



Nöromusküler Hastalıkların Tanı ve İzleminde Kullanılan Birleşik Kas Aksiyon Potansiyeli (BKAP) Taraması Analizine Yönelik Bir Yöntemin Geliştirilmesi

Development of a Method to Analyze Compound Action Potential (CMAP) Scan Used in the Diagnosis and Monitoring of Neuromuscular Diseases

İmran GÖKER

Biyomedikal Mühendisliği Bölümü
İstanbul Arel Üniversitesi

Mühendislik-Mimarlık Fak, Tepekent (İstanbul, Türkiye)
imrangoker@arel.edu.tr, imrangoker@gmail.com

N. Görkem ŞİRİN

Nöroloji ABD

İstanbul Tıp Fakültesi

Çapa (İstanbul, Türkiye)

gorkemsirin@yahoo.com.tr

M. Barış BASLO

Nöroloji ABD

İstanbul Tıp Fakültesi

Çapa (İstanbul, Türkiye)

mabbaslo@istanbul.edu.tr

A. Emre ÖGE

Nöroloji ABD

İstanbul Tıp Fakültesi

Çapa (İstanbul, Türkiye)

aemreoge@istanbul.edu.tr

Özetçe—Motor Ünite Sayısı Tahmini (MÜST) akson sayısını gerçeğine en yakın şekilde nicel olarak belirlemek amacıyla geliştirilmiş bir yöntemdir. Spesifik ön boynuz hastalıkları gibi nöromusküler hastalıkların değerlendirilmesi ve izlenmesinde kullanılmaktadır. Elektrofizyolojik kas taraması ise, bir periferik sinirin kademeli olarak elektrik akımı ile uyarılması sonucu o sinirin innerve ettiği kasın elektriksel yanıtı olan Birleşik Kas Aksiyon Potansiyellerinin (BKAP) kaydedilmesi esasına dayanmaktadır. Bu çalışmada elektrofizyolojik kas taraması yöntemi ile elde edilen verilerin analizi ile MÜST'ni sağlayacak bir yöntemin geliştirilmesi amaçlanmıştır. Bir simülasyon yazılımı vasıtasıyla oluşturulan Motor Nöron gruplarının kademeli uyarımı sonucu elde edilen BKAP'leri kaydedilmiştir. BKAP'lerinin farklarının mutlak değerleri ve bu değerlerin ortalamalarının maksimum BKAP değerine oranının hesaplanması ile MÜST değeri MATLAB ortamında hesaplanmaktadır. Böylece gerçek akson sayısı ile MÜST arasındaki ilişkinin ortaya konması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler — BKAP taraması; Elektrofizyolojik Kas Taraması; Motor Ünite Sayısı Tahmini (MÜST); Nöromusküler Hastalıklar; Ön Boynuz hastalıkları.

Abstract— Motor Unit Number Estimate (MUNE) is a quantitative method which has been developed to determine the

axon number as close as possible to the real axon number. It is used to assess and to monitor neuromuscular diseases such as anterior horn diseases. The Electrophysiological muscle scan is based on recording Compound Muscle Action Potentials (CMAPs) as response of the muscles innervated by the nerves being stimulated by gradually increased electrical currents. The purpose of this study is to develop a method which will ensure the MUNE by the analysis of the data obtained via electrophysiological muscle scan. CMAPs which were generated as a result of gradual stimulation in simulator software were recorded. The absolute values of the differences of CMAPs and the ratio of the mean of these values to the maximum CMAP value were computed through a software created in MATLAB to calculate MUNE values. Hence, it was intended to determine the relationship between the real axon count and MUNE.

Keywords — CMAP Scan; Electrophysiological Muscle Scan; Motor Unit Number Estimate (MUNE); Neuromuscular Diseases; Anterior Horn Diseases.

I. GİRİŞ

Motor Ünite Sayısı Tahmini (MÜST-Motor Unit Number Estimate-MUNE) akson sayısını gerçeğine en yakın şekilde

nicel olarak belirlemek amacıyla geliştirilmiş bir yöntemdir. Spesifik ön boynuz hastalıkları gibi nöromusküler hastalıkların değerlendirilmesi ve izlenmesinde kullanılmaktadır. Bu yöntemin esası bir kası veya kas grubunu innerve eden o kaslara ait bütün motor üniteleri (MÜ) temsil edebilecek sayıda aksion sayısının elektrofizyolojik yöntemlerle değerlendirilmesidir [1]. Yanıttaki her bir artımın ek bir motor ünitenin uyarılması yoluyla üretildiği varsayımı sonucu, bu yöntem Tek Motor Ünitesi Potansiyelinin, tüm motor ünitelerin toplamını temsil eden Maksimum Bileşik Kas Aksiyon Potansiyeline (BKAP) bölünmesi temeline dayanmaktadır [2-4].

Bileşik Kas Aksiyon Potansiyeli (BKAP) Taraması (CMAP Scan) olarak da anılan, Elektrofizyolojik kas taraması ise, bir periferik sinirin kademeli olarak elektrik akımı ile uyarılması sonucu o sinirin innerve ettiği kasın elektriksel yanıtı olan Birleşik Kas Aksiyon Potansiyellerinin (BKAP) kaydedilmesi esasına dayanmaktadır [5]. Bu tarama yöntemi ile, yatay eksen uyarıcı olan bir Uyarıcı-Yanıt Eğrisi elde edilmektedir [6]. Bu eğrinin yatay eksenini mA cinsinden Uyarıcı Şiddetine, dikey eksenini ise μV cinsinden BKAP değeri olan Yanıtı karşılık gelmektedir. Şekil 1’de de görüldüğü üzere sağlıklı bir bireye ait Uyarıcı-Yanıt Eğrisi sigmoid bir eğri şeklindedir.

Ön boynuz hastalığı olan bir bireye ait olan Uyarıcı-Yanıt eğrisi bazı BKAP değerleri arasında boşluklar içermektedir (Şekil 2). Bu boşluklar aksion kaybı sonucu meydana gelmektedir.

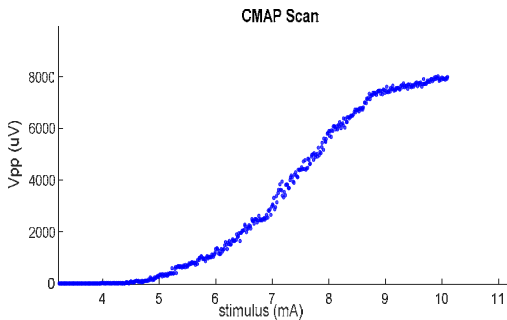
BKAP taraması ile MÜST’nin ilişkilendirilebileceğine dair çalışmalar literatürde mevcuttur [6-8].

Bu çalışmada BKAP taraması yöntemi ile elde edilen verilerin analizi ile ardışık BKAP arasındaki voltaj farklarının mutlak değerleri bulunarak, bu değerlerin ortalamasının en yüksek BKAP değerine oranlanması yoluyla MÜST’ni hesaplamaya yönelik bir yöntemin geliştirilmesi amaçlanmıştır.

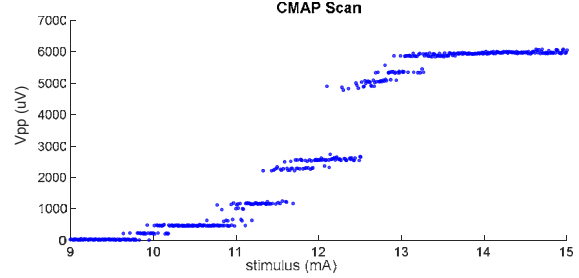
II. GEREÇ VE YÖNTEMLER

A. Veri Setinin Oluşturulması

Veri setlerinin oluşturulması amacıyla bir simülasyon yazılımından (Motor Nerve Conduction Studies (MNCS) Neurography Simulator version 2.4, Keyoint Club, Uppsala, İsveç) yararlanılmıştır. Bu yazılım vasıtasıyla, 5, 10, 5, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 80, 100, 150, 200, 250, 300 aksiondan oluşan motor nöron grupları oluşturulmuştur. Her bir motor nöron grubu, bu nöronların distalinden 0 ila 99 mA arasında değişen uyarıcı akımları ile uyarılmışlardır.



Şekil 1. Sağlıklı bir bireye ait Uyarıcı-Yanıt Eğrisi



Şekil 2. Ön Boynuz hastalığı olan bir bireye ait Uyarıcı-Yanıt Eğrisi

Simülasyon yazılımında da dalga formları takip edilebilen BKAP traseleri, söz konusu yazılımın “export” menüsü yardımıyla, MATLAB’de geliştirilen kod tarafından işlenmek üzere “.txt” formatında kaydedilmiştir.

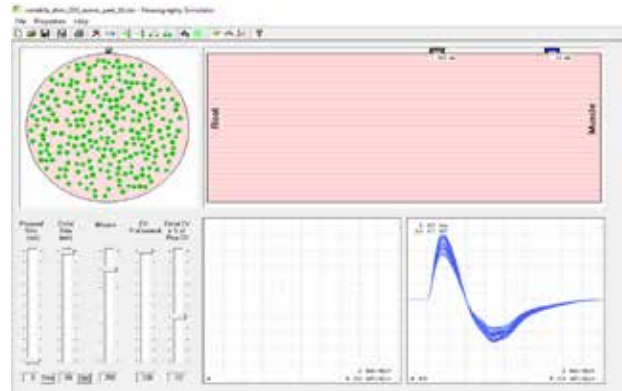
B. Veri Analizi Yazılımı

Simülasyonda oluşturulan ve “.txt” formatında kaydedilen BKAP verilerinin, analiz edilmesini sağlayacak bir kod MATLAB® R2015a sürümü yazılımında geliştirilmiştir. Bu kod BKAP traselerinin tepe (peak-to-peak) voltaj değerlerini (V_{pp}) ve ardışık V_{pp} değerlerinin farkının mutlak değerlerini ($|\Delta V_{pp}(i)|$) hesaplamaktadır. Ayrıca, BKAP taraması Uyarıcı-Yanıt eğrileri ve ($|\Delta V_{pp}(i)|$) değerlerinin dağılımı içindeki uç değerleri tespit etmeye yönelik olarak bu değerlerin kutu grafiği de bu yazılım ile çizdirilmektedir. Nihai olarak, aynı yazılım, her bir motor nöron grubu için MÜST (MUNE) değerlerini de hesaplamaktadır. Bu kodun akış diyagramı Şekil 4’te gösterilmektedir.

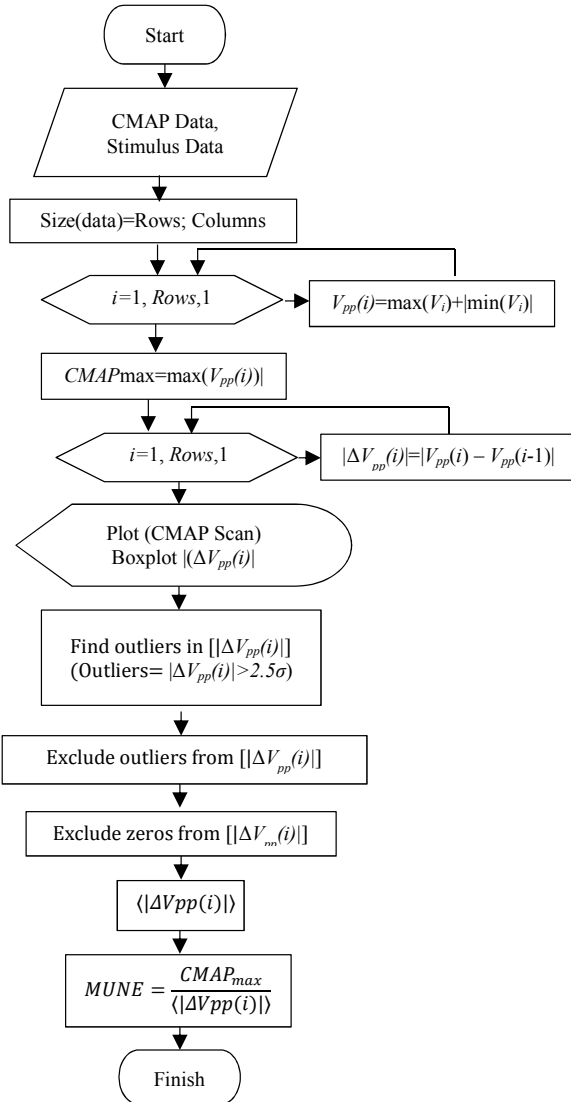
C. Motor Ünite Sayısı Tahminlerinin Hesaplanması

MÜST’ler (MUNE), en büyük BKAP değerinin ($CMAP_{max}$) ardışık BKAP veya tepe voltaj değerlerinin farklarının mutlak değerlerinin ortalamasına oranının bulunması ile hesaplanmaktadır ve aşağıdaki gibi ifade edilmektedir:

$$MÜST = \frac{CMAP_{max}}{\langle \Delta V_{pp}(i) \rangle} \quad (1)$$



Şekil 3. Motor Nerve Conduction Studies (MNCS) Neurography Simulator version 2.4” isimli simülasyon yazılımında kademeli uyarıcılarla BKAP yanıtlarının oluşturulması



Şekil 4. Veri analiz yazılımının akış diyagramı

Denklem (1) ile ifade edilen MÜST (MUNE) değerlerinin MATLAB’de geliştirilen kodla hesaplanması Şekil 4’te gösterilmektedir.

Tepe voltaj değerlerinin farklarının mutlak değerlerinin ortalaması, değeri 0 olan fark değerleri ile bunlara dair uç değerler (outliers; bu mutlak değer dağılımlarının 2,5 SD ve üzeri değerler) dışlanarak hesaplanmıştır.

III. BULGULAR

Gerçek Motor Ünite (MÜ) sayısını yansıtan ve Simülâtörde oluşturulmuş olan motor nöron gruplarına dair akson sayıları ile bunlara karşılık gelen ve kestirilmiş olan MÜST (MUNE) değerleri Tablo 1’de gösterilmiştir.

IV. TARTIŞMA VE SONUÇ

Tablo 1’de yer alan değerler ele alındığında akson sayısı 5 ila 20 arasında olan motor nöron grupları için MÜST (MUNE) değerleri gerçek (simüle edilen) Motor Ünite sayıları arasında

TABLO I. Gerçek (Benzeşik)MÜ Sayıları ve MÜST (MUNE) Sayıları

No	Gerçek (Benzeşik) Akson Sayıları (n_{akson})	MÜST (MUNE) ($\hat{n}_{MÜ}$)	Sapma $n_{akson} - \hat{n}_{MÜ}$	Sapma Yüzdesi (%) $\left(\frac{n_{akson} - \hat{n}_{MÜ}}{n_{akson}}\right) \times 100$
1	5	4,57	0,43	8,60
2	10	7,62	2,38	23,80
3	15	12,78	2,22	14,80
4	20	15,29	4,71	23,55
5	25	18,83	6,17	24,68
6	30	18,77	11,23	37,43
7	35	27,01	7,99	22,83
8	40	31,36	8,64	21,60
9	50	26,45	23,55	47,10
10	80	40,61	39,39	49,24
11	100	46,65	53,35	53,35
12	120	47,045	72,955	60,80
13	150	61,67	88,33	58,89
14	200	57,91	142,09	71,05
15	250	62,79	187,21	74,88
16	300	68,9	231,1	77,03

yakın bir benzerlik varken, akson sayısı arttıkça bu benzerliğin gittikçe azaldığı kabaca gözlenmektedir. Kestirilen değerler (MÜST-MUNE), gerçek değerlerden daha düşük olarak hesaplanmıştır. Akson sayısı arttıkça tahmin edilen Motor Ünite değerine ait sapma oranı yükselmektedir. Düşük akson sayılarında sapma oranı yaklaşık olarak %9 ila %25 civarında iken akson sayısı arttıkça hata oranı %70’ın üzerine çıkmaktadır.

Bostock’un (2016) yürütmüş olduğu, BKAP taramasından elde edilen verilerle yapmış olduğu bir çalışmada MÜST (MUNE) değerleri 5 ila 20 akson sayıları arasındaki değerler için doğru kestirilirken, daha büyük akson sayıları için gerçek değerlerden daha düşük değerlerin kestirildiği bildirilmiştir [9].

Gerçek (benzeşik) MÜ sayıları ile MÜST (MUNE) arasındaki sapma oranının yüksek olmasında alternasyon, faz iptali ve derin yerleşimli MÜ’lerin BKAP sinyaline katkısındaki farklılık rol oynamaktadır [10][11][12].

İki veya daha fazla motor aksonun eşik değerlerinin üst üste geldiği yerlerde, bu aksonlarla ilişkili Motor Ünite Aksiyon Potansiyellerinin dalgalanmasına bağlı BKAP’da alternasyonun meydana gelmesi akson sayısının artması ile yüksek uyarın şiddetlerinde BKAP’ne katılan dalga formlarının değişmesine ve MÜST değerinde sapmaya neden olmaktadır [10]. Motor Ünite Aksiyon Potansiyellerinin (MÜAP), kayıt elektrotuna farklı ileti hızları ile ilerlemeleri ve zamansal dağılım negatif ve pozitif tepe değerlerinin zamansal konumlarının göreceli olarak farklılık göstermesiyle faz iptalleri meydana gelmektedir. Bu durum da MÜST değerinde sapmalara neden olmaktadır [11]. Daha derinlerde bulunan Motor Ünitelerin (MÜ) ürettiği MÜAP sinyalleri bu MÜ’ler ile kayıt elektrotu arasında yer alan hacim iletkenini teşkil eden biyolojik dokular tarafından iletilmektedir. Hacim iletkeni bu yayılan sinyallerin potansiyel dağılımları üzerinde bir uzamsal (spatial) alçak geçiren filtre etkisi göstermektedir ve bu sinyallerin genliğinin azalmasına yol açmaktadır. Akson sayısının artması ile derin yerleşimli motor ünitelerin yüzey elektrotu ile ölçülen BKAP’ne katkı sağlama olasılığı artmaktadır [13]. Ancak, sözkonusu uzamsal filtre etkisi

nedeniyle, akson sayısının artışıyla katkıda bulunan MÜ sayısının artmasına rağmen yüzey elektrotu ile ölçülen BKAP sinyalinin dalga formunun değişmesine neden olmaktadır. Bu değişimin başta BKAP genliği olmak üzere sinyalin özneliklerinin değişmesine neden olacağından dolayı MÜST değeri ile gerçek (benzeşik) akson değeri arasındaki sapmanın artışına neden olabileceği ön görülmektedir [12].

Ayrıca Tablo 1'deki MÜST (MUNE) değerlerin akson sayısı büyük değerler aldıkça neredeyse sabit (asimptotik) değere yaklaşmakta olduğu gözlemlenmektedir. Bu durum matematiksel olarak aşağıdaki gibi ifade edilebilmektedir:

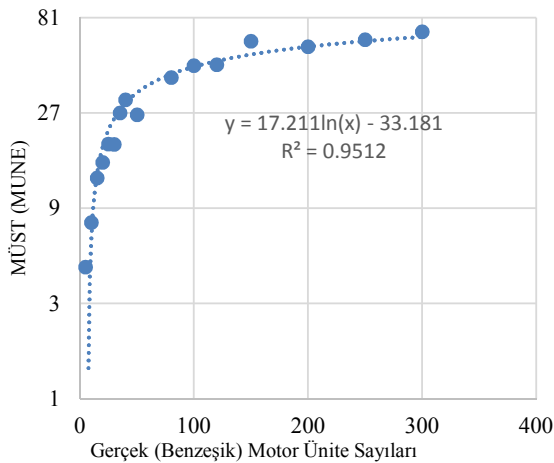
$$\hat{n}_{SS} = \lim_{n_{akson} \rightarrow \infty} [\hat{n}_{MÜ}(n_{akson})] \quad (2)$$

$\hat{n}_{MÜ}$ bağımlı değişken, n_{akson} bağımsız değişken olmak üzere, başka bir ifadeyle $\hat{n}_{MÜ}$, n_{akson} 'un fonksiyonu olarak ele alındığında, \hat{n}_{SS} , $\hat{n}_{MÜ}$ 'nün yakınsadığı kararlı MÜST (MUNE) değeri olarak kabul edilebilir.

Bu durumun teorik olarak ortaya konması için daha büyük akson sayısı değerlerinin ele alınması gerekmektedir. Ancak veri setinin oluşturulduğu simülasyon yazılımı en fazla 300 aksonluk motor nöron grubu oluşturulmasına olanak tanımaktadır. Gerçek Motor Ünite sayısını temsil eden akson sayısını artması ile MÜST (MUNE) değerinin kararlı (asimptotik) bir değere yakınsaması sonucunda, gerçek MÜ sayısı ile MÜST (MUNE) değerleri arasında üstel veya logaritmik bir ilişkinin olabileceği ön görülmüştür.

Bu değerler arasındaki ilişki dikey eksen logaritmik ölçekte olan bir saçılım grafiği ile gösterildiğinde, en iyi uyum grafiğinin logaritmik bir eğri olduğu gözlemlenmektedir (Şekil 5).

Gerçek (Benzeşik) Motor Ünite Sayılarına Karşı MÜST (MUNE)



Şekil 5. Gerçek (Benzeşik) Motor Ünite Sayılarına Karşı MÜST (MUNE) arasındaki ilişkiyi temsil eden grafik

Bu çalışmanın ilerleyen süreçlerinde 80 ila 300 aksonluk motor nöron grupları arasında yer alan ara değerlere ait grupların dahil edilmesi ile MÜST (MUNE) değerlerinin hesaplanmasına olanak tanıyacak bir matematiksel modelin ortaya konması planlanmaktadır. Böyle bir modelin motor nöron kaybıyla karakterli olan nöromusküler hastalıkların etyopatogenezinin anlaşılması, tanısı ve izlenmesinde yararlanılabilecek etkin yöntemlerin geliştirilmesinde rol oynayabileceği ön görülmektedir.

BİLGİLENDİRME

“Motor Nerve Conduction Studies (MNCS) Neurography Simulator version 2.4” simülasyon yazılımının kullanımına olanak tanımlarından dolayı Lars Karlsson ve Erik Stalberg'e teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

- [1] Daube, J. R., “Estimating the number of motor units in a muscle”, *J Clin Neurophysiol*, 12(6):585- 594, 1995.
- [2] Kimura, J., “*Electrodiagnosis in Diseases of Nerve and Muscle: Principles and Practice*”, Oxford University Press, New York, 2001.
- [3] McComas, A. J. and Fawcett, P. R. W, Campbell M. J., Sica R. E. P., “Electrophysiological estimation of the number of motor units within a human muscle”, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 34: 121-131:1974.
- [4] McComas, A. J., “Invited Review: Motor Unit Estimation: Methods, Results, and Present Status”, *Muscle and Nerve*, 14:585-597:1991.
- [5] Drenthen, J. and Maathuis, E. M., Visser, G. H., van Doorn, P. A, Blok, J., H., Jacobs, B. C., “Limb motor nerve dysfunction in Miller Fisher syndrome”, *Journal of the Peripheral Nervous System*, 18(1):25-29:2013.
- [6] Blok, J. H., and Ruitenber, A., Maathuis, E. M., Visser, G. H., “The electrophysiological muscle scan”, *Muscle and Nerve*, 36(4):436-446: 2007.
- [7] Blok, J. H., and Visser, G. H., de Graaf, S., Zwarts, M., J., Stegeman, D., F., “Statistical motor number estimation assuming a binomial distribution”, *Muscle and Nerve*, 31(2):182-191:2005.
- [8] Olney, R., K., and Yuen, E., C, Engstrom, J., W., “Statistical motor unit number estimation: reproducibility and sources of error in patients with amyotrophic lateral sclerosis”, *Muscle and Nerve*, 23(2):193-197:2000.
- [9] Bostock, H., “Estimating motor unit numbers from a CMAP scan”, *Muscle and Nerve*, 53(6):889-896:2016.
- [10] Brown, W. F., and Gilliat, R. W., “*The Physiological and Technical Basis of Electromyography*”, Butterworth Publishers, Boston, 1984.
- [11] Preston, D. C., and Shapiro, B. E., *Electromyography and Neuromuscular Disorders: Clinical–Electrophysiologic Correlations*, Saunders, 2013, China.
- [12] Plonsey, R., Volume Conductor Theory in: J. D. Bronzino (Ed.) *The Biomedical Engineering Handbook: Biomedical Engineering Fundamentals*, Taylor & Francis Group, LLC, 2006, pp.20-1-20-8.
- [13] Farina, D., and, Merletti, R., Biophysics of the Generation of EMG Signals in: R. Merletti, P. A. Parker (eds), *Electromyography: Physiology, Engineering and Non-Invasive Applications*, John Wiley & Sons, 2004, pp. 81-107.