

“ÜLGEN KÖKEŞ”

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.

YÜKSEK LİSANS TEZİ

İSTANBUL-2011

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

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

**MOTOR NÖRON HASTALARINDA
BİYOELEKTRİKSEL AKTİVİTENİN ARDIŞIK
UYARIM TESTİ, TEK LİF
ELEKTROMİYOGRAFİ VE KANTİTATİF
MOTOR ÜNİTE ANALİZİ İLE ARAŞTIRILMASI**

ÜLGEN KÖKEŞ

**DANIŞMAN
PROF. DR. M. BARIŞ BASLO**

**SİNİRBİLİM ANABİLİM DALI
ELEKTRONÖROFİZYOLOJİ PROGRAMI**


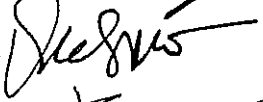



İSTANBUL-2011

TEZ ONAYI

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Sinirbilim Anabilim Dalı Elektronörofizyoloji Yüksek Lisans Programında Ülgen KÖKEŞ tarafından hazırlanan Motor Nöron Hastalarında Biyoelektriksel Aktivitenin Ardışık Uyarım Testi, Tek Lif Elektromiyografi ve Kantitatif Motor Ünite Analizi ile Araştırılması başlıklı Yüksek Lisans tezi, yapılan tez sınavında Jürimiz tarafından başarılı bulunarak kabul edilmiştir.

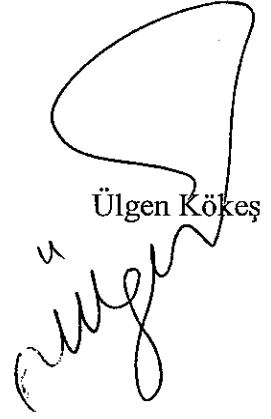
25 / 08 / 2011

Tez Sınav Jürisi

<u>Ünvanı Adı Soyadı (Üniversitesi, Fakültesi, Anabilim Dalı)</u>				<u>İmzası</u>
1.Prof. Dr. Makbule AYDIN	İÜ	DETAE	Sinirbilim Anabilim Dalı	
2.Prof. Dr. Barış BASLO	İÜ	İTF	Nöroloji Anabilim Dalı	
3.Prof. Dr. A. Emre ÖGE	İÜ	İTF	Nöroloji Anabilim Dalı	
4.Prof. Dr. Meral KIZILTAN	İÜ	CTF	Nöroloji Anabilim Dalı	
5.Prof. Dr. Feray KARAALİ SAVRUN	İÜ	CTF	Nöroloji Anabilim Dalı	

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.



Ülgen Kökeş

İTHAF

Eğitim hayatım için olduğu kadar, yaşamımda da yol gsteren, ışık olan tüm öğreten, eğiten, destekleyen saygıdeğer insanlara ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Tezimin oluşumunun her aşamasında bilgisini, deneyimini benimle paylaşan, yol gösteren, elektrofizyoloji ile ilk ilgilenmeye başladığım günden bugüne her zaman desteğinden dolayı şükran duyduğum tez danışmanım Sayın Prof. Dr M. Barış Baslo'ya, yüksek lisans tezimin oluşumunda, motor nöron hastalığı konusunda büyük hasta arşivinden yararlandığım, destek ve katkısını esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Halil Atila İdrisoğlu'na,

Yüksek lisans eğitimim öncesinde ve eğitim sürecim içinde de İ.Ü İstanbul Tıp Fakültesinde EMG laboratuvarında birlikte çalışma şansını yakaladığım, yönümü kaybettiğimde ışık olan Sayın Prof. Dr. Jale Yazıcı ve Prof. Dr. A Emre Öge'ye,

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

Tezimin oluşumundaki desteklerinden dolayı, tüm yüksek lisans öğrenimi gören ve nöroloji asistanı olan arkadaşlarıma,

Birlikte çalıştığım, her zaman destekleyici, kolaylaştırıcı, şefkatli tavırları ile tezimin uygulaması sırasında katkıda bulunan sevgili teknisyen arkadaşlarıma,

Özverili davranışları ve sabırları için gönüllü olarak bu çalışmayı kabul eden hastalarıma,

Hiçbir zaman desteğini esirgemeyen sevgili kardeşim, ailem ve dostlarıma,

Teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	İİ
BEYAN	İİİ
İTHAF	İV
TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER	VI
TABLolar LİSTESİ	Vİİİ
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	İX
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	X
ÖZET.....	XİV
ABSTRACT.....	XV
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Motor Nöron Hastalığı.....	3
2.1.1. Amiyotrofik Lateral Sklerozis(Charcot Hastalığı, Lou Gehrig Hastalığı)	11
2.1.2. Etyoloji ve Patogenez.....	12
2.1.3. Klinik Bulgular	15
2.1.4. ALS’de Elektrofizyolojik İncelemenin Özellikleri.....	18
2.1.5. Ayırıcı Tanı.....	26
2.1.6. Tanı ve Tanı Kriterleri.....	29
2.1.7. Prognoz ve Tedavi	41
2.2. Elektrofizyolojik İnceleme Yöntemleri	42
2.2.1. Motor Ünite Potansiyeli ve Kantitatif Motor Ünite Potansiyel Analizi.....	42
2.2.2. Nöromusküler Kavşak ve Ardışık Uyarım Testi	48
2.2.2.1. Nöromusküler Kavşak	48
2.2.2.2. Ardışık Uyarım Testi.....	51
2.2.3. Tek Lif Elektromiyografi	55
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	62
3.1. Hasta Gönüllüler	62
3.2. Elektrofizyolojik İnceleme.....	65
3.2.1. “İleti İncelemeleri” Test Standartları:	65

3.2.2. “Konvansiyonel İğne Elektromiyografisi” Test Standartları:	67
3.2.3. “Kantitatif Müp Analizi” Test Standartları	67
3.2.4. “Ardışık Sinir Uyarımı” Test Standartları.....	68
3.2.5. “Tek Lif Elektromiyografi” Test Standartları	68
3.3. İstatistiksel Analiz	69
4. BULGULAR	71
4.1. Duyusal İleti İncelemeleri.....	72
4.2. Motor İleti İncelemeleri	73
4.3. İğne Elektromiyografisi ve Kantitatif MÜP Analizi	74
4.4. Ardışık Uyarım Testi	76
4.5. Tek Lif Elektromiyografi.....	77
5. TARTIŞMA	79
KAYNAKLAR	89
ETİK KURUL KARARI	102
ÖZGEÇMİŞ	104

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2-1 “Motor Nöron Hastalığı Sınıflaması”	5
Tablo 2-2: “Motor Nöron Bozuklukları”	6
Tablo 2-3: “Motor Nöronopatiler”	7
Tablo 2-4: “UMN ve AMN disfonksiyonunda belirti ve bulgular”	16
Tablo 2-5: “Literatürde ALS’de erken dönem semptomlar”	16
Tablo 2-6: “ALS’de Sinir İleti Çalışmaları”	21
Tablo 2-7: ALS Tanı Kriterleri	29
Tablo 2-8: “Lambert Elektrofizyolojik Tanı Kriteri”	30
Tablo 2-9: “1990 El Escorial Tanı Kriteri”	31
Tablo 2-10: “ALS’de Ayırıcı Tanı”	31
Tablo 2-11: “1990 El Escorial Elektrofizyolojik Tanı Kriteri”	32
Tablo 2-12: “1998 Revize El Escorial Tanı Kriteri-Airlie House Kriteri”	33
Tablo 2-13: “ALS Tanısında Elektrofizyolojik Kanıt (1999-Airlie House Kriteri)”	34
Tablo 2-14: Awaji Kriteri Zemininde Revize Airlie House Tanı Kriterinde İğne EMG	37
Tablo 2-15: 2006 Awaji-Shima Algoritmi	40
Tablo 2-16: Revize El Escorial EMG Kriteri (Awaji kriteri dahil)	41
Tablo 3-1: Hastaların Demografik ve Klinik Bilgileri- 1	64
Tablo 4-1: Hastaların Demografik, Klinik, Elektrodyagnostik Sonuçları 2.....	71
Tablo 4-2: Duysal İleti İncelemeleri	73
Tablo 4-3: Motor İleti İncelemeleri.....	74
Tablo 4-4:Kantitatif Müp Analizi Sonuçları.....	75
Tablo 4-5: ASU Test Sonuçları.....	76
Tablo 4-6: TLEMG’de EDC Kası Aracılı Hesaplanan Bireysel Jitter Değerleri	78
Tablo 4-7: TLEMG’de EDC Kası Aracılı Hesaplanan Ortalama MCD/MSD Jitter Değerleri	78

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: “Denervasyon ve takiben gelişen kollateral filizlenme ile reinnervasyonun temsili şeması”	19
Şekil 2-2: MÜP'nin ölçülebilir parametreleri.	44
Şekil 2-3: Nöromusküler kavşak.....	49
Şekil 2-4: Kas membranında aksiyon potansiyelinin oluşumu ve “Güvenlik Faktörü”..	50
Şekil 2-5: ADM kasında 3 Hz. ASU testinde anlamlı dekrement varlığı.	54
Şekil 2-6: Konstantrik iğne elektrot ve TLEMG elektrotu.....	58
Şekil 2-7: Tetik ve Köle potansiyel arasındaki İPİ'nin, motor ünitenin bir ateşlenmesinden diğerine değişimi.....	59

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

1.DİS	: 1.Dorsal interosseoz kası
Ach	: Asetil kolin
ADM	: Abduktor Digiti Minimi kası
AFF	: Alçak frekans filtresi
AH	: Abduktor Hallüsis kası
Ak	: Antikor
ALS	: Amiyotrofik Lateral Sklerozis
AMN	: Alt Motor Nöron
PB	: Abduktor pollicis brevis kası
ASU	: Ardışık Sinir Uyarımı
BKAP	: Birleşik kas aksiyon potansiyeli
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
BT	: Bilgisayarlı tomografi
BVVL	: Brown-Vialetto-Van Laere Sendromu
CJD	: Creutzfeld Jacop Hastalığı
CPK	: Kreatinin fosfokinaz
CRP	: C-reaktif protein
DSAP	: Duysal sinir aksiyon potansiyeli
DTR	: Derin tendon refleksi
EAAT-2	: Eksitator amino asit taşıyıcı enzim-2
EDB	: Ekstensör digitorum brevis kası
EDC	: Ekstansör Digitorum Communis
EKG	: Elektrokardiografi

EMG	: Elektromiyografi
ER	: Endoplazmik retikulum
ESR	: Eritrosit sedimantasyon hızı
FALS	: Ailevi ALS
FTD	: Fronto temporal demans
G	: Gauge
HAM	: HTLV-1 ilişkili miyelopati
Hz	: Hertz
IP	: İnterferans patterni
İPi	: İnterpotansiyel İntervalı
K-MÜPA	: Kantitatif Motor Ünite Potansiyel Analizi
kHz	: Kilohertz
LEMS	: Lambert Eaton Miyastenik Sendrom
LMN	: Lower Motor Neuron
M yanıt	: Motor yanıt
M.ÖBH	: Multisegmenter ön boynuz hastalığı
MCD	: Mean Consecutive Difference/ Ardışık Farkların Ortalaması
MEP	: Motor uyandırılmış potansiyel
MG	: Miyastenia Gravis
mm	: Milimetre
MND	: Motor Neuron Disease
MNH	: Motor Nöron Hastalığı
MNH-WFN	: Motor Nöron Hastalığı üzerine Dünya Nöroloji Federasyonu
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
MRC	: Medical Research Council
ms	: Milisaniye

MSA	: Multisistem atrofi
MSD	: Mean Sorted Difference/ Sıralanmış Farkların Ortalaması
MÜP	: Motor Ünite Potansiyeli
MÜNE	: Motor unit sayısının tahmini
NMJ	: Nöromusküler kavşak (Neuromuscular junction)
OD	: Otozomal dominant
OR	: Otozomal resesif
Q-MUPA	: Quantitative Motor Unit Potential Analysis
ÖBH	: Ön Boynuz Hastalığı
PA AC	: Postero-Anterior Akciğer grafisi
PBP	: Progresif Bulber Paralizi
PLS	: Primer lateral Skleroz
PMA(PSMA)	: Progresif spinal kaslar atrofi
PNP	: Polinöropati
RNA	: Ribonükleik asit
RNS	: Repetitive Nerve Stimulation
S.ÖBH	: Segmenter ön boynuz hastalığı
SFEMG	: Single Fiber EMG
S-TLEMG	: Uyartılmış TLEMG
SCA	: Spino Serebellar Ataksi
SD	: Standart Deviasyon,
SMA	: Spinal Kaslar Atrofi
SOD-1 geni	: Super Oksit Dismutaz geni
SPECT	: Single foton emisyon bilgisayarlı tomografi
SSR	: Sempatik cilt yanıtı
TA	: Tibialis anterior

TLEMG	: Tek Lif Elektromiyografi
TMS	: Transkranyal Manyetik Stimulasyon
TRP	: Trapezius
UMN	: Üst motor nöron (Upper Motor Neuron)
USG	: Ultrasonografi
VGCC	: Voltaja bağlı kalsiyum kanalı
VGKC-Ak	: Voltaja bağlı potasyum kanalı antikoru
VGNaC	: Voltaja bağlı sodyum kanalı
YFF	: Yüksek frekans filtresi
Y.ÖBH	: Yaygın ön boynuz hastalığı
µs	: Mikrosaniye

ÖZET

Kökeş, Ü. (2011). Motor Nöron Hastalarında Biyoelektriksel Aktivitenin Ardışık Uyarım Testi, Tek Lif Elektromiyografi ve Kantitatif Motor Ünite Analizi ile Araştırılması. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sinirbilim AD. Elektronörofizyoloji Yüksek Lisans Tezi. İstanbul.

Motor nöron hastalığı (MNH), motor nöron kaybı ile seyreder. En yaygın görülen MNH, amiyotrofik lateral skleroz'dur. Amiyotrofik lateral skleroz, üst ve alt motor nöronu birlikte tutan, progresif, dejeneratif, ölümcül bir hastalıktır. Elektrodagnostik inceleme, süregelen denervasyon ve reinnervasyon ile karakterize olan alt motor nöron tutulum bulgularını gösterir. Hastalığın sürecini ve sağkalım hızını, denervasyon ve reinnervasyon süreçlerinden hakim olan bileşen belirler. Amiyotrofik lateral sklerozda, tipik rutin elektromiyografi bulgularına ek olarak, immatür olan akson filizleri ve motor son plaklar nedeniyle aksayan nöromusküler kavşak iletimini gösterecek şekilde, nöromusküler kavşağı değerlendiren testler de patolojik bulunabilir.

Bu çalışmada, MNH'ında motor ünitelerin biyoelektriksel aktivitesi, K-MÜPA, ASU ve TLEMG ile değerlendirildi. Klinik ve elektrofizyolojik bulgularıyla MNH tanısı konulan, 19-74 yaş arası 32 (13 kadın; 19 erkek) hasta, çalışmaya kabul edildi. Ekstensör digitorum komünis (EDC) kasında TLEMG ve K-MÜPA testi, ulnar ve aksesuar sinirde ASU uygulandı. Ortalama hastalık süresi, $36,9 \pm 60,3$ aydı. K-MÜPA'da, MÜP süreleri, 28 hastada uzamıştı ve bu hastaların 7'sinde amplitüt değerleri de yüksekti. Ardışık sinir uyarım testinde, 18 hastada anlamlı dekrement gösterildi (13 hastada TRP kasında, 3 hastada ADM kasında, 2 hastada hem ADM hem de TRP kasında). Bununla birlikte, 13 hastada anlamlı dekrement saptanmadı. Tek lif EMG testi, EDC kas gücü normal olan 2 hasta haricinde, 29 hastada yüksek jitter değerleri gösterdi. Bir hastada ise, ASU testi ve TLEMG uygulanamadı.

Bu bulgular, MNH'ında, kollateral filizlenme sonucu, nöromusküler kavşakta bozulmuş olan iletimi ve uzun süreli MÜP'ler ile tanınan, süregelen reinnervasyonu göstermektedir. MÜP değişiklikleri ve nöromusküler kavşak anomalisi, sırasıyla K-MÜPA, ASU testi ve /veyaTLEMG testleri ile saptanabilir.

Anahtar Kelimeler: Motor Nöron Hastalığı, Amiyotrofik Lateral Sklerozis, Tek Lif EMG, Ardışık Uyarım Testi, Kantitatif Motor Ünite Potansiyel Analizi

ABSTRACT

Kökeş, Ü. (2011). The Research of Bioelectrical Activity with Single Fiber EMG, Repetitive Nerve Stimulation and Quantitative Motor Unit Potential Analysis on Patients with Motor Neuron Disease. Istanbul University, Institute of Health Science, Department of Neuroscience. Master Thesis of Electroneurophysiology Programme. İstanbul.

Motor neuron diseases (MND) are characterized by motor neuron loss. The most frequent MND is ALS. In ALS, both upper and lower motor neurons are progressively degenerated until death. Electrodiagnostic examination reveals the findings of LMN involvement which is characterized by ongoing denervation and reinnervation. The rate of disease progression and outcome depend on the dominant process either denervation or reinnervation. As well as the typical routine EMG findings of ALS, the tests which evaluate NMJ might be pathologic reflecting the crippled transmission caused by immature axonal sprouts and end-plates.

In this study, bioelectrical activity of motor units in MND evaluated by Q-MUPA, RNS, SFEMG. Thirty two patients (13 F, 19 M; 19-74 years old) who had been diagnosed as MND by clinical and electrophysiological findings were enrolled. Repetitive nerve stimulation of ulnar and accessory nerves as well as Q-MUPA and SFEMG in m. EDC were performed. Mean disease duration was $36,9 \pm 60,3$ months. In Q-MUPA, MUP durations were prolonged in 28 patients and 7 of them had also high amplitude values. In RNS, 18 patients showed significant decrement (13 patients on m.TRP, 3 patients on m.ADM, 2 patients on both m.ADM and m.TRP). However, 13 of the patients didn't have a significant decrement. SFEMG revealed high jitter values in 29 patients but 2 patients with normal strength in their EDC muscles revealed normal jitter. In 1 patient, both RNS and SFEMG could not be performed.

These findings demonstrate an ongoing reinnervation in MND by means of long duration – MUPs and faulty transmission at NMJ caused by collateral sprouting. The MUP changes and NMJ abnormality could be detected by Q-MUPA and RNS and/or SFEMG, respectively.

Key Words: Motor neuron disease, Amyotrophic lateral sclerosis, Single fiber EMG, Repetitive nerve stimulation and quantitative motor unit potential analysis.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Motor nöron hastalığı, primer olarak motor nöron aksonu ve miyelinini tutan hastalıklar dışında kalan, üst motor nöronu (UMN) ve/veya alt motor nöronu (AMN) etkileyen ve motor nöronun ölümü ile seyreden bir nörodejeneratif hastalıklar grubudur. En yaygın motor nöron hastalığı (MNH) olan amiyotrofik lateral sklerozis (ALS), üst ve alt motor nöronu beraberce tutar (Andersen ve ark. 2005; Inghilleri ve Iacovelli. 2011).

Motor nöronun ölümü ile denerve olan kas lifleri, sağ kalan motor nöronların aksonundan kollateral filizlenme ile reinnerve olabilir. Süreç, denervasyon ve reinnervasyon şeklinde devam eder ve sağ kalım da bu sürece göre belirlenir. Kollateral filizlenme ile oluşan terminal akson filizleri ve yeni oluşan motor son plaklar immatürdür. Bu durum, nöromusküler kavşağın güvenlik faktörünü azaltır ve ALS'deki gibi, aktif denervasyon-reinnervasyon süreci, sinir-kas iletimini değerlendiren testlerin de, patolojisine neden olabilir (De Carvalho ve ark. 2001; Ertekin 2006 pp. 162-164, pp.235-245; Stalberg ve Sanders. 2009; Stalberg ve ark. 2010).

Kollateral filizlenme ile olan motor ünitedeki değişiklikleri kantitatif olarak değerlendirmekte "kantitatif motor ünite potansiyel analizi testi" (K-MÜPA Testi) kullanılmaktadır. K-MÜPA testi ile motor ünitenin süresi, amplitütü, faz ve turn sayısı, kısa segment oranı gibi nitelikleri, rekrütman ve interferans pattern analizi değerlendirilmektedir. K-MÜPA, manuel olarak "hafif kası sırasında motor unite potansiyellerinin (MÜP'lerin) tek tek ayırdedilmesi" ile, "Tetik" ve "delay-line" ile ya da otomatik bir analiz yöntemi olan "Multi-MÜP Analizi" (Dekompozisyon Yöntemi) ile uygulanabilir. Bu yöntemler içinde "Dekompozisyon Yöntemi", daha az zaman alması, daha az kooperasyon gerektirmesi, "Tetik" ve "delay-line"da olduğu gibi hekimin yüksek amplitüdü MÜP'leri seçme eğilimini önlemesi açısından tercih edilmektedir (Stalberg ve ark.1995).

Tek lif elektromiyografi (TLEMG) ve ardışık sinir uyarım testi (ASU) ise, nöromusküler ileti fonksiyon bozukluğunun değerlendirilmesinde kullanılan duyarlı elektrofizyolojik yöntemlerdir (Stalberg ve ark. 1997; Ertekin 2006 pp. 235-245).

ASU testi, sıklıkla proksimal, distal ekstremite kaslarında ve fasial kaslarda uygulanmaktadır. Nöromuskuler ileti anomalilerini saptamada, teknik açıdan uygulanması daha kolay ve güvenilir olan, ancak daha az duyarlı bulunan distal kaslar tercih edilmektedir. Amiyotrofik Lateral Sklerozis hastalarında, ASU testi için TRP kası distal kaslardan daha duyarlı bulunmuştur (Killian ve ark. 1994; Kimura 2001 pp. 260-261).

TLEMG, hedef kasın istemli kasısı sırasında yapılabileceği gibi, incelenen kasa hareket emri getiren motor aksonların uyarılması ile de uygulanabilir (Stalberg ve ark. 1997; Baslo ve ark. 2002; Ertekin 2006 pp.235-245). Ayrıca TLEMG, tek lif elektrodu dışında, konsantrik iğne elektrot aracılı olarak ta uygulanabilmektedir (Ertaş ve ark. 2000).

Bu çalışmada, klinik ve elektrofizyolojik yöntemlerle MNH tanısı alan gönüllü hastalarda, aynı uygulama sırasında, kas gücü MRC'e (Medical Research Council-1979) göre 1 ve üstü olan, motor yanıt amplitüdü 1 mV'un üstünde bulunan kaslarda, proksimal/distal temsiliyet açısından aynı tarafta, abduktor dijiti minimi (ADM) ve trapezius (TRP) kaslarında "ASU testi", ekstensor digitorum kommunis (EDC) kasında "K-MÜPA testi" ve istemli hafif kası sırasında konsantrik iğne elektrot aracılı olarak "TLEMG testi" uygulanmıştır. Elde edilen MÜP'lerin nitelikleri, ADM ve TRP kaslarındaki dekrement yanıtları, EDC kasındaki jitter değerleri ve bu değerler arasındaki ilişki incelenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Motor Nöron Hastalığı

Üst ve/veya alt motor nöronları tutan, nörodejeneratif geniş bir hastalık grubudur. İlk olarak Lord Russell Brain tarafından, “Motor Nöron Hastalığı” terimi kullanılmıştır. 1869’da MNH’nın klinik ve patolojik görünümünü ve “Amyotrofik Lateral Skleroz”(ALS) terimini, orjinal olarak ilk tanımlayan Jean-Martin Charcot’dur (Brain L ve ark. 1965; Brain WR ve Walton 1969; Swash 2000 pp 3; Wijesekera ve Leigh 2009).

Motor Nöron Hastalığı terimi, klinik pratikte, hastalığın en yaygın formu olan klasik (Charcot) tip ALS’i ifade etmekte kullanılır.

Motor Nöron Hastalıkları;

- 1) Klinik sendroma göre;
- 2) Genetik, sporadik (idiyopatik), edinsel olmalarına göre;
- 3) Tutulan motor nöron yapılarına göre; Örneğin:

Pür AMN tutulumu: Spinal Musküler Atrofi (SMA), Poliomyelit, Kennedy sendromu, Progresif Spinal Musküler Atrofi (PMA) ve Malignitelerde bulunabilir (Donaghy 2002).

Pür UMN tutulumu: Primer Lateral Sklerozis’de (PLS), Nörolatirizm hastalığı ve toksik siyanojenik “Cassova” sonucu “Konzo Hastalığı” şeklinde edinsel tablolarda ve Hereditör Spastik Parapleji’de görülmektedir (Donaghy 2002).

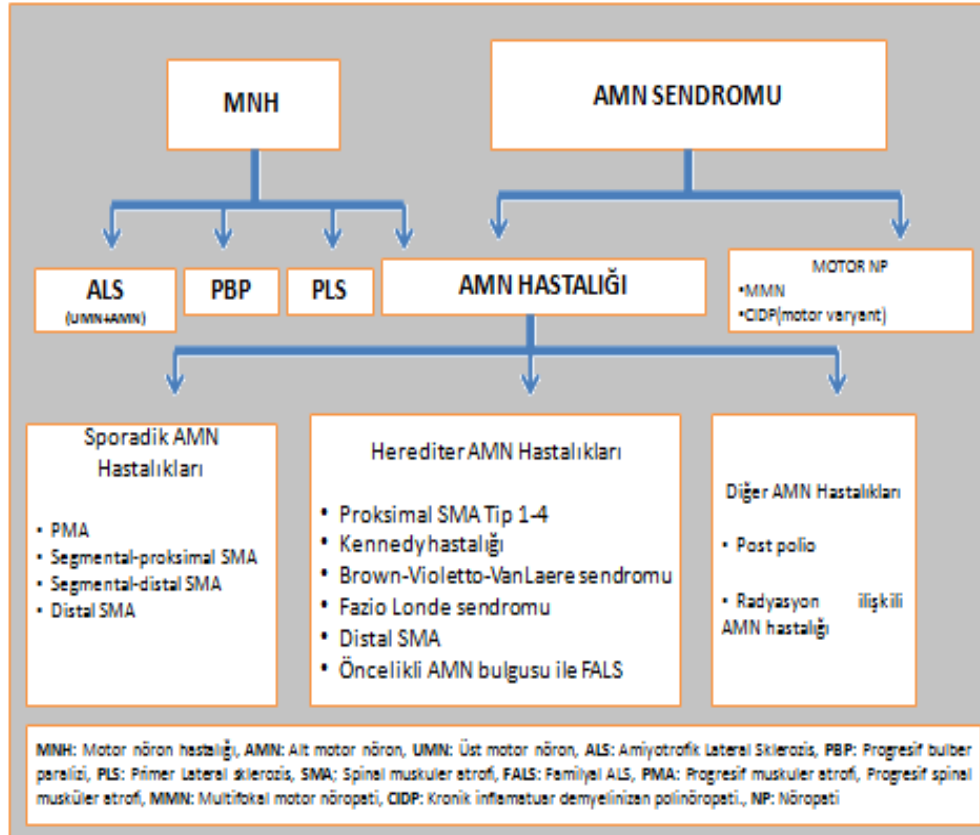
UMN ve AMN tutulumu ise, daha çok klasik ALS’i düşündürür.

- 4) Hastalığın başlangıç yaşına (infantil, juvenil, adult gibi) göre;
- 5) Hastalığın sürecine(hızlı, yavaş) göre;
- 6) Primer tutulma alanına (Proksimal Spinal, Distal Spinal, Bulber vb) göre de sınıflandırılabilir (Leigh ve Ray-Chaudhuri 1994; Swash 2000 pp 4-30; Daube 2000; Leigh ve ark. 2003, Kato ve ark. 2003; Borasio ve Appel 1996; Visser 2008 pp 113-119; Wijesekera ve Leigh 2009; Sathasivam 2010).

MNH spektrumunda yer alan ve bu spektrumla ilişkili klinik sendromlar başlıca:

- Klasik ALS: UMN ve AMN' u beraberce tutar (Sathasivam 2010).
- PLS: Progresif UMN dejenerasyonu ile seyrederek.
- PMA: Progresif AMN tutulumu ile seyrederek.
- Progresif Bulber Paralizi (PBP): Bulber başlangıçlı (Bulber AMN başlangıçlı) MNH için kullanılan bir terimdir. Kimi araştırmacılar (Sathasivam 2010) tarafından tam anlamıyla MNH'nin bir varyantı olarak kabul edilmemekle birlikte; idiyopatik MNH içinde ayrı bir grup olarak tanımlanmıştır (Swash 2000 pp 4-30; Leigh ve ark. 2003, Kato ve ark. 2003).
 - "Flail arm sendromu" (Vulpian-Bernhardt Sendromu; Man in a Barrel Sendromu, Progresif Amiyotrofik Dipleji, Sallanan Kol Sendromu): Fokal segmental tutulum ile gider.
 - "Flail leg sendromu" (MNH'nin Psödopolinöritik formu, Sallanan Bacak Sendromu): Fokal segmental tutulum ile gider.
 - MNH'nin monomelik formları: Yavaş progresif fokal MNH varyantı (Üst ve alt ekstremitelerde UMN ve AMN tutulumu ile seyreden) ve Asyada ayrı bir AMN hastalığı formu olan "Hirayama Sendromu" (Monomelik juvenil başlangıçlı amiyotrofi).
 - Multisistem tutulumu ile ALS'dir. (Örn: ALS&Demans kompleksi) (Leigh ve Ray-Chaudhuri 1994; Swash 2000 pp 4-30; Daube 2000; Leigh ve ark. 2003, Kato ve ark. 2003; Borasio ve Appel 1996; Visser 2008 pp 113-119; Wijesekera ve Leigh 2009; Sathasivam 2010). (Tablo2-1)

Tablo 2-1 “Motor Nöron Hastalığı Sınıflaması”-Visser (2008)’den değiştirilerek



Motor nöron bozuklukları, genetik, sporadik (idiyopatik) ve edinsel olarak da sınıflandırılabilir (Leigh ve ark. 2003). (Tablo2-2)

Ön boynuz hücre kaybı giden ile MNH’ı, motor nöronopati olarak da tanımlanmaktadır (Bouche ve ark. 1999). Türk Nöroloji Derneği Nöromusküler Çalışma Grubu, 2007’de nöronopatileri, kalıtsal, idiyopatik (sporadik) ve edinsel olarak ayırıştırıp; Leigh’in 2003’de yayımladığından biraz daha farklı içerikle geniş bir gruplandırma sunmuştur (Nöromusküler Çalışma Grubu 2007). (Tablo2-3)

2004’de sunulan bir başka sınıflamada, edinsel motor nöronopati grubunda neoplazmlar da (Lenfoma, Monoklonal gammopatiler, Paraneoplastik hastalıklar) yer almaktadır (Nobile-Orazio ve Cappellari 2004).

Tablo 2-2: “Motor Nöron Bozuklukları”-Leigh ve ark. (2003)’den**MOTOR NÖRON BOZUKLUKLARI****1) GENETİK OLARAK SAPTANMIŞ MOTOR NÖRON BOZUKLUKLARI:**

Familial MNH (FALS)

Brown-Vialetto-Van Laere Sendromu (BVVL)

Fazio-Londe Sendromu (İnfanıl Progresif Bulber Felç)

Hekzozaminidaz A eksikliği

Herediter spastik parapleji (ALS-2, ALS-4 dahil birçok form)

Spinal Musküler Atrofi (SMA)

SMA'nın proksimal çocukluk çağı ve geç başlangıçlı formları (SMA Tip I: “Werdnig Hoffmann Hastalığı”, SMA Tip II: “İntermediate tip”, SMA Tip III: “Kugelberg Welander Hastalığı”, SMA Tip IV: “Adült başlangıçlı tip”), SMN geni ilişkili olanlar.

Distal SMA ve çeşitli formları

Vokal kord tutulumunun eşlik ettiği distal SMA (Harper Young Sendromu)

Adült başlangıçlı proksimal SMA (SMN gen mutasyonları ile ilişkisiz)

X'e bağlı bulber ve spinal musküler atrofi (Kennedy Hastalığı)

Herediter motor ve duysal nöropati (öncelikli olarak motor formlar)

Nadiren ön boynuz tutulumu ile birlikte olan multisistem bozukluklar (örn:spino serebellar ataksi (SCA3)

Algrove sendromu

2) SPORADİK (İDİYOPATİK) MOTOR NÖRON BOZUKLUKLARI:

Sporadik MNH (PBP, klasik ekstremit başlangıçlı MNH/ALS ve PMA)

PLS

Distal sporadik fokal SMA (Hirayama sendromu)

Güney Hindistanda Atipik Jüvenil başlangıçlı MNH (MADRAS formu)

MNH/ALS'nin Western Pasifik ve diğer benzer formları (Guam, Kii yarımadası, Yeni Gine)

Guadeloupe PSP&Demans&MNH/ALS sendromu

Frontotemporal demansın eşlik ettiği ALS (MNH&Demans sendromu; MNH&Pick hastalığı)

Multisistem atrofi (MSA)

Progresif supranükleer felç

Kortikobazal ganglionik dejenerasyon

3) EDİNSEL MOTOR NÖRON BOZUKLUKLARI

HTLV-1 ilişkili miyelopati (HAM)

HIV ilişkili MNH sendromu

Creutzfeld Jacob hastalığı (CJD) (Amiyotrofik formlar)

Multifokal motor nöronopati

Akut poliomyelitis

Kurşun, civa toksisitesi

Nörolatirizm (BOAA içeren Lathyrus sativa ile oluşur)

Konzo (Toksik siyanojenik “cassova” sonucu)

Radyasyon

Postpolio progresif musküler atrofi sendromu

Otoimmün bozukluklar (Shögren hastalığı gibi)

Endokrinopati (Hipertiroidi, hiperparatiroidi, hipoglisemi) olarak sınıflandırılmıştır.

Tablo 2-3: “Motor Nöronopatiler”-Nöromuskuler Çalışma Grubu (2007)’den özetlenerek.

MOTOR NÖRONOPATİLER

KALITIMSAL NÖRONOPATİLER:

1. FALS
2. SMA
3. Brown-Vialetto-Van Laere Sendromu (BVVL)
4. Fazio-Londe Sendromu
5. Madras Tipi MNH
6. Worster-Drought Sendromu (Konjenital Suprabulber Felç)*
7. Kortikal Supra Bulber Paralizi (Foix Chavany Marie)*: Operküler sendrom
8. Heksosaminidaz A eksikliği (Tay-Sachs): İnfantil, juvenil, erişkin yaşta başlayabilir. Lizozomal depo hastalığıdır. Motor nöron bulguları, demans, serebellar ataksi, dizartri, dismetri, optik nöropati, okulomotor hareket bozuklukları ve epilepsi ile kendini gösterir (Wijesekera ve Leigh 2009; Van den Berg-Vos ve ark. 2003).
9. Polyglukozan Cisim Hastalığı*: UMN ve AMN bulguları, kognitif yıkım, distal duysal kayıp, rektum ve mesane fonksiyon bozukluğu ile gözlenir (Wijesekera ve Leigh 2009; Van den Berg-Vos ve ark. 2003).
10. Katarakt ve iskelet anomalileri ile giden motor nöronopati*
11. Dizinhibisyon&Demans&Parkinsonizm&Amiyotrofi kompleksi: Leigh sınıflamasında bu form idiyopatik grupta yer alır.
12. Demans ve Oftalmopleji ile giden MNH*

İDİYOPATİK(SPORADİK) GRUP:

1. Sporadik ALS (Klasik tip)
2. PBP
3. PMA
4. PLS
5. Distal Sporadik Fokal SMA (Monomelik Amiyotrofi/ Hirayama Sendromu)
6. Beniğn Alt Estremite Amiyotrofisi*
7. Atipik Juvenil Başlangıçlı MNH (Sporadik Madras Formu)

EDİNSEL GRUP:

1. Enfeksiyöz: HTLV-1 ilişkili miyelopati (HAM), HIV ilişkili MNH sendromu, Lyme, Akut Poliomyelit, CJD.
2. Toksik: Kurşun, Bakır, Latirizm, Konzo
3. İnflamatuvar: Sjögren (Daha çok duysal nöronopati olur).
4. Diğer: Post polyo musküler atrofi, radyasyon

* Leigh sınıflamasında bu form yer almamaktadır.

MNH grubu içinde yer alan ve ALS kadar sık görülmeyen, genetik kökeni vurgulanan hastalıklar (Van den Berg-Vos ve ark. 2003; Nöromuskuler Çalışma Grubu 2007; Sathasivam 2008; Wijesekera ve Leigh 2009) aşağıdaki alt gruplarda sınıflandırılmaktadır:

Spinal Musküler Atrofi (SMA), SMA tip I-IV, X'e bağlı SMA (Kennedy Sendromu, Distal SMA), Proksimal SMA, Distal SMA ve diğer SMA'lar şeklinde alt gruplara ayrılır. Spinal musküler atrofi, AMN'u tutar ve erkeklerde sık görülür. SMA Tip I (Werdnig-Hoffmann Hastalığı), en ağır tipidir, doğumda başlar, yaygın zaaf ile

seyreder. SMA Tip II (Intermediate tip)'de, proksimal zaaf hakimdir ve 18 aylıktan önce başlar. SMA Tip III (Kugelberg Welander Hastalığı), en hafif seyreden tipidir ve 18 aylıktan sonra başlar. Distrofiden farklı olarak proksimal zaaf, m.iliopsoas, m.rectus femoris ve m.tricepste daha belirgin olurken; m.gluteus maximus'da daha hafiftir ve tremor eşlik eder. SMA Tip IV (Adult başlangıçlı tip), 30 yaş üstü başlar, distal zaaf bulunur, UMN tutulum bulguları da görülür. Kennedy Sendromu (X geçişli bulbospinal musküler atrofi) ise, erişkin erkeklerde, androjen reseptör geninde CAG trinükleotid tekrarları sonucu olur, erken başlangıçlı ve temel olarak proksimal AMN tutulumunun yavaş progresyonu ile seyreden ancak UMN bulgularının da görüldüğü bir hastalıktır. Bu sendromda, yüz kasları ve dil kaslarında zaaf, duysal polinöropati (duysal PNP), endokrin anomaliler ve jinekomasti, perioral fasikülasyon, kramp, ellerde hakim postural tremor, reflex kaybı görülür. Duysal problem distalde görülürken, kas zaafı proksimalde hakimdir. ALS'e göre daha iyi prognozlidir. Otozomal dominant (OD) formunda, duyu normaldir. Tanı genetik olarak konulabilir. Leigh sınıflamasında bu sendrom SMA'dan ayrı bir grup olarak sınıflandırılmıştır.

Brown-Vialetto-Van Laere Sendromu (BVVL), progresif ciddi iki yanlı sensori nöral sağırılığa eşlik eden, erken başlangıçlı progresif bulber ve spinal bir ALS formudur. Nadir bir hastalıktır. OD, otozomal resesif (OR), X'e bağlı ya da sporadik olabilir. 2.dekatta ve kadınlarda sık görülür. 7., 9., 12. kafa çiftlerinin tutulumu ve epilepsi eşlik eder. Bulber alan ve üst ekstremitte tutulumuna neden olacak şekilde AMN kaybı sıklıkla bulunurken; UMN tutulumuna daha az rastlanır. Duysal sinir aksiyon potansiyellerinde kayıp görülür.

Fazio-Londe Sendromu (İnfanıl Progresif Bulber Felç), OD ya da OR olabilir. 1-12 yaş arasında görülen çocukluk çağının progresif bulber paralizisidir. UMN ve AMN'u tutar. Sağırılık yoktur.

Madras Tipi MNH (Jüvenil ALS), güney hindistanda tanımlanmıştır. 25 yaş altında, sağırılık, UMN ve AMN bulguları, 7., 9., 12. kafa çiftlerinin tutulumu ile seyreder. Duyu normaldir. Asimetrik üst ekstremitte başlangıçlı olup; takiben kontrlaterale bacak tutulumu eklenir. BVVL sendromuna göre, ailevi özelliği daha azdır. Progresyonu yavaştır. Babinski refleksinin varlığı % 65 oranında görülür. Leigh sınıflamasında bu form idiyopatik grupta yer almaktadır.

MNH grubu içinde en sık görülen hastalık ALS olup; sınıflandırmalarda klinik olarak aşağıdaki alt gruplar içinde değerlendirilmektedir (Swash 2000 pp 4-30; Leigh ve ark. 2003; Van den Berg-Vos ve ark. 2003; Le Forestier ve Meininger 2004; Nöromuskuler Çalışma Grubu 2007; Sathasivam 2008; Wijsekera ve Leigh 2009; Kobayashi ve ark. 2010; Rowland 2010; Sathasivam 2010;)

Genetik kökenli ALS grubunu, FALS ailesi oluşturur. Bu grup, SOD 1 (21. kromozom), Alsin (2. kromozom), Senataxin (9. kromozom), Peripherin (12. kromozom), VAPB (20. kromozom) genlerinde, 15., 16., 18., 20. kromozomlarda, Nörofilament tipi-22. kromozom ve X kromozomunda mutasyonlarla giden ALS formlarını ve Fronto temporal demans&ALS, Bulber ALS, Western Pasifik tip ALS ve Tip 2 ALS formlarını içerir.

İdiyopatik (sporadik) grup içinde yer alan belli başlı klinik sendromlar ise, Sporadik ALS, PBP, PMA, PLS, Flail arm sendromu, Flail leg sendromu, MNH'nın monomelik formlarıdır.

Klasik ALS ya da Sporadik ALS (Charcot tipi ALS), UMN ve AMN bulguları ile seyreder. Adültlerde sık görülür. MNH'ı içinde yaklaşık %85 oranında görülmektedir.

PBP, tüm vakaların yaklaşık %20'sini oluşturur. Bulber AMN bulguları vardır. Genellikle bu sendroma UMN disfonksiyon bulguları da eklenir. Dizatri ile başlar ve takiben ilerleyici konuşma ve yutma güçlüğü gelişir. Dil atrofisi ve fasikülasyon bulunur. Yaklaşık %20 oranında ALS'e dönüşüm görülür. Ekstremitte tutulumu aylar içinde gelişebileceği gibi, birkaç yılı da bulabilir. Ortalama yaşam süresi yaklaşık 2-3 yıldır. Erkek kadın oranı eşit olmakla birlikte, yaşlı kadınlarda daha sık görülmektedir.

PMA (Aran-Duchenne Hastalığı), olguların %5-10'nunu oluşturur. "Flail arm" ve "Flail leg" sendromu ile overlap yapar. Ortalama yaşam süresi, yaklaşık 5 yıl olmakla birlikte; 10 yıldan uzun yaşayanlar da bulunur. Erişkin başlangıçlıdır ve kadınlarda daha sık görülür. Hemen hemen daima ekstremitelerden başlar ve sporadiktir. Buna rağmen familial PMA'dan da bahsedilmektedir. Spinal AMN tutulumu ile seyreder. Bir kısmı zaman içinde ALS'e dönüşür. Olguların % 50'den fazlasında, UMN bulgusu gelişir ve yaklaşık %85 oranında bulber bulgular da görülür. PMA klinik tanı hastaların %55-60'ında, otopside kortikospinal yolağın tutulmuş olduğu gösterilmiştir. Zaaf, atrofi, kilo kaybı, fasikülasyon muayenede rastlanan

bulgulardır. PMA, erişkin başlangıçlı proksimal SMA'dan daha hızlı bir progresyon göstermesi ve PMA'da tabloya sonradan eklenen canlı reflekslerin gelişimi ile ayrılır. SMA'da tendon refleksleri azalmış ve plantar yanıtlar daima fleksördür.

PLS, olguların %2-5'ini oluşturur (Rowland 2010). Klinik olarak progresif pür bir UMN sendromudur. Tipik olarak, sinsi başlangıçlıdır ve yavaş progresif spastik bir yürüme bozukluğu ile kendini gösterir. Aylar ve yıllar içinde üst ekstremiteler de tutulur ve bazılarında bir psödobulber sendrom gelişir. Başlangıç dönemlerinde, AMN disfonksiyonu ve sfinkter disfonksiyonu yokken, hiperrefleksi, babinski varlığı ve hoffman pozitifliği karakteristik görünümdür. Erişkin yaşta başlar, aile öyküsü yoktur. Yüzün de dahil olduğu, olabildiğince simetrik ve iki yanlı amiyotrofisiz piramidal tutulum gösterir. Prognozu ALS'den daha iyidir. 20 yıl ya da daha uzun süre yaşar. Elektromiyografi'de (EMG) denervasyon gözlenmez; ancak belirgin spastisite bulunur. PLS olarak düşünülen hastaların bir kısmı, bulber başlangıçlı ALS dir; diğerleri ise genellikle PLS olarak kalır. Patolojik olarak ubikütün inklüzyonları saptanır. Tanı klinik, radyolojik ve patolojik bulgulara dayanmaktadır.

Sallanan Kol Sendromu ya da Flail arm sendromu (Vulpian-Bernhardt sendromu; Man in a barrel sendromu, Progresif amyotrofik dipoleji, Segmental Proksimal SMA), vakaların yaklaşık %10'nunu oluşturur. Üst ekstremitelerin simetrik AMN tutuluşu, altta UMN tutuluşu ile seyreder. UMN tutulum bulguları, hastaların %50-70'inde gelişir. Sıklıkla yavaş progresyon gösterir. Erkek cinste sık görülür. ALS'den daha iyi prognozludur. Bulber bulgu geç ortaya çıkar. Afrika ve Asya kökenlilerde daha yaygın görülmektedir.

Sallanan Bacak Sendromu ya da Flail leg sendromu (ALS'nin Psödopolinöritik formu), vakaların yaklaşık %5-10'nunu oluşturur. Yavaş progresyon gösterir. Öncelikli olarak AMN bulguları ile seyreder. Hastalığın başlangıcında, progresif alt ekstremitede tek taraflı distal zaaf ve aşil refleks kaybı izlenir. UMN tutulumu olmaz. Alt ekstremitelerde simetrik tutulum şeklinde ilerler. ALS'den daha iyi prognozludur.

Segmental distal SMA, distal sporadik fokal SMA, yavaş progresif fokal motor nöron hastalığı varyantı, Hirayama sendromu gibi monomelik MNH formlarının ise, patolojisi bilinmemektedir. "Yavaş progresif fokal MNH varyantı", üst ve alt ekstremitede UMN ve AMN sendromu ile seyreder. Asyada çok yaygın ayrı bir AMN hastalığı formu olan monomelik jüvenil başlangıçlı amyotrofi ise "Hirayama sendromu"

olarak bilinmektedir. Hirayama sendromunda, tabloya servikal manyetik rezonans görüntüleme tetkikinde (servikal MRG) anormallikler de eşlik etmektedir. Jüvenil başlangıçlı form jeneralize olmaz. Bulber bulgu yoktur. Bu form multifokal motor nöropati'den (MMN) ayırdedilmelidir.

2.1.1. Amiyotrofik Lateral Sklerozis(Charcot Hastalığı, Lou Gehrig Hastalığı)

Amiyotrofik lateral sklerozis, kortikospinal yolak, beyin sapı ve ön boynuz nöronlarının değişik derecede progresif dejenerasyonu ile giden, heterojen klinik görünüm ve süreci ile öne çıkan, en sık görülen motor nöron hastalığıdır (Wijesekera ve Leigh 2009; Inghilleri ve Iacovelli 2011). İlk olarak 1869'da Jean Martin Charcot ve Joffroy tarafından tanımlanmıştır (Charcot ve Joffroy 1869).

Üst ve alt motor nöronu beraberce etkilemesi ve progresif süreci tanıda önemlidir. Genellikle okulomotor nükleus ve anal sfinkter kaslarını yöneten spinal "Onuf nucleus" sağlam kalır (Leigh ve Ray-Chaudhuri 1994; Eisen ve Swash 2001; Borasio ve Appel 1996; Andersen ve ark.2005; Inghilleri ve Iacovelli 2011).

ALS vakalarının %90-95'i sporadik olup; %5-10 oranında familial ALS (FALS) görülür. Genellikle OD olan FALS vakalarının %20-25'inde, SOD-1 gen mutasyonu vardır. FALS'ın OR ve X geçişli formları da bulunur (Leigh ve Ray-Chaudhuri 1994; Van den Berg-Vos ve ark. 2003; Wijesekera ve Leigh 2009; Bento-Abreu ve ark. 2010; Inghilleri ve Iacovelli 2011).

Biyolojik olarak ALS bir MNH'dan çok daha fazlasıdır. Çoğunlukla klinik olarak saptanabilecek eşiğin altında birçok diğer nöronal sistemi etkiler. Frontal bölgedeki nöronal ağlar öncelikle etkilenmiştir. Birçok hastada frontal disfonksiyonun delili, bazı zamanlar subklinik olmakla birlikte vardır ve yaklaşık %15 oranında frontal demans gelişir (Bento-Abreu ve ark. 2010).

İnsidansı yılda ortalama 1-2/100.000, prevalansı ortalama dünyanın bir çok alanında 4-6/100.000'dir (Leigh ve Ray-Chaudhuri 1994; Wijesekera ve Leigh 2009; Bento-Abreu ve ark. 2010).

Erkek cinsde hastalık oranı (1,5 / 1) daha sıktır. FALS ise, cinsler arası eşit dağılmaktadır. Bulber başlangıç, tüm vakaların %20-30'nu oluşturur ve kadın cinsde daha sık görülür. Başlangıç yaşı sıklıkla 6.-7.dekattır. 40 yaş altında nadir görülür. FALS bir dekat daha erken başlar (Leigh ve Ray-Chaudhuri 1994; Borasio ve Appel 1996; Bento-Abreu ve ark. 2010; Parman ve Ozdemir 2011).

2.1.2. Etyoloji ve Patogenez

ALS, temel olarak beyin sapı ve spinal kord ön boynuzunu ve lateral spinal kord boyunca aşağı inen kortikospinal yolağı oluşturan korteksteeki üst motor nöronları tutar (Bento-Abreu ve ark. 2010).

Frontotemporal lob demans (FTLD) kohortunda ALS ve FTLD birlikteliği, %5-10 iken, ALS kohortunda eşlik eden FTLD %15 oranında görülür. Klinik, genetik, nöropatolojik veri, ALS ve FTLD'nin yakın ilişkili olduğunu ve bunların bir nörodejeneratif hastalığın iki farklı ucu olabileceği görüşünü desteklemektedir (Bento-Abreu ve ark. 2010).

Medulla spinalis ve beynin patolojik muayenesi, ALS'de motor serebral korteksden itibaren, üst motor nöronun da dahil olduğu, yoğun alt (alfa) motor nöron kaybını göstermiştir. Yaşayan motor nöronların çoğunda, dejenerasyonun erken dönemlerinde, özellikle proksimal aksonda, normal hücre içi sitoiskeletal proteinlerin disorganize elementlerinden oluşan sferoidler (yuvarlak partiküller) bulunmuştur (Donaghy 2002).

ALS'nin patogenezi hakkında bilinenlerin çoğu, genetik formlar üzerinde yapılan çalışmalardan elde edilmiştir.

ALS nedeni olarak, son iki dekattır çeşitli genlerde mutasyonlar gösterilmiştir. SOD-1, NEFH, VEGF, ANG genleri, MNH ile ilişkili olarak düşünülmüş olmakla birlikte; etiyoloji multifaktöriyel olarak açıklanmaktadır (Lambrechts ve ark. 2003; Greenway ve ark. 2006; Bento-Abreu ve ark. 2010).

Sporadik ALS'nin patogenezi halen bilinmemektedir. Genellikle kabul edilen, çevresel faktörler ve genetik yatkınlık arasındaki ilişkinin bir sonucu olarak bu

hastalığın ortaya çıktığıdır. MNH'da, hipoksiye karşı motor nöronun bir genetik hassasiyetinin olduğu, bu durumun sporadik ALS için, vasküler yapıdan bağımsız olarak patogeneze katkıda bulunabileceği ileri sürülmektedir (Bento-Abreu ve ark. 2010).

Sporadik ALS'nin nedeni bilinmemekle birlikte, etkilenmiş bölgelerde sinir terminallerinde, potansiyel olarak toksik bir eksitator aminoasit nörotransmitter olan glutamatın uptake defekti görülür. Bu gözlem, riluzol gibi bir antiglutamat ajanın geliştirilmesini sağlamış ve bu ajanla tedavinin, hastalığın sürecini yavaşlattığı gösterilmiştir (Donaghy 2002).

Hereditör ALS'de ise, vakaların %20-40'ında 21. kromozomda bulunan Cu/Zn superoksit dismutaz geninde (SOD-1 geni) mutasyon gösterilmiştir (Donaghy 2002). Bu mutasyon, tüm ALS'lerin % 2'sinin de nedeni olarak sayılmaktadır (Bento-Abreu ve ark. 2010).

Bu gen, toksik olan superoksit anyon serbest radikallerinin, hidrojen peroksit dönüşümünü kataliz eder. Bu anomalinin MNH'na yol açma mekanizması bilinmemekle birlikte; serbest radikallerin detoksifiye edilememesi ve hücre içinde birikmeleri ve bunun sonucu hücre içi protein yumaklarının oluşması ile MNH'nın oluşabileceği düşünülmektedir (Donaghy 2002).

Viral etkiler, polio virusunun yaptığı MNH tablosundan dolayı, etiyopatogenezde akla gelmektedir (Rosen ve ark. 1993; Steele ve ark. 2005).

Ayrıca, yavaş progresyonlu ALS'lerde, kasda insülin benzeri Growth faktör izoformlarının aşırı yapıldığı gösterilmiştir. Kasın, ALS gelişimindeki rolü ilgi çekici bir konu olarak kalmıştır? Ribonükleik asitin(RNA) ve endoplazmik retikulumun (ER) rolü de etyopatogenezde dikkati çekmektedir (Bento-Abreu ve ark. 2010).

Western Pasifik tip ALS'de neden olarak, diyetle sikas ağacının bir toksinine maruz kalmanın eksitotoksikite ile ALS'ye yol açtığı düşünülmüştür.

MNH'da açıklanabilen patofizyolojik temel mekanizma, genetik ve/veya çevresel etkenler sonucu, serbest radikalleri detoksifiye eden enzimi yapan genin mutasyonu ile ya da serbest radikallerin detoksifiye edilememesi ile bu toksik maddelerin hücre içinde birikmelerine dayanmaktadır. Gen mutasyonu ve serbest radikallerin detoksifiye edilememesi ile, astrositlerde glutamat taşıyıcı enzim daha az

yapılır ya da glutamat taşıyıcı enzim (EAAT-2)'de serbest radikallerce okside edilir; sonuçta enzimin normal işlevi bozulur ve “glutamat taşıyıcı sistem defekti” ortaya çıkar (Bento-Abreu ve ark. 2010).

Eksitator bir nörotransmitter olan “Glutamat”, sinaptik boşlukta artar. Artan glutamat, özellikle AMPA reseptörlerini uyarır. Ancak AMPA reseptörlerinin de düşük kalsiyum permeabilitesine sahip olan alt grubu eksitotoksikite sonucu daha az eksprese olduğundan yüksek kalsiyum permeabilitesine sahip olan AMPA reseptörleri daha fazla çalışır. Böylece hücre içi kalsiyum akışı artar. Kalsiyum bağlayıcı proteinler de nöron tarafından daha az eksprese edildiği için, düşük kalsiyum tamponlama kapasitesi gelişir (Bento-Abreu ve ark. 2010).

Bu olaylar sonucu, sinaptik boşlukta kalsiyum miktarı artar. Bu artış, mitokondride depolarizasyona, enerji üretim defektine ve oksijen türlerinin oluşumu ile astrositler içine glutamatın alınımının inhibisyonuna neden olur. Ve motor nöronlarda, hücre içi dejenerasyonu başlatan metabolik kaskad uyarılır (Bento-Abreu ve ark. 2010).

Mutant SOD-1, hem hücre içi için hem hücre dışı için toksiktir. Bunun sonucu akson transportu gibi, hücre içi süreçler de bozulur. Akson transportunda bozulma ve akson disfonksiyonu, mitokondri, ER ve hücre içi protein, lipid ve DNA'ya karşı oksidatif etkiler ve bu yapıların bozulması, nörofilament mutasyonları ve sitoskeleton yapının bozulması ile nöron ölümü gerçekleşir (Bento-Abreu ve ark. 2010).

ALS'de başlangıçta UMN bulgusunun en fazla görüldüğü alanda, AMN bulgusuna da en fazla rastlanması, hastalığın fokal bir motor nöron bölgesinde başladığını düşündürmekte ve tedavi yaklaşımında hastalığın bu bölgeden yayılımının önlenilmesinin önemi vurgulanmaktadır. Yine lomber bölgeye ait UMN'lar, etkilenmeye daha hassas bulunmuştur (Körner ve ark. 2011).

Kalsiyum permeabl olan AMPA reseptörlerin inhibe edilmesiyle, sinaptik yarıktan glutamatın daha fazla temizlenmesiyle, EAAT-2 protein ekspresyonunun induksiyonu ile ALS'de motor nöronların korunabileceği düşünülmektedir (Bento-Abreu ve ark. 2010).

Hastalığın başlangıcında AMN tutulumu bulgularının, UMN tutulumu bulgularından daha ön planda görülmesi, retrograd (“dying-back”) MNH gelişim sürecini destekler görünür. Buna rağmen, ALS'de oluşan dejenerasyonun, primer motor

korteksten orijin alan antereograt (“dying-forward”) transnöronal bir dejenerasyon mu yoksa AMN’dan kaynaklanan retrograt bir dejenerasyon mu olduğu tartışmalıdır (Körner ve ark. 2011).

2.1.3. Klinik Bulgular

Amiyotrofik lateral sklerozda, belirti ve bulgular, hastalığın başlangıç bölgesine, evresine ve sürecine bağlı olarak, bedenin farklı anatomik bölgelerinde (kranyal, servikal, torasik, lumbosakral) farklı kombinasyonlarda ortaya çıkmaktadır (Swash 2000 pp 4-30).

ALS tanısı, progresif olarak seyreden, UMN ve AMN disfonksiyon belirti ve bulgularının (Tablo 2-4), çeşitli kombinasyonlarda varlığına ve elektrofizyolojik, patolojik, nörogörüntüleme yöntemleri ile benzer belirti ve bulgular yaratabilen diğer hastalıkların yokluğuna dayanmaktadır (Airlie House Kriteri).

ALS tanısı için, hem UMN hem de AMN tutulumunun delilini bulmak gerekmele birlikte; bazı hastalarda başlangıçta UMN tutulum bulguları, bazılarında ise AMN tutulum bulguları ön planda izlenir. Hastalığın başlangıcında AMN tutulumu bulgularının, UMN tutulumu bulgularından daha ön planda görüldüğü ifade edilmiştir. Yine başlangıçta UMN bulgusunun en fazla görüldüğü alanda, AMN bulgusuna da en fazla rastlanmaktadır (Körner ve ark. 2011). UMN ve AMN tutulum bulguları, hastaların %65’inde birlikte bulunur. %10 olgu, sadece AMN bulguları ile ortaya çıkar (Leigh ve Ray-Chaudhuri 1994; Swash 2000 pp 4-30; Donaghy 2002). (Tablo 2-4)

PBP’lerin yaklaşık %20’si, PMA olgularının ise, %50’den fazlası ALS’e dönüşür. Sadece %5 olguda, PMA fenotipi kalıcı olur. PLS düşünülen olguların ise, bir kısmı bulber başlangıçlı ALS’dir; diğerleri ise genellikle PLS olarak kalır (Leigh ve Ray-Chaudhuri 1994; Swash 2000 pp 4-30; Leigh ve ark. 2003; Van den Berg-Vos ve ark. 2003; Le Forestier ve Meininger 2004, Wijsekera ve Leigh 2009; Kobayashi ve ark. 2010; Rowland 2010)

Tablo 2-4: “UMN ve AMN disfonksiyonunda belirti ve bulgular”- Swash (2000)’den

	Belirti	Bulgu
AMN disfonksiyonu	Yorgunluk	Zaaf
	Güçsüzlük	Atrofi
	Kramplar	Fasikülasyonlar
	Kaslarda seyirmeler	Refleks kaybı
	Koordinasyon kaybı	Hipotoni
UMN disfonksiyonu	Güçsüzlük	Spastisite
	Koordinasyon kaybı	Canlı refleksler
	Katılık(stiffness)	Babinski varlığı
	Distal hareketlerde yavaşlama	Hoffman pozitifliği
		Zaaf
		Psödobulber etkilenme

UMN: Üst motor nöron, AMN: Alt motor nöron

Tablo 2-5: “Literatürde ALS’de erken dönem semptomlar”- Swash (2000)’den

	Rosati ve ark. 1977	Carossio ve ark. 1984	Gubbay ve ark. 1985	Li ve ark. 1990	Brooks ve ark. 1994
Hasta sayısı	668	269	318	560	702
Bulber başlangıç (%)	19	25	22	19	22
Ekstremiteler başlangıcı (%)	81	68	63	81	78
Tek kolda başlangıç (%)	41	27	11	44	30
İki kolda başlangıç (%)	-	5	9	-	9
Tek bacakta başlangıç (%)	40	23	12	37	25
İki bacakta başlangıç (%)	-	13	20	-	6
Kol ve bacakta başlangıç (%)	-	-	4	-	4

ALS, olguların %65-80’inde, ekstremitelerde distal kas zaafı ile başlar; %20-25 olguda, yutma güçlüğü veya ses kalitesinde değişiklik ile bulber alandan başlamaktadır. Sadece %5 olguda, solunum kaslarında tutulma başlangıç semptomudur. ALS’nin bu fokal başlangıç gösterme eğilimi, erken tanıyı güçleştirmektedir (Leigh ve Ray-Chaudhuri 1994; Donaghy 2002; Bento-Abreu ve ark. 2010; Sathasivam 2010). (Tablo 2-5)

ALS, olguların %35'inde üst ekstremitte tutulumu ile %40'ında ise alt ekstremitte tutulumu ile başlamaktadır. Üst ekstremitte tutulumu ile başlayanlarda yakınmalar, anahtar kullanamama, şişe kapağı açamama ya da kalem tutamama şeklinde distal ya da "donmuş omuza benzer" şekilde proksimal üst ekstremitte tutulumunu düşündürmektedir. Alt ekstremitte tutulumu ile başlayanlarda ise yakınmalar, düşük ayak şeklinde distal ya da sandalyeden kalkma güçlüğü şeklinde proksimal alt ekstremitte tutulumunu düşündürmektedir. Nadiren hastalar, spastisite, bacaklarda katılık ve fleksör spazm tarif ederek başvururlar (Leigh ve Ray-Chaudhuri 1994; Bento-Abreu ve ark. 2010; Sathasivam 2010).

Ekstremitte başlangıçlı olgularda, ilk etkilenen bölge, yüksek oranda sağ kol olarak tanımlanmıştır. Bu durum, fiziksel aktivite ile ilişkili düşünülmektedir. Yayılım paterni, örneğin servikal başlangıç varsa, önce kontrlaterale kola, sonra ipsilateral bacağına ve takiben kontrlaterale bacağına yayılma niteliğindedir. Zaman içerisinde, yürüme güçlüğü, el ve ayakların kullanılmasında güçlük, konuşma zorlukları eklenir (Leigh ve Ray-Chaudhuri 1994; Donaghy 2002).

Bulber başlangıçlı olgularda ise, konuşma anlaşılabilir olana kadar, dizartri ilerler ve anartri gelişir. Aylar içinde zaaf ve atrofi bedeninin öncelikle bitişik kısımları olmak üzere diğer kısımlarına yayılır ve progresif olarak kötüleşir. Yine bulber tutulumlu hastalarda, lomber tutulumuna göre, servikal tutulum daha sık gelişir (Leigh ve Ray-Chaudhuri 1994; Bouche ve ark. 1999; Donaghy 2002; Körner ve ark. 2011).

Olguların büyük çoğunluğunda ileri dönemde, solunum kasları ve yutak kaslarının yetersizliği, sıvı ve yiyeceklerin inhale edilmesine, fatal solunum güçlüklerine neden olur. Yutma güçlüğü sonucu malnütrisyon gelişir. Tüm bunlara rağmen, basınca bağlı yaralar nadir görülür (Leigh ve Ray-Chaudhuri 1994; Donaghy 2002 pp 1-4).

Çoğu hastada kas krampları ve fasikülasyonlar vardır. Bazı zamanlar, kramp ve fasikülasyonlar, kas zaaf ve atrofi ortaya çıkmadan birkaç ay önce farkedilebilir. Güçsüzlük ilerledikçe, fasikülasyonlar daha az görülür hale gelir (Leigh ve Ray-Chaudhuri 1994; Donaghy 2002).

UMN tutulumundan kaynaklanan, spastisite, güç kaybı, hiperrefleksi ve Babinski işareti geç dönemlerde sadece %50 vakada bulunur. Disfaji ve dizartri hem AMN hem de UMN tutulumunda olabilir. Emosyonel labilite, genellikle psödobulber

felç ile ilişkili olup; UMN tutulum bulgusudur (Leigh ve Ray-Chaudhuri 1994; Donaghy 2002).

ALS son dönemde ise, multisistem tutulumla seyreder. Parkinsonizm ile ilişkili demans, vakaların %5'inden daha azında görülür. Ancak frontal ve temporal disfonksiyon vakaların, %25-50'sinde gösterilmiştir. Frontal etkilenimin önde gittiği kişilik ve iletişim değişiklikleri ile ortaya çıkan bir demans izlenebilir. Western pasifik tip ALS'de, "ALS&parkinsonizm&demans kompleksi" tablosunda, spinal kord tutulumuna, serebral korteks ve beyin sapı tutulumu da eşlik etmektedir(Leigh ve Ray-Chaudhuri 1994; Donaghy 2002).

Entelektüel fonksiyonlar, genellikle normaldir. Göz hareketlerini kontrol eden çizgili kaslar, cilt duysunu innerve eden duysal sinirler ve sfinkter fonksiyonları sağlam kalır. Ancak %10 vakada, distal parestezi veya uyuşma olabilir. İlerlemiş MNH olanlarda, %50 vakada, ağrı önde giden bir semptom olarak görülebilir. Objektif duysal bulguların varlığında, açıkça alternatif bir açıklama olmadıkça, MNH tanısı dışlanır. (Leigh ve Ray-Chaudhuri 1994; Donaghy 2002).

Hastalık progresif olup; yaşam süresi değişkendir. Çoğu hasta, hastalık gelişiminden 3-5 yıl sonra, bulber disfonksiyon ve solunum yetmezliği nedeniyle kaybedilmektedir (Leigh ve Ray-Chaudhuri 1994; Bento-Abreu ve ark. 2010; Sathasivam 2010).

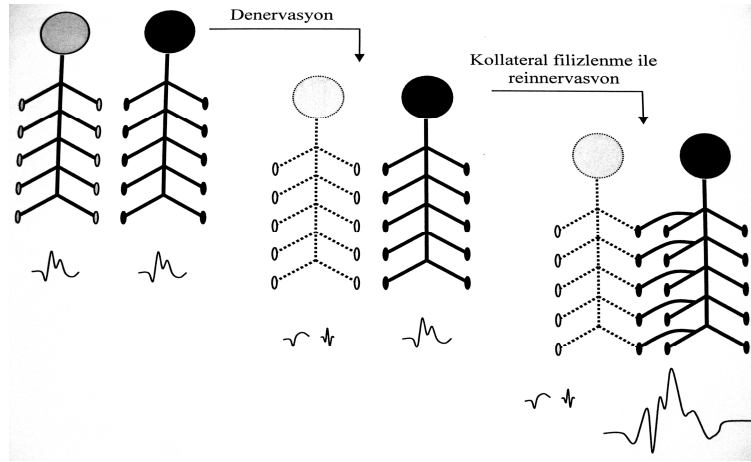
2.1.4. ALS'de Elektrofizyolojik İncelemenin Özellikleri

Amiyotrofik lateral sklerozda elektrofizyolojik değerlendirme, şüpheli MNH vakalarında tanıyı desteklemekte, hastalığın erken evresinde klinik olarak görünenden daha yaygın motor nöron disfonksiyonunun delilini bulmak amacıyla ve MNH'nı taklit eden diğer nedenleri dışlamakta kullanılır (Leigh ve Ray-Chaudhuri 1994; Douglass ve ark. 2010).

Bu amaçla, zaman içerisinde, 1957-1969 yılları arasında Lambert ile başlayan ve çeşitli araştırmacılar tarafından yenilenen, revize edilen bir takım tanı kriterleri oluşturulmuştur.

ALS'de, UMN tutulumunun saptanması klinik bulgulara dayanır. AMN tutulumunun saptanmasında ise, elektrofizyolojik çalışmaların önemi büyüktür. Klinik bulguların gelişmediği dönemlerde (subklinik evre), motor nöron hasarı elektrofizyolojik çalışmalarla gösterilebilir. Ayrıca sadece AMN bulgularının varlığında, klinik olarak UMN bulguları saptanmayan olgularda, son zamanlarda manyetik stimulasyon yöntemi UMN tutulumunu göstermekte önerilmektedir.

Motor nöron hastalığında elektrofizyolojik incelemeler, temel olarak motor nöronun ölümü ve reinnervasyonun sağlam kalan motor nöronların aksonlarından kollateral filizlenme ile sağlanması sürecini inceler. Bu incelemelerdeki bulgular, denerve kalan kas liflerinin miktarı, reinnervasyon sırasında gelişen immatür motor son plaklar ile immatür terminal akson filizlerinin varlığı ve tüm bu süreçlerin yaş, reinnervasyon kapasitesi, hastalığın seyri zemininde, farklı kombinasyonlarda, farklı hızlarda ve farklı bölgelerde gerçekleşmesine göre şekillenmektedir (Şekil 2-1).



Şekil 2-1: “Denervasyon ve takiben gelişen kollateral filizlenme ile reinnervasyonun temsili şeması”-Aydın (2009)’dan

Klasik motor nöron hastalığında, sinir iletim çalışmalarında, normal ya da normale yakın sonuçlar elde edilir.

Ayırıcı tanıda en önemli durum, multifokal motor nöropatinin ayırdedilmesidir. Klinik bulgular ALS için tipik olsa da, yeterli sayıda periferik sinir çalışılmalıdır (Araç 2003 pp: 97-102).

Duysal iletim, üst ve alt ekstremitelerde en az birer sinirde değerlendirilmelidir. Duysal ileti ve yanıtların normal olması beklenir. Sural duysal yanıt amplitüdünde hafif azalma, MNH'nı dışlamaz. Belirgin duysal disfonksiyon da ise, Kennedy sendromu akla gelmelidir (Leigh ve Ray-Chaudhuri 1994; Bouche ve ark. 1999; Swash 2000 pp 4-30; Araç 2003 pp: 97-102).

Motor iletim ve F yanıtı, üst ekstremitelerde en az iki sinirde (proksimal uyarım dahil) ve alt ekstremitelerde en az iki sinirde değerlendirilmelidir. Motor ileti çalışmaları da genellikle normaldir (Swash 2000 pp 4-30; Araç 2003 pp: 97-102).

Motor ileti hızının, ilk sunulan Lambert kriterine göre, normal ekstremitelerde normal, ileri zaaf gösteren ekstremitelerde ise, “yaşa göre normal olan ortalama ileti hızının maksimum %70'ine kadar düşmesi” kabul edilebilmektedir. Sonraki yıllarda bu değer, “motor ileti hızı, normalin alt limitinin %80'ninin altına kadar inebilir” şeklinde değiştirilmiştir. Motor iletim hızları, birleşik kas aksiyon potansiyeli (BKAP) çok düşük olduğunda, güvenilir olabilmesine rağmen, nadiren demyelinizan hastalığı düşündürecek kadar düşer. Pratikte, MNH düşünülen olgularda, ileti hızı, 35m/sn'den daha yavaş olmadıkça”, MNH tanısı dışlanamaz kabul edilmektedir. Motor ileti hızlarında yavaşlama, büyük ve hızlı çakan motor sinir liflerinin kaybı ile ilişkili olarak değerlendirilmektedir (Leigh ve Ray-Chaudhuri 1994; Bouche ve ark. 1999; Araç 2003 pp: 97-102).

Denerve kaslarda BKAP yanıt amplitütleri düşer. BKAP amplitütünün düşmesi, akson kaybı ile özellikle de hızlı ileten geniş çaplı liflerin kaybına bağlı olarak görülür ve hızlı progresyon gösteren vakalarda olabilir (Leigh ve Ray-Chaudhuri 1994; Bouche ve ark. 1999; Araç 2003 pp: 97-102).

Distal latans ve F dalgalarının hızı, nadiren normalin üst limitinin %125'inin üstüne çıkar. Sinir terminallerinde kollateral filizlenmeler nedeniyle ya da ekstremitelerin soğuk olması nedeniyle, distal latans uzayabilir (Leigh ve Ray-Chaudhuri 1994; Bouche ve ark. 1999; Araç 2003 pp: 97-102).

İleti bloğunu değerlendirmede, proksimal segment incelemesi önemlidir. İleti bloğu ve temporal dispersiyon, MNH'da gözlenen bir durum değildir; varlığında, multifokal motor nöropati (MMN) veya diğer demyelinizan hastalıkları, basınca duyarlı sinir felçlerini düşünmek gerekir. İleti bloğu, distal sinir uyarımına karşılık, proksimal uyarımla elde edilen BKAP'ın negatif pik alanı ve amplitüdünde %50'den daha fazla bir

düşme varken; negatif pik süresinde %15'den daha az değişiklik gözlenmesi ile tanınır (Leigh ve Ray-Chaudhuri 1994; Bouche ve ark. 1999; Swash 2000 pp 4-30).

ALS'de F/M oranında dahil olduğu, F dalga çalışmaları yararlı olabilir. F yanıt latansları, MNH'da hafifçe uzar. F yanıt frekansında azalma, tekrarlayan F yanıtlarında artış görülür. F yanıt amplitüdü büyük olabilir (M yanıtının (motor yanıt) %30'una kadar). Bu bulgular, spinal motor nöron havuzunun anormal eksitabilitesini yansıtır. A dalgası gözlenmez. Soleus H refleksinin persistansı daha uzun süreli yaşam ile ilişkili bulunmuştur. Bununla birlikte, uzamış F yanıt latansı, BKAP dispersiyonu, ileti bloğu ve motor ileti hızlarında yavaşlamanın MMN'e işaret ettiği unutulmamalıdır (Leigh ve Ray-Chaudhuri 1994; Bouche ve ark. 1999; Swash 2000 pp 4-30; De Carvalho ve ark. 2008; Inghilleri ve Iacovelli 2011).

De Carvalho ve arkadaşlarının 2008'de sunduğu değerlendirmeye göre ALS'de, diğer bozuklukların dışlanması sinir ileti çalışmalarının kullanım şeması aşağıdadır (Tablo 2-6)

Tablo 2-6: “ALS'de Sinir İleti Çalışmaları”- De Carvalho ve ark. (2008)'den

ALS'DE SİNİR İLETİ ÇALIŞMALARI

Aşağıdakiler ALS ile uyumludur:

1. Normal DSAP amplitüdü ve duysal sinir ileti hızının varlığı (eşlik eden tuzaklanma ve diğer nöropatilerin yokluğunda). Etyolojisi ayredilebilmiş nöropatilerin varlığında, DSAP amplitüdü ve duysal sinir ileti hızının hafifçe azalmış olması kabul edilebilir.

2. Motor sinir ileti hızı normalin alt limitinin $>75\%$ ve minimum F latansı normalin üst limitinin $<130\%$ olmalı

3. Distal BKAP latansı ve süresi normalin $<150\%$ olmalı.

4. İleti bloğu ve patolojik temporal dispersiyon olmamalı.

Distal temel çizgi negatif BKAP amplitüdü bu ölçümü değerlendirmeye izin verecek ölçüde geniş olduğunda (genellikle $>1mV$) ; distale karşılık proksimal uyarımla temel çizgi negatif BKAP alanındaki azalma $>50\%$ ise, bir proksimal negatif pik BKAP süresi, distal değer $<30\%$ ise ileti bloğu düşünülür.

DSAP:Duysal sinir aksiyon potansiyeli, BKAP: Birleşik kas aksiyon potansiyeli

Konsantrik iğne EMG ile MNH'ında, diffüz fasikülasyonun eşlik ettiği, bir sinir veya bir kök innervasyon alanını aşan, yaygın kronik kısmi denervasyon ve reinnervasyon varlığı değişik derecelerde gözlenir (Swash 2000 pp 4-30).

İğne EMG, her ekstremitede iki distal ve iki proksimal kasta uygulanmalıdır. Gövde ve kraniyal alanlarda ise, bir kas değerlendirmesi yeterli kabul edilmektedir (Swash 2000 pp 4-30).

Denervasyon, AMN'daki dejenerasyonun göstergesidir. Reinnervasyon ise kollateral filizlenme sonucu oluşur.

Revize El Escorial kriterine göre aktif denervasyon, fibrilasyon potansiyelleri ve pozitif diken dalgaları içerir. Kronik denervasyon ise, yüksek amplitütlü, geniş süreli polifazik MÜP'ler, ateşlenme hızının 10 Hz'den fazla olduğu azalmış interferans patterni ve unstabil motor ünitelerin varlığı şeklinde tanımlanır.

Hızlı ilerleyen, yoğun denervasyon ve az reinnervasyon bulunan vakalarda; sık fibrilasyon, fasikülasyon, sadece ılımlı derecede artmış amplitüt ile belirgin değişikliğin olmadığı MÜP konfigürasyonu, oldukça unstabil kompleks potansiyeller ve interferans patterninde ileri seyrelmeye rastlanırken; daha yavaş progresif hastalık sürecinde olan vakalarda; az sayıda fibrilasyon, çok yüksek amplitütlü, uzun süreli olmakla birlikte rölatif olarak stabil motor ünite kompleksleri ve interferans patterninde değişik derecelerde seyrelme görülür. Bu iki elektrofizyolojik görünüm arasındaki denge, hastadan hastaya ve bir hastada kastan kasa farklılık gösterir (Leigh ve Ray-Chaudhuri 1994).

MNH tanısında, Lambert'e göre, fibrilasyon ve fasikülasyonların üst ve alt ekstremitelerde ya da ekstremiteler ve başta gösterilmesi gerekmektedir.

Patolojik spontan aktivite, motor nöron hastalığının ilk bulgusudur. Başlangıçta fokal veya asimetric olabilir, ancak giderek yaygınlaşır. "Tibialis Anterior (TA)", "1. Dorsal İnterosseous (1.DİS)", "Deltoid", "Abduktor pollisis brevis (APB)" ve "Torasik paravertebral" kaslarda spontan aktiviteye daha sık rastlanmaktadır. Bulber tutulumun ön planda olduğu hastalarda, başka yerde denervasyon bulunamazsa, "Dil kasları", "Masseter" ve "Fasiyal kaslar" incelenmelidir.

Fibrilasyon, özellikle yavaş progresif hastalıkta olmak üzere, sıklıkla saptanamaz. Hastalığın hızlı progresif fazında daha sık görülür, hastalığın progresyonu

ve reinnervasyon yetersizliği sonucu ortaya çıkar. Sıklıkla paraspinal kaslarda gözlenir. Lambert'e göre, fibrilasyon potansiyelleri normal güçteki kasların 1/4'inde gözlenmektedir (Leigh ve Ray-Chaudhuri 1994; Bouche ve ark. 1999).

Fasikülasyon potansiyelleri, ALS için spesifik olmamasına rağmen, karakteristik olup klasik MNH'nın tanısı için gerekli kabul edilmektedir. Pek çok nörolojik durum ve hatta normal kişilerde bulunabilir (Beniğn fasikülasyonlar). Yüksek amplitütlü, uzun süreli, kompleks yapıları ve unstabil komponentleri olan fasikülasyonlar motor nöron tutulumunu düşündürür. MNH'da fasikülasyonlar, beniğn fasikülasyonlara (1-25 Hz) göre, daha yavaş frekanslıdır (0-3 Hz). Hastalığın progresyonu ile sıklığı azalır. MNH konusunda, son dönemde yapılan Awaji-Shima konsensusunda, fasikülasyonların tanındaki yeri, kronik nörojenik MÜP değişikliklerinin varlığında, fibrilasyona eşit değerde kabul edilmiştir. Klinik ya da EMG ile dilde fasikülasyonun varlığı, ALS tanısı için, diğer klinik özelliklerin de uyumlu olması halinde, yüksek spesifiteye sahiptir. MNH'da miyokimi gözlenmez (Leigh ve Ray-Chaudhuri 1994; Bouche ve ark. 1999; Swash 2000 pp 4-30).

Kompleks repetitif deşarjlar, kronik denervasyonda gözlenen spontan, düzenli, zaman kilitli multispike potansiyellerdir. ALS'e spesifik değildir ve ALS'de sık görülmez, uzun süreli PMA gibi daha kronik formlarda daha yaygın gözlenmektedir. ALS'de duble ve multipl deşarjlar görülebilir, bu sinir terminallerindeki irritabiliteyi düşündürür (Leigh ve Ray-Chaudhuri 1994; Bouche ve ark. 1999).

MNH'da, hastalığın süreci ile ilişkili olarak kollateral filizlenmenin başarılabilmesi sonucu (kompansatuar reinnervasyonun eşlik ettiği kronik denervasyon), MÜP'lerin süresi uzar, amplitüdü (12 mV'dan daha büyük amplitütlü MÜP'ler görülebilir) ve polifazik konfigürasyonu artar. Motor ünite sayısı ise azalır. Klinik zaaf, motor nöron havuzunda fonksiyonel motor ünitelerin %80'e varan oranda kaybı olmadan görülmeyebilirken; motor ünite değişiklikleri, klinik bulgu olmayan kaslarda da gözlenebilmektedir. Ayrıca motor ünite sayısı düştüğünden, maksimum istemli kasıda rekrütman patolojik olarak azalmış, MÜ'lerin ateşlenme frekansı artmış, interferans patterni seyrelmiştir. Ayrıca UMN tutuluşu da seyrelme patterninin oluşmasına yardım eder. Yeni filizlenen akson terminallerinde iletim yavaştır ve nöromusküler iletim bozuktur. Bu da EMG'de unstabil motor üniteler ve artmış jitterin

nedeni olup; bu durum hastalığa spesifik değildir (Leigh ve Ray-Chaudhuri 1994; Bouche ve ark. 1999; Swash 2000 pp 4-30).

Eğer her bir beden bölgesinde farklı spinal kök ve farklı periferik sinir innervasyonlu en az 2 kasta, azalmış motor ünite rekrütmanı, uzun süreli geniş motor ünite potansiyelleri ve fibrilasyon potansiyelinin bir kombinasyonu varsa, bu AMN'un dejenerasyonunu göstermektedir (Schrooten ve ark. 2011).

Progresif motor kayba paralel olarak, duysal sinir fonksiyonunda, subklinik bir bozulma ve SEP değişiklikleri (Tibial SEP) bulunmuştur (Bouche ve ark. 1999).

Otonom test olarak sempatik cilt yanıtında (SSR), ALS vakalarının %40'ında anormal yanıt alınmıştır. Otonom yetmezliğin klinik bulgusu olmaksızın gözlenen bu durum, otonom sinir sisteminin de tutulduğunu düşündürmektedir (Bouche ve ark. 1999).

ALS hastalarında, intrasellüler kayıtlamalarda nöromusküler kavşağın anormalliği gözlenmiştir. Nöromusküler kavşak iletisinin değerlendirildiği ASU testinde, dekrement yanıt, hızlı progresyon gösteren vakalarda olabilmektedir. Dekrement "Miyastenia Gravis" (MG) hastalığı tipindedir. 3-5 Hz frekanslı uyarımlarda en belirgin olup, egzersizden sonra düzelir (Postegzersiz fasilasyon). Egzersizden bir kaç dakika sonra ise belirginleşir (Postegzersiz tükenme). Bu da ALS hastalarında sık görülen yorgunluğu açıklayabilir (Leigh ve Ray-Chaudhuri 1994; Bouche ve ark. 1999; Araç 2003 pp: 97-102).

"TLEMG", "Makro EMG" ve santral iletimin değerlendirildiği "Magnetik Stimülasyon" incelemeleri, motor sistem ve motor ünite fizyolojisinin anlaşılmasında yararlıdır. Bu testler klinik tanı için zorunlu değildir (Leigh ve Ray-Chaudhuri 1994).

TLEMG'de, jitter incelemesi ile nöromusküler iletimin instabilitesi ve lif yoğunluğu değerlendirmesi ile kollateral filizlenmenin derecesi ölçülür. TLEMG'de, anormal artmış jitter, nöromusküler geçişte blok ve artmış lif yoğunluğu, erken reinnervasyon ve kollateral filizlenmenin yansımasıdır ve normal kaslarda da ÖBH'nin bir kanıtı olabilmektedir (Bouche ve ark. 1999).

Makro EMG ise, geniş kayıt yüzeyi olan iğneler kullanılarak, iki kanalla çalışılan bir tekniktir. Elde edilen Makro MÜP, bir motor üniteye ait bütün kas liflerinin biyoelektriksel faaliyetinin averajlanması ile elde edilir.

TLEMG ve Makro EMG, ALS'de hem tanıda hem de progresyon takibinde önemlidirler; ancak zaman alıcı olmaları ve teknik uygulamalarının zorluğu nedeniyle pratikte sık uygulanmazlar.

ALS'de “erken reinnervasyon evresinde”, muayenede kas gücü normal, lif yoğunluğu hafifçe artmıştır. Hastalık biraz ilerlediğinde, muayenede kas gücü ve kasın hacmi normaldir; fakat lif yoğunluğu artmıştır ve kısmen anormal jitter ve blok olabilir. Bu evre “rölatif olarak iyi kompanse edilmiş reinnervasyon evresi”ni yansıtır. Bu evrede, Makro EMG'de potansiyeller en yüksek amplitüte varırlar. Daha sonraki evre, kasda güç azlığı ve zayıflamanın sıklıkla bulunduğu “erken dekompanasyon ve motor nöron kaybının görüldüğü evre” dir. Lif yoğunluğu belirgin derecede artmıştır; fakat birçok impuls bloğa uğrar. Son evrede “dekompanasyon evresi” olup, kas çok güçsüz ve zayıf, lif yoğunluğu azalmış, birkaç yaşayan potansiyelde jitter ve blok ön plandadır. Bu fazda, Makro EMG küçük potansiyeller gösterir. Reinnervasyon tükenir (Bouche ve ark. 1999).

Etyopatogenezin anlaşılmasına yönelik olarak, manyetik kortikal stimülasyon (TMS) ve ilaç çalışmalarının takibinde, progresyon tahmininde motor ünite sayısının tahmini (MÜNE) çalışılabilir.

TMS'nin ALS'de UMN tutulumu için hassas bir test olduğunu ispat etmek umulsa da; bu daha sonraki yayınlarda doğrulanmamıştır. Ancak AMN tutulum bulgusu ile gelen ve UMN tutulum bulgusu klinik olarak bulunmayan olguda, yine de tanıda işe yarayabilir diye düşünülmektedir. Öyle ki, ALS'de, uygulanan “motor uyandırılmış potansiyellerin” (MEP) incelemesinde, korteksten spinal seviyelere ileti zamanında uzama (santral motor ileti zamanında uzama), uyarılmış kas yanıtlarının azalmış amplitütü ya da tam kaybı, test edilen kasın absöü latansında artma (distal motor iletinin yavaşlığı dışlanmalı), UMN tutulumunu düşündürebilmektedir. Özellikle bulber başlangıçlı hastalarda, ekstremitelerde TMS yanıtının yokluğu, UMN tutulumunu destekler. Daha kompleks uyarım paradigmaları, azalmış intrakortikal inhibisyonu gösteren “Kısa aralıklı çift pulse uyarımlı stimülasyon” parametresi dışında, yararlı bulunmamıştır. Rölatif olarak yeni bir teknik olan “Triple Stimülasyon Tekniğı” hastalığın geç dönemlerinde olduğu kadar, erken dönemlerinde de UMN disfonksiyonunu saptamakta oldukça duyarlı bulunmuştur. Ancak bu sonuçların

doğrulanmaya ihtiyacı vardır ve bu teknik pahalı ve kompleks olması nedeniyle yaygın kullanılamamaktadır (De Carvalho ve ark. 2008).

ALS'de kortikal eşiğin hastalığın başlangıcında düşük; ancak hastalığın progresyonu ile arttığı bulunmuştur. Eşiğin düşmesi, kortikal ya da spinal motor nöronların anormal eksitabilitesinin bir göstergesi olarak ileri sürülmektedir. ALS'de, sessiz period ve inhibitör nöronların etkisi de araştırılmıştır. İnhibisyonun belirgin kaybı, kortikomotor nöronun inhibitör modülasyonunun kaybını yansıtmaktadır. Yaşayan kortikospinal yolların eksitabiliteleri özellikle erken evrelerde, ALS'de anormal olarak artmış bulunmaktadır (Bouche ve ark. 1999).

MÜNE, motor nöron kaybını değerlendiren kantitatif bir yöntemdir. Hastalığın progresyonunu değerlendirmede kullanılabilir. Ön boynuzda hücre kaybı, ALS'de erken dönemde bulunur. Ancak motor nöronların %50'si kaybolmadan belirgin klinik güçsüzlük görülmez. Etkilendikten 6 ay sonra, motor nöronun faaliyeti tükenir. Bu nedenle MÜNE, ilaç çalışmalarında ve AMN kaybını değerlendirmekte önemli olup, hastalığın progresyonuna ve prognoz tahminine duyarlı bir test olarak gösterilmektedir. 2000 yılındaki bir çalışmada, motor nöron hastalarında ve normal bireylerde, Modifiye Mc Commas MÜNE yöntemi ile kıyaslanarak, her laboratuarda daha kolaylıkla uygulanabilecek pratik bir yöntem olarak "F yanıtları aracılı akson sayım yöntemi", üst ekstremitelerde distal kaslarında test edilmiştir. ALS hastalarının akson sayılarının düşük, MÜP'lerinin geniş, F yanıtlarının büyük amplitütlü ve kolaylıkla saptanabilir olması çalışmayı kolaylaştırmıştır. Bu çalışma sonucu, F yanıtları ile akson sayımı yönteminin sonuçları, Modifiye Mc Commas yönteminin sonuçları ile korele bulunmuştur. MÜNE yöntemi olarak bu yöntemin de akılda tutulması önerilmiştir (Kökeş ve ark. 2000; Kökeş 2000). Bununla birlikte günümüzde kullanılan MÜNE yöntemleri, kompleks yazılıma sahip cihazlar gerektirmeleri, zaman alıcı olmaları ve teknik uygulama güçlükleri nedeniyle pratikte sık kullanılamamaktadır (Bouche ve ark. 1999; Inghilleri ve Iacovelli 2011).

2.1.5. Ayırıcı Tanı

Öykü, fizik ve nörolojik muayene sonucu, tüm şüpheli motor nöron hastalığı vakalarında, öncelikle UMN ve AMN belirti ve bulgularının kombinasyonu ile özellikle dilde olmak üzere fasikülasyon ve diğer MNH'nin karakteristik özellikleri aramak ve

şüpheli durumlarda aşağıdaki sıra ile incelemeler yaparak, diğer hastalık ve sendromları dışlamak önemlidir (Swash 2000 pp 4-30).

ALS'de tanı protokolü, EMG, beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesi (protein, şeker, hücre), Spinal ve Kranyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG), Batın ultrasonografi (USG) ve/veya bilgisayarlı tomografi (BT), Heksozaminidaz A (gerekli durumlarda), Parathormon düzeyi, Serum kalitatif immunfiksasyon elektroforezi, Postero-Anterior Akciğer grafisi (PA AC) ve/veya BT, Anti gangliozidler, Solunum fonksiyonlarının incelenmesi, FALS için genetik incelemeyi içerir (Nöromusküler Çalışma Grubu 2007).

Hematolojik ve biyokimyasal izlem, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), C-Reaktif protein (CRP) ve elektrokardiyografi (EKG) yapılmalıdır. Hematolojik izlem ve ESR, lenfoproliferatif hastalıkların ayırıcı tanısında önemlidir (Leigh ve Ray-Chaudhuri 1994; Swash 2000 pp 4-30).

Anti nöronal antikor (Anti nöronal Ak), tiroid fonksiyon testleri, vitamin B12, folik asit seviyeleri, VDRL, protein ve immün elektroforez incelemesi, atipik spinal kord sendromları veya motor nöronopati ile ilişkili olabilen tiroid, paratiroid hastalıkları ve otoimmün bozuklukları ayırtmakta, koinsidental bir hastalığın dışlanmasında önemlidir (Leigh ve Ray-Chaudhuri 1994; Swash 2000 pp 4-30).

Özelikle öncelikli AMN tutulumu olan ve yavaş progresif hastalarda, hatta Kennedy hastalığında, serum kreatinin fosfo kinaz (CPK) seviyesi yükselebilir. Tüm erkek hastalarda, Kennedy hastalığından klinik olarak şüphelenildiğinde, androjen reseptör gen mutasyonu test edilebilir. EMG'de duysal tutulum, pozitif DNA testi, aile öyküsü Kennedy sendromunun ayırıcı tanısında önemlidir (Leigh ve Ray-Chaudhuri 1994; Wijsekera ve Leigh 2009).

EMG, diğer nöromusküler hastalıkların dışlanmasında ve yaygın ön boynuz hastalığı (ÖBH)'nin gösterilmesinde önem taşır. İleti bloğu varlığında, MMN, demyelinizan hastalıklar ve basınca duyarlı sinir felçleri akla gelmelidir. İnklüzyon cisimciği miyozitinden ayırıcı tanıda, EMG ve kas biyopsisi önemlidir. Kramp/fasikülasyon/miyokimi sendromlarının (Isaac sendromu, periferik sinir hipereksitabilite sendromları gibi.) ayırıcı tanısında ise, EMG, VGKC-Ak taraması, akciğer kanseri ve timoma araştırması, diğer otoimmün hastalıklarla ilişkili

sendromların saptanması önemlidir (Leigh ve Ray-Chaudhuri 1994; Wijesekera ve Leigh 2009).

Tek bir lezyon düşünülduğünde (Örn: Serebral, kafa tabanı ve kranyoservikal bileşke lezyonları) yakınmanın olduğu alana özgü, MRG incelemesi uygulanır. En çok karıştığı tablo “Servikal spondilotik miyelopati”dir. Bu tabloda, ilerleyici zaaf ve asimetric AMN bulguları bulunur; ancak Spinal MRG’de bası bu duruma eşlik eder ve bulber tutulum görülmez. Kök dağılımında ağrı olur; ancak bu ağrı ciddi olmayabilir ve hızla çözülebilir. EMG’de kronik kısmi denervasyonun delili de bulunmaz. Diğer servikal miyelopatilerde, foramen magnum lezyonlarında, intrinsik ve ekstrinsik tümörlerde ve sirengomyelide de ayırıcı tanıda Spinal MRG yardımcıdır. Konus lezyonları, lumbosakral radikülopati’de tanıda, MRG ve EMG önemlidir (Leigh ve Ray-Chaudhuri 1994; Swash 2000 pp 4-30; Wijesekera ve Leigh 2009).

Atipik bulguların varlığında, BOS incelemesi uygulanabilir. BOS’da yüksek protein düzeyi, oligoklonal bantların varlığı, artmış lökosit sayısı başka etyolojileri düşündürür (Leigh ve Ray-Chaudhuri 1994).

Yine klinik bulgular gözönüne alınarak, Anti nöronal Ak, gangliosidlere karşı Ak’lar (IgM GM1), Anti Hu Ak’ları, lökosit ve fibroblastlarda heksozaminidaz A ve B aktiviteleri, HIV ve HTLV1/Lyme serolojisi, kan gazı, tümör işaretleyicileri, toksinler (kan ve/veya 24 saatlik idrarda kurşun, manganez) araştırılabilir. Gereği halinde kas biyopsisi yapılabilir (Leigh ve Ray-Chaudhuri 1994).

HTLV-1 miyelopatisi; sfinkter kusuru ve spastik paraparezi ile yavaş progresif seyreder. Lyme hastalığı ise, progresif olmasına rağmen antibiyotik tedavisine yanıtlıdır. Oligoklonal bant pozitif bulunur. Poliomyelitis/Post polio sendromunda ise, UMN bulgusu yoktur ve çok yavaş progresyon görülür. Paraneoplastik sendrom düşünülduğünde, Anti nöronal Ak taranması, MRG ve genel laboratuvar incelemeleri önem kazanır (Leigh ve Ray-Chaudhuri 1994; Wijesekera ve Leigh 2009).

“Single foton emisyon bilgisayarlı tomografi” (SPECT) incelemesi ile, demans ve MNH birlikteliğinde, frontal bölgelerde kan akımında azalma gösterilebilir (Leigh ve Ray-Chaudhuri 1994).

FALS hastalarında, nokta mutasyonlar (21. kromozom uzun kolundaki SOD-1 geninde) taranabilir (Leigh ve Ray-Chaudhuri 1994).

ALS tanısı koyabilmek için, duyuşal bulgular, sfinkter bozuklukları, görme bozuklukları, otonom disfonksiyon, parkinson hastalığı, alzheimer tipi demans, diyabetik amyotrofi, radyasyonun neden olduğu nörolojik bozukluklar, eksojen toksin bozuklukları, prion bozuklukları (JCD'in amiyotrofik formları) vb. gibi ALS'i taklit eden bir takım sendromların bulunmaması gerekir (Leigh ve Ray-Chaudhuri 1994).

2.1.6. Tanı ve Tanı Kriterleri

MNH'da tanı, öykü, klinik, nörofizyolojik değerlendirmeler ve diğer nedenlerin dışlanması ile mümkündür. MNH'nın erken tanısını kolaylaştırmada, çeşitli tanı kriter setleri oluşturulmuştur. Bu tanı setleri, klinik ve nörofizyolojik değerlendirmelerin kombinasyonunu içerirler (Tablo 2-7).

1956-1957'de Lambert iki ayrı yazıda, klinik nörofizyolojinin, ALS dışı diğer periferik nöromusküler hastalıkları dışlayabildiğini ve ALS'nin tanısını değerlendirebildiğini ileri sürer. 1969'da ise, ALS'nin klinik tanısını yüksek oranda desteklediğini ileri sürdüğü, 4 elektrodyagnostik kriterin kombinasyonundan oluşan bir kriter listesi yayınlar (Tablo 2-8). Bu 4 kriterin 2'si sinir ileti çalışması, diğer 2'si de iğne emg incelemesini ilgilendirmektedir (Douglass ve ark. 2010; Wilbourn 1998).

Tablo 2-7: ALS Tanı Kriterleri

<u>ALS TANI KRİTERLERİ:</u>
<ul style="list-style-type: none"> • Lambert Kriteri: ALS'nin elektrofizyolojik tanı kriteri (1969) • El Escorial (1994) ve Revize El Escorial-Airlie House Kriteri (1998-2000): Araştırma amaçlı kullanılmaktadır. • Awaji-Shima Konsensus Kriteri (Revize El Escorial kriterinin son bir rasyonalizasyonu) (2006): Erken tanıyı mümkün kılmak, tanıyı kolaylaştırmak amaçlı kullanılır. Bu algoritimde en önemli farklılıklardan biri, motor ünite instabilitesi varlığında, güçlü kaslarda bulunan kompleks fasikülasyonun, fibrilasyon ile eş değerde kabul edilmesi; ikincisi klinik ve elektrofizyolojik değerlendirmelerin eş değerde olduğunun kabulüdür.

Tablo 2-8: “Lambert Elektrofizyolojik Tanı Kriteri”- Wilbourn (1998); Leigh ve Ray-Chaudhuri (1994); Bouche ve ark (1999)’dan

LAMBERT ELEKTROFİZYOLOJİK TANI KRİTERİ (1969)

- ✓ Ciddi olarak etkilenmiş ekstremitelerde bile, **normal duysal sinir iletisinin** varlığı;
- ✓ **Motor sinir ileti hızları**, rölatif olarak etkilenmeyen kaslardan kaydedildiğinde normal olmalı; ciddi olarak etkilenmiş kaslardan kaydedildiğinde, yaşa göre ortalama normal aralıktaki değerlerin %70’inden daha az olmamalı;
- ✓ Ekstremiteler ve başa ait kaslarda veya üst ve alt ekstremitelerin kaslarında **fibrilasyon ve fasikülasyon** potansiyellerinin bulunması;
- ✓ **MÜP**’lerin amplitüt ve süresinde artış ve sayısında ise azalma olmalı.

Bu kriterlerin, ALS için patognomik olmaması ve bazı kronik polinöropatiler kadar, diğer kronik diffuz intraspinal kanal bozuklukları ile de bu kriterlerin sağlanabilmesi sorun yaratmaktaydı (Wilbourn 1998).

1990’da İspanya El Escorial’da “MNH için Nörolojinin Dünya Federasyonu” (MNH-WFN) alt komitesi, ALS’nin klinik sınırları üzerine bir toplantı yaparak, klinik ve elektrofizyolojik delillerin dahil olduğu bir tanı kriter seti oluşturdu. Bu kriter seti, ALS’nin etiyopatogenezinin anlaşılması, terapötik çalışmaların değerlendirilmesi, hastalığın ciddiyeti ve progresyonunun tahmini amaçlanarak sunuldu. Öyle ki bu algoritim, klinik çalışmaların, terapötik çalışmaların ve moleküler genetik araştırma çalışmalarının artmasına neden oldu.

Bu algoritim, belli dışlama kriterleri gözönüne alınarak, aynı beden bölgesinde UMN ve AMN’nun karakteristik olarak birlikte tutulduğu ve bu tutulumun progresif olduğunun klinik deliline dayanıyordu. Bu kriterde, tanı “kesin”, “muhtemel”, “mümkün”, “şüpheli” ALS olarak kategorize edildi. Kesin ve muhtemel olan kategorilerin, hastalığı tahmin gücü yüksekti. Mümkün kategorisi ise, nöropatolojik incelemeler ve uzun dönem takiple, tanı yapılabilmesine izin veriyordu (Leigh ve Ray-Chaudhuri 1994).

1994 yılında klinik muayene, elektrodiagnostik inceleme, nörolojik görüntüleme çalışmaları, klinik laboratuvar araştırmalar ve nöropatolojik bulgulara dayanan bu kriter, “El Escorial ALS tanı kriterleri” olarak yayımlandı, ALS’yi taklit eden hastalıklar da ayrı bir tablo olarak sunuldu (Leigh ve Ray-Chaudhuri 1994; Wilbourn 1998). (Tablo 2-9), (Tablo 2-10).

Tablo 2-9: “1990 El Escorial Tanı Kriteri”- Leigh ve Ray-Chaudhuri (1994)’den**1990 EL ESCORIAL TANI KRİTERİ****ALS TANISI İÇİN BULUNMASI GEREKENLER:**

AMN bulguları(klinik olarak normal kaslarda izlenen EMG bulguları dahil)

UMN bulguları

Bozukluğun progresif olması

TANI KATEGORİLERİ

Kesin ALS: 3 bölgede UMN ve AMN bulguları.

Muhtemel ALS: 2 bölgede UMN ve AMN bulguları. UMN bulguları AMN bulgularının üzerindeki bölgelerde yer almalı

Mümkün ALS: Monomelik ALS, Progressif bulber felç, Primer lateral skleroz gibi, 1 bölgede UMN ve AMN bulgularının bulunması ya da 2 veya 3 bölgede UMN bulgularının varlığı ile tanımlanır.

Şüpheli ALS: PMA ve diğer motor sendromlar gibi, 2 veya 3 bölgede AMN bulgularının varlığı ile açıklanır.

ALS TANISI AŞAĞIDAKİLERİN YOKLUĞUNU GEREKTİRİR:

Duyusal bulgular

Sfinkter bozuklukları

Görme bozuklukları

Otonom disfonksiyon

Parkinson Hastalığı

Alzheimer tipi demans

ALS ayırıcı tanısında dikkat edilmesi gerekenler(**Tablo 2.1.6-4**)

ALS TANISINI DESTEKLEYENLER:

Bir veya daha fazla bölgede fasikülasyon olması

EMG incelemelerinde nörojenik değişiklik olması

Normal duysal ve motor sinir iletimi(Distal motor latanslar artmış olabilir)

İleti bloğunun yokluğu

Bölgeler: Beyin sapı, kollar, gövde ve bacaklar olarak tanımlanmıştır.

Tablo 2-10: “ALS’de Ayırıcı Tanı”- Leigh ve Ray-Chaudhuri (1994)**ALS AYIRICI TANISINDA DİKKAT EDİLMESİ GEREKENLER**

Servikal spondilolitik miyelopati ve diğer servikal ve lumbosakral radikülopatiler

Otoimmün süreçlerle ilişkili bozukluklar

- ✓ Disimmün AMN sendromları(GM1, GD1b ve asialo- GM1antikorlar)
- ✓ İleti bloğu ile monoklonal gammopati ve motor nöropati
- ✓ Lenfoma
- ✓ Paraneoplastik sendrom(ön boynuz tutulumu ile ensefalomyelit)

Tirotoksikoz

Hiperparatiroidizm

Diyabetik amiyotrofi

Radyasyon ilişkili nörojenik bozukluklar

Post poliomyelitis progresif musküler atrofi

Genetik enzim defektleri: Heksozaminidaz A ve nadiren B eksikliği(özellikle genç hastalarda)

Ekzojen toksin bozuklukları (Kurşun, cıva, manganez toksisitesi)

Prion bozuklukları (JCD’in amiyotrofik formları)

İnklüzyon cisim miyoziti gibi belli miyopatiler

1990 El Escorial Elektrofizyolojik tanı kriteri aşağıdaki şekilde sunulmuştur (Tablo 2-11).

Tablo 2-11: “1990 El Escorial Elektrofizyolojik Tanı Kriteri”- Bouche ve ark (1999)’dan

1990 EL ESCORIAL ELEKTROFİZYOLOJİK TANI KRİTERİ

Kesin primer AMN dejenerasyonu demek için aşağıdakilerin **tümü** olmalıdır:

- 1) 10 Hz’den çok daha yüksek ateşleme hızları ile azalmış interferans patterni
- 2) Uzun süreli, yüksek amplitütlü büyük MÜP varlığı
- 3) Fibrilasyon potansiyelleri

Muhtemel primer AMN dejenerasyonu demek için aşağıdakilerin **biri veya her ikisi** olmalıdır:

- 1) Azalmış rekrütman veya büyük MÜP ve fibrilasyon potansiyelleri ve unstabil MÜP varlığı
- 2) Azalmış motor ünite tahminleri ve artmış Makro EMG MÜP’ü

Mümkün primer AMN dejenerasyonu için aşağıdakilerin **biri veya daha fazlası** olmalı:

- 1) Tek başına unstabil MÜP veya azalmış rekrütman, büyük MÜP, fibrilasyon potansiyelleri
- 2) Tekbaşına artmış tek lif yoğunluğu veya polifazik MÜP
- 3) Atrofi ile ilişkili ise ya da 5 yıldan daha fazla sürmüş hastalık süreci varsa; düşük amplitütlü MÜP
- 4) Düşük amplitütlü BKAP
- 5) Sinirin uzunluğu boyunca, uyarımla proksimal ve distal alanlar arasında BKAP değişikliğinin uniform olması
- 6) Düşük amplitütlü BKAP normalin $> \%10$ ise, motor ileti hızında $\%30$ ’a varan düşüş normal kabul edilir.
- 7) Normalin $< \%10$ BKAP varsa, motor ileti hızında $\%50$ ’e kadar düşüş normal kabul edilir.
- 8) 2 Hz ASU ile BKAP’ın dekrementi $\%20$ ’e kadar ise,
- 9) Duysal sinir ileti hızı ve aksiyon potansiyel amplitütünde $\%10$ ’a varan azalma olması
- 10) Kompleks repetitif deşarjların varlığı
- 11) Fasikülasyonların yokluğu

Bu kriter 1998’de tanıda duyarlılığı iyileştirmek amacıyla, Virjinya’da Airlie-House’da revize edildi (Swash 2000 pp 4-30; De Carvalho ve ark. 2008; De Carvalho ve Swash 2009; Douglass ve ark. 2010; Schrooten ve ark. 2011). (Tablo 2-12; Tablo 2-13).

Tablo 2-12: “1998 Revize El Escorial Tanı Kriteri-Airlie House Kriteri”- Swash (2000)’den; Wijesekera ve Leigh (2009)’dan

1998 REVİZE EL ESCORIAL TANI KRİTERİ-AIRLIE HOUSE KRİTERİ

ALS'DE OLMAZSA OLMAZ 3 TEMEL KRİTER :

1. Klinik, elektrofizyolojik (EF) veya nöropatolojik inceleme ile, yaygın AMN dejenerasyonunun delili
2. Klinik muayenede UMN dejenerasyonunun delili
3. Öykü veya muayene ile saptandığı kadarıyla diğer bölgelere doğru ya da bir bölge içinde motor sendromun progresyonu

ALS'DE OLMAMASI GEREKEN 2 TEMEL KRİTER :

1. AMN ve/veya UMN dejenerasyonunun bulgularını açıklayabilen bir başka hastalığın elektrofizyolojik ve patolojik olarak delilinin bulunması.
2. Gözlenen klinik ve elektrofizyolojik bulguları açıklayabilen, bir başka hastalık sürecinin nörogörüntüleme delilinin varlığı.

KLİNİK TANI KRİTERİ İLE TANI 4 KATEGORİDE SINIFLANMIŞTIR:

KLİNİK KESİN ALS:

En az 3 bölgede (Bulber, kol, gövde veya bacak) UMN ve AMN bulguları.

KLİNİK MUHTEMEL ALS:

En azından 2 bölgede UMN ve AMN bulgularının varlığı ile en azından bazı UMN bulgularının, AMN bulgularının üstündeki bölgelerde olması.

KLİNİK MUHTEMLİ LABORATUAR DESTEKLİ ALS:

Diğer nedenleri dışlamak amacıyla nörogörüntüleme ve klinik laboratuvar protokollerinin uygulanmasının ardından;

Sadece 1 bölgede UMN ve AMN disfonksiyonunun klinik bulgusu veya

Tek başına 1 bölgede UMN bulgularının varlığı ve en az 2 bölgede EMG kriteri aracılığı ile tanımlanmış AMN bulgularının varlığı durumunda

KLİNİK MÜMKÜN ALS:

Diğer tanıların dışlanmasının ardından;

Sadece 1 bölgede birlikte olacak şekilde UMN ve AMN disfonksiyonunun klinik bulgusu veya

2 veya daha fazla bölgede tek başına UMN bulgularının olması veya

AMN bulgularının UMN bulgularının üstündeki bölgelerde yer alması hali ile 2 bölgede UMN ve AMN bulgularının varlığı.

UMN bulguları: Klonus, Babinski, Karın Cilt Refleks yokluğu, Hipertoni, Deksteritenin kaybı (Leigh ve ark. 2003; Wijesekera ve Leigh 2009).

AMN bulguları: Atrofi, Zaaf. Eğer sadece fasikülasyon varsa aktif denervasyon aranmalı (Leigh ve ark. 2003; Wijesekera ve Leigh 2009).

Tablo 2-13: “ALS Tanısında Elektrofizyolojik Kanıt (1999-Airlie House Kriteri)”- Swash (2000)’den; Wijesekera ve Leigh (2009)’dan

ALS TANISINDA ELEKTROFİZYOLOJİK KANIT (1999-AİRLİE HOUSE KRİTERİ)

Aktif denervasyon bulguları:Fibrilasyon ve pozitif diken dalgaların bulunması

Fasikülasyonların varlığı

Kronik kısmi denervasyon bulguları:

- 1) Yüksek oranda polifazik, süresi ve amplitütü artmış MÜP’lerin varlığı
- 2) Genellikle yüksek ateşleme frekansı ile (>10 Hz) azalmış interferans patterni
- 3) Unstabil MÜP’ler
- 4) Kronik kısmi denervasyon diğer teknikler ile de gösterilebilir (TLEMG, Makro EMG, Turn-Amplitüt Analizi, K-MÜPA ve MÜNE)

Bu değişiklikler, bir bölgenin etkilenmiş olarak kategorize edilebilmesi için servikal ve lumbosakral kord bölgesinde en az 2 kasta, torasik kord bölgesinde ve beyin sapı bölgesinde an az bir kasta bulunmak zorundadır.

UMN tutulumu ile uyumlu özellikler:

- 1) Santral motor ileti zamanında %30’a kadar artış
- 2) Maksimal efor sırasında düşük MÜP ateşlenme hızları

Diğer hastalık süreçlerini öne süren özellikler:

Motor ileti bloğunun kanıtı

Motor ileti hızının normalin alt limitinin %70’inden daha düşük olması

Distal motor latansın normalin üst limitinin %30’undan daha büyük olması

Anormal duysal sinir ileti çalışmaları (eş zamanlı tuzak sendromları veya diğer periferik sinir hastalıklarının varlığı dışında)

F dalgası veya H refleksi latanslarının %30’dan daha fazla ve normalden daha büyük olması

ASU’da %20’den büyük MÜP dekrementinin varlığı

SEP latansının normalin %20’sinden daha büyük olması

Elektronistagmografi veya otonom fonksiyonda anomalilerin olması

Klinik olarak zayıf kasta, tam MÜP interferans patterninin bulunması

1998’de Revize edilmiş El Escorial/Airlie House kriterinde, beden, beyin sapı, servikal, torakal, lumbosakral spinal kord bölgeleri şeklinde olmak üzere 4 bölgede değerlendirildi.

Tanı olasılıkları 4 alt grupta kategorize edildi. Bu kategoriler, “Klinik Kesin ALS”, “Klinik Muhtemel ALS”, “Klinik Muhtemel Laboratuvar Destekli ALS” (Orijinal

El Escorial kriterinde bu kategori bulunmamaktadır) ve “Klinik Mümkin ALS” idi (Douglass ve ark. 2010).

Elektrodiagnostik çalışmalarda, torasik ve kraniyal bölgede en az 1 kasta, lumbosakral ve servikal bölgede farklı spinal kök ve periferik sinir innervasyonlu en az 2 kasta, akut ve kronik denervasyon bulgularının varlığı, AMN dejenerasyonunun kanıtı olarak kabul edildi (Swash 2000 pp 4-30; De Carvalho ve ark. 2008; De Carvalho ve Swash 2009; Douglass ve ark. 2010; Schrooten ve ark. 2011).

Bu kriterde, süregiden aktif denervasyonun göstergesi olarak, fibrilasyon ve pozitif dikenlerin ve kronik denervasyon ve parsiyel reinnervasyonun göstergesi olan, uzun süreli, yüksek amplitütlü, polifazik, unstabil ve geniş motor ünite potansiyellerinin ve azalmış motor ünite rekrütmanı ile azalmış interferans patterninin birlikteliğinin gösterilmesi ile bir kasın hastalıktan etkilenmiş olduğuna karar verilebiliyordu. Ancak bir çok kasta fibrilasyon ve pozitif dikenlerin gösterilememesi, klinik nörofizyologları bu kriter için tanıda yetersiz bırakmaktaydı. Traynor ve arkadaşları 2000’de yaptıkları bir çalışmada, bu kriter uygulanan hastaların %22’sinin mükün ALS aşamasından daha kesin bir tanı aşamasına ulaşmadan kaybedildiklerini ileri sürdüler (De Carvalho ve ark. 2008; Douglass ve ark. 2010).

Revize El Escorial EMG kriteri ile, kesin ALS demek için, en azından iki bölgede, fibrilasyon ve pozitif dikenlerin ve nörojenik MÜP değişikliklerinin (AMN kaybı) görülmesi gerekmektedir. Revize El Escorial tanı kriteri, oldukça katı olması nedeniyle eleştirildi. Bu kriter, klinik ve elektrofizyolojik verinin uyumlu olarak kullanılmasına izin vermemekteydi. Ayrıca klinik pratikte kullanıldığında, hassasiyeti düşüktü. Öyle ki, klinik olarak açıkça MNH olarak görülen hastalar, “Klinik Mükün ALS” tanısından daha ileri bir tanı kategorisine dahil olamamaktaydı (Swash 2000 pp 4-30; De Carvalho ve ark. 2008; De Carvalho ve Swash 2009; Douglass ve ark. 2010; Schrooten ve ark. 2011).

Yine bu kriterde tartışılan bir diğer alan, EMG’deki fasikülasyonların, AMN disfonksiyonunun bir delili olarak kabul edilmemesiydi. Lambert, ALS’nin EMG’inde fasikülasyonların düzenli olarak görüldüğünü ve fasikülasyon olmadıkça tanının nadiren ALS olarak kabul edildiği saptamasında bulunmuştu. Revize El Escorial tanı kriteri, fasikülasyonların ALS’nin karakteristik klinik görünümü olduğunu ve onun yokluğunun tanıda şüpheler yarattığını kabul etmekle birlikte; fasikülasyonun bir aktif

denervasyon delili olmadığını ifade etmekteydi. Klinik pratikteki deneyimleri takiben, Wilbourn, fasikülasyonların hakkettiği değeri almasını vurgulamak için, bu kriterin daha az rijid bir çerçeve içinde revize edilmesini önerdi (Douglass ve ark. 2010).

Sınırlarının keskin olması sebebiyle bir çok merkezde kullanılabilir ve benzer sonuçlar verebilir olarak kabul edilen Revize El Escorial kriteri, klinik ve EMG anomalilerinin, tek ekstremitede kombine edilmesine izin vermemekteydi. Bir ekstremitede, bir teknik ya da diğeri ile anormal kabul edilmek zorundaydı. Bu da erken dönemde olan çoğu hastada tanı gecikmelerine neden oluyordu (De Carvalho ve ark. 2008; Douglass ve ark. 2010).

2006'da Japonya'da Awaji-Shimada yapılan bir sempozyumda güncel "Airlie House Kriteri" revize edildi. UMN tutulumunu değerlendirmekte tavsiye edilen "TMS" ve "MÜNE"'nin dahil olduğu öne çıkan metodların bir kısmı gözden geçirildi. Diğer hastalıkları ayırtmede sinir iletileri ve EMG'nin rolü de tekrar değerlendirildi (De Carvalho ve ark. 2008; Douglass ve ark. 2010).

"Revize El Escorial Tanı Kriteri" ve "Awaji Algoritmi"'nin her ikisi de, AMN tutulumunun EMG delili olarak, aktif ve kronik denervasyonun varlığını gerektirmekteydi. Bir bölgede tutulmuş olan kasların sayısı için konulan kriter, "El Escorial" ve "Awaji kriteri" tarafından paylaşılmaktaydı. Bununla birlikte Awaji algoritminde, ALS tanısında elektrofizyolojik veri yeniden yorumlanmıştı (De Carvalho ve Swash 2009; Douglass ve ark. 2010).

"Awaji-Shima Kriteri", kronik nörojenik değişikliklerin varlığında, klinik ve elektrofizyolojik anomalileri, AMN dejenerasyonunu göstermede ve hastanın tanı kategorisini değerlendirmede, eş değerde kabul etmekle, tek başına klinik ya da EMG'e dayanan bir karar verilebilmekte ve güçlü olan bir ekstremitenin çok daha erken anormal olarak sınıflandırılmasına izin vermektedir. Öncelikle tek ekstremitede ALS tanısı için gerekli anormaliklerin, önceki gibi klinik ve nörofizyolojik çalışmaların beraberce etkilenmiş olmasıyla değil de; klinik veya nörofizyolojik çalışmalardan birinin anormal olmasıyla sağlanabileceğini önermiştir. Bu durum, halen tanıda laboratuvar destekli olarak kullanılan tüm kategoriler kadar, "Klinik Muhtemel Laboratuvar Destekli ALS" tanı kategorisini de geçersiz kılmış ve erken tanıyı kolaylaştırmıştır. Herşeye rağmen klinik olarak zayıf kasta EMG'de nörojenik değişikliklerin saptanması önemli bulunmaktadır (De Carvalho ve ark. 2008; De

Carvalho ve Swash 2009). Ek olarak bu tanı sürecinin formulasyonunda, süregiden denervasyonun eşlik ettiği kronik nörojenik değişiklik olarak kompleks unstabil MÜP'lerin önemi kabul edilmiştir (De Carvalho ve Swash 2009).

Awaji kriteri ile birlikte revize edilen Airlie House iğne emg kriteri aşağıda sunulmuştur (Tablo 2-14).

Tablo 2-14: Awaji Kriteri Zemininde Revize Airlie House Tam Kriterinde İğne EMG- De Carvalho ve ark. (2008)'den

AWAJI KRİTERİ ZEMİNİNDE REVİZE AIRLIE HOUSE TANI KRİTERİNDE İĞNE EMG

1. Herhangi bir beden bölgesinde ALS'de AMN hastalığının değerlendirmesi için, klinik ve elektrofizyolojik anomaliler eşit tanı anlamlılığına sahiptir.
2. Kronik nörojenik değişikliğin EMG bulgusu olmak zorundadır. Örneğin:
 - a. Kantitatif ya da kalitatif çalışmalarla değerlendirildiği kadarıyla, genellikle artmış faz sayısı ile artmış amplitüt ve süreye sahip MÜP'lerin olması;
 - b. Az sayıdaki motor ünitenin hızlı ateşlenmesi ile motor ünite rekrütmanının azalması.
 - c. Önemli oranda UMN tutulumu klinik bulguları olan ekstremitelerde hızlı ateşleme başarısızdır.
 - d. Kullanılan dar bant filtresi (500 Hz - 5 kHz) ile unstabil ve kompleks MÜP'ler ALS vakalarının çoğunda gözlenebilecektir.
3. ALS'de fibrilasyonlar genellikle güçlü, atrofik olmayan kaslarda kaydedilirler.
4. ALS'de iğne emgde kronik nörojenik değişikliklerin varlığında, fasikülasyon potansiyellerinin, tercihan kompleks morfolojili olanları, klinik anlamlılıkta fibrilasyon ve pozitif keskin dalgalara eşit olarak kabul edilirler.

Kompleks fasikülasyon: Polifazik (>4), uzun süreli veya büyük amplitütlü olmalı. Unstabil olabilir.

Fibrilasyon-pozitif keskinler (AANEM tanımı) Süre <5 ms, amplitüt <1 mV, deşarj frekansı 1 – 50 Hz

Unstabil MÜP: Alt frekans filtresi >500 Hz kullanarak, ardışık motor ünite deşarjları superimpoze edilir ve artmış jitter (jiggle)ve impuls bloğuna bakılır.

Kronik nörojenik değişiklik: Artmış süre, artmış amplitüt ve sıklıkla artmış fazlı MÜP'ler, azalmış interferans paterni, kalan motor ünitelerin ateşleme hızında artış ve interferans patterninin zarf amplitütünde büyüme ile karakterizedir.

Awaji konsensusunda önemli olan bir diğer konu, fibrilasyon ve pozitif dikenlerin yokluğunda, şüpheli ALS ortamında, unstabil MÜP'lerin ve diğer kronik nörojenik değişikliklerin gözlemlendiği bir kasta, unstabil ve kompleks fasikülasyon potansiyellerinin varlığının, fibrilasyon ve pozitif dikenlerle eşit önemde olacak şekilde, devam eden denervasyonun (progresif kısmi denervasyon) delili gibi kabul edilmesidir. Bu durumun ALS'nin erken tanısı için duyarlılığı arttırdığı düşünülmüştür. Erken tanıyı sağlamada ve tanı gecikmelerini azaltmada ve tedavi gecikmelerini önlemede bu durum

önemlidir. Son zamanlarda yapılan çeşitli retrospektif çalışmalarda, bu algoritmin yanlış pozitif oranını arttırmaksızın, tanıda hassasiyeti arttırdığı ileri sürülmüştür (De Carvalho ve ark. 2008; De Carvalho ve Swash 2009; Douglass ve ark. 2010; Schrooten ve ark. 2011).

Bu kriterin, ALS'nin klinik delili olup ta, örneğin kranyal tutulumu olan ya da normal güç ve hacimde kaslara sahip olanlarda, özellikle güçlükle fibrilasyon ve pozitif diken araştırılabilen hastalarda yararlı olacağı düşünülmüştür (De Carvalho ve ark. 2008).

Nörojenik hastalıkla özellikle ALS ile ilişkili fasikülasyonlar, kompleks morfolojili olup, “yüksek bant geçişli filtre” ve “Tetik ve delay line” ile çalışıldığında unstabilite gösterirler (De Carvalho ve ark. 2008).

Fasikülasyonlar, AMN'un herhangi bir bölgesinden kaynaklanabilirler; fakat ALS'de en fazla distal akson dalcıkları bölgesinden doğarlar. Normal kişilerde fasikülasyonların orijini, distal ya da proksimal olabilir. ALS'de distalden doğan bu fasikülasyonlar, kompleks ve unstabildir. Bu gözlem, fasikülasyonların orijininin, distal akson hasarı olduğunu önerir (De Carvalho ve ark. 2008).

Terminal dalcıklarda disfonksiyon ile aktif denervasyon ortamının koşullarından ortaya çıkan “fibrilasyon ve pozitif keskinler” ise, denerve kas liflerinden kaynaklanırlar ve ALS'de kompleks unstabil olan fasikülasyonlara benzerler (De Carvalho ve ark. 2008).

ALS'e göre daha yavaş progresif bir hastalık olan Kennedy hastalığının klinik görünümünde, bu unstabil fasikülasyonlara rastlanmamaktadır. Bu da kompleks fasikülasyonların orijinini, distal akson dalcıklarına yöneltmektedir (De Carvalho ve ark. 2008).

ALS'de sodyum iletiminin artması, potasyum iletiminin azalması da fasikülasyon potansiyellerinin oluşumuna yol açabilecek, aksonal hipereksitabilite ile sonuçlanır. Bu durum, bu anomalinin, açıkça distal aksona sınırlanamamasına rağmen, anomali alanı olarak hücre gövdesinden kaynaklı bir süreçten çok, akson kaynaklı bir sürecin varlığını düşündürür ve bu durum ALS'de devam eden akson hasarının bir işaretleyicisi olarak fasikülasyonun öne çıkarılmasıyla da tutarlı görülmektedir (De Carvalho ve ark. 2008).

ALS'de motor unit unstabilitesinin yüksek frekanslı doğasını vurgulayacak şekilde, blok ve jitter izlenebilir. MÜP unstabilitesi, ALS'e spesifik değildir, ancak reinerve MÜ'lerde meydana gelen progresif denervasyonun karakteristik bir görünümüdür ve özellikle şüpheli ALS'nin değerlendirilmesinde önemlidir. ALS'de, dev monofazik gürültülü potansiyeller ve muhtemel son dönem nörojenik değişikliği yansıtan belirgin satellitli potansiyeller de bulunabilmektedir (De Carvalho ve ark. 2008).

107 hastalık bir seride, tanıya ulaşmada duyarlılık, Revize El Escorial tanı kriteri için %28 iken; Awaji Shima kriterinde %60,7 olarak saptanmıştır. Bu değerlendirmede her iki kriter için spesiflik %95,9 olarak bulunmuş olup; bu bulgular yeni tanı kriterinin, spesifliği etkilenmeden, tanıya duyarlılığı arttırdığını ve daha erken tanıya izin verdiğini düşündürmüştür (De Carvalho ve Swash 2009; Douglass ve ark. 2010)

200 hastalık bir seride, kesin ALS "Revize El Escorial Kriteri" ile %25 iken; "Awaji Algoritmi" ile %31,5; sırasıyla muhtemel ALS için bu oranlar % 41 iken; % 53,5, mümkün ALS için % 24,5 iken; % 6,5 olarak bulunmuş ve Awaji algoritminin duyarlılığının yüksek olduğu ifade edilmiştir (Schrooten ve ark. 2011).

De Carvalho ve Swash 2009'da tanıya duyarlılığı arttırmak amacıyla bir araştırmaya ortamında El Escorial kriterine Awaji shima algoritmini ekleyerek, 55 hastada yaptıkları değerlendirmede tanı duyarlılığının %53'ten %95'e çıktığını ve takipte yanlış pozitif tanının gelişmediğini gözlemlemişlerdir (De Carvalho ve Swash 2009; Douglass ve ark. 2010)

Yine De Carvalho ve arkadaşları, bu algoritmin, tam kontraksiyon yapılması güç olan ve fibrilasyon ve pozitif dikenlerin açıkça görülmesi zor olan kranial ve paraspinal kaslarda yararlı olabileceğini düşünmüşlerdir. Bulber başlangıçlı hastalarda ALS'nin erken evrelerinde zayıf kaslarda fibrilasyon ve pozitif dikenler görülmez; ancak kompleks fasikülasyon potansiyelleri ve MÜP'ler bu kaslarda ve başka yerdeki güçlü ekstremite kaslarında, kolayca saptanabilir. Bu nedenle bu grup hastada, Awaji algoritmi daha duyarlı bulunmuştur. Motor ünite unstabilitesinin, fibrilasyon ve pozitif dikenlerin olmadığı hafifçe etkilenmiş kaslarda büyük önemi vardır. Yine bu analiz çok zaman alıcı bir analiz yöntemi de değildir (De Carvalho ve Swash 2009).

2006 Awaji Shima Algoritmi aşağıda sunulmuştur (Tablo 2-15).

Tablo 2-15: 2006 Awaji-Shima Algoritmi (Revize El Escorial kriterine uygulanmış hali) - De Carvalho ve ark. (2008)'den

2006 AWAJI-SHİMA ALGORİTMİ (REVİZE EL ESCORİAL KRİTERİNE UYGULANMIŞ HALİ)

ALS'DE OLMAZSA OLMAZ 3 TEMEL KRİTER(Airlie house kriterinden) :

- ✓ Klinik, elektrofizyolojik (EF) veya nöropatolojik inceleme ile yaygın AMN dejenerasyonunun delili
- ✓ Klinik muayenede UMN dejenerasyonunun delili
- ✓ Öykü veya muayene ile saptandığı kadarıyla diğer bölgelere doğru ya da bir bölge içinde semptom ve bulguların progresif yayılımının olması

ALS'DE OLMAMASI GEREKEN 2 TEMEL KRİTER :

- ✓ AMN ve/veya UMN dejenerasyonunun bulgularını açıklayabilen bir başka hastalığın EF ve patolojik olarak delilinin bulunması
- ✓ Gözlenen klinik ve EF bulguları açıklayabilen, bir başka hastalık sürecinin nörogörüntüleme delilinin varlığı.

TANI KATEGORİLERİ :

Klinik Kesin ALS: 3 bölgede UMN ve AMN bulgularının varlığı veya bulber bölgede ve en azından iki spinal bölgede UMN bulguları kadar AMN bulgularının varlığının klinik ve elektrofizyolojik delili ile tanımlanmıştır.

Klinik Muhtemel ALS: En azından iki bölgede UMN ve AMN bulgularının klinik ve elektrofizyolojik delili ile tanımlanmıştır. Bazı UMN bulgularının, AMN bulgularının yukarısında olması gerekir.

Klinik Mümkün ALS: Bir bölgede UMN ve AMN bulgularının klinik ve elektrofizyolojik delili veya İki veya daha fazla bölgede tek başına UMN bulgularının varlığı veya UMN bulgularının AMN bulgularının altında olması. Nörogörüntüleme ve klinik laboratuvar çalışmalar uygulanmış ve diğer tanılar dışlanmış olmalı.

“Klinik olarak Muhtemel Laboratuvar destekli ALS” kategorisi Awaji-Shima algoritminde geçerliliğini yitirmiştir.

Awaji algoritminin en önemli görünüşü, güçlü kaslarda kompleks fasikülasyonun varlığı ve motor ünite unstabilitesinin vurgulanmasıdır. Awaji algoritminin uygulanması, klinik kesin ya da EMG kesin ALS gibi hatalı tanı konseptini önlemekte ve bu iki yaklaşımın birlikte, tanı sürecinde kullanılmasına yol açmaktadır. Bu sebeple Revize El Escorial kriterine Awaji konsensus kriterleri eklendiğinde, tanıda duyarlılığın arttığı ve özgüllüğün de korunduğu düşünülmektedir (De Carvalho ve Swash 2009). (Tablo 2-16)

Tablo 2-16: Revize El Escorial EMG Kriteri (Awaji kriteri dahil) - Fuglsang-Frederiksen ve Pugdahl (2010)'den;

REVİZE EL ESCORIAL EMG KRİTERİ (Awaji kriteri dahil)				
Kronik denervasyonun bulgusu		Aktif denervasyonun bulgusu	Her bir bölge için koşullar	
Kalitatif EMG	Kantitatif EMG	Fibrilasyon potansiyelleri	Bölge	Gerekli kaslar
MÜP analizi: Geniş MÜP'ler, Unstabil MÜP'ler	Kantitatif MÜP analizi, Kantitatif IP analizi, MUNE, Makro EMG veya TLEMG'de nörojenik değişikliklerin bulunması	Pozitif keskin dalgalar	Beyin sapı	1 ve üstü
İnterferans pattern (IP) analizi: UMN bulgusu olmadan, >10 Hz ateşleme hızı ile azalmış pattern □ veya Artmış amplitüd ile ileri seyrelme		Fasikülasyon potansiyelleri (Kronik denervasyonun varlığında)	Servikal	2 ve üstü (farklı köklerden innerve olan farklı periferik sinirlere ait olan)
			Lumbosakral	2 ve üstü (farklı köklerden innerve olan farklı perifeirk sinirlere ait olan)
			Torakal spinal kord (Abdominal kas ya da T6 seviyesinin altındaki paraspinal kas)	1 ve üstü

2.1.7. Prognoz ve Tedavi

Sporadik ALS'de, semptom başlangıcından sonra 3-5 yıl yaşam mümkündür. Benign ve uzun süreli MNH, sadece %5 vakada görülmüştür. 50 yaş altı erken başlangıçlı olgularda, hastaların %10-16'sında 10 yıldan uzun yaşam gözlenmiştir. Bulber başlangıç, anlamlı derecede azalmış yaşam süresi ile ilişkili bulunmuştur. Ortalama yaşam süresi, 22 aydır. İleri yaş ve kadın cinsiyet, ek risk faktörleridir. Ölüm, semptom başlangıcından 5 yıl sonra genellikle solunum yetmezliğinden olmaktadır (Leigh ve Ray-Chaudhuri 1994).

Değiştirilebilir risk faktörleri, travma, toksin maruziyeti (siyanid, kurşun, alüminyum), tarım ve özellikle ağır işlerde çalışmaktır. ALS'de kür olmamakla birlikte, glutamat reseptörünü, voltaj kapılı kalsiyum ve sodyum kanallarını bloke ederek, hücre ölümüne neden olan kaskadı önleyen “riluzol” iyi tolere edilmiş ve yaşam süresini anlamlı olarak uzatmıştır. Ancak etkisi sınırlıdır (Bento-Abreu ve ark. 2010).

2.2. Elektrofizyolojik İnceleme Yöntemleri

2.2.1. Motor Ünite Potansiyeli ve Kantitatif Motor Ünite Potansiyel Analizi

Motor ünite, bir ön boynuz hücresi ile onun aksonu ve aksonu aracılığı ile hareket emri getirdiği kas liflerinden oluşan fizyolojik bir birimdir. Motor ünite potansiyeli (MÜP), motor ünitenin biyoelektriksel faaliyetini yansıtır (Dumitru ve ark. 2002; Baslo 2003 pp: 88-96).

MÜP incelenmesi sırasında, incelenen kasa hafif-orta-tam kası yaptırılır ve bu evrelerde, bir kayıt elektrodu ile o elektrodun görüş alanı dahilinde kalan, aynı motor nörona ait kas liflerinin biyoelektriksel faaliyeti, temporal ve spasyal sumasyon çerçevesinde kaydedilir. Bu sayede, MÜP'ün ölçülebilir parametreleri kalitatif veya kantitatif olarak değerlendirilebilir.

Konvansiyonel elektromiyografi, spontan aktiviteyi, motor ünite morfolojisini ve interferans patternini (IP) kalitatif olarak değerlendirmektedir. “Kalitatif çalışmalarda” tanı netleştirilemediğinde, “Kantitatif Metotlar” ile MÜP'ün ölçülebilir parametrelerinin değerlendirilmesi yararlı olmaktadır (Logigian ve Barbano 2001).

1950'lerin ortalarında Buchthal ve arkadaşları, ilk olarak “Kantitatif MÜP Analizi” (K-MÜPA) kavramını tanımlamışlardır. İlk değerlendirmeler, manüel yapılabilmiş ve fazla zaman aldığı, pratik olmadığı için birçok laboratuarda kullanılamamıştır. Bu yöntemde, hafif kası sırasında MÜP'lerin olduğu traseler alt alta yazdırılıp; en az 3 kez aynı şekilde tekrar eden potansiyeller, ayrı bir MÜP olarak kabul edilmiştir. Bu şekilde, tek tek ayırılan MÜP'lerin görüntüsü dondurulup, ekrandan MÜP parametreleri ölçülmüştür (Buchthal ve ark. 1954; Stalberg ve ark. 1995).

İkinci bir manüel yöntem, “Tetik” ve “delay-line”ın kullanılmaya başlanması ile uygulanmıştır. Bu yöntemde, koopere hastada, hafif kası sırasında, inceleyici osiloskopu tetikleyecek bir amplitüt düzeyi belirler ve bu düzeye ulaşan MÜP saptandığında, osiloskop tetiklenir ve potansiyel görünür hale gelir. Osiloskop, amplitütü tetik olarak seçilen MÜP’ün ateşlenme frekansında tetiklenir. Böylece ayırdedilen ve kaydedilen MÜP averajlanır ya da averejanmadan parametreleri ölçülür. En yüksek amplitütlü MÜP osiloskopu tetiklemek için seçilmeye çalışıldığından, bu yöntem yüksek amplitütlü MÜP’leri seçme eğilimi riskini taşır (Stalberg ve ark. 1995; 1996).

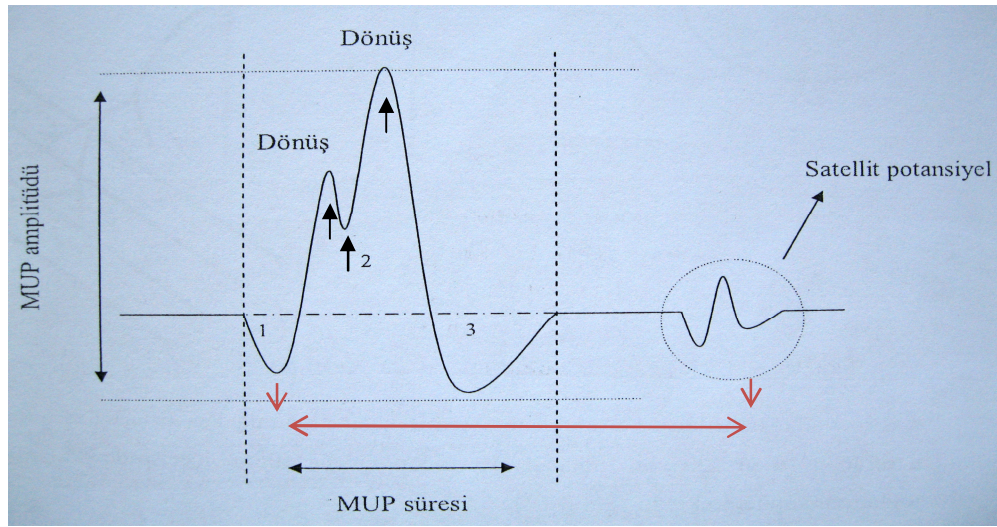
Daha sonra otomatik analiz yöntemlerinin (averajlama, ölçüm vs) gelişimi ile K-MÜPA’nın kullanılabilirliği artmış ve MÜP parametreleri tanımlanmıştır. Takiben bilgisayar aracılı olarak kullanılan “Tepe Tetiklemeli Averajlama” (Spike Triggered Averaging) yöntemi önerilmiş; ancak yüksek amplitütlü MÜP’leri seçme eğilimi riskini taşıyan bu yöntemin de, 20 MÜP elde etmek için 20 dakika gerektirmesi, rutin incelemede kullanımını sınırlamıştır. Diğer bir yöntem, De Luca ve arkadaşları tarafından aynı iğne üzerinde bulunan 4 elektrot ile multikanal kayıtlama ve şablon karşılaştırma yöntemidir. Bu bir otomatik analiz yöntemi olarak sunulmuş; ancak analiz süresinin uzun olması ve hastanın işbirliğinin az olması bu yöntemin sınırlı uygulanmasına neden olmuştur (Stalberg ve ark. 1995; 1996)

Dekompozisyon metodları olarak adlandırılan yöntem, temelde motor ünite “Rekrütman (katılım) analizi” için geliştirilmiştir. Bu yöntem ile, ileri kası seviyelerinde tüm MÜP’ler ayırdedilebildiği görülmüştür. Dekompozisyon metodunun günümüzde kullanılan tipi “Şablon Eşleştirme Yöntemine” dayanmaktadır. Bu yöntemde temel amaç, MÜP parametrelerini kantifiye etmektir. Bu yöntem, her bir kayıtlama bölgesinden genellikle çok fazla sayıda MÜP elde ettiği için, “Multi MÜP Analizi Yöntemi” olarak da adlandırılmaktadır (Stalberg ve ark. 1995)

Otomatik bir analiz yöntemi olan “Dekompozisyon (Multi MÜP Analizi) Yöntemi”, özel bir yazılım gerektirir. AFF: 5 Hz, YFF: 10 kHz olacak şekilde, amplifikatör filtresi ayarlanır. Süpürme işlemi, “Serbest Mod”da kullanılır. Hafif-orta derecede kası şiddetinde (maksimum kas kuvvetinin %5-30’u kadar) uygulanır ve kısa sürmesi nedeniyle daha az hasta kooperasyonu gerektirir. Bu yöntemde, zemin gürültüsünden ayrılan, belli bir eşik düzeyin üstündeki elektriksel faaliyet analiz edilir.

İlk aşamada 5-10 saniyelik bir EMG sinyali kaydedilir ve bu sinyal dijitalize edilip, filtrelenir. Elde edilen potansiyeller kaydedilme sırasına göre numaralandırılır. İlk kaydedilen potansiyel ilk MÜP grubunu oluşturur. Daha sonra elde edilen potansiyelin ayrı bir MÜP grubu olarak kaydedilebilmesi için, ilk MÜP grubundan farklı olması gerekir. Bu yöntemle, her bir analiz işlemi sırasında 4-6 farklı MÜP ayırdedilebilmektedir. Bu şekilde en az 20 MÜP elde etmek kaydıyla, MÜP'ler 3-5 dakika içinde elde edilir. Elde edilen her bir sinyalin, $>50 \mu V$ olması ve kısa bir çıkış zamanına (Rise Time) sahip bulunması istenir. Bu yöntem, kısa sürmesi, büyük MÜP'leri seçmeye bir eğilim göstermemesi, tekrarlanabilir ve standardize edilebilir olmasıyla avantajlıdır. Bununla birlikte yöntem, hızlı ateşleyen MÜP'leri seçme eğilimi taşır (Stalberg ve ark. 1996).

MÜP'nin ölçülebilir parametreleri, süre, amplitüt, faz ve turn sayıları ile ateşlenme frekansıdır. Rekrütman ve İnterferans (Girişim) patterni değerlendirmeleri de motor ünite hakkında önemli bilgi vermektedir (Stalberg ve ark. 1996). (Şekil 2-2)



Şekil 2-2: MÜP'nin ölçülebilir parametreleri-Aydın (2009)'dan değiştirilerek.

Dönüş: ↑ Faz: 1,2,3. Spike süresi: ↔

MÜP süresi, potansiyelin temel çizgiden ayrıldığı ilk nokta ile yeniden temel çizgiye döndüğü nokta arasında geçen süredir. Sağlıklı kasta 5-15 ms arasında değişir (Dumitru ve ark. 2002; Baslo 2003 pp: 88-96). Normal fizyolojide MÜP süresi, yaşa, incelenen kasa, kası şiddetine göre değişiklik göstermektedir ve konsantrik iğne elektrotun kayıt yüzeyinin yaklaşık 2,5 mm'si içindeki kas lifleri tarafından

oluşturulmaktadır (Nandedkar ve ark. 1988; Stalberg ve Stalberg 1989; Stalberg ve ark. 1995; 1996).

MÜP amplitütü ise, maksimum negatif ve maksimum pozitif pik noktaları arasında ölçülür (Stalberg ve Stalberg 1989; Stalberg ve ark. 1995; 1996). Sağlıklı kasta $50 \mu\text{V}$ – 2 mV arasında değişir. MÜP amplitütü, yine yaşa, incelenen kasa ve kası şiddetine, ayrıca iğne elektrotun kas liflerine olan uzaklığına bağlı olarak değişmektedir. MÜP amplitütünün, iğne elektrotun yerine göre değişkenlik göstermekte olup; bu nedenle MÜP süresine göre, daha güvenilir bir parametre olarak kabul edilmektedir (Dumitru ve ark. 2002; Baslo 2003 pp: 88-96). MÜP amplitütü konsantrik iğne elektrotun ucuna en yakın yaklaşık $0,5 \text{ mm}$ 'lik alanda yerleşen kas liflerinden kaynaklanır (Rosenfalck ve Rosenfalck 1975; Nandedkar ve ark. 1988; Stalberg ve ark. 1996).

Amplitüt olduğu kadar, MÜP'ün çıkış zamanı da iğnenin hafif hareketlerine, süreden daha fazla duyarlıdır. Amplitüt ve sürenin değerleri, kayıtlayıcı elektrota bağlı olarak da değişmektedir (Stalberg ve ark. 1996).

Faz sayısı, MÜP süresi içinde, MÜP'nin, temel çizgiye göre polaritesinde gözlenen, temel çizgiyi 2 kez geçen değişiminin sayısıdır ($>20 \mu\text{V}$). Temel çizgiyi potansiyelin kestiği nokta sayısına 1 eklenerek hesaplanır. Sağlıklı bir MÜP'ün faz sayısı 4 ve altındadır. Faz sayısı, iğnenin yerinden ve kasın yerleşiminden etkilenir (Stalberg ve ark. 1995; 1996; Dumitru ve ark. 2002; Baslo 2003 pp: 88-96).

Turn (dönüş) sayısı, temel çizginin bir tarafında, potansiyelin pik noktaları üzerinde olan belirli bir genliğin üzerindeki (örn: $50 \mu\text{V}$ ya da $100 \mu\text{V}$) temel çizgiyi kesmeyen polarite değişikliğinin sayısıdır. MÜP, 5 turn'den daha fazla turn içeriyorsa; kompleks kabul edilir (Stalberg ve Stalberg 1989; Stalberg ve ark. 1995; 1996).

Değerlendirilen diğer MÜP parametreleri sırasıyla; MÜP'ün alanı, satellit potansiyel sayısı, spike süresi, ateşlenme frekansı, çıkış zamanı (MÜP'ün pozitif pikten negatif pike çıkma zamanı olarak da tanımlanan bu parametrenin süresinin kısa olması, iğnenin kas lifinin çok yakınında olduğunu göstermektedir), sıklığı, çap indeksi ve jiggle (Unstabil MÜP) olarak sıralanabilir. Farklı normal kaslar arasında MÜ çapı $2-10 \text{ mm}$ arasında değişmektedir (Nandedkar ve ark. 1988; Stalberg ve ark 1995; 1996).

MÜP süresi, kas lifi kaybı ile giden süreçlerde kısalırken; kollateral filizlenme ile giden kronik nörojen süreçlerde uzar ve bu durumlar için spesifiktir. MÜP amplitüdü ise, kas lifi kaybı varlığında düşerken, kronik nörojen süreçlerde artar. MÜP amplitüdü ve süresi, reinnervasyon sonrası MÜ çapındaki değişiklikleri değerlendirmede yararlıdır. Faz sayısı, hem kas lifi kaybında hem de kronik nörojen süreçlerde artar, bu nedenle nonspesifiktir (Dumitru ve ark. 2002; Baslo 2003 pp: 88-96).

EMG'de ölçülen birçok değer yaş, cins ve boy parametrelerine bağlıdır. Ayrıca, kasın volumü, kaydedici elektrotun derinliği de önemlidir. 15-65 yaş arası incelemelerde yaşın etkisi ihmal edilebilir iken; 65 yaş üstünde amplitüt, süre ve turn sayılarında artış gözlenmiştir (Stalberg ve ark 1996).

Yürütülmekte olan motor işlevin gerektirdiği oranda gücün kas tarafından sağlanması (kas gücü), ateşlenen MÜP sayısı ve ateşlenme frekansına bağlıdır. Motor üniteler gerektiği kadar güç üretmek presibi ile çalışırlar (Adrian ve Bronk 1929). Hafif kasıda küçük (Tip 1) motor üniteler kasıya katılırken, daha fazla kasıya ihtiyaç duyulduğunda öncelikle aktif olan motor ünitelerin frekansı artar ve takiben yeni bir motor ünite ateşlenmeye katılır. Kası ihtiyacı maksimum olduğunda, en büyük (Tip 2) motor üniteler kasıya katılırlar ve kası ihtiyacı azalınca da ilk önce en büyük motor üniteler susarlar. Bu prensip, "Hennemann'ın büyüklük prensibi" olarak bilinir (Dumitru ve ark. 2002; Henneman 1957). İnceleme sırasında, kası şiddeti arttırıldıkça, zaten ateşlenmekte olan MÜP'lerin frekansını arttırması ve yeni MÜP'lerin kasıya katılması şeklinde izlenen pattern "Rekrütman (Katılım) patterni" olarak adlandırılmaktadır. Myopatilerde, kas lifi kaybı nedeniyle gerekli kasıyı sağlayabilmek amacıyla, motor üniteler kasıya erken katılırlar. Kas liflerinin innervasyonlarını kaybettiği, nörojen tutulumlarda ise, katılım patterninde küçükten büyüğe kasıya katılan motor ünitelerin sıralanmasında hasar gören motor üniteler sonucu boşluklar oluşur (Dumitru ve ark. 2002; Baslo 2003 pp: 88-96). "İnterferans (Girişim) Patterni" (IP) ise, maksimal kası sırasında kaydedilen patterndir. Bu durumda, o kasa ait tüm motor üniteler yüksek frekansta ateşleniyordur. İnterferans patterninde, sağlıklı fizyolojide inceleme ekranında, motor üniteler temel çizginin seçilemediği, içi dolu ve belli bir genliği olan bir zarf patterni oluştururlar. Bu zarfın amplitüdü ve doluluk oranı önemlidir. Bu patternler, "Rekrütman-İnterferans Pattern Analizi" ve "Turn-Amplitüt Analizi" ile ayrıca değerlendirilebilmektedir. Bu patterni oluşturan ölçülebilir

parametreler, ateşlenen MÜP'lerin süresi, amplitütü, faz sayısı, ateşlenen MÜP sayısı ve ateşlenme frekanslarıdır. Nörojen tutulumda, IP seyrelmiştir, zarfın amplitütü büyümüş, ancak doluluk oranı azalmıştır. Myopatilerde ise, IP tamdır, zarfın amplitütü küçülmüş ancak doluluk oranı tamdır (Dumitru ve ark. 2002; Baslo 2003 pp: 88-96).

K-MÜPA sırasında, 20-25 adet MÜP elde edilir (Engström ve Olney 1992). Kaydedilen MÜP'lerin parametreleri ölçülür ve ortalamaları alınır. Her bir MÜP için ya da ortalama değerler için ölçülen parametreler, o kas için yaşa göre normal değerlerle kıyaslanır (Stalberg ve ark. 1995).

20 MÜP analiz edildiğinde, elde edilen ortalama MÜP'ün amplitütü ve süre değeri $\pm\%20$ 'nin üstünde farklılık gösteriyorsa; yani 2 tane uzun süreli MÜP (Anomali $\leq\%10$ ise normal) varsa, inceleme normal; ancak 3 tane uzun süreli MÜP (Anomali $>\%10$ ise, patolojik) varsa, inceleme patolojik olarak kabul edilir. Patolojik MÜP'lerin saptanmasına yönelik bu yaklaşım, hafif derecedeki patolojilerin saptanmasında daha duyarlı görünür. Bireysel MÜP'lerin değerlendirilmesi, daha kısa zaman almakla birlikte; ortalama MÜP değerleri, daha duyarlı kabul edilmekte ve zaman içerisinde aynı kasın biyoelektriksel faaliyetinde oluşabilecek değişikliklerin takibinde de daha üstün bulunmaktadır (Buchthal ve ark. 1954; Buchthal ve Rosenfalck 1955; Engström ve Olney 1992; Stalberg ve ark 1995).

MÜP'ün ölçülebilen parametrelerini etkileyen faktörlerin ilki, MÜ'nin özellikleri (Kas lifi sayısı, kas liflerinin çapı, boyu, kas liflerinin innervasyon oranı, motor son plak şekli, kas lifleri arasında uyarılma ve aksiyon potansiyeli iletmedeki farklar, motor ünitenin reinnervasyon geçirip geçirmediği); ikincisi kayıta kullanılan ekipmanın özellikleri (Elektrotun cinsi ve fiziksel özellikleri önemlidir. Örneğin aktif yüzey alanı 0,07 mm² olan konsantrik iğne elektrot kullanılması vs; Amplifikatörün filtre ayarları önemlidir. Örneğin: 5 Hz-10 kHz/ 2 Hz-10 kHz gibi; Ekranın duyarlılık düzeyi önemlidir. Örneğin: 100 μ V/div); üçüncüsü de elektrotun incelenmekte olan MÜ'nin kas liflerine ve onların motor son plaklarına göre yerleşimidir (Engström ve Olney 1992; Stalberg ve ark 1995; 1996).

Nörojen süreçlerde, rekrütman patterninde boşlukların ve IP'de seyrelmenin olmasına ek olarak, reinnervasyon ve kollateral filizlenme varlığında, satellitli, uzun süreli, polifazik MÜP'ler ya da uzun süreli, yüksek amplitütlü MÜP'ler ile rejenerasyon varlığında, kısa süreli, düşük amplitütlü, polifazik MÜP'lere rastlanmaktadır ve

ateşlenme frekansında artış gözlenmektedir. Erken reinnervasyon söz konusu ise, MÜP'ler normal de bulunabilmektedir. Aksiyon potansiyelinin, sinir dalcıkları ya da motor son plaklardaki yavaş iletim sonucu, propagasyon hızı yavaşladığından MÜP dalgasının formu geç oluşur, sattelitler ortaya çıkar. Yine aynı nedenle jitter ve nöromusküler iletimde bloklar olabilir. Bu durum, yeni motor son plağın aberan yerleşimi nedeniyle de olabilmektedir. Jiggle gözlenen reinnervasyon potansiyelleri, zamanla daha stabil hale gelir ve jiggle azalır. Reinnervasyonun daha sonraki dönemlerinde spike süresi azalır ve amplitüt daha da artar. Tüm lifler reinnerve olsa da, amplitüt artışı devameder. Kronik dönemde, süresi uzun, amplitütü yüksek MÜP daha stabil hale gelir (Stalberg ve ark. 1996).

Miyojen tutulumda, kısa süreli ve düşük amplitütlü polifazik MÜP'ler, erken rekrütman patterni ve tam interferans gözlenmektedir (Stalberg ve ark. 1996).

Santral zaaf durumunda ise, MÜP'ler normal, ancak IP seyrelmiş ve rekrütman frekansı düzensiz ve düşüktür (Stalberg ve ark. 1996).

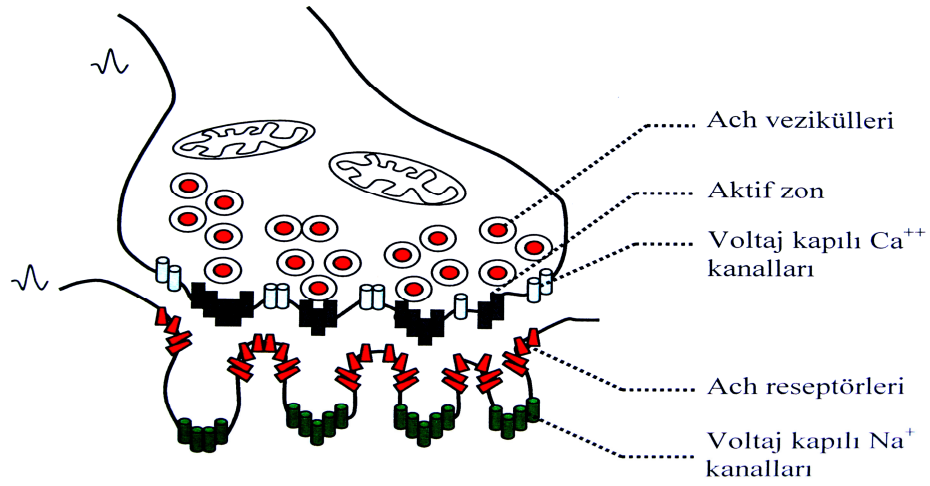
Motor ünitenin diğer kantifikasyon yöntemleri ise, "Makro EMG", "Lif yoğunluğu ölçümü", "TLEMG" ve "MÜNE"dir.

2.2.2. Nöromusküler Kavşak ve Ardışık Uyarım Testi

2.2.2.1. Nöromusküler Kavşak

Postnatal dönemde, her bir kas lifi tek bir motor sinir terminali tarafından tek bir nöromusküler kavşak aracılığı ile innerve edilir (Brown ve ark. 2002).

Nöromusküler kavşak, presinaptik motor sinir terminali, sinaptik aralık ve postsinaptik kas membranı tarafından oluşturulan, kimyasal enerjiyi biyoelektriksel enerjiye çeviren bir transformatör görevi gören özelleşmiş bir yapıdır (Şekil 2-3)



Şekil 2-3: Nöromusküler kavşak(Aydın 2009)

Sinir üzerindeki aksiyon potansiyeli presinaptik uca ulaştığında:

İlk olarak presinaptik uçta voltaja bağlı kalsiyum kanalları (VGCC) açılır ve kalsiyum içeri girer. Kalsiyum, veziküller içinde depolanmış asetil kolinin (Ach) sinaptik aralığa boşalmasına yardımcı olur (Kandel ve Siegelbaum 2000).

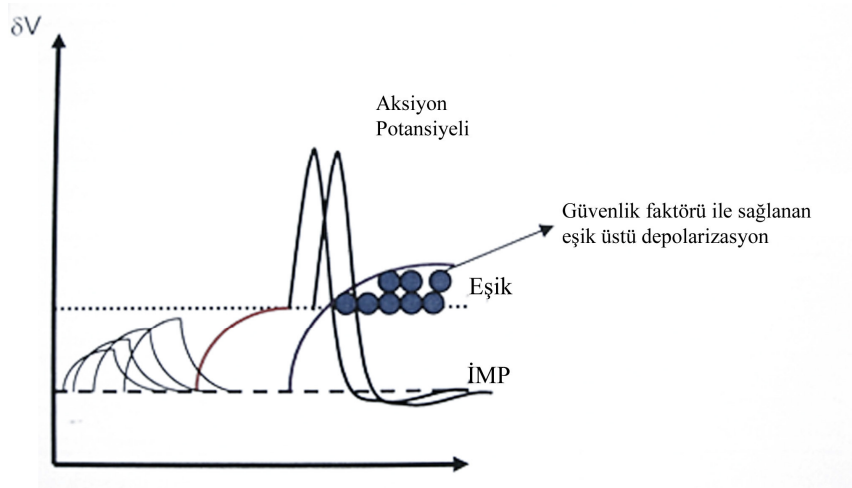
Sinaptik aralığa salınan Ach postsinaptik membranda kristaların tepesindeki Ach reseptörlerine her bir reseptörde iki Ach molekülü olacak şekilde bağlanır (Kandel ve Siegelbaum 2000).

Asetil kolinin reseptöre bağlanması, liganda bağlı iyon kanalının açılmasına ve iyon geçişine izin verilmesine neden olur. Kristaların tepe kısmından kas lifi içerisine sodyum girerken, potasyum hücre dışına çıkar. Ancak giriş yapan sodyum miktarı, çıkan potasyum miktarından fazladır. Sodyum girişiyle, lokal depolarizasyon (End Plate Potansiyel= EPP) tetiklenir. Ancak yeterli miktarda Ach salınmış ve bunlar da yeteri kadar bağlanacak Ach reseptörü bulmuşlarsa; o zaman kristaların tepesinde oluşan bu lokal depolarizasyon kristaların tabanına ulaşır ve bu sayede kristaların tabanındaki istirahat membran potansiyeli voltaja bağlı sodyum kanallarının (VGNaC) açılacağı eşiğe taşınır. VGNaC'nın açılması ile kas lifi içerisine bol miktarda sodyum girer ve böylece kas lifi üzerinde aksiyon potansiyeli tetiklenir (Kandel ve Siegelbaum 2000).

Kas lifi üzerinde oluşan aksiyon potansiyeli motor son plak alanından tendona doğru her iki yönde ilerler ve kas lifi içine kalsiyum girişini uyararak kontraksiyona neden olur (Eksitasyon-Kontraksiyon Eşlemesi) (Kandel ve Siegelbaum 2000).

Ach ise kas membranındaki reseptöründen ayrılır ve sinaptik aralıkta “Ach-Esteraz” enzimi tarafından parçalanır. Kolin presinaptik terminale geri döner ve Ach etkisi sona erer (Kandel ve Siegelbaum 2000).

Bu fizyolojik kaskadın amacına ulaşabilmesinde önemli faktörlerden biri presinaptik uçtan ihtiyaç duyulandan daha fazla miktarda Ach salınması ve postsinaptik membranda ihtiyaç duyulandan daha fazla sayıda Ach reseptörünün bulunmasıdır. Normal şartlarda lokal depolarizasyonun amplitütü, aksiyon potansiyeli oluşturmak için gereken amplitütün çok üzerindedir. Bu durum nöromusküler iletim için “Güvenlik Faktörü” olarak adlandırılır. Üstüste gelen uyarımlar sonucu, serbest bırakılan Ach miktarı fizyolojik olarak her uyarımda azalsa da, güvenlik faktörünün sınırlarının çok geniş olması her lokal depolarizasyonun bir aksiyon potansiyeli oluşturmasına izin verir (Stalberg ve Trontelj 1997; Kandel ve Siegelbaum 2000). (Şekil 2-4).



Şekil 2-4: Kas membranında aksiyon potansiyelinin oluşumu ve “Güvenlik Faktörü”-Aydın (2009)’dan.

Nöromusküler iletimi etkileyen diğer faktörler; presinaptik Ach vezikül sayısı, bir vezikül içindeki Ach miktarı, Ach vezikülünün salınma olasılığı, sinaptik aralığın genişliği, Ach reseptör sayısı ve reseptörün kinetiğidir (Stalberg ve Trontelj 1997; Kandel ve Siegelbaum 2000).

Lokal depolarizasyonun genliği, salınan Ach miktarı (presinaptik) ve Ach ile bağlanabilecek reseptör sayısı (postsinaptik) ile ilişkili olup; TLEMG’de değerlendirilen aksiyon potansiyelinin oluşum süresindeki değişkenlik, presinaptik ve postsinaptik faktörlerin her ikisinden de etkilenmektedir. Bu durum, nöromusküler kavşağın oldukça

duyarlı bir inceleme yöntemi olan TLEMG'nin özgün olmadığını göstermektedir (Stalberg ve Trontelj 1994).

Ardışık uyarım testi ise, daha az duyarlılığa sahip olmakla birlikte; düşük frekanslı uyarımlarda postsinaptik, yüksek frekanslı uyarımlarda presinaptik alanı değerlendirme imkanı verir (AAEM Quality Assurance Committee 2001a; 2001b; Meriggioli ve ark. 2004a; 2004b).

2.2.2.2. Ardışık Uyarım Testi

Ardışık sinir uyarım testi (ASU), 1941'de Harvey ve Masland tarafından supramaksimal olarak ulnar sinirin uyarılması ile ADM kasında tanımlanmıştır (Killian ve ark. 1994; AAEM Quality Assurance Committee 2001a; 2001b).

Yöntem, bir periferik sinirin, ardışık olarak düşük (<5Hz) ya da yüksek(>5Hz) frekanslarda, supramaksimal uyarılmasıyla, o sinir tarafından innerve edilen bir kasdan, bir seri BKAP yanıtının yüzey elektrotları ile kaydedilmesine dayanmaktadır. Bu testte amaç, nöromusküler iletimin değerlendirilmesidir (Meriggioli ve ark. 2004a; 2004b).

ASU uygulaması için, distal ya da proksimal kaslar tercih edilebilir. Bununla birlikte klinik olarak etkilenmiş kasın test edilmesi daha duyarlı bulunmuştur (AAEM Quality Assurance Committee 2001a; 2001b; Costa ve ark. 2004; Kim ve ark. 2011).

ASU uygulaması, presinaptik ya da postsinaptik patolojilere bağlı olarak güvenlik faktörü bozulmuş ve stress altındaki nöromusküler kavşak iletisini fizyolojik bir faktörü de ekleyerek değiştirmek (kötüleştirmek ya da iyileştirmek) yoluyla değerlendirmekte kullanılır (Brown ve ark. 2002; Deymeer 2003 pp: 111-118; Meriggioli ve ark. 2004a; 2004b).

Düşük frekanslı ASU ile, presinaptik Ach salınımı giderek azalır. Ancak normal fizyolojide güvenlik faktörü bu azalmayı tolere edebilecek güçtedir. Nöromusküler kavşakta bir patolojinin varlığında, ilk uyarımda Ach maksimum salınır ve mümkün olabilen en iyi amplitütlü BKAP oluşumunu sağlar; ancak daha sonraki uyarılarla salınan Ach miktarı azalacağı için, BKAP'ın amplitütü düşer (Deymeer 2003 pp: 111-118; Meriggioli ve ark. 2004a; 2004b; Ertekin 2006 pp: 235-245).

Yüksek frekanslı ASU uygulanmasında, kavşak hastalıklarında, presinaptik ya da postsinaptik değişik patolojilere bağlı olarak bozulmuş olan iletinin fizyolojik bir faktörden yararlanarak düzeltilmesi amaçlanır. Uyarılar 200 milisaniyede 1'den daha hızlı geldiğinde (>5 Hz) kalsiyum hücre dışına çıkamaz. Böylece presinaptik alanda hücre içinde kalan kalsiyum, Ach salınımını artırır (Fasilitasyon). Presinaptik patolojiye bağlı olarak Ach salınımının azaldığı durumlarda, yüksek frekanslı uyarımla BKAP amplitütü giderek artar (Brown ve ark. 2002; Deymeer 2003 pp: 111-118; Meriggioli ve ark. 2004a; 2004b; Ertekin 2006 pp: 235-245).

ASU testi, kayıt edilecek kasın stabilizasyonunu, kasın ısısının 34-35°C civarında olmasını, uygulama başlamadan önce incelenecek kasın dinlenmiş olmasını, teknik hatalara açık olması nedeniyle hasta ile iyi bir işbirliği sağlanmasını gerektirir. Kasın stabilizasyonu, supramaksimal uyarım yapılması ve maksimal kası uygulanması (Elektrotun yerinden oynamaması için izometrik kası tercih edilir.) nedeniyle yanıtın güvenilirliği açısından önemlidir. Yine kas dinlenmemiş kası halinde iken, bu test uygulanırsa, kası iletini düzeltebileceği için yanıt güvenilir olmaz. Mutlaka supramaksimal uyarım kullanılmalıdır. Aksi takdirde, normal insanda da “inkrement” görülebilir. Yine supramaksimal yanıt elde etmek için, olabildiğince az sayıda uyarı verilmelidir. Eğer sık uyarım verilirse, bu yüksek frekanslı ASU vermek anlamına gelebilir ve ileti düzelebilir (AAEM Quality Assurance Committee 2001a; 2001b; Deymeer 2003 pp: 111-118).

Elde edilen genellikle 4.yanıt amplitütünün 1.yanıta göre %10'ndan fazla düşük olması “patolojik dekrement” kabul edilmektedir. Bazı laboratuvarlar ise, daha düşük oranları patolojik kabul ederler. Ayrıca dekrement değerlendirilirken, 9. yanıtı da 1. yanıt ile karşılaştırmak gerekmektedir (Ozdemir ve Young 1971; 1976; AAEM Quality Assurance Committee 2001a; 2001b; Brown ve ark. 2002; Meriggioli ve ark. 2004a; 2004b).

Dekrement belli patternlerde izlenir:

1) 2.yanıt amplitütü düşer ve öyle kalır ya da 2.yanıt amplitütü düşer ve 4.yanıt veya 5.yanıttan sonra tekrar yükselir.

2) Amplitüt 2.yanıttan itibaren 4.yanıta veya 5.yanıta kadar giderek düşer, sonraki yanıtlar aynı kalır ya da artar.

3) Amplitüt 2.yanıttan itibaren giderek düşer.

4) Aynı amplitütte birkaç yanıt sonrası, amplitüt giderek düşer.

MG'de ilk iki pattern görülür. Düşüşün başlangıcı, hemen daima 2.yanıttadır. Düşüşün 3.yanıta görülmesi çok nadir olup; kuşku ile karşılanır. Lambert Eaton miyastenik sendrom (LEMS)'da ve Botulizmde ilk 3 pattern de görülebilir. Miyotonik sendromlarda ise, son pattern görülür. Presinaptik tipte etkilenmenin olduğu durumlarda, düşük frekanslı ASU'ya yanıt olarak ilk yanıtın son yanıtı kadar devam eden dekrement gözlenebilmektedir (Deymeer 2003 pp: 111-118; Baslo ve ark. 2006)

Dekrement yanıtın tekrarlanabilirliği de önemlidir (Meriggioli ve ark. 2004a; 2004b). MG'de sıcak iletimi bozabileceğinden ekstremiteleri isttikten sonra ASU uygulamak dekrement elde etme olasılığını artırır (Deymeer 2003 pp: 111-118)

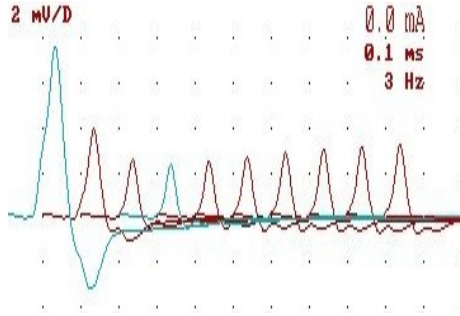
Düşük frekanslı ASU'da, MG'de patolojik dekrement elde edilir, ancak LEMS ve Botulizm de bu frekanslarda dekrement gösterebilir. Hatta primer bir nöromusküler kavşak hastalığı olmayan bazı hastalıklarda (Miyotonik Sendrom, MNH) ve yeni kolateral filizlenmenin görüldüğü nörojenik hastalıklarda da hafif dekrement görülebilir (Deymeer 2003 pp: 111-118; Meriggioli ve ark. 2004a; 2004b; Ertekin 2006 pp: 235-245).

Tercihen orta derecede güçsüz olan kasa uygulanmalıdır. Ekstremitelerde proksimal kaslarda distallere oranla daha kolayca dekrement elde edilebilir. Ancak bu kasların stabilizasyonu daha zordur. Bu tercihte, MG'de etkilenimin distalden çok proksimalde ağırlıklı gözlenmesi de etkilidir. Trapezius kası, diğer proksimal kaslara göre daha az ağırlı ve kolayca uygulanabilir olması nedeniyle tercih edilir. LEMS'de ise distal kaslar ASU için daha duyarlıdır. Proksimal ya da distal kasta test sonucu normal ise ikinci bir kasın (distal normale proksimal kas) hatta üçüncü bir kasın değerlendirilmesi tanı duyarlılığını ASU için artırır (AAEM Quality Assurance Committee 2001a; 2001b; Brown ve ark. 2002; Deymeer 2003 pp: 111-118; Meriggioli ve ark. 2004a; 2004b; Costa ve ark. 2004).

Düşük frekans ASU için 2 ya da 3 Hz en iyi frekanslardır (AAEM Quality Assurance Committee 2001a; 2001b; Brown ve ark. 2002). (Şekil 2-5)

Dekrement genellikle amplitüt aracılı değerlendirilir çünkü sadece cihaza bağımlı kalınmadan görsel olarak da sayılar doğrulanabilir. Ancak alan da kullanılabilir.

Amplitüt ve alanın uyum göstermesi de önemlidir (AAEM Quality Assurance Committee 2001a; 2001b; Deymeer 2003 pp: 111-118).



Şekil 2-5: ADM kasında 3 Hz. ASU testinde anlamlı dekrement varlığı. Dekrement 4. yanıtta en belirgin ve takiben toparlanmaktadır- Orhan (2010)'dan.

Düşük frekanslı ASU testinin önemli bir bölümü de, bu testin istirahatin yanısıra maksimal kası (20-30 sn) sonrası da uygulanmasıdır. Bu uygulamayı yapmamızın iki önemli nedeni vardır. Eğer istirahatte dekrement elde edilmişse, maksimal kasının hemen sonrasında iletim düzelir ve dekrement kaybolur (Postaktivasyon Fasilitasyon). Maksimal kasının yüksek frekansa eşdeğer olduğunu düşünürsek, bu fenomenin nedenini anlamış oluruz. Dekrementin kaybolması istirahatte elde ettiğimiz dekrementin artefakt değil, gerçek olduğunun kanıtıdır. Ancak bazen dekrement kaybolmaz ve devamlılığını sürdürebilir. Maksimal kası yaptırmamızın bir diğer nedeni de istirahatte elde edemediğimiz dekrementi bazen kası bu şekilde yorarak ortaya çıkarmamızdır (Postaktivasyon Yorulma). Bu yorulmayı maksimal kasıdan 1, 2, 3 dakika sonra görebiliriz. İstirahatte dekrement yoksa, dekrementin düzelmesini görmek söz konusu olmayacağından maksimal kasıdan hemen sonra ASU yapmanın da bir anlamı yoktur, bu durumda bir dakika ve daha sonra ASU yapmak daha doğrudur (AAEM Quality Assurance Committee 2001a; 2001b; Deymeer 2003 pp: 111-118).

Yüksek frekanslı ASU ile LEMS ve Botulizmde patolojik inkrement elde edilir. Nadiren MG'de de inkrement izlenebilir. Yüksek frekanslı ASU bir kaç saniye süre ile 20-50 Hz frekanslı uyarı verilerek yapılabileceği gibi, ASU uygulanacak kasa kısa süreli (10 sn) maksimal kası yaptırdıktan sonra düşük frekanslı uyarı verilerek yapılabilir. Bu kısa süreli kontraksiyonun 15-25 Hz verme ile az çok eşdeğer olduğu düşünülmektedir. Yüksek frekanslı ASU, çok ağırlı olduğundan bu ikinci yöntemin

tercih edilmesi daha uygundur. Kasın bir süredir istirahatte olduğundan emin olunan durumda, BKAP amplitütleri normal olan olguda, yüksek frekanslı ASU ya da maksimal kası yapmanın bir anlamı yoktur. Bu durumda zaten LEMS veya Botulizm tanısı da şüphelidir. Presinaptik patoloji düşünüldüğünde, tercihen distal kaslar kullanılır. İnkrement genellikle amplitüt kullanılarak değerlendirilir (AAEM Quality Assurance Committee 2001a; 2001b; Deymeer 2003 pp: 111-118).

Normallerde de yüksek frekanslı ASU ya da maksimal kası sonrası BKAP 1,5 katına kadar artabilir. Bu nedenle özellikle LEMS'de ve Botulizm'de BKAP en az 2 katına (%100 artış) çıktığında inkrementi patolojik kabul etmek gerekir (AAEM Quality Assurance Committee 2001a; 2001b). Ancak 2 katından az olsa da inkrementi önemsemek ve klinikle birlikte değerlendirmek uygundur.

MG'de, postsinaptik Ach reseptörleri, Ak ile blokedir, devam eden immün reaksiyon sonucunda, işlevsel reseptör sayısı azalmış, kristalar sığlaşmış ve sinaptik aralık genişlemiştir (Meriggioli ve ark. 2004a; 2004b). Botulizm ve LEMS'de ise, presinaptik uçtan Ach salınım olasılığı azalmıştır. Yetersiz salınan Ach, kas lifi membranında aksiyon potansiyelini tetikleyecek sodyum kanallarının açılacağı eşige membran potansiyelini taşımakta gecikir (Gutmann ve Pratt 1976; O'Neill ve ark. 1988). Her iki durumda da jitter artar ve istirahat membran potansiyeli eşik değere yükselmediğinde, nöromüsküler tipte blok gelişir (Deymeer 2003 pp: 111-118).

Nöromüsküler kavşakta (NMJ) iletimin bozulduğu, ancak bloğa uğramadığı durumlarda ASU testleri bilgi verici olmaz. Bu düzeydeki bir etkilenme, TLEMG ile tanınır. Bu nedenle, ASU testinin sonucundan emin olunamadığı durumlarda, TLEMG ile tanının değerlendirilmesinin sürdürülmesi önerilmektedir (AAEM Quality Assurance Committee 2001a; 2001b; Deymeer 2003 pp: 111-118).

2.2.3. Tek Lif Elektromiyografi

Tek lif elektromiyografi (TLEMG), 1964'te Jan Eksted tarafından tek kas lifi aksiyon potansiyelini kaydetmekte, yeni bir metod olarak önerilmiştir. Eksted, bir multi elektrot olan tek lif elektrodu ile, elde ettiği tek kas lifi aksiyon potansiyelinin bifazik

şekilli olduğunu ve jitter fenomenini tanımlamıştır (AAEM Quality Assuranc Committee 2001a; 2001b; Stalberg ve ark. 1996).

Yine aynı yıllarda Erik Stalberg, farklı kasların jitterinin de farklı olduğunu, ısı değişiklikleri ile aksiyon potansiyelinin iletiminin değiştiğini açıklamıştır. 1971’de Stalberg ve arkadaşları çeşitli kaslarda jitter değerlerini ölçmüşler ve her bir tek kas lifi çifti için $>55 \mu s$ değerleri ya da bu tek kas lifi çiftlerinde %10’u aşan blok olmasını anormal olarak tanımlamışlardır (AAEM Quality Assuranc Committee 2001a; 2001b).

TLEMG, nöromusküler ileti anormalliğini ortaya koymada en duyarlı test olmakla birlikte; düşük özgüllüğe sahiptir. Botulizm, MG ve diğer NMJ hastalıklarında, denervasyon ve reinnervasyonla seyreden tablolarda, MNH’da, motor nöropatilerde TLEMG patolojik olabilir (Wiechers 1990; Stalberg 1990; Sanders ve Stalberg 1996; AAEM Quality Assuranc Committee 2001a; 2001b).

TLEMG’de temel olarak, kas lifi üzerinde aksiyon potansiyelinin oluşumu sırasında geçen sürenin değişkenliği ölçülür. Bu değişkenlik, NMJ’daki “Güvenlik Faktörüne” bağlıdır. Postsinaptik kristalarda oluşan lokal depolarizasyonun amplitütü, ne kadar büyükse -ki bu Ach miktarı ve reseptör sayısı ilişkilidir- tek kas lifi aksiyon potansiyelini oluşturacak eşik, o kadar hızlı yakalanır. Ancak güvenlik faktörünün kompensasyon kapasitesi azalır, bu durum bazen eşiğe ulaşan, bazen eşiğe ulaşmayan lokal depolarizasyonlara neden olur, bu da jitterin ve blokların nedenidir. TLEMG’de nöromusküler iletideki anormallik, “jitter” ve “blok” oranının değerlendirilmesiyle ölçülür (Stalberg ve Trontelj 1994).

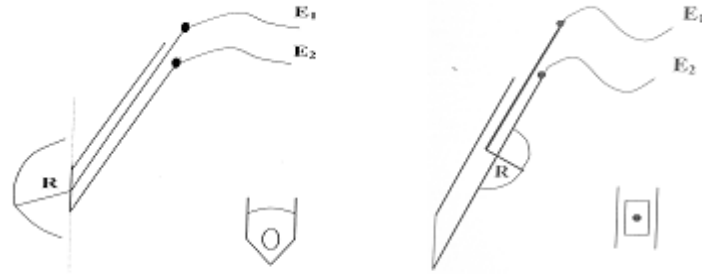
Omurilik ön boynuzundaki her bir AMN, aksonunun terminal dalcıkları vasıtasıyla birçok kas lifini innerve eder. Motor nöronun deşarjı ile bağlantıda olduğu tüm kas lifleri, simultane olmasa da senkron olarak ateşlenir. Akson boyunca hızla iletilen deşarjın, motor son plakta, akson terminalinden kas lifine geçişte iletimi yavaşlar. Bir motor son plaktaki iletim süresi, diğer motor son plağa göre değişkenlik gösterir. Hatta aynı motor son plakta bile, bir ateşlenmeden diğerine iletim süresi değişebilir. Jitter ile ifade edilen işte bu değişkenliğin oranıdır. Kısaca jitter, nöromusküler ileti düzensizliğinin bir göstergesi olup; aynı motor ünitelerden innerve olan iki farklı kas lifinde aksiyon potansiyelinin oluşumundaki zamansal aralığın, o motor ünitenin bir ateşlenmesinden diğerine gösterdiği değişimi ifade etmektedir. Jitter değeri, aynı motor ünitelerden innerve olan iki kas lifine ait motor son plakların işlevini yansıtır

(Stalberg ve Trontelj 1997). Kas lifinin ateşlenmesi düzenli olduğunda, iletim süresindeki değişkenlik en az iken, düzensiz ateşlenme ile bu değişkenlik artar ve MG'deki gibi motor son plak kusurlu olduğunda, bu değişkenlik en belirgin haline gelir (artmış jitter). Bazen iletim o kadar yavaştır ki, kas lifi hiç ateşlenmez ve nöromusküler ileti bloğu olur. Blok, nöromusküler iletinin gerçekleşmediğinin göstergesidir (Stalberg ve Trontelj 1994). Motor son plak işlevlerini etkileyebilecek herhangi bir presinaptik, postsinaptik, sinaptik patolojide hatta miyopati ve nöropatilerde de TLEMG'de yüksek jitter değerleri bulunabilir (Guttman ve Pratt 1976; O'neil ve ark. 1988; AAEM Quality Assurance Committee 2001a; 2001b; Aydın 2009; Orhan 2010).

TLEMG'de değerlendirilebilen, nöromusküler iletimle ilişkisi olmayan bir diğer parametre ise, "lif yoğunluğu"dur. Bu TLEMG elektrotunun kayıt alanı içindeki, aynı motor üniteye ait kas liflerinin sayısını ifade eder (Stalberg 1990). Bu sayı, sağlıklı fizyolojide farklı motor üniteye ait kas lifleri yanyana bulunduğu için düşüktür, çünkü iğnenin görüş alanı içine aynı motor üniteye ait kas liflerinin düşmesi olasılığı azdır. Ancak kollateral reinnervasyon durumunda ve de miyopatide kas lifi atrofisi olduğunda lif yoğunluğu artar (Sanders ve Stalberg 1996; Stalberg ve Trontelj 1994).

Bu inceleme "TLEMG elektrodu" adı verilen özel bir iğne ile uygulanır (Sanders ve Stalberg 1996). Aslında modifiye edilmiş bir konsantrik iğne olan bu elektrodun aktif kayıt edici kısmı, iğnenin sivri ucundan 4 mm proksimalde ve iğnenin yan yüzündedir ve tek bir kas lifinin aksiyon potansiyelini (tek lif potansiyeli) kayıtlayabilecek kadar küçüktür. Paslanmaz çelik kanülü referans görevi görür. Görüş alanı 300 µm çapında bir yarı küredir ve aktif kayıt yüzeyi 25 µm'dir (Şekil 2-6) Görüş alanı oldukça dar olan bu elektrot kullanılırken uzaktan gelen biyoelektriksel faaliyetin incelemeye etki etmemesi için AFF 500 Hz'e yükseltilir (Sanders ve Stalberg 1996).

Bir potansiyelin "tek lif potansiyeli" olarak kabul edilebilmesi için, sabit bir şekli, >200 µV bir amplitütü, <0.3 ms bir çıkış zamanı ve <0.5 ms bir süresi olmalıdır (AAEM Quality Assurance Committee 2001a; 2001b).



Resim1: Kongsantrik İğne Elektrot

Resim 2: Tek Lif Elektrodu

Şekil 2-6: Kongsantrik iğne elektrot ve TLEMG elektrotu

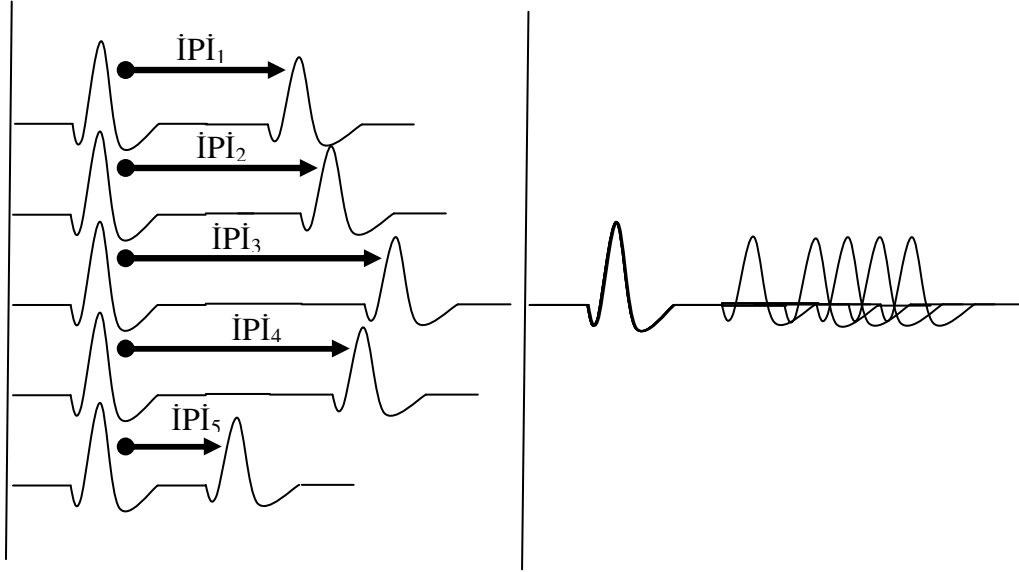
Her kastan TLEMG kaydı yapılabilir, ancak motor son plak işlevlerini değerlendirmek üzere sıklıkla EDC kasından ve/veya perioküler kaslardan TLEMG yapılmaktadır (Sanders ve Stalberg 1996).

Kası aktive etmek için, iki teknik kullanılır. İlki istemli kası ile TLEMG'dir; ikinci teknik ise, kas içi motor aksonların uyarıcı bir iğne elektrot ile elektriksel uyarımı şeklinde yapılan uyartılmış TLEMG tekniğidir (Trontelj ve ark.1986;1988; Trontelj ve Stalberg 1991).

Jitter incelemesi sırasında, aynı motor üniteye ait iki kas lifinden birinin aksiyon potansiyeli, diğerine göre belli bir sürenin üzerinde geç geliyorsa, bu yüksek jitteri yansıtır ve motor son plak işlevlerinin aksadığına işaret etmektedir.

İstemli Kası ile TLEMG'de kayıtlama, fizyolojik şartlara daha uygun ve uyartılmış TLEMG'ye göre biraz daha duyarlı olmakla birlikte (Murga ve ark. 1998); incelenen kasın sabit hafif kasısı sırasında hastanın kooperasyonu ile gerçekleştirilebilir. Kayıtlayıcı iğne kasa batırıldıktan sonra, her bir kayıt yerinde ilk hedef, tetik potansiyel olarak işaretlenecek tek lif kriterini dolduran bir "tek lif potansiyeli" bulmak ve tetik potansiyeli kaybetmeden, iğnenin yerinde küçük değişiklikler yaparak, tetik potansiyel ile aynı frekansta ateşlenen (aynı motor üniteye ait olan) başka bir "tek lif potansiyeli" bulmaktır. Sonuç olarak TLEMG'de, aynı motor üniteye ait, eş zamanlı ateşlenen en az iki ayrı tek lif potansiyeli bulunmaya çalışılmaktadır. Motor ünitenin sabit frekansta ateşlendiği durumda, aynı motor üniteye ait iki farklı kas lifinin aksiyon potansiyellerini barındıran traseler, alt alta kaydedilip analiz için kullanılır. Sağlıklı bir analiz için, hesaplama her bir kas lifi çifti için en az 60 trase üzerinden yapılmalıdır (Baslo ve ark.

2003). Tetik potansiyel ekranda sabitlenmiş olduğundan, motor ünitenin bir ateşlenmesinden diğerine sadece ikinci potansiyel (köle potansiyel) zaman ekseninde yer değiştirecek; bazen tetik potansiyele daha yakın, bazen de daha uzak yerleşecektir (Şekil 2-7). Kaydedilen traselerdeki tek lif potansiyelleri arasındaki süre, NMJ fonksiyonunu test etmek için değerlendirilir. Her bir trase üzerinde, iki tek lif potansiyeli arasındaki süre “interpotansiyel interval” (İPİ) olarak adlandırılır.



Şekil 2-7: Tetik ve Köle potansiyel arasındaki İPİ'nin, motor ünitenin bir ateşlenmesinden diğerine değişimi- Orhan (2010)'dan.

Her bir kas lifi çifti için, bireysel jitter değerleri ve ortalama jitter değeri hesaplanır. Jitter değerinin hesaplanmasında, bir sonraki trasede hesaplanmış İPİ'den, bir önceki trasede hesaplanan İPİ çıkartılır ve bu farkın mutlak değeri alınır. Farklar toplanarak trase sayısının (n) bir eksiğine bölüldüğünde, “Ardışık Farkların Ortalaması” (Mean Consecutive Difference ya da MCD) ile jitter değeri hesaplanmış olur (Denklem-1). Diğer önemli parametre, ortalama jitter değeri olup ortalama MCD'lerin ortalamasıdır (yani bireysel jitter değerlerinin ortalaması).

Ardışık farkların ortalaması (MCD) Jitter değeri hesaplanması:-1

$$\text{MCD (Jitter)} = \frac{|\dot{I}P\dot{I}_2 - \dot{I}P\dot{I}_1| + |\dot{I}P\dot{I}_3 - \dot{I}P\dot{I}_2| + \dots + |\dot{I}P\dot{I}_n - \dot{I}P\dot{I}_{n-1}|}{n - 1}$$

Motor ünitenin bir ateşlenmesinden diğerine İPİ’de izlenen bu değişkenlik, “jitter” olarak tanımlanır ve fizyolojiktir. Sağlıklı durumda, yaş ile değişmekle birlikte jitter değeri 55 μ s’den kısadır (Gilchrist 1992; Bromberg ve ark. 1994; Balcı ve ark. 2008). NMJ iletiminde bir sorun varsa, bu değişkenlik artar, jitter 55 μ s’nin üzerine çıkar. İstemli kası sırasında yapılan TLEMG’de, 20 farklı bireysel jitter değerlendirilir. Böylelikle 40 motor son plak değerlendirilmiş olur. Fizyolojik şartlarda 20 jitter değerinden en fazla %10’u (2/20) yüksek (>55 μ s) jitter gösterebilir. Ancak, hesaplanan yüksek jitter oranı %10’dan fazla ise (örneğin 3/20), incelenen kasın motor son plak işlevlerinde bozukluktan bahsedilebilir (Gilchrist 1992; Bromberg ve ark. 1994). Hesaplanan 20 jitter değerinin ortalaması da dikkate alınmalıdır ve bu değer >34 μ s ise, bu durumda yine motor son plak işlev bozukluğuna işaret eder. Bromberg ve Scott 1994’de, çok merkezli bir çalışmada, yaşa ve farklı kaslara göre jitter için normalin üst sınırını tanımlamışlardır (Bromberg ve Scott 1994).

Jitter ≥ 100 μ s ise, yer yer köle potansiyelin belirmediği traseler izlenir. Bu durum, köle potansiyeli tetikleyen NMJ’ın bloğa uğradığını göstermektedir. Sık tekrarlayan nöromüsküler blok gösteren liflerin varlığı durumunda, blok gösteren traselerde İPİ “0” olacağından ardışık farkların ortalamasına fazlaca etki gösterip hesaplanan jitter değerini yanlışlıkla çok yükseltecektir. Bu durumda jitter hesabı için MCD değeri yerine, sıralanmış farkların ortalaması (Mean Sorted Difference=MSD) kullanılır. EMG cihazının yazılımları, MCD ve MSD değerlerini otomatik olarak hesaplar. Blokların varlığı gözönüne alınarak hangi parametrenin jitter değeri olarak değerlendirileceğine karar verilebilir.

Eş zamanlı ateşlenen potansiyellerin demyelinizan durumlarda olduğu gibi efaptik ileti veya tremor gibi istisnalar dışında, aynı motor üniteye ait olmaları gerektiğinden iki potansiyel arasındaki sürede değişkenlik (jitter), iki motor son plağın iletimindeki değişiklikleri yansıtır. Kasının ilk birkaç saniyesi içinde motor ünitelerin ateşlenmeleri düzensizdir, buna bağlı olarak jitter daha yüksek bulunabilir. Bu nedenle jitter analizi MÜ’lerin düzenli ateşlenmeleri sırasında, yani ateşlenmenin başlangıcından bir kaç saniye sonra yapılmalıdır.

Uyartılmış TLEMG (S-TLEMG) ise iş birliği kuramayan, istemli kasıyı sürderemeyecek hastalarda, çocuk hastalarda tercih edilir. İncelemenin daha kısa sürmesi ve NMJ işlevlerinin değişik frekanslarda test edilebilir olması avantajlı

yönleridir. LEMS ve presinaptik miyastenik durumlarda istemli TLEMG'e göre daha üstündür (Trontelj ve Stalberg 1991; Gilchrist 1992; Baslo ve ark. 2002).

İstemli kası ile TLEMG'de bölünmüş tek bir kas lifinden gelebilecek potansiyel çifti ya da S-TLEMG'de bir kas lifinin doğrudan uyartılması uyarının NMJ'a uğramaması nedeniyle, 0-5 µs civarında küçük jitter değerleri oluşturacağından 5 µs'den daha büyük jitter değerleri hesaplamaya kabul edilmelidir.

TLEMG tetkiki sonucu patolojik olduğunda, bu incelenen kasın motor son plak işlevlerinin bozuk olduğunu gösterir. Bununla birlikte, TLEMG ile bozukluğun nedenine ya da yerine (presinaptik/postsinaptik) yönelik bir yorum yapılamaz. Kısaca bu yöntem, motor son plak işlev kusurunu göstermede son derece duyarlıdır. Ancak özgül değildir. Motor son plak hastalıkları dışında, sinir yaralanmalarından sonra reinnervasyon döneminde, denervasyon ve reinnervasyon süreçlerinin birlikte seyredebildiği ön boynuz hastalıklarında ve hatta miyojen tutulumlarda da jitter değerleri yüksek bulunabilir (Wiechers 1990; Stalberg 1990; Massey ve Sanders 1991; Aydın 2009).

Bu tetkik uygulanırken kullanılan "TLEMG elektrodu" yerine, son zamanlarda tek kullanımlık konsantrik iğne elektrotlar da güvenli bir şekilde kullanılmaya başlanmıştır (Ertaş ve ark 2000; Sarrigiannis ve ark. 2006; Kouyoumdjian ve Stalberg 2007; 2008a; 2008b; Farrugia ve ark. 2009). Konsantrik iğne elektrot, anot görevi gören paslanmaz çelik bir kanül ve içerisinde 0,1 mm çapında katot görevi gören aktif kayıt edici olarak kullanılan krom/nikel-gümüş bir telden oluşur. Kanül ve aktif kayıt edici tel birbirlerinden yalıtılmışlardır. Ucu 15-20 derecelik bir eğimle kesilmiş olan bu elektrotun kayıt yüzeyi oval şekillidir. Kayıt yüzeyi genişliği 150 µm, uzunluğu 580 µm ve kayıt alanı 0,07 mm² olan konsantrik iğnenin görüş alanı 1-2,5 mm yarıçapında bir yarıküredir ve bu görüş alanı TLEMG elektrodunun görüş alanından daha geniştir. Bu sebeple, konsantrik iğne elektrotla TLEMG değerlendirmesinde, amplifikatör AFF'si 2 kHz'e yükseltilir. Böylece tek kas lif potansiyelleri ayırdedilebilir hale gelmektedir (Ertaş ve ark. 2000).(Şekil 2.2.3-1)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Gönüllüler

Çalışma, Şubat 2010 - Mayıs 2011 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Elektrodyagnostik Nöroloji Bilim Dalı, Elektromiyografi Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurulu çalışmayı onaylamıştır (29.06.09/2000; 2009/1761).

Çalışmaya, İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji AD Elektromiyografi Laboratuvarına başvurmuş, klinik ve elektrofizyolojik bulgularıyla motor nöron hastalığı tanısı konulan, yaşları 19 – 74 arasında değişen 32 gönüllü hasta (13 kadın, 19 erkek; ortalama yaş : $53.75 \pm 12,7$) katılmayı kabul etmiştir. Tüm katılımcılardan gönüllü olur alınmıştır.

Hasta gönüllülerin, demografik, klinik ve elektrofizyolojik inceleme bulgularını içeren veriler (Tablo 3-1)'de sunulmuştur.

Olguların hastalık süresi, 4 - 336 ay (Ort : $36,9 \pm 60,3$) arasında değişmekteydi. 2'si SMA ve 1'i FALS olmak üzere 30'u ALS tanılı 32 motor nöron hastası olgunun, elektrofizyolojik incelemesi, 11'i segmenter ÖBH (S.ÖBH), 12'si multisegmenter ÖBH (M.ÖBH), 7'si yaygın ÖBH (Y.ÖBH), 2'si SMA ile uyumluydu (Tablo 4-1).

26 hastada yakınmalar ekstremitelerden, 6 hastada ise bulber bölgeden başlamıştı.

Hastalık süresi 6 ay olan ve bulber segmente sınırlı olarak değerlendirilen bir olgu hariç, bulber başlangıçlı olguların tümü ekstremitelere yayılım göstermişti.

Bulber başlangıçlı olup, ekstremitelere yayılım gösteren 1 hasta dışında, hastaların solunum kaslarında tutulum yoktu.

Asimetrik fokal ekstremitte başlangıçlı 26 olgunun, 19'unda hastalık diğer ekstremitelere yayılım göstermekle birlikte, inceleme döneminde o bölgelerde sınırlı olarak bulunmuştu. Kalan 7 hastada ise, hastalık hem ekstremitelere hem de bulber bölgeye yayılım göstermişti.

Ekstremitte başlangıçlı olan hastaların, 20'sinde zaaf, üst ekstremitelerde, 6'sında ise alt ekstremitelerde daha belirgindi. Diğer hastalarda zaaf oranı, alt ve üst ekstremiteler arasında benzerdi.

Üst ekstremitte zaafı ile yakınmaları başlayan olguların, yakınmaları 6 hastada sağ el, 6 hastada sol elden başlamıştı. 4 hastada yakınmaların her iki elden beraberce başladığı ifade edilmişti.

Alt ekstremitte zaafı ile yakınmaları başlayan olguların yakınmaları ise, 6 hastada sağ ayak, 2 hastada sol ayaktan başlamıştı. 2 hastada ise yakınmaların her iki bacak ve ayaktan beraberce başladığı ifade edilmişti.

Kas zaafı, 3 hastada TRP kasında; 21 hastada EDC ve ADM kaslarında daha belirgin bulunmuştu. Diğer hastalarda ise zaaf, bu üç kas arasında eşit olarak dağılmıştı.

Bulber zaaf, 6 hastada hafif derecede olup, dizartri ve hafif yutma güçlüğü ile ilişkili iken; 7 hastada bulber zaaf orta derecede idi ve bu hastalarda yutma güçlüğü ve dizartri belirgindi.

ALS tanısından sonra diyabeti saptanan bir olguda altta distal duyu kusuru (hipoestezi) varlığı dışında, diğer hastaların duyu muayenesi normaldi. Hiporefleksisi olan 1 hasta dışında, tüm hastalarda derin tendon refleksleri (DTR) canlıydı.

Tablo 3-1: Hastaların Demografik ve Klinik Bilgileri- 1

No/ isim	Yaş/ Cins	H.S (ay)	KlinikTanı	B · B	P. B	Kas gücü (x/5,MRC)								B. Z	S. T	Duyu kusuru	DTR	EF-İ Uyg. Kas (EDC,ADM, TRP)
						R- Üp	R- Ud	L- Up	L- Ud	R- Ap	R- Ad	L- Ap	L- Ad					
1-YK	30/E	18	ALS	E	E-B	-4	3	-4	3	5	5	5	5	H	-	-	↑	R-EAT
2-HÇ	61/E	12	ALS	B	E	5	2	5	2	5	5	5	5	O	-	-	↓	L-EDC,R- ADM,RTRP
3-MY	67/E	5	ALS	B	E	+4	3	+4	2	5	5	5	5	H	-	Alta Distal (DM)	U-↑/A- N	R-EAT
4-FA	56/K	12	ALS/PMA?	E	E	5	3	5	2	5	5	5	5	-	-	-	N	R-EAT
5-SK	54/E	12	ALS/Flail arm?	E	E	3	4	3	4	5	5	5	5	-	-	-	U-↓/A-↑	R-EAT
6-RK	57/E	5	ALS	E	E-B	5	3	4	2	5	5	5	5	H	-	-	↑	R-EAT
7-MÖ	74/E	336	ALS/Flail Arm?	E	E	4	5	0	-4	+4	5	+4	5	-	-	-	R/L- U↑ / ↓ A-N	L-AT L-EDC: Φ
8-MÇ	28/E	7	ALS	E	E	4	3	5	5	3	0	4	3	-	-	-	U-↑ R/L-A N/↓	R-EAT
9-ZM	54/K	36	ALS	E	E	4	2	5	5	5	5	5	5	-	-	-	↑	R-EAT
10-SK	53/K	6	ALS	E	E	4	3	4	3	4	5	4	5	-	-	-	↑	R-EAT
11-MY	59/E	18	ALS	E	E	4	3	+4	4	4	5	4	5	-	-	-	U-↓/A-↑	R-EAT
12-SM	62/K	36	ALS	E	E-B	3	1	3	1	2	1	2	1	H	-	-	↑	R-EAT
13-OD	51/E	36	ALS	E	E-B	5	5	5	5	5	5	5	5	O	-	-	↑	R-EAT
14-HK	65/K	8	ALS	B	E	5	4	5	4	5	4	5	4	O	-	-	↑	R-EAT
15-FY	68/K	24	ALS	E	E-B	1	1	1	1	2	3	+2	+3	O	-	-	U-N/A-↓	R-EAT
16-BA	53/K	6	ALS	B	B	5	5	5	5	5	5	5	5	O	-	-	↑	R-EAT
17-HS	52/E	18	ALS	E	E	5	5	5	5	5	4	5	4	-	-	-	↑	R-EAT
18-FG	52/K	48	ALS/PMA?	E	E	5	5	5	5	5	5	5	4	-	-	-	U-N/A-↓	R-EAT
19-FÖ	58/K	48	ALS	E	E	4	4	4	4	-4	+4	-4	+4	-	-	-	U-↑/A-↓	R-EAT
20-HB	50/K	7	ALS	E	E	4	1	5	5	5	5	5	5	-	-	-	↑	R-EAT
21-ÖÇ	65/E	72	ALS	E	E	5	5	5	5	5	3	5	+4	-	-	-	↑/Aşıl(-)	R-EAT
22-BÇ	56/E	24	ALS	E	E-B	5	+4	5	4	3	1	+3	1	H	-	-	U-↑/A-↓	R-EAT
23-CY	43/E	9	ALS	B	E	5	3	5	4	5	5	5	5	H	-	-	↑	R-EAT
24-MG	51/K	60	ALS	B	E-G	4	3	4	3	4	4	4	4	O	H	-	↑	R-EAT
25-AZ	19/E	72	SMA/Distal	E	E	5	4	5	4	5	4	5	4	-	-	-	↑	R-EAT
26-AO	50/E	12	ALS	E	E	4	3	4	1	4	4	4	4	-	-	-	↑	R-EAT
27-YA	51/E	12	ALS	E	E	-4	2	4	2	5	5	5	5	-	-	-	↑	R-EAT
28-NC	52/K	120	ALS	E	E	5	5	5	3	5	5	5	5	-	-	-	↑	L-EAT
29-AK	70/E	36	ALS	E	E-B	5	3	5	3	5	1	5	4	O	-	-	↑	R-EAT
30-SD	32/K	36	ALS/FALS	E	E	4	3	4	3	5	5	5	5	-	-	-	U-↓/A-↑	R-EAT
31ABT	53/E	24	SMA/Tip4	E	E	5	5	5	3	5	5	5	5	-	-	-	↑	R-EAT
32-İÖ	74/E	6	ALS	E	E	5	2	4	2	5	5	5	5	-	-	-	↑	R-EAT

H.S: hastalık süresi; B.B: Hastalığın başlangıç bölgesi; P.B.: Hastalığın yayılım bölgesi; B.Z: Bulber zaaf; S.T: solunum kas tutulumu; ALS: Amiyotrofik Lateral Sklerozis; SMA: Spinal Musküler Atrofi; FALS: Familyal ALS; R:Sağ; L:sol; B: bulber; E: ekstremite; G: Gövde; Up: Üst proksimal; Ud: Üst distal; Ap: Alt Proksimal; Ad: Alt distal; MRC: Medical Research Council Kas Gücü Sınıflaması; EF-İ Uyg Kas: Elektrofizyolojik inceleme uygulanan kaslar; (-): yok; N:normal; ↓: Hipoaktif; ↑: Hiperaktif; EDC: Ekstensör digitorum commünis kası; ADM: Abduktör dijiti minimi kası; TRP: Trapezium kası; R-EAT: Sağda EDC, TRP, ADM kaslarının tümü; L-EAT: Solda EDC, TRP, ADM kaslarının tümü; L-AT: Solda TRP, ADM kasları; A: Alt; U: Üst; O:Orta derecede; H:Hafif derecede; (Φ):Uygulanmadı; vd : ve diğerleri; DM: Diabetes Mellitus.

3.2. Elektrofizyolojik İnceleme

Bu incelemeler, 4 kanallı elektromiyografi cihazında (Keypoint version 5.09, Medtronic, Skovlunde, Denmark) uygulanmıştır.

Tüm uygulamalar normal oda ısısında gerçekleştirilmiştir.

Tüm hastalarda duysal ve motor sinir ileti çalışmaları ve iğne emg incelemesi standart teknikler kullanılarak uygulanmıştır (De lisa ve ark. 1982).

Motor Nöron Hastalığı tanısı alan hastalarda, aynı tarafta olmak üzere;

- 1) EDC kasında dekompozisyon yöntemi ile “Kantitatif MÜP Analizi”,
- 2) ADM ve TRP kaslarında, ASU testi,
- 3) EDC kasında, istemli kası sırasında konsantrik iğne elektrot aracılı TLEMG uygulandı.

Çalışmada uygulanan testler için kullanılan standartlar aşağıda sunulmuştur:

3.2.1. “İleti İncelemeleri” Test Standartları:

Çalışmaya katılan gönüllülerde, medyan, ulnar, sural ve superfisial fibuler duysal; medyan, ulnar, tibyal, fibuler motor ileti incelemeleri yapılmıştır.

Duysal ileti incelemelerinde; amplifikatör filtre ayarı 10 Hz – 2 kHz, duyarlılık 10 μ V/div., ve ekran süpürme hızı 1 ms/div. olacak şekilde ayarlanmıştır.

Medyan ve ulnar duysal ileti incelemeleri ortodromik ve sural ve superfisial fibuler duysal ileti incelemeleri antidromik olarak gerçekleştirilmiştir.

Medyan sinir 2. parmağın halka elektrotları ile uyartılmış, duysal sinir aksiyon potansiyeli (DSAP) bilekte medyan sinir üzerinden, bipolar yüzey elektrotları ile kaydedilmiştir.

Ulnar sinir 5. parmağın halka elektrotları ile uyartılmış, DSAP bilekte ulnar sinir üzerinden, bipolar yüzey elektrotları ile kaydedilmiştir.

Sural sinir baldırda bipolar yüzey elektrotları ile uyarılmış ve DSAP dış malleol hizasında, uyarıcı ve kayıt elektrotları arasındaki mesafe 14 cm olacak şekilde, yüzeyel bipolar elektrotlarla kaydedilmiştir.

Superfisial fibuler duysal sinir, baldır dış yan yüzünde bipolar yüzey elektrotları ile uyarılmış ve DSAP ayak bileği ön yüzünde, uyarıcı ve kayıt elektrotları arasındaki mesafe 12 cm olacak şekilde, bipolar yüzey elektrotları ile kaydedilmiştir.

Kaydedilen duysal sinir aksiyon potansiyellerinin amplitütleri, elektronegatif pik ile 2. elektropozitif pik arasında ölçülmüş; duysal ileti hızları uyarıcı-kayıt elektrotları arasındaki mesafe başlangıç latansına bölünerek bulunmuştur.

Motor ileti incelemelerinde; amplifikatör filtre ayarı 5 Hz – 10 kHz, duyarlılık 5 mV/div., ve ekran süpürme hızı 5 ms/div. olacak şekilde ayarlanmıştır. Kayıt ve uyarı için bipolar yüzey elektrotları kullanılmıştır.

Medyan sinir, bilek ve dirsekten uyarılmış, motor yanıt APB kası üzerinden kasın göbeği-tendonu prensibine göre yerleştirilmiş elektrotlar ile kaydedilmiştir.

Ulnar sinir, bilek ve dirsekten uyarılmış, motor yanıt ADM kası üzerinden kasın göbeği-tendonu prensibine göre yerleştirilmiş elektrotlar ile kaydedilmiştir.

Tibial sinir, iç maleol ve dizardından uyarılmış, motor yanıt ayak tabanında AH kası üzerinden kasın göbeği-tendonu prensibine göre yerleştirilmiş elektrotlar ile kaydedilmiştir.

Fibuler sinir, ayak bileği ve fibula boynu hizasından uyarılmış, motor yanıt ayak sırtında EDB kası üzerinden kasın göbeği-tendonu prensibine göre yerleştirilmiş elektrotlar ile kaydedilmiştir.

Distal ve proksimal uyarım ile kaydedilen motor yanıtların amplitütleri, temel çizgi ve elektronegatif pik arasında ölçülmüş, distal latanslar ve iki uyarım noktası arasındaki ileti hızları hesaplanmıştır.

3.2.2. “Konvansiyonel İğne Elektromiyografisi” Test Standartları:

Üst ve alt ekstremitelerde, bulber ve gövde kaslarında iğne emg tek kullanımlık konsantrik iğne elektrotlar aracılığı ile uygulanmıştır (37mm x 0.46mm–26G, Medtronic, DCN 37, Disposable Concentric Needle Electrode Skovlunde, Denmark)

İğne emg incelemelerinde; amplifikatör filtre ayarı 5 Hz – 10 kHz, spontan faaliyet için duyarlılık 50 μ V/div., MÜP konfigürasyonu için duyarlılık 200 μ V/div., interferans patterni için duyarlılık 1 mV/div. ve ekran süpürme hızı, spontan faaliyet ve MÜP konfigürasyonu için 10 ms/div., interferans patterni için 20 ms/div. olacak şekilde ayarlanmıştır.

İğne EMG, ekstremitelerde, biri proksimal diğeri distal olmak üzere en az 2 kasta; gövde ve bulber bölgede ise, en az 1 kasta uygulanmıştır (Toplam en az 10 kasta uygulama gerçekleştirilmiştir).

Üst ekstremitelerde, m. deltoideus, m. biceps, m. triceps, m. EDC, m. 1. DİS, m. APB; alt ekstremitelerde, m. iliopsoas, m. rectus femoris, m. vastus lateralis, m. gastroknemius (medial - lateral başı), m. TA, m. tensör fascia lata; gövdede, m. rectus abdominis, m. paraspinalis (torakal - lomber); bulber alanda; m.genioglossus, m. masseter, m. sternokleidomastoideus, m. TRP kasları incelenmiştir.

İncelenen kaslarda, istirahatte spontan faaliyet, istemli hafif kası sırasında MÜP konfigürasyonu, hafif kasıdan itibaren giderek artan şiddette kası yaptırılarak motor ünitelerin rekrütman (kasıya katılım) patterni, istemli tam kası sırasında interferans patterni kalitatif olarak değerlendirilmiştir.

3.2.3. “Kantitatif Müp Analizi” Test Standartları

Kantitatif MÜP analizi, “Dekompozisyon” (Multi MÜP analizi) yöntemiyle, m. EDC kasında, hedef kasın hafif - orta şiddette kasısı sırasında, en az dört bölgede, 5 farklı noktada ortaya çıkan farklı MÜP’lerin ayrıştırılması ile uygulanmıştır.

Ortaya çıkan bu farklı MÜP'lerden, sabit ateşlendiği saptanan, başlangıç ve bitiş noktaları temel çizgiden net olarak ayırdedilebilen, birbirinden farklı en az 20 MÜP analiz ve değerlendirme için kabul edilmiştir.

Elde edilen MÜP'lerin amplitüdü, süresi ve faz sayısı incelenmiştir.

3.2.4. “Ardışık Sinir Uyarımı” Test Standartları

Farklı miyotom kökenli olmaları ve proksimal - distal temsil yetenekleri açısından, amplitüdüleri 1 mV'un üstünde olmak kaydıyla, aynı taraf ADM ve TRP kası ardışık sinir uyarım çalışmasında kullanılmıştır.

TRP kası için, spinal aksesuar sinir, boynun arka üçgeninde yüzey elektrotları ile uyarılmış ve yine TRP kası üzerine sabitlenmiş yüzey elektrotları ile yanıtlar kaydedilmiştir.

ADM kası için, ulnar sinir, bilekte yüzey elektrotları ile uyarılmış ve yine ADM kası üzerinde hipotenar alanda sabitlenmiş yüzey elektrotları ile yanıtlar kaydedilmiştir.

ASU Testi, 3 Hz uyarımla, istirahatteki kasta, kas sabitlenerek uygulanmıştır. Uygulama, istirahatte, 10 sn maksimal kası sonrası (Post Aktivasyon Fasilitasyon için), 1. dk, 2. dk, 3. dk, 4. dk ve 5. dk'da (Post Aktivasyon Tükenme için), maksimal yanıtın elde edildiği supramaksimal uyarım şiddetinde (0,2 ms süreli), her bir ardışık uyarım aşamasında 9 uyarım dizisi verilecek şekilde gerçekleştirilmiştir.

ASU'da elde edilen yanıtların, 1. - 4. yanıtları arasında, >%10 amplitüd düşüklüğü anlamlı dekrement olarak kabul edilmiştir.

3.2.5. “Tek Lif Elektromiyografi” Test Standartları

TLEMG, atrofik olmayan, kas gücü daha iyi olan EDC kasında, ASU uygulanan tarafta, istemli hafif - orta şiddette kası sırasında, konsantrik iğne elektrot (37mm x 0.46mm-26G, Medtronic, DCN 37, Disposable Concentric Needle Electrode) ile uygulandı (Ertuş ve ark. 2000).

Konsantrik iğne elektrot kullanıldığı için, amplifikatör alçak frekans filtresi (AFF) 2 kHz'e yükseltildi. Yüksek frekans filtresi (YFF) 10 kHz kullanıldı. Duyarlılık 0,2 mV/div., ekran süpürme hızı (tarama hızı) 0.5 ms/div olarak seçildi.

Jitter analizi için, aynı motor üniteye ait farklı iki kas lifinin potansiyelleri, tek lif potansiyeli kabul kriterlerini karşıladıkları durumda analize alındı. Tek lif potansiyeli kabul kriteri olarak, 200 μ V'dan daha büyük bir amplütüd, 0.3 ms'den daha kısa bir çıkış zamanı ve stabil şekilli bir potansiyelin varlığı kabul edildi.

Motor ünite sabit ateşlenmeye başladıktan sonra, en az 10 adet bireysel jitter ve her bir bireysel jitter için en az 60 adet ardışık trase elde edilmesine dikkat edildi (Baslo ve ark. 2003). Jitter hesabı bu traseler üzerinden yapıldı.

Kooperasyonu güç, kas zaafı ileri olan hastalarda, daha az jitter değeri hesaplandı. Bu durumda, yüksek jitter oranı $>10\%$ ise, o kasın motor son plak işlevlerinde bozukluk olduğu bilgisinden yararlanıldı (Gilchrist 1992; Bromberg 1994).

Bireysel jitter için, $\geq 55 \mu$ s patolojik yüksek jitter kabul edildi. Ortalama jitter için bu değer, $\geq 34 \mu$ s idi.

Jitter hesabında; iki tek lif potansiyeli arasındaki interpotansiyel intervalin, motor ünitenin bir ateşlenmesinden diğerine gösterdiği değişkenliğin ortalaması olan MCD (ardışık farkların ortalaması / mean consecutive difference) değeri, jitter olarak kabul edilmekle birlikte; blok varlığında MSD (sıralanmış farkların ortalaması / mean sorted difference) değerinin kullanılması olasılığı da gözönünde bulunduruldu.

3.3. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel Analiz "SPSS versiyon 16" yazılımı kullanılarak uygulanmıştır. Gönüllü hasta grubunda, demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, hastalık süresi) için tanımlayıcı istatistikler yapılmıştır.

Duysal ileti incelemelerinde, elde edilen duysal sinir aksiyon potansiyellerinin amplitüt ve ileti hızı değerleri için tanımlayıcı istatistikler yapılmıştır.

Motor ileti incelemelerinde elde edilen kas yanıtlarının distal ve proksimal amplitüt, distal latans ve motor ileti hızı değerleri için tanımlayıcı istatistikler yapılmıştır.

Kantitatif MÜP analizi ile elde edilen MÜP'lerin amplitüt, süre ve faz sayısı değerleri için tanımlayıcı istatistikler yapılmıştır.

Ardışık uyarım testi ile ADM ve TRP kasında, anlamlı dekrement varlığı ve yokluğu açısından tanımlayıcı istatistikler yapılmıştır.

Tek lif elektromiyografi ile saptanan jitter değerleri (bireysel jitter, ortalama jitter) için tanımlayıcı istatistikler yapılmıştır. Patolojik anlamda yüksek jitter veren lif çiftlerinin oranları hesaplanmıştır. Sonuçlar tablolar halinde sunulmuştur.

4. BULGULAR

Çalışmaya katılan gönüllü hasta grubu, 13 kadın, 19 erkek, 32 hastadan oluşmaktaydı.

Yaşları 19 - 74 arasında değişen bu grubun, yaş ortalaması $53,75 \pm 12,7$ ' idi.

Hastalık süresi, 4 - 336 ay, ortalama $36,9 \pm 60,3$ ay arasında değişiyordu.

Elektrodiagnostik olarak, 11'i segmenter ÖBH, 12'si multisegmenter ÖBH, 7'si yaygın ÖBH, 2'si SMA olarak değerlendirilen gönüllü hasta grubunda, elde edilen sinir iletileri, iğne elektromiyografisi ve kantitatif MÜP analizi testi, ardışık uyarım testi ve TLEMG incelemelerinin bulguları sunulmuştur (Tablo 4-1).

Tablo 4-1: Hastaların Demografik, Klinik, Elektrodiagnostik Sonuçları 2

Hastaların Demografik, Klinik, Elektrodiagnostik Sonuçları											
Hasta Bilgileri				Elektrofizyolojik İnceleme Sonuçları					Kas gücünde zaafın derecesi		
No/İsim	Yaş/Cins	Hastalık süresi (ay)	EFTanı	Ortalama jitter değeri(MCD)	Ortalama MÜP amp.	Ortalama MÜP Süresi	ADM-ASU Anlamlı Dekrement	TRP-ASU Anlamlı Dekrement	m.EDC R/L	m.ADM R/L	m.TRP R/L
1- YK	30/E	18	Y.ÖBH	Y	3485	14,7	-	+	O/O	O/O	H/H
2- HÇ	61/E	12	M.ÖBH	Y	5938	12,7	-	+	OA/OA	OA/OA	N/N
3- MY	67/E	5	M.ÖBH	Y	1289	11,8	-	+	O/O	O/O	H/H
4- FA	56/K	12	S.ÖBH	Y	1264	13,7	+	-	O/O	O/O	N/N
5-SK	54/E	12	S.ÖBH	Y	1778	14,2	-	+	H/H	H/H	OA/OA
6-RK	57/E	5	S.ÖBH	Y	3227	14,1	-	-	O/OA	O/OA	N/H
7-MÖ	74/E	336	S.ÖBH	Φ	Φ	Φ	-	-	N/H	N/H	H/O
8-MÇ	28/E	7	M.ÖBH	Y	1385	12,6	-	-	O/N	O/N	H/N
9-ZM	54/K	36	M.ÖBH	Y	945	17,2	-	+	OA/N	OA/N	H/N
10-SK	53/K	6	S.ÖBH	Y	955	8,8	-	-	O/O	O/O	H/H
11-MY	59/E	18	S.ÖBH	Y	3069	13,4	+	+	O/H	O/H	H/N
12-SM	62/K	36	Y.ÖBH	Y	3685	28,1	Φ	Φ	OA/OA	A/A	O/O
13-OD	51/E	36	Y.ÖBH	N	772	12	-	-	N/N	N/N	N/N
14-HK	65/K	8	M.ÖBH	Y	927	10,5	+	-	H/H	H/H	N/N
15-FY	68/K	24	M.ÖBH	Y	970	10,1	-	-	OA/OA	OA/OA	A/A
16-BA	53/K	6	S.ÖBH	N	537	9,9	-	-	N/N	N/N	N/N
17-HS	52/E	18	S.ÖBH	Y	1707	9,4	-	-	N/N	N/N	N/N
18-FG	52/K	48	M.ÖBH	Y	1325	15,4	-	-	N/N	N/N	N/N
19-FÖ	58/K	48	Y.ÖBH	Y	1819	14,4	-	-	H/H	H/H	H/H
20-HB	50/K	7	S.ÖBH	Y	1374	14	-	+	H/N	OA/N	H/N
21-ÖÇ	65/E	72	M.ÖBH	Y	1797	14,4	-	+	N/N	N/N	N/N
22-BÇ	56/E	24	Y.ÖBH	Y	1600	12,8	-	+	H/H	H/H	N/N
23-CY	43/E	9	M.ÖBH	Y	947	11,8	-	+	O/H	O/H	N/N
24-MG	51/K	60	Y.ÖBH	Y	1224	12	Φ	+	O/O	A/A	H/H
25-AZ	19/E	72	SMA	Y	1296	10,6	Φ	-	H/H	A/A	N/N
26-AO	50/E	12	M.ÖBH	Y	1079	13,1	-	+	O/A	O/A	H/H
27-YA	51/E	12	M.ÖBH	Y	1490	17,7	+	+	OA/OA	OA/OA	H/H
28-NC	52/K	120	S.ÖBH	Y	1582	11,3	-	-	N/H	N/O	N/N
29-AK	70/E	36	M.ÖBH	Y	2332	12,2	-	+	H/H	O/O	N/N
30-SD	32/K	36	Y.ÖBH	Y	1243	12,7	-	+	O/O	O/O	H/H
31-ABT	53/E	24	SMA	Y	1537	11,5	-	-	N/N	N/O	N/N
32-İO	74/E	6	S.ÖBH	Y	2769	15,3	+	-	H/H	OA/OA	H/H

(E: Erkek, K: Kadın, EDC: Ekstansör digitorum communis, ADM:Abduktör digiti minimi, TRP:Trapezius, ASU:Ardışık uyarım testi, EF-Tanı: Elektrofizyolojik tanı, ADM-ASU: ADM kasında ardışık uyarım testi,TRP-ASU: TRP kasında ardışık uyarım testi, R:Sağ, L:sol, Y.ÖBH:yaygın ön boynuz hastalığı, M.ÖBH: Multisegmenter ön boynuz hastalığı, S.ÖBH: Segmenter ön boynuz hastalığı, Y:Yüksek, O:Orta derecede, H:Hafif derecede, A:Ağır derecede, N:normal, (-): yok, (+):Var, (Φ):Uygulanmadı)

4.1. Duysal İleti İncelemeleri

Hasta gönüllü 32 kişide, medyan, ulnar, süperfisyal fibuler ve sural duysal ileti incelemeleri yapılmıştır (Tablo 4-2).

32 kişide medyan, ulnar, sural duysal, 29 kişide süperfisyal fibuler duysal ileti incelemeleri elde edilmiştir (Tablo 4-2).

Bu grupta,

Ortalama 2.p medyan duysal yanıt amplütüdü 16,9 μ V ve ortalama duysal ileti hızı 56,3 m/sn;

Ortalama 5.p ulnar duysal yanıt amplütüdü 12,5 μ V ve ortalama duysal ileti hızı 53,6 m/sn;

Ortalama sural duysal yanıt amplütüdü 13,5 μ V ve ortalama duysal ileti hızı 46,8 m/sn;

Ortalama süperfisyal fibuler duysal yanıt amplütüdü 9,8 μ V ve ortalama duysal ileti hızı 46,8 m/sn olarak hesaplanmış olup; incelenen duysal yanıt amplütüt ve ileti hızları normal olarak değerlendirilmiştir.

Kennedy sendromu düşünülen ancak genetik tanı yapılamayan 21 no'lu hastada, süperfisyal fibuler duysal yanıt elde edilmemiş, sural duysal yanıt amplütüdü ve ileti hızı da düşük bulunmuştur.

Bulber bulguları ön planda olan 16 no'lu hastada, süperfisyal fibuler duysal yanıt çalışılmamış; ancak sural duysal yanıt normal bulunmuştur.

Alt ekstremitte başlangıçlı ALS olan ve alt ekstremitelerinde ödemi bulunan 12 no'lu hastada, süperfisyal fibuler duysal yanıt elde edilmemiştir. Sural duysal yanıt amplütüdü düşük, ileti hızı normal bulunmuştur.

Tablo 4-2: Duyusal İleti İncelemeleri

Sinir Adı	Çalışılan sinir sayısı	Amplitüt (μ V)	İleti Hızı (m/sn)
Medyan 2.p	32	Ort: $16,9 \pm 7,5$ (8,1 - 43,5)	Ort: $56,3 \pm 6,7$ (37,5 - 69)
Ulnar 5.p	32	Ort: $12,5 \pm 5,6$ (6,7 - 36)	Ort: $53,6 \pm 7,3$ (33 - 67)
Sural	32	Ort: $13,5 \pm 5,3$ (2 - 28)	Ort: $47,5 \pm 6,8$ (30,4 - 59)
Süperfisyal fibuler	29	Ort: $9,8 \pm 4,9$ (2,7 - 21)	Ort: $46,8 \pm 5,5$ (35,3 - 56)

4.2. Motor İleti İncelemeleri

Hasta gönüllü 32 kişide, medyan, ulnar, tıbyal ve fibuler motor ileti incelemeleri yapılmıştır (Tablo 4-3).

32 kişide medyan ve ulnar motor, 31 kişide fibuler ve tıbyal motor ileti incelemeleri elde edilmiştir (Tablo 4-3).

Bu grupta,

Ortalama medyan distal latans 3,8 ms, ortalama medyan motor yanıt amplitüdü distal / proksimal 3,9 mV / 3,4 mV ve ortalama median motor ileti hızı 52,7 m/sn;

Ortalama ulnar distal latans 2,7 ms, ortalama ulnar motor yanıt amplitüdü distal / proksimal 4,7 mV / 4 mV ve ortalama ulnar motor ileti hızı 57,3 m/sn;

Ortalama tıbyal distal latans 5,2 ms, ortalama tıbyal motor yanıt amplitüdü distal / proksimal 4,8 mV / 3,6 mV ve ortalama tıbyal motor ileti hızı 43,3 m/sn;

Ortalama fibuler distal latans 4,5 ms, ortalama fibuler motor yanıt amplitüdü distal / proksimal 2,9 mV / 2,4 mV ve ortalama fibuler motor ileti hızı 44,8 m/sn olarak hesaplanmış olup; incelenen motor yanıt amplitüdüleri üst ekstremitelerde düşük, alt

ekstremitelerde normal bulunmuştur. İleti hızları ve distal latanslar ise üst ve alt ekstremitelerde normal olarak değerlendirilmiştir.

29 no'lu erkek hastada, tibyal ve fibuler motor yanıt, ayak kaslarındaki ileri atrofi nedeniyle elde edilmemiştir.

Tablo 4-3: Motor İleti İncelemeleri

Sinir adı	Çalışılan sinir sayısı	Distal Latans (ms)	Distal Amplitüt (mV)	Proksimal Amplitüt (mV)	İleti Hızı (m/sn)
Medyan	32	Ort: $3,8 \pm 0,7$ (2,3 - 5,4)	Ort: $3,9 \pm 3,1$ (0,2 - 12,4)	Ort: $3,4 \pm 2,8$ (0,2 - 11,1)	Ort: $52,7 \pm 9,8$ (31,4 - 71,4)
Ulnar	32	Ort: $2,7 \pm 0,6$ (1,8 - 4,5)	Ort: $4,7 \pm 3,3$ (0,2 - 12,9)	Ort: $4 \pm 3,1$ (0,2 - 12,3)	Ort: $57,3 \pm 6,3$ (41,2 - 72,5)
Tibial	31	Ort: $5,2 \pm 1,4$ (2,7 - 8,2)	Ort: $4,8 \pm 3,2$ (0,1 - 11,5)	Ort: $3,6 \pm 2,6$ (0,1 - 8,8)	Ort: $43,3 \pm 5,3$ (31,9 - 50,6)
Fibuler	31	Ort: $4,5 \pm 2$ (2,5 - 10,8)	Ort: $2,9 \pm 2,1$ (0,1 - 8,3)	Ort: $2,4 \pm 1,9$ (0,1 - 7,1)	Ort: $44,8 \pm 7$ (27,6 - 53,6)

4.3. İğne Elektromiyografisi ve Kantitatif MÜP Analizi

Konvansiyonel iğne elektromiyografisi 32 hastada uygulandı. Uygulama, dört ekstremitede proksimal ve distal olmak üzere en az 2 kasta ve bulber ve gövde kaslarında ise en az 1 kasta, istirahatte, istemli hafif kasıda ve giderek artan kası şiddetinde ve tam kasıda uygulandı. Bu uygulama sırasında, patolojik spontan faaliyet (fibrilasyon, pozitif diken, fasikülasyon vs), rekrütman patterni, interferans patterni ve kalitatif olarak MÜP özellikleri incelendi.

Bu değerlendirmeler sonucu, 11'i S.ÖBH, 12'si M.ÖBH, 7'si Y.ÖBH ve 2'si SMA olarak değerlendirilen gönüllü hasta grubunda;

Kantitatif MÜP Analizi, kasıyı sürdürebilecek güçteki, ileri atrofik olmayan EDC kasında, 31 hastada uygulandı.

Kantitatif MÜP analizi uygulanamayan 7 no'lu hastada, TLEMG'de uygulanamadı.

İncelenen 31 EDC kasından her biri için, birbirinden farklı en az 20 MÜP elde edilmeye çalışılmış olsa da; 12 ve 27'nolu hastalarda distal zaaf belirgin olup, kasının sürdürülememesinden dolayı sırasıyla 5 ve 14 MÜP elde edilebildi.

31 hastanın EDC kasında, toplam 629 MÜP incelendi (Tablo 4-4).

31 hastada kaydedilen 629 MÜP'ün amplitütü 102 – 14761 μ V arasında değişmekte olup; ortalama MÜP amplitütü 1774, 8 μ V idi (Tablo 4-4).

31 hastada kaydedilen 629 MÜP'ün süresi 2,6 - 35,8 ms arasında değişmekte olup; ortalama MÜP süresi 12,6 ms idi (Tablo 4-4).

31 hastada kaydedilen 629 MÜP'ün faz sayısı 1 - 15 arasında değişmekte olup; ortalama MÜP fazı 3,8 bulundu (Tablo 4-4).

3 hastada amplitüt 1 mV'un ve süre 10 ms'nin altındaydı. Bu hastaların ikisinde (Bu hastalar 17 ve 16 no'lu hastalar olup; her iki hastanın ASU incelemesi de normaldi.) EDC kas gücü normaldi, üçüncü hastada ise kas gücü 3/5 olmakla birlikte; iğne emg'de ileri seyrelme vardı ve kaydedilen 200 μ V amplitütlü (200 – 1999 μ V) ve 3ms süreli (3 - 18,4 ms) MÜP'lerin, ortalama MÜP süresi ve amplitütündeki bu değişiklikten sorumlu olduğu düşünüldü.

28 hastada süre, 10 ms'nin üstündeydi. 7 hastada ortalama MÜP amplitütü 2 mV'un üstünde olup, 10 ms'in üstündeki ortalama MÜP süresine eşlik ediyordu. 2 hasta hariç, tüm hastalarda ortalama MÜP amplitüt değeri 900 μ V'un üstündeydi.

Tablo 4-4: Kantitatif Müp Analizi Sonuçları

KAYDEDİLEN MÜP SAYISI	MÜP KAYDEDİLEN HASTA SAYISI	MÜP AMPLÜTÜDÜ (μ V)	MÜP SÜRESİ (ms)	MÜP FAZI
629	31	Ort: 1774,8 \pm 1690,8 (102 – 14761)	Ort: 12,7 \pm 4,7 (2,6 - 35,8)	Ort: 3,8 \pm 1,4 (1 – 15)

4.4. Ardışık Uyarım Testi

ASU testi, aynı tarafta, 29 hastada ADM kasında, 31 hastada TRP kasında uygulanmıştır.

2 hastada ADM, 1 hastada ADM ve TRP kasında test uygulanamamıştır.

Test sırasında elde edilen 1.- 4. yanıtlar arasında, >%10 amplitüt düşüklüğü anlamlı dekrement olarak kabul edildiğinde; toplam 18 hastanın, 20 kasında anlamlı dekrement bulunmuştur. Bu anlamlı dekremente, 2 hastada hem ADM hem TRP kasında, 13 hastada sadece TRP kasında, 3 hastada sadece ADM kasında rastlanmıştır.

29 kişinin 29 ADM kasının ASU değerlendirmesinde, 24 kasta dekrement saptanmamış, 5 kasta ise anlamlı dekrement bulunmuştur (Tablo 4-5).

31 kişinin 31 TRP kasının ASU değerlendirmesinde, 16 kasta dekrement saptanmamış, 15 kasta anlamlı dekrement bulunmuştur (Tablo 4-5).

13 hastada dekrement saptanmamıştır. Dekrement saptanmayan hastalarda, kas gücünün normal ya da belirgin zaaf gösterdiği izlenmiştir.

Yüksek dekrement bulunan hastalarda (9 ve 22 no'lu hastalar) dekrement patterni, giderek düşme eğilimi göstermiştir.

Diğer anlamlı dekrement bulunan hastalarda ise, dekrement patterni, MG'deki gibi, 2. - 4. yanıtlar arasında belirginleşen ve sonra yeniden normale dönme eğilimi taşıyan bir pattern izlemiştir.

Tablo 4-5: ASU Test Sonuçları

KAS	ASU UYGULANAN KAS SAYISI	DEKREMENT/İNKREMENT YOK	DEKREMENT VAR
ADM	29	24	5
TRP	31	16	15

4.5. Tek Lif Elektromiyografi

31 hastada TLEMG ile 31 EDC kası incelenmiş. Bir hastada TLEMG yapılamamıştır (7 no'lu hasta).

İncelenen kaslarda en az 20 farklı jitter değeri hesaplanmaya çalışılmış; ancak bazı hastalarda %10'un üstünde patolojik bireysel jitter değeri ($\geq 55 \mu s$) varsa ve hasta genel durumu ve zaafı nedeniyle yeterince koopere olamıyorsa, daha düşük jitter değerleri elde edilmiştir.

31 hastada, 31 EDC kasında 435 bireysel jitter değerlendirilmiştir.

435 bireysel jitter değeri içinde jitter, 11 – 339 μs arasında değişmekte olup; ortalama jitter 66,4 μs ile yüksek bulunmuştur (Tablo 4-6).

435 bireysel jitter değerinin 198'i patolojik yüksek bireysel jitter ($\geq 55 \mu s$) değerine sahipti. Patolojik jitter değeri içinde, jitter 56 – 339 μs arasında değişmekte olup; ortalama jitter 105,5 μs ile yüksekti (Tablo 4-6).

31 ortalama jitter MCD / MSD değerinin 29'u patolojik yüksek ortalama jitter değerine ($\geq 34 \mu s$) sahipti (Tablo 4-7).

29 kasta patolojik ortalama MCD jitter değerleri 36 – 131 μs arasında değişmekte olup; ortalama jitter 71,8 μs ile yüksekti (Tablo 4-7).

29 kasta patolojik ortalama MSD jitter değerleri 36 – 146 μs arasında değişmekte olup; ortalama jitter 72,5 μs ile yüksekti (Tablo 4-7).

31 adet kasta toplam ortalama MCD jitter değeri, 21 – 131 μs arasında değişmekte olup; ortalama MCD jitter değeri, 68,9 μs ile yüksekti (Tablo 4-7).

31 adet kasta toplam ortalama MSD jitter değeri, 21 – 146 μs arasında değişmekte olup; ortalama MSD jitter değeri, 69,6 μs ile yüksekti (Tablo 4-7).

EDC kas gücü normal olan 2 hasta haricinde, tüm hastalarda ortalama jitter değeri yüksekti.

Tetkik sırasında, immatür akson filizi ve immatür motor son plak varlığını düşündürülecek şekilde, hem aksonal hem de nöromuskuler blok izlendi. Lif yoğunluğu konsantrik elektrot için tanımlanmamış olsa da; tetkik sırasında yüksek lif yoğunluğuna benzer şekilde, pik sayısı artışı gözlemlendi (Aydın 2009).

Tablo 4-6: TLEMG’de EDC Kası Aracılı Hesaplanan Bireysel Jitter Değerleri

	Normal	Patolojik ($\geq 55 \mu s$)	Toplam (μs)
Jitter	Ort: $33,6 \pm 11,3$ (11 – 54)	Ort: $105,5 \pm 49,5$ (56 – 339)	Ort: $66,4 \pm 49,8$ (11 – 339)
Hesaplanan Toplam Jitter sayısı	237	198	435

Tablo 4-7: TLEMG’de EDC Kası Aracılı Hesaplanan Ortalama MCD/MSD Jitter Değerleri

	Normal	Patolojik ($\geq 34 \mu s$)	Toplam (μs)
MCD Jitter	Ort: 27 ± 6 (21 – 33)	Ort: $71,83 \pm 5,1$ (36 – 131)	Ort: $68,9 \pm 28,9$ (21 – 131)
MSD Jitter	Ort: 27 ± 6 (21 – 33)	Ort: $72,48 \pm 5,3$ (36 – 146)	Ort: $69,6 \pm 29,95$ (21 – 146)
Toplam ortalama (MCD/MSD) jitter sayısı	2	29	31

5. TARTIŞMA

Klasik motor nöron hastalığında, klinik bulguların ortaya çıkmasına neden olan temel patofizyolojik mekanizma, motor nöronun progresif kaybı ve bu kaybın telafi edilme çabalarıdır.

Alt motor nöronun dejenerasyonu, denervasyon ile kendini gösterir. Sağlam kalan motor nöronlardan kollateral filizlenme ile denervasyonun telafi edilme çabası da, reinnervasyon bulguları şeklinde ortaya çıkmaktadır.

Süregiden denervasyon – reinnervasyon - denervasyon döngüsü, yaşa, hastalığın seyrine, reinnervasyon kapasitesine, genetik ve çevresel faktörlere bağlı olacak şekilde, multifaktöriyel olarak belirlenir. Sağkalım, hastalığın seyrinin hızına ve reinnervasyonun yapılabilme kapasitesine bağlıdır.

Yavaş progresif bir hastalıkta, motor nöron kaybı, kollateral filizlenme ile telafi edilecek zamanı bulur ve klinik kayıp bulguları yavaş gelişir (Reinnervasyonun hakim olduğu süreç). Oysa, hızlı progresif bir hastalıkta, motor nöron kaybı, kollateral filizlenme ile telafi edilecek zamanı bulamaz, denerve kalan kas lifleri görevlerini yerine getiremeyince, zaaf gibi klinik kayıp bulguları da hızla ortaya çıkar (Denervasyonun hakim olduğu süreç).

Konsantrik iğne elektromiyografi, motor nöron kaybı olan süreçlerde, denervasyon ve reinnervasyon bulgularının kalitatif (Konvansiyonel iğne EMG) ve kantitatif olarak değerlendirilmesine yardım eder.

İğne EMG ile kalitatif değerlendirmede izlenen bulgular, hastalığın seyri sırasında, denervasyon - reinnervasyon döngüsünün hangi döneminde olduğuna göre şekillenir ve genellikle denervasyon ve reinnervasyon bulgularının bir karışımını yansıtır.

Denervasyonun hakim olduğu süreçlerde (Kayıp bulgularının hakim olduğu süreçler) kalitatif iğne emg incelemesinde, yoğun patolojik spontan faaliyet (fibrilasyon, pozitif diken, fasikülasyon), rekrütman patterninde boşluklar, interferans patterninde seyrelme ve belirgin değişikliğin olmadığı MÜP konfigürasyonu izlenir.

Reinnervasyonun hakim olduğu süreçlerde (Kompansasyon bulgularının hakim olduğu süreçler) ise, kalitatif iğne emg incelemesinde, kollateral filizlenme ile oluşan MÜP değişiklikleri (uzun süreli, yüksek amplitüdü MÜP'ler) ön planda görülür. Bu bulgulara, daha az oranda patolojik spontan faaliyet ve interferans patterninde değişik derecelerde seyrelme eşlik etmektedir.

Motor nöron hastalığının elektrofizyolojik süreci, 6 evreye ayrılabilir (Emeryk-Szajewska ve ark. 1997). “Erken Evrede (N0)”, MÜP parametreleri normaldir. Patolojik spontan faaliyete rastlanmamaktadır. “Reinnervasyonun başladığı Evrede (N1)”, MÜP amplitüt, alan ve süresi normal sınırlar içinde artar ve patolojik spontan faaliyet tesadüfen gözlenir. “Kompanse Reinnervasyon Evresinde (N2)”, MÜP amplitüt, alan ve süresinin belirgin derecede artışına, polifazi artışı da eşlik etmektedir. Sık patolojik spontan faaliyet ve interferans patterninde hafif etkilenmeler görülmeye başlamıştır. “Dekompanse Reinnervasyonun başladığı Evrede (N3)”, MÜP amplitüt, alan ve süresindeki artış, N2 evresine göre daha az olmakla birlikte devam eder. Polifazi, sık patolojik spontan faaliyet, interferans patterninde belirgin seyrelme bulunur. “Ciddi Dekompansasyon Evresinde (N4)”, MÜP polifazi, amplitüt, alan ve süresi azalmıştır. Patolojik spontan faaliyet bulunur. İnterferans patterni seyrelmiş olarak izlenmeye devam eder. “Terminal Denervasyon Evresinde (N5)” ise, sadece patolojik spontan faaliyet bulunur. Biyoelektriksel faaliyet yoktur. Ayrıca N3 ve daha ileri evrelerde, fasikülasyon potansiyellerinin oluşumu da azalmaktadır (Emeryk-Szajewska ve ark. 1997).

Bu nedenle, bazı araştırmacılar, elektrofizyolojik tanı için, sadece konvansiyonel elektromiyografi kullanılırsa, lezyonun erken tanısının gözden kaçırılabilceğini düşünmektedirler. Hatta birçok araştırmacı, MNH'daki anomalilerin tipini ve yoğunluğunu değerlendirmekte, farklı elektrofizyolojik metotları (TLEMG, Makro EMG, MÜNE gibi) da kullanmaktadırlar (Emeryk-Szajewska ve ark. 1997).

Motor nöron hastalığında, iğne elektrotun görüş alanı içerisinde, kollateral filizlenme ile yeni oluşan iletileri yavaş terminal akson filizleri (immatür) ve immatür motor son plaklar, denerve kas lifleri, reinnerve ve rejenere kas lifleri ve bunların bir yansıması olarak güvenlik faktörü düşük sinir kas kavşaklarının yarattığı kaotik bir ortam yer alır.

Bu çalışmada, alt motor nöron dejenerasyonu olduğu bilinen hastalarda, kollateral filizlenme ile gelişen biyoelektriksel faaliyet değişikliğinin, MÜP parametrelerindeki ve sinir kas kavşağındaki karşılığı araştırılmıştır.

Bu amaçla, çalışmaya alınan 32 hastanın 31'inde kasıyı sürdürebilecek güçte olan ve atrofik olmayan EDC kasında, konsantrik iğne elektrot aracılı olarak "Dekompozisyon Yöntemi" ile "Kantitatif MÜP Analizi" uygulanmıştır. Bu hastaların, 31 EDC kasında, toplam 629 MÜP incelenmiştir.

629 MÜP'ün, ortalama MÜP süresi 12,6 ms, ortalama MÜP amplitütü 1774,8 μ V, ortalama MÜP fazı sayısı 3,8 bulunmuştur. 28 hastada, ortalama MÜP süresi, 10 ms'nin üzerinde saptanmıştır. 7 hastada, ortalama MÜP amplitütü 2 mV'un üzerinde olup; bu hastalarda, ortalama MÜP süresi de 10 msn'in üzerinde bulunmuştur. 2 hasta hariç, tüm hastalarda ortalama MÜP amplitütü 900 μ V'un üstünde izlenmiştir. Bu bulguların, kollateral filizlenme sonucu ortaya çıkan MÜP değişikliklerini yansıttığı düşünülmüştür.

Emeryk-Szajewska ve arkadaşları, 78 motor nöron hastası (375 kasta) ve 70 sağlıklı kontrolde (120 kasta), m. biceps brachii (BB), m. 1.dorsal interosseous (1.dis), m. tibialis Anterior (TA) ve m. quadriceps femoris (QF) kaslarında, konsantrik iğne elektrot aracılı K-MÜPA tetkiki ile MÜP parametrelerini 6 evrede (N0 - N5) değerlendirdikleri çalışmalarında, motor nöron hastalığında, MÜP süre ve amplitüt artışının en belirgin olduğu N2 evresinde, BB kası için, ortalama MÜP süresini maksimum 17,2 ms (N: 12 ms); ortalama MÜP amplitütünü maksimum 1077 μ V (N: 257 μ V), 1.DİS kası için, ortalama MÜP süresini maksimum 19,9 ms (N: 9,1 ms); ortalama MÜP amplitütünü maksimum 2326 μ V (N: 366 μ V), QF kası için, ortalama MÜP süresini maksimum 17 ms (N: 12,9 ms); ortalama MÜP amplitütünü maksimum 1479 μ V (N: 334 μ V), TA kası için, ortalama MÜP süresini maksimum 17 ms (N: 12,5 ms) ve ortalama MÜP amplitütünü maksimum 1415 μ V (N: 340 μ V) bulmuşlardır. Yine MÜP süre ve amplitüdündeki azalmanın en belirgin olduğu N4 evresinde dahi, MÜP amplitüt ve süresindeki azalmanın çoğunlukla normal değerlerin üstünde bulunduğunu da saptamışlardır (Emeryk-Szajewska ve ark. 1997).

Partanen ve arkadaşları, 18 ALS hastası ve 18 normal denek üzerinde, "Spike tetikleme ve averajlama yöntemi" ile hafif etkilenmiş BB kasında yaptıkları K-

MÜPA'da, ALS hastalarında MÜP süresini normalden %6 oranında daha uzun bulmuşlardır (Partanen ve Nousiainen 1990).

2009 yılında İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi EMG Laboratuvarında yapılan bir çalışmada, dekompozisyon yöntemi ile K-MÜPA incelemesinde, 36 sağlıklı gönüllüde 826 EDC kası için ortalama MÜP süresi 6,9 ms ve ortalama MÜP amplitüdü 876 μ V bulunmuştur (Aydın 2009).

Calder ve arkadaşlarının 2008 yılında yaptıkları bir çalışmada, 37 sağlıklı kontrol bireyde, dekompozisyon yöntemi ile ekstensör karpi radialis brevis kası için ortalama MÜP süresi 7,6 ms ve ortalama MÜP amplitüdü 491 μ V bulunmuştur (Calder ve ark. 2008).

İğne EMG'de MÜP süresi için belirleyici olan, iğnenin uzağına yerleşmiş kas liflerinin oranıdır. Bu oran, kollateral filizlenme ile giden kronik nörojen süreçlerde, motor ünite alanı içinde yoğunlaşmış lifler yüzünden artmakta ve bu da MÜP süresini uzatmaktadır.

Yine İğne EMG'de MÜP amplitüdü için belirleyici olan ise, iğnenin yakınına yerleşmiş kas liflerinin oranıdır. Normal fizyolojide, aynı motor nöronun innerve olan kas lifleri, mozaik halinde kasın içine dağılır ve iğnenin yakınında aynı motor üniteye ait lifler nadiren bulunur. Oysa, kollateral filizlenme ile iğnenin yakınına düşen liflerin çoğunluğu aynı motor üniteden innerve olduğu için, MÜP amplitüdü de artmaktadır. Faz sayısı ise, nörojen ya da miyojen süreçlerin her ikisinde de artış göstermektedir (Nandedkar ve ark. 1988; Stalberg ve ark 1995; 1996; Dumitru ve ark. 2002).

Ancak denervasyonun hakim olduğu hızlı progresif süreçlerde, immatür sinir kas kavşağı nedeniyle, iletim yavaşlamakta ve kas liflerine ulaşan aksiyon potansiyellerinin temporal sumasyonu bozulmaktadır. Temporal sumasyonun bozulması, faz iptalleri ile sonuçlanmakta ve denerve kalan kas lifleri sonucu, az sayıda aksiyon potansiyeli kayıt elektrotuna ulaşabilmektedir. Bu süreç ise, MÜP süresinde kısalma ve MÜP amplitütünde azalmaya yolaçmaktadır. Bu durum ÖBH'nın hızlı progresif seyri sırasında rastlanan, kısa süreli düşük amplitütlü MÜP'lere bir açıklama sunabilmektedir.

İğne EMG'de MÜP amplitütünün iğne elektrotun yerine göre değişkenlik göstermesi, onu MÜP süresine göre daha güvenilir bir parametre yapmaktadır. Kas

içinde iğne elektrotun yeri değıştikçe, amplitüt değışkenlik göstermekte; ancak süre sabit kalmaktadır. Bu nedenle patoloji tespiti için, MÜP süresi daha güvenilir bir parametre olarak kabul edilmiştir (Dumitru ve ark. 2002).

Bu bulgular ışığında, olgularımızın MÜP amplitüt değerlerinde, MÜP süresine göre daha düşük oranda gözlenen değışkenliğin, süre uzamasına daha az oranda amplitüt artışının eşlik etmesinin, iğnenin yeri ile ilişkili olduğu düşünöldü ve motor ünite değışkenliğı açısından sürenin daha iyi bir gösterge olduğu kanısına varıldı. Ayrıca K-MÜPA ile hastalığın evresi, tedavi yanıtının takibi, prognoz tayininin mümkün olabileceğı de düşünöldü.

Çalışmamızda, MÜP süresi ve amplitütü, S.ÖBH, Y.ÖBH ve SMA olan hastalar arasında ve hastalık süresi kısa ve uzun olan hastalar arasında bir fark göstermedi. Bu da kısa süredir hasta olduğu ifade edilen hastalarda, sürecin yakınmaların başlangıcından çok önce başladığını düşündürdü. Çünkü kısa süredir hasta olanlarda, hatta segmenter olan hastalarda dahi süre, yaygın ve uzun süredir hasta olanlardakine benzer şekilde uzamıştı. MÜP incelemesi sırasında, EDC kas gücü 2/5 olan hastalarda, en uzun MÜP sürelerine rastlandı; ancak bu ilişki MÜP amplitütü ve kas gücü arasında gözlenmedi.

Çalışmamızın ikinci aşamasında, kollateral filizlenme sonucu MÜP değışiklikleri izlenen hasta grubunda, kollateral filizlenmenin sinir kas kavşağındaki karşılığı araştırılmak istendi.

Bu amaçla, ilk olarak, incelenen hastalarda, atrofik olmayan, amplitütü 1 mV'un üstünde bulunan, aynı taraftaki TRP ve ADM kasında "Ardışık Sinir Uyarımı" testi uygulandı. 32 hastanın 31'inde TRP kası ve 29'unda ADM kasında düşük frekanslı (3 Hz) uygulanan ASU testinde, 2 hastada hem ADM hem TRP kasında, 13 hastada sadece TRP kasında, 3 hastada sadece ADM kasında anlamlı dekrement (> %10) bulundu. 13 hastada dekrement saptanmadı. Dekrement saptanmayan hastalarda, kas gücü ya normaldi ya da belirgin zaaf gösteriyordu. Çok yüksek dekrement gösteren hastalarda (9 ve 22 no'lu hastalar), dekrement, giderek düşme patterni gösterdi. Diğer anlamlı dekrementi olan hastaların tümünde ise, dekrement patterni MG'dekine benzer şekilde, 2. - 4. yanıtlar arasında, belirgin düşme sonrası, yeniden normale dönme eğilimindeydi.

TRP kasında (15/31 olgu; %48,4) dekrement varlığına, ADM kasına (5/29 olgu; %17,2) göre daha sık rastlandı. 32 olgu içinde, bulber başlangıçlı 6 olgunun 4'ünde ve

bulber bölgelere yayılım gösteren 6 olgunun 3'ünde, TRP kasında anlamlı dekrement gözlemlendi. Sadece bulber başlangıçlı 1 olguda, TRP kasında patolojiye rastlanmazken; ADM kasında dekrement bulundu. Üst ekstremitte başlangıçlı 14 olgu içinde TRP kasında dekrement 6 olguda görülürken, ADM'de dekrement 4 olguda saptandı. Yine alt ekstremitte başlangıçlı 10 olgu içinde de bulber bölgeye yayılımı olsun ya da olmasın TRP kasında dekremente daha sık rastlandı. Bu sonuçlar, bulber, üst ekstremitte ya da alt ekstremitte başlangıçlı MNH olan olgularımızda, TRP kasının MNH için ASU testi uygulamasında duyarlı bir kas olduğunu düşündürdü.

Çalışmamızda, ADM kasında anlamlı dekrement olan 5 hastada, dekrement oranı %12 - %100 arasında değişmekte olup; ortalama anlamlı dekrement oranı $34,4 \pm 16,6$ idi. TRP kasında anlamlı dekrement olan 15 hastada, dekrement oranı %11 - %17 arasında değişmekte olup; ortalama anlamlı dekrement oranı $14 \pm 0,6$ idi.

Olgularımızda, uyguladığımız düşük frekanslı ASU'da gözlenen dekrement patterninin, iki hasta dışında MG'deki dekrement patternine benzemesi, dekrementin daha çok TRP kasında gözlenmesi, presinaptik hastalıklar için daha hassas bir kas olan ADM kasında, TRP'e oranla daha az dekremente rastlanılması, patofizyolojik olarak olgularımızda, postsinaptik patolojinin (yeni gelişen motor son plaklar gibi) daha ön planda olduğunu düşündürdü (Deymeer 2003 pp: 111-118).

Önceki çalışmalarda da, ASU incelemesi, ADM kasında presinaptik, TRP kasında ise, postsinaptik patolojilerin saptanmasında daha anlamlı bulunmuştu (Killian ve ark 1994; Costa ve ark. 2004). Yine literatürde motor nöron hastalarında uygulanan ASU incelemelerinde, TRP kasının sinir kas kavşağındaki ileti kusurunu göstermekte daha duyarlı olduğu değerlendirilmişti (Killian ve ark 1994; Kimura 2001 pp: 260-261). Başka bir çalışmada, bulber ağırlıklı zaaf ile başvuran hastalarda, Anconeus ya da Nazalis kasının daha duyarlı olduğu ileri sürülmüş ve ayrıca TRP kası, bulber alana ait bir kas olarak, özellikle bulber tutulumla başvuran hastalarda, bu tutulumu göstermek için, öncelikle seçilecek bir kas adayı olarak önerilmiştir (Killian ve ark 1994; Costa ve ark. 2004). Etkilenen kasa göre ASU testi ve TLEMG testinin tanısal duyarlılığının değiştiği bilinmektedir (Costa ve ark. 2004). Proksimal kaslar, ASU testi için distal kaslara göre, ALS hastalarında daha duyarlı bulunmuşlardır (Oh ve ark. 1992; Kimura 2001 pp: 260-261).

Kilian ve arkadaşlarının 192 ALS hastasında yaptıkları bir çalışmada, TRP kasında düşük frekanslı uyarımla ASU testi uygulanmış ve 56 hastada (Tüm hastaların %29'u), %10 - 43'lere varan oranda (ortalama %16,8) klasik nöromusküler dekrement ve 44 hastada (%23), %5 - 9 oranında sınırda bir dekrement saptanmıştır ve TRP kası, distal kaslara oranla, sinir kas kavşağında ileti kusurunu göstermede daha duyarlı bulunmuştur. %25 civarında bir grup vakada ise, hastalığın progresyonuna rağmen, dekrement saptanmamıştır (Killian ve ark. 1994).

Bernstein ve arkadaşlarının hızlı progresif süreçli ALS olguları ile yavaş progresif süreçli ALS olgularında, ADM kasında ASU testini karşılaştırdıkları bir çalışmada, hızlı progresif grupta dekrementin, yavaş progresif gruba göre egzersiz öncesi dönemde (%7,6'a karşılık %1,6) ve egzersiz sonrası 2. dakikada (%13,6'a karşılık %0,5) daha yüksek olduğu bulunmuştur. Her iki grupta da dekrementin egzersizden hemen sonra düzeldiği gösterilmiştir. Bu nedenle ASU testinin MNH'da, hastalığın aktivite düzeyi ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir (Bernstein ve Antel 1981).

Higasihara ve arkadaşları, ALS vakalarında, düşük BKAP amplitütlü zayıf kaslarda ASU incelemesi ile dekrement yanıtı sıklıkla gözlemişlerdir (Higasihara ve Sonoo 2007).

ASU'da dekrement yanıt oluşumu, hızlı progresyon gösteren MNH vakalarında olabilmektedir (Leigh ve Ray-Chaudhuri 1994). Çalışmamızda dekrementin çok yüksek bulunduğu 2 hastadaki patternin amplitüt kaybındaki süreklilik şeklinde olması, bu hastalar için nöromusküler kavşağın hem presinaptik hem de post sinaptik taraflarının etkilendiği düşündürmüştür (Baslo ve ark. 2006). Bu bulgular, hızlı seyreden hastalığın yetersiz reinnervasyon ya da dekompanasyon evresini akla getirmiştir.

Bu bilgiler ışığında, ASU uygulanan kasların, hastalığın progresyon hızını, kas atrofisini, hastaların erken ve hızlı aktif denervasyon evresinde mi yoksa; yavaş progresif bir hastalığın geç döneminde mi olduğunu, yorumlamamıza yardımcı olabileceği düşünülebilir.

Bu bulgular sonucu, kollateral filizlenmenin sinir kas kavşağındaki karşılığını değerlendirebilmek ve motor ünitenin fonksiyonel durumu hakkında daha ileri bir değerlendirme yapabilmek için, subklinik nöromusküler kavşak hastalıklarının tanısında bile hassas bir teknik olarak düşünülen (Nogues ve ark. 1991) "Tek Lif

Elektromiyografi” 32 hastanın 31 EDC kasında hafif - orta derece istemli kasıda, konsantrik iğne elektrot aracılı olarak uygulandı.

31 EDC kasında 435 bireysel jitter değerlendirildi. EDC kas gücü normal olan 2 hasta haricinde, tüm hastalarda ortalama jitter değeri yüksek bulundu. 435 bireysel jitter değeri içinde, ortalama jitter 66,4 μ s ile yüksek bulundu ($\geq 55 \mu$ s). 435 bireysel jitter değerinin 198’i (%45,5) patolojik yüksek bireysel jitter ($\geq 55\mu$ s) değerine sahipti. Patolojik jitter değeri içinde, ortalama jitter 105,5 μ s ile yüksekti. 31 ortalama jitter (MCD / MSD) değerinin 29’u (%93,5) patolojik yüksek ortalama jitter değerine ($\geq 34 \mu$ s) sahipti. 29 kasta patolojik ortalama MCD jitter değeri, 71,8 μ s ile yüksekti. 29 kasta patolojik ortalama MSD jitter değeri, 72,5 μ s ile yüksekti. 31 kasta toplam ortalama MCD jitter değeri, 68,9 μ s ile yüksekti. 31 kasta toplam ortalama MSD jitter değeri, 69,6 μ s ile yüksekti.

Tetkik sırasında, seyrek de olsa hem aksonal hem de nöromusküler blok izlenmesi, inceleme ortamındaki, immatür akson filizi ve immatür motor son plak varlığını destekledi. Yine tetkik sırasında yüksek lif yoğunluğuna benzer şekilde, pik sayısı artışı da gözlemlendi (Aydın 2009).

TLEMG, nöromusküler kavşak hastalıklarını araştırmakta olduğu kadar, denervasyon ve reinnervasyon ile giden patolojilerde ve kas hastalıklarında da çalışılmıştır. TLEMG’de yüksek jitter bulunması, her zaman primer bir motor son plak kusurunu göstermeyebilmektedir. Eğer incelenen kas daha önce bir nörojenik etkilenmeden geçmiş ve reinnerve olmuşsa, yeni gelişen immatür akson filizlerinin, yeni gelişen motor son plakların ve rejenere kas liflerinin varlığında yüksek jitter bulunabilir (Cruz Martinez ve ark. 1984; Nandedkar ve ark. 1988; Stalberg ve ark 1995; 1996; Aydın 2009).

Saptanan yüksek jitter değerleri, iğne EMG bulguları, patolojik spontan faaliyetin varlığı ve lif yoğunluğu ile birlikte değerlendirilerek, primer motor son plak hastalığı, nörojenik tutulum ya da miyojenik tutulum varlığı ayırt edilebilir.

TLEMG’de, anormal jitter, nöromusküler geçişte blok ve artmış lif yoğunluğu, erken reinnervasyon ve kollateral filizlenmenin yansımasıdır ve bu bulgular normal kaslarda da ÖBH’nın bir kanıtını sunabilir (Leigh ve Ray-Chaudhuri 1994).

Ertaş ve arkadaşlarının 2000'de yaptıkları bir çalışmada EDC kasında 10 normal denekte 200 jitter değerinin incelemesi sonucu konsantrik iğne elektrot aracılı TLEMG'de ortalama jitter değeri 23,3 μ s bulunmuştur (Ertaş ve ark.2000).

Kouyoumdjian ve Stalberg' in 2007'de sundukları bir çalışmada konsantrik iğne elektrotla EDC kasında, 50 normal kontrolde ortalama jitter değeri 24,07 μ s bulunmuştur (Kouyoumdjian ve Stalberg 2007).

Kouyoumdjian ve Stalberg'in 2008'de sundukları bir çalışmada ise, konsantrik iğne elektrotla, 41 normal kontrolün (15 erkek; 26 kadın; ortalama yaş 34,1 \pm 10,7 yıl) EDC kasında istemli TLEMG ile ortalama MCD jitter değeri 23 μ s, tüm kaydedilmiş potansiyellerin (820 potansiyel) ortalama jitteri 22,9 μ s bulunmuştur (Kouyoumdjian ve Stalberg 2008b).

Cui ve arkadaşlarının, 78 ALS (52 erkek; 26 kadın) hastasının EDC kasında istemli kası sırasında uyguladıkları TLEMG incelemesinde ise, sonuçlar tüm hastalarda anormal bulunmuştur. > 55 μ s anlamlı jitter kabul edilen çalışmada, ortalama jitter aralığı 30 - 178 μ s arasında değişmekte olup; ortalama jitter değeri 80,2 μ s idi. İmpuls bloğu yüzdesi ise ortalama %28,1 bulunmuştu. Kesin ve muhtemel ALS tanılı 57 hastada, mümkün ve şüpheli gruba göre, ortalama jitter ve impuls bloğu anlamlı derecede yüksekti (Cui ve ark.2004).

Dinca-Avarvarei ve arkadaşları 2005'de 18 hastada reinnervasyon varlığını göstermek amacıyla ALS'de en çok etkilenen tarafın EDC kasında, istemli kası sırasında TLEMG yaptıklarında, lif yoğunluğunun en güvenilir parametre olarak tüm hastalarda artmış olduğunu saptamışlardı. Bu parametreyi %62 oranında ikinci güvenilir parametre olarak değerlendirilen, ortalama ve maksimum bireysel jitter, 13 hastada artmıştı. Bu çalışmada %38 oranında da nörojenik blok varlığı saptanmıştı. Bu parametrelerin tümü hastalık süresi ile uyumlu bulunmuştu (Dinca-Avarvarei ve ark. 2005).

Stalberg ve Sanders 2009'da sundukları bir çalışmada, konsantrik iğne elektrot aracılı istemli TLEMG'nin sonuçlarını, tek lif elektrodu ile yapılan TLEMG'nin sonuçları ile uyumlu bulmuşlardır. Ayrıca bu çalışmada, konsantrik iğne elektrot aracılı TLEMG'nin daha düşük jitter değerleri gösterdiğini de ifade etmişlerdir (Stalberg ve Sanders 2009). Bu anlamda, konsantrik iğne elektrot aracılı TLEMG yöntemi ile, olgularımızın %93,5'unda yüksek jitter bulmamız önemliydi.

Motor nöron hastalığı tanılı olgularımızda, TLEMG ile sinir kas kavşağındaki ileti kusuru, 29 hastada EDC kasında patolojik ortalama MCD jitter değerinin 71,8 μ s ile yüksek olması ve 31 hastada EDC kasında ortalama MCD jitter değerinin 68,9 μ s ile yüksek olması ile gösterilmiştir.

Sonuç olarak bu çalışmada, iskelet kaslarındaki denervasyon ve reinnervasyon dinamikleri çok boyutlu olarak incelenmiştir. Ölçüm modeli olarak kronik süregen alt motor nöron dejenerasyonu ile seyreden hastalıklar kullanılmıştır. En küçük ölçekte sinir kas kavşağındaki iletim kusuru, “Tek lif EMG” gibi duyarlı bir yöntemle gösterilmiş ve bunun “Ardışık Sinir Uyarımı” testindeki karşılığı ortaya konulmuştur. Daha büyük ölçekte kollateral filizlenme ile olan reinnervasyonun MÜP konfigürasyonunda oluşturduğu değişiklik “Kantitatif MÜP Analizi” ile tespit edilmiştir. Özetle; ilerleyici alt motor nöron hastalıkları, iğne emg’deki tipik bulgularının yanısıra, sürecin bir parçası olarak nöromusküler kavşakta iletim kusuruna yol açmaktadırlar.

KAYNAKLAR

- AAEM Quality Assuranca Committee (2001a). Practice parameter for repetetitive nerve stimulation and single fiber EMG evaluation of adults with suspected myastenia gravis or Lambert Eaton myasthenic syndrome: summary statement. *Muscle & Nerve*, 24, 1236-1238
- AAEM Quality Assuranca Committee (2001b). Literature review of usefulness of repetetitive nerve stimulation and single fiber EMG in electrodiagnostic evaluations of patients with suspected myastenia gravis or Lambert Eaton myasthenic syndrome: summary statement. *Muscle & Nerve*, 24, 1239-1247
- Adrian, E.D. ve Bronk, D.W. (1929). The discharge of impulses in motor nerve fibers. Part II. The frequency of discharge in reflex and voluntary contractions. *Journal of Physiology*, 67, 119-151.
- Andersen, P.M., Borasio, G.D., Dengler, R., Hardiman, O., Kollewe, K., Leigh, P.N. "ve ark." (2005). EFNS task force on management of amyotrophic lateral sclerosis: guidelines for diagnosing and clinical care of patients and relatives. An evidence - based review with good practice points. *European Journal of Neurology*, 12, 921–938.
- Araç, N. (2003). Motor Nöron Hastalığında Elektrofizyolojik İnceleme. İçinde İ.Ü. 550. yıl etkinlikleri. Türk Klinik Nörofizyoloji EEG-EMG Derneği Yayınları. *Sinir ve Kas Hastalıklarında Nörofizyolojik Değerlendirme: Yöntemler ve Stratejiler*. İstanbul: Mavi İletişim; 97-102.
- Aydın, B. (2009). Kas Hastalarında Tek Lif Elektromiyografi ile Motor Son Plak İşlevlerinin Değerlendirilmesi. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji AD, *Uzmanlık Tezi*. İstanbul.

- Balci, K., Turgut, N. ve Nurlu, G. (2005). Normal values for single fiber EMG parameters of frontalis muscle in healthy subjects older than 70 years. *Clinical Neurophysiology*, 116(7), 1555-1557.
- Baslo, M.B., Yıldız, N. ve Ertaş, M. (2002). Surface stimulation single-fiber electromyography in myasthenia gravis. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 19(1), 73-76.
- Baslo, M.B., Yalınay, P., Yıldız, N. ve Ertaş, M. (2003). Optimum trace count necessary for jitter calculation in single-fiber electromyography. *Acta Neurologica Scandinavica*, 108(4), 262-266.
- Baslo, M.B. (2003). EMG Sinyallerinin Kantitatif Analizi. İçinde İ.Ü. 550. yıl etkinlikleri. Türk Klinik Nörofizyoloji EEG-EMG Derneği Yayınları. *Sinir ve Kas Hastalıklarında Nörofizyolojik Değerlendirme: Yöntemler ve Stratejiler*. İstanbul: Mavi İletişim; 88-96.
- Baslo, M.B., Deymeer, F., Serdaroglu, P., Parman, Y., Ozdemir, C. ve Cuttini, M. (2006). Decrement pattern in Lambert-Eaton myasthenic syndrome is different from myasthenia gravis. *Neuromuscular Disorders*, 16, 454-458.
- Benatar, M., Hammad, M. ve Doss - Riney, H. (2006). Concentric-needle single-fiber electromyography for the diagnosis of myasthenia gravis. *Muscle & Nerve*, 34(2), 163-168.
- Bento-Abreu, A., Van Damme, P., Van Den Bosch, L. ve Robberecht, W. (2010). The Neurobiology of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *European Journal of Neuroscience*, 31, 2247-2265.
- Bernstein, L.P. ve Antel, J.P. (1981). Motor neuron disease: decremental responses to repetitive nerve stimulation. *Neurology*, 31(2), 204-207.

- Borasio, G.D., Appel, S.H., Buttner, U. (1996). Upper and Lower Motor Neuron Disorders. İçinde T. Brandt, L.R. Caplan, J. Dichgans ve ark. (Eds.): *Neurological Disorders: Course and Treatment*. San Diego: Academic press; 811-817
- Bouche, P., Le Forestier, N., Maisonobe, T., Fournier E. ve Willer J.C. (1999). Electrophysiological diagnosis of motor neuron disease and pure motor neuropathy. *Journal of Neurology*, 246, 520-525.
- Brain, L., Croft, P.B. ve Wilkinson, M. (1965). Motor neuron disease as a manifestation of neoplasm. *Brain*, 88(3), 479-500.
- Brain, W.R. ve Walton, J.N. (1969). *Brain's diseases of nervous system*. London: Oxford University Press.
- Bromberg, M.B., Scott, D.M. ve The Ad Hoc Committee of the AAEM single fiber special interest group. (1994). Single fiber EMG reference values: reformatted in tabular form. *Muscle & Nerve*, 17, 820-821.
- Brown, W.F., Bolton, C.F., Aminoff, M.J. (Eds) (2002). *Neuromuscular Function and Disease: Basic, Clinical, and Electrodiagnostic Aspects*. Philadelphia, W.B. Saunders.
- Buchthal, F., Guld, C. ve Rosenfalck, P. (1954). Action potential parameters in normal human muscle and their dependence on physical variables. *Acta Physiologica Scandinavica*, 32, 200-218.
- Buchthal, F. ve Rosenfalck, P. (1955). Action potential parameters in different human muscles. *Acta Psychiatrica et Neurologica Scandinavica*, 30, 25-131.
- Calder, K.M., Stashuk, D.W. ve McLean, L. (2008). Motor Unit Potential Morphology Differences in Individuals with non-specific arm pain and lateral epicondylitis. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, 5(34), 1-11.

- Charcot, J.M. ve Joffroy, A. (1869). Deux cas d'atrophie musculaire progressive avec lesions de la substance grise et des faisceaux antero.-lateraux de la moelle epiniere. *Archives of Physiology, Neurology and Pathology*, 2, 744.
- Costa, J., Evangelista, T., Conceição, I. ve Carvalho, M. (2004). Repetitive nerve stimulation in Myasthenia Gravis- relative sensitivity of different muscles. *Clinical Neurophysiology*, 115(12), 2776-2782.
- Cruz Martinez, A., Ferrer, M.T. ve Perez Conde, M.C. (1984). Electrophysiological studies in myotonic dystrophy. 2: Single fibre EMG. *Electromyography and Clinical Neurophysiology*, 24(7), 537-546.
- Cui, L.Y., Liu, M.S., Tang, X.F. (2004). Single fiber Electromyography in 78 patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Chinese Medical Journal (Engl)*, 117(12), 1830-1833.
- Daube, J.R. (2000). AAEM Minimonograph 18. *Muscle and Nerve*, 23, 1488-1502.
- De Carvalho, M., Johnsen, B. ve Fuglsang-Frederiksen A. (2001). Medical technology assessment. Electrodiagnosis in motor neuron diseases and amyotrophic lateral sclerosis. *Neurophysiologie Clinique (Clinical Neurophysiology)*, 31, 341-348.
- De Carvalho, M., Dengler, R., Eisen, A., England, J.D., Kaji, R., Kimura, J., ve ark. (2008). Electrodiagnostic criteria for diagnosis of ALS. Review. *Clinical Neurophysiology*, 119, 497-503.
- De Carvalho, M. ve Swash M. (2009). Awaji diagnostic algorithm increases sensitivity of El Escorial criteria for ALS diagnosis. *Amyotrophic lateral Sclerosis*, 10, 53-57.
- De lisa, J.A. ve Mackenzie, K. (1982). *Manuel of Nerve Conduction Velocity Techniques*. Raven Press. Newyork.

- Deymeer, F. (2003). Ardışık Sinir Uyarımı ve MG Kuşkusunda Stratejiler. İçinde İ.Ü. 550. yıl etkinlikleri. Türk Klinik Nörofizyoloji EEG-EMG Derneği Yayınları. *Sinir ve Kas Hastalıklarında Nörofizyolojik Değerlendirme: Yöntemler ve Stratejiler*. İstanbul: Mavi İletişim; 111-118.
- Dinca - Avarvarei, L., Patrignani - Ochoa, J.H., Castilla - Garrido, J.M., Jimenez – Castellano - Ballesteros, R. ve Ugarte - Monasterio, J. (2005). Single Fiber Electromyography in 18 Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Revista de Neurologia*, 40, 141-144.
- Donaghy, M. (2002). Motor Neuron Diseases. Erişim: 01.06.2011, *Encyclopedia of Life Sciences*. Macmillan publishers Ltd, Nature Publishing Group: www.els.net.
- Douglass, C.P., Kandler, R.H., Shaw, P.J. ve McDermott, C.J. (2010). An evaluation of neurophysiological criteria used in the diagnosis of motor neuron disease. *Journal of neurology, neurosurgery and psychiatry*, 81, 646-649.
- Dumitru, D., Amato, A.A. ve Zwart, M.J. (2002). *Electrodiagnostic Medicine*. (2nd ed.). Hanley & Belfus.
- Dupuis, L. ve Loeffler, J.P. (2009). Neuromuscular junction destruction during Amyotrophic Lateral Sclerosis: Insights from transgenic models. *Current Opinion in Pharmacology*, 9(3), 341-346.
- Eisen, A. ve Swash, M. (2001). Clinical neurophysiology of ALS. *Clinical Neurophysiology*, 112, 2190–2201.
- Ekstedt, J. ve Stalberg, E. (1971). "Single fibre EMG (method and normal results)". *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 30(3), 258-259.
- Emeryk-Szajewska, B., Kopec, J. ve Karwanska, A. (1997). The reorganization of Motor Units in Motor Neuron Disease. *Muscle & Nerve*, 20, 306-315.

- Engström, J. W. ve Olney, R. K. (1992). Quantitative Motor Unit Analysis: The effect of sample size. *Muscle & Nerve*, 15, 277-281.
- Ertaş, M., Baslo, M.B., Yildiz, N., Yazıcı, J. ve Öge, A.E. (2000). Concentric needle electrode for neuromuscular jitter analysis. *Muscle & Nerve*, 23(5), 715-719.
- Ertekin, C. (2006). Ön Boynuz Motor Nöron Hastalıkları. İçinde C. Ertekin. *Sentral ve Periferik EMG Anatomi – Fizyoloji - Klinik*. İzmir: Meta Matbaası; 162–164.
- Ertekin, C. (2006). Motor Son Plak Hastalıkları. İçinde C. Ertekin. *Sentral ve Periferik EMG Anatomi – Fizyoloji - Klinik*. İzmir: Meta Matbaası; 235–245.
- Farrugia, M.E., Weir, A.I., Cleary, M., Cooper, S., Metcalfe, R. ve Mallik, A. (2009). Concentric and single fiber needle electrodes yield comparable jitter results in myasthenia gravis. *Muscle & Nerve*, 39(5), 579-585.
- Fuglsang-Frederiksen, A., Pugdahl, K. (2010) Current status on electrodiagnostic standards and guidelines in neuromuscular disorders. *Clinical Neurophysiology*, 122(3), 440-455.
- Greenway, M.J., Andersen, P.M., Russ, C., Ennis, S., Cashman, S., Donaghy, C. ve ark. (2006). ANG mutations segregate with familial and ‘sporadic’ amyotrophic lateral sclerosis. *Nature genetics*, 38(4), 411-413.
- Gilchrist, J.M. (coordinator). (1992). Single fiber EMG reference values: a collaborative effort. Report from the Ad Hoc Committee of the AAEM special interest group on single fiber EMG. *Muscle & Nerve*, 15(2), 151-161.
- Gutmann, L. ve Pratt, L. (1976). Pathophysiologic aspects of human botulism. *Archives of Neurology*, 33(3), 175-179.

- Henneman, E. (1957) Relation between size of neurons and their susceptibility to discharge. *Science*, 126, 1345-1347.
- Higashihara, M. ve Sonoo, M. (2007). Electrodiagnosis of ALS. *Brain Nerve*, 59(10), 1031-1041.
- Inghilleri, M. ve Iacovelli, E. (2011). Clinical Neurophysiology in ALS. *Archives Italiennes de Biologie*, 149, 57-63.
- Kandel, E.R. ve Siegelbaum, S.A. (2000). Signaling at the nerve-muscle synapse: Directly gated transmission. *Principles of Neural Science*. (4th ed.). McGraw-Hill.
- Kato, S., Shaw, P., Wood - Allum, C., Leigh, P.N ve Shaw, C.E. (2003). Amyotrophic Lateral sclerosis. Neurodegeneration. İçinde D.W. Dickson (Ed). *The molecular pathology of dementia and movement disorders*. Basel: ISN Neuropath Press; 350-68
- Killian, J.M., Wilfong, A.A., Burnett, L., Appel, S.H. ve Boland, D. (1994). Decremental Motor Responses to Repetitive Nerve Stimulation in ALS. *Muscle & Nerve*, 17, 747-754.
- Kim, J.Y., Park, K.D., Kim, S.M. ve Sunwoo, I.N. (2011). Repetitive nerve stimulation in Amyotrophic lateral sclerosis with predominant oropharyngeal manifestations. *Journal of Clinical Neurology*, 7(1), 31-33.
- Kimura, Jun. (2001). Techniques of Repetitive Stimulation. *Electrodiagnosis in Diseases of Nerve and Muscle*. (3rd ed.). Oxford University Press; 10, 260-261
- Kobayashi, Z., Tsuchiya, K., Arai, T., Yokota, O., Watabiki, S., Shizu, H. ve ark. (2010). Pseudopolyneuritic form of ALS revisited: Clinical and pathological heterogeneity. *Neuropathology*, 30, 372-380.

- Kouyoumdjian, J.A. ve Stalberg, E.V. (2007). Concentric needle single fiber electromyography: normative jitter values on voluntary activated extensor digitorum communis. *Arquivos de Neuropsiquiatria*, 65, 446-449.
- Kouyoumdjian, J.A. ve Stalberg, E.V. (2008a). Reference jitter values for concentric needle electrodes in voluntarily activated extensor digitorum communis and orbicularis oculi muscles. *Muscle & Nerve*, 37(6), 694-699.
- Kouyoumdjian, J.A. ve Stalberg, E.V. (2008b). Concentric needle single fiber electromyography: normative jitter values on voluntary activated extensor digitorum communis. *Clinical Neurophysiology*, 119(7), 1614-1618.
- Kökeş, Ü. (2000). F dalgası aracılı akson sayım yöntemi. Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği, *Uzmanlık Tezi*. İstanbul.
- Kökeş, Ü, Ertaş, M. ve Baslo, B. (2000). Modifiye F yanıtları ile akson sayımı. *Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi*, 11(1-2), 795-800.
- Körner, S., Kollwe, K., Fahlbusch, M., Zapf, A., Dengler, R., Krampfl, K. ve ark. (2011). Onset and Spreading Patterns of Upper and Lower Motor Neuron Symptoms In Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Muscle & Nerve*, (5), 636-642.
- Lambrechts, D., Storkebaum, E., Masafumi, M., Jurgen, D., Frederik, D., Stefan L, M. ve ark. (2003). VEGF is a modifier of amyotrophic lateral sclerosis with mice and humans and protects motoneurons against ischemic death. *Nature genetics*, 34(4), 383-394.
- Le Forestier, N. ve Meininger, V. (2004). Primary Lateral Sclerosis. İçinde A. Eisen (Ed.), *Clinical Neurophysiology of Motor neuron diseases. Handbook of Clinical Neurophysiology. Vol. 4*. Elsevier B.V; (36), 623
- Leigh, P.N. ve Ray - Chaudhuri, K. (1994). Motor neuron disease. Neurological management. *Journal of neurology, neurosurgery and psychiatry*, 57, 886-896.

- Leigh, P.N., Abrahams, S., Al-Chalabi, A., Ampong, M.-A., Goldstein, L.H., Johnson, J. ve ark. (2003). The Management of Motor Neuron Disease. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 74(suppl IV), 32-47.
- Logigian, E.L. ve Barbano, R. L. (2001). Applied physiology of muscle. *Disorders of Voluntary Muscle*. (7th ed). Cambridge University Press; 12, 219-245.
- Massey, J.M. ve Sanders D.B. (1991) Single-fiber EMG demonstrates reinnervation dynamics after nerve injury. *Neurology*,41(7), 1150-1151.
- Meriggioli, M.N. ve Sanders, D.B. (2004a). Myasthenia Gravis. *Seminars in Neurology*, 24(1), 31-38.
- Meriggioli, M.N., Howard, J.F. ve Harper, C.M. (2004b). *Neuromuscular Junction Disorders: Diagnosis and Treatment*. New York: Marcel Dekker Inc; 263-282.
- Murga, L., Sanchez, F., Menendez, C. ve Castilla J.M. (1998). Diagnostic yield of stimulation and voluntary single fiber electromyography in myasthenia gravis. *Muscle & Nerve*, 21, 1081-1083.
- Nandedkar, S.D., Barkhaus, P.E., Sanders, D.B. ve Stalberg ,E.V. (1988). Analysis of amplitude and area of concentric needle EMG motor unit action potentials. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*.69(6), 561-567.
- Nobile-Orazio, E.ve Cappellari, A. (2004). Paraneoplastic Motor Neuron Disease.İçinde A.Eisen (Ed.), *Clinical Neurophysiology of Motor neuron diseases. Handbook of Clinical Neurophysiology*.Vol.4. Elsevier B.V; (33), 569-582.

- Nogues, M.A., Rivero, A. ve Stalberg E. (1991). Single fiber electromyogram in myasthenia gravis and other neuromuscular diseases. *Medicina (B Aires)*, 51(4), 307-314.
- Nöromuskuler Çalışma Grubu. (2007). *Nöromuskuler Hastalıklar Tanı ve Tedavi Rehberi*. Türk Nöroloji Derneği Yayınları. 2. baskı; 2-4.
- Oh, S.J., Kim, D.E., Kuruoglu, R., Bradley, R.J. ve Dwyer, D. (1992). Diagnostic sensitivity of the laboratory tests in myasthenia gravis. *Muscle & Nerve*, 15, 720-724.
- O'Neill, J.H., Murray, N.M.F. ve Newsom-Davis, J. (1988). Lambert - Eaton myasthenic syndrome. A review of 50 cases. *Brain*, 111, 577-596.
- Orhan, E. K. (2010) Masseter Kasında Tek Lif Elektromiyografi: Normal kontroller ve Miyastenia Gravis Hastaları. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. *Elektronörofizyoloji Yüksek Lisans Tezi*. İstanbul.
- Ozdemir, C. ve Young, R.R. (1971). Electrical testing in myasthenia gravis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 183, 287-302.
- Ozdemir, C. ve Young, R.R. (1976). The results to be expected from electrical testing in the diagnosis of myasthenia gravis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 274, 203-222.
- Parman, Y. ve Özdemir, C. (2011). Amiyotrofik lateral sklerozis. İçinde A.E. Öge, B. Baykan (Eds.). *Nöroloji*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 549-556.
- Partanen, J., Nousiainen, U. (1990). Motor Unit Potentials in a mildly affected muscle "in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Journal of Neurological Sciences*, 95(2), 193-199.

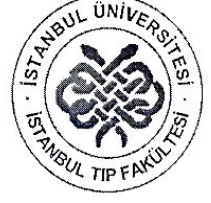
- Rosen, D.R., Siddique, T., Patterson, D., Figlewicz, DA., Sapp, P., Hentati, A. ve ark. (1993). Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature*, 362, 59-62.
- Rosenfalck, P. ve Rosenfalck, A. (1975). Electromyography - Sensory and motor conduction: Findings in Normal Subjects. Laboratory of Clinical Neurophysiology, Rigshospitalet, Copenhagen; 1-49.
- Rowland, L.P. (2010). Progressive Muscular Atrophy and Other Lower Motor Neuron Syndromes of Adults. *Muscle & Nerve*, 41(2), 161-165.
- Sanders, D.B. ve Stalberg, E.V. (1996). AAEM Minimonograph 25: Single-fiber electromyography. *Muscle & Nerve*, 19, 1069-1083.
- Sarrigiannis, P.G., Kennett, R.P., Read, S. ve Farrugia, M.E. (2006). Single-fiber EMG with a concentric needle electrode: validation in myasthenia gravis. *Muscle & Nerve*, 33(1), 61-65.
- Sathasivam, S. (2008). Brown – Vialetto - Van Laere Syndrome. *Orphanet Journal of Rare Disease*, 3(9), 1-5.
- Sathasivam, S. (2010). Motor neuron disease: clinical features, diagnosis, diagnostic pitfalls and prognostic markers. *Singapore Medical Journal*, 51(5) 367-372.
- Schrooten, M., Smetcoren, C., Robberecht, W. ve Van Damme, P. (2011). Benefit of the Awaji Diagnostic Algorithm for Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Prospective Study. *Annals Of Neurology*, 70(1), 79-83.
- Stalberg, E. ve Stalberg, S. (1989). The use of small computers in the EMG lab. İçinde J.E. Desmedt (Ed.). *Clinical Neurophysiology Updates Volume 2. Computer – Aided Electromyography and expert systems*. Amsterdam / The Netherlands: Elsevier Science Publishers B.V. (Biomedical Division); 16-23.

- Stalberg, E. (1990). Use of single fiber EMG and macro EMG in study of reinnervation. *Muscle & Nerve* 13(9), 804-813.
- Stalberg, E. ve Trontelj, J.V. (1994). *Single fiber electromyography. Studies in healthy and diseased muscle*. (2nd ed.). Raven Press. Newyork.
- Stalberg, E., Falck, B., Sonoo, M., Stalberg, S., Aström, M. (1995). Multi-MUP EMG analysis - a two year experience in daily clinical work. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 97, 145-154.
- Stalberg, E., Nandedkar, S.D., Sanders, D.B. ve Falck, B. (1996). Quantitative motor unit potential analysis. *Journal of clinical neurophysiology*, 13(5), 401-422.
- Stalberg, E. ve Trontelj, J.V. (1997). The study of normal and abnormal neuromuscular transmission with single fiber electromyography. *Journal of Neuroscience Methods*. 74, 145-154.
- Stalberg, E.V. ve Sanders, D.B. (2009). Jitter recordings with concentric needle electrodes. *Muscle & Nerve*, 40(3), 331-339.
- Stalberg, E.V., Trontelj, J.V. ve Sanders, D.B. (2010). Neurogenic Disorders. *Single Fiber EMG*. (3rd ed.). Sweden: Edshagen Publishing House; 5(3), 207-208.
- Steele, A.J., Al-Chalabi, A., Ferrante, K., Cudkowicz, M.E., Brown, Jr. R.H. ve Garson, J.A. (2005). Detection of serum reverse transcriptase activity in patients with ALS and unaffected blood relatives. *Neurology*, 64(3), 454-8.
- Swash, M. (2000). Clinical features and diagnosis of Amyotrophic Lateral Sclerosis. İçinde Brown, R.H., Meininger, V., Swash, M. (Eds). *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. London: Martin Dunitz Ltd. The Livery House; 3-30.

- Trontelj, J.V., Mihelin, M., Fernandez, J.M. ve Stalberg, E. (1986). Axonal stimulation for end plate jitter studies. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 49(6), 677-685.
- Trontelj, J.V., Khuraibet, A. ve Mihelin, M. (1988). The jitter is stimulated orbicularis oculi muscle: technique and normal values. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 51(6), 814-819.
- Trontelj, J.V. ve Stalberg, E. (1991). Single motor end-plates in myasthenia gravis and LEMS at different firing rates. *Muscle Nerve*, 14, 226-232.
- Van den Berg-Vos, R.M., Van den Berg, L.H., Visser, J., de Visser, M., Franssen, H., Wokke, J.H. (2003). The spectrum of lower motor neuron syndromes. *Journal of Neurology*, 250(11), 1279–1292.
- Visser, J. (2008). Adult - onset sporadic progressive muscular atrophy. The Department of Neurology, Academic Medical Center, University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands. *Tez Çalışması*. Amsterdam.
- Wiechers, D. (1990). Single fiber EMG evaluation in denervation and reinnervation. *Muscle & Nerve*, 13(9), 829-832.
- Wijesekera, L.C. ve Leigh, P.N. (2009). Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Orphanet Journal of Rare Disease*, 4(3), 1-22.
- Wilbourn, A.J. (1998). Clinical neurophysiology in the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis: The Lambert and El Escoria criteria. *Journal of the Neurological Sciences*, 160(1), 25-29.

ETİK KURUL KARARI

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
DEKANLIĞI
Yerel Etik Kurulu



Sayı : 2000

Tarih : 29/06/2009

Konu : Doç.Dr. Barış BASLO hk,

Sayın Doç.Dr. Barış BASLO
Nöroloji Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

İlgi : 18.05.2009 tarihli 1473 sayılı yazınız

Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz ve Uzm.Dr. Ülgen KÖKEŞ'in yürüteceği 2009/1761 protokol numaralı "Motor Nöron Hastalıklarının, Biyoelektriksel Aktivitenin Ardışık Uyarım Testi, Tek Lif Elektromiyografi ve Kantitatif Motor Ünite Potansiyel Analizi ile Araştırılması" başlıklı tez çalışması kurulumuzun 24.06.2009 tarihli 06 sayılı toplantısında onaylanmış olup, tutanaklar ekte sunulmuştur. Bilgilerinize saygılarımla rica ederim.

Prof.Dr. Güher SARUHAN DİRESKENELİ
İstanbul Tıp Fakültesi
Dekan Yardımcısı ve
Etik Kurul Başkanı

Eki: Tutanak



**İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
YEREL ETİK KURUL TUTANAĞI**

Toplantı Tarihi : 24/06/2009

Toplantı Yeri : Behçet Kütüphanesi Etik Kurul Toplantı Salonu

Toplantı Sayısı : 6

Sorumlu araştırmacılığını Fakültemiz Nöroloji Anabilim Dalı Doç.Dr. M.Barış BASLO'nun üstlendiği ve Uzm.Dr. Ülgen KÖKEŞ'in yürüteceği 2009/1761 protokol numaralı "Motor Nöron Hastalıkların, Biyoelektriksel Aktivitenin Ardışık Uyarım Testi, Tek Lif Elektromiyografi ve Kantitatif Motor Ünite Potansiyel Analizi ile Araştırılması" başlıklı tez çalışması kurulumuzda incelendi.

Etik yönden bir sakınca taşımadığı görüldü, uygulamaya konulabileceğine karar verildi.

Prof.Dr. Güher SARUHAN DİRESKENELİ
Etik Kurul Başkanı (Dekan Yardımcısı)

Prof.Dr. A.Yağız ÜRESİN
Farmakoloji ve Kli.F. A.D

Prof.Dr. Ahmet GÜL
İç Hast. A.D, Romatoloji Bilim Dalı

Prof.Dr. Berrin UMMAN (T.Katılmadı)
Kardiyoloji A.D.

Prof.Dr. Kamil PEMBEÇİ (İzinli)
Anesteziyoloji A.D.

Prof.Dr. Sevinç EMRE
Çocuk Sağ. Ve Hast. A.D

Prof.Dr. Nuran YILDIRIM
Deontoloji ve Tıp Tarihi A.D.

Prof.Dr. Oğuzhan ÇOBAN
Nöroloji A.D.

Prof.Dr. Pınar SAİP
İ.Ü. Onkoloji Enstitüsü

Prof.Dr. Ümit TÜRKOĞLU (İzinli)
Biokimya A.D

Prof.Dr. Neşe ÇOLAK (T.Katılmadı)
İç Hast.A.D. End. Ve Metabolizma Hast. B.D.

Prof.Dr. Nurhan ENGİNAR (İzinli)
Farmakoloji ve Kli.F. A.D

Fatma Ceyda DÖNMEZER
Sivil Toplum Örgütü Üyesi

Av. Dilek TEMİZ ÖZBEK
Hukukçu

Prof.Dr. Y. Sümer YAMANER
Genel Cerrahi A.D.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Ülgen	Soyadı	Kökeş
Doğ.Yeri	KOZAN/ADANA	Doğ.Tar.	16.01.1971
Uyruğu	T.C.	TC Kim No	20587046574
Email	kokestr@yahoo.com	Tel	0.533.5690297

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora	Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği	2000
Yük.Lis.	İÜ Sağlık Bilimleri-Elektronörofizyoloji	2011
Yük.Lis.	Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi	1993
Lisans	Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi	1993
Lise	Kozan Lisesi	1987

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Başasistan	Taksim Eğitim Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği	2002-
2.	Nöroloji Uzmanı	Düzce Devlet Hastanesi	2001 - 2002
3.	Nöroloji Asistanı	Taksim Eğitim Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği	1995-2001

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜD S Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	İyi	Orta	İyi	85	

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
LES Puanı	62	67,1	71,2
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Office programları	İyi

Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri

Ulusal 22 makale, Ulusal ve Uluslararası 32 poster ve sözel bildiri, 1 kitap bölüm tercümesi., 2 adet dergi çevirisi

Özel İlgi Alanları (Hobileri):

Müzik, Seyahat, Kitap okumak, Su sporları

TEZ ÇALIŞMALARI

Nöroloji Uzmanlık Tezi; İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp fakültesi EMG laboratuvarı ve Taksim Eğitim Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği EMG laboratuvarında yürütülen “F yanıtları aracılı akson sayım yöntemi” (Tez Danışmanı: Taksim Eğitim Araştırma Hastanesi Nöroloji Klinik Şefi Henri Griladze; İ.Ü. Prof. Dr. Mustafa Ertaş ve Doç. Dr. M. Barış Baslo gözetiminde/1999-2000)

MAKALELER

ULUSAL MAKALELER

A) ARAŞTIRMA MAKALESİ:

1. Kökeş, Ü., Ertaş, M., Baslo, B. Modifiye F Yanıtları İle Akson Sayımı. *Kartal Eğitim ve Araştırma Klinikleri Dergisi*, 2000, 11(1-2): 795-800.
2. Kökeş, Ü., Ertaş, M., Baslo, B. F Yanıtları İle Akson Sayımı. *Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi*, 2000,30(2): 9-18.
3. Gezici, T., Kökeş, Ü., Hız, F., Bilge, S., Çelebi, A. Akut İskemik ve Akut Hemorajik İnmede Risk Faktörü Olarak Homosistein. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 2008, 15(3):181-185.

B) OLGU SUNUMU:

1. Kökeş, Ü., Yapıcı, Z., Deniz, E., Eraksoy, M. Konjenital Bilateral Perisilvian Sendrom: Klinik ve Manyetik Rezonans Görüntüleme. *Kartal Eğitim ve Araştırma Klinikleri Dergisi*, 200, 12(1-2-3):89-92
2. Bilge, S., Kökeş, Ü., Erdoğan, H.A., Griladze, H. Spinal Kord İnfarktı. *Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi*, 2003,33(2-3): 38-41.
3. Kökeş, Ü., Bilge, S., Ahat Şahin, Ö. N Heksan Polinöropatisi: Olgu Sunumu. *Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi*, 2003; 33(2-3):27-31.
4. Hız, F., Kökeş, Ü., Şengül, Y. Motor Son Plak İşlev Bozukluğu ile Birlikte Hipertiroidi Olgusu. *Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi*, 2003, 33(2-3): 32-35.

5. Bilge, S., Karagöl, T., Kökeş, Ü., Varol, S. Venöz Sinüs Trombozu: İki Olgu Sunumu. *Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi*, 2004, 34(3): 25-28.
6. Bilge, S., Kökeş, Ü., Varol, S., Karagöl, T. Karotis Arter Disseksiyonu: Olgu Sunumu. *Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi*, 2005, 35(3): 50-54.
7. Bilge, S., Karagöl, T., Kökeş, Ü., Çınar, M. Toloso Hunt Sendromlu: İki Olgu Sunumu. *Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi*, 2005,35(1): 40-42.
8. Kökeş, Ü., Hız, F., Varol, S., Karaoğlan, A. Brucella Spondilodiskitis: Olgu Sunumu. *Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi*, 2006, 36(3): 59-63.
9. Hız, F., Kökeş, Ü., Ertuğrul, B. Akkız Hepatoserebral Dejenerasyon ve Epilepsi. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 2006, 13(4): 279-282.
10. Hız, F., Kökeş, Ü., Çelik, A. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Gelişen Ballistik Koreoatetoik Hareketler ve MRG bulguları. *Parkinson Hastalığı ve Hareket Bozuklukları Dergisi*, 2008, 11(1): 29-35.
11. Hız, F., Kökeş, Ü., Eyiipgil, T., Sarı, S., Erdoğan, A. Akut Transvers Myelite Neden Olan Tersiyer Spinal Sifiliz Tablosu: Olgu Sunumu. *Türk Nöroloji Dergisi*, 2008, 14(2): 121-127.
12. Hız, F., Karagöl, T., Eyiipgil, T., Çınar, M., Kökeş, Ü. Kronik Lityum Kullanıma Bağlı Yorgunluk ve Bilateral Pitoz Olgusu. *Türk Nöroloji Dergisi*, 2008, 14(2): 117-120.
13. Hız, F., Kökeş, Ü., Sarı, S.Ö.M., Yücel, D., Çınar, M. Farklı Fenomenik Özellikli Ailesel İki Nörofibromatozis Olgusu. *Türk Nöroloji Dergisi*, 2008, 14(4): 277-283.

14. Kökeş, Ü., Hız, F., Özden, L., Çınar, M. Psödohipoparatiroidinin Yol Açtığı Bir Fahr Sendromu Olgusu. *Parkinson Hastalığı ve Hareket Bozuklukları Dergisi*, 2009, 12(1): 18-24.
15. Bilge, S., Kökeş, Ü., Karagöl, T., Çınar, M., Eyiipgil, T. Herediter Basınca Duyarlı Nöropati Olgusu. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 2009, 16(2): 105-107.
16. Kökeş, Ü., Hız, F., Eyiipgil, T. Spinal Pleksiform Norofibromatozis Olgusu Klinik Görünüm. *Türk Nöroloji Dergisi*, 2009, 15(2):102-104
17. Hız, F., Kökeş, Ü., Çınar, M., Karagöl, T., Aykaç, S., Yücel, D. Progresif Oftalmopleji, Gastrointestinal ve Otonom Tutulumla Giden Mitokondriyal Miyopati Olgusu. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 2009, 16(1): 33-36.
18. Kökeş, Ü., Hız, F., Ertuğrul, B. Romatoid Artrit Zemininde Multifaktöriyel Serebrovasküler Hastalık Olgusu. *Kartal Eğitim ve Araştırma Klinikleri Dergisi*, 2009, 20(1): 37-41.
19. Hız, F., Çınar, M., Erkutlu, L., Kökeş, Ü., Karagöl, T. Diyaliz ile Örtüşen Serebrovasküler Hastalıklarda Tedavi Güçlükleri: Olgu Sunumu. *Kartal Eğitim ve Araştırma Klinikleri Dergisi*, 2009, 20(3): 146-150.

KONGRE BİLDİRİLERİ

ULUSLARARASI BİLDİRİLER

A) POSTER BİLDİRİ

1. Kokes, U., Baykan, B., Gurses, C., Bebek, N., Gokyigit, A. Investigation Of Five Cases With Eating Epilepsy”

American Epilepsy Society 64th annual meeting, 3rd Biennial North American regional Epilepsy Congress'de poster bildiri. 3-7 Aralık 2010, San Antonio.

ULUSAL BİLDİRİLER

A) SÖZLÜ BİLDİRİLER

1. Kökeş, Ü., Ertaş, M., Baslo, B. F Yanıtları İle Akson Sayımı.

16. Ulusal Klinik Nörofizyoloji ve EEG-EMG kongresinde sözlü bildiri.

3-5 Haziran 1999.

2. Kökeş, Ü., Baslo, B., Ertaş, M. Modifiye F Yanıtı Aracılı Akson Sayım Yöntemi.

4.Uluslararası Klinik Nörofizyoloji Sempozyumu ve 17. Ulusal Klinik Nörofizyoloji ve EEG-EMG kongresinde sözlü bildiri. 24-28 Mayıs 2000.

3. Kökeş, Ü., Baslo, M.B., İdrisoğlu, H.A. Motor Nöron Hastalarında Ardışık Sinir Uyarımı, Tek Lif Elektromiyografi Ve Kantitatif Motor Ünite Potansiyel Analizi.

27.Ulusal Klinik Nörofizyoloji EEG-EMG Kongresinde sözlü bildiri. 27.04.-01.05 2011.

B) POSTER BİLDİRİLER

1. Kutlu, M.A., Yıldız, N., Tahtacı, E. S, Kökeş, Ü., Griladze, H. İntraserebral Hemorajilerde Sempatik Deri Yanıtları.

14. Ulusal Klinik Nörofizyoloji EEG-EMG kongresi ve Uluslararası "Nörofizyolojide Yenilikler" Satellit Sempozyumunda poster bildiri. 15-19 Nisan 1996.

2. Deniz, E., Yapıcı, Z., Kökeş, Ü., Barlas, M., Eraksoy, M. Konjenital Bilateral Perisilvian Sendrom: Bir Olgu Takdimi.

1.Ulusal Epilepsi Kongresinde poster bildiri. 11-13 Haziran 1998.

3. Kuyucu, S., Kökeş, Ü., Kunter, I., Kahrıman, E. S, Griladze, H. Hafif Carpal Tünel Sendromu Olgularında Duyarlı Elektrofizyolojik Yöntemlerin Birbirlerine Üstünlükleri.
34. Ulusal Nöroloji Kongresinde poster bildiri. 23-27 Eylül 1998.
4. Bilge, S., Kökeş, Ü., Erdoğan, H.A., Griladze, H. Spinal Kord İnfarktı.
39. Ulusal Nöroloji Kongresinde poster bildiri. 22-26 Ekim 2003.
5. Kökeş, Ü., Bilge, S., Ahat Şahin, Ö. N Heksan Polinöropatisi: Olgu Sunumu.
39. Ulusal Nöroloji Kongresinde poster bildiri. 22-26 Ekim 2003.
6. Hız, F., Kökeş, Ü., Şengül, Y. Motor Son Plak İşlev Bozukluğu ile Birlikte Hipertiroidi Olgu Sunumu.
39. Ulusal Nöroloji Kongresinde poster bildiri. 22-26 Ekim 2003.
7. Hız, F., Kökeş, Ü., Ertuğrul, B. Hepatoserebral Dejenerasyon ve Epilepsi: Olgu Sunumu.
41. Ulusal Nöroloji Kongresinde poster bildiri. 5-10 Aralık 2005.
8. Hız, F., Karagöl, T., Eyiipgil, T., Çınar, M., Kökeş, Ü. Kronik Lityum Kullanıma Bağlı Fatigue ve Bilateral Pitoz Olgusu.
43. Ulusal Nöroloji Kongresinde poster bildiri. 10-15 Kasım 2007.
9. Hız, F., Kökeş, Ü., Aykaç, S., Eyiipgil, T., Karagöl, T., Çınar, M. 76 Yaşında Hızlı Jeneralize Olan Akut Okuler Myastenia Gravis Olgusu.
43. Ulusal Nöroloji Kongresinde poster bildiri. 10-15 Kasım 2007.
10. Hız, F., Kökeş, Ü., Eyiipgil, T., Sarı, S., Erdoğan, A. Akut Transvers Myelite Neden Olan Tersiyer Spinal Sifiliz Olgu Sunumu.
43. Ulusal Nöroloji Kongresinde poster bildiri. 10-15 Kasım 2007.
11. Hız, F., Kökeş, Ü., Sarı, S. Ö.M., Yücel, D., Çınar, M. Farklı fenomenik özellikli ailesel iki nörofibromatozis olgusu.

6. *Ulusal Epilepsi Kongresinde poster bildiri.4-7Haziran 2008.*

12. Hız, F., Kökeş, Ü., Çelik, A.Bilateral Bazal Ganglia Hiperintensitesi Ve Koreatetoik Sendrom Olgusu.

7. *Ulusal Parkinson Hastalığı ve Hareket Bozuklukları Kongresinde poster bildiri. 23-26 Nisan 2008.*

13. Hız, F., Çınar, S. M., Kökeş, Ü., Karagöl, T., Aykaç, S. Bilateral Simültane Fasial Paralizisi Olan Guillain Barre Sendromu Varyantı:Olgu Sunumu.

44.*Ulusal Nöroloji Kongresinde poster bildiri. 11-16 Kasım 2008.*

14. Kökeş, Ü., Hız, F., Eyiipgil, T. Spinal Pleksiform Norofibromatozis Olgusu.

44.*Ulusal Nöroloji Kongresinde poster bildiri. 11-16 Kasım 2008.*

15. Hız, F., Kökeş, Ü., Aykaç, S., Erdoğan, H.A., Beşer, M. Vertebral Arter Basısına Bağlı İzole 12.Sinir Tutulumu.

44.*Ulusal Nöroloji Kongresinde poster bildiri.11-16 Kasım 2008.*

16. Hız, F., Kökeş, Ü., Çınar,S.M., Karagöl, T., Aykaç, S. Yücel, D. Progresif Oftalmoplejili Mitokondriyal Miyopati.

44.*Ulusal Nöroloji Kongresinde poster bildiri. 11-16 Kasım 2008.*

17. Hız, F., Çınar, S.M., Kökeş, Ü., Ertuğrul, B., Özcan Karahan, R., Aykaç, S. Akut Dissemine Ensefalomyelit ve Demyelinizan Periferel Polinöropati Birlikteliği Olgusu.

44.*Ulusal Nöroloji Kongresinde poster bildiri. 11-16 Kasım 2008.*

18. Kökeş, Ü., Hız, F., Erkutlu, L. Psödohipoparatiroidi –Fahr Sendromu Olgusu.

44.*Ulusal Nöroloji Kongresinde poster bildiri. 11-16 Kasım 2008.*

19. Hız, F., Çınar, S.M., Erkutlu, L., Karagöl, T., Kökeş, Ü. Dializ Sonrası Gelişen İntraserebral Kanama ve İskemi Olgusu.

44.*Ulusal Nöroloji Kongresinde poster bildiri. 11-16 Kasım 2008.*

20. Kökeş, Ü., Hız, F., Ertuğrul, B. Romatoid Artrit Zemininde Multifaktöriyel Serebrovasküler Hastalık Olgusu.

44.Ulusal Nöroloji Kongresinde poster bildiri. 11-16 Kasım 2008.

21. Hız, F., Çınar, S.M., Kökeş, Ü., Dinçpolat, E. D., Özcan Karahan, R. Akut Asimetrik Bilateral Fasiyal Paralizi Ve Erken Evre Lyme Hastalığı Olgusu.

25. Ulusal Klinik Nörofizyoloji EEG-EMG Kongresinde poster bildiri. 15-19 Nisan 2009.

22. Kökeş, Ü., Bilge, S., Özden, L., Çelik, A. Akut Nekrotizan Miyopati Olgusu.

45.Ulusal Nöroloji Kongresinde poster bildiri. 10-15 Kasım 2009.

23. Hız, F., Kökeş, Ü., Bozkurt, D., Dinçpolat, E. D. Ön Planda İlerleyici Konuşma Ve Hareket Bozukluğu Olan Demans Olgusu.

45.Ulusal Nöroloji Kongresinde poster bildiri. 10-15 Kasım 2009.

24. Bozkurt, D., Hız, F., Çınar, S.M., Kökeş, Ü., Can, M. Kafa Travması Sonrası Gelişen Distonik Tremor Olgusu.

45.Ulusal Nöroloji Kongresinde poster bildiri.10-15 Kasım 2009.

25. Hız, F., Kökeş, Ü., Bozkurt, D., Dinçpolat, E. D., Yücel, D. Meige Sendromunda Levatirasetam Yanıtı.

26. Ulusal Klinik Nörofizyoloji EEG-EMG Kongresinde poster bildiri.31 Mart-04 Nisan 2010.

26. Kökeş, Ü., Hız, F., Bozkurt, D., Mutlu Sarı, S. Miyastenia Gravis Ve Karsinom birlikteliği.

46.Ulusal Nöroloji Kongresinde poster bildiri. 4-8 Aralık 2010.

27. Kökeş, Ü., Bilge, S., Öge, A.E., Yazıcı, J. Radiküler Tutulumun Ön Planda Olduğu Kronik İnflamatuvar Demyelinizan Polinöropati.

27. *Ulusal Klinik Nörofizyoloji EEG-EMG Kongresinde poster bildiri. 27.04.-01.05 2011.*

28. Hız, F., Bozkurt, D., Kökeş, Ü., Özden, L., Can, M. Travmaya Bağlı İzole Hipoglossus Tutulumu.

27. *Ulusal Klinik Nörofizyoloji EEG-EMG Kongresinde poster bildiri. 27.04.-01.05 2011.*

ÇEVİRİLER

1. DeJong Nörolojik Muayene El Kitabı.(2010). Çeviri Editörü: Candan Gürses. Güneş Tıp Kitabevleri. Çeviriye katkıda bulunanlar: Dr.Çimen Atalar, Dr.Ülgen Kökeş, Dr.Zeliha Matur, Dr. Nejla Sözer Topçular, Dr. Barış Topçular.

2. Pain Practice Dergisi. Vol. 7 No: 2 Çevirisi.

3. Headache Dergisi. Vol. 47,48 No: 4 Çevirisi

SERTİFİKALAR VE KATILIM BELGELERİ

1. 32. Ulusal Nöroloji Kongresi. (13-18 Ekim 1996). İstanbul.

2. 32. Ulusal Nöroloji Kongresi Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursları. (13-18 Ekim 1996). İstanbul.

3. 14. Ulusal Klinik Nörofizyoloji EEG- EMG Kongresi. (15-19 Nisan 1996). Çeşme.

4. 14. Ulusal Klinik Nörofizyoloji EEG- EMG Kongresi Temel EEG Kursu. (15-19 Nisan 1996). Çeşme.

5. 14. Ulusal Klinik Nörofizyoloji EEG- EMG Kongresi. Temel EMG Kursu. (15-19 Nisan 1996). Çeşme.

6. 15. Ulusal Klinik Nörofizyoloji EEG- EMG Kongresi” ve 2. International symposium on new developments in clinical neurophysiology” Kongresi. (10-13 Mayıs 1998).Adana.
7. 34. Ulusal Nöroloji Kongresi. (23-27 Ekim 1998). Bursa.
8. 1.Ulusal Epilepsi Kongresi. (11-13 Haziran 1998). İstanbul.
9. 13. Nöroloji Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu. (15-17 Mayıs 1998). İstanbul.
10. 35. Ulusal Nöroloji Kongresi. (24-28 Ekim 1999). Kuşadası.
11. 16. Ulusal Klinik Nörofizyoloji EEG- EMG Kongresi ve 3. Uluslararası Klinik Nörofizyolojide Yeni Gelişmeler Satellite Sempozyumu.(3-5 Haziran 1999). Kayseri.
12. Nöroimmunoloji NÖBİVA 2.Sempozyomu. (27-28 Mayıs 1999). İstanbul.
13. 14. Nöroloji Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu. (6-8 Mayıs 1999). İstanbul.
14. 36. Ulusal Nöroloji Kongresi. (2-5 Kasım 2000). İstanbul
15. Klinik Nörofizyoloji EEG-EMG Derneği Kursları 1: Nöromuskuler İleti Testleri etkinliğine katılım kredilendirme sertifikası. (14-15 Nisan 2000).
16. 17. Ulusal Klinik Nörofizyoloji EEG- EMG Kongresi. (24-28 Mayıs 2000). Antalya.
17. Making Connections In Parkinson’s Disease. (2 March 2002). Praque.
18. Making Connections In Alzheimer’s Disease. (1 March 2002). Praque.
19. 38. Ulusal Nöroloji Kongresi. (19-23 Ekim 2002). Antalya.

20. Nöropenta- Migren ve Başağrısı Tedavisinde Antidepresan Kullanımı Toplantısı. (17 Ocak 2003).
21. Nöro-Üroloji NÖBİVA 5.Sempozyumu. (10-12 Nisan 2003). Nevşehir.
22. Türkiye Klinik Nörofizyoloji EEG-EMG Derneği Elektromiyografi Güncelleme Kursu. (24-25 Nisan 2003). İstanbul.
23. 18. Nöroloji Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu. (8-9 Mayıs 2003). İstanbul.
24. 20. Ulusal Klinik Nörofizyoloji EEG- EMG Kongresi. (27-31 Mayıs 2003). Gaziantep
25. 39. Ulusal Nöroloji Kongresi. (22-26 Ekim 2003). Antalya.
26. 40.Ulusal Nöroloji Kongresi. (29 Eylül-3 Ekim 2004). Antalya.
27. 2. Başağrısı Kış Okulu. (26-28 Şubat 2004). Antalya.
28. 19.Nöroloji Mezuniyet sonrası Eğitim Kursu. (6-7 Mayıs 2004). İ.Ü.İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji ABD. İstanbul.
29. 41. Ulusal Nöroloji Kongresi.(5-10 Aralık 2005).
30. 22.Ulusal Klinik Nörofizyoloji EEG-EMG Kongresi ve Epilepsi Günleri.(4-8 Mayıs 2005).İzmir.
31. 3.Nöropatik Ağrı Sempozyumu. (3-5 Mart 2006). İstanbul.
32. 2.Nöroloji Yeterlilik Kursu. (17-21 Eylül 2006).Ankara.

33. 3.Uluslararası Parkinson Hastalığı ve Parkinsonizm Sempozyumu.(1-2 Haziran 2006). İstanbul.
34. 23.Ulusal Klinik Nörofizyoloji EEG-EMG Kongresi. (19-23 Nisan 2006). Denizli.
35. 42. Ulusal Nöroloji Kongresi. (12-17 Kasım 2006). Antalya.
36. 43. Ulusal Nöroloji Kongresi. (10-15 Kasım 2007). Antalya.
37. 24.Ulusal Klinik Nörofizyoloji EEG-EMG Kongresi. (16-20 Mayıs 2007). Antalya.
38. Multidisipliner Açısından Parkinson” eğitim toplantı setifikası. (16-17 Şubat 2008).
39. 6.Baş ağrısı Kış Okulu. (20-24 Şubat 2008). Antalya
40. Kognitif V, Uluslararası Kognitif Nörobilim Toplantısı. (17-21 Mayıs 2008). Marmaris.
41. 7. Ulusal Parkinson Hastalığı ve Hareket Bozuklukları Kongresi. (23-26 Nisan 2008). Bodrum.
42. Alzheimer tanı ve tedavisinde pratik klinik yaklaşımlar konulu eğitim toplantısı. (8-9 Mart 2008).Kızılcahamam.
43. 3rd SPIKE :problem based learning in Epilepsy eğitim kursu (15-16 Mart 2008). İstanbul.
44. Türkiye Klinik Nörofizyoloji EEG-EMG Derneği İstanbul Şubesi EEG İnteraktif Temel Eğitim Kursu katılım belgesi. (3-5 Mart 2008).İstanbul.
45. 6.Ulusal Epilepsi Kongresi. (4-7 Haziran 2008). Çeşme.

46. 12. EFNS Kongresi. (23-26 Ağustos 2008).Madrid.İspanya.
47. 44.Ulusal Nöroloji Kongresi.(2008). Antalya.
48. MSS Akademisi 2008 toplantısı. (19-21 Aralık 2008). Antalya.
49. Türk Nöroloji Derneği Yeterlilik Belgesi. (15.12.2008)
50. 25. Ulusal Klinik Nörofizyoloji EEG-EMG Kongresi. (15-19 Nisan 2009).Antalya.
51. Epilepsi Günleri 2009. (5-6 Haziran 2009). İstanbul.
52. 10. Avrupa Klinik Anatomi Kongresi. Sınırlar, Kaslar ve EMG Protokolleri Kursu. (2-4 Eylül 2009). İstanbul.
53. 45. Ulusal Nöroloji Kongresi. (10-15 Kasım 2009). Antalya.
54. Epilepside EEG günleri toplantısı. (26-27 Eylül 2009). Kapadokya.
55. 26. Ulusal Klinik Nörofizyoloji EEG-EMG Kongresi. (31 Mart-04 Nisan 2010). Antalya
56. 26. Ulusal Klinik Nörofizyoloji EEG-EMG Kongresi. Tek Lif EMG Kursu. (31 Mart-04 Nisan 2010). Antalya
57. Ulusal Tremor Sempozyumu. (25-27 Mart 2010).Antakya.
58. Botulinum Toksin Uygulama Kursu. 2. Samatya EMG Günleri. Klinik Nörofizyolojide Güncel Yaklaşımlar Uygulamalı Eğitim Kursu Katılım Belgesi. (30 Eylül-3 Ekim 2010). İstanbul.

59. Uygulamalı EMG Kursu. 2. Samatya EMG günleri Klinik Nörofizyolojide Güncel yaklaşımlar Uygulamalı Eğitim Kursu, Uygulamalı EMG kursu katılım belgesi (30 Eylül-3 Ekim 2010). İstanbul.
60. 46. Ulusal Nöroloji Kongresi. (4-9 Aralık 2010).
61. 27. Ulusal Klinik Nörofizyoloji EEG-EMG Kongresi. (27 Nisan-01 Mayıs 2011). Sarıgerme-Muğla
62. Uyku Tıbbı Sertifikasyon Programı Hazırlık Kursu. (24-27 Mart 2011). Antalya.
63. Türk Uyku Tıbbı Derneği Uyku Hekimliği Sertifikasyon Sınavında “Başarı” derecesi (2011)

ÜYESİ OLDUĞU BİLİMSEL KURULUŞLAR

- 1) TÜRK TABİPLER BİRLİĞİ
- 2) TÜRK NÖROLOJİ DERNEĞİ
- 3) TÜRKİYE KLİNİK NÖROFİZYOLOJİ EEG-EMG DERNEĞİ
- 4) TÜRK EPİLEPSİ İLE SAVAŞ DERNEĞİ
- 5) TÜRK UYKU TIBBI DERNEĞİ