

Amiyotrofik Lateral Sklerozda Seçici Kas Tutulumu: Motor Ünite Ateşlenme Öznitelikleri

Selective Muscle Involvement in Amyotrophic Lateral Sclerosis: Evidence Inferred from the Point of Motor Unit Firing Rates

Sezin ALPAYDIN BASLO^{1,2}, Nermin Görkem ŞİRİN³, Elif KOCASOY ORHAN³, Mehmet Barış BASLO³, Ali Emre ÖGE³

¹İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Sinirbilim Anabilim Dalı, Elektronörofizyoloji Yüksek Lisans Programı, İstanbul, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları EAH, İstanbul, Türkiye

³İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Klinik Nörofizyoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Amaç: Bu çalışmanın amacı, ALS'de distal-proksimal ve lateral-medyal tutulum dağılımı üzerine üst motor nöron (ÜMN) ve/veya alt motor nöron (AMN) disfonksiyonunun öncül rolünün araştırılmasıdır.

Yöntem: Deltoid, abductor digiti minimi (ADM) ve birinci dorsal interosseus (FDI) kaslarından, her seferinde iki motor ünite ateşlettirecek kadar hafif şiddette istemli kası sırasında iğne elektromiyografisi yapıldı ve her kas için beş farklı noktadan motor ünite potansiyeli (MÜP) çiftleri kaydedildi. Motor ünite potansiyeli analizi Multi-MÜP analiz programı ile yapıldı. Kantitatif MÜP parametreleri, motor ünite ateşlenme hızı (FR), ateşlenme hızının değişkenliği (FRV) ve her bir kayıt noktası için ikili MÜP'lerin FR farkı (MCD) hesaplandı. Üst motor nöron tutulumu ise ADM kası kayıtlı motor uyandırılmış potansiyeller (MEP) ve üçlü uyarım tekniği (TST) ile arandı.

Bulgular: Yirmi ALS'li hasta ve yaş, cinsiyet dağılımı benzer 20 sağlıklı gönüllü dâhil edildi. Kantitatif MÜP parametreleri ALS'li hastalarda

denervasyon ve reinnervasyon ile uyumlu şekilde kontrol grubundan farklılık göstermekteydi. Motor ünite potansiyeli FR, FRV ve MCD ALS'li hastalarda kontrollere kıyasla yüksekti ve en belirgin etkilene FDI kasındaydı. Birinci dorsal interosseus kasında FRV santral motor iletim zamanı (CMCT) anormal olan hastalarda düşüktü. Motor ünite ateşlenme hızı ve FRV CMCT ile negatif korelasyon gösterirken iken TST ile korelasyon göstermedi.

Sonuç: ALS'de distal yerleşimli ekstremitte kasları, özellikle FDI, distal-proksimal ve lateral-medyal tutulum dağılımına paralel olarak, daha belirgin FR anormallikleri göstermektedir. Bu seçici kas tutulumu, ÜMN tutulumundan çok, AMN tutulumu ile ilişkili gözükmemektedir. ALS'de azalmış FRV ÜMN tutulumunun varlığı ile ilişkilendirilebilir.

Anahtar Sözcükler: Amiyotrofik lateral skleroz, ateşlenme hızı, motor ünite potansiyeli, transkraniyal manyetik uyarım, üçlü uyarım tekniği

ABSTRACT

Introduction: The aim of the study is to determine the role of upper motor neuron (UMN) or lower motor neuron (LMN) dysfunction as the primary initiator of distal-proximal and lateral-medial gradients of muscle involvement in amyotrophic lateral sclerosis (ALS).

Methods: Concentric needle electromyography recordings were performed in deltoid, abductor digiti minimi, and first dorsal interosseus (FDI) muscles in patients with ALS and controls during slight voluntary contraction needed to activate two motor units (MU). Five motor unit potential (MUP) pairs were recorded from each muscle. Motor unit potential analyses were performed offline using Multi-MUP analysis program. Quantitative MUP parameters, MU firing rate (FR), FR variability (FRV), and mean consecutive difference (MCD) were calculated. Motor-evoked potentials and the triple stimulation technique (TST) were performed to evaluate ÜMN involvement.

Results: Twenty patients with ALS along with 20 age and sex-matched healthy volunteers were enrolled. Quantitative MUP parameters compatible with denervation and reinnervation were found in patients with ALS, who also showed higher FR, FRV, and MCD values, most prominently in FDI. First dorsal interosseus FRV was lower in patients with abnormal central motor conduction time (CMCT). Firing rate and FRV were negatively correlated with CMCT, but not with TST.

Conclusion: Distal limb muscles, particularly FDI, revealed more prominent FR abnormalities in patients with ALS in parallel with the distal-proximal and lateral-medial gradients of the selective muscle involvement pattern which seems predominantly to be correlated with LMN dysfunction. Reduced FRV may be associated with the presence of ÜMN dysfunction in ALS.

Keywords: Amyotrophic lateral sclerosis; firing rate; motor unit potential; transcranial magnetic stimulation; triple stimulation technique

Cite this article as: Alpaydin Baslo S, Şirin NG, Kocasoy Orhan E, Baslo MB, Öge AE. Amiyotrofik Lateral Sklerozda Seçici Kas Tutulumu: Motor Ünite Ateşlenme Öznitelikleri. Arch Neuropsychiatry 2024; 61:296–305.

Öne Çıkan Noktalar

- ALS'de FR, MCD ve FRV yüksekti.
- ALS'de FR, MCD ve FRV distal yerleşimli kaslarda yüksekti.
- FR, MCD ve FRV sonuçları ALS gradyentinde AMN disfonksiyonunu işaret etmekte idi.
- FRV, CMCT uzun saptanan hastalarda normal bulunanlara kıyasla düşüktü.
- ALS'de azalmış FRV UMN disfonksiyonu ile ilişkilendirilebilir.

GİRİŞ

Amiyotrofik lateral skleroz (ALS) hastalarında klinik ve elektromiyografik anormallikler genellikle distal kaslarda ('distal-proksimal gradyent')(1-3) ve elin lateral tarafında ('lateral-medyal gradyent')(4,5) daha belirgindir. Bununla birlikte, bu durumun öncüsü olarak üst motor nöron (ÜMN) veya alt motor nöron (AMN) disfonksiyonunun rolü hâlâ tartışılmaktadır.

Motor ünite ateşlenmesi ve kasiya katılımı, istemli kasi ile sergilenen kuvvetin kademeli olarak ayarlanması için gereklidir (6). Motor ünitelerin kasiya katılımı düzenli bir şekildedir ve bunun için spinal motor nöronların inen projeksiyonlardan, spinal internöronlardan ve duysal afferentlerden sinaptik girdilere ihtiyacı vardır (7,8). Motor ünitelerin (MÜ) ateşlenme hızı ve kasiya katılım özellikleri, bu sinaptik girdilerin ve spinal motor nöronların hem sağlıklı fizyolojide hem de hastalık modellerinde nasıl işlediği hakkında dolaylı bilgi verebilir (9,10).

En yaygın motor nöron hastalığı olan ALS'de, artmış ateşlenme hızıyla birlikte kasiya katılan motor ünitelerin sayısında azalma gözlenir. Bununla birlikte, ÜMN lezyonlarının AMN ateşlenme oranları üzerindeki etkisi bu hastalıkta iyi bilinmemektedir. Bu çalışmada, ALS'de distal-proksimal ve lateral-medyal kas tutulum dağılımına, motor ünite ateşlenme hızı ve katılım özellikleri açısından odaklanmayı amaçladık. Üst motor nöron tutulumu, ek olarak motor uyandırılmış potansiyeller (MEP) ve üçlü uyarım tekniği (TST) kullanılarak değerlendirildi.

YÖNTEM

Katılımcılar

Aralık 2019 ve Eylül 2021 tarihleri arasında sevk edilen 20 ALS hastası ve 20 sağlıklı gönüllü çalışmaya dâhil edilmiştir (11). Prosedürle işbirliğini engelleyebilecek zihinsel ve davranışsal sorunları olan hastalar ile sırtüstü yatamayacak derecede solunum semptomları ön planda olan hastalar hariç tutulmuştur. Katılımcıların hiçbirisinde ek nöromusküler bozuklukların klinik semptom veya bulguları ya da sonuçları etkileyebilecek herhangi bir sistemik hastalık yoktu. Motor ünite potansiyellerini (MÜP'ler) sabit istemli kasılma sırasında kaydedebilmek için, incelenen kaslarını barındıran ve nispeten korunmuş güce sahip ('Medical Research Council' -MRC ölçeğine göre $\geq 3/5$ derece) ekstremite seçilmiştir. Araştırma protokolünden önce tüm katılımcıların üst ekstremitelerinde rutin sinir iletim çalışmaları yapılmıştır. Motor uyandırılmış potansiyelleri net bir şekilde elde edebilmek için, abduktör digiti minimi'den (ADM) kayıtlı bileşik kas aksiyon potansiyeli (CMAP) amplitüdü ≥ 1 mV olan hastalar dâhil edildi.

Protokol İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (22,11,2019/1366). Yazılı bilgilendirilmiş onam formu tüm katılımcılar için sağlanmıştır.

Her hastaya kapsamlı bir klinik ve nörolojik muayene yapıldı. Medical Research Council toplam skorları (0-60)(12), Amiyotrofik Lateral Skleroz Fonksiyonel Değerlendirme Ölçeği-revize (ALSFERS-r) skorları (0-48) (13,14) ve Turner ÜMN skorları (0-15)(15) hesaplandı.

Elektrofizyolojik çalışmalar

Elektrofizyolojik çalışmalar ALS grubunda klinik olarak daha fazla etkilenen tarafta, kontrol grubunda ise baskın el tarafında gerçekleştirilmiştir. Herhangi bir kayıt kasının gücü daha fazla etkilenen tarafta 3/5 MRC derecesinden düşüğe, kontralateral taraf seçilmiştir.

Sinir iletimi ve ateşlenme hızı çalışmaları için Natus Dantec Keypoint. Net sürüm 2.40 cihazı kullanılmıştır. Medyan ve ulnar sinirler el bileğinde supramaksimal şiddette uyarıldı ve kasın göbeği-tendon montajına göre yerleştirilen bir çift kendinden yapışkanlı yuvarlak elektrot kullanılarak abduktör pollicis brevis (APB), birinci dorsal interosseöz (1DİO) ve ADM kaslarından BKAP'lar kaydedildi. F dalgaları, 20 ardışık supramaksimal uyarana yanıt olarak ADM'den kaydedilmiştir (16). Ayrık el indeksi ('Split hand index' -SHI) şu formüle göre hesaplanmıştır: $SHI = BKAP_{APB} \times BKAP_{1DIO} / BKAP_{ADM}$ (17). Ayrık el indeksi için kesme değeri 5,2 olarak kabul edilmiştir (17). Nörofizyolojik indeks (NI) ADM'den kaydedilen BKAP temel alınarak şu formüle göre hesaplanmıştır: $NI = (BKAP_{ADM} / DML) \times F$ frekansı (18).

Motor ünite potansiyeli analizleri ve ateşlenme parametreleri aynı seansta deltoid (Del), 1DİO ve ADM kaslarında çalışılmıştır. Konsantrik iğne EMG kayıtları 0,07 mm² kayıt yüzey alanına sahip tek kullanımlık elektrotlar (Natus Medical Inc., Middleton, WI) ile gerçekleştirilmiştir. Analiz için EMG cihazında bulunan QEMG-Multi-MÜP programı kullanılmıştır.

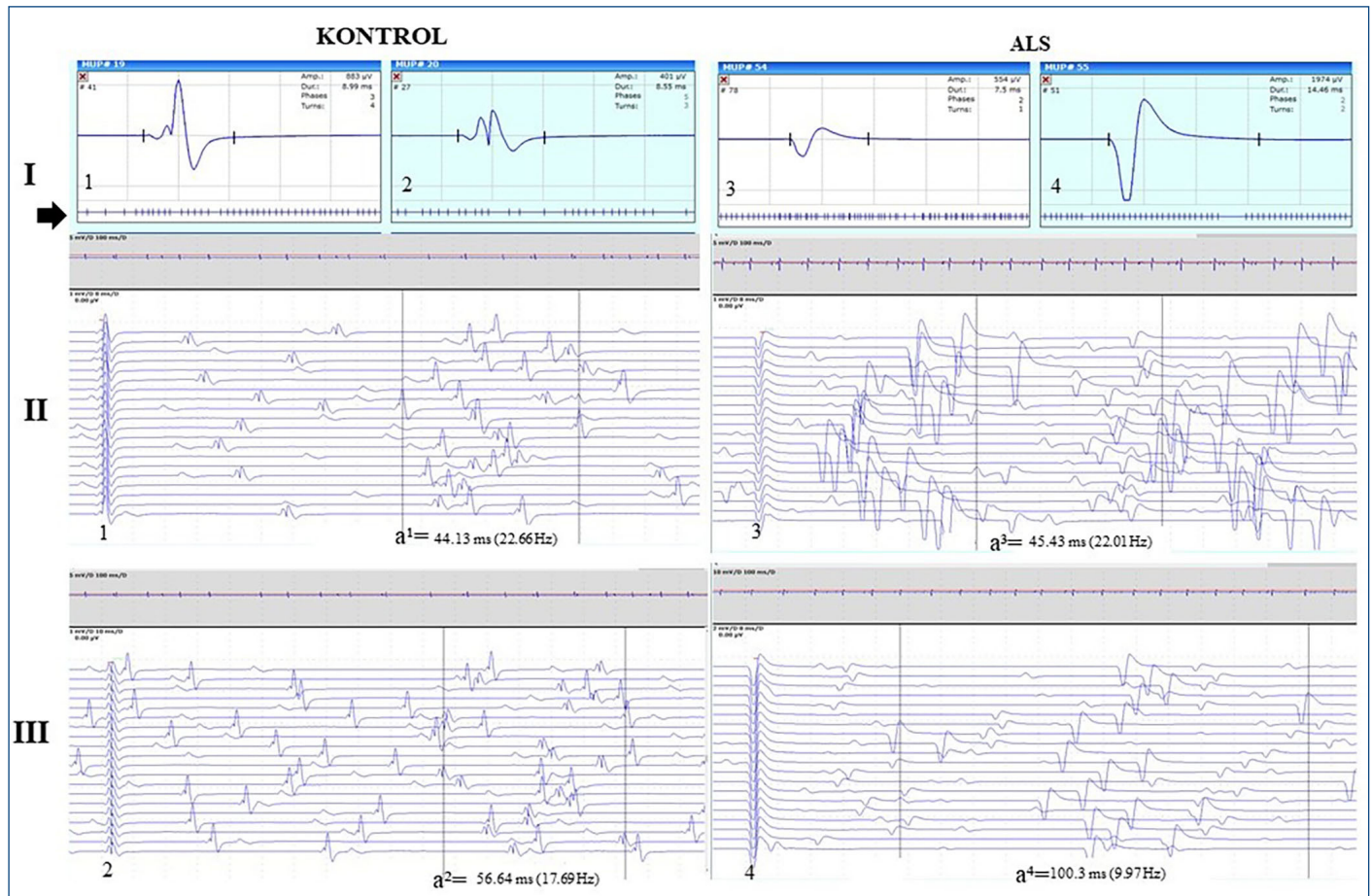
İğne elektrot istirahat halindeki kasın içine yerleştirilmiş ve deneklerden tek bir motor üniteyi aktive etmek için hafif ama kararlı bir kasılma başlatmaları ve ardından kuvveti hafifçe artırarak ikinci bir motor üniteyi kasılmaya katmaları istenmiştir. Araştırmacı tarafından minimal direnç uygulanmış ve kasılma kuvvetinin ince ayarına yardımcı olmak için deneklere EMG cihazının sesi üzerinden işitsel geri bildirim sağlanmıştır. Yorgunluğu önlemek için kayıt epokları arasında yeterli dinlenme sağlanmıştır. Kararlı bir kas aktivasyonu elde edildikten sonra, MÜP çiftleri en az 15 saniye süreli epoklar halinde kaydedilmiştir. Her bir kasta, iğne pozisyonu değiştirilerek yaklaşık 5 mm aralıklarla beş farklı bölgeden beş MÜP çifti kaydedilmiştir.

Multi-MÜP analizleri 5 Hz-10 kHz filtre ayarları, 200 μ V/div duyarlılık ve 5 ms/div tarama süresi ile 'offline' olarak gerçekleştirilmiştir (19).

Motor ünitelerin ateşlenme hızı ('firing rate'-FR), sabit ateşlenen MÜP çiftlerini içeren epoklar kullanılarak analiz edilmiştir. Analiz edilecek MÜP adayları taramayı tetiklemek için kullanıldı ve tüm kayıt ekranda 20 satır olacak şekilde dizildi. Tarama süresi, aynı satırda aynı MÜP'ü temsil eden iki özdeş sinyali görüntüleyecek şekilde yeniden düzenlendi; ilki "tetik" ve sonraki "köle" potansiyeli olarak kabul edildi. Bu iki potansiyel arasındaki süre potansiyeller arası aralık ('interpotential interval'-IPI) olarak adlandırıldı ve her bir MÜP'ün ortalama FR'si 20 ardışık dizilmiş satırdaki IPI'lerden hesaplandı (Şekil 1).

Ateşlenme hızı değişkenliği ('Firing rate variability'-FRV), $FRV = (a/b) \times 100$ [a=maksimum ve minimum IPI'lar arasındaki fark, b=tetik potansiyeli ile 'a'nın orta noktası arasındaki zaman dilimi (a/2)](20) formülü kullanılarak hesaplanmıştır.

Her bir çiftteki MÜP'lerin ateşlenme hızları arasındaki ortalama ardışık fark ('mean consecutive difference'-MCD) $MCD = |FR_{MÜP1} - FR_{MÜP2}| + |FR_{MÜP3} - FR_{MÜP4}| + |FR_{MÜPn-1} - FR_{MÜPn}| / (n/2)$ formülü kullanılarak hesaplanmıştır (10).



Şekil 1. Kontrol (solda) ve ALS hastasından (sağda) kaydedilen iki ardışık motor ünite çifti. İlk sıra (I): Kontrol (1,2) ve ALS hastasında (3,4) farklı genlik, süre, faz ve dönüş sayılarına sahip iki ardışık motor üniteyi gösteren Multi-MÜP yazılımı. Her bir motor ünitenin deşarjlar arası aralıklarında sadece hafif fizyolojik varyasyonlarla nispeten stabil kasılmasına dikkat ediniz (ok). İkinci (II) ve üçüncü (III) sıralar: Her bir MÜP farklı pencerelerde 20 satırda tetiklenmiş ve satırlara dizilmiş olarak gösterilmiştir. Tarama süresi, tetik ve köle MÜP'leri aynı satırda görüntülemek için yeniden düzenlenmiştir. Dikey çizgiler maksimum ve minimum potansiyeller arası aralıkları ve 'a' ile gösterilen aralarındaki farkı gösterir ('a' değerleri her MÜP için; a1, a2, a3, a4). ALS'de daha yüksek 'a' değerlerine ve motor ünite ateşlenme hızının artan değişkenliğine dikkat ediniz.

Transkranyal manyetik uyarım (TMS) çalışmaları için bir Nicolet Viking Select EMG sistemi (sürüm 11,1) ve bir Magstim 200 manyetik stimülatör kullanılmıştır. Orta derecede istemli kası sırasında ADM'den MEP'leri kaydetmek için dış çapı 12 cm olan yuvarlak bir bobin denegın verteksine yerleştirilmiştir. Maksimum stimülatör çıkış şiddeti ile motor yanıt kaydedilemeyen bir hasta hariç tüm katılımcılarda motor eşikten (maksimum stimülatör çıkış şiddetinin %70 ile %100'ü) açıkça daha yüksek şiddetlerde beş ile sekiz uyarı verilmiştir. Bobindeki akım yönü, en yüksek genlikli motor yanıtların kaydedilebildiği yön olarak seçilmiştir (21). Kaydedilen MEP'lerin en kısa latansı ölçüldü. Santral motor iletim zamanı (SMİZ) F-dalgası latansları kullanılarak şu formüle göre hesaplanmıştır: $SMİZ = MEP - (F + M - 1) / 2$ (22). Santral motor iletim zamanı için normalin üst sınırı 8,8 ms (kontrollerin ortalama değerinin +2SD'si) olarak hesaplanmıştır.

TST, Magistris ve arkadaşları (21,23,24) tarafından tarif edilen yöntem kullanılarak ADM'den kaydedilerek gerçekleştirilmiştir. TST%, TSTtest amplitüdünün TSTkontrol amplitüdüne oranı olarak hesaplandı ve 100 ile çarpıldı (Ek Şekil). TST% için normalin alt sınırı %84,6 olarak hesaplanmıştır (kontrollerin ortalama değerinin -2SD'si).

İstatistiksel analiz

IBM Sosyal Bilimlerde İstatistik Paket Programı (SPSS) sürüm 22.0 kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler ortalama, standart sapma (SD) ve frekans (%) olarak verilmiştir. Motor ünite ateşlenme parametrelerine yönelik olarak denek içi (farklı kaslar) ve denekler arası (farklı gruplar) faktörleri tespit etmek için mikst ANOVA analizi kullanılmıştır. Anlamli

fark düzeylerine sahip parametreler için ikili karşılaştırmalar Bonferroni düzeltilmeli Mann-Whitney U testi kullanılarak yapılmıştır. İki grup karşılaştırılırken parametrik ve non-parametrik değişkenler için sırasıyla Student's t-testi ve Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenleri karşılaştırmak için ki-kare testi kullanılmıştır. Verilerin dağılım özelliklerine göre Pearson korelasyon analizi veya Spearman's rho kullanılmıştır. Bonferroni düzeltilmeli Mann-Whitney U testleri dışında $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Bonferroni düzeltilmeli Mann-Whitney U testleri için ise $p < 0,008$ anlamlı kabul edilmiştir.

SONUÇLAR

Klinik özellikler

Yirmi ALS hastası (11 K: 9E) ve 20 kontrol (10 K: 10E) çalışmaya dâhil edildi. Hastalar ve kontroller arasında anlamlı yaş veya cinsiyet farkı yoktu. Kontrollerin ve hastaların klinik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Çalışılan kasların MRC skorları 20 Del kasının 19'unda, 20 1DİO kasının 16'sında ve 20 ADM kasının 17'sinde $\geq 4/5$ idi. 1DİO ve Del kas güçleri (MRC skorları olarak) karşılaştırıldığında, 14 hastada 1DİO'nun Del'den daha zayıf olduğu, bir hastada Del'in 1DİO'dan daha zayıf olduğu, beş hastada ise her iki kasın eşit olduğu görüldü. 1DİO ve ADM kas güçleri karşılaştırıldığında, 16 hastada her iki kasın eşit olduğu, üç hastada ADM'nin 1DİO'dan daha zayıf olduğu ve bir hastada 1DİO'nun ADM'den daha zayıf olduğu görüldü. APB göz önüne alındığında, 11 (%55) hastada klinik olarak ayrık el bulgusu mevcuttu.

Elektrofizyolojik çalışmalar

Hastalarda BKAP amplitüdüleri daha düşük, F-dalga latansları, MEP latansları ve SMİZ daha uzun, F-dalga persistansları, MEP amplitüdüleri ve TST amplitüt oranları daha düşüktü. Ortalama SHI ve NI değerleri de bu hastalarda anlamlı derecede düşüktü (Tablo 2).

Amiyotrofik lateral skleroz hastalarında MÜP amplitüdüleri kontrollere kıyasla daha yüksek ve MÜP süreleri daha uzundu. Del MÜP'lerinin faz ve dönüş sayıları hastalarda kontrollere kıyasla daha yüksekti. Del MÜP amplitüdüleri hem hastalarda hem de kontrollere ADM ve 1DİO amplitüdülerinden daha düşüktü. Hastalarda Del MÜP'lerinin dönüş sayısı 1DİO'inkinden daha yüksekti (Tablo 3, Şekil 2).

Motor ünite ateşlenme hızı, MCD ve FRV değerleri ALS hastalarında kontrollere kıyasla daha yüksekti (Tablo 3, Şekil 2). Alt grup analizleri, hastalarda MCD'nin her üç kasta da, FR ve FRV'nin ADM ve 1DİO'da daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur. Amiyotrofik lateral skleroz grubunda 1DİO'nun FR'si ADM'nin FR'sinden daha yüksekti. 1DİO'nun MCD'si hastalarda üç kayıt kası arasında en yüksek olma eğilimindeydi. ADM'nin FRV'si Del ve 1DİO'nunkinden daha yüksekti. Amiyotrofik lateral skleroz hastalarında ADM ve 1DİO'nun FRV'si Del'inkinden daha yüksekti ancak birbirlerinden anlamlı derecede farklı değildi.

Elektrofizyolojik ve klinik verilerin korelasyon analizi Tablo 4'te gösterilmiştir. FR, FRV ve MCD, hastaların her üç kayıt kası için birbirleriyle pozitif korelasyon göstermiştir (ADM ve Del için veriler gösterilmemiştir). 1DİO FR, MRC toplam skoru, BKAP amplitüdü, SHI ve SMİZ ile negatif korelasyon gösterirken, TST ile korelasyon göstermemiştir. SMİZ, dönüş sayısı, BKAP amplitüdü, TST alanı ve 1DİO FRV ile negatif korelasyon gösterirken Turner ÜMN skoru ile pozitif korelasyon göstermiştir. Motor

ünite ateşlenme hızı parametrelerinin hiçbirisi diğer elektrofizyolojik ve klinik verilerle korelasyon göstermemiştir, sadece FR ve MRC toplam skoru ADM ve Del ile negatif korelasyon gösterirken FRV ve NI ile pozitif korelasyon göstermiştir.

Anormal ve normal TST sonuçları olan hastalar arasında klinik veya elektrofizyolojik parametreler bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Bununla birlikte, SMİZ'i anormal derecede uzun olan hastalarda, SMİZ'i normal olan hastalara kıyasla BKAP amplitüdüleri daha düşük ve ADM MÜP süreleri daha uzundu. Turner ÜMN skorlarının yanı sıra MRC toplam skorları daha yüksekti ve anormal derecede uzun SMİZ'i olan hastalarda, 1DİO'daki FRV normal sonuçları olanlara kıyasla daha düşüktü (Tablo 5).

Ayrık el indeksi değeri kesme değeri olan 5,2'den düşük olan dokuz hastada 1DİO'nun ortalama FR'si normal SHI değerine sahip olanlardan daha yüksekti (19,35±8,2 vs. 11,28±3,6, p=0,004). Ancak, bu gruplar arasında MEP ve TST parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (Ek tablo).

TARTIŞMA

Bu çalışmanın ana sonuçlarından biri, ALS'nin hem distal-proksimal hem de lateral-medyal gradyentlerine uygun olarak, hastalarda, özellikle de 1DİO'da motor ünite ateşlenme hızının daha yüksek olmasıdır. Motor ünite ateşlenme hızının BKAP amplitüdüleri ve MRC skorları ile negatif korelasyonu ve AMN kaybının bilinen bir özelliği olması nedeniyle artmış FR'yi AMN tutulumunun bir göstergesi olarak yorumladık (11). Alt motor nöron kaybı ve motor nöronal hipereksitabilite durumunun birlikte ALS'deki artmış FR'leri şu olası mekanizmalar ile açıklamak mümkündür;

Tablo 1. Kontrol ve ALS hastalarının klinik özellikleri

	Kontrol	ALS
Sayı (n)	20	20
Yaş [ort ± SD (min-maks)] (yıl)	44,85±7,53 (34-64)	50,15±10,98 (33-71)
Cins (K: E)	10:10	11:9
El dominansı (sağ: sol)	16:4	17:3
Hastalık süresi (ay)		18,05±15,7 (3-72)
Başlangıç bölgesi [n, (%)]		
Bulber		2 (10)
Üst ekstremité		8 (40)
Alt ekstremité		10 (50)
MRC toplam skoru [ort ± SD (min-maks)]		53,6±7,88 (33-60)
Ayrık el klinik bulgusu [n, (%)]		
Evet		11 (55)
Hayır		9 (45)
Turner ÜMN skoru		9,45±4,03 (2-14)
ALSFRS-r skoru [ort ± SD (min-maks)]		35,6±5,11 (26-44)
Tanı kriterleri ile uyum		
rEl-Escorial kriterleri [n, (%)]		
Olası		3 (15)
Lab-destekli muhtemel		11 (55)
Muhtemel		6 (30)
Kesin		0 (0)
Awaji-Shima kriterleri [n, (%)]		
Klinik olası		5 (25)
Klinik muhtemel		10 (50)
Klinik kesin		5 (25)
Gold Coast kriterleri [n, (%)]		
ALS		20 (100)

ALSFRS-r: Amiyotrofik Lateral Skleroz Fonksiyonel Değerlendirme Ölçeği-revize; E: erkek; K: kadın; MRC: 'Medical Research Council' kas gücü skalası; ÜMN: üst motor nöron.

Tablo 2. Kontrol ve ALS hastalarının elektrofizyolojik verileri

	Kontrol (n=20)	ALS (n=20)	p*
APB _{BKAP} (mV)	9,7±2,2 (5,4-14,1)	5,7±3,9 (0,1-14)	≤0,001
ADM _{BKAP} (mV)	8,9±1,5 (6,5-11,6)	5,6±2,8 (1,8-12)	≤0,001
1DİO _{BKAP} (mV)	13,1±2,4 (9,3-17,7)	5,2±3,5 (0,3-12,5)	≤0,001
F _{latans} (ms)	23,8±2,02 (20,1-27,7)	25,5±2,3 (21-29,5)	<0,05
F _{persistans} (%)	99±30 (90-100)	65±24 (10-100)	≤0,001
SHI	14,22±3,58	5,44±4,64	≤0,001
NI	3,37±0,72	1,35±1,02	≤0,001
	Kontrol (n=19) [§]	ALS (n=19) [§]	p*
Erb _{latans} (ms)	12,9±1,5 (10,6-16,2)	13,6±1,4 (11,7-17,1)	0,180
Erb _{amplitüt} (mV)	8,6±1,8 (5,2-12,2)	4,7±2,8 (1,3-11,2)	≤0,001
MEP _{latans} (ms)	19,5±1,7 (16,5-22,7)	24,4±5,8 (18,1-36)	0,002
MEP _{amplitüt} (mV)	4,8±1,7 (1,9-8,1)	2,2±1,9 (0,1-6,3)	≤0,001
SMİZ (ms)	6,8±0,9 (5-8,8)	11,5±7,8 (5-35,1)	0,018
MEP/M oranı	0,6±0,2 (0,2-0,9)	0,5±0,3 (0,05-1,1)	0,251
TST _{amplitüt oranı} (%)	100,9±8,2 (89,4-120,6)	70,1±29 (16-112,7)	≤0,001
TST _{alan oranı} (%)	97,1±10 (81,1-118,1)	64,9±28 (8,1-105,3)	≤0,001

*Mann-Whitney U test

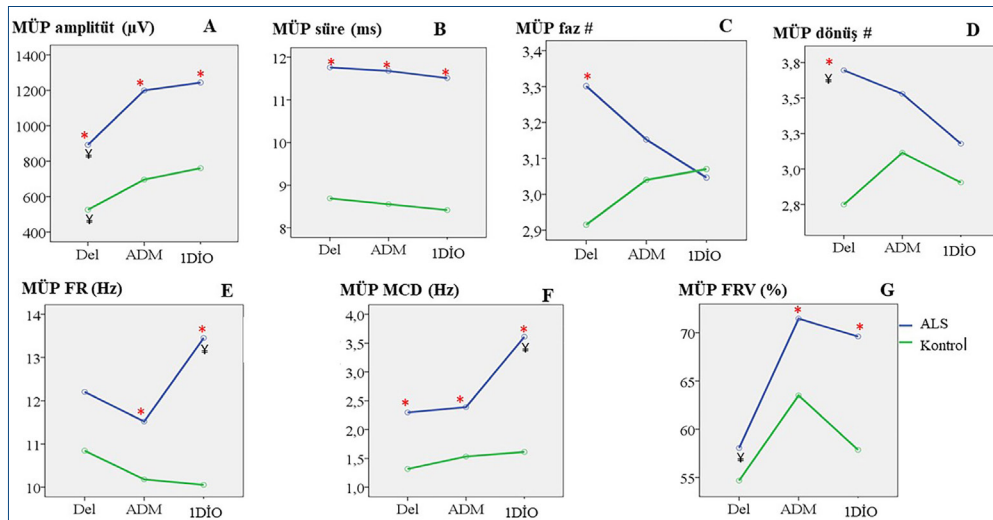
§ Bir ALS hastasında maksimum stimülatör çıkış şiddeti %100 ile dahi motor yanıt kaydedilememiştir. Bir kontrol olgusunun verileri TMS çalışmalarını kendi isteği ile tamamlayamaması nedeniyle analiz edilmemiştir.

ADM: abductor digiti minimi; APB: abductor pollicis brevis; BKAP: bileşik kas aksiyon potansiyeli; 1DİO: birinci dorsal interosseus; MEP: motor uyandırılmış potansiyel; MEP/M oranı: motor uyandırılmış potansiyel motor yanıt amplitüt oranı; NI: nörofizyolojik indeks; SHI: 'split hand index'-ayrık el indeksi; SMİZ: santral motor iletim zamanı; TST: 'triple stimulation test'-üçlü uyandırma testi. Veriler, ortalama ± SD (minimum-maksimum) olarak sunulmuştur.

Tablo 3. Kontrol ve ALS hastalarında kantitatif MÜP ve motor ünite ateşlenme hızı parametreleri

	Kontrol (n=20)				ALS (n=20)			
	Del	ADM	1DİO	Tüm kaslar*	Del	ADM	1DİO	Tüm kaslar*
MÜP sayısı	200	200	200	600	198	199	152	549
Amplitüt (µV)	525,9±324,9 (88-2086)	703,2±401,87 (132-2006)	760,3±487 (106-2400)	663,1±420,9 (88-2400)	887,4±586,5 (77-4682)	1127,8±829,5 (135-3536)	1237±790,9 (97-3592)	1072,1±752,6 (77-4682)
Süre (ms)	8,6±2,3 (2,1-13,6)	8,5±2,02 (3,9-13,4)	8,4±2,1 (2,4-13,2)	8,6±2,1 (2,1-13,6)	11,9±3,1 (4,3-24,9)	11,5±3,6 (5,1-33,4)	11,5±2,9 (4,3-18,2)	11,6±3,2 (4,3-33,4)
Faz #	2,9±0,8 (1-6)	3,04±0,8 (2-6)	3,07±0,9 (1-6)	3,0±0,8 (1-6)	3,3±0,3 (2,8-3,8)	3,1±0,9 (1-8)	3,04±0,9 (1-8)	3,2±0,9 (1-8)
Dönüş #	2,8±1,2 (1-7)	3,1±1,5 (1-10)	2,9±1,1 (1-7)	2,9±1,3 (1-10)	3,6±1,6 (1-11)	3,3±1,5 (1-9)	3,16±1,4 (1-10)	3,4±1,5 (1-11)
FR(Hz)	10,8±1,9 (6,6-17,1)	10,2±2,4 (4,8-19,5)	10,05±2,02 (6,3-17,7)	10,4±2,1 (4,8-19,5)	11,8±3,4 (4,3-29,9)	11,7±4,04 (4,5-27,9)	13,4±5,8 (5,3-34,9)	12,2±4,5 (4,3-34,9)
MCD (Hz)	1,3±1,01 (0,01-4,1)	1,5±1,2 (0,03-5,4)	1,6±1,4 (0,03-6,3)	1,5±1,2 (0,01-6,25)	2,4±2,6 (0,005-18,8)	3,1±3,4 (0,04-17,6)	3,7±4,5 (0,006-23,3)	3,03±3,5 (0,005-23,3)
FRV (%)	54,8±28,9 (20,8-410,2)	63,5±17,2 (30,5-125,8)	58,1±17,3 (22,4-126,6)	58,8±22,1 (20,8-410,2)	57,9±23,2 (15,7-198,7)	72,3±41,7 (29,5-589,5)	69,7±30,6 (16,2-164,8)	66,4±33,5 (15,7-589,5)

ADM: abductor digiti minimi; Del: deltoid; 1DİO: birinci dorsal interosseus; FR: 'firing rate'-ateşlenme hızı; FRV: 'firing rate variability'-ateşlenme hızı değişkenliği; MCD: 'mean consecutive difference'-ardışık farkların ortalaması; MÜP: motor ünite potansiyeli; #: sayı. Veriler ortalama±SD (minimum-maksimum) olarak sunulmuştur. * Kantitatif MÜP (amplitüt, süre, dönüş sayısı için p<0.001; faz sayısı için p<0.008) ve tüm kaslar için motor ünite ateşlenme hızı parametreleri kontrol ve ALS hastaları arasında anlamlı farklılık göstermektedir (p<0.001).

**Şekil 2.** Amiyotrofik lateral skleroz hastalarında (mavi) ve kontrollerde (yeşil) kantitatif MÜP, ateşlenme hızı ve katılım özellikleri.

Amiyotrofik lateral skleroz hastalarında MÜP amplitüdüleri kontrollere kıyasla daha yüksek ve MÜP süreleri daha uzundur (p<0,001). Kontrollerle karşılaştırıldığında ALS hastalarında Del MÜP'lerinin faz ve dönüş sayısındaki artışa (p<0,001) ve ALS hastalarında 1DİO ile karşılaştırıldığında Del MÜP'lerinin dönüş sayısındaki artışa (p=0,006) dikkat ediniz. MÜP'lerin FR, MCD ve FRV'si ALS hastalarında kontrollere kıyasla daha yüksektir (p<0,001). Ayrıca ALS hastalarında 1DİO'nun daha yüksek FR ve MCD'sine ve Del'in daha düşük FRV'sine dikkat ediniz. * (grup) denek faktörleri arasındaki anlamlı farklılıkları, † (kas) denek faktörleri içindeki anlamlı farklılıkları gösterir (A-Del vs ADM ve 1DİO, D-Del vs 1DİO, E-1DİO vs ADM, F-1DİO vs ADM ve Del, G-Del vs ADM ve 1DİO).

Tablo 4. Motor ünite potansiyeli parametreleri, elektrofizyolojik ve klinik skorları korelasyon analizi (1DİO)

1DİO	Amp	Süre	Faz #	Dönüş #	FR	MCD	FRV	APB BKAP	ADM BKAP	1DİO BKAP	NI	SHI	MRC TOPLAM	MRC 1DİO	MRC ADM	MRC APB	Turner	ALSFRS-r	MEP LAT	MEP AMP	SMİZ	MEP/M	TST AMP	TST ALAN
Amp																								
Süre	0,574*																							
Faz #	0,106	0,190*																						
Dönüş #	0,133	0,272*	0,536*																					
FR	0,129	-0,013	-0,116	-0,155																				
MCD	0,082	-0,075	-0,065	-0,268*	0,648*																			
FRV	0,174*	0,054	0,022	-0,073	0,501*	0,481*																		
APB _{BKAP}	0,235	0,435	-0,147	0,132	-0,591*	-0,584*	-0,343																	
ADM _{BKAP}	0,179	0,128	0,118	0,327	-0,232	-0,418	0,168	0,689*																
1DİO _{BKAP}	0,211	0,099	-0,246	0,045	-0,490*	-0,625*	-0,252	0,703*	0,742*															
NI	-0,034	-0,283	0,53	0,145	-0,319	-0,211	0,005	0,269	0,551*	0,829*														
SHI	0,119	0,181	-0,298	-0,004	-0,581*	-0,279	-0,439	0,589*	0,264	0,844*	0,586*													
MRC _{TOPLAM}	-0,124	0,051	0,261	0,102	-0,230	0,041	-0,167	0,025	-0,238	0,349	0,219	0,278												
MRC _{1DİO}	0,325	0,468	0,182	0,133	-0,515*	-0,288	0,088	0,611*	0,672*	0,435	0,338	0,159	0,193											
MRC _{ADM}	0,228	0,378	0,391	0,258	-0,362	-0,174	0,165	0,333	0,428	0,205	0,479*	0,063	0,354	0,776*										
MRC _{APB}	0,158	0,383	0,016	0,149	-0,582*	-0,428	0,066	0,733*	0,831*	0,567*	0,442	0,278	-0,038	0,830*	0,676*									
Turner	-0,056	-0,045	-0,224	-0,290	-0,436	-0,169	-0,475*	0,048	-0,252	-0,091	0,208	0,082	0,211	0,078	0,324	-0,002								
ALSFRS-r	-0,544*	-0,072	0,115	0,237	-0,216	-0,234	-0,237	0,112	-0,077	0,112	0,065	0,247	0,586*	0,087	0,080	0,049	-0,035							
MEP _{LAT}	-0,230	-0,142	-0,337	-0,511*	-0,276	0,079	-0,509*	-0,203	-0,605*	-0,333	-0,234	-0,030	0,295	-0,164	-0,120	-0,374	0,587*	-0,017						
MEP _{AMP}	0,061	0,026	0,104	0,308	-0,132	-0,455	0,182	0,439	0,677*	0,570*	0,383	0,271	0,025	0,545*	0,231	0,536*	-0,337	0,039	-0,359					
SMİZ	-0,174	-0,021	-0,383	-0,482*	-0,490*	-0,044	-0,645*	-0,049	-0,498*	-0,156	-0,026	0,154	0,260	-0,125	-0,034	-0,252	0,748*	-0,031	0,909*	-0,329				
MEP/M	-0,185	-0,231	-0,043	-0,012	0,216	-0,124	0,195	-0,110	0,035	0,082	0,024	0,053	0,189	0,087	-0,137	-0,020	-0,361	0,240	-0,125	0,692*	0,219			
TST _{AMP}	-0,222	-0,202	-0,126	0,009	0,257	-0,282	0,240	0,153	0,325	0,207	0,057	0,061	-0,116	0,132	-0,085	0,204	-0,351	0,108	-0,365	0,691*	-0,388	0,807*		
TST _{ALAN}	-0,092	-0,094	-0,058	0,128	0,168	-0,374	0,263	0,360	0,521*	0,309	0,075	0,030	-0,107	0,350	0,068	0,402	-0,295	0,085	-0,446	0,723*	-0,486*	0,677*	0,918*	

Spearman's correlation, * : p<0,05, † : p<0,01, †† : p<0,001. ADM: abductor digiti minimi; ALSFRS-r: Amiyotrofik Lateral Skleroz Fonksiyonel Değerlendirme Ölçeği-revize ; Amp: amplitüt; APB: abductor pollicis brevis; BKAP: bileşik kas aksiyon potansiyeli; 1DİO: birinci dorsal interosseus; FR: 'firing rate'-atesişleme hızı; FRV: 'firing rate variability'- atesişleme hızı değışkenliği; MCD: 'mean consecutive difference'-ardışık farkların ortalaması; MEP_{AMP}: motor uyandırılmış potansiyel amplitüdü; MEP_{LAT}: motor uyandırılmış potansiyel latansı; MEP/M: motor uyandırılmış potansiyel motor yanıt amplitüdü oranı; MRC: 'Medical Research Council' kas gücü skalesi; NI: nörofizyolojik indeks; SHI: 'split hand index'-ayrık el indeksi; SMİZ: santral motor iletim zamanı; TST_{AMP}: uçlu uyarım testi amplitüdü oranı; TST_{ALAN}: uçlu uyarım testi alan oranı.

Tablo 5. Üçlü uyarım tekniği (TST) ve SMİZ sonuçlarına göre ALS hastalarının elektrofizyolojik ve klinik skorları

	TST normal (n=7)	TST anormal (n=12)	p*	SMİZ normal (n=7)	SMİZ anormal (n=12)	p*
BKAP _{APB} (mV)	7,3±4,7 (0,5-14)	4,9±3,35 (0,13-9,9)	0,227	6,32±4,33 (0,13-14)	4,90±3,31 (0,50-9,90)	0,482
BKAP _{ADM} (mV)	6,6±3,5 (1,8-12)	5,2±2,4 (2,1-8,9)	0,384	6,70±2,68 (3,20-12,00)	4,06±2,37 (1,84-7,70)	0,028
BKAP _{1DİO} (mV)	6,1±4,5 (1-12,5)	5,2±2,9 (1,2-10,9)	0,820	6,14±3,91 (1,18-12,50)	4,42±2,27 (1,00-7,20)	0,375
F _{latans} (ms)	26,71±3,18 (21-29,50)	24,91±1,60 (22-27,14)	0,067	26,02±2,48 (21,00-29,50)	24,48±1,70 (22,00-26,00)	0,180
F _{persistans} (%)	0,64±0,24 (0,40-1,00)	0,70±0,20 (0,40-1,00)	0,646	0,67±0,20 (0,40-1,00)	0,71±0,23 (0,40-1,00)	0,660
NI	1,3±1,2 (0-36)	1,5±0,9 (0,3-3,4)	0,682	1,51±1,09 (0,00-3,61)	1,24±0,85 (0,29-2,54)	0,682
SHI	6,03±5,8 (0-14,5)	5,5±4,04 (0,04-12,5)	0,837	5,83±5,32 (0,00-14,56)	5,52±3,40 (0,27-9,66)	0,999
MRC toplam skoru	52,29±8,88 (36-60)	54,50±7,88 (33-60)	0,592	51,00±9,08 (33-60)	58,29±2,43 (54-60)	0,036
Turner ÜMN skoru	7,71±4,1 (3-14)	10,3±3,9 (2-14)	0,261	7,92±3,87 (2-12)	11,71±3,49 (4-14)	0,013
ALSFRS-r skoru	36,4±4,3 (33-44)	35,7±5,5 (26-44)	0,837	35,42±5,23 (26-44)	36,86±4,85 (30-44)	0,483
Del FR (Hz)	14,4±5,3 (10,1-25,1)	12,4±6,1 (7,6-29,9)	0,261	14,7±6,65 (7,75-29,94)	10,53±2,31 (7,61-13,33)	0,120
ADM FR (Hz)	11,8±5 (7,3-20,5)	11,8±4,1 (7,1-21,1)	0,773	3,43±5,10 (0,14-18,77)	1,62±0,97 (0,69-3,29)	0,837
1DİO FR (Hz)	15,7±5,2 (9,4-24,05)	13,6±7,9 (6,9-34,7)	0,285	68,13±35,05 (32,88-151,85)	56,95±14,43 (33,83-74,06)	0,999
Del MCD (Hz)	1,95±1,9 (0,34-5,7)	3,2±5,01 (0,14-18,8)	0,432	11,39±4,20 (7,10-21,12)	12,68±4,73 (8,65-20,48)	0,592
ADM MCD (Hz)	3,44±3,1 (0,74-9,3)	2,2±2,4 (0,04-7,04)	0,340	2,63±2,12 (0,11-7,04)	2,73±3,60 (0,04-9,33)	0,592
1DİO MCD (Hz)	1,8±1,4 (0,006-3,5)	3,69±3,6 (0,5-12,4)	0,313	64,79±15,16 (39,04-92,65)	64,04±22,38 (45,49-108,31)	0,592
Del FRV (%)	64,6±30,9 (32,9-126,2)	63,6±29,5 (33,8-151,9)	0,999	15,96±7,89 (6,92-34,74)	11,34±2,74 (8,78-16,38)	0,213
ADM FRV (%)	67,4±23,4 (39,03-108,3)	62,8±14,04 (45,5-92,6)	0,837	3,24±3,75 (0,01-12,35)	2,57±1,54 (0,54-4,13)	0,875
1DİO FRV (%)	78,4±31,4 (55,04-147,1)	83,2±44,5 (32,2-155,3)	0,724	95,88±39,53 (51,65-155,27)	52,17±14,08 (32,17-70,56)	0,013
Del amplitüt (µV)	1035±309,5 (569-1582)	1142,9±1162 (358-4682)	0,432	1245,42±1130,33 (506-4682)	861,00±361,79 (358-1423)	0,482
Del süre (ms)	11,4±3,18 (6,29-14,95)	12,9±2,72 (5,7-16,6)	0,482	11,77±3,39 (5,67-16,36)	13,35±1,58 (11,51-16,60)	0,650
Del faz #	2,9±0,69 (2-4)	2,9±0,51 (2-4)	0,837	3,00±0,60 (2-4)	2,71±0,49 (2-3)	0,432
Del dönüş #	3,0±1,29 (1-5)	3,8±2,48 (2-11)	0,650	3,83±2,52 (1-11)	3,00±1,15 (2-5)	0,482
ADM amplitüt (µV)	1232,7±1203,4 (245-3422)	1603,4±814,47 (381-2677)	0,384	1168,92±954,03 (245-3422)	1977,57±784,27 (381-2677)	0,100
ADM süre (ms)	14,2±7,78 (7,68-29,98)	11,7±3,21 (5,08-16,06)	0,902	10,71±3,41 (5,08-17,80)	15,99±6,48 (10,43-29,98)	0,022
ADM faz #	3,1±0,90 (2-4)	2,8±0,84 (2-5)	0,432	3,08±0,9 (2-5)	2,71±0,76 (2-4)	0,432
ADM dönüş #	3,7±1,62 (1-6)	3,5±1,17 (2-6)	0,711	3,50±1,51 (1-6)	3,57±0,98 (2-5)	0,837
1DİO amplitüt (µV)	1622±1089 (491-3580)	1711,3±600,38 (549-2407)	0,659	1766,83±835,11 (491-3580)	1496,00±747,23 (549-2407)	0,616
1DİO süre (ms)	11,7±4,17 (7-17)	12,77±3,30 (7,66-18,21)	0,596	12,25±3,53 (7,04-17,04)	12,55±4,04 (7,66-18,21)	0,999
1DİO faz #	2,9±0,69 (2-4)	3,09±1,04 (2-5)	0,724	3,00±1,04 (2-5)	3,00±0,63 (2-4)	0,892
1DİO dönüş #	2,9±1,35 (1-5)	2,64±0,81 (1-4)	0,860	2,83±1,11 (1-5)	2,5±0,84 (1-3)	0,682

*Mann-Whitney U test. ADM: abductor digiti minimi; ALSFRS-r: Amiyotrofik Lateral Skleroz Fonksiyonel Değerlendirme Ölçeği-revize ; BKAP: bileşik kas aksiyon potansiyeli; Del: deltoid; 1DİO: birinci dorsal interosseous; MRC: 'Medical Research Council' kas gücü skalası; NI: 'neuropsychological index'-nörofizyolojik indeks; SHI: 'split hand index'-ayrık el indeksi; SMİZ: santral motor iletim zamanı; TST: 'triple stimulation technique'-üçlü uyarım tekniği; #: sayı.

ya hızlı ateşlenen motor üniteler kasiya erken katılmaktadır ya da telafi edici reinnervasyonun bir işareti olarak, sağ kalan ve orijinalinde yavaş ateşlenen motor ünitelerin daha hızlı ateşlenmesi söz konusudur (25,26). ALS'de elin lateral tarafındaki artmış motor nöronal uyarılabilirlik hem merkezi hem de periferik seviyelerde tartışılmıştır (27). Abductor digiti minimi ve 1DİO'yu karşılaştıran bir elektrofizyolojik çalışmanın bulguları, ADM'nin motor nöronlarının daha düşük uyarılabilirliği ve daha uzun süre hayatta kalması nedeniyle daha yüksek reinnervasyon kapasitesinin bir göstergesi olarak yorumlanmıştır (28). Benzer şekilde, bu çalışmada gösterilmiş olan 1DİO'nun artmış FR'si, merkezi veya periferik seviyelerde artmış motor nöronal uyarılabilirlik nedeniyle 1DİO'nun görece daha az reinnervasyon kapasitesi ile açıklanabilir.

Bu çalışmanın diğer çarpıcı bulgusu, 1DİO'daki azalmış FRV'nin, ALS'de ÜMN disfonksiyonunun iyi bir biyobelirteci olarak önerilen daha uzun SMİZ ile ilişkili olmasıdır (29). Bu bulgu, 1DİO'nun FR'si ile SMİZ arasındaki negatif korelasyonla da desteklenmiştir. SMİZ'in FR ve FRV ile ters korelasyonu, membran potansiyelinin stabilizasyonu, küçük girdilere daha az reaktif olması ve ÜMN tutulumu nedeniyle SMİZ uzadıkça FR'nin daha stabil olması ile açıklanabilir (9,30–32). Daha önceki bir çalışmada, de Carvalho ve arkadaşları altı farklı denek grubunda motor ünitelerin FR'sini değerlendirmek için Multi-MÜP analizi kullanmış ve primer lateral skleroz (PLS), spastisiteli ALS ve diğer nedenlere bağlı ÜMN tutulumu olan hastalarda FR'nin varyans katsayısının daha düşük olduğunu göstermiştir (9). Benzer şekilde, motor ünite ateşlenme değişkenliğinin ÜMN ve AMN tutulumunu değerlendirmede yararlı olabileceği ve AMN'yi etkileyen hastalıklarda daha yüksek olma eğiliminde olduğu sonucuna varmışlardır (9). Daha sonra, motor ünite ateşlenme hızı değişkenliğini tanımlamak için MCD parametresini tanımlamışlar ve omurilik lezyonları ve PLS olan deneklerde ALS ve kontrollere kıyasla daha düşük MCD değerleri bulmuşlardır. Belirgin piramidal bulguları olan hastalarda MCD'nin azalmasını, daha düşük FR değişkenliği ile AMN ateşlenmesi için daha düşük eşğin bir sonucu olarak yorumlamışlar ve yöntemi ÜMN tutulumunu tespit etmek için bir araç olarak önermişlerdir (10). Ancak bizim çalışmamızda MCD değerleri ALS'deki ÜMN disfonksiyonu parametreleri ile anlamlı bir korelasyon göstermemiştir, bunun nedeni muhtemelen hasta grubumuzun benzer şiddette ÜMN ve AMN disfonksiyonuna sahip olmasıdır. Saf ÜMN tutulumu olan bir hasta kontrol grubunun olmaması, bu çalışmanın bir kısıtlılığı olarak durmaktadır.

Grubumuzda AMN tutulumuna paralel olarak artan MCD ile ortaya çıkan motor ünite ateşlenmesinin düzensizliği, sinaptik gürültü ve sabit olmayan presinaptik akış nedeniyle membran potansiyelinin artan spontan salınımları ile açıklanabilir (9,33). Bizim sonuçlarımıza benzer şekilde, Yalınay Dikmen ve ark. motor nöron bozukluğu olan hastalarda daha yüksek FRV bildirmiş ve bu bulguyu hem üst hem de alt motor nöronal uyarılabilirlik değişikliklerinin bir sonucu olarak tartışmışlardır (34). Çalışmamızda, FRV'ye göre, distal yerleşimli kasların MÜP'leri, 1DİO ve ADM MÜP'leri, daha dengesiz ateşleniyordu. Bu bulguların, hızlı kasılan kas liflerini innerve eden motor nöronların hasara daha açık olmalarından kaynaklandığı tahmin edilebilir (35), çünkü SOD1 mutant fareler üzerinde yapılan çalışmalar, distal bacak kaslarının daha yüksek oranda hızlı kasılan kas lifleri içerdiğini ve bunları innerve eden motor ünitelerin hastalıkta öncelikli dejenere olduğunu göstermiştir (2,36). Bununla birlikte, farklı insan kaslarının lif bileşimi henüz tam olarak aydınlatılmamıştır.

Hasta grubunda daha yüksek MÜP amplitüdüleri ve daha uzun MÜP süreleri kronik denervasyon ve reinnervasyon süreci ile uyumludur. Amiyotrofik lateral skleroz hastalarında kontrollere kıyasla Del MÜP'lerinin daha yüksek faz ve dönüş sayısı göstermesi ve hastalarda, 1DİO MÜP'lerine kıyasla Del MÜP'lerinin daha yüksek dönüş sayısına sahip olması, normalde de %25 polifazi oranına sahip olduğu bilinen deltoid MÜP'lerinin fizyolojik özelliklerinden çok, Del kasındaki nispeten erken evre reinnervasyon aşamasına işaret ediyor olabilir (37). 1DİO'ya

kıyasla Del kasındaki bu muhtemelen daha olgunlaşmamış reinnervasyon bize, kollateral reinnervasyonun proksimal yerleşimli Del'e kıyasla distal yerleşimli 1DİO'da daha olgun bir aşamaya ulaşmasına neden olabilecek şekilde, bu kasta denervasyonun daha erken başladığı yönünde bir zamansal profil düşündürmektedir.

Amiyotrofik lateral sklerozdaki SMİZ uzaması, en hızlı ileten kortikospinal liflerin dejenerasyonu ile açıklanmaktadır (38). Öte yandan, TST bir çarpışma tekniği kullanır ve fonksiyonel motor nöronların kantitatif ve tekrarlanabilir bir ölçümünü sağlar. ALS'li hastalarımızın yaklaşık üçte ikisinde hem SMİZ hem de TST anormaldi. Üçlü uyarım tekniği amplitüt oranının aksine, hastalarda SMİZ ile kayıt kasının BKAP amplitüdü, ÜMN skoru ve 1DİO'nun FR ve FRV'si arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon vardı. Bu durum, ÜMN disfonksiyonunun FR değişkenliği üzerindeki etkilerini göstermesi bakımından iki teknik arasındaki metodolojik farka bağlı olarak birisinin daha yetkin olması ile açıklanabilir. Yanı sıra, SMİZ'in ÜMN tutulumunu hele ki AMN tutulumu ile maskelendiğinde göstermedeki son dönem iade-i itibarına katkı sağlayan bir tespit de olabilir (29).

Amiyotrofik lateral sklerozdaki seçici kas güçsüzlüğü ve kas atrofisi, 'ayrık el' fenomeni şeklinde ilk olarak rapor edildiğinden beri, farklı ayrık kas fenotipleri de bildirilmiştir (4,17,39–43). Ayrık el fenomeni, nörofizyolojik çalışmalar yardımıyla iyi bir klinik biyobelirteç olarak doğrulanmış ve kabul görmüştür (5,17,44,45). Patofizyolojisini açıklamak için dört ana hipotez öne sürülmüştür (46); 1: kortikal işlev bozukluğu/hiperekstitabilite (47–52), 2: anormal spinal döngü/AMN işlev bozukluğu (5,53), 3: AMN hiperekstitabilitesi/aksonal membran kanal işlev bozukluğu (27) ve 4: motor son plak işlev bozukluğu (46,54). Bu çalışmada, SHI hastaların yarısından azında anormaldi, bu da dâhil etmek için kullanılan MRC ve BKAP amplitüt kriterleri ile açıklanabilir. 1DİO, bu çalışmada elin lateral tarafını temsil eden kastır ve bu bağlamda tercihen öncelikli etkilenmesi beklenir. Motor üniteler, FR ve katılım özellikleri açısından bakıldığında, ayrık el fenomeni elektrofizyolojik olarak tüm hasta grubunda daha yüksek 1DİO FR ve MCD değerleri ile, uzamış SMİZ'li 12 hastada da azalmış 1DİO FRV ile kendini ortaya koymuştur. Ayrıca, anormal derecede düşük SHI olan hastalarda 1DİO FR daha yüksekti ve bu da, bu kasta, baskın AMN tutulumuna işaret ediyordu. Anormal derecede düşük ve normal SHI'li hastaların MEP ve TST bulguları arasında böyle bir fark gösterilememiştir.

Bu çalışmanın çeşitli kısıtlamaları bulunmaktadır. Distal-proksimal gradyentleri daha iyi gözlemleyebilmek için klinik olarak daha çok etkilenen taraf seçilmiş ve ÜMN tutulumunun AMN baskınlığı ile maskelenmesi riski göze alınmıştır. İkinci olarak, çalışmadaki her bir kayıt kasında TST ve SMİZ değerlendirmek patofizyolojik süreci yorumlayabilmek adına daha bilgi verici olurdu fakat bu yöntemleri proksimal kaslara uygulamanın teknik güçlüğü malumdur. Üçüncü olarak, takip kayıtlamaları olmadığından, FR parametrelerinin zaman içindeki değişimini araştırmak mümkün olmamıştır.

Sonuç olarak, ateşlenme hızı değişkenliği parametreleri tarafından gösterilebilen distal-proksimal ve lateral-medyal kas tutulumu gradyentleri, AMN disfonksiyonunun ALS'de seçici kas tutulumunda ana rol oynadığını düşündürmektedir. Bu gradyentlerle ilişkili olarak, ÜMN disfonksiyonu için bazı göstergeler (azalmış FRV gibi), SMİZ farkı ile ortaya konmuştur. Her ne kadar bulguların çoğu, ALS'de seçici kas tutulumunun alta yatan birincil patolojisi olarak baskın AMN tutulumunu işaret etse de, tüm kayıtlamaların hâlihazırda hastalıklı olan motor sistemin son organlarından yapılmış olması nedeniyle, "AMN disfonksiyonu ÜMN tutulumunun ipuçlarını engelliyor olabilir mi" sorusunu cevapsiz bırakmaktadır.

Etik Komite Onayı: Protokol İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (22,11,2019/1366).

Hasta Onamı: Yazılı bilgilendirilmiş onam formu tüm denekler için sağlanmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir- SAB, NGS, EKO, MBB, AEÖ; Tasarım- SAB, NGS, EKO, MBB, AEÖ; Denetleme- SAB, NGS, EKO, MBB, AEÖ; Kaynaklar- SAB, NGS, EKO, MBB, AEÖ; Malzemeler- SAB, NGS, EKO, MBB, AEÖ; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi- SAB, NGS, EKO, MBB, AEÖ; Analiz ve/veya Yorum- SAB, NGS, EKO, MBB, AEÖ; Literatür Taraması- SAB, NGS, EKO, MBB, AEÖ; Yazıyı Yazan- SAB, NGS, EKO, MBB, AEÖ; Eleştirel İnceleme- SAB, NGS, EKO, MBB, AEÖ.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Bu araştırma, kamu, ticari veya kâr amacı gütmeyen sektörlerdeki finansman kuruluşlarından herhangi bir özel hibe almamıştır.

EKLER

https://www.noropsikiyatriarsivi.com/uploads/NPA_28864_TR_EK.pdf

KAYNAKLAR

- Babu S, Pioro EP, Li J, Li Y. Optimizing muscle selection for electromyography in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve*. 2017;56(1):36–44. [Crossref]
- Shayya L, Babu S, Pioro EP, Li J, Li Y. Distal predominance of electrodiagnostic abnormalities in early-stage amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve*. 2018;58(3):389–395. [Crossref]
- de Carvalho MA, Pinto S, Swash M. Paraspinal and limb motor neuron involvement within homologous spinal segments in ALS. *Clin Neurophysiol*. 2008;119(7):1607–1613. [Crossref]
- Wilbourn AJ. Dissociation of muscle wasting of ulnar innervated and muscles with motor neuron disease. Third International Symposium on ALS/MND, November 1992, Solihull, UK.
- Kuwabara S, Mizobuchi K, Ogawara K, Hattori T. Dissociated small hand muscle involvement in amyotrophic lateral sclerosis detected by motor unit number estimates. *Muscle Nerve*. 1999;22(7):870–873. [Crossref]
- Adrian ED, Bronk DW. The discharge of impulses in motor nerve fibres: Part II. The frequency of discharge in reflex and voluntary contractions. *J Physiol*. 1929;67(2):i3–151. [Crossref]
- Henneman E, Somjen G, Carpenter DO. Functional significance of cell size in spinal motoneurons. *J Neurophysiol*. 1965;28(3):560–580. [Crossref]
- Grimby L, Hannerz J. Recruitment order of motor units on voluntary contraction: changes induced by proprioceptive afferent activity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1968;31(6):565. [Crossref]
- de Carvalho M, Turkman A, Swash M. Motor unit firing in amyotrophic lateral sclerosis and other upper and lower motor neurone disorders. *Clin Neurophysiol*. 2012;123(11):2312–2318. [Crossref]
- de Carvalho M, Poliakov A, Tavares C, Swash M. Interplay of upper and lower motor neuron degeneration in amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Neurophysiol*. 2017;128(11):2200–2204. [Crossref]
- de Carvalho M, Dengler R, Eisen A, England JD, Kaji R, Kimura J, et al. Electrodiagnostic criteria for diagnosis of ALS. *Clin Neurophysiol*. 2008;119(3):497–503. [Crossref]
- Kleyweg RP, van der Meche FG, Schmitz PI. Interobserver agreement in the assessment of muscle strength and functional abilities in Guillain-Barre syndrome. *Muscle Nerve*. 1991;14(11):1103–1109. [Crossref]
- Cedarbaum JM, Stambler N, Malta E, Fuller C, Hilt D, Thurmond B, et al. The ALSFRS-R. a revised ALS functional rating scale that incorporates assessments of respiratory function. BDNF ALS Study Group (Phase III). *J Neurol Sci*. 1999;169(1-2):13–21. [Crossref]
- Koç F, Balal M, Demir T, Alparslan ZN, Sarica Y. Adaptation to Turkish and reliability study of the revised amyotrophic lateral sclerosis functional rating scale (ALSFRS-R). *Noro Psikiyatrsi*. 2016;53(3):229–233. [Crossref]
- Turner M, Cagnin A, Turkeimer F, Miller C, Shaw C, Brooks D, et al. Evidence of widespread cerebral microglial activation in amyotrophic lateral sclerosis: an [11C](R)-PK11195 positron emission tomography study. *Neurobiol Dis*. 2004;15(3):601–609. [Crossref]
- Drory VE, Kovach I, Groozman GB. Electrophysiologic evaluation of upper motor neuron involvement in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. 2001;2(3):147–152. [Crossref]
- Menon P, Kiernan MC, Yiannikas C, Stroud J, Vucic S. Split-hand index for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Neurophysiol*. 2013;124(2):410–416. [Crossref]
- Swash M, de Carvalho M. The neurophysiological index in ALS. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. 2004;5 Suppl 1:108–110. [Crossref]
- Stalberg E, Falck B, Sonoo M, Stalberg S, Astrom M. Multi-MUP EMG analysis - a two year experience in daily clinical work. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1995;97(3):145–154. [Crossref]
- Stalberg EV, Nogues MA. Automatic analysis of heart rate variation: I. Method and reference values in healthy controls. *Muscle Nerve*. 1989;12(12):993–1000. [Crossref]
- Oguz Akarsu E, Sirin NG, Kocasoy Orhan E, Erbas B, Dede HO, Baslo MB, et al. Repeater F-waves in amyotrophic lateral sclerosis: electrophysiologic indicators of upper or lower motor neuron involvement? *Clin Neurophysiol*. 2020;131(1):96–105. [Crossref]
- Rossini PM, Berardelli A, Deuschl G, Hallett M, Maertens de Noordhout AM, Paulus W, et al. Applications of magnetic cortical stimulation. The International Federation of Clinical Neurophysiology. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*. 1999;52:171–185. PMID: 10590986.
- Magistris MR, Rosler KM, Truffert A, Myers JP. Transcranial stimulation excites virtually all motor neurons supplying the target muscle. A demonstration and a method improving the study of motor evoked potentials. *Brain*. 1998;121(Pt 3):437–450. [Crossref]
- Magistris MR, Rosler KM, Truffert A, Landis T, Hess CW. A clinical study of motor evoked potentials using a triple stimulation technique. *Brain*. 1999;122(Pt 2):265–279. [Crossref]
- Noto YI, Kitaaji T, Watanabe K, Mizuno T. Assessment of motor unit firing by high-density surface electromyography detects motor neuronal hyperexcitable state in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve*. 2023;68(2):149–156. [Crossref]
- Kiernan MC, Park SB. Hyperexcitability, neurodegeneration, and disease progression in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve*. 2023;68(2):103–105. [Crossref]
- Shibuya K, Misawa S, Nasu S, Sekiguchi Y, Mitsuma S, Beppu M, et al. Split hand syndrome in amyotrophic lateral sclerosis: different excitability changes in the thenar and hypothenar motor axons. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(9):969–972. [Crossref]
- Cengiz B, Mercan M, Kuruoglu R. Spinal excitability changes do not influence the mechanisms of split-hand syndrome in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve*. 2018;58(4):503–508. [Crossref]
- Tokimura R, Murakami T, Ugawa Y. Central motor conduction time reveals upper motor neuron involvement masked by lower motor neuron impairment in a significant portion of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Neurophysiol*. 2020;131(8):1896–1901. [Crossref]
- Lee RH, Heckman CJ. Bistability in spinal motoneurons in vivo: systematic variations in rhythmic firing patterns. *J Neurophysiol*. 1998;80(2):572–582. [Crossref]
- de Carvalho M, Eisen A, Krieger C, Swash M. Motoneuron firing in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Front Hum Neurosci*. 2014;8:719. [Crossref]
- Rosenfalck A, Andreassen S. Impaired regulation of force and firing pattern of single motor units in patients with spasticity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1980;43(10):907–916. [Crossref]
- Stalberg E, Thiele B, Hilton-Brown P. Effect of succinylcholine on single motor end-plates in man. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1973;17(2):108–118. [Crossref]
- Yalinay Dikmen P, Kocasoy Orhan E, Baslo MB. Analysis of motor unit firing characteristics in patients with motor neuron diseases. *Somatosens Mot Res*. 2016;33(1):16–19. [Crossref]
- Piotrkiewicz M, Hausmanowa-Petrusewicz I. Motoneuron afterhyperpolarisation duration in amyotrophic lateral sclerosis. *J Physiol*. 2011;589(Pt 11):2745–2754. [Crossref]
- Hegedus J, Putman CT, Tyreman N, Gordon T. Preferential motor unit loss in the SOD1 G93A transgenic mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *J Physiol*. 2008;586(14):3337–3351. [Crossref]
- Preston DC, Logigian EL. Positive paraneoplastic panels: probabilities, perils, and pearls. *Muscle Nerve*. 2022;65(5):489–491. [Crossref]
- Lemon RN. The cortical “upper motoneuron” in health and disease. *Brain Sci*. 2021;11(5):619. [Crossref]
- Simon NG, Lee M, Bae JS, Mioshi E, Lin CS, Pfluger CM, et al. Dissociated lower limb muscle involvement in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol*. 2015;262(6):1424–1432. [Crossref]
- Wang ZL, Cui L, Liu M, Zhang K, Liu S, Ding Q, et al. Reassessment of split-leg signs in amyotrophic lateral sclerosis: differential involvement of the extensor digitorum brevis and abductor hallucis muscles. *Front Neurol*. 2019;10:565. [Crossref]

41. Khalaf R, Martin S, Ellis C, Burman R, Sreedharan J, Shaw C, et al. Relative preservation of triceps over biceps strength in upper limb-onset ALS: the 'split elbow'. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019;90(7):730–733. [\[Crossref\]](#)
42. Sonoo M, Takahashi K, Hamada Y, Hokkoku K, Kobayashi S. Split-finger syndrome in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020;91(11):1235–1236. [\[Crossref\]](#)
43. Hamada Y, Kanbayashi T, Takahashi K, Kamiya H, Kobayashi S, Sonoo M. Weak shoulder and arm sparing signs in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve*. 2022;65(3):311–316. [\[Crossref\]](#)
44. Kuwabara S, Sonoo M, Komori T, Shimizu T, Hirashima F, Inaba A, et al. Dissociated small hand muscle atrophy in amyotrophic lateral sclerosis: frequency, extent, and specificity. *Muscle Nerve*. 2008;37(4):426–430. [\[Crossref\]](#)
45. Henderson RD, Eisen A. ALS split phenotypes -to what extent do they exist? *Clin Neurophysiol*. 2020;131(4):847–849. [\[Crossref\]](#)
46. Corcia P, Bede P, Pradat PF, Couratier P, Vucic S, de Carvalho M. Split-hand and split-limb phenomena in amyotrophic lateral sclerosis: pathophysiology, electrophysiology and clinical manifestations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021;92(10):1126–1130. [\[Crossref\]](#)
47. Eisen A, Bede P. The strength of corticomotoneuronal drive underlies ALS split phenotypes and reflects early upper motor neuron dysfunction. *Brain Behav*. 2021;11(12):e2403. [\[Crossref\]](#)
48. Eisen A, Braak H, Del Tredici K, Lemon R, Ludolph AC, Kiernan MC. Cortical influences drive amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017;88(11):917–924. [\[Crossref\]](#)
49. Ludolph AC, Emilian S, Dreyhaupt J, Rosenbohm A, Kraskov A, Lemon RN, et al. Pattern of paresis in ALS is consistent with the physiology of the corticomotoneuronal projections to different muscle groups. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020;91(9):991–998. [\[Crossref\]](#)
50. Weber M, Eisen A, Stewart H, Hirota N. The split hand in ALS has a cortical basis. *J Neurol Sci*. 2000;180(1-2):66–70. [\[Crossref\]](#)
51. Menon P, Kiernan MC, Vucic S. Cortical dysfunction underlies the development of the split-hand in amyotrophic lateral sclerosis. *PLoS One*. 2014;9(1):e87124. [\[Crossref\]](#)
52. Bae JS, Menon P, Mioshi E, Kiernan MC, Vucic S. Cortical hyperexcitability and the split-hand plus phenomenon: pathophysiological insights in ALS. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2014;15(3-4):250–256. [\[Crossref\]](#)
53. Sirin NG, Oguz Akarsu E, Kocasoy Orhan E, Erbas B, Artug T, Dede HO, et al. Parameters derived from compound muscle action potential scan for discriminating amyotrophic lateral sclerosis-related denervation. *Muscle Nerve*. 2019;60(4):400–408. [\[Crossref\]](#)
54. de Carvalho M, Swash M. The split hand in amyotrophic lateral sclerosis: a possible role for the neuromuscular junction. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2019;20(5-6):368–375. [\[Crossref\]](#)