

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

**ALT MOTOR NÖRON TUTULUMU OLAN MOTOR NÖRON
HASTALARINDA GENİOGLOSSUS KASI KONSANTRİK İĞNE
TEK LİF EMG DEĞERLENDİRMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Aydan KÖYSÜREN

**ANKARA
2013**

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

**ALT MOTOR NÖRON TUTULUMU OLAN MOTOR NÖRON
HASTALARINDA GENİOGLOSSUS KASI KONSANTRİK İĞNE
TEK LİF EMG DEĞERLENDİRMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Aydan KÖYSÜREN

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Çağrı Mesut TEMUÇİN**

**ANKARA
2013**

TEŞEKKÜR

İlk tez öğrencisi olmaktan onur duyduğum, Hacettepe Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim boyunca, iyi bir insan, bir abi ve ideal bir hekim olmanın yanında, çok yönlü bakış açısı ile iyi bir bilim insanı olmanın örneğini gösteren, uzmanlık tez konumun seçiminde, yürütülmesinde ve sonuçlandırılmasında benden ilgi, destek ve sabrını esirgemeyen tez danışmanım Doç. Dr. Çağrı Mesut Temuçin'e,

Her konuda donanımlı, iyi eğitilmiş birer nörolog olarak yetişmemizi sağlayan, Nöroloji heyecanını ve sevgisini bize aşıl原因an, engin bilgi ve deneyimlerini bizden esirgemeyen, her fırsatta Nöroloji'yi onlardan öğrendiğim için ne kadar şanslı olduğumu düşündüren tüm değerli Hacettepe Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı öğretim üyelerine,

Yine hem tez çalışmamda, hem de asistanlık hayatım boyunca yanımda olan, beraber acı- tatlı günler geçirdiğim ve birlikte keyifle çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Son olarak uzmanlık eğitimim boyunca büyük fedakarlıklarını, anlayışlarını ve her zaman desteklerini hissettiğim sevgili eşim Cuma Köysüren ve canım anneme,

Asistanlığımın son günlerinde benimle birlikte olduğunu hissettiren, yaşam ve heyecan kaynağım olan doğmamış oğlum Bekir'e,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

KÖYSÜREN A., Alt motor nöron tutulumu olan motor nöron hastalarında genioglossus kası konsantrik iğne tek lif elektromiyografi (EMG) değerlendirmesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Uzmanlık Tezi. Ankara, 2013. İlerleyici ve zamanla özürülük ve ölüme yol açan, motor nöron hastalıklarını(MNH) , tanısının temel olarak, kranial sinirler, servikal, torakal ve lumbal bölgelerden en az ikisinde alt ve/veya üst motor nöron tutulumunun klinik veya elektrofizyolojik olarak gösterilmesi ile konabilmesine karşın, benzer klinik ve elektrofizyolojik bulgulara yol açan servikal spondiloz, motor nöropatiler gibi dejeneratif olmayan hastalıklardan ayırmak her zaman kolay olmamaktadır. Bu nedenle, tanıda ve ayırıcı tanıda büyük önem taşıyan kranial sinir inervasyonlu kaslardan olan ve MNH'ında en sık tutulan kranial kas olan genioglossus kası kullanılmaktadır. Ancak, istirahat sırasındaki rutin iğne EMG çalışmasında, kasın gevşeyememesi, solunum ile senkron aktiviteleri nedeniyle değerlendirilmesinde sorunlar yaşanmaktadır. Buna karşın kasların istemli kasılması sırasında gerçekleştirilen tek lif EMG çalışması, MNH'da temel patolojik süreç olan denervasyon/reinervasyon sürecini yansıtan kantitatif veriler sağlayabilmektedir. Bu çalışmada da, alt motor nöron tutulumu olan hastalarda, daha önce incelenmemiş olan, genioglossus kasının konsantrik iğne kullanılarak tek lif EMG çalışmasının MNH tanısındaki katkısının araştırılması amaçlanmıştır. Çalışma, Hacettepe Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı EMG laboratuvarına ard arda başvuran klinik ve/veya elektrofizyolojik özellikleri ile alt motor nöron tutulumu teyit edilmiş MNH olan 21 hasta ile klinik ve elektrofizyolojik olarak MNH dışlanan 22 kontrolde gerçekleştirildi. Tüm deneklere motor-duyu sinir iletim, F latansı ölçümü ile servikal, torasik ve lumbosakral inervasyonlu en az 2 kas ve genioglossus kası iğne elektromiyografi şeklindeki rutin protokolüne ek olarak genioglossus kasından tek kullanımlık konsantrik iğne ile tek lif EMG incelemesi yapılmıştır. Kontrol grubundan elde edilen tek lif EMG verileri kullanılarak bireysel ve ortalama mean consecutive discharge (MCD) değerlerinin üst

sınırları bulunmuştur. Rutin iğne EMG çalışmasında ise 4 hastada genioglossusda denervasyon bulgusu izlenirken, tek lif EMG incelemesinde 17 hastada (%81) en az 3 potansiyel çiftinde anormal bireysel MCD değeri bulunmuş ve inceleme anormal olarak kabul edilmiştir. Bu bulgular, genioglossus kasının konsantrik iğne tek lif EMG çalışmasının, rutin iğne EMG'de teknik zorluklar nedeniyle gösterilemeyen denervasyon-reinervasyon sürecinin tespiti ile MNH tanı ve ayırıcı tanısında ek bir tetkik olarak faydalı olabileceğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Motor nöron hastalığı, genioglossus, konsantrik iğne, tek lif EMG

ABSTRACT

KOYSUREN A., Assesment of concentric needle single fiber electromyography of genioglossus in the motor neuron disease with lower motor neuron involvement, Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis of Neurology. Ankara, 2013. Motor neuron diseases (MND) that cause progressive disability and death in time, while are diagnosed basicly by demonstrating the clinical or electrophysiological lower and/or upper motor neuron involvement in least two of cranio bulbar, cervical, thoracal and lumbar regions, not easy to distinguish from non degenerative diseases that have similar clinical and electrophysiological features like cervical spondilosis, motor neuropathy. Therefore, genioglossus muscle is used for diagnosis that is the most often involved in MND and for differential diagnosis the most important cranial innervated muscle. However there is evaluation problems in the routine resting needle EMG because of not relaxation and synchronous activities of the muscle with respiration. Current state is an advantage for single fiber EMG that is a quantitative technic. In this thesis study, we aimed to investigate the utility of concentric needle single fiber EMG of genioglossus muscle in the motor neuron diseases with lower motor neuron involvement which previously not examined. 21 patients who consecutively admit to Hacettepe University Department of Neurology EMG Laboratory with MND with lower motor neuron involvement that confirm by clinical and/or electrophysiological features and 22 control cases in whom MND is excluded with clinical and electrophysiological features enrolled to this study. The routine protocol of motor-sensory nerve conduction, F latance and cervical, thoracic and lumbosacral innervated at least two muscle and genioglossus muscle needle EMG and disposable concentric needle single fiber EMG were evaluated. The outlier and MCD values are obtained from control group's single fibre EMG datas. On the routine EMG studies we determined denervation at 4 patients although 17 patients(%81) had at least 3 potantial pairs of abnormal outlier MCD value and the study accepted abnormal. This findings show that concentric needle single fibre EMG of

genioglossus study is a useful technic for diagnosis and differential diagnosis of MND with determination of denervation-reinnervation process which had technical difficulties to denote with routine needle EMG.

Key words: Motor neuron disease, genioglossus, concentric needle, single fiber EMG

İÇİNDEKİLER

Sayfa no:

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ.....	xii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. MOTOR NÖRON HASTALIĞI	4
2.1.1. Terminoloji ve Tanımı	4
2.1.2. Epidemiyoloji	4
2.1.3. Sınıflandırılması	4
2.2. AMİYOTROFİK LATERAL SKLEROZ	5
2.2.1. Tanım ve Terminoloji	5
2.2.2. Epidemiyoloji	6
2.2.3. Etyopatogenez	6
2.2.4. Klinik Özellikler ve Prognoz	7
2.2.5. Ayırıcı Tanı ve Tanı	9
2.3. MNH TANISINDA ELEKTROFİZYOLOJİNİN KATKISI	10
2.3.1. Sinir İletim Çalışmaları.....	13
2.3.2. İğne Elektromyografi Çalışmaları	14
2.3.2.1. Fibrilasyon Potansiyelleri ve Pozitif Keskin Dalgalar	15
2.3.2.2. Fasikülasyon potansiyelleri	16
2.3.2.3. Rekrütman paterni.....	18
2.3.2.4. Büyük MÜAP	19
2.3.2.5. Stabil olmayan MÜAP	21

2.4. KRANİAL VE TORAKAL KASLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	21
2.5. GENİOGLOSSUS KASI.....	23
2.5.1. MNH'ndaki Önemi	24
2.5.2. Değerlendirmede Karşılaşılan Güçlükler	25
2.6. TEK LİF EMG	26
2.6.1 Konsantrik İğne Elektrot ile Tek Lif EMG	28
2.6.2. Normal Değerler	30
2.6.3. Kullanım Alanları	31
2.6.4. MNH'nda TLEMG'nin Yeri	33
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	35
3.1. HASTALARIN SEÇİMİ VE ÇALIŞMA DESENİ	35
3.2. RUTİN ELEKTRONÖROMYOGRAFI İNCELEMELERİ	36
3.2.1. Sinir İletim Çalışmaları.....	36
3.2.2. İğne EMG Çalışmaları	38
3.3. TEK LİF EMG İNCELEMESİ	38
3.4. İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER	39
4. BULGULAR.....	41
4.1. DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER.....	41
4.2. SİNİR İLETİM VE İĞNE EMG BULGULARI.....	42
4.3. TEK LİF EMG BULGULARI	45
4.3.1. Kontrol Grubu	45
4.3.2. Hasta Grubu	47
5. TARTIŞMA.....	49
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	53
7. KAYNAKÇA	54

SİMGELER VE KISALTMALAR

ALS	: Amiyorofik Lateral Skleroz
AMN	: Alt motor nöron
ANG	: Anjiogenin
BKAP	: Bileşik kas aksiyon potansiyeli
DSAP	: Duyu sinir aksiyon potansiyeli
EDC	: Ekstansör dijitorum komünis
EEC	: El Escorial Kriterleri
EMG	: Elektromyografi
FP	: Fibrilasyon potansiyelleri
FUS	: Sarkoma füzyon geni
HÜTF	: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İPİ	: İnterpotansiyel interval
MCD	: Mean consecutive discharge(ortalama ardışık deşarj)
MG	: Myastenia gravis
MMN	: Multifokal motor nöropati
MNH	: Motor nöron hastalığı
MÜAP	: Motor ünite aksiyon potansiyeli
OPTN	: Optinörin geni
PBP	: Progresif bulber palsi
PMA	: Progresif müsküler atrofi
PLS	: Primer lateral skleroz
R-EEC	: Gözden geçirilmiş El Escorial kriterleri
SOD 1	: Süper oksid dismutaz 1
TARDBP	: TAR DNA bağlayıcı protein
TLEMG	: Tek lif EMG
MN	: Üst motor nöron
T7- 10	: 7. Torakal vertebra ile 10. torakal vertebra arası
T8-12	: 8. Torakal vertebra ile 12. torakal vertebra arası
T11	: 11. Torakal vertebra düzeyi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa no:

Şekil 2.3.2.1.	A, fibrilasyon potansiyeli B, pozitif keskin dalga.....	16
Şekil 2.3.2.2.	MÜAP morfolojisine sahip fasikülasyon potansiyeli	17
Şekil 2.3.2.3.	A, Normal interferans paterni. B, Nöropatik patern. Nöropatik paternde, yüksek frekansta ateşleyen azalmış sayıda MÜAP'lerden oluşur.....	19
Şekil 2.3.2.4.	Üstte normal MÜAP, altta yüksek amplitüdlü, uzun sürelili, polifazik büyük MÜAP	20
Şekil 2.3.2.5.	Stabil olmayan MÜAP.....	21
Şekil 2.5.1	Dilin ekstrensek kasları, genioglossus.....	23
Şekil 2.5.2.	Genioglossus intraoral ve perkütan inceleme teknikleri.....	24
Şekil 2.6.1.	Normal jitter	28
Şekil 2.6.2.	Artmış jitter	28
Şekil 2.6.1.1.	EMG elektrotları.....	29
Şekil 4.3.1.	Kontrol grubunda normal bireysel MCD değerine sahip potansiyel çiftleri	45
Şekil 4.3.2.	Hasta grubunda anormal bireysel MCD değerine sahip potansiyel çiftleri	47

TABLolar DİZİNİ

Sayfa no:

Tablo 2.1.3.	Motor nöron hastalıklarının klinik sınıflaması	5
Tablo 2.2.5.	ALS'nin ayırıcı tanısında yer alan klinik tablo ve sendromlar	9
Tablo 2.3.1.	Gözden geçirilmiş El Escorial (R-EEC) tanı kriterleri	11
Tablo 2.3.2.	Awaji- Shima tanı kriterleri	12
Tablo 2.6.2.	Tek lif elektrotu için yaşa göre referans ortalama MCD ve tek lif çifti için normal değerler	31
Tablo 4.1.	Demografik özellikler.....	41
Tablo 4.2.1.	Kontrol grubu sinir iletim ve iğne EMG çalışmaları sonrası elektrofizyolojik tanıları	42
Tablo 4.2.2.	Hasta grubu rutin iğne EMG bulguları.....	43
Tablo 4.3.1.	Kontrol grubunda elde edilen bireysel potansiyel çiftlerinin sıraya dizili bireysel MCD ve ortalama MCD değerleri.....	46
Tablo 4.3.2.	Hasta grubunda elde edilen bireysel potansiyel çiftlerinin bireysel MCD ve ortalama MCD değerleri	48

1. GİRİŞ

İlk kez Brain tarafından kullanılan motor nöron hastalığı (MNH) terimi, günümüzde de alt motor nöronların, üst motor nöronların veya alt ve üst motor nöronların ilerleyici fonksiyon kaybı ile giden ve zamanla özürülük ve ölüme yol açabilen dejeneratif hastalıkları içeren bir terim olarak kullanılmaktadır (1-3). Bunlardan amiyotrofik lateral skleroz (ALS) hem alt hem de üst motor nöronları tutan ve en sık görülen motor nöron hastalığıdır (4).

ALS tanısı, gözden geçirilmiş El Escorial (R-EEC) kriterlerine göre; beyinsapı, servikal, torakal ve lumbosakral spinal bölge olmak üzere, santral sinir sisteminin dört anatomik bölgesindeki klinik ve/veya elektrofizyolojik olarak gösterilmiş alt motor nöron (AMN) ve üst motor nöron (ÜMN) bulgusu yayılımına göre, kesin, olası, olası laboratuvar destekli, mümkün ALS olmak üzere dört tanısal olasılık kategorisine ayrılmıştır (5). ALS şüphesi olan bir hastada, bu dört bölgeden en az ikisinde klinik ve/veya elektrofizyolojik olarak alt ve üst motor nöron tutulumunun gösterilmesi gerekmektedir. Elektrofizyolojik değerlendirme; klinik olarak etkilenmiş bölgelerdeki AMN bulgularını doğrulamak, klinik olarak etkilenmemiş bölgelerdeki AMN bulgularını tespit etmek ve diğer patofizyolojik süreçleri dışlamak amacıyla yapılır (6). Bu amaç ile sinir iletim çalışmaları, iğne EMG çalışmaları ve F-yanıtından oluşan konvansiyonel çalışmalar gerçekleştirilmektedir (5).

ALS'de, esas patoloji devam eden denervasyon ve eşlik eden reinervasyon süreçleridir. Ön boynuz motor nöron hücrelerinden terminal sinirlere kadar motor ünitenin her hangi bir bölümünde meydana gelen hasarlanmadan sonra, sağlam kalan motor üniteler kollateral filizlenme ile denerve kas liflerini reinnerve eder. Rutin iğne EMG çalışmalarında da temel olarak bu süreçlere ait bilgiler elde edilmeye çalışılarak tanıya yardımcı olunur. Denervasyonun göstergesi olarak rekrütman paterninde seyrelme, fibrilasyon ve pozitif keskin dalgalar şeklindeki spontan aktiviteler araştırılırken, polifazik, uzun süreli ve büyük amplitütlü motor ünite aksiyon potansiyelleri (MÜAP) reinervasyonu işaret eder. Bununla birlikte,

reinervasyon sonucu yeni gelişen sinir-kas kavşaklarının tam olgunlaşmaması ve terminal sinir liflerindeki iletim hızları farklılıkları gibi nedenler ile aynı motor üniteye ait kas liflerinin senkron olarak ateşlenme olasılığı azalmaktadır (7,8). Bu patolojik değişiklikler rutin iğne EMG çalışmasında doğrudan değerlendirilememektedir. Oysa farklı etiyolojik nedenler ile ortaya çıkan denervasyon sonrası gelişen reinervasyonun bir göstergesi olan bu durum, henüz kas biyopsisi ve konvansiyonel iğne EMG bulguları normalken tek lif EMG incelemesi ile jitter artışı şeklinde erken dönemde saptanabilmektedir (9). Diğer farklı nedenlerin yanı sıra motor nöron hastalıklarında da ekstremitte kaslarında jitter artışı bildirilmiştir (10, 11).

Tek lif EMG tekniği, istemli kas aktivitesi sırasında, aynı motor üniteye ait tek tek kas liflerinden aksiyon potansiyellerinin kaydedilmesine ve bir birlerine göre ateşlenme zamanları arasındaki değişikliklerin ("jitter") değerlendirilmesine izin veren, yüksek seçicilik esasına dayanır. Bu şekilde rutin iğne EMG incelemesi sırasında değerlendirilemeyen sinir-kas kavşaklarının fonksiyonel durumu hakkında bilgi edinilebilir. Tek lif EMG tekniğinin bu seçiciliği, özel olarak geliştirilmiş küçük kayıtlama alanı bulunan tek lif elektrotu ile gerçekleştirilir (12). Ancak, maliyetinin yüksek olması, tekrar kullanılması, her kullanımdan sonra sterilize edilmek zorunda olması ve bulaşıcı hastalıklar açısından risk oluşturması sebebiyle (13) tek lif EMG çalışmalarında tek lif elektrotunun yerine, son yıllarda daha ucuz olma ve tek kullanım gibi özellikleri olan konsantrik iğne elektrotlar amplifikatör filtrelerinde yapılan uygun değişiklikler ile yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (14-16).

Motor nöron hastalığı tanısında ve özellikle de servikal veya lomber spondiloz gibi poliradikülopati veya motor nöropatilerden ayrımında, servikal ve lumbosakral spinal segmentlerden innerve olan ekstremitte kasları dışında kraniyal sinirler ile innerve kaslarda da denervasyon ve reinervasyonun elektrofizyolojik olarak gösterilmesi önemlidir (5). ALS de yapılan klinik ve patolojik çalışmalar hipoglossal sinirin diğer kraniyal sinirlere göre daha erken dönemde ve daha çok tutulduğunu göstermiştir (17). Bununla birlikte

elektrofizyolojik incelemelerde sıklıkla kullanılan genioglossus kasının istirahat sırasında rutin iğne EMG çalışması, hastanın kası gevşetmemesi, solunum ile senkron aktiviteler gibi çoğu zaman engellenmesi güç teknik sorunlar nedeni ile çoğu zaman optimum olarak gerçekleştirilememekte, denervasyon ve kısmen de reinervasyon ile ilgili kesin değerlendirme yapılamamaktadır (18-20).

Bu çalışmada, MNH tanı ve ayırıcı tanısında önemli bir kas olan genioglossus kasının rutin iğne EMG değerlendirmesi sırasında güçlük yaratan gevşetilememesi ve sürekli kas lifi aktivasyonu gözleminden yola çıkılmıştır. Bu durumun tek lif EMG incelemesi için aksine bir avantaj olabileceği düşüncesi ile bu yöntemin MNH tanı ve ayırıcı tanısına katkısının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu amaç ile kontrol grubundan elde edilen verilerden saptanan sınır değerler kullanılarak, MNH grubunda genioglossus kası tek lif EMG incelemesi gerçekleştirilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. MOTOR NÖRON HASTALIĞI

2.1.1. Terminoloji ve Tanımı

Motor nöron hastalığı (MNH) terimi, geçmiş klinik araştırmalardan elde edilen kavramlara dayanmaktadır. İlk olarak, Aran ve Duchenne, primer kas hastalığı olduğuna inandıkları, 'progresif muskuler atrofi' (PMA) terimini kullanmışlardır (21,22). Ancak daha sonraki araştırmacılar, klinik ve patolojik gözlemlerle amiyorofik lateral skleroz (ALS), progresif bulber palsy (PBP), primer lateral skleroz (PLS) gibi, MNH'nin diğer alt tiplerini tanımlamış ve esas patolojinin bir myelopati olduğunu ortaya koymuşlardır (3,23-26).

'Motor nöron hastalığı' terimi; ilk olarak PMA, ALS ve PBP'in klinik olarak birbirleriyle olan ilişkilerini fark eden Brain tarafından kullanılmıştır (1). MNH, günümüzde de halen ekstremiteler ve bulber bölgelerdeki istemli kasları inerve eden üst ve/veya alt motor nöronların fonksiyon kaybı ile seyreden tüm hastalıkları içeren bir terim olarak kullanılmaktadır (2,3).

2.1.2. Epidemiyoloji

Motor nöron hastalığı insidansı, yılda 1.47-2.70 /100000, prevalansı ise 2.7-7.4 /100000 arasında değişmektedir (27). Genellikle, erkeklerde kadınlardan 1.5 kat daha sık görülür (28). İnsidans yaşla birlikte artmakta (4,28) ve en yüksek insidans 60-70 yaşları arasında görülmektedir (4).

2.1.3. Sınıflandırılması

Motor nöron hastalıklarının çok çeşitli sınıflandırma şemaları vardır (2,3,5). Klinik pratikte alt ve üst motor nöron tutulumu ile seyreden, saf üst motor nöron tutulumu ile seyreden ve saf alt motor nöron tutulumu ile seyreden hastalıklar olarak tablo 2.1.3'de gösterildiği gibi 3 gruba ayrılabilir(2).

Tablo 2.1.3. Motor nöron hastalıklarının klinik sınıflaması (2)

-
- I. Kombine üst ve alt motor nöron tutulumu
1. Amiyotrofik lateral skleroz
 - a. Sporadik
 - b. Ailesel erişkin başlangıçlı
 - c. Ailesel jüvenil başlangıçlı
- II. Saf alt motor nöron tutulumu
1. Proksimal herediter motor nöronopati
 - a. Akut infantil form (Werdnig- Hoffmann)
 - b. Kronik çocukluk çağı formu (Kugelberg- Welander)
 - c. Erişkin başlangıçlı formlar
 2. Herediter bulber palsy
 - a. X e bağlı bulbospinal nöronopati (Kennedy)
 - b. Sağırlıkla birlikte (Braun- Violetta- von Laere)
 - c. Sağırlıkla birlikte olmayan (Fazio- Londe)
 3. Hekzosaminidaz eksikliği
 4. Multifokal motor nöropati
 5. Post-polio sendromu
 6. Post –radyasyon sendromu
 7. Monomelik spinal muskuler atrofi
- III. Saf üst motor nöron tutulumu
1. Primer lateral skleroz
 2. Herediter spastik parapleji
 3. Nörolatirizm
 4. Konzo
-

2.2. AMİYOTROFİK LATERAL SKLEROZ

2.2.1. Tanım ve Terminoloji

Amiyotrofik lateral skleroz (ALS) terimi, ilk kez 1865 yılında, hastalığın klinik ve patolojik özelliklerini tanımlayan Charcot tarafından kullanılmıştır (24,29,30). Charcot vaktiyle histeri tanısı almış, güçsüzlük, artmış kas tonusu

ve tüm ekstremitelerinde kontraktürleri olan ancak duyu kusuru, idrar inkontinansı olmayan ve mental fonksiyonları korunan genç bir kadını rapor etmiştir (24,29). 'Amiyotrofik' alt motor nöron tutulumunu gösteren kas atrofisi, güçsüzlük ve fasikülasyonu ifade etmektedir. 'Lateral skleroz' ise, otopsi serilerinde kortikospinal traktus dejenerasyonuna sebep olan gliozise sekonder oluşan, palpasyonla sertliği ifade etmektedir. Klinik olarak; üst motor nöron tutulumunu gösteren, artmış derin tendon refleksi ile Hoffman, Babinski belirtisi ve klonus gibi patolojik reflekslere işaret etmektedir (31).

2.2.2. Epidemiyoloji

ALS, ilerleyici alt ve üst motor nöron tutulumu ile seyreden ve en sık görülen motor nöron hastalığıdır (4). Avrupa'da yıllık insidansı 2.1/100.000'dir. Erkeklerde kadınlardan 1.3 kat daha sık görülür (32). En yüksek görülme hızına geç 60'lı ve erken 70'li yaşlarda ulaşır (27). ALS olgularının %5-10'u Mendelian kalıtım gösteren ailevi olgulardır (33,34). Ailevi ALS olgularının çoğu, otozomal dominant geçiş göstermektedir. Ailevi olgularda, sporadik olanlardan farklı olarak, kadın-erkek oranı eşittir ve daha erken yaşta başlangıç gösterir (34). Bugüne kadar 13 gen ve lokus tanımlanmıştır (35). İlk tanımlanan gen olan ve ailesel ALS olgularının %20'sinden sorumlu olan SOD1 (bakır/çinko iyon bağlayıcı süperoksit dismutaz) gen mutasyonu, patofizyolojisi tam olarak bilinmese de toksik kazanılmış fonksiyon neticesinde motor nöron dejenerasyonuna sebep olmaktadır (36,37). Diğer genlerden; TARDBP (TDP-43 olarak da bilinir, TAR DNA bağlayıcı protein) , FUS (sarkomada füzyon), ANG (anjiogenin), OPTN (optinörin) tipik klinik bulgulara yol açarlar (38).

2.2.3. Etyopatogenez

Bazı genetik risk faktörleri tanımlansa da, ALS/MND' nin nedeni bilinmemektedir. ALS'de çevresel risk faktörlerinin etkisi ile ilgili son zamanlardaki gözden geçirme yazılarında, spesifik bir çevresel faktör olmadığı sonucuna varılmıştır. Birçok yazar, motor nöron dejenerasyonunda

kompleks genetik ve çevresel etkileşimlerin nedensel faktör olduğu hipotezini kabul etmektedir (39,40).

2.2.4. Klinik Özellikler ve Prognoz

ALS'nin klinik ayırıcı özelliği, beyinsapı ve çoklu seviye spinal kord bölgesinde üst ve alt motor nöron tutulumunun gözlenmesidir. ALS, klinik olarak; 1) ekstremitte (spinal) başlangıçlı; ekstremitelerde üst ve alt motor nöron bulguları ile seyreden, 2) bulber başlangıçlı; konuşma ve yutma bozukluğu ile başlayıp sonrasında ekstremitte tutulumu eklenen, 3) primer lateral skleroz; saf üst motor nöron tutulumu ile seyreden, 4) progresif musküler atrofi; saf alt motor tutulumu ile seyreden olmak üzere 4 şekilde ortaya çıkar (38).

ALS hastalarının yaklaşık olarak üçte ikisi, klasik 'Charcot ALS'de denilen spinal ve yaklaşık %25'i bulber başlangıçlıdır (3,41). Semptomlar alt ve üst ekstremitelerde, asimetrik, distal veya proksimal, fokal kas güçsüzlüğü veya atrofi ile başlar. Fasikülasyon veya kramplar kas güçsüzlüğü ve atrofiye eşlik edebilir. Zamanla spastisite, derin tendon reflekslerinde artış, patolojik refleksler gibi üst motor nöron bulguları, bulber ve solunumsal semptomlar eklenir. Hastalığın ileri dönemlerinde hastalarda fleksör spazmlar gözlenir. Sfinkter kusuru, okulomotor, kognitif tutulum, duysal ve otonomik belirtiler genellikle görülmez (3,38,41).

Bulber başlangıçlı ALS hastalarında ise ilk belirti dizartrik konuşmadır. Zamanla sıvı veya katı gıdaların alınımı sırasında disfaji eklenir. Ekstremitte semptomları çoğunlukla eş zamanlı olarak başlar. Yutma disfonksiyonu sebebiyle birçok hastada siyalore vardır. Nörolojik muayenede; çene ve öğürme refleksinde artış, üst motor nöron tipi yüzün alt yarısını tutan fasial güçsüzlük, dilde fasikülasyon ve atrofi bulunabilir (41,42).

Hiçbir piramidal tutuluş belirtisi göstermeyen ve sadece progressif kas atrofileri ile başlayan yani klinik olarak saf ön boynuz motor nöron tutuluşunun belirli olduğu (PMA) hastalarda tanı sorunu olabilir. En çok lenfoma gibi malignitelerle giden karsinomatöz nöropati, inklüzyon cismi myozitisi, Heksozaminidaz-A yetmezliği ve bazen multifokal motor nöropati

ve hatta post-polio sendromu; başlangıçta ALS'yi anımsatabilir (43,44). Ancak, bazı ALS olgularında, hasta ölünceye dek yalnız spinal kas atrofisinin olduğu ve ancak nekropsisi ile subklinik piramidal sistem tutuluşu varlığının gösterildiği bildirilmiştir (44). Klasik sporadik ALS'nin gelişim süreci içinde olguların çoğunluğunda klasik piramidal sistem klinik bulgularının eklendiği görülür.

Çok daha seyrek olarak ALS, üst motor yolların ya da piramidal sistemin klinik olarak tutuluşu ile başlayabilir. Bunlara primer lateral skleroz adı verilir. Hastaların az bir kısmında yaşam boyu bu tablo korunur ve klasik sporadik ALS klinik boyutlarına varılmaz. Ancak diğerlerinde klinik ve EMG olarak ön boynuz motor nöron tutuluşunun bulguları zaman içerisinde saptanır.

Bazen sadece kramplar ve fasikülasyonlar, alt motor nöron tutuluşu öncesinde görülebilir. Elli yaş ve üzerinde bir hastada EMG'de alt motor nöron tutuluş varlığı olmasa bile, bu hastalarda ALS gelişebileceği göz önünde bulundurularak hastayı çok yakından izlemek gerekir (45).

ALS'nin parkinsonizm ve frontotemporal tip demansın eşlik ettiği fenotipik varyantları da bulunmaktadır (3,42).

ALS hastalarının median yaşam süreleri 20-48 ay olmakla birlikte, hastaların %10-20 'si 10 yıldan uzun süre yaşayabilmektedir. Bulber ve geç yaşta başlangıç kesin kötü prognostik faktör iken cinsiyet, tanı gecikmesi ve El Escorial kriter kategorisi hakkında çelişkili bulgular vardır. Enteral nutrisyonun yaşam süresi üzerine etkisi net değilken invaziv olmayan pozitif basınçlı ventilasyonun yaşam süresini uzattığı gösterilmiştir (46).

ALS, henüz tedavisi mümkün olmayan bir hastalıktır. Temel tedavi, beslenme desteklenmesi için gastrostomi açılması ve solunumun desteklenmesi için trakeostomi gibi palyatif yaklaşımlardır. Tedavide birçok ilaç denenmiştir ancak sadece riluzolün yaşam süresini uzatmada plasebodan daha etkin olduğu görülmüştür. Riluzolün kesin etki mekanizması bilinmemekle birlikte, presinaptik glutamat salınımını inhibe ederek eksitotoksisiteye neden olduğu bilinen uzun süreli glutamat birikimini önlediği düşünülmektedir (47). Yapılan randomize klinik plasebo kontrollü

çalışmalarda riluzol 100mg 'ın erken dđnem ALS hastalarında median yaşam sđresini 2-3 ay uzattığı gđsterilmiřtir (48).

2.2.5. Ayırıcı Tanı ve Tanı

Özgün bir tanısal testi olmadığı için ALS temel olarak klinik bir tanıdır (6,49) . Erken evrelerde hastalık fokal başladığı için ALS'yi taklit eden çok çeşitli durumlara karışabileceğinden, tanı koyarken ALS ayırıcı tanısında yer alan pek çok periferik ve santral sinir sistemi hastalığını da göz önünde bulundurulmalıdır (6).

Tablo 2.2.5'de ALS'nin ayırıcı tanısında yer alan klinik tablo ve sendromlar gđsterilmiřtir (41).

Tablo 2.2.5. ALS'nin ayırıcı tanısında yer alan klinik tablo ve sendromlar

Klinik tablo/sendrom	Bulgular/ayırıcı tanı
Siringomiyeli	ÜMN+AMN bulguları (Spinal MR'la tanı konur, ALS'den ayrılır)
İnklüzyon cisim miyoziti	İlerleyici zaaf + bulber bulgular + solunum kaslarının tutulumuna bağlı solunum yetmezliği (EMG+kas biyopsisiyle ayırıcı tanı yapılır)
Kramp /fasikülasyon / miyokimi sendromları	Kramplar, bazı durumlarda zaafın da eşlik ettiği fasikülasyon ve kasılmalar, Isaac's Sendromu (EMG ve VGKC antikorları ile tanı konur)
Multifokal motor nöropati	Fokal asimetrik başlar, sadece AMN bulguları (EMG de motor sinirlerde ileti bloğu, IVIg ile tedaviye yanıt verir)
Kennedy Hastalığı (X'e bağlı bulbo-spinal atrofi)	Erkekleri tutar, yavaş ilerleyici bulber+taraf zaafı (Aile öyküsü + hafif duysal nöropati+genetik test-CAG tekrar artışı- ile tanı konur)

ALS tanısı koyabilmek için;

- 1) klinik, elektrofizyolojik veya nöropatolojik olarak alt motor nöron (AMN) bulgularının,

- 2) klinik muayene ile üst motor nöron (ÜMN) bulgularının,
- 3) semptom veya bulguların aynı bölge içinde veya diğer bölgelere ilerleyici yayılımının öykü veya muayene ile gösterilmesi
- 4) bu bulguları açıklayabilecek diğer hastalıkları destekleyen elektrofizyolojik, patolojik veya nörogörüntüleme bulgularının olmaması gerekmektedir (5) .

Bu sebeplerden dolayı ALS tanısı; klinik, laboratuvar, elektrofizyolojik, nörogörüntüleme ve neticede nöropatolojik verilerin korelasyonu ile konulmalıdır (50) .

2.3. MNH TANISINDA ELEKTROFİZYOLOJİNİN KATKISI

Elektrofizyoloji, ALS tanısında tanısal değerlendirmenin can alıcı bölümüdür (6) . Elektrofizyolojik değerlendirme; klinik olarak etkilenmiş bölgelerdeki AMN bulgularını doğrulamak, klinik olarak etkilenmemiş bölgelerdeki AMN bulgularını tespit etmek, diğer patofizyolojik süreçleri dışlamak amacıyla yapılır.

ALS tanısında, ilk kez 1990 yılında El Escorial (EEC) tanı kriterleri oluşturulmuş(51) ve 2000 yılında Brooks ve arkadaşları tarafından gözden geçirilmiştir (5) . Gözden geçirilmiş EEC (R-EEC) kriterlerine göre; ALS tanısı, beyinsapı, servikal, torakal ve lumbosakral spinal bölge olmak üzere, santral sinir sisteminin dört anatomik bölgesindeki AMN ve ÜMN bulgusu yayılımına göre, tanısal olasılık kategorilerine ayrılmıştır (5) . Tablo 2.3.1'de gözden geçirilmiş EEC kriterleri gösterilmiştir (50) .

Tablo 2.3.1. Gözden geçirilmiş El Escorial(R-EEC) tanı kriterleri (Brooks,2000)

Klinik kesin ALS

- Üç bölgede üst ve alt motor nöron bulguları

Klinik Olası ALS

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

Klinik Olası ALS-Laboratuvar destekli

- Bir ya da birden çok bölgede üst motor nöron tutulumu bulgusu olması ve EMG'de en az iki bölgede alt motor nöron bulgusuna rastlanması ve nörogörüntüleme yöntemleri ile diğer tanıların dışlanması

Klinik Mümkün ALS

- Bir bölgede üst ve alt motor nöron bulgularının birlikte olması,
 - İki ya da daha çok bölgede üst motor nöron bulgularının olması
 - Alt motor nöron bulgularının üst motor nöron bulgularının üstünde yer almaksızın, iki bölgede üst ve alt motor nöron bulgularının olması ve nörogörüntüleme yöntemleri ile diğer tanılarının dışlanması
-

R-EEC klinik çalışmalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Traynor ve arkadaşlarının 2000 yılında, 388 ALS hastasında yaptıkları bir çalışmaya (52) göre, başlangıçta hastaların sadece %56'sı kesin ve olası ALS grubuna girebilmekte iken, hastaların %10'u kesin ve olası ALS tanısı alamadan ölmektedir. Bu çalışmanın da gösterdiği gibi R-EEC kriterleri, erken dönem ALS tanısında, özgüllüğü yüksek ancak duyarlılığı düşük bir araçtır. Bu sebepten, ALS'de erken tanıyı kolaylaştırmak için, 2006 yılında Japonya'nın Awaji adasında gerçekleştirilen toplantıda, R-EEC kriterlerini düzenlemek amacıyla yeni bir konsensus oluşturulmuştur. Düzenlemeler; fasikülasyon potansiyellerinin akut denervasyon bulgusu olarak kabul edilmesi ve elektrofizyolojik AMN bulgularının klinik muayene bulguları ile eşit kabul edilmesidir. Tablo 2.3.2'de Awaji-Shima tanı kriterleri gösterilmiştir (53) .

Burada da görüldüğü gibi klinik laboratuvar destekli olası ALS kategorisi, bütün aşamalarda elektrofizyolojik yöntemler kullanılması sebebiyle kaldırılmıştır (53) . Douglas ve arkadaşları, 2010 yılında Awaji-Shima ve R-EEC kriterlerini karşılaştırdıkları bir çalışmada (54) R-EEC'nin %28 duyarlılığına karşılık, Awaji-Shima kriterlerinin %60.7 duyarlılığa ve her iki kriterinde %95.6 özgüllüğe sahip olduğunu göstermişlerdir. Noto ve arkadaşları ise başka bir çalışmada Awaji-Shima tanı kriterlerinin özellikle bulber ALS'de daha duyarlı olduğunu göstermişlerdir (55) .

Tablo 2.3.2. Awaji- Shima tanı kriterleri (Carvalho, 2008)

Klinik kesin ALS

- Üç bölgede klinik ve elektrofizyolojik üst ve alt motor nöron bulguları

Klinik olası ALS

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

Klinik mümkün ALS

- Bir bölgede klinik veya elektrofizyolojik üst ve alt motor nöron bulgularının birlikte olması,
 - İki ya da daha çok bölgede üst motor nöron bulgularının olması
 - Alt motor nöron bulgularının üst motor nöron bulgularının üstünde yer alması ve nörogörüntüleme yöntemleri ile diğer tanıların dışlanması
-

ALS şüphesi olan bir hastada, elektrofizyolojik değerlendirmeyi konvansiyonel ve kantitatif EMG çalışmaları olarak ikiye ayırabiliriz. Konvansiyonel EMG çalışmaları; sinir iletim çalışmaları, iğne ENMG çalışmaları ve F- yanıtından oluşur. Kantitatif EMG çalışmaları ise, tek lif EMG, makro EMG, dönüş/genlik analizi, kantitatif motor ünite potansiyeli analizi, motor ünite sayısı tahminidir (5) .

2.3.1. Sinir İletim Çalışmaları

ALS tanısında sinir iletim çalışmalarına, temel olarak ALS'yi taklit eden ve ALS ile karışan diğer periferik sinir, kas-sinir kavşağı ve kas hastalıklarını belirlemek ve dışlamak için gerek duyulmaktadır. Bu çalışmalar, ALS'de genellikle normal ya da normale yakındır (5).

ALS'nin esas olarak saf motor bir bozukluk olması sebebiyle, duyu sinir iletim çalışmalarının normal olması beklenir. Ciddi bir kas atrofisine rağmen normal saptanan bir duyu sinir aksiyon potansiyeli, motor nöropati/nöronopatilerin (ön boynuz tutuluşu) ayırıcı özelliğidir. Ancak yaşlı ALS hastalarında, yaşa bağlı duyu potansiyellerinin kaybı gözlenebilir. ALS ile tuzak nöropatileri çoğunlukla bir arada bulunurlar ve etkilenen sinirlerde birden fazla parametrede bozukluk olabilir (6). Her ne kadar ALS'de duyu sinir çalışmaları normal sınırlarda beklense de son yapılan çalışmalarda %17 sıklıkta minimal duyu sinir disfonksiyonu olduğu gösterilmiştir (56). ALS şüphesi olan bir hastada, erken dönemde, yaşlanma ve tuzak nöropatiler dışlandıktan sonra duyu sinir aksiyon potansiyeli amplitüdünde düşme veya kayıp gözleniyorsa ALS dışı tanılara yönelmek gerekmektedir (6) .

Bileşik kas aksiyon potansiyeli (BKAP) amplitütünde düşüş dışında motor sinir iletim çalışmaları genellikle normaldir. Ancak terminal dönemde, hızlı ileten aksonlara sahip daha büyük çaplı ön boynuz hücrelerin kaybına bağlı olarak, distal latans üst sınırın %30' undan fazla olmamak üzere uzayabilir, motor iletim hızları ise normalin %70 inden daha fazla olmamak üzere yavaşlayabilir (5, 57) .

Motor sinir iletim çalışmaları, ALS'nin erken dönemlerini taklit edebilen, iletim blokları ile seyreden ve tedavi edilebilir bir hastalık olan multifokal motor nöropatiyi (MMN), ALS'den ayırt etmekte oldukça önemlidir (57) . Bir sinirin proksimal uyarımı ile elde edilen BKAP amplitüdünün, distal uyarımı ile elde edilen BKAP amplitüdünün %50'sinden daha düşük olması durumunda iletim bloğundan söz edilir (58). İletim bloğu ALS'nin bir bulgusu değildir. Otoimmün kökenli motor nöropatilerin ise başlıca özelliğidir (57,59) . MMN tanısı bir veya birden çok kompresyona yatkın olmayan bölgede parsiyel iletim bloğunun gösterilmesi ile konur. Çoğunlukla genç erişkinlerde görülen

ve duyu tutulumunun eşlik etmediği, asimetric, yavaş ilerleyici, üst ekstremitelere hakim distal kas güçsüzlüğü temel klinik özelliği olan MMN, kazanılmış otoimmün bir hastalıktır. İntravenöz immünglobulin veya siklofosamid gibi immünterapilerle kısa sürede, hastaların büyük çoğunluğunda kas gücünde düzelme gözlenir (60) .

ALS tanısında rutin çalışmalardan biri de F- yanıtıdır. De Carvalho ve ark., 35 ALS hastasında yaptıkları bir çalışmada (61) , kas kuvveti ile F-yanıt frekans azalmasının, F-latansının uzamasından daha belirgin bir şekilde ilişkili olduğunu göstermişlerdir.

2.3.2. İğne Elektromyografi Çalışmaları

ALS/MNH'ında gözlenen AMN tutulumu bulguları, ALS'ye özgü olmayıp, bir takım patofizyolojik süreçler sonucunda ortaya çıkar. Bu değişiklikler, iki komponentli bir modelle gözden geçirilebilir. Birincil patolojik süreç, motor nöron ölümü; ikincil fizyolojik süreç ise, sinir sisteminin nöron kaybını telafi etme girişimi olan kollateral reinervasyondur. ALS, ilerleyici bir hastalık olması sebebiyle primer ve sekonder süreçler hastalığın evresine göre değişmekle birlikte dinamik olarak birbirleriyle etkileşim halindedir. Klinik olarak, alt motor nöronların ölümü kas güçsüzlüğü ile ortaya çıkar. Ancak hastalığın erken dönemlerinde, halen sağlam olan alt motor nöronlardan filizlenen terminal dalların, denerve olan kas liflerini reinerve etmesi sebebiyle kas güçsüzlüğü belirgin değildir. Bir kasın klinik olarak güçsüz olması için alt motor nöronların %40'ından fazlasının kaybolması gerekmektedir. Hastalık ilerledikçe, sinir hücrelerinin, rejenere olamamaları sebebiyle ikincil süreç gittikçe kısıtlanır ve dekompanzasyon kaçınılmazdır (62) .

İğne elektromiyografisinde, kas liflerinin elektriksel aktivitesi kasın içine yerleştirilen bir iğne elektrot yardımıyla kaydedilerek, istirahat, hafif ve tam kası sırasında bu birincil ve ikincil süreçler hakkında bilgiler elde edilir(63) . İğne elektromiyografisi, ALS tanısında; henüz klinik olarak fark edilemeyen AMN tutulumunu belirlemeye de yardımcı olur(64) . R-EEG'ne göre ALS tanısında, beyinsapı, servikal, torasik ve lumbosakral bölgelerden en az

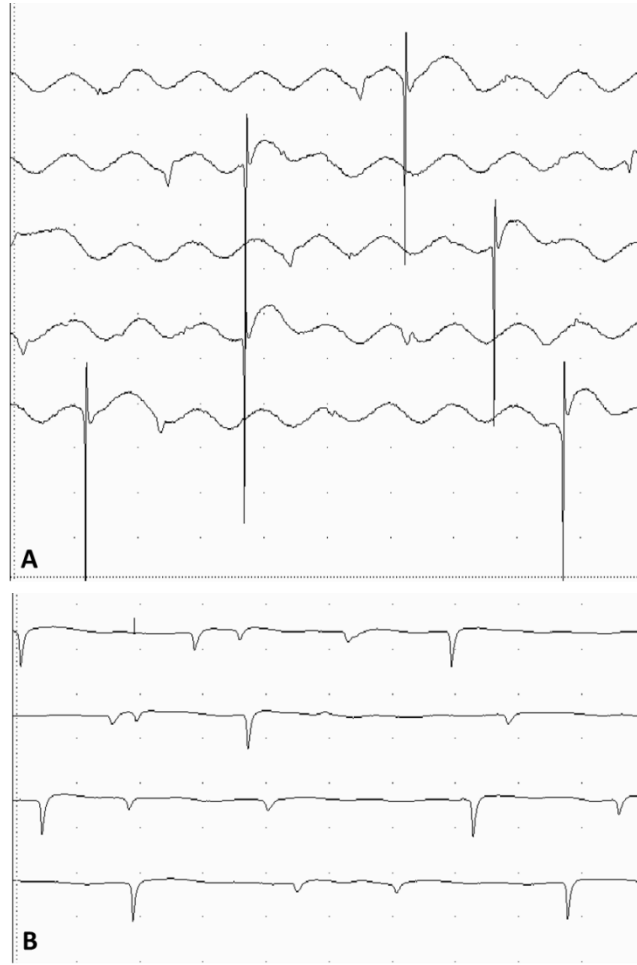
ikisinde, aktif devam eden denervasyon bulgularının yanında, kronik denervasyon bulgularının da kasta kasa değişen ağırlıkta gösterilmesi gerekmektedir (5) . Aktif denervasyon bulguları, fibrilasyon potansiyelleri ve pozitif keskin dalgaları içerirken; kronik denervasyon-reinervasyon bulguları ise, MÜAP'lar 10 Hz'in üzerinde ateşleme hızında azalmış rekrutman ve stabil olmayan motor ünite aksiyon potansiyelleri (MÜAP) dir (5) . Awaji-Shima kriterlerinde, nörojenik bulgular gösteren kasta anormal kompleks fasikülasyon potansiyelleri de, fibrilasyon potansiyelleri ve pozitif keskin dalgalar gibi aktif, devam eden denervasyon bulgusu olarak kabul edilmektedir (53) .

2.3.2.1. Fibrilasyon Potansiyelleri ve Pozitif Keskin Dalgalar

Fibrilasyon potansiyelleri ve pozitif keskin dalgalar, inervasyonu bozulan bir kasta, otonom bir şekilde ateşlenen, tek bir kas lifinin aksiyon potansiyelleridir ve aktif denervasyonun elektrofizyolojik göstergeleridir. Nöropatik hastalıklarla (radikülopati, polinöropati, motor nöron hastalığı, vb.) ilişkilendirilseler de bazı kas hastalıklarında da (inflamatuvar myopatiler, distrofiler, vb.) görülebilirler (65,66) .

Fibrilasyon potansiyelleri, ritmik, 0.5-15 Hz hızında ateşleme eğilimi gösteren, trifazik görünümlü potansiyellerdir. Çok kronik durumlarda (6-12 ay süren) amplitüdü giderek küçülür(<10 μ V). Sesleri teneke çatıdaki yağmur damllarına benzer. Pozitif keskin dalgalar ise, ritmik, 0.5-15 Hz hızında ateşleyen, monofazik veya bifazik görünümlü potansiyellerdir. İğne elektrot hareketi ile tetiklenebilirler (63,66,67) .

Akut sinir yaralanmasından 3-5 hafta sonra görülmeye başlarlar ve bir kez ortaya çıktıktan sonra kas lifleri reinerve olana kadar veya kas lifi dejenere olana kadar görülmeye devam ederler (66) .



Şekil 2.3.2.1. A, fibrilasyon potansiyeli B, pozitif keskin dalga

2.3.2.2. Fasikülasyon potansiyelleri

Fasikülasyon potansiyelleri (FP), bir motor nöron veya onun aksonundan kaynaklanan, tek bir motor üniteye ait tüm kas liflerinin spontan aktivitesi olarak kabul edilirler. Morfolojik olarak tek bir MÜAP'a benzerler ve irregüler olarak 1-2 Hz gibi çok yavaş bir frekansta ateşlerler. Sesleri mısır patlaması gibidir. ALS'nin karakteristik klinik özelliği olsalar (5) da radikülopati, polinöropati, tetani, tirotoksikoz, tuzak nöropati gibi birçok patolojik durumda görülmekle birlikte sağlıklı bireylerde de görülebilir (65,66). Bu bağlamda, normal bireylerde gözlenen ile nörojenik durumlarda gözlenen FP'in morfolojik olarak ve ateşleme frekansına göre birbirinden farklı olması sebebiyle malign-benign fasikülasyon kavramı ortaya

çıkmıştır(68) . Benign fasikülasyonlar, basit bir morfolojiye sahip ve kararlı iken malign fasikülasyonlar, kompleks bir morfolojiye sahip ve kararsızdırlar. Bu amaçla, bu potansiyeller tek lif EMG (TLEMG) ile değerlendirildiklerinde reinerve motor ünitelerden kaynaklandıklarını gösteren artmış jitter saptanmıştır (69,70) . Kompleks FP, dörtten fazla fazı olan, amplitüdü artmış veya süresi uzamış MÜAP olarak tanımlanmıştır (5,53) . Mills ve ark.ın 2010 yılında yayınlanan ve benign FP ile ALS'de gözlenen FP'in morfolojik ve ateşleme özelliklerini inceledikleri bir çalışmada, FP'in amplitüd ve alanı arasında fark olmadığı, ALS'de gözlenen FP'in daha kısa süreli ve daha fazla dönüş sayısına sahip olduğunu belirtmişlerdir. Sonuç olarak, daha önceki çalışmalarda belirtilen (53) kompleks FP'in her iki durumda da görülebileceğini, potansiyellerin morfolojik özellikleri ile benign-malign ayrımı yapılamayacağını, en anlamlı belirtecin ateşleme hızı ve çift fasikülasyon görülmesi olduğunu belirtmişler ve ALS'de alt motor nöron tutulumu belirtileri arttıkça, fasikülasyon ateşleme hızının ve çift fasikülasyon görülme sıklığının giderek arttığını saptamışlardır (71) .



Şekil 2.3.2.2. MÜAP morfolojisine sahip fasikülasyon potansiyeli

2.3.2.3. Rekrütman paterni

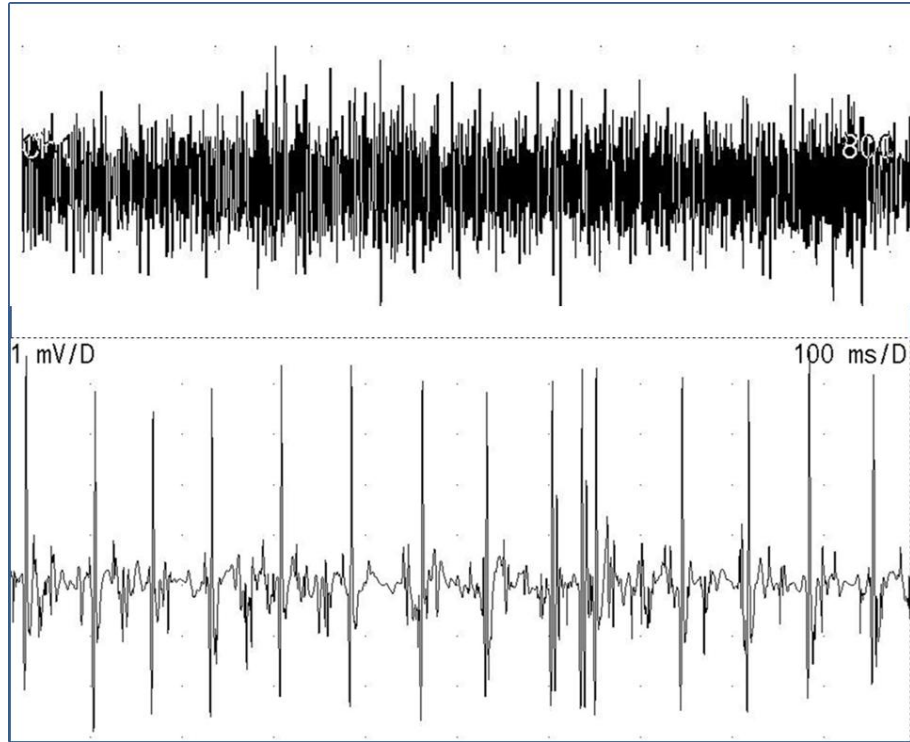
Rekrütman, bir kasın kasılma gücünü arttırdıkça motor ünitelerin sırayla katılması anlamına gelir (63). Kasılma sırasında kas gücü iki yolla artırılabilir: zaten ateşlenmekte olan motor üniteler ateşleme frekansını artırabilir veya yeni motor üniteler ateşlemeye başlayabilir (63,65,66). Kas gücü arttırıldıkça, ilk ateşlemeye başlayan motor ünite ateşleme frekansını artırır ve ikinci bir motor ünite de ateşlemeye başlar ve bu böyle devam eder. Ateşleme frekansının ateşleyen değişik motor ünite sayısına oranı 5:1'dir(65). Normalde bir motor ünite 5 Hz frekansında yarı-ritmik olarak ateşlemeye başlar. Kas gücü arttırıldıkça önce kendi ateşleme frekansı artar. 10 Hz frekansa ulaştığında ise yeni bir motor ünite kasılmaya katılır. Yeni katılan motor ünite de başlangıçta 5 Hz frekansında ateşler (63). İlk motor ünite ateşleme frekansı 15 Hz'e ulaştığında, ikinci motor ünite de ateşleme frekansını 10 Hz'e çıkarır ve 5 Hz frekansında üçüncü bir motor ünite katılır. Maksimum kontraksiyon sırasında birçok motor ünite aksiyon potansiyeli tek motor üniteler ayırtedilemeyecek şekilde üst üste biner ve normal interferans paternini oluştururlar (65) .

ALS'de gözlenen temel EMG bulgularından birisi, önboynuz motor nöron kaybından kaynaklanan rekrütman paterninde azalma/seyrelmedir. MÜAP'lerin sırayla katılım düzeni korunmuştur ancak artan kuvvetle katılan MÜAP sayısı azalmıştır. MÜAP'lerin ateşleme frekansı, mevcut az sayıdaki önboynuz motor nöron nedeniyle artmıştır. Hastalık ilerledikçe önboynuz motor nöron hücreleri kaybolur. Bir kası inerve eden bütün motor nöron hücreleri haraplanırsa istemli kası çabası sırasında hiç MÜAP görülmez. Bu aşamadan hemen önce 50 Hz frekansında ateşleyen tek bir MÜAP bulunabilir (64) .

Rekrütman paterninin değerlendirilmesi, denervasyonla giden kronik myopatilerin ALS/MNH'nı ayırımında önemlidir. ALS/MNH'nda azalmış rekrütman görülürken, myopatilerde normal veya tam tersine erken rekrütman paterni görülür (Şekil (65)).

Azalmış rekrütman paterniyle birlikte azalmış aktivasyon da ALS hastalarında görülebilir. Aktivasyon, mevcut motor ünitelerin daha hızlı ateşleyebilme

yeteneğidir ve santral bir süreçtir. ALS'de gözlenen ÜMN disfonksiyonu azalmış aktivasyon ile sonuçlanır. Sonuç olarak ALS'de gözlenen rekrütman paterni hem azalmış rekrütman hem de azalmış aktivasyonun bir sonucudur (65).



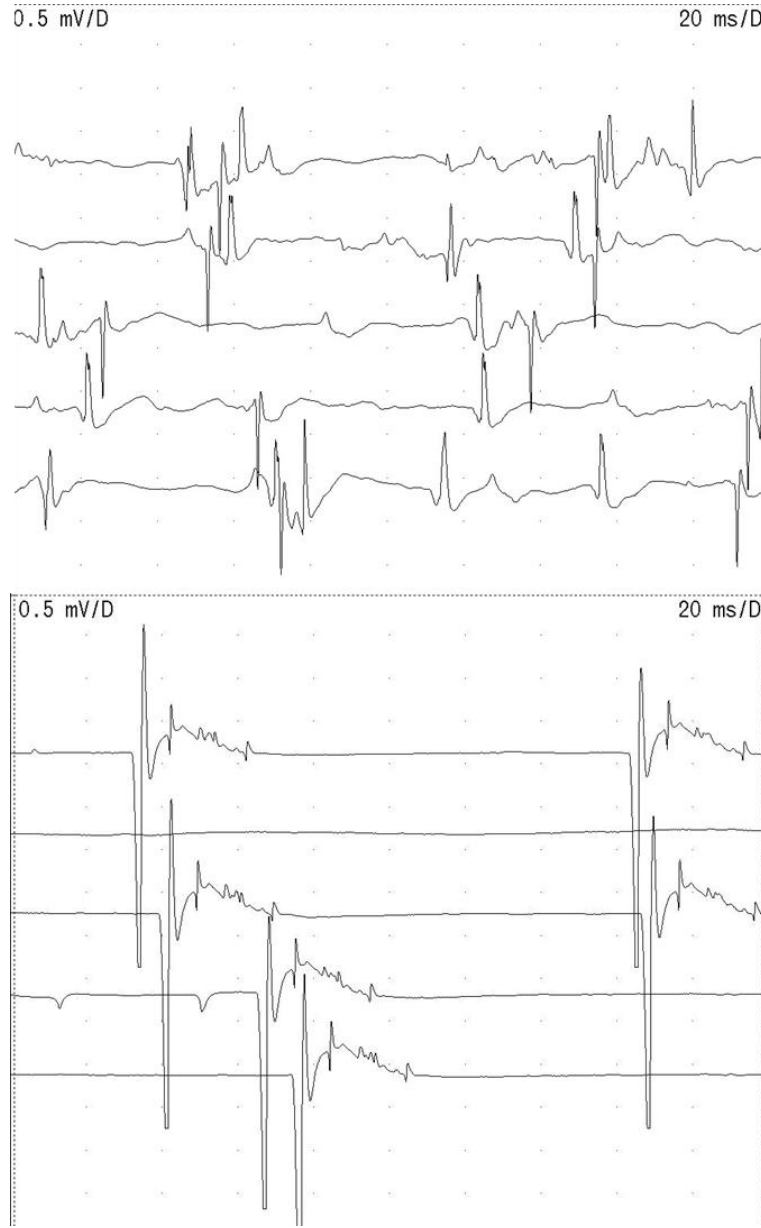
Şekil 2.3.2.3. A, Normal interferans paterni. B, Nöropatik patern. Nöropatik paternde, yüksek frekansta ateşleyen azalmış sayıda MÜAP'lerden oluşur.

2.3.2.4. Büyük MÜAP

ALS'de tahrip olan motor ünitelere ait denerve kas lifleri, geride kalan sağlam motor üniteler tarafından reinerve edilirler. Bunun sonucunda tek bir sağlam motor ünite çok sayıda kas lifini innerve etmiş olur ve kas lifi sayısı ile doğrudan ilişkili MÜAP amplitüdü artar. Reinervasyon sonucu sağlam motor ünitenin inervasyon alanı genişlemez fakat inceleme sırasında konsantrik iğne elektrot ucuna 0.5-1 mm yakınlıktaki aynı motor üniteye ait kas liflerinin sayısı arttığı için MÜAP amplitüdü artmıştır. MÜAP'ların ortalama süreleri de ileri derecede uzamıştır. Bu durum, innerve ettiği lif sayısı çoğalmış motor

ünitedeki kas liflerinin, temporal dispersiyonunun (zamansal dağılım) ve spatial sumasyonunun (yersel toplam) artmasına bağlı olarak, toplam kas lifi aktivitesini yansıtan MÜAP süresinde uzamaya yol açar.

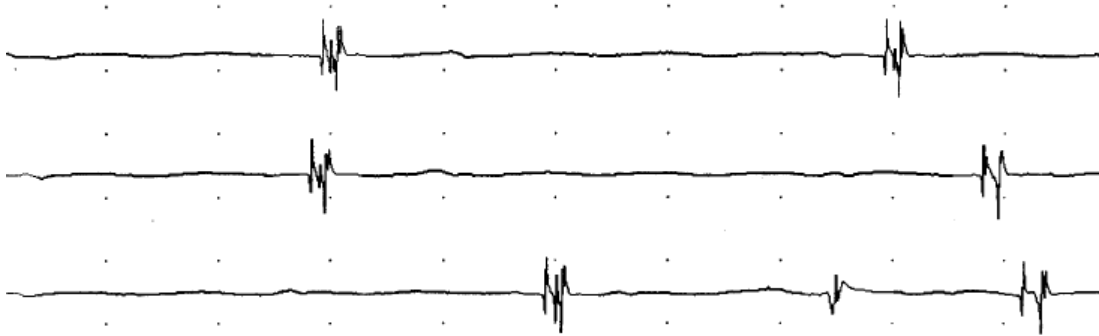
Yeni gelişen kollateral sinir liflerinin immatür oluşu sebebiyle motor nöronlar kendilerine ait kas liflerini farklı zamanlarda ve desenkronize olarak aktive eder. Bunun sonucunda polifazik ve geniş süreli MÜAP'lar ortaya çıkar (10).



Şekil 2.3.2.4. Üstte normal MÜAP, altta yüksek amplitüdü, uzun süreli, polifazik büyük MÜAP

2.3.2.5. Stabil olmayan MÜAP

Arka arkaya ateşlemeleri sırasında MÜAP'ler morfolojik olarak genellikle stabildirler. Bu stabiliteyi sağlayan, aksiyon potansiyeli her oluştuğunda nöromüsküler kavşaktaki (NMK) ve kas liflerindeki normal iletimdir. Bu iletim bozulursa stabil olmayan MÜAP'ler ortaya çıkar. MÜAP'ler arasında hem amplitüd hem de faz sayısı açısından fark vardır. Stabil olmayan MÜAP'ler, bir motor üniteye ait bazı kas lifleri bireysel olarak bloke olduğunda veya aksiyon potansiyeli kas liflerine değişken aralıklarla ulaştığında oluşur. Bu durum, denervasyon-reinervasyon ile seyreden her hastalıkta görülebilirler. Erken reinervasyon süreci sırasında, yeni oluşan immatür NMK'lar normal iletimi gerçekleştiremez. Sonuç, şekil 2.3.2.5'te görüldüğü gibi motor ünitedeki bazı kas liflerinin son plak iletiminde değişkenlik veya iletimin aralıklı kesintiye uğramasıdır (65).



Şekil 2.3.2.5 Stabil olmayan MÜAP

atımdan atıma amplitüdü veya faz sayısı değişen MÜAP'ler. Bu MÜAP'ler primer NMK hastalıkları ve yeni veya immatür NMK ile ilişkili hastalıklarda özellikle erken reinervasyonda görülür. Değişkenlik gösteren faz ana MÜAP'e eklenen erken reinerve olmuş kas lifini yansıtmaktadır. (ref. 65'den alınmıştır)

2.4. KRANİAL VE TORAKAL KASLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Spesifik kasların iğne EMG ile değerlendirilmesinin ALS için özel bir önemi vardır. Böylece tutulumun anatomik dağılımının belirlenmesiyle, büyük bir güvenilirlikle hastaya ALS tanısı koyulabilir. ALS tanısı koyabilmek için, vücut dört bölgeye bölünür: kranial, servikal, torasik ve lumbosakral ve bu

dört bölgeden ikisinin tutulumunun gösterilmesi ile tanı konabilir (5). Teknik olarak hastaya rahatsızlık vermesi sebebiyle incelenecek kasların dikkatli seçilmesi gerekmektedir. Örneğin, paraspinal kaslarda gözlenen anormallikler, lezyonun ventral kök bölgesi kadar proksimalde olduğunu gösterir. Ancak servikal ve lumbal paraspinal kaslarda gözlenen anormallikler, ALS ile benzer yaşlarda sık rastlanan dejeneratif disk hastalıklarında da sık görüldüğü için yanıltıcı olabilir (72). Yamada ve ark.nın, 63 ALS hastasında yaptığı bir çalışmada, hastaların %48'inde servikal spondiloz, %13'ünde lumbal spondiloz saptanmıştır (73). Yoshor ve ark. 1131 ALS hastasında yaptığı bir çalışmada ise, hastaların %4.2'si semptomları başladıktan sonra spinal cerrahi geçirmiştir. Cerrahi geçirenlerin %56'sı servikal, %42'si lumbal ve %2'si torakal spinal düzeydedir (74). Bu durumlar göz önünde bulundurulduğunda, torasik paraspinal EMG, iki sebepten dolayı kullanışlı bir teknik olarak ortaya çıkmaktadır. Birincisi, torasik ön boynuz motor nöron veya motor köklerinin tutulumunun klinik olarak fark edilmesi çok zordur. EMG torasik bölgedeki AMN tutulumunun klinik bulgular olmadan gösterilmesine olanak sunar (75). İkincisi ise, spondilozisin torasik vertebral segmentleri servikal ve lumbosakral segmentlere göre daha az sıklıkta etkilemesidir. Bu sebeple, EMG'de saptanan torakal paraspinal kas anormallikleri ALS tanısında yüksek spesifite sunmaktadır. İncelemenin özellikle T7-T10 paraspinal segmentler arasında en az 3 segmentte yapılması en faydalı bilgiyi sağlamaktadır (76). Alternatif olarak T8-T12 köklerinden innerve olan rektus abdominis kasının üst parçası da incelemede kullanılabilir (72).

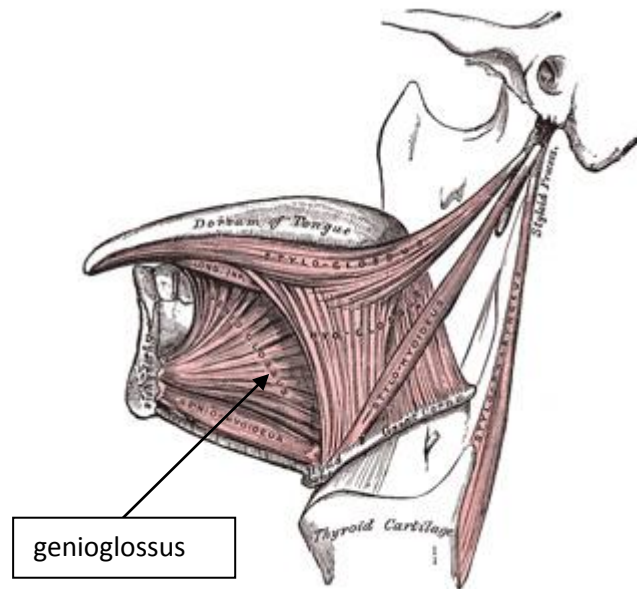
Torakal paraspinal kaslarda olduğu gibi kranial kasların değerlendirilmesi de benzer sebeplerden dolayı ALS tanısında büyük önem taşır. EMG, aynı zamanda klinik olarak bulber semptomları olmayan hastalarda da subklinik tutulumu göstermekte oldukça faydalıdır (77). Finsterer ve ark. yaptığı bir çalışmada klinik olarak bulber semptomu olmayan ALS hastalarının %57'sinde subklinik AMN tutulumu gösterilmiştir (18). İncelemede en sık tercih edilen kranial kaslar; genioglossus (dil kası), masseter, fasial kaslar (frontalis, mentalis), trapezius veya

sternokleidomastoid kaslarıdır (19,78). EMG'de kraniobulber kaslarda en sık görülen anomali azalmış rekrütman patenidir (79).

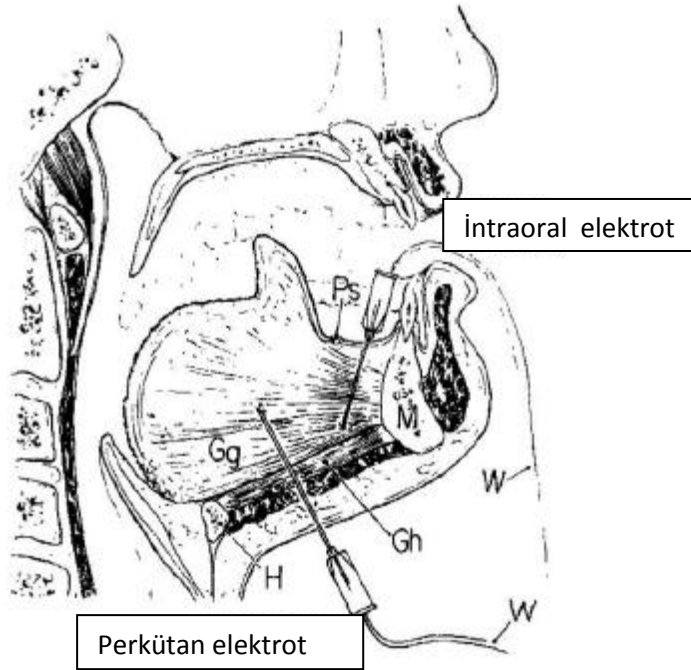
2.5. GENİOGLOSSUS KASI

Dilin ekstrensek kaslarından biri olan genioglossus kası, şekil 2.5.1'de görüldüğü üzere, tepesi, orijini olan mandibulaya, tabanı, insersiyosu olan dil ve hyoid kemiğe bakan düz üçgen şeklinde bir kastır. Küçük bir tendonla simfisis mentinin iç yüzeyindeki mental çıkıntıdan başlar, buradan yelpaze şeklinde yayılır (80,81). 12. kranial sinir olan hipoglossal sinir tarafından innerve edilir (81). Dili dışarı çıkarmakla ve aşağı bastırmakla görevlidir (82).

Genioglossusun ilk EMG kayıtları, Sauerland ve Mitchell tarafından 1970 yılında yapılmış (83) ve normal kişilerin genioglossusunda uyanırken olan, ritmik inspiratuar aktiviteyi saptamışlardır (20,84). Şekil 2.5.2'de görüldüğü üzere, genioglossus EMG'si 2 şekilde yapılabilir: intraoral ve perkütan yol. İntraoral incelemede, dil dışarı çıkarılıp gazlı bezle kökünden tutulduktan sonra iğne elektrot dilin alt yan tarafından yerleştirilir. Perkütan incelemede ise, iğne mandibulanın altından orta hattın hemen lateraline yerleştirilir (65,85).



Şekil 2.5.1 Dilin ekstrensek kasları, genioglossus (Ref. 81'den alınmıştır)



Şekil 2.5.2. Genioglossus intraoral ve perkütan inceleme teknikleri

(Ref. 85'ten alınmıştır) Kısaltmalar, Gh: geniohyoid, Gg: Genioglossus, H: hyoid kemik, M: mandibula, Ps: plika sublingualis

2.5.1. MNH'ndaki Önemi

ALS'de yapılan klinik ve patolojik çalışmalar hipoglossal motor nöronların diğer alt kranial motor nöronlara kıyasla daha çok tercih edildiğini ve daha erken dönemde tutulduğunu göstermiştir (17).

ALS'de gözlenen bulber kas zayıflığı, dil kaslarında dudak ve çene kaslarından daha belirgindir. Bunun sebebi, tam olarak bilinmemekle birlikte, dilin primer motor kortekste daha geniş temsil alanı olmasına ve anterograd dejenerasyona bağlı olabileceği öne sürülmüştür. Ayrıca, dil kas gücünün objektif olarak ölçüldüğü bir prognostifikasyon çalışmasında, dil kas gücünün yaşam süresi üzerinde bağımsız prognostik bir faktör olduğu gösterilmiştir (86).

Preston ve ark., ALS hastalarında kranial kasların birbirlerine göre üstünlüklerini incelemek üzere yaptıkları bir çalışmada, EMG'de saptanan anormalliklerin en sık genioglossus kasında görülmesi sebebiyle tüm şüpheli MNH/ALS hastalarında genioglossus kasının incelenmesini önermişlerdir (78). Benzer şekilde Cappellari ve ark., 34 ALS hastasında, bölgesel

tutulunun önemini belirlemek amacıyla yaptığı bir çalışmada, kraniobulber bölgede fasial, genioglossus ve masseter kaslarını incelemiş ve hem aktif denervasyon bulgularının hem de kronik denervasyon-reinervasyon bulgularının genioglossusda diğer bulber kaslardan daha fazla olduğunu saptamışlardır (79).

EMG'de kranial kaslarda en sık görülen anormallik reinervasyon bulgularıdır. ALS'nin erken döneminde, kompensatuar reinervasyon sebebiyle, aktif denervasyonun eşlik etmediği reinerve MÜAP'ler görülebileceği, denervasyon devam ettikçe kompensatuar mekanizmaların yetersiz kalacağı ve aktif denervasyon bulgularının eklenebileceği düşünülmüştür (78).

Tankişi ve ark., ALS hastalarında bulber kaslardaki spontan aktiviteyi inceledikleri bir çalışmada, dil EMG'sinin bulber başlangıçlı hastalarda olduğu kadar ekstremitte başlangıçlı hastalarda da klinik ve subklinik kraniobulber tutulumu göstermede değerli bir metot olduğunu göstermişlerdir (87).

2.5.2. Değerlendirmede Karşılaşılan Güçlükler

Genioglossus EMG'si, ALS'de bulber tutulumu göstermek için klinik uygulamada sıklıkla kullanılır. Bununla beraber, spontan aktiviteyi değerlendirmek, kasta sıklıkla gevşeme sağlanamadığı için zor olmaktadır (18,19). Masahiro Sonoo ve ark.nın bulber kasların ALS tanısındaki kullanılabilirliğini inceledikleri bir çalışmada, genioglossusda gözlenen tam gevşeme %6 iken parsiyel gevşeme hastaların sadece yarısında gözlenmiştir. Ayrıca, spontan aktivite hastaların sadece %9'unda saptanmıştır (19). Dilde spontan aktivitenin az saptanmasının, genioglossustaki gevşeme zorluğuyla ilişkili olduğu kadar kranial kaslardaki MÜAP'lerin küçük olması sebebiyle boyut ve konfigürasyon olarak, fibrilasyon ve fasikülasyon potansiyellerine benzerlik göstermesi ile ilişkili olduğu da düşünülmektedir (18,77,88) .

Genioglossus kasının, sağlıklı bireylerde gözlenen, solunumla ilişkili ritmik aktiviteleri de yine EMG sırasında spontan aktivite değerlendirilmesinde güçlük yaratmaktadır (20) .

2.6. TEK LİF EMG

Tek lif EMG tekniği, ilk olarak 1960'larda Erik Stalberg ve Jan Ekstedt tarafından, kas güçsüzlüğünü araştırmak için tek kas lifinden aksiyon potansiyellerini kaydetmek ve tanımlamak amacıyla geliştirilmiştir. Aynı motor üniteye ait farklı iki kas lifinden aksiyon potansiyelleri kaydedilecek olursa, ardışık deşarjları sırasında bu potansiyel çiftleri arasındaki sürenin motor ünitenin bir ateşlemesinden diğerine zaman aralığı açısından küçük değişkenlikler gösterdiği saptanır. Bu potansiyeller arası zaman aralığındaki (interpotansiyel interval) değişkenliğe 'jitter' denir. Jitterin temel nedeninin, iki komşu motor son plaktaki sinaptik gecikmedeki değişkenlik olabileceği düşünölmektedir (89). Bu sebeple, jitter temel olarak, nöromüsköler kavşaktaki iletimin güvenlik faktörünün duyarlı bir ölçümüdür (12).

Nöromüsköler iletim aksarsa, son plak potansiyelinin eşik değere ulaşması için geçen süre uzar, bu da ateşlenen kas liflerinin aksiyon potansiyelleri arasında, süre açısından, normalden fazla bir değişkenlikle sonuçlanarak jitter artar. Eğer uzama yeterince fazlaysa, kas lifinde aksiyon potansiyeli oluşamaz ve blok oluşur. Blok, klinikte kas güçsüzlüğü olarak karşımıza çıkar. Teklif EMG, aynı motor üniteye ait kas liflerinin birbirine göre bir ateşlemeden diğerine olan değişkenliğini ölçmek ve kas liflerindeki blok ve uzamış jitteri saptamak için kullanılır (65). Myastenia gravis gibi nöromüsköler iletim bozukluğu olan hastalıklarda, klinik olarak normal olan kaslarda da jitter artmış saptanabilir. Nöromüsköler kavşak patolojilerini değerlendirmekte kullanılan bir diğer yöntem olan ardışık sinir uyarımında ise klinik olarak normal kaslarda dekrement gözlenmez. Bu sebeple, nöromüsköler kavşak patolojilerinde en duyarlı yöntem tek lif EMG'dir (90) .

Birçok modern EMG cihazı, tek lif EMG uygulaması ve analizi için yazılım programına sahiptir (91). Tek lif EMG çalışması için, tek kas lifinin aksiyon potansiyelini seçici olarak tanımlamak ve kaydetmek için özel olarak imal edilmiş tek lif EMG elektrotları kullanılır. Tekniğin seçici olması, elektrotun yan yüzünde, ucundan 3 mm aşağıda 25 mikrometre boyutundaki küçük kayıtlama yüzeyine bağlıdır. Elektrotla sinyal kaynağı arasındaki mesafe artınca bu yüzeyden kaydedilen aksiyon potansiyelinin amplitüdü

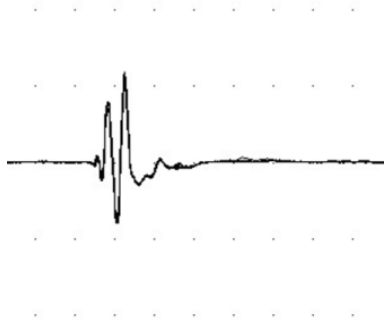
hızla düşer, böylece uzaktaki aksiyon potansiyelleri yakındakilerden çok daha küçük olurlar. Kayıtlamanın seçiciliği, yüksek-geçirir filtre ayarı 500 Hz'e ayarlanarak artırılabilir. Uzaktaki kas liflerinden kaydedilen aksiyon potansiyelleri, yakındaki kas liflerinden kaydedilen aksiyon potansiyellerinden daha fazla düşük-frekanslı komponent içerirler. Uzaktaki kas liflerinin düşük frekanslı komponentlerinin filtrelenmesi, kaydın daha da selektif olmasını sağlar (12,65). Kaydedilen aksiyon potansiyellerinin, amplitüdü 200 mikrovolttan büyük, yükselme zamanı ("rising time") 300 mikrosaniyeden daha küçük olmalıdır. Değerlendirme için kasın farklı 3-4 bölgesinden yaklaşık 20 potansiyel çifti (12) ve ortalama jitter ölçümü için her potansiyel çiftinden 50-100 ardışık deşarj kaydedilmelidir (92).

Tek lif EMG teknik olarak, uyarılmış ve istemli kası olmak üzere iki şekilde yapılabilir. Birçok elektrofizyolog, istemli kası sırasında tek lif EMG yapmayı tercih ederken, uyarılmış tek lif EMG, sabit istemli kası yapamayan kişilerde, daha çok çocuklarda, koopere olamayan, komadaki ve tremoru olan hastalarda kullanışlıdır. Uyarılmış tek lif EMG'de motor sinirin bir dalı monopolar iğne elektrotla uyarılır ve tek lif EMG elektrotu veya konsantrik iğne elektrot ile kayıt yapılır. Uyarı frekansı kasta hafif bir seyirme olacak şekilde 2-10 Hz arasında ayarlanır (11,12).

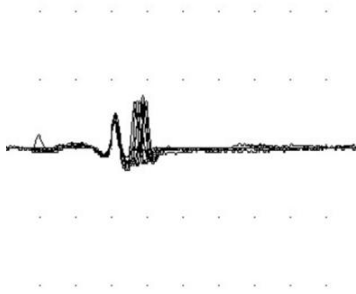
Jitter analizi, tetik potansiyel ile zamansal olarak kilitlenmiş (time-locked) , ikinci kas lifi aksiyon potansiyeli arasındaki interpotansiyel interval (İPİ) farkları hesaplanarak yapılır. Bulunan değer ortalama ardışık fark (mean consecutive difference-MCD) olarak ifade edilir. Birçok modern EMG cihazı MCD değerini otomatik olarak hesaplayabilen programlara sahiptirler (11,12, 92,93). Bir potansiyel çiftine ait "**bireysel MCD**" şu formülle hesaplanır:

$$MCD: (\dot{I}P\dot{I}_1 - \dot{I}P\dot{I}_2) + (\dot{I}P\dot{I}_2 - \dot{I}P\dot{I}_3) + (\dot{I}P\dot{I}_{n-1} - \dot{I}P\dot{I}_n) / n-1$$

Çalışma sırasında elde edilen tüm potansiyel çiftlerine ait bireysel MCD değerlerinin ortalamasının alınması ile de tek bir "**ortalama MCD**" değeri hesaplanır. Değerlendirmeler hem bireysel hem de ortalama MCD göz önüne alınarak yapılır ve normal değerler ile karşılaştırılır.



Şekil 2.6.1. Normal jitter

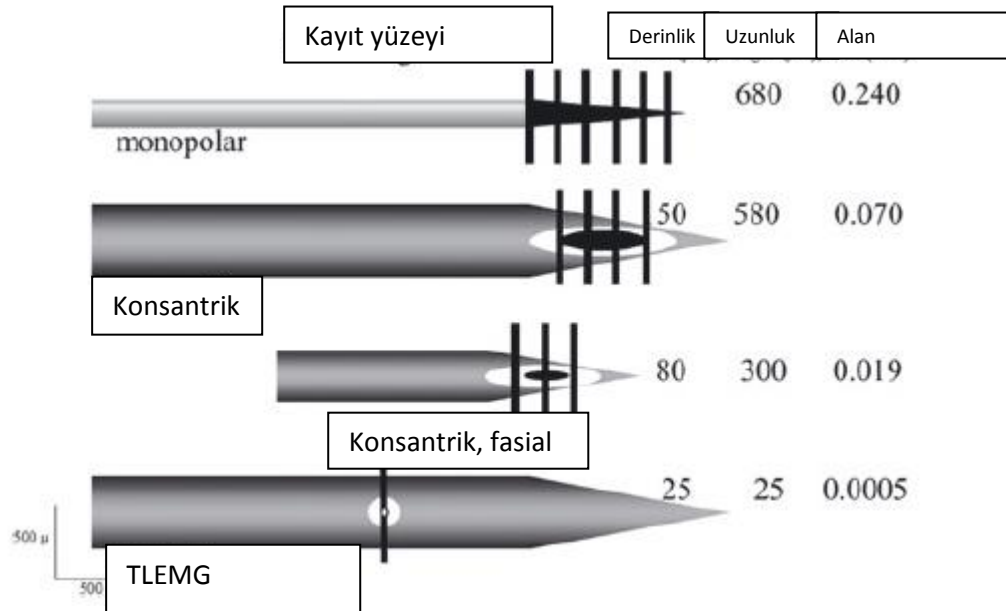


Şekil 2.6.2. Artmış jitter

2.6.1 Konsantrik İğne Elektrot ile Tek Lif EMG

Tek lif EMG tekniği, tek tek kas liflerinden aksiyon potansiyellerinin tanımlanmasına izin veren, yüksek seçicilik esasına dayanır. Bu seçicilik, bu teknik için özel olarak geliştirilmiş tek lif elektrotunun, 25 mikrometre çapındaki küçük kayıtlama alanı sayesinde gerçekleştirilir (12). Buna karşın, tek lif elektrotunun birtakım dezavantajları mevcuttur. Bunlar; satın alma maliyetinin yüksek olması, elektrotların her kullanımdan sonra sterilize edilmek zorunda olması, çalışmanın doğasının zaman alıcı ve teknik olarak zor olması ve prion hastalığı gibi bulaşıcı hastalıkların geçişine neden olmasıdır (13). Bunun sonucu olarak, son yıllarda tek lif EMG çalışmalarında daha ucuz olma ve tek kullanım gibi özellikleri olan konsantrik iğne elektrot, monopolar iğne elektrot ve fasiyal iğne elektrot gibi başka elektrotlar kullanılmaya başlanmıştır (14-16).

Şekil 2.6.1.1'de görüldüğü gibi kullanılan elektrotların temel özelliği kayıtlama yüzeylerinin birbirinden farklı olmasıdır. Tek lif elektrotunun 0.0005 mm^2 'lik kayıtlama yüzeyine karşılık, fasial elektrotun kayıtlama yüzeyi 0.0019 mm^2 , konsantrik iğne elektrotun kayıtlama yüzeyi 0.070 mm^2 , monopolar iğne elektrotun kayıtlama yüzeyi ise 0.240 mm^2 'dir. Monopolar elektrot, her ne kadar jitter ölçümünde kullanılmış olsa da, tek lif EMG çalışmaları için, çok geniş kayıt yüzeyi olması ve referans elektrotun aktif elektrot ucundan uzak olmasına bağlı olarak uzaktan gelen aktiviteleri baskılamakta yetersiz olması sebebiyle önerilmemektedir (94). Şekil 2.6.1.1'de görüldüğü gibi, tek lif elektrotun kayıtlama yüzeyi tek bir kas lifi ile yakın temas halinde ve bir veya iki kas lifi ise elektrotun kapsama alanında bulunmakta iken, fasial elektrot üç kas lifine yakın ve başka üç veya beş kas lifi ise elektrotun kapsama alanında bulunmaktadır. Konvansiyonel konsantrik elektrot ise dört kas lifine yakın ve beş veya on kas lifi ise elektrotun kapsama alanı içerisinde. Monopolar elektrotun kayıtlama alanında ise çok daha fazla sayıda lif bulunmaktadır (94).



Şekil 2.6.1.1. EMG elektrotları

Kayıtlama yüzey ölçüleri ile monopolar, konsantrik, tek lif ve fasiyal konsantrik elektrot. Elektrot kayıtlama yüzeyi ile direkt temas halinde bulunan kas lifi sayıları (Ref. 88'den alınmıştır)

Konsantrik iğne elektrotlar, ucuz olması, tek kullanımlık ve her zaman kullanıma hazır olması ve hasta tarafından daha iyi tolere edilebilmesi (13) gibi avantajları nedeniyle çalışmalarda ilgi odağı haline gelmiştir (95-99).

İstemli kası sırasındaki nöromüsküler jitter analizinde, aynı motor üniteye ait en az iki adet tek lif aksiyon potansiyeli bulunmalıdır. Daha çok potansiyelin kaydedilmesi, potansiyel çiftlerini bulmayı kolaylaştırır. Aynı motor üniteye ait daha fazla potansiyel kaydetmenin bir yolu, kayıtlama alanını artırmaktır. Bu açıdan, tek lif elektrotundan daha geniş bir kayıtlama alanına sahip olan konsantrik iğne elektrot bir avantaj sunmaktadır. Ancak, tek lif elektrotunda kullanılan filtre ayarları (500 Hz-10kHz) konsantrik iğne elektrotu için kullanılırsa, birçok potansiyel tek lif elektrotunda kaydedildiğinden daha geniş görünür ve geniş kayıtlama alanı nedeniyle üst üste binme çok daha sık görülür. Yüksek geçiren filtre ayarı 500 Hz den 2kHz'e artırılırsa, yakındaki kas liflerinde olduğu gibi uzaktaki kas liflerinin aksiyon potansiyellerinin alçak frekanslı komponentlerinin katkısı da azaltılabilir. Böylece konsantrik iğne elektrot ile kaydedilen potansiyeller tek lif elektrot ile kaydedilenlere benzerler. Ertaş ve ark. yaptığı bir çalışmada, konsantrik iğne elektrot ile bir kayıtlama alanından bir motor üniteye ait maksimum dört potansiyel kaydedilirken tek lif elektrotu ile maksimum üç potansiyel kaydedilmiştir. Bu avantajlarına karşın, konsantrik iğne elektrotun nöromüsküler jitter analizinde kullanımında bileşik potansiyellerin çok sık oluşması gibi kısıtlamaları da vardır. Bu kısıtlama, bileşik potansiyeller jitter analizinden çıkarılarak büyük ölçüde ortadan kaldırılabilir (96).

Sonuç olarak, nöromüsküler jitter analizi için konsantrik iğne elektrotu kullanmak, fazla sayıda potansiyel kaydedebilmesi, daha ucuz olması, tek kullanımlık olması ve patoloji saptamadaki duyarlılığının tek lif elektrotuna benzer olması sebebiyle tek lif elektrotuna alternatif olabilir (96).

2.6.2. Normal Değerler

Tablo 2.6.2'de görüldüğü gibi, çok merkezli bir çalışma sonucunda tek lif elektrotu ile birçok kas için normal referans değerler belirlenmiştir (100,101).

Tablo 2.6.2. Tek lif elektrotu için yaşa göre referans ortalama MCD ve tek lif çifti için normal değerler (Ref. 101'den alınmıştır)

Jitter değerleri(mikrosaniye) : ortalama MCD için %95 güvenilirlik limiti/ tek lif çifti için %95 güvenilirlik limiti									
Muscle	10 yr	20 yr	30 yr	40 yr	50 yr	60 yr	70 yr	80 yr	90 yr
Frontalis	33.6/49.7	33.9/50.1	34.4/51.3	35.5/53.5	37.3/57.5	40.0/63.9	43.8/74.1		
Obicularis oculi	39.8/54.6	39.8/54.7	40.0/54.7	40.4/54.8	40.9/55.0	41.8/55.3	43.0/55.8		
Obicularis oris	34.7/52.5	34.7/52.7	34.9/53.2	35.3/54.1	36.0/55.7	37.0/58.2	38.3/61.8	40.2/67.0	42.5/74.2
Tongue	32.8/48.6	33.0/49.0	33.6/50.2	34.8/52.5	36.8/56.3	39.8/62.0	44.0/70.0		
Stern cleido mas	29.1/45.4	29.3/45.8	29.8/46.8	30.8/48.8	32.5/52.4	34.9/58.2	38.4/62.3		
Deltoid	32.9/44.4	32.9/44.5	32.9/44.5	32.9/44.6	33.0/44.8	33.0/45.1	33.1/45.6	33.2/46.1	33.3/46.9
Biceps	29.5/45.2	29.6/45.2	29.6/45.4	29.8/45.7	30.1/46.2	30.5/46.9	31.0/48.0		
Ext dig comm	34.9/50.0	34.9/50.1	35.1/50.5	35.4/51.3	35.9/52.5	36.6/54.4	37.7/57.2	39.1/61.1	40.9/66.5
Abd digiti V	44.4/63.5	44.7/64.0	45.2/65.5	46.4/68.6	48.2/73.9	51.0/82.7	54.8/96.6		
Quadiceps	35.9/47.9	36.0/48.0	36.5/48.2	37.5/48.5	39.0/49.1	41.3/50.0	44.6/51.2		
Ant tibialis	49.4/80.0	49.3/79.8	49.2/79.3	48.9/78.3	48.5/76.8	47.9/74.5	47.0/71.4	45.8/67.5	44.3/62.9

Çalışma aşağıdaki kriterler karşılanırsa anormal olarak değerlendirilir:

- Ortalama MCD normal değerlerin üst sınırını aşarsa
- Çiftlerin %10'dan fazlasında bireysel MCD-jitter artmış ise(20 potansiyel çiftinden ikisinde)

Sağlıklı bireylerde, konsantrik iğne elektrot için referans değerleri araştıran az sayıda çalışma yayınlanmıştır (96-98). Bu referans değerleri birbirinden farklı olmalarının yanı sıra tek lif elektrotu için belirlenen referans değerlerden de bir miktar farklılık göstermektedir. Bu farklılık, farklı elektrot kullanımı, kullanılan materyalin boyutu, farklı analiz metotlarına bağlı olabilir(16). Tek lif elektrotu ile konsantrik iğne elektrotun aynı kastaki jitter değerlerini karşılaştıran bir çalışmada ise (96), 10 sağlıklı bireyde jitter değerleri benzer bulunmuştur.

Konsantrik iğne elektrotla tek lif EMG çalışmasında referans değerleri belirlemek için, yeterli ve çok merkezli çalışma olmaması sebebiyle, her laboratuvar, her kas için referans değerini kendi belirlemelidir.

2.6.3. Kullanım Alanları

Tek lif EMG, motor ünite mikrofizyolojisini çalışmak için tasarlanmış bir metottur(94) . Bu nedenle, kas lifi membran çalışmaları (yayılm hızı ve hız iyileşme fonksiyonu), motor son plak çalışmaları (nöromüsküler iletimin

güvenlik sınırı; jitter ve blok) , motor ünite içinde kas liflerinin organizasyonu(lif yoğunluğu), tek aksonda iletim hızı, F-cevabı, tek motor ünite düzeyinde refleksler ve kortikal stimülasyondan sonra santral sinir sisteminde iletim çalışmalarında kullanılabilir (93).

Tek lif EMG'nin en önemli klinik rolü, myastenia gravis gibi nöromusküler kavşak hastalıklarının tanı ve takibinde görülmektedir. Kazanılmış myastenia gravis (MG)'de, serolojik ve elektrofizyolojik testlerin duyarlılığının incelendiği bir çalışmada, 503 MG hastasının, timektomi ve immünsüpresan tedavi öncesinde, tek lif EMG, ardışık sinir uyarımı ve asetilkolin reseptör antikoru titreleri karşılaştırılmıştır. Jitter öncelikle ekstansör digitorum komunis (EDC) kasından ölçülmüş, eğer normal ise frontalis kası gibi bir yüz kasında tekrar ölçülmüştür. Ardışık sinir uyarımı el kasından yapılmış, normale trapeziustan tekrar yapılmıştır. Tek lif EMG'de, incelenecek kas kuvvetsizlik dağılımına göre seçildiğinde, hastaların %99'unda, herhangi bir kasta artmış jitter saptanmıştır (9) . Kuvvetsiz bir kasta jitter artışı yok ise, tanının myastenia gravis olamayacağı düşünülür. Duyarlılığı bu kadar yüksek olmasına karşın, özgül bir test olmadığını belirtmek gerekir. Çünkü, nöropatik ve myopatik hastalık larda da tek lif EMG anormal olabilir (65) .

Tek lif EMG'nin bir diğer kullanım alanı reinervasyon sürecinin değerlendirilmesidir. Bir kasta reinervasyon, 2 yolla gerçekleşir. Birinci yol, özellikle travma veya sinir kesilerinden sonra gözlenen, hasarlanmış akson terminalinden rejenerasyondur. İkinci yol ise, daha çok parsiyel denervasyon durumlarında gözlenen, denerve kas liflerinin sağlam kalan motor aksonlardan kollateral filizlenmeler ile reinervasyonudur. Her iki durum da, yeni motor son plak oluşumuna ve motor üniteye kas liflerinin mekansal yeniden modellenmesine yol açar. Sonuç olarak, her bir motor ünite başına düşen kas lifi sayısı artar. Bu durum histokimyasal preparatlarda tip gruplanması şeklinde görülürken, tek lif EMG incelemesinde lif yoğunluğunda artış, aynı motor üniteye ait daha fazla sayıda potansiyelin zaman kilitli olarak aynı anda kaydedilmesi, şeklinde izlenir. Yine reinervasyonun erken evrelerinde, motor son plaklar henüz matürasyonunu tamamlamadığı için tek

lif EMG incelemesinde MCD-jitterde artış ve blok görülebilir (11). Aksonal nöropati ve motor nöron hastalığı gibi, akson kaybının ve reinervasyonun görüldüğü durumlarda tek lif EMG'de jitterdeki bu artış saptanabilir (12). Jitter artışı, immatür terminal motor aksonlardaki anormal-güvenilmez iletimi, dejenere olmuş veya immatür motor son plak iletimini ve eşik efastik iletimi yansıtır.

Tek lif EMG, sonuçları tek başına hiçbir hastalık için özgül olmasa da, saptanan parametrelerdeki değişik derecedeki bozukluk, bozukluğun değişik kaslardaki dağılımı ve bunların kombinasyonunun klinik tablo ve diğer tetkikler ile korrelasyon göstermesi durumunda doğru tanıda sıklıkla yardımcı bir tekniktir (12) .

6.2.4. MNH'nda TLEMG'nin Yeri

MNH'nın özellikle spinal müsküler atrofi gibi yavaş ilerleyen tiplerinde, büyük motor üniteler oluşmasına sebep olan, zengin kollateral ağları oluşturacak yeteri kadar süre olduğundan lif yoğunluğu artmıştır. ALS gibi, daha hızlı süreçlerde, etkin kollateral filizlenme henüz gerçekleşmeden reinerve olan motor ünite ölmektedir ya da reinerve olan motor nöron hasta olduğu için desteklenen yeni filizler yetersiz olmaktadır. Bu durumda, devam eden denervasyon-reinervasyon sonucu, matür motor son plak oluşturacak yeteri kadar süre olmaması sebebiyle artmış jitter ve blok daha sık görülür (11). Lif yoğunluğu, sinir yaralanmasından sonra 3-4 hafta içinde, kas biyopsisi ve konvansiyonel iğne EMG'de reinervasyon bulguları görülmeden çok önce artar. Bu nedenle, artmış jitter, reinervasyonun en erken ve diğer rutin incelemelerde fark edilemeyen belirtisidir (12) .

MNH'nda, konvansiyonel EMG'de hiçbir bulgu yokken kasların %70'inde, jitter ve lif yoğunluğu artışı görülür. Bu gözlemler, diğer EMG teknikleri ve kas biyopsisi bulguları normalken, motor ünite anomalilerini göstermede tek lif EMG'nin klinik değeri olabileceğini göstermiştir (9) .

78 ALS hastasında EDC kasından yapılan tek lif EMG çalışmasında (102), tüm hastalarda tek lif EMG anormal bulunmuştur. Kesin ve olası ALS hastalarında, jitter artışı ve blok sıklığına, mümkün ve şüpheli ALS

olgularından daha sık rastlanmıştır. Bu sebeple, artmış jitter ve blokun hastalığın ciddiyeti ile ilişkili olabileceği ve tek lif EMG'nin kesin ve olası ALS tanısında en duyarlı test olduğu düşünülmüştür.

ALS, ALS ve servikal spondiloz (ALS+SS) ve servikal spondilozu olan 3 ayrı grupta EDC kasından yapılan tek lif EMG çalışmasında, ALS ve ALS+SS grubu ile servikal spondiloz grubu arasında jitter artışı, lif yoğunluğu, blok açısından, ALS'deki progresif denervasyon-reinervasyona sekonder immatür motor son plak ve bozulmuş nöromüsküler iletimi telkin eder şekilde, anlamlı fark bulunmuştur. Buradan yola çıkarak, tek lif EMG'nin ALS'nin ayırıcı tanısına yardımcı olabilecek bir test olabileceğini önerilmiştir (103) .

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmada, KA-130004 karar numarası ile Hacettepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınan onay sonrasında, araştırma protokolümüze uygun şekilde, Mart 2013-Mayıs 2013 tarihleri arasında MNH ön tanısı ile Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (HÜTF) EMG laboratuvarına başvuran erişkin hastalar prospektif olarak incelenmiştir.

3.1. HASTALARIN SEÇİMİ VE ÇALIŞMA DESENİ

Bu çalışmaya, Mart 2013- Mayıs 2013 tarihleri arasında MNH ön tanısı ile art arda HÜTF EMG laboratuvarına başvuran ve çalışmaya katılmayı onaylayan erişkin gönüllüler dahil edildi. Bu kişilerden,

- 1) elektrofizyoloji laboratuvarına MNH ön tanısı ile başvuran ve klinik ve elektrofizyolojik olarak MNH dışlanan 22 gönüllüden kontrol grubu,
- 2) klinik ve/veya elektrofizyolojik özellikleriyle alt motor nöron tutulumu doğrulanmış ALS/MNH olan 21 hastadan ise hasta grubu oluşturuldu.

Çalışmaya, nöromüsküler kavşak hastalığı olanlar dahil edilmedi.

Kontrol grubunda gerçekleştirilen genioglossus kası tek lif EMG çalışmalarından elde edilen verilerden, normal ve sınır değerlerin elde edilmesinin ardından hasta grubu çalışmaya alındı.

Hasta grubundaki gönüllülerde, her hastaya nörolojik muayene yapıldı ve hastalığın başlangıç yeri, hastalık süresi, bulber semptom ve diabetes mellitus olup olmadığı sorgulandı. Yine bu grup, R-EEG kriterleri ve başlangıç bulgularına göre sırasıyla; klinik kesin, olası, laboratuvar destekli olası ve mümkün ALS ile bulber ALS, spinal ALS, PLS ve PMA olarak gruplandırıldı.

Tüm gönüllülere, Hacettepe Üniversitesi Nöroloji AD EMG laboratuvarında MNH araştırmasında rutin olarak kullanılan motor-duyu sinir iletim çalışmaları, F-latansı ölçümü ile servikal, torasik ve lumbosakral inervasyonlu en az 2 kas ve genioglossus kası konsantrik iğne EMG

şeklindeki protokolüne ek olarak, genioglossus kasından konsantrik iğne ile tek lif EMG incelemesi yapıldı.

3.2. RUTİN ELEKTRONÖROMYOGRAFI İNCELEMELERİ

Rutin elektronöromyografi incelemeleri, duyu ve motor sinir iletim çalışmaları ve iğne EMG çalışmasını içermektedir. Çalışmada Medtronic Keypoint, Denmark EMG cihazı kullanıldı. Motor sinir iletim çalışmalarında, incelenen sinir stimülatör ile supramaksimal (uyarılan sinire ait tüm sinir liflerinin uyarıldığı kabul edilen, akım şiddeti artırılmasına karşın BKAP amplitüdünün artmadığı stimulus şiddeti) şiddette ve biri distal diğeri daha proksimal olmak üzere 2 farklı noktadan uyarıldı ve potansiyel kas üzerinden kaydedildi. Kayıt elektrotları göbek-tendon ilkesine göre (aktif elektrot, hedef kas üzerinde kasın motor son plak kuşağı hizasına- göbeğine, referans elektrot ise aynı kasın tendonu üzerine) yerleştirildi (63) . Duyu sinir iletim çalışmalarında; sinir, supramaksimal şiddette distalden tek noktadan uyarıldı ve potansiyel yine aynı sinir üzerinden kaydedildi (63) .

İğne EMG çalışmalarında 50x 0.45 mm (26 G) boyutunda, tek kullanımlık konsantrik iğne elektrotlar (Technomed Europe, USA, Canada) kullanıldı.

3.2.1. Sinir İletim Çalışmaları

Laboratuvarımızda MNH taramasında kullanılan rutin sinir iletim çalışmaları; üst ekstremitede tek taraflı median ve ulnar duyu ve motor iletim çalışmaları, alt ekstremitede ise tek taraflı peroneal ve tibial motor iletim çalışmaları ile iki taraflı sural duyu iletim çalışmalarından oluşmaktadır. Duyu iletim çalışmalarında, duyu sinir aksiyon potansiyelinin (DSAP) amplitüdü ve duyu sinirinin iletim hızı kaydedildi. Motor sinir iletim çalışmalarında ise F-latansı, BKAP amplitüdü, distal latansı ve motor sinirin iletim hızı kaydedildi. Kayıtlarda yüzeyel elektrot kullanıldı.

Median sinir duyu iletim çalışmalarında; 2. parmaktan supramaksimal şiddette stimulus verildi ve el bileğinin ortasına, fleksör karpi radialis ve palmaris longus kasının tendonları arasına aktif, median sinir trasesi üzerinde

aktif elektrotun 3-4 cm proksimaline referans elektrotu yerleştirilerek ortodromik kayıt yapıldı (65).

Ulnar sinir duyu iletim çalışmalarında; 5. parmaktan supramaksimal şiddette stimulus verildi ve fleksör karpi ulnaris kasının tendonun medialine aktif, ulnar sinir trasesi üzerinde aktif elektrotun 3-4 cm proksimaline referans elektrotu yerleştirilerek ortodromik kayıt yapıldı (65).

Median sinir motor iletim çalışmalarında; el bileği düzeyinde median sinir üzerinden fleksör karpi radialis ve palmaris longus kası tendonları arasından distal, antekubital fossada brakial arter üzerinden proksimal olmak üzere 2 ayrı noktadan supramaksimal şiddette stimulus verildi ve abduktör pollisis brevis kasına göbek-tendon ilkesine göre elektrotlar yerleştirilerek ortodromik kayıt yapıldı (65).

Ulnar sinir motor iletim çalışmalarında; el bileği düzeyinde fleksör karpi ulnaris kası tendonu medialinden distal, dirsekte medial epikondilin 3-4 cm distalinden proksimal olmak üzere 2 ayrı noktadan supramaksimal şiddette stimulus verildi ve adduktör digiti minimi kasına göbek-tendon ilkesine göre elektrotlar yerleştirilerek ortodromik kayıt yapıldı.

Peroneal sinir motor iletim çalışmalarında; ayak bileği düzeyinde tibialis anterior kası tendonu lateralinden distal, kaput fibulanın 1-2 parmak aşağısından proksimal olmak üzere 2 ayrı noktadan supramaksimal şiddette stimulus verildi ve ekstansör digitorum brevis kasına göbek-tendon ilkesine göre elektrotlar yerleştirilerek ortodromik kayıt yapıldı.

Tibial sinir motor iletim çalışmalarında; ayak bileği düzeyinde medial malleolusun üzeri ve arkasında distal, popliteal fossadan proksimal olmak üzere 2 ayrı noktadan supramaksimal şiddette stimulus verildi ve abduktör hallucis brevis kasına göbek-tendon ilkesine göre elektrotlar yerleştirilerek ortodromik kayıt yapıldı.

Sural sinir duyu iletim çalışmaları; lateral malleolusun posteriorundan supramaksimal şiddette stimulus verildi ve sural sinir trasesi üzerinde kayıt elektrotunun 14 cm proksimaline aktif, aktif elektrotun 3-4 cm proksimaline referans elektrotu yerleştirilerek ortodromik kayıt yapıldı.

3.2.2. İğne EMG Çalışmaları

Çalışmada 50x0.45 mm (26 G) boyutunda, 0.03 mm² kayıt alanına sahip tek kullanımlık konsantrik iğne elektrot (Technomed Europe, USA, Canada) kullanıldı. Tüm hastalarda, en az 3 ekstremitede farklı periferik sinir ve farklı kök inervasyonlu en az 2 kas, T11 'in rostralinde en az 2 seviyede torasik paraspinal kas ve bulber kas olarak genioglossus kası incelendi. Kaslarda istirahat sırasında, giriş aktivitesi, fibrilasyon ve pozitif keskin dalga şeklinde denervasyon bulguları ve fasikülasyon potansiyelleri araştırılırken, hafif kasıda MÜAP morfolojisi (amplitüd, süre, faz sayısı) ve tam kasıda interferans paterni yarı kantitatif olarak değerlendirildi. Denervasyon potansiyelleri ve fasikülasyon potansiyelleri yoksa 0 olarak sınıflandırılırken, varsa 1 ile 4 arasında derecelendirildi. MÜAP'ların süresi, amplitüdü ve polifazi oranı ise 1(normal) ile 4 (artmış) arasında derecelendirildi.

3.3. TEK LİF EMG İNCELEMESİ

Tek lif EMG çalışması sinir iletim ve iğne EMG çalışmaları tamamlandıktan sonra gerçekleştirildi. İnceleme genioglossus kasında, iğne EMG çalışmasının ardından kasa ek bir giriş yapılmaksızın, istemli kası sırasında rutin iğne EMG incelemesinde kullanılan konsantrik iğne EMG elektrodu ile gerçekleştirildi. Analiz Medtronic Keypoint Denmark EMG cihazı ile tek lif EMG software kullanılarak yapıldı. Cihazın alçak-geçirir filtre ayarı 10 kHz, yüksek-geçirir filtre ayarı ise 2 kHz 'e ayarlandı.

Konsantrik iğne EMG elektrotu genioglossus kası içine son-plak bölgesine yakın olarak yerleştirildi. Zaman içinde bir biri ile kilitlenen aynı motor üniteye ait iki veya daha fazla kas lifi potansiyeli kayıt edilmeye çalışıldı. Bireysel MCD ölçümü için, Keypoint software ile pozitif tepeden negatif tepeye yükselme zamanı 300 µs'den kısa, tepe-tepe genliği 100 µV dan büyük stabil potansiyel çiftleri değerlendirmeye alındı(100) . IPI değeri 150 µs'den küçük veya 4000 µs'den büyük, bireysel MCD değeri 5 µs'den küçük potansiyel çiftleri, değerlendirmeye alınmadı.

ALS/MNH tanısı elektrofizyolojik olarak dışlanan kontrol grubu hastalarda analiz için ideal olarak 20 potansiyel çiftinde ve her potansiyel çifti

için ardışık 50-100 IPI'dan bireysel MCD ölçümü yapılması hedeflendi. ALS tanısı doğrulanan hastalarda ise 2 den fazla anormal bireysel MCD değerinin elde edilmesi durumunda çalışmanın 20 potansiyel çifti için tamamlanmadan bitirilmesi kararlaştırıldı.

3.4. İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER

Gruplar arası yaş karşılaştırılmasında Mann-Whitney-U testi, cinsiyetin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı ve istatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

Tek lif EMG değerlendirmelerinde kontrol grubundan elde edilen veriler kullanılarak bireysel MCD ve ortalama MCD parametreleri için sınır değerler hesaplandı. Sınır değer hesaplamaları için farklı yöntemler kullanılmaktadır. **Bireysel MCD** üst sınırını belirlemek için, elde edilmiş n sayıda potansiyel çiftinin bireysel MCD değerlerinin sıralı olarak dizilmesinden sonra, " $rank K = (n+1) P/100$ " formülü ile belli bir üst yüzdelik (P) değeri için K sırasındaki bireysel MCD değeri hesaplanabilmektedir (104). Bu şekilde 20 potansiyel çifti elde edilememesi durumunda da potansiyel sayısına göre belli bir yüzdeliğe karşılık gelen değer bulunabilmektedir (104). Kontrol grubundaki her bir birey için, sıraya dizilmiş bireysel MCD değerlerinden o bireyde elde edilen potansiyel çifti sayısına göre hesaplanan K değeri kullanılarak %10 yüzdeliğe karşılık gelen K. sıradaki potansiyel çiftinin bireysel MCD değeri bulunmuştur (104). Tüm kontrol grubundan elde edilen bu değerlerin tek örneklem Kolmogorov-Smirnov testi ile normal dağılım analizi yapılmış, ardından ortalamaları alınarak %10 yüzdelik için "ortalama bireysel MCD" değeri ile standart sapması (SD) hesaplanmıştır. Sonuçta bireysel MCD değerinin üst sınırı ortalama bireysel MCD + 2,5 SD olarak hesaplanmıştır.

Ortalama MCD için ise tüm kontrol bireylerinden elde edilen ortalama MCD değerlerinin tek örneklem Kolmogorov-Smirnov testi ile normal dağılım analizi yapılmış, ardından ortalaması ve SD hesap edilerek ortalama + 1,96 SD şeklinde üst sınırı hesaplanmıştır (105).

Kontrol ve hasta grubunda, bireysel MCD üst sınırını aşan potansiyel çifti sayısı hesaplanmış bu sayısının %10'ndan fazla olması durumunda test anormal kabul edilmiştir. (Stålberg and Trontelj, 1979; Sanders et al., 1979).

20 potansiyel çiftinin elde edilebildiği hastalarda ortalama MCD hesaplanmıştır.

4. BULGULAR

4.1. DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER

Mart – Haziran 2013 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi EMG laboratuvarına MNH öntanısı ile ard arda başvuran klinik ve/veya elektrofizyolojik olarak MNH tanısı teyit edilen 21 hasta ve MNH tanısı elektrofizyolojik olarak dışlanan 22 kontrol çalışmaya dahil edildi. Hasta grubunun 9'u (%42.8) kadın, 12'si (%57.2) erkek; kontrol grubunun 9'u (%40.9) kadın, 13'ü (%59.1) erkektir. Hasta grubunun yaş ortancası 62 (çeyrekler arası aralık (ÇAA) 48.5-70) ve kontrol grubunun yaş ortancası 64.5 (ÇAA 47-68.5)'dir. Tablo 4.1'de hastaların demografik özellikleri özetlenmiştir.

Tablo 4.1. Demografik özellikler

Demografik özellikler	Hasta	Kontrol	p değeri
Kadın n(%)	9 (42.8)	9(40.9)	0.897
Yaş ortanca	62	64.5	0.61

Her iki grupta bulunan hastalar arasında cinsiyet ve yaş bakımından ($p>0.05$) anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Hasta grubunda R-EEG kriterlerine göre 17 hasta(%81) klinik kesin/olası ALS grubunda, 1(%4.7) hasta laboratuvar destekli olası ALS grubunda, 3(%14.3) hasta ise PMA grubundadır. Hiçbir hastada PLS saptanmamıştır. Hastaların tamamı ekstremiteler başlangıçlıdır. Hastaların 6'sı (%28.5) bulber semptom belirtirken bunların 3'ünde (%14.3) nörolojik muayenede bulber tutulum bulgusu saptanmıştır. Hastaların EMG yapıldığı sıradaki hastalık süresinin ortanca değeri 10.5 aydır. Hiçbir hastada diabetes mellitus saptanmamıştır.

4.2. SİNİR İLETİM VE İĞNE EMG BULGULARI

Kontrol grubu sonuçları Tablo 4.2.1'de gösterilmektedir. Kontrol grubunun konsantrik iğne EMG çalışmasında genioglossus kasında denervasyon bulgusu veya nörojenik değişiklik izlenmemiştir.

Tablo 4.2.1. Kontrol grubu sinir iletim ve iğne EMG çalışmaları sonrası elektrofizyolojik tanıları

Kontrol no	Elektrofizyolojik tanı
1	Duyusal aksonal polinöropati
2	S1 Kök lezyonu
3	S1 Kök lezyonu + Duyusal aksonal polinöropati
4	Normal
5	S1 Kök lezyonu
6	L5-S1 Kök lezyonu
7	Normal
8	L5 Kök lezyonu
9	Normal
10	Duyusal aksonal polinöropati
11	Normal
12	Normal
13	L4-5-S1 Kök lezyonu + Ulnar tuzak nöropati
14	Ulnar tuzak nöropati + karpal tünel sendromu
15	Normal
16	L5 Kök lezyonu
17	L3-5-S1 Kök lezyonu, C8-T1 Kök lezyonu
18	Ulnar tuzak nöropati
19	Normal
20	L2-5, S1 Kök lezyonu
21	S1 Kök lezyonu + Duyusal aksonal polinöropati
22	Aksonal polinöropati

Hasta grubunun iğne EMG bulguları Tablo4.2.2'de gösterilmiştir. Hastalar ALS/MNH için elektrofizyolojik olarak tanı kriterlerini karşılamaktadırlar.

Tablo 4.2.2 Hasta grubu rutin iğne EMG bulguları

Hasta no	EMG bulguları	İncelenen Kaslar									
		Sağ Tibial. Ant.	Sağ Gastrok.	Sağ Vast. Med.	Sol Tibial. Ant.	Sol Gastrok.	Sol Vast. Med.	Ext. Dig. Comm.	Biceps	Torakal psp	Geniogl.
1	<i>Spontan aktivite</i>	1/1/1	1/2/1	0/0/1	2/2/1	1/2/1	1/1/0	1/1/1	1/2/1	1/1/1	1/0/0
	<i>MÜP/Polifazi</i>	2/1	1/1	2/0	1/1	1/1		2/0	2/1	0/1	
	<i>İnterferans</i>	Seyrelme		Seyrelme	Seyrelme		Seyrelme	Seyrelme	Seyrelme		
2	<i>Spontan aktivite</i>	2/2/0	1/1/0	2/1/1	2/2/0	1/1/0	0/1/1	0/0/1	0/0/0	1/2/1	1/0/1
	<i>MÜP/Polifazi</i>	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
	<i>İnterferans</i>	Seyrelme			Seyrelme		Seyrelme	Seyrelme	Seyrelme		
3	<i>Spontan aktivite</i>	2/1/0	2/2/0	1/2/0	2/1/0	2/2/0	0/0/1	1/1/0	1/2/1	1/1/0	0/0/1
	<i>MÜP/Polifazi</i>	2/0	0/0	2/0	2/1	0/0	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
	<i>İnterferans</i>	Seyrelme	Seyrelme	Seyrelme	Seyrelme		Miks	Seyrelme	Seyrelme		
4	<i>Spontan aktivite</i>	2/2/0	2/1/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0	2/2/1	2/2/1	2/1/2	1/1/1	0/0/1
	<i>MÜP/Polifazi</i>	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/1	1/1	0/0	0/0
	<i>İnterferans</i>	Miks					Seyrelme	Seyrelme	Miks		
5	<i>Spontan aktivite</i>	2/2/1		1/1/1	2/2/1	2/1/0	3/3/1	1/1/1	2/2/2	2/2/0	
	<i>MÜP/Polifazi</i>	2/0		2/0	2/0	2/1	3/0	0/0	3/1	2/1	0/1
	<i>İnterferans</i>	Seyrelme		Seyrelme	Seyrelme	Seyrelme	Seyrelme		Seyrelme		
6	<i>Spontan aktivite</i>	2/1/0	2/1/0	1/0/1	2/1/1	2/1/0	2/0/1	1/1/1	1/1/1	2/1/1	
	<i>MÜP/Polifazi</i>	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	0/1	0/1	1/1		0/1
	<i>İnterferans</i>	Seyrelme					Seyrelme				
7	<i>Spontan aktivite</i>	2/2/1	2/3/1	1/1/1	1/2/1	2/3/1	2/2/1	2/2/1	2/1/1	1/2/1	0/1/1
	<i>MÜP/Polifazi</i>	1/1	0/1	1/0	2/1	0/1	2/0	2/1	2/1		0/1
	<i>İnterferans</i>	Seyrelme		Seyrelme	Seyrelme		Seyrelme	Seyrelme	Seyrelme		
8	<i>Spontan aktivite</i>	1/2/1	1/2/1	0/0/1	2/2/0	1/2/1	0/0/1	1/1/1	1/2/1	2/2/1	0/0/0
	<i>MÜP/Polifazi</i>	1/1	1/0	1/1	1/1	1/0	1/0	0/0	1/1		0/1
	<i>İnterferans</i>	Miks		Miks	Seyrelme		Seyrelme	Seyrelme	Miks		
9	<i>Spontan aktivite</i>	1/1/2	1/2/1	0/0/2	1/1/2	1/2/1	2/2/1	2/2/1	0/0/2	1/1/2	0/0/1
	<i>MÜP/Polifazi</i>	1/0	1/0	0/1	1/1	1/0	1/0	1/1	1/1		
	<i>İnterferans</i>	Seyrelme			Seyrelme		Seyrelme	Seyrelme	Seyrelme		
10	<i>Spontan aktivite</i>	0/2/1	0/1/1	1/1/0	1/1/1	0/1/1	2/2/0	2/1/2	2/1/1	1/1/1	0/0/1
	<i>MÜP/Polifazi</i>	1/0	1/0	1/1	1/1	1/0	1/0	3/0	2/1		1/1
	<i>İnterferans</i>	Seyrelme		Miks	Seyrelme			Seyrelme	Seyrelme		

11	<i>Spontan aktivite</i>	3/3/0	2/2/0	3/3/1	3/3/0	2/2/0	1/1/1	1/1/1	1/1/1	2/2/0	
	<i>MÜP/Polifazi</i>	1/1	1/0	2/0	1/1	1/0	1/0	0/0	1/1	1/0	0/1
	<i>İnterferans</i>		Miks			Miks	Miks		Miks		
12	<i>Spontan aktivite</i>	1/1/1	0/1/1	0/0/1	1/1/1	0/1/1	2/2/1	2/2/2	2/1/2	1/1/2	0/0/0
	<i>MÜP/Polifazi</i>	0/1	0/0	1/1	0/1	0/0	1/1	1/0	0/1		0/1
	<i>İnterferans</i>	Miks		Seyrelme	Miks		Seyrelme	Seyrelme	İnterf		
13	<i>Spontan aktivite</i>	0/0/0	1/1/0	0/0/0	0/0/0	1/1/0	1/1/0	0/0/0	1/1/0	1/2/0	
	<i>MÜP/Polifazi</i>	1/0	0/0	1/1	1/0	0/0	1/0	1/0	1/1		1/1
	<i>İnterferans</i>	Seyrelme		Miks	Seyrelme		Seyrelme	Seyrelme	Seyrelme		Seyrelme
14	<i>Spontan aktivite</i>	1/2/2	2/2/1	0/1/3	2/2/1	2/2/1	2/2/1	1/1/1	0/0/1	0/0/0	
	<i>MÜP/Polifazi</i>	3/1	1/0	1/0	3/0	1/0		0/0	2/0	0/1	1/1
	<i>İnterferans</i>										
15	<i>Spontan aktivite</i>	2/2/1	2/2/0	1/2/1	2/2/1	2/2/0	2/2/1	1/2/3	2/2/0	1/1/1	0/1/1
	<i>MÜP/Polifazi</i>	2/1	1/1	2/0	2/1	1/1	2/1	1/1	1/2		1/1
	<i>İnterferans</i>	Seyrelme		Seyrelme	Seyrelme		Seyrelme	Seyrelme	Seyrelme		
16	<i>Spontan aktivite</i>	1/2/0	0/1/0	1/1/0	2/2/0	2/1/0	1/1/1	1/0/1		2/2/0	
	<i>MÜP/Polifazi</i>	1/1	0/1	1/1	1/2	0/1	0/1	1/1			0/1
	<i>İnterferans</i>	Seyrelme		Seyrelme	Seyrelme		Miks	Seyrelme	Seyrelme		
17	<i>Spontan aktivite</i>	2/2/1	1/2/0	2/1/1	1/1/1	1/2/0	1/2/1	1/2/1	2/1/1	1/1/1	0/0/0
	<i>MÜP/Polifazi</i>	0/0	1/1	1/1	2/2	1/1	1/1	0/0	0/0		0/0
	<i>İnterferans</i>			Seyrelme			Seyrelme	Seyrelme	Seyrelme		
18	<i>Spontan aktivite</i>	1/1/2	2/2/2	0/0/1	0/0/2	2/2/2	1/1/0	1/1/2	0/1/1	1/1/0	0/0/0
	<i>MÜP/Polifazi</i>	1/1	2/0	1/1	1/1	2/0	1/1	1/1	1/1		0/1
	<i>İnterferans</i>	Seyrelme		Miks			Seyrelme		Seyrelme		
19	<i>Spontan aktivite</i>	2/2/0	1/1/0	1/0/1	2/2/1	1/1/0	2/1/1	2/1/0	2/1/1	2/1/1	0/0/1
	<i>MÜP/Polifazi</i>	2/1	0/0	1/1	1/0	0/0	0/0	1/0	1/1		1/1
	<i>İnterferans</i>	Seyrelme			Seyrelme		Seyrelme				
20	<i>Spontan aktivite</i>	0/0/0	0/0/0	1/1/1	0/0/0	0/0/0	1/2/0	0/0/1	0/1/0	0/0/1	
	<i>MÜP/Polifazi</i>	0/0	0/0	1/0	0/0	0/0	2/0	3/0	1/1		0/1
	<i>İnterferans</i>	İnterf		Miks	İnterf		Seyrelme	Seyrelme	Seyrelme		
21	<i>Spontan aktivite</i>	1/1/0	1/1/1	0/0/0	1/1/0	1/1/1	1/1/1	1/1/0	0/0/1	1/1/0	0/0/0
	<i>MÜP/Polifazi</i>	0/1	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0		1/1
	<i>İnterferans</i>	Miks			İnterf			İnterf			

Tibial. Ant.: Tibialis anterior, Gastrok.: Gastrokinemus, Vast. Med.: Vastus medialis, Ext. Dig. Comm.: Extensör digiti communis, Genioglossus, Torakal psp: torakal paraspinal

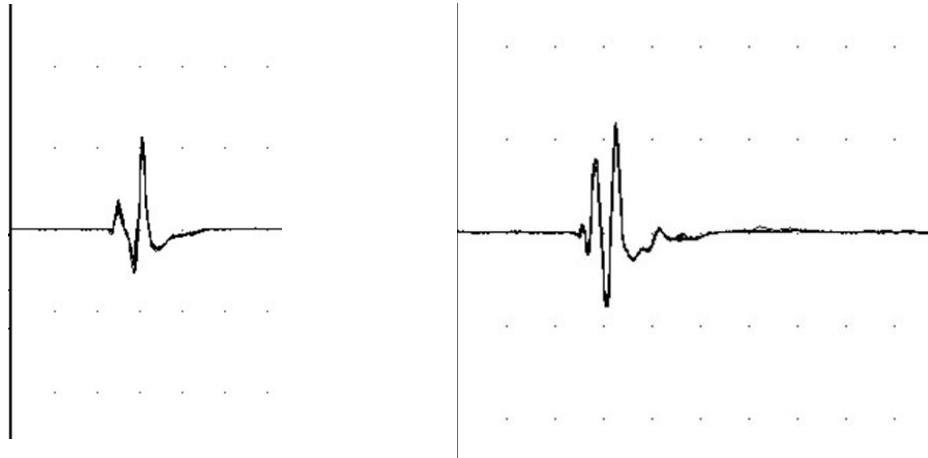
Genioglossus kasının rutin iğne EMG incelemesi sırasında 4 hastada fibrilasyon potansiyeli şeklinde denervasyon bulgusu, 8 hastada fasikülasyon potansiyeli izlenirken, 17 hastada polifazik MÜAP oranında artış izlenmiştir. Hastaların önemli bir kısmında kasın gevşetilememesine bağlı olarak

genioglossus kasında denervasyon bulgusu sağlıklı olarak değerlendirilememiştir.

4.3. TEK LİF EMG BULGULARI

4.3.1. Kontrol Grubu

Çalışmaya alınan 22 bireyden oluşan kontrol grubunda gerçekleştirilen genioglossus kası tek lif EMG verilerinden ideal olarak 20 potansiyel çifti kayıt edilmesi hedeflenmekle birlikte, kontrol grubunda bireylerde 7-17 arasında değişmek üzere toplam 231 potansiyel çifti elde edilebilmiştir (Şekil 4.3.1, Tablo 4.3.1). Analiz 20-100 arası ardışık potansiyel çiftinde gerçekleştirilmiştir.



Şekil 4.3.1. Kontrol grubunda normal bireysel MCD değerine sahip potansiyel çiftleri

Tablo 4.3.1. Kontrol grubunda elde edilen bireysel potansiyel çiftlerinin sıraya dizili bireysel MCD ve ortalama MCD değerleri

Kontrol	Potansiyel çiftlerinin bireysel MCD değerleri (µs)																	Ortalama MCD (µs)
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	
1	9	9	14	15	17	25	25											16,3
2	12	12	13	18	19	23	24	28	28	29								20,6
3	13	17	18	18	20	20	25											18,7
4	10	10	12	13	14	17	17	19	21	21	23	26	26	27	29			18,8
5	8	19	20	21	22	24	25	25	27	28	29	31						23,3
6	13	15	20	22	29	31	31	33	33	39								26,6
7	17	19	20	20	20	21	22	25	26	27								21,7
8	12	17	18	20	25	26	31											21,3
9	9	12	15	21	22	22	24	25	26	28								20,4
10	15	18	19	22	23	23	24	26	27	28	29							23,1
11	10	19	19	19	20	20	22	25	25									19,9
12	9	10	12	13	16	17	17	18	18	18	19	20	24	25	25	25	30	18,5
13	20	20	25	25	25	25	26											23,7
14	13	15	15	16	17	17	18	18	19	20	21	23						17,7
15	9	12	13	16	17	18	18	18	20	22								16,3
16	6	10	10	14	17	19	24	24	25	25								17,4
17	9	14	15	16	20	21	21	22	23	25	26	27	29					20,6
18	11	15	21	21	22	24	25	27	28	31	33	36	39					25,6
19	13	13	13	14	19	20	20	26	27									18,3
20	11	12	13	17	18	19	20	24	24	34	36							20,7
21	15	16	16	20	21	21	25	34										21,0
22	14	18	18	18	21	24	26	27	33	33	34							24,2

Normalin üst sınırını aşan bireysel MCD değerleri koyu renk ve kare içinde gösterilmiştir.

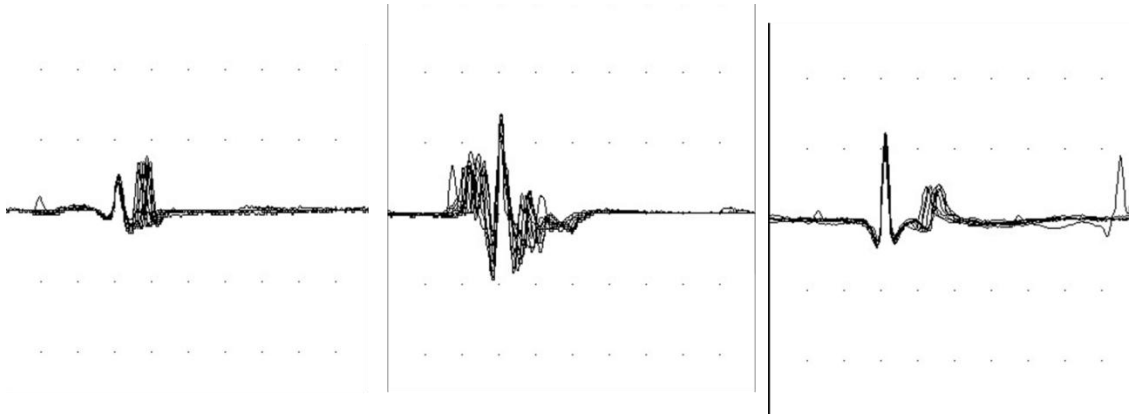
Kontrol grubu bireysel ve ortalama MCD değerleri normal dağılım göstermiştir ($p = 0,177$ ve $p = 0,190$). Bireysel MCD için üst sınır $37,7 \mu s$ (Ortalama: $27 \mu s$, SD: $4,29 \mu s$; Range: $20-39 \mu s$) olarak hesaplanmıştır. Ortalama MCD için üst sınır $26,3 \mu s$ (Ortalama: $20,7 \mu s$, SD: $2,9 \mu s$; Range: $16,3-26,6 \mu s$) olarak hesaplanmıştır.

Kontrol grubunda ortalama MCD değeri bu parametre için üst sınırı aşan birey yoktu. İki bireyde bireysel MCD üst sınırını aşan bir potansiyel çifti

saptanırken diğer kontrol grubu bireylerinde potansiyel çiftlerinin bireysel MCD değeri üst sınırın altında idi.

4.3.2. Hasta Grubu

Hasta grubunda bireysel MCD değeri Tablo 4.3.2’de gösterilmektedir. Bu grupta 17 kişide, en az 3 potansiyel çifti için bireysel MCD değeri üst sınırının üzerinde bulunmuştur (%81). Bu hastaların 2’sinde blok izlenmiş, 20 potansiyel çifti elde edilebilen bir hastada ise ortalama MCD normal olarak bulunmuştur. Dört hastada değerlendirmeye alınan potansiyel çiftlerinde anormal bireysel MCD değeri saptanmamıştır. Bu hastalardan 20 potansiyel çifti elde edilebilen bir hastada ortalama MCD normal olarak bulunmuştur (Tablo 4.3.2).



Şekil 4.3.2. Hasta grubunda anormal bireysel MCD değerine sahip potansiyel çiftleri

Tablo 4.3.2. Hasta grubunda elde edilen bireysel potansiyel çiftlerinin bireysel MCD ve ortalama MCD değerleri

Hasta	Potansiyel çiftlerinin bireysel MCD değerleri (μ s)																				Ortalama MCD (μ s)
	1	2	3	4	5	6	7	8	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20		
1	35	75	166	36	47																
2	15	50	59	19	27	50	104	25	53	36	34	38	107	48	126						
3	25	19	12	14	20	20	12	27	28	27	26										
4	20	17	18	78	84	89	80	116	89	188	73	23	89	49	26	58					
5	36	10	19	15	23	28	26	21	25	29											
6	29	32	32	22	7	27	25	70	44	25	66	25	10	14							
7	32	45	48	64	22	15	13	13	20	13	19	17	44	44	38	16	34	30	28	24	
8	21	93	77	84	42	77	93	92	58												
9	42	45	104	21	18	37	34														
10	20	25	10	58	14	34	84	57	39	58	42	125	90	36							
11	21	24	18	20	8	19	34	14	33	16	17	19	15	8	8	21	26	7	35	27	
12	33	8	17	23	22	89	13	27	15	73	91	68	65								
13	80	52	66																		
14	71	130	53	7	10																
15	46	174	40	53	103	108	87	29	38	48											
16	86	200	58	39																	
17	41	27	73	33	53	40															
18	12	9	14	18	17	16	19	25	16	23	18	22									
19	38	85	90	72	67																
20	32	28	29	107	100	55	72	45	45	12											
21	28	26	42	40	84	24	33	30	31	20	53	27	20	33	45	36	55	44	49	103	

Normalin üst sınırını aşan bireysel MCD değerleri koyu renk ve kare içinde gösterilmiştir. Ortalama MCD 20 potansiyel çifti elde edilebilen iki hastada hesaplanmıştır.

5. TARTIŞMA

Genioglossus kasında konsantrik iğne ile gerçekleştirilen tek lif EMG çalışmasında ALS/MNH tanısı klinik ve elektrofizyolojik olarak doğrulanmış hastaların %81'inde %10 potansiyel çiftinde anormal bireysel MCD değerleri şeklinde anormallik saptanmıştır. Bu hastaların rutin iğne EMG çalışmasında ise ancak 4'ünde denervasyon potansiyelleri izlenebilmiştir. Bu sonuçlar genioglossus kasının tek lif EMG çalışmasının ALS/MNH tanısını destekleyici bir bilgi sağlayabileceğini göstermektedir.

İğne EMG çalışmasında ekstremitte kaslarında MNH ile ilgili denervasyon bulguları elde edilen hastalarda benzer bulguların özellikle torakal paraspinal ve kranial inervasyonlu kaslarda da gösterilmesi tanıyı kesinleştirebilmektedir. Bununla birlikte genioglossus kasının rutin iğne EMG çalışmalarında kasın gevşetilememesi ve MÜAP potansiyellerinin fibrilasyon potansiyellerinden ayırt edilememesi nedeniyle değerlendirme güçlükleri yaşanmaktadır. Çalışmamızda hasta grubunda sadece 4 hastada denervasyon bulgusu saptanabilirken, bu güçlükler nedeni ile diğer hastalarda denervasyonun olmadığı kesin olarak ortaya konulamamıştır. Genioglossus kasında, çalışmamızda da olduğu gibi daha çok MÜAP morfolojisi ile ilgili değerlendirmeler yapılabilmektedir. Amplitütü artmış, süresi uzamış ve polifazik MÜAP'ların görülmesi nörojenik bir tutuluşu destelemekle birlikte bu parametreler ile ilgili niceliksel dolayısıyla da kesin bir değerlendirme yapmak mümkün olamamaktadır. Tek lif EMG çalışmasında ise, değerlendirme istemli kası sırasında gerçekleştirilmekte ve objektif niceliksel veriler elde edilmektedir. Değerlendirme güçlükleri içeren genioglossus kasında denervasyon/reinervasyon bulguları tek lif EMG çalışmasında artmış bireysel MCD olarak saptanabilmektedir.

Bu çalışma, MNH tanısı elektrofizyolojik olarak konulmuş hastalarda gerçekleştirilmiştir. Benzer çalışmanın erken dönem MNH veya olası MNH şüphesi olan hastalarda gerçekleştirilmesi ve takipleri bu incelemenin tanısal değerini daha kesin bir biçimde ortaya koyabilecektir. Yine ekstremitte kaslarında nörojenik değişiklikler saptanan ancak genioglossus kası tek lif

EMG çalışmasının normal bulunan hastaların takip çalışmaları, bu incelemenin MNH için dışlayıcı bir yöntem olabilmesi açısından önemli olacaktır. Bunun için genioglossus kasında tek lif EMG incelemesinin, hasta kooperasyonu, optimum örneklem sayısının belirlenmesi gibi teknik sorunlar açısından geliştirilmesi gerekli gözükmektedir.

Kontrol ve hasta grubunda tek lif EMG çalışması çoğunlukla tolere edilebilmekle birlikte, analiz için incelenen kasın ideal olarak belli sabit bir frekansta ateşlenmesi tercih edilmektedir. Ancak genioglossus kasında sabit bir ateşleme frekansının istemli olarak sağlanamaması, tek lif EMG çalışmamız sırasında karşılaşılan en önemli sorun olmuştur. Bu neden ile çalışmamızda kontrol grubunda ortalama MCD ve bireysel MCD değerlerinin üst sınırı belirlenir iken ideal örneklem sayısı olan 20 potansiyel çifti toplanamamıştır. Buna karşın 5'in üzerinde potansiyel çifti analize dahil edilebilmektedir (106). Bu durum normal veri tabanının oluşturulmasında ve sınır değerlerin saptanmasında ciddi bir sorun oluşturmamakta, yirmiden daha az potansiyel çifti elde edilmesi durumunda sınır değerlerin saptanmasında benzer yaklaşımlar kullanılabilir (104). Hasta grubunda ise tek lif EMG çalışmalarında, %10'dan (ikiden fazla) fazla potansiyel çiftinde sınır değeri aşan bireysel MCD değerinin saptanması çalışmanın tanısal açıdan anormal kabul edilmesi için yeterli olmakta ve 20 potansiyel çiftinin elde edilmesi zorunluluğunu ortadan kaldırmaktadır. Bu çalışmada 17 hastada 4-10 arası potansiyel çifti kaydedildikten sonra bu kriter karşılandığı için 20 potansiyel çiftinin kayıt edilmeden çalışma sonlandırılabilmiştir. Anormal test sonucu için 3 potansiyel çiftinde bireysel MCD değerinin anormal olması yeterli olmakla birlikte, anormalliğin dışlanması ve sonucun normal olarak değerlendirilebilmesi için 20 potansiyel çiftinin elde edilmesi gerekmektedir. Bu çalışmada tek lif EMG incelemesi normal bulunan 4 hastadan yalnızca birinde 20 potansiyel çifti elde edilmiş ve bireysel MCD normal bulunmuştur. Diğer üç hastada ise 20 potansiyel çifti kayıt edilememiştir. Dolayısı ile bu hastalarda anormallik kesin olarak dışlanamamıştır. Yine 20 potansiyel çiftinin ortalamasını yansıtan ortalama MCD değeri ile ilgili yorum yapılabilmesi için 20 potansiyel çiftinin elde

edilmesi gerekmektedir. Bu neden ile 20 potansiyel çiftinin elde edildiği hasta dışında ortalama MCD değeri hesap edilmemiştir.

Çalışmada genioglossus kası konsantrik iğne tek lif EMG incelemesi için normal değerler sağlıklı bireylerden değil, elektrofizyoloji laboratuvarına ALS/MNH dışlanmak üzere gönderilen ve inceleme sonucunda bu tanı dışlanan hastaların verilerinden oluşturulmuştur. Genioglossus kası incelemesinin içerdiği teknik güçlükler nedeni ile normal veri tabanı bu grupta oluşturulmuştur. Bu durum çalışma için bir sınırlama gibi gözükmeyle birlikte, bu grupta rutin elektrofizyolojik incelemeler gerçekleştirilmiş ve klinik ve elektrofizyolojik inceleme sonucunda bu grubu oluşturan bireylerde genioglossus kasını etkileyecek bir anormallik düşünülmemiştir. Literatürde yalnızca bir çalışmada, diğer kasların yanı sıra genioglossus kasında da tek lif EMG çalışması gerçekleştirilmiştir (12). Tek lif EMG elektrotu kullanılarak gerçekleştirilen bu çalışmada dil kası için ortalama MCD ve bireysel MCD değeri frontalis kası ile benzer olarak bulunmuştur (Tablo 2.6.2). Çalışmamız konsantrik iğne elektrotu ile gerçekleştirildiği için, bu veriler ile doğrudan karşılaştırma yapılamamıştır. Bununla birlikte, çalışmamızda olduğu gibi konsantrik iğne EMG elektrotu kullanılarak gerçekleştirilen bir çalışmada, frontalis kası tek lif EMG kası için elde edilen normal değerler çalışmamızda genioglossus kası için bulunan değerler ile karşılaştırılmıştır (105). Bu amaçla bireysel MCD üst sınırı belirtilen çalışmadaki gibi ayrıca %14,3 yüzdeler için de hesaplanmış ve sonuçlar uyumlu bulunmuştur. Sonuç olarak çalışmamızda kontrol grubunda genioglossus kası için saptanan sınır değerlerin, hasta grubunda sonuçların değerlendirilmesinde kullanılabilir olduğuna karar verilmiştir.

MNH hastalığı dışında, MG'de de kranial inervasyonlu kaslarda anormal tek lif EMG bulguları gözlenmektedir. Literatürde MG'de genioglossus kası ile ilgili çalışma olmamakla birlikte bu kasın da etkilenmesi mümkün görünmektedir. Miyastenia gravisten ayrımında lif yoğunluğunun değerlendirilmesi yararlı olabilir. Nörojenik bir süreç olarak ALS/MNH lif yoğunluğunda artış beklenirken, MG için bu beklenen bir bulgu değildir. Çalışmamızda esas olarak, jitter ve onun parametreleri olan ortalama MCD

ve bireysel potansiyel çiftlerinin MCD verileri değerlendirilmiştir. Tek lif EMG incelemelerinde kullanılan diğer bir parametre olan lif yoğunluğu bu çalışmada değerlendirilmemiştir. İncelemenin tek lif EMG elektrotuna göre daha geniş bir kayıt alanı dolayısıyla daha fazla sayıda kas lifi kayıtlama özelliğine sahip konsantrik iğne EMG elektrotu ile gerçekleştirilmesi bu değerlendirmeyi sınırlamaktadır. MCD'ye göre bireyler arasında daha fazla değişkenlik gösteren lif yoğunluğu ile ilgili olarak literatürde konsantrik iğne ile yapılmış tek lif EMG çalışması bulunmaması, daha geniş bir normal grup oluşturulması zorunluluğunu doğurmaktadır. Bununla birlikte, genioglossus kasının tek lif EMG çalışmasında anormal sonuçlar elde edildiğinde, sonucun rutin iğne EMG bulguları ile birlikte değerlendirilmesi MG'den ayırım için yardımcı olacaktır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada, rutin elektrofizyolojik incelemeye ek olarak ve onun ardından gerçekleştirilen genioglossus kası konsantrik iğne tek lif EMG çalışmasının ALS/MNH tanısı ve ayırıcı tanısında katkısı gösterilmiştir. İncelenen 21 hastanın 17(%81) 'sinde genioglossus kasında ALS/MNH tanısını destekleyici ve güçlendirici tek lif EMG bulguları elde edilmiştir. Genioglossus kası gibi tanısal değer taşıyan bir kasta, denervasyon-reinervasyon bulgularının güvenilir bir şekilde gösterilmesi oldukça önemlidir. Rutin iğne EMG çalışmalarında değerlendirilme güçlükleri içeren bu kasta, tek lif EMG çalışmasında kontrol grubunda elde edilen ve literatür ile uyumluluk gösteren referans değerleri kullanılarak bireysel MCD/jitter artışı şeklinde saptanan bulgular elektrofizyolojik incelemenin tanısal gücünü arttırmıştır.

Farklı yaş gruplarında ve daha fazla normal bireyde gerçekleştirilecek genioglossus kasının konsantrik iğne tek lif EMG çalışması daha geniş bir normatif veri tabanı oluşturulmasını sağlayacaktır.

Özellikle erken dönemde ve ekstremitelerde kaslarından elde edilen bulguların tek başına tanı koydurucu ağırlıkta olmadığı ve olası ALS hastalarında, rutin elektrofizyolojik incelemelerin yanı sıra genioglossus kasının tek lif EMG incelemesi ile gerçekleştirilecek takip çalışmaları, bu yeni inceleme yönteminin duyarlılık ve özgünlüğünün değerlendirilmesi açısından yararlı olacaktır.

7. KAYNAKÇA

1. Brain WR. Diseases of the nervous system. 6 ed. Oxford: Oxford University Press; 1962. 531 p.
2. Donaghy M. Classification and clinical features of motor neurone diseases and motor neuropathies in adults. *Journal of neurology*. 1999;246(5) :331-3. Epub 1999/07/10.
3. Swash M, Desai J. Motor neuron disease: classification and nomenclature. *Amyotrophic lateral sclerosis and other motor neuron disorders: official publication of the World Federation of Neurology, Research Group on Motor Neuron Diseases*. 2000;1(2) :105-12. Epub 2001/07/27.
4. Argyriou AA, Polychronopoulos P, Papapetropoulos S, Ellul J, Andriopoulos I, Katsoulas G, et al. Clinical and epidemiological features of motor neuron disease in south-western Greece. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2005;111(2) :108-13. Epub 2005/01/13.
5. Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic lateral sclerosis and other motor neuron disorders: official publication of the World Federation of Neurology, Research Group on Motor Neuron Diseases*. 2000;1(5) :293-9. Epub 2001/07/24.
6. Chad DA. Electrodiagnostic approach to the patient with suspected motor neuron disease. *Neurologic Clinics*. 2002;20(2) :527-55, viii. Epub 2002/08/03.
7. Wiechers D. Single fiber EMG evaluation in denervation and reinnervation. *Muscle & Nerve*. 1990;13(9) :829-32. Epub 1990/09/01.
8. Stalberg E. Use of single fiber EMG and macro EMG in study of reinnervation. *Muscle & Nerve*. 1990;13(9) :804-13. Epub 1990/09/01.

9. Sanders DB. Clinical impact of single-fiber electromyography. *Muscle & Nerve Supplement*. 2002;11:S15-20. Epub 2002/07/13.
10. Ertekin C. İğne Elektromiyografisi. In: Ertekin C, editor. *Sentral ve Periferik EMG*. İzmir: Meta basım; 2006.
11. Stalberg E, Trontelj, J.V.. *Single Fibre Electromyography*. 1. ed. Old woking, Surrey: The Mirvalle Press Limited; 1979.
12. Sanders DB, Stalberg EV. AAEM minimonograph #25: single-fiber electromyography. *Muscle & Nerve*. 1996;19(9) :1069-83. Epub 1996/09/01.
13. Farrugia ME, Weir AI, Cleary M, Cooper S, Metcalfe R, Mallik A. Concentric and single fiber needle electrodes yield comparable jitter results in myasthenia gravis. *Muscle & Nerve*. 2009;39(5) :579-85. Epub 2009/03/05.
14. Borenstein S, Desmedt JE. Local cooling in myasthenia. Improvement of neuromuscular failure. *Archives of Neurology*. 1975;32(3) :152-7. Epub 1975/03/01.
15. Buchman AS, Garratt M. Determining neuromuscular jitter using a monopolar electrode. *Muscle & Nerve*. 1992;15(5) :615-9. Epub 1992/05/01.
16. Stalberg EV, Sanders DB. Jitter recordings with concentric needle electrodes. *Muscle & Nerve*. 2009;40(3) :331-9. Epub 2009/08/26.
17. DePaul R, Abbs JH, Caligiuri M, Gracco VL, Brooks BR. Hypoglossal, trigeminal, and facial motoneuron involvement in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*. 1988;38(2) :281-3. Epub 1988/02/01.
18. Finsterer J, Erdorf M, Mamoli B, Fuglsang-Frederiksen A. Needle electromyography of bulbar muscles in patients with amyotrophic lateral

- sclerosis: evidence of subclinical involvement. *Neurology*. 1998;51(5) :1417-22. Epub 1998/11/18.
19. Sonoo M, Kuwabara S, Shimizu T, Komori T, Hirashima F, Inaba A, et al. Utility of trapezius EMG for diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle & Nerve*. 2009;39(1) :63-70. Epub 2008/12/17.
 20. Bailey EF. Activities of human genioglossus motor units. *Respiratory Physiology & Neurobiology*. 2011;179(1) :14-22. Epub 2011/05/12.
 21. Duchenne de Boulogne GBA. Recherches faites à l'ordre des galvanisme sur l'état de la contractilité et de la sensibilité électromusculaires dans les paralysies des membres supérieurs. *CR Acad Sci (Paris)* 1849;29:667.
 22. Aran FA. Recherches sur une maladie non encore décrite du système musculaire (atrophie musculaire progressive). *Arch Gen Med*. 1850;24:5-35, 172-214.
 23. Cruveilhier J. Sur la paralysie musculaire, progressive, atrophique. *Bull Acad Med (Paris)*. 1852-1853;18:490-546.
 24. Charcot JM. Sclérose des cordons latéraux de la moelle épinière chez une femme hystérique, atteinte de contracture permanente des quatre membres. *Bull Soc Med Hopit*. 1865;2:24-35.
 25. Charcot JM, Joffroy, A. Deux cas d'atrophie musculaire progressive avec lésions de la substance grise et des faisceaux antéro-latéraux de la moelle épinière. *Arch Physiol Neurol Path*. 1869;2:744.
 26. Spiller WG. Primary degeneration of the pyramidal tracts: a study of eight cases with necropsy. *Univ Penn Med Bull*. 1904;17:390-5.
 27. Worms PM. The epidemiology of motor neuron diseases: a review of recent studies. *Journal of the Neurological Sciences*. 2001;191(1-2) :3-9. Epub 2001/10/26.

28. Chancellor AM, Warlow CP. Adult onset motor neuron disease: worldwide mortality, incidence and distribution since 1950. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 1992;55(12) :1106-15. Epub 1992/12/01.
29. Goetz CG. Amyotrophic lateral sclerosis: early contributions of Jean-Martin Charcot. *Muscle & Nerve*. 2000;23(3) :336-43. Epub 2000/02/19.
30. Rowland LP. How amyotrophic lateral sclerosis got its name: the clinical-pathologic genius of Jean-Martin Charcot. *Archives of Neurology*. 2001;58(3) :512-5. Epub 2001/03/20.
31. Rowland LP, Shneider NA. Amyotrophic lateral sclerosis. *The New England Journal of Medicine*. 2001;344(22) :1688-700. Epub 2001/06/02.
32. Logroscino G, Traynor BJ, Hardiman O, Chio A, Mitchell D, Swingler RJ, et al. Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Europe. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 2010;81(4) :385-90. Epub 2009/08/28.
33. Byrne S, Walsh C, Lynch C, Bede P, Elamin M, Kenna K, et al. Rate of familial amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 2011;82(6) :623-7. Epub 2010/11/05.
34. 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(6) :778-84. Epub 1988/06/01.
35. Beleza-Meireles A, Al-Chalabi A. Genetic studies of amyotrophic lateral sclerosis: controversies and perspectives. *Amyotrophic lateral sclerosis: official publication of the World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases*. 2009;10(1) :1-14. Epub 2008/12/30.

36. Rosen DR. Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature*. 1993;364(6435) :362. Epub 1993/07/22.
37. Al-Chalabi A, Jones A, Troakes C, King A, Al-Sarraj S, van den Berg LH. The genetics and neuropathology of amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neuropathologica*. 2012;124(3) :339-52. Epub 2012/08/21.
38. Kiernan MC, Vucic S, Cheah BC, Turner MR, Eisen A, Hardiman O, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet*. 2011;377(9769) :942-55. Epub 2011/02/08.
39. Shaw PJ. Molecular and cellular pathways of neurodegeneration in motor neurone disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 2005;76(8) :1046-57. Epub 2005/07/19.
40. Cozzolino M, Ferri A, Carri MT. Amyotrophic lateral sclerosis: from current developments in the laboratory to clinical implications. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2008;10(3) :405-43. Epub 2008/03/29.
41. Wijesekera LC, Leigh PN. Amyotrophic lateral sclerosis. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2009;4:3. Epub 2009/02/05.
42. Talbot K. Motor neurone disease. *Postgraduate Medical Journal*. 2002;78(923) :513-9. Epub 2002/10/03.
43. Gutmann L, Mitsumoto H. Advances in ALS. *Neurology*. 1996;47(4 Suppl 2) :S17-8. Epub 1996/10/01.
44. Leigh PN, Ray-Chaudhuri K. Motor neuron disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 1994;57(8) :886-96. Epub 1994/08/01.
45. Eisen A. Amyotrophic lateral sclerosis is a multifactorial disease. *Muscle & Nerve*. 1995;18(7) :741-52. Epub 1995/07/01.

46. Chio A, Logroscino G, Hardiman O, Swingler R, Mitchell D, Beghi E, et al. Prognostic factors in ALS: A critical review. *Amyotrophic lateral sclerosis: official publication of the World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases*. 2009;10(5-6) :310-23. Epub 2009/11/20.
47. Rothstein JD. Therapeutic horizons for amyotrophic lateral sclerosis. *Current Opinion in Neurobiology*. 1996;6(5) :679-87. Epub 1996/10/01.
48. Miller RG, Mitchell JD, Lyon M, Moore DH. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS) /motor neuron disease (MND). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2007(1) :CD001447. Epub 2007/01/27.
49. Li TM, Swash M, Alberman E, Day SJ. Diagnosis of motor neuron disease by neurologists: a study in three countries. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 1991;54(11) :980-3. Epub 1991/11/01.
50. Rocha JA, Reis C, Simoes F, Fonseca J, Mendes Ribeiro J. Diagnostic investigation and multidisciplinary management in motor neuron disease. *Journal of Neurology*. 2005;252(12) :1435-47. Epub 2005/12/20.
51. Brooks BR. El Escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Subcommittee on Motor Neuron Diseases/Amyotrophic Lateral Sclerosis of the World Federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Diseases and the El Escorial "Clinical limits of amyotrophic lateral sclerosis" workshop contributors. *Journal of the Neurological Sciences*. 1994;124 Suppl:96-107. Epub 1994/07/01.
52. Traynor BJ, Codd MB, Corr B, Forde C, Frost E, Hardiman OM. Clinical features of amyotrophic lateral sclerosis according to the El Escorial and

- Airlie House diagnostic criteria: A population-based study. *Archives of Neurology*. 2000;57(8) :1171-6. Epub 2000/08/06.
53. de Carvalho M, Dengler R, Eisen A, England JD, Kaji R, Kimura J, et al. Electrodiagnostic criteria for diagnosis of ALS. *Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 2008;119(3) :497-503. Epub 2008/01/01.
 54. Douglass CP, Kandler RH, Shaw PJ, McDermott CJ. An evaluation of neurophysiological criteria used in the diagnosis of motor neuron disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 2010;81(6) :646-9. Epub 2010/06/05.
 55. Noto Y, Misawa S, Kanai K, Shibuya K, Iose S, Nasu S, et al. Awaji ALS criteria increase the diagnostic sensitivity in patients with bulbar onset. *Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 2012;123(2) :382-5. Epub 2011/07/19.
 56. Pugdahl K, Fuglsang-Frederiksen A, Johnsen B, de Carvalho M, Fawcett PR, Labarre-Vila A, et al. A prospective multicentre study on sural nerve action potentials in ALS. *Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 2008;119(5) :1106-10. Epub 2008/03/04.
 57. Eisen A, Swash M. Clinical neurophysiology of ALS. *Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 2001;112(12) :2190-201. Epub 2001/12/12.
 58. de Carvalho M, Johnsen B, Fuglsang-Frederiksen A. Medical technology assessment. Electrodiagnosis in motor neuron diseases and amyotrophic lateral sclerosis. *Neurophysiologie clinique = Clinical Neurophysiology*. 2001;31(5) :341-8. Epub 2002/01/31.

59. J K. Physiology of ALS and related diseases. Amsterdam Elsevier; 1997. 57-72 p.
60. Nagale SV, Bosch EP. Multifocal motor neuropathy with conduction block: current issues in diagnosis and treatment. *Seminars in neurology*. 2003;23(3) :325-34. Epub 2004/01/15.
61. de Carvalho M, Swash M. Nerve conduction studies in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle & Nerve*. 2000;23(3) :344-52. Epub 2000/02/19.
62. Bromberg MB. Electrodiagnostic studies in clinical trials for motor neuron disease. *Journal of Clinical Neurophysiology: official publication of the American Electroencephalographic Society*. 1998;15(2) :117-28. Epub 1998/05/01.
63. Lyn Weiss JKS, Jay Weiss. *Easy Emg*. London: Elsevier; 2004. 41-55 p.
64. Daube JR. Electrodiagnostic studies in amyotrophic lateral sclerosis and other motor neuron disorders. *Muscle & Nerve*. 2000;23(10) :1488-502. Epub 2000/09/26.
65. Shapiro B.E PDC. *Electromyography and Neuromuscular Disorders*. 2 ed: Elsevier; 2005.
66. Aminoff MJ. *Clinical Electromyography*. In: Pioli S, editor. *Electrodiagnosis in Clinical Neurology*. 5 ed. USA: Elsevier; 2005. p. 238-40.
67. Ertekin C. *İğne Elektromiyografisi*. İzmir: Ege Üniv. basımevi; 1998. p. 33-42.
68. Trojaborg W, Buchthal F. Malignant and benign fasciculations. *Acta Neurologica Scandinavica Supplementum*. 1965;13 Pt 1:251-4. Epub 1965/01/01.

69. de Carvalho M, Swash M. Fasciculation potentials: a study of amyotrophic lateral sclerosis and other neurogenic disorders. *Muscle & Nerve*. 1998;21(3) :336-44. Epub 1998/03/05.
70. Janko M, Trontelj JV, Gersak K. Fasciculations in motor neuron disease: discharge rate reflects extent and recency of collateral sprouting. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 1989;52(12) :1375-81. Epub 1989/12/01.
71. Mills KR. Characteristics of fasciculations in amyotrophic lateral sclerosis and the benign fasciculation syndrome. *Brain: a journal of neurology*. 2010;133(11) :3458-69. Epub 2010/10/21.
72. Eisen A. Clinical electrophysiology of the upper and lower motor neuron in amyotrophic lateral sclerosis. *Seminars in Neurology*. 2001;21(2) :141-54. Epub 2001/07/10.
73. Yamada M, Furukawa Y, Hirohata M. Amyotrophic lateral sclerosis: frequent complications by cervical spondylosis. *Journal of orthopaedic science: official journal of the Japanese Orthopaedic Association*. 2003;8(6) :878-81. Epub 2003/12/04.
74. Yoshor D, Klugh A, 3rd, Appel SH, Haverkamp LJ. Incidence and characteristics of spinal decompression surgery after the onset of symptoms of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurosurgery*. 2005;57(5) :984-9; discussion -9. Epub 2005/11/15.
75. Makki AA, Benatar M. Diagnostic accuracy of thoracic paraspinal electromyography in amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of clinical neurophysiology: official publication of the American Electroencephalographic Society*. 2007;24(3) :298-300. Epub 2007/06/05.

76. Kuncl RW, Cornblath DR, Griffin JW. Assessment of thoracic paraspinal muscles in the diagnosis of ALS. *Muscle & Nerve*. 1988;11(5) :484-92. Epub 1988/05/01.
77. Finsterer J, Fuglsang-Frederiksen A, Mamoli B. Needle EMG of the tongue: motor unit action potential versus peak ratio analysis in limb and bulbar onset amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 1997;63(2) :175-80. Epub 1997/08/01.
78. Preston DC, Shapiro BE, Raynor EM, Kothari MJ. The relative value of facial, glossal, and masticatory muscles in the electrodiagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle & Nerve*. 1997;20(3) :370-2. Epub 1997/03/01.
79. Cappellari A, Brioschi A, Barbieri S, Braga M, Scarlato G, Silani V. A tentative interpretation of electromyographic regional differences in bulbar- and limb-onset ALS. *Neurology*. 1999;52(3) :644-6. Epub 1999/02/20.
80. Abd-El-Malek S. Observations on the morphology of the human tongue. *Journal of Anatomy*. 1939;73(Pt 2) :201-10 3. Epub 1939/01/01.
81. Gray H, Lewis, W.H. *Anatomy of Human Body*. 20 ed. Philadelphia: Lea&Febiger; 2000.
82. Leis AAT, Vicente C. *Atlas of Electromyography*: Oxford Univ. Press; 2000.
83. Sauerland EK, Mitchell SP. Electromyographic activity of the human Genioglossus muscle in response to respiration and to positional changes of the head. *Bulletin of the Los Angeles Neurological Societies*. 1970;35(2) :69-73. Epub 1970/04/01.
84. Sauerland EK, Mitchell SP. Electromyographic activity of intrinsic and extrinsic muscles of the human tongue. *Texas reports on biology and medicine*. 1975;33(3) :444-55. Epub 1975/01/01.

85. Sauerland EK, Orr WC, Hairston LE. DMG patterns of oropharyngeal muscles during respiration in wakefulness and sleep. *Electromyography and Clinical Neurophysiology*. 1981;21(2-3) :307-16. Epub 1981/02/01.
86. Weikamp JG, Schelhaas HJ, Hendriks JC, de Swart BJ, Geurts AC. Prognostic value of decreased tongue strength on survival time in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Neurology*. 2012;259(11) :2360-5. Epub 2012/04/25.
87. Tankisi H, Otto M, Pughahl K, Fuglsang-Frederiksen A. Spontaneous electromyography activity of the tongue in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle and Nerve*. 2013; Accepted article.
88. Wilbourn AJ. Clinical neurophysiology in the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis: the Lambert and the El Escorial criteria. *Journal of the Neurological Sciences*. 1998;160 Suppl 1:S25-9. Epub 1998/12/16.
89. Ekstedt J. Human Single Muscle Fiber Action Potentials. Extracellular Recording during Voluntary and Chemical Activation. With Some Comments on End-Plate Physiology and on the Fiber Arrangement of the Motor Unit. *Acta physiologica Scandinavica Supplementum*. 1964:SUPPL 226:1+. Epub 1964/01/01.
90. Gilchrist JM, Massey JM, Sanders DB. Single fiber EMG and repetitive stimulation of the same muscle in myasthenia gravis. *Muscle & Nerve*. 1994;17(2) :171-5. Epub 1994/02/01.
91. Selvan VA. Single-fiber EMG: A review. *Annals of Indian Academy of Neurology*. 2011;14(1) :64-7. Epub 2011/06/10.
92. Ekstedt J, Nilsson G, Stalberg E. Calculation of the electromyographic jitter. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 1974;37(5) :526-39. Epub 1974/05/01.

93. Stalberg E, Trontelj JV. The study of normal and abnormal neuromuscular transmission with single fibre electromyography. *Journal of neuroscience methods*. 1997;74(2) :145-54. Epub 1997/06/27.
94. Stalberg E. Jitter analysis with concentric needle electrodes. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2012;1274:77-85. Epub 2012/12/21.
95. Benatar M, Hammad M, Doss-Riney H. Concentric-needle single-fiber electromyography for the diagnosis of myasthenia gravis. *Muscle & Nerve*. 2006;34(2) :163-8. Epub 2006/04/28.
96. Ertas M, Baslo MB, Yildiz N, Yazici J, Oge AE. Concentric needle electrode for neuromuscular jitter analysis. *Muscle & Nerve*. 2000;23(5) :715-9. Epub 2000/05/08.
97. Kouyoumdjian JA, Stalberg EV. Concentric needle single fiber electromyography: normative jitter values on voluntary activated Extensor Digitorum Communis. *Arquivos de neuro-psiquiatria*. 2007;65(2B) :446-9. Epub 2007/08/01.
98. Kouyoumdjian JA, Stalberg EV. Reference jitter values for concentric needle electrodes in voluntarily activated extensor digitorum communis and orbicularis oculi muscles. *Muscle & Nerve*. 2008;37(6) :694-9. Epub 2008/05/29.
99. Sarrigiannis PG, Kennett RP, Read S, Farrugia ME. Single-fiber EMG with a concentric needle electrode: validation in myasthenia gravis. *Muscle & Nerve*. 2006;33(1) :61-5. Epub 2005/09/22.
100. Single fiber EMG reference values: a collaborative effort. Ad Hoc Committee of the AAEM Special Interest Group on Single Fiber EMG. *Muscle & Nerve*. 1992;15(2) :151-61. Epub 1992/02/01.
101. Bromberg MB, Scott DM. Single fiber EMG reference values: reformatted in tabular form. AD HOC Committee of the AAEM Single

- Fiber Special Interest Group. *Muscle & Nerve*. 1994;17(7) :820-1. Epub 1994/07/01.
102. Cui LY, Liu MS, Tang XF. Single fiber electromyography in 78 patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Chinese Medical Journal*. 2004;117(12) :1830-3. Epub 2004/12/18.
103. Liu M, Cui L., Guan Y. Single fiber electromyography in amyotrophic lateral sclerosis and cervical spondilosis. *Muscle and Nerve*. 2013;Accepted Article.
104. Kokubun N, Sonoo M, Imai T, Arimura Y, Kuwabara S, Komori T, et al. Reference values for voluntary and stimulated single-fibre EMG using concentric needle electrodes: a multicentre prospective study. *Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 2012;123(3) :613-20. Epub 2011/09/06.
105. Kouyoumdjian JA, Stalberg EV. Concentric needle jitter on voluntary activated frontalis in 20 healthy subjects. *Muscle & Nerve*. 2013;47(3) : 440-2. Epub 2013/02/06.
106. Gilchrist CA, Morrison CF, Harmar AJ. A single-stranded DNA binding protein which interacts with sequences within the bovine preprotachykinin promoter: regulation by nerve growth factor. *Biochemical and biophysical research communications*. 1992;187(3) :1395-400. Epub 1992/09/30.