



T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
NÖROLOJİK BİLİMLER ANABİLİM DALI

**TRANSKRANİYAL MAGNETİK STİMULASYONUN
AMİYOTROFİK LATERAL SKLEROZ TANISINA KATKISI**

Dr. GEYSU KARLIKAYA
YÜKSEK LİSANS TEZİ

ELEKTRODİAGNOSTİK NÖROLOJİ
ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
PROF. DR. TÜLİN TANRIDAĞ

İSTANBUL, 2006

ÖNSÖZ

Yüksek Lisans Eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, beni destekleyerek bana çok farklı kapılar açan, birlikte çalışmaktan onur duyduğum, sayın hocam Prof. Dr. Tülin Tanrıdağ'a, eğitimim süresince bilgilerinii bizimle paylaşan Prof. Dr. Önder Us, Prof. Dr. Gülseren Akyüz, Prof. Dr. Zeynep Güven, Prof. Dr. Dilşad Türkoğın ve Doç.Dr. Hakan Gündüz'e, bana nörolojiyi öğreten, nörofizyoloji eğitimime öncülük eden ve beni her zaman destekleyen sayın hocam Doç. Dr. Hülya Tireli'ye, birlikte çalışma fırsatını elde ettiğim için mutluluk duyduğum, eğitimimi tamamlayabilmem için sabırla özverilerde bulunan sayın Hocam Prof. Dr. Canan Aykut Bingöl ve Doç. Dr. Nazire Afşar'a, sevgi ve dostluklarını her zaman hissettiğim Dr. Gülbün Yüksel ve Dr. Beyza Çitçi'ye teşekkür ve saygılarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
1. Özet.....	1
2. Summary.....	2
3. Giriş ve Amaç.....	3
4. Genel Bilgiler.....	4
5. Gereç ve Yöntem.....	26
6. Bulgular.....	29
7. Tartışma ve Sonuç.....	40
8. Ek.....	46
9. Kaynaklar.....	47
10.Özgeçmiş.....	52
11.Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurul Onay Belgesi.....	56

KISALTMALAR

ALS	: Amiyotrofik Lateral Skleroz
AMN	: Alt Motor Nöron
ÜMN	: Üst Motor Nöron
TMS	: Transkraniyal Magnetik Stimülasyon
KME	: Kortikal Motor Eşik
MEP	: Motor Evoked Potential-Motor Uyarılmış Potansiyel
KSP	: Kortikal Sessiz Periyod
SMİZ	: Santral Motor İletim Zamanı
PMA	: Progresif Muskuler Atrofi
PBP	: Progresif Bulber Paralizi
PLS	: Primer Lateral Skleroz
ALSFRS	: Amiyotrofik Lateral Skleroz Fonksiyonel Değerlendirme Skalası
MMN	: Multifokal Motor Nöropati
İCM	: İnklüzyon Cisimciği Miyopatisi
EMG	: Elektromiyografi
BKAP	: Bileşik Kas Aksiyon Potansiyeli
MÜP	: Motor Ünit Potansiyeli
ADM	: Abduktor Dijiti Minimi

ŞEKİL VE TABLOLAR

Şekiller

- Şekil 1 : Semptom başlangıç bölgesine göre hastaların sınıflaması
Şekil 2 : Hastaların ilk semptoma göre dağılımı
Şekil 3 : Hastaların semptom ve bulgu dağılımı
Şekil 4 : Hastaların El Escorial sınıflamasına göre dağılımı
Şekil 5 : ALS hastalarının tanı gruplarına göre Kortikal Motor Eşik değişiklikleri
Şekil 6 : ALS olgularında ALSFRS ve ALSFRS-R ile KME ilişkisi.

Resimler:

- Resim 1: ALS olgusunda ön boynuz hücresinde Bunina cisimciği
Resim 2: ALS’de spinal kord ön boynuz hücrelerinde ubiquitin immunoreaktif filamentöz inklüzyonlar
Resim 3: ALS’de spinal kord ön boynuz hücrelerinde ubiquitin immunoreaktif filamentöz inklüzyonlar
Resim 4: Kontrol grubundaki bir olguda elde edilen Kortikal Sessiz Periyod örneği
Resim 5: ALS grubundaki bir olguda elde edilen Kortikal Sessiz Periyod örneği
Resim 6: Kontrol grubunda kortikal ve peripheral stimülasyon ile elde edilen MEP örneği
Resim 7: ALS hastasında kortikal ve peripheral stimülasyon ile elde edilen MEP örneği

Tablolar

- Tablo 1: ALS hastalığında görülen üst ve alt motor nöron bulguları
Tablo 2: ALS hastalığında nöron ölümünün olası döngüsü
Tablo 3: ALS kalıtım özelliklerine göre sınıflaması
Tablo 4: Revize El Escorial Sınıflaması
Tablo 5: ALS Fonksiyonel Değerlendirme Skalası
Tablo 6: Motor nöron hastalığının ayırıcı tanısı
Tablo 7: Alt Motor Nöron Kaybının Elektrodiagnostik Bulguları
Tablo 8: ALS açısından önerilen iğne EMG protokolu
Tablo 9: ALS hastalarında gözlenen Transkraniyal Magnetik Stimülasyon değişiklikleri
Tablo 10: Kontrol grubundan elde edilen normal değerler
Tablo 11: Kontrol ve hasta grubunda iki taraf arasında Kortikal Sessiz Periyod değer karşılaştırması
Tablo 12: Kontrol ve hasta gruplarında sağ ve sol ADM kasından kayıt ile elde edilen SMİZ değerlerinin karşılaştırılması
Tablo 13: Kontrol ve hasta grubunda iki taraf arasında MEP/M değerinin karşılaştırması
Tablo 14: Kontrol ve hasta grubunda iki taraf arasındaki MUP amplitüd farkları
Tablo 15: Hastalardan elde edilen Kortikal Motor Eşik, Kortikal Sessiz Periyod ve Santral Motor İletim Zamanı değerleri
Tablo 16: Kontrol grubu ile hastalar arasında Kortikal Motor Eşik; Kortikal Sessiz Periyod, Santral Motor İletim Zamanı, MUP/M ve MUP amplitüd karşılaştırması

IV

ÖZET

Amiyotrofik Lateral Skleroz (ALS) hastalığı üst ve alt motor nöron dejenerasyonu ile karakterize bir hastalıktır. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda hastaların sadece yaklaşık yarısında hem üst hem de alt motor nöron bulgularının birlikte olduğu gösterilmiştir. ALS hastalığının tanısında alt motor nöron bulguları (AMN) açısından elektromiyografi gibi elektrofizyolojik incelemelerden yararlanılmakta ancak üst motor nöron bulgularını (ÜMN) destekleyecek bir laboratuvar yöntemi henüz rutin kullanıma girememiştir. Son yıllarda kullanılmaya başlanan transkraniyal magnetik stimülasyon (TMS) ile santral motor yolların iletimi hakkında bilgi edinmek mümkündür. Bu tanı aracının özellikle klinik olarak üst motor nöron bulgusu olmayan hastalarda üst motor nöron tutulumunu göstermek açısından önemli rol oynayabileceği düşünülmüş ve bu yönde çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Yapılan çalışmalarda ALS hastalığında farklı parametrelerde bozukluklar tanımlanmıştır. Bu çalışmada amaç, klinik olarak ALS tanısı almış olgularda TMS'un ÜMN tutulumunu göstermedeki rolünün araştırılmasıdır. Bu çalışma için klinik olarak ALS tanısı almış 13 hasta ile 10 sağlıklı gönüllüde TMS ile motor uyarılmış potansiyel çalışması yapılmıştır. İnceleme sırasında kortikal motor eşik (KME), kortikal sessiz period, motor uyarılmış potansiyel latansı ve amplitüdü ve santral motor iletim zamanı gibi farklı parametreler değerlendirilmeye alınmıştır. Kontrol grubu ile karşılaştırılan sonuçlarda en belirgin farklılığın KME değerinde olduğu saptanmış ve incelenen diğer parametrelerde kontrol grubu ile hastalar arasında istatistiksel olarak bir fark bulunmamıştır. KME değişikliklerinin ALS hastalarında hastalık süresi ile ilişkili olduğu, erken dönemde glutamat ile ilişkili hipereksitabiliteye bağlı olarak KME değerinde azalma olduğu bilinmektedir. Daha ileri dönemlerde gözlenen KME'te artma kortiko-motor nöron kaybı ile ilişkili gibi görülmektedir. Bizim çalışmamız sonucunda TMS'un sadece AMN bulgusu olan hastalarda subklinik ÜMN tutulumunun gösterilmesi açısından faydalı bir tanı aracı olduğu düşünülmüştür. Kortikal eksitabilite değişiklikleri ALS'e özgüdür. TMS'in ağrısız, güvenilir ve kolay uygulanabilir bir teknik olarak günümüzde ALS tanısında yararlanılmakta ancak gelecekte ALS patogenezi ve tedaviye de bir ışık tutması muhtemel bir tanı aracıdır.

Transcranial Magnetic Stimulation in Amyotrophic Lateral Sclerosis

SUMMARY

Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) is a disorder characterized by upper and lower motor neuron degeneration. Previous studies have shown that the classical upper and lower motor neuron dysfunction findings are only present in half of the patients. Electrophysiologic studies such as electromyography are helpful for documenting lower motor neuron dysfunction while, a method to routinely evaluate upper motor neuron (UMN) dysfunction is not available. Recently transcranial magnetic stimulation (TMS) has become a popular method for the evaluation of central motor pathways. This method is especially useful in patients with no clinical UMN dysfunction. Different studies reported different TMS parameters to be affected in ALS. The aim of this study was to evaluate the role of TMS in demonstrating UMN dysfunction in ALS patients. A motor evoked potential study with TMS was performed on 13 ALS patients and 10 healthy controls. Cortical motor threshold (CMT), cortical silent period, motor evoked potential latency and amplitude and central motor conduction time were the parameters evaluated. The most sensitive parameter was found to be CMT, while none of the other parameters were found to be statistically significant between the patients and controls. It is known that different CMT changes occur depending on the disease stage. In the early period with glutamate induced hyperexcitability the CMT decreases, while in the late stage of the disease the CMT increases due to cortico-motor neuron loss. According to our findings TMS is a useful method to evaluate ALS patients with subclinical UMN. Cortical excitability changes are specific for ALS. TMS is a painless, easy and sensitive method which for now helps the diagnosis of ALS but hopefully in the future may also hold a light to the pathogenesis and treatment of ALS.

GİRİŞ VE AMAÇ

Amiyotrofik Lateral Skleroz (ALS) erişkinlerde ortaya çıkan üst ve alt motor nöron dejenerasyonu ile seyreden bir motor nöron hastalığıdır (1). Progresif bir hastalık olup sıklıkla 3-5 yıl içerisinde solunum yetmezliği ile ilişkili olarak ölüme sebep olur. Etyopatogenezi henüz aydınlatılamamış olup, kesin bir tedavisi de yoktur. Biyolojik veya biyokimyasal bir tanı aracı olmaması sebebiyle ALS tanısında klinik muayene ve nörofizyolojik değerlendirme önemli rol oynamaktadır. Geleneksel olarak elektromiyografi gibi nörofizyolojik incelemeler, alt motor nöron (AMN) hasarını göstermek amaçlı kullanılmaktadır. Günümüzde pek çok farklı nörofizyolojik yöntem hastalığın hem tanı konma aşamasında kullanılmakta hem de hastalık progresyonunu takip etmede kullanılmaktadır. Hastaların hepsinde hem üst motor nöron (ÜMN) hem de AMN bulgularının görülmemesi sebebiyle tanı koymak bazı vakalarda güç olabilmektedir. Son yıllarda bazı nörofizyolojik yöntemler ÜMN hasarı hakkında bilgi almak amacıyla kullanılır hale gelmiştir (2). Bu amaçla en yaygın kullanılan tanı araçlarından biri de transkraniyal magnetik stimulasyondur (TMS). TMS ile hem ALS hastalarında görülen kortikal eksitabilete değişiklikleri araştırılabilmekte hem de santral motor yolların iletimi hakkında bilgi edinilebilmektedir. Bugüne kadar yapılan farklı çalışmalarda ALS hastalarında farklı parametrelerin daha duyarlı olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada amaç ALS hastaları ile sağlıklı gönüllülerde TMS ile motor uyarılmış potansiyel (motor evoked potential-MEP) çalışması yaparak, hem kortikal-motor eşik (KME) ve kortikal sessiz periyod (KSP) gibi kortikal eksitabilite ile ilişkili parametreleri hem de santral motor yollar hakkında bilgi veren MEP latansı ve santral motor iletim zamanı (SMİZ) gibi parametreleri değerlendirerek TMS'un ALS hastalarında ÜMN etkilenimi göstermede bilgi verici olup olmadığını araştırmak ve incelenen farklı TMS parametrelerden ALS için en duyarlı olanının belirlenmesidir.

GENEL BİLGİLER:

MOTOR NÖRON HASTALIKLARI

MNH terimi hem ÜMN hem de AMN tutulumu ile giden bütün hastalıkları içermektedir. MNH içerisinde tipik Amiyotrofik Lateral Skleroz (ALS) ile birlikte, klinik olarak sadece AMN tutulumu ile giden Progresif Muskuler Atrofi (PMA) ve sadece bulber kasların etkilendiği Progresif Bulber Paralizi (PBP) bulunmaktadır (1). Kliniği AMN tutulumunu gösteren PMA ve PBP'nin MNH içinde yer almasının nedeni, patolojik incelemelerde klinik bulgu vermemesine karşın ÜMN dejenerasyon bulgularının da saptanmasıdır. Bazı araştırmacılar sadece ÜMN dejenerasyonu ile seyreden Primer Lateral Skleroz'u da (PLS) MNH başlığı altında kabul ederken, bazıları bu hastalığın seyrinin ALS'den farklı olması ve tipik ALS'ye dönüşmemesi sebebiyle farklı bir hastalık olarak değerlendirilmektedir (1).

AMİYOTROFİK LATERAL SKLEROZ:

Tanım:

ALS sebebi bilinmeyen, sıklıkla sporadik, progresif üst ve alt motor nöron dejenerasyonu ile seyreden duyu ve otonom fonksiyonların korunduğu bir nörodejeneratif hastalıktır (3,4,5).

Tarihçe:

İlk kez 1870'li yıllarda Fransız Nörolog Jean-Martin Charcot tarafından tanımlanan ALS'da motor korteks, beyin sapı ve medulla spinaliste bulunan motor nöronlardaki dejenerasyon ile ilişkili olarak bulber, ekstremiteler, toraks ve abdominal kaslarda güçsüzlük ortaya çıkar (6). Charcot klinik olarak atrofik güçsüzlük, fasikülasyonlar ve canlı refleksleri tarif etmiş, patolojik olarak da lateral kortikospinal traktlardaki

solukluk ve ön boynuz kaybını göstermiş ve bu sebeple tanımladığı bu hastalığa Amiyotrofik Lateral Skleroz adını vermiştir (6).

Epidemiyoloji ve Klinik Bulgular:

ALS'de K/E oranı 1,3-2:1 olup klasik olarak diğer nörodejeneratif hastalıklar gibi ileri yaşlarda görülmektedir (1,3). Ortalama başlangıç yaşı 55 civarında olmakla birlikte 20-90 yaşları arasında ortaya çıkabildiği bilinmektedir. Dünyanın her tarafında görülebilen bir hastalık olan ALS'un insidansı 0,2-2,4/100 000, prevelansı ise 0,8-9/100 000 olarak bildirilmiştir (7). ALS, sporadik ve familyal olarak ikiye ayrılır. Olguların %5-10 kadarı hereditör geçişli olup, otozomal dominant bir kalıtım ile ortaya çıkar. Bu olguların bir kısmında Cu-Zn superoksit dismutaz gen mutasyonu saptanmıştır, geri kalan olgularda ise etyoloji bilinmemektedir (3). ALS'da ortaya çıkan progresif motor nöron kaybı ortalama 3-5 yıl içerisinde solunum kaslarındaki güçsüzlük ile ilişkili olarak ölümle sonuçlanır. ALS'da yaşam süresi 1-20 yıl arasında değişmekle birlikte ortalama 3-4 yıldır (8,9) ancak %10 kadar hastada hastalığın daha iyi seyrettiği ve yıllar sürdüğü bildirilmiştir (3).

ALS klinik bulguları üst ve alt motor nöron disfonksiyonuna bağlı olarak ortaya çıkar. Güçsüzlük, atrofi, fasikülasyon ve kramp gibi AMN bulgularına, spastisite, hiperrefleksi ve patolojik refleksler gibi ÜMN bulgularının eşlik etmesi ile karakterizedir (1,10) (Tablo 1). Aynı miyotomda hem ÜMN hem de AMN bulguları olması ALS için karakteristiktir (3). ALS genellikle bölgesel bulgularla başlar. Bugüne kadar yayınlanan tüm ALS serilerinde, en sık (%80) başlangıç semptomunun tek ekstremitede güçsüzlük olduğu bildirilmiştir (1,11,12,13). Tek taraflı üst ekstremitede başlayan olgularda başlangıç semptomlarının ulnar nöropati ile; alt ekstremitelerde ise peroneal nöropati ile karışabildiği bilinmektedir (3). Bulber başlangıç farklı çalışmalarda %19-25 arasında değişen oranlarda saptanmıştır (1,9,11). Tek taraflı ekstremitte bulguları ile başlayan olgularda tutulan ikinci bölgenin sıklıkla karşı ekstremitte olduğu bildirilmiştir. Buna karşın bulber başlangıçlı olgularda ikinci bölge olarak üst veya alt ekstremitte tutulumu görülme oranları aynı bulunmuştur (13). Sıklıkla

ileri dönem bulgusu olmakla birlikte nadiren; solunum kaslarındaki tutulum ilk bulgu olarak ortaya çıkar. Bazı olgularda ise erken dönemde solunum ile ilişkili bulgu bulunmamasına karşın, solunum fonksiyon testleri ile bozukluk saptanabilir.

	Alt motor nöron	Üst motor nöron
Servikal	Kollarda atrofi Kol, boyun veya diyaframda fasikülasyonlar	Hoffman bulgusu
Torasik	Abdomen ve sırtta fasikülasyonlar	Karın cildi refleksi kaybı
Lomber	Bacaklarda atrofi Bacak ve alt sırtta fasikülasyonlar	Ekstansör taban cildi refleksi Klonus Çapraz adduktor refleksi
Bulber	Flask dizartri Dil atrofi Dilde fasikülasyonlar Normal veya azalmış refleksler	Spastik disartri Dilde normal görünüm Hiperaktif öğürme refleksi Artmış çene refleksi Laringospazm Pozitif snout refleksi Pseudobulbar ağlama-gülme

Tablo1. ALS hastalığında görülen üst ve alt motor nöron bulguları

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda ALS hastalarının yaklaşık yarısında klasik klinik tabloya yol açacak şekilde hem ÜMN hem de AMN bulgularının birlikte olduğu, ancak diğer yarısında sadece ÜMN veya AMN bulguları olduğu gösterilmiştir (10). Bazı araştırmacılar AMN bulguları ağırlıklı olan hastalarda şüpheli ÜMN bulgularını ‘‘olası üst motor nöron bulgusu’’ şeklinde tanımlamışlardır. Atrofik ve güçsüz bir kasta gözlenen canlı derin tendon refleksleri bu gruba girmektedir (14).

Sadece AMN dejenerasyonu sonucu ortaya çıkan, klinik olarak hiç ÜMN bulgusu gözlenmeyen PMA, beyin sapı motor nöron dejenerasyonu sonucu oluşan PBP ve sadece ÜMN (kortikospinal trakt) dejenerasyonu sonucu ortaya çıkan PLS ALS’un alt grupları olarak tanımlanmıştır (5,15). Klinik olarak PMA ve PBP tanısı almış olan ve klinik olarak ÜMN bulgusu saptanmamış olan hastaların patolojik incelemelerinde sıklıkla ÜMN dejenerasyon bulgularının da saptandığı bilinmektedir. Bu sebeple tüm bu

varyantların ‘‘ Motor Nöron Hastalığı’’ başlığı altında toplanması uygun görülmüştür (16).

ALS olgularının yaklaşık %5 kadarında frontal lob tipi demans bulgularının da ortaya çıktığı bildirilmiştir. ALS motor sistem hastalığı olarak tanındığı için ve ayrıntılı nöropsikolojik değerlendirme her hastada yapılmadığı düşünülürse bu oranın gerçekte daha yüksek olduğu düşünülmüştür (17). Kognitif değişikliklere ek olarak çok ileri evrede mesane spastisitesi ile ilişkili üriner urgency ve sık idrara çıkma da tanımlanmıştır (3).

Progressif Bulber Paralizi (PBP): Bu hastalarda klinik bulgular bulber kaslardan başlar. Birkaç aylık bir süreçte ortaya çıkan disartri, disfaji ve kilo kaybı yakınmaları sıktır. Total anartri ortaya çıkabilir. Bu hastalar nadiren de solunum yetmezliği ile presente olabilirler. Konuşma sıklıkla yavaş ve spastiktir. Dilde atrofi ve fasikülaysonların yanı sıra canlı çene ve gag refleksleri gözlenebilir. Bulbofasial kas güçsüzlüğüne bağlı aşırı salya akmasını önlemek için sürekli ellerinde mendil taşımaları bu hastalar için karakteristiktir ve ‘‘ mendil işareti’’ olarak tanımlanmıştır. Bazı olgularda hastalık ekstremitte tutulumunun eklenmesi klinik olarak ALS’ye dönüşmekte, bazı olguların ise postmortem incelemelerinde klasik ALS patolojisi gözlenmektedir (3).

Progressif Muskuler Atrofi (PMA): Sporadik motor nöron hastalarının yaklaşık % 15’inde sadece AMN tutulumu ile giden bu sendrom görülür. Sıklıkla ekstremitte distallerinde atrofi ve güçsüzlük ile başlayan bu sendromda yavaş progresyon ile zaman içerisinde proksimal kas tutulumu gözlenebilir. Nadir olgularda bulber tutulum tanımlanmıştır. Tedavi edilebilir multifokal motor nöropati ile karışabileceği için ayırıcı tanıda çok dikkatli olunması gereklidir (3).

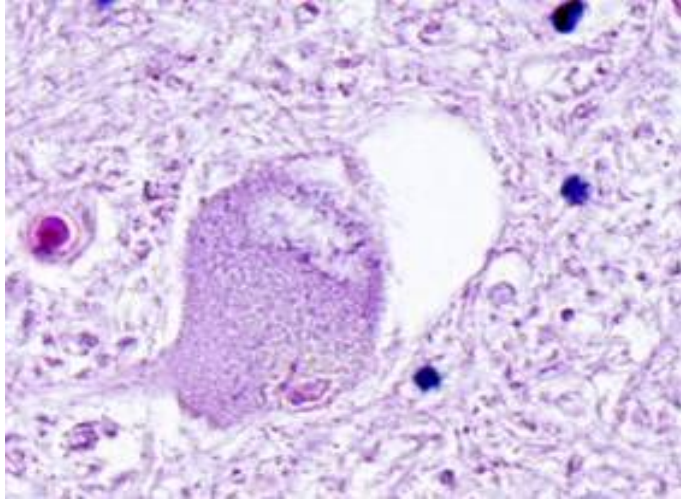
Primer Lateral Skleroz (PLS): Çok nadir görülen bir sendromdur. Sadece ÜMN tutulumu ile karakterizedir. Sıklıkla progressif parapleji veya kuadripleji olarak ortaya

çıkar. Seyir klasik ALS'ye göre daha uzun ve daha iyi huyludur. Dekadlar boyunca süren survi tanımlanmıştır (3).

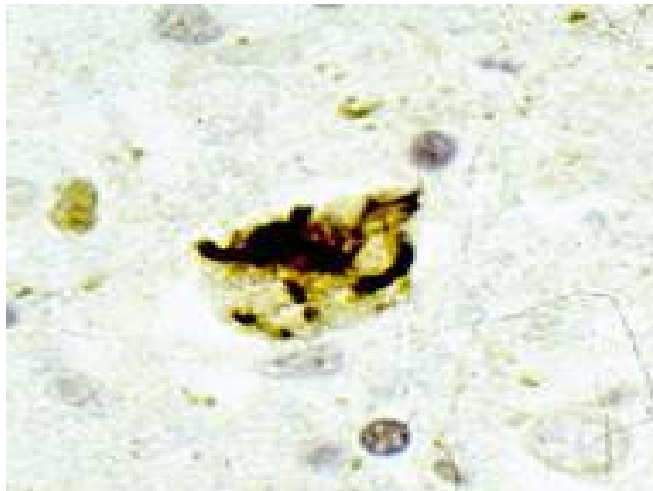
Patoloji:

ALS ilk kez 1870 yılında Charcot tarafından tanımlanmış ve ilk patolojik bulgular yine kendisi tarafından spinal kord lateral kısmında dejenerasyon ve gliosis ile birlikte ön boynuz hücrelerinin kaybı şeklinde tanımlanmıştır (6). ALS için biyolojik bir marker olmadığı için kesin tanı ancak otopsi ile konulabilmekte ve patolojik olarak spinal kord, beyin sapı ve primer motor kortekste motor nöron kaybı ve buna eşlik eden kortikospinal trakt dejenerasyon bulguları görülmesi gerekmektedir. Kortikospinal trakt bulgularının sıklıkla simetrik olduğu ve bazı olgularda patolojik bulguların motor sistem dışına çıktığı da bildirilmiştir. Patolojik çalışmaların bir kısmında duyu ve spinoserebellar sistemde tanımlanan dejenerasyonların klinik karşılığı gözlenmemiştir (3,12). Bazı nöron gruplarının ALS'de özellikle korunduğu bilinmektedir. Eksternal üretral ve anal sfinkter kaslarını innerve eden Onuf Nukleus'unun patolojik olarak intakt olduğu, ekstraoküler kaslar ve fasial kasları innerve eden nöron gruplarının ise ancak çok ileri döneminde etkilendiği bilinmektedir (18). Bu farklı motor nöronların daha dirençli olmasının sebebi bilinmemekte ve bu bulgunun mutlak olmadığı da bir gerçektir. Mekanik ventilasyon ile yaşatılan ALS hastalarından elde edilen sonuçlar hastalığın yeteri kadar uzadığı takdirde tüm motor nöronların tutulacağı yönündedir (19).

Bu tanımlanan bulgulara ek olarak nörodejeneratif hastalıklarda görülen sitoplazmik intranöronal inklüzyonların, ALS tanısında da tanıyı doğrulamak açısından değerli oldukları bildirilmiştir. Bu cisimciklerin ayrıca bu hastalıklarda hücre ölümüne yol açan biyokimyasal süreci aydınlatmada da yol gösterici olabilecekleri düşünülmektedir. ALS'da görülen Bunina cisimciği ve ubiquitin immunoreaktif inklüzyonlar da bu grup içerisinde incelenmektedir (20) (resim1-2).



Resim 1. ALS olgusunda ön boynuz hücresinde Bunina cisimciği



Resim 2-3. ALS'de spinal kord ön boynuz hücrelerinde ubiquitin immunoreaktif filamentöz inklüzyonlar

Etyopatogenez:

ALS'da heterojen, multifaktöriyel mekanizmalar sonucunda üst ve alt motor nöron ölümü ortaya çıkar. Genetik ve klinik heterojenlik olmasına rağmen, ortak bir patofizyolojik mekanizma ve benzer bir döngü sonucunda motor nöron ölümünün ortaya çıktığı ve ALS fenotipine yol açtığı, farklı hastaların bu döngüye farklı noktalarda katıldığı düşünülmektedir (21). Sporadik ALS'un etyopatogenezde farklı teoriler incelenmekte ise de günümüzde en çok kabul gören glutamat eksitotoksitesisi ile ilişkilidir. (Tablo 2).

Eksitator bir nörotransmitter olan glutamatın fazlasının nörotoksik olabileceği bilinmektedir (22). Glutamat eksitotoksitesisinin intrasellüler kalsiyum artışına yol açtığı, fazla kalsiyumun da serbest radikal oluşumuna yol açtığı ve bu şekilde oksidatif stres ortaya çıktığı düşünülmektedir. Mitokondrial disfonksiyonun hem serbest radikal oluşumunu arttırmaya hem de elektron transportunu azaltarak enerji oluşumunu azalttığı düşünülmektedir.

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none">1. Glutamat eksitotoksitesisi2. İntrasellüler Ca artışı3. Oksidatif stres4. Mitokondrial enerji değişiklikleri5. Nörofilament anormallikleri6. Nekrotik-apoptotik hücre ölümü |
|--|

Tablo 2. ALS hastalığında nöron ölümünün olası döngüsü

Bazı motor nöronların ALS hastalığında daha az ve geç tutulmasının kalsiyum tamponlayan proteinlerle ilişkili olduğu düşünülmüştür. Bu proteinlerden kalbindin ve kalmomodulin'in fazla intrasellüler kalsiyumu tamponize ederek ALS patogenezindeki döngüyü kırabildikleri saptanmıştır. Ekstraoküler kaslar ve sfinkterleri innerve eden

motor nukleusların kalbindin ve kalmodulin açısından daha zengin olduğu gösterilmiştir (23).

Glutamat eksitotoksitesinin yanı sıra fiziksel travma, viral, immunolojik, toksik maddelerin rolleri üzerinde araştırmalar devam etmektedir.

Genetik geçişli ALS hastaları, ve bununla ilişkili olarak Cu/Zn SOD 1 geni tanımlanmasından bu yana çevresel ve epidemiyolojik çalışmaların yerini transjenik fare modelleri almaya başlamıştır.

Tanı:

Belirgin ÜMN ve AMN bulguları gözlenen hastalarda ALS tanısını koymak kolaydır. Ancak erken evrede, tek bölge tutulumu sırasında değerlendirilen hastalarda ayırıcı tanı güç olabilmektedir. Klinik, elektrofizyolojik veya nöropatolojik olarak alt ve üst motor nöron dejenerasyon bulgularının gözlenmesi, semptom ile bulgulara progresif bir yayılım olması ve diyagnostik testler aracılığıyla benzer semptomatolojiye sebep olabilecek hastalıkların ekarte edilmesi ALS tanısı için gereken şartlardır (5,10).

Fokal başlangıç ve sinsi progresyon başlangıç döneminde tanı açısından zorluk çıkarabilen özelliklerdir. Klinik bulgular ve elektrofizyolojik incelemeler yardımıyla tanı konulur. Diyagnostik amaçla kullanılabilen biyokimyasal veya biyolojik bir belirleyici yoktur. Genetik inceleme sadece aile hikayesi bulunan az bir grup hastada kullanılabilir (Tablo 3). Bu sebeple tanıyı dışlayıcı kriterlerin iyi bilinmesi gereklidir.

Sporadik ALS	% 90-95
Otozomal Dominant	%5
-Kromozon 21 (SOD I) mutasyonu	- %20
- Bilinmeyen lokus	- % 80

Tablo 3. ALS kalıtım özelliklerine göre sınıflaması (24)

ALS sınıflaması için El Escorial kriterleri kullanılır (Tablo 4). İlk kez 1990 yılında yılında tanımlanan bu kriterler 1998 yılında yenilenmiştir. Bu kriterlere göre nöroaksis bulber, servikal, torasik ve lomber olarak 4 ana bölgeye ayrılır (Tablo 1). Yenilenmiş (Revised El Escorial Criteria, Airlie House) kriterlere göre hastalık klinik olarak kesin ALS, klinik olarak muhtemel ALS, laboratuvar destekli klinik olarak muhtemel ALS, klinik olarak olası ALS şeklinde gruplara ayrılmaktadır (8,25,26) (Tablo 4).

Klinik olarak kesin ALS	3 bölgede ÜMN ve AMN bulguları (Bulber ve 2 spinal bölge, veya 3 spinal bölge)
Klinik olarak muhtemel ALS	2 bölgede ÜMN ve AMN bulguları, bazı ÜMN bulgularının AMN bulgularından daha rostral olması şartıyla
Laboratuvar destekli, klinik olarak muhtemel ALS	Sadece 1 bölgede ÜMN ve AMN bulguları veya 1 bölgede üst motor nöron bulguları ile birlikte, en az 2 ekstremitede elektromiyografik olarak AMN bulguları saptanması
Klinik olarak olası ALS	Sadece 1 bölgede ÜMN ve AMN bulguları veya iki bölgede ÜMN bulguları veya AMN bulgularının üst motor nöron bulgularından daha rostralde olması

Tablo 4. Revize El Escorial Sınıflaması (26)
(AMN= alt motor nöron, ÜMN= üst motor nöron)

El Escorial Kriterlerinde vurgulanan 4 önemli bulgu vardır:

1. Üst motor nöron kaybı düşündürür bulgular olması
2. Alt motor nöron kaybını düşündürür bulgular olması
3. Bir bölge içerisinde ve bir bölgeden farklı bölgelere bir progresyon gözlenmesi
4. Motor disfonksiyonu açıklayacak başka bir açıklama olmaması

Klinik ve elektrofizyolojik kriterlere rağmen ALS, tanısı güç konulan nörolojik hastalıklardan birisidir (13). Bazı laboratuvar incelemeleri ile benzer semptomatolojiye yol açabilecek hastalıklar ekarte edilmekte, AMN bulguları açısından elektrofizyolojik incelemelerden yararlanılmakta ancak ÜMN bulgularını destekleyecek bir laboratuvar yöntemi henüz rutin kullanıma girmemiştir (20).

ALS Fonksiyonel Değerlendirme Skalası:

ALS fonksiyonel değerlendirme skalası (ALS functional rating scale, ALSFRS) ALS hastalarının günlük yaşam aktivitelerini değerlendiren her soru için 5 farklı seçenekten (4 = normal, 3= hafif etkilenme, 2= orta etkilenme, 1= ağır etkilenme, 0= tam etkilenme) oluşan bir skaladır (27). 1996 yılında kullanılmaya başlanan bu skala, 1999 yılında solunum fonksiyonları ile ilişkili 3 sorunun eklenmesi ile ALSFRS-R adı verilerek geliştirilmiştir. Uygulanması kolay, güvenilir ve duyarlı bir skala olarak günümüzde ALS hastalarının yaşam kalitesini ve global fonksiyonlarını, kas gücü muayenesi ve solunum fonksiyon testlerine göre daha iyi belirleyen bir skala olarak kabul görmektedir (27). Bu skala tablo 5’de gösterilmiştir.

	Konuşma
4	Normal
3	Farkedilir konuşma bozukluğu
2	Tekrarlama ile belirgin konuşma bozukluğu
1	Konuşmanın nonvokal iletişimle kombinasyonu
0	İşlevsel konuşma yok
	Salivasyon
4	Normal
3	Hafif ama kesin saliva artışı, gece saliva akması eşlik edebilir.
2	Orta düzeyde saliva artışı, hafif saliva akması olabilir
1	Belirgin saliva artışı
0	Belirgin saliva akması; sürekli mendil taşıma ihtiyacı
	Yutma
4	Normal
3	Hafif yeme problemleri, nadiren takılma
2	Yemek menüsünde kıvam değişiklikleri
1	Tüple beslenme desteğine ihtiyaç
0	Parenteral veya enteral beslenme
	Yazı yazma
4	Normal
3	Yavaş ve özensiz, tüm kelimeler okunaklı
2	Tüm kelimeler okunaklı değil
1	Kalemi kavrayabiliyor ama yazı yazamıyor
0	Kalemi kavrayamıyor
	Yemek kesme ☐ gastrostomi
4	Normal
3	Yavaş ve beceriksiz ama tek başına yapabiliyor
2	Çoğu yemeği kesebiliyor, arada yardım gerekiyor
1	Yemeği başkası keser, ama tek başına yiyebilir
0	Yemeğini başkası yedirir
	Giyinme ve hijyen
4	Normal
3	Eforla kendi bakımını yapabilir
2	Arada yardım gerekir

1	Öz bakımı için destek gerekir
0	Tam bağımlı
	Yatakta dönme
4	Normal
3	Yavaş ve beceriksiz ama tek başına yapabiliyor
2	Zorlukla tek başına dönebilir ve çarşafı düzeltebilir
1	Dönmeye başlayabilir ama tek başına tamamlayamaz
0	Hiç dönemez
	Yürüme
4	Normal
3	Hafif bozukluk
2	Destek gerekir
1	Nonamubulatuvar fonksiyonel hareket
0	Amaçlı hiç bacak hareketi yok
	Merdiven çıkma
4	Normal
3	Yavaş
2	Hafif dengesizlik veya yorgunluk
1	Yardım gerekir
0	Çıkamaz
	Dispne
4	Yok
3	Yürürken ortaya çıkar
2	Sadece yemek yerken, yıkanırken veya giyinirken ortaya çıkar
1	Istihatta vardır, otururken veya yatarken var.
0	Belirgin güçlük, mekanik solunum desteği ihtiyacı?
	Ortopne
4	Yok
3	Gece nefes darlığı sebebiyle uyuma güçlüğü, rutinde ikiden fazla yastık kullanmaz
2	Uyumak için ikiden fazla yastığa ihtiyacı vardır
1	Yalnız oturarak uyuyabilir
0	Uyuyamaz
	Solunum Yetmezliği
4	Yok
3	Aralıklı BİPAP kullanımı
2	Sürekli BİPAP kullanımı
1	Gece ve gündüz sürekli BİPAP kullanımı
0	Entube veya trakeostomiden mekanik ventilasyon

Semptmlar başlayalı kaç yıl oldu?

Tablo 5. ALS Fonksiyonel Değerlendirme Skalası (ALSFRS-R)

Ayırıcı Tanı:

Motor nöron hastalıkları ile sık karışan hastalıkların listesi Tablo 6’da verilmiştir. Özellikle ileri yaşta servikal ve lomber spondilolitik miyelopatiler klinik ve nörofizyolojik olarak ALS ile en sık karışan hastalıklardandır. Servikal bölgedeki kompresyon poliradikülopatiye sebep olabileceği gibi, direkt spinal kord basısı ile miyelopatiye de sebep olabilir. Ayırıcı tanıda birkaç önemli noktaya dikkat etmek gereklidir. Servikal stenoz sıklıkla arada düzelme periyodlarının gözlemlendiği basamaklı bir gidiş ile karakterizedir. Sıklıkla boyun ağrısı veya radiküler tip ağrı eşlik eder, boyun hareketlerinde kısıtlılık ve duyu semptomları ortaya çıkar. Sadece motor semptomlarla ortaya çıkan olgularda bulber ve torasik kasların klinik ve elektrofizyolojik değerlendirilmesi sonucunda tanıya gidilebilir, çünkü bu kaslar servikal ve lomber spinal lezyonlarda etkilenmezler (3).

PMA şeklinde başlayan olgularda özellikle demiyelinizan motor nöropatiler ayırıcı tanıda akla gelmelidir. Yavaş progressif, distal kaslardan başlayan ve sadece motor semptomlarla seyreden bir hastalık olan multifokal motor nöropati (MMN) genellikle daha gençlerde (45 yaş altında) ortaya çıkar. Multifokal özelliği, bir ekstremitede ulnar sinir innervasyonlu kasların tutulup, median sinir innervasyonlu kasların korunmuş olması ALS için atipiktir. MMN için bir diğer özellik başlangıçta demiyelinizasyon ile uyumlu olarak güçsüzlük belirgin iken atrofinin olmamasıdır. Patolojik refleks, spastisite veya başka ÜMN bulguları olması tanıyı MMN’den uzaklaştıran diğer özelliklerdir. Klinik bulgular, artmış antigangliozid antikor düzeyleri ve sinir iletim çalışmaları ile tanı konulur. Sinir iletim çalışmalarında motor liflerde iletim bloğu klasik MMN bulgusudur (3).

Motor nöron hastalığının ayırıcı tanısı
--

İdiyopatik

Amiyotrofik Lateral Skleroz

Amiyotrofik Lateral Skleroz varyantları

Progressif Bulber Paralizi

Progressif Muskuler Atrofi

Primer Lateral Skleroz

Monomelik Amiyotrofi

İnfeksiyöz/postinfeksiyöz

Polio

Post-polio sendromu

Retrovirus ile ilişkili sendromlar

West-Nile Ensefaliti

Hereditör

Familiyal Amiyotrofik Lateral Skleroz

Spinal Muskuler Atrofi

Proksimal erişkin veya juvenil başlangıçlı

X'e bağlı Bulbospinal Muskuler Atrofi

Distal Spinal Muskuler Atrofi

Heksoaminidaz A eksikliği

Motor nöron hastalığını taklit eden hastalıklar

Servikal-lomber stenoz

Toksik sendromlar

Postradyasyon sendromları

İmmün aracılı demiyelinizan motor nöropatiler

Multifokal Motor Nöropati

Atipik Kronik Enflamatuvar Demiyelinizan Nöropati

Lenfoma ve diğer malignansilerle ilişkili motor nöropatiler

Tablo 6. Motor nöron hastalığının ayırıcı tanısı (3)

İnklüzyon Cisimciği Miyopatisi (İCM) ileri yaşta görülmesi sebebiyle klinik ve elektrofizyolojik olarak ALS ile karışabilen bir diğer hastalıktır. 50 yaş üzerinde sık görülen, erkeklerde daha fazla ortaya çıkan İCM’de proksimal kaslarla birlikte distal kaslar da tutulur. Özellikle tutulan kaslar arasında iliopsoas, kuadriseps, tibialis anterior, biceps, triseps ve parmak fleksörleri bulunur. Distal ve proksimal kas güçsüzlüğü, atrofi, disfaji ve azalmış derin tendon refleksi dolayısıyla motor nöron hastalıkları ve özellikle PMA ile karışabilir. Elektrofizyolojik değerlendirmede miyojen tutulum bulgularına ek olarak akut denervasyon bulguları ve nörojen tutulum bulguları da görülebilmesi tanıyı daha da zorlaştırır. Bu durumda nöropatik bulgular olan ve miyopatide görülmesi beklenmeyen kramp ve fasikülasyonların varlığı veya yokluğu tanıda yol gösterici olabilir, kas biyopsisi kesin tanı koydurucudur (3).

Fasikülasyon hemen tüm sağlıklı kişilerde görülebilir. Genellikle iyi huylu bir durumdur. Benign fasikülasyon sendromu, sık fasikülasyonları olan ancak nörolojik muayene ve elektrofizyolojik bulguları olmayan durumda kullanılan bir terimdir. Benign fasikülasyon sendromunda ALS’nin aksine fasikülasyonlar sürekli değil, genellikle yorgunluk ve stresli dönemlerde ortaya çıkar, yaygın değil bölgesel olarak gözlenir ve ALS’ye göre daha hızlı frekanslıdır. Ayırıcı tanıda en önemli nokta başka nörolojik muayene veya elektrofizyolojik bulgu olmamasıdır (3).

Elektrofizyolojik Değerlendirme:

ALS hastalarının değerlendirilmesinde elektrodagnostik çalışmalar önemli bir rol oynar. Nörofizyolojik değerlendirmede elektromiyografi (EMG), klinik tanıyı desteklemek ve benzer klinik tabloya yol açabilecek hastalıkların ayırt edilmesi açısından çok önemlidir. Alt motor nöron kaybının düzeyini saptamada en duyarlı laboratuvar yöntemi olan EMG ile hem benzer kliniğe yol açabilecek diğer nöromusküler hastalıkların dışlanması hem AMN bulgularının klinik olarak etkilenmiş kaslardaki derecesi, hem de klinik olarak bulgu olmayan bölgelerde subklinik AMN bulgularını göstermede kullanılmaktadır. Her ne kadar klinik tablonun tam olarak yerleştiği ileri olgularda klinik bulgular tanı için yeterli olabilse de, erken dönem olgularda tanı

güçlüğü ortaya çıkabilir ve bu olgularda elektrofizyolojik bulgular çok önemli rol oynar. (10). Özellikle servikal spondilolitik miyelopati ve multifokal motor nöropati ile ayırıcı tanıda elektrofizyolojik incelemelerden yararlanılması gerekebilir (9,13).

ALS tanısının elektrodiagnostik kriterleri ilk kez Lambert tarafından 1967 yılında tanımlanmıştır. Daha sonraki yıllarda El Escorial kriterleri kullanılmaya başlanmıştır (Tablo 7). Her iki kritere göre de iğne EMG çalışmasında AMN dejenerasyonu ile uyumlu fibrilasyon, pozitif keskin dalga ve fasikülasyon potansiyellerinin bulunması, yüksek amplitüdlü motor ünite potansiyelleri izlenmesi ve seyrelmiş katılım paterni görülmesi tanı için gerekli bulunmuştur. Sinir iletim çalışmasının ise normal sınırlar içerisinde olması beklenirken, belirgin düşük amplitüdlü bileşik kas aksiyon potansiyelleri olan olgularda hafif motor sinir iletim yavaşlaması tanı ile uyumsuz olarak kabul edilmemektedir (10). Dünya Nöroloji Federasyonu elektrofizyolojik kriterler olarak aktif ve devam eden denervasyonun gösterilmesini şart koşturmuştur (26). El Escorial kriterlerine göre hafif F dalga latans uzamaları ve santral motor iletim zamanı değişiklikleri de ALS tanısı ile uyumlu olarak bildirilmiştir.

ALS'un nörofizyolojik değerlendirilmesinde en sık kullanılan inceleme yöntemi olan EMG, sinir iletim çalışmaları, ardı sıra uyarım çalışması, ve iğne EMG çalışmasından oluşur. Ayrıca lif yoğunluğu, jitter değerlendirmesi, makro EMG, kantitatif EMG, motor ünite sayı tahmini (Motor Unit Number Estimation-MUNE) gibi yöntemler ile de AMN kaybı hakkında bilgi edinilmeye çalışılabilir. ÜMN bulgularını gösteren elektrofizyolojik yöntemler daha kısıtlıdır ve esas olarak TMS ile motor yolların incelenmesini içermektedir.

Alt Motor Nöron Kaybının Elektrodiagnostik Bulguları
Aktif Denervasyon Bulguları

-Fibrilasyon potansiyelleri -Positif keskin dalgalar -Fasikülasyon potansiyelleri
Kronik Denervasyon Bulguları -Motor ünite aksiyon potansiyeli morfolojisi -Artmış amplitüd -Uzamış süre -Artmış polifazi oranı
Motor Ünite İnstabilitesi
Motor Ünite Katılımı -Artmış ateşleme hızı (genellikle 10 Hz üzerinde, nadiren üst motor nöron komponenti çok belirgin olduğunda 10 Hz altında) -Azalmış interferans paterni

Tablo 7. Alt Motor Nöron Kaybının Elektrodiagnostik Bulguları (26)

Sinir İletim Çalışması: ALS hastasının değerlendirilmesi rutin olarak motor ve duysal sinir iletim çalışmaları ile başlar (3). ALS hastalarında motor sinir iletim çalışmaları normal olabilir veya akson kaybını gösterebilir. Bu durumda bileşik kas aksiyon potansiyeli (BKAP) amplitüdları düşer, distal latanslar ve sinir iletim hızları normal bulunur. Büyük ve hızlı ileten liflerin kaybına bağlı olarak ALS hastalarında da motor sinir iletim hızlarında da hafif azalma gözlenebilmektedir (3,28). Ancak demyelinizan hastalıklarda görüldüğü şekilde sinir iletim hızlarının normalin alt sınırının %70'inden daha fazla azalması veya F dalga latanslarının normalin üst sınırının %125'inden fazla uzaması beklenmez. ALS'de duysal sinir iletim çalışmalarının normal olması beklenir. Sinir iletim çalışmalarında esas amaç polinöropatinin dışlanmasıdır. Diffüz bir polinöropatinin ALS ile karışması çok mümkün görülememekle birlikte özellikle demyelinizasyon ile giden motor nöropatiler (kronik enflamatuar demyelinizan nöropati, multifokal motor nöropati) açısından dikkatli olunması gereklidir. Belirgin demyelinizasyon veya ileti bloğu saptanması durumunda motor nöropatiler akla gelmelidir. Bu hastaların immunmodulator tedaviden fayda görme şansı vardır (3). Tüm

bu çalışmalar sırasında unutulmaması gereken bir nokta da ALS hastalarında da diyabet vb bir hastalıkla ilişkili bir nöropati eşlik edebileceğidir. Servikal ve/veya lumbal spinal stenozlu hastaların sinir iletim çalışması ALS hastalarının ki ile çok benzerlik gösterir. Her iki hastalıkta duysal sinir iletim çalışmaları normaldir, ancak spinal stenozlu hastalarda duysal semptomlar gözlenebilir ancak, lezyon dorsal kök ganglionu proksimalinde olduğu için sinir iletimleri normaldir (3).

Geç yanıtlar: ALS’de motor nöron kaybı ortaya çıktıkça F yanıtına katılacak motor ünite sayısı azalır. Bu durumda F yanıtları persistans azalması ve F latansında minimal uzama gözlenebilir. Ayrıca ALS hastalarında görülebilen bir başka bulgu ise normalde beklenenin aksine aynı F dalgasının arka arkaya verilen uyarılar ile aynı şekilde tekrar etmesidir; bu bulgu F yanıtını oluşturan motor ünite sayısı sınırlı olduğu için ortaya çıkmaktadır (3,5).

Ardı sıra Stimulasyon:Güçsüzlük ile başvuran olgularda nöromusküler bileşkeyi değerlendirmek açısından ardısıra uyarım teknikleri kullanılabilir. Düşük frekanslı (2-3 Hz) ardı sıra stimulasyon ile ALS hastalarında % 10’u aşmayan hafif bir dekremental yanıt gözlenebilir.

İğne EMG: İğne EMG ALS tanısında kullanılan en önemli nörofizyolojik testtir. ALS hastalığının araştırılması için önerilen EMG protokolü Tablo 8’de gösterilmiştir (3). Anahtar bulgu devam eden nörojenik denervasyonun gösterilmesidir. İğne EMG ile tek bir sinir veya kök ile innervasyon alanının dışına çıkan denervasyon gösterilebilir. İleri yaşlarda ortaya çıktığı takdirde ALS ile karışabilecek miyopatilerin ayrılmasında da yararlanılır. İğne EMG incelemesi ilk aşamada spontan aktivite değerlendirilmesi, ardından motor ünite potansiyellerinin değerlendirilmesi ve en son da katılım paterninin değerlendirilmesi şeklindedir. Her incelenen kasta daha önceki akson kaybı (reinnervasyon) ve devam eden akson kaybına (denervasyon) bakılması gereklidir. ALS’de genellikle miyotomal tutulum görülür. Aynı miyotom ile innerve olan kasların birinde belirgin bulgu olup, bir başkası normal ise MMN gibi hastalıklar ayırıcı tanıda

akla gelmelidir. ALS hastalarında klinik olarak normal olan kaslarda EMG bulgularının saptanması, tanı açısından çok değerlidir (5).

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

Tablo 8. ALS açısından önerilen iğne EMG protokolü (3)

SPONTAN AKTİVİTE DEĞERLENDİRİLMESİ: İstirahat halindeki normal kasta motor son plak bölgesi dışında aktivite görülmesi beklenmez. ALS’de denervasyon bulgusu olan anormal spontan aktiviteler, fibrilasyon potansiyelleri, pozitif keskin dalgalar ve fasikülasyon potansiyelleri belirgindir. Fasikülasyonların tek başına tanısal değeri yoktur ve pek çok farklı hastalıkta veya normal kişilerde görülebileceği için fibrilasyon potansiyelleri ve pozitif keskin dalgalar ile birlikte olmadıkça akut denervasyon bulgusu olarak kabul edilmemelidir (3). Devam eden denervasyona rağmen ALS’de kompleks repetitif deşarjlar sık görülmez. Bu deşarjlar kronik hastalıklarda görüldüğü için ALS düşünülen hastalarda ortaya çıkması poliomiyelit veya başka AMN tutulumu ile giden kronik motor nöron hastalıklarını düşündürmelidir (3,5).

MOTOR ÜNİTE DEĞERLENDİRİLMESİ: Reinnervasyon bulgusu olarak motor ünit potansiyelleri (MÜP) morfolojisinde de değişiklikler gözlenir. MÜP amplitüdlerinde

artış (dev MÜP) önemli bir bulgudur. Bunun yanı sıra MÜP amplitüdlerinde ve süresinde artış da görülebilen diğer bulgulardır (3).

KATILIM PATERNİ DEĞERLENDİRİLMESİ: MÜP katılım paterninde azalma motor ünit kaybına bağlı olarak ortaya çıkar. Azalmış katılım paterni ALS’u başka kronik hatalıklardan ayırmada önemlidir. Akut denervasyon potansiyellerinin görülebildiği bir kronik miyopati olan inklüzyon cisimciği miyopatisinde ALS’ye benzer şekilde akut ve kronik denervasyon bulguları görülebilir. Bu durumda MÜP katılım patterni tanıda yol göstericidir. Miyopatide interferans paterni normal veya erkendir, motor nöron hastalığında ise katılım paterninde azalma beklenir (3).

ÜST MOTOR NÖRON KAYBININ ELEKTROFİZYOLOJİK DEĞERLENDİRİLMESİ

Son yıllara kadar ALS hastalarında elektrofizyolojik incelemeler hep AMN kaybına yönelik olarak yapılmıştır. AMN tutulumu belirgin olan olgularda klinik olarak ÜMN tutulumunu göstermekte güçlük ortaya çıkabilir (5). Son yıllardaki gelişmeler sayesinde motor korteks ve kortikospinal trakt stimülasyonu mümkün olmuş ve üst motor nöron fonksiyonunun elektrofizyolojik değerlendirilmesine başlanabilmektedir.

TRANSKORTİKAL MAGNETİK STİMULASYON (TMS)

Motor korteksin elektriksel stimülasyonu ilk kez 1980 yılında uygulanmıştır (20,29). Bu yöntem ile ALS hastalarında motor uyarılmış yanıtın kaybı, santral motor ileti zamanında (SMİZ) uzama ve kortikal motor eşik (KME) değerinde artma bildirilmiştir (30,31). Bu yöntem kullanım sırasında hastaların yaşadığı sıkıntı sebebiyle çok yaygın olarak kullanılamamıştır. Buna karşılık daha sonraki yıllarda kullanılmaya başlanan ve elektriksel uyarıya göre bazı üstünlükleri olan transkraniyal magnetik stimülasyon (TMS) nörobilimde tanı ve tedavi amacıyla kullanıma girmiştir (29). İlk kez 1985 yılında Barker tarafından uygulanan bu yöntemin uygulanımı daha kolay, güvenli ve ağrısız olmasının yanı sıra bu yöntem ile de kortikospinal traktların fonksiyonel durumu ve santral motor yolların iletimi hakkında bilgi edinmek mümkündür (9,32). TMS ile

hastaya herhangi bir rahatsızlık vermeden ve hızlı kısa bir zaman içerisinde sinir sistemi fizyolojisi hakkında bilgi almak mümkündür.

TMS uygulanması sırasında bobin motor korteks üzerine yerleştirilir ve ilgili kaslardan motor uyarılmış potansiyeller kayıt edilir. Hedef kasların istemli olarak kasılması motor yanıtın latans kısılması ve amplitüd artması şeklinde fasilite olduğu bilinmektedir. Maksimal volanter kasılmanın %10-20'si düzeyinde bir kasılma sıklıkla bu amaç için kullanılmaktadır. Bu fasilitasyonun kortikal seviyede hızlı ileten nöronların katılımı ve/veya spinal düzeyde motor nöron eşliğinin azalması ile ilişkili olduğu düşünülmüştür (29).

TMS ile incelenen parametreler arasında KME, kortikal motor uyarılmış potansiyel (Motor Evoked Potential-MEP) latansı, periferik MEP latansı, santral motor iletim zamanı (SMİZ) ve kortikal sessiz period (KSP) yer almaktadır (29).

KME hesaplanması için ilk önerilen arka arkaya 3 uyarımda MEP yanıtı elde edilebilmesi için gereken en düşük uyarı şiddeti idi. Daha sonra kabul gören yöntem ise uyarı şiddetinin makine gücünün % 5'lik basamaklarla artırılması ve ardı sıra verilen 10 uyarının en az 5'inde 50 μ V amplitüdünde yanıt alınan değerinin KME olarak kabul edilmesidir (20,33).

MEP tek bir transkraniyal magnetik uyarı sonrasında ilgili kaslardan kayıt edilen yanıttır. MEP amplitüdü genellikle aynı kastan periferik elektriksel stimülasyon ile elde edilen bileşik kas aksiyon potansiyeli (M yanıtı) amplitüdünden daha düşüktür. MEP amplitüdü çok değişkenlik gösterebildiği için nadiren değerlendirilmeye alınmaktadır. Ancak MEP amplitüdünün M yanıtı amplitüdüne olan oranı değerlendirildiğinde bu değer sağlıklı kişilerde minimum %20 olduğu bu sebeple % 10'un altındaki değerlerin patolojik olduğu bildirilmiştir (29).

SMİZ ölçümü için iki farklı metod kullanılabilmektedir. Birincisi kortikal stimulasyon ile kayıt edilen MEP latansından (kortikal latans), periferik uyarım ile elde edilen MEP latansının (periferal MEP latansından) çıkarılması şeklindedir. Periferal MEP ise genellikle magnetik olarak spinal kök stimulasyonu ile elde edilmektedir. Üst ekstremite çalışmalarında C7, alt ekstremite çalışmalarında ise L1 seviyesinden uyarı verilmektedir. Bu yöntemin bir dezavantajı kök proksimalindeki iletimin de hesaba katılmasıdır. SMİZ saptamak için kullanılan bir diğer yöntem ise özel bir formül aracılığı ile olur. $(F+M) - 1/2$. Bu formül özellikle alt ekstremite çalışmalarında periferal stimulasyon ile MEP elde edilemediği durumlarda yararlıdır (29). F metodunun esas dezavantajı ise kortikal uyarım için magnetik uyarım kullanılırken, M yanıtı ve F yanıtı için elektriksel uyarım kullanılması, bu sebeple iki farklı uyarı yönteminin kombine edilmiş olmasıdır. Ayrıca F latansı kendi içerisinde değişkenlik göstermesi bu yöntemin bir başka olumsuz tarafıdır (34).

KSP volunter kasılma sırasında TMS uygulanması ile saptanır. Uyarım ardından motor aktivite bir süre için inhibe olur ve bu döneme KSP adı verilir. Bu dönemin inhibitör kortikal yapıların aktive olması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (29). Bu periyodun süresi uyarı şiddeti ve kayıt yapılan kasa göre değişkenlik gösterir. Bu sebeple değerlendirme yapılmadan önce tüm olgularda KME değerinin belirlenmesi ve bu şiddete göre sabit bir oranda bir uyarı şiddeti verilmesine dikkat edilmelidir (20).

TMS ile ALS hastalarında yapılan çalışmalarda elde edilen bulgular değişken olmakla birlikte olguların çoğunda anormallik saptanmıştır (35,36,37). Bu anormallik uzamış SMİZ, artmış KME değeri, düşük amplitüdlü MEP yanıtı veya yanıt yokluğu olarak bildirilmiştir. (9,30,38) (Tablo 9). Klinik olarak ÜMN bulguları olan olgularda TMS ile anormallik saptama oranı yüksek iken, ÜMN bulgusu olmayan olgulardaki duyarlılığı hala net değildir (32). Bu tanı aracı özellikle klinik olarak ÜMN bulgusu olmayan veya şüphede kalınan hastalarda subklinik ÜMN tutulumunu göstermek açısından önemli rol oynayabilir ve erken tanıyı sağlayabilir (10,39). Bu durumda kortikospinal yolun subklinik tutulumunun gösterilmesi ALS lehine bir bulgu olarak kabul edilebilir (25).

ALS hastalarında TMS bulguları
Santral Motor İletim Zamanında uzama Azalmış Motor Uyarılmış Potansiyel Amplitiüdü Kortikal Eksitabilitede Değişiklikler Kortikal Eşik Değerinde değişiklik Sessiz Periyod değişiklikleri

Tablo 9. ALS hastalarında gözlenen TMS değişiklikleri

Tedavi:

ALS hastalığı için tedavi seçenekleri çok kısıtlıdır (40). Günümüzde onaylanmış tek tedavi antiglutaminerjik tedavi olan riluzole tedavisidir (40). Hayvan deneylerinde başarılı olduğu düşünülen pekçok madde insan üzerinde etkili bulunmamıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM:

Çalışmamıza temmuz 2005 – temmuz 2006 tarihleri arasında hastanemiz nöroloji polikliniğine başvurmuş ve El Escorial kriterlerine göre klinik olarak olası, laboratuvar destekli klinik olarak muhtemel, klinik olarak muhtemel veya klinik olarak kesin ALS tanısı almış olan hastalar dahil edilmiştir. Hastaların anamnez bilgilerinin (yaş, cins, hastalık başlama zamanı, ilk semptom, öz geçmiş, soy geçmiş ve alışkanlıkları) kayıt edilmesi ardından fizik ve nörolojik muayeneleri yapılmıştır. Tüm hastalarda ALS ile benzer klinik tabloya yol açabilecek hastalıkların dışlanması için biokimyasal ve gereğinde nörogörüntüleme tekniklerine başvurulmuştur. İleti bloğu açısından tüm hastalarda sinir iletim çalışması yapılmıştır.

Çalışma grubunu 13 hasta ve kontrol grubunu çalışma grubu ile yaş ve cins olarak benzerlik gösteren 10 sağlıklı gönüllü oluşturmuştur. Hastalara ve gönüllülere çalışma hakkında bilgi verilmiş ve bilgilendirilmiş olur alınmıştır.

Klinik değerlendirme:

Hastaların nörolojik muayeneleri ÜMN bulguları ve AMN bulguları açısından ayrıntılı olarak değerlendirilmiştir. Muayene bulgularına göre hastalar El Escorial kriterlerine göre sınıflandırılmıştır. Hastaların fonksiyonel yaşam aktiviteleri ALS fonksiyonel evreleme skalası kullanılarak değerlendirilmiştir.

Elektrofizyolojik İnceleme:

Hastalara motor sinir iletim çalışması, duysal sinir iletim çalışması ve iğne EMG çalışması yapılmıştır. Yakın geçmişte bu incelemeleri yapılmış olan hastalarda sadece SMİZ için gerekli olabilecek bilateral ulnar sinir motor iletimi ve F yanıtları çalışılmıştır.

TMS uygulanmasından önce hastalara TMS kontrendikasyonları açısından bir sorgulama formu doldurulmuştur (Ek 1).

TMS uygulananımı için hastalar rahat bir koltukta oturur vaziyette iken, yüzeyel kayıt elektrodları bilateral Abduktor Digiti Minimi (ADM) kasına “göbek-tendon” yöntemiyle yerleştirilmiş ve stimulasyon motor korteks ve servikal spinal kord üzerinden yuvarlak bir bobin aracılığıyla verilmiştir. EMG sinyalleri Keypoint EMG cihazı (Medtronic, Keypoint-Leadpoint Workstation) ile kayıt edilmiş ve 10-10 000 Hz filtre kullanılmıştır. Uygulama ıstrahat konumunda yapılmıştır.

Motor korteks stimulasyonu için bobin sağ veya sol santral sulkus bölgesine yerleştirilmiştir. Servikal spinal kök stimulasyonu için uyarı C7 vertebra spinöz proses üzerinden yapılmıştır. Uyarı şiddeti kortiko-eşik değerin % 20 fazlası olacak şekilde ayarlanmıştır.

Değerlendirilen parametreler şu şekildedir:

1. Kortiko-motor eşik değerin saptanması: Bunun için stimulatorun gücü % 30’dan başlatılmış ve arka arkaya verilen 10 uyarının 5 tanesinde minimum 50 μ V amplitüdünde yanıt alınana kadar %5’lik artışı ile arttırılmıştır. Bu değer kortiko-motor eşik olarak kabul edilmiştir. % 100 şiddetinde uyarı ile yanıt alınamayan olguların eşik değeri % 100 olarak kabul edilmiştir (20)
2. Motor korteks ve servikal spinal kord stimulasyonu ile MEP elde edilmesi
 - Uyarı önce motor kortekse verilerek MEP yanıtı 10 kez kayıt edilmiş ve en düşük latanslı değer değerlendirilmeye alınmıştır. Aynı işlem daha sonra servikal spinal kord için tekrarlanmıştır.
3. SMİZ hesaplanması
 - Kortikal MEP latansı-servikal MEP latansı formülü ile hesaplanmıştır.
4. MEP amplitüdlerinin değerlendirilmesi

- Kortikal stimulasyon ile elde edilen MEP amplitüdleri izoelektrik hat-negatif pik arası mesafe olacak şekilde hesaplanmıştır. MUP amplitüdü/M yanıtı amplitüdü hesaplanmıştır.

5. Kortikal sessiz period hesaplanması

-Hastalardan parmak abduksiyonu ile ADM kasını kontrakte etmeleri istenilmiş ve ve kas aktivitesi yüzeyel kayıt elektrodu ile kayıt edilmiştir. Motor korteks üzerinden kortiko-motor eşiğin % 20 fazla şiddetinde uyarı verilmiş ve EMG supresyonunun başlangıcı ile volunter aktivitenin tekrar başlamasına kadar geçen süre ölçülmüştür. Arka arkaya 3 uyarı ile elde edilen değerlerin ortalaması kortikal sessiz period olarak kabul edilmiştir.

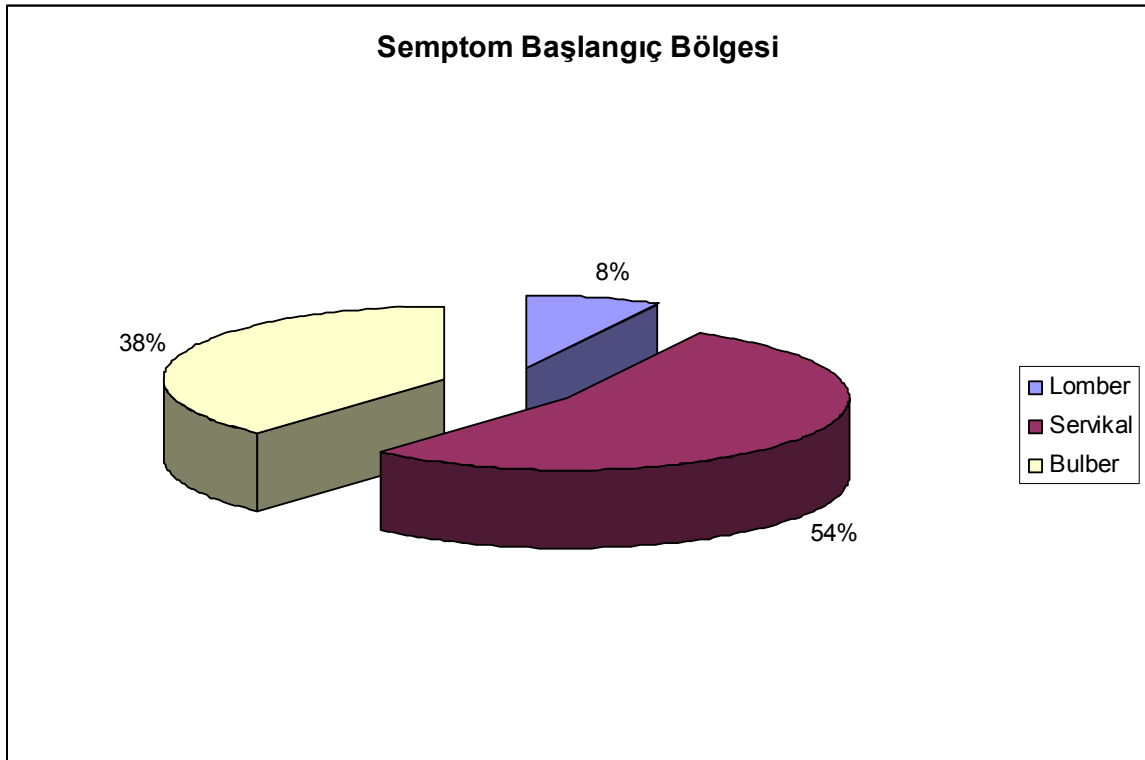
Hasta grubunu oluşturan 13 hastada 25 ekstremitede MUP/M oranı, 13 ekstremitede KSP, 26 ekstremitede SM Z  alışmaları yapılmıştır.

Sağlıklı gönüllülerden elde edilen değerlere göre normal değerler çıkarılmış ve ortalama $\pm 2,5$ SD değerini açan değerler anormal olarak kabul edilmiştir. Parametrelerden herhangi birisi anormal bulunan hastaların TMS incelemesi anormal olarak kabul edilmiştir. Daha sonra normallerden elde edilen değerler ALS hastaları ile student t testi kullanılarak karşılaştırılmıştır.

BULGULAR

Çalışmamıza alınan hastaların 5 kadın (% 34,4), 8 erkek (% 61,5) ve yaş ortalamaları 55 (34-74) idi. Kontrol grubunu ise 6 kadın (% 60), 4 erkek (% 40) ve yaş ortalamaları 51,1 (43-58) olan 10 sağlıklı gönüllü oluşturmuştur.

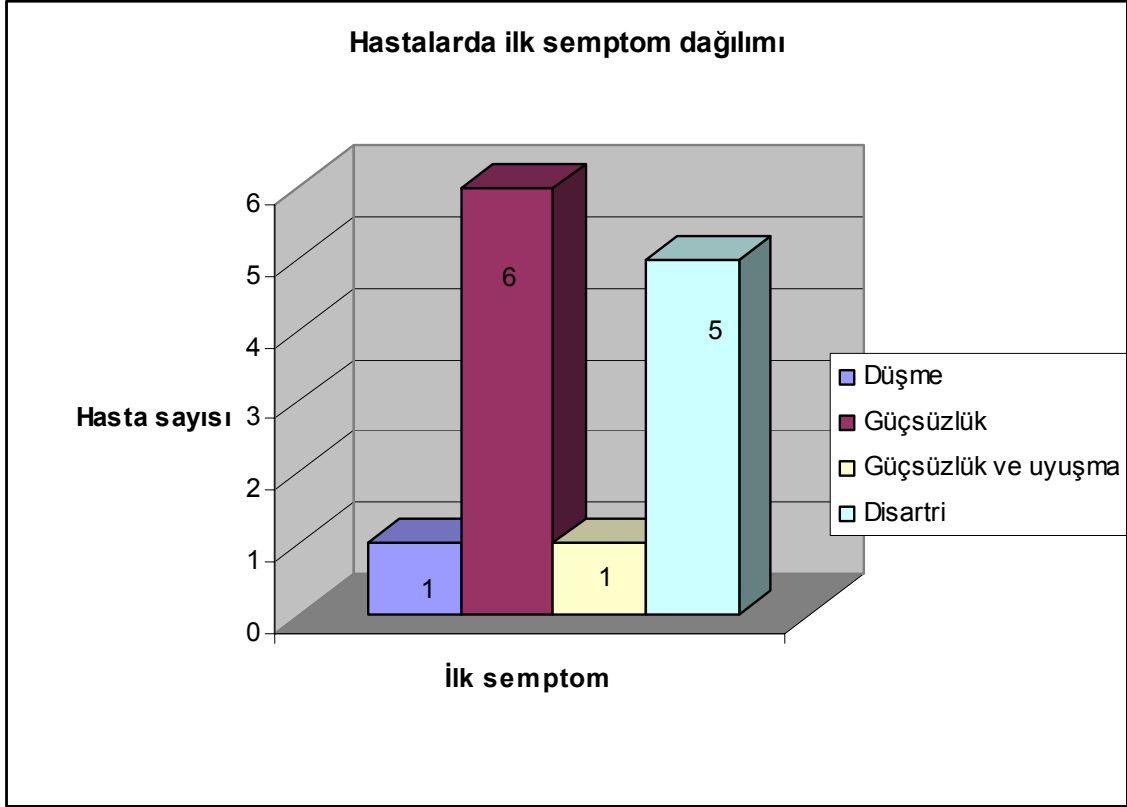
TMS uygulanması öncesi ortalama semptom süresi 6-24 ay arasında değişmekte idi (ort 17 ay). Semptom başlangıç bölgesi 7 hastada (% 53,8) üst ekstremité, 1 hastada alt ekstremité (% 7,6) ve 5 hastada bulber bölge (%38,4) olarak belirlendi (Şekil 1). Hastalar ALS fonksiyonel evreleme skalası ile değerlendirildiklerinde ortalama ALSFRS 28,3 ALSFRS-R ise ortalama 36,9 olarak saptandı.



Şekil 1. Semptom başlangıç bölgesine göre hastaların sınıflaması

Hastalar ilk semptoma göre sınıflandırıldığında en sık başlangıç semptomunun ekstremité güçsüzlüğü olduğu gözlemlendi (%46,1). İkinci sıklıkta görülen başlangıç

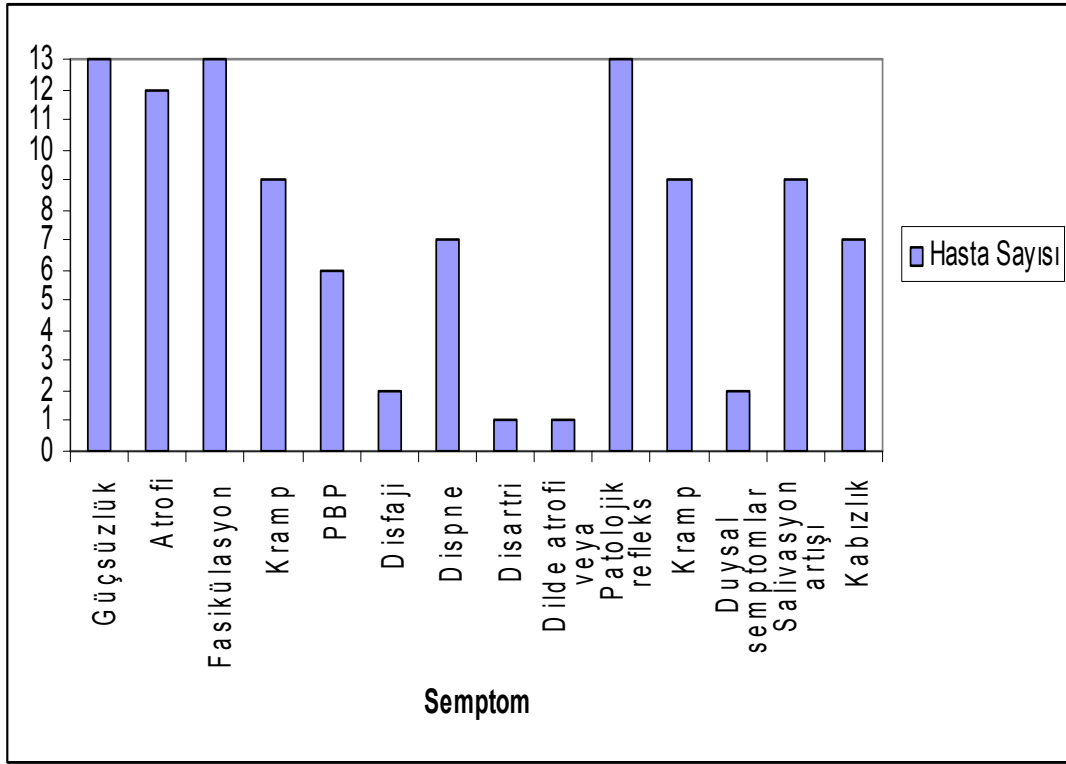
semptomu ise disartri olarak belirlendi (%38,4) (Şekil 2). İlk semptomdan tanı aşamasına kadar geçen süre ortalama 5 ay (1-18 ay) olarak belirlendi.



Şekil 2. Hastaların ilk semptoma göre dağılımı

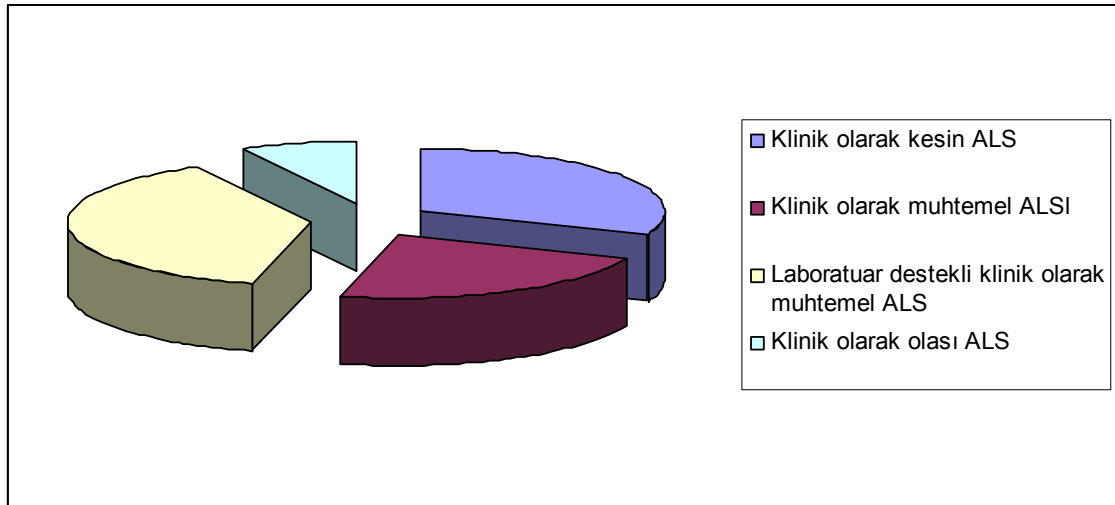
Hastalar klinik bulgularına göre sınıflandırıldığında hastaların hepsinde (%100) hem ÜMN hem de AMN bulguları olduğu saptandı. Benzer şekilde hastaların tümünde en az bir bölgede fasikülasyon olduğu gözlemlendi.

İnceleme sırasında yapılan muayenelere göre hastalarda semptom dağılımı incelendiğinde güçsüzlük, fasikülasyon ve patolojik reflekslerin en sık görülen bulgular olduğu, disartri ve dil atrofisinin ise en seyrek görülen bulgular olduğu saptandı (Şekil 3).



Şekil 3. Hastaların semptom ve bulgu dağılımı

Hastalar El Escorial kriterlerine göre sınıflandırıldığında 4 hastanın klinik olarak kesin, 3 hastanın klinik olarak muhtemel, 5 hastanın laboratuvar destekli muhtemel ve 1 hastanın klinik olarak olası ALS tanısı aldığı görüldü.(Şekil 4).



Şekil 4. Hastaların El Escorial sınıflamasına göre dağılımı

Sağlıklı gönüllülerden elde edilen değerlerin $\pm 2,5$ sınırındaki değerler anormal olarak kabul edilmiştir. Tablo 10’da sağlıklı gönüllülerden elde edilen değerler görülmektedir.

Yaş	Cinsiyet	KME	KSP (ms)	SMİZ (ms)
42	Kadın	% 60	Sağ: 51 Sol: 74	Sağ: 8,5 Sol: 7,6
43	Kadın	% 50	Sağ: 40 Sol: 37	Sağ: 10 Sol: 9,8
49	Kadın	% 40	Sağ: 17 Sol: 19	Sağ: 7 Sol: 8,2
49	Kadın	% 45	Sağ: 44 Sol: 45	Sağ: 7,4 Sol: 5,2
54	Kadın	% 55	Sağ: 54 Sol: -	Sağ: 8,2 Sol: 8,2
58	Kadın	% 60	Sağ: - Sol: -	Sağ: 11,2 Sol: 11,3
52	Erkek	% 55	Sağ: 75 Sol: 72	Sağ: 8,8 Sol: 9,2
55	Erkek	% 35	Sağ: 69 Sol: 150	Sağ: 9,5 Sol: 6,9
51	Erkek	% 50	Sağ: 66 Sol: 91	Sağ: 9,3 Sol: 8,6
52	Erkek	% 50	Sağ: - Sol: -	Sağ: 6,6 Sol: 5,9
Ortalama $\pm$ 2,5 SD		% 70	42 $\pm$ 40	8,4 $\pm$ 1,6

Tablo 10. Kontrol grubundan elde edilen normal değerler

KME: Kortikal motor eşik

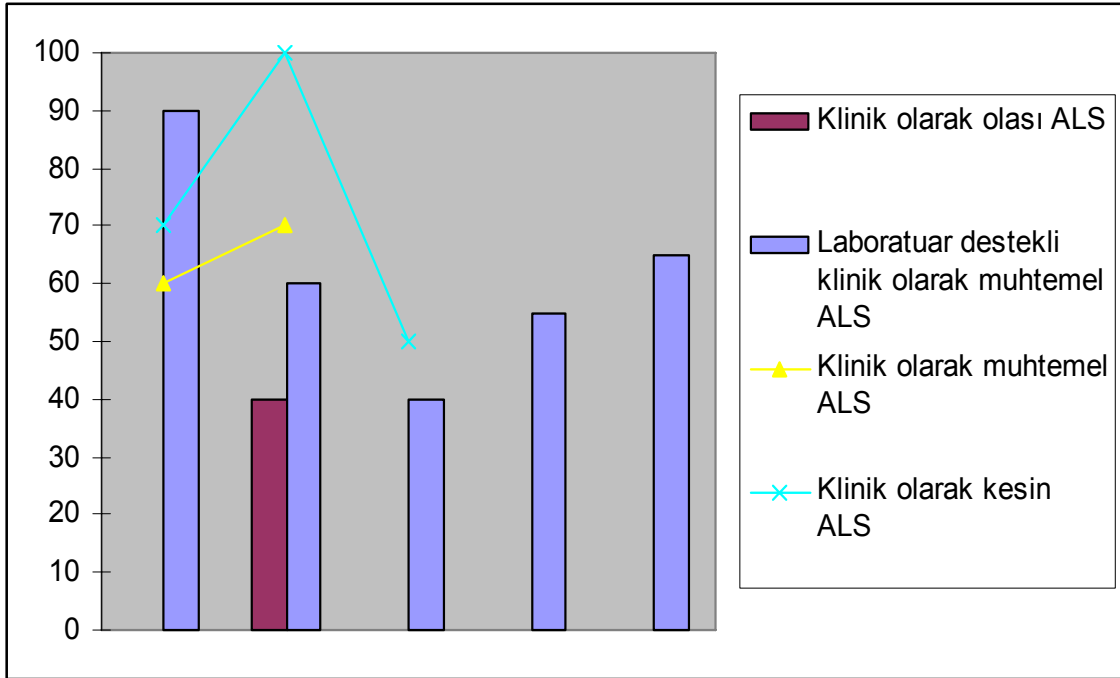
KSP= Kortikal sessiz periyod

SMİZ = Santral Motor İletim Zamanı

Sağlıklı gönüllülerde KME değeri ortalaması % 50 $\pm$ 8, üst sınır % 70 olarak saptandı.

Hasta grubunda 6 ekstremitede bu eşiğin anormal olduğu gözlendi (%23). Hastalar El

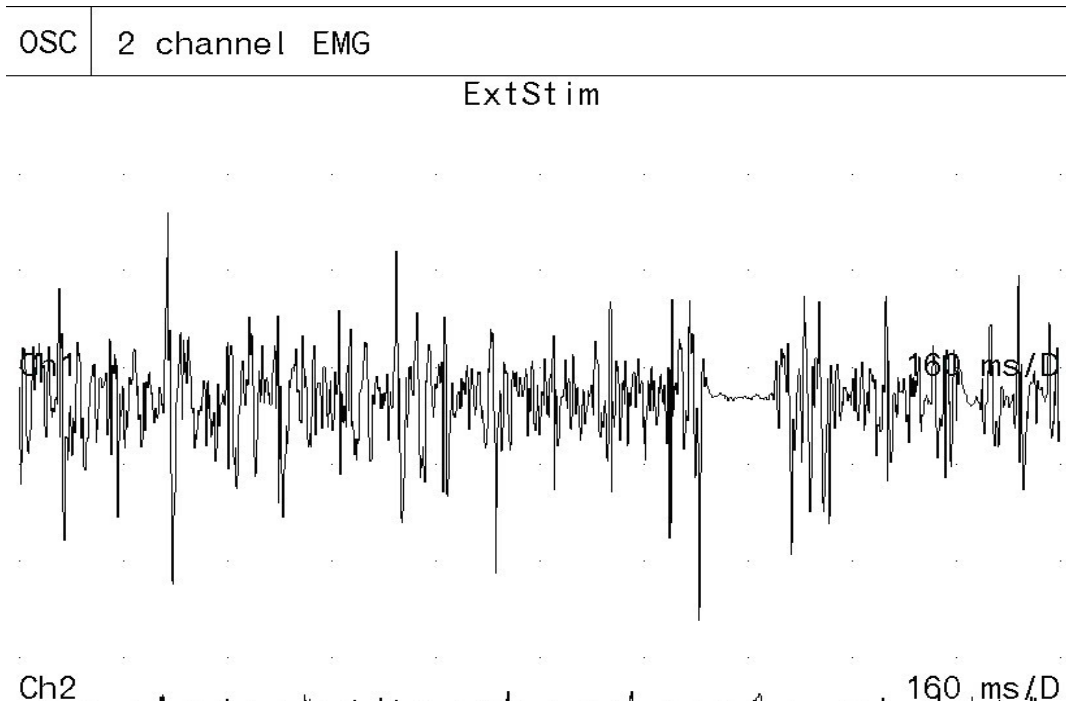
Escorial kriterlerine göre iki gruba ayrıldığında klinik olarak kesin ve klinik olarak olası ALS tanısı olan hastaların KME ortalamasının % 70, buna karşın laboratuvar destekli muhtemel ALS ve klinik olarak olası ALS hastalarının ortalamasının % 58 olduğu gözlemlendi ($p=0,328$) (Şekil 5).



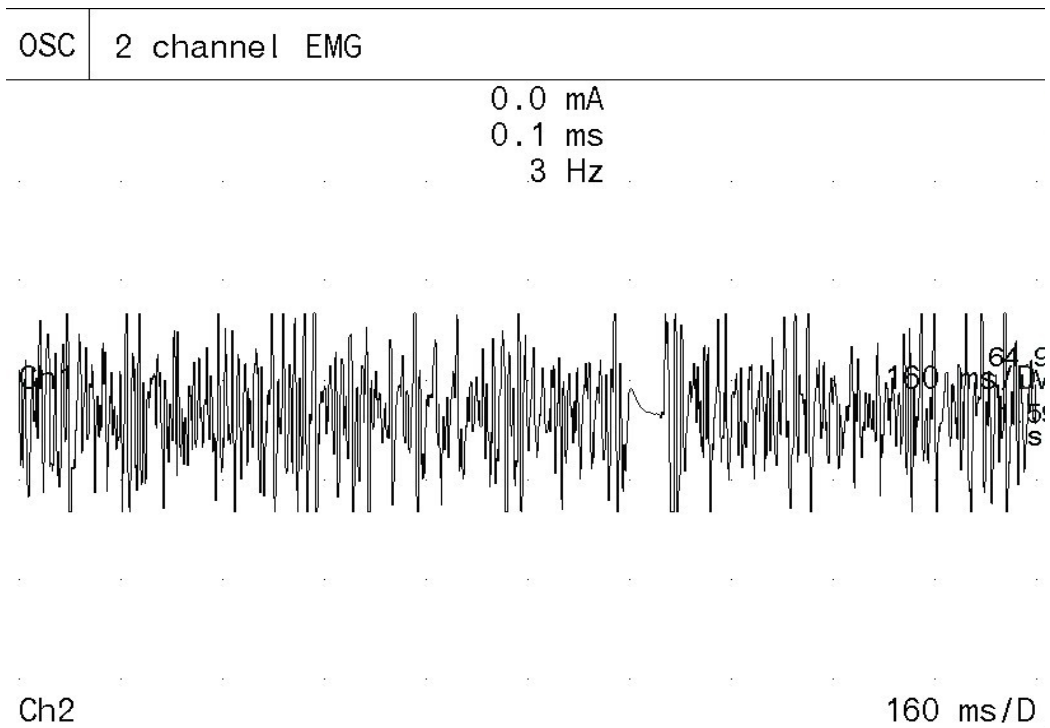
Şekil 5. ALS hastalarının tanı gruplarına göre KME değişiklikleri

Hasta ve kontrol grubunda KSP sağ ve sol ekstremitede ayrı ayrı incelenmiştir (Resim 4,5) ve her iki tarafta elde edilen değerler student's t testi ile karşılaştırılmıştır. İki taraf arasında anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 11). Benzer şekilde her iki üst ekstremiteden kayıtlı edilen SMİZ (Tablo 12), MEP/M amplitüd oranları (Tablo 13) ve absolu MEP amplitüdlерinde de iki taraf arasında anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 14).

Hasta ve kontrol grubunda elde edilen KSP örnekleri resim 4 ve 5'te gösterilmiştir



Resim 4. Kontrol grubundaki bir olguda elde edilen KSP örneği



Resim 5. ALS grubundaki bir olguda elde edilen KSP örneği

	KSP sağ (ms)	KSP sol (ms)	p
Kontrol	41,4 ± 14	45,7 ± 22,9	0,85
Hasta	149 ± 102	105 ± 43	0,36

Tablo 11. Kontrol ve hasta grubunda iki taraf arasında KSP değer karşılaştırması
KSP= Kortikal sessiz periyod

	SMİZ sağ (ms)	SMİZ sol (ms)	p
Kontrol	8,6 ± 1,4	8,1 ± 1,8	0,50
Hasta	8,9 ± 3,2	8,2 ± 3,7	0,93

Tablo 12. Kontrol ve hasta gruplarında sağ ve sol ADM kasından kayıt ile elde edilen SMİZ değerlerinin karşılaştırılması
SMİZ = Santral Motor İletim Zamanı

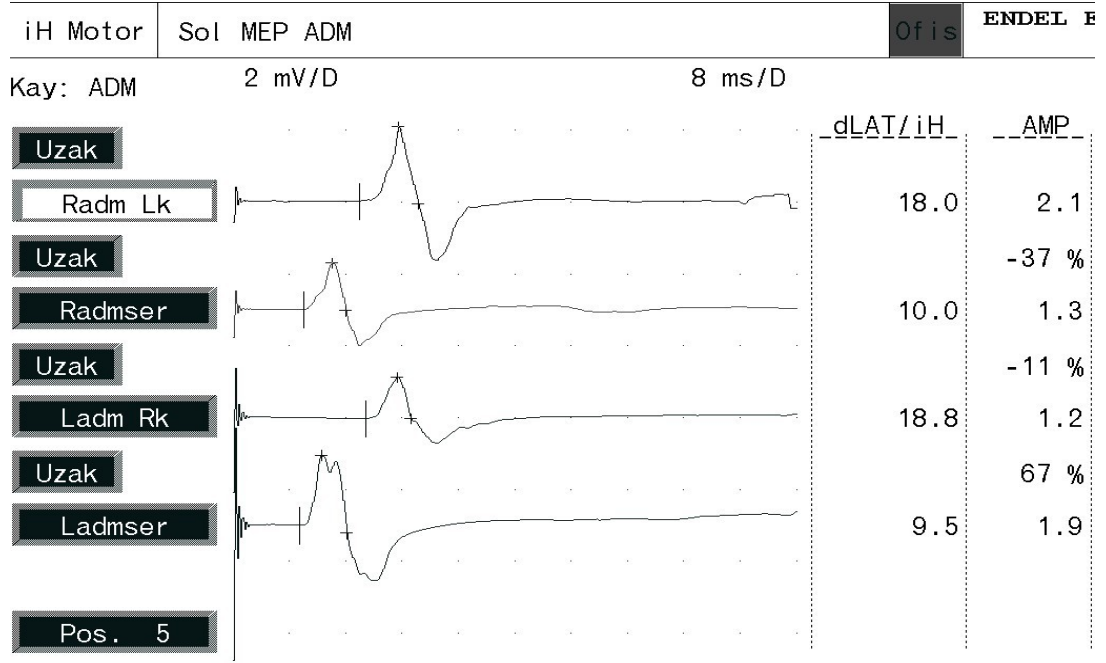
	MEP/M	MEP/M	p
Kontrol	25 ± 15	23 ± 9	0,62
Hasta	18 ± 15	32 ± 64	0,45

Tablo 13. Kontrol ve hasta grubunda iki taraf arasında MEP/M değerinin karşılaştırması

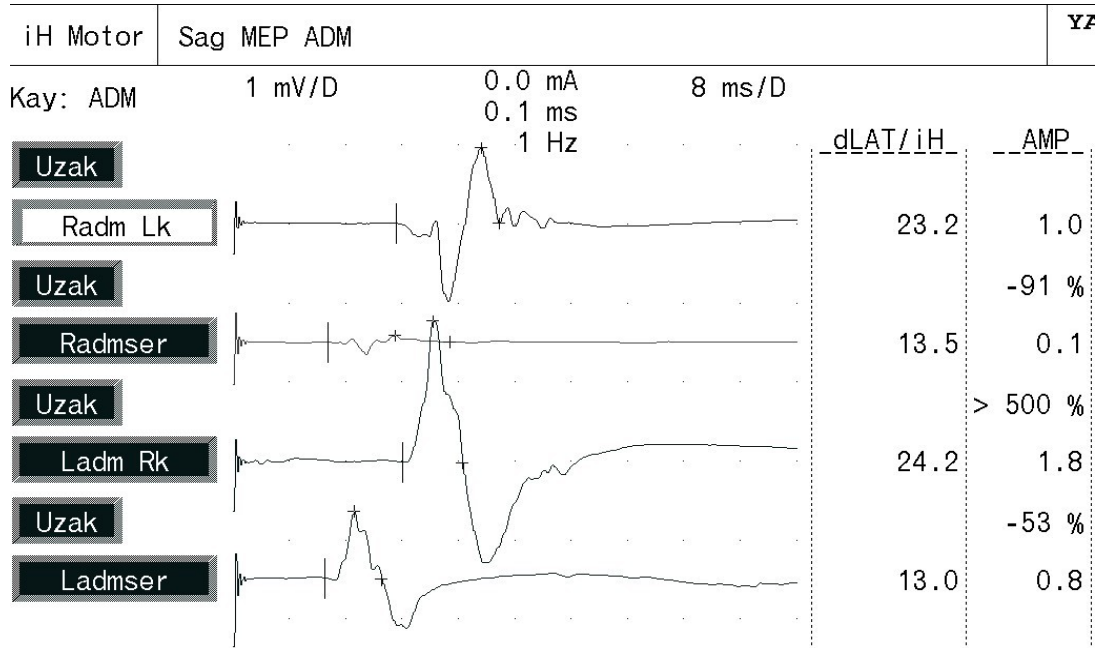
	MEP (µv)	MEP (µv)	p
Kontrol	1180 ± 770	1130 ± 555	0,86
Hasta	769 ± 764	815 ± 835	0,88

Tablo14. Kontrol ve hasta grubunda iki taraf arasındaki MUP amplitüd farkları

Kontrol grubu ve hastalardan elde edilen MEP örnekleri resim 6 ve 7’de gösterilmiştir.



Resim 6. Kontrol grubunda kortikal ve peripheral stimulasyon ile elde edilen MEP örneği



Resim 7. ALS hastasında kortikal ve peripheral stimulasyon ile elde edilen MEP örneği

Tablo 15’de hastalardan elde edilen değerler görülmektedir.

Hasta	Cinsiyet	Yaş	Semptom süresi (ay)	KME	KSP (ms)	SMİZ (ms)
1	Kadın	57	18	% 60	Sağ: 63 Sol: -	Sağ: 8,1 Sol: 8,5
2	Kadın	42	9	% 65	Sağ: - Sol: 128	Sağ: 8,2 Sol: -
3	Erkek	49	6	% 40	Sağ: 142 Sol: -	Sağ: 9,5 Sol: 0
4	Erkek	55	24	% 60	Sağ: 97 Sol: 61	Sağ: 8,3 Sol: 7,8
5	Erkek	54	10	% 90	Sağ: - Sol: -	Sağ: 9,3 Sol: 7,5
6	Kadın	45	20	% 40	Sağ: 276 Sol: 158	Sağ: 6,8 Sol: 5,8
7	Erkek	71	24	% 70	Sağ: - Sol: -	Sağ: 8,2 Sol: 9,2
8	Erkek	34	18	% 100	Sağ: 312 Sol: 134	Sağ: - Sol: -
9	Erkek	65	24	% 50	Sağ: - Sol: -	Sağ: 7,5 Sol: 7,5
10	Kadın	61	24	%65	Sağ: - Sol: -	Sağ: 5,7 Sol: 5,7
11	Kadın	68	24	%60	Sağ: 87 Sol: 48	Sağ: 7,8 Sol: 8,6
12	Erkek	41	24	% 70	Sağ: - Sol: -	Sağ: 18,5 Sol: 19,1
13	Erkek	74	1	% 55	Sağ:66 Sol: 106	Sağ: 9,2 Sol: 11,2
Ort ± SD				63,63 ± 18,7	129 ± 81	9 ± 3,4

Tablo 15. Hastalardan elde edilen KME, KSP ve SMİZ değerleri

(KME: Kortikal motor eşik, KSP= Kortikal sessiz periyod, SMİZ = Santral Motor İletim Zamanı)

Hastalarımızın sadece 4 tanesinde (% 30,7), TMS anormalliği saptandı. Sağlıklı gönüllülerden elde edilen değerlerle karşılaştırıldığında 6 ekstremitede kortiko-motor

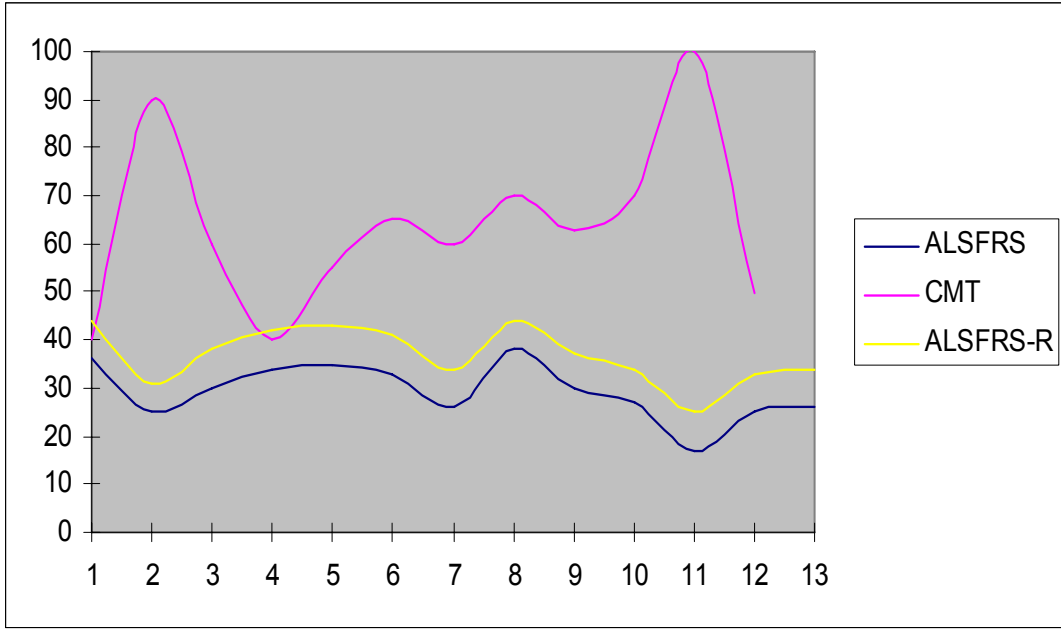
eşik artışı (%23) en sık görülen patolojik bulgu idi. Üç hastada toplam 4 ekstremitede (% 15) yanıt yokluğu, 2 ekstremitede (% 7,6) SMİZ uzaması saptandı.

Hastalardan elde edilen değerler t testi ile sağlıklı gönüllülerden elde edilen değerler karşılaştırıldığında kortiko-motor eşik ve KSP arasında anlamlı fark gözlemlendi (Tablo 16). İncelenen diğer parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlenmedi.

	Normal	ALS hastaları	p değeri
Kortiko-motor eşik Ort ± SD	50 ± 8,6	63,6 ± 18	0,0008
KSP (ms) Ort ± SD	42 ± 40	129 ± 81	0,00555
SMİZ (ms) Ort ± SD	8,4 ± 1,6	9 ± 3,4	0,466
MUP/M Ort ± SD	24,2 ± 13,5	24,9 ± 44,5	0,972
MUP amplitüdü (µV) Ort ± SD	1155 ± 654	792 ± 784	0,10

Tablo 16. Kontrol grubu ile hastalar arasında KME; KSP, SMİZ, MUP/M ve MUP amplitüd karşılaştırması. KSP: Kortikal Sessiz Periyod, MUP: Motor Uyarılmış Potansiyel, SMİZ: Santral motor iletim zamanı, M= Bileşik kas aksiyon potansiyeli

Hastalar ALS fonksiyonel değerlendirme skalasına göre alt gruplara ayrıldığında ALSFRS 30 üstünde olan hastaların KME ortalaması % 55, 30'un altında olan hastaların KME ortalaması ise %77 olarak bulunmuştur (p=0,12). Benzer şekilde ALSFRS-R ile karşılaştırma yapıldığında, ALSFRS-R 40'ın üzerinde olan hastaların KME ortalaması % 54, 40'ın altında olan hastaların KME ortalaması ise % 71 olarak bulunmuştur (p=0,12). ALSFRS ve ALSFRS-R skorları azaldıkça KME eşiğinin yükseldiği gözlemlenmiştir (Grafik 6).



Grafik 6: ALS olgularında ALSFRS ve ALSFRS-R ile KME ilişkisi. ALSFRS, ALSFRS-S: ALS fonksiyonel değerlendirme skalaları, KME= Kortikal motor eşik

Benzer bir korelasyon KSP ve fonksiyonel skalalar ile yapıldığında, ALSFRS 30 altında olan olgularda ortalama KSP 114 ms bulunurken, 30 üstünde ALSFRS değeri olanların KSP ortalaması 146 ms olarak belirlenmiştir ($p=0,51$). ALSFRS-R göze alındığında 40 altında değeri olan olguların KSP ortalaması 114 ms bulunurken 40 üstü değere sahip olan olgularda bu ortalama 146 ms olarak bulunmuştur ($p=0,51$).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Bir nörodejeneratif hastalık olan ALS'de ortalama başlangıç yaşı 55 olarak bildirilmiştir (15). Bizim 13 hastayı içeren çalışmamızda da ortalama başlangıç yaşı daha öncekilerle uyumlu bir şekilde 55 olarak bulunmuştur. Tek ekstremitede güçsüzlük olarak bildirilen en sık başlangıç semptomu bizim çalışmamızda da benzer şekilde üst ekstremitede güçsüzlüğü olarak belirlenmiştir (9,11,12,13).

ALS hastalarında sıklıkla erken dönemde daha belirgin yaygın fasikülasyon potansiyelleri gözlenir. Tanı için mutlaka gereken bir bulgu olmasa da hastaların çoğunda klinik ve/veya elektrofizyolojik olarak fasikülasyon saptandığı bilinmektedir (41). Bazı olgularda ilk bulgu olarak ortaya çıkabilir (5). Tek başına aktif denervasyon bulgusu olarak kabul edilmese de hastaların çoğunda başka bulgularla birlikte dikkat çeker (42). Hashimoto ve ark (42) yaptıkları çalışmada incelenen tüm hastalarda fasikülasyon potansiyelleri olduğunu bildirmişlerdir, benzer şekilde bizim çalışmamızda da incelenen tüm hastalarda fasikülasyon potansiyelleri saptanmıştır.

ALS tanısı için hem ÜMN hem de AMN bulgularına ihtiyaç vardır. AMN bulgularını klinik ve elektrofizyolojik olarak saptamak mümkün iken ÜMN bulgularını saptamak her zaman çok kolay olmayabilmektedir. ÜMN bulgusu olarak kabul edilen spastisite, Babinski refleksi pek çok hastada görülmemekte, en sık karşılaşılan hiperrefleksi ise tek başına ÜMN bulgusu olarak kabul görmemektedir. ÜMN bulgusu olmadan da patolojik olarak kortikospinal trakt değişikliklerinin gösterilebildiği bilinmektedir. Klinik ÜMN düşük duyarlılığı sebebiyle ÜMN bulgusunu gösterecek klinik muayeneye ek olabilecek başka tanı yöntemlerine ihtiyaç vardır (29). Günümüzde ÜMN bulgularını kesin olarak gösterebilecek bir tetkik yöntemi yoktur ancak, TMS veya bazı görüntüleme teknikleri (magnetik rezonans görüntüleme, diffüzyon tensor görüntüleme) ile ÜMN disfonksiyonunu göstererek tanıda yardımcı olabilecek yeni tanı yöntemleridir (20). TMS ile ÜMN sistemi ve piramidal traktların fonksiyonel durumu hakkında bilgi edinmek mümkündür (15).

TMS son 20 yıldır tanı ve tedavi amacıyla kullanılan bir inceleme yöntemidir. Santral motor yolların değerlendirilmesinde kullanılan noninvasiv, ağrısız bir yöntem olan TMS bugüne kadar, kortikal eksitabiliteyi veya santral motor yolları etkileyen pek çok farklı hastalıkta kullanılmıştır. En sık değerlendirilen parametreler arasında kortiko-motor eşik, KSP, MEP/M amplitüd oranı ve SMİZ yer almaktadır. Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalarda bu parametrelerin normal değerleri ortaya çıkmıştır. Çalışmalar arasında kullanılan teknik yöntem açısından farklılıklar olması sebebiyle normal değerler çalışmadan çalışmaya farklılık göstermektedir. Bu sebeple her çalışma öncesinde kullanılacak metodoloji ile yeni normallerin belirlenmesine gerek vardır (34).

TMS ile ALS hastalarında motor korteksin uyarılabilirliğini değerlendirmek mümkündür. Bu amaçla, motor korteks stimülasyonu için gereken eşik değer ve kortikal sessiz periodların süresi en sık kullanılan yöntemlerdir (3).

Normal kişilerde yapılan farklı çalışmalarda KME üst limiti % 65 – 70 arasında bildirilmiştir (20,34). ALS’da KME değişikliklerinin hastalık süresi ile ilişkili olduğu bilinmektedir (31). Hastalığın erken dönemlerinde motor korteks stimülasyonu için gereken eşik normal kontrollere göre azalmış olduğu bildirilmiştir (10,20,29). Özellikle canlı refleksler, korunmuş kas kitlesi ve yaygın fasikülasyonu olan olgularda bu tanımlanmıştır. Bu eşik değişikliğinin azalmış inhibisyon, veya glutamat etkisi ile ortaya çıkan artmış eksitasyon ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (3,20,29). Muhtemelen her iki mekanizma da sorumlu gibi görünmektedir. Hastalığın ileri evrelerinde, AMN veya hem ÜMN hem de AMN bulguları ortaya çıktıktan sonra ise KME değeri artar ve ileri evrede motor korteksi uyarmak için makinenin gücünden daha yüksek güç gerekmesi sebebiyle MEP yanıtları alınamaz olur (3,29). Pouget ve ark yaptıkları çalışmada % 6 olguda hastalığın erken evresini düşündürür şekilde kortiko-motor eşik azalmış olduğu, % 50 olguda ise artmış olduğunu bildirmişlerdir (29). Hashimoto ve ark 31 olguluk serilerinde %45.8 oranında KME artması gözlemlenmiştir (42).

Attarian ve ark yaptıkları çalışmada normallerde ortalama kortiko-motor eşik değerini 48 ± 8 , ALS hastalarında ise 60 ± 26 olarak bulmuşlardır (20).

Bu çalışmada kortiko-motor eşik benzer şekilde 50 ± 8 , ALS hastalarında ise 63 ± 18 olarak bulunmuştur ($p < 0,05$). Normalin üst sınırı daha önceki çalışmalarla uyumlu olarak 70 olarak belirlenmiş ve ALS olgularında 23 oranında KME bozukluğu saptanmıştır.

Kortikal sessiz periyodun normal değerleri çalışmalara göre farklılık göstermektedir. Normal sınırları Attarian ve ark tarafından $50-284$ ms arasında bildirilmiştir. Eisen tarafından 120 ms olarak tanımlanan bu sürenin uyarı şiddetine göre de değişkenlik gösterdiği bilinmektedir. Önerilen uyarı şiddeti KME'in $120-150$ 'si şeklindedir (5). Kortikal sessiz sürenin ortaya çıkması multifaktöriyel olarak kabul edilsede intrakortikal internöronların lokal ağı ile düzenlenen kortikal inhibitör mekanizmaların esas belirleyici olduğu düşünülmektedir (3,39). Bazı araştırmacılara göre ise KSP'un erken dönemi spinal kord inhibisyonu, daha sonraki kısmı ise gabaerjik mekanizmalarla ilişkili olarak kortikal mekanizmalarla ortaya çıkmaktadır (20). ALS hastalarında KSP sağlıklılara kıyasla anlamlı düzeyde düşük olduğu bildirilmiştir (20,29). Bu bulgunun özellikle hastalığın erken döneminde belirgin olduğu ve glutamat ile ilişkili nöronal eksitabilitenin bir sonucu olduğu düşünülmektedir (29). KSP değişiklikleri ALS'ye özgü olup, santral motor yolları etkileyen multipl skleroz gibi hastalıklarda değişiklik göstermemesidir. Pouget ve ark 70 olguda kısa KSP bulmuş ve bu bulgunun ALS hastalarında en duyarlı parametre olduğunu belirtmişlerdir (29). Attarian ve ark 7 hastanın 6'sında KSP azalması olduğunu bildirmişlerdir. Normallerde KSP ortalama olarak 167 ± 47 ms, ALS hastalarında ise 94 ± 84 olarak bulmuşlardır (20). Bizim çalışmamızda da normallerdeki KSP süresi ortalama 42 ms iken ALS hastalarında bu süre 129 ms olarak saptandı. Daha önce yapılan çalışmalardan farklı olarak KSP değeri ALS hastalarında kontrollere daha uzun bulunmuştur. KSP elde etmek için KME'in 20 fazlasını kullandığımız bu çalışmada ALS ve kontrol grubunda elde edilen KME değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0,005$). Çalışmamızda KME'in

ALS hastalarında kontrollerden anlamlı düzeyde yüksek olması sebebiyle KSP hesaplamak için verilen uyarı şiddeti ALS hastalarında kontrollere göre belirgin yüksek idi. Yüksek şiddetteki uyarı ile uyumlu olarak ALS hastalarında KSP değeri diğer çalışmalara göre daha uzun bulunmuştur. Ayrıca ALS hastalarında KSP kısalığının özellikle hiperkeksitabilitenin belirgin olduğu erken dönemde gözlemlendiği ileri evrelerde bunun tam tersi olarak KSP'un uzadığı bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda elde edilen KSP değerleri ALS fonksiyonel skalası ile korele edildiğinde ALSFRS ve ALSFRS-R değerleri normale yaklaştıkça KSP değerlerinin de kısaldığı gözlemlendi. Başka bir deyişle ALS fonksiyonel skala değerleri yüksek olan nispeten daha erken evre hastalarında kortikal eksitabilite yüksek, buna karşın ALS fonksiyonel skala değerleri düşük bulunan ve hastalığın daha ileri evresinde olan hastalarda KSP, kortikal eksitabilitenin azaldığını düşündürür şekilde daha uzun bulundu. Bu şekilde değerlendirildiğinde çalışmamızdaki hastaların hepsinin klinik olarak ALS tanısı almış olmaları, hem AMN hem de ÜMN bulgularına sahip olmaları sebebiyle hiçbirinin çok erken döneminde olmadığı ve bu sebeple KSP'un daha önceki çalışmalara göre uzun bulunmuş olduğu düşünülmüştür.

SMİZ ile ilişkili olarak normal değerler 9-10 ms civarında bildirilmiştir. ALS hastalarında TMS ile saptanan santral motor iletim zamanı ile ilişkili olarak farklı sonuçlar bildirilmiştir (10). Barker ve arkadaşları yaptıkları çalışmada tüm hastalarda SMİZ'nı hem servikal hem de lomber bölgeden normal bulmuşlardır (43). Buna karşılık Berardelli ve ark % 15 hastada SMİZ bozukluğu bildirmiştir (44). Mills ve ark yaptıkları çalışmada SMİZ bozukluğu % 17 olarak bildirilmiştir. Triggs de benzer bir şekilde 98 ALS hastası üzerinde yaptıkları çalışmada bu oranı % 16 olarak bildirmiştir (45). SMİZ bozukluğunu nadir olarak tanımlayan bu çalışmalardan farklı olarak 1990 yılında Claus ve ark SMİZ bozukluğu oranını % 51 gibi diğer çalışmalara göre yüksek bir oranda saptamışlardır (46). Schrieffer ve ark 2003 yılında yaptıkları 22 hastayı içeren çalışmalarında % 63 oranında SMİZ bozukluğu bildirmişlerdir (47). Hugon ise 13 hastada TMS ile çalışma yapmış ve tüm olgularda uzamış SMİZ bulunduğunu bildirmiştir (48). Bizim çalışmamızda sadece 1 hastada her iki üst ekstremitede SMİZ uzaması saptandı (%7,6).

ALS'de SMİZ uzaması bir kaç farklı mekanizma ile açıklanmaktadır. Birinci görüş kortikomotor nöronların kaybı ile ilişkili olarak TMS sonrası inen impulsların miktarında azalma olduğu, ve buna sekonder ön boynuz hücrelerinin eksitasyon eşğine ulaşma sürecinde uzama olduğu şeklindedir. Ayrıca hızlı ileten liflerin seçici kaybına bağlı veya kortikomotornöron liflerin dejenerasyonuna sekonder demiyelinizasyon ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir. (10). TMS'un ilk kullanılmaya başlandığı yıllardan farklı olarak son çalışmalar santral motor yollardaki iletimin ALS'de normal veya hafif uzun olduğu yönündedir (34). Farklı çalışmalarda çok farklı sonuçlar çıkması sebebiyle ALS hastalarında santral motor iletim zamanı ÜMN bulgularını göstermede çok duyarlı bir yöntem gibi görünmemektedir.

TMS ile elde edilen MEP amplitüdlere göre belirgin düşüktür. MEP amplitüd düşüklüğü ALS hastalarında belirgin bir bulgu olarak bildirilmiştir (5,20). Normal kişilerde bile uyarıdan uyarıya değişen belirgin MEP amplitüd değişiklikleri bildirilmiştir. Bu değişikliklerin inen akımlardaki desenkronizasyon ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Uozumi ve ark MEP/M amplitüd oranında azalmanın SMİZ uzamasına göre piramidal trakt disfonksiyonunu göstermede daha duyarlı olduğunu bildirmiştir (49). Pouget ve ark ise 54 olguluk çalışmalarında sadece % 30 oranındaki hastada MEP amplitüd bozukluğu olduğunu bildirmişlerdir (29). Bizim çalışmamızda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında M/MEP ve MEP amplitüd oranlarında belirgin farklılık saptanmamasına karşın MEP amplitüdünün daha anlamlı olduğu düşünüldü.

ALS hastalarında TMS uygulaması ile yaptığımız bu çalışma sonucunda ALS hastalarında KME hesaplanmasının ALS hastalarındaki en duyarlı parameter olduğu düşünülmüştür. İncelenen mevcut parametreler ile ALS hastalarında TMS patolojisi oranı çok yüksek bulunmadığı için ÜMN disfonksiyonunu göstermede daha duyarlı parametrelere ihtiyaç vardır. TMS'in ağrısız, güvenilir ve kolay uygulanabilir bir teknik olması sebebiyle kullanımının daha da yaygınlaşacağı ve bu konuda yapılan

araşatırmalar arttıķa hastalıēın patogenezeine ışık tutularak, tedaviye giden yolu kısaltacaēını dūřındırmektedir.

EK 1.Tablo . TMS sorgulama formu.

TRANSKRANİYAL MAGNETİK STİMULASYON – TMS

TMS nedir?

Vücut dışında bakır bir bobin aracılığıyla bir magnetik alan oluşturulur. Bu magnetik alan beyin hücrelerini uyarır.

TMS ne amaçla kullanılır?

TMS çeşitli hastalıkların tanısında ve tedavisinde kullanılır. Motor Nöron Hastalığı, Multiple skleroz ve Servikal Myelopati gibi hastalıkların tanısında yararlanır. Depresyon, kulak çınlaması, şizofrenideki işitsel halüsinasyonların tedavisinde kullanılmaktadır.

TMS nasıl uygulanır?

Uygulanımı çok kolay bir yöntemdir. Sandalyede oturarak uygulanır. Genellikle birkaç dakika süren bir işlemdir. Ağrısızdır. Sadece güçlü bir klik sesi duyulur. Bazı durumlarda el veya ayak kaslarında hafif kasılmalar olabilir.

TMS uygulanımı öncesinde herhangi bir hazırlık gerekli midir?

Hayır. Herhangi bir hazırlık yapmanıza gerek yoktur. Tetkik sonrası hemen normal günlük yaşantınıza dönebilirsiniz.

Lütfen aşağıdaki soruları yanıtlayınız:

Daha önce epileptik nöbet geçirdiniz mi?	
Daha önce EEG çektirdiniz mi?	
Daha önce felç oldunuz mu?	
Daha önce baş travması geçirdiniz mi?	
Daha önce beyin cerrahisi ile ilgili bir ameliyat geçirdiniz mi?	
Başınızda metal parçası var mı? Cerrahi klip vb	
Kalp piliniz var mı?	
Kullanmakta olduğunuz bir ilaç var mı?	
Doğum kontrol yöntemi kullanıyor musunuz?	
Ailenizde epilepsi hastası var mı?	

KAYNAKLAR

1. Leigh PN, Chaudhuri KR. Motor Neuron Disease. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry. 1994. 57:886-896.
2. Hallet M. Transcranial magnetic stimulation and the human brain. Nature 406 (2000) 147-150.
3. Preston D.C., Shapiro B.E.: Amyotrophic Lateral Sclerosis and its Variants. Electromyography and Neuromuscular Disorders. Clinical-Electrophysiologic Correlations. S:423-437. Butterworth-Heinemann USA. 1998.
4. Ziemann U, Eisen A. TMS for ALS: why and why not. Clinical neurophysiology 115(2004)1237-1238.
5. Eisen A, Swash M. Clinical neurophysiology of ALS. Clinical neurophysiology 112 (2001) 2190-2201.
6. Goetz C. Amyotrophic Lateral Sclerosis; Early contributions of Jean-Martin Charcot. Muscle and Nerve, 2000; 23:336-343
7. Chio A. Risk factors in the early diagnosis of ALS: European epidemiological studies. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord. 2000 Mar;1 Suppl 1:S13-8.
8. Ross MA. Clinical features and diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Continuum. 2002. 4:9-31.
9. Li TM, Alberman E, Swash M. Comparison of sporadic and familial disease amongst 580 cases of motor neuron disease. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry. 1988; 51:778-784.
10. Mills KR, Nithi KA. Peripheral and central motor conduction in amyotrophic lateral sclerosis. Journal of the Neurological Sciences 159 (1998) 82-87.
11. Appel SH, Appel VS, Stewart S, Kerman RH. Amyotrophic lateral sclerosis. Associated clinical disorders and immunological evaluations. Arch Neurol. 1986;43:234-238.
12. Williams C, Kozlowski M, Hinton D, Miller C: Degeneration of spinocerebellar neurons in amyotrophic lateral sclerosis. Ann Neurol 1990;27:215-225.

13. Brooks B, Depaul R, Tan Y. Motor neuron disease. In Porter R, Schoenberg B (eds): Controlled Trials in Neurological Disease. Norwell, MA, Kluwer Academic, 1990; 249-281.
14. Younger DS, Rowland LP, Latov N, Sherman W, Pesce M, Lange DJ, Trojaborg W, Miller JR, Lovelace RE, Hays AP. Motor neuron disease and amyotrophic lateral sclerosis: relation of high CSF protein content to paraproteinemia and clinical syndromes. *Neurology*. 1990;40(4):595-9.
15. Miscio G, Pisano F, Mora G, Mazzini L. Motor neuron disease : Usefulness of transcranial magnetic stimulation in improving the diagnosis. *Clinical Neurophysiology* 110 (1999)975-981.
16. Rowland L: What's in a name? Amyotrophic lateral sclerosis, motor neuron disease, and allelic heterogeneity. *Ann Neurol* 1998;43:691-693.
17. Strong M, Grace G, Orange J, Leeper H: Cognition, language, and speech in amyotrophic lateral sclerosis: A review. *J Clin Exp Neuropsychol* 1996;18:291-303.
18. Mannen T, Iwata M, Toyokura Y, Nagashima K: Preservation of a certain motor neuron group of the sacral cord in amyotrophic lateral sclerosis: Its clinical significance. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1977;40:464-469.
19. Hayashi H, Kato S. Total manifestations of amyotrophic lateral sclerosis. ALS in the totally locked-in state. *J Neurol Sci*. 1989 Oct;93(1):19-35.
20. Attarian S, Azulay JP, Lardillier D, Verschueren A, Pouget J. Transcranial magnetic stimulation in lower motor neuron diseases. *Clinical Neurophysiology* 116 (2005) 35-42.
21. Rothstein J. Excitotoxicity hypothesis. *Neurology* 1996;47(suppl 2):S19-S26.
22. Choi D: Glutamate neurotoxicity and diseases of the nervous system. *Neuron* 1988;1:623-634.
23. Alexianu M, Ho B-K, Mohamed A. The role of calcium binding proteins in selective motor neuron vulnerability in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann. Neurol*. 1994;36:846-858.

24. Gaudette M, Hiranol M, Siddique T: Current status of SOD1 mutations in familial amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis* 2000;1:83-89.
25. Belsh JM. ALS diagnostic criteria of El Escorial Revisited: do they meet the needs of clinicians as well as researchers? *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord.* 2000, Suppl 1: 57-60.
26. Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat T. World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Disease, El Escorial Revisited: Revised Criteria for the Diagnosis of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis* 2000; 1:293-299
27. Gordon PH, Miller RG, Moore DH. ALSFRS-R. ALS and other motor neuron disorders 2004 5(Suppl 1):90-93
28. Feinberg D, Preston D, Shefner J, Logigian E: Amplitude-dependent slowing of conduction in amyotrophic lateral sclerosis and polyneuropathy. *Muscle Nerve.* 1999;22:937-940
29. Pouget J, Trefouret S, Attarian S. Transcranial magnetic stimulation (TMS): compared sensitivity of different motor response parameters in ALS. *ALS and other motor neuron disorders* 2000;(suppl 2):545-549.
30. Carvalho M, Turkman A, Swash M. Motor responses evoked by transcranial magnetic stimulation and peripheral nerve stimulation in the ulnar innervation in amyotrophic lateral sclerosis: the effect of upper and lower motor neuron lesion. *Journal of the Neurological Sciences* 210 (2003) 83-90.
31. Eisen A, Pant B, Stewart H. Cortical excitability in amyotrophic lateral sclerosis: a clue to pathogenesis. *Can J Neurol Sci* 1993; 20: 11-16.
32. Wasserman EM. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology* (1997) 1-16.
33. Rossini P, Barker, A, Berardelli A. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and the roots: basic principles and

- procedures for routine clinical application. Report of an IFCN comittee. *Eelctroencephalography and clinical neuropsychology*, 1994;91:79-92.
34. Eisen A. Cortical and peripheral nerve magnetic stimulation. *Methods in clinical neurophysiology*. 1992;3:65-84
 35. Fitzgerald PB, Brown TL, Daskalakis ZJ. The application of transcranial magnetic stimulation in psychiatry and neurosciences research. *Acta Psychiatr Scand* 2002; 105:324-340.
 36. Domzal-Stryga A, Bojakowski J. Corticospinal tract assessment in ALS: transcranial magnetic stimulation. *Neurol Neurochir Pol*. 2001;35(1 Suppl):71-80.
 37. Gomez-Fernandez L, Maragato C, Calzada-Sierra DJ, Infante-Velazquez E, Padilla-Puentes E. Corticospinal dysfunction in patients with primary and amyotrophic lateral sclerosis. *Rev Neurol*. 2004 Oct 1-15;39(7):613-7.
 38. Eisen A, Shtybel W. AAEM minimonograph 35: Clinical experience with transcranial magnetic stimulation. *Muscle and Nerve* 1990; 13:995-1011.
 39. Desiato MT, Bernardi G, Hagi A, Boffa L, Caramia MD. Transcranial magnetic stimulation of motor pathways directed to muscles supplied by cranial nerves in amyotrophic lateral sclerosis. *Clinical Neurophysiology* 113 (2002) 132-140.
 40. Ziemann U, Eisen A. TMS for ALS: why and why not. *Clinical neurophysiology* 115(2004)1237-1238.
 41. Cambier J, Serratice J. Clues to the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Adv Neurol* 1995;68:161-162.
 42. Hashimoto T, Ohnari K, Hashimoto T, Tamagawa A, Uozumi T, Tsuji S. Assessment of the neurophysiologic examination in the earlier diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *International Congress Series* 1278 (2005) 447:50.
 43. Barker AT, Freeston IL, Jalinous R, Jarratt JA. Clinical evaluation of conduction time measurements in central motor pathways using magnetic stimulation of the human brain. *Lancet* 1986;i:1325-6.
 44. Berardelli A, Inghilleri M, Cruccu G, Mercuri B, Manfredi M. Electrical and magnetic transcranial stimulation in patients with corticospinal damage due to

- stroke or motor neurone disease. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section, 1991; 81 (5):389-96
45. Triggs WJ, Menkes D, Onorato J. Transcranial magnetic stimulation identifies upper motor neuron involvement in motor neuron disease. Neurology 1999; 53:605-611.
46. Claus, D., Brunhölzl, C., Kerling, F.P. and Henschel, S., 1995. Transcranial magnetic stimulation as a diagnostic and prognostic test in amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol Sci 129, pp. 30–34.
47. Schrieffer TN, Hess CW, Mills KR, Murray NMF. Central motor conduction studies in motor neurone disease using magnetic brain stimulation. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section, 1989;74(6):431-437.
48. Hugon, J., Lubeau, M., Tabaraud, F., Chazot, F., Vallat, J.M. and Dumas, M., 1987. Central motor conduction in motor neuron disease. Ann Neurol 22, pp. 544–546
49. Uozumi T, Tsuji S, Murai Y. Motor potentials evoked by magnetic stimulation of the motor cortex in normal subjects and patients with motor disorders. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1991;20:11-16.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı:	Geysu Karlıkaya
Çalıştığı Kurum:	Yeditepe Üniversitesi Hastanesi
Uzmanlık alanı:	Nöroloji
İletişim:	0216 578 4000
E-mail:	gkarlikaya@yeditepe.edu.tr

Doğum Yeri ve Yılı: **New York, 1968**
Mezun Olduğu Fakülte ve Yılı: **Cerrapaşa, 1992**
Uzmanlık Yeri ve Yılı: **Haydarpaşa Numune Hastanesi, 1998**

Çalıştığı Kurumlar:

2005-	Nöroloji Uzmanı, Yeditepe Üniversitesi Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalı
2001-2005	Nöroloji Uzmanı, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Nöroloji Kliniği
1998-2000	Research fellowship, Columbia University, New York
1993-1998	Nöroloji ihtisası, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Nöroloji Kliniği
1993	Nöroloji ihtisası, Ankara Numune Hastanesi

Yabancı Dil: **İngilizce**

Mesleki Yayınlar:

Uluslararası Hakemli Dergilerdeki Yayınlar

1. **Geysu Karlıkaya**, Figen Varlıbaş, Mithat Demirkaya, Cihat Örken, Hülya Tireli. The same old question: Does prior aspirin use reduce stroke severity? The neurologist..Accepted for publication
2. Erkan Karagöz, Tülin Tanridag, **Geysu Karlıkaya**, Ipek Midi, Neşe Tuncer Elmacı. Neurophysiology of Diabetic Neuropathy. İnternet Journal of Neurology, Vol 5/1, 2005
3. **Geysu Karlıkaya**, Tülin Tanridag, Önder Us. The comparison of two different methods for superficial peroneal nerve conduction studies. The internet journal of neurology. Vol 4, No 2, 2005
4. **Geysu Karlıkaya**, Gülbün Yüksel, Figen Varlibas, Hülya Tireli. Caregiver Burden ; A study in the Turkish Population. The Internet Journal of Neurology.Vol 4, No 2, 2005
5. **Geysu Karlıkaya**, Beyza Çiftçi , Hicran Bulut , Cihat Orken , Hülya Tireli. Neurotrichinosis. A case report from Turkey. Journal of Neurological Sciences (Turkish). 22 (1) 75-78, 2005.
6. Hülya Tireli, **Geysu Karlıkaya**, Kemal Tutkavul, Tamer Okay. Generalized myasthenia gravis: How to Treat? Acta Myologica. 13(3) .140, December 2004
7. Rosoklija G, Dwork A, Younger DS, **Karlıkaya G**, Latov N, Hays AP. Local activation of the complement system in endoneurial microvessels of diabetic neuropathy. Acta Neuropathologica, 99:55-62, 2000.

Ulusal Hakemli Dergilerdeki Yayınlar:

1. Gülbün Yüksel, **Geysu Karlıkaya**, Hülya Tireli. İdiopathic Parkinson hastalığında MEP. Türk Nöroloji Dergisi 12/2, 106-111,2006.

2. Gülbün Yüksel, **Geysu Karlıkaya**, Hülya Tireli. Parkinson Hastalığı'nda Bellek. Journal of Neurological Sciences (Turkish) 23:(1)7;36-42.2006
3. Banu Yıldırım, **Geysu Karlıkaya**, Yılmaz Çetinkaya, Recai Türkoğlu, Hülya Tireli. Migren ve tiroid fonksiyon testleri. Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi, 2005; 45(2):71-72
4. **Geysu Karlıkaya**, Arthur P Hays. Amyotrofik Lateral Skleroz-Nöropatolojik bir çalışma Turk Nöroloji Dergisi 11/1:54-62,2005
5. **Geysu Karlıkaya**, Gülbün Yüksel, Hülya Tireli. Periferik fasial paralizi prognozunu belirlemede elektronörografinin rolü. Türk Nöroloji Dergisi 11/2 146-11, 2005
6. Yıldırım B, **Karlıkaya G**, Cetinkaya Y, Turkoglu R, Tireli H. Başağrısı ve tiroid fonksiyon testleri. Haydarpaşa Numune Dergisi.45(2):71-72,2005
7. **Geysu Karlikaya**, Recai Türkoğlu. Trigeminal Nevralji. Hipokrat dergisi (14) 03/2005;114-118
8. **Karlıkaya G.**, Türkoğlu R. Nöropatik Ağrı. Hipokrat dergisi, (13)01 014-018/ 2004
9. Özgür Bilgin, İpek Midi, **Geysu Karlıkaya**, Neşe Tuncer Elmacı, Tülin Tanrıdağ. Case Report: Herediter sensorimotor nöropati ve sensorinöronal sağırılık Turk Nöroloji Dergisi 10/5: 446-450, 2004
10. **Geysu Karlıkaya**, Gülbün Yüksel , Hülya Tireli. Karpal Tünel Sendromu'nda palmar stimülasyonun rolü Türk Nöroloji Dergisi,9/2:43-50, 2003
11. Handan Ersan, Aygün Akbay, Refhan Solukçu, **Geysu Karlıkaya**, Nuri Yaşar Erenoğlu, Hülya Tireli. 6012 stroke hastasının demografik özellikleri. Haydarpaşa Numune Hastane Dergisi 1996; 36 (1): 62-68
12. Yıldırım B, Gencer M, **Karlıkaya G**, Tireli H. Sırt ağrısı ve Guilliane-Barre Sendromu. Haydarpaşa Numune Hastane Dergisi (Kabul edildi)

Kitap Bölümleri:

1. Tülin Tanrıdağ, **Geysu Karlıkaya**. Göz Kırpma Refleksi. Nörofizyoloji Teknisyen El Kitabı (baskıda)
2. Tülin Tanrıdağ, **Geysu Karlıkaya**. H Refleksi. Nörofizyoloji Teknisyen El Kitabı (baskıda)
3. Tülin Tanrıdağ, Geysu Karlıkaya. F Dalgası. Nörofizyoloji Teknisyen El Kitabı (baskıda)
4. **Geysu Karlıkaya**, Canan Aykut Bingöl. Intraoperatif Monitorizasyon. Nörofizyoloji Teknisyen El Kitabı (baskıda)

Uluslararası Sözel Bildiri

1. H. Tireli, **G. Karlıkaya**, K. Tutkavul, S. Özkara, B. Aydemir, T. Okay. Myasthenia Gravis: How To Treat. 7 th International Congress of Mediterranean Society Of Myology, Kusadası, Turkey May, 2004

POSTER BİLDİRİLERİ

Uluslararası bildiriler

1. Gülbün Yüksel, **Geysu Karlıkaya**, Kemal Tutkavul, Banu Yıldırım, Cihat Örken, Hülya Tireli Clinical and Electrodiagnostic findings of n-Hexane Neuropathy. 11th International Congress on Neuromuscular Diseases, Istanbul,2006.
2. **Geysu Karlıkaya**, Gulbun Yuksel, Banu Yildirim, Cihat Orken, Hulya Tireli. Intravenous Immunglobulin Treatment; The effect on different hematological and biochemical parameters. 11th International Congress on Neuromuscular Diseases, Istanbul,2006.
3. **Geysu Karlıkaya**, Gülbün Yüksel, Figen Varlibas, Hülya Tireli. Caregiver Burden: A Turkish Population Study .21th International Conference of Alzheimer's Disease International, Istanbul, 2005.
4. Gülbün Yüksel, Figen Varlibas, **Geysu Karlıkaya**, Hülya Tireli. Primary Progressive Aphasia; a case report. 21th International Conference of Alzheimer's Disease International, Istanbul 2005.
5. **Geysu Karlıkaya**, Gülbün Yüksel, Hülya Tireli. Bell's Palsy and Electroneurography. 12'th ECCN Congress Stocholm, 2005.
6. **Geysu Karlıkaya**, Tülin Tanridag, Önder Us. The comparison of two different methods for superficial peroneal nerve conduction studies. 12'th ECCN Congress Stocholm,2005.
7. Gülbün Yüksel, **Geysu Karlıkaya**, Tülin Tanridag, Gülseren Akyüz, Önder Us. Nerve conduction studies, median SEP and blink reflex in untreated thyroid diseases. 12'th ECCN Congress Stocholm,2005.
8. Arslan F, **Karlıkaya G**, Örken C, Hays AP, Parman Y, Tireli H. Fatal peripheral neuropathy: a case report of neurolymphomatosis? 13'th Meeting of the European Neurology Society, Istanbul, 2003.
9. Yuksel G, Tireli H, **Karlıkaya G**. Cognitive function deficits due to frontal lobe dysfunction in idiopathic parkinson's disease. Movement Disorders Congress, New York, 1998
10. Yuksel G, Tireli H, **Karlıkaya G**. Memory deficits in idiopathic parkinson's disease. Movement Disorders Congress, New York ,1998
11. Leung DK, Hays AP, **Karlıkaya G**, Del Bene ML, Rowland LP. Diagnosis of ALS: Clinicopathologic analysis of 76 autopsies. 51'st Annual Meeting of American Academy of Neurology. Toronto, 1999.
12. **Karlıkaya G**, Tireli H, Gündoğdu B, Yüksel G.The role of palm stimulation in Carpal Tunnel Syndrome. 14'th International Congress of EEG and Clinical Neurophysiology, Florence,1997
13. Tireli H, Mumoğlu S, Tutkavul K, Ayta S, **Karlıkaya G**. Two year remission in melas treated with high dose CoQ and lipoinic acid. Abs. Journal of Neurological Sciences, supp. 150 S-311, 1997.

Ulusal Bildiriler

1. Karlıkaya G, Afşar N, Cihangiroğlu M, Kovanlıkaya İ, Bingöl CA. Parietal Kortikal Duyu Sendromu. Olgu Sunumu. 41. Ulusal Nöroloji Kongresi, Istanbul 2005
2. Geysu Karlıkaya Andaç Hamamcı, Nurinisa Neyzi, Nazire Afşar, Mutlu Cihangiroğlu, Oğuz Tanridağ, Canan Aykut-Bingöl, İlhami Kovanlıkaya. Dil lateralizasyonunu

- belirlemede fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme. 41. Ulusal Nöroloji Kongresi, İstanbul, 2005
3. Yıldırım B, Gencer M, **Karlıkaya G**, Tireli H. Üst sırt ağrısı ve Guilliane-Barre Sendromu, 40. Ulusal Nöroloji Kongresi, Antalya, 2004
 4. **Karlıkaya G**, Citci B, Örken C, Tireli H. Nörotroşinosis. 39 Ulusal Nöroloji Kongresi, Belek, 2003.
 5. Gündoğdu B, **Karlıkaya G**, Yüksel G, Mumoğlu S, Tireli H. Vertigo hastalarında BAEP. 32. Ulusal Nöroloji Kongresi, İstanbul, 1996.
 6. **Karlıkaya G**, Ayta S, Yüksel G, Tireli H. Atipik GBS- olgu sunumu 32. Ulusal Nöroloji Kongresi, İstanbul 1996.
 7. Yüksel G, Tireli H, Gündoğdu B, Karlıkaya G. İdiyopatik Parkinson Hastalığında MEP 32. Ulusal Nöroloji Kongresi, , İstanbul 1996.
 8. Ilgaz E, Mumoğlu S, Ayasbeyoğlu O, **Karlıkaya G**, Gündoğdu B, Öztürk Y, Erenoğlu NY, Tireli H. Vasküler baş ağrılarında tetikleyici faktörler 32. Ulusal Nöroloji Kongresi, İstanbul 1996.
 9. Ersan H, Akbay A, Solukçu R, **Karlıkaya G**, Erenoğlu NY, Tireli H. 6012 stroke hastasının demografik özellikleri. 31. Ulusal Nöroloji Kongresi, Kapadokya, 1995 Ersan H, Solukçu R, Akbay A, **Karlıkaya G**, Tireli H, Erenoğlu NY. Hava durumu stroke. 31. Ulusal Nöroloji Kongresi, Kapadokya, 1995.
 10. Tutkavul K, Yüksel G, Gündoğdu B, Ünsal M, **Karlıkaya G**, Tireli H. Karotis stenozunda hipertansiyon. 31. Ulusal Nöroloji Kongresi Kapadokya, 1995.

Dernek Üyelikleri:

1. **Türk Nöroloji Derneği**
2. **Türk Tabipleri Birliği / İstanbul Tabip Odası**

MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ARAŞTIRMA ETİK KURULU

Sayı : B.30.2.MAR.0.01.00.02/AEK-424
Konu:

Sayın : Prof.Dr. Tülin TANRIDAĞ

MAR-SBY-2005-0187 protokol nolu “ Transkraniyal magnetik stimülasyonun amiyotrofik lateral skleroz tanısına katkısı “ isimli çalışma Fakültemiz Araştırma Etik Kurulu tarafından incelenerek onaylanmıştır.

Prof. Dr. Hacer DİRESKENELİ
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Araştırma Etik Kurul Başkanı