

Amiotrofik Lateral Skleroz Hastalığı Tanısında Transkranyal Magnetik Stimülasyon-Ön Çalışma / *Transcranial Magnetic Stimulation in Amyotrophic Lateral Sclerosis-Preliminary Data*

Geysu Karlıkaya,¹ Tülin Tanrıdağ,² Gülbün Yüksel,³ Nazire Afşar,¹ Hülya Tireli,³ Canan Aykut Bingöl,¹ Önder Us²

¹ Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

² Marmara Üniversitesi Hastanesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

³ Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Nöroloji Kliniği, İSTANBUL

ABSTRACT

Transcranial Magnetic Stimulation in Amyotrophic Lateral Sclerosis-Preliminary Data

Scientific background: Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) is a disorder characterized by upper and lower motor neuron degeneration. Electrophysiologic studies such as electromyography are helpful for documenting lower motor neuron dysfunction while, a method to routinely evaluate upper motor neuron (UMN) dysfunction is not available. Recently transcranial magnetic stimulation (TMS) has become a popular method for the evaluation of central motor pathways. This method is especially useful in patients with no clinical UMN dysfunction.

Objectives: The aim of this study was to evaluate the role of TMS in demonstrating UMN dysfunction in ALS patients.

Material and methods: A motor evoked potential study with TMS was performed on 13 ALS patients and 10 healthy controls. Cortical motor threshold (CMT), cortical silent period, motor evoked potential latency and amplitude and central motor conduction time were the parameters evaluated.

Results: The most sensitive parameter was found to be CMT, while none of the other parameters were found to be statistically significant between the patients and controls.

Conclusions: It is known that in ALS patients different CMT changes may occur depending on the disease stage. In the early period with glu-

Keywords: Amyotrophic lateral sclerosis, transcranial magnetic stimulation, diagnosis

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Dr. Geysu Karlıkaya
Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı/İSTANBUL
Tel: 0216 578 42 72
gkarlikaya@yeditepe.edu.tr

Anahtar kelimeler: Amiotrofik lateral skleroz, transkraniyal magnetik stimülasyon, tanı

Dergiyeye Ulaşma Tarihi/Received: 25.12.2006
Kesin Kabul Tarihi/Accepted: 27.12.2006

28. ICCN Clinical Neurophysiology, Edinburgh 2006 Kongresi'nde bildiri olarak sunulmuştur.

tamate induced hyperexcitability the CMT decreases, while in the late stage of the disease the CMT increases due to cortico-motor neuron loss. Cortical excitability changes are specific for ALS. TMS is a painless, easy and sensitive method which at the present time helps the diagnosis of ALS but hopefully in the future may also hold a light to the pathogenesis and treatment of ALS.

ÖZET

Bilimsel zemin: Amiotrofik Lateral Skleroz (ALS) hastalığı üst ve alt motor nöron dejenerasyonu ile karakterize bir hastalıktır. ALS hastalığının tanısında alt motor nöron bulguları (AMN) açısından elektromiyografi gibi elektrofizyolojik incelemelerden yararlanılmakta ancak üst motor nöron bulgularını (ÜMN) destekleyecek bir laboratuvar yöntemi henüz rutin kullanıma girmemiştir. Son yıllarda kullanılmaya başlanan transkraniyal magnetik stimülasyon (TMS) ile santral motor yolların iletimi hakkında bilgi edinmek mümkündür. Bu tanı aracının özellikle klinik olarak üst motor nöron bulgusu olmayan hastalarda üst motor nöron tutulumunu göstermek açısından önemli rol oynayabileceği düşünülmüştür.

Amaçlar: Bu çalışmada amaç, klinik olarak ALS tanısı almış olgularda TMS'un ÜMN tutulumunu göstermedeki rolünün araştırılmasıdır.

Gereç ve yöntemler: Bu çalışma için klinik olarak ALS tanısı almış 13 hasta ile 10 sağlıklı gönüllüde TMS ile motor uyarılmış potansiyel çalışması yapılmıştır. İnceleme sırasında kortikal motor eşik (KME), kortikal sessiz periyod, motor uyarılmış potansiyel latansı ve amplitüdü ve santral motor iletim zamanı gibi farklı parametreler değerlendirilmeye alınmıştır.

Sonuçlar: Kontrol grubu ile karşılaştırılan sonuçlarda en belirgin farklılığın KME değerinde olduğu saptanmış ve incelenen diğer parametrelerde kontrol grubu ile hastalar arasında istatistiksel olarak bir fark bulunmamıştır.

Yorumlar: KME değişikliklerinin ALS hastalarında hastalık süresi ile ilişkili olduğu ve erken dönemde glutamat ile ilişkili hipereksitabiliteye bağlı olarak KME değerinde azalma olduğu bilinmektedir. Daha ileri dönemlerde gözlenen KME'te artma kortiko-motor nöron kaybı ile ilişkili gibi görülmektedir. Kortikal eksitabilite değişiklikleri ALS'e özgüdür. TMS ağrısız, güvenilir ve kolay uygulanabilir bir teknik olarak günümüzde ALS tanısında kullanılmakta ancak gelecekte ALS patogenezi ve tedaviye de bir ışık tutması muhtemel bir tanı aracıdır.

GİRİŞ

Amiotrofik Lateral Skleroz (ALS) erişkinlerde ortaya çıkan üst ve alt motor nöron dejenerasyonu ile seyreden bir motor nöron hastalığıdır (MNH).¹ Etyopatogenezi henüz aydınlatılamamış olduğu için kesin bir tedavisi de yoktur. Biyolojik veya biyokimyasal bir tanı aracı olmaması sebebiyle klinik muayene ve nörofizyolojik değerlendirme ALS tanısında önemli bir rol oynamaktadır. Belirgin ÜMN ve AMN bulguları ile presente olan hastalarda tanı kolaydır. Ancak erken evrede, tek bölge tutulumu sırasında değerlendirilen hastalarda ayırıcı tanı güç olabilmektedir. Bazı laboratuvar incelemeleri ile benzer semptomatolojiye yol açabilecek hastalıklar ekarte edilmekte, alt motor nöron bulguları açısından elektrofizyolojik incelemelerden yararlanılmakta

ancak üst motor nöron bulgularını destekleyecek bir laboratuvar yöntemi henüz rutin kullanıma girmemiştir.² Geleneksel olarak nörofizyolojik incelemeler, alt motor nöron hasarını göstermek amaçlı kullanılmaktadır. Bu amaçla kullanılan elektromiyografi (EMG) gibi yöntemlere ek olarak son yıllardaki gelişmeler sayesinde elektriksel veya magnetik olarak motor korteks ve kortikospinal trakt stimülasyonu mümkün olmuş ve üst motor nöron fonksiyonunun elektrofizyolojik değerlendirilmesine başlanabilmektedir. Motor korteksin elektriksel stimülasyonu ilk kez 1980 yılında uygulanmış ancak kullanım sırasında hastaların yaşadığı sıkıntı sebebiyle çok yaygınlaşamamıştır.^{2,3} 1985 yılında elektriksel uyarıya göre bazı üstünlükleri olan transkraniyal magnetik stimülasyon (TMS) nöro bilimde tanı ve tedavi amacıyla kullanıma girmiştir.^{3,4} Barker tarafından tarif edilen bu yöntemin elektriksel uyarıya göre uygulanımı daha kolay, güvenli ve ağrısız olup bu yöntem ile kortikospinal yolların fonksiyonel durumu, kortikal eksitabilite ve santral motor yolların iletimi hakkında bilgi edinmek mümkündür.^{5,6} TMS ile incelenen parametreler arasında kortiko-motor uyarılma eşiği, kortikal motor uyarılmış potansiyel (MUP) latansı, periferik MUP latansı, santral motor iletim zamanı (SMİZ) ve kortikal sessiz periyod (KSP) yer almaktadır.³ Bugüne kadar ALS hastalarında TMS ile yapılan çalışmalarda elde edilen bulgular değişken olmakla birlikte motor uyarılmış yanıtın kaybı, santral motor ileti zamanında (SMİZ) uzama ve kortikal eşik değerinde artma bildirilmiştir.^{6,7,8} Bu çalışmada amaç TMS yönteminin ALS hastalarında üst motor nöron etkilenimi açısından bilgi verici olup olmadığını araştırmaktır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmamıza Temmuz 2005 – Temmuz 2006 tarihleri arasındaki 1 yıllık dönemde El Escorial kriterlerine göre klinik olarak olası, laboratuvar destekli klinik olarak muhtemel, klinik olarak muhtemel veya klinik olarak kesin ALS tanısı almış olan hastalar dahil edilmiştir. Hastaların anamnez bilgilerinin (yaş, cins, hastalık başlama zamanı, ilk semptom, öz geçmiş, soy geçmiş ve alışkanlıkları) kayıt edilmesi ardından fizik ve nörolojik muayeneleri yapılmıştır. Tüm

hastalarda ALS ile benzer klinik tabloya yol açabilecek hastalıkların dışlanması için biyokimyasal ve gereğinde nörogörüntüleme tekniklerine başvurulmuştur. İleti bloğu açısından tüm hastalarda sinir iletim çalışması yapılmıştır.

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

Klinik Değerlendirme

Hastaların nörolojik muayeneleri üst motor nöron bulguları ve alt motor nöron bulguları açısından ayrıntılı olarak değerlendirilmiştir. Muayene bulgularına göre hastalar El Escorial kriterlerine göre sınıflandırılmıştır. Hastaların fonksiyonel yaşam aktiviteleri ALS fonksiyonel değerlendirme skalaları (ALSFRS ve ALSFRS-R) kullanılarak değerlendirilmiştir.

Elektrofizyolojik İnceleme

Hastalarda motor sinir iletim çalışması, duysal sinir iletim çalışması, F yanıtları ve iğne EMG çalışması yapılmıştır.

TMS uygulamasını hastalar rahat bir koltukta oturur vaziyette iken yapılmıştır. Yüzeysel kayıt elektrodları bilateral ADM kasına "göbek-tendon" yöntemiyle yerleştirilmiş ve stimülasyon istirahat sırasında, motor korteks ve servikal spinal kord üzerinden yuvarlak bir bobin aracılığıyla verilmiştir. Motor korteks stimülasyonu için bobin sağ veya sol santral sulkus bölgesine yerleştirilmiştir. Servikal spinal kök stimülasyonu için uyarı C7 vertebra spinöz proses üzerinden yapılmıştır. Uyarı şiddeti kortiko-eşik değerinin %20 fazlası olacak şekilde ayarlanmıştır.

Değerlendirilen Parametreler Şu Şekildedir:

1. Kortiko-motor eşik değerinin saptanması: Bunun için stimülatorun gücü %30'dan başlatılmış ve arka arkaya verilen 10 uyarının 5 tanesinde minimum 50 μ V amplitüdünde yanıt alınana kadar %5'lik artışlar ile artırılmıştır. Bu değer kortiko-motor eşik olarak kabul edilmiştir.

2. Motor korteks ve servikal spinal kord stimülasyonu ile MUP elde edilmesi: Uyarı sırayla önce motor kortekse ardından servikal spinal korda verilerek MUP yanıtı 10 kez kayıt edilmiş ve en düşük latanslı değer değerlendirilmeye alınmıştır.

3. SMİZ hesaplanması: Kortikal MUP latansı-servikal MUP latansı formülü ile hesaplanmıştır.

4. MUP amplitüdlерinin değerlendirilmesi: Kortikal stimülasyon ile elde edilen MUP amplitüdleri izoelektrik hat-negatif pik arası mesafe olacak şekilde hesaplanmıştır. MUP amplitüdü/M yanıtı amplitüdü hesaplanmıştır.

5. Kortikal sessiz periyod hesaplanması: Hastalardan parmak abduksiyonu ile ADM kasını hafifçe kontrakte etmeleri istenilmiş ve bu sırada kas aktivitesi yüzeysel kayıt elektrodu ile kayıt edilmiştir. Motor korteks üzerinden kortiko-motor eşik %20 fazla şiddetinde uyarı verilmiş ve EMG supresyonunun başlangıcı ile volunter aktivitenin tekrar başlamasına kadar geçen süre ölçülmüştür. Arka arkaya 3 uyarı ile elde edilen değerlerin ortalaması KSP olarak kabul edilmiştir.

Hasta grubunu oluşturan 13 hastada 25 ekstremiteden MUP/M oranı, 13 ekstremiteden KSP ve 26 ekstremiteden SMİZ çalışmaları yapılmıştır.

Sağlıklı 10 gönüllüden elde edilen değerlere göre normal değerler çıkarılmış ve ortalama ± 2.5 SD değerini aşan değerler anormal olarak kabul edilmiştir. Normallerden elde edilen değerler ALS hastaları ile student's t testi kullanılarak karşılaştırılmıştır.

SONUÇLAR

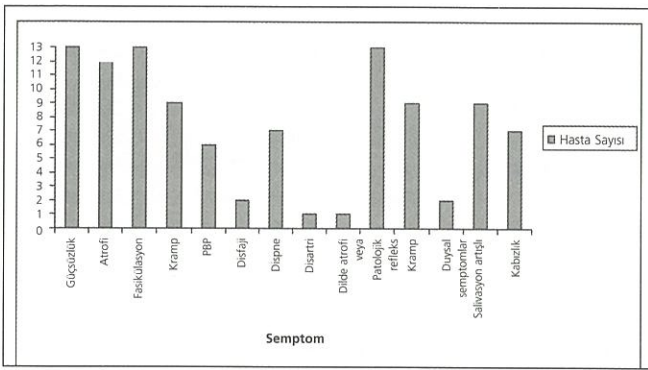
Çalışmamıza alınan hastaların 5 tanesi kadın (%34.4), 8 tanesi erkek (%61.5) ve yaş ortalamaları 55 (34-74) idi. Kontrol grubunu ise 6 kadın (%60), 4 erkek (%40) ve yaş ortalamaları 51.1 (43-58) olan 10 sağlıklı gönüllü oluşturmuştur.

TMS uygulanması öncesi ortalama semptom süresi 6-24 ay arasında değişmekteydi (ort. 17 ay). Semptom başlangıç bölgesi 7 hastada (%53.8) üst ekstremitede, 1

hastada alt ekstremitede (%7.6) ve 5 hastada bulber bölge (%38.4) olarak belirlendi. ALS fonksiyonel evreleme skalasında ortalama ALSFRS 28.3 ALSFRS-R ise ortalama 36.9 olarak saptandı.

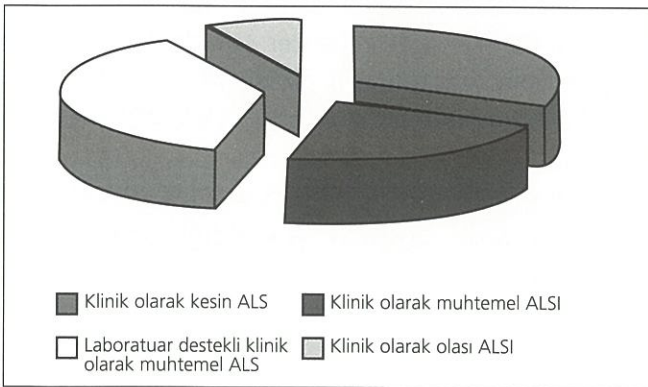
Hastalar klinik bulgularına göre sınıflandırıldığında hastaların hepsinde (%100) hem ÜMN hem de AMN bulguları olduğu saptandı.

İnceleme sırasında yapılan muayenelere göre hastalarda semptom dağılımı incelendiğinde güçsüzlük, fasikülasyon ve patolojik reflekslerin en sık görülen bulgular olduğu, disartri ve dil atrofisinin ise en seyrek görülen bulgular olduğu saptandı (Grafik 1).



Grafik 1. Hastaların semptom ve bulgu dağılımı

Hastalar El Escorial kriterlerine göre sınıflandırıldığında 4 hastanın klinik olarak kesin, 3 hastanın klinik olarak muhtemel, 5 hastanın laboratuvar destekli muhtemel ve 1 hastanın klinik olarak olası ALS tanısı aldığı görüldü (Grafik 2).



Grafik 2. Hastaların El Escorial sınıflamasına göre dağılımı

Sağlıklı gönüllülerden elde edilen değerlerin $\pm 2,5$ sınırındaki değerler anormal olarak kabul edilmiştir.

Tablo 1'de sağlıklı gönüllülerden elde edilen değerler görülmektedir.

Tablo 1. Kontrol grubundan elde edilen normal değerler.

Yaş	Cinsiyet	KME	KSP (ms)	SMİZ (ms)
42	Kadın	%60	Sağ: 51 Sol: 74	Sağ: 8.5 Sol: 7.6
43	Kadın	%50	Sağ: 40 Sol: 37	Sağ: 10 Sol: 9.8
49	Kadın	%40	Sağ: 17 Sol: 19	Sağ: 7 Sol: 8.2
49	Kadın	%45	Sağ: 44 Sol: 45	Sağ: 7.4 Sol: 5.2
54	Kadın	%55	Sağ: 54 Sol: -	Sağ: 8.2 Sol: 8.2
58	Kadın	%60	Sağ: - Sol: -	Sağ: 11.2 Sol: 11.3
52	Erkek	%55	Sağ: 75 Sol: 72	Sağ: 8.8 Sol: 9.2
55	Erkek	%35	Sağ: 69 Sol: 150	Sağ: 9.5 Sol: 6.9
51	Erkek	%50	Sağ: 66 Sol: 91	Sağ: 9.3 Sol: 8.6
52	Erkek	%50	Sağ: - Sol: -	Sağ: 6.6 Sol: 5.9
Ortalama ± 2.5 SD		%70	42 \pm 40	8.4 \pm 1.6

KME: Kortikal Motor Eşik
KSP: Kortikal Sessiz Periyod
SMİZ: Santral Motor İletim Zamanı

Hasta grubunda 6 ekstremitede KME anormal olarak saptandı (%23). Hastalar El Escorial kriterlerine göre iki gruba ayrıldığında klinik olarak kesin ve klinik olarak olası ALS tanısı olan hastaların KME ortalamasının %70, buna karşın laboratuvar destekli muhtemel ALS ve klinik olarak olası ALS hastalarının ortalamasının %58 olduğu gözlemlendi ($p=0.328$).

Hasta ve kontrol grubunda KSP sağ ve sol ekstremitede ayrı ayrı incelenmiş ve her iki tarafta elde edilen değerler student's t testi ile karşılaştırılmıştır. İki taraf arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Benzer şekilde her iki üst ekstremiteden kayıt edilen SMİZ, MUP/M oranları ve MUP amplitüdlerinde de iki taraf arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Tablo 2'de hastalardan elde edilen değerler görülmektedir.

Hastalardan elde edilen bulgular, kontrol grubunun incelemesi ile elde edilen normal değerlere göre

Tablo 2. Hastalardan elde edilen KME, KSP ve SMİZ değerleri

Hasta	Cinsiyet	Yaş	Semptom süresi (ay)	KME	KSP (ms)	SMİZ (ms)
1	Kadın	57	18	%60	Sağ: 63 Sol: -	Sağ: 8.1 Sol: 8.5
2	Kadın	42	9	%65	Sağ: - Sol: 128	Sağ: 8.2 Sol: -
3	Erkek	49	6	%40	Sağ: 142 Sol: -	Sağ: 9.5 Sol: 0
4	Erkek	55	24	%60	Sağ: 97 Sol: 61	Sağ: 8.3 Sol: 7.8
5	Erkek	54	10	%90	Sağ: - Sol: -	Sağ: 9.3 Sol: 7.5
6	Kadın	45	20	%40	Sağ: 276 Sol: 158	Sağ: 6.8 Sol: 5.8
7	Erkek	71	24	%70	Sağ: - Sol: -	Sağ: 8.2 Sol: 9.2
8	Erkek	34	18	%100	Sağ: 312 Sol: 134	Sağ: - Sol: -
9	Erkek	65	24	%50	Sağ: - Sol: -	Sağ: 7.5 Sol: 7.5
10	Kadın	61	24	%65	Sağ: - Sol: -	Sağ: 5.7 Sol: 5.7
11	Kadın	68	24	%60	Sağ: 87 Sol: 48	Sağ: 7.8 Sol: 8.6
12	Erkek	41	24	%70	Sağ: - Sol: -	Sağ: 18.5 Sol: 19.1
13	Erkek	74	1	%55	Sağ: 66 Sol: 106	Sağ: 9.2 Sol: 11.2
Ortalama±SD				63.6±18.7	129±81	9±3.4

KSP: Kortikal Sessiz Periyod, KME: Kortikal Motor Eşik, SMİZ: Santral Motor İletim Zamanı

incelendiğinde, hastalarımızın 4 tanesinde (%30.7) TMS anormalliği saptandı. Toplam 6 ekstremitede kortiko-motor eşik artışı (%23) en sık görülen patolojik bulguydu. Üç hastada toplam 4 ekstremitede (%15) yanıt yokluğu, 2 ekstremitede (%7.6) SMİZ uzaması saptandı.

Hastalardan elde edilen değerler t testi ile sağlıklı gönüllülerden elde edilen değerlerle karşılaştırıldı.

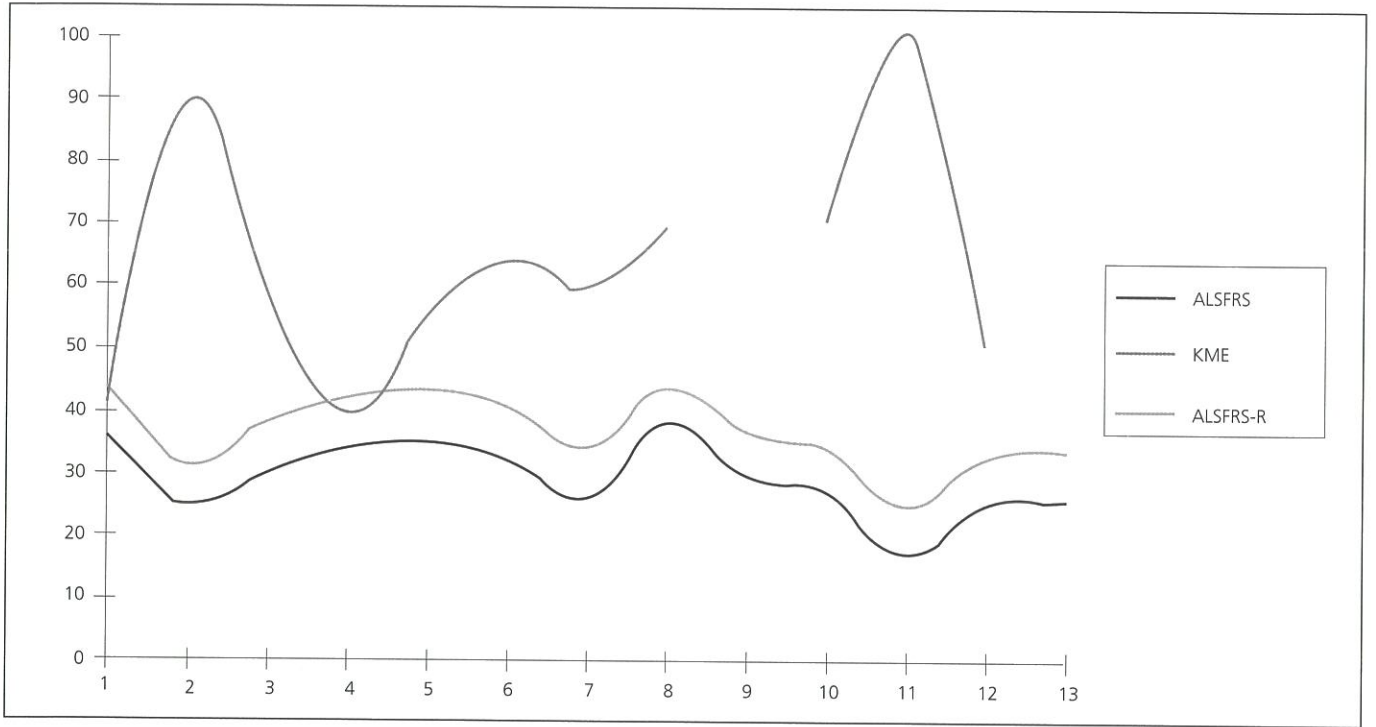
Tablo 3. Kontrol grubu ile hastalar arasında KME; KSP, SMİZ, MUP/M ve MUP amplitüd karşılaştırması

	Normal	ALS hastaları	p değeri
Kortiko-motor eşik Ort±SD	50±8.6	63.6±18	0.0008
KSP (ms) Ort±SD	42±40	129±81	0.00555
SMİZ (ms) Ort±SD	8.4±1.6	9±3.4	0.466
MUP/M Ort±SD	24.2±13.5	24.9±44.5	0.972
MUP amplitüdü (µV) Ort±SD	1155±654	792±784	0.10

KSP: Kortikal Sessiz Periyod, MUP: Motor Uyarılmış Potansiyel, SMİZ: Santral Motor İletim Zamanı, M: Bileşik kas aksiyon potansiyeli

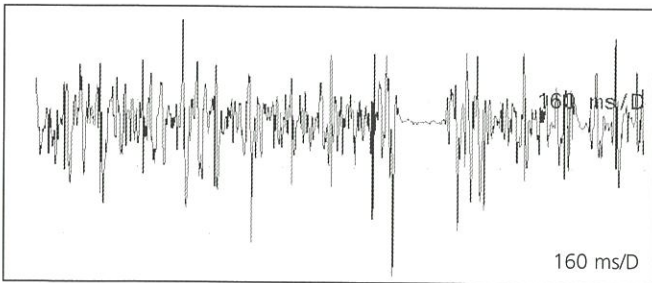
diğında kortiko-motor eşik ve KSP arasında anlamlı fark gözlemlendi (Tablo 3). İncelenen diğer parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlenmedi.

Hastalar ALS fonksiyonel değerlendirme skalasına göre alt gruplara ayrıldığında ALSFRS 30'un üstünde olan hastaların KME ortalaması %55, 30'un altında olan hastaların KME ortalaması ise %77 olarak bulunmuştur (p=0.12). Benzer şekilde ALSFRS-R ile karşılaştırma yapıldığında, ALSFRS-R 40'ın üzerinde olan hastaların KME ortalaması %54, 40'ın altında olan hastaların KME ortalaması ise %71 olarak bulunmuştur (p=0.12). ALSFRS ve ALSFRS-R skorları azaldıkça KME eşiklerinin yükseldiği gözlemlenmiştir (Grafik 3).

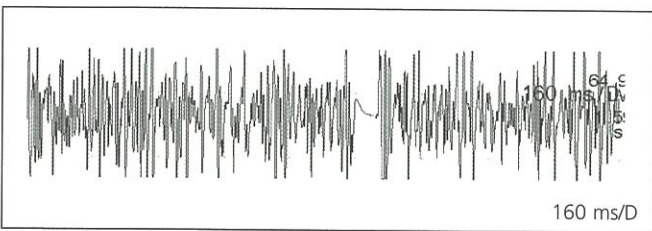


Grafik 3. ALS olgularında ALSFRS ve ALSFRS-R ile KME ilişkisi. ALSFRS, ALSFRS-S: ALS Fonksiyonel Değerlendirme Skalaları, KME: Kortikal Motor Eşik

ALSFRS KSP ile korele edildiğinde ALSFRS 30 altında olan olgularda ortalama KSP 114 ms bulunurken, 30 üstünde ALSFRS değeri olanların KSP ortalaması 146 ms olarak belirlenmiştir ($p=0.51$). ALSFRS-R göze alındığında 40 altında değeri olan olguların KSP ortalaması 114 ms bulunurken 40 üstü değere sahip olan olgularda bu ortalama 146 ms olarak bulunmuştur ($p=0.51$). Kontrol ve hastadan elde edilen KSP örnekleri Şekil 1 ve 2'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Kontrol grubundaki bir olguda elde edilen KSP örneği



Şekil 2. ALS grubundaki bir olguda elde edilen KSP örneği

TARTIŞMA

Klinik, elektrofizyolojik veya nöropatolojik olarak alt ve üst motor nöron dejenerasyon bulgularının gözlenmesi, semptom ile bulgularda progresif bir yayılım olması ve diyagnostik testler aracılığıyla benzer semptomatolojiye sebep olabilecek hastalıkların ekarte edilmesi ALS tanısı için gereken şartlardır.^{9,10} Günümüzde ÜMN bulgularını kesin olarak gösterebilecek rutin kullanıma girmiş bir tektik yöntemi yoktur, ancak TMS veya bazı görüntüleme teknikleri (magnetik rezonans görüntüleme, diffüzyon tensor görüntüleme) ile ÜMN disfonksiyonu hakkında bilgi edinmek mümkündür.²

TMS son 20 yıldır tanı ve tedavi amacıyla kullanılan bir inceleme yöntemidir. Santral motor yolların değerlendirilmesinde kullanılan bir yöntem olan TMS bugüne kadar, kortikal eksitabiliteyi veya santral motor yolları etkileyen pek çok farklı hastalıkta kullanılmıştır. En sık değerlendirilen parametreler arasında kortiko-motor eşik, KSP, MUP/M amplitüd oranı ve SMİZ yer almaktadır.

Normal kişilerde yapılan farklı çalışmalarda KME üst limiti %65–70 arasında bildirilmiştir.^{2,8} ALS'da KME değişikliklerinin hastalık süresi ile ilişkili olduğu bilinmektedir.⁹ Hastalığın erken dönemlerinde motor korteks stimülasyonu için gereken eşğin normal kontrollere göre azalmış olduğu bildirilmiştir.^{2,3,10} Bu eşik değişikliğinin azalmış inhibisyonla mı yoksa glutamat etkisi ile ortaya çıkan artmış eksitasyonla mı ilişkili olduğu kesin olarak bilinmemektedir.^{2,3,11} Muhtemelen her iki mekanizma da sorumlu gibi görünmektedir. Hastalığın ileri evrelerinde hem ÜMN hem de AMN bulguları ortaya çıktıktan sonra ise kortikal eşik değeri artmaktadır.^{3,11} Pouget ve arkadaşları yaptıkları çalışmada %6 olguda hastalığın erken evresini düşündürür şekilde kortiko-motor eşğin azalmış olduğu, %50 olguda ise artmış olduğunu bildirmişlerdir. Hashimoto ve arkadaşları 31 olguluk serilerinde %45.8 oranında KME artması gözlemişlerdir.¹² Attarian ve arkadaşları yaptıkları çalışmada normallerde ortalama kortiko-motor eşik değerini %48±8, ALS hastalarında ise 60±26 olarak bulmuşlardır.² Bizim çalışmamızda kortiko-motor eşik benzer şekilde %50±8, ALS hastalarında ise %63±18 olarak bulunmuştur (p<0.05). Normalin üst sınırı daha önceki çalışmalarla uyumlu olarak %70 olarak belirlenmiş ve ALS olgularında %23 oranında KME bozukluğu saptanmıştır.

Kortikal sessiz periyodun normal değerleri çalışmalara göre farklılık göstermektedir. Normal sınırları 50-284 ms arasında bildirilmiştir. Bu sürenin uyarı şiddetine göre de değişkenlik gösterdiği bilinmektedir.⁹ Kortikal sessiz sürenin ortaya çıkması multifaktöriyel olarak kabul edilse de intrakortikal internöronların lokal ağı ile düzenlenen kortikal inhibitör mekanizmaların esas belirleyici olduğu düşünülmektedir.¹³ Bazı araştırmacılara göre ise KSP'un erken dönemi spinal kord inhibisyonu, daha sonraki kısmı ise gabaerjik mekanizmalarla ilişkili olarak kortikal mekanizmalarla ortaya çıkmaktadır.² ALS hastalarında KSP sağlıklılara kıyasla anlamlı düzeyde düşük olduğu bildirilmiştir.^{2,3} Bu bulgunun özellikle hastalığın erken döneminde belirgin olduğu ve glutamat ile ilişkili nöronal eksitabilitenin bir sonucu olduğu düşünülmektedir.³ KSP'un ALS

hastalarındaki değeri, SMİZ gibi santral motor yolları etkileyen multipl skleroz gibi hastalıklarda değişiklik göstermemesidir. Pouget ve arkadaşları %70 olguda kısa KSP bulmuş ve bu bulgunun ALS hastalarında en duyarlı parametre olduğunu belirtmişlerdir.³ Attarian ve arkadaşları 7 hastanın 6'sında KSP azalması olduğunu bildirmişlerdir.² Bizim çalışmamızda normallerdeki KSP süresi ortalama 42 ms iken ALS hastalarında 129 ms olarak saptanmıştır. Daha önce yapılan çalışmalardan farklı olarak bu çalışmada KSP değeri ALS hastalarında kontrollere göre daha uzun bulunmuştur (p<0.005). ALS hastalarında KSP kısalığının özellikle hipereksitabilitenin belirgin olduğu erken dönemde gözleendiği, ileri evrelerde ise bunun tam tersi olarak KSP'un uzadığı bildirilmiştir. Bizim çalışmaya alınan hastaların hepsi El Escorial kriterlerine göre ALS tanısı almıştı ve hem ÜMN hem de AMN bulguları mevcuttu. Bu şekilde düşünüldüğünde KSP'nin uzun bulunması beklenebilir. Benzer şekilde çalışmamızda KSP, fonksiyonel değerlendirme skalaları ile ilişkilendirildiğinde literatürle uyumlu olarak, yaşam fonksiyonları normale daha yakın olan daha erken evre olgularında KSP'un daha kısa (kortikal hipereksitabilite) ve fonksiyonel kaybı yüksek olan ileri evre hastalarda KSP'nin daha uzun olduğu gözlenmiştir. Ayrıca çalışmamızda KME ALS hastalarında kontrollerden anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. KSP değerlendirmek için verilen uyarı KME ile ilişkilidir, bu sebeple ALS hastalarında verilen uyarı şiddetinin kontrollere göre belirgin yüksek olması da KSP değişikliğini açıklayan bir başka etkidir.

ALS'de SMİZ uzaması birkaç farklı mekanizma ile açıklanmaktadır. Birinci görüş kortikomotor nöronların kaybı ile ilişkili olarak TMS sonrası inen impulsların miktarında azalma olduğu ve buna sekonder ön boynuz hücrelerinin eksitasyon eşğine ulaşma sürecinde uzama olduğu şeklindedir. İkinci olarak da hızlı ileten liflerin seçici kaybına bağlı veya kortikomotor nöron liflerin dejenerasyonuna sekonder demiyelinizasyon ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir.¹⁰ TMS'un ilk kullanılmaya başlandığı yıllardan farklı olarak son çalışmalar santral motor

SONUÇ

yollardaki iletimin ALS'de normal veya hafif uzun olduğu yönündedir.⁸ SMİZ ile ilişkili olarak normal değerler 9-10 ms civarında bildirilmiştir. Barker ve arkadaşları yaptıkları çalışmada tüm hastalarda SMİZ'nı normal bulmuşlardır.⁴ Buna karşılık Berardelli ve arkadaşları %15 Triggs ve arkadaşları %16, Mills ve arkadaşları ise %17 oranında SMİZ bozukluğu bildirmişlerdir.^{10,14,15} SMİZ bozukluğunu nadir olarak tanımlayan bu çalışmalardan farklı olarak Claus ve arkadaşları bu oranı %51, Schrieffer ve arkadaşları %63, Hugon ve arkadaşları ise %100 olarak bildirmişlerdir.^{16,17,18} Bizim çalışmamızda sadece 1 hastada her iki üst ekstremitede SMİZ uzaması saptandı (%7.6). Farklı çalışmalarda çok farklı sonuçlar çıkması sebebiyle ALS hastalarında santral motor iletim zamanı ÜMN bulgularını göstermede çok duyarlı bir yöntem gibi görünmemektedir.

TMS ile elde edilen MUP amplitüdüleri BKAP amplitüdülerine göre belirgin düşüktür. MUP amplitüd düşüklüğü ALS hastalarında belirgin bir bulgu olarak bildirilmiştir.^{2,9} Ancak normal kişilerde bile uyarıdan uyarıya değişen belirgin MUP amplitüd değişiklikleri olduğu bilinmektedir. Bu değişikliklerin inen akımlardaki desenkronizasyon ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Uozumi ve arkadaşları MUP/M amplitüd oranında azalmanın SMİZ uzamasına göre piramidal trakt disfonksiyonunu göstermede daha duyarlı olduğunu bildirmişlerdir.¹⁸ Pouget ve arkadaşları ise 54 olguluk çalışmalarında sadece %30 oranındaki hastada MUP amplitüd bozukluğu olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında M/MUP ve MUP amplitüd oranlarında belirgin farklılık saptanmamıştır.

ALS hastalarında TMS uygulaması ile yaptığımız bu çalışma sonucunda ALS hastalarında KME hesaplanmasının ALS hastalarındaki en duyarlı parametre olduğu düşünülmüştür. İncelenen mevcut parametreler ile ALS hastalarında TMS patolojisi oranı çok yüksek bulunmadığı için ÜMN disfonksiyonunu göstermede daha duyarlı parametrelere ihtiyaç vardır. Bu sebeple olgu sayımızı arttırarak çalışmamıza devam etmekteyiz.

ALS hastalarında TMS uygulanması santral motor disfonksiyonun gösterilebilmesinde önemli rol oynamaktadır. Glutamat ile ilişkili hiperekstibiliteye bağlı olarak kortikal eşik değerinde azalma erken dönem bulgularındandır. Daha ileri dönemde kortiko-motor eşikte artma ve MUP amplitüdünde azalma kortiko-motor nöron kaybı ile ilişkili gibi görülmektedir. Erken dönemde veya sadece AMN bulgusu olan hastalarda subklinik ÜMN disfonksiyonunun gösterilmesinin erken tanı ve ayırıcı tanı açısından faydalı olacağını düşünmekteyiz.

TMS çalışmalarının bir faydası da ALS ile multipl skleroz ve servikal spondilolitik miyelopati gibi ÜMN bulguları olan hastalıklardan ayırt edilmesinde kullanılabilmesidir. ALS harici hastalıklarda SMİZ bozuklukları ön planda iken kortikal eksitabilite değişiklikleri ALS'e özgüdür. TMS'in ALS'teki duyarlılığı çalışmalarda muhtemelen teknik ve farklı evrelerdeki hastalıkların değerlendirilmesi ile ilişkilendirilebilecek farklılıklar göstermektedir.

TMS'in ağrısız, güvenilir ve kolay uygulanabilir bir teknik olması, kullanımının daha da yaygınlaşmasına yol açacak ve bu konuda çalışmalar arttıkça hastalığın patogeneze ışık tutarak, tedaviye giden yolu kısaltacaktır.

KAYNAKLAR

1. Leigh PN, Chaudhuri KR. Motor Neuron Disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 1994;57:886-896.
2. Attarian S, Azulay JP, Lardillier D, Verschueren A, Pouget J. Transcranial magnetic stimulation in lower motor neuron diseases. *Clinical Neurophysiology* 116(2005)35-42.
3. Pouget J, Trefouret S, Attarian S. Transcranial magnetic stimulation (TMS): compared sensitivity of different motor response parameters in ALS. *ALS and other motor neuron disorders* 2000;(suppl 2):545-549.
4. Barker AT, Freeston IL, Jalinous R, Jarratt JA. Clinical evaluation of conduction time measurements in central motor pathways using magnetic stimulation of the human brain. *Lancet* 1986;i:1325-6.
5. Wasserman EM. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology* (1997)1-16.
6. Li TM, Alberman E, Swash M. Comparison of sporadic and familial disease amongst 580 cases of motor neuron disease. *Journal of*

-
- Neurology, Neurosurgery and Psychiatry. 1988;51:778-784.
7. Carvalho M, Turkman A, Swash M. Motor responses evoked by transcranial magnetic stimulation and peripheral nerve stimulation in the ulnar innervation in amyotrophic lateral sclerosis: the effect of upper and lower motor neuron lesion. *Journal of the Neurological Sciences* 210(2003)83-90.
 8. Eisen A, Pant B, Stewart H. Cortical excitability in amyotrophic lateral sclerosis: a clue to pathogenesis. *Can J Neurol Sci* 1993;20:11-16.
 9. Eisen A, Swash M. Clinical neurophysiology of ALS. *Clinical neurophysiology* 112(2001)2190-2201.
 10. Mills KR, Nithi KA. Peripheral and central motor conduction in amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences* 159(1998)82-87.
 11. Schrieffer TN, Hess CW, Mills KR, Murray NMF. Central motor conduction studies in motor neurone disease using magnetic brain stimulation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*, 1989;74(6):431-437.
 12. Hashimoto T, Ohnari K, Hashimoto T, Tamagawa A, Uozumi T, Tsuji S. Assessment of the neurophysiologic examination in the earlier diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *International Congress Series* 1278(2005)447:50.
 13. Desiato MT, Bernardi G, Hagi A, Boffa L, Caramia MD. Transcranial magnetic stimulation of motor pathways directed to muscles supplied by cranial nerves in amyotrophic lateral sclerosis. *Clinical Neurophysiology* 113(2002)132-140.
 14. Berardelli A, Inghilleri M, Cruccu G, Mercuri B, Manfredi M. Electrical and magnetic transcranial stimulation in patients with corticospinal damage due to stroke or motor neurone disease. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*, 1991;81(5):389-96
 15. Triggs WJ, Menkes D, Onorato J. Transcranial magnetic stimulation identifies upper motor neuron involvement in motor neuron disease. *Neurology* 1999;53:605-611.
 16. Claus, D., Brunhölzl, C., Kerling, F.P. and Henschel, S., 1995. Transcranial magnetic stimulation as a diagnostic and prognostic test in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* 129, pp. 30-34.
 17. Hugon, J., Lubeau, M., Tabaraud, F., Chazot, F., Vallat, J.M. and Dumas, M., 1987. Central motor conduction in motor neuron disease. *Ann Neurol* 22; pp.544-546
 18. Uozumi T, Tsuji S, Murai Y. Motor potentials evoked by magnetic stimulation of the motor cortex in normal subjects and patients with motor disorders. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991;20:11-16.