

Motor Nöron Hastalığının Plesebo Kontrollü TRH Tedavisi

Orhan
Adil ÇULCUOĞLU
Adnan GÜVENER
İsmet ÇAĞLAR
Nursel **AYDIN**

ÜNALDI
WITH

THE EFFECTS OF TRH IN PATIENTS
WITH
MOTOR NEURON DISEASE

Aımaratı ünıversıtesı Tıp Fakıltı M Nöroloji Anabilim Dalı

Geliş Tarihi: 13 Kasım 1989
Kabul Tarihi: 9 Mart 1990

ÖZET

Bu çalışmada motor Nöron Hastalığı tanısı almış 7 hastaya **Plasebo** kontrollü TRH verilmiştir. Hastalarda bulber, spinal, üst motor nöron, dinamomeirik, **maksimal** solunum kapasitesi, 30 adım yürüme zamanı, F cevaplan başlangıçta, plasebo sonrası ve TRH verildikten sonra değerlendirilerek **skorlanmıştır**. Plasebo verildikten sonra elde edilen skorlar **bütün** parametreler için başlangıç skorlarından farklılık **göstermemiştir** ($P>0.05$). TRH tedavisinden sonra elde edilen skorlardan sadece bulber skorlamada başlangıç skorlarından farklılık gözlenmiş ($P<0.05$); diğer skorlarda anlamlı farklılık bulunmamıştır ($P>0,05$).

Anahtar Kelimeler: Motor nöron hastalığı (MNH),
Tirotropin relasing hormon (TRH).

-gisi, C.8» S.5,1990.470-474

... 1 a al .«alışında (MNH) TRH kul-
sikalat son senelerde artmıştır.
(1,2,3,4). Munsat ve ark. (4),
H.Modarres-Sadeghi ve ark. (5) TRH'nın motor
nöron hastalığında kullanımının hastalığın bazı
septomlarını geçicide olsa düzelttiğini bildirmişlerdir.
Saide T. ve ark. (14,15) Mii.suanaa H. ve
ark. (9,10) TRH'nın etkisizliğini bildirmişlerdir.

TRH'nın motor nöron hastalığında kullanımı
şu anatomofizyolojik temellerde olmuştur.

1. Medulla Spinaliste ventral horniarda
lamina IV de TRH reseptörleri bulunmuş ve bu
reseptörlerin motor nöron hastalığında azaldığı
icspii edilmiştir.

2. TRH ve analoglanm ön boynuz hücreleri
üzerine nöromodülatör tarzda eksitator etkileri
olduğu **elektrofizyolojik** olarak gözlenmiştir.

T TRH'nın motor aktivitede rol oynadığı
nöroi'armakolojik olarak tespit edilmiştir.

4. TRH ve analoglanm Medulla Spinalis trav-
malarında iyileştirici etkileri gözlenmiştir.

SUMMARY

In-this study we investigated the effects of TRH in patients with motor neuron disease and compared the results with placebo. Bulbar, spinal and higher motor neuron findings, dynamometric measurements of power, maximal respiration capacity, walking time for 30 steps and F responses were scored first before starting the therapy and then once more after giving placebo and TRH. There was not any significant difference between baseline and after placebo scores ($P>0.05$). After TRH treatment differences were found only in bulbar scores ($P<0,05$).

Key Words: Motor Neuron Disease (MND),
Thyrotropin Releasing hormone (TRH).

T.I Research Med Sel V.8, N.5,1990.470-474

5. TRH'nın Medulla Spinalis kültürleri
üzerine tropik etkilerinin muhtemel varlığı,

6. TRH'nın deneysel ve mevcut
spinoserebellar dejenerasyon üzerine geçici
iyileştirici etkileri,

7. Medulla spinaliste ventral horniarda motor
nöronlara yakın TRH icspii edilmiştir. Yine beyin
sapı raphe nükleusundan inen akson terminal-
lerinde TRH tespit edilmiştir.

Bu özelliklerinden dolayı TRH'nın motor
nöron hastalığında kullanılabileceği düşünülmüştür.

METOD

Çalışmaya 7 hasta alınmıştır. Bu hastalar klinik
ve elektrofizyolojik olarak motor nöron hastalığı
tanısı alanlardır. Hastalar başlangıçta (Baseline)
skorlanmışlardır. Baseline skorlama için bulber
fonksiyonlar, üst motor nöron değerlendirilmesi,
spinal değerlendirme, **maksimal** solunum
kapasitesi, 30 adım yürüme zamanı, dinamomeirik
skor ve F cevaplan kullanılmıştır (Tablo 2).

Hastaların Baseline (Başlangıç) skorları tespit
edildikten sonra, plasebo olarak 14 gün süreyle gün

Tablo 1. Çalışmaya Alman Hastaların Dökümü

Vak'a	İsim	Yaş(yıl)	Cins	Klinik bulgular
1	ŞA	50	K	Ağır bulber tutulumla birlikte, üst ve alt motor nöron tutulumu
2	BU	45	K	Ağır bulber tutulumla birlikte, üst ve alt motor nöron bulguları
3	AP	52	K	Hafif bulber tutulum, hafif üst motor nöron tutulumu, belirgin alt motor nöron tutulumu.
4	CD	43	K	Ağır bulber tutulum, orta derecede üst ve alt motor nöron tutulumu
5	EÖ	43	E	Belirgin alt motor nöron bulguları hafif üst motor nöron tutulumu, bulber tutulum yok.
6	MÜ	61	E	Orta derecede bulber, üst ve alt motor nöron tutulumu
7	HE	66	E	İleri derecede bulber tutulum, orta derecede üst ve alt motor nöron tutulumu.

Tablo 2a. Bulber Skorlama

Hareket	Puan	Puanlama şekli
Fasial hareket :		3: Normal
Dil hareketi :		2: Hafif tutulma
Palatal hareket :		1: Orta derecede tutulma
Dizartri :	0:	Belirgin tutulma
Disfaji :		Maksimal skor: 15

Tablo 2b. Spinal Değerlendirme

Hareket	Puan	Puanlama şekli (sağ + sol)
Kol abduksiyonu :	5 :	Normal güç
Dirsek fleksiyonu :	4,5 :	Belirgin rezistansı yenebilme gücü
Dirsek ekstansiyonu :	4 :	Orta derecede vezis tansı yenebilme gücü
Bilek fleksiyonu :	3,5 :	Hafif rezistansı yenebilme gücü
Bilek ekstansiyonu :	3 :	Rezistansı yenememe, yerçekimini yenebilme gücü
Parmak fleksiyonu :	2 :	Yerçekiminin kaldırılmasıyla kasın kasılabilmesi
Parmak ekstansiyonu :	1 :	Birkaç kontraksiyon gözlenmesi
Parmak oppozisyonu :	0 :	Hareketsizlik
Kalça fleksiyonu :		Maksimal skor (sağ + sol): 130
Diz fleksiyonu :		
Diz ekstansiyonu :		
Ayak dorsofleksiyonu :		
Ayak plantar fleksiyonu :		

aşırı 1000 cc. SF İ.V. verilmiş ve 14. günün sonunda hastaların skorlaması yapılmıştır (Plasbo skoru). Plasebo uygulanmasından sonra 10 mg/kg TRH 1000 cc SF içinde gün aşırı 12 hafta süreyle toplam 42 doz olarak verilmiş ve hastalar 2 hafta arayla 6 kez skorlanmıştır.

Başlangıç skorları, plasebo skorları ve TRH sonrası skorlar Wilcoxon testi uygulanarak karşılaştırılmıştır.

Tablo 2c. Üst Motor Nöron Değerlendirmesi

Hareket	Puan	Puanlama şekli
Sağ kol :	3:	Normal tonus ve refleksler
Sol kol :	2:	Hafif artmış tonus ve refleksler
Sağbacak :	1:	Orta derecede artmış tonus ve refleksler
Sol bacak :	0:	Belirgin artmış tonus ve refleksler
Maksimal skor: 12		

Tablo 2d. Solunum Fonksiyonunun Değerlendirilmesi

Hareket	Puan (%)	Puanlama şekli
Maksimum vital Kapasite :		Hastanın yaş, cins, boy, ağırlık ve vücut sathı dikkate alınarak olması gereken değer %100 olarak kabul edilir ve spirometrik ölçümle bulunan değer % olarak belirlenir.
		Maksimal skor: %100

Tablo 2e. Dinamometrik Skor- Yürüme Zamanı ve F Cevabı Skorlaması

Skorlama	Puan	Puanlama şekli
Dinamometrik skor.(Kg) (sağ el + sol el):		Maksimal skor: (Sağ el + sol el) Kg
30 adım yürüme zamanı:Sn.		Maksimal skor: 12-20 sn.
F cevabı :	msn, mV	M. Abd Pollicis kasından, N.Medianus Supramaksimal stimulus ile elde edildi.

BULGULAR

Bütün parametrelerde başlangıç skorlaması ile plasebo sonrası skorlamaları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir ($P>0.05$). TRH tedavisinden sonra yalnızca Bulber değerlendirilmede elde edilen skorlar, Plasebo ve Baseline skorlamadan anlamlı farklılık göstermiştir ($P<0.05$). Diğer parametreler ise anlamlı farklılık göstermemiştir (Tablo 3 ve 4).

Hastalarımızda TRH sonrası skorlar, yalnızca bulber fonksiyonlarda başlangıç skorlarından anlamlı farklılık göstermiştir ($P<0.05$). Diğer parametrelerde farklılık yoktur ($P>0.05$). Bulber skorlama bütün hastalarımızda ilk skorlamada başlangıç skorundan farklı (yüksek) bulunmuştur. 5 hastamızda bu farklılık 2,3,4,5,6. Skorlamalarda da yüksekliğini muhafaza ederek devam etmiş, 2 hastada ise dalgalanma göstermiştir. Bu iki hastadan (Vak'a 1, Vak'a 2) birinde TRH verildikten

Tablo 3. Başlangıç, Plasebo ve TRH Sonrası Skorlar

Skor cinsi	Başlangıç baseline X ± S D	Plasebo skoru X ± S D	TRH skoru X ± S D
Bulber	4.14 ± 5.21	5.71 ± 5.28	7.48 ± 4.85
Spinal	102.21 ± 9.33	105.29 ± 10.08	106.80 ± 9.12
Üst motor nöron	6.14 ± 3.48	5.71 ± 3.73	7.01 ± 3.13
Dinamometrik	14.43 ± 14.67	9.29 ± 8.75	11.39 ± 11.89
30 adım yürüme zamanı	20.71 ± 4.46	19.29 ± 4.46	17.73 ± 4.77
F cevabı	31.97 ± 5.05	31.77 ± 5.39	31.53 ± 4.75
Maksimum solunum kapasitesi	80.67 ± 39.58	75.00 ± 34.13	76.02 ± 36.14

Tablo 4. Başlangıç, Plasebo ve TRH Sonrası Skorların İstatistiksel Karşılaştırılması

Başlangıç	Plasebo	TRH sonrası ortalama skor
Bulber skor	P>0.05	*P<0.05
Spinal skor	P>0.05	P>0.05
Üst motor nöron skoru	P>0.05	P>0.05
Dinamometrik skor	P>0.05	P>0.05
30 adım yürüme zamanı	P>0.05	P>0.05
F cevabı	P>0.05	P>0.05
Maksimal kapasite	P>0.05	P>0.05

sonra yapılan ilk skorlamada, bulber fonksiyonlar Baseline skorlamadan farklı bulunmuş, 2. ve 3. skorlamalar ise Baseline skorla aynı bulunmuştur (Vak'a 2). Diğer hastada bulber fonksiyonlar, 1. ve 2. skorlamada Baseline skorlarla aynı bulunmuş, 3. skorlamada bulber skorların yükseldiği, 4,5. skorlamada düşüp baseline skorla aynı olduğu, 6. skorlamada yükseldiği bulunmuştur (Vak'a 1) (Şekil 1).

Hastalarımızda TRH tatbiki esnasında yan etkiler görülmüştür. Bunlar; 1 hastada bulantı-kusma, 1 hastada baş ağrısı, 1 hastada kan basıncında sistolik artma, nabız hızlanması ve baş ağrısı, 1 hastada baş ve karın ağrıları, kan basıncı yükselmesi, nabızda hızlanma ve ateş, 1 hastada da geçici idrar inkontinansı şeklinde olup; 2 hastada da hiçbir yan etkiye rastlanmamıştır.

TARTIŞMA

Literatürde TRH tedavisinin motor nöron hastalığında, hastalık semptomları üzerine etkisizliğini bildiren yayınlar olduğu gibi (9,10,14,15); TRH'nın alt ve üst motor nöron fonksiyonlarını düzenleyici etkisinin olduğunu bildiren yayınlarda vardır (1,2,3,4).

Takabiko Saida ve ark. (14,15) 6 hastalık ALS Serilerinde İ.M. uygulanan TRH'nın ilacın verilmesi sırasında ve ilaç verildikten sonra, hastalarda hiç-

bir önemli değişiklik gözlemediklerini bildirmişlerdir. Yine Hiroshi Mitsumoto ve ark. (9,10) 16 hastalık ALS serilerinde İ.V. uyguladıkları TRH dan sonra TRH ve kontrol grupları arasında fark bulamadıklarını yayımladılar. James T.Caroscio ve ark. (7) Subkutan ve İ.V. TRH uygulamışlar, subkutan uygulanan TRH dan sonra dinamometrik kuvvetin subkutan uygulamadan 1 saat sonra düzeldiğini (P 0.05) ve yine bir hastada İ.V. infüzyon sırasında konuşmada düzelme gözlemişler; diğer fonksiyon bozukluklarında düzelme olmadığını ve 12 hastanın 11'inde subjektif iyileşme gözlemişlerdir.

TRH tedavisinin ALS'de etkinliğini en fazla W.King Engel (1,2,3,4) bildirmişlerdir. W.King Engel ve ark. TRH'yı subkutan ve İ.V. tatbik ederek bu tedavilerin ALS'li hastalarda alt ve üst motor nöron fonksiyonlarını düzelttiğini belirtmişlerdir. "VV.King Engel ve ark. subkutan TRH tatbik edilen 55 ALS li hastada geçici hafif ile dramatik derecede kuvvetsizlik, spastisite, klonus, kas krampları, spazmlar, beyin sapı ve medulla spinalis motor fonksiyonları üzerine düzeltici etkiler bulmuşlardır ve subkutan dozu 125-150 mg/günde 1 defada veya 2x75 mg/gün olarak

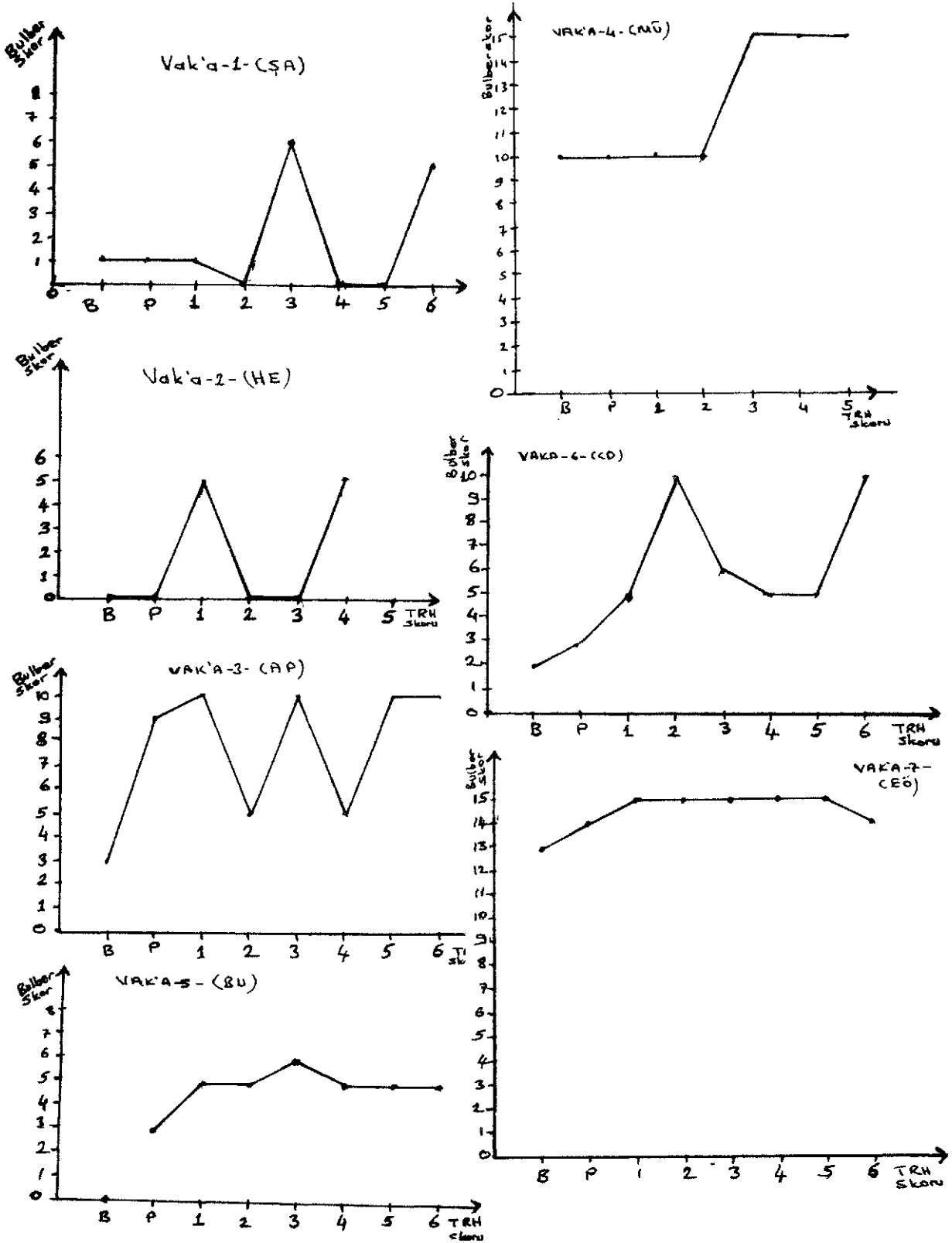
belirtmişler ve klinik düzelmenin 1-1 — dakikada

başladığı, bunun giderek azalarak 1-3 günde bittiğini, bazı hastalarda 12 gün sürdüğünü belirtmişlerdir.

W.King Engel yaptığı diğer bir çalışmada yüksek doz (2-19 mg/dk) TRH'yı İ.V. 12 ALS'li hastaya uygulamışlar; alt motor nöron (kuvvet kusuru) ve üst motor nöron (spastisite) bozukluklarında düzelme saptamışlardır. Bu düzelmenin infüzyon esnasında ve infüzyondan sonra yaklaşık 1 saat sürdüğünü, bazan ise hafif düzelmenin infüzyondan sonra 20 saat devam ettiğini belirtmişlerdir.

Engel ve ark. ALS'li hastalarda spesifik bir laboratuvar bulgusu olmamakla birlikte BOS TRH ölçümlerini düşük bulmuşlardır (20 pg/mlt) (Normal; erkekler: 44,2 ± 6,8 pg/mlt), kadınlar: (38,1 ± 6,5 pg/mlt) ve TRH ile tedavi ettikleri hastalarda BOS TRH seviyelerinin yükseldiğini, ama bu yükselmenin klinik iyileşme ile birlikte olmadığını belirtmişler ve AIS'li hastalarda endojen TRH'nın eksik olduğu, eksojen TRH'nın bu eksikliği nörotransmitter ve/veya tropik olarak yerine koyduğunu ve alt motor nöron, üst motor nöron seviyelerinde, TRH reseptörlerini aktivatör veya supressör tarzda etkileyerek, klinik etki yaptığını kabul ederek belirtmişlerdir.

H.Modarres-Sadeghi ve ark. (5) 16 vak'alık motor nöron hastalığında İ.V. TRH analogu



Şekil 1-7 de her vak'anın bulber fonksiyonları üzerine TRH tedavisinin etkisi ayrı ayrı gösterilmiştir.

uygulamışlar. Bu tedaviye cevap veren 12 hastadan 8'inde bulber fonksiyonlarda ve özellikle konuşmada hafifle orta arasında değişen düzel-

meler tespit etmişler ve bu düzelmenin 3 aya kadar devam ettiğini, ortalama 18 gün kadar süren bir periyod olduğunu, yine hastalarda kramp ve

spazmlarda da TRH ya bağlı düzelmeler gözlediklerini belirtmişlerdir; 2 hastanın ilk 2-4 günlük infüzyonlardan sonra 3 günlük artım olduğunu, 1 hastada vital kapasitedeki artışın 3 ay devam ettiğini belirterek, hastalarda TRH ya cevap verme zamanı ve bunun devamında uniformluk olmadığını vurgulamışlar, günlük infüzyonlarda konuşmadaki düzelmeye kaybı, tekrarlayan infüzyonlarda vital kapasitedeki değişikliğin belirsizliğinin TRH reseptörlerinin regülasyonunun bozulmasıyla (reseptör fonksiyon bozukluğu) belirtmişlerdir. Yine bu çalışmada (5), TRH analogunun (RX77368) bulber fonksiyonlar üzerine etkisinin daha belirgin olduğu, somatik kas gücünü pek etkilemediği, faydalı etkilerin haftalar devam edebileceği ve bulber motor nöronlara bu ilacın daha fazla etkili olduğunu vurgulamışlardır.

Biz 7 vak'ahk ALS hastalığında 10mg/Kg TRH gün aşırı, 12 hafta verdik. Hastalarımızda yalnızca bulber fonksiyonlarda hafif ile orta derecede düzelmeye gözledik ($P < 0.05$). Diğer üst ve alt motor nöron skorları, vital kapasite, yürüme zamanı, dinamometrik skor ve F cevapları gibi skorlarda düzelmeye gözlemedik ($P > 0.05$). Bulber fonksiyonlar bütün hastalarda TRH infüzyonundan hemen sonra yükselmeye başlamış, daha sonra bu yükselme 5 hastada 2,3,4,5,6. Skorlamalarda da yüksekliğini muhafaza etmiş, 2 hastada ise bu yükselme dalgalanma göstermiştir. Özellikle bu iki

hastada tedavinin geç dönemlerinde yükselmenin daha bariz olduğu gözlenmiştir. (Şekil-1)

Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar H. Modarres Sadeghi (5) ve arkadaşlarının elde ettiği sonuçlara benzemektedir. Bizde hastalarımızda benzer tarzda bulber fonksiyonlarda hafif ve orta derecede düzelmeye tespit ettik. Bu düzelmeye vak'alanımızda 12 haftalık TRH tedavisi sırasında devam etmiş olup; H. Dodorres; Sadeghi ve arkadaşlarının çalışmalarında belirttikleri tarzda uniformluk göstermemiş, bazı hastalarda daha belirgin (vak'a 3 ve a6), bazı hastalarda daha siliik (vak'a 1,2,4,5 ve 7) düzelmeler gözlenmiştir. Yine bu hastalardan (vak'a 1,4,7) 3'ünde TRH infüzyonundan sonraki 1. ve 2. test dozlarında bulber fonksiyonlar düzelmemiş, sonraki tedavi uygulamalarından sonra bulber fonksiyonlar düzelmiştir. Biz bu bulguyu eksojen TRH'nın reseptörleri etkilemede hastalar arasında farklılık olabileceği ve yine başlangıç dozlarında TRH'nın bazı hastalarda BOS'ta belirli konsantrasyona ulaşmadığı ve sonraki tatbiklerde etkin BOS konsantrasyonunun sağlandığı ve eksojen TRH'nın etkinliğinin görüldüğü gibi iki etki mekanizması ile izah etmeğe çalıştık.

Sonuç olarak biz 7 vak'ahk serimizde TRH'nın bulber fonksiyonları yaklaşık 12 hafta süreyle kısmen düzelttiğini bulduk. Diğer klinik semptomatoloji üzerine etkisini tespit edemedik.

KAYNAKLAR

1. Beydoun SR, Engel WK. F wave amplitudoe is rapidly increased in patients receiving intravenous or subcutaneous thyrotroin releasing hormone (TR). Abstract. Neurology; 35 (Suppl'1): 128, 1985.
2. Engel WK, Siddique T, Nicoloff JT Effect of weakness and spasticity in amyotrophic lateral sclerosis of thyrotropin-releasing hormone. Lancet; 2:73-75,1983.
3. Engel WK, Siddique T, Nicoloff JT. Thyrotropin-releasing hormone (TRH) acutely in amyotrophic lateral sclerosis (ALS) patients ceases increased mobility and strength, lessened spasticity, shivering, and tachypnea. Abstract Neurology (Cleveland); 33 (Suppl'2): 120,1983.
4. Engel WK, Siddique T. Transient autorefractory (Ar) state of transmitter-like effect of thyrotropinreleasing hormone (TRH) in amyotrophic lateral sclerosis (ALS): a new clinical phenomenon. Abstract Neurology (Cleveland); 34 (Suppl'1): 147,1984.
5. H.Modarres-Sadeghi, H.Rogers, Jemami, RJ Guiloff. Subacute administration of a TRH analogue (RX 77368) in motorneuron disease: An open study. J. of Neruol, Neurosurg, and Psychiatri; 51: 1146-1157,1988.
6. Jackson IMD. Thytropin-releasing hormone. N Engl J Med; 306:145-155,1982.
7. James T. Caroscio, MD; J effrey A. Cohen, MD. A double-blind, placebo, controlled trial of TRH in amyotrophic lateral sclerosis. Neurology; 36: 141-145,1986.
8. Kardon FC, Winokur A, Utiger RD. Thyrotropin-releasing hormone (TRH) in rat spinal cord. Brain Res; 122: 578-81, 1977.
9. Mitsumoto H, Salgado ED- Negroski D, Hanson MR, Salango VD, Wilbourn A. Double- blind crossover trials with acut intravenous thyrotropin-releasing hormone infusion in patients with amyotrophic lateral sclerosis. Negative studies. Ann Neurol; 16:109,1984.
10. Mitsumoto H, Salgado ED, Negroski D et al. Double-blind, crossover trials with chronic, subcutaneous injections of small doses of TRH in patients with ALS. Abstract. Neurology; 35 (Suppl'1) 71-2, 1985.
11. Mosley JE, Tuck ML, Mayes DM, Rosenblatt. S, Hershman JM. Thyrotropin-releasing hormone increases plasma norepinephrine in man. Horm Res; 14: 18-23,1981.
12. Mori M, Prosad C, Wilber JF. Spesific radioimmunoassay of cyclo (His-Pro), a biologically active metabolite of thyrotropin-releasing hormone. Endocrinology; 108: 1995-7, 1981.
13. Prasad C, Edward RM. Thyrotropin-releasing hormone (TRH): apparent receptor binding in rat spinal cord. Brain Res; 311:1-6, 1984.
14. Saida T, Imoto K, Saida K, Iwamura K, Nishitani H. Trials of thyrotropin-releasing hormone treatment of patients with amyotrophic lateral sclerosis. Ann Neurol; 16: 109, 1984.
15. Takabiko Saida, Keiji Imoto, Kyoko Saida et al. Trials of Thyrotropin-releasing hormone treatment of patients with Amyotrophic lateral sclerosis. Program and Abstracts, American Neurological Association; Ann Neurol; 16:, 109, 1984.