyotrofi
 Diğerleri (Parkinson vs. durumlarda görülen ön boynuz hücre dejenerasyonu)

111)Üst ve Alt Motor Nöron Sendromları :

- A)Kalıtsal : Familyal ALS
 Heksozaminidaz A Eksikliği
- B)Akkiz : Sporadik ALS
 Guamanian ALS
 Guamanian-Parkinson-Demans Kompleksi ve diğerleri
 Motor nöron hastalığının Madras paterni
 ALS benzeri sendromlar
 Tiroid hastalıkları
 Hiperparatiroidizm
 Disproteinemiler
 Neoplazmlar
 Postradyasyon

Motor Nöron Sendromlarında EMG:

ALS tanısı koyduracak herhangi bir görüntüleme yöntemi veya biokimyasal, elektrofizyolojik, patolojik bir laboratuvar bulgusu yoktur. Tüm laboratuvar bulguları klinik verilerle birlikte değerlendirilir. EMG, ALS klinik tanısını doğrulamada en önemli testtir. Normal sinir iletim çalışması ve yaygın aktif denervasyonun tipik bulguları olmaksızın çoğu klinisyen ALS tanısı koymak istemez . Tedavi araştırma protokollerinde ALS'nin klinik ve laboratuvar delilleri gerekli olduğundan, bu hastalar çalışmalara da alınamamaktadır.

1957'de Lambert'in teklif ettiği kriterler daha sonraki çalışmalarda, ALS tanısı için EMG kriterleri olarak genişletilmiştir. Lambert'in kriterleri şunlardır (17):

1)Aktif denervasyonun delilleri : Üst ve alt ekstremitelerde ya da ekstremiteler (üst ya da alt) ve bulber kaslarda fibrilasyon ve fasikülasyon potansiyelleri

2)Normal duyu sinir iletim çalışmaları

3)BKAP amplitüdü çok azalmadıkça normal motor iletim çalışmaları -ki bu vakalarda iletim hızı o sinir için ortalamanın %70'inin altına düşmez.

4)Rekrutmanda azalma ile MÜP reinnervasyonunun delilleri

EMG'deki Lambert kriterlerinin tümü hastalığın ciddiyetinden dolayı olmazsa olmaz kabul edilmesine rağmen yine de hastaların 1/3'ünden fazlası bu kriterleri karşılamamaktadır. Bu nedenle Behnia ve arkadaşları Lambert'in kriterlerini modifiye etmişlerdir. Onlar motor iletim çalışmaları ya da F dalga latansı sonuçlarını değerlendirirken BKAP amplitüdlerinin çok azalması gerekliliğini (normal ortalamanın %30'undan az ya da normal limitin %50'sinden az) dikkate almadılar.

Median sinir BSAP amplitüdlerinde azalmanın aşırı yorumlanmasından sakındılar. Yaşlı hastalarda da BSAP azalmasını, bu yaş grubunda normal değerler tam olarak saptanmadığı için, daha geniş yorumladılar. Yaygın aktif denervasyon yoksa ; geniş ve sıklıkla polifazik MÜP ile rekrutmanda azalma (kronik denervasyon), eğer sinir iletimleri normalse denervasyon ile kompensatuar reinnervasyonun delili olarak kabul edildi. Bu durumlarda torasik paraspinal kasların değerlendirilmesinin faydalı olabileceği düşünüldü fakat bu çok az hasta grubunda uygulandığı için faydalılık oranı yorumlanamadı. Etkilenmiş ekstremitelerde kas biopsisi yapılmasının , 3. ekstremitelerde aktif denervasyonun varlığını gösterdiği düşünüldü. Onlar modifiye kriterlerin kullanımıyla tanı konulamama oranını %38'den %27'ye indirdiklerini bildirdiler. Yine de ALS tanısında modifiye kriterlerin kullanımında dikkatli olunmalıdır. Çünkü etkilenmemiş ekstremitedeki kronik denervasyon diğer ekstremitelerdeki akut değişikliklerle bağlantısız olabilir. Bunun yanısıra kas biopsisinde yeni denervasyon bulguları lokal olaylardan kaynaklanabilir ve EMG'de saptanan yaygın denervasyon ile eş anlamlı değildir. Tüm bu nedenlerle Behnia ve arkadaşları modifiye kriterlerin yalnızca nöromuskuler hastalıklar konusunda deneyimli hekimlerce kullanılması gerektiğine karar vermişlerdir. Ayrıca modifiye kriterlerin kullanılması halinde bile ilk prezentasyonda %27 hasta tanınamaktadır. (3).

Motor Nöron Sendromlarında TLEMG :

Motor nöron hastalığında klasik EMG'nin yanısıra tek lif EMG 'ninde önemli bir yeri vardır. TLEMG motor nöron hastalıklarında motor üniten fonksiyonel durumunun belirlenmesi , reinnervasyonun etkinliği ve yaygınlığının gösterilmesi ve

nöromuskuler fonksiyon stabilitesinin derecesinin belirlenmesinde kullanılabilen bir testtir (31).

TLEMG tek bir kas lifinin potansiyelini ayırd ederek kayıtlama yapabilen bir tekniğin kullanıldığı elektromyografidir. Yeni sayılmayacak bir teknik olmasına rağmen zaman alması, hasta kooperasyonu gerektirmesi ve deneyimli uygulayıcıya gerek olduğundan fazla yaygınlaşamamıştır.

25 mikrometre çapında kayıt yüzeyine sahip tek lif elektroduyla ve uygun frekans aralığı kullanıldığında tek bir kas lifinin potansiyelini, başka liflerin potansiyellerinden etkilenmeksizin kaydetmek mümkündür. Bu potansiyele tek lif aksiyon potansiyeli denir. Bu potansiyeller düzgün ve bifaziktir. Frekans sınırı içinde potansiyelin şekli değişik olabilir. Potansiyelin pozitif fazının amplitüdü , negatif fazının amplitüdünden %20 daha azdır. Amplitüd, elektrodun lif mesafesine uzaklığına bağlıdır. Potansiyelin total süresi bir msn'den azdır ve yükselme zamanı 75-300 mikrosaniye arasında değişir. Potansiyelin sesi tiz ve gevrekli (22).

İstemli kası sırasındaki (volanter) TLEMG'de, incelenecek kasa tek lif iğnesi dik olarak sokulur ve istemli kası yaptırılır. Hafif kası sırasında, amplitüdü 200 mikrovolt, yükselme zamanı 300 mikrosaniyenin üzerinde olan, sesi tiz ve çıtırtı şeklinde gelen potansiyeller inceleme için kabul edilir. En kolay inceleme ekstensör digitorum komunis ve orbikularis oküli kaslarında yapılır. Nöromuskuler ya da aksonal iletim bloğu, lif yoğunluğu gibi parametreler için tek inceleme yöntemidir. Jitter ölçümü içinse bir seçenektir.

Uyarılmış TLEMG, istemli aktivasyon yöntemiyle TLEMG'ye göre daha yeni bir tekniktir. Uyarım intramuskuler aksonal elektrik stimülasyonu şeklinde yapılır. Uyarıcı elektrodlerden katod incelenecek kasın sıklıkla proksimalde bir noktasına sokulur. 50 mikrosaniye genişliğinde çok küçük akımlar uygun frekansa (sıklıkla 4/sn) verilerek kas uyarılır. Hareket gözlenir ya da kasılma elle hissedilirse 2-2,5 cm uzaklığa kaydedici elektrod , istemli aktivasyon yöntemindeki uygulamadaki gibi yerleştirilir. İnceleme için her kas seçilebilir. İntamuskuler aksonal uyarımdan başka sinir gövdesi uyarımında yapılabilir. Uyarılmış TLEMG'nin kooperasyon gerektirmemesi ve zaman almaması avantajlarıken ; lif yoğunluk ölçümü için çok uygun olmaması ve blok araştırılamaması dezavantajlarıdır. İstemli aktivasyon yöntemiyle incelemede çok düşük güçte kası istendiğinden esas olarak incelenen lifler küçük motor ünitlere aittir. Uyarılmış incelemede ise böyle bir seçicilik yoktur (12).

Motor son plak işlevinin incelenmesinde jitter ve blok araştırılır. Uyarılmış TLEMG'de jitter, uyaran potansiyel ile kaydedilen tek lif potansiyel arasında geçen sürenin, bir uyarandan diğerine ortalama değişkenliğidir. İstemli aktivasyon yöntemiyle TLEMG'de ise jitter, aynı anda kayıtlanan, aynı motor ünite ait iki tane tek lif potansiyeli arasındaki boşalımdan boşalıma olan zamansal oynamayı ifade eder . Jitter son plak potansiyelinde (SPP) pre ya da post snaptik nöromuskuler ileti anormallikleri sonucu oluşan bozukluğun erken bir göstergesidir. Nöromuskuler ileti anormalliği sonucunda ilk rastlanan belirti SPP'nin amplitüdünün küçülmesine bağlı olarak yükselme zamanında olan gecikmelerdir. Bu durumda aksiyon potansiyeli eşiğine geç ulaşan SPP nedeniyle aksiyon potansiyeli latansında da uzama olur. Bu

şekilde jitter fenomeni ortaya çıkar. Ancak bunun tam tersi olarak , istemli aktivasyon yönteminde elde edilen normalin çok altında küçülmüş bir jitter değerinde anormal olabilir. Bu parçalanmış kas lifini temsil eder ve myopatik süreçlerde izlenir. Normal bireylerde izlenmez.

İstemli aktivasyon yöntemiyle ve uyarılmış TLEMG incelemelerinde jitter değeri olarak ardı sıra farkların ortalaması (mean consecutive difference=MCD) kullanılır. İnter potansiyel interval (İPİ) değeri 3-4 msn'yi aşıyorsa iletimin iyileşmesi fonksiyonu (velocity recovery function=VRF) jitter üzerinde etki göstermeye başlar. Böyle durumlarda jitter değeri olarak sıralanmış farkların ortalaması (mean sorted data difference=MSD) kullanılır. Jitterin normal sınırlarda olup olmadığını anlamak için tek tek değerlerden "bireysel normal üst sınırı "aşanların sayısı ya da ortalama jitterin (en az 3 ayrı iğne noktasından elde edilmiş 20 jitter değerinin ortalaması) "ortalama jitter üst sınırını" aştığı durum patolojik olarak kabul edilir. Ortalama jitter hesabına 10 mikrosaniye altındaki ve 150 mikrosaniye üzerindeki değerler katılmamalıdır. Jitteri yanlış olarak yükseltebilen bir fenomende bimodal jitter (flip flop fenomeni)'dir. İPİ değerinin 1 msn'den daha kısa olduğu durumlarda görülme olasılığı daha yüksektir . Bimodal jitterdeki sorumlu mekanizmalar spekülatifdir.

Aksonda ya da motor son plakda iletim aşırı olarak engellendiğinde potansiyel o noktada söner. Bu da elektrofizyolojik olarak blok ile ifade edilir. Yani blok jitterin en ileri şeklini gösterir. Ardışık sinir uyarımı ve yüzeyel elektrod kayıtlamada dekrement yanıtın TLEMG karşılığıdır. Fakat duyarlılığı ardışık uyarılardan çok daha yüksektir. Nöromuskuler ve aksonal (nörojenik) olmak üzere iki tür blok vardır .

Nöromuskuler blokta birden fazla tek lif potansiyelinin olduğu trasede bir ya da daha fazla trasenin eş zamanlı olmayarak kaybolması söz konusudur (22,32). Aksonal blokta ise sıklıkla, aksondan dallanan bir filizin kavşak noktasında ya da dal üzerinde bir noktada ilettime eş zamanlı kaybolmaları ve görünmeleri izlenir. Her ne kadar nörojenik blok sık görülmesine de myopatilerde son derece nadir ortaya çıkması ve nöromuskuler kavşak hastalıklarında gözlenmediği için denervasyonun gösterilmesinde TLEMG'de en önemli parametredir (22). Nörojenik blok en az 3 potansiyel kaydı mevcut ise tanınabilir. Yalnızca iki kas lifinin kayıtlıldığı durumlarda ise bloğun nöromuskuler ya da nörojenik kökenini ayırmak olası değildir (12). Bu nedenle uyarılmış TLEMG'de blok araştırma olanağı yoktur. Blok, total potansiyel çiftinin bloke olan potansiyel çiftine oranı olarak gösterilir.

Lif yoğunluğu, motor ünite, TLEMG elektroduna 200 mikrometre yakında bulunan kas lifi sayısıdır . Ortalama lif yoğunluğu bir motor üniteye değişik pozisyonlardaki kas lifi sayısını ölçerek ortaya konur. Normalde bu sayı 1 ya da 2'dir. Reinnervasyondan sonra kollateral filizlenme nedeni ile lif yoğunluğu artar. Yani birim alan içine normalden daha fazla sayıda aynı aksondan innerve kas lifi düşer. Lif yoğunluğu motor ünitenin kollateral reinnervasyonunu gösteren en hassas göstergedir .Konvansiyonel iğne EMG'sinde polifazi ve dev MÜP'ler çıkmadan önce izlenir (30).

Motor Nöron Hastalıklarında Saptanan TLEMG Bulguları:

Ön boynuz hücre hastalıkları patolojik olarak kas liflerinin sekonder denervasyonu ile spinal kordda motor nöronların dejenerasyonu ile karakterizedir. Bu denervasyon halen fonksiyon gören motor ünitelerden aksonal filizlenme yoluyla olan

reinnervasyon tarafından kısmen kompanse edilir (39). Denervasyonun erken evrelerinde wallerian dejenerasyondan önce bir dizi faktör nedeniyle kasdan sinire uyarı geçişinde blok olur. Bu faktörler kolin asetil transferaz içeriğinin azalmasından dolayı Ach sentezinde azalma, aktif zonun yıkımından dolayı salınımda azalma ve sinir terminalleri arasında uyarılabilirlikte azalmadır. Bu artmış jittire neden olacaktır. Bu faz genellikle kısadır. Wallerian dejenerasyon gelişince orjinal reseptör alanının dışında extrajunctional reseptörler oluşur. Kas lifi membran parametreleri değişir ve lif hiperaktifleşir. Reinnervasyonun geç dönemlerinde de jitter düzelmekle birlikte tam olarak normale dönüş olmaz. Lif yoğunluğu belirgin olarak artar. Bunun nedeni reinnerve kas liflerinin birbirine yaklaşması yani tip gruplamasıdır.

Ön boynuz hücre hastalıklarında TLEMG bulguları şunlardır:

- 1) Artmış lif yoğunluğu
- 2) Artmış bloklu ya da bloksuz jitter (40)

Yine de hastalığın progresyon hızı , reinnervasyon sürecinin etkinliğine bağlı olarak TLEMG paternleri çeşitli hastalıklar arasında farklı olabilir. Esasen ALS gibi hızlı progressif hastalıklarda tek lif aksiyon potansiyelleri kararsızdır ve sıklıkla bloklu belirgin anormal jitter ve lif yoğunluğunda ılımlı artış vardır . Diğer yandan PMA ya da KWD gibi yavaş ilerleyici hastalıklarda tek lif aksiyon potansiyelleri stabildir. Hafif anormal jitter ile belirgin artmış lif yoğunluğu vardır. Bloklar sık değildir . Daha hızlı süreçlerde motor ünitler etkili kollateral dallanmadan önce ölebilecekleri ya da yaşayan motor nöron yeni filizlenme için hasta ve yeteneksiz olduğundan dolayı lif dansitesi çok artmayabilir. Artmış jitter ve bloğun sıklıkla ALS gibi hızlı progressif

hastalıklarda görülmesi de olasılıkla devam eden denervasyon ve reinnervasyonun göstergesidir ve matür filiz ve motor son plaklarda gelişmenin yetersiz olduğunu gösterir.

ALS: ALS'de TLEMG bulguları bir dizi araştırmacı tarafından bildirilmiştir. TLEMG çalışmalarında lif dansitesi normalin 5 katı artabilir (5). Stalberg ve Sanders test edilen kasların %84'ünde normalden 2 standart sapmadan daha fazla lif dansitesi bildirdiler ve jitter çalışılan kasların % 90' ında anormaldi. Ortalama lif yoğunluğu EDC için 2.3 – 4.3 ;biceps için 3.6 – 4.2 ve 1. dorsal interosseal kasta 3.5 – 3.9'du. Swash hastalığının süresiyle lif yoğunluğu arasında herhangi bir korelasyon bulmadı. Anormallikler başlangıç semptomu kollarda güçsüzlükse daha belirgindi. Lif yoğunluğu güçlü kaslardan çok güçsüz kaslarda daha fazlaydı. Tek başına bulber semptomlu hastalarda bile biceps ve 1. dorsal inter osseal kaslarda lif yoğunluğu artmıştı. Bu kollateral filizlenmenin yalnızca klinik olarak güçsüz kaslarda değil hastalığın belirgin etkilemediği kaslarda da olduğunu göstergesidir.

Multipl tek lif aksiyon potansiyellerinin ortalama süresi EDC için normaldi fakat biceps ve 1. dorsal interosseal kas için normalden uzundu. Bu uzama bicepsde daha fazlaydı. PMA'da ise EDC'nin süresinde belirgin artış saptanmıştı.

Artmış jitter ve blok sıklığı. Schwartz ve Swash'ın 1. dorsal interosseal kas ve bicepsde yaptıkları çalışmada 87 çalışılan kasın %95'inde anormal jitter gözlemlendi ve kompleks potansiyellerin %53-63'ünde anormal jitter ya da blok vardı. Blok ya tekdi (nöromuskuler) ya da çiftti (nörojenik). Nörojenik blok potansiyellerin %5-10'unda gözlemlendi. Daha büyük jitter ve daha yüksek dereceli blok, daha güçsüz kasda ve

EMG'de aktif denervasyonun işareti olan kaslarda saptandı. Klinik olarak normal olan kasların %30'undan fazlasında jitter anormalliği kaydedildi. Çok kararsız ve büyük jitterli ve sık bloklı TLAP kompleksleri sıklı. Bu kronik tiplerdeki bulgulara bir tezat oluşturuyordu (25 , 28 , 33).

Bertorini ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada motor nöron hastalıklı tüm hastalarda (1 juvenil SMA, 2 yetişkin SMA ve 1 ALS) lif dansitesi artmıştı. En yüksek değer juvenil SMA'lı hastadaydı ve lif dansitesi 4.5'du. Diğerlerinde 2.85 ; 3.5 ve 2.3'd. Artmış jitter ve blok da vardı. Lif dansitesi kimi zaman histokimyasal lif tip gruplarıyla korele değildi (4).

Bernstein ve Antal daha hızlı progresyonlu hastaların çoğunda repetitif stimülasyonda uyarılmış kas aksiyon potansiyellerinde de anormallik bulmuşlardır.

Yaşlanmayla motor nöronların sayısında normalde de azalma olmaktadır. Bu azalma 60 yaşından sonra belirginleşir. Mc Comas ve arkadaşları 7. dekatda yılda yaklaşık %3 oranında motor ünit sayısında azalma bulmuşlardır. Tüm bunlar yaşla ilişkili motor nöronal dejenerasyonun prematür geliştiğini düşündürmektedir (19 , 5).

PMA: PMA'da lif dansitesi belirgin artar. Stalberg ve arkadaşları test edilen 7 vakanın tümünde lif yoğunluğunda artış buldular. EDC için ortalama lif yoğunluğu 6.2 idi. Motor nöron hastalıkları arasında en fazla lif yoğunluğu PMA'da saptandı. Bazı kayıtlarda 15'i bulan farklı komponent vardı.

Multipl potansiyellerin süresi belirgin uzamıştı. Bunların ortalama süresi EDC'de 9 msn idi. Potansiyellerin %10'unda sonraki komponent başlangıç komponentinden 10 msn daha sonra görüldü. En fazla fark 47 ms idi.

Jitter artmıştı ve blok sıklığı . Anormal jitter 7 hastanın tümünde gözlemlendi. TLAP komponentleri özellikle başlangıçta daha stabildi. Sanders ve arkadaşları 6 hastanın 3'ünde potansiyel çiftlerinin %10'undan fazlasında blok ya da artmış jitter buldular.

Tüm bu veriler PMA'da TLEMG özellikleri, matür ve efektif reinnervasyon durumunu gösterir.

KWD : TLEMG bulguları PMA'ya benzer fakat hem lif yoğunluğu hem de potansiyellerin süresi PMA' dan daha büyük olma eğilimindedir. 8 hastada EDC'de ortalama lif yoğunluğu 4.4' dü . Ortalama süre 3.7 msn idi. Anormal jitter potansiyellerin %43'ünde , blok %30'unda oluştu. Shild 7 hastada ortalama lif yoğunluğunu 3.1 , ortalama jitteri 77 mikrosaniye ve anormal çift oranını %70 bildirdi. KWD'nin klinik olarak karıştığı limb girdle muskuler distrofiden ayrımında TLEMG bulguları çok faydalı bulundu. Çünkü muskuler distrofide lif yoğunluğu ve ortalama jitter normaldi ve anormal çiftlerin oran % 15' den azdı (22).

Bortousek ve arkadaşları da TLEMG `de, SMA'ya göre ALS'de jitterde belirgin artış, lif yoğunluğunda daha az artış saptadı. Böylece TLEMG'nin Tip 3 ve 4 SMA ile ALS'nin ayrımında çok faydalı olduğunu bildirdiler .

Motor Nöron Sendromlarında Akson Sayımı :

Motor nöron sendromlarında hastalık ilerledikçe motor ünit sayısında azalma olduğunu bildiren , literatürde bir çok yayın mevcuttur. Mevcut bulgular henüz klinik olarak etkilenmemiş olan kasta bile anlamlı motor ünit kaybının delillerini göstermektedir (19). Akson sayımları genel olarak basit ve nicel tekniklerdir.

Motor ünit sayımı ,direkt patolojik proçesi yansıtırken , sinir iletimi ve EMG anormallikleri motor ünit kaybında kompensasyon amaçlı gelişen bulguları yansıtmaktadır (26).

İlk kez 1971’de Mc Comas insan ekstremite kaslarında tahmini motor ünit sayım tekniğini kullanmıştır. O zamandan beri çok sayıda motor ünit sayısını tahmin etmeye çalışan teknik geliştirilmiş ve tanımlanmıştır. Tahmini motor ünit sayımı (motor unit number estimation = MUNE) için çoğul nokta uyarım tekniği (multiple point stimulation =MPS) de Doherty , Brown ve Felice tarafından tanımlanmıştır (14,8). MPS her standart elektromyografi ekipmanıyla yapılabilmektedir. Yaklaşık 20 dakikalık bir sürede tenar MPS çalışması yapılabilir. Bilgisayara uygun program yüklendiğinde süre daha da azalacaktır. Dahası MPS için iğne girişine gerek yoktur. Sadece , yüzey kayıtlı MÜP elde etmek için submaksimal uyarı verilir. MPS tekniği en iyi distal kaslarda gerçekleştirilir. Motor nöron hastalıklarında sıklıkla distal kasları tutmaktadır.

Dantes ve Mc Comas geniş ALS serilerinde , bu hastalarda motor ünit sayısının her 6 ayda yarısına indiğini bildirmişlerdir (19).

Felice ve arkadaşlarıda 1997’de tenar MUNE , ortalama yüzey kayıtlı MÜP(s-MÜP), BKAP , izometrik kas gücü , Appel’in ALS ölçeği ve zorlu vital kapasite parametreleriyle yaptıkları çalışmada MUNE değerinin zaman içinde hastalığın progresyonuyla olan değişikliklerin dökümentasyonunda diğerlerine göre daha duyarlı bir indeks olduğunu söylemişlerdir (14).

Wang ve arkadaşlarıda 1998'de yaptıkları çalışmada , 22 ALS hastasının sadece 5 tanesinde tenar bölgede motor ünit sayımını normal bulmuşlardır. Bu hastaların hiç birinde tenar kaslarda denervasyon saptanmamıştır. Aynı zamanda 12 hastada tenar bölgede tutulum olmadan MUNE normalden daha az bulunmuştur. Bundan yola çıkarak MUNE'un motor denervasyonun en sensitif işaretlerinden biri olduğunu iddia etmişlerdir. Wang aynı zamanda ALS'de s-MÜP amplitüdünde arttığını bildirmiştir. Eğer s-MÜP amplitüdü ALS'de normal sınırlar içindeyse ya çalışılan kasın sağlıklı olduğunu ya da hastalığın etkili kollateral innervasyon olmaksızın şiddetli dekompanse durumda olduğunu söylemiştir (41).

Arman ve arkadaşlarıda MUNE değerinin hastalık progresyonunun tahmininde oldukça faydalı olduğunu bildirmişlerdir (2).

Pek çok çalışmada MPS'nin tekrarlanabilirlik ve güvenilebilirliği çok yüksek basit ve noninvaziv bir tetkik olduğu söylenmiştir (14,19,26,41).Çeşitli motor ünit sayım tekniklerini karşılaştıran çalışmalarda tekrarlanabilirliğin benzer olduğunu bildiren yayınlar olmakla birlikte , bazı yayınlarda istatistiksel metodun daha hızlı ve tekrarlanabilir olduğundan bahsedilmiştir (18).

III. GEREÇ VE YÖNTEM :

A) Hastalar :

Yaşları 37-76 arasında , yaş ortalaması 55.2 (SD= 11.68) , 9 tanesi kadın , 6 tanesi erkek 15 ALS hastası çalışmaya alındı. Bu çalışmada ALS tanısı için en az 6 aylık bir süredir kas gücünde ilerleyici azalma , başta bir ekstremitede olmak üzere bir ya da daha fazla ekstremitede hem üst (spastisite , patolojik refleks , derin tendon reflekslerinde artış , pseudo bulber belirtiler) hem de alt motor nöron işareti (atrofi , fasikülasyon , iğne EMG'sinde denervasyon) arandı. Bulber ve en az iki spinal bölge ya da üç spinal bölgede hem üst hem alt motor nöron işareti varsa kesin ALS , en az iki bölgede hem üst hem alt motor nöron işaretinde muhtemel (üst motor nöron işaretleri alt motor nöron işaretlerinin rostralinde olmalı) , tek bir bölgedeyse mümkün , sadece alt motor nöron bulguları varsa şüpheli ALS tanısı konuldu. Hastaların tümünde sinir iletim çalışması ve iğne EMG yapıldı. Tüm olgularda elektrofizyolojik bulgular motor nöron hastalığıyla uyumluydu. İki olguda karpal tünel sendromuyla uyumlu olacak şekilde duyu iletim hızında 2. Parmak bilek segmentinde yavaşlama vardı. Bir olguda tanıyı doğrulamak için kas biopsisi yapıldı.

Tüm olgularda BOS proteini , serum immün fiksasyon elektroforezi , tiroid fonksiyon testleri , parathormon değerleri normaldi.

Semptomlar başladıktan sonra geçen süre 6 - 34 ay (ortalama 13.67 , SD=7.96) , tanı konulduktan sonra geçen süre 2 - 810 gün (ort 169.47 gün , SD=217.88) arasında değişiyordu. El Escorial tanı sınıflamasına göre 11 tanesi kesin , 1 tanesi muhtemel , 1 tanesi mümkün , 2 tanesi şüpheli ALS (PMA) idi.

Hastaların 8 tanesinde semptomlar bacakta , 4 tanesinde kolda , 2 tanesinde bulber kaslarda , birinde ise hem kol hem de bacakta başlamıştı.

B) Kas Gücü Ölçümleri ve Fonksiyonel Skorlamalar :

Hastaların kas gücü , skoru 0 – 10 arasında değişen modifiye Medical Research Council (MRC) kas gücü skalasına göre ölçüldü (20) , (Tablo II). Bu skala 28 farklı kas grubuna uygulanarak hastaların toplam kas gücü skoru bulundu (Tablo III). Ayrıca bulber , üst ve alt ekstremiter kasları için fonksiyonel evreleme yapıldı. Ekstremiteler ve bulber fonksiyonel evreleme için nöromuskuler hastalıklarda kullanılan ölçeklerden yararlanıldı (21) , (Tablo IV, V). Hastaların fonksiyonel evrelemelerin tümünden aldığı puanlar toplanıp , toplam fonksiyonel skor hesaplandı. Aynı zamanda tüm hastalara modifiye Rankin skoru uygulandı (Tablo VI).

Tablo II : Modifiye Tıp Araştırma Konseyi Skalası

5	: Normal kas gücü
5-	: Güçlülükle saptanabilen güçsüzlük
4S	: 4 gibi fakat daha güçlü
4	: Kas güçsüzdür fakat biraz direnç ve yerçekimi kombinasyonuna karşı eklem hareket eder.
4W	: 4 gibi fakat daha güçsüz
3 +	: Kas geçici direnç gösterebilir fakat aniden durur.
3	: Kas harekete karşı direnç gösteremez fakat yerçekimine karşı eklem tam hareketlidir. Diz ekstensörleri hariç tutulursa , eklem yer çekimine karşı tüm mekanik aralığın bir ucundan diğerine hareket edebilir. Eğer kontraktürler eklem hareketlerini sınırlarsa mekanik aralık , harekete belirgin direnç gösteren kontraktür noktası olacaktır.
3-	: Kas yerçekimine karşı hareket eder ama eklem mekanik aralıktaki yayılımını tamamlayamaz.
2	: Yerçekimi ortadan kaldırılırsa eklem hareket eder.
1	: Kasta titrek hareket görülür ya da hissedilir.
0	: Hareket yok.

0 = 0 1 = 1 2 = 2 3- = 3 3 = 4 3+ = 5 4,4S,4W = 7 5- = 9 5 = 10 puan

Tablo III : MRC Skalası Uygulanan Kas Grupları

Orbikülaris okuli
 Boyun fleksiyon – ekstensiyonu
 Omuz abdüksiyonu
 Dirsek fleksiyonu – ekstensiyonu
 Bilek fleksiyonu – ekstensiyonu
 Kalça fleksiyonu – ekstensiyonu – abdüksiyonu
 Diz fleksiyonu – ekstensiyonu
 Ayak bileği dorsi fleksiyonu – plantar fleksiyonu

Tablo IV : Ekstremitelerin Fonksiyonel Evrelemesi

- A) Üst Ekstremiteler (Omuz ve Kollar)
- 1) Kollar yandayken hasta kollarını bükmeden başının üzerinde kavuşacak tarzda abdüksiyon yapabiliyor.
 - 2) Kollarını ancak dirseklerden bükerek başının üzerine kaldırıyor.
 - 3) Ellerini başının üzerine getiremiyor ancak gerekirse iki elinide kullanarak su bardağını ağzına götürüyor.
 - 4) Ellerini ağzına götürüyor ancak kalem tutabiliyor veya masadan bozuk paraları alabiliyor.
 - 5) Ellerini ağzına götüremediği gibi , ellerini hiçbir işte kullanamıyor.
- B) Alt Ekstremiteler (Kalça ve Bacaklar)
- 1) Yardımsız yürüyor , merdiven çıkabiliyor.
 - 2) Yürüyebiliyor , trabzana tutunarak merdiven çıkabiliyor.
 - 3) Yürüyebiliyor , trabzana tutunarak yavaş yavaş merdiven çıkabiliyor (standart basamaklar için 12 saniyenin üstünde).
 - 4) Yardımsız yerinden kalkıp yürüyebiliyor ancak merdiven çıkamıyor.
 - 5) Yardımsız yürüyebiliyor ancak yerinden kalkamıyor , merdiven çıkamıyor.
 - 6) Ancak yardımla yürüyebiliyor ya da uzun bacak ortezi gerekiyor.
 - 7) Uzun bacak orteziyle yürüyor ancak dengesini sağlamak için bir kişinin yardımı gerekiyor.
 - 8) Uzun bacak orteziyle ayakta duruyor ancak yardımla dahi yürüemiyor.
 - 9) Tekerlekli sandalyeye bağımlı.
 - 10) Yatağa bağımlı.

Tablo V : Bulber Kaslar İçin Fonksiyonel Evreleme

Bulber (6- 30 puan)	
Yutma	
Genel diyet	3
Yumuşak diyet (yumuşak pişmiş; kabuklu yemiş patlamış mısır vs. hariç)	6
Mekanik yumuşak diyet (iyice parçalanmış ya da koyu sıvılar)	9
Muhallebi kıvamında diyet (süzülmüş , ezilmiş, karıştırılmış + koyu sıvılar)	12
Tüple beslenme	15
Konuşma	
Berrak	3
pa-ta-ka'nın telaffuzunda hafifçe geveleme	6
Geveleme	9
Anlaşılmaz konuşma	12
Konuşma yok	15

Tablo VI : Modifiye Rankin Skalası

- 1 :Belirgin bir sakatlık yok
Günlük yaşamın tüm olağan işlerini yapabilir
- 2: İlimli sakatlık
Bazı aktiviteleri yapamaz ,fakat kendi işlerini yardımsız yürütebilir
- 3:Orta derecede sakatlık
Yardımsız yürütebilir. Bazı aktivitelerde yardıma gereksinimi vardır.
- 4: Orta derecede ağır sakatlık
Yardımsız yürüyemez. Vücut gereksinimlerini yapamaz
- 5: Ağır sakatlık
Yatağa bağımlıdır

C) Tek Lif EMG :

Tüm hastalara EDC kasında Trontelj ve arkadaşlarının intramusküler aksonal mikrostimülasyon yöntemiyle TLEMG yapıldı (38). Mikrostimülasyon yöntemiyle TLEMG'den bir hafta sonra , Stalberg ve Trontelj'in istemli aktivasyon yöntemiyle TLEMG yapılması planlandı. Fakat hastaların koopere olamamaları , EDC kas

güçlerinin yetersiz olması gibi nedenlerle yalnızca 6 hastada 4 – 15 arası potansiyel saydırılabildi . 7 hastada lif yoğunluğu ölçüldü.

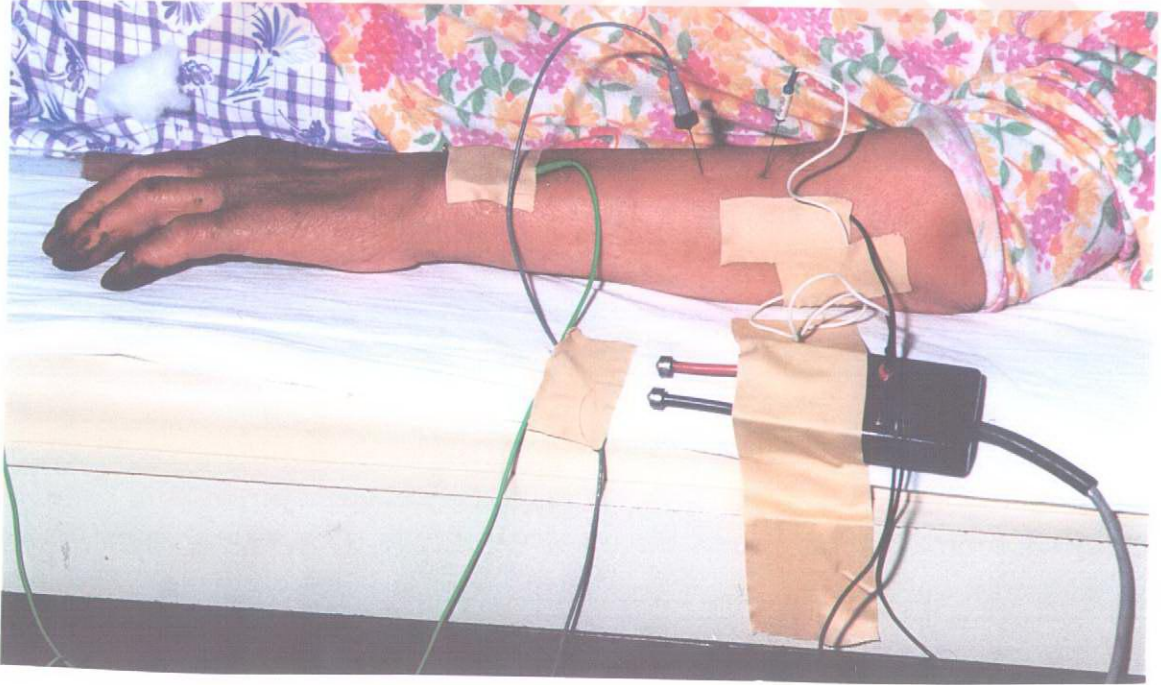
İntramuskuler aksonal mikrostimülasyon yöntemiyle TLEMG , Counterpoint (Dantec) EMG cihazında yapıldı (Şekil 1). 25 μm kayıt yüzeyine sahip tek lif iğne elektrodu kullanıldı. Amplifikatör limitleri 500 Hz – 10 KHz , analiz süresi 10 ms , hassasiyet 0.2 – 1 mV/D arasında tutuldu. Tetkik sırasında incelenen kasın tamamen gevşemiş olmasına özen gösterildi. Ön kol yatakla horizontal şekilde uzatıldı. İstemli kası sırasında EDC kası palpe edilerek kabaca uyarım noktası tespit edildi. EDC kasına yüzeysel elektrik stimülatörü ile 3 Hz , 50 μs 'lik akım verilerek en az şiddetde yeterli kas kontraksiyonuna yol açan nokta tespit edildi. Bu noktaya uyarıcı monopolar teflon elektrot yerleştirildi. Bunun 2 – 3 cm lateraline anot yüzey elektrodu bağlandı . Akım şiddeti artırılıp , kontraksiyon görülünce bu noktanın 2 – 3 cm distaline tek lif kayıt elektroduyla girildi (Şekil 2). Kayıt elektroduyla tek lif potansiyellerinin gevrek sesi duyulunca , frekans sınırları 2 KHz – 10 KHz'e değiştirildi. Uyarı frekansı 10 Hz'e yükseltildi. Bu şartlar altında eşik üstü akım şiddetinde uyartılan potansiyeller incelendi. Bu potansiyeller alt alta çoğu kez 100 , ancak en az 50 kez yazdırıldı. Çentikli potansiyeller , yükselme zamanı 300 μs 'den çok ve 200 μV 'dan küçük potansiyeller ile 5 μs 'den küçük jittire sahip potansiyeller değerlendirmeye alınmadı. Elde edilen potansiyellerin birbirlerine olan latans farkları bilgisayar tarafından hesaplanıp , trase sayısının bir eksiğine bölünerek ardısıra farkların ortalaması elde edildi. Bu şekilde 20 – 21 potansiyel saydırıldı. İncelenen

potansiyellerin %10'undan fazlası 40 μ s'den büyük ya da ortalama jitter 25 μ s'den büyükse tetkik anormal kabul edildi (38).

7 hastada istemli aktivasyon sırasında lif yoğunluğu bakıldı. Amplifikatör limitleri 500 Hz – 10 KHz arasındayken tek lif elektroduyla EDC kasına girildi. Tek kas lifi potansiyellerini ekranda yakalamak amacıyla “delay line” ve “diken tetikleme” yöntemleri kullanıldı. İstemli kası yaptırılarak elektrotlar kas liflerine mümkün olduğunca yaklaştırılmaya çalışıldı. Bu şekilde lif yoğunluğu ölçümüne başlandı. Her bir trasede 200 μ V'un üzerinde amplitüde ve 0.3 ms üzerinde yükselme zamanına sahip potansiyeller sayıldı ve tüm kayıtlamalardaki toplam potansiyel sayısı trase sayısına bölünerek lif yoğunluğu hesaplandı. Anormallik tanımı yaşa göre yayınlanmış olan normallere göre yapıldı (15). Lif yoğunluğu bakılırken iki lif arasına girilince jitter ölçümü yapıldı. Jitter ölçümü yapılan potansiyellerin birbirine olan boşalma zamanı farkının 140 μ s'den az olmamasına gayret edildi. Jitter ölçümü için genelde 100 olmak üzere en az 50 potansiyel çifti alt alta yazdırıldı. Tetikleyici ve köle potansiyeller arasındaki , interpotansiyel aralıkların farkları cihaz tarafından , elde edilen traselerin bir eksiğine bölünerek ardısıra farkların ortalaması elde edildi. Yine cihaz tarafından inter potansiyel aralıklar en büyükten en küçüğe sıralanıp , aradaki farklar bulunup , trase sayısının bir eksiğine bölünerek sıralanmış fark ortalaması bulundu. Jitter ölçümü olarak ardısıra fark / sıralanmış fark ortalaması 1.25'den küçükse ardısıra fark , büyükse sıralanmış fark ortalaması kullanıldı.



Şekil 1 : Dantec Counterpoint EMG cihazı



Şekil 2 : Stimulasyon yöntemiyle TLEMg'de elektrotların yerleştirilme şekilleri

D) Motor Ünite Sayımı :

Hastalara Doherty ve Brown tarafından tanımlanan yöntemin (8) hafif bir modifikasyonu kullanılarak çoğul nokta uyarım tekniğiyle akson sayımı Counterpoint (Dantec) cihazında yapıldı. Hassasiyet $100 \mu V$, analiz süresi 50 ms , filtre 0.5 Hz – 5 KHz , stimülasyon süresi 50 μs idi. Aktif yüzey elektrodu tenar bölgenin üst kısmına , referans elektrot baş parmakta 1. Metakarpofalangial eklemin üzerine , toprak elektrodu ön kola yerleştirildi. Baş parmak elin lateral kenarına sıkı bir şekilde bantlandı. Median sinir aktif elektrotdan 50 mm standart mesafeden uyarılarak BKAP bulundu. Yüzey kayıtlı MÜP'ler kasın motor noktasından , median sinir ön kol 1/3 distaline kadar uyarılarak elde edildi. Düşük uyarıyla elde edilen 1 – 10 tane s-MÜP amplitüdlerinin ortalaması alındı. MUNE tenar bölgeden elde edilen BKAP amplitüdü ortalama s-MÜP amplitüdüne bölünerek hesaplandı.

E) İstatistiksel Analiz :

Olgularda klinik ve elektrofizyolojik değişkenler arasında Pearson korelasyon ve lineer regresyon analizleri yapıldı.

IV. BULGULAR :

Olguların klinik ve elektrofizyolojik özellikleri Tablo VII'de gösterildiği şekildeydi.

A) Semptom Süresi , Kas Gücü ve Fonksiyonel Skorlama :

Hastaların EDC ve APB kas güçleri , toplam kas gücü , fonksiyonel evreleme skorlarının ortalama değerleri Tablo VIII'de gösterilmiştir.

Semptom süresiyle toplam kas gücü skoru ($p=0.031$ $r= -0.553$) , EDC kas gücü ($p=0.043$ $r= -0.524$) ve üst ekstremité fonksiyonel evrelemesi ($p=0.024$ $r=0.574$) arasında anlamlı ilişki mevcuttu . Semptom süresi ile üst ekstremité fonksiyonları , toplam kas gücü ve EDC kas güçleri arasındaki ilişkinin regresyon eğrisi şekil 3 - 4 ve 5'de gösterildiği şekildeydi. Buna karşın semptom süresiyle alt ekstremité fonksiyonel evrelemesi , bulber fonksiyonların evrelemesi , toplam fonksiyonel skor , Rankin skoru , median BKAP amplitüdü , APB kas gücü , ortalama jitter (stimülasyon ve volonter) , ortalama s-MUP ve MUNE değerleri arasında ilişki saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo IX).

Tablo VII: Olguların Klinik ve Elektrofizyolojik Özellikleri

Hasta No	Yaş (yıl)	Cins	ALS	Süre (ay)	Kas gücü	Üst FE	Alt FE	Bulb. FE	Ranki	Vol. Ort. Jit	Stim. Ort.Jit	Lif Y.	Ort.SMUP (µV)	MUNE
1	42	K	Kesin	12	162	3	3	12	3	102	38	3.65	123.3	4.1
2	61	K	Kesin	12	236	2	6	6	4	53	24	3.5	101.7	5.8
3	69	E	Kesin	6	274	1	2	6	1	-	51	-	225.5	47.9
4	54	E	Kesin	6	274	1	2	6	1	-	16	-	114.7	71.5
5	58	E	Kesin	6	270	1	1	6	1	32	17	1.5	140.4	103.9
6	76	K	Kesin	25	232	1	2	27	2	-	29	2.6	119.4	20.4
7	43	K	Kesin	9	219	2	5	6	4	-	33	2.35	277.5	6.8
8	53	E	Şüphe	34	158	5	3	6	4	-	69	-	473.0	2.0
9	47	K	Kesin	16	136	3	6	9	4	-	39	-	337.0	3.3
10	42	E	Kesin	9	272	1	2	6	2	-	32	-	171.4	71.2
11	75	K	Mümk	24	182	1	9	6	4	51	29	2.25	121.1	60.3
12	59	K	Muhte	12	255	1	1	6	1	30	21	2.65	98.2	83.5
13	50	K	Kesin	17	162	2	8	12	4	-	48	-	323.3	2.9
14	37	E	Şüphe	7	248	1	1	6	1	-	46	-	207.3	16.1
15	62	K	Kesin	10	151	2	6	21	4	-	32	-	383.2	2.6

Süre: Semptomlar başladıktan sonra geçen süre

Kas Gücü : Toplam kas gücü skoru

Üst FE :Üst ekstremitte fonksiyonel evreleme skoru

Alt FE: Alt ekstremitte fonksiyonel evreleme skoru

Bulb FE:Bulber fonksiyonların evreleme skoru

Ranki:Modifiye Rankin skalası

Lif Y:Lif Yoğunluğu

Vol.Ort.Jit : Volonter TLEMG'de ortalama jitter(µs)

Stim.Ort.Jit: Stimulasyon yöntemiyle TLEMG'de ortalama jitter(µs)

K: Kadın E:Erkek

Şüphe:Şüpheli ALS (PMA)

Muhte:Muhtemel ALS

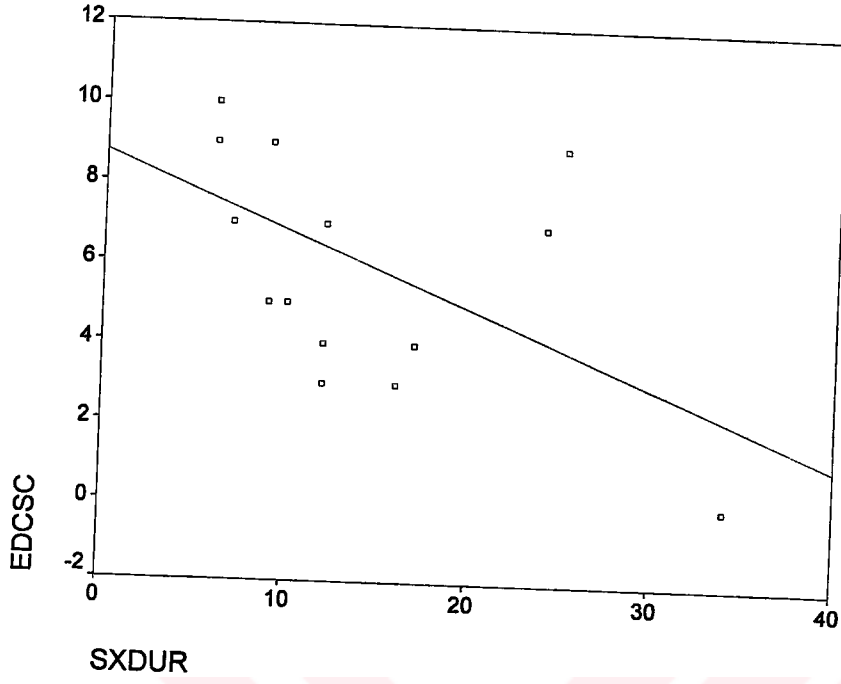
Mümk: Mümkün ALS

Tablo VIII : Tanımlayıcı Veriler

	Ortalama (SD)	Aralık (Min-Maks)	Maksimum Puan	Hasta Sayısı
EDC kas gücü	6.1333 (2,99)	0 - 10	10	15
APB kas gücü	5.2827 (0.96)	1 - 10	10	14
Toplam kas gücü	215.4 (13.27)	136 - 274	280	15
Üst ekstr. fonks. evre	1.8 (0.29)	1 - 5	5	15
Alt ekst.fonk. evre.	3.8 (0.68)	1 - 9	10	15
Bulber fonksiyonlar	9.4 (1.65)	6 - 27	30	15
Toplam fonk. Skor	15.0 (1.89)	8 - 30	45	15
Rankin skoru	2.67 (1.39)	1 - 4	5	15
MedianBKAP amp(mV)	4.94 (1.25)	0.5 - 14.6	-	15
Vol. Ortalama jitter (µs)	53.6 (12.99)	30 - 102	-	5
Lif yoğunluğu	2.64 (0.28)	1.5 - 3.65	-	7
Vol. Blok (%)	15.42 (10.32)	0 - 55.5	-	5
Vol.Anormal pot. (%)	25.796 (12.05)	0 - 66.7	-	5
Stim. Ort. Jitter (µs)	34.93 (3.67)	16 - 69	-	15
Stim. Blok (%)	3.67 (1.79)	0 - 25	-	15
Stim.anormal pot.(%)	27.98 (5.65)	0 - 65	-	15
MUNE	33.49 (9.22)	2 - 103.9	-	15
Ortalama s-MÜP(µV)	214.47 (30.54)	98.2 - 473	-	15

Tablo IX : Semptom Süresiyle Kas Güçleri ve Fonksiyonel Evrelemeler Arasındaki İlişki

	n	Korelasyon Katsayısı	
		r	p
EDC kas gücü	15	-0.524	0.043
APB kas gücü	15	-0.198	0.504
Toplam kas gücü	15	-0.553	0.031
Üst ekst. Fonk evre	15	0.574	0.024
Alt ekst. Fonk evre	15	0.330	0.228
Bulber fonksiyonlar	15	0.271	0.331
Toplam fonk.skor	15	0.446	0.092
Rankin skoru	15	0.511	0.052

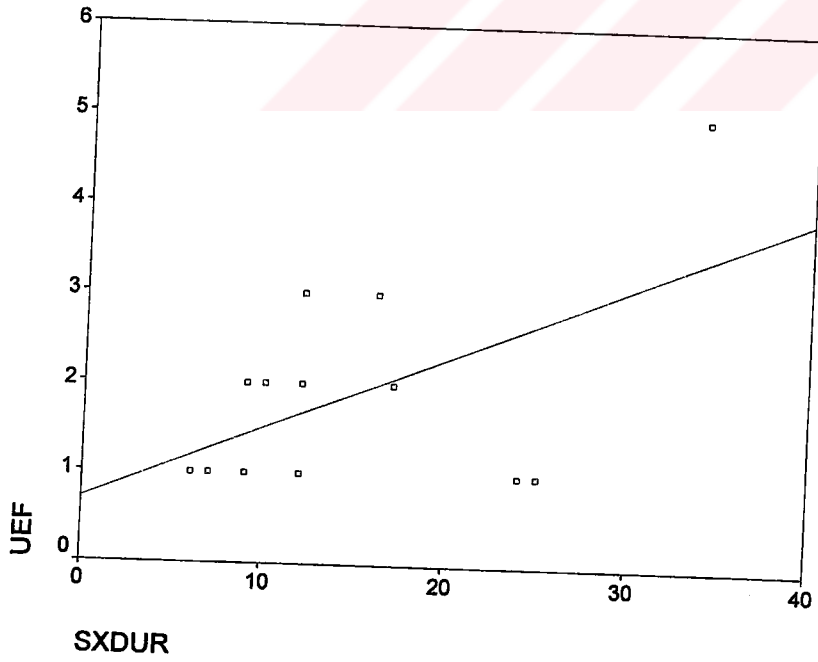


Sekil 3: EDC kas gucu skoru (EDCSc) ile semptom suresi (Sxdur)
arasindaki iliski

$p=0.043$

$r=-0.524$

$y=8.738 - 0.191X$

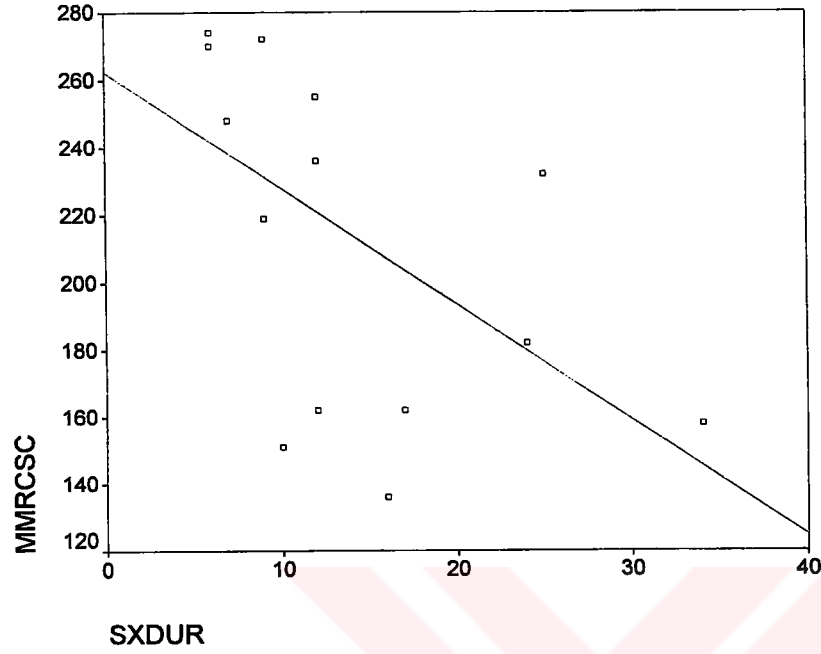


Sekil 4: Ust ekstremite fonksiyonel evreleme skoru (UEF) ile semptom suresi (Sxdur)
arasindaki iliski

$p=0.024$

$r=0.574$

$y=0.7082 + 0.0799X$



il 5: Toplam kas gucu skoru (MMRSc) ile semptom suresi (Sxdur) arasındaki ilişki
 .031
 0.553
 162.5 - 3.45X

B) Tek Lif EMG :

TLEMG değişkenlerinin ortalama değerleri Tablo VIII'de gösterilmiştir.

Hastaların tümünde yapılan stimülasyon yöntemiyle TLEMG'de ortalama jitter değerleri 16 ile 69 μ s arasındaydı. Dört hastanın ortalama jitter değeri normal sınırlar içindeydi. Bu 4 hastanın 3 tanesi kesin , 1 tanesi muhtemel ALS idi. Ortalama jitter değerleri normal olan hastaların anormal potansiyel oranları da %10'dan daha azdı. Ortalama jitteri artmış hastalarda %15 – 65 arasında anormal potansiyel vardı.

Stimulasyon yöntemiyle yapılan TLEMG'de ortalama jitter değeri normal olan 4 hastanın 3 tanesine istemli aktivasyon yöntemiyle TLEMG yapıldı (bir hasta istemli aktivasyon yöntemiyle TLEMG'yi kabul etmedi). Üç hastanın 2 tanesinde ortalama jitter normaldi. Ortalama jitter değeri normal olan hastalardan birinde lif yoğunluğu değeri de normaldi .

Toplam 5 hastada istemli aktivasyon yöntemiyle TLEMG ile jitter ölçümü yapıldı . Az sayıda hastada istemli aktivasyon yöntemiyle TLEMG yapılması , hastaların kas güçlerinin tetkik süresince belirli kontraksiyonu sağlamada yetersiz olması , tetkike koopere olamamaları ve bazı hastaların tetkiki kabul etmemelerinden kaynaklandı. İstemli aktivasyon yöntemiyle TLEMG yapılan hastalarda 8 – 15 arası çift incelendi. Bir hastada sadece 4 potansiyel çifti saydırıldığı için çalışmaya alınmadı (5'den az çift analiz için yetersiz bulundu). Hastalarda istemli aktivasyon yöntemiyle TLEMG ortalama jitter değerleri 30 – 102 μ s arasındaydı. İki hastanın ortalama jitter değeri normal sınırlar içindeydi. Bu hastaların bir tanesi kesin , bir tanesi muhtemel ALS idi.

7 hastada lif yoğunluğu bakıldı. Lif yoğunluğu bakılırken bir hastada 10 , diğer hastalarda 20 ayrı noktadan alınan ölçümlerin toplamının ortalaması alındı. Lif yoğunluğu değerleri 1.5 – 3.65 arasında değişiyordu. Sadece bir hastada lif yoğunluğu değeri normaldi. Bu hasta kesin ALS tanısıyla izleniyordu.

İstemli aktivasyon yöntemiyle TLEMG'de ortalama jitter ile üst ekstremitte fonksiyonları ($p=0.027$, $r=0.926$) ve bulber fonksiyonlar ($p=0.024$, $r=0.93$) arasında

istatistiksel olarak oldukça anlamlı ilişki varken ; toplam kas gücü , EDC kas gücü , alt ekstremitte fonksiyonları , toplam fonksiyonel skor , Rankin skoru , ortalama s-MUP arasında ilişki saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo X). Volonter TLEMG’de ortalama jitter ile üst ekstremitte fonksiyonları ve bulber fonksiyonlar arasındaki ilişkinin regresyon eğrisi şekil 6 ve 7’de gösterilmiştir.

Lif yoğunluğu ile toplam kas gücü , EDC kas gücü , üst - alt ekstremitte fonksiyonları , toplam fonksiyonel skor , Rankin skoru , ortalama sMÜP ve MUNE parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu ($p>0.05$).

Stimülasyon yöntemiyle TLEMG’de ortalama jitterle EDC kas gücü ($p=0.02$ $r=-0.589$) , üst ekstremitte fonksiyonları ($p=0.009$ $r=0.649$) , ortalama s-MÜP ($p=0.002$ $r=0.733$) ve MUNE ($p=0.024$ $r=-0.574$) değerleri arasında anlamlı ilişki bulundu. Bu ilişkilerin regresyon eğrileri şekil 8-9-10 ve 11’de gösterilmiştir. Fakat ortalama jitter toplam kas gücü , Rankin skoru ,alt ekstremitte fonksiyonları , bulber fonksiyonlar , toplam fonksiyonel skorla ilişkili değildi ($p>0.05$) (Tablo XI).

Tek lif EMG trase örnekleri Ek 1 ve 2’de gösterilmiştir.

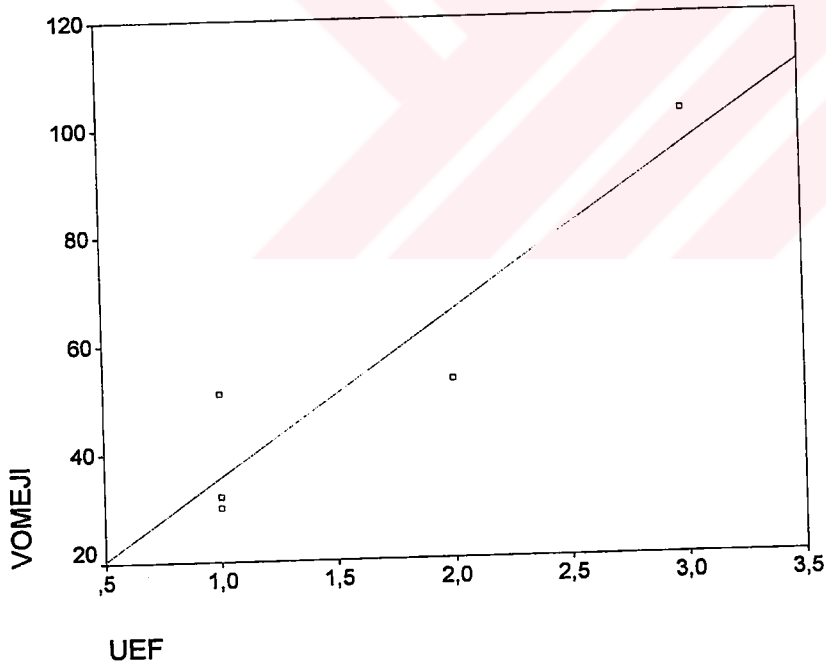
Tablo X : Volonter TLEMG’de ortalama jitterin kas güçleri ve fonksiyonel evrelemelerle arasındaki ilişki

	n	Korelasyon Katsayısı	
		r	p
EDC kas gücü	5	-0.582	0.304
Toplam kas gücü	5	-0.849	0.07
Üst ekst. Fonk evre	5	0.926	0.027
Alt ekst. Fonk evre	5	0.181	0.760
Rankin skoru	5	0.495	0.397
Bulber fonksiyonlar	5	0.932	0.024
Toplam fonk.skor	5	0.859	0.064

Tablo XI : Stimulasyon yöntemiyle TLEMG'de ortalama jitterin kas güçleri ve fonksiyonel evrelemelerle arasındaki ilişki

	n	Korelasyon Katsayısı	
		r	p
EDC kas gücü	15	-0.589	0.02
Toplam kas gücü	15	-0.449	0.09
Üst ekst. Fonk evre	15	0.649	0.009**
Alt ekst. Fonk evre	15	0.094	0.734
Bulber fonksiyonlar	15	-0.047	0.843
Toplam fonk.skor	15	0.095	0.733
Rankin skoru	15	0.308	0.263

*p<0.05 **p<0.01

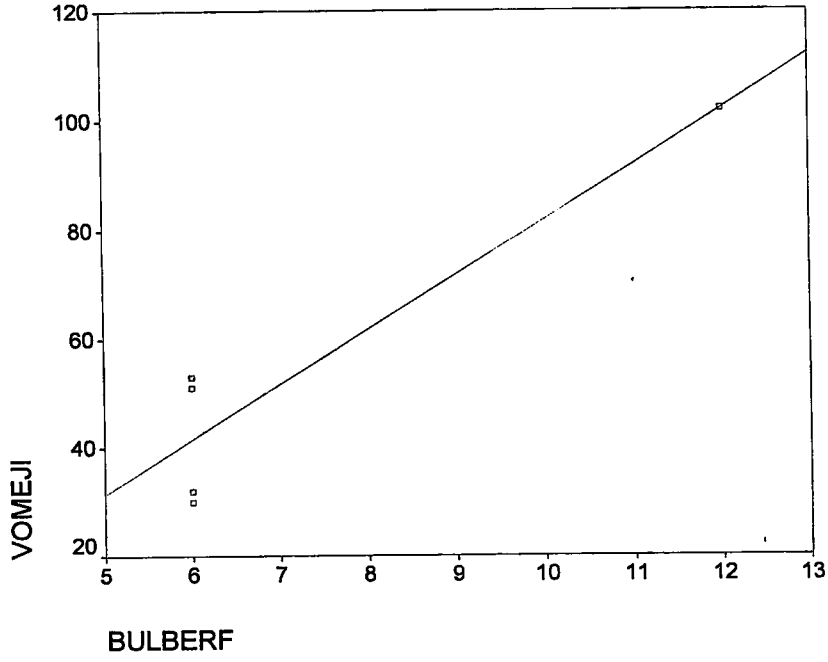


Sekil 6: Volonter TLEMG de ortalama jitter (VoMeJi) ile üst ekstremite fonksiyonel evreleme skoru (UEF) arasındaki ilişki

p=0.027

r=0.926

y=5.5 +30.063X

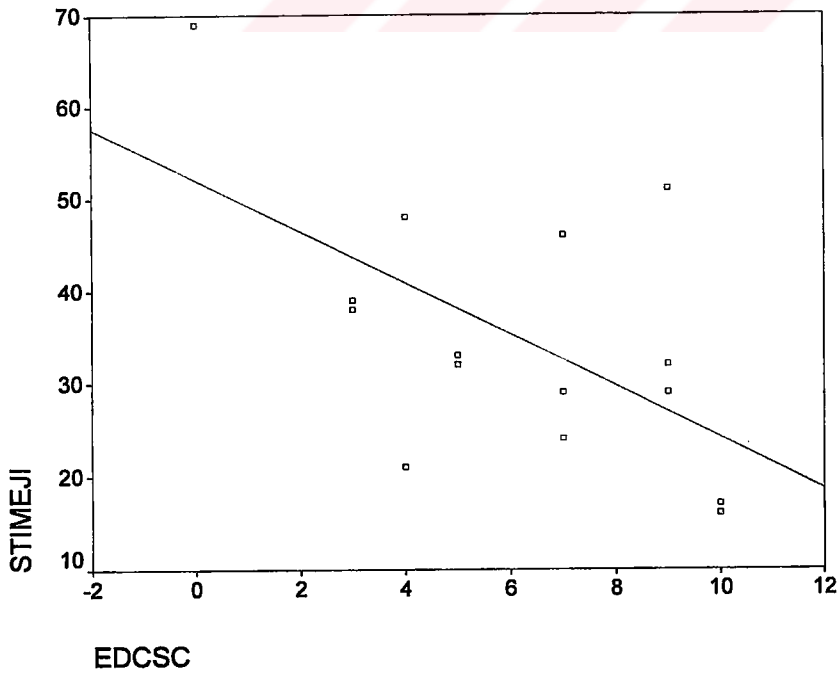


Sekil 7: Volonter TLEMG de ortalama jitter (VoMeJi) ile bulber fonksiyonlar (bulber f) arasindaki iliski

$p=0.024$

$r=0.932$

$y=19.0 + 10.083X$

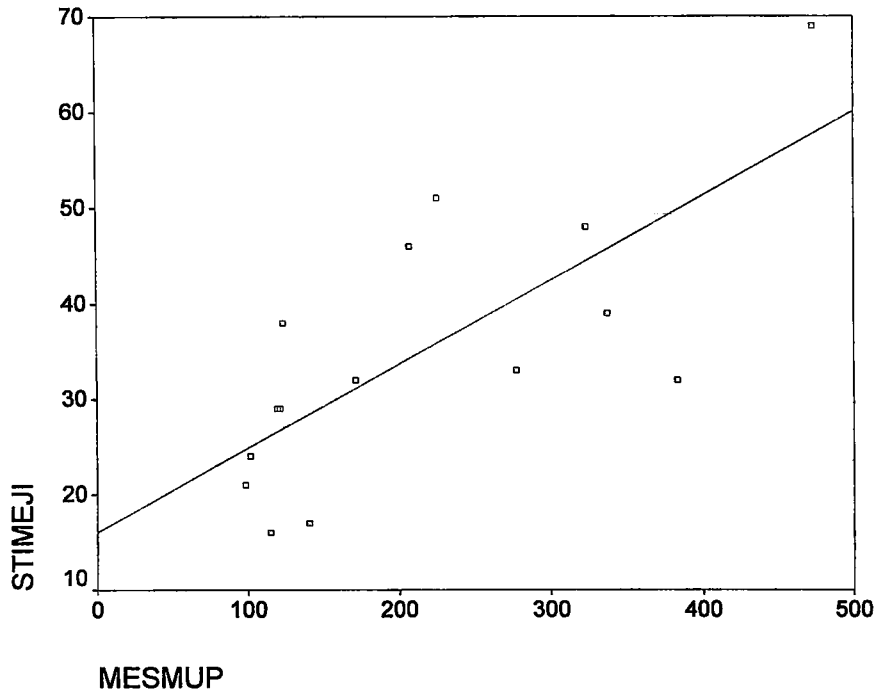


Sekil 8: Stimulasyon yontemiyle yapılan TLEMG de ortalama jitter (StiMeJi) ile EDC kas gucu skoru (EDCSc) arasindaki iliski

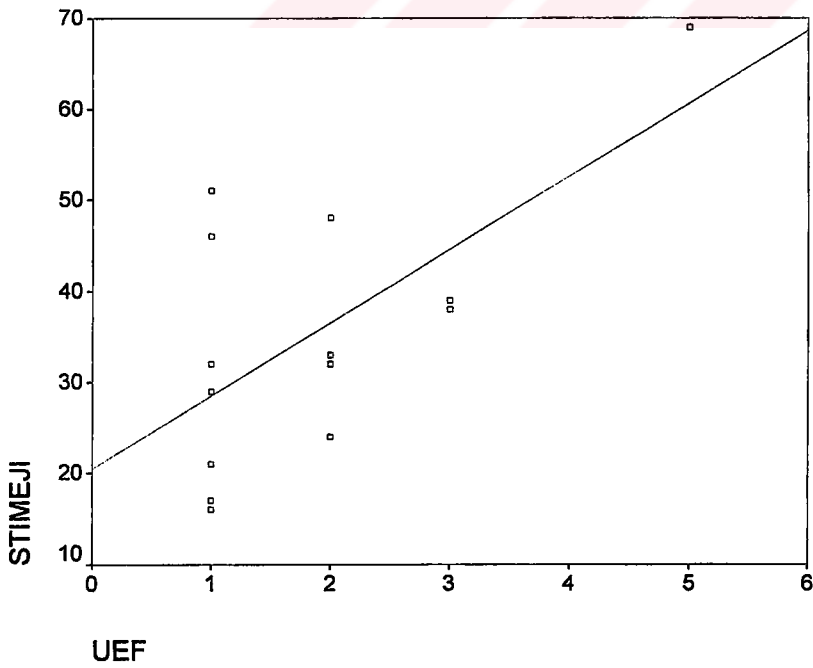
$p=0.02$

$r=-0.589$

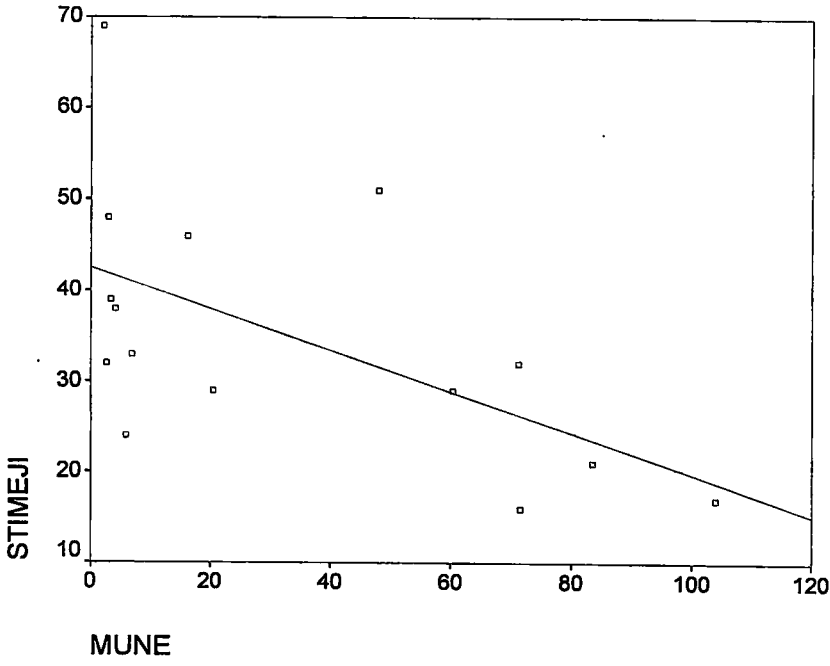
$y=52.049 - 2.791X$



Sekil 9: Stimulasyon yöntemiyle yapılan TLEMG de ortalama jitter (StiMeJi) ile ortalama sMUP(MesMUP) arasındaki ilişki
 $p=0.002$
 $r=0.733$
 $y=16.056 + 0.08802X$



Sekil 10: Stimulasyon yöntemiyle yapılan TLEMG de ortalama jitter (StiMeJi) ile üst ekstremité fonksiyonel evreleme skoru (UEF) arasındaki ilişki
 $p=0.009$
 $r=0.649$
 $y=20.475 + 8.033X$



Sekil 11: Stimulasyon yontemiyle yapılan TLEMG de ortalama jitter (StiMeJi) ile MUNE arasindaki iliski
 $p=0.024$
 $r=-0.574$
 $y=42.659 - 0.228x$

C. Motor Ünite Sayımı :

Tablo VIII’de ortalama MUNE ve sMUP değerleri verilmiştir.

15 hastanın tümüne tenar bölgede çoğul nokta uyarım tekniğiyle yapılan akson sayımında 1 - 10 arası sMÜP kaydedildi. Kaydedilen sMÜP’lerin ortalaması , BKAP amplitüdüne oranlandığında elde edilen MUNE değeri 2.0 – 103.9 arasındaydı. Bu değerler Doherty ve arkadaşlarının (9) , 25 – 76 yaşları arasında 20 normal denek üzerinde saptadığı normal ortalamayla kıyaslandığında , hastalarımızdaki bulgular normal ortalamanın %2 ila %87’si arasındaydı. Olgularımızla bu seri arasında anlamlı yaş farkı yoktu ($t=1.36$, $p>0.05$).

Ortalama sMUP ile toplam kas gücü ($p=0.012$ $r=-0.628$) , Rankin skoru ($p=0.042$ $r=0.530$) ve üst ekstremitte fonksiyonel evreleme skoru ($p=0.004$ $r=0.698$)

arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki varken ; alt ekstremitte fonksiyonları , bulber fonksiyonlar , toplam fonksiyonel skor ve median sinir BKAP amplitüdüyle arasında ilişki saptanmadı ($p>0.05$) (TabloXII). Ortalama sMUP ile üst ekstremitte fonksiyonel evreleme arasındaki ilişkinin regresyon eğrisi Şekil 12’de gösterilmiştir.

MUNE değeri ile toplam kas gücü skoru ($p=0.003$ $r=0.704$) , üst ekstremitte fonksiyonel evreleme skoru ($p=0.012$ $r=-0.63$) , toplam fonksiyonel skor ($p=0.021$ $r=-0.586$) , Rankin skoru ($p=0.004$ $r=-0.696$) ve median sinir BKAP amplitüdü ($p=0.000$ $r=0.939$) arasında istatistiksel olarak oldukça anlamlı ilişki vardı (Tablo XIII). MUNE değeri ile toplam kas gücü skoru ve median sinir BKAP amplitüdü arasındaki ilişkinin regresyon eğrisi şekil 13-14’de gösterilmiştir. Buna karşın MUNE değeri ile alt ekstremitte ve bulber fonksiyonların skorları arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

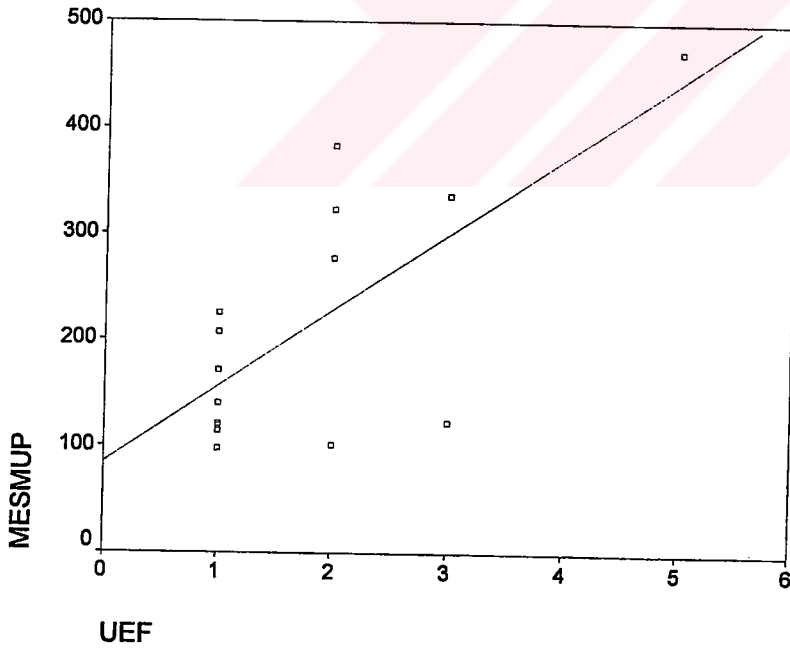
Motor ünite sayımı için örnek Ek 3,4,5’de gösterilmiştir.

Tablo XII: Ortalama sMUP ile Kas Güçleri ve Fonksiyonel Evrelemeler Arasındaki İlişki

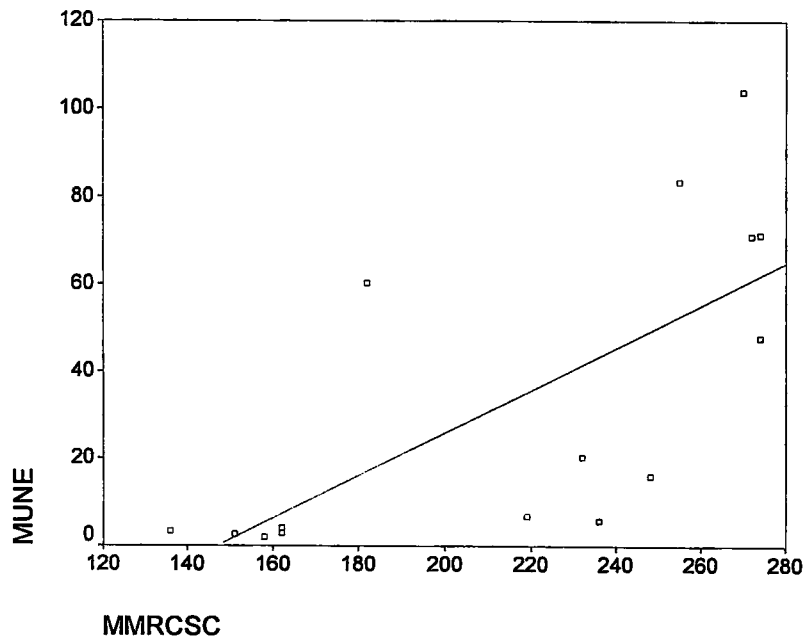
	n	r	p
Toplam kas gücü	15	-0.628	0.012
Üst ekst. fonk evre	15	0.698	0.004
Alt ekst fonk evre	15	0.289	0.297
Bulber fonks.	15	0.095	0.732
Toplam fonk skor	15	0.297	0.282
Rankin skoru	15	0.530	0.042
Median BKAP Amp (mV)	15	-0.442	0.096

Tablo XIII : MUNE Değerinin Kas Güçleri ve Fonksiyonel Evrelemelerle İlişkisi

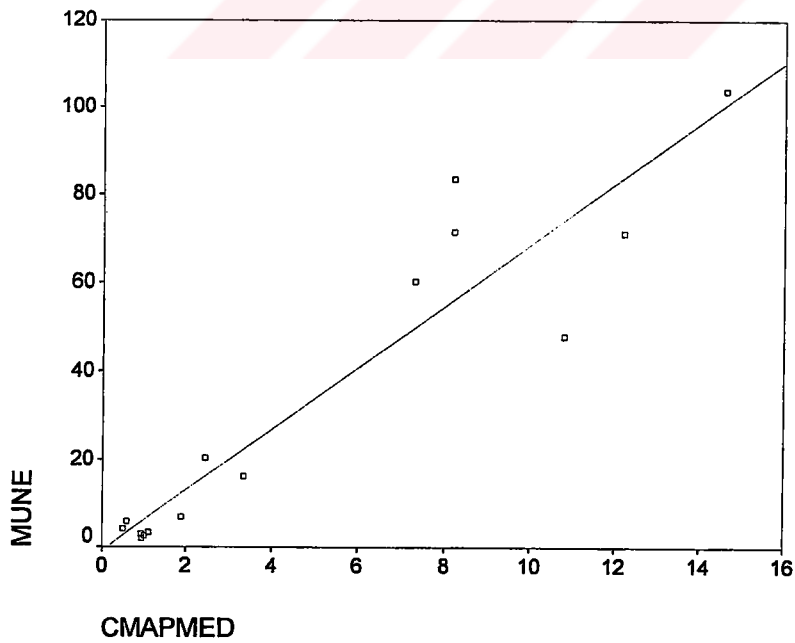
	n	r	P
Toplam kas gücü	15	0.704	0.003
Üst ekst. fonk evre	15	-0.630	0.012
Alt ekst fonk evre	15	-0.449	0.090
Bulber fonks.	15	-0.371	0.170
Toplam fonk skor	15	-0.586	0.021
Rankin skoru	15	-0.696	0.004
Median BKAP Amp (mV)	15	0.939	0.000



Sekil 12: Ortalama sMUP(MeSMUP) ile üst ekstremitte fonksiyonel evreleme skoru (UEF) arasındaki ilişki
 $p=0.004$
 $r=0.698$
 $y=84.88 + 71.995X$



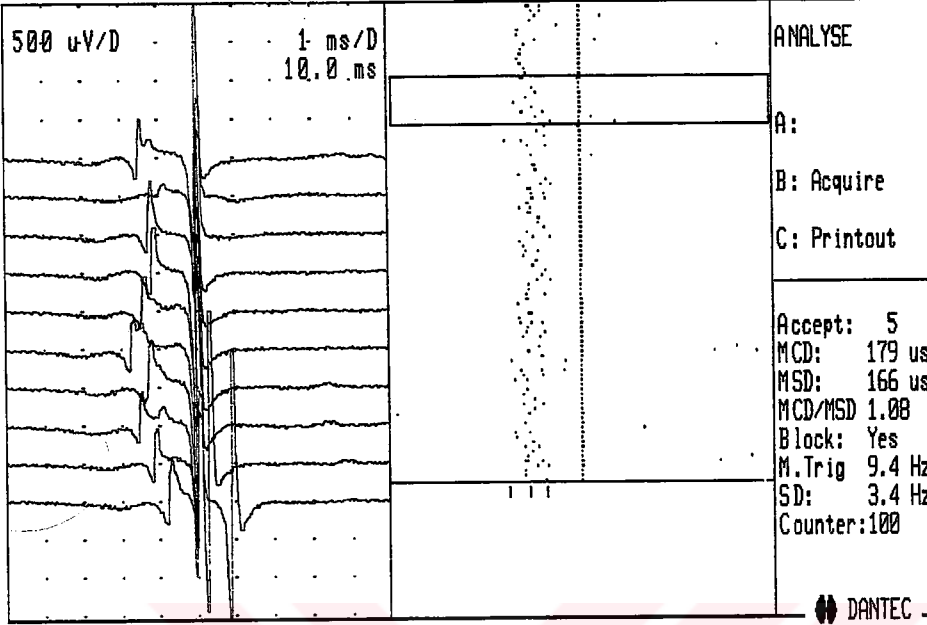
Sekil 13: MUNE ile toplam kas gucu skoru (MMRCSc)arasindaki iliski
 $p=0.003$
 $r=0.704$
 $y=-71.89 + 0.4892X$



Sekil 14: MUNE ile median sinir BKAP amplitudu (CMAPMed) arasindaki iliski
 $p=0.000$
 $r=0.939$
 $y= -0.8477 + 6.9531X$

V. EKLER :

Single Fiber EMG



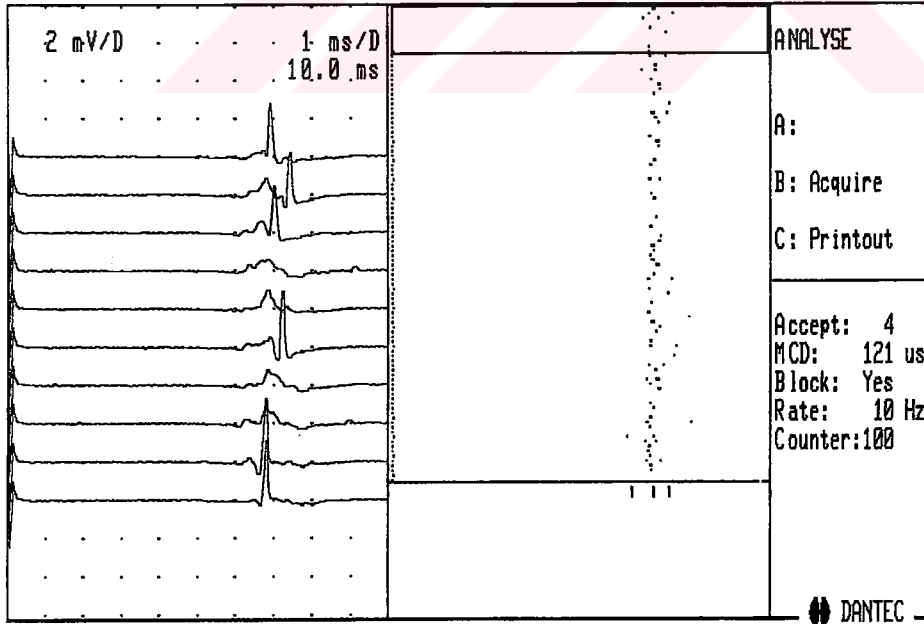
13:14

14 Jun 30

No :
Name :
ID :

Ek 1 : Bir numaralı hastaya ait istemli aktivasyon yöntemiyle yapılan TLEMG'de jitter örneği

Single Fiber EMG



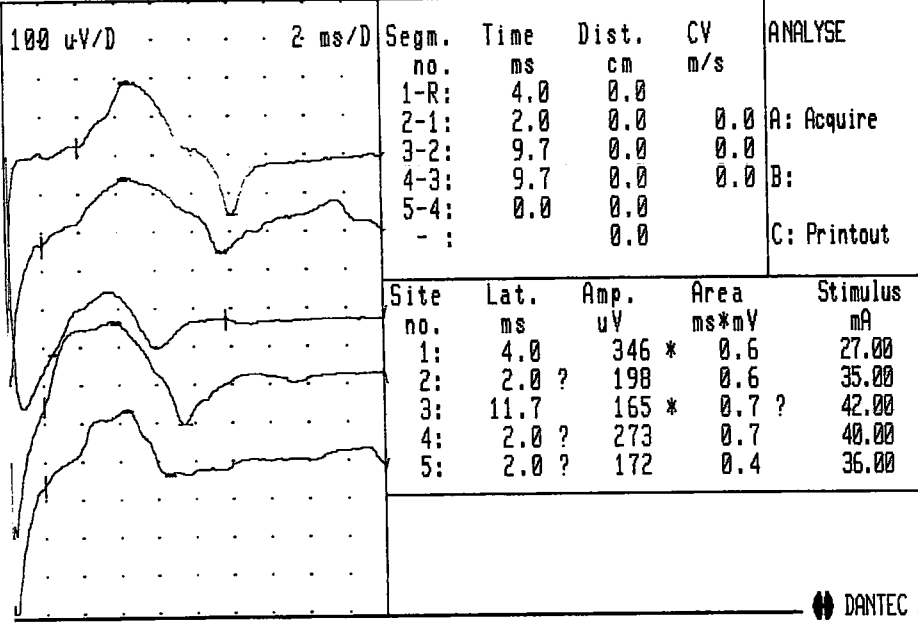
13:00

13 Sep 30

No :
Name :
ID :

Ek 2 : Sekiz numaralı hastaya ait stimulasyon yöntemiyle yapılan TLEMG'de jitter örneği

Motor Nerve Conduction



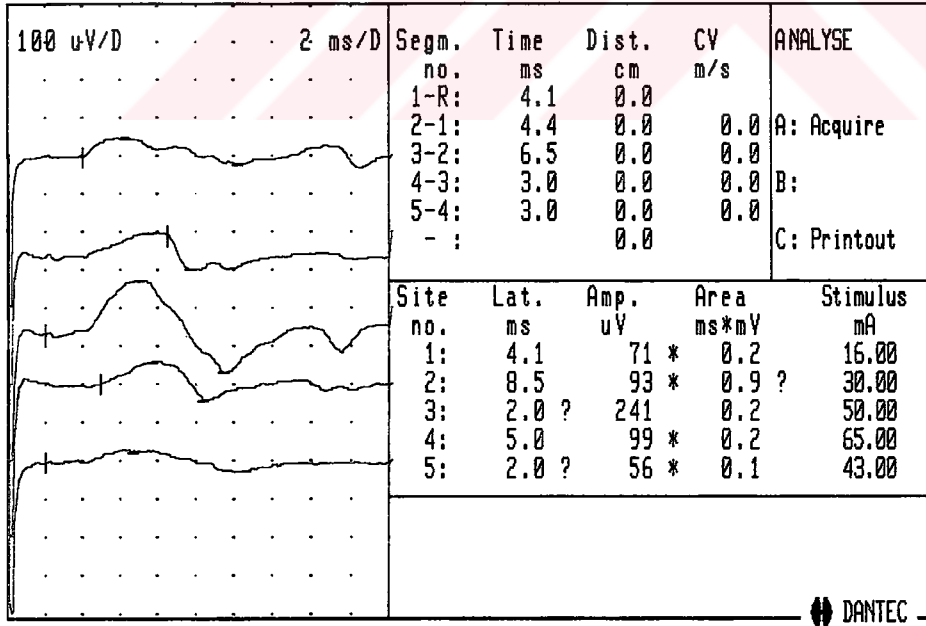
11:04

10 jul 03

No : : : :
Name : : : :
ID : : : :

Ek 3 : On numaralı hastadan bilek kıvrımında tenar kasların motor noktasına kadar elde edilen sMUP örneği

Motor Nerve Conduction



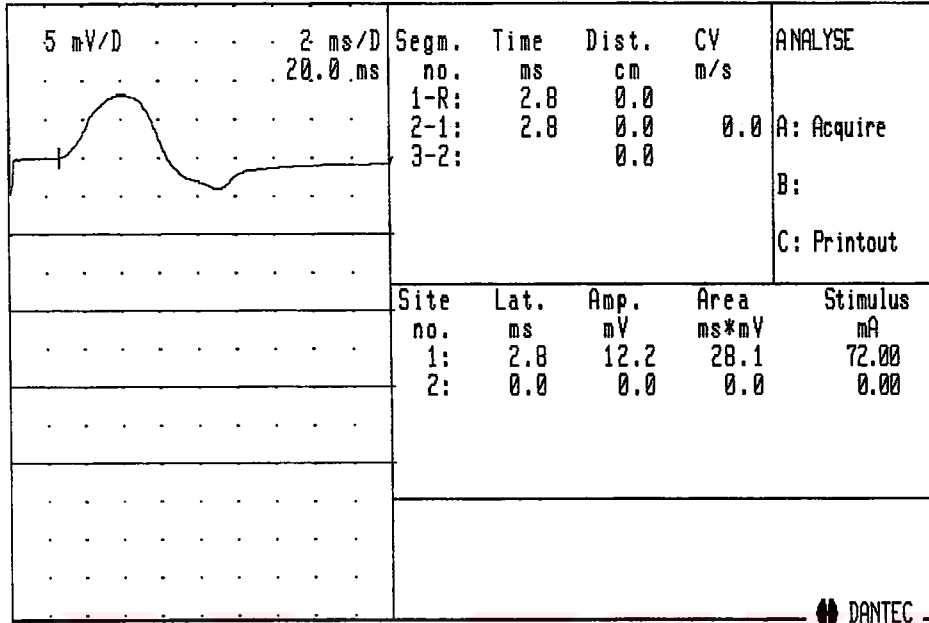
11:14

10 jul 03

No : : : :
Name : : : :
ID : : : :

Ek 4: On numaralı hastanın bilek kıvrımından önkol 1/3 distaline kadar olan kesimin sMUP örneği

Motor Nerve Conduction



11:14

10 Jul 03

No :
Name :
ID :

DANTEC

Ek 5 : On numaralı hastada median sinirde bilekten uyarımla elde edilen BKAP

VI. TARTIŞMA VE SONUÇ :

Bu çalışmada jitter ölçümünün ALS olgularındaki motor ünite sayısı ile ilişkisi incelenmiştir. Kesitsel çalışmalarla uzunlamasına çalışmaların sonuçları farklı olabilmektedir. Örneğin ALS'li hastalarda uzunlamasına çalışmalarda ortalama BKAP amplitüdü zaman içinde azalırken tek tek hastalarda o an için BKAP amplitüdü hastalık süresiyle korele olmayabilir. Yine ALS'li hastalarda lif yoğunluğu erken dönemde artış gösterirken daha geç dönemlerde düşebilir. Bu bulgular ALS'nin progresyonu boyunca kollateral reinnervasyondan dolayı nonuniform değişiklikleri desteklemektedir. ALS'deki nonuniform değişiklikler nedeniyle tek tek hastalar ele alındığında belki de kesitsel çalışmalar hastalık progresyonunun tahmininde daha faydalı olacaktır.

Ayrıca TLEMG uzman uygulayıcıya ihtiyaç duyan ve zaman alan bir tetkiktir. Volonter TLEMG'de hasta kooperasyonunda gerekmektedir. Motor nöron hastaları genellikle çalışılan kası yeterli süre belli bir kontraksiyonda tutamamaktadır. Bu nedenle bizim çalışmamızda tüm hastalara hem stimülasyon hem de volonter TLEMG yapılması planlanmakla birlikte sadece 6 hastada volonter TLEMG yapılabildiği görülmüştür. Bu hastalarda 4 – 15 arası potansiyel saydırılmıştır. Bu az sayıda potansiyellerin saydırılması 60 – 90 dakikalık bir sürede yapılmıştır. Tüm bu nedenlerle motor nöron hastalarında uzunlamasına çalışmaların güçlüğü açıkça ortadadır.

Motor nöron hastalıklarında artmış lif yoğunluğu ve artmış jitter beklenen bulgulardır. ALS gibi hızlı progressif hastalıklarda sıklıkla bloğun eşlik ettiği artmış

jitter , lif yoğunluğunda ılımlı artış olurken ; PMA gibi yavaş ilerleyici hastalıklarda hafif anormal jitter ile belirgin artmış lif yoğunluğundan bahsedilir (22).

Sanders ve Stalberg'in çalışmasında ALS hastalarında çalışılan kasların %90'ında anormal jitter bulunmuş ve EDC için lif yoğunluğu 2.3 – 4.3 arasında bildirilmiştir. Stalberg ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada test edilen 6 hastanın tümünde jitter anormaldi. EDC'de potansiyellerin %59'unda anormal jitter , %21'inde blok bulundu. Lif yoğunluğu 2.9 ile 4.0 arasındaydı (28).

Bizim hastalarımızda saptanan anormallikler Stalberg ve Sanders'in bulgularına göre daha az belirgindi. Bunun nedeni bizim çalışmamızdaki hasta sayısının azlığı ya da bizim volonter TLEMG'yi görece olarak daha fazla kas gücü ve fonksiyonel kapasiteye sahip hastalara yapabilmemizden kaynaklanabilir.

Stalberg ve arkadaşlarının PMA'lı 7 hastada yaptıkları çalışmada ortalama lif yoğunluğu EDC'de 6.2 idi. %44 jitter anormalliği , %27 blok bildirildi (28). Bizim çalışmamızda 2 tane PMA'lı hasta vardı. Bunların stimülasyon yöntemiyle ortalama jitter değerleri 69 ve 46 , blok oranları %10 ve %25 , anormal potansiyel oranı %65 ve 45 idi. Bu hastalarda volonter TLEMG yapılmadı. Diğer çalışmalardaki bulguların aksine bizim PMA'lı hastalarımız yüksek ortalama jitter ve yüksek blok oranına sahip hastalardı. Bu olgular belki de ilerde hızla ilerleyip ALS formu olacak hastalardı. Biz bazı PMA hastalarının , ALS olgularından daha hızlı ilerleyip fatal seyrettiğini kendi klinik deneyimlerimizden ve literatürden biliyoruz (42).

Çalışmamızda hastaların tümünde MUNE değeri hesaplandı. Özellikle ilerlemiş vakalarda az sayıda sMÜP kaydedilebildi. Kaydedilen sMÜP sayısı 1 – 10

arasındaydı. Hastaların tümünde MUNE değerleri aynı yöntemle elde edilen normal ortalamanın altındaydı . Felice'nin 1997'de yaptığı çalışmada 21 ALS hastasında APB kasında MUNE değerleri 6 – 208 arasındaydı. Ortalama MUNE değerini 56.5 (SD 49.8) bulmuşlardı (14). Bizim çalışmamızdaysa MUNE değerleri 2 – 103.9 ve ortalama MUNE 33.49 (SD 9.22) idi . Bizim değerlerimizdeki düşüklük iki toplum arasındaki genetik farklılıktan ya da teknik nedenlerden kaynaklanabilir.

Bizim çalışmamızda lif yoğunluğu ile toplam kas gücü , EDC kas gücü , üst - alt ekstremitte fonksiyonları , toplam fonksiyonel skor , Rankin skoru , ortalama sMÜP ve MUNE parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulamadık . Fakat bunun aksine MUNE değeri toplam kas gücü , üst ekstremitte fonksiyonları , toplam fonksiyonel skor , Rankin skoru ve median BKAP amplitüdüyle istatistiksel olarak anlamlı derecede ilişkiydi. Bromberg ve arkadaşlarının 1993' de yaptıkları kesitsel çalışmada da 31 ALS hastasında biceps kasında MUNE değerleri , izometrik kas gücü , BKAP amplitüdü , yüzeysel kayıtlı MÜP amplitüdü , lif yoğunluğu , makro EMG potansiyel amplitüdü , istemli motor ünitlerin düşük eşikle rekrütman patern ve amplitüdlerini karşılaştırılmıştır. Onlar tüm hastalarda MUNE değerini düşük bulmuşlar ve MUNE ölçümlerinin ilaç çalışmaları ve hastalığın progresyonun takibinde en uygun ölçüm olduğunu bildirmişlerdir. Onların çalışmasında da bizim çalışmamıza benzer şekilde MUNE değeri fonksiyonlarla son derece iyi ilişkiliyken , lif yoğunluğu ile izometrik kas gücü korele bulunmamıştır ($p=0.28$) (6). Bu motor ünite sayımının hastalığın en iyi göstergesi olduğunu telkin etmektedir.

Yuen ve arkadaşlarıda 1997’de yaptıkları uzunlamasına çalışmada 10 ALS hastasında abdüktör digiti minini kasında BKAP amplitüdü , MUNE değeri , kas gücü ve lif yoğunluğunu 0 , 3 ve 6. aylarda değerlendirdiler. 3 ve 6. aylardaki kontrollerde MUNE değerinde anlamlı azalma ve lif yoğunluğunda anlamlı artış izlediler. Ortalama BKAP ve kas gücünde de azalma olmakla birlikte bu oranlar istatistiksel olarak anlamlı değildi. Dahası onlar çalışmalarında lif yoğunluğu daha çok artan ALS’li hastaların daha uzun yaşam süresine ; MUNE değeri daha fazla azalanların ise daha kötü prognoza sahip olduğunu iddia ettiler (44). Bizim , Yuen ve Bromberg’in bulguları arasındaki farklar , çalışmaların niteliğinden olduğu kadar ALS’nin progresyonu boyunca değişikliklerin nonuniform olmasından kaynaklanabilir.

Çalışmamızda stimülasyon yöntemiyle yapılan TLEMG’de ortalama jitter ile EDC kas gücü skoru , üst ekstremité fonksiyonel evreleme skoru , ortalama sMÜP ve MUNE değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardı. İstemli aktivasyon yöntemiyle TLEMG’de de ortalama jitter üst ekstremité fonksiyonel evreleme skoru ve bulber fonksiyonlarla ilişkiliydi. Literatür tarandığında jitter değeri ile fonksiyonel kapasite , motor ünite sayımı arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmaya rastlanmadı. Yine de motor ünite sayımının fonksiyonel kapasiteyi değerlendirmede faydalı olduğunu söyleyen yayınların mevcudiyeti , bizim çalışmamızda da bunu doğruluyacak şekilde MUNE değerinin fonksiyonel evrelendirmelerle korele olması ve stimülasyon yöntemiyle ortalama jitter MUNE ile ilişkili olduğundan , jitter anormalliğinin fonksiyonel kapasiteyi değerlendirmede faydalı olabileceği düşünülmüştür.

Semptom süreside toplam kas gücü skoru , EDC kas gücü ve üst ekstremité fonksiyonel evrelemesi ile ilişkiliydi. Buna karşın semptom süresiyle alt ekstremité fonksiyonel evrelemesi , bulber fonksiyonların evrelemesi , toplam fonksiyonel skor , Rankin skoru , median BKAP amplitüdü , APB kas gücü , ortalama jitter (stimülasyon ve volonter) , ortalama s-MUP ve MUNE değérleri arasında ilişki saptanmadı . Süre ile yapılan elektrofizyolojik incelemeler ve fonksiyonel değérlendirmeler arasında korelasyon olmaması ALS'in nonuniform seyrinin bir göstergesidir. Buda prognoz tayininde kullanılabilecek bir tetkikin önemini artırmaktadır. Jablecki ve arkadaşlarının 1989'da yaptığı çalışmada ; 194 sporadik ALS'li hastada konuşma , yutma , solunum , yürüyüş , üst ve alt ekstremité kas güçlerinin her birine verilen puanların toplanmasıyla elde edilen ALS skorunun hastalık süresi ve yaşla birlikte ALS progresyon hızını etkilediğini ,fakat bunun aksine cinsiyet ve semptomların başladığı bölgenin progresyonu etkilemediğini bildirmişlerdir (16) . Bizim çalışmamızdaysa fonksiyonel evrelemeler ve kas güçleri ayrı olarak ele alınmıştır.

İstatistiksel sonuçlarımıza genel olarak göz attığımızda elektrofizyolojik değışkenlerin üst ekstremité fonksiyonlarıyla daha iyi korelasyon gösterdiği dikkati çekmiştir. Bunun nedeni ölçümlerin üst ekstremitéde yapılması ve çoğunlukla ALS'nin C8 – T1 segmentlerinden başlaması olabilir. Gerçi bizim hastalarımızda bulgular daha çok bacadan başlamış olmakla birlikte , subklinik olarak C8 – T1 segmentleri tutulmuş olabilir. Yine ilginç olarak Rankin skoru elektrofizyolojik incelemelerimizle en az korelasyon gösteren fonksiyonel evreleme olmuştur. Bu

Rankin skalasının kaba bir skorlama olmasından ya da özellikle alt ekstremitte fonksiyonlarını esas almasından kaynaklanabilir.

Jitter kas gücü , üst ekstremitte fonksiyonları ve MUNE değişkenleriyle iyi korelasyon gösteriyordu. Lif yoğunluğu ile güç , fonksiyonel skorlar ve MUNE değişkenleri arasında bir ilişki olmadığı saptandı. Ortalama sMUP'un güç ve üst ekstremitte fonksiyonuyla ; MUNE'nin güç , üst ekstremitte fonksiyonu ve BKAP amplitüdüyle iyi korelasyon gösterdiği anlaşıldı.

Sonuç olarak jitter anormalliğinin motor ünite sayımıyla ilişkili olması , tutuluşu daha ağır olan hastaların tanınmasında TLEMG incelemesinin yararlı olabileceğini düşündürmüştür.

VII. ÖZET :

ALS patolojik olarak , spinal kordda motor nöronların dejenerasyonu ve kas liflerinde buna sekonder denervasyonla karakterizedir. Bu çalışmada ALS hastalarında jitter ve lif yoğunluğu ölçümü ile birlikte motor ünite sayımı yapılmıştır. Bu tetkiklerin motor güç ve fonksiyonla ilişkisi incelenerek , iyi bir ilişki bulunması halinde elektrodiagnostik kullanımda daha çok yer alan jitter ölçümünün hastalığın doğal seyrini önceden tahmin etmesinin mümkün olacağı düşünülmüştür.

Çalışmamızda jittter , kas gücü ($p=0.02$ $r=-0.589$) , üst ekstremitte fonksiyonları ($p=0.009$ $r=0.649$) ve MUNE($p=0.024$ $r=-0.574$) değişkenleriyle iyi korelasyon göstermiştir. Lif yoğunluğu ile güç , fonksiyonel skorlar ve MUNE değişkenleri arasında bir ilişki olmadığı saptanmıştır ($p>0.05$) . Ortalama sMUP'un güç($p=0.012$ $r=-0.628$) ve üst ekstremitte fonksiyonuyla ($p=0.004$ $r=0.698$) ; MUNE'nin güç ($p=0.003$ $r=0.704$) , üst ekstremitte fonksiyonu ($p=0.012$ $r=-0.630$) ve BKAP amplitüdüyle ($p=0.000$ $r=0.939$) iyi korelasyon gösterdiği anlaşılmıştır.

Sonuç olarak jitter anormalliğinin motor ünite sayımıyla ilişkili olması , tutuluşu daha ağır olan hastaların tanınmasında TLEMG incelemesinin yararlı olabileceğini düşündürmüştür.

VIII. SUMMARY :

ALS is pathologically characterized by degeneration of muscle fibers, secondary to degeneration of motor neurons in the spinal cord. In this study , jitter , fiber density and motor unit number estimates were measured in ALS patients. It was hypothesized that if a meaningful relation existed between these electrophysiologic measurements , single fiber EMG , used more often in routine electrodiagnostic investigations , would be good predictor of the natural history of the disease.

We found the jitter displayed a good correlation with manual muscle scores ($p=0.02$ $r=-0.589$) , upper extremity function ($p=0.009$ $r=0.649$) and MUNE ($p=0.024$ $r=-0.574$) . Fiber density was not significantly correlated with manual muscle scores , functional scoring and MUNE ($p>0.05$). Mean sMUP was significantly associated with manual muscle scores ($p=0.012$ $r=-0.628$) and upper extremity function ($p=0.004$ $r=0.698$) , whereas MUNE showed a good relation with manual muscle scores ($p=0.003$ $r=0.704$) , upper extremity function ($p=0.012$ $r=-0.630$) and CMAP amplitude ($p=0.000$ $r=0.939$).

It was concluded that as mean jitter showed a good relation with MUNE , this measurement would be helpful in identifying more severely affected patients.

IX. KAYNAKLAR:

- 1.Adams RD,Victor M,Ropper AH: Principles of Neurology , 6th edition , McGrow Hill , New York , 1997, S: 1089-1097.
- 2.Armon C,Brandstater ME:Motor unit number estimate-based rates of progression of ALS predict patient survival. Muscle Nerve , 22 :1571-1575,1999.
- 3.Behnia M,Kelly JJ: Role of electromyography in amyotrophic lateral sclerosis. Muscle Nerve , 14 :1236-1241,1991.
- 4.Bertorini TE,Stalberg E,Yuson CP: Single fiber electromyography in neuromuscular disorders:correlation of muscle histochemistry , single fiber electromyography , and clinical findings. Muscle Nerve , 17: 345-353,1994.
- 5.Bradley WG: Recent views on amyotrophic lateral sclerosis with emphasis on electrophysiological studies. Muscle Nerve , 10:490-502 , 1987.
- 6.Bromberg MB,Forsheaw DA,Bromberg J,Simmons Z,Fries TJ: Motor unit number estimation , isometric strength and electromyographic measures in amyotrophic lateral sclerosis . Muscle Nerve , 16 :1213-1219 , 1993.
- 7.Bromberg BM,Scott DM : Single fiber EMG reference values : reformatted in tabular form. Muscle Nerve , 17:820-821 , 1994.
- 8.Doherty TJ,Brown WF: The estimated numbers of and relative sizes of thenar motor units as selected by multiple point stimulation in young and older adults. Muscle Nerve , 16:355-366, 1993.
- 9.Doherty TJ,Stashuk DW,Brown WF : Determination of mean motor unit size : impact on estimates of motor unit number. Muscle Nerve , 16:1326-1331,1993.

- 10.Donaghy M: Classification and clinical features of motor neurone disease and motor neuropathies in adults. J Neurol , 246:331-333,1999.
- 11.Daube JR: Electrophysiologic studies in the diagnosis and prognosis of motor neuron diseases. Neurol.Clinics , 3: 473-493,1985.
- 12.Ertaş M: Tek lif EMG tekniği:ErtaşM,KuruoğluR,VarlıK(eds):Tek lif EMG. Klinik Nörofizyoloji,EEG-EMG Derneği Yayınları No:6,Bornova,İzmir,1995,S:1-28.
- 13.Ertekin C: ALS'de tanı ,patogenez ve sağıaltım yaklaşımları. Türk Nöroloji Dergisi 1-2:41-46,1998.
- 14.Felice KJ: A longitudinal study comparing thenar motor unit number estimates to other quantitative tests in patients with amyotrophic lateral sclerosis. Muscle Nerve, 20:179-185,1997.
- 15.Gilchrist JM (coordinator) , Ad Hoc Committee of the AAEM special interest group on single fiber EMG : Single fiber EMG reference values: a collaborative effort. Muscle Nerve , 15:151-161,1992.
- 16.Jablecki CK,Berry C,Leach J: Survival prediction in amyotrophic lateral sclerosis. Muscle Nerve , 16:833-841,1989.
- 17.Leigh PN,Chaudhuri KR:Motor neuron disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry , 57:886-896,1994.
- 18.Lomen-Hoerth C,Olney RK: Comparison of multiple point and statistical motor unit number estimation. Muscle Nerve , 23:1525-1533, 2000.
- 19.McComas AJ: Invited review:motor unit estimation :methods,results and present status. Muscle Nerve , 14:585-597 , 1991.

- 20.Mendell JR,Florence J: Manual muscle testing. Muscle Nerve , 13 (suppl) S:16-20, 1990.
- 21.Moxley RT: Functional testing. Muscle Nerve , 13 (suppl) S:26-29, 1990.
- 22.Oh SJ: Electromyography Neuromuscular Transmission Studies ; Baltimore: Williams,Wilkins 1988, S:269-277.
- 23.Olney RK,Yuen EC,Engstrom JW:Statistical motor unit number estimation : reproducibility and sources of error in patients with amyotrophic lateral sclerosis. Muscle Nerve , 23:193-197 , 2000.
- 24.RossMA, MillerRG, BerchertL, ParryG, BarohnRJ, ArmonC, BryanWW, PetejanJ, StromattS,McGuireD: Toward earlier diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis . Neurology , 50:768-772,1998.
- 25.Schwartz MS,Swash M: Pattern of involvement in the cervical segments in the early stage of motor neuron disease: a single fibre EMG study.Acta Neurol Scandinav 65,424-431 ,1982.
- 26.Shefner JM,Jillapalli ,Bradshaw DY: Reducing intersubject variability in motor unit number estimation. Muscle Nerve , 22:1457-1460 , 1999.
- 27.SimmonsZ,Epstein DK,BorgB,Mauger D,KothariMJ,ShefnerJM: reproducibility of motor unit number estimation in individual subject. Muscle Nerve , 24:467-473,2001.
- 28.Stalberg E,Schwartz MS,Trontelj JV:Single fibre electromyography in various processes affecting the anterior horn cell. J Neurol Sci , 24:403-415,1975.
- 29.Stalberg E: Use of single fiber EMG and macro EMG in study of reinnervation. Mucle Nerve , 13:804-813, 1990.

30. Stalberg E: Invited review: electrodiagnostic assessment and monitoring of motor unit changes in disease. *Muscle Nerve* , 14:293-303,1991.
31. Stalberg E , Trontelj JV , Mihelin M : Electrical microstimulation with single fiber electromyography: a useful method to study the physiology of the motor unit. *J Clin Neurophysiol* , 9 : 105-119,1992.
32. Stalberg E, Trontelj JV: Single Fiber Electromyography, Studies In Healthy and Diseased Muscle , 2nd Ed , New York , Raven press, 1994, S:130-156.
33. Swash M, Schwartz MS: a longitudinal study of changes in motor units in motor neuron disease. *J Neurol Sci* , 56:185-197,1982.
34. Swash M , Leigh PN: Familial amyotrophic lateral sclerosis. Emery AEH (ed) *Diagnostic Criteria for Neuromuscular Disorders*, Baarn : European Neuromuscular Centre, 1994, S:62-68.
35. Talbot K: Spinal muscular atrophy. *J Inher Metab Dis* , 22:545-554 ,1999.
36. Tan E , Lynn J , Amato AA , Kissel JT, Rommohan KW, Sahenk Z, Warlowski JR, Jackson CE, Barohn RJ, Mendell JR: immunosuppressive treatment of motor neuron syndromes. *Arch Neurol* , 51:194-200,1994.
37. Tandon R: Disorder of the upper and lower motor neurons : Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden D (eds) *Neurology in clinical practice : Volume II*, 2nd edition, Boston , Butterworth-Heinemann, 1996 , S:1824.
38. Trontelj J, Mihelin M, Fernandez JM, Stalberg E: Axonal stimulation for end-plate jitter studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* , 49:677-685,1986.

- 39.Uchitel OD,Dubrovsky AL: electrophysiological denervation changes of human muscle fibers in motor neuron disease. Muscle Nerve , 9:748-755,1986.
- 40.Varlı K:Myastenia gravis dışındaki nöromuskuler hastalıklarda TLEMG: Ertaş M, KuruoğluR ,VarlıK (eds) :Tek lif EMG. Klinik Nörofizyoloji,EEG-EMG Derneği Yayınları No:6,Bornova,İzmir,1995,S:50-58.
- 41.Wang FC,Delwaide PJ: number and relative size of thenar motor units in ALS patients : application of the adapted multiple point stimulation method. Electroencephalogr Clinical Neurophysiol , 109:36-43,1998.
- 42.Washington University School of Medicine , Neuromuscular Disease Center , St.Louis...<http://www.neuro.wustl.edu/neuromuscular/motorsyndromes>'den ulaşılabilir.25.02.2002'de ulaşılmıştır.
- 43.YoungerDS: Primary lateral sclerosis. Arch Neurol , 45:1304-1307,1988.
- 44.Yuen EC,OlneyRK:Longitudinal study of fiber density and motor unit number estimate in patients with amyotrophic lateral sclerosis. Neurology , 49:573-578,1997.