

T.C.

Sağlık Bakanlığı

Bakırköy Ord. Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve

Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi

3. Nöroloji Kliniği

şef: Doç. Dr. Dursun Kırbaş

Başhekim: Doç. Dr. Medaim Yanık

İDİYOPATİK PARKİNSON HASTALIğINDA MOTOR ÜNİTE SAYISI DEğİşİMİ

Dr. Tamer YAZAR

(Uzmanlık Tezi)

İSTANBUL-2008

T.C.

Sağlık Bakanlığı

Bakırköy Ord. Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve

Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi

3. Nöroloji Kliniği

Şef: Doç. Dr. Dursun Kırbaş

Başhekim: Doç. Dr. Medaim Yanık

İDİYOPATİK PARKİNSON HASTALIĞINDA MOTOR ÜNİTE SAYISI DEĞİŞİMİ

Dr. Tamer YAZAR

(Uzmanlık Tezi)

Danışman: Uzm. Dr. Nazan KARAGÖZ SAKALLI

İSTANBUL-2008

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince, engin deneyimlerini ve bilgi birikimini bizimle paylaşan, eğitimim için gerekli tüm imkanları sağlayan, öncelikle meslektaş olduğumuzu saygı ve sevgisi ile her zaman hissettiren, yanında yetişmiş olmaktan gurur duyduğum değerli hocam sayın Doç. Dr. Dursun Kırbaş'a,

Birlikte çalışma fırsatı bulduğum şef yardımcımız Dr. Pakize Nevin Sütlaş ve eski şef yardımcılarımız Dr. Göksel Bakaç ve Dr. Nalan Kayrak'a, Psikiatri, Çocuk Nörolojisi ve İç Hastalıkları rotasyonlarımda deneyimlerinden yararlandığım Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi 12. Psikiatri klinik şefi Uzm. Dr. Latif Alpkan'a, İ.Ü. Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi Anabilim Dalı başkanı Prof. Dr. Mefkure Eraksoy'a, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi 4. Dahiliye klinik şefi Doç. Dr. Mustafa Yenigün'e,

Elektromiyografi laboratuvarında birlikte çalışma şansına ulaştığım, tezimin başından sonuna kadar sabrını ve desteğini hiç esirgemeyen, mütevazı kişiliğine ve bilgi birikimine hayranlık duyduğum değerli hocam Doç. Dr. Barış Baslo ve İ.Ü. Tıp Fakültesi Elektromiyografi Laboratuvarı çalışanlarına,

Hareket Bozuklukları ve elektromiyografi laboratuvarında bana çalışma imkanı sağlayan, tezimin oluşmasında yardımlarını esirgemeyen, birikimlerini keyifle paylaşan, nezaketiyle desteğini her zaman yanımda hissettiğim Uzm. Dr. Nazan Karagöz Sakallı'ya ve Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Elektromiyografi laboratuvarına aile sıcaklığını taşıyan çalışma arkadaşlarım Döndü Kuru ve Belda Yurtçu Kaygısız'a,

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım, eğitimimde büyük emekleri olan tüm uzman ve asistan arkadaşlarıma, kliniğimizin değerli hemşire ve personeline,

Sevgi ve desteklerini her zaman yanımda hissettiğim, varlıklarından güç aldığım aileme ve dostlarıma teşekkür ederim.

Dr. Tamer Yazar

KISALTMALAR

APB:	Abductor Pollicis Brevis
AD:	Alzheimer's disease
ALS:	Amyotrofik lateral sklerosis
BG:	Bazal ganglion
BKAP:	Bileşik kas aksiyon potansiyeli
DLB:	Diffuse Lewy body dementia
EMG:	Elektromiyografi
GPi:	Globus pallidus internus
GPe:	Globus pallidus eksternus
İPH:	İdiyopatik Parkinson hastalığı
JME:	Juvenile Myoclonic Epilepsy
LC:	Lewy cisimciği
MSA:	Multisistem atrofi
MUNE:	Motor unit number estimation
MÜ:	Motor Ünite
MÜP:	Motor Ünite Potansiyeli
NIS:	Nörolojik bozulma skoru
NSS:	Nöropatik semptom skoru
PH:	Parkinson Hastalığı
PPS:	Post-polio sendromu
SMA:	Spinal muskuler atrofi
SN:	Substantia nigra
SNr:	Substantia nigra pars reticulata
STN:	Subtalamik nukleus
TA:	Tibialis Anterior
UPDRS:	Unified Parkinson's disease rating scale

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ ve AMAÇ

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PARKİNSON HASTALIĞI

2.1.1. TANIM ve SINIFLANDIRMA

2.1.2. KLİNİK ÖZELLİKLER

2.1.3. EPİDEMİYOLOJİ

2.1.4. ETYOLOJİ

2.1.5. NÖROPATOLOJİ

2.1.6. NÖROANATOMİK MEKANİZMALAR

2.2. MOTOR ÜNİTE SAYIMI

2.2.1. MOTOR ÜNİTE TANIMI

2.2.2. MOTOR ÜNİTE SAYIMI

2.2.3. MOTOR ÜNİTE SAYISI KLİNİK ÖNEMİ VE MOTOR ÜNİTE KAYBI GÖRÜLEN HASTALIKLAR

2.2.4. MUNE TEMEL PRENSİBLER

2.2.5. MUNE YÖNTEMLERİ

2.2.6. MUNE KLİNİK UYGULAMALARI

2.2.7. İDİOPATİK PARKİNSON HASTALIĞINDA MOTOR ÜNİTE DEĞİŞİKLİKLERİ

3. YÖNTEM ve GEREÇLER

4. BULGULAR

5. TARTIŞMA

6. SONUÇ

7. ÖZET/ABSTRACT

8. EKLER

9. KAYNAKLAR

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dejeneratif hastalıklar, enfeksiyon veya travma gibi ortak etyolojileri olan diğer nörolojik hastalık gruplarının tersine, sıklıkla klinikopatolojik özellikleri ile bir araya toplanmışlardır. Merkezi sinir sisteminde nöron ve sinaps kaybıyla dejenerasyona yol açmaları, seçici olarak bir veya daha çok fonksiyonel sistemi etkilemeleri ve ilerleyici seyirli olmaları temel özellikleridir (1,2,3,4).

Bazı sık rastlanan nörodejeneratif hastalıkların başlıca klinik belirtilerine nispeten sınırlanmış nöron sistemlerinin disfonksiyonu neden olabilir. Korteksi tutan Alzheimer ve Pick Hastalığı, bazal ganglion ve beyin sapı dejenerasyonu ile tanınan Huntington Hastalığı, İdiyopatik Parkinson Hastalığı, Striatonigral Dejenerasyon, İlerleyici Supranükleer Felç, Shy-Drager Sendromu, spinoserebellar dejenerasyonun gözlendiği Olivopontoserebellar Dejenerasyon, Friedreich Ataksisi, Ataksia-telenjiektazi ve motor nöron tutulumu olan Amiyotrofik Lateral Skleroz Kompleksi, Werdnig-Hofmann Hastalığı, Kugelberg- Welande Sendromu bunlara örnek olarak verilebilir.

Bununla birlikte, bu hastalıklarda sinir sisteminin diğer bölgelerinin de etkilendiği bilinmektedir. Diğer alanlardaki dejenerasyonun neden olduğu klinik belirtiler, asıl olarak etkilenen alanların neden oldukları kadar belirgin değildir. Bu nedenle, nörodejeneratif hastalıkların olası ortak temel mekanizmalarına dair bir açıklama yapabilmek için daha az etkilenen sinir sistemi alanlarının incelenmesi önem kazanmaktadır (1,2,3,4,5,6,7,8,9,10).

Parkinsonizmde motor nöron dejenerasyonunun Batı Pasifik (Guam) parkinsonizmi-Amiyotrofik Lateral Skleroz kompleksinde, çoklu sistem atrofisinde (MSA), postensefalitik parkinsonizmde, Creutzfeldt-Jakob hastalığında ve kromozom 17 ile bağlantılı demans-parkinsonizmde olduğu bilinmektedir (1,4,5,6,8,9,10,11,12,13). İlgili hastalıklar motor nöron hastalığıyla parkinsonizmin çakışması olasılığını gösterdiğinden, sporadik İdiyopatik Parkinson Hastalığı'nda da alt motor nöron tutulumu olup olmadığı merak konusu olmuştur.

Parkinsonizm tablolarından çoklu sistem atrofisi ile İdiyopatik Parkinson Hastalığı ayırıcı tanısı için anal sfinkter elektromiyografisi yapılan bir çalışmada motor ünite

süresinin uzamasının Parkinson Hastalığı'ndan çok çoklu sistem atrofi lehine olduğu, fakat sonucun normal olmasının çoklu sistem atrofi tanısını dışlatmayacağı sonucuna varılmıştır (8,9,14).

İdiyopatik Parkinson Hastalığında motor nöron tutulumu ile ilgili yapılan az sayıda çalışma mevcuttur. Brait ve arkadaşları, 1973 yılında yaptıkları elektrofizyolojik çalışmada, levadopaya yanıt veren iki sporadik parkinsonizm hastasında denervasyon belirtileriyle birlikte motor ünite değişikliklerinin bulunduğunu tespit etmişlerdir (15).

Caviness ve arkadaşları tarafından yapılan iki ayrı çalışmada da İdiyopatik Parkinson Hastalığı'nda motor ünite potansiyeli süresinde ılımlı derecede uzama ve motor ünite sayısında azalma tespit edilmiştir (5,6,16). Fakat Caviness ve arkadaşları tarafından 2000 ve 2002 yıllarında distal yerleşimli kaslarda yapılan ve İdiyopatik Parkinson Hastalığı'nda alt motor nöron tutulumu ile uyumlu bulgular (motor ünite potansiyeli süresinde ılımlı derecede uzama ve motor ünite sayısında azalma) olduğunu belirten çalışmalardan sonra geçen yıllar içinde bu bilgiyi teyid eden veya aksini söyleyen bir çalışma yapılmamıştır. Bu çalışmada, Caviness ve arkadaşları tarafından yapılan çalışma sonuçları bir kez daha kontrol edilmiş, İdiyopatik Parkinson Hastalığı'nda substantia nigra dejenerasyonu yanında asemptomatik olarak motor nöron dejenerasyonu olup olmadığı elektrofizyolojik olarak araştırılmış ve bu amaçla İdiyopatik Parkinson Hastalığı hastalarında eşik değer yöntemi ile motor ünite sayımı (MUNE) yapılması planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PARKİNSON HASTALIĞI

2.1.1. TANIM ve SINIFLANDIRMA

Parkinson hastalığı (PH) Substantia Nigra (SN) başta olmak üzere bazal ganglion dejenerasyonuna bağlı, motor davranışlarda bozuklukların gözlendiği bir klinik sendromdur. İdiyopatik Parkinson hastaları, parkinsonizm vakalarının yaklaşık %80'ini oluşturur.

Antik çağlardan itibaren bilinen bu hastalık, ilk kez 1817 yılında James Parkinson tarafından tanımlanmış, 1841'de Marshall Hall tarafından 'paralysis agitans' olarak adlandırılmıştır. James Parkinson'un kelimeleri ile hastalık 'çoğunlukla harekette görülmeyen ve destekle bile ortaya çıkan istemsiz tremorlu hareket ve azalmış kas gücü' ile karakterizedir (17,18,19). James Parkinson tarafından 1817 yılında, sadece üç hastayla yapılan klinik görüşme ve diğer bir üç hastayla yapılan sokak araştırması ile hastalığın ana kriterleri olan istirahat tremoru, dişli çark rijiditesi, bradikinezi/akinezi, postural refleks bozukluğu tariflenmiştir (7,19,20,21).

Parkinsonizm ise, ekstrapiramidal sisteme hasar veren birçok süreçle ilişkili olduğu için etyolojik bir durum olmaktan çok klinik bir bozukluktur.

Parkinsonizm tablolarını genel olarak dört sınıfta ele almak mümkündür:

I- Primer (İdiyopatik) Parkinsonizm

- Parkinson Hastalığı
- Juvenil Parkinsonizm

II- Sekonder (Edinsel, semptomatik) Parkinsonizm

- Enfeksiyöz: Postensefalitik, yavaş virüs enfeksiyonu, AIDS
- İlaçlar: Dopamin reseptör blokerleri (Antipsikotikler, antiemetikler), rezerpin, tetrabenazin, alfa metil dopa, lityum, flunarizin
- Toksinler: MPTP, CO, Mn, Hg, CS₂, metanol, etanol
- Vasküler: Multienfarkt demans, Binswanger Hastalığı
- Travma: Boksör ensefalopatisi

- Hipoksi
- Metabolik: Paratiroid hastalıkları, Hipotiroidi, Hepatoserebral dejenerasyon
- Hemiparkinsonizm-hemiatrofi
- Diğer: Beyin tümörleri, Normal basınçlı hidrosefali, siringomezensefali

III- Heredodejeneratif Parkinsonizm

- Huntington Hastalığı
- Wilson Hastalığı
- Haller Vorden- Spatz Hastalığı
- Familial Olivopontoserebellar atrofi
- Familial Bazal gangliyon kalsifikasyonu (Fahr Hastalığı)
- Seroid-lipofuksinoz
- Gerstmann-Straussler-Scheinker Hastalığı
- Machodo-Joseph Hastalığı
- Periferik nöropatili ailesel parkinsonizm
- Nöroakantositozis
- Lubag (Filipino X'e bağlı distoni ve parkinsonizm tablosu)
- Striatal nekrozlu mitokondrial sitopatiler

IV- Parkinson Plus Sendromlar

- Progresif supranükleer paralizi (PSP)
- Kortikobazal-Gangliyonik dejenerasyon (KBGD)
- Multisistem Atrofiler (MSA)
 - Shy-Drager sendromu (SDS/MSA-A)
 - Striatonigral dejenerasyon (SND/MSA-P)
 - Sporadik olivopontoserebellar atrofi (OPCA/MSA-C)
- Guam'ın parkinsonizm-demans-ALS kompleksi (PDACG)
- Parkinsonizm-primer demans kompleksi
- Progresif pallidal atrofi – pallidonigral dejenerasyon
- Pallidopiramidal hastalık (20,21,22)

2.1.2. KLİNİK ÖZELLİKLER

Parkinsonizm vakalarının yaklaşık %75-80'ini oluşturan İPH, sinsi başlangıçlı ve kademeli seyirlidir. Hastalığın ana belirtileri ortaya çıkmadan önce nonspesifik semptomlardan oluşan prodromal bir dönemin olması söz konusu olabilir (17,23,24).

Gonera ve arkadaşları tarafından yapılan ve daha öncekileri de kapsayan bir vaka-kontrol çalışmasında 4 ile 6 yıl süren bir prodromal dönem olduğu tespit edilmiştir. Bu dönemde fibromyalji, kas ve eklemlerde gerginlik, kişilik değişiklikleri, çabuk yorulma, hipertansiyon görülür. Bu erken ve spesifik olmayan semptomlara genellikle, klasik PH motor belirtilerinin ortaya çıkması ile hastalığının farkına varan hastalar geçmişe baktıklarında rastlanılır. Parkinson Hastalığı'nın varlığını önceden haber veren diğer önemli özellikler; birkaç yıl boyunca klasik belirtilerin önüne geçmiş olan tek yönlü eylem distonisi ve REM uyku davranış bozukluklarıdır. Çoğu PH hastası koku alma duyularını hastalığın erken safhalarında kaybederler (21).

Tek yanlı, genelde üst ekstremitelerde başlangıçlı ince hareketlerde yavaşlama, tutukluk, beceriksizlik/tremor, rijidite, bradikinezi, postural instabilite hastalığın ana belirtileri olup yürüme bozukluğu, postür değişiklikleri, konuşma bozukluğu, disfaji, siyalore, mikrografi, otonom fonksiyon bozuklukları, sebore, göz hareketlerinde bozukluk, konjonktivit, ağrılar, duyuşal yakınmalar, depresyon, uyku bozuklukları, demans, psikoz, REM (hızlı göz hareketli) uyku evresi davranış bozuklukları klinik tabloda yer alabilmektedir (7,17,20,21,22,23,24,25).

İdiyopatik Parkinson Hastalığı ana bulguları:

Tremor

İdiyopatik Parkinson Hastalığı'nın en iyi tanımlanan ve en spesifik bulgusu istirahat tremorudur. İlk motor semptom %50-75 hastada tremor olup, klinik izlem süresince hafiften belirginine kadar değişen ölçülerde tremor saptanma oranı %85'lere ulaşmaktadır (20,24,25,26). Otopsi ile PH tanısı kanıtlanan hastalarda herhangi tip bir titreme (istirahat, postural) görülme oranı %79-100 aralığında bulunmuştur (21).

Sıklıkla üst ekstremitelerde distalinden tek taraflı olarak başlar. Bazı hastalarda sadece tek bir parmağı etkileyebilir. Sıklıkla işaret ve baş parmağın ritmik, alternan

oppozisyonu ile şekillenen stereotipik para sayma hareketidir. Yıllar içinde tremor ekstremitelerin proksimaline yayılım gösterir ve aynı taraf bacak ile karşı taraf ekstremiteleri de tutar (17,24). Hastaların %15'inde hastalığın hiçbir döneminde tremor gözlenmez (20,27).

İdiyopatik Parkinson Hastalığı'nın tremorunun tipik frekansı 3-7 Hz arasında olup, sıklıkla 4-5 Hz düzeyinde seyreder. Tremorun şiddeti ani dalgalanmalar gösterir, yürüme ve heyecanla artar, ancak tremor frekansı sabit kalır (17,18,24). Hastaların % 40-60'ında daha hızlı frekanslı (5-8 Hz) postural-kinetik tremor tabloya eşlik eder. Hastalığın ilk bulgusu esansiyel tremora benzer şekilde postural tremor olabilir. Burada görülen postural tremorun ayırt edici özelliği kolların ileriye uzatılması ile tremorun ortaya çıkması arasında saniyeler ile bir dakikaya kadar süren bir latent evrenin olmasıdır (28).

İdiyopatik Parkinson Hastalığı'nda görülen tremor en sık ellerde görülmekle beraber ayaklar, dil, çene ya da dudaklarda da görülebilir ve diğer ana belirtilere göre daha yavaş bir ilerleme gösterir (17,18,24). Ses ve baş tremoru beklenmemektedir. Tremor stress ile, mental aktivite sırasında (örneğin bir aritmetik işlevi yaparken), yürürken, diğer ekstremitenin motor hareketi sırasında artar. O ekstremitenin harekete başlamasıyla, REM uykusuna dalındığında kaybolur ama hafif uykuda ve uyanıldığında tekrar belirir (17,21,29).

Rijidite

Rijidite; ekstremit, boyun veya gövdenin pasif hareketi sırasında her yöne ve tüm hareket genliği boyunca hissedilen, agonist ve antagonist kaslarda eş zamanlı olarak tonusun artmasına bağlı olarak saptanan dirençtir. Tremora oranla daha az sıklıkla görülür. Hastalığın ileri aşamalarında ortaya çıkma eğilimindedir. El bileğini hareket ettiren kaslarda olduğunda dişli çark belirtisi adını alır .

Rijidite, tüm kas gruplarını (ekstremit, aksiyel, fleksör, ekstansör) tutabilir. Proksimal (boyun, omuz, kalça) ve distal (el ve ayak bilekleri) yerleşimli olabilir. Kol bileği fleksör ve ekstansörlerini aynı oranda etkilerken, trisepslere göre bicepslerde, hamstringlere göre quadriseplerde, plantar fleksörlere göre dorsifleksörlerde daha belirgin görülür (17,20,21,24,29).

Rijidite, tremora göre daha az değişken bir bulgu olup, hastanın fonksiyonel dizabilitesini daha iyi yansıtır. İstemli hareket hızını sınırlamasına rağmen rijiditesi olan bazı hastalar motor işlevlerini sürdürebilirler ve bu nedenle bradikinezi, hastanın özörlölüğünde rijiditeden daha belirleyicidir. Hafif hastalarda rijiditeyi ortaya çıkarmak, ancak karşı ekstremiteye tekrarlayıcı hareketler yaptırmakla mümkün olabilir (17,20,24,29).

Rijidite sıklıkla el bileğinde pasif rotasyon hareketleri ve dirsekte fleksiyon ve ekstansiyon hareketleri ile değerlendirilir. Hastalar rijiditeyi ekstremitelerde, boyunda, bazen de sırt kaslarında subjektif sertlik veya kasılma şeklinde tanımlayabilir. Bazen rijiditeye bağlı rahatsızlık ve gerçek ağrı hastanın geliş yakınması olabilir. Rijiditeye bağlı ağrılı omuza yanlışlıkla artrit, bursit ya da rotator cuff yırtığı tanısı konulabilir. Rijidite sıklıkla boyun ve gövdede fleksiyon gibi postural deformitelerle birlikte (29).

Rijiditenin derecesi değişkendir ve genellikle tremor gibi tek taraflı başlar ve daha sonra karşı tarafa yayılabilir. Görölme sıklığı açık bir biçimde yalnızca bazı serilerde bildirilmiştir ve oranlar %89-99 arasında değişmektedir (30).

Akinezi/ Bradikinezi

Akinezi hareketin olmayışını, bradikinezi ise yavaşlığını tanımlar. Bradikinezi, bazal gangliyon disfonksiyonunun en karakteristik semptomudur ve tüm hastalarda görölür. Hastalığın en fazla özörlölüğe neden olan semptomları arasında yer alır (17,21,24). Altın standart olarak kabul edilen ‘‘UK Brain Bank’’ tanı kriterlerine göre İPH tanısı için bradikinezi varlığı şarttır (21,22,31).

Hastalığın erken dönemlerinde hareket amplitüdünde azalma (hipokinezi) ön planda iken zamanla bradikinezi ve akinezi tabloya eklenir. Başlangıçta distal grup kaslarda kısıtlılık (mikrografi, parmak hareketlerinde kısıtlılık) varken zamanla tüm kas grupları etkilenir. Elin alternan supinasyon- pronasyon hareketi gibi ardı sıra yapılması gerekli motor işlevler ve düğme iliklemek gibi kompleks işlevler yerine getirilemez (17,22,24).

Bradikinezinin manifestasyonları arasında mimik hareketlerinin ortadan kalkması ve göz kırpmının azalmasıyla yüzün ifadesiz görölüm alması (maske yüz, bradimimi), monoton, alçak sesle, hipofonik konuşma (hipokinetik dizartri), spontan yutma işlevinin

azalmasına bağlı ağızda salya birikimi ve akması (siyalore), yürüme sırasında otomatik kol hareketlerinin azalması veya kaybolması (assosiye hareketlerin kaybı) sayılabilir. Bradikinezi de diğer parkinsoniyen bulgular gibi hastanın emosyonel durumu ile bağlantılıdır (17,18,24,29).

Hastalar durumu genellikle harekete başlarken ve hareket esnasında sarf edilen aşırı gayret, zayıflık, yorgunluk, ince hareketleri yapmakta zorluk gibi tabirlerle aktarırlar. Genel olarak basamaklı eylemleri gerçekleştirmede ya da çoklu görevlerde harekete geçişte zorlandıklarının farkına varırlar (21).

Postural İnstabilite

Postural refleksler dik durmamızı ve postürümüzü sürdürürken dengemizi korumamızı, dönüşlerde veya yürüyüş sırasında yön değiştirirken dengemizi kaybetmememizi sağlar. Postural reflekslerin kaybına bağlı olarak gelişen postural instabilite, İPH'nın en az spesifik, en fazla özörlölük yaratan ve tedaviye en az yanıt veren ana bulgusudur (22,24,28).

James Parkinson tarafından 'daha küçük ve çabuk (aceleci) adımlar atmak için dayanılmaz bir istek (ekim) duymak ve bu suretle istem dışı bir şekilde koşma hızını benimsemek' olarak tanımlanmıştır (21).

Hastalarda kol fleksiyonu ile başlayan, gövde ve boyun fleksiyonu ile devam eden öne eğik bir postür gelişir. Zamanla propulsiyon (öne düşme eğilimi) ya da retropulsiyon (arkaya düşme eğilimi) ile bağlantılı denge kaybı gelişir. Bu bulgular sıklıkla hastalığın geç evrelerinde ortaya çıkar (24).

Postural instabilitenin derecesini değerlendirmek için 'çekme (pull) testi' kullanılır. Bu test ile hastanın omuzlarına uygulanan ani bir çekmeye verdiği postural yanıt değerlendirilir. Normalde hasta bir veya iki adım geriye gelmeli ve durmalıdır. Postural refleksleri azalmış bir hasta sandalyeye oturma girişiminde aniden, kontrolsüz bir biçimde sandalyeye çöker. Bu belirtiyeye de 'sitting en bloc' adı verilir. Postural instabilitesi olan hastalarda, özellikle gövdede fleksiyon postürü varlığında, 'festination' şeklinde giderek hızlanan bir yürüyüş ortaya çıkar. Bu arada hasta adeta

düşmemek için ağırlık merkezini yakalamaya çalışır şekilde yürür ve durmakta güçlük çeker (17,24,29). Postural instabilite dopaminerjik tedaviye en dirençli klinik bulgudur.

İdiyopatik Parkinson Hastalığı tanısı için değişik tanı kriterleri geliştirilmiştir. Bunlar arasında en sık kullanılan Hughes ve arkadaşlarının 1992 yılında yayınladıkları tanı kriterleridir. Bu kriterlere göre tanı 3 basamaktan oluşmaktadır (22,31) (Tablo 1).

TABLO 1: İdiyopatik Parkinson Hastalığı'nın klinik tanısı

1- Parkinsoniyen sendromun tanısı:

- Bradikinezi
- Aşağıdakilerden en az birinin bulunması
 - ✓ 4-6 Hz istirahat tremoru
 - ✓ Rijidite
 - ✓ Vizüel, vestibuler, serebellar veya proprioseptif fonksiyon bozukluğunun neden olmadığı postural instabilite

2- İPH için dışlama kriterleri

- Tekrarlayan inme öyküsü (Basamaklı gidiş)
- Tekrarlayan kafa travması öyküsü
- Kesin ensefalit öyküsü
- Okülojirik kriz
- Semptomların başlangıcında nöroleptik kullanımı
- Birden fazla aile bireyinde benzer hastalık
- Spontan remisyon
- İlk 3 yıldan sonra sadece unilateral tutuluşun varlığı
- Supranükleer bakış paralizileri
- Serebellar bulgular
- Erken ve şiddetli otonomik yetmezlik
- Erken ve şiddetli demans
- Yüksek doz levodopaya kötü yanıt
- Babinski bulgusu
- Bilgisayarlı tomografide tümör ve kormünikan hidrosefalinin varlığı

3- İPH için destekleyici kriterler

- Aşağıdakilerden en az üçünün bulunması
 - ✓ Unilateral başlangıç
 - ✓ Progresif seyirli olması
 - ✓ Hastalığın başladığı tarafta bulguların asimetrik olarak daha belirgin devam etmesi
 - ✓ Levodopaya çok iyi (%70-100) yanıt olması
 - ✓ En az 5 sene veya daha fazla levodopaya yanıtın devam etmesi
 - ✓ Levodopaya bağlı diskinezilerin ağır olması
 - ✓ Klinik seyrin 10 yıl ya da daha fazla devam etmesi

İdiyopatik Parkinson Hastalığı, hemen daima asimetrik başlar ve %70 hastada ilk semptom tremordur. Hastalarda yukarıda sayılan belirtilerin değişik kombinasyonları görülebilir. Ayrıca hastalığın genellikle ileri dönemlerinde ortaya çıkabilen otonomik disfonksiyon (semptomatik ortostatik hipotansiyon, impotans, miksiyon-defekasyon problemleri), demans ve hastalığın her döneminde görülebilen depresyon gibi bulgular klinik tabloya eklenebilir (17,22,23,25,32) (Tablo 2).

TABLO 2: İdiyopatik Parkinson Hastalığı'nın sekonder bulguları

- Kognitif disfonksiyon (Demans, bradifireni, vizyospasyal defisitler)
- Psikiyatrik bulgular (Depresyon, anksiyete, uyku bozuklukları)
- Kraniofasiyal semptomlar (Maske yüz, göz kırpmının azalması, akomodasyonun bozulmasına bağlı bulanık görme, olfaktor bozukluklar, dizartri, pallilali, disfaji, siyalore)
- Otonomik disfonksiyon (Ortostatik hipotansiyon, konstipasyon, aşırı terleme, anormal termoregülasyon, üriner problemler, meteorizm)
- Duyusal semptomlar (kramp, parestezi, ağrı)
- Kas-iskelet sistemi deformiteleri (Skolyoz, bilek ve ayak distonisi)
- Deri bulgusu (Sebore)
- Diğer bulgular (Mikrografi, kilo kaybı...)

2.1.3. EPİDEMİYOLOJİ

Kural olarak İPH 40 ile 70 yaşları arasında, en sık olarak da 50- 60 yaşları arasında başlar.

Erken başlangıçlı PH (Aile hikayesi sık olarak tespit edilir) vakalarını iki gruba ayırmak mümkündür:

- Jüvenil Parkinsonizm: 21 yaş altı vakalardır. Distoni sık görülebilir (Dopaya cevaplı distoni ile karışabilir). Erken motor fluktuasyonlar ve diskinezi gözlenir. Pozitron Emisyon Tomografi (PET)'te fluoradopa uptake azalmış olarak tespit edilir.

- Genç başlangıçlı PH: 21 – 40 yaş arasında gözlenir. Geç başlangıçlı PH ile benzer klinik tablosu olup erken motor fluktuasyonların ve diskinezilerin görülmesi ile tanımlanır. Bu vakalarda demans insidansı düşük tespit edilmiştir.

Parkinson Hastalığı erkeklerde daha sıktır ve erkek/kadın oranı 3/2 dir.

Prevalans 100.000 kişide yaklaşık 160 vaka, insidans ise 100.000'de 20 vakadır. İnsidans ve prevalans yaşla birlikte artış göstermektedir (17,20,21).

Tüm ülkeler, tüm etnik gruplar ve tüm sosyoekonomik sınıflarda görülür ancak Afrikalı Amerikalılarda insidansı beyazların dörtte biridir. Asyalılarda insidansı beyazların üçte biri ile yarısı arasındadır. Kuzey Amerikalılarda daha sık görüldüğü tespit edilmiştir (17).

2.1.4. ETYOLOJİ

Kalıtsal yatkınlık, çevresel toksinler ve yaşlanmanın değişik orandaki katkısı ile büyük olasılıkla multifaktoriyel bir etyoloji söz konusudur (7,20).

2.1.4.1. Yaşlanma

Parkinson Hastalığı'nın yaşlılarda görülen yeti yitimi nedenlerinden biri olarak tespiti ile hastalığın yaşlanmanın hızlanmış bir şekli olabileceği ve yaşla ilişkili yavaş nigral hücre yıpranmasının, sıklığı altmış yaşın üzeridekilerde giderek artan semptomların başlamasına ve ilerlemesine neden olduğu görüşleri ortaya atılmıştır (2,7,17,20).

Parkinson Hastalığı için karakteristik histolojik bulgu olan Lewy Cismi (LC) parkinsonizm bulgusu olmayan, yaşlanmakta olan kişilerde de görülmüş ve bu bulgu,

yeterince yaşarlarsa bu kişilerin de hastalığa yakalanabileceklerinin habercisi olarak kabul edilmiştir. Ayrıca yaşla birlikte nigral hücre sayısında azalma (80 yaşında 425.000'den 200.000'e düştüğü gösterilmiştir.) tespit edilmiştir. Ek olarak PH'nda substantia nigradaki pigmentli nöronların toplam sayısının, yaşa göre eşleştirilmiş kontrollerdekinin %31'ine düştüğü bulunmuştur (2,4,17,20).

Parkinson Hastalığı'nın patolojik süreci temel olarak substantia nigra pars kompaktasının hafif pigmentli ventrointermediat ve ventrolateral nöronlarında ortaya çıkarken, yaşla birlikte görülen nigral harabiyet sıklıkla melanin içeriğinin nispeten daha yoğun olduğu arka sırada ve pars lateraliste gözlenir. Buradan anlaşılabileceği gibi normal yaşlanmada PH'nda görülene göre daha yavaş ve ters tarafta nöron kaybı ortaya çıkmaktadır. (20).

2.1.4.2. Genetik

Birçok çalışma ile PH hastalarının birinci derece akrabalarında PH gelişme riskinin 2-3 kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Yine yapılan ikiz çalışmalarında, nigrostriatal dopaminerjik sistemlerdeki subklinik işlev bozukluğunun saptanmasını sağlayan pozitron emisyon tomografisi (PET) kullanıldığında (Monozigotların %75'inde striatal disfonksiyon tespit edilmişken bu oran dizigotlarda çok daha düşük bulunmuştur.) daha belirgin ilişki kurulmakla beraber vaka analiz yöntemleriyle de tespit edilen yatkınlık ortaya konulmuştur (17,20).

Genetik geçişli hastalar PH hastalarının yalnızca %5'ini oluşturmaktadır. Genetik geçişli PH da, otozomal dominant ve otozomal resesif geçişliler olmak üzere iki gruba ayrılır. Otozomal dominant geçişliler geç başlangıçlıdır (ortalama 52 yaş), otozomal resesif geçişlilerin ise başlangıç yaşı 45'ten düşüktür. Otozomal resesif grubuna dahil edilen juvenil PH'nın başlangıç yaşı ise 21'in altındadır (7).

Moleküler genetik alanındaki yeni gelişmelerle, PH'na yol açan, başta baskın özellikle kalıtsal geçiş gösteren 'sinüklein' genindeki mutasyon olmak üzere, baskın ya da çekinik özellikle kalıtsal geçiş gösteren bugün için onbir tane birbirinden farklı 'parkin' geninde mutasyon saptanmıştır. Krüger ve meslektaşları alfasinüklein ve apolipoprotein E genotiplerinin ikisine birden sahip olanlarda hastalığa duyarlılığın 13

kat arttığını bildirmişlerdir (17).

2.1.4.3. Çevre

Epidemiyolojik çalışmalarla, toksinlerle PH gelişimi arasında ilişki olduğu öne sürülmekle beraber bu ilişki henüz kesinlik kazanmamıştır.

Metil fenil tetrahidropiridin, karbonmonoksit, manganez, siyanür, metanol, karbon disülfid, disülfiram zehirlenmesi PH gelişimi ile ilişkilendirilmiştir başlıca toksinlerdir.

Pasifik'teki Guam ve Rota adalarındaki Kamorro toplumunda görülen Parkinson hastalığı- demans- amiyotrofik lateral skleroz (PH-D-ALS) kompleksinin büyük olasılıkla bölgede tüketilen sika uunu ile bağlantılı olabileceği düşünülmüştür (20).

2.1.5. NÖROPATOLOJİ

İdiyopatik Parkinson Hastalığı için bütünüyle güvenilir bir klinik gösterge bulunmaması, klinik özelliklerin ya da bunların kombinasyonlarının tanısal yararını değerlendirmede nöropatolojik doğrulamayı zorunlu kılmaktadır (20,33).

En kararlı ve tutarlı bulgu substantia nigra pars kompaktadaki ve diğer pigmente çekirdeklerdeki (lokus seruleus, vagusun dorsal motor nükleusu) pigment hücre kaybıdır. Çıplak gözle bakıldığında soluk görülen substantia nigra, mikroskopik bakıda pigment çekirdeklerde belirgin hücre kaybı ve bunun yerinde gliosis ile kalan hücrelerde bir miktar melanin tespit edilir (4,10,17)

Substantia nigra pars kompaktadaki melanin içeren dopaminerjik hücrelerin kaybı ve kalan hücrelerin içinde de LC olarak adlandırılan, ağırlıklı olarak "ubiquitin" denen bir protein içeren küresel inklüzyon cisimciklerinin varlığı tanımlayıcı sayılır (7,10,17,20,22,34).

İdiyopatik Parkinson Hastalığı'nın patolojik belirleyicisi olan LC, ilk kez 1912 yılında F. H. Lewy tarafından Parkinson hastalarının beyin sapında, substantia nigranın nöromelanin içeren nöronlarının sitoplazmasında yer alan küre biçiminde periferik haleli eozinofilik stoplazmik inklüzyonlar olarak tanımlanmıştır ve bunlar PH'nın patolojik imzası olarak kabul edilmiştir (2,4,17,20). Çoğu zaman lokus seruleus, Meynert'in bazal çekirdeği, vagusun dorsal motor çekirdeği, hipotalamus ve başka bazı eğilimli

bölgelerde de LC vardır. Tipik klinik özelliklerle birlikte bu patolojik bulguların gözlemlendiği hastalarda tanı nettir. Bununla birlikte, bazen nöropatolojik bulgular bu denli açık değildir ve karışıklığa neden olmaktadır. Ayrıca tek tek patolojik özelliklerin özgüllüğü ve duyarlılığı iyi bilinmemektedir. Örneğin bazı hastalarda tipik klinik özellikler ve substantia nigra da nöron kaybı bulunmasına karşın, LC yoktur. Tersine, bazı hastalarda nöronal dejenerasyon, hatta klinik anormallikler bulunmaksızın LC bulunur. Yaşla birlikte nigras hücrelerin normal olarak azalması ve 80 yaşında maksimum değeri olan 425.000'den 200.000'e düşmesi, yaşla birlikte asemptomatik bireylerin beyinlerinde LC bulunma insidansının artması, lewy cisimciğinin presemptomatik İPH göstergesi mi, yoksa normal yaşlanma ile ilgili bir özellik mi olduğu sorusunu doğurmaktadır (2,7,17,20,34).

Lewy Cisimciği, AH, motor nöron hastalığı, subakut sklerozan panensefalit, ataksik telenjiyektazi, kortikobazal gangliyonik dejenerasyon ve Hallervorden-Spatz hastalığı bulunan bireylerin %10-40'ında görülmekte, bu da lewy cisimciğinin altta yatan özgül fizyopatolojik mekanizmayı temsil etmeyebileceğini düşündürmektedir. Lewy cisimciğinin dağılımının da önemi iyi anlaşılamamıştır. Bazı bildirilerde, İPH hastalarının tümünde ya da tümüne yakınında neokortekste LC bulunduğu bildirilmektedir. Bunun gibi LC bulunan PH'nın çoğunda AH'na özgü patolojik bulgular da (nöritik plaklar ve nörofibriler yumaklar) vardır (2,3,10,20,35).

İdiyopatik Parkinson Hastalığı tanısı için herkes tarafından kabul edilen histopatolojik ölçütler bulunmamaktadır. Tablo 3'de sunulan ölçütler, yayınlanmış klinik-patolojik serilerde kullanılan tipik ölçütlere uygundur (36).

TABLO 3: İPH'nın histopatolojik doğrulaması için önerilen ölçütler

1. Substansiya nigra da önemli boyutlarda sinir hücresi kaybı ve buna eşlik eden gliosis
2. Substansiya nigra ya da locus seruleusta en az bir Lewy cisimciği
3. Parkinsonizme yol açan diğer hastalıklara ilişkin patolojik bulgu olmaması (Örn; Progresif supranükleer paralizi, multisistem atrofi, kortikobazal gangliyonik dejenerasyon vb.)

2.1.6. NÖROANATOMİK MEKANİZMALAR

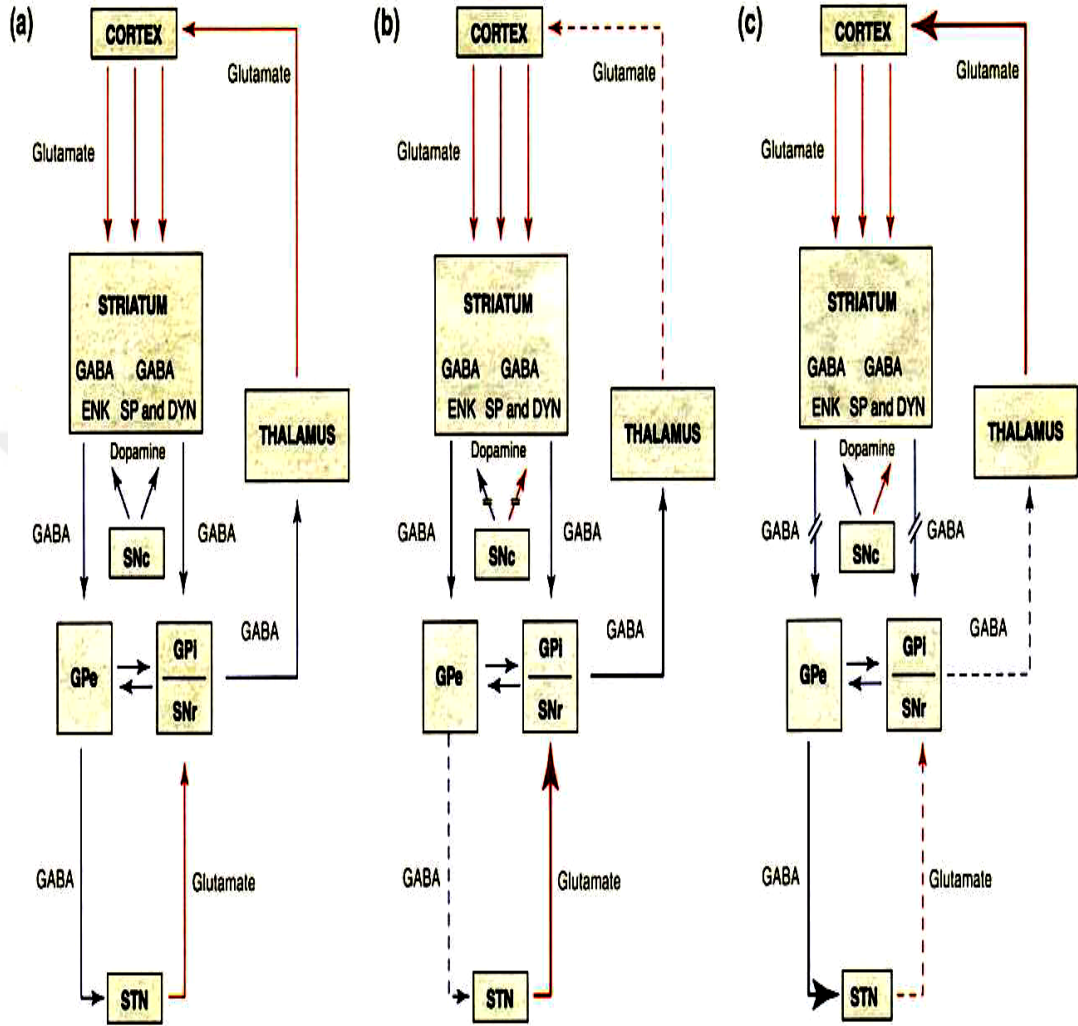
Genellikle ekstrapiramidal sistem olarak adlandırılan, parkinsoniyen bozuklukların merkezi olan bazal ganglionlar, serebral hemisferin ventromedialinde yerleşmiş büyük bir çekirdek grubudur. Bazal ganglionların temel parçalarını striatum (kaudat nükleus ve putamen) ve globus pallidus (eksternus ve internus) oluşturur. Diğer iki subkortikal çekirdek, diensefalonda yer alan subtalamik nükleus ve mezensefalonda yer alan substantia nigra (pars kompakta ve pars retikülata) ile talamusun intralaminer nükleusları bazal gangliyonların spesifik kısımlarından olmadıkları halde, bu sistemle fonksiyonel ve anatomik olarak ilgilidirler (20).

Kaudat çekirdek ve putamenden oluşan striatum bazal ganglionların girdi bileşeni olarak işlev görür. Globus pallidus (İnternus ve eksternus) ise bazal ganglionların başlıca çıktı bileşenidir. Putamen ve globus pallidusun oluşturduğu mercek biçimindeki yapıya lentiform nükleus adı verilmektedir (20,37).

Substantia nigra, ventralde yer alan ve sitolojik olarak globus pallidusa benzeyen pars retikülata ile dorsalde yer alan ve nöromelanin içeren koyu pigmentli pars kompaktan oluşmaktadır. İntratalamik nükleuslar serebral korteksten bazal ganglionlara doğru ve ters yönde giriş ve çıkış yollarını oluştururlar (20).

Bazal ganglionların ana görevi kontrol, ince ayar ve modülasyondur. İlgili işlevlerini yerine getirebilmek için kontrol edip, ince ayarını yapacağı bölgelerden bilgi almak (afferent uyarılar) ve o bölgelere bilgi vermek (efferent uyarılar) durumundadır. Bazal ganglionların afferent girdilerinin önemli bir kısmı frontal korteksten (motor korteks, premotor alan, suplamenter motor alan, singulat korteks, dorso-lateral ve orbitolateral frontal korteks) bir kısmı da parietal korteksten gelir. Bu afferent sinyaller bazal ganglionlara striatum (putamen, kaudat nükleus ve ventral striatum) üzerinden giriş yapar. Bazal ganglionlarda işlem gören bilgiler GPi ve substantia nigra pars retikülata (SNr) üzerinden çıkış yapar. Bazal ganglionlarda işlem gören ve GPi ve substantia nigra pars retikülata üzerinden çıkış yapan efferent sinyallerin çok büyük bir kısmı talamusa, küçük bir kısmı ise beyin sapındaki pedinkülopontin nükleusa giderler (20).

GRAFİK: Parkinson hastalığının nöroanatomik mekanizmaları



Basal ganglia, Parkinson's disease and levodopa therapy: TINS supplement

Grafik a) Bazal gangliyonların normal işleyiş mekanizmaları, **b)** SNc'deki dopaminerjik çıkışların kesintiye uğraması, **c)** Striatal GABAerjik nöronların hasarı

Serebral korteks ve bazal gangliyonlar arasında korteksin aktivitesini artıran direkt ve korteksin aktivitesini inhibe eden indirekt olmak üzere iki yol vardır. Frontal korteksten (motor korteks, premotor alan, suplamenter motor alan, singulat korteks, dorso-lateral ve orbitolateral frontal korteks) ve parietal korteksten gelen bazal gangliyonların afferent girdileri direkt yolda, putamene girdikten sonra bazal gangliyonlar

içindeki diğer yollara uğramadan doğrudan globus pallidus internus ve substantia nigra pars retikularise yönelirler ve talamus üzerinden kortekse geri dönerler. İndirekt yolda ise korteksten putamene giren sinyaller globus pallidus eksternus (GPe), subtalamik nukleus (STN) ara istasyonlarından geçtikten sonra çıkış kapısına, yani GPi ve SNR'ye yönelirler ve talamus üzerinden kortekse geri dönerler. Nöropeptid olarak tachykinin (Substans P ve dinorfin) içeren direkt yol gabaerjiktir (bastırıcı, inhibe edici) ve hücre gövdelerinde esas olarak D1 reseptörü bulunmaktadır. Substantia nigra ve globus pallidusun internal segmentini innerve eder. İndirekt yolda gabaerjiktir, ve nöropeptid olarak enkefalinleri içerir. Hücre gövdelerinde D2 reseptörlerini bulundurlar ve globus pallidusun eksternal segmentini innerve ederler. Dopamin D1 tipindeki reseptörlere bağlandığında uyarıcı, D2 tipindeki reseptörlere bağlandığında ise inhibe edici etki yapar. Sonuç olarak dopamin, direkt yolu uyarıp indirekt yolu baskılayarak talamokortikal çıkış sinyallerini her iki yolda arttırır ve korteks aktive olur. Normalde bu iki yol dengededir. İdiyopatik PH'nda dopamin azalması sonucunda bu denge indirekt yolun lehine bozulur. Sonuçta talamus üzerine indirekt yolun artmış etkisi ortaya çıkar. Bazal gangliyonlardan talamusa çıkışın artması sonucunda kortikal aktivasyonda azalma olur. Bu, parkinsoniyen belirtilerin çoğunun oluşmasından sorumludur (20,37,38,39) (Grafik a,b,c).

2.2. MOTOR ÜNİTE SAYIMI

2.2.1. MOTOR ÜNİTE TANIMI

Tek bir sinir lifinin ve kas liflerinden oluşan bir koloninin bir kasılma birimi oluşturduğunu ilk keşfeden Sir Charles Sherrington olmuştur. Liddell ile birlikte, katılma (recruitment) ve refleks inhibisyon üzerine yaptıkları bir yayında, motor üniteden, yüzeysel olarak ‘motor nöron-akson ve ona eşlik eden kas lifleri’ olarak bahsetmişler ve motor ünitenin hep ya da hiç yanıt şekline dikkat çekmişlerdir. Dört yıl sonra Sherrington, motor üniteyi, ‘tek bir motor sinir lifi ve onun aktive ettiği bir kas lifi demeti’ olarak tanımlamıştır (40).

Modern tanımla motor ünite, iskelet kasında kasılmayı tetikleyen yapısal birimdir ve birçok çizgili kas lifi barındırır. Omurilik ön boynuzunda oturan bir alfa motor nöron, bunun çevresel uzantısı olan motor akson ile birlikte bu aksonun kas içinde dallanarak birçok kas lifini innerve etmesi ile oluşur (41,42).

Motor ünite büyüklükleri her kas için farklıdır. Genellikle az güç gerektiren ince işler yapan kasları innerve eden motor ünite boyutları küçükken, güç gerektiren ve kaba hareketler yapan kaslarda motor ünite boyutları büyüktür. Normal deneklerde, ekstansör digitorum brevis kasında yaklaşık 200 motor ünite varken, elin intrinsek kaslarının her birinde yaklaşık 100 kadar motor ünite bulunur (43,44).

Motor ünite başına düşen kas lifi sayısı da kasın işlevi ile orantılı olarak değişkendir. Örneğin, motor ünite başına düşen kas lifi sayısı göz kaslarında 5-7 iken gastrocnemius kasında 2000 kadardır. Aynı kas ya da kas grubunu innerve eden motor ünitelerin de boyutları farklıdır. Kas glikojen çalışmaları ve kas gücü kayıtlarıyla aynı kası innerve eden motor üniteler arasında da 10 hatta 100 katına varan farklılıklar olduğu saptanmıştır (41,43).

Miyadında doğan infantların motor ünite sayıları erişkinlerle aynı düzeydedir. Bu da normal bir yenidoğanda kas innervasyonun tamamlanmış olduğunu gösterir. Motor ünite sayısı 55-60 yaşına kadar oldukça iyi şekilde korunmasına karşın bu yaşlardan sonra azalmaya başlar ve 70 yaşından sonra azalma hızlanır. 65 yaşında motor ünite sayısında azalma olmasına karşın, 80 yaşından sonraya kadar kas gücünün etkilenmediği

görülmüş, yaşa bağlı motor unite kaybının, kritik bir eşik değere kadar kas fonksiyonunu sınırlamadığı düşünülmüştür (45). Normal bireylerde 70-80 yaşlar arasında her yıl motor ünitelerin %3'ünün kaybedildiği ve bu kaybın özellikle distal yerleşimli kaslarda olduğu saptanmıştır (43,46,47) Cinsiyetin ise motor unite sayısı üzerinde etkisi olmadığı tespit edilmiştir (47).

2.2.2. MOTOR ÜNİTE SAYIMI

Motor Ünite Sayısı Tahmini (Motor Unit Number Estimation-MUNE) terimi ilk kez 1971 yılında McComas ve Fawcett tarafından kendi geliştirdikleri inkremental yöntemi tanıtan bir makaleyle ortaya konmuştur. Bu yöntemde, bir kasta supramaksimal elektriksel sinir uyarımı yoluyla kasta oluşturulan maksimal bileşik potansiyel, genellikle göreceli olarak az sayıda MU'nin incelenmesiyle hesaplanan ortalama motor unite potansiyeline bölünmekte ve böylece motor unite sayısı hesaplanmaktadır (43,48,49,50,51,52,53,54,55).

Kolleteral yayılım ve reinnervasyonun etkilerinden dolayı kastaki motor ünitelerin sayısını ölçmek zor olmakla beraber, son yıllarda teknik donanımın yaygınlaşması, inkremental yöntem dışında yeni yöntemlerin tariflenmesi ve yapılan çalışmalarda bazı nöromusküler ve nörodejeneratif hastalıklarda MUNE değerlerinin düşük tespiti ile MUNE tekniği nicesel EMG yöntemleri içinde yerini almıştır (43,44,54,55,56,57,58,59).

2.2.3. MOTOR ÜNİTE SAYISI KLİNİK ÖNEMİ VE MOTOR ÜNİTE KAYBI GÖRÜLEN HASTALIKLAR

MUNE, motor ünitenin yapısını bozan özellikle ALS gibi hastalıklarda motor nöron yitimini izleyen bir yöntem olması ile tanıda olduğundan daha fazla hastalığın seyrinin takibinde önem taşır. Gelecekte MUNE ile ilgili konulardan biri olasılıkla deneysel ilaç tedavisi gören ALS hastalarında, hastalığın seyrini gözlemlemek için kullanımı olacaktır (50,59).

Motor unite sayısı tek kası kontrol eden ön boynuz hücrelerinin veya kası innerve eden aksonların sayısını ifade etmektedir. Motor unite sayısı motor nöron veya motor aksonların travmasına neden olan hastalıklar için kritik bir ölçümdür. MUNE'yi

hesaplamak alttaki hastalığın yayılımını ve şiddetini göstermede anlamlıdır (49,56,57,60).

Motor ünite sayısını belirleme klinik EMG’de rutin olarak yapılmaktadır. Akut motor akson kaybı bileşik kas aksiyon potansiyelinde düşüklük yaratmaktadır. Yavaş seyirli klinik tablolarda, sağ kalan motor ünitelerin aksonlarının kollateral filizlenme ile kas liflerini reinnerve etmesi nedeniyle akson kaybı ağır olana kadar bileşik kas aksiyon potansiyeli amplitüdü korunmaktadır. Bu nedenle bileşik kas aksiyon potansiyeli amplitüdü henüz kolleteral gelişimi olmamış, akut nörolojik olaylardaki işlevsel akson sayısını göstermekte, akut durum dışında motor ünite sayısını yansıtmamaktadır (43,56,57).

Kronik dönemde ise aksonu dejenere olmuş bir motor ünitenin denerve haldeki kas lifleri, sağlıklı komşu motor ünitelerden gelen kolleteral filizler yoluyla reinnerve edilebilir. Reinnerve durumdaki kas, fonksiyonlarını yerine getirebilir. Motor ünite kaybı belirli bir düzeyi aştığında ise reinnervasyon yetersiz kalacak ve kasta fonksiyon kaybı gelişecektir. Motor nöronun kendisinin dejenere olduğu durumlarda (ön boynuz hastalıkları gibi) aksonal rejenerasyon da gelişmiyorsa fonksiyonel kayıp geri dönmeyecektir. Fonksiyonel kaybın klinik yansıması kaybedilen motor nöron ve/veya akson sayısı ile doğrudan orantılıdır. Ön boynuz hücresi ve aksonal dejenerasyonun boyutunun bilinmesi hastalığın ne düzeyde olduğunu, daha da önemlisi belli aralıklarla elde edilen değerlere dayanılarak hastalığın gidişinin kantitatif olarak izlenmesini sağlayabilir; hatta dejenerasyonun olup olmadığını belirleyerek tanı aracı olarak kullanılabilir. Bugün için bize motor ünite sayısını tam olarak gösterebilen bir yöntem yoktur. Ne klinik, ne elektrofizyolojik ne de histolojik yöntemler tam bir motor ünite sayısı veremezler (43,56,60)

Amyotrofik Lateral Skleroz, polio ve post-polio sendromu, spinal müsküler atrofi gibi spesifik ön boynuz hastalıkları ve motor lifleri etkileyen polinöropati, radikülopati ve tuzak nöropatilerde motor ünite kaybı görülebilir (41,42,52,57,60).

2.2.4. MUNE TEMEL PRENSİPLER

MUNE akson sayısını gerçeğine en yakın şekilde kantitatif olarak belirlemek için geliştirilmiş bir yöntemdir. Hayvanlarda aynı kasta elektrofizyolojik ve anatomik yöntemlerle yapılan çalışmalarda saptanan motor ünite sayılarının uyumlu olduğu gösterilmiştir (43,57,61,62).

Tüm MUNE yöntemlerinin temeli bir kası ya da kas grubunu innerve eden o kaslara ait bütün motor üniteleri temsil edebilecek sayıda motor ünitenin özelliklerinin elektrofizyolojik yöntemlerle değerlendirilmesi ve bu kaslar için gerçeğine yakın bir toplam motor ünite sayısı belirlenmesi esasına dayanır. Bileşik kas aksiyon potansiyeli (BKAP) periferik sinir uyarımına o sinirden innerve olan kas ya da kas grubunun verdiği elektriksel yanıttır. Hedef kasa ulaşan tüm motor aksonların uyartıldığı supramaksimal uyarı şiddetinde kaydedilen BKAP, maksimal BKAP (MBKAP) olarak bilinir. BKAP amplitüdü, bir anlamda periferik sinir uyarımına yanıt veren kas lif sayısını yansıtır. BKAP, aktive olan kastaki kas lifi sayısı ve çapı ile doğrudan ilişkili olduğu halde; kastaki motor ünite sayısı ile ancak dolaylı olarak ilişkilidir. Innervasyonunun yarısından fazlasını yitirmiş bir kas, sağlam kalan motor ünitelerin kolleteral filizlenme yoluyla innerve ettiği kas lif sayısını arttırması ile normal amplitüd ve alan değerlerine ulaşabilir. Ancak motor ünite kaybı %50-80'i aştığında normal alan ve amplitüd değerleri elde edilemez (43,54,55,57,63).

Eğer bir kası innerve eden tüm motor ünitelerin boyutu aynı olsaydı, mBKAP tek bir motor ünite alanına (veya amplitüdüne) bölünerek kesin motor ünite sayısını bulmak mümkün olurdu. Motor ünite boyutları aynı olmadığından ve tüm motor üniteleri ayırtırmak mümkün olmadığından ortalama bir motor ünite boyutuna gereksinim vardır. MUNE için gerekli iki parametre ilgili kasın tüm motor ünitelerini yansıtan maksimal BKAP alanı (mBKAPa) ve belli sayıda motor ünitenin özellikleri yansıtan ortalama motor ünite potansiyeli alanıdır (oMUa).

‘Motor Ünite Sayısı Tahmini’ tüm yöntemler için aşağıdaki gibi formüle edilebilir:

MUNE: $mBKAPa / oMUa$

Belirtilen nedenlerle tüm kası iyi bir güven aralığı ile temsil edebilecek sayıda motor ünitenin ortalama alanının saptanması ve her kas için çalışma yapılan laboratuvarın

normal değerlerinin oluşturulması gerekir. MUNE'nin zorluklarından biri de yüzeyel kayıtlamalarda daha derindeki kas liflerini içeren motor ünitenin alanının bilgisayar ortamına olduğundan daha küçük yansması ve ortalamanın olduğundan daha yüksek çıkmasına yol açabilmesidir. Bir başka güçlük 'Alternation' (değişkenlik) olarak bilinen aynı eşik değere sahip bazı motor ünitelerin değişik kombinasyonlarla aktive olarak MUNE'nin güvenilirliğini olduğundan fazla saptanması şeklinde azaltmasıdır. Örneğin aynı eşik değere sahip A ve B motor ünitelerinin uyarımıyla üç farklı potansiyel görülebilir (Sadece A, sadece B ve A+B). Burada sorun A+B' nin de bir motor üniteyi temsil etmediği halde temsil ettiğinin varsayılmasıdır ve örneklem içine alınmasıdır. Eğer aynı eşik değere sahip 3 farklı motor ünite varsa çeşitli kombinasyonlarla 7 ayrı potansiyel izlenebilir. Diğer güçlükler normal bireyler arasında aynı kasta önemli farklılıklar bulunabilmesi ve yüksek uyarı eşiği olan motor ünitelerin bulunması durumunda maksimal uyarıyla tüm fonksiyonel motor ünitelerin aktive edilememesidir. Örneğin ciddi demyelinizasyon-remyelinizasyon sürecinden geçmiş motor ünitelerin uyarı eşiği belirgin biçimde yükselebilir (40,43,53,54,55)

Tüm bu güçlüklerle rağmen birçok yöntemle MUNE'yi güvenilir şekilde yapabilmek mümkündür. Slawnych ve ark bir makalelerinde beklendiği gibi çok sayıda motor ünitenin alan ortalamasını almanın MUNE için güven aralığını artırdığını; ancak 20'den fazla motor ünitenin ortalamasını almanın önemli boyutta ek katkı yapmadığını göstermişlerdir (43,64). Yine bu çalışmada 5 veya 10 motor ünitenin ortalamasını kullanmanın 10 lehine gerçeğine yakın sonuç verme bakımından anlamlı olduğunu ancak 10 ve 20 arasında 20 lehine bir fark olmakla beraber bu farkın önemli düzeyde olmadığı vurgulanmıştır. Ayrıca artan sayıda uyarımın düşük amplifikasyon gerektirmesi dolayısıyla da küçük motor ünite potansiyellerini saptamayı zorlaştırması nedeniyle örneklem güvenilirliğini olumsuz etkilediği belirtilmiştir (40,43,65).

Doğal olarak incelenen kasta motor ünite sayısı ne kadar azsa örneklem tüm sayıyı yansıttasındaki güvenilirliği o kadar fazla olacaktır. Bu durumda nörojenik hastalıklarda MUNE'nin normal bireylerdekinden daha güvenilir sonuçlar vermesi beklenir. Nörojenik vakalarda motor ünitelerin çoğu büyük amplitüdlü olduğundan örneklem içindeki motor ünitelerin çoğunlukla büyük motor ünitelere sahip olması hata

payının normal popülasyondan daha düşük olması sonucunu doğurmaktadır. Bunun tersi düşünüldüğünde küçük motor ünitelerin bulunduğu myopatilerde MUNE'nin güvenilirliği düşer. Hoerth ve Olney bir kasın toplam motor ünite sayısının %10'unu örneklem grubu içine almanın ve uyarı eşiği daha düşük olan motor üniteleri örneklemenin sonucun güvenilirliğini artırdığını göstermişlerdir (21,54,43,65).

2.2.5. MUNE YÖNTEMLERİ

MUNE'yi tıpkı iğne EMG için olduğu gibi motor ve duysal iletileri çalıştıktan sonra yapmak daha doğrudur. Bugüne kadar bildirilen en az 10 farklı MUNE yöntemi ve her yöntemin bazı avantaj ve dezavantajları vardır. Farklı yöntemlerle aynı kaslardan elde edilen normal MUNE değerleri hem insanlarda hem de hayvanlarda büyük oranda uyumludur. Örneğin insanda ekstansör digitorum brevis ve tenar grup kasları için farklı yöntemlerle saptanan normal MUNE değerleri genellikle 200-250 civarındadır (48,52,66,67,68,69).

MUNE'yi saptamada kullanılan tüm tekniklerde bazı temel ilkeler söz konusudur:

- 1) Bir elektrik uyarım ile kasın siniri uyartılarak bir maksimal kas yanıtı veya M yanıtı alınır.
- 2) Daha sonra değişik yöntemlerle kastan elde edilen birbirinden farklı tek tek motor ünitelerin amplitüdleri saptanır ve ortalaması alınır.
- 3) Maksimal M yanıtı amplitüdünün bu ortalama motor ünite amplitüdüne bölünmesi ile de tahmini motor ünite sayısı elde edilir (41).

Şimdiye kadar tanımlanan MUNE yöntemleri:

- 1) Artan uyarın tekniği
- 2) Çoklu nokta uyarılma tekniği
- 3) Uyarılanmış çoklu nokta uyarılma tekniği
- 4) Spike-triggered averajlama tekniği
- 5) İstatistiksel teknik
- 6) Otomatik artan uyarılma tekniği
- 7) F dalgası tekniği
- 8) İntranöral mikroeletrot uyarılma tekniği

- 9) Entegre kök ortalama kare tekniği
- 10) Motor ünite indeksi tekniği (21).

Sık ve daha az tercih edilenler olarak sınıflandırılabilen 10 farklı MUNE yönteminden en sık kullanılanlarından kısaca söz edilecektir:

Manuel inkremental yöntem (Amplitüd artış tekniği):

İlk kez 1971 yılında McComas ve arkadaşları tarafından tanımlanan bu referans yöntemde, öncelikle kastan maksimal uyarımla maksimal M yanıtı alınır. Daha sonra periferik sinir eşik altı uyarın şiddetinden başlanan manuel olarak tedricen artırılan şiddet ile uyarılır. (41).

Yöntem periferik motor aksonların ‘hep ya da hiç kuralı’ ile uyarılma özelliğine dayanmaktadır. BKAP alanı üzerine eklenen ve tekrarlanabilen en küçük alanın (veya amplitüdün) bir motor üniteyi temsil ettiği varsayılır. Örneğin 10 potansiyel elde edildikten sonra bu 10 motor ünitenin ortalama alanı hesaplanır. Maksimum BKAP alanı ortalama değere bölünerek MUNE hesaplanır (43,40,53).

Bu yöntem birçok elektromiyografi aletinde kullanılabilme avantajına sahiptir. Tekniğe karşı getirilen eleştirileri üç ana başlıkta toplamak mümkündür:

1- Subjektif bir gözleme dayanması ve bu nedenle standardizasyonunu sağlama güçlüğü mevcuttur.

2- Yöntemde düşük akım şiddetindeki uyarımlarla aktive edilen motor ünitelerin, bütün motor ünite popülasyonunu temsil edip etmediği sorgulanmıştır. Brown ve ark bu metodun bir modifikasyonunu kullanmışlar ve normal kişilerde McComas tekniği ile uyarılabilenlere göre daha geniş motor ünitelerin bulunduğunu göstermeye çalışmışlardır.

3- Çeşitli motor ünitelerin uyarılma eşiklerinin birbirleri ile çakışabileceği ve sabit bir uyarımda farklı zamanlarda farklı motor ünitelerin uyarılabileceği ileri sürülmüştür (41).

Bu tür problemler nedeniyle deneyimli bir elektronöromiyograf tarafından aynı kasta manuel inkremental yöntemle tekrarlanan MUNE’de bile %11-32 arası farklılıklar oluşabilmektedir. Galea ve ark 3 kez tekrarlanan 20 motor ünitelik serilerde bu oranın

belirgin şekilde düştüğünü göstermiştir(66).

Özetle tekniğin bütün EMG makinelerinde kullanılabilirliği ve temporal dağılım sorununun olmaması avantajları mevcutken, alternasyon sorunu dezavantajı olarak kabul edilmektedir (21).

Otomatik inkremental yöntem:

Galea ve ark tarafından manuel inkremental yöntemden esinlenilerek geliştirilen bu yöntemde bir yazılım programı aracılığıyla uyaran şiddeti elde edilen yanıtı göre manuel olarak değil, otomatik olarak artırılmaktadır(67). ‘Alternation’ı önleme açısından manuel yöntemle göre daha güvenilir olduğu öne sürülmüştür(43). Günümüzde artık bulunmayan özel programlar gerektiğinden daha az tercih edilen bir yöntemdir (21).

Çoklu nokta uyarımı (Multi-point stimulation) :

Tekil motor ünitelerin, periferik sinirlere uygulanan çoklu nokta uyarımı yoluyla, bilgisayar yardımı ile izole edilmesi esasına dayanan çoklu nokta uyarımı tekniği, tek bir elektrik stimulus artışı ile multipl motor ünitenin aktive edilme olasılığını (alternation) önlemek üzere Kadrie ve ark tarafından inkremental teknik temelinde geliştirilmiştir. Bu yöntem sinirin farklı noktalardan düşük şiddette uyarılması ve hep ya da hiç kuralına göre yanıtının kabul edilmesi esasına dayanır (70,71,72).

Tekniğin asıl amacı bir kastaki motor ünite sayısını hesaplamak için daha temsili bir ortalama motor ünite potansiyeli elde etmektir. Bu yöntemle çok sıklıkla birbirine benzemeyen, morfolojik olarak farklı motor üniteler elde edilebilmiştir. Bunların tepe-tepe (peak to peak) veya negatif tepe- izoelektrik çizgi (base to peak) arası amplitüdlere ölçülüp, bunların ortalaması alınmıştır ve maksimal M yanıtı amplitüdü bulunan ortalama değere bölünmüştür (41,59,70,71,72,73,74).

Yöntemle, eşik civarı elektriksel uyarımlarla elde edilen motor ünitelerin yeterli sayıda olmak koşuluyla (10-20 MÜ) o kasa ait bütün popülasyonu temsil edebileceği ileri sürülmüştür. Ayrıca transgenik ALS’li farelerde yapılan bir çalışmada klasik inkremental yöntemle çok nokta uyarımı yönteminin sonuçlarının uyumlu olduğu gösterilmiştir (75).

Dezavantajı uzun zaman alması ve temporal dağılım sorunu iken avantajı alternasyonu önlemesidir (21).

Tepe Tetiklemeli Averajlama (Spike Triggered Averaging) :

Brown ve ark tarafından geliştirilen bu yöntem MUNE teknikleri içinde iğne uygulaması yapılan ve kabul gören tek tekniktir. (76). İstemli hafif kası sırasında kas içindeki iğne ucundan gelen motor ünite potansiyelleri ayrıştırılır. Bu potansiyeller yüzeyel bir elektrodla kayıtlanarak averajlanır. Diğer motor ünitelerden gelen potansiyellerin elenerek ilgili motor ünitenin potansiyelinin daha güvenilir biçimde elde edilmesini sağlar. Özellikle immobilizasyonu sağlamanın güç olduğu proksimal kaslar için uygun bir yöntemdir (43,77).

Diğer yöntemlere göre teknik olarak daha güç ve subjektiftir. Amyotrofik Lateral Skleroz gibi MÜP'lerinin stabil olmadığı hastalıklarda, iğne elektrot ile elde edilen MÜP dikenlerinin anlık değişimleri nedeniyle aynı motor üniteyi tetiklemek güçleşir. Öte yandan temel prensibe göre hafif kasılmada küçük MÜ'ler daha geniş motor ünitelerden daha önce aktive olurlar. Küçük MÜ'lerin averajlanması da, hesaplama sonucu daha yüksek MUNE değerleri elde edilmesine yol açar (41,77,78).

Motor ünite seçiminin önyargıdan uzak olması için bu tekniğin bir varyantı olarak son plak bölgesinin mikrostimülasyonunu içeren bir teknik de geliştirilmiştir (23).

F Yanıtı Analizi :

Supramaksimal uyarım ile elde edilen F yanıtları sıklıkla birden fazla sayıda aksonun oluşturduğu potansiyellerin sumasyonudur. Ancak, F yanıtı submaksimal uyarıma cevaben, ya hep ya hiç prensibine uyar şekilde kaydedilir ise; bu F yanıtının tek bir motor üniteden kaynaklandığı söylenebilir. Medyan innervasyonlu tenar kaslar için çok nokta uyarımı değerlerine çok yakın değerler elde edilmiş, ancak aynı kişilerde yapılmış çalışmalarda bu derece uyumlu değerler saptanmamıştır. Ayrıca bu tekniğin çıkış noktasına aykırı olarak her bir F yanıtının genellikle birkaç motor üniteden oluştuğu kabul edilmektedir. Bu sorunun mBKAP yanıtının elde edildiği uyaran şiddetinin 1/10'u şiddetindeki uyaran verilerek önlendiği ileri sürülmektedir. Bu yöntemin avantajı ise her

bir motor ünitenin ileti hızını da gösterebilmesidir (43,79,72).

İstatistiksel Yöntem :

Doube tarafından tanımlanan bu yöntemde diğerlerinden farklı olarak tek tek motor ünite potansiyelleri araştırılmaz (43,66,80). Sinire eşikten supramaksimale kadar şiddeti kademeli şekilde artırılan elektriksel uyarımlar uygulanır, ancak bütün kastan elde edilen yanıt diziler kaydedilir. Ardından bu aralıkta belirli bir uyarım şiddeti seçilerek tekrarlayan şekilde uygulanır, elde edilen yanıtlar kaydedilir. Submaksimal uyarımla eşiği bu değerin altında kalan motor ünitelerin daima aktive olacağı esasına dayanır (21,41,80). En az 30 kez verilen sabit şiddetteki submaksimal uyarımla kayıtlanan tüm potansiyeller Poisson analizi ile bilgisayar ortamında değerlendirilir. Dağılım patterni ve motor üniteler arası farklılıklara göre ortalama motor ünite büyüklüğü saptanır. Hem düşük hem de yüksek eşikli motor üniteleri değerlendirebilme, küçük motor ünitelerin bulunduğu ortamlarda da güven aralığının korunması ve hızlı yapılabilme avantajları vardır. Yöntemi ortaya koyan Daube %10'luk bir hata payının olabileceğini belirtmiştir (21,43,80,81).

2.2.6. MUNE KLİNİK UYGULAMALARI

Motor ünite sayısındaki belirgin azalma iğne EMG'de interferans patern analizi ve katılım paterni gibi yöntemlerle büyük ölçüde gösterilebilir. Ancak bu invaziv yöntemler kantitatif değildir. MUNE tek başına genellikle yeterli olmamakla birlikte özellikle ön boynuz ve akson dejenerasyonu giden hastalıkların takibinde diğer yöntemlerle elde edilemeyen önemli katkılar sağlayabilmektedir (41,60,82,83).

Motor ünite sayımının yapıldığı ilk kas EDB'tir. Ayak sırtındaki anatomik izolasyonu ve yassı olması nedeniyle seçilmiştir. Böylece kas karnının üzerine yerleştirilen aktif bir kayıt elektrodunun, derin peroneal sinirin ayakta innerve ettiği diğer kaslar olan dorsal interosseöz kaslardan kaynaklanan aktiviteden fazla etkilenmeyeceği düşünülmüştür. Şimdiye kadar en çok kullanılan kaslar tenar ve hipotenarlar; soleus, tibialis anterior ve medial plantar kaslardır. Daha önceleri MUNE'nin proksimal kaslar için uygun bir tetkik yöntemi olmadığı düşünülürken son

10 yılda biceps brachii ve vastus medialis kaslarından ve yüz kaslarından başarılı kayıtlar alınmıştır (40,41).

Bugün için klinik uygulamada en çok başta amiotrofik lateral skleroz olmak üzere post-polio sendromu, spinal musküler atrofi gibi önboynuz hastalıklarının takibinde kullanılmaktadır. Özellikle, hayvan deneyleri ile, ALS hastaları ve motor nöron hastalıklarının patofizyolojisine ilişkin önemli bilgiler sağlayarak en başarılı kullanım alanını bulmuştur. Bu teknikler, klinik tedavi çalışmalarında da artan sıklıkta kullanılmaktadır. Diğer uygulama alanları polinöropati, radikülopati ve tuzak nöropatilerdir (41,60,82,83).

Yaşlanma ve MUNE :

Motor ünite sayısının 60-70 yaşlarından sonra azaldığı kabul görmüş bir gerçektir. Tomlinson ve İrving, 1977 yılında, birkaç ani ölüm kurbanından elde ettikleri omuriliğin lumbosakral segmentlerindeki olası motor nöronları saymışlar ve motor nöron popülasyonunun 60 yaşına kadar görece olarak sabit kaldığını teyit etmişlerdir (40,84).

Motor ünite sayısında bazılarında göre aşamalı bir azalma olurken bazılarında göre 70 yaş sonrasında ani düşüş olmaktadır. Genellikle 20-30 yaşlarına göre 60-70 yaşları ve sonrasında motor ünite sayısı normalin 1/3'ü kadar azalır. Bu motor ünite azalması yaşlılıkta kısmen kolleteral reinnervasyon ile kompanse edilmektedir. Yaşla birlikte ortaya çıkan motor ünite sayısındaki azalma distal grup kaslarda daha belirgindir (41,44,46,47,84).

Amyotrofik Lateral Skleroz (ALS) ve MUNE :

Alt motor nöronların progresif ölümü ve hastalık seyri süresince giderek artan bir şekilde motor ünite sayısında azalma olması nedeniyle ALS teorik olarak MUNE incelemesine en uygun hastalıktır. Arasaki ve ark. 1997 yılında yaptıkları çalışmada çoklu nokta stimülasyonu tekniği ile tespit edilen tahmini motor ünite sayısında, tanıdan sonraki ilk 1 yılda %70 düşme olduğu gösterilmiştir. Sonraki yıllarda nöron sayısı her yıl ortalama %3 oranında düşme gösterir (41,42,60,85).

Önemli boyutlarda kronik denervasyonu olan hastalar, motor ünitelerinin %70-80'i

kaybedilene kadar kompensatuar mekanizmalarla normal kas fonksiyonuna sahip olabilirler. Bu nedenle, semptomların başlangıcından önce kompensasyon mekanizmaları ile maskelenen uzun bir preklinik motor nöron kaybı periyodu olabileceği ileri sürülmüştür. Söz konusu preklinik evrede MUNE motor nöronların takibinde anlamlıdır (44,60,82,86,87,88).

Amyotrofik lateral sklerozda üst motor nöron hasarı ve kaybı olsa da dejenerasyon çoğu zaman alt motor nöronda daha belirgindir. Prognozda en önemli faktör alt motor nöron kaybının boyutudur. Bu nedenle ALS'da değerlendirmenin önemli bir parçası fonksiyonel motor ünitelerin sayısının belirlenmesidir. Bugün için bu sayıyı en kolay ve en yakın şekilde tespit edebilen yöntem MUNE'dir. Çalışmalarda henüz klinik belirti vermeyen kaslarda da belirgin derecede düşük MUNE değerleri bulunmuş, klinik belirtilerin ancak motor ünite kaybı %50-80'i aştığında kolleteral reinnervasyonun yetersiz kalması sonucu ortaya çıktığı saptanmıştır (43,60,86,89,90,91). Dantes ve McComas geniş bir ALS serisinde motor ünite sayısının yaklaşık her 6 ayda bir yarıya düştüğünü göstermişlerdir (88,90).

İki ayrı çalışmada MUNE izleminin diğer kantitatif izlem metodlarına göre progresyonu saptamada çok daha duyarlı olduğu gösterilmiştir (43,85,92,93).

Bir çalışmada 23 ALS hastasının abductor pollicis brevis (APB) ve abductor digiti minimi (ADM) kasları üzerinden kayıtlanan MUNE değerleri normal grupla karşılaştırılmıştır. Ortalama APB/ADM MUNE değerlerinin normal gruba göre belirgin düşük bulunduğu saptanmış; ALS'da klinik anlamda sözü edilen tenar ağırlıklı tutulumun kantitatif bir göstergesi olarak sunulmuştur (43,85,94).

Amyotrofik Lateral Skleroz'da motor nöron kaybı paternini (Hayat boyunca yavaş yavaş gelişen bir presemptomatik motor nöron kaybı mı olduğu, yoksa semptomların başlamasından hemen önce yıkıcı, ani bir kaybın mı geliştiği sorgulanmıştır) belirlemek amacıyla yapılan ve 2002 yılında yayınlanan bir çalışmada süperoksit dismutaz (SOD 1) mutasyonu taşıyıcısı olan 19 birey 6 ayda bir istatistiksel yöntemle saptanan MUNE ve nörolojik muayene ile 3 yıl süre ile izlenmiştir. Kontrol grubu ve 17 SOD 1 taşıyıcısının normal sınırlardaki MUNE değerlerinde 3 yıl boyunca değişiklik görülmemiştir. İki mutasyon taşıyıcısında (ALS hastalarının %10 unu ailesel olup ailesel olanların

%20'sinde SOD 1 geninde nokta mutasyonlar bulunmaktadır.) ALS'a bağı kas gücü zaafı gelişmeden birkaç ay önce MUNE değerlerinde ani bir düşme izlenmiştir. Hasta sayısının az olmasına karşın SOD1 mutasyonu taşıyıcılarının MUNE ile izlenerek tanılarının belki de daha erken konulabileceği ve ALS'da ani hücre ölümüne yol açan tetikleyici bir faktör olabileceği belirtilmiştir (43,60).

İstatiksel MUNE ile ALS hastalarında yapılan çok merkezli yeni bir çalışmada, MUNE'nin güvenilir, tekrarlanabilir olduğu ve hastalığın ilerlemesi ile azaldığı gösterilmiştir. Bu çalışmada MUNE'de, 12 ayda %49 azalma tespit edilmiştir (81).

Spinal Musküler Atrofi (SMA) ve MUNE :

Gevşek bebeklerde motor ünite sayısı normalin %25'in altında bulunduğunda tanı büyük olasılıkla SMA'dir. Ayrıca doğumdan sonra SMA'li hastaların birçoğunda özellikle distal kaslarda motor ünite sayılarının aynı kaldığı saptanmış ve en azından infantil dönemde klinik belirti veren SMA tipleri için motor nöron kaybının doğum öncesi dönemde olduğunu gösterdiği vurgulanmıştır. On üç SMA hastasında biceps brachii kası ile yapılan MUNE çalışmasında tüm hastaların MUNE değerleri düşük bulunurken beklenmedik şekilde kas gücü zaafının derecesiyle MUNE değerleri arasında korelasyon saptanmamış ve yeni çalışmalara pencere açılmıştır (43,44,86,95,96,97).

Post-Polio Sendromu (PPS) ve MUNE

Post-Polio Sendromu kabaca polio öyküsü, akut atak sonrasında kısmi bir iyileşme ve stabil hale gelen nörolojik tablo, bir süre sonra artan ancak kullanılmamaya bağlı olmayan kas gücü zaafı ve jeneralize yorgunluk ve ağrı gibi diğer subjektif semptomları kapsar. Post-Polio sendromunda EDB ve tenar kasların MUNE değerleri normal grubun %25-32 si oranında bulunmuştur (43,66,86,98).

Post-Polio Sendromu'nda kaybedilen motor üniteler kolleteral reinnervasyon ve kas lifi hipertrofisi ile kompanse edilir. Motor ünite alanında 11, kas lifi alanında 2 katına varan artışlar bildirilmiştir. Hastalığın kesin nedeni bilinmemektedir ve bazıları birbiri ile çelişen teoriler öne sürülmektedir. Post-Polio Sendromlu hastalara fonksiyonelliğini sürdürmekte olan motor ünitelerin de dejenerasyonu önleyebilmek amacıyla MUNE

değerlerine dayanılarak aşırı egzersizden kaçınacak şekilde fizik tedavi programları düzenlenmekte ve hatta hastaların yaşam tarzları da buna göre ayarlanmaktadır (43).

Jeneralize Nöropatiler ve MUNE

Jeneralize nöropatiler ile ilgili yayınlanmış ilk MUNE raporları, üremik, alkolik ve diyabetik tipteki hastaları araştırmış olan Ballantyne ve Hansen'e aittir ve motor lifler etkilendiğinde MUNE'de azalma görülen ilk kasın EDB, ikinci kasın ise tenar grup kaslar olduğu belirtilmiştir (63).

Klinik bulgu vermeyen bazı diabetes mellitus hastalarında iletilerde ılımlı yavaşlama yanında düşük MUNE değerleri ve kolletral reinnervasyona işaret eden bulgular saptanmıştır (44,99).

Alkolik ve üremik nöropatili hastalarda yapılan çalışmalarda motor sinir ileti hızında yavaşlama, duyuşal sinir aksiyon potansiyellerinde düşüş ile birlikte, düşük MUNE değerleri saptanmıştır. Bu düşüşün akson kaybına bağılı olduğu sonucuna varılmıştır (43,100,101).

Guillain-Barre Sendromu'nda MUNE değerleri düşük bulunmuş, MUNE değerleri sonradan normal sınırlara dönen hastaların en iyi klinik düzelme gösterenler olduğu saptanmıştır (44,63,102).

Lokalize Nöropatiler ve MUNE

Tuzak nöropatilerde MUNE en son etkilenen EMG parametresidir. En erken anomali duyuşal sinir iletişindeki yavaşlama olup bunu takiben duyuşal sinir yanıtlarının azalması ve sonrasında motor sinir distal latansının uzaması beklenen etkilenme sırasıdır. Karpal tünel sendromu ve ulnar oluk sendromunda düşük MUNE değerleri bildiren çalışmalar olmakla beraber ileti değerleri halen en duyarlı elektrofizyolojik test olma özelliğini sürdürmektedir. Buna karşın ileri düzeydeki tuzak nöropatiler ve radikülopatilerde özellikle post-operatif dönemde aksonal rejenerasyonun gösterilmesi bakımından rutin incelenmeye alınmasını önerenler de vardır (43,63,103,104).

Pleksopatiler/ Radikülopatiler ve MUNE

Obstetrik brakial pleksopatilerde MUNE, obstetrik hasarın erken dönemde tayin edilmesini sağlar. Yenidoğanın istemli kasılmaları gerçekleştiremediği de dikkate alındığında MUNE'nin önemi artmaktadır. Daha geç kalınmış olgularda MUNE ile bazen az kullanılan ekstremitelerde yeterli reinnervasyon meydana geldiği gösterilebilir. Özellikle motor programların geliştirilememesi nedeniyle meydana gelen apraksinin ayrımı için MUNE önemlidir (63).

Üst Motor Nöron Lezyonları ve MUNE

Üst nöron bağlantısını kaybeden kas liflerinin denervasyonu 'transsinaptik dejenerasyon' adıyla bilinmektedir. Buradan hareketle ön boynuz hücresi ve aksonun da hasarlanabileceği düşünülerek 27 hemiparetik hastada yapılan çalışmada EDB kasına ait MUNE değerlerinin 60 gün sonunda normal tarafa göre yaklaşık %50 oranında azaldığı gösterilmiştir (43,44,70). Onbeş hemiplejik hastada F yanıtı yöntemiyle yapılan bir çalışmada hemipleji olan tarafta motor ünite sayılarının sağlam tarafa göre belirgin olarak daha düşük olduğu saptanmıştır (105).

Muskuler Distrofi ve MUNE

Muskuler distrofilere MUNE değerlerinin hastalığın geç dönemlerine dek normal olması beklenirken miyotonik distrofi hastalarında yapılan tüm çalışmalarda düşük değerler elde edilmiştir (43,44,106,107). Bu durum çalışmacılara hastalık patogenezinde birbirinden bağımsız muskuler ve nörojenik komponentlerin bulunduğunu ya da hastalığın saf nörojenik olduğunu düşündürmüştür.

Juvenil Myoklonik Epilepsi (JME) ve MUNE

Daha önce amplitüd/turn analizi ve makro EMG teknikleriyle JME hastalarında yapılan iki çalışmada JME li hastalarda subklinik ön boynuz tutulumunu düşündüren veriler saptanmıştır (43,108,109).

Varsa böyle bir tutulumun kantitatif olarak gösterilmesi amacıyla Sevim ve ark'nın yaptığı çalışmada 10 JME hastasının tenar kaslar ve tibialis anterior kaslarından yapılan

kayıtlarında ortalama MUNE değerleri normal gruba göre yaklaşık %50 oranında düşük bulunmuş ve düşük MUNE değerlerinin JME için destekleyici bir kriter olabileceği belirtilmiştir. (43,110)

Juvenil myoklonik epilepside subklinik n boynuz tutulumu birlikteliği ile ilgili olarak son çalışma, 2007 yılında yayınlanan, modifiye McComas tekniği kullanılarak 75 JME hastası ve 26 kişilik kontrol grubunda abduktor pollicis brevis ve tibialis anterior kaslarında MUNE analizi yapılan çalışmadır. Bu alışmada JME hastalarında hem APB hem TA kasında MUNE anlamlı derecede düşük bulunmuştur. JME hastalarında APB için MUNE 54 ± 25 (19-140) TA için 35 ± 17 (9-92), normal grupta ise APB için MUNE 109 ± 24 (63-172) ve TA için 80 ± 26 (27-124) olarak tespit edilmiştir. Bu bulgularla JME hastalarında kortikal disfonksiyon yanında subklinik olarak alt motor nronunda etkilendiği sonucuna varılmıştır (111).

Botulinum Toksini ve MUNE

Yapılan iki in vitro çalışmada kullanım alanı giderek yaygınlaşan botulinum toksininin nörotoksik etkilerinin olabileceğinden söz edilmişti. 2002 yılında yayınlanan bir çalışmada gönüllü 8 deneğin EDB kasına botulinum toksini tip A ve Tip C enjeksiyonu uygulanmış, 4 ay sonunda motor ünite sayılarında herhangi bir değişiklik olmadığı saptanarak her iki tipinde in vivo nörotoksik etkilerinin görülmediği belirtilmiştir (43,112).

Bunlar dışında MUNE Alzheimer Hastalığı'nda düşük bulunmuş, polimiyozitte normal değerler elde edilmiştir (16,43,113,114)

MUNE klinik kullanımı dışında motor ünitenin yapısı ve fonksiyonunun aydınlatılmasında ve hayvan modellerinde özellikle ön boynuz hastalıklarının gidişi ve tedavi denemelerinde kantitatif bir yöntem olarak bilime katkıda bulunmaktadır.

2.2.7. İdiyopatik Parkinson Hastalığında Motor nite Değişiklikleri

Motor nöron dejenerasyonu ile birlikte parkinsonizm tablosunun birlikte görüldüğü Batı Pasifik (Guam) parkinsonizmi-ALS kompleksi, çoklu sistem atrofisi, postensefalik parkinsonizm, Creutzfeldt-Jakop hastalığı gibi tablolar bir süredir bilinmektedir. Bu

karmaşık tablolar, motor nöron hastalığı ile parkinsonizmin ortak temel mekanizmalarının olabileceğini düşündürmektedir (1,5,6,8,9,10,11,12,13).

Bazal ganglionların dejeneratif bir hastalığı olan PH'nda olası alt motor nöron tutulumunun elektromiyografik yöntemlerle araştırılması ile ilgili olarak literatürde az sayıda çalışma bulunmaktadır.

İlk çalışma Brait ve arkadaşları tarafından 1973 yılında yayınlanmış ve iki İPH hastasında alt motor nöron tutulumu ile uyumlu olabilecek denervasyon belirtileri ile birlikte motor ünite değişikliklerinin bulunduğu belirtilmiştir (15).

Diğer bir çalışma D.B. Vodusek tarafından 2001 yılında yayınlanmış olan ve MSA ile PH ayırıcı tanısı için anal sfinkter elektromiyografisi yapılan çalışmaların yer aldığı makaledir. Çalışma ile MSA hastalarının anal sfinkter elektromiyografilerinde MÜP süresinin uzadığı, amplitüdünün arttığı, denervasyon potansiyellerine rastlandığı tespit edilmiş ve parkinsonizm olgularında ilgili bulguların tespitinin PH'ndan çok MSA lehine olduğu, fakat sonucun normal olmasının MSA tanısını dışlatmayacağı sonucuna varılmıştır (8,9,14).

İdiyopatik Parkinson Hastalığı'nda olası motor nöron tutulumu ile ilgili en kapsamlı çalışma Caviness ve arkadaşları tarafından yapılmış ve 2000 ile 2002 yıllarında yayınlanmıştır. Her iki çalışma 8 kişilik İPH hastası ve 9 kişilik kontrol grubu ile gerçekleştirilmiştir. Sonuçlar 2000 yılında 'İdiyopatik Parkinson Hastalığı'nda motor ünite değişiklikleri' ve 2002 yılında 'İdiyopatik Parkinson Hastalığı'nda motor ünite sayısının hesaplanması' başlıkları ile yayınlanmıştır.

Caviness ve arkadaşları, en az dört yıldır (4-22 yıl ortalama 9.5 yıl) İPH tanısı ile izlenen 8 kişilik hasta ve benzer yaş ve cinsiyette 9 kişilik kontrol grubunda sinir ileti incelemeleri, subjektif ve kantitatif iğne EMG'si ile eşik değer, istatistiksel ve F dalgası yöntemleriyle tahmini motor ünite sayısı hesaplaması yapmışlardır. Kronik bel ağrısı veya radiküler semptomlar, diabet, nöromusküler hastalık, geçirilmiş omurga cerrahisi varlığı elenme kriteri olarak kabul edilmiştir. Sinir ileti çalışmaları için alt ekstremitede sural, üst ekstremitede medyan ve ulnar sinirlerde distal gecikme ve duysal aksiyon potansiyeli çalışılmış, motor distal gecikme ve birleşik kas aksiyon potansiyelleri için ise alt ekstremitede peroneal, üst ekstremitede medyan ve ulnar sinirler seçilmiştir. Birinci

dorsal interosseöz ve tibialis anterior kaslarında subjektif ve kantitatif iğne EMG'si yapılmıştır. Tahmini motor ünite sayısı ekstansör digitorum brevis ve hipotenar kaslarda üç ayrı MUNE yöntemi ile hesaplanmıştır. Hasta ve kontrol gruplarının sinir ileti incelemelerinde istatistiksel fark tespit edilmemiş olup iğne EMG'sinde motor ünite potansiyeli süresinde ılımlı derecede uzama tespit edilmiştir. Motor ünit sayısının hesaplanmasına gelince sadece hipotenar kasta üç yöntemden sadece eşik değer yöntemiyle hesaplanan MUNE değerleri hasta grupta normallerden daha düşük tespit edilmiştir. Bulgular İPH'nda alt motor nöron tutulumu ile uyumlu (motor ünite potansiyeli süresinde ılımlı derecede uzama ve motor ünite sayısında azalma) olarak değerlendirilmiştir (5,6,16)

3. YÖNTEM ve GEREÇLER

Bu çalışma, Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hareket Bozuklukları Birimi'nde takip edilen, en az 4 yıl önce İPH tanısı almış olan 24 kişilik hasta ve benzer yaş ve cinsiyetteki 26 kişilik kontrol grubu ile yapılmıştır. Kontrol ve hasta grupları 50-70 yaşları arasında seçilmiştir. Tüm bireylere çalışma hakkında bilgi verilmiş ve katılma onayları alınmıştır.

Nöromusküler hastalık, diyabet, geçirilmiş omurga cerrahisi, kronik bel ağrısı veya radiküler semptomlar, uyuşmalar, paresteziler, fasikülasyon veya güçsüzlük öyküsü elenme kriteri olarak kabul edilmiştir. Belirlenen kriterlere uyan hasta ve kontrollere ayrıntılı nörolojik muayene yapılmış, sinir iletimi çalışmaları ile taranmışlar ve nöropati semptomu skorları (NSS) ve nörolojik bozulma skorları (NIS) için sıfır değeri alacak şekilde seçilmişlerdir.

Nöropati semptom skoru, güçsüzlük, duyuşal olaylar ve otonom semptomları değerlendiren 18 maddeli bir araçtır (Ek 1). Skorlamanın maddelerine örnek olarak güçsüzlük, his kaybı, uyuşma ve paresteziler, ağrı, ortostatik hipotansiyon, impotans, üriner kontrol kaybı, gece diyaresi ve gastropareziyi verebiliriz. Pozitif olarak tanımlanan her bir madde için bir puan verilir.

Nörolojik bozulma skoru 37 maddeli bir muayene skorudur ve kranyal sinir disfonksiyonu, ekstremitte gücü, tendon refleksleri ve distal ekstremitenin dokunma-basınç, iğne batması, titreşim ve eklem pozisyonu için duyu testini içerir (Ek 2).

İngiliz PH Derneği Beyin Bankası tarafından biçimlendirilmiş klinik PH kriterleri temel alınmış ve idiyopatik Lewy cisimcikli PH spesifikliği %90'ın üzerinde olanlar seçilmiştir. Birleştirilmiş Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği (UPDRS-Ek 3) motor skoru "on" iken kaydedilmiştir. Nörofizyolojik ölçümleri kolaylaştırmak için, dalgalanma bulunan tüm hastalar "on" döneminde kaydedilmiştir.

Ek olarak, asemptomatik periferik sinir hastalığı bulunan bireyleri elemek ve diğer çalışmadan çıkarılma kriterleri açısından grupları değerlendirebilmek amacıyla, sinir iletimi incelemeleri ve iğne EMG çalışması yapılmıştır. İnceleme ılık bir odada yapılmış ve inceleme öncesinde deri temizlenerek rezistansı en aza indirilmiştir.

Kantitatif MUNE'ler, McComas'ın geliştirdiği eşik yöntemi ile değerlendirilmiştir. Tüm elektromyografik çalışmalar Keypoint EMG makinesi (Dantec, Skovlunde, Danimarka; versiyon 3.0.0) ile yapılmıştır.

Duyusal sinir iletimlerinin değerlendirilmesinde alt ekstremitede sural ve yüzeyel peroneal sinirler antidromik yöntemle, üst ekstremitede medyan ve ulnar sinirler ortodromik yöntemle incelenmiş ve duyusal distal gecikme, duyusal aksiyon potansiyeli amplitüdü ve distal duyusal ileti hızı ölçümleri kaydedilmiştir. Olası subklinik bilek kanalı sendromunu dışlamak amacıyla hem hasta hem kontrol grubunda dördüncü parmağın uyarımıyla medyan ve ulnar sinir traselerinden duyusal sinir distal gecikmeleri, duyusal ileti hızları ve duyusal aksiyon potansiyel amplitüdüleri çalışılmıştır. Motor sinir iletimlerinin incelenmesinde median, ulnar, tibial ve peroneal sinirler eşit uzaklıktan distal olarak uyarılmış, ilgili distal kaslardan bileşik kas aksiyon potansiyelleri (BKAP) kaydedilmiş, BKAP amplitüdüleri ve distal gecikme yanı sıra proksimal uyarılarla motor iletim hızları hesaplanmıştır.

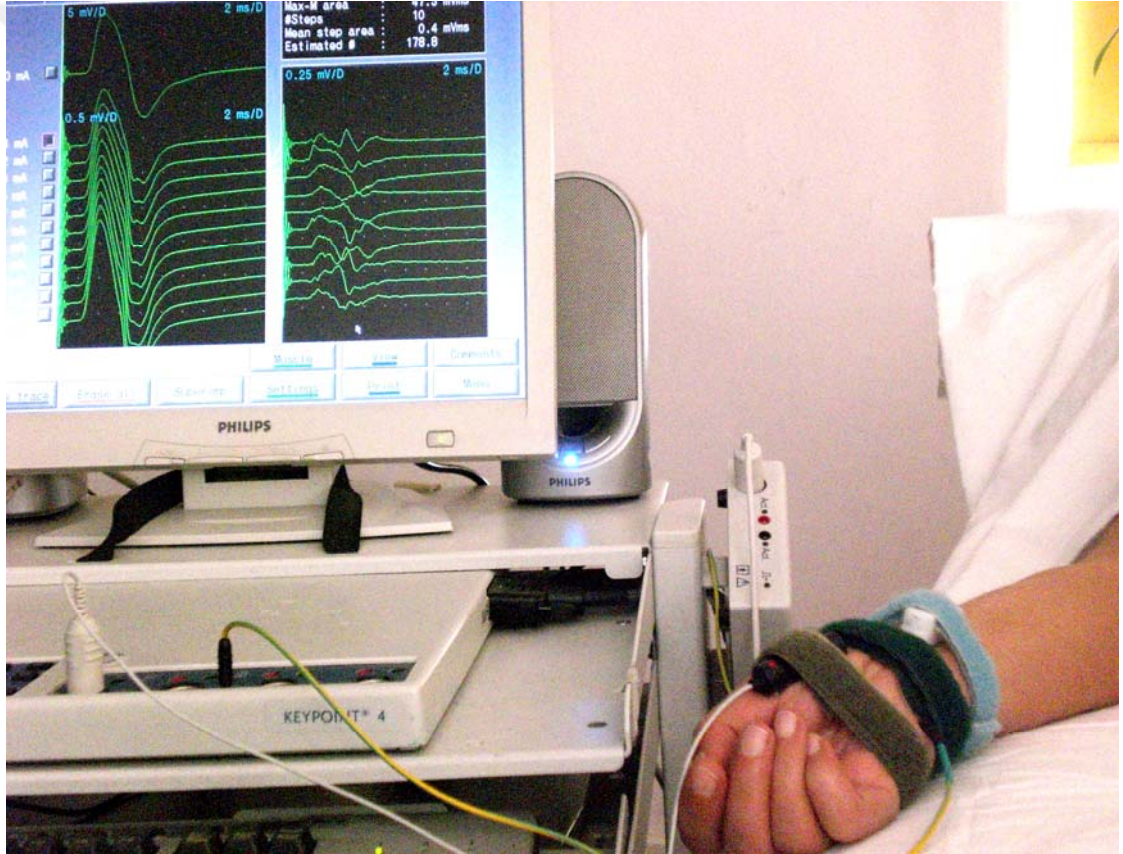
Tüm hasta ve kontrollerde iğne elektromiyografisi yapılmıştır. Motor ünite değişikliklerinin tespiti için alt ekstremitede tibialis anterior, rektus femoris, lateral gastrocnemius kaslarında, üst ekstremitede deltoid, biceps, triceps, abduktör pollicis brevis ve birinci dorsal interosseöz kaslarında konsantrik iğne EMG'si tek taraflı olarak uygulanmış; hafif, orta ve kuvvetli kası sırasında motor ünite potansiyelleri kaydedilmiş; kasiya katılım ve interferans paterni kalitatif olarak değerlendirilmiştir. Hastalar için İPH'nın başladığı taraf seçilmiş ve kontrol grubunda da aynı tarafta çalışma yapılmıştır. İncelenen kaslarda kontrol ve hasta gruplarında iğne giriş aktivitesi, denervasyon potansiyelleri (fibrilasyon ve pozitif diken), fasikülasyonlar ve motor ünite potansiyellerinin ölçülebilir parametreleri (süre, amplitüd ve faz sayısı) değerlendirilmiştir.

Eşik yönteminde MUNE, supramaksimal BKAP alanını ve ölçülebilir bir yanıtı yol açan en küçük stimulus gücünden gelen alanı kullanan ("eşik alanı") bir formülle hesaplanmıştır (MUNE: mBKAPa/ oMUa). MUNE'leri toplamak için üst ekstremitede abduktör pollicis brevis kası seçilmiştir.

Abduktör pollicis brevis kasında tahmini motor ünite sayısı hesaplanması için

kaydedici (aktif yüzeyel kayıt elektrot) düz yüzeyel bar elektrot başparmak metokarpofalangeal eklemi ile distal bilek çizgisi arasında APB kasına (motor noktanın üzerine), referans elektrot başparmak proksimal falanksı üzerine yerleştirilmiştir. Uyarıcı elektrodun katodu aktif yüzeyel kayıt elektrodunun 8 cm proksimaline, anodu ise katodun 2 cm proksimalinde ve medyan sinir trasesi üzerinde olacak şekilde yerleştirilmiştir. Toprak elektrot uyarıcı ve kaydedici elektrodlar arasına, bilek düzeyinde fleksör tarafa konulmuştur (Resim 1) .

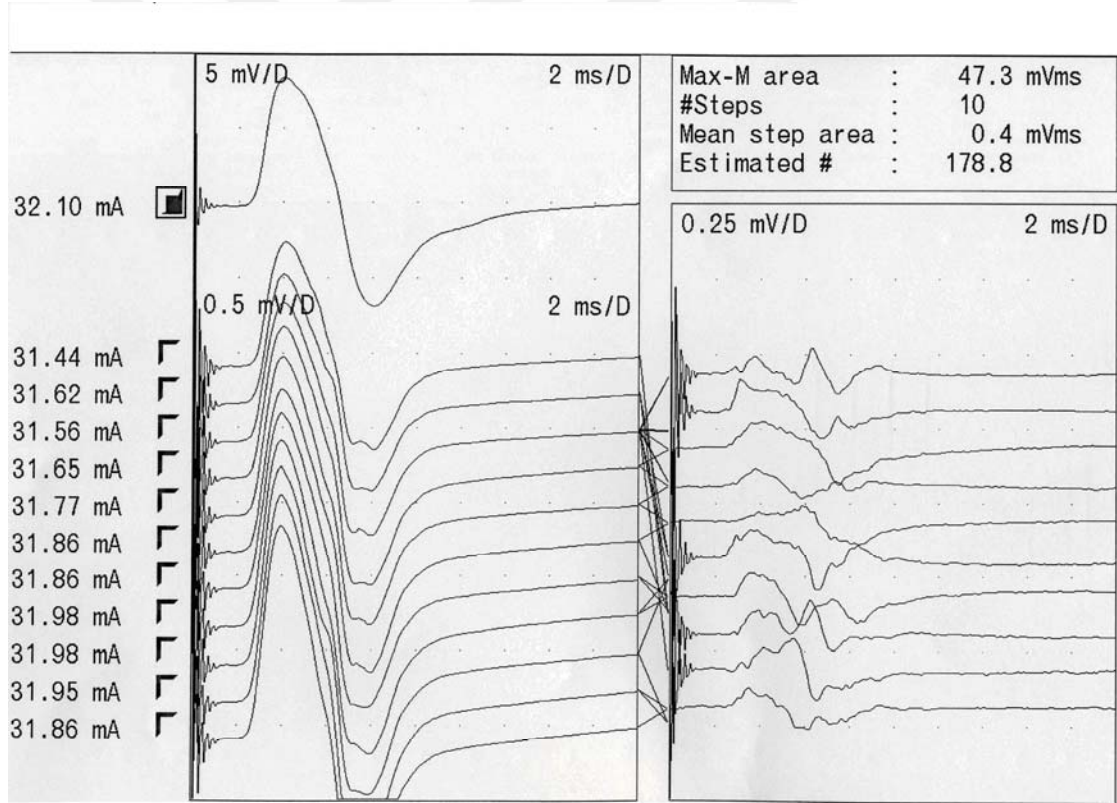
Resim 1



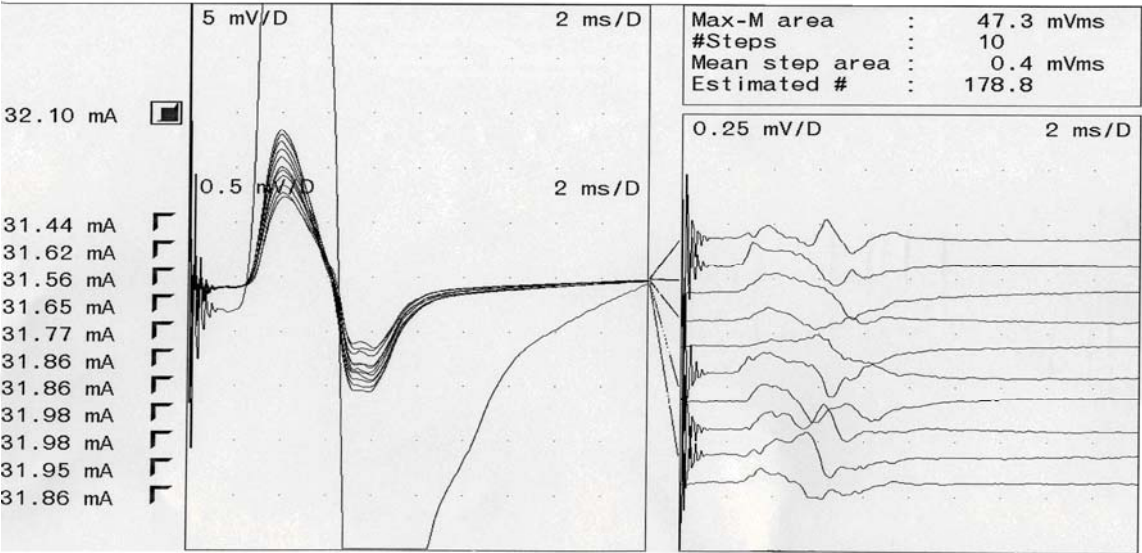
Eşik değer yöntemi ile MUNE hesaplanmasında öncelikle supramaksimal sinir uyarımı ile bileşik kas aksiyon potansiyel alan değeri bulunmuştur. Sonrasında tek motor ünite potansiyelinin ortalama alan değeri hesaplanmıştır. Bu hesaplama için medyan sinir 10 ardışık basamakla uyarı şiddeti artırılarak uyarılmıştır. Her basamak için motor

ünite potansiyeli alanındaki artış son trasenin alanından önceki trasenin alanının çıkarılması ile elde edilmiştir. İki ardışık trase arasındaki farklılığın tek motor ünite potansiyeli olarak kabul edilebilmesi için elektronegatif başlangıçlı, sabit şekilli, tekrarlanabilir ve ya hep ya hiç kuralına uygun olması koşulu aranmıştır. Tek motor ünite potansiyelinin ortalama alanı, sonraki adımın motor ünite potansiyel alanından ilk basamağın motor ünite potansiyel alanının çıkarılması ve sonucun basamak sayısına bölünmesi ile elde edilmektedir. Sonuç olarak tahmini motor ünite sayısı bileşik kas aksiyon potansiyel alanının tek motor ünite potansiyel alanına bölünmesi ile hesaplanmıştır (Resim 2,3,4,5).

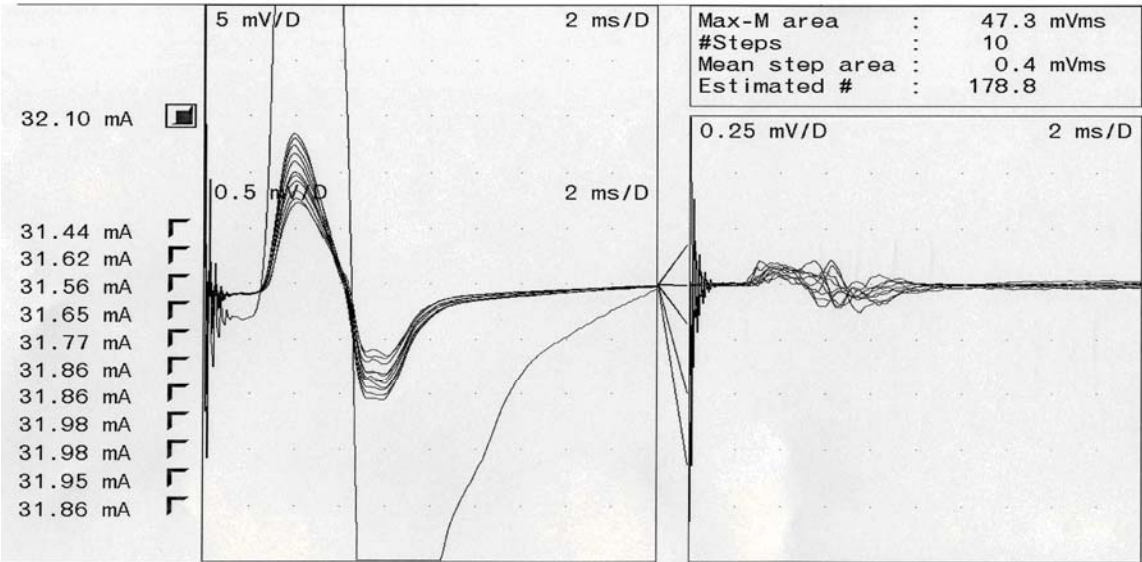
Resim 2



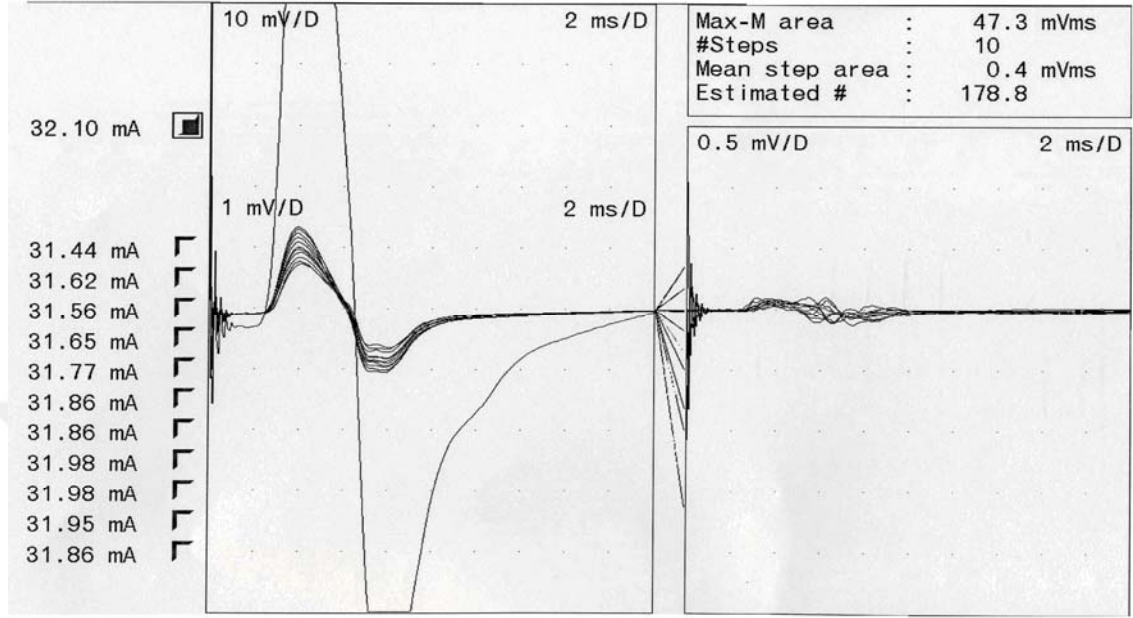
Resim 3



Resim 4



Resim 5



İstatistik Analiz

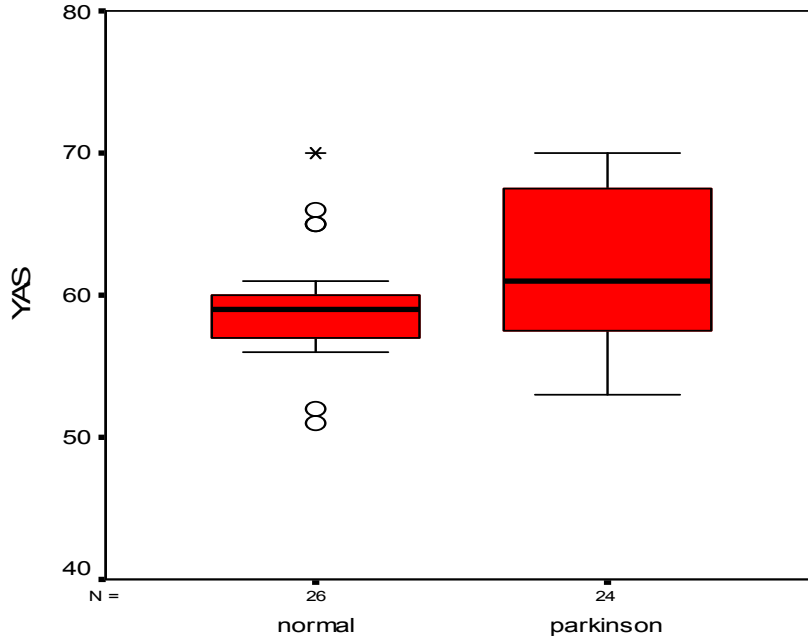
Hasta ve kontrol grubunun elde edilen tüm verileri için tanımlayıcı istatistikler (ortalama, ortanca, standart sapma) yapıldı. İki grup kıyaslaması için; normal dağılım gösteren veriler (hız ve distal latans) parametrik (student-t testi); normal dağılım göstermeyen veriler ise (amplitüd değerleri) nonparametrik testler ile (Mann Whitney-U) karşılaştırıldı. Hasta ve kontrol grubunun cinsiyet ve yaş değerleri nonparametrik testler ile kıyaslandı (Chi-kare ve Mann Whitney-U). Hasta ve kontrol grubunda hesaplanan MUNE, ortalama adım alanı ve maksimum BKAP amplitüdü de nonparametrik testler ile karşılaştırıldı. Bulgular tablo ve boxplot grafikleri şeklinde sunuldu.

4. BULGULAR

Bu çalışmada normal kontrol ve Parkinson hastalarının tenar kaslarında işlevsel motor ünite sayıları tahmin edilmiş, iki grubun MUNE değerleri kıyaslanmıştır.

Normal kontrol grubunda toplam 26 denek (12 erkek, 14 kadın; ortalama yaş $59,2 \pm 4$ yıl); Parkinson grubunda 24 hasta (13 erkek, 11 kadın; ortalama yaş $61,8 \pm 5,2$ yıl) bulunuyordu (GRAFİK1).

GRAFİK 1:



Normal denek grubu ile Parkinson hastaları arasında yaş ve cinsiyet dağılımı bakımından istatistiksel anlamlılık gösteren fark yoktu.

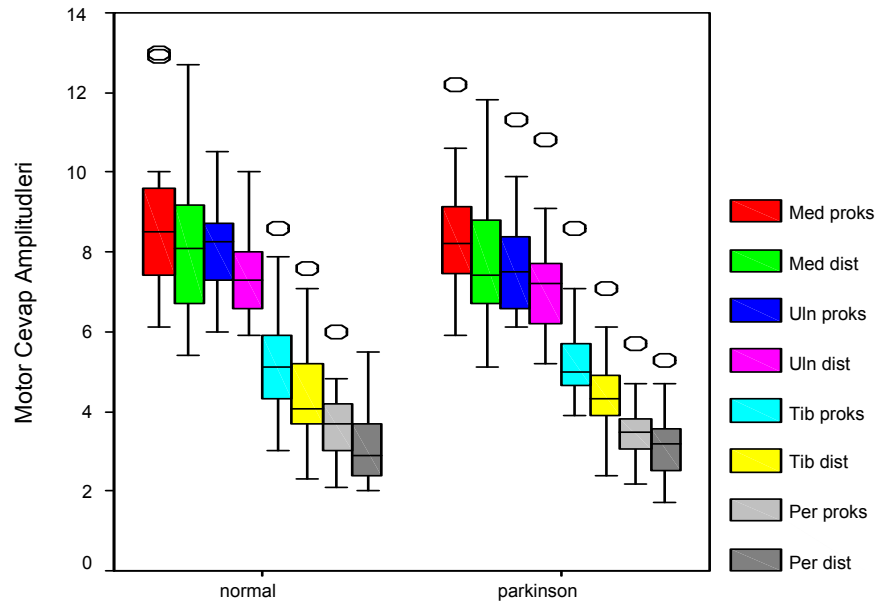
Normal kontrol ve Parkinson hastalarında üst (Medyan, ulnar sinirlerde motor ve duyuşal) ve alt (Tibial, peroneal sinirlerde motor, sural ve yüzeyel peroneal sinirlerde duyuşal) ekstremitelerde motor ve duyuşal ileti çalışmaları yapılmıştır (TABLO 1).

TABLO 1

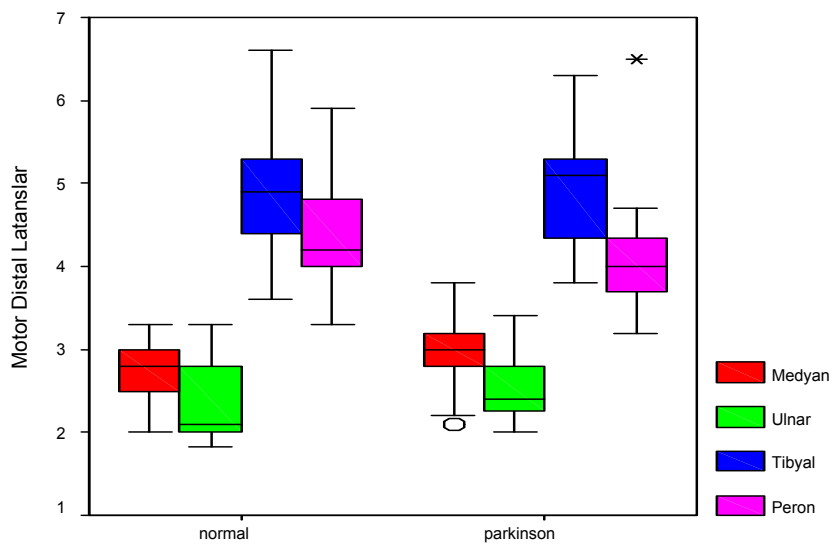
PARAMETRE	NORMAL	PARKINSON
Median Motor Proksimal Amplitüd	8,7±1,7(6,1-13)	8,4±1,4(5,9-12,2)
Median Motor Distal Amplitüd	8,2±1,8(5,4-12,7)	7,7±1,5(5,1-11,8)
Median Motor Distal Latans	2,7±1,4(2-3,3)	3±0,4(2,1-3,8)
Median Motor Hız	59±3,6(50-64)	59±4,2(52-68)
Median Duyusal Amplitüd	22,7±5,2(15-36)	19±4,8(12-28)
Median Duyusal Hız	62±5,8(50-70)	61±6(50-72)
Ulnar Motor Proksimal Amplitüd	8,1±1,1(6-10,5)	7,9±1,6(6,1-12,5)
Ulnar Motor Distal Amplitüd	7,5±1,1(5,9-10)	7,4±1,7(5,2-12,6)
Ulnar Motor Distal Latans	2,3±0,4(1,83-3,3)	2,6±0,4(2-3,4)
Ulnar Motor Hız	64±5,7(50-74)	62±5,3(52-74)
Ulnar Duyusal Amplitüd	18±5,5(12-31)	16,6±4,6(11-27)
Ulnar Duyusal Hız	63±5,4(54-76)	59±5,6(51-74)
Tibial Proksimal Amplitüd	5,3±1,4(3-8,6)	5,3±1(3,9-6,8)
Tibial Distal Amplitüd	4,5±1,3(2,3-7,6)	4,5±1(2,4-7,1)
Tibial Distal Latans	4,9±0,7(3,6-6,6)	5±0,7(3,8-6,3)
Tibial Hız	49±4,8(43-68)	47±2,9(41-52)
Peroneal Proksimal Amplitüd	3,6±0,9(2,1-6)	3,6±0,8(2,2-5,7)
Peroneal Distal Amplitüd	3,1±0,9(2-5,5)	3,1±0,9(1,7-5,3)
Peroneal Distal Latans	4,4±0,6(3,3-5,9)	4±0,7(3,2-6,5)
Peroneal Hız	51±4,5(41-60)	50±4(45-61)
Sural Amplitüd	15,9±5,1(8,6-25)	12,8±2,3(8,3-16)
Sural Hız	59±6,9(43-72)	56±7,9(45-72)
Superficial Proksimal Amplitüd	10,4±2,7(7,8-19)	10,1±2,2(7,1-16)
Superficial Peroneal Hız	62±9,2(48-82)	58±8,2(42-71)

Normal kontrol ve Parkinson hastalarının motor (GRAFİK 2,3,4) ve duyuşal (GRAFİK 5,6) ileti çalışmaları sonucu elde edilen değerler arasında istatistiksel anlamlılık gösteren fark yoktu.

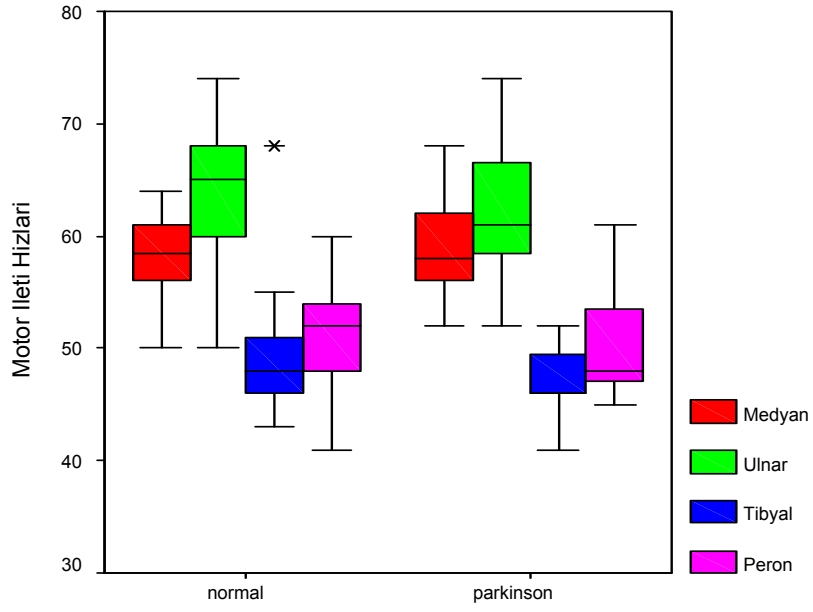
GRAFİK 2:



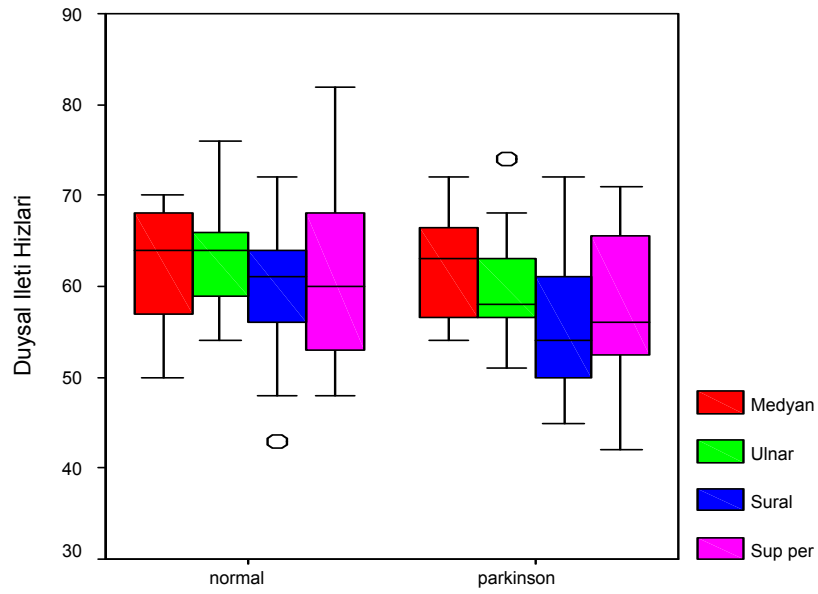
GRAFİK 3:



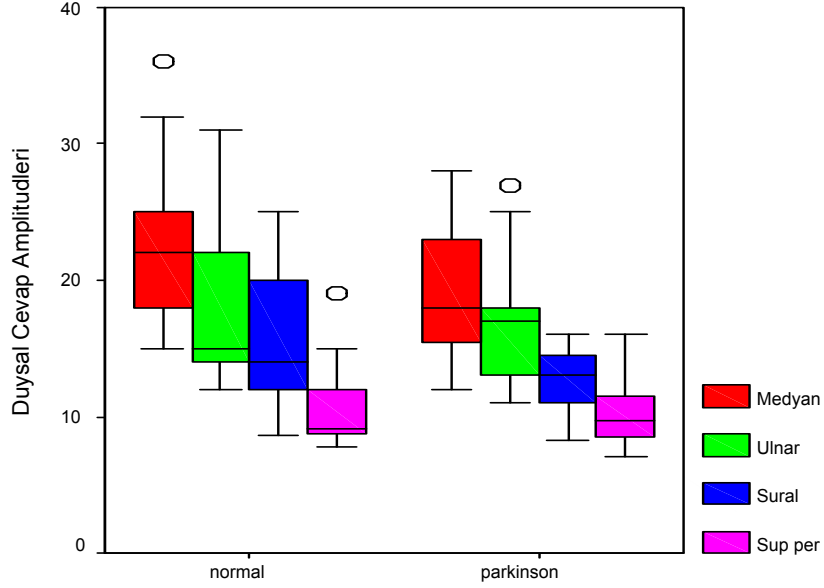
GRAFİK 4:



GRAFİK 5:



GRAFİK 6:

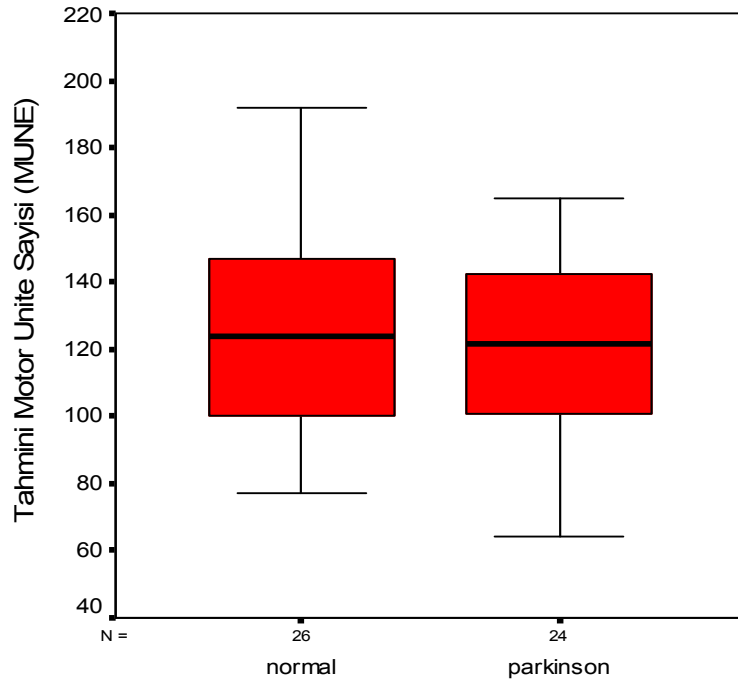


Normal kontrol ve Parkinson hastalarının MUNE, maksimum M yanıtı alanı ve ortalama adım alanları arasında istatistiksel anlamlılık gösteren fark yoktu (Tablo 2, Grafik 7,8,9).

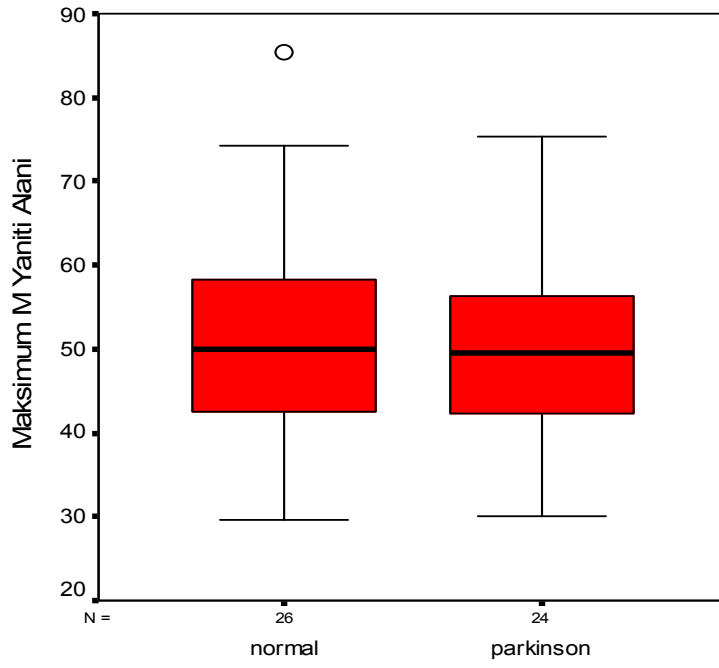
TABLO 2:

PARAMETRE	NORMAL	PARKİNSON
MUNE	124±32(77-192)	120±27(64-165)
BAŞLANGIÇ UYARI ŞİDDETİ	26,9±14,9(11,5-81,7)	31,4±18,2(12,7-78)
BİTİŞ UYARI ŞİDDETİ	28,5±17,7(12,5-84,4)	31,9±18,3(12,9-76)
MAKSİMAL M ALAN	50,6±12,5(29,7-85,3)	32±18,3(12,9-76)
ORTALAMA ADIM ALANI	0,8±0,2(0,4-1,3)	0,9±0,3(0,6-1,9)

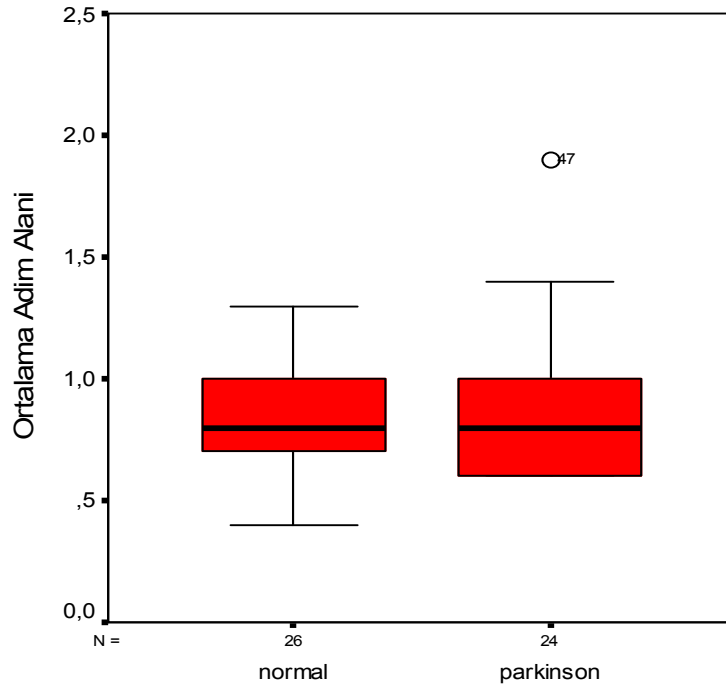
GRAFİK 7:



GRAFİK 8:



GRAFİK 9:



5. TARTIŞMA

McComas ve Fawcett tarafından ilk bulunduğundan beri, sinir/kas sistemlerinde motor ünite sayımı yapmaya yönelik tekniklerin geliştirilmesi konusu, oldukça ilgi çekmiştir.

Motor ünite sayımının ilgi çekiciliği için birkaç geçerli sebep vardır. Öncelikle, bu tarz çalışmalar, insanın beyinsapı ve omuriliğinin yapısı, organizasyonu ve kasların innervasyonu hakkında başka yollardan edinemeyeceğimiz bilgiler sağlar. Bu elektrofizyolojik saptamaların canlı insan vücudunda elde edilebilir olması gerçeği de, canlıda toplam sayısı belirlenebilen yegane hücrelerin, farklı kan hücresi tipleri olduğu düşünüldüğünde oldukça dikkate değerdir. İkinci olarak MUNE, yaşın motor nöron popülasyonları üzerindeki etkilerini çalışma olanağını sunar. Üçüncü olarak ise, ALS, SMA, poliomiyelit gibi kas denervasyonu yapan hastalıkların ve farklı periferik nöropati tiplerinin doğal seyrinin ortaya çıkarılmasında önemli veriler sağlar.

Nöroprotektif çalışmalar ilerledikçe, ana semptomların gelişmesini önleyici ya da sakatlığın ortaya çıkmasından önce kliniksel hastalığın ortaya çıkışını durduracak, nörodejenerasyonun klinik öncesi evresinin erken teşhisi önem kazanacaktır ve buna bağlı olarak, tedavi girişimlerinin sonuçlarını da seri MUNE'ler aracılığı ile izleme olanağı doğacaktır.

MUNE araştırmaları yapılması için bir başka neden ise, denervasyon yapan hastalıklarda kompensatuar bir fenomen olan kollateral reinnervasyonun gücünü incelemektir. MUNE aynı zamanda hastalıkların, bu güne kadar dikkat çekmemiş patofizyolojik yönlerini de açığa çıkarır.

Merkezi sinir sisteminde nöron ve sinaps kaybına yol açan, seçici olarak bir veya daha çok fonksiyonel sistemi etkileyen ilerleyici seyirli nörodejeneratif hastalıklar da MUNE'nin diğer bir araştırma konusunu oluşturmuştur (1,2,3,4).

Bazı sık rastlanan nörodejeneratif hastalıkların başlıca klinik belirtilerine nispeten sınırlanmış nöron sistemlerinin disfonksiyonu neden olabilir. Bununla birlikte, bu hastalıklarda sinir sisteminin diğer bölgelerinin de etkilendiği bilinmektedir. Diğer alanlardaki dejenerasyonun neden olduğu klinik belirtiler, asıl olarak etkilenen alanların neden oldukları kadar belirgin değildir. Bu nedenle, nörodejeneratif hastalıkların olası

ortak temel mekanizmalarına dair bir açıklama yapabilmek için daha az etkilenen sinir sistemi alanlarının incelenmesi önem kazanmaktadır (1,2,3,4,5,6,7,8,9,10).

Parkinsonizmde motor nöron dejenerasyonunun Batı Pasifik (Guam) parkinsonizmi-ALS kompleksinde, çoklu sistem atrofisinde (MSA), postensefalik parkinsonizmde, Creutzfeldt-Jakob hastalığında ve kromozom 17 ile bağlantılı demans-parkinsonizmde olduğu bilinmektedir (1,4,5,6,8,9,10,11,12,13). Bu hastalıklardaki motor nöron dejenerasyonunun varlığı İdiyopatik Parkinson Hastalığı'nda da motor nöronlarda dejenerasyonun olup olmadığı sorusunu akla getirmektedir.

Çalışmamızda, İPH'nın aşikar substantia nigra dejenerasyonu ve etkilenen diğer alanları ile asemptomatik motor nöron dejenerasyonu arasındaki ilişki araştırılmış ve bu amaçla İPH hastalarında eşik değer yöntemi ile motor ünite sayımı yapılmıştır.

Nörodejeneratif hastalıklar içinde değerlendirilen İPH'nın temel patolojisi olan substantia nigra tutulumu dışında olası motor nöron tutulumu ile ilgili az sayıda çalışma mevcut olup sadece Caviness ve arkadaşları tarafından 8 İPH tanılı hasta ve 9 kişilik kontrol grubu ile yapılan çalışmada üç farklı MUNE tekniği kullanılarak olası alt motor nöron tutulumu araştırılmıştır.

Brait ve arkadaşları tarafından 1973 yılında yayınlanan 'sporadik ve ailevi parkinsonizm ve motor nöron hastalığı' başlıklı iki sporadik parkinsonizm hastasının değerlendirildiği makalede, hastalarda alt motor nöron tutulumu ile uyumlu olabilecek denervasyon belirtileri ile birlikte motor ünite değişikliklerinin bulunduğu belirtilmiştir. (15).

İdiyopatik Parkinson Hastalığı'nda olası motor nöron tutulumu ile ilgili Caviness ve arkadaşları tarafından 2000 ve 2002 yıllarında yapılan iki ayrı çalışma mevcuttur. Her iki çalışma 8 kişilik İPH hastası ve 9 kişilik kontrol grubu ile gerçekleştirilmiştir. Sonuçlar 2000 yılında 'İdiyopatik Parkinson Hastalığı'nda motor ünite değişiklikleri' ve 2002 yılında 'İdiyopatik Parkinson Hastalığı'nda motor ünite sayısının hesaplanması' başlıkları ile yayınlanmıştır. Caviness'in çalışmasında hasta ve kontrol gruplarının sinir ileti incelemelerinde istatistiksel fark tespit edilmemiş olup iğne EMG'sinde motor ünite potansiyeli süresinde ılımlı derecede uzama tespit edilmiştir. Motor ünite sayısına bakıldığında ise sadece hipotenar kaslarda ve sadece eşik değer yöntemi ile hesaplanan

MUNE hasta grupta normallerden istatistiksel olarak daha düşük tespit edilmiştir. Caviness ve ark. bu çalışmayla İPH’nda da asemptomatik bir alt motor nöron tutulumu varlığına işaret etmiştir. (5,6,16) Fakat geçen yıllar içinde bu konuda daha yeni bir çalışma yapılmadığı gibi aynı temel sorudan yola çıkarak oluşturulan ve gerek hasta gerekse kontrol sayısı açısından çok daha büyük bir örneklem üzerinde gerçekleştirilen bizim çalışmamızda bulgular İPH’da asemptomatik bir motor nöron tutulumunu desteklememiştir.

Bu iki çalışmada neden birbirinden farklı iki sonuç çıktığı sorusuna yanıt olarak hasta örneklem büyüklüklerinin farklılığı ve hastaların hastalık sürelerinin farklılığı gösterilebilir. Caviness ve arkadaşlarının çalışmasında ortalama hastalık süresi bizim hasta grubumuzdan belirgin olarak daha uzundur. Onların grubunda hipotenar kasta bizim uyguladığımız yöntemle saptanan asemptomatik motor nöron tutulumu hastalık süresi uzadıkça nörodejenerasyonun da daha fazla yayılım göstererek motor nöronları etkilediği, bizim hasta grubumuzdaki hastalık süresinin buna yeterli olmadığı şeklinde yorumlanabilir. Fakat çalışmanın “on” döneminde yapılmış olması, hastalık süresi uzadıkça ortaya çıkan olası pik doz diskinezilerin varlığını düşündürmekte ve pik doz diskinezilerin varlığının eşik değer yöntemi ile MUNE hesaplanmasında hatalara yol açmış olabileceğini, örneklem büyüklüğünün de daha küçük olması nedeniyle istatistiksel analiz açısından gerekli yeterliliğe ulaşamamış olabileceğini akla getirmektedir.

6. SONUÇ

Bizim çalışmamız eşik değeri yöntemi ile İPH olanların tenar kaslarında normal kontrol grubuna göre motor ünite sayısında bir farklılık olmadığını dolayısı ile İPH’da asemptomatik bir motor nöron dejenerasyonu bulunmadığını, İPH’nın parkinsonizmle birlikte motor nöron dejenerasyonu görülen hastalıklarla aynı fizyopatolojik mekanizmayı paylaşmadığı sonucunu ortaya koymuştur. Bununla birlikte açıktır ki literatürde bu konuda yapılmış çok az sayıda çalışma mevcuttur ve benzer yöntemlerle geniş örneklemeler üzerinde yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Elektrofizyoloji kliniğinde sık karşılaşılan nöromusküler hastalıkların tanısında ve tayininde yardımcı olması nedeniyle MUNE, büyük bir potansiyele sahiptir. Buna rağmen özellikle bazı MUNE yöntemlerinin çok vakit gerektirmesi nedeniyle çok az laboratuvar tarafından uygulanmaktadır. Oysa ki sadece birkaç dakika sürede uygulanma imkanı olan, motor sinir hızı ileti ölçümlerinde kullanılan uyarı ve kayıt elektrodlarıyla aynı yerleşimde uygulanabilecek olan, tüm EMG makinelerinde yapılabilen amplitüd artış tekniği ile MUNE kullanım sıklığını artırmak mümkündür.

7. ÖZET

Parkinsonizmde motor nöron dejenerasyonunun Batı Pasifik (Guam) parkinsonizmi-Amyotrofik Lateral Skleroz kompleksinde, çoklu sistem atrofisinde (MSA), postensefalik parkinsonizmde, Creutzfeldt-Jakob hastalığında ve kromozom 17 ile bağlantılı demans-parkinsonizmde olduğu bilinmektedir. Bu hastalıklardaki motor nöron dejenerasyonunun varlığı İdiyopatik Parkinson Hastalığı'nda da motor nöronlarda dejenerasyonun olup olmadığı sorusunu akla getirmektedir.

Çalışmamızda, İdiyopatik Parkinson Hastalığı'nın aşkar substantia nigra dejenerasyonu ve etkilenen diğer alanları ile asemptomatik motor nöron dejenerasyonu arasındaki ilişki araştırılmış ve bu amaçla İdiyopatik Parkinson Hastalığı hastalarında eşik değer yöntemi ile motor ünite sayımı yapılmıştır.

Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hareket Bozuklukları Birimi'nde takip edilen, en az 4 yıl önce İdiyopatik Parkinson Hastalığı tanısı almış olan 24 kişilik hasta ve benzer yaş (50-70 yaş) ve cinsiyetteki 26 kişilik kontrol grubu ile yapılan çalışmamız, eşik değer yöntemi ile İdiyopatik Parkinson Hastalığı olanların tenar kaslarında normal kontrol grubuna göre motor ünite sayısında bir farklılık olmadığını dolayısı ile İdiyopatik Parkinson Hastalığı'nda asemptomatik bir motor nöron dejenerasyonu bulunmadığını, İdiyopatik Parkinson Hastalığı'nın parkinsonizmle birlikte motor nöron dejenerasyonu görülen hastalıklarla aynı fizyopatolojik mekanizmayı paylaşmadığı sonucunu ortaya koymuştur. Bununla birlikte açıktır ki literatürde bu konuda yapılmış çok az sayıda çalışma mevcuttur ve benzer yöntemlerle geniş örneklemeler üzerinde yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

ABSTRACT

Motor neuron degeneration in parkinsonism develops in West Pasific (Guam) parkinsonism-amyotrophic lateral sclerosis complex, multisystem atrophy (MSA), postensefalitic parkinsonism, Creutzfeld-Jacob disease and dementia with parkinsonism linked to chromosome 17. Motor neuron degeneration in these disorders brings the question whether motor neuron degeneration develops in İdiopathic Parkinson Disease.

In our study, we investigated an association between prominent substantia nigra degeneration and other involved regions in İdiopathic Parkinson Disease and asymptomatic motor neuron degeneration and we proceeded motor unit number estimation with threshold method in İdiopathic Parkinson Disease patients.

Our study involving 24 patients followed at Bakırköy Mental Health and Neurological Disorders Training and Research Hospital with disease duration of minimum 4 years and 26 healthy controls with similiar age (50-70) and gender revealed that there was no significant difference in motor unit counts of İdiopathic Parkinson Disease patients and healthy controls by motor unit estimation with threshold method in thenar muscles and demostreated that there is not an asymptomatic motor neuron degeneration in İdiopathic Parkinson Disease and İdiopathic Parkinson Disease does not share the same etiopathogenesis with parkinsonism disorders associated with motor neuron degeneration. However, there is a limited number of publication on this aspect and further studies with larger cohorts are needed.

8. EKLER

EK1-NÖROPATİ SEMPTOM SKORU

Semptom varlığında 1, yokluğunda 0 puan

1. Adale kuvvetsizliği semptomları

1. Bulber
 1. Ekstraokuler
 2. Fasiyal
 3. Dil
 4. Boğaz
2. Ekstremiteler
 5. Omuz çevresi
 6. El
 7. Gluteus ve uyluk
 8. Bacaklar ve ayaklar

2. Duyu değişiklikleri

- A. Negatif semptomlar
 9. Ağızdaki objeleri tanımlayamama
 10. Eldeki objeleri tanımlayamama
 11. Yürümede düzensizlik
- B. Pozitif semptomlar
 12. Herhangi bir yerde hissizlik, karıncalanma, uyuşukluk
 13. Herhangi bir yerde ağrı (yanma, derin sancı, hassasiyet)

3. Otonomik semptomlar

14. Postural baygınlık hissi
15. Erkeklerde impotans
16. İdrar kontrolünün kaybı
17. Gece ishali

EK 2-NÖROLOJİK BOZULMA SKORU

Sağ

Sol

Kranial sinirler

EOM kuvvetsizliği (3)

EOM güçsüzlüğü (4)

Yüzde asimetri

Damak asimetrisi

Dilde asimetri

Normal: 0 Hafif: 1 Belirgin: 2

Adale kuvvetsizliği

Solunum

Omuz abduktörleri

Dirsek fleksörleri

Bilek fleksörleri

Bilek ekstansörleri

Parmak fleksörleri

Parmak ekstansörleri

İntrensek el adaleleri

Kalça fleksörleri

Kalça ekstansörleri

Kalça abduktörleri

Diz ekstansörleri

Diz fleksörleri

Dorsifleksörler

Plantar fleksörler

Kayıp yok: 0 %25 kayıp: 2 %50 kayıp: 2 %75 kayıp: 3

%100 kayıp: 4

Refleksler

Biceps brachii

Triceps brachii

Brachioradialis

Patella

Aşıl

Normal: 0 Azalmış: 1 Yok: 2

Duyu

İşaret parmağı

Dokunma duyusu

Pricking pain

Vibrasyon

Eklemler pozisyonu

Ayak (Birinci parmak)

Normal 0 azalmış duyu 1 Total duyu kaybı 2

EK 3-BİRLEŞTİRİLMİŞ PARKİNSON HASTALIĞI DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ (UPDRS)
Zihinsel durum, Davranış ve Duygudurum
<i>Zihinsel (entelektüel) Gerileme</i> 0= Yok 1= Hafif 2= Orta düzeyde bellek kaybı, yönelim bozukluğu ve karmaşık sorunlarla uğraşırken orta derecede güçlük. Evde arasına desteklenmeye gerek duyacak şekilde hafif ama kesin işlev bozukluğu. 3= Ağır bellek kaybı, zaman ve sıklıkla yer yönelimi bozulmuştur. Problem çözmede ağır bozukluk. 4= Ağır bellek kaybı, yalnızca kişi yönelimi korunmuştur. Yargılama ya da problem çözme yetileri yitirilmiştir. Öz bakım için fazla yardıma gereksinim duyar. Asla yalnız başına bırakılamaz.
<i>Düşünce Bozukluğu</i> (Demansa ya da ilaç intoksikasyonuna bağlı) 0= Yok 1= Canlı rüyalar 2= “Selim” varsanılar, içgörü korunmuştur. 3= Ara sıra-sı sık varsanılara ya da sanrılar; içgörü kaybolmuştur; günlük yaşam aktivitelerini bozabilir. 4= Dirençli varsanılar, sanrılar ya da alevli psikoz. Kendi bakımını yapamaz.
<i>Depresyon</i> 0= Yok 1= Normalden fazla üzüntü ya da suçluluk dönemleri, asla günler ya da haftalar boyu sürmez. 2= Uzun süreli depresyon (1 hafta ya da daha uzun) 3= Vejetatif semptomlarla (uykusuzluk, iştahsızlık, kilo kaybı, ilgi kaybı) syreden uzun sürmüş depresyon. 4= Vejetatif semptomlarla ve intihar düşünceleri ya da niyetiyle seyreden uzun sürmüş depresyon.
<i>Motivasyon/İnisiyatif</i> 0= Normal 1= Her zamankinden daha az girişken, daha pasif 2= Rutin olmayan, seçilmiş aktivitelere karşı ilgisizlik ya da inisiyatif kaybı. 3= Günlük aktivitelere (rutin) karşı ilgisizlik ya da inisiyatif kaybı. 4= İçine kapanmış, tam bir motivasyon kaybı.

Günlük Yaşam Aktiviteleri (“On”/”Off” için ayrı ayrı değerlendirin)
Konuşma 0= Normal 1= Hafifçe bozulmuş; anlaşılma güçlüğü yok. 2= Orta derecede bozulmuş; bazen söylediklerini yinelemesi istenir. 3= Ağır derecede bozulmuş; sık sık söylediklerini yinelemesi istenir. 4= Çoğunlukla anlaşılmaz.
Tükürük (Salivasyon) 0= Normal 1= Ağızda hafif, ancak kesin tükürük artışı; gece salya akması (drooling) olabilir. 2= Orta derecede tükürük artışı; minimal salya akması olabilir. 3= Belirgin tükürük artışı ve salya akması. 4= Belirgin salya akması, sürekli mendil taşımayı gerektirir.
Yutma 0= Normal 1= Nadiren boğaza lokma kaçması. 2= Ara sıra boğaza lokma kaçması. 3= Yumuşak gıdalar yenmesini gerektirir. 4= Nazogastrik tüp ya da gastrotomiyle beslenmeyi gerektirir.
El yazısı 0= Normal 1= Hafifçe yavaş veya küçük. 2= Orta derecede yavaş veya küçük; bütün sözcükler okunabilir. 3= Ağır derecede bozulmuş; bütün sözcükler okunabilir değil. 4= Sözcüklerin çoğunluğu okunamaz.
Yiyeceklerin Kesilmesi ve Alet Kullanımı 0= Normal 1= Biraz yavaş ve beceriksiz, ama yardıma gereksinimi yoktur. 2= Yavaş ve beceriksiz olsa da çoğu yiyeceği kesebilir; biraz yardım gerekebilir. 3= Yiyecekleri başka birinin kesmesi gerekir, ama hala yavaş yavaş kendi yiyebilir.
Giyinme 0= Normal 1= Biraz yavaş, ancak yardıma gereksinimi yoktur. 2= Arasıra düğmelerin iliklenmesi, kolların yene sokulması için yardıma gerek olur. 3= Önemli düzeyde yardıma gerek olur, ancak bazı şeyleri kendi başına yapabilir. 4= Kendini idare etmekten acizdir.

Hijyen 0= Normal 1= Biraz yavaş, ancak yardıma gereksinimi yoktur. 2= Duş ya da banyo yapmak için yardıma gerek olur; ya da hijyenik bakımını çok yavaş yapar. 3= Yıkanmak, diş fırçalamak, saç taramak, tualeti kullanmak için yardıma gereksinimi olur. 4= Kendini idare etmekten acizdir (foley sonda ya da diğer mekanik destekler gerekli olur.)
Yatakta Dönme ve Çarşafların Düzeltilmesi 0= Normal 1= Biraz yavaş ve beceriksiz, ama yardıma gereksinimi yoktur. 2= Tek başına dönebilir ya da çarşafları düzeltebilir, ancak büyük zorluk çeker. 3= Hareketi başlatabilir, ancak kendi başına dönemez ya da çarşafı düzeltemez. 4= Kendini idare etmekten acizdir.
Düşme(Donma ile ilgili değil) 0= Yok 1= Nadiren düşme 2= Ara sıra düşer, günde birden az. 3= Günde ortalama bir kez düşer. 4= Günde bir kezden daha sık düşer.
Donma 0= Yok 1= Nadiren donar; harekete başlamakta tereddüt edebilir. 2= Zaman zaman donar. 3= Sık sık donar; ara sıra donduğu için düşer. 4= Sık sık donduğu için düşer.
Yürüme 0= Normal 1= Hafif güçlük; kollarını sallayamayabilir ya da ayağını sürüme eğilimde olabilir. 2= Orta derecede güçlük, ancak yardıma gereksinimi yoktur ya da çok azdır. 3= Yardımla bile hiç yürüyemez.
Tremor 0= Yok 1= Hafif ve seyrek olarak var. 2= Orta; hastayı rahatsız eder. 3= Şiddetli; bir çok etkinliği engeller. 4= Belirgin; etkinliklerin çoğunu engeller.

<i>Parkinsonizmle İlişkili Duyusal Yakınmalar</i> 0= Yok 1= Ara sıra uyuşukluk, karıncalanma ya da hafif sızlama olur. 2= Sık sık uyuşukluk, karıncalanma ya da sızlama olur; sıkıntı vermez. 3= Sık sık acı veren duyumlar. 4=Korkunç acı duyar.
Motor Muayene (“On”/”Off” için ayrı ayrı değerlendirin)
<i>Konuşma</i> 0= Normal 1= İfade, diksiyon ve/ya da ses yüksekliğinde hafif kayıp. 2= Monoton, gevelercesine, ancak anlaşılabilir; orta derecede bozulmuş. 3= Belirgin derecede bozulmuş, anlamak zor. 4= Anlaşılmaz.
<i>Yüz İfadesi</i> 0= Normal 1= Mimiklerde hafif azalma (hipomimi), normal “ifadesiz yüz” olabilir. 2= Yüz ifadelerinde hafif ancak kesinlikle anormal azalma. 3= Orta derecede hipomimi; dudaklar uzun süre açık kalır. 4= Maske ya da sabit yüz, yüz ifadesinde ağır ya da tümünden kayıp; dudaklar birkaç mm’lik ayrık.
<i>İstirahat tremoru</i> 0= Yok 1= Hafif ve seyrek olarak var. 2= Amplitüdü düşük ve dirençli; ya da amplitüdü orta düzeyde ama yalnızca ara sıra var. 3= Amplitüdü orta düzeyde ve çoğu zaman var. 4= Amplitüdü belirgin ve çoğu zaman var.
<i>Ellerde Hareketle Ortaya Çıkan veya Postürel Tremor</i> 0= Yok 1= Hafif; hareketle çıkar. 2= Amplitüdü orta düzeyde; hareketle ortaya çıkar. 3= Amplitüdü orta düzeyde; hareketle olduğu kadar postür korunurken de ortaya çıkar. 4= Amplitüdü belirgin; beslenmeyi engeler.

Rijidite (Hasta oturma pozisyonunda gevşek durumdayken büyük eklemlerin pasif hareketine göre değerlendirilir. Dişli Çarak ihmal edilir.)

0=Yok

1= Hafif ya da yalnızca aynayla ya da diğer hareketlerle aktive olduğunda saptanabilir.

2= Hafif-orta

3= Belirgin, ancak tam hareket aralığını (range of motion) kolayca gerçekleştirebilir.

4= Ağır, hareket aralığını güçlükle gerçekleştirebilir.

Parmak Vurma (Hasta işaret parmağını olası en geniş amplitüdle art arda hızlı biçimde baş parmağına değdirir, her el ayrı değerlendirilir.)

0= Normal($\geq 15/5$ saniye).

1= Hafif yavaşlama ve/ya da amplitüdde düşme (11-14/5 saniye)

2= Orta derecede bozulmuş. Kesin ve erken yorulma. Harekette zaman zaman kesilmeler olabilir (7-10/5 saniye)

3= İleri derecede bozulmuş. Harekete başlamada sık sık duraklama ya da sürmekte olan harekette kesilmeler (3-6/5 saniye).

4= Görevi büyük zorlukla yerine getirebilir (0-2/5 saniye)

El Hareketleri (Hasta elini olası en geniş amplitüdle art arda hızlı biçimde açıp kapatır, her el ayrı değerlendirilir.)

0= Normal

1= Hafif yavaşlama ve/ya da amplitüdde düşme.

2= Orta derecede bozulmuş. Kesin ve erken yorulma. Harekette zaman zaman kesilmeler olabilir.

3= İleri derecede bozulmuş. Harekete başlamada sık sık duraklama ya da sürmekte olan harekette kesilmeler.

4= Görevi büyük zorlukla yerine getirebilir.

Ellerin Hızlı Alternan Hareketleri (Olası en geniş amplitüdle ellerin yatay ya da dikey pronasyon-supinasyon hareketleri; iki el aynı anda).

0= Normal

1= Hafif yavaşlama ve/ya da amplitüdde düşme.

2= Orta derecede bozulmuş. Kesin ve erken yorulma. Harekette zaman zaman kesilmeler olabilir.

3= İleri derecede bozulmuş. Harekete başlamada sık sık duraklama ya da sürmekte olan harekette kesilmeler.

4= Görevi büyük zorlukla yerine getirebilir.

Bacak Çevikliği (Hasta dizini kıvrır ve bütün bacağı kaldırarak art arda hızlı biçimde topuğunu yere vurur. Amplitüd yaklaşık 7.5 cm olmalıdır.) 0= Normal 1= Hafif yavaşlama ve/ya da amplitüdde düşme. 2= Orta derecede bozulmuş. Kesin ve erken yorulma. Harekette zaman zaman kesilmeler olabilir. 3= İleri derecede bozulmuş. Harekete başlamada sık sık duraklama ya da sürmekte olan harekette kesilmeler. 4= Görevi büyük zorlukla yerine getirebilir.
İskemleden Kalkma (Hasta kollarını göğsünde kavuşturmuş haldeyken dik arkalıklı tahta ya da metal bir iskemleden kalmaya çalışır.) 0= Normal. 1= Yavaş; ya da birden fazla girişimde bulunması gerekebilir. 2= İskemlenin kollarına yaslanarak kendini yukarı iter. 3= Geri düşme eğilimindedir ve bir seferden fazla denemesi gerekebilir ama yardımsız kalkabilir. 4= Yardımsız kalkamaz.
Postür 0= Normal dik. 1= Tam dik değil, hafifçe eğik bir postür; yaşlı insanlar için normal olabilir. 2= Orta derecede eğilmiş bir postür, kesinlikle anormal; hafifçe bir tarafa eğik olabilir. 3= İleri derecede eğilmiş postür, kifozla birlikte; orta düzeyde bir tarafa eğik olabilir. 4= Postürde aşırı bir anormallikle birlikte belirgin fleksiyon.
Yürüyüş 0= Normal 1= Yavaş yavaş yürür, kısa adımlarla yağını sürüyebilir, ancak küçük ya da hızlı adımlarla öne doğru düşer gibi değildir. 2= Güçlkle yürür, ancak yardıma çok az gereksinim duyar ya da duymaz; bazen hızlı ve küçük adımlarla ya da öne düşer gibi yürüyebilir. 3= Yürüyüş ileri derecede bozulmuştur, yardıma gerek duyar. 4= Yardımla bile hiç yürüyemez.
Postürel Denge (stabilite) (Hasta dik durumda, ayakları hafifçe birbirinden ayrık ve gözleri açık durumdayken omuzlarından çekilerek gerçekleştirilen arkaya doğru ani yer değiştirmeye verdiği yanıt.) 0= Normal 1= Retropulsiyon (geriye sendeler); ancak yardımsız dengesini bulur. 2= Postürel yanıt yokluğu; muayeneyi yapan kişi tutmazsa düşecektir. 3= Çok dengesiz, kendiliğinden dengesini yitirme eğiliminde. 4= Yardımsız ayakta duramaz.

<i>Bedende Bradikinezi ve Hipokinezi</i> (Yavaşlık, duraksama, kol sallanmasında azalma, küçük amplitüd ve genelde hareketlerde fakirleşme bir arada.) 0= Yok. 1= Minimal yavaşlık, harekete belirgin bir karakter kazandırır; bazı kişiler için normal olabilir. Büyük olasılıkla amplitüd azalmıştır. 2= Hafif derecede yavaşlık ve hareketlerde kesinlikle anormal bir fakirleşme. Alternatif olarak, amplitüd düşmesi. 3= Orta derecede yavaşlık, hareketlerde fakirleşme ya da düşük amplitüd. 4= İleri derecede yavaşlık, hareketlerde fakirleşme ya da düşük amplitüd.
Tedavinin Komplikasyonları (Geçen hafta içinde.)
<i>Diskineziler</i> <i>Süre: Yürüme gününün ne kadarında diskineziler mevcut? (Öyküden alınan bilgi)</i> 0= Hiç yok 1= Günün %1-25'inde 2= Günün %26-50'sinde 3= Günün %51-75'inde 4= Günün %76-100'ünde
<i>Yeryitimi: Diskineziler ne ölçüde yeryitimine yol açıyor? (Öyküden alınan bilgi; muayene sırasında düzeltilebilir)</i> 0= Yeryitimi yaratmıyor. 1= Hafif yeryitimi yaratıyor. 2= Orta derecede yeryitimi yaratıyor. 3= Ağır yeryitimi yaratıyor. 4= Tam yeryitimi var.
<i>Ağrılı Diskineziler: Diskineziler ne kadar ağrı veriyor?</i> 0=Ağrılı diskinezi yok. 1= Hafif. 2= Orta derecede 3= Ağır. 4= Belirgin.
<i>Erken Sabah Distoni (Öyküden alınan bilgi)</i> 0= Yok 1= Var

Klinik Dalgalanmalar İlaç dozu verildikten sonra zamanlaması önceden kestirilebilen herhangi bir “off” dönem var mı? 0= Yok 1= Var
<i>İlaç dozu verildikten sonra zamanlaması önceden kestirilmeyen herhangi bir “off” dönem var mı?</i> 0= Yok 1= Var
<i>Ansızın geliveren (sözelimi birkaç saniye içinde) bir “off” dönem var mı?</i> 0= Yok 1= Var
<i>Yürüme günün yüzde kaçında hasta ortalama olarak “off”?</i> 0= Hiç “off” değil. 1= Günün %1-25’inde 2= Günün %26-50’sinde 3= Günün %51-75’inde 4= Günün %76-100’ünde
Diğer Komplikasyonlar
<i>Hastada iştahsızlık, bulantı ya da kusma var mı?</i> 0= Yok 1= Var
<i>Hastada herhangi bir uyku bozukluğu (örn. Uykusuzluk ya da aşırı uyku) var mı?</i> 0= Yok 1= Var
<i>Hastada semptomik ortostaz var mı?</i> 0= Yok 1= Var
Puan kartına hastanın kan basıncı, nabızı ve kilosunu kaydedin.

Modifiye Hoehn ve Yahr Evrelenmesi	
Evre 0	= Hiç hastalık bulgusu yok.
Evre 1	= Tek taraflı hastalık.
Evre 1,5	= Tek taraflı artı aksiyel tutulum.
Evre 2	= Çift taraflı hastalık, denge bozukluğu yok.
Evre 2,5	= Hafif çift taraflı hastalık, denge testinde kendisi dengesini buluyor.
Evre 3	= Hafif-orta çift taraflı hastalık; bir miktar postürel dengesizlik; fiziksel olarak bağımsız.



9. KAYNAKLAR

1. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. Basic Pathology. 50th ed. W.B. Saunders Company;1995:725-735
2. Perl DP, Olanow CW, Calne D. Alzheimer's disease and Parkinson's disease: distinct entities or extremes of spectrum of neurodegeneration? Ann Neurol. 1998 Sep;44(3 Suppl 1):19-31
3. Morrison BM, Hof PR, Morrison JH. Determinants of neuronal vulnerability in neurodegenerative diseases. Ann Neurol. 1998 Sep;44(3 Suppl 1):32-44
4. Perl DP, Olanow CW, Calne D. Alzheimer's disease and Parkinson's disease: distinct entities or extremes of a spectrum of neurodegeneration? Ann Neurol. 1998;44(Suppl 1):19-31
5. Caviness JN, Smith BE, Stevens CJ, Adler CH, Caselli RJ, Manfred MS, Muentner D. Motor unit number estimates in idiopathic Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord 2002;8(3):161-164.
6. Caviness JN, Smith BE, Stevens JC, Adler CH, Reiners CA, Hentz JG, Muentner MD. Motor unit sporadic idiopathic Parkinson's disease. Movement 2000;15:238-43.
7. Ozansoy M, Başak AN. Parkinson hastalığının genetiği ve nörodejenerasyonun moleküler biyolojisi. Parkinson Hast. Hareket Boz. Der., 2004;7(2):109-120
8. D. B. Vodusek. Sphinter EMG and differantial diagnosis of multipl system atrophy. Movement Disorders. 2001;16(4):600-607
9. Libelius R, Johansson F. Quantitative electromyography of external anal sphincter in parkinson's disease and multipl system atrophy. Muscle Nevre. 2000 March 23; 1250-6
10. Burrow JN, Blumbergs PC. Substantia nigra degeneration in motor neurone disease: a quantitative study. Aust N Z J Med. 1992 Oct;22(5):469-72.
11. Kuzuhara S, Kokubo Y. Atypical parkinsonism of Japan: amyotrophic lateral sclerosis-parkinsonism-dementia complex of the Kii peninsula of Japan (Muro disease):an update. Mov. Disord. 2005 Aug;20 Suppl 12:108-13
12. Vals-Sole J. Neurophysiological characterization of parkinsonian syndromes. Neurophysiol Clin. 2000;30:352-67

13. Baba Y, Tsuboi Y, Baker MC, Uitti RJ, Hutton ML, Dickson DW. The effect of tau genotype on clinical features in FTDP-17. *Parkinsonism and Related Disorders*. 2005;11:205-208
14. Eardley I, Quinn NP, Fowler CJ, et al. The value of urethral sphincter electromyography in the differential diagnosis of parkinsonism. *Br J Urol* 1989;64:360-362
15. Brait K, Fahn S, Schwarz GA. Sporadic and familial parkinsonism and motor neuron disease. *Neurology* 1973;23:990-1002
16. Sica RE, Sanz OP, Aguilera N, Colombi A. An electrophysiological investigation of skeletal muscles in polymyositis. *Arq Neuropsiquiatr* 1976;34:79-88.
17. Adams RD, Victor M, Ropper AH. *Principles of Neurology*. 6 th ed. New York, NY: McGraw-Hill;1997:1067-1078
18. Glendinning DS, Enoka RM. Motor unit behavior in parkinson's disease. *Physical Therapy*. 1994;74(1):61-70
19. Fahn S, Przedborski S. Parkinsonizm. In: Rowland LP, ed. *Merritt's Textbook of neurology*. 10 th ed. Philadelphia, Md: Lippincott Williams&Wilkins;2000;679-693
20. Waters CH. *Parkinson Hastalığının Tanısı ve Tedavisi*. Çev: Büyükkal B, Turgut yayıncılık ve Tic. A.Ş. İstanbul, 2000
21. Bromberg MB. Consensus. *Supplements to Clinical Neurophysiology*. 2003;55(40):335-338
22. Tarsy D. Diagnostic criteria for Parkinson's Disease. *Parkinson's Disease*. Taylor and Francis Boks. Florida, 2005;569-576
23. Koller WC. Sensory symptoms in Parkinson's disease. *Neurology* 1984;34:957-959
24. Ertan S. İ. Ün. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Sempozyum Dizisi N0 42. Ocak 2005;s 249-254
25. Uitti RJ, Baba Y, Wszolek ZK, Putzke J. Defining the Parkinson's disease phenotype: initial symptoms and baseline characteristics in a clinical cohort. *Parkinsonism and Related Disorders*. 2005;11:139-145

26. Rajput AH. Clinical features of tremor in extrapyramidal syndromes. In: Findley LJ, Koller WC, eds. Handbook of tremor Disorders, Marcel Dekker Inc, New York, 1995:275-291.
27. Martin WE, Loewenson RB, Resch JA, et al. Parkinson's disease: clinical analysis of 100 patients. Neurology 1983;23:783-790.
28. Jankovich J. Pathophysiology and Clinical Assessment of Parkinsonian Symptoms and signs. In: Pahta R, Lyons KE, Koller WC, eds. Handbook of Parkinson's Disease, 3rd edition, Marcel Dekker Inc, New York, 2003:71-107
29. Çakmur R. Parkinson hastalığının epidemiyolojisi ve klinik özellikleri. Türkiye klinikleri Nöroloji Dergisi 2003;15-17.
30. Hughes AJ, Daniel SE, Lees AJ. The clinical features of Parkinson's disease in 100 histologically proven cases. Adv Neurol 1993;60:595-599.
31. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, et al. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1992;55:181-184
32. Stacky M. Managing late complications of Parkinson's disease. Medical Clinics of North America. 1999;83(2):469-480.
33. Pollanen MS, Dickson DW, Bergeron C. Pathology and biology of the Lewy Body. J Neuropathol Exp Neurol 1993;52:183-191.
34. Gibb WRG, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. J. Neurol Neurosurg Psychiatry 1988;51:745-752
35. Louis ED, Goldman JE, Powers JM et al. Parkinsonian features of eight pathologically diagnosed cases of diffuse Lewy body disease. Mov Disord. 1995;10:188-194.
36. Mortimer JA, Pirozzolo FJ, Hansch EC, et al. Relationship of motor symptoms to intellectual deficits in Parkinson's disease. Neurology 1982;32:133-137.
37. Cossette M, Levesque D, Parent A. Neurochemical characterization of dopaminergic neurons in human striatum. Parkinsonism and Related Disorders. 2005;11:277-86
38. Zileli T, Baysal Aİ. Nöroanatomî-Nörofizyoloji esasları. Hacettepe Üniv. Yayınları B32 Ankara, 1989.10-15.

39. Taner D. Fonksiyonel nöroanatomi ODTÜ geliştirme vakfı yayıncılık ve iletişim AŞ, METU press, Ankara 1998:170-179.
40. Sica R, McComas A. Review of MUNE over 30 years. Supplements to Clinical Neurophysiology. 2003;55(1):3-12
41. Ertekin C. Santral ve periferik EMG. Meta basım matbaacılık hizmetleri. İzmir 2006
42. Arasaki K. A loss of functional spinal alpha motor neurons in amyotrophic lateral sclerosis. Neurology. 1998;51:603-605
43. Serhan S. Motor unit number estimation: An old but current electrophysiological method. Journal of Neurological Sciences (Turkish) 2003;18:82-90
44. McComas AJ. Invited review: motor unit estimation: methods, results, and present status. Muscle nerve. 1991 Jul;14(7):585-97
45. McNeil CJ, Doherty TJ, Stashuk DW, Rice CL. Motor unit number estimates in the tibialis anterior muscle of young, old, and very old men. Muscle Nerve. 2005 Apr;31(4):461-7
46. Galea V. Changes in motor unit estimates with aging. J Clin Neurophysiol. 1996 May;13(3):253-60
47. Yerdelen D, Koç F, Sarica Y. The effects of gender and age on motor unit number estimation in a normal population. Acta Neurol Belg. 2006 Mar;106(1):5-8
48. McComas AJ, Fawcett PRW, Campbell MJ, Sica RE. Electrophysiological estimation of the number of motor units within a human muscle. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1971; 34: 121- 131.
49. Bromberg MB. Updating motor unit number estimation (MUNE). Clin neurophysiol. 2007 Jan;118(1):1-8
50. Wang FC, Gerard P, Bouquiaux O. Advantages and limitations of the motor unit number estimation techniques. Rev Med Liege. 2004;59 Suppl 1:38-48
51. Milner-Brown HS, Brown WF. New methods of estimating the number of motor units in a muscle. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1976 Mar;39(3):258-65
52. Shefner JM. Motor unit number estimation in human neurological diseases and animals models. Clin Neurophysiol. 2001 Jun;12(6):955-64.

53. Slawnych MP. Issues in motor unit number estimation. *Supplements to Clinical Neurophysiology*. 2003;55(3):22-26
54. Slawnych M, Laszlo C, Hershler C. Motor unit number estimation: Sample size considerations. *Muscle Nevre*. 1997 Jan;20:22-28.
55. Doherty TJ, Stashuk DW, Brown WF. Axon excitability in motor unit number estimation. *Supplements to Clinical Neurophysiology*. 2003;55(2):17-21
56. Daube JR. Motor unit number estimates-From A to Z. *J Neurol Sci*. 2006 Mar 15;242(1-2):23-35
57. Daube JR. Estimating the number of motor units in a muscle. *J Clin Neurophysiol*. 1995 Nov;12(6):585-94
58. Bromberg MB. Motor unit number estimation: new techniques and new uses. *Clin Neurophysiol*. 2004;57:120-36
59. Shefner JM, Gooch CL. Motor unit number estimation. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2003 May;14(2):243-60
60. Aggarwal A, Nicholson G. Detection of preclinical motor neurone loss in SOD 1 mutation carriers using motor unit number estimation. *J Neurology, Neurosurgery Psychiatry* 2002;73:199-201
61. Peyronnard JM, Lamarre Y. Electrophysiological and anatomical estimation of the number of motor units in the monkey extensor digitorum brevis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1977;40:756-764.
62. Shefner JM. MUNE studies in Mouse models of motor neuron disease. *Supplements to Clinical Neurophysiology*. 2003;55(35):301-307
63. Upton RM, McComas A. MUNE in the electrodiagnostic clinic. *Supplements to Clinical Neurophysiology*. 2003;55(29):267-274
64. Slawnych M, Laszlo C, Hershler C. Motor unit number estimation: Sample size considerations. *Muscle Nerve* 1997;20:22-28.
65. Lomen-Hoert C, Olney RK. Effect of recording window and stimulation variables on the statistical technique of motor unit number estimation. *Muscle Nerve* 2001;24:1659-1664.

66. Daube JR. Statistical estimates of number of motor units in thenar and foot muscles in patients with amyotrophic lateral sclerosis or the residue of poliomyelitis. *Muscle Nerve* 1988;11:957-A.
67. Galea V, De Bruin H, Cavasin R, McComas AJ. The numbers and relative sizes of motor units estimated by computer. *Muscle Nerve* 1991; 14:1123-1130.
68. Mc Comas AJ, Sica RE, McNabb AR, Goldberg WM, Upton ARM. Evidence for possible motoneuron dysfunction in thyrotoxicosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1974;37:548-558.
69. Stein RB, Yang JF. Methods for estimating the number of motor units in human muscles. *Ann Neurol* 1990;28:487-495
70. Kadrie HA, Yates SK, Miller-Brown HS, Brown WF. Multipl point electrical stimulation of ulnar and median nerves. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1976;39:973-985.
71. Doherty TJ, Stashuk DW, Brown WF. Multipl point stimulation and F-response MUNE techniques. *Supplements to Clinical Neurophysiology*. 2003;55(4):31-40
72. Doherty TJ, Stashuk DW, Brown WF. Multipl point stimulation and F-response MUNE techniques. *Supplements to Clinical Neurophysiology*. 2003;55(4):31-40
73. Felice KJ. Thenar motor unit number estimates using the multipl point stimulation technique: reproducibility studies in ALS patients and normal subjects. 1995 Dec;18(12)1412-6
74. Doherty TJ, Brown W. The estimated numbers and relative sizes of thenar motor units as selected by multipl point stimulation in young and older adults. *Muscle Nerve*. 1993;16:355-366
75. Shefner JM, Cudkowicz ME, BrownRHJr. Comparison of incremental with multipoint MUNE methods in transgenic ALS mice. *Muscle Nerve* 2002;25:39-45.
76. Brown WF, Strong MJ, Snow R. Methods for estimating numbers of motor units in biceps-brachialis mmuscles and losses of motor units with aging. *Muscle Nerve* 1988;11.423-432
77. Bromberg MB. Spike triggered averaging MUNE technique. *Supplements to Clinical Neurophysiology*. 2003;55(11):99-107

78. Bromberg MB. Motor unit estimation: Reproducibility of the spike-triggered averaging technique in normal and ALS subjects. *Muscle Nerve*. 1993;16:466-471
79. Stashuk DW, Doherty TJ, Kassam A. Motor unit number estimates based on the automated analysis of F-Responses. *Muscle Nerve*. 1994 August;17:881-890
80. Daube JR. MUNE by statistical analysis. *Supplements to Clinical Neurophysiology*. 2003;55(7):51-71
81. Shefner JM, Cudkowicz ME, Zhang H, Schoenfeld D, Jillapalli D; Northeast ALS Consortium. Revised statistical motor unit number estimation in the Celecoxib/ALS trial. *Muscle Nerve*. 2007 Feb;35(2):228-34.
82. Strong MJ, Brown WF, Hudson AJ, Snow R. Motor unit estimates in the biceps-brachialis in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve*. 1988 May;11(5):415-22
83. Shefner JM, Gooch CL. Motor unit number estimation in neurologic disease. *Adv Neurol*. 2002;88:33-52
84. Doherty TJ, Stashuk DW, Brown WF. MUNE measurement of age-related changes. *Supplements to Clinical Neurophysiology*. 2003;55(17):158-163
85. Shefner JM. MUNE in an ALS treatment trial. *Supplements to Clinical Neurophysiology*. 2003;55(33):286-295
86. Daube JR. Electrodiagnostic studies in amyotrophic lateral sclerosis and other motor neuron disorders. *Muscle Nerve*. 2000 Oct;23(10):1488-502
87. Shefner JM, Cudkowicz ME, Zhang H, Schoenfeld D, Jillapalli D. The use of statistical MUNE in multicenter clinical trial. *Muscle Nerve*. 2004 Oct;30(4):463-9
88. Turnbull J, Martin J, Butler J, Galea V, McComas A. MUNE in ALS: natural history and implications. *Supplements to Clinical Neurophysiology*. 2003;55(18):167-176
89. Carleton SA, Brown WF. Changes in motor unit population in motor neuron disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1979;42:42-51.
90. Dantes M, McComas A. The extent and time course of motoneurone involvement in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 1991;14:416-421
91. McComas AJ, Sica RE, Campbell MJ, Upton ARM. Functional compensation in partially denervated muscle. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1971;34:453-460.
92. Armon C, Brandstater ME. Motor unit number estimate-based rates of progression of

ALS predict patient survival. *Muscle Nerve* 1999;22:1571-1575

93. Felice KJ. A longitudinal study comparing thenar motor unit number estimates to other quantitative tests in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 1997;20:179-185.

94. Kuwabara S, Mizobuchi K, Ogawara K, Hattori T. Dissociated small hand muscle involvement in amyotrophic lateral sclerosis detected by motor unit estimates. *Muscle Nerve* 1999;22:870-873.

95. Galea V, Fehlings D, Kirsch S, McComas AJ. Depletion and sizes of motor units in spinal muscular atrophy. *Muscle Nerve* 2001;24:1168-1172.

96. Fehlings D, Galea V, Griggs R, Kirsch S, McComas A, Quartly C. MUNE in prior poliomyelitis and spinal muscular atrophy. *Supplements to Clinical Neurophysiology*. 2003;55(21):190-197

97. Swoboda KJ, Bromberg MB. MUNE in spinal muscular atrophy. *Supplements to Clinical Neurophysiology*. 2003;55(20):184-189

98. McComas AJ, Quartly C, Griggs RC. Early and late losses of motor units after poliomyelitis. *Brain*. 1997;120:1425-1421

99. Hansen S, Ballantyne JP. Axonal dysfunction in the neuropathy of diabetes mellitus: a quantitative electrophysiological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1977;40:555-564

100. Ballantyne JP, Hansen S, Weir A, Whitehead JR, Mullin PJ. Quantitative electrophysiological study of alcoholic neuropathy. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry* 1980 May;43(5):427-32

101. Hansen S, Ballantyne JP. A quantitative electrophysiological study of uremic neuropathy. Diabetic and renal neuropathies compared. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1978;41:128-134.

102. Martinez-Figueroa A, Hansen S, Ballantyne JP. A quantitative electrophysiological study of acute idiopathic polyneuritis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1977;40:156-161.

103. Lenz O, Fansa H, Schneider W, Feistner H. Electrophysiological methods for diagnosis of entrapment syndromes of peripheral nerves. *Handchir Microchir Plast Chir* 2001;33:342-348.

104. Cuturic M, Palliyath S. Motor unit number estimate (MUNE) testing in male patients with mild to moderate carpal tunnel syndrome. *Electromyogr Clin Neurophysiol*. 2000 Mar;40(2):67-72
105. Hara Y, Akaboshi K, Masakado Y, Chino N. Physiologic decrease of single thenar motor units in the F-response in stroke patients. *Arch Phys Med Rehabil* 2000;81:418-423.
106. Jamal CA, Weir AI, Hansen S, Ballantyne JP. Myotonic dystrophy. A reassessment of conventional and more recently introduced neurophysiological techniques. *Brain* 1986;109:1279-1296.
107. McComas AJ, Campbell MJ, Sica REP. Electrophysiological study of dystrophia myotonica. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1971;34:132-139.
108. Ertas M, Uludag B, Arac N, Ertekin C, Stalberg E. A special kind of anterior horn cell involvement in juvenile myoclonic epilepsy demonstrated by macro electromyography. *Muscle Nerve* 1997;20:148-152.
109. Ertekin C, Arac N, Bilgin S, Ediboglu H, Ertas M. Subclinical anterior horn cell involvement in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 1994;35:322-327.
110. Sevim S, Ertas N, Ertas M. Decreased motor unit number estimates in juvenile myoclonic epilepsy. *J Clin Neurophysiol* 2002;19:178-181.
111. Altındağ E, Baslo B, Baykan B, Bebek N, Ertaş M. Reduced axon number in juvenile myoclonic epilepsy demonstrated by motor unit number estimation analysis. *Clinical EEG and Neuroscience*. 2007;38(3)
112. Eleopra R, Tugnoli V, Quatralo R, Gastaldo E, Rosetto O, De Grandis D, Montecucco C. Botulinum neurotoxin serotypes A and C do not effect motor units survival in humans: an electrophysiological study by motor units counting. *Clin Neurophysiol* 2002;113:1258-1264.
113. Thomas M, Ballantyne JP, Hansen S, Weir AI, Doyle D. Anterior horn cell dysfunction in Alzheimer's disease. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry* 1982; 45:378-381
114. Weir AI, Hansen S, Ballantyne JP. Motor unit potential abnormalities in multiple sclerosis. Further evidence for a peripheral nervous system defect. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1980;43:999-1004.