



ALS ve Polio Hastalarında F-yanıtı Parametrelerinin Etkisi The Effect of F-response Parameters in ALS and Polio Patients

Tuğrul ARTUĞ

Elektrik Elektronik Mühendisliği Bölümü
İstanbul Arel Üniversitesi
İstanbul, Türkiye
tugrulartug@arel.edu.tr

Özetçe—Bu çalışmada yüzeysel elektrot kullanarak submaksimal uyarı ile her oturumda 300 sinyal kaydı yapılmıştır. Veri seti 10'ar adet ALS ve Polio hastası ile 10 adet normal bireyden oluşturulmuştur. Çalışılan kas grubu medyan ve ulnar sinirlere bağlı olan abductor pollicis brevis ile abductor digiti minimi kaslarıdır. Alınan kayıtlara F-yanıtları analizi yapılarak parametreler hesaplanmıştır. Hesaplanan parametrelerden en öne çıkanlar ortalama sMUP genliği ve MUNE değeridir. Ortalama sMUP genliği değeri her iki kasta da hastaları normal bireylerden ayırmaktadır. Abductor pollicis brevis kasından hesaplanan MUNE değeri ise tüm grupları birbirinden anlamlılık derecesinde ayırmaktadır ($p<0.05$).

Anahtar Kelimeler — Elektromiyografi; F-yanıtı; işaret işleme; algoritma; ALS; Polio.

Abstract—In this study, 300 signal records were acquired in each session using surface electrode under submaximal stimulation. Data set were formed from 10 ALS and Polio patients with 10 normal individuals. The muscle group under study was abductor pollicis brevis and abductor digiti minimi muscles which were interconnected to median and ulnar nerves. Parameters were calculated by doing F-response analysis to the acquired recordings. The most prominent parameters among the calculated ones are mean sMUP amplitude and MUNE value. Mean sMUP amplitude value can differentiate patients from normal individuals in both muscles. Moreover, the MUNE value that are calculated from abductor pollicis brevis muscle can differentiate all groups from each other significantly ($p<0.05$).

Keywords — Electromyography; F-response; signal processing; algorithm; ALS; Polio.

I. GİRİŞ

Sinirler uyarıldığı zaman M adı verilen birleşik kas aksiyon potansiyeli oluşur. Bu aksiyon potansiyeli akson boyunca ilerler. Birleşik kas aksiyon potansiyelini oluşturan sinyallerden bazıları motor nöronun dentritinden geri yansır. Böylece elektromiyografi kayıt düzeneği ile önce M yanıtı, daha sonra da geri yansıyan yanıtlar yani F-yanıtları kaydedilir

[1]. F-yanıtını oluşturan sinyaller her uyardıda aynı sinyallerden oluşmazlar. Hatta zaman zaman F-yanıtı alınmaz. Hastalık modellerinde görülen bu durum uyardıya karşı arka arkaya kaydedilen sinyallerde gözlemlenebilir. Hastalara ait kayıtlarda görülen bir diğer durum birbiriyle aynı morfolojide olan F-yanıtlarının görülmesidir. Bu sinyallere tekrarlayan F-yanıtları adı verilir [2]. Motor nöronları etkileyen nörojenik hastalıklarda M-yanıtını oluşturan sinyal adedi azaldığından tekrarlayan F-yanıtlarına rastlamak daha olasıdır [3].

F-yanıtlarını kaydedebilmek için uygulanabilecek iki uyardım metodu vardır. Bunlardan ilki olan supramaksimal uyardıda çalışılan kastaki tüm motor üniteleri uyarmak için uyardımın %20 daha üzerinde şiddette bir uyardı verilir. Bu uyardıya karşılık F-yanıtları kaydedilir [1, 4, 5]. Analiz için önerilen sinyal adedi literatürdeki çalışmalarda farklılık göstermektedir. En az 90 sinyal önerilmekle birlikte [6], bir oturumda 300 sinyal kaydı yapılan çalışma da vardır [7].

İkinci uyardım metodu olan submaksimal uyardımda incelenecek kasın M-yanıtının maksimum genliğine bakılır. Bu genliği veren uyardı seviyesinin yarısından daha az bir seviyede bir uyardım uygulanır. Bu uyardım metodunun amacı daha az motor ünitenin M-yanıtına katılmasını sağlayarak tekrarlayan F-yanıtı çıkma ihtimalini arttırmaktır [8].

F-yanıtlarından çıkartılan parametreler genel olarak F-yanıtının M-yanıtına göre gecikmesi, kaydedilen sinyallerde kaç adet F-yanıtı çıktığının oranını veren persistans, F-yanıtının maksimum ve minimum genlikleridir [1].

F-yanıtları motor ünitenin denerve olduğu nörojenik hastalık gruplarında teşhis için yararlıdır. Nörojenik hastalıklarda motor ünite sayısının azalması üretilen F-yanıtı çeşidini azaltacağından tekrarlayan F-yanıtı görme olasılığı da yükselecektir [2].

F-yanıtı analizinden motor ünite sayısı kestirimi (MUNE) de yapılabilmektedir [9]. Yapılan çalışmalarda nörojenik hasta

gruplarında MUNE değerinin normal bireylere oranlara daha az çıktığı gösterilmiştir [10].

Nörojenik hastalıklar grubunda olan amiyotrofik lateral skleroz (ALS) üst ve alt motor nöronların dejenere olmasıyla kaslarda güçsüzlüğe sebep olan bir hastalıktır. Motor nöronlardan uyarı almayan kaslar zamanla erirler. ALS hastalığının ilerlemesi kişiden kişiye değişmekle birlikte konuşma güçlüğü, yutma güçlüğü, nefes alma güçlüğü zamanla görülmeye başlanabilir [11, 12].

Bir diğer nörojenik hastalık olan Polio'da (çocuk felci), vücudu enfekte eden virüs küçük çocuklarda felce yol açabilmektedir. Hastalık sinir sistemi yoluyla genellikle alt ekstremiteleri etkiler ve güçsüzlüğe yol açar. Küçük yaşlarda hastalığın seyri tedavi sonucu dursa da hasarı kalıcıdır. İlerleyen yaşlarda bazı bireylerde hastalığın nüksetmesi olarak bilinen Post-polio sendromu da oluşabilmektedir. Hastalığın seyri yavaşlatılabilir de durdurmak pek mümkün olmamaktadır. Denerve olan motor nöronların görevini yapmak için diğer motor nöronlara daha ağır yük bindiğinden zamanla onlar da zayıf düşerek denerve olup hasta tarafında güçsüzlüğü arttırmaktadır [13, 14].

Bu çalışmada kontrol grubu ile birlikte ALS ve Polio hastalıklarına ait F-yanıtı parametrelerinin çıkartılmasının ardından bu parametrelerin istatistiksel olarak ayırıcılıkları incelenecektir. Çalışma sonucunda öne çıkan parametrelerin tespiti ve hastalık teşhisine yardımcı olması amaçlanmaktadır. Ayrıca ALS hastalığına yönelik F-yanıtı çalışmaları bulunsun da Polio hastalığında pek fazla çalışmaya rastlanmamıştır.

II. VERİ SETİ

Veri setine dahil olan verilerin tamamı İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi bünyesindeki EMG laboratuvarından elde edilmiştir. On normal bireyin, 10 ALS hastasının ve 10 Polio hastasının medyan sinirine bağlı olan abductor pollicis brevis (APB) ile ulnar sinirine bağlı olan abductor digiti minimi (ADM) kaslarından kayıt alınmıştır. Sinirler submaksimal uyartım ile uyarılmış ve bir oturumda 300 adet F sinyali kaydedilmiştir. Kayıt için Medelec Synergy EMG cihazı kullanılmış olup, yüzeysel elektrotlar ile kayıtlar gerçekleştirilmiştir.

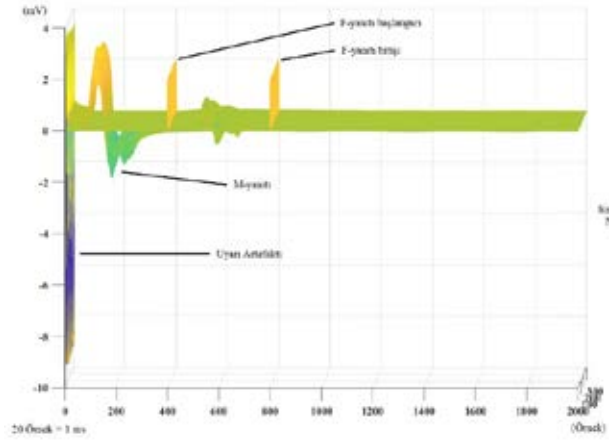
Bu çalışma İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi etik kurul komitesi tarafından onaylanmıştır (2016/162).

III. KULLANILAN YÖNTEMLER

EMG cihazında bulunan kayıtların işlenebilmesi için öncelikle MATLAB ortamına aktarılması ve yazarın daha önce geliştirmiş olduğu yazılım ile işaret işlemeye uygun hale getirilmesi gerekmektedir [15].

Sinyaller gereksiz verilerden arındırıldıktan sonra bir excel dosyasına aktarılır. Sinyallere gürültü temizliği işlemleri uygulanır. Yapılan çalışmada en iyi sonucu dalgacık temelli gürültü azaltma işlemleri vermektedir.

Kayıtların ilk iki milisaniyelik kısmında çıkan uyarı artefaktı atılır. F-yanıtlarının bulunduğu sinyal bandı başlangıç ve bitiş noktalarından kesilir. Uyarı artefaktı ve F-dalgaları Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Kaydedilen sinyallerde uyarı artefaktı ve F-yanıtları

Her bir sinyalin tepeden tepeye genlik değeri hesaplanır. Genliği 40µV altındaki F-yanıtları gürültü olarak işaretlenir. F-yanıtları tepe noktalarına göre hizalanıp bir matrisle yerleştirilir. Şekilleri, genlikleri ve gecikmelerine göre her sinyal çifti için bir benzerlik katsayısı hesaplanır. Katsayısı daha önceden belirlenmiş olan 0.6 değerinin altında olanlar tekrarlayan F-yanıtları değildir. Aynı F-yanıtına sahip sinyaller bir dizide biriktirilir. Tekrarlayan aynı F-yanıtları farklı bir dizi oluşturmaktadır. Bunun dışında kalan sinyaller ise tek F-yanıtları olarak diğerlerinden ayrılırlar.

Özet hali verilen F-yanıtı algılama algoritmasının detaylı hali Artuğ vd.'nin yapmış olduğu çalışmada anlatılmıştır [15].

İlk öznitelik olan tekrarlayan nöron sayısı tekrarlayan F-yanıtlarından kaç farklı tür olduğunu gösteren bir parametredir. İkinci öznitelik ise tekrarlayan sinyal sayısıdır. Bu parametre aynı F-yanıtına sahip olan (tekrarlayan) ve dizilerde biriktirilen tüm F-yanıtlarının sayısının toplamıdır. Kısaca tüm F-yanıtlarından tekrarı olmayan F-yanıtlarının çıkarılması ile de hesaplanabilir.

$$\text{Tekrarlayan sinyal sayısı} = \text{Tüm F-yanıtları} - \text{Tekrarlamayan F-yanıtları} \quad (1)$$

Ortalama sMUP genliği isimli özniteliğin hesaplanması için öncelikle dizilerde tutulan aynı F-yanıtına sahip sinyallerin her birinin tepeden tepeye genliklerinin ortalaması alınır ve son olarak hesaplanan bu değerlerin de ortalaması bulunur.

Motor ünite sayısı kestirimi özniteliği ise M yanıtı genliğinin ortalama sMUP genliğine oranı ile hesaplanır [10]. MUNE hesabının formülü aşağıda verilmiştir. k değeri aynı F-yanıtına sahip sinyallerin sayısı olmak üzere;

$$MUNE = \frac{M_{Amp}}{[\sum_{i=1}^k sMUP_i] / k} \quad (2)$$

Parametreler hem medyan hem de ulnar sinir için hesaplandıktan sonra SPSS yazılımı ile her grubun dağılımı incelenmiştir. Normal dağılım testinde çarpıklık ve basıklık değerlerinin yanında Shapiro-Wilk testi sonucuna bakılmıştır. Bu test veri setindeki her grup 30 adetten az olduğu için tercih edilmiştir. Ayrıca normal dağılım testinde görsel kontrol için histogram ve Q-Q çizimleri kontrol edilmiştir. Normal dağılım

göstermeyen parametrelere logaritmik dönüşüm uygulanıp aynı testler tekrar yapılmıştır.

Normal dağılım gösteren parametrelerde gruplar arasında anlamlı fark olup olmadığının kontrolü için ANOVA testi yapıp, post hoc analizi için Tukey tercih edilmiştir. Normal dağılım göstermeyen parametrelerde ise non-parametrik testlerin uygulanması gerekir. Böyle parametrelere ise ANOVA testi arkasından Kruskal Wallis post hoc analizi için uygulanmıştır.

IV. SONUÇLAR

Uygulanan normallik testi sonucunda tekrarlayan nöron sayısı parametresi medyan sinir için normal dağılımlı çıkarken ulnar sinir için normal dağılım göstermemektedir. Tekrarlayan sinyal sayısı (medyan ve ulnar) normal dağılımlı olarak bulunmuştur. Ortalama sMUP genliği parametresi ulnar sinir için normal dağılımlıdır. Medyan sinir için ortalama sMUP genliği ve MUNE değeri (medyan ve ulnar) logaritmik dönüşüm sonucu normal dağılım göstermişlerdir.

Normal bireyler ile hasta gruplarına ait tanımlayıcı istatistiklerin sonuçları Tablo 1'de verilmiştir.

TABLO 1. VERİLERİN TANIMLAYICI İSTATİSTİKLERİ

		Normal [Ort ± STD]	ALS [Ort ± STD]	Polio [Ort ± STD]
Medyan	Tekrarlayan Nöron Sayısı	11.6 ± 5.6	14.8 ± 7.7	22.3 ± 8.9
	Tekrarlayan Sinyal Sayısı	64.9 ± 44.52	83.5 ± 42.89	118.4 ± 43.48
	Ort sMUP Genliği (µV)	164.11 ± 63.71	371.14 ± 280.03	266.13 ± 69.26
	MUNE	74.4 ± 27.17	17.2 ± 7.38	44.76 ± 12.21
Ulnar	Tekrarlayan Nöron Sayısı	11 ± 6.86	15.8 ± 12.43	15.7 ± 7.89
	Tekrarlayan Sinyal Sayısı	39.2 ± 20.73	115.2 ± 69.55	82.7 ± 59.72
	Ort sMUP Genliği (µV)	141.87 ± 38.1	228.51 ± 75.51	253.96 ± 94.8
	MUNE	78.68 ± 29.02	30.78 ± 14.13	44.12 ± 19.57

Medyan sinirde tekrarlayan nöron sayısının ortalama değeri normaller için 11.6, ALS hastaları için 14.8 ve Polio hastaları için 22.3 olarak hesaplanmıştır. Polio hastalarına ait değerler diğer gruplardan anlamlılık derecesinde farklıdır (p<0.05).

Aynı parametre ulnar sinir için incelendiğinde normallerde 11, ALS hastalarında 15.8 ve Polio hastalarında 15.7 ortalama değer hesaplanmıştır. Bu sonuçlara göre gruplar arasında anlamlı fark yoktur.

Tekrarlayan sinyal sayısına bakıldığında medyan sinirde normal ve Polio hastası grubu birbirinden anlamlılık derecesinde farklıdır (p<0.05). Ulnar sinirde ise normal ve ALS hastası grubu arasında anlamlı fark bulunmuştur (p<0.05).

Ortalama sMUP genliği medyan sinirde normal bireyler için ortalama 164.11µV, ALS hastaları için 371.14µV ve Polio hastaları için 266.13µV olarak hesaplanmıştır. Yapılan istatistiksel testler sonucunda normal bireyler grubu diğer gruplardan anlamlılık derecesinde farklıdır (p<0.05).

Ulnar sinirde ise normal bireylerde 141.87µV, ALS hastalarında 228.51µV ve Polio hastalarında 253.96µV ortalama sMUP genliği hesaplanmıştır. Normal grubu diğer gruplardan anlamlılık derecesinde farklı bulunmuştur (p<0.05).

MUNE değeri medyan sinir için normal bireylerde ortalama 74.4, ALS hastalarında 17.2 ve Polio hastalarında 44.76 olarak hesaplanmıştır. Bu değerler ile tüm gruplar birbirinden anlamlılık derecesinde farklıdır (p<0.05).

Ulnar sinire ait MUNE değeri ortalama olarak normal bireylerde 78.68, ALS hastalarında 30.78 ve Polio hastalarında 44.12 olarak hesaplanmıştır. İstatistiksel testler normal grubunun diğer gruplardan anlamlılık derecesinde farklı olduğunu söylemektedir (p<0.05).

V. TARTIŞMA

Hesaplanan parametrelerden özellikle ortalama sMUP genliği ve MUNE değeri öne çıkmaktadır. Ortalama sMUP genliği hem medyan hem de ulnar sinirde iki hastalık grubu için de normal bireyler göre anlamlılık derecesinde yüksek çıkmıştır. Genlik değerinin yüksek olması nörojenik hastalıklarda tipik olarak görülür. Bunun sebebi motor nöron kaybı sonucu boşa kalan kas liflerinin komşu motor nöron tarafından innerve edilerek tekrar faaliyete geçmesidir. Lifler üzerinde oluşan aksiyon potansiyelleri toplandığında daha yüksek genlikli bileşke bir işaret oluştururlar. Dolayısıyla genlik değerleri normal bireylerinkine kıyasla daha yüksektir [16, 17].

En önemli parametre ise MUNE değeridir. Normal bireyler kıyasla her iki hastalık grubunun da motor ünite kestirim değeri daha azdır. Bu bulgu yukarıdaki önermeyi desteklemektedir. Ayrıca görülmektedir ki MUNE değeri medyan sinirde iki hastalığı birbirinden anlamlılık derecesinde ayırmaktadır. Ulnar sinirde ise fark anlamlılık derecesinde olmasa da yüksektir.

Tekrarlayan nöron sayısı için medyan sinirde Polio hastalarının en fazla tekrarlayan F-yanıtını ürettiği söylenebilir. Ulnar sinirde benzer bir durum görülmediğinden bu parametrenin etkisi yeterince güçlü değildir.

ALS hastası kayıtlarının daha önceki çalışmalarda normal bireyler kıyasla daha fazla tekrarlayan F-yanıtı içerdiği gösterilmiştir. Ayrıca yine normal bireyler kıyasla daha yüksek ortalama sMUP değeri ve daha düşük MUNE değeri ALS hastalarında genel olarak görülmektedir [10, 18].

2018 yılında Jacobsen ve diğerlerinin yapmış olduğu çalışmada [19] ALS hastalarının medyan sinirinde MUNE değeri 79 olarak bulunurken, sağlıklı kontrollerde aynı değer 170.5 olarak bulunmuştur. Çalışmalarında uyartım metodu olarak supramaksimal uyarı tercih ettiklerinden bu çalışmada hesaplanan değerlerden daha yüksek MUNE değerleri elde etmişlerdir. Ortalama sMUP genliği değerleri bu çalışmayla örtüşür şekilde ALS hastaları için daha yüksek çıkarken sağlıklı kontroller için daha düşük çıkmıştır. Bu değerler sırasıyla 106.7µV ve 57.2µV'dir.

ALS hastalığında MUNE değerinin hesaplanması için yapılmış olan başka çalışmalardan ilkinde Slawynch ve arkadaşları bir inceleme yazısı kaleme almışlardır [9]. Bu



incelemede 1988 yılında Daube'nin [20] extensor digitorum brevis (EDB) üzerinde MUNE değerini 46 olarak hesapladığını rapor etmişlerdir. İkinci çalışma olan Gooch ve diğerlerine ait incelemede [10] thenar kası için MUNE değeri ALS hastalarında ortalama 67 olarak bulunmuştur. Felice de aynı kasta MUNE değerini 41.9 olarak hesaplamıştır [18]. Çalışılan kaslar bu çalışmadakilerle aynı olmadığından doğrudan bir karşılaştırma mümkün olmamaktadır.

Hachisuka ve diğerlerinin yapmış olduğu çalışmada [21] medyan sinir için MUNE değeri Polio hastaları ve normal bireyler için sırasıyla ortalama 96.9 ve 224.1 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada bulunan değerlerden daha yüksek MUNE değeri elde etmelerinin sebebi uyartımda supramaksimal uyarı kullanılmasıdır.

Chroni ve diğerlerinin çalışmasında [22] ALS hastaları için sMUP genliği ortalama olarak verilmemiş sadece medyan (ortanca) değer olarak paylaşılmıştır. Medyan sinir için bu değer 0.5mV olarak bulunurken, ulnar sinir için 0.4mV olarak bulunmuştur. Aynı değerler bu çalışmada sırasıyla 0.26mV ve 0.25mV olarak bulunmuştur. Bu farkın sebebi Chroni ve diğerlerinin çalışmasında supramaksimal uyartımı tercih etmeleridir. Bu uyartım metoduyla daha fazla motor ünite sinyale katıldığından ortaya çıkan genlik değeri daha yüksek olmaktadır.

MUNE değeri her ne kadar bir kestirim değeri olsa da bir hastanın takibi için önemli bir parametredir [23, 24]. Belli zamanlarda bu ölçümün yapılması hastalığın ilerleme hızı konusunda bilgi verecektir.

MUNE değerinin APB kasında sadece normal bireyleri hastalardan değil ayrıca ALS ve Polio hastalarını da birbirinden ayırmada yardımcı olduğu görülmektedir.

Çalışmanın ilerleyen aşamalarında farklı nörojenik hastalıklar açısından da bu parametrenin ayrıricılığı incelenecektir.

BİLGİLENDİRME

Yazar İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi'nden Görkem Şirin, Emel Oğuz Akarsu, Bahar Erbaş, Elif Kocasoy Orhan, Halil Atilla İdrisoğlu, Ali Emre Öge ve Mehmet Barış Baslo'ya verilerin alınması ve değerleri bilgileri ile tavsiyeleri için teşekkür eder.

KAYNAKLAR

- [1] Mesrati, F., Vecchierini, M.F., "F-waves: neurophysiology and clinical value", *Neurophysiol. Clin.*, 34: 217-243, 2004.
- [2] Petajan, J.H., "F-waves in neurogenic atrophy", *Muscle Nerve*, 8: 690-696, 1985.
- [3] Peioglou-Harmoussi, S., Fawcett, F.R., Howel, D., Barwick, D.D., "F-response frequency in motor neuron disease and cervical spondylosis", *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 50: 593-599, 1987.
- [4] Fisher, M.A., Hoffen, B., Hultman C., "Normative F wave values and the number of recorded F waves", *Muscle Nerve*, 17: 1185-1189, 1994.
- [5] Fisher, M.A., "AAEM minimonograph #13: H reflexes and F waves: physiology and clinical indications", *Muscle Nerve*, 15: 1223-1233, 1992.
- [6] Fisher, M.A., "F-waves - physiology and clinical uses", *Sci. World J.*, 7: 144-160, 2007.

- [7] Stashuk, D.W., Doherty, T.J., Kassam, A., Brown, W.F., "Motor unit number estimates based on the automated analysis of F-responses", *Muscle Nerve*, 17: 881-890, 1994.
- [8] Doherty, T.J., Komori, T., Stashuk, D.W., Kassam, A., Brown, W.F., "Physiological properties of single thenar motor units in the F-response of young and older adults", *Muscle Nerve*, 17: 860-872, 1994.
- [9] Slawynch, M.P., Laszlo, C.A., Hershler, C., "A review of techniques employed to estimate the number of motor units in a muscle", *Muscle Nerve*, 13: 1050-1064, 1990.
- [10] Gooch, C.L., Doherty, T.J., Chan, K.M., Bromberg, M.B., Lewis, R.A., Stashuk, D.W., Berger, M.J., Andary, M.T., Daube, J.R., "Motor unit number estimation: a technology and literature review", *Muscle Nerve*, 50: 884-893, 2014.
- [11] Katz, J.S., Dimachkie, M.M., Barohn, R.J., "Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Historical Perspective", *Neuro Clin.*, 33(4): 727-734, 2015.
- [12] Hardiman, O., Al-Chalabi, A., Chio, A., Corr, E.M., Logroscino, G., Robberecht, W., Shaw, P.J., Simmons, Z., van den Berg L.H., "Amyotrophic lateral sclerosis", *Nature Review Disease Primers*, 3: 17071, 2017.
- [13] Kidd, D., Williams, A.J., Howard, R.S., "Poliomyelitis", *Postgrad Med J.*, 72: 641-647, 1996.
- [14] Pascuzzi, R.M., "Poliomyelitis and the postpolio syndrome", *Seminars in Neurology*, 12(3): 193-199, 1992.
- [15] Artuğ, T., Şirin, N.G., Akarsu, E.O., Baslo, M.B., Öge, A.E., "An Algorithm for Automatic Detection of Repeater F-Waves and MUNE Studies", *Biomedical Signal Processing and Control*, 51: 264-276, 2019.
- [16] Stålberg, E., Antoni, L., "Electrophysiological Cross Section of the Motor Unit", *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 43(6): 469-474, 1980.
- [17] Stålberg, E., Falck B., "The role of EMG in neurology", *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 103: 579-598, 1997.
- [18] Felice, K.J., "Nerve conduction velocities of single thenar motor axons based on the automated analysis of F waves in amyotrophic lateral sclerosis", *Muscle Nerve*, 21: 756-761, 1998.
- [19] Jacobsen, A.B., Kristensen, R.S., Witt, A., Kristensen, A.G., Duez, L., Beniczky, S., Fuglsang-Frederiksen, A., Tankisi, H., "The utility of motor unit number estimation methods versus quantitative motor unit potential analysis in diagnosis of ALS", *Clin. Neurophysiol.*, 129: 646-653, 2018.
- [20] Daube, J.R., "Statistical estimates of number of motor units in the thenar and foot muscles in patients with amyotrophic lateral sclerosis of the residual of poliomyelitis", *Muscle Nerve*, 11(9): 957-958, 1988.
- [21] Hachisuka, A., Komori, T., Abe, T., Hachisuka, K., "Repeater F-waves are signs of motor unit pathology in polio survivors", *Muscle Nerve*, 51: 680-685, 2015.
- [22] Chroni, E., Tendero, I.S., Punga, A.R., Stålberg, E., "Usefulness of assessing repeater F-waves in routine studies", *Muscle Nerve*, 45: 477-485, 2012.
- [23] Neuwirth, C., Barkhaus, P.E., Burkhardt, C., Castro, J., Czell, D., Carvalho, M., Nandedkar, S., Stålberg, E., Weber, M., "Tracking motor neuron loss in a set of six muscles in amyotrophic lateral sclerosis using the motor unit number index (MUNIX): a 15-month longitudinal multicentre trial", *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 86: 1172-1179, 2015.
- [24] Furtula, J., Johnsen, B., Christensen, P.B., Pugdahl, K., Bisgaard, C., Christensen, M.K., Arentsen, J., Frydenberg, M., Fuglsang-Frederiksen, A., "MUNIX and incremental stimulation MUNE in ALS patients and control subjects", *Clin. Neurophysiol.*, 124: 610-618, 2013.