



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

**MERSİN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
NÖROFİZYOLOJİ LABARATUARINDA MOTOR NÖRON  
HASTALIĞI ÖN TANISI İLE İNCELENEN HASTALARIN  
KLİNİK VE NÖROFİZYOLOJİK BULGULARININ  
TANILAR EŞLİĞİNDE DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Mustafa Zafer DEMİRTAŞ**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Mustafa Serhan SEVİM**

**Mersin – 2015**



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

**MERSİN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
NÖROFİZYOLOJİ LABARATUARINDA MOTOR NÖRON  
HASTALIĞI ÖN TANISI İLE İNCELENEN HASTALARIN  
KLİNİK VE NÖROFİZYOLOJİK BULGULARININ  
TANILAR EŞLİĞİNDE DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Mustafa Zafer DEMİRTAŞ**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Mustafa Serhan SEVİM**

**Mersin – 2015**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitim süresince bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan tezimin hazırlanması sırasında bana yol gösteren danışman hocam Prof. Dr. Serhan Sevim'e, hocalarım Sayın Prof. Dr. Aynur Özge, Prof. Dr. Okan Doğu, Doç Dr. İbrahim Arda Yılmaz ve Doç. Dr. Őükrü Hakan Kaleağası'na, birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma, tezimin yazılmasında katkı sağlayan Uzm. Dr. Halit Fidancı'ya, tezimin abstract kısmının yazılmasına katkıda bulunan Arş. Gör. Burcu Gürer'e teşekkür ederim.

Maddi ve manevi destekleriyle her zaman yanımda olan annem, babam ve kardeşime teşekkür ederim...

Dr. M. Zafer DEMİRTAŞ

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZET	5
ABSTRACT	6
GİRİŞ VE AMAÇ	7
GENEL BİLGİLER	9
Motor nöron hastalıkları	9
Amyotrofik lateral sklerozis	18
Elektrofizyolojik değerlendirme	28
GEREÇ VE YÖNTEMLER	34
BULGULAR	36
TARTIŞMA	48
SONUÇLAR VE ÖNERİLER	53
KAYNAKLAR	55
SİMGELER VE KISALTMALAR	61
ŞEKİL VE GRAFİKLERDİZİNİ	62
TABLolar DİZİNİ	63

## ÖZET

Motor Nöron Hastalığı (MNH) beyin ve spinal kordun üst ve alt motor nöronlarında dejenerasyonla karakterize ilerleyici bir hastalıktır. Klinik bulgular genellikle 50- 60 yaşlarında başlar. Erkek kadın oranı yaklaşık 1,3/1'dir. İnsidans 100 binde 1-3, prevalans ise 100 binde 4-6 civarındadır.

Amiyotrofik lateral sklerozis (ALS) tanısı klinik, nörolojik muayene ve ENMG (elektronöromiyografi) bulguları kullanılarak el-escorial kriterleri ile konulabilir. Ayırıcı tanıda radikülopatiler, miyopatiler, polinöropatiler ve diğer nörodejeneratif hastalıklar düşünülmelidir.

Çalışmamıza Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Nörofizyoloji Laboratuvarına başvuran motor nöron hastalığı ön tanısı alan 108 hasta incelenmiş, El-Escorial tanı kriterleri kullanılarak 36 hasta ALS tanısı almış, 72 hasta ise ALS dışı tanı almıştır. ALS tanısı alan ve almayan grupta yaş, cinsiyet, boy, kilo, eğitim durumu, şikayetler, fizik muayene bulguları, semptom başlangıç bölgeleri, ENMG bulguları değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda ALS tanısı alan ve almayan grupta ÜMN(üst motor nöron)+AMN(alt motor nöron), servikal+bulber tutulum bulguları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Bu grupta olan hastalar daha yüksek oranda ALS tanısı aldılar. Ayrıca ALS tanısı alan ve almayan bu iki grup ENMG'de yaygın ön boymuz tutulumu açısından karşılaştırıldı. ALS tanısı alan hastalarda yaygın ön boynuz tutulumu daha yüksek orandaydı.

Eğitim durumu açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı.(p=0.05) ancak bu konuda literatürde eğitim durumunda risk faktörü olabileceği yönünde çalışmalar bulunması ALS ve eğitim durumu arasındaki ilişkinin daha çok araştırılması gerektiğini göstermektedir. Çalışmamız göstermiştir ki ÜMN+AMN, servikal+bulber bulgular saptanan hastalarda ALS nin ayırıcı tanıda öncelikli olarak düşünülmelidir. Çalışmamızda ENMG'de yaygın ön boynuz tutulumunun ALS tanısı alan hastalarda daha fazla saptanması bu bulgunun ALS tanısı için vazgeçilmez bir kriter olduğunu göstermiştir.

**Anahtar kelimler: Motor nöron hastalığı, Amiyotrofik lateral sklerozis, Elektronöromiyografi**

## **ABSTRACT**

### **Evaluation of Clinical and Neurophysiological Findings of Patients Accompanied with Diagnosis and Examined with Motor Neuron Disease Pre-Diagnosis at the Mersin University Faculty of Medicine, Laboratory of Neurophysiology.**

Motor Neuron Disease (MND) is a progressive disease characterized by degeneration at the brain and the upper and lower motor neuron of the spinal cord. Clinical signs usually begin in 50 to 60 years old. Male to female ratio was approximately 1.3. Incidence rate is 1-3 out of 100.000 and the prevalence is around 4-6 out of 100.000. Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) can be diagnosed with el-Escorial criteria by using clinical, neurological examination and electrodiagnostic (electroneuromyography-ENMG) findings. Radiculopathies, myopathies, polyneuropathies and other neurodegenerative diseases should also be considered for differential diagnosis.

In our study, 108 patients with a pre-diagnosis motor neuron disease who consulted with Mersin University School of Medicine Clinical Neurophysiology Laboratory were examined and 36 patients had been diagnosed with ALS by using El-Escorial criteria while 72 patients were diagnosed as non-ALS. Age, gender, height, weight, education level, complaints, physical examination findings, symptom onset zones and ENMG findings of both ALS and non-ALS patients were evaluated. Statistically significant differences were observed in ALS and non-ALS patient groups in terms of UMN (upper motor neurons) + LMN (lower motor neurons), cervical + bulbar involvement symptoms. In addition, these two groups were compared with respect to anterior horn involvement in ENMG. Anterior horn involvement was higher for ALS patients. There was no significant difference between two groups in terms of education level ( $p=0.05$ ) However, relevant literature that covers a possibility of risk factor for education level indicates a need to further investigate the relationship between ALS and education level. ALS should be considered as a priority in differential diagnosis for patients with UMN+LMN and cervical+bulbar symptoms as our study showed. Detection of common anterior horn involvement in ENMG more for ALS diagnosed patients in our study showed that this symptom is an essential criterion for ALS diagnosis.

**Keywords: Motor neuron disease, amyotrophic lateral sclerosis, Electroneuromyography**

## GİRİŞ VE AMAÇ

Motor nöron hastalıklarından (MNH) en önde geleni olan Amiyotrofik Lateral Skleroz (ALS), primer motor korteks, beyinsapı ve medulla spinalisteki motor nöronların dejenerasyonu ile kendini gösteren ilerleyici, ölümcül bir hastalıktır. Kortikospinal yollar, beyinsapı ve spinal motor nöronların tümünün tutulumu klinik tabloyu ve prognozu belirlemekle birlikte, özellikle ölüme neden olan spinal motor nöronların dejenerasyonu sonucu solunum kaslarının tutulmasıdır.<sup>1</sup>

Birçok Avrupa ve Kuzey Amerika çalışmasında ALS'nin insidansı 1-3/100000 olarak bildirilirken, prevalansı ise yılda 4-6/100000'dir. Dünyada yaklaşık 90-100 bin, Türkiye'de ise 3500-5000 ALS hastası olduğu düşünülmektedir. Nedeni bilinmemekle birlikte Doğu Pasifikte Guam Adasında, Japonya'da Kii Yarımadasında ve Yeni Gine'de Batı Papua gibi bazı coğrafi bölgelerde insidans ve prevalansının dünyanın diğer bölgelerine göre daha yüksek olduğu bildirilmektedir. ALS'nin insidansı yaşla artar; 40 yaştan önce düşük, 75 yaş civarında ise en yüksektir.<sup>2</sup>

Bulber başlangıçlı ALS yaşlı hastalarda, özellikle de kadınlarda daha sıktır. Sporadik ALS'nin birçok çalışmada ortalama başlangıç yaşı 60-65 arasında değişmektedir, ailevi olanlarda ise ortalama başlangıç yaşı bundan bir dekat öncedir. Çok nadir olarak 2. ve 3. dekatta da görülebilir. Kaynaklarda değişmekle birlikte sporadik ALS'de erkek/kadın oranı yaklaşık olarak 1,5/1 iken, ailevi ALS'de bu oran 1/1 dir. Ailevi olgular tüm hasta grubunun %10'nu oluşturur. 2 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 sağkalım 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 nörofizyolojik testlerin de patolojisine neden olabilir.<sup>3</sup>

Tek lif elektromiyografi (TLEMG) ve ardışık sinir uyarım testi (ASU) ise, nöromusküler ileti fonksiyon bozukluğunun değerlendirilmesinde kullanılan

duyarlı elektrofizyolojik yöntemlerdir.<sup>4</sup> Tüm bu bilgiler ışığında biz bu çalışmada nöroloji kliniği elektronöromyografi(ENMG) laboratuvarında ALS ön tanısı ile incelenen hastaları taradık. Bu hastaların yaş, cinsiyet, başvuru şikayetleri, muayene bulguları ile elektronöromiyografi (ENMG) kayıt sistemindeki ön kök tutulumu gösterilerek hastalığın sosyodemografik veriler ve olası tanılar(servikal myelopati, sirengomiyeli, inklüzyon cisim miyoziti, multifokal motor nöropati) eşliğinde değerlendirmeyi amaçladık.



## GENEL BİLGİLER

### Motor Nöron Hastalığı

Motor Nöron Hastalıklarının (MNH) en sık görülen formu olan Amiyotrofik Lateral Skleroz (ALS) beyin ve spinal kordun üst ve alt motor nöronlarında dejenerasyonla karakterize ilerleyici ve ölümcül bir hastalıktır. Birçok ülkede Charcot ismi ile anılan bu hastalığın başlangıcı Aran Duchenne'le 1840 yılına kadar uzanır.<sup>5</sup> 1840 yılının sonlarında Aran ve Duchenne hastalık hakkında bilgi vermesine rağmen, ALS'nin ilk klinik ve patolojik tanımlamasını Jean Martin Charcot (1874) yapmış, 25 olguyu içeren çalışmasında, göz bulguları ve mesane disfonksiyonu olmaksızın, progressif asimetrik güçsüzlük, kaslarda erime, derin tendon reflekslerinde artma ve patolojik refleksler (Babinski) gibi klinik bulgularla birlikte otopsi verilerine de dayanarak ALS'yi tanımlamıştır.<sup>6</sup>

Hastalığın % 90-95'i tesadüfi (sporadik), % 3-10'u ailesel (familiyal) olarak ortaya çıkar. Klinik bulgular genellikle 50- 60 yaşlarında başlar. Ailesel olgularda hastalık başlangıç yaşı daha erkendir. Erkek/kadın oranı bazı kaynaklarda değişmekle birlikte erkeklerde kadınlara göre 1,3 kat daha fazladır. İnsidans 100 binde 1-2, prevalans ise 100 binde 3-8 civarındadır. Hastalığın oluşumunda suçlanan birbiriyle bağıntısız nedenler nörodejeneratif süreci açıklamada yetersiz kalmaktadır.<sup>6</sup> Bununla birlikte hastalığın ortaya çıkmasında genetik nedenler, glutamat eksitotoksitesisi, viral enfeksiyonlar, otoimmün olaylar, kurşun, civa ve alüminyum gibi ağır metal intoksikasyonlarının rol oynadığı ileri sürülmüştür. Ailesel olguların % 20'sinde, sporadik olguların ise % 1-5'inde 21. kromozom üzerindeki Superoksid Dismutaz (SOD<sub>1</sub>) enziminin kodlandığı gen üzerinde mutasyon bulunmaktadır.<sup>7</sup> Tedavisiz kalan hastalarda semptomların başlamasından ölüme kadar geçen ortalama hastalık süresi üç yıldır. Hastaların yaklaşık beşte biri 5 yıla kadar ve onda biri 10 yıla dek yaşamını sürdürmektedir.<sup>8</sup>

### Motor Nöron Hastalığında Etiyoloji

Bazı faktörlerin ALS oluşumunda etkili olduğu ileri sürülmüştür. Bunların arasında travma, egzersiz, diyet, E vitamini alımı, şehirde yaşamak, alkol

tüketimi, sigara içmek, deri ve elektrikle ilişkili sanayi alanlarında çalışmak sayılabilir. Geçirilmiş poliomiyelit gibi viral infeksiyonların etken olabileceği öne sürülse de kesin kanıt bulunamamıştır. Bazı meslek gruplarında ALS'ye rastlanma oranının yüksek olabileceği gözlenmiştir. Örneğin Birinci Körfez Savaşında (Ağustos 1990-Temmuz 1991) görev yapan Amerikan Ordusu askerleri arasında yapılan bir araştırmada ALS'ye rastlanma oranı oldukça yüksek bulunmuş, ardından askeri personelin araştırma grubunu oluşturduğu prospektif çalışmada da bu meslek grubunda ALS'den ölüm riskinin yüksek olduğu saptanmıştır.<sup>9</sup> Temel ve klinik çalışmaların önemli bir bölümü, MNH patogenezinde eksitotoksinler, oksidatif stres, nörofilaman disfonksiyonu, değişmiş MNH kalsiyum homeostazı, mitokondriyal disfonksiyon, artmış motor nöron apoptozu ve proinflatuar sitokinler gibi kompleks olaylar zincirinden kaynaklandığını savunmaktadır.<sup>10</sup>

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.<sup>11</sup>

### **Motor Nöron Hastalığında Patogenez**

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.<sup>11</sup>

Sporadik ALS'nin patogenezi halen bilinmemektedir. Genellikle kabul edilen, çevresel faktörler ve genetik yatkınlık arasındaki ilişkinin bir sonucu olarak bu hastalığın ortaya çıkmış olduğudur. MNH'de, hipoksiye karşı motor nöronun bir genetik hassasiyetinin olduğu, bu durumun sporadik ALS için, vasküler yapıdan bağımsız olarak patogeneze katkıda bulunabileceği ileri sürülmektedir.<sup>12</sup>

Santral sinir sisteminde bulunan en önemli eksitator nöromedyatör glutamattır. Glutamat nöronal eksitasyon yaratır. Nöronal plastisite gibi birçok nöronal fonksiyona katılır. Glutamat normalde sinaptik aralık içine presinaptik akson terminallerinden salınır. Sinyal iletiminden sonra çevredeki astrositik glial

hücreler tarafından geri emilir. Bu emilim süreci glutamat transporter ya da eksitatör aminoasit transporter proteini olarak bilinen spesifik taşıyıcı proteinler ile sağlanır. Bu glutamat taşıyıcıları motor nöron hastalarının motor korteks ve ön boynuz hücrelerinde belirgin olarak düşüktür.<sup>13</sup> MNH’de 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 serbest radikallerce okside edilir; sonuçta enzimin normal işlevi bozulur ve “glutamat taşıyıcı sistem defekti” ortaya çıkar.<sup>12-13</sup> Eksitatör bir nörotransmitter olan glutamat, sinaptik boşlukta artar. Artan glutamat, özellikle AMPA ( $\alpha$ -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropiyonik asit) 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 içine kalsiyum akışı artar.<sup>12-13</sup> Kalsiyum bağlayıcı proteinler de nöron tarafından daha az eksprese edildiği için, düşük kalsiyum tamponlama kapasitesi gelişir. Kalsiyum düzeyi bu azalmış tamponlama kapasitesini aştığı zaman ksantin oksidaz, fosfolipaz ve nitrik oksit sentetaz gibi normalde aktif olmayan destrüktif enzimlerin aktiveleri katalizlenir. Bu enzimler, nöronal proteinlerdeki tirozin rezidülerinin zararlı nitrasyonuna ve sonuçta apoptozise neden olan reaktif oksijen ve nitrojen türleri gibi serbest radikallerin oluşmasına yol açar.<sup>12-13</sup> Bu olaylar sonucu, sinaptik boşlukta kalsiyum miktarı artar. Bu artış, mitokondride depolarizasyona, enerji üretim defektine ve oksijen türlerinin oluşumu ile astrositler içine glutamat alımının inhibisyonuna neden olur ve motor nöronda hücre içi dejenerasyonu başlatan metabolik kaskat uyarılarak hücre ölümü gerçekleşir.<sup>12-13</sup> Bu hücre ölümüne çeşitli mekanizmlara aracılık etmektedir. Bu mekanizmalar tablo 1’de gösterilmiştir.<sup>14</sup>

**Tablo 1.** ALS patogenezinde glutamat-aracılı toksisitenin rolüne ait kanıtlar

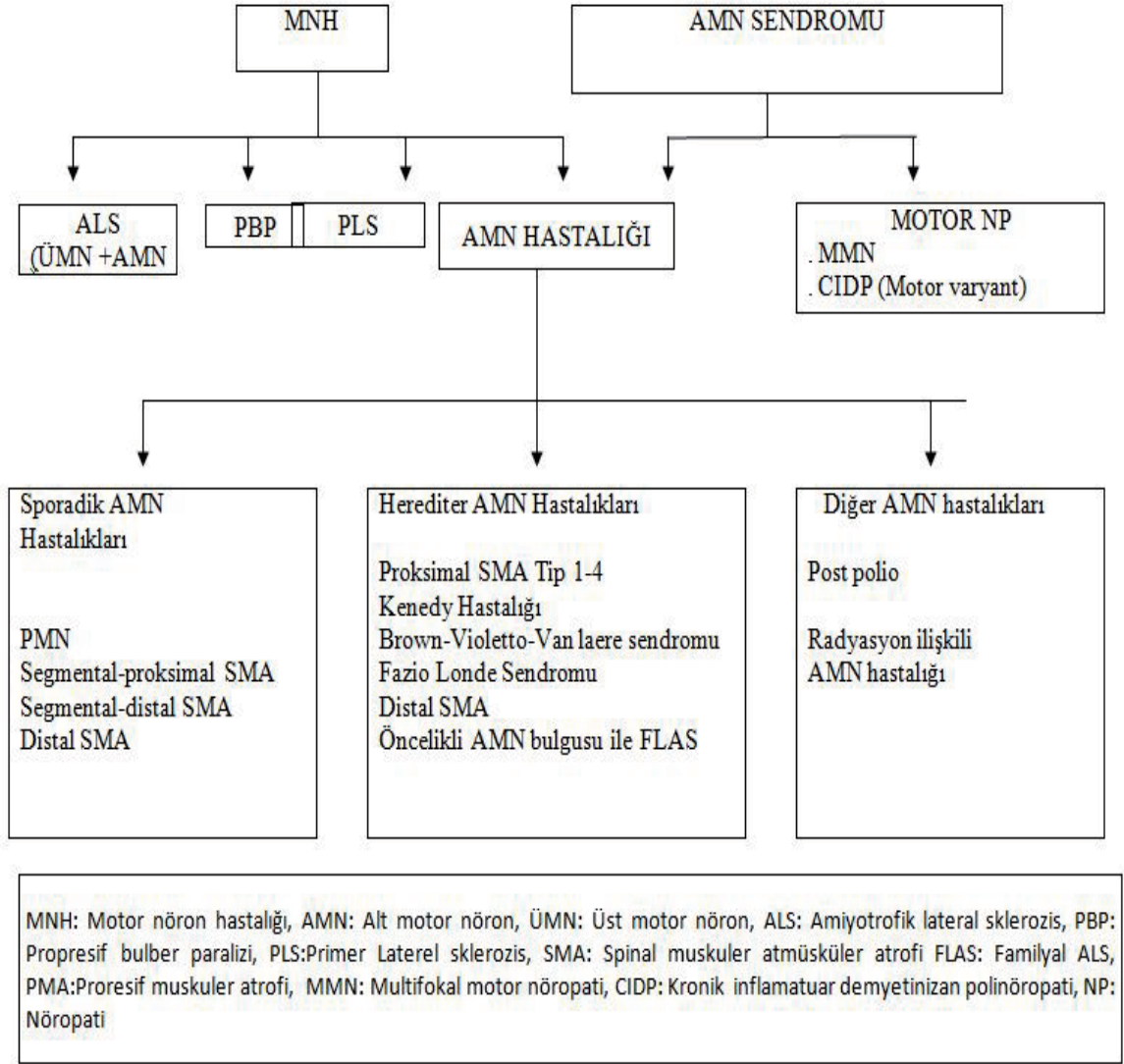
Plazma, BOS ve dokudaki glutamat seviyelerinin artmış olması
Glutamat taşıyıcı mekanizmalardaki anormallikler
ALS'li hastalarda antiglutaminerjik tedavinin etkinliği
Glutamat aracılı mitokondrial hasarlanma
Motor nöronlarca eksprese edilen reseptörlerin moleküler profilleri
Bozulmuş NO regülasyonu
Motor nöronları eksitotoksositeye maruz bırakan faktörler

### **Motor Nöron Hastalıklarında Klinik Özellikler**

Motor Nöron Hastalıkları;

- 1) Klinik sendroma göre;
  - 2) Genetik, sporadik (idiyopatik), edinsel olmalarına göre;
  - 3) Tutulan motor nöron yapılarına göre;
    - a) Pür AMN tutulumu: Spinal Musküler Atrofi (SMA), Poliomyelit, Kennedy sendromu, Progresif Spinal Musküler Atrofi (PMA) ve malignitelerde bulunabilir.<sup>15</sup>
    - b) Pür ÜMN tutulumu: Primer Lateral Sklerozis'de (PLS), Nörolatirizm hastalığı ve toksik siyanojenik "Cassova" sonucu "Konzo Hastalığı" şeklinde edinsel tablolarda ve Herediter Spastik Parapleji'de görülmektedir.<sup>15</sup>
    - c) ÜMN ve AMN tutulumu: Klasik ALS'i düşündürür.
  - 4) Hastalığın başlangıç yaşına (infantil, juvenil, erişkin gibi) göre;
  - 5) Hastalığın sürecine (hızlı, yavaş) göre;
  - 6) Primer tutulma alanına (Proksimal Spinal, Distal Spinal, Bulber vb) göre sınıflandırılabilir.<sup>16-17</sup>
- Yukarıda belirtilen motor nöron hastalığı sınıflaması tablo 2'de özetlenmiştir.<sup>17-18</sup>

**Tablo 2. “Motor Nöron Hastalığı Sınıflaması”**



MNH grubu içinde yer alan ve ALS kadar sık görülmeyen, genetik kökeni vurgulanan hastalıklar aşağıdaki alt gruplarda yukarıdaki tablo-2’ de belirtildiği gibi 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.<sup>18</sup>

Spinal Musküler Atrofi (SMA): SMA’lar ön boynuz hücrelerinin ve bazı alt tiplerinde bulber motor nöronların dejenerasyonunun neden olduğu bir grup

bozukluktur. Hemen hemen olguların tümü genetik olarak 5. Kromozomdaki survival motor nöron geninin (SMN) homozigot delesyonlarına bağlı ve çoğunlukla otozomal resesif geçişlidir. Geleneksel olarak SMA, başlangıç yaşına göre sınıflandırılır; SMA tip 1 (infantil SMA ya da Werdnig -Hoffman sendromu), SMA tip 2 (ara form SMA), SMA tip 3 (juvenil SMA ya da Kugelberg-VVelder hastalığı) ve SMA tip 4 (erişkin başlangıçlı SMA, psödomiyopatik SMA). Infantil ve juvenil SMA'nın insidansı, genel popülasyondaki 1/35 gen sıklığı ile 1/6000 olarak hesaplanır. Bebek ölümlerinin en sık genetik nedenini SMA oluşturur. Gerçek erişkin başlangıçlı tipi 0.32/100.000'lik bir prevalansla tüm SMA olgularının olasılıkla %10'unundan daha azını oluşturur. Yirmi yaş ile kırklı yaşların sonlarına doğru da başlayabilse de ortalama başlangıç yaşı otuzların ortalarıdır.<sup>19</sup>

SMA tip 2'nin bulgu ve belirtileri genellikle 6-18 ay arasında dolar. Sıklıkla üst ekstremitelerde güçsüzlüğünden daha belirgin olan alt ekstremitelerde güçsüzlüğü ile birlikte motor gelişim gecikmesi nörolojik bozukluğun ilk ipucudur. Polimiyoklonusa bağlı ince bir el tremoru tanının akla gelmesini sağlar. Güçsüzlüğün paterni, dağılımı ve ilerlemesi SMA tip 1'dekine benzer ama tip 2 hastalık çok daha hafiftir ve ilerleme daha yavaştır. Çocukların çoğu bir süre sonra yuvarlanabilir ve desteksiz oturabilirler ama nadiren bağımsız olarak yürüyebilirler. Gövde kaslarının güçsüzlüğü, oturur pozisyonda karakteristik bir kifoza neden olur. Omuz güçsüzlüğü yüzünden daha ileri immobilizasyon ve tekerlekli sandalyeye bağımlılık gelişir. Daha sonra kalça ve diz kontraktürleri, yumru ayak deformitesi, ağır skolyoz ve kalça dislokasyonu gelişir. Uzun süreli prognoz belirgin şekilde değişkenlik gösterir. Bazı hastalar solunum yetmezliği yüzünden çocukluk çağında ölür ama diğer çoğu hasta üçüncü ya da dördüncü dekata dek yaşar. SMA tip 2'den farklı olan bir başka çocukluk çağı başlangıçlı SMA formu; Fazio-Londe hastalığıdır. Bu hastalık, çocukluk çağının sporadik, otozomal dominant ya da otozomal resesif olabilen ilerleyici fasyal ve bulber palsinin eşlik ettiği SMA formudur. Etkilenen çocuklar doğumda normaldir. Genellikle ekstraoküler hareketler normaldir. Motor nöron etkilenme bulgularının ya çok az olduğu ya da olmadığı bir progresif bulber paralizi (PBP) tablosudur. Hastalarda sonuçta solunum yetmezliği gelişir. Ayırıcı tanıda yapısal bir beyin

sapı lezyonu, miyastenia gravis ve Guillain-Barre sendromunun Miller-Fisher varyantı yer alır. Kesin tanı prognoz ve tedavi için önemlidir.<sup>19</sup>

Brown-Vialetto-Van Laere Sendromu (BVVL), progresif ciddi iki yanlı sensorinöral sağırlığa eşlik eden, erken başlangıçlı progresif bulber ve spinal bir ALS formudur. Nadir bir hastalıktır. OD, otozomal resesif (OR), X'e bağılı ya da sporadik olabilir. 2.dekatta ve kadınlarda sık görülür. Yedi, dokuz, onikinci kafa çiftlerinin tutulumu ve epilepsi eşlik eder. Bulber alan ve üst ekstremitte tutulumuna neden olacak şekilde AMN kaybı sıklıkla bulunurken; ÜMN tutulumuna daha az rastlanır. Duysal sinir aksiyon potansiyellerinde kayıp görülür. Madras Tipi MNH (Jüvenil ALS), güney Hindistanda tanımlanmıştır. 25 yaş altında, sağırlık, ÜMN ve AMN bulguları, Yedi, dokuz, onikinci kafa çiftlerinin tutulumu ile seyreder. Duyu normaldir. Asimetrik üst ekstremitte başlangıçlı olup; takiben kontrilateral bacak tutulumu eklenir. BVVL sendromuna göre, ailevi özelliği daha azdır. Progresyonu yavaştır. Babinski refleksinin varlığı % 65 oranında görülür.<sup>19</sup> Spinal Musküler Atrofi Tip 3, Juvenil Form (Kugelberg-Welander Hastalığı). SMA'nın juvenil formu tipik olarak 18. aydan sonra (genellikle 3-15 yaş arasında) ve yürümede güçlük şeklinde başlar. Başlangıcı 3 yaşından önce olan hastalar SMA tip 3a, 3 yaşından sonra olanlar ise SMA tip 3b şeklinde sınıflandırılır. Bozukluk, ekstremitte-kuşak musküler distrofilere benzer bir görünüme sahiptir. Kalça kuşağı kaslarındaki güçsüzlük ilerledikçe lomber lordozdaki artış yüzünden çocukta, ileri doğru çıkmış bir karın ile birlikte ördekvari (Trendelenburg) bir yürüyüş gelişir. Merdiven çıkma zordur. Güçsüzlük ilerledikçe, hasta zeminde sırtüstü yatar pozisyondan ayağa kalkmak için Govers manevrası kullanmaya başlar. Baldır kaslarında bazen psödohipertrofi bildirilse de bu, uyluk kaslarına oranla baldır kaslarının görece korunmasından kaynaklanan bir yanılsama olabilir. Sonunda boyun, omuz ve kollarda güçsüzlük ve atrofi gelişir. SMA tip 2' e benzer şekilde, alt ekstremitelerdeki güçsüzlük hemen her zaman üst ekstremitelerdekinden daha ağırdır. Fasikülasyonlar SMA tip 1 ve 2'den daha belirgindir. İnce bir aksiyon tremoru yaygın şekilde görülür. Refleksler her zaman azalmıştır ya da alınmaz. Duyusal muayene normaldir. SMA tip 3'ün klinik gidişi yavaş ilerleyici ekstremitte-kuşak güçsüzlük şeklindedir ama yıllar süren stabil bir dönem olabilir. Özürlülüğün son aşamasını tahmin etmek zordur ama başlangıcın 2

yaşından sonra olduğu hastaların beşinci dekatta yürüyebilir durumda olmaları da olasıdır.<sup>19</sup>

Spinal Musküler Atrofi Tip 4'te otozomal resesif geçişli erişkin başlangıçlı olguların çoğunda proksimal kasların etkilenmesi ön plandadır. Karakteristik tablo yürüme, merdiven çıkma ve sandalyeden ya da yerden doğrulma güçlüğüne neden olan yavaş ilerleyici bir ekstremitte-kuşak güçsüzlüğü şeklindedir. Fasikülasyonlar önemli bir bulgudur ve hastaların %75'inde görülür. Kuadriseps kas güçsüzlüğü sıklıkla belirgin bir özelliktir. Kas krampları görülsede belirgin değildir. Bulber bulgular, skolyoz gibi kemik deformiteleri ve solunum güçlüğü nadiren görülür. Birçok olgu, eski bir terim olan psödomiyopatik SMA ya neden olacak şekilde ekstremitte-kuşak musküler distrofilerdeki güçsüzlük dağılımına sahiptir. Otozomal dominant erişkin başlangıçlı SMA 1 (Finkel tipi SMA olarak da bilinir) birçok olgu, yukarıda tanımlanan resesif forma klinik olarak benzer. Finkel-Tip SMA kollardan önce bacakların tutulduğu, proksimal ağırlıklı ve yavaş ilerleyici bir şekilde genellikle üçüncü dekatta başlar. Hastaların çoğu, klinik başlangıçtan sonra dekatlar boyunca yürüyebilir durumda kalır. Erişkin başlangıçlı Finkel tip SMA'ya neden olan ve vezikül transport proteini VAPB'yi etkileyen, otozomal dominant yeni bir mutasyon tanımlanmıştır. Bu mutasyona sahip bazı hastaların SMA'dan çok ALS'nin klinik bulgularını geliştirmeleri de ilginçtir.<sup>20</sup>

Çok yeni olarak erişkin başlangıçlı SMA'nın yeni bir sınıfı ortaya çıkmıştır ve yavaş ilerleyici musküler atrofının proksimal paterninden çok distal bir paterni belirtmek için SMA tip 5 olarak tanımlanır. Otozomal dominant, otozomal resesif ve X'e bağlı çeşitli kalıtım paternleri gözlenmiştir. Bazı olgularda herhangi bir açık kalıtım paterni yoktur. Distal ağırlıklı erişkin başlangıçlı SMA ve Charcot-Marie-Tooth (CMT)'un bazı nöronal formları hem klinik, hem de genetik olarak üst üste binmiş görünmektedirler. Heterojen bir grup olan herediter motor nöronopati tip 5 gibi motor ağırlıklı CMT varyantları distal ekstremitte kaslarını etkileyen yavaş ilerleyici AMN ağırlıklı bir bozukluk şeklindedir. Örneğin; dünyada çok sayıda ailede glisil-tRNA sentetaz (**GARS**) geninde mutasyonlar tanımlanmıştır. Herhangi bir proksimal güçsüzlük ya da duysal bulgu olmaksızın, genellikle hastaların intrinsik el kaslarında (özellikle tenar kasları tercih eden) çok yavaş ilerleyen simetrik ya da asimetrik kas güçsüzlüğü,



beceriksizlik ve atrofi vardır. Fonksiyonel özürlülük çok azdır.<sup>21</sup> Aksonal transportta önemli bir mikrotübül protein olan dinaktin geninin p150 subunitindeki mutasyonlar da tenar kasları tercih eden bir başka distal ağırlıklı atrofik bozukluğa neden olur. GARS ilişkili bozukluktan farklı olarak yüz ve vokal kord tutulumu görülebilir.<sup>22</sup>

Kennedy Hastalığı (X'e Bağlı Resesif Bulbospinal Nöronopati); Kennedy ve ark. 1968'de bulber tutulum ve jinekomastili yeni bir X'e bağlı resesif SMA formu bildirmişlerdir. Primer patolojinin AMN'larda olduğu düşünülmüştür. Ancak daha sonra duyu sistem etkilenmesi olduğu da anlaşılmıştır. Bu nedenle bulbospinal nöronopati terimi kullanılmaktadır. Moleküler genetik araştırmalar Kennedy hastalığının bir trinükleotid tekrar hastalığı olduğunu göstermiştir. Nadir olmasına karşın erişkin başlangıçlı SMA'dan daha sık görülür. Kennedy hastalığı klinik olarak ALS ile kolayca karışabilir ve bu yüzden hastalığın tanınması ALS'den çok daha iyi bir prognoza sahip olduğu için önemlidir.<sup>23</sup>

Progressif Bulber Paralizi (PBP); bu hastalarda klinik bulgular bulber kaslardan başlar. Birkaç aylık bir süreçte ortaya çıkan dizartri, disfaji ve kilo kaybı yakınmaları siktir. Total anartri ortaya çıkabilir. Bu hastalar nadiren de solunum yetmezliği ile prezente olabilirler. Konuşma sıklıkla yavaş ve spastiktir. Dilde atrofi ve fasikülasyonların yanı sıra canlı çene ve gag refleksleri gözlenebilir. Bulbofasial kas güçsüzlüğüne bağlı aşırı salya akmasını önlemek için sürekli ellerinde mendil taşımaları bu hastalar için karakteristiktir ve bu hareket "mendil işareti" olarak tanımlanmıştır. Bazı olgularda hastalık ekstremitte tutulumunun eklenmesi klinik olarak ALS'ye dönüşmekte, bazı olguların ise postmortem incelemelerinde klasik ALS patolojisi gözlenmektedir.<sup>24</sup>

Progressif Musküler Atrofi(PMA): İlk kez 1850'de Aran tarafından tanımlanan PMA, hastalık süresince sadece AMN'ları tutan bir hastalıktır ve erişkin başlangıçlı tüm motor nöron hastalıklarının yaklaşık %8'ini oluşturur. PMA, her ne kadar her iki cinsi etkilese de, erkekler kadınlardan hafifçe daha sık etkilenir. PMA'nın başlama yaşı ALS'dekinden yaklaşık bir dekat daha erkendir ve hastalık daha yavaş ilerler. Bu nedenle ortalama yaşam süresi belirgin şekilde daha uzundur. Hastalığın ortalama süresi, bir seride 159 aydır ve başka bir çalışmada 5 yıllık yaşam şansı PMA'da %63,7, ALS'de %36,8 olarak bildirilmiştir. Ek kortikospinal traktus patolojisi bulguları olan PMA'nın bir

alt grubu daha hızlı ilerler. Çok uzun süreli ALS olgularının çoğu PMA varyantıdır.<sup>25-26</sup>

PMA'nın bağımsız bir hastalık mı olduğu yoksa ALS spektrumunun bir ucunumu yansıttığı sorgulanmaktadır. Bununla birlikte sporadik PMA'da piramidal traktus patolojisinin bulunması ve bazı FALS (familial amiyotrofik lateral sklerozis) olgularının hızlı ilerleyici PMA şeklinde görülebildiğinin anlaşılması, PMA'nın gerçekte bir ALS varyantı olduğunun tanımlanması PMA'nın gerçekte bir ALS varyantı olduğu sonucunu desteklemektedir.<sup>27</sup> Ayrıca tek hacim (single-voxel) manyetik rezonans spektroskopisi ve transkranyal manyetik stimülasyonla yapılan bir çalışmada, 30 olgulu bir PMA serisinin %63 kadarında ÜMN etkilenme bulguları saptanmıştır.<sup>28</sup> ALS ile benzerlikler olsa da PMA El Escorial kriterlerine dahil edilmemiştir. Klinik hasta bakımı açısından PMA'nın ALS ile özdeş olduğu düşünülebilir. Tüm klinik gidiş boyunca PMA'nın bulgu ve belirtileri AMN tipindedir. Hastalığın başlangıcından itibaren 3 yıl içinde (bazı gruplara göre 4 yıl) ÜMN tutulumu gelişmemişse bundan sonra da olmayacağı genel olarak kabul edilir. En sık olarak komşu diğer kaslara yavaş bir yayılım şeklinde, distal ekstremitelerin fokal, asimetric kas güçsüzlüğü görülür. Güçsüzlük ve kas atrofisi tümüyle AMN tipindedir ve eninde sonunda hem üst, hem de alt ekstremiteleri etkiler. Proksimal güçsüzlüğün distal güçsüzlüğe göre ön planda olması daha nadirdir. Sonunda solunum ve bulbar etkilenme gelişse de klasik spinal ALS'deki gibi erken bir bulgu değildir.<sup>24</sup>

### **Amyotrofik Lateral Skleroz**

ALS, asıl olarak motor korteks, beyin sapı ve spinal korddaki motor nöron hücre popülasyonunu etkileyen, etiyolojisi belirsiz nörodejeneratif bir bozukluktur. Hastalık ilerleyicidir ve hastaların çoğu sonunda solunum yetmezliğinden kaybedilir. İlk ayrıntılı tanımlama 1869'da Jean Martin Charcot tarafından yapılmıştır. Jean Martin Charcot, hem ÜMN'ler, hem de AMN'ler etkileyen bir bozukluk olan "La sclérose latérale amyotrophique" in klinik ve patolojik bulgularını tartışmıştır.<sup>29</sup> ALS, Charcot hastalığı, motor nöron hastalığı ve Birleşik Devletler'de 1930'lann sonlarında ALS tanısı alan ve beyzbolun "Demir Atı" olarak bilinen Lou Gehrig'in hastalığı gibi bir çok başka isimle de tanınır. Dünya Nöroloji Federasyonu'nun Nöromusküler Hastalıklar Araştırma Grubu, ALS'yi nedeni tanımlanmamış bir motor nöron hastalığı şeklinde

sınıflandırdı ve bazı varyantlarını tanımladı. PLS ve PBP bu grupta yer alırken PMA'nın, ALS'nin bir varyantı olduğu düşünülmektedir. Bazı hastalar ÜMN ve AMN bulgularının klasik kombinasyonu şeklinde bulunur. Diğer hastalar ise ÜMN başlangıçlı, AMN başlangıçlı ya da bulber başlangıçlıdır. ALS'nin %5-10'u sporadik olmaktan çok, en sık kalıtım paterni otozomal dominant olan familial olgulardır. Bu yüzden SALS ve FALS terimleri kullanılır. Western Pasifik ALS-parkinsonizm-demans kompleksi (PDC) ve juvenil ALS gibi az sayıdaki farklı durumlar da ALS'ninkine benzeyen fenotipik özellikler taşır. Western Pasifik formunda olmayan ALS'nin insidans ve prevalans oranları tüm dünyada sürpriz şekilde benzerdir. İnsidans 0.86-2.4/100.000 (Birleşik Devletler'de 2/100.000) ve prevalans yaklaşık 6/100.000'dir. Sporadik spinal ALS'de erkekler 1,2-1,4/1 oranında kadınlardan daha sık etkilenirler. Bununla birlikte bazı klinik yayınlar bulber başlangıçlı tipte hafif bir kadın hakimiyeti olduğunu ve hastalığın familial formlarında cins hakimiyetine ait herhangi bir tutarlı patern olmadığını göstermiştir. ALS'nin ikinci dekat gibi hayatın erken döneminde ortaya çıkabildiği bildirilmişse de çeşitli çalışmaların son analizlerinde insidansın 65-74 yaşları arasında pik yaptığı ortaya konulmuştur.<sup>30</sup> Semptomların başlamasından ölüme dek geçen ortalama hastalık süresi yaklaşık 3 yıldır ama hastaların yaklaşık beşte biri 5 yıla kadar ve onda biri ise 10 yıla dek yaşamını sürdürür.<sup>25-26</sup>

Hiçbir spesifik çevresel, mesleki ya da fiziksel etmen ALS'de risk artışı ile kesin bir bağlantıya sahip değildir. Kronik manyetik alana maruz kalma, yüksek düzeyde fizik aktivite, diyetle yüksek miktarlarda glutamat alımı, çevresel toksinler, sigara içme ve İran Körfez Savaşı'na katılma gibi faktörler bu konuda araştırılmıştır. Selenyum, alüminyum, demir, manganez, bakır, çinko, kadmiyum ve kurşun gibi çevresel eser elementlerin çokluğu ALS'nin potansiyel nedenleri olarak değerlendirilir ama bunlardan herhangi birinin ALS patogene-zinde önemli bir rol oynadığına dair inandırıcı bir kanıt yoktur.<sup>25-26</sup>

### **Belirti ve Bulgular**

ALS'li hastaların bir bölümünde yakınma ve belirtiler bulber bölgeden, diğer bir bölümünde ise başka anatomik bölgelerden başlar. Bulber başlangıçlı ALS formuna progresif bulber felç (palsy) (PBP), diğer anatomik lokalizasyonlardan başlayana ise progresif müsküler atrofi (PMA) de denir.

Motor nöron hastalığında kas güçsüzlüğü genellikle fokal bir alanda başlar ve başka bir bölgeyi etkilemeden önce ilk olarak aynı bölgedeki komşu kaslara yayılır. Kas güçsüzlüğü daha sık olarak üst ekstremitelerde başlar. Ancak %25'inde bulber kaslardan başlar.<sup>31</sup>

Bir çok hastada ilk göze çarpan bulgu lokal zaaf ve atrofidir. Hastalığın başlangıcında bazı hastalar özellikle gece belirgin olan kramplardan yakınır. Kramplara fasikülasyonlar da eşlik edebilir. Fasikülasyonlar tek ya da birkaç kas grubuna lokalize olabileceği gibi tek bir ekstremitayı etkileyebilir, tüm vücuda yayılabilir.<sup>32</sup>

Bulber başlangıçlı hastalarda ilk yakınma genellikle dizartridir, daha nadir olarak da disfajidir. Bulber tutulumda alt fasyal zaafın da katkıda bulunduğu nazone bir konuşma ve spastik dizartri karışımının, yani alt ve üst motor nöron tutulumunun bulguları göze çarpar. Hastanın ilk fark ettiği ve dile getirdiği yakınma 'ses değişikliği' dir. Bu tabloya aynı anda başlayan taraf zaafı eşlik edebilir ya da bulber belirti ve bulguların başlamasından aylar sonra da taraf zaafı ortaya çıkabilir. Dilde zaaf ve atrofi, fasikülasyonların özellikle dil ağız içindeyken gözlenmesi, boyun fleksiyon zaafı tanı koyulmasında yardımcı olan önemli bulgulardandır.<sup>31-32</sup> Orbikularis oris zaafına bağlı ağız kapama güçlüğü, yumuşak damak fonasyonla iyi kalkmasa bile farenks refleksinin kaybolmaması genellikle sık görülen belirtilerdir. Ayrıca çene refleksinin varlığı da araştırılmalıdır. Solunum kaslarının tutulumu bulber başlangıçlı ALS' de değişkendir. Üstte sözü edilen alt fasyal tutulumun sonucu olarak ağız kapamadaki zaaf nedeniyle hastaların vital kapasitelerinin değerlendirilmesi sağlıklı bir şekilde yapılamayabilir. Taraflardan başlayan ALS'de adından da anlaşılacağı gibi kol ya da bacaklarda, genellikle asimetric olan zaaf ve atrofi ortaya çıkar.<sup>32</sup>

Kas krampları motor nöron hastalığında en sık görülen belirtilerden biridir ve sıklıkla semptomların başlamasından birkaç ay önce ortaya çıkar. Kas krampları; uyluk, karın, sırt ya da dil gibi alışılmadık kaslarda ortaya çıkar. Sıklıkla hızlı kilo kaybı vardır. Kilo kaybı, gerçekte sadece düşük kalori alımından değil, aynı zamanda MNH kaşeksisine de bağlı olabilmektedir. Kas kütleindeki ağır kayıp, eklemler ve komşu bağ dokusunu anormal mekanik streslere maruz bırakarak eklem deformitelerine, eklem kontraktürlerine, ağrılı omuza ve bursitine neden olabilir. Motor nöron hastalığında yaygın olarak

hipoksi ve hipopneye bağlı olarak uyku bozuklukları da görülebilmektedir, bu durum gündüz uyuklamalarına, sabah baş ağrılarına ve yorgunlukta artışa neden olur. Hastalık ilerledikçe motor fonksiyonda ileri derecede bozulma olur. Gün içinde yorgunluk, uyku kalitesinde bozulma, affekt labilitesi gelişir ve bu durumu depresyondan ayırt etmek son derece güç bir hal alır. Ancak depresyonun farkına varılması yaşamsal açıdan oldukça önemlidir. Motor nöron hastalığında depresyon sadece yaşam kalitesini etkilemekle kalmayıp aynı zamanda yaşam süresini de kısaltan, sık görülen ama az tanınan ve ihmal edilen bir sorundur.<sup>33-</sup>  
<sup>34</sup> Zaman içinde kranial sinir tutulumu da tabloya eklenir. Hastaların %10-15 kadarı hastalığın son evresine kadar bir miktar dizartri ve disfajileri olsa da konuşma yetilerini kaybetmezler. Buna karşılık erken evrede solunum yetmezliği gelişen hastalar da görülebilmektedir. Bazı hastalar uzun bir süre, tanı açısından zorluk yaratabilecek, üst motor nöron bulguları olmaksızın sadece taraf zaafı ve atrofiyle kendini gösteren klinik özellikler sergileyebilirler (psödo-polinevritik form). Bu durumda en iyi tutum ayırıcı tanıda yer alan hastalıkları dışladıktan sonra klinik izlemdir. Primer lateral skleroz (PLS) ilerleyici üst motor nöron tutulumuyla giden bir tablodur. Bu tür bir klinik formda başlayabilen ALS tabloları olabileceğinden tanı açısından şaşırtıcı olabilir. Genel eğilim 3 yıl PLS tablosuyla giden durumda bu tanıda karar kılmaktır. PLS'nin prognozu ALS ye göre çok daha iyidir. ALS'de okülomotor tutulum, sfinkter kusuru, otonomik ve duysal belirtiler genellikle görülmez. Kognitif tutulum hastalığın başlangıcında rastlanan bir özellik olmamasına rağmen ALS-demans sendromunda (tüm ALS hastalarının %5'i) demans önde giden bir bulgudur.<sup>33-34</sup>

MNH tanısı için, hem ÜMN hem de AMN tutulumu görülmekle birlikte; hastaların bir kısmında başlangıçta sadece ÜMN tutulum bulguları, bir kısmında ise AMN tutulum bulguları ön planda izlenir. Bu hastalarda ÜMN ve AMN tutulumuna bağlı görülebilecek bulgular tablo-3'te gösterilmiştir.<sup>15-19</sup>

**Tablo 3.** “ÜMN ve AMN disfonksiyonunda belirti ve bulgular”

<b>BULGU</b>	<b>ÜMN</b>	<b>AMN</b>
Kas Gücü	Azalır	Azalır
Atrofi	Yok	Var
Tendon Refleksleri	Artar	Değişmez yada hafifçe azalır
Patolojik Refleks (Babinski, Hoffmann gibi)	Pozitif	Negatif
Sipastisite	Var	Yok
Fasikilasyon, Fibrilasyon	Yok	Var
Elektromyografi	Normal	Denervasyon bulguları

Tüm bu gözlemler motor nöron hastalığında kısa bir prelinik faz olduğunu desteklemektedir. Bununla birlikte klinik faz ortaya çıktığında, zaman içinde motor fonksiyonlarda genel olarak lineer bir azalma olduğu görülür. Hastalık yayılımının karakteristik bir paterni vardır. Hastalık bir ekstremiteye, daha sonra ipsilateral alt ekstremiteye, karşı alt ekstremiteye ve son olarak bulber bölgeye yayılır. Alt ekstremitte başlangıçlı tip, sıklıkla yine en son bulber bölgenin etkilendiği benzer bir patern izler. Bulber başlangıçlı motor nöron hastalarında klinik ilk olarak torasik miyotomlara yayılım ile birlikte üst ekstremitte distallerine ve daha sonra alt ekstremitelere yayılım şeklinde görülür. Bu patern rostral-kaudal bir etkilenmenin, kaudal-rostral bir yayılımından daha hızlı olduğunu düşündürür. Hastalık seyri sırasında geçici düzelmeler, platolar ya da ani kötüleşmeler olabilir ama spontan düzelmeler oldukça nadirdir.<sup>35</sup>

ALS, olguların %65-80'inde, distal kas güçsüzlüğü ile baslarken; %20- 25 olguda, yutma güçlüğü veya ses kısıklığı ile bulber tutulum ile başlamaktadır. ALS'nin bu fokal başlangıç gösterme eğilimi, erken tanıyı güçleştirmektedir. Erken dönem semptomları tablo 4'te gösterilmiştir.<sup>12-15-16-36</sup>

**Tablo 4.** “Literatürde ALS’de erken dönem semptomlar”

	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
Ekstremitte 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 olgularının %35’i üst ekstremitte tutulumu ile %40’ı ise alt ekstremitte tutulumu ile başlamaktadır. Üst ekstremitte tutulumu ile başlayanlarda yakınmalar; anahtar kullanamama, şişe kapağı açamama ya da kalem tutamama şeklinde distal tutulum ya da “donmuş omuza benzer” şekilde proksimal üst ekstremitte tutulumu şeklindedir. Alt ekstremitte tutulumu ile başlayanlarda ise yakınmalar, düşük ayak şeklinde distal ya da sandalyeden kalkma güçlüğü şeklinde proksimal alt ekstremitte tutulumu şeklindedir. Nadiren hastalar, spastisite, bacaklarda katılık ve fleksör spazm tarif ederek başvururlar.<sup>12-16-36</sup>

Ekstremitte başlangıçlı olgularda, ilk etkilenen bölge, yüksek oranda sağ kol olarak tanımlanmıştır. Bu durumun fiziksel aktivite ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Yayılım paterni, örneğin servikal başlangıç varsa, önce kontralateral kola, sonra ipsilateral bacağa ve takiben kontralateral bacağa yayılma niteliğindedir. Zaman içerisinde, yürüme güçlüğü, el ve ayakların kullanılmasında güçlük, konuşma zorlukları klinik tabloya eklenir.<sup>15-16</sup>

ALS son döneminde 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.<sup>15-16</sup> Entelektüel fonksiyonlar genellikle normaldir. Göz hareketlerini kontrol eden çizgili kaslar, cilt duyusunu 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.<sup>15-16</sup>

### **Tanı kriterleri**

Üst ve alt motor nöron tutulumu bulgularının birlikte bulunması ALS'nin klinik özelliğidir. Çağımızda teknolojinin sunduğu birçok olanağa rağmen ALS tanısının klinik ve kliniği destekleyen elektrofizyolojik bulguların bir araya gelmesiyle mümkün olduğunu söylemek yanlış değildir. İyi bir klinisyen hastalık öyküsü ve nörolojik muayeneyle hastalığın tanısını koyabilir. ENMG'nin de yine hastalık öyküsü ve klinik muayene ışığında yapılması son derece önemlidir. Ayırıcı tanıda yer alan diğer hastalıklar için gerekli laboratuvar yöntemlerine başvurulması da gereklidir. Bunlardan ilerde söz edilecektir. İlk kez 1990 da ALS için tanı kriterleri oluşturulmuştur. El Escorial Kriterleri (Madrid yakınlarında toplantının yapıldığı yere atfen) adı verilen bu kriterlere son hali 2000 yılında verilmiştir. Hastaları El Escorial Kriterlerinde yer alan kategorilere göre değerlendirmek, günlük klinik uygulamada pratik olmasa bile, daha çok çalışma ve araştırmalar için bir fikir birliği sağlanması açısından önemlidir. Bu kriterler aşağıda tablo 5'te sunulmuştur.<sup>37</sup>



**Tablo 5. Gözden geçirilmiş El Escorial tanı kriterleri**

**ALS tanısı için gerekli olanlar:**

A:1 Klinik, elektrofizyolojik veya histopatolojik olarak alt motor nöron tutulumunun kanıtlanması

A:2 Klinik muayene ile üst motor nöron tutulumunun kanıtlanması

A:3 Öykü veya muayene ile belirti ve bulguların bir vücut bölgesi içinde ya da diğer bölgelere ilerleyici özellikte yayılması

**Olmaması gerekenler:**

B:1 Alt motor nöron ve/veya üst motor nöron tutulumunu açıklayabilecek başka bir hastalığı telkin eden elektrofizyolojik ve histopatolojik veriler

B:2 Var olan klinik ve elektrofizyolojik bulguları görüntüleme yöntemleriyle açıklayabilecek veriler

Bu ilkeler çerçevesinde;

***Kesin ALS***

- Üç bölgede üst ve alt motor nöron bulguları

***Olası ALS***

- İki bölgede üst ve alt motor nöron bulgularıyla birlikte en azından bazı üst motor nöron tutulumu bulgularının alt motor nöron tutulumu bulgularının daha üstünde yer alması

***Olası ALS-Laboratuvar destekli***

- Bir ya da birden çok üst motor nöron tutulumu bulgusu ve EMG ile en az iki bölgede alt motor nöron bulgusuna rastlanması

***Mümkün ALS***

- Bir bölgede üst ve alt motor nöron bulgularının birlikte olması,
- İki ya da daha çok bölgede üst motor nöron bulgularının olması veya

Üst motor nöron bulgularının alt motor nöron bulgularının üstünde yer almaksızın, iki bölgede üst ve alt motor nöron bulgularının olması

## **Motor Nöron Hastalığında Prognoz**

Klinik başlangıcından itibaren %22'lik ortalama 5 yıllık yaşam oranı (kabaca 1/5) ve %9.4'lük 10 yıllık yaşam oranı (kabaca 1/10) ile ALS'nin ortalama süresi 22-52 ay ve ortalama süresi 23-43 ay arasında değişir.<sup>25</sup> Hastalığın 65 yaşından sonra başlaması, başlangıç ile tanı arasındaki sürenin kısa olması (daha agresif bir tablo ile korele), hızlı progresyon, düşük vücut kütle indeksi, frontotemporal demans-ALS tablosunun varlığı, başlangıçta dispne olması ve pulmoner fonksiyonda hızlı azalma, ALS'de kötü prognoz göstergeleridir. PLS ve PMA genellikle daha iyi bir prognozu düşündürür. Bunun yanı sıra psödonöritik tablo, Mills'in hemiplejik varyantı ve fıçıldaki adam varyantı gibi diğer bazı klinik alt tipler ALS'den daha iyi bir prognozla sahip olabileceği gibi daha kötü prognozlu da olabilir. Bulber başlangıçlı ALS'ye ait veriler değişkendir ama ortalama yaşam süresi 12-26 ay arasındadır. Psikolojik destek alan hastalarla 46 aydan daha uzun yaşayanlarda prognoz daha iyidir.<sup>38</sup>

Sinir iletim çalışmalarında normal duysal potansiyelleri olan ama düşük amplitüdü birleşik kas aksiyon potansiyellerine (BKAP) sahip olan hastaların (jeneralize düşük motor-normal duysal patern) kötü prognozla sahip oldukları düşünülmektedir. Solunum yetmezliğine bağlı bikarbonat birikimini gösterdiği için, düşük serum klorür düzeylerine sahip hastalar, solunum desteği olmadan kısa süre yaşarlar.<sup>38</sup>

## **Ayırıcı Tanı**

ALS'nin ayırıcı tanısında yer alan başlıca klinik tablo ve sendromlar tablo 6'da yer almaktadır.<sup>1</sup>

**Tablo. 6** ALS'nin ayırıcı tanısında yer alan klinik tablo ve sendromlar.

<b>Klinik tablo/sendrom</b>	<b>Bulgular / ayırıcı tanı</b>
Kafa tabanı-Kranyoservikal bileşke lezyonları	Bulber tutulum+uzun traktus bulguları (MR ve/veya BT ile ayırıcı tanı yapılır)
Servikal miyelopati	İlerleyici zaaf+asimetrik AMN bulguları (Radiküler tipte ağrı, bulber tutulum yoktur MR da spinal+ kök basısı bulguları olur-en çok bu tablo ile karışır)
Sirengomiyeli	ÜMN+AMN bulguları (Spinal MR'la tanı konur, ALS'den ayrılır)
İnklüzyon cisim miyoziti	İlerleyici zaaf+bulber bulgular+solunum kaslarının tutulumuna bağlı solunum yetmezliği (EMG+kas biyopsisiyle ayırıcı tanı yapılır)
Kramp/fasikülasyon/miyokimi sendromları	Kramplar, bazı durumlarda zaafın da eşlik ettiği fasikülasyon ve kasılmalar , Isaac's sendromu (EMG ve VGKC antikoları ile tanı konur)
Multifokal motor nöropati	Fokal asimetrik başlar, sadece AMN bulguları (EMG de motor sinirlerde ileti bloğu, IVIg ile tedaviye yanıt verir)
Kennedy Hastalığı (X'e bağlı bulbo-spinal atrofi)	Erkekleri tutar, yavaş ilerleyici bulber+taraf zaafi (Aile öyküsü + hafif duysal nöropati+genetik test-CAG tekrar artışı - ile tanı konur)

**Kısaltmalar:** ÜMN üst motor nöron, AMN alt motor nöron, MR manyetik rezonans, VGKC voltaja bağlı potasyum kanalı.

Tablo 6'da belirtilen hastalıklar dışında yer alan ALS'yi taklit edebilecek ya da ALS ile karışabilecek daha nadir olarak gündeme gelen fakat literatürde yer alan bazı klinik tablolardan da söz etmek gerekmektedir. İnfeksiyona ya da başka etyolojik faktörlere bağlı bu hastalıklardan bazıları ilaçla tedaviye cevap verdiği için hastanın klinik tutulumuna, laboratuvar bulgularına göre ayırıcı tanıda yer almalıdır. Bunlardan başlıcaları HTLV1 miyelopatisi, HIV infeksiyonu, poliomyelit, Lyme hastalığı ve kansere bağlı durumlardır. HTLV1 miyelopatisinde bilindiği gibi yavaş ilerleyici, sfinkter kusurunun da eşlik ettiği spastik paraparezi ortaya çıkmaktadır. Nadir olarak ALS'ye benzer bir tabloya neden olduğu da yazılmıştır. Bu tabloda dil ve ekstremitelerde fasikülasyon ve

atrofi, piramidal sendrom, ENMG'de yaygın denervasyon bulguları bulunur. Sfinkter kusurunun da eşlik ettiği bu klinik özelliklere sahip 2 hastada yapılan otopside ALS'ye özgü histopatolojik bulgulardan çok inflamasyona rastlanmıştır<sup>1</sup>

ALS ile arasında ilişki kurulan diğer infeksiyöz durum HIV ile olmaktadır. HIV enfeksiyonu ve ALS sendromu olan bir hastanın antiviral tedaviye cevap verdiği görülmüştür. Buna rağmen HIV'in ALS'ye benzer tablolarda patojenik faktör olduğunu söylemek için elde kanıt yoktur. Bununla birlikte HIV enfeksiyonu açısından risk grubunda olan ALS'li hastalarda HIV serolojisine bakılmalıdır. Polio enfeksiyonu aşısına rağmen halen dünyada en sık rastlanan motor nöron hastalığıdır. Poliodan yıllar sonra ortaya çıkan, stabil giden ön boynuz hastalığının kötüleşmesiyle karakterize post-polio sendromu ALS ile karışabilir. Hastanın öz geçmişindeki polio öyküsü, çok yavaş progresyon, ayrıca ÜMN bulgularının bulunmaması ile ALS den ayrılır.<sup>1</sup>

Lyme hastalığının ilerleyici motor nöron hastalığına yol açtığı bildirilmiştir. Bir olgu sunumu şeklinde sunulan tipik ALS tablosu gösteren hastanın laboratuvar bulguları çok fazla desteklemese de (BOS proteini normal, hücre yok, sadece oligoklonal bantlarda pozitiflik) Lyme hastalığı açısından endemik bir bölgede yaşadığı için Lyme'a özgü antibiyotik tedavisiyle tamamıyla düzeldiği bildirilmiştir. ALS'yi taklit edebilecek diğer tablolar paraneoplastik sendromlardır. Bazı hastalarda anti-nöronal antikörlerin varlığı da gösterilmiştir. Bunun dışında Hodgkin ve non-Hodgkin lenfoma, makroglobulinemi, miyelom ve POEMS (polinöropati, organomegali, endokrinopati, M proteini, cilt değişiklikleri)'le de birlikte bulunabileceğini gösteren olgu bildirimleri vardır. Kanseri varlığının ALS'nin ortaya çıkmasında etyolojik faktör olabileceğini kanıtlayan kesin bulgular olmasa da, kansere yönelik tedaviyle gerileyebilen ALS benzeri tablolar olduğundan, bu durum göz önünde bulundurulmalıdır.<sup>1</sup>

### **Elektrofizyolojik Değerlendirme**

ALS hastalarının değerlendirilmesinde elektrodiagnostik çalışmalar önemli bir rol oynar. Nörofizyolojik değerlendirmede elektronöromiyografi (ENMG), klinik tanıyı desteklemek ve benzer klinik tabloya yol açabilecek hastalıkların ayırt edilmesi açısından çok önemlidir. Alt motor nöron kaybının

düzenini saptamada en duyarlı laboratuvar yöntemi olan ENMG ile hem benzer kliniğe yol açabilecek diğler nöromuskuler hastalıkların dışlanması hem AMN bulgularının klinik olarak etkilenmiş kaslardaki derecesi, hem de klinik olarak bulgu olmayan bölgelerde subklinik AMN bulgularını göstermede kullanılmaktadır. Her ne kadar klinik tablonun tam olarak yerleştiği ileri olgularda klinik bulgular tanı için yeterli olabilse de, erken dönem olgularda tanı güçlüğü ortaya çıkabilir ve bu olgularda elektrofizyolojik bulgular çok önemli rol oynar.<sup>39</sup> Özellikle servikal spondilolitik miyelopati ve multifokal motor nöropati ile ayırıcı tanıda elektrofizyolojik incelemelerden yararlanılması gerekebilir.<sup>40</sup>

ALS tanısının elektrodiagnostik kriterleri ilk kez Lambert tarafından tarafından 1967 yılında tanımlanmıştır. Daha sonraki yıllarda El Escorial kriterleri kullanılmaya başlanmıştır (Tablo 5). Her iki kritere göre de iğne EMG çalışmasında AMN dejenerasyonu ile uyumlu fibrilasyon, pozitif keskin dalga ve fasikülasyon potansiyellerinin bulunması, yüksek amplitüdü motor ünite potansiyelleri izlenmesi ve seyrelmiş katılım paterni görülmesi tanı için gerekli bulunmuştur. Sinir iletim çalışmasının ise normal sınırlar içerisinde olması beklenirken, belirgin düşük amplitüdü BKAP'ları olan olgularda hafif motor sinir iletim yavaşlaması tanı ile uyumsuz olarak kabul edilmemektedir.<sup>39</sup> Dünya Nöroloji Federasyonu elektrofizyolojik kriterler olarak aktif ve devam eden denervasyonun gösterilmesini şart koşturmuştur.<sup>37</sup>

El Escorial kriterlerine göre hafif F dalga latans uzamaları ve santral motor iletim zamanı değişiklikleri de ALS tanısı ile uyumlu olarak bildirilmiştir. ALS'un nörofizyolojik değerlendirilmesinde en sık kullanılan inceleme yöntemi olan ENMG, sinir iletim çalışmaları, ardı sıra uyarım çalışması, ve iğne elektromiyografi çalışmasından oluşur. Ayrıca lif yoğunluğu, jitter değerlendirmesi, makro ENMG, kantitatif ENMG, motor ünite sayı tahmini (Motor Unit Number Estimation-MUNE) gibi yöntemler ile de AMN kaybı hakkında bilgi edinilebilir. ÜMN bulgularını gösteren elektrofizyolojik yöntemler daha kısıtlıdır ve esas olarak transkranyal manyetik stimülasyon ile motor yolların incelenmesini içermektedir. AMN tutulumunun EMG bulguları tablo 7'de gösterilmiştir.<sup>37</sup>

**Tablo.7** Alt Motor Nöron Kaybının Elektrodagnostik Bulguları

<p><b>Aktif Denervasyon Bulguları</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>-Fibrilasyon potansiyelleri</li><li>-Pozitif keskin dalgalar</li><li>-Fasikülasyon potansiyelleri</li></ul> <p><b>Kronik Denervasyon Bulguları</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>-Motor ünite aksiyon potansiyeli morfolojisi</li><li>-Artmış amplitüd</li><li>-Uzamış süre</li><li>-Artmış polifazi oranı</li></ul> <p><b>Motor Ünite İnstabilitesi</b></p> <p><b>Motor Ünite Katılımı</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>-Artmış ateşleme hızı (genellikle 10 Hz üzerinde, nadiren üst motor nöron komponenti çok belirgin olduğunda 10 Hz altında)</li><li>-Azalmış interferans paterni</li></ul>
---

**Sinir İletim Çalışması:** ALS hastasının değerlendirilmesi rutin olarak motor ve duysal sinir iletim çalışmaları ile başlar.<sup>24</sup> ALS hastalarında motor sinir iletim çalışmaları normal olabilir veya akson kaybını gösterebilir. Bu durumda BKAP amplitüdüleri düşer, distal latanslar ve sinir iletim hızları normal bulunur. Büyük ve hızlı sinir iletimi olan liflerin kaybına bağlı olarak ALS hastalarında da motor sinir iletim hızlarında da hafif azalma gözlenebilmektedir.<sup>24-41</sup> Ancak demiyelinizan hastalıklarda görüldüğü şekilde sinir iletim hızlarının normalin alt sınırının %70'inden daha fazla azalması veya F dalga latanslarının normalin üst sınırının %125'inden fazla uzaması beklenmez. ALS'de duysal sinir iletim çalışmalarının normal olması beklenir. Sinir iletim çalışmalarında esas amaç polinöropatinin dışlanmasıdır. Diffüz bir polinöropatinin ALS ile karışması çok mümkün görülememekle birlikte özellikle demiyelinizasyon ile giden motor nöropatiler (kronik enflamatuar demiyelinizan nöropati, multifokal motor nöropati) açısından dikkatli olunması gereklidir. Belirgin demiyelinizasyon veya ileti bloğu saptanması durumunda motor nöropatiler akla gelmelidir. Bu hastaların immünmodülatör tedaviden fayda görme şansı vardır.<sup>24</sup> Tüm bu çalışmalar

sirasında unutulmaması gereken bir nokta da ALS hastalarında da diyabet ve benzeri bir hastalıkla ilişkili bir nöropati eşlik edebileceğidir. Servikal ve/veya lomber spinal stenozlu hastaların sinir iletim çalışması ALS hastalarınıninki ile çok benzerlik gösterir. Her iki hastalıkta duysal sinir iletim çalışmaları normaldir, ancak spinal stenozlu hastalarda duysal semptomlar gözlenebilir ancak, lezyon dorsal kök ganglionu proksimalinde olduğu için sinir iletimleri normaldir.<sup>24</sup>

**Geç yanıtlar:** ALS'de motor nöron kaybı ortaya çıktıkça F yanıtına katılacak motor ünite sayısı azalır. Bu durumda F yanıtları persistans azalması ve F latansında minimal uzama gözlenebilir. Ayrıca ALS hastalarında görülebilen bir başka bulgu ise normalde beklenenin aksine aynı F dalgasının arka arkaya verilen uyarılar ile aynı şekilde tekrar etmesidir. Bu bulgu F yanıtını oluşturan motor ünite sayısı sınırlı olduğu için ortaya çıkmaktadır.<sup>24</sup>

**Ardı sıra Stimulasyon:** Güçsüzlük ile başvuran olgularda nöromuskuler bileşkeyi değerlendirmek açısından ardısıra uyarım teknikleri kullanılabilir. Düşük frekanslı (2-3 Hz) ardı sıra stimulasyon ile ALS hastalarında % 10'u aşmayan hafif bir dekremental yanıt gözlenebilir.<sup>24</sup>

**İğne EMG:** İğne EMG ALS tanısında kullanılan en önemli nörofizyolojik testtir. ALS hastalığının araştırılması için önerilen EMG protokolü Tablo 8'de gösterilmiştir.<sup>24</sup> Anahtar bulgu devam eden nörojenik denervasyonun gösterilmesidir. İğne EMG ile tek bir sinir veya kök ile innervasyon alanının dışına çıkan denervasyon gösterilebilir. İleri yaşlarda ortaya çıktığı takdirde ALS ile karışabilecek miyopatilerin ayrılmasında da yararlanır. İğne EMG incelemesi ilk aşamada spontan aktivite değerlendirilmesi, ardından motor ünite potansiyellerinin değerlendirilmesi ve en son da katılım paterninin değerlendirilmesi şeklindedir. Her incelenen kasta daha önceki akson kaybı (reinnervasyon) ve devam eden akson kaybına (denervasyon) bakılması gereklidir. ALS'de genellikle miyotomal tutulum görülür. Aynı miyotom ile innerve olan kasların birinde belirgin bulgu olup, bir başkası normal ise MMN gibi hastalıklar ayırıcı tanıda akla gelmelidir. ALS hastalarında klinik olarak normal olan kaslarda EMG bulgularının saptanması, tanı açısından çok değerlidir.<sup>42</sup>

ALS açısından önerilen emg protokolü aşağıda tablo 8'de gösterilmiştir.<sup>24</sup>

**Tablo 8.** İğne EMG protokolü

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

**Spontan Aktivitenin Değerlendirilmesi:** İstirahat halindeki normal kasta motor son plak bölgesi dışında aktivite görülmesi beklenmez. ALS'de denervasyon bulgusu olan anormal spontan aktiviteler, fibrilasyon potansiyelleri, pozitif keskin dalgalar ve fasikülasyon potansiyelleri belirgindir. Fasikülasyonların tek başına tanısal değeri yoktur ve pek çok farklı hastalıkta veya normal kişilerde görülebileceği için fibrilasyon potansiyelleri ve pozitif keskin dalgalar ile birlikte olmadıkça akut denervasyon bulgusu olarak kabul edilmemelidir.<sup>24</sup> Devam eden denervasyona rağmen ALS'de kompleks repetitif deşarjlar sık görülmez. Bu deşarjlar kronik hastalıklarda görüldüğü için ALS düşünülen hastalarda ortaya çıkması poliomyelit veya başka AMN tutulumu ile giden kronik motor nöron hastalıklarını düşündürmelidir.<sup>24-42</sup>

**Motor Ünite Değerlendirilmesi:** Reinnervasyon bulgusu olarak motor ünit potansiyelleri (MÜP) morfolojisinde de değişiklikler gözlenir. MÜP amplitüdlerinde artış (dev MÜP) önemli bir bulgudur. Bunun yanı sıra MÜP amplitüdlerinde ve süresinde artış da görülebilen diğer bulgulardır.<sup>24</sup>

**Katılım Paterni Değerlendirilmesi:** MÜP katılım paterninde azalma motor ünit kaybına bağlı olarak ortaya çıkar. Azalmış katılım paterni ALS'u başka kronik hastalıklardan ayırmada önemlidir. Akut denervasyon



potansiyellerinin görülebildiği bir kronik miyopati olan inklüzyon cisimciği miyopatisinde ALS'ye benzer şekilde akut ve kronik denervasyon bulguları görülebilir. Bu durumda MÜP katılım patterni tanıda yol göstericidir. Miyopatide interferans paterni normal veya erkendir, motor nöron hastalığında ise katılım paterninde azalma beklenir.<sup>24</sup>

## GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmaya Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi yerel etik kurulundan 12.03.2015 tarihinde 2015-82 sayılı onay alınarak başlandı. Çalışmamızda Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilimdalı hasta ENMG kayıt sisteminde 1 Ocak 2007 ve 31 Aralık 2014 tarihleri arasında kayıtlı olan, yapılan tarama sonucunda motor nöron hastalığı ön tanısıyla ENMG laboratuvarına başvuran 173 hasta tespit edilmiş, dahil etme ve hariç tutma kriterleri ele alınarak 108 hasta çalışmamıza dahil edilmiştir. Motor Nöron Hastalıkları ön tanısı olması, 18 yaş üstünde olunması, klinik olarak fasikülasyon, motor güçsüzlük, atrofi, bulber tutulum bulgularından en az birinin olması dahil etme kriterlerini oluşturmuştur. 18 yaş altında olan, belirgin radikals ve kök basısına sekonder nörolojik muayene bulgusu olan, spinal kord hastalığı veya spinal kord travma öyküsü bulunan, alt motor nöron veya üst motor nöron bulgularına ek olarak duyu kusuru bulunan, hasta dosyalarında anamnez ve muayene bulgularında eksiklikler olan hastalar çalışmamıza dahil edilmemiştir.

Bu hastaların hasta anemnez kayıt sisteminde kayıtlı olan yaş, cinsiyet, öğrenim durumu, özgeçmiş, aile öyküsü, başvuru şikayeti, muayene bulguları (derin tendon refleksleri, atrofi, kas gücü, patolojik refleks, piramidal bulgu ve diğer fizik muayene bulguları), ön kök etkilenme seviyeleri, ön boynuz tutulumu, nöropatik patolojiler açısından ENMG sonuçları, tanıları (Motor Nöron Hastalıkları, amyotrofik lateral skleroz, radikülopati, kök avulziyonları ve benzeri hastalıklar) dosya kayıt sistemi taranarak veriler elde edilmiş ve istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca hastaların nörolojik muayeneleri ÜMN bulguları ve AMN bulguları açısından ayrıntılı olarak değerlendirilmiş, tutulum bölgelerine göre servikal, bulber, lomber, bulber+servikal, bulber+lomber, servikal+lomber olarak da değerlendirilmiş ve kayıt edilmiştir. Muayene bulgularına göre hastalar El Escorial kriterleri kullanılarak sınıflandırılmıştır.

Çalışmamıza alınan her hastaya yapılan ENMG'de motor sinir iletim çalışması, duysal sinir iletim çalışması ve iğne EMG çalışması incelenmiştir. ENMG protokolü en az 3 ekstremitede farklı kök ve periferik sinir ile innerve

olan proksimal ve distal kasların incelenmesini, torasik paraspinal kaslarda en az 3 segmentte değerlendirmeyi, dil, masseter, sternokleidomastoid ve yüz kaslarının en az birinin (bulber kas tutulumu olan hastalarda birden fazla kas) incelenmesini içermekteydi.

Hastalar ALS tanısı alan ve ALS tanısı almayan 2 gruba ayrılmıştır. Bu gruplarda yaş, cinsiyet, boy, kilo, eğitim durumu, klinik, muayene ve ENMG bulguları karşılaştırılmıştır. Bu verilerin istatistiksel analizi için SPSS 11,5 istatistik paket programı kullanıldı. Normal dağılım koşulunu sağlayan sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistik olarak ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerler verildi. Kategorik verilerin analizi için Ki Kare testi, sürekli verilerin normallik testi Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildi. Normallik koşulunu sağlayan bağımsız iki grup karşılaştırması Student T Testi ile hesaplandı. Çalışmada  $\alpha=0,05$  olarak alındı.

## BULGULAR

Çalışmamıza 108 hasta dahil edilmiştir. Bu hastaların 36'sı ALS tanısı, 72'si ALS dışı tanı almıştır. 21 Hastada polinöropati, 12 hasta normal, 10 hastada servikal radikülopati, 5 hastada lomber radikülopati, 5 hastada da servikal + lomber radikülopati saptandı. ALS dışı tanılar tablo 9'da gösterilmiştir. Çalışmamıza katılan hastaların 36'ı kadın, 72'si erkekti. ALS tanısı alan ve almayan gruplarda erkek, kadın hasta sayısı ve oranları Tablo 10'da gösterildi. Cinsiyetle ALS tanısı alan grupta cinsiyet açısından fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

**Tablo 9.** ALS dışı tanılar

<b>ALS dışı tanılar</b>	<b>Hasta Sayısı</b>	<b>Yüzde (%)</b>
Benign fasikülasyon	2	2,8
Charcot marie tooth	1	1,4
Demans	1	1,4
Hirayama hastalığı	2	2,8
Huntington hastalığı	1	1,4
Karpal tünel sendromu	3	4,2
Kronik enflamatuar polinöropati	1	1,4
Lomber radikülopati	5	6,9
Lomber radikülopati + polinöropati	1	1,4
Multifokal motor nöropati	1	1,4
Normal	12	16,7
Peroneol sinir hasarı	1	1,4
Polinöropati	21	29,2
Servikal radikülopati	10	13,9
Servikal radikülopati+lomber radikülopati	5	6,9
Servikal radikülopati + polinöropati	3	4,2
Steroid myopatisi	1	1,4
Ulnar oluk sendromu	1	1,4
<b>Toplam</b>	<b>72</b>	<b>100,0</b>

**Tablo 10.** ALS tanısı alan ve almayan grupta cinsiyet dağılımı

<b>Tanı</b>		<b>ALS</b>	<b>ALS dışı tanı</b>
<b>Cinsiyet</b>	Erkek	18 ( %28,6 )	45 ( %71,4 )
	Kadın	18 ( %40,0 )	27 ( %60,0 )
<b>Toplam sayı</b>		36 ( %33,3 )	72 ( %66,7 )

Hastaların yaş ortalamaları 51,4 idi. ALS tanısı alan ve almayan grupta yaş ortalamaları tablo 11'de gösterilmiştir. ALS tanısı alan ve almayanların yaş dağılımı da Grafik 1'de gösterilmiştir. Başlangıç yaşına göre ALS tanısı alan 11(%30,5) hasta 60-69, 9(%25) hasta 40-49, 6(%16,7) hasta 18-39, 6(%16,7) hasta 50-59, 4(%11,1) hasta 70-79 yaş grubundaydı. ALS tanısı alan hastaların yaş grupları Tablo 12'de belirtilmiştir.

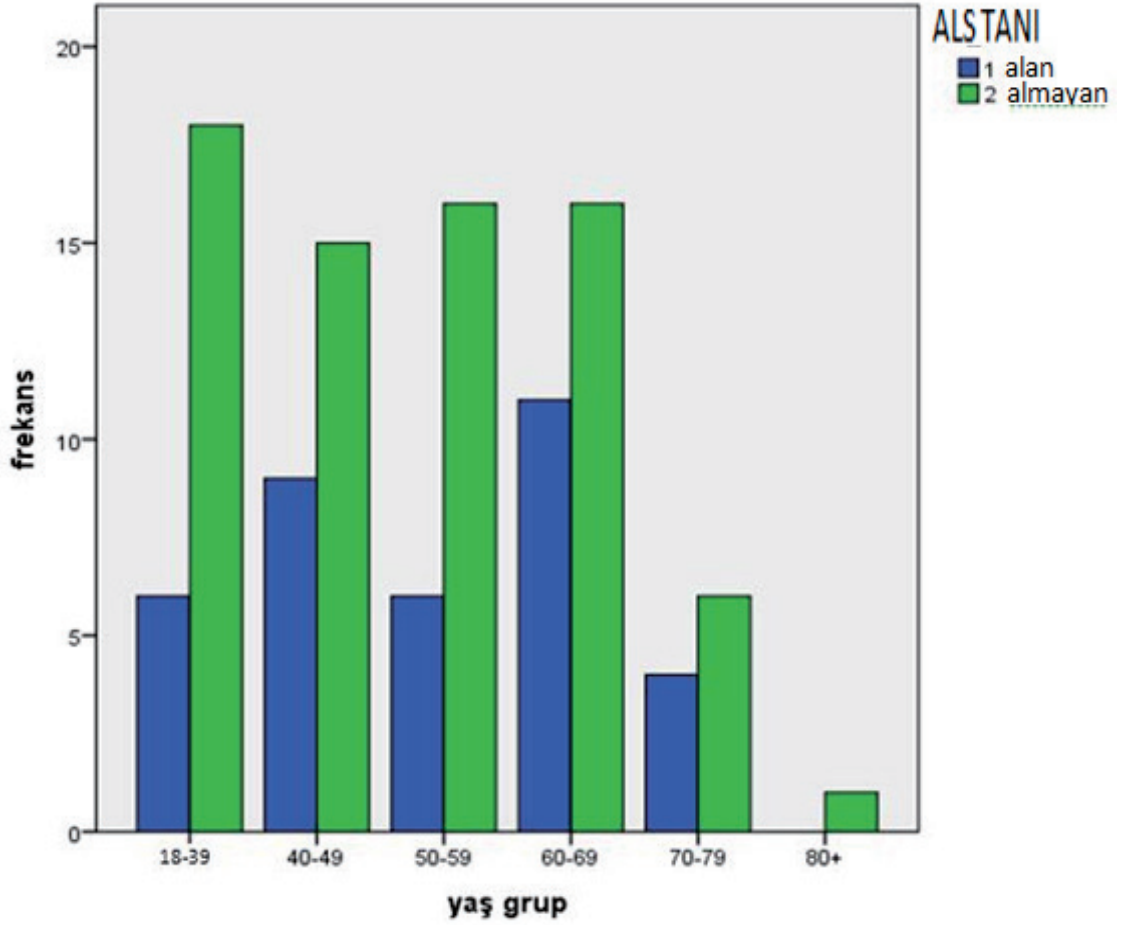
**Tablo 11.** Hastaların yaş ortalaması

Tanı	Hasta sayısı	Yaş ortalamaları	Standart sapma
<b>ALS</b>	36	54,4	13,3
<b>ALS dışı tanı</b>	72	49,9	16,2
<b>Toplam</b>	108	51,4 (min. 18, max. 81)	15,3

**Tablo 12.** ALS hastalarında yaş grupları

Yaş	ALS tanısı alan hasta sayısı	Yüzde (%)
18-39	6	16,7
40-49	9	25
50-59	6	16,7
60-69	11	30,5
70-79	4	11,1
<b>Toplam</b>	<b>36</b>	<b>100</b>

**Grafik 1.** ALS Tanısı alan ve almayanlarda yaş dağılımı



ALS tanısı alan ve almayan grupta cinsiyete göre boy ve kilo ile öğrenim durumu karşılaştırılmıştır. ALS tanısı alan erkek cinsiyetteki hastalarda boy ortalaması  $167,94 \pm 4,83$  cm, kilo ortalaması  $74,55 \pm 3,85$  kg, ALS tanısı almayan erkek cinsiyetteki hastalarda boy ortalaması  $169,55 \pm 4,61$  cm, kilo ortalaması  $73,53 \pm 5,75$  olarak saptandı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p < 0,05$ ). ALS tanısı alan kadın cinsiyetteki hastalarda boy ortalaması  $158,72 \pm 4,82$  cm, kilo ortalaması  $70,66 \pm 5,45$  kg, ALS tanısı almayan kadın cinsiyetteki hastalarda boy ortalaması  $161,00 \pm 4,55$  cm, kilo ortalaması  $71,29 \pm 5,77$  olarak saptandı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ). ALS tanısı alan ve almayan grupların cinsiyete göre kilo ve boy ortalamaları arasında ilişki bulunmadı ( $p > 0,05$ ) (tablo 13). ALS tanısı alan grubun öğrenim yılı ortalaması 7,97 yıl, ALS dışı tanı alan

grubun öğrenim yılı ortalaması 9,14 yıl olarak bulundu. Öğrenim durumu açısından iki grup arasında anlamlı sonuç elde edilmedi( $p>0,05$ )( tablo 14).

**Tablo 13.** ALS tanısı alan ve almayan grupların cinsiyete göre kilo ve boy ortalamaları

cinsiyet		ALS tanı	Sayı	Boy ve kilo Ortalama(cm, kg)	St. sapma
Erkek	Boy(cm)	Var	18	167,9444	4,83215
		Yok	45	169,5556	4,61990
	Kilo(kg)	Var	18	74,5556	3,85353
		Yok	45	73,5333	5,75484
Kadın	Boy(cm)	Var	18	158,7222	4,82403
		Yok	27	161,0000	4,55733
	Kilo(kg)	Var	18	70,6667	5,45570
		Yok	27	71,2963	5,77005

**Tablo 14.** Als tanısı alan ve almayan grupların öğrenim yılları

Tanı	Yıl	Sayı	Yüzde (%)
<b>ALS</b>	5	14	38,9
	8	11	%30,6
	11	9	%25
	15	2	%5,6
<b>Ortalama</b>	7,97 ± 2,95		
<b>Toplam</b>		36	%100
<b>ALS dışı tanı</b>	0	1	%1,4
	5	13	%18,1
	8	20	%27,8
	11	34	%47,2
	14	1	%1,4
	15	3	%4,2
<b>Ortalama</b>	9,14 ± 2,84		
<b>Toplam</b>		72	%100

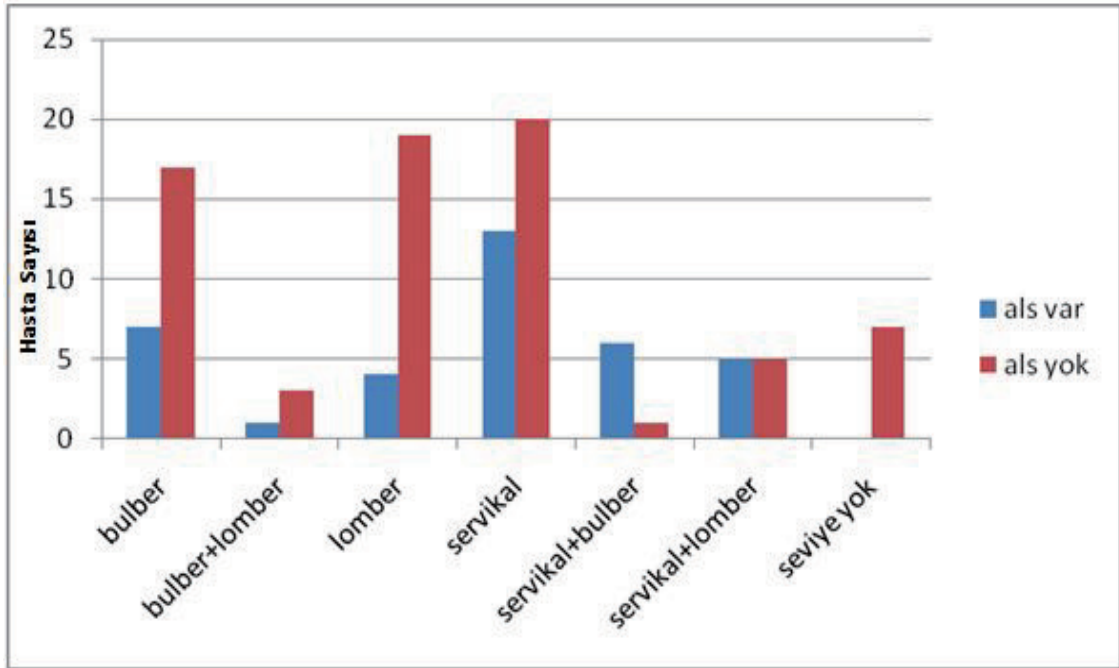


Semptom başlangıç bölgesine göre hastaların 33'ü servikal (%30,6), 24'ü bulber (%22,2), 23'ü lomber (%21,3), 10'u (%9,3) servikal ve lomber, 7'si (%6,5) servikal ve bulber, 4'ü (%3,7) bulber ve lomber bölge başlangıçlıydı (tablo 15). Bu başlangıç semptomlarının ALS tanısı alan ve almayan grupta dağılımı grafik 2'de gösterilmiştir. ALS tanısı alan ve almayan grup arasında semptom başlangıç bölgesi bakımından istatistiksel olarak bir fark saptanmıştır ( $p= 0,010$ ). Başlangıç semptomu servikal + bulber olan hasta sayısı ALS tanısı alan grupta, ALS tanısı almayan gruba göre anlamlı olarak daha fazlaydı ( $p= 0,009$ ).

**Tablo 15.** ALS tanısı alan ve almayan grupta semptom başlangıç bölgeleri

<b>Semptom başlangıç bölgeleri</b>	<b>ALS sayı ( % )</b>	<b>ALS dışı tanı sayı ( % )</b>	<b>Toplam sayı</b>
Servikal	13 (36,1)	20 (27,8)	<b>33 (30,6)</b>
Bulber	7 (19,4)	17 (23,6)	<b>24 (22,2)</b>
Lomber	4 (1)	19 (26,4)	<b>23 (21,3)</b>
Servikal + lomber	5 (13,9)	5 (6,9)	<b>10 (9,3)</b>
Servikal + bulber	6 (16,7)	1 (1,4)	<b>7 (6,5)</b>
Bulber + lomber	1(2,8)	3 (4,2)	<b>4 (3,7)</b>
Seviye yok	0 (0)	7 (9,7)	<b>7 (6,5)</b>
Toplam	36	72	<b>108</b>

**Grafik 2.** ALS tanısı alan ve almayan grupta semptom başlangıç bölgeleri

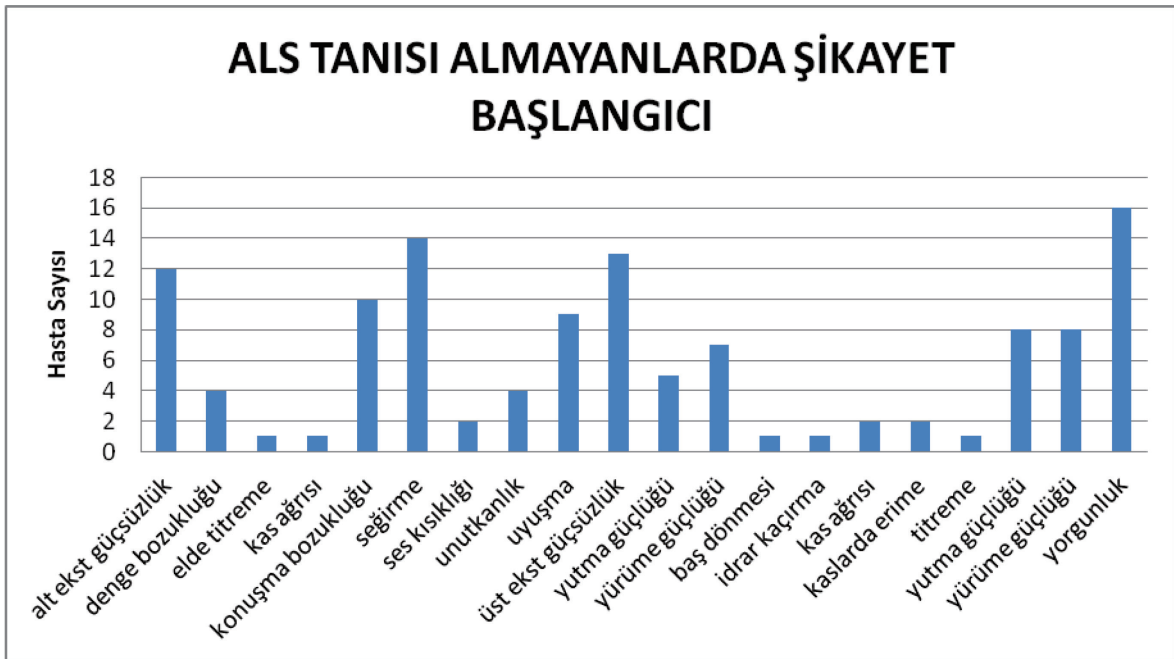


ALS tanısı alan hastaların 13'ünde üst ekstremitede güçsüzlük, 11'inde yutma güçlüğü, 5'inde alt eks. de güçsüzlük, 9'unda yorgunluk, 7'sinde yürüme güçlüğü, 6'sında konuşma bozukluğu, 5'inde kaslarda seğirme başlangıç şikayetini oluşturdu. Bu başlangıç şikayetleri ve diğer başlangıç şikayetleri grafik 3'te gösterilmiştir. ALS tanısı almayan 16 hastada yorgunluk, 14 hastada seğirme, 13 hastada üst ekstremitede güçsüzlük, 12 hastada alt ekstremitede güçsüzlük, 10 hastada konuşma bozukluğu, 9 hastada uyuşma, 8 hastada yutma güçlüğü, 8 hastada yürüme güçlüğü, 5 hastada yutma güçlüğü başlangıç şikayetlerinin önemli kısmını oluşturdu. Bu başlangıç şikayetleri ve diğer başlangıç şikayetleri grafik 4'te gösterilmiştir.

**Grafik 3.** ALS tanısı alanlarda başlangıç şikayeti

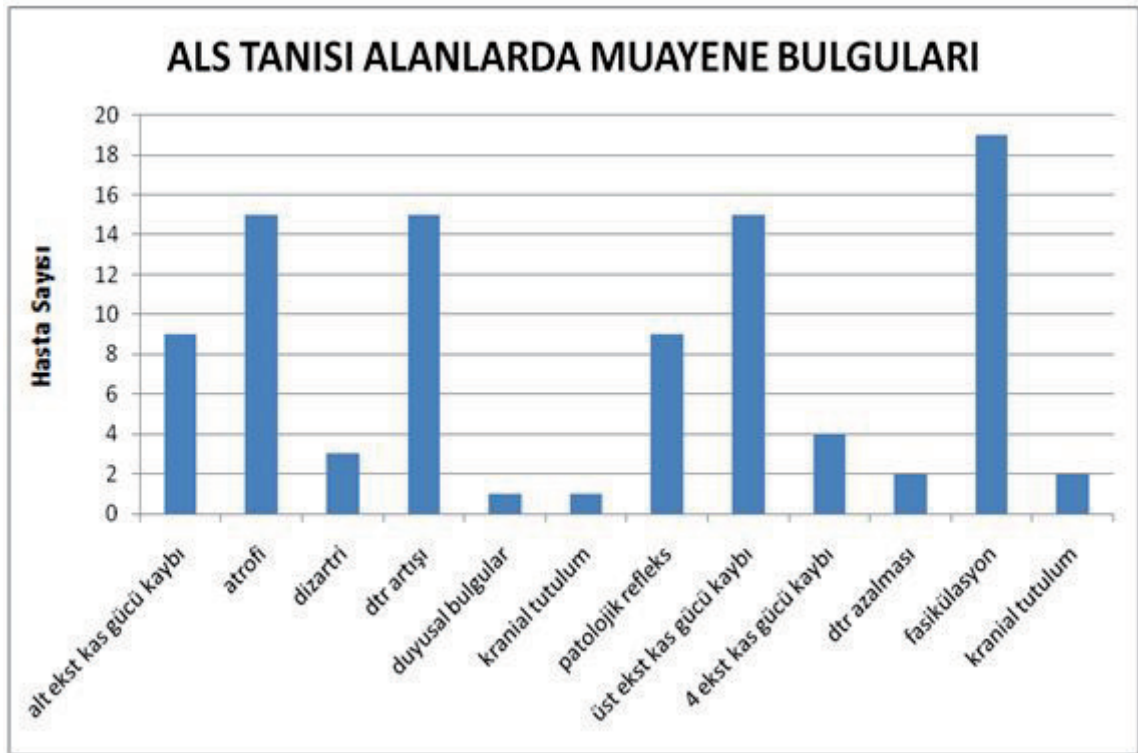


**Grafik 4.** ALS tanısı almayanlarda başlangıç şikayeti



ALS tanısı alan hastaların muayenelerinde; 19'unda fasikülasyon, 15'inde atrofi, 15'inde derin tendon reflekslerinde artma, 15'inde üst ekstremitelerde güç kaybı, 9'unda alt ekstremitelerde güç kaybı saptandı. ALS tanısı alanların muayene bulguları Grafik-5'de gösterilmektedir. ALS tanısı almayan hastaların muayenelerinde; 18'inde atrofi, 18'inde derin tendon reflekslerinde artış, 16'sında üst ekstremitelerde güç kaybı, 16'sında alt ekstremitelerde güç kaybı, 12'sinde normal muayene bulguları saptanırken, 12'sinde fasikülasyon, saptandı. Grafik-6'da ALS dışı tanı alanların muayene bulguları gösterilmektedir.

**Grafik 5.** ALS tanısı alanlarda muayene bulguları



**Grafik 6.** ALS tanısı almayanlarda muayene bulguları

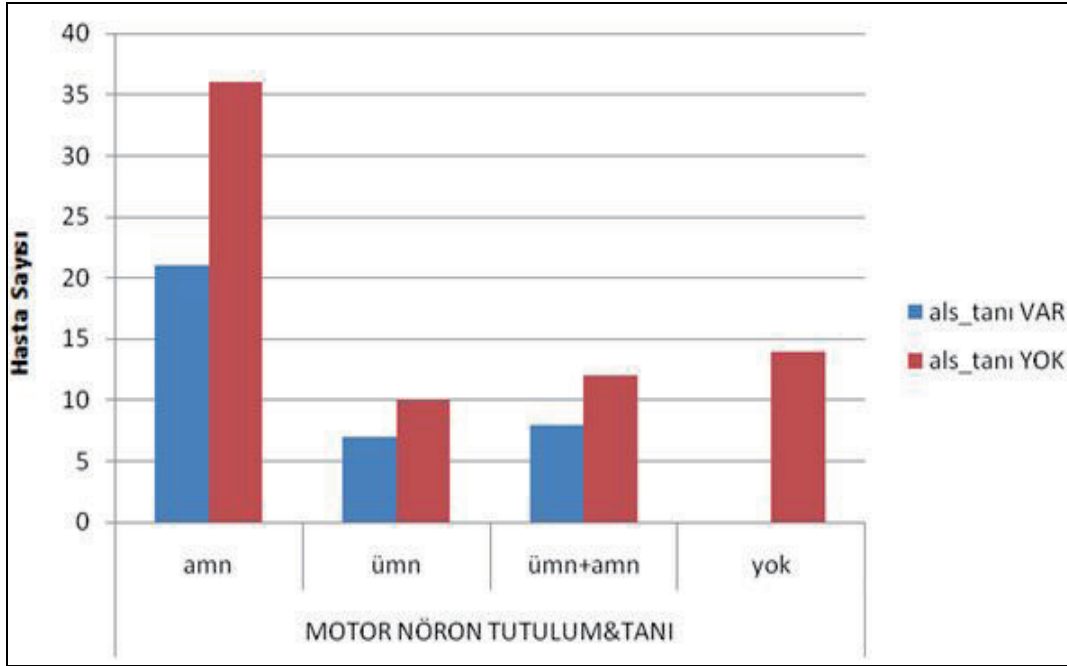


ALS tanısı alan ve almayan grupta üst motor nöron, alt motor nöron, üst +alt motor nöron bulgusu olan hastalar karşılaştırdı. ALS tanısı alan ve almayan hasta grubunda üst ve alt motor nöron bulgusu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p < 0.05$ ) (Tablo 16) (Grafik 7).

**Tablo 16.** ALS tanısı alan ve almayan grupta üst ve alt motor nöron bulgularının karşılaştırılması

Bulgu	ALS hasta sayısı (%)	ALS dışı tanı alan hasta sayısı (%)	Toplam
Alt motor nöron	21 ( %58,3)	36 (%50,0)	57 (%52,8)
Üst motor nöron	7 (%19,4)	10 (%13,9)	17 (%15,7)
Alt+Üst motor nöron	8 (%22,2)	12 (%16,7)	20 (%18,5)
Yok	0 (%0)	14 (%19,4)	14 (%13,0)
Toplam	36	72	108

**Grafik 7.** ALS tanısı alan ve almayan grupta üst ve alt motor nöron bulgusunun karşılaştırılması



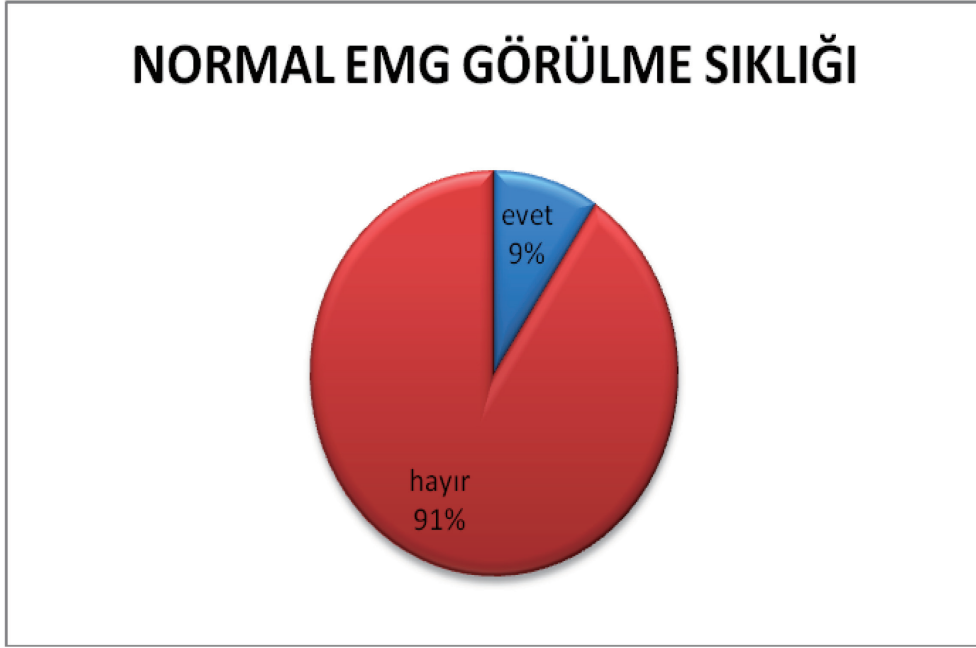
ALS tanısı alan ve almayan grup ENMG'de ön boynuz tutulumları açısından da karşılaştırıldı. ALS tanısı alan 25 hastada yaygın ön boynuz tutulumu varken, 11 hasta ise yaygın ön boynuz tutulumu kriterlerini karşılamadı. ALS dışı tanı alan 108 hastanın 10'unda ön boynuz tutulumu saptanırken, 62 'sinde ise ön boynuz tutulumu saptanmadı (tablo 17). ALS tanısı alan hastalarda ön boynuz tutulumu açısından ALS tanısı almayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p < 0.001$ ).

**Tablo 17.** ALS tanısı alan ve almayan grupta yaygın ön boynuz tutulumunun karşılaştırılması

Ön boynuz tutulumu	ALS hasta sayısı (%)	ALS dışı tanı alan hasta sayısı (%)	Toplam sayı (%)
Var	25 (%69,4)	10 (%13,9)	35 (%32,4)
Yok	11 (%38,9)	62 (%86,1)	73 (%67,6)
Toplam	36	72	108

Motor n6ron hastalığı 6n tanısı olan hastalara uygulanan ENMG sonuçları incelendiğinde hastaların 10(%9,25)'inde normal ENMG sonuçları saptandı. Hastaların 98(%91,75)'inde ise patolojik ENMG sonuçları saptanmıştır (Grafik.8).

**Grafik 8.** Motor n6ron hastalığı 6n tanısı olan hastalara uygulanan ENMG sonuçlarında normal ENMG g6r6lme sıklığı



## TARTIŞMA

Motor nöron hastalığı (MNH) primer motor korteks, beyinsapı ve medulla spinalisteki motor nöronların dejenerasyonu ile kendini gösteren ilerleyici, ölümcül bir hastalıktır. Tedavisi olmayan bu hastalığın ayırıcı tanısında tedavi edilebilir hastalıkların da olması bize ayırıcı tanının önemini göstermektedir. Çalışmamızda da motor nöron hastalığı ön tanısıyla başvuran 108 hastanın 36'sında ALS, 72 'sinde ALS dışı tanılar saptanmıştır. 72 ALS dışı tanı alan hastanın 21 'inde (%29,2) polinöropati, 10'unda (%13,9) servikal radikülopati, 5'inde (%6,9) servikal + lomber radikülopati, 5'inde lomber radikülopati görülmesi bu tanılarında ayırıcı tanıda öncelikle akla gelmesinin gerektiğini düşünmekteyiz. Çalışmamıza benzer şekilde Nanette C. ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ALS'nin servikal ve lomber myelopatiler, kronik enflamatuar demiyelizan polinöropati, myopati, poliradikülopati tanılarının ayırıcı tanıda öncelikli olarak düşünülmesi gerektiği belirtilmiştir.<sup>43</sup> Ayrıca Paul J. Massman'ın yaptığı çalışmada kronik enflamatuar polinöropati ve diğer nöropatilerin ALS'yi taklit edebileceği belirtilmiştir.<sup>44</sup> Çalışmamızda MNH ön tanısı ile takip edilen 2 hastada hirayama hastalığı, 1 hastada kronik enflamatuar demiyelizan polinöropati ve 1 hastada multifokal motor nöropati saptandı. C. P. Dougless ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise ALS şüphesiyle ENMG laboratuvarına sevk edilen 205 hasta tetkik edilmiş, bu hastaların 93'ünde ALS dışı tanılar saptanmıştır. Bu çalışmada ALS dışı tanı alan hastaların 22'inde nöropati, 19'unda radikülopati ve 6'sında benign fasikülasyon saptanmıştır.<sup>31</sup> Tüm bu bilgiler ALS ayırıcı tanısında radikülopatinin, miyelopatinin, kronik enflamatuar demiyelizan polinöropatinin, multifokal motor nöropati ve diğer nöropatilerin, myopatilerin akılda tutulması gerektiğini göstermektedir. Bu hastalıkların bir kısmının tedavisinin olması ayırıcı tanının önemini daha da arttırmaktadır.

İlerleyici nörodejeneratif bir hastalık olan motor nöron hastalığında klinik bulguların ortalama başlangıç yaşı 50-60 arasında bildirilmiştir.<sup>6</sup> 108 hastayı içeren bu çalışmamızda ALS tanısı alan hastaların yaş ortalaması literatür bilgileriyle benzer şekilde 54,4 olarak saptanmıştır. Aynı şekilde Mohammed Kazamel ve arkadaşlarının yapmış olduğu epidemiyolojik çalışmada ALS



hastalarının ortalama başlangıç yaşları 55 olarak bulunmuştur.<sup>45</sup> Paul mehta ve arkadaşlarının yapmış olduğu 12.187 olası ALS tanısı olan hastada 18-39 yaş ve 70 yaş üstü en az prevelansa sahip olan yaş grubu olarak belirlenirken, 60-69 yaş grubu en yüksek prevelansa sahip grup olarak bulunmuştur.<sup>46</sup> Bizim çalışmamızda başlangıç yaşına göre 70-79 yaş arasındaki hasta grubu en az sıklıkta saptanan grup olurken, 60-69 yaş grubu(36 hastanın 11'i) %30,5 ile ilk sırayı almıştır.

Çalışmamızda ALS tanısı alan hastaların 18'i erkek ve diğer 18'i kadın cinsiyetteydi. Kurtzke Jf ve arkadaşlarının yaptığı als için risk faktörleri isimli çalışmada yaş ve erkek cinsiyet ALS için risk faktörü sayılmıştır.<sup>47</sup> Ancak bizim çalışmamızda cinsiyet açısından ALS tanısı alan grupta fark saptanmamıştır. ( $p>0.05$ ) Bunun çalışmamızda hasta sayısının sınırlı olmasıyla açıklamak mümkündür.

Hastaların demografik verilerine bakılacak olursa kilo ve boy ortalamaları ALS tanısı alan erkek ve kadın gruplar kendi içlerinde ele alındığında ALS tanısı alan ve almayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı( $p>0.05$ ). M.Swash ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma da hastaların kilo ortalamaları benzer şekilde  $71,4 \pm 1,0$  olarak saptanmış ve kilo ile hastalık arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.<sup>19</sup>

Paul J Massman ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada dizartri, düşük eğitim seviyesi, motor semptomların ağırlığı ALS'nin risk faktörleri arasında sıralanmıştır.<sup>44</sup> Bizim çalışmamızda ALS tanısı alan hastaların öğrenim yılı ortalmaları 7,97, ALS dışı tanı alan hastaların öğrenim yılı ortalamaları 9.14 olarak bulundu. İki grup öğrenim yılı açısından karşılaştırıldı ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p=0.05$ ). ALS ile boy ve kilo gibi verilerin araştırıldığı çalışmaların literatürde sınırlı sayıda olması ve bazı kaynaklarda eğitim durumunun risk faktörü olarak sayılması bu hastalığı ait sosyodemografik ve sayısal verilerin daha çok araştırılması gerektiği görüşündeyiz.

Brooks ve arkların yaptığı çalışmaya göre ekstremitte güçsüzlüğü en sık bildirilen ALS başlangıç semptomuydu. Başlangıç semptomu vakaların %35'inde üst ekstremitede güçsüzlük, %40'ında ise alt ekstremitede güçsüzlük olarak şeklinde bildirilmişti.<sup>12-16-36</sup> ALS tanısı alan 36 hastanın 13'ünde üst ekstremitede güçsüzlük, 11'inde yutma güçlüğü, 5'inde alt eks.de güçsüzlük

başlangıç semptomunu oluşturmaktaydı. Çalışmamızda ALS tanısı almayan hasta grubunda ise en fazla yorgunluk, 2. sıklıkta seğirme ve 3. sıklıkta üst ekstremitede güçsüzlük başlangıç semptomlarını oluşturmaktaydı. Bu bilgiler ışığında başlangıç semptomunun ALS tanısı açısından bizlere yardımcı olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda 36 ALS tanısı alan hastanın 13'ü servikal, 7'si bulber, 6'sı servikal + bulber, 5'i servikal + lomber, 4'ü lomber, 1'i lomber + bulber bulgularla başlangıç göstermiştir. Bu segmental bölgeler ALS tanısı alan ve almayan gruplarda karşılaştırıldığında, servikal + bulber tutulumla başlangıcın ALS tanısı alan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek oranda bulunduğu görülmüştür (  $p=0.009$ ).

M. Swash ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bulber başlangıçlı ALS olgularının %19 olarak belirtilmiştir.<sup>19</sup> Benzer bir çalışma olan Paul J. Massman'ın çalışmasında ise bulber başlangıçlı als olgularının oranı 19,2 olarak verilmiştir.<sup>44</sup> Bizim çalışmamızda da bulber başlangıçlı ALS hastalarının oranı %19,4 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada özellikle de dilde başlayan fasikülasyonun ALS ile yüksek oranda ilintili olabileceği belirtilmiştir.<sup>44</sup> Bizim çalışmamızda 36 ALS hastasının 19'unda fasikülasyon en fazla saptanan muayene bulgusu olarak göze çarpmaktadır. Bir çalışmaya göre bulber başlangıçlı vakalarda servikal tutulum lomber bölgeye göre daha fazla olmaktadır.<sup>48</sup> Tüm bu veriler bize bulber başlangıcın ALS'de sık görüldüğünü göstermekte, bulber semptomu olan hastalarda ALS'nin ayırıcı tanıda akılda tutulması gerektiğini düşündürmektedir. Çalışmamızda da ALS tanısı ve servikal + bulber başlangıç bulgusu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunması bunu desteklemektedir.

Kothari ve arkadaşlarının 126 hasta üzerinde yapmış olduğu bir çalışmada %39.6 hastada emg sonuçları normal olarak bulunurken patolojik emg sonuçları arasında %39 hastada klinik tanı ile emg bulguları arasında uyumsuzluk mevcuttu.<sup>49</sup> Danner'de benzer şekilde, klinik tanı ve ENMG bulgularını araştırdığı bir çalışmada %33.5 hastada ENMG sonucunu normal , %49 hastada normal ya da tamamlanmamış sonuç ve %38.6 sında klinik tanılarıyla ENMG tanılarının aynı, %61.4'ünde ise farklı olduğunu bulmuştur.<sup>50</sup> Bizim çalışmamızda 108 hastanın 10'unun ENMG sonucu normal olarak geldi.

Patolojik ENMG sonuçları incelendiğinde bunların 36 tanesinin motor nöron ön tanısı ile uyumlu olarak tanı aldığı diğer 72 hastanın ise başka tanılar aldığını gösterdi. Bunun sebeplerinin ise ülkemizde hekim başına düşen hasta sayısının artması ve hasta muayenelerine yeterli sürelerin ayırılamaması olabilir. Aynı şekilde hasta kayıt sisteminde olan eksiklikler, yanlış girişler ve kayıtlarında bu sonuçlarda etkisi olabilir. Hastaların daha çok tetkikle tanı koyulmaya çalışılması da normal ve uyumsuz tanı sonuçlarının artmasına neden olabilmektedir. Yakup türel ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir diğer çalışmada ise 14 tane motor nöron ön tanısı alan hasta incelenmiş ve 7 si motor nöron hastalığı tanısı almış. Diğer 7 hastanın 4'ü ön tanı ile uyumsuz tanı ve diğer 3 hasta ise normal olarak değerlendirilmiş.<sup>51</sup> Tabii ki ENMG ALS tanısında çok önemli bir yere sahiptir ancak klinik ve muayene bulguları da ALS tanısının konmasında bize yol göstericidir. Anamnezin iyi alınması, hastaların muayenelerinin dikkatlice yapılması ile hastaların yanlış tanı almasının önelineceğini düşünmekteyiz.

Sonja ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada alt motor nöron tutulumuyla başlangıç gösteren ALS için daha özgül bir bulgu olduğu belirtilmiş. Ancak hastalık ilerledikçe üst ve alt motor nöronların birlikte tutulumu olan hastaların sıklığı artış göstermektedir. Bizim çalışmamızda da ÜMN, AMN+ÜMN ve AMN tutulumu ile başlangıç gösteren hastalar değerlendirildiğinde AMN+ÜMN tutulumuyla başlangıç birlikteliğinin hastalık için daha değerli olabileceği sonucuna varılmıştır (  $p < 0.05$ ). Bizim çalışmamızda Sonja ve arkadaşlarından yapmış olduğu çalışmadan farklı olarak bu sonucun çıkmasının nedeni hastaların ALS tanısını geç almış olmaları ve doktora başvurana kadar ÜMN ve AMN tutulumunun gerçekleşmiş olmasından kaynaklanabilir.<sup>48</sup>

Hastalar ÜMN, AMN, ÜMN+AMN tutulum ile başlangıç göstermelerine göre gruplandırıldı. Tablo 16'da da gösterildiği gibi toplam 108 hastanın 14 (%13,0) tanesinde herhangi bir motor nöron tutulumu saptanmamıştı. Ve bu 14 hastanın tamamı ALS dışı tanılardan birini aldı. Bu da hastaların muayene bulgularına göre belirlenen motor nöron tutulumlarının tanıda ne kadar değerli olabileceğini ortaya koymuştur.

Çalışmamızda ALS tanısı alan 36 hastanın 25'i ENMG'de yaygın ön boynuz tutulum kriterlerini karşılarken 11'i yaygın ön boynuz tutulum kriterlerini karşılamamış olarak bulunmuştur. ALS dışı tanı alan 72 hastanın 10'unda

yaygın ön boynuz tutulumu saptanırken 62'sinde saptanmamıştır. İstatistiksel olarak da ALS tanısı alan ve almayan grup arasında ön boynuz tutulumu açısından anlamlı bir fark saptanmıştır ( $p<0.06$ ). Bu veriler bize ENMG'de ön boynuz tutulumunun ALS tanısı için çok önemli bir kriter olduğunu göstermektedir. Ancak çalışmamızda da gösterildiği gibi ALS tanısı alan 11 hasta yaygın ön boynuz tutulum kriterlerini karşılamamıştır. Bu da hastalığın başlangıcında ENMG'de yaygın ön boynuz tutulumun görülemeyebileceğini düşündürmektedir. Bu bilgiler ışığında ENMG'nin ALS tanısı için çok önemli bir kriter olduğu, takipte progresyon ve tanı açısından takip edilmesi gerektiği ancak klinik ve muayene bulguları ile birlikte değerlendirilirse tanıda bize daha fazla yol gösterici olacağını söyleyebiliriz.

## SONUÇ ve ÖNERİLER

Motor nöron hastalıkları toplumda çok sık görülmeyen ancak ileri derecede maluliyete yol açan hastalıklardır. Çalışmamızda motor nöron hastalığı ön tanısı olan 108 hastanın 36'sında ALS saptanmış, 72 hasta ise ALS dışı tanılar almıştır. Çalışmamızda da belirtildiği gibi ayırıcı tanıda öncelikle radikülopatiler, miyopatiler, miyelopatiler, kronik inflamatuvar demiyelizan polinöropati, multifokal motor nöropati ve diğer nöropatiler akla gelmelidir. Bilindiği üzere ALS'nin tedavisi sınırlıdır. Ancak ayırıcı tanıda yukarıda saydığımız hastalıkların bir kısmının tedavisinin olması ayırıcı tanının önemini göstermektedir. Ayırıcı tanının öneminden dolayı hastalara uygun muayene sürelerinin tanınması, ayrıntılı fizik muayene ve elektromiyografik tetkiklerle taranması gerekmektedir. Çalışmamızda da motor nöron ön tanısı ile izlenen 108 hastanın 72'sinde ALS dışı tanılar konması hastalardan yeterli anamnez alınmamasına muayenelerinin tam yapılmamasına bağlanabilir.

Çalışmamızda ALS tanısı alan ve almayan grup arasında boy, kilo ve cinsiyet açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Literatürde hastaların kilo ortalamalarına ilişkin bazı verilere rastlanmıştır. Ancak boyyla ilgili verilere rastlanılmamıştır. Elde edilen bu bilgilerin ve bu konuda yapılan çalışmaların sınırlı olması nedeniyle ileride yapılacak ALS ile ilgili çalışmalara bu verilerin de eklenmesinin ALS etyolojisi ve risk faktörlerini saptamada faydalı olacağı görüşünderiz.

Yapılan bazı çalışmalarda ALS ve öğrenim durumu arasında ilişki saptanmış olup bizim çalışmamızda ise böyle bir ilişki ortaya konulmamıştır. Bu durum bize ALS ve eğitim durumu arasındaki ilişkinin daha çok araştırılması gerektiğini göstermiştir.

Çalışmamızda ALS tanısı alan hastalarda ÜMN+AMN ve servikal+bulber tutulumla başlangıcın ALS tanısı almayan hastalara göre daha sık oranda görülmesi; bu semptomlarla başvuran hastalarda ALS'nin ayırıcı tanıda kuvvetli bir şekilde düşünülmesi gerektiğini göstermiştir.

ENMG ALS tanısı için çok önemli bir nörofizyolojik tetkiktir. Araştırmamızda 36 ALS tanısı alan hastanın 25'inde başvuru sırasında yapılan ENMG'de yaygın ön boynuz tutulumu saptanmıştır. ALS tanısı almayan 72 hastanın sadece 10'unda yaygın boynuz tutulumu bulunmuş, bu iki grup

arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Bu durum ENMG'de yaygın ön boynuz tutulumunun ALS tanısı için vazgeçilmez bir kriter olduğunu göstermektedir. Başvuru sırasında ALS tanısı alan 11 hastada başvuru anında ENMG'de yaygın ön boynuz tutulumunun görülmemesi ise ALS tanısında anamnez ve fizik muayenenin önemini göstermektedir.

## KAYNAKLAR

1. Leigh PN. Amyotrophic Lateral Sclerosis. Eisen AA, Shaw P (Eds). Motor Neuron Disorders and Related Diseases. Handbook of Neurology Vol 82. Amsterdam, Elsevier. 2007: 249-78
2. Andersen PM. Amyotrophic lateral sclerosis genetics with Mendelian inheritance. Brown RH Jr, Swash M, Pasinelli P (Eds). Amyotrophic lateral sclerosis. London: Informa Healthcare; 2006:187–207.
3. De Carvalho M, Johnsen B, Fuglsang-Frederiksen A. Medical technology assessment Electrodiagnosis in motor neuron diseases and amyotrophic lateral sclerosis. Neurophysiologie Clinique (Clinical Neurophysiology). 2001;31:341-48.
4. Stalberg E, Trontelj J.V. The study of normal and abnormal neuromuscular transmission with single fiber electromyography. Journal of Neuroscience Methods, 1997;74: 145-54.
5. Bedlack RS, Aggarwal S. ALS update: Signs of progress, reasons for hope. Continuum Lifelong Learning Neurol 2009;15(1):83–110.
6. Rowin J. Approach to the patient with suspected: A clinical's guide. Continuum Lifelong Learning Neurol 2009;15(1):13–34.
7. Lacomblez L, Bensimon G, Leigh PN, Guillet P, Meininger V. Dose-ranging study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. Amyotrophic Lateral Sclerosis/Riluzole Study Group II. Lancet. 1996;347(9013):1425-31.
8. Radunovic A, Annane D, Rafiq MK, Mustafa N. Mechanical ventilation for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 3. Art. No: CD004427.
9. Chen YZ, Hashemi SH, Anderson SK, et al. Senataxin, the yeast Sen1p orthologue: characterization of a unique protein in which recessive

- mutations cause ataxia and dominant mutations cause motor neuron disease. *Neurobiol Dis* 2006;23(1):97-108.
10. Cleveland DW, Rothstein JD. From Charcot to Lou Gehrig: deciphering selective motor neuron death in ALS. *Nat Rev Neurosci* 2001;2:806-19.
  11. Lambrechts D, Storkebaum E, Masafumi, et al. VEGF is a modifier of amyotrophic lateral sclerosis with mice and humans and protects motoneurons against ischemic death. *Nature genetics*, 2003;34(4):383-94.
  12. Bento Abreu A, Van Damme P, Van Den Bosch et al. The Neurobiology of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *European Journal of Neuroscience*, 2010;31:2247-65.
  13. Rothstein JD, Van Kammen M, Levey AI, et al. Selective loss of glial glutamate transporter GLT-1 in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 1995;38:73-84.
  14. Kayihan U, İşak B, Tanrıdağ T et al. ALS patofizyolojisi: Neyi, Ne kadar biliyoruz? *Marmara Medical Journal* 2008;21(1):102-111
  15. Ezgi Tiryaki, Holli A. Horak. ALS and Other Motor Neuron Diseases Continuum (Minneapolis Minn) 2014;20(5):1185–1207.
  16. Leigh P.N. ve Ray Chaudhuri K. Motor neuron disease. *Neurological management. Journal of neurology, neurosurgery and psychiatry*, 1994; 57:886-896.
  17. Hardiman, O. et al. Clinical diagnosis and management of amyotrophic lateral sclerosis *Nat. Rev. Neurol.* 2011;7:639–649; published online 11 October 2011; [doi:10.1038/nrneurol.2011.153](https://doi.org/10.1038/nrneurol.2011.153)
  18. Visser J. Adult onset sporadic progressive muscular atrophy. The Department of Neurology, Academic Medical Center, University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands. *Tez Çalışması. Amsterdam. 2008.*
  19. Michael Swash, Early diagnosis of ALS/MND *Journal of the Neurological Sciences* 1998;160(1):33–36
  20. Nishimura A. L, Mitne-Neto M, Silva H. C. A, et al. A mutation in the vesicle-trafficking protein VAPB causes late-onset spinal muscular at-



rophy and amyotrophic lateral sclerosis, *Am J Hum Genet*, 2004; 75:822-31

21. Del Bo R, Locatelli F, Corti S, et al. Coexistence of CMT-2D and distal SMA-V phenotypes in an Italian family with aGARS gene mutation. *Neurology*. 2006;66:752–754
22. Puls I, Jonnakuty C, LaMonte BH, et al. Mutant dynactin in motor neuron disease. *Nat Genet*.2003;33:455– 56.
23. Lindsay E. Rhodes, Brandi K. Freeman, Sungyoung Auh et al. Fischbeck *Brain*. December 2009;132(12): 3242–3251
24. Preston D.C., Shapiro B.E.:Amyotrophic Lateral Sclerosis and its Variants. *Electromyography and Neuromuscular Disorders. Clinical-Electrophysiologic Correlations*. Butterworth –Heinemann USA. 1998; S:423-437.
25. Murray, B. Natural history and prognosis in amyotrophic lateral sclerosis, H. Mitsumoto, S. Przedborski, P. H. Gordon (eds). Taylor & Francis Group, New York, 2006: 227-55
26. Murray K, Baraniuck S, Resnick M, et al. Risk factors for encephalitis and death from West Nile virus infection, *Epidemiol Infect*, 2006;134:1325-1332
27. Cervenakova, L. Protas, Hirano A, et al. Progressive muscular atrophy variant of familial amyotrophic lateral sclerosis (PMA/ALS), *J Neurol Sci*, 2000;177:124-130.
28. Kaufmann, P. Pullman, S. L. Shunga, et al. Objective tests for upper motor neuron involvement in amyotrophic lateral sclerosis (ALS), *Neurology*, 2004;62:1753-57.
29. Goetz, C. G. Amyotrophic lateral sclerosis: Early contributions of Jean-Martin Charcot, *Muscle Nerve*, 2000;23: 336-43

30. McGuire V, Nelson L. M, Epidemiology of ALS, in Amyotrophic Lateral Sclerosis, H. Mitsumoto, S. Przedborski, P. H. Gordon (eds). Taylor & Francis Group, New York, 2006:17-41.
31. Douglass CP, Kandler RH, Shaw PJ, et al. An evaluation of neurophysiological criteria used in the diagnosis of motor neuron disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:646-9.
32. Mills KR. Detecting fasciculations in amyotrophic lateral sclerosis: duration of observation required. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 12 May 2010;82(5):549-51.
33. Cleveland DW. From Charcot to SOD1: mechanisms of selective motor neuron death in ALS. *Neuron* 1999;24:515-20.
34. Eisen A, Schulzer M, MacNeil M et al. Duration of amyotrophic lateral sclerosis is age dependent. *Muscle Nerve* 1993;16:27-32.
35. Miyoshi K, Ohyagi Y, Amano T et al. A patient with motor neuron syndrome clinically similar to amyotrophic lateral sclerosis, presenting spontaneous recovery. *Rinsho Shinkeigaku*. 2000;40:1090-5.
36. Sathasivam, S. Motor neuron disease: clinical features, diagnosis, diagnostic pitfalls and prognostic markers. *Singapore Medical Journal*, 2010;51(5):367-372.
37. Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat T. World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Disease, El Escorial Revisited: Revised Criteria for the Diagnosis of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis* 2000;1:293-299
38. Turner MR, Scaber J, Goodfellow JA, Lord ME, Marsden R, Talbot K. The diagnostic pathway and prognosis in bulbar-onset amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* 2010;294:81-5
39. Mills KR, Nithi KA. Peripheral and central motor conduction in amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences* 1998; 159:82-87
40. Li TM, Alberman E, Swash M. Comparison of sporadic and familial disease amongst 580 cases of motor neuron disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 1988;51:778-784

41. Feinberg D, Preston D, Shefner J, et al. E:Amplitude-dependent slowing of conduction in amyotrophic lateral sclerosis and polyneuropathy. *Muscle Nerve*. 1999;22:937-40
42. Eisen A, Swash M. Clinical neurophysiology of ALS. *Clinical neurophysiology* 2001;112:2190-2201
43. Nanette C Joyce, Gregory T Carter. Electrodiagnosis In Persons With Amyotrophic Lateral Sclerosis. *American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation* 2013;5:89-95
44. P J Massman, J Sims, N Cooke, et al. Prevalence and correlates of neuropsychological deficits in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;61:450-455
45. Mohamed Kazamel, Gary Cutter, Gwendolyn Claussen, et al. Epidemiological features of amyotrophic lateral sclerosis in a large clinic-based African American population. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. September 2013;14(0):334–337
46. Paul Mehta, Vinicius Antao, Wendy Kaye, et al. Prevalence of Amyotrophic Lateral Sclerosis-United States, *MMWR* July 25, 2014;63(7):2010–2011
47. Kurtzke JF. Risk factors in amyotrophic lateral sclerosis. In: Rowland LP, (eds). *Amyotrophic lateral sclerosis and other motor neuron diseases*. *Advances in neurology*, New York: Raven Press, 1991; 56:245-70
48. Sonja K, Katja K, Marion F, et al. Onset and spreading patterns of upper and lower motor neuron symptoms in amyotrophic lateral sclerosis *Muscle Nerve* 2011;43: 636–42
49. Kothari MJ, Preston DC, Plotkin GM, Venkatesh S, Shefner JM, Logigian EL. Electromyography: Do the ends justify the means? *Arch Phys Med Rehabil* 1995;76(10): 947-9.
50. Danner R. Referral diagnosis versus electroneurophysiological finding. Two years electroneuromyographic consultation in a rehabilitation clinic. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1990;30(3):153-7.

51.Yakup T, Ufuk S, Didem E et al. Klinik ön tanı ve elektromiyografik inceleme ne kadar uyumlu. Poster sunumu, 46.ulusal nöroloji kongresi Antalya 2010:366-368

## SİMGE VE KISALTMALAR

<b>ALS</b>	: Amiyotrofik Lateral Skleroz
<b>AMN</b>	: Alt Motor Nöron
<b>ENMG</b>	: Elektronöromiyografi
<b>RAS</b>	: Retiküler Aktivatör Sistem
<b>ROÜ</b>	: Reaktif Oksijen Ürünleri
<b>SMA</b>	: Spinal Müsküler Atrofi
<b>SOD1</b>	: Süper Oksit Dismutaz 1
<b>ÜMN</b>	: Üst Motor Nöron
<b>PMA</b>	: Progresif Müsküler Atrofi
<b>PBP</b>	: Progresif Bulber Paralizi
<b>FALS</b>	: Familial amiyotrofik lateral sklerozis
<b>SALS</b>	: Sporadik amiyotrofik lateral sklerozis
<b>PDC</b>	: ALS-parkinsonizm-demans kompleksi
<b>TMS</b>	: Transkraniyal Magnetik Stimülasyon
<b>VAPB</b>	: Vezikül trafik proteini
<b>CMT</b>	: Charcot-Marie-Tooth
<b>GARS</b>	: Glisil-tRNA sentetaz
<b>BKAP</b>	: Birleşik kas aksiyon potansiyeli
<b>TLEMG</b>	: Tek lif elektromiyografi
<b>ASU</b>	: Ardışık sinir uyarım testi
<b>AMPA</b>	: $\alpha$ -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropionik asit
<b>SMN</b>	: Survival motor nöron geninin
<b>BVVL</b>	: Brown-Vialetto-Van Laere Sendromu
<b>PDC</b>	: Western Pasifik ALS-parkinsonizm-demans kompleksi
<b>EMG</b>	: Elektromiyografi
<b>MÜP</b>	: Motor ünit potansiyelleri

## ŞEKİL VE GRAFİK DİZİNİ

<b>Grafikler</b>	<b>Sayfa No</b>
Grafik 1. ALS Tanısı alan ve almayanlarda yaş dağılımı	39
Grafik 2. ALS tanısı alan ve almayan grupta semptom başlangıç bölgeleri	42
Grafik 3. ALS tanısı alanlarda başlangıç şikayeti	43
Grafik 4. ALS tanısı almayanlarda başlangıç şikayeti	43
Grafik 5. ALS tanısı alanlarda muayene bulguları	44
Grafik 6. ALS tanısı almayanlarda muayene bulguları	45
Grafik 7. ALS tanısı alan ve almayan grupta üst ve alt motor	46
Grafik 8. Motor nöron hastalığı ön tanısı olan hastalara uygulanan ENMG sonuçlarında normal ENMG görülme sıklığı	48

## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablolar</b>	<b>Sayfa No</b>
Tablo 1. ALS patogeneğinde glutamat-aracılı toksisitenin rolüne ait kanıtlar	12
Tablo 2. “Motor Nöron Hastalığı Sınıflaması”	13
Tablo 3. “ÜMN ve AMN disfonksiyonunda belirti ve bulgular”	22
Tablo 4. “Literatürde ALS’de erken dönem semptomlar”	23
Tablo 5. Gözden geçirilmiş El Escorial tanı kriterleri	25
Tablo. 6 ALS’nin ayırıcı tanısında yer alan klinik tablo ve sendromlar	27
Tablo.7 Alt Motor Nöron Kaybının Elektrodiagnostik Bulguları	30
Tablo 8. İğne EMG protokolü	32
Tablo 9. ALS dışı tanılar	37
Tablo 10. ALS tanısı alan ve almayan grupta cinsiyet dağılımı	37
Tablo 11. Hastaların yaş ortalaması	38
Tablo 12. ALS hastalarında yaş grupları	38
Tablo 13. ALS tanısı alan ve almayan grupların cinsiyete göre kilo ve boy ortalamaları	40
Tablo 14. Als tanısı alan ve almayan grupların öğrenim yılları	34
Tablo 15. ALS tanısı alan ve almayan grupta semptom başlangıç bölgeleri	41
Tablo 16. ALS tanısı alan ve almayan grupta üst ve alt motor nöron bulgularının karşılaştırılması	45
Tablo 17. ALS tanısı alan ve almayan grupta ön boynuz tutulumunun karşılaştırılması	46

