

TIẾP CẬN CHẨN ĐOÁN ĐIỆN BỆNH NHÂN NGHI NGỜ BỆNH LÝ NEURON VẬN ĐỘNG (Amyotrophic lateral sclerosis : ALS)

Summary:The diagnosis of ALS perse may be challenging because there is no single diagnostic test for ALS (with the exception of finding a mutation in the SOD1 gene). Additionally, the disease may begin focally and resemble a variety of other neurologic disorders that share clinical features with ALS. The electrodiagnostic study is important for several reasons, most notably to confirm the diagnosis and to exclude diseases of the peripheral nervous system that might mimic some clinical aspect of ALS.

Tóm tắt: Việc chẩn đoán ALS không có 1 test chẩn đoán ALS riêng biệt (ngoại trừ những đột biến trên gen SOD1). Thêm vào đó, bệnh có thể bắt đầu 1 cách khu trú và tương tự với nhiều loại rối loạn thần kinh khác mà có các biểu hiện lâm sàng giống ALS. , Chẩn đoán điện sinh lý là rất quan trọng cho nhiều lý do, hầu hết đến xác định chuẩn đoán và loại trừ các bệnh lý hệ thống thần kinh ngoại biên mà có thể giả một số tính chất lâm sàng của ALS

Xơ cứng cột bên teo cơ (ALS: Amyotrophy lateral sclerosis) là một rối loạn thoái hóa thần kinh tiến triển do tổn thương các neuron vận động ở vỏ não, thân não và tủy sống. Các tế bào Betz khổng lồ của vỏ não vận động và các neuron vận động của thân não và tủy sống, trừ các nhân vận nhãn và các nhân của tủy cùng (Các nhân Onuf) kiểm soát cơ vòng hậu môn và cơ vòng niệu đạo ngoài, là các tế bào đích đặc hiệu.

Các biểu hiện lâm sàng tiến triển theo thời gian bao gồm sự phân bố lan tỏa các dấu hiệu của neuron vận động cao (mất sự khéo léo, co cơ thấp, tăng phản xạ, và các phản xạ bệnh lý) và các dấu hiệu neuron vận động thấp (yếu cơ, teo cơ và rung các bó cơ).

Tần suất mới mắc hàng năm là 1 -> 2/100.000 dân. Tần suất hiện mắc là khoảng 6/100.000 dân. Bệnh xảy ra ở nam hơi cao hơn nữ với tỷ lệ 1.5 nam : 1 nữ. Bệnh xảy ra ở tuổi trưởng thành với đỉnh điểm từ 55 – 70 tuổi. Tuổi là yếu tố nguy cơ quan trọng nhất đối với ALS.

Hầu hết các trường hợp xảy ra một cách rải rác, nhưng xấp xỉ 5 – 10% có tính chất gia đình và chủ yếu là do di truyền kiểu nhiễm sắc thể trội. Khoảng 10 – 20% trong số này do hiện tượng biến đổi gen mã hóa SOD. Thời gian sống sót trung bình sau khi khởi phát triệu chứng ALS xấp xỉ 3 năm nhưng 25% bệnh nhân sống sót (mà không có sự hỗ trợ hô hấp) ít nhất 5 năm và hơn 10% sống sót quá 10 năm. Những bệnh nhân sống sót lâu hơn được hiểu một các mù mờ là “sự đề kháng” với ALS và có thể là một dạng lành tính của bệnh.

Việc chẩn đoán ALS không có 1 test chẩn đoán ALS riêng biệt (ngoại trừ những đột biến trên gen SOD1). Thêm vào đó, bệnh có thể bắt đầu 1 cách khu trú và tương tự với nhiều loại rối loạn thần kinh khác mà có các biểu hiện lâm sàng giống ALS. Điểm này muốn nhấn mạnh rằng các bác sĩ lâm sàng bắt buộc phải xem xét đủ các loại rối loạn hệ thần kinh trung ương và ngoại biên trong quá trình chẩn đoán phân biệt với ALS, đặc biệt khi bệnh ở giai đoạn sớm. Chúng ta cần đánh giá lại các tiêu chuẩn chẩn đoán ALS và xem

xét việc xác định độ chắc chắn và mức độ tin cậy trong việc chẩn đoán. Sau đó liệt kê các chẩn đoán phân biệt quan trọng có thể từ việc xem xét cẩn thận các biểu hiện lâm sàng và đánh giá trên các hình ảnh thần kinh và các xét nghiệm cận lâm sàng được dùng trong quá trình chẩn đoán. Kế nữa, chúng ta cần quan tâm lại vai trò quan trọng của các nghiên cứu điện sinh lý trong đánh giá chẩn đoán bệnh nhân nghi ngờ ALS. Tiếp theo, tập trung cân nhắc các rối loạn chọn lọc trong chẩn đoán phân biệt ALS, và kết luận một cách tóm tắt hướng chẩn đoán đối với bệnh lý này.

CHẨN ĐOÁN ALS

Hầu như ALS luôn luôn là một rối loạn vận động đơn thuần không có sự suy giảm cảm giác, mất thị giác và các rối loạn chức năng bàng quang và tiêu hóa đáng kể về mặt lâm sàng. Thực vậy, sự hiện diện các các biểu hiện vừa kể trên sẽ gây ra một sự tranh cãi khi chẩn đoán ALS. Hiếm khi có sa sút trí tuệ, chỉ khoảng 1 – 2% trường hợp.

Để chẩn đoán ALS, cần có sự phối hợp các dấu hiệu neuron vận động cao và thấp với các bằng chứng cho thấy một sự tổn thương lan tỏa trong cùng một khu vực hoặc các khu vực hệ thống thần kinh trung ương khác (bảng 1). Thêm vào đó, phải không có các bằng chứng bệnh lý thần kinh hay điện sinh lý của các quá trình bệnh lý khác có thể giải thích các dấu hiệu lâm sàng của hiện tượng thoái hóa neuron, và lần lượt, không có bằng chứng hình ảnh thần kinh của quá trình bệnh lý khác giải thích các triệu chứng lâm sàng hay các dấu hiệu điện sinh lý.

Theo tiêu chuẩn El Escorial sửa đổi, chỉ bằng các đánh giá lâm sàng sẽ có nhiều phân độ và mức độ chắc chắn khác nhau của việc chẩn đoán lâm sàng ALS (không có sự chẩn đoán xác định giải phẫu bệnh thần kinh). Các mức độ chắc chắn này được xác định dựa trên phạm vi các dấu hiệu neuron vận động cao và thấp thuộc 4 vùng giải phẫu chủ yếu của hệ thần kinh trung ương – thân não, và 3 vùng tủy, tủy cổ, tủy ngực, và tủy thắt lưng cùng.

Bảng 1 – Tiêu chuẩn chẩn đoán ALS cải biến của Hiệp hội Thần kinh Thế giới

Dữ liệu từ Brook BR, Miller RG, Swash M, và cs. Xem xét lại các tiêu chuẩn EL Escorial : các tiêu chuẩn chẩn đoán xơ cứng cột bên teo cơ sửa đổi. Các rối loạn neuron vận động khác ALS 2000; 1 ; 293 – 9.

Các điểm đặc trưng cần có

Các bằng chứng thoái hóa neuron vận động thấp trên thăm khám lâm sàng, điện sinh lý, hoặc các xét nghiệm giải phẫu bệnh thần kinh

Các bằng chứng thoái hóa neuron vận động cao trên thăm khám lâm sàng

Bệnh sử hay thăm khám cho thấy các dấu hiệu lan tỏa tiến triển trong một vùng, hay đến những vùng khác

Các điểm đặc trưng không được có

Các bằng chứng giải phẫu bệnh hoặc điện sinh lý của các quá trình bệnh lý khác có thể giải thích các dấu hiệu thoái hóa neuron vận động thấp hoặc neuron vận động cao hoặc cả hai

Bằng chứng hình ảnh thần kinh các quá trình bệnh lý khác có thể giải thích các dấu hiệu điện sinh lý hay lâm sàng quan sát được

Bảng 2. Mức độ chắc chắn trong chẩn đoán ALS lâm sàng

Dữ liệu từ Brook BR, Miller RG, Swash M, và cs. Xem xét lại các tiêu chuẩn EL Escorial : các tiêu chuẩn chẩn đoán xơ cứng cột bên teo cơ sửa đổi. Các rối loạn neuron vận động khác ALS 2000; 1 ; 293 – 9.

Mức độ chắc chắn

Chẩn đoán xác định ALS

Có khả năng ALS

Có khả năng ALS – cận lâm sàng hỗ trợ

Có lẽ ALS

Đặc điểm đặc trưng

Các dấu hiệu UMN cũng như LMN, thuộc vùng hành tủy và ít nhất 2 vùng tủy sống; hoặc,

Các dấu hiệu UMN cũng như LMN ở 3 vùng tủy

Các dấu hiệu UMN và LMN ở ít nhất 2 vùng với một vài dấu hiệu UMN ở ngay trên vùng chi phối cho các dấu hiệu LMN

Các dấu hiệu lâm sàng rối loạn chức năng UMN và LMN chỉ ở duy nhất một vùng; hay

Chỉ có các dấu hiệu UMN ở một vùng; và,

Các dấu hiệu LMN được xác định bởi các tiêu chuẩn điện sinh lý hiện diện ở ít nhất 2 vùng

Các dấu hiệu lâm sàng rối loạn chức năng UMN và LMN được phát hiện cùng trên duy nhất một vùng; hay, các dấu hiệu LMN được tìm thấy ở trên các dấu hiệu UMN

LMN:Upper motor neuron, **UMN** :Lower motor neuron

Chẩn đoán xác định ALS trên lâm sàng dựa vào các bằng chứng lâm sàng có sự hiện diện các dấu hiệu UMN cũng như LMN, thuộc vùng hành tủy và ít nhất 2 vùng tủy sống, hoặc các dấu hiệu UMN cũng như LMN ở 3 vùng tủy. Có khả năng ALS khi có sự hiện diện các dấu hiệu UMN và LMN ở ít nhất 2 vùng với một vài dấu hiệu UMN chủ yếu chi phối cho các dấu hiệu LMN. Có khả năng ALS – cận lâm sàng hỗ trợ khi có các dấu hiệu lâm sàng rối loạn chức năng UMN và LMN chỉ ở duy nhất một vùng; hay chỉ có các dấu hiệu UMN ở một vùng, và các dấu hiệu LMN được xác định bởi các tiêu chuẩn điện sinh lý hiện diện ở ít nhất 2 vùng. Thêm vào đó, cần sử dụng thích đáng các hình ảnh học thần kinh và các xét nghiệm cận lâm sàng để loại trừ các nguyên nhân khác. Việc thêm

vào phạm trù “Có khả năng ALS – cận lâm sàng hỗ trợ” đánh dấu sự khác biệt then chốt với hệ thống tiêu chuẩn El Escorial đầu tiên do sự kết hợp các biểu hiện lâm sàng và tiêu chuẩn EMG trong đánh giá chẩn đoán. Có lẽ tiêu chuẩn này sẽ được bàn bạc chi tiết sau này. Cuối cùng, chẩn đoán có lẽ ALS dựa vào việc phát hiện các dấu hiệu lâm sàng rối loạn chức năng UMN và LMN cùng trên một vùng, hoặc các dấu hiệu UMN ở ≥ 2 vùng, hoặc các dấu hiệu LMN được tìm thấy ở phía trên của các dấu hiệu UMN. Việc chẩn đoán có lẽ ALS lâm sàng suy ra rằng các tiêu chuẩn EMG đối với những tổn thương LMN cũng như có khả năng ALS – cận lâm sàng hỗ trợ vẫn chưa được thỏa mãn, nhưng các nguyên nhân giả ALS đã được loại trừ.

CÁC TEST CHẨN ĐOÁN

Bốn loại test chẩn đoán bao gồm các xét nghiệm, hình ảnh học thần kinh, giải phẫu bệnh thần kinh, và sinh lý điện. Ngoại trừ sự gia tăng CK ở mức độ nhẹ đến trung bình ở nhiều bệnh nhân ALS, các xét nghiệm thì bình thường. Nói chung, ở bệnh cảnh nghi ngờ ALS, chúng ta cần tìm kiếm các dấu hiệu có thể điều trị hay các rối loạn chuyển hóa có thể hồi phục, các rối loạn tự miễn, rối loạn tân tạo, nhiễm trùng, hoặc rối loạn mạch máu. Ví dụ, biểu hiện bệnh đơn dây thần kinh nhiều ổ nhắc chúng ta tìm kiếm các kháng thể anti – ganglioside (GM1) làm bằng chứng hỗ trợ chẩn đoán bệnh lý dây thần kinh vận động nhiều ổ. Triệu chứng khởi phát – hành tủy có thể dẫn chúng ta đến việc kiểm tra các kháng thể của thụ thể Acetylcholine bằng chứng của bệnh nhược cơ nặng, hoặc tìm kiếm cách bất thường DNA của hội chứng Kennedy (xem bàn luận sau.)

Hình ảnh học của não và tủy sống rất quan trọng để loại trừ bệnh lý của não, thân não, khớp tủy cổ, cột sống và các rễ thần kinh mà có thể giải thích các biểu hiện của UMN hay LMN hoặc cả 2. Ví dụ, trước khi chẩn đoán ALS được chấp nhận ở các trường hợp có biểu hiện ALN ở 2 tay và UMN ở hai chân, cần loại trừ bệnh lý tủy do thoái hoá cột sống cổ.

Ở những trường hợp hiếm khi khó chứng minh chẩn đoán ALS, cần sinh thiết cơ để xác định sự mất phân bố thần kinh cấp và mãn và loại trừ các bằng chứng bệnh lý cơ do ngộ độc hoặc viêm mà có thể giả ALS.

Đánh giá điện sinh lý

Điện sinh lý là phần trung tâm của đánh giá chẩn đoán. Theo tiêu chuẩn El Escorial biến đổi, có 3 lý do thực hiện EMG ở các bệnh nhân nghi ngờ ALS:

- (1) Để xác định các rối loạn LMN ở các vùng bị tác động có biểu hiện trên lâm sàng,
- (2) Để tìm kiếm các bằng chứng điện sinh lý của rối loạn LMN ở những vùng không tổn thương trên lâm sàng
- (3) Để loại trừ các quá trình bệnh sinh khác.

Có 2 yếu tố chính trong đánh giá điện sinh lý hệ thống thần kinh ngoại biên ở bệnh nhân nghi ngờ ALS:

(1) Đánh giá dẫn truyền thần kinh

(2) Thăm khám điện cực kim đồng tâm (NEE). Các đánh giá cảm giác và dẫn truyền thần kinh vận động được xem xét đầu tiên.

Nghiên cứu dẫn truyền thần kinh

Đánh giá cảm giác bao gồm đánh giá biên độ điện thế hoạt động thần kinh cảm giác qui ước, tiềm thời xa, tốc độ dẫn truyền và phản xạ H. Đánh giá vận động bao gồm đánh giá biên độ đáp ứng vận động gọi qui ước (cần lưu ý cẩn thận khả năng block dẫn truyền từng phần), tiềm thời xa, tốc độ dẫn truyền thần kinh, tiềm thời sóng F, và biên độ vận động gọi liên tiếp với các kích thích thần kinh lặp lại. Các kỹ thuật khác được dùng để theo dõi sự mất phân bố thần kinh neuron vận động ở bệnh nhân ALS là đánh giá số lượng đơn vị vận động (MUNE) nhằm cố gắng ước lượng các đơn vị vận động kích thích các cơ được cho.

Các tiêu chuẩn El Escorial đi đôi với các đánh giá dẫn truyền thần kinh nhằm chẩn đoán ALS chỉ ra rằng cả 2 đánh giá vận động và cảm giác “ nói chung cần bình thường hay gần bình thường ”. Chúng còn chỉ thêm “ các đánh giá chủ yếu được yêu cầu để xác định và loại trừ các rối loạn thần kinh ngoại biên khác, khớp thần kinh và cơ mà có thể giả hay làm nhầm lẫn chẩn đoán với ALS.

Nghiên cứu dẫn truyền cảm giác

Vì ALS chủ yếu là rối loạn vận động đơn thuần, người ta mong đợi rằng các đánh giá cảm giác sẽ bình thường. Thật vậy, điện thế hoạt động thần kinh cảm giác bình thường ở mặt các cơ teo nặng là tiêu chuẩn vàng của bệnh lý dây thần kinh vận động hay bệnh lý neuron vận động. Tuy vậy, nhiều trường hợp điện sinh lý cảm giác bất thường cũng được bắt gặp ở bệnh nhân ALS. Cần chú ý một vài bệnh nhân ALS lớn tuổi có thể mất đáp ứng cảm giác ở 2 chân (các đáp ứng bắp chân và bề mặt xương mác có thể yếu hoặc biến mất) và không có các phản xạ H cả hai bên do ảnh hưởng tuổi tác. Các bệnh lý thần kinh gây nhầm lẫn có thể cùng tồn tại với bệnh ALS và các tổn thương thần kinh có thể có bất thường ở một hoặc vài thông số. Cuối cùng, bệnh lý đa dây thần kinh sợi trục cảm giác nhẹ cũng có thể xảy ra ở bệnh nhân ALS. Thật vậy, hai loại bất thường cảm giác tinh vi có thể được tìm thấy ở một vài bệnh nhân được chẩn đoán xác định ALS trên lâm sàng mà không có các yếu tố nguy cơ rối loạn cảm giác ngoại biên. Thứ nhất, biên độ điện thế hoạt động cảm giác có thể giảm. Thứ hai, tốc độ dẫn truyền các thành phần dẫn truyền chậm nhất của điện thế hoạt động sợi cảm giác có thể giảm. Loại sau có thể phản ảnh hiện tượng “ chết ngược chiều ”(dying back) nhẹ bệnh lý sợi trục của các sợi cảm giác trong bệnh ALS. Trong nghiên cứu điện sinh lý và lâm sàng tiền cứu, Gregory và cộng sự phát hiện rằng tiến triển rối loạn chức năng cảm giác đồng thời với suy giảm vận động.

Nếu không tính yếu tố tuổi tác, phản xạ H thường tồn tại ở ALS khi thành phần cảm giác (thoi IA vào trong các sợi) vẫn còn nguyên vẹn và thậm chí tăng lên khi kích thích cùng với neuron vận động mà có thể hoạt hóa đường phản xạ H. Hiện tượng sau này, có mối liên hệ với các dấu hiệu tổn thương neuron vận động trên lâm sàng, làm tăng biên độ phản xạ H và do đó có khuynh hướng gia tăng tỷ lệ biên độ tối đa H/M (H_{max}/M_{max}).

Nếu điện thế hoạt động cảm giác mất hay giảm đáng kể được thấy ở bệnh nhân nghi ngờ ALS, đặc biệt ở giai đoạn sớm, sau khi đã loại trừ các nguyên nhân khác như tuổi hay các yếu tố gây nhầm lẫn, khi đó cần xem xét các chẩn đoán khác ALS. Các chẩn đoán khác này có thể là bệnh lý sợi trục cảm giác, hay bệnh lý thân neuron trong bối cảnh bệnh neuron hành tủy (hội chứng Kennedy) cũng như các rối loạn khớp thần kinh cơ khác như là bệnh đa dây rễ thần kinh bao gồm cả bệnh lý viêm đa dây thần kinh mất myelin mãn.

Nghiên cứu dẫn truyền vận động

Các đáp ứng vận động gợi ý thường bình thường trong giai đoạn sớm của ALS, mặc dù đôi khi có sự giảm không đối xứng các điện thế hoạt động cơ toàn phần (CMAPs) gợi ý biểu hiện ban đầu, phản ánh sớm tổn thương một hay nhiều ổ, nổi bật sự teo hay yếu các cơ ngón chi. Khi bệnh tiến triển kèm theo với việc mất tiến triển các đơn vị vận động, sẽ có hiện tượng giảm lan tỏa biên độ CMAP.

Khi biên độ CMAP còn bình thường hay chỉ giảm nhẹ, tốc độ dẫn truyền vận động và tiềm thời xa vẫn bình thường một cách điển hình, nhưng khi có teo và yếu cơ tiến triển và lan tỏa, có một sự tăng nhẹ tiềm thời xa vận động, giảm nhẹ tốc độ dẫn truyền vận động, và tiềm thời sóng F kéo dài nhẹ. Sự kết hợp CMAP chậm này với tốc độ dẫn truyền thần kinh vận động giảm là do việc mất các đơn vị vận động và các sợi vận động myelin hóa dẫn truyền nhanh nhất. Theo đó, các sợi vận động myelin hóa duy trì dẫn truyền tương đối chậm, nhưng tốc độ tối thiểu của chúng là 35 m/s hay xấp xỉ 75% của giới hạn thấp hơn bình thường. Các tốc độ thấp hơn mức này rơi vào các trường hợp mất myelin mắc phải và đôi khi các ngoại lệ mâu thuẫn với chẩn đoán ALS..

Kinh nghiệm qua quan sát sóng F cho thấy rằng ở các trường hợp ALS, tần số đáp ứng của chúng thường giảm với 50% trường hợp thất bại trong việc tạo các kích thích nhằm gợi nên sóng F. Chủ yếu là, với sự mất tiến triển các đơn vị vận động, gây nên giảm biên độ CMAP, thì không thể gây ra các đáp ứng sóng F.

Theo báo cáo Felice không có sự khác biệt đáng kể về tiềm thời xa thần kinh giữa vận động và tốc độ dẫn truyền vận động khi so sánh giữa 13 bệnh nhân ALS và 10 người bình thường. Tuy nhiên, khi phân tích sóng F tự động nhằm nghiên cứu tốc độ dẫn truyền đơn vị vận động mô cái, ông ta phát hiện có hiện tượng giảm đáng kể ở các đơn vị ALS so với nhóm chứng. Ông ta thừa nhận rằng tốc độ dẫn truyền thần kinh vận động giảm tại các đầu thần kinh gần và có lẽ liên quan với hiện tượng tổn thương dẫn truyền sợi trục do tích lũy sợi thần kinh và hiện tượng phồng lên của các sợi trục mà đã được miêu tả tại các đầu gần này.

Behnia và Kelly cảnh cáo rằng việc diễn giải tốc độ dẫn truyền vận động có thể khó ở các chi có biên độ CMAP thấp được ghi nhận từ các cơ teo. Trước tiên, sự dẫn truyền vận động chậm một cách quá mức có lẽ là do hiện tượng thoái hóa và tái sinh, các sợi trục bị myelin hóa một cách yếu ớt. Thứ hai là, bất chấp sự làm ấm, khối cơ bị giảm và thiếu vận động có thể gây nên tốc độ dẫn truyền chậm lại một cách sai lầm do khó duy trì nhiệt độ lý tưởng ở các mô sâu hơn, ở các vùng lân cận của thần kinh. Theo đó, các tác giả này gợi ý rằng nên xác định chính xác các thông số dẫn truyền vận động trên các dây thần kinh có biên độ CMAP còn bảo tồn tương đối tốt ít nhất 50% giới hạn thấp hơn bình thường. Hơn nữa, cũng cần xác định tiềm thời sóng F ở các dây thần kinh có biên độ CMAP tương tự.

Cũng cần phải cẩn thận trong việc diễn giải tiềm thời vận động xa kéo dài ở các cơ teo cơ có kèm CMAPs thấp. Tiềm thời vận động xa cũng có thể kéo dài ra đến mức độ dẫn truyền chậm do các chi teo lạnh, các yếu tố gây nhầm lẫn tại chỗ và các mầm chồi tận cùng thần kinh, các xung lực không hiệu quả, do đó gia tăng tiềm thời xa.

Vấn đề quan trọng, cho dù có hay không block dẫn truyền từng phần ở bệnh nhân nghi ngờ ALS, là sự phức tạp, tuy thế vẫn rất quan trọng xuất phát từ các quan điểm chẩn

đoán. Có hai tính chất cần xem xét. Trước tiên, bệnh nhân tương đối lành tính hoặc rối loạn có khả năng điều trị – bệnh lý thần kinh vận động đa ổ – có thể có biểu hiện lâm sàng giống với ALS có khởi phát neuron vận động thấp (xem bàn luận sau) và bệnh nhân bị ALS thật sự có thể chứng minh sự khác nhau về biên độ giữa các vị trí kích thích gần và xa nhiều hơn là được thấy ở các cá thể không bị ALS, giả block dẫn truyền từng phần. Hiện tượng sau là do sự xóa bỏ các giai đoạn (phase cancellation) và sự chậm nhẹ tốc độ dẫn truyền vận động mà thường gặp ở bệnh nhân ALS khi biên độ CMAP giảm dưới 50%. Sự thống nhất các tiêu chuẩn chẩn đoán xác định và chẩn đoán khả năng đối với block dẫn truyền từng phần đã được mở rộng và độc giả cần tham khảo tài liệu này nhằm điều trị bệnh nhân một cách đầy đủ. Cần nhấn mạnh rằng một trong số một vài tiêu chuẩn thống nhất – có khả năng block dẫn truyền từng phần trên 1 đoạn 3 cm hoặc giảm dưới mức yêu cầu biên độ và vùng khoảng 10% không có sự phân tán về mặt thời gian đáng kể

Kích thích thần kinh lặp lại

Các bất thường cũng có thể được phát hiện trong các nghiên cứu kích thích thần kinh lặp lại ở bệnh nhân ALS. Bernstein và Antel phát hiện có một sự giảm đáng kể CMAP khi ghi nhận đáp ứng dạng ngón út ở các nghiên cứu kích thích thần kinh lặp lại 2 – Hz RNS của thần kinh trụ ở cổ tay bệnh nhân có bệnh lý tiến triển nhanh, mà không thấy ở bệnh nhân ALS tiến triển chậm. Các nghiên cứu sau đó cũng phát hiện một vài thông số giảm trong hơn ½ bệnh nhân ALS, thường dưới giá trị 10%, cùng tích chất giảm ở bệnh nhân nhược cơ nặng. Bệnh sinh của hiện tượng giảm này có lẽ là do các yếu tố an toàn bị giảm trong các synap thần kinh cơ của các sợi cơ tái phân bố thần kinh. Việc giảm rõ hơn ở các bệnh tiến triển nhanh có thể có tương quan với tính không ổn định của hiện tượng dẫn truyền thần kinh cơ của các mầm tận cùng thần kinh phụ ở dạng ALS này (xem bàn luận sau)

Bảng 3: khái quát các điểm mấu chốt đối với các nghiên cứu dẫn truyền thường quy,

Bảng 3: các nghiên cứu dẫn truyền thần kinh về ALS

*ngoại trừ tuổi, các yếu tố gây nhầm lẫn, và bệnh lý đa dây thần kinh cảm giác cùng tồn tại .

CMAP :(Compound muscle active potential) - điện thế hoạt động cơ toàn phần.

Dữ liệu từ Brooks BR, Miller RG, Swash M, và cộng sự. El Eschorial cải biến: các tiêu chuẩn cải biến trong chẩn đoán xơ cứng cột bên teo cơ. Các rối loạn thần kinh khác xơ cứng cột bên teo cơ 2000; 1:239 – 9.

Các đặc điểm phù hợp ALS

Thời gian dẫn truyền vận động bình thường, trừ khi CMAP nhỏ
 Dẫn truyền thần kinh cảm giác có thể bất thường khi có các hội chứng làm nhầm lẫn và có kèm bệnh lý thần kinh ngoại biên
 Các đáp ứng thần kinh cảm giác chi dưới có thể khó gọi được ở người lớn tuổi

Các đặc điểm không phù hợp ALS

Bằng chứng của block dẫn truyền vận động
 Tốc độ dẫn truyền vận động < 70%, và tiềm thời xa vận động trên 30%, lần lượt thấp hơn hay cao hơn giá trị bình thường
 Các nghiên cứu dẫn truyền bất thường, tiềm thời sóng H hay sóng F > 30% giá trị bình thường

Suy giảm đáp ứng > 20% trong kích thích thần kinh lặp lại ở tần số 2 Hz

Đánh giá số đơn vị vận động (MUNE : Motor unit number estimate)

Đánh giá số đơn vị vận động (MUNE) là một kỹ thuật điện sinh lý đo lường gần đúng số lượng LMNs phân bố thần kinh cơ đơn độc hay một nhóm nhỏ các cơ. Tổng số MUNE đếm được xác định qua việc phân chia vùng hay biên độ CMAP trên tối mức tối đa bằng trung vùng hay biên độ điện thế hoạt động đơn vị vận động được ghi nhận ở bề mặt. Gooch và Harati chỉ ra rằng kỹ thuật này có khả năng đánh giá số lượng đơn vị vận động chức năng và cho phép theo dõi hiện tượng mất tiến triển đơn vị vận động qua nhiều tháng đến nhiều năm. Trong nghiên cứu chiều dọc ALS, MUNE giảm đáng kể mỗi 6 tháng hơn so với giảm CMAP . Kết quả này cho thấy việc theo dõi MUNE theo thời gian cung cấp bằng chứng đo lường tốc độ tiến triển ALS nhạy cảm hơn theo dõi CMAP hay cường độ theo thời gian. Tuy nhiên không được sử dụng một cách thường quy trong quá trình chẩn đoán điện, MUNE có tiềm năng trong các nghiên cứu bệnh sử tự nhiên ALS hay trong đáp ứng với điều trị thực nghiệm.

Thăm khám điện cực kim

Thăm khám điện cực kim (NEE :needle electrode examniation) ở bệnh nhân nghi ngờ ALS. Đây là phương pháp chẩn đoán quan trọng nhất cung cấp bằng chứng thoái hoá neuron vận động một cách tổng quát, thậm chí trong giai đoạn sớm của bệnh các chi chưa bị ảnh hưởng rõ rệt. Tiêu chuẩn El Eschorial cải biến ghi nhận rằng “biểu hiện rối loạn chức năng LMN ở các cơ đặc biệt được xác định bằng thăm dò điện cực kim đồng tâm điện cơ nhằm cung cấp các bằng chứng mất phân bố thần kinh chủ động và mãn tính bao gồm cả hiện tượng rung giật sợi cơ và rung giật bó cơ”. Tiêu chuẩn cải biến còn mô tả sâu hơn các dấu hiệu của hiện tượng mất phân bố thần kinh chủ động – các điện thế rung sợi cơ và sóng nhọn dương, và mất phân bố thần kinh mãn tính – điện thế đơn vị vận động lớn, kết tập giảm, và điện thế đơn vị vận động không ổn định (bảng 4) Như chúng ta đã thấy, các nghiên cứu dẫn truyền thần kinh được yêu cầu nhằm nhận ra bệnh lý thần kinh ngoại biên, bệnh đơn dây thần kinh, và bệnh đa rễ thần kinh, tất cả đều có thể gây nên các biểu hiện NEE cũng được thấy ở bệnh nhân ALS. Thật vậy, các biểu hiện NEE thì không đặc hiệu, cùng biểu hiện ở “các sang thương thân neuron hay sợi trục vận động bán cấp”. Kiểu phân bố các dấu hiệu cấp và mãn này ở bệnh nhân nghi ngờ ALS ngoại trừ vùng phân bố thần kinh của kiểu bệnh lý các dây thần kinh ngoại biên hay rễ thần kinh đơn độc, hay ngoài bệnh đa dây thần kinh xa đơn thuần ra, đó là chỉ điểm nghi ngờ bệnh lý này.

Bảng 5: các đặc điểm điện sinh lý rối loạn chức năng LMN của ALS

LMN = neuron vận động thấp; MUP = điện thế đơn vị vận động. Dữ liệu từ Brooks BR, Miller RG, Swash M, và cộng sự. El Eschorial cải biến: các tiêu chuẩn cải biến trong chẩn đoán xơ cứng cột bên teo cơ. Các rối loạn thần kinh khác xơ cứng cột bên teo cơ 2000; 1:239 – 9.

Dấu hiệu điện sinh lý

Mất phân bố thần kinh hoạt động

Mô tả

Điện thế rung sợi cơ

Các sóng nhọn dương

Mất phân bố thần kinh mãn tính

MUPs lớn, tăng thời khoản, biên độ, và phase

Dạng nhiều giảm (kết tập giảm) với tần số phóng điện > 10 Hz (trừ khi có thành phần UMN có ý nghĩa khi đó tần số có thể < 10 Hz)

MUPs không ổn định

Điện thế cơ giật bó cơ

Có khuynh hướng có thời khoản dài và đa phase và hầu hết luôn luôn có thể nhận thấy

Các tiêu chuẩn El Eschorial mô tả phương pháp định vị (topography) hiện tượng mất phân bố thần kinh mãn và chủ động cần thiết để hỗ trợ chẩn đoán ALS – đó là, các dấu hiệu điện cơ của rối loạn chức năng LMN cần được tìm thấy ở ít nhất 2 trong 4 vùng tủy sống (thân não, cổ, ngực, hay cùng cụt) (bảng 6). Với tổn thương vùng thân não, dấu hiệu điện cơ có thể thấy ở một cơ (ví dụ, cơ lưỡi, mặt hay cơ hàm). Khi chẩn đoán tổn thương vùng tủy ngực, nhất thiết phải có các dấu hiệu điện cơ hoặc ở các cơ cạnh sống ngực tại hay dưới T6 hoặc các cơ bụng. (bởi vì vùng tủy ngực hiếm khi bị tổn thương do bệnh thoái hóa cột sống, NEE các cơ cạnh sống ngực có giá trị thiết yếu trong chẩn đoán điện; thật vậy, đó được xem như là “chiến lược chẩn đoán ALS”. Các biểu hiện mất phân bố thần kinh mãn và chủ động các cơ cạnh sống ngực là bằng chứng hỗ trợ mạnh mẽ các tổn thương sừng trước tủy). Cuối cùng, để chẩn đoán vùng cổ hay cùng cụt bị ảnh hưởng bởi quá trình bệnh lý, các dấu hiệu điện cơ phải xác định trên 2 cơ thuộc chi phối các dây thần kinh ngoại biên hay các rễ khác nhau.

Bảng 6: phương pháp định vị mất phân bố thần kinh mãn và chủ động trong ALS: các dấu hiệu rối loạn chức năng LMN phải được xác định ở ít nhất 2/4 để hỗ trợ chẩn đoán ALS

Dữ liệu từ Brooks BR, Miller RG, Swash M, và cộng sự. El Eschorial cải biến: các tiêu chuẩn cải biến trong chẩn đoán xơ cứng cột bên teo cơ. Các rối loạn thần kinh khác xơ cứng cột bên teo cơ 2000; 1:239 – 9.

Vùng tủy sống

Thân não

Tủy ngực

Tủy cổ

Tủy cùng- cụt

Được xem như dương tính khi

Tổn thương một cơ (ví dụ, cơ lưỡi)

Tổn thương các cơ cạnh sống tại hay dưới T6 hoặc các cơ bụng

Tổn thương ít nhất 2 cơ thuộc chi phối các dây thần kinh ngoại biên hay các rễ khác nhau.

Tổn thương ít nhất 2 cơ thuộc chi phối các dây thần kinh ngoại biên hay các rễ khác nhau.

Tiêu chuẩn chẩn đoán điện sinh lý:

Tiêu chuẩn định vị học trước tiên để chẩn đoán ALS do Lambert và Mulder đề nghị. Trong giai đoạn chưa có các thử nghiệm lâm sàng và điều trị ALS thì có ít nhiều áp lực trong chẩn đoán bệnh giai đoạn sớm; điều quan trọng hơn hết là tập trung để đạt được một chẩn đoán chắc chắn và loại trừ các trường hợp giả ALS. Lambert và Mulder qui định rằng các biểu hiện NEE bao gồm “điện thế co giật sợi cơ và bó cơ ở các cơ chi dưới cũng như chi trên hay ở các chi cũng như ở đầu”. Qua nhiều năm điều này trở thành thường qui để xem xét có thỏa tiêu chuẩn thành phần NEE của Lambert không nếu có hiện diện điện thế rung sợi cơ ở ít nhất 3 chi hay 2 chi và các cơ sọ não

(đầu và cổ được xem như một chi). Bảng 8 liệt kê đầy đủ “tiêu chuẩn Lambert” (bao gồm các tiêu chuẩn nghiên cứu dẫn truyền được nói phía trên) được sử dụng nhằm đánh giá điện sinh lý ở bệnh nhân nghi ngờ ALS trong gần 50 năm qua.

Bảng 8 các tiêu chuẩn chẩn đoán điện cơ ALS của Lambert

Tiêu chuẩn thăm khám điện cực kim	Tiêu chuẩn nghiên cứu dẫn truyền thần kinh
--	---

Điện thế co giật sợi cơ và bó cơ ở các cơ chi trên và chi dưới, hay ở các chi và đầu
Giảm số lượng và gia tăng biên độ và thời khoảng điện thế hoạt động đơn vị vận động

Tính kích thích điện của các sợi còn lại của các dây thần kinh vận động bình thường
Tốc độ dẫn truyền vận động của các dây thần kinh chi phối các cơ tương đối không bị ảnh hưởng trong giới hạn bình thường
Tốc độ dẫn truyền sợi vận động của các dây thần kinh chi phối cho các cơ bị ảnh hưởng nặng không dưới 70% giá trị trung bình bình thường theo tuổi
Tính kích thích và tốc độ dẫn truyền các sợi thần kinh cảm giác thậm chí ở các chi bị ảnh hưởng nặng, bình thường

Năm 1991 Behnia và Kelly xem xét lại vai trò của các test chẩn đoán điện ở 133 bệnh nhân được chẩn đoán ALS lâm sàng và phát hiện 30% bệnh nhân không thỏa tiêu chuẩn NEE Lambert. Một cách đặc trưng là, các bệnh nhân này được phát hiện có hiện tượng mất phân bố thần kinh chủ động ở một hoặc hai chi hoặc các cơ hành tủy nhưng không có ở bất kỳ nơi khác nữa; các biểu hiện này ít nhất biểu hiện chỉ ra rằng có bệnh lý neuron vận động khu trú, nhưng không có rối loạn mất phân bố thần kinh toàn thể. Tuy vậy, 37% bệnh nhân này có bằng chứng mất phân bố thần kinh mãn lan tỏa, gợi ý sự hiện diện một bệnh lan tỏa. Các tác giả đề nghị chấp nhận sự hiện diện “ các điện thế đơn vị vận động đa phase, phì đại kèm với sự kết tập giảm (mất phân bố thần kinh mãn) như là các bằng chứng mất phân bố thần kinh có sự tái phân bố thần kinh bù trừ nếu các nghiên cứu dẫn truyền ở các chi này bình thường”. Với sự thay đổi tiêu chuẩn Lambert này, tỷ lệ không được chẩn đoán giảm từ 38% xuống còn 27%.

Năm 1990, tại El Eschorial, Tây ban nha, người ta đã đề nghị các đặc điểm điện sinh cần thiết để chẩn đoán ALS (xét trên bảng danh sách lớn các tiêu chuẩn lâm sàng và cận lâm sàng) nhằm nâng cao các nghiên cứu lâm sàng và các thử nghiệm điều trị. Các đặc điểm cần có để chẩn đoán xác định ALS này “tùy thuộc vào các bằng chứng biểu hiện điện sinh lý mất phân bố thần kinh LMN ở ít nhất 2 cơ thuộc chi phối của các rễ hay các dây thần kinh tủy sống khác nhau hoặc các dây thần kinh ngoại biên hay các dây sọ khác nhau chi phối cho trên hay bằng 2 trong 4 cùng”. Thêm vào đó, với mỗi cơ được thăm khám, phải thỏa các tiêu chuẩn NEE để đạt điều kiện chẩn đoán xác định khả năng và có lẽ ALS. Về sau Wilbourn đã nhấn mạnh các tính chất chọn lọc của các tiêu chuẩn này để đánh giá lại, bao gồm cả các thay đổi trong kiểu phóng điện điện thế hoạt động đơn vị vận động trong các trường hợp tổn thương UMN, ích lợi của việc khám phá điện thế co giật bó cơ, và các yêu cầu đối với sự phân bố bất thường NEE.

Điều này đưa chúng ta đến các tiêu chuẩn ALS biến đổi được mở rộng tại Airlie House năm 1998. Mức độ chắc chắn chẩn đoán mới này xuất phát từ các kinh nghiệm của Ross và cộng sự. Họ đã chủ động giảm bớt các tiêu chuẩn ALS của El Eschorial 1994 vì thế bệnh nhân có thể có cơ hội tham gia vào các thử nghiệm lâm sàng (**trong trường hợp này,**) trong giai đoạn sớm của bệnh. Họ lưu ý rằng không thể chẩn đoán sớm nếu đòi hỏi bệnh lý UMN và LMN lan tỏa trong khi biểu hiện lâm sàng của ALS thường khu trú trong giai đoạn sớm của bệnh. Họ cũng dẫn chứng nghiên cứu của Chaudhuri và cộng sự cho thấy trong khi các đặc điểm lâm sàng tương quan với các biểu hiện giải phẫu bệnh thần kinh sau tử vong thì 25% bệnh nhân tử vong do bệnh mà không đáp ứng được tiêu chuẩn chẩn đoán xác định hay khả năng ALS của El Eschorial.

Nhằm tạo điều kiện chẩn đoán sớm, người ta đã đề nghị các tiêu chuẩn ít chặt chẽ hơn: các dấu hiệu UMN cần biểu hiện ở ít nhất 2 vùng, và các dấu hiệu tổn thương LMN trên điện cơ đồ (điện thế co giật sợi cơ) ở ít nhất 2 chi. Các hoạt động thế co giật sợi cơ được đề nghị phải được phát hiện ở ít nhất 2 cơ thuộc chi phối của các rễ hay các dây thần kinh khác nhau. Thêm vào đó, các “tiêu chuẩn Ross và cộng sự” kết hợp chặt chẽ với hình ảnh học thần kinh, chẩn đoán điện, và các nghiên cứu cận lâm sàng để đẩy mạnh chẩn đoán xác định ALS và loại trừ các chẩn đoán khác. Tất cả bệnh nhân đáp ứng tiêu chuẩn chẩn đoán ALS mà không được phân loại vào các phụ nhóm. Sử dụng các tiêu chuẩn này, thời gian từ khi khởi phát triệu chứng đến khi được chẩn đoán ALS trung bình là 9,7 tháng, so với giai đoạn 12 tháng khi sử dụng các tiêu chuẩn được ưa chuộng trước đây trong y văn. Cuối giai đoạn thử nghiệm lâm sàng, các tác giả tin rằng dựa vào bối cảnh lâm sàng có thể chẩn đoán chính xác ALS ở từng bệnh nhân, mà không cần xác định trên giải phẫu bệnh. Do đó, sự tin cậy của các tiêu chuẩn này có vẻ đã được lý giải, và dẫn đến tiêu chuẩn “có khả năng ALS – cận lâm sàng hỗ trợ” được thêm vào các tiêu chuẩn WFN (World federation of Neurology) biến đổi.

Những thay đổi mất phân bố thần kinh hoạt động

Những thay đổi mất phân bố thần kinh, cũng được biết như hoạt động ngẫu nhiên bất thường hay bệnh lý– điện thế co giật sợi cơ và các sóng nhọn dương – cho đến nay được xem như tiêu chuẩn vàng của bệnh lý thần kinh cấp tính và sự hiện diện của chúng nhất thiết phải có trong chẩn đoán ALS . Tuy nhiên, chúng không đặc hiệu, mà còn thấy

trong các rối loạn gây hoại tử cơ và hiếm khi có trong các bệnh lý khớp thần kinh cơ tồn tại lâu. Trong đánh giá bệnh nhân nghi ngờ ALS, điện thế co giật sợi cơ và sóng nhọn dương là các chỉ số tin cậy của hiện tượng mất tiến triển các tế bào sừng trước, biểu hiện sự phóng điện bất chợt các sợi cơ đơn độc mất phân bố thần kinh. Các sóng nhọn dương xen kẽ có lẽ là chỉ số sớm nhất của hiện tượng mất phân bố thần kinh. Điện thế co giật sợi cơ có thời khoảng ngắn (0,5 – 2,0 msec) và biên độ thấp (50 – 100 μ V) so với điện thế đơn vị vận động. Theo Lambert lưu ý rằng trong ALS, khoảng 25% cơ không bị ảnh hưởng trên lâm sàng. Troger và Dengler quan sát thấy rằng trong giai đoạn sớm của ALS, điện thế co giật sợi cơ và sóng nhọn dương thường thấy một cách khu trú và không đối xứng, toàn thể như khi bệnh tiến triển. Họ mô tả khả năng biểu hiện điện thế co giật sợi cơ cao và sóng nhọn dương một cách đặc biệt ở các cơ chày trước, các cơ gian đốt đầu tiên của lưng, cơ dạng ngón cái ngắn, cơ delta, và các cơ cạnh sống ngực. Tuy thế, khả năng biểu hiện hoạt động ngẫu nhiên bệnh lý ở cơ nhị đầu cánh tay và các cơ rộng ngoài chỉ có 50%.

Những thay đổi mất phân bố thần kinh mãn

Các tiêu chuẩn biến đổi liệt kê 3 dấu hiệu mất phân bố thần kinh mãn (bảng 5): điện thế đơn vị vận động lớn, dạng nhiều giảm(hay kết tập), và điện thế đơn vị vận động không ổn định(còn được gọi là điện thế đơn vị vận động thay đổi)

Điện thế đơn vị vận động thay đổi.

Trong giai đoạn sớm của bệnh, hay bệnh nhân bị ALS tiến triển chậm, điện thế co giật sợi cơ, và sóng nhọn dương có thể bị giới hạn về mặt số lượng và phân bố một cách rải rác”. Thật vậy, đến ½ tế bào sừng trước tủy có thể mất trước khi điện thế co giật sợi cơ tiến triển nổi bật. Điều này có lẽ liên quan đến hiện tượng tái phân bố thần kinh: tác động của các mầm phụ từ các đơn vị vận động còn sót khi tiếp xúc với các sợi cơ mất phân bố thần kinh trước khi chúng bắt đầu rung giật. Quá trình bù trừ sinh lý này, được khởi phát do hiện tượng mất tế bào sừng trước, gây nên khuyết đại điện thế đơn vị vận động; nhờ vậy sức cơ được bảo tồn. Quá trình này tiếp tục cho đến khi khả năng nảy chồi phụ bị kiệt quệ. Theo Dengler cho thấy rằng hơn 50% đơn vị vận động có thể được bù trừ bằng hiện tượng nảy chồi phụ.

Sự kết hợp các sợi cơ bị mất phân bố thần kinh trước đó vào đơn vị vận động mới có lẽ là nguyên nhân biến đổi đơn vị vận động. Sự phì đại các đơn vị vận động còn sót lại được thể hiện qua sự gia tăng thời khoảng, gia tăng biên độ hay số lượng pha (≥ 4 phase) của điện thế đơn vị vận động. Hiện tượng sau này (dự phát triển điện thế đơn vị vận động đa phase) là do hiện tượng mất đồng bộ của sự đốt cháy các thành phần sợi cơ mới phụ thuộc đơn vị vận động có tái phân bố thần kinh và là biểu hiện sớm ở hầu hết bệnh nhân ALS.

Có 2 nguyên do gây nên hiện tượng mất đồng bộ này: trước hết, do tốc độ dẫn truyền thần kinh sẽ chậm lại cùng với các chồi chưa trưởng thành myelin hóa không hoàn toàn; và thứ hai, do tốc độ dẫn truyền điện thế hoạt động của cơ sẽ chậm lại cùng với các sợi cơ của các đơn vị vận động được tái phân bố thần kinh bị teo đi.

Điện thế đơn vị vận động đa phase cũng có thể có biên độ thấp. Hai tình huống có thể có điện thế này ở bệnh nhân ALS là: dạng tiến triển nhanh của bệnh, và giai đoạn trễ của bệnh. Trong trường hợp đầu, có lẽ không đủ thời gian cho hiện tượng tái phân bố thần

kinh phụ, và trong trường hợp sau, khi có vài tế bào sừng trước còn sót lại, các đơn vị vận động còn lại có thể không được bù trừ. Các điện thế biên độ thấp, đa phase, đôi khi thời khoảng ngắn giống các đơn vị vận động được thấy trong các rối loạn cơ, và cùng với điện thế co giật sợi cơ có thể gợi ý một bệnh lý cơ do hoại tử, một dạng (inclusion body myositis) có thể giả ALS.

Một hiện tượng khác có thể do hiện tượng tái phân bố thần kinh của các chồi chưa trưởng thành là sự thay đổi từng lúc hình dáng điện thế đơn vị vận động, cũng có thể tạo ra điện thế đơn vị vận động không ổn định. Có hai nguyên do gây nên dấu hiệu điện cơ này là do điện thế hoạt động của các sợi cơ vào và ra tổng điện thế hoạt động: trước tiên, block dẫn truyền ngắt quãng cùng với các chồi phụ myelin hóa không hoàn toàn; thứ hai, sự giải phóng các acetylcholin không đủ tại các khớp thần kinh cơ mới thành lập..

Khi bệnh ít tiến triển hơn (tổn thương xảy ra chậm hơn), các chồi phụ có cơ hội trưởng thành, và các sợi cơ tái phân bố thần kinh có khả năng đạt đến kích thước của chúng. Điều này dẫn đến một sự gia tăng tốc độ dẫn truyền sợi thần kinh tận và tốc độ dẫn truyền thô của điện thế hoạt động. Hậu quả là, có hiện tượng đồng bộ đốt cháy các thành phần sợi cơ riêng của đơn vị vận động. Khi các đơn vị vận động được tái phân bố thần kinh đạt được được nhiều sợi cơ hơn bản chất của nó, thì sẽ gây nên hiện tượng tăng cả biên độ lẫn thời khoảng của nó.

Thay đổi kiểu giao thoa :Altered interference pattern (changes in recruitment).

Sự kết tập bình thường được gây nên bởi hoạt động một cách trật tự của các đơn vị vận động khi khả năng và tần số phóng điện của các đơn vị riêng biệt tăng lên. Tần số kết tập, hay tần số phóng điện, là “ tần số phóng điện của 1 đơn vị khi đơn vị kế được kết tập hay bắt đầu phóng điện”. Tần số điển hình là 5 – 15 Hz đối với đơn vị vận động ở các cơ bình thường trong suốt quá trình co cơ nhẹ. Sự mất tiến triển các tế bào sừng trước trong quá trình bệnh lý ALS gây nên sự giảm số lượng đơn vị vận động mà có thể được hoạt hóa trong suốt quá trình co cơ tự ý (giảm kết tập) kèm với sự gia tăng tần số phóng điện điện thế đơn vị vận động còn sót lại . Khi bệnh tiến triển, NEE các cơ yếu có thể bộc lộ sự giảm đáng kể số lượng điện thế đơn vị vận động cùng với sự gia tăng tần số phóng điện; trong các trường hợp tiến triển nặng, hai hay ba đơn vị vận động phóng điện ở tần số 20 Hz.

Điện thế co giật bó cơ (Fasciculation potentials)

Điện thế co giật bó cơ là điện thế đơn vị vận động phóng điện bất thường, ngẫu nhiên mà thường kết hợp với các cử động co giật có thể nhìn thấy. (trên lâm sàng, hầu như tất cả bệnh nhân ALS đều có, nhưng không phải là biểu hiện bất thường.). Ngoại trừ bệnh lý neuron vận động và bệnh lý đa dây thần kinh amyloid, hoạt động điện thế co giật bó cơ lan tỏa gợi ý mạnh hiện tượng rối loạn chức năng thân tế bào neuron vận động. Thật vậy, Lambert quan sát thấy “ hiện tượng co giật bó cơ rất thường xảy ra trong ALS đến nỗi mà nếu như không có sự hiện diện của nó hiếm khi chẩn đoán được chấp nhận”. Mặt khác, điện thế co giật bó cơ cũng xảy ra ở những cá thể khỏe mạnh, vì thế được gọi là “co giật bó cơ lành tính”. Co giật bó cơ lành tính là biểu hiện NEE đơn độc mà không có kèm theo hoạt động điện thế co giật sợi cơ, điện thế đơn vị vận động không ổn định hoặc khuếch đại; và trên lâm sàng, hoàn toàn không có yếu và teo cơ.

Điển hình, trong ALS điện thế cơ giật bó cơ phức tạp hơn và ít ổn định hơn các hiện tượng phóng điện tương tự ở những cá thể khỏe mạnh. Có lẽ là các điện này sẽ trở nên khuyếch đại trong quá trình mất và tái phân bố thần kinh, như đã mô tả trong phần bàn luận về hiện tượng mất phân bố thần kinh mãn tính (xem phần bàn luận trước của bài báo này). Nguồn gốc của điện thế cơ giật bó cơ vẫn còn tranh cãi, nhưng có lẽ chúng sinh ra từ tế bào sừng trước tủy, thân neuron, và các tận cùng thần kinh xa. Có lẽ chúng sinh ra ở phần gần hơn của đơn vị vận động trong giai đoạn sớm của bệnh và ở các trục vận động xa hơn trong giai đoạn trễ.

CÁC CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT NỔI BẬT

Bây giờ chúng ta quay lại một số rối loạn, và các dấu hiệu điện sinh lý, có khuynh hướng được đặt ra nhằm xem xét một số chẩn đoán phân biệt thường lệ với ALS.

Bệnh tủy do thoái hóa cột sống ((SPONDYLOTIC MYELOPATHY)

Bệnh tủy do thoái hóa cột sống có thể dẫn đến chèn ép tủy có hoặc không kèm chèn ép rễ. Đau cổ thường gặp nhưng không phải là biểu hiện không thay đổi. Một số bệnh nhân bị bệnh lý tủy có biểu hiện UMN ở chân và nếu có kèm tổn thương rễ thần kinh hay chất xám trung ương hoặc cả hai thì có thể có thêm biểu hiện LMN ở tay gây giả ALS. Thật vậy, trong nghiên cứu của trung tâm Elenor và Grou Grehig tại viện New York, Rowland báo cáo rằng 5% bệnh nhân ALS được phẫu thuật cắt lá đốt sống cổ (hay thắt lưng) ở giai đoạn sớm của bệnh. Mặc dù NEE có thể phát hiện hiện tượng mất phân bố thần kinh chủ động và mãn ở cả hai tay trong bệnh lý thoái hóa cột sống cổ (và cả hai chân nếu có bệnh lý thoái hóa cột sống thắt lưng), nhưng NEE các cơ hành tủy và cạnh sống ngực phải bình thường, ngược với các biểu hiện bất thường NEE thường có trong ALS.

Tuy nhiên, sự hiện diện của hiện tượng mất cảm thụ bản thân và bất thường cơ thắt thường kết hợp với hình ảnh lâm sàng của yếu vận động trong bệnh lý tủy do thoái hóa, và gợi ý bất thường cấu trúc cột sống cổ. Cần có thêm hình ảnh học cột sống cổ nhằm giúp chẩn đoán xác định.

Bệnh lý neuron hành tủy (BULBOSPINAL NEURONOPATHY)

Bệnh lý neuron hành tủy hay hội chứng Kennedy là một rối loạn gây nên teo, co rút cơ và yếu cơ gốc chi và cơ hành tủy đối xứng, tiến triển chậm mà không có đặc điểm UMN. Co giật bó cơ nổi bật ở các cơ quanh miệng và cơ lưỡi. Phản xạ gân cơ giảm hoặc mất. Hơn 50% bệnh nhân có các dấu hiệu thiếu hụt androgen một phần như vú to và vô sinh. Creatin kinase tăng cao một cách điển hình hơn so với các trường hợp rối loạn mất phân bố thần kinh đơn thuần. NEE cho thấy các bằng chứng rối loạn LMN (mất phân bố thần kinh chủ động và mãn tính) nhưng điện thế gợi cảm giác giảm và thậm chí biến mất gợi ý tổn thương sợi trục và các neuron hạch rễ lưng, một biểu hiện cần đặt ra những câu hỏi nghiêm túc về giá trị chẩn đoán ALS. Có thể chẩn đoán xác định bằng các test chẩn đoán di truyền học, cho thấy một hiện tượng tăng số bộ ba nucleotid mã hóa cho các gen của thụ thể androgen

Bệnh teo cơ một chi lành tính (benign monomelic amyotrophy)

Bệnh teo cơ cho lành tính là một rối loạn kiểu rải rác biểu hiện sự yếu cơ khu trú một chi và thường xảy ra ở nam hơn nữ. Tuổi khởi phát từ 15 – 30 tuổi và hầu hết các trường hợp bệnh được mô tả là tại Nhật và Ấn độ. Thường gặp nhất, yếu bắt đầu ở các cơ bàn tay và

sau đó lan tỏa một cách hướng tâm trong thời gian 1 – 2 năm rồi tổn thương đến các cơ duỗi và gấp cẳng tay. Phản xạ gân sâu thường là bình thường hay giảm. Sau thời gian tiến triển chậm này, tình trạng bệnh nhân thường ổn định. Thường không thấy dấu hiệu UMN hay tổn thương hành tủy. Cùng với các dấu hiệu lâm sàng, các biểu hiện điện sinh lý cho thấy một tình trạng rối loạn LMN thường một cách hạn hẹp. Các nghiên cứu dẫn truyền thần kinh thường qui nói chung bình thường ngoại trừ biểu hiện biên độ vận động thấp khi ghi nhận ở các cơ teo và yếu. 305 trường hợp giảm vừa phải điện thế cảm giác. NEE phát hiện < 1/2 số bệnh nhân có các sóng nhọn dương và điện thế co giật sợi cơ, trong khi hiện tượng giảm kết tập tương ứng với những vùng yếu hay teo cơ luôn luôn vẫn vậy. NEE các cơ chi biểu hiện các đặc điểm mất phân bố thần kinh mãn tính, gợi ý bệnh lý LMN lan tỏa hơn cả hình ảnh lâm sàng. MRI cột sống cổ có thể phát hiện teo cột sống cổ khu trú.

Bệnh dây thần kinh vận động đa ổ với block dẫn truyền (MMCCB: Multifocal motor neuropathy with conduction block) Bệnh dây thần kinh vận động đa ổ với block dẫn truyền là bệnh lý gây bàn cãi nhất trong chẩn đoán phân biệt ALS. Bởi vì nó “có thể giả ALS lâm sàng nhưng khác là nó thể đáp ứng điều trị”. Là rối loạn nguyên phát ở nam giới ở tuổi tương đối trẻ (< 45 tuổi) và thường biểu hiện teo và yếu khu trú rõ rệt, không đau, tiến triển chậm chạp trên các cơ nhỏ bàn tay. Yếu bắt đầu một bên một cách điển hình, tiến triển một số năm, và rồi xuất hiện ở chi đối bên. Biểu hiện lâm sàng tương ứng từng dây thần kinh và duy trì như vậy trong nhiều năm. Thăm khám phát hiện hiện tượng teo các cơ bàn tay và cẳng tay đáng kể; các cơ cánh tay và đai vai ít bị ảnh hưởng hơn. Thường không thấy yếu các cơ chi dưới và tổn thương dây sọ thì hiếm. Thường có co giật bó cơ và hiện tượng co rút cơ. Phản xạ gân sâu có thể giảm, đặc biệt ở các chi yếu, nhưng thường thì bình thường hay tăng so với mức độ teo và yếu cơ một cách khá ngạc nhiên. Đáng chú ý nhất là sự bảo tồn cảm giác, thậm chí ở những vùng các cơ teo đáng kể. Chẩn đoán dựa vào các biểu hiện trên điện sinh lý cho thấy các bằng chứng rối loạn LMN, nhưng ngược với ALS là có block dẫn truyền dọc theo từng đoạn khu trú của các sợi vận động ở những vùng thường không nhạy cảm với áp lực. Các đặc điểm mất myelin vận động đa ổ khác như là sự phân tán thời gian, giảm tốc độ dẫn truyền thần kinh vận động ở từng đoạn, tiềm thời vận động xa kéo dài, và tiềm thời sóng F kéo dài cũng được tìm thấy. Trong một số trường hợp, block dẫn truyền tự nó chỉ phát hiện ở 30% bệnh nhân, nhưng thực tế tất cả bệnh nhân đều có bằng chứng mất myelin qua nghiên cứu dẫn truyền thần kinh. 50 – 60% bệnh nhân có nồng độ kháng thể kháng GM1 ganglioside, trong khi phần lớn bệnh nhân ALS nồng độ tự kháng thể này không có hoặc thấp. Như đã ghi nhận phía trên, các bệnh nhân này đáp ứng tốt với điều trị miễn dịch như cyclophosphamide và γ globulin truyền tĩnh mạch.

Bệnh lý khớp thần kinh- cơ (DISEASES OF NEUROMUSCULAR JUNCTION)

Khi nhược cơ nặng có các biểu hiện như rối loạn vận ngôn (dysarthria), rối loạn nuốt (dysphagia), chảy nước dãi (drooling), đầu rơi (head drop) mà không có triệu chứng vận nhãn hay các dấu hiệu có thể giả hành khởi phát ALS. Trong hội chứng nhược cơ Lambert – Eaton (LEMS) khi có các dấu hiệu yếu đai chi hay tình trạng dễ mệt mỏi, có thể gợi ý ALS kiểu khởi phát LMN. Những bệnh lý khớp thần kinh cơ này thường có kết quả test huyết thanh bất thường (kháng thể kháng thụ thể acetylcholine dương tính với bệnh nhược

cơ nặng và kháng thể kênh cổng điện thế Ca^{2+} dương tính trong hội chứng nhược cơ Lambert – Eaton) và các dấu hiệu điện sinh lý điển hình giúp chẩn đoán phân biệt với ALS. Trong bệnh nhược cơ nặng, có hiện tượng giảm đáp ứng vận động > 10% một cách điển hình cũng như sự gia tăng các jitter giữa 2 sợi cơ có cùng phân bố thần kinh bởi 1 đơn vị vận động. Mặc dù các biểu hiện này cũng có thể xảy ra với các cơ bị yếu ở bệnh nhân ALS, nhưng trong bệnh nhược cơ nặng không có bằng chứng thoái hóa LMN trên điện sinh lý. Trong LEMS các biểu hiện chuẩn đoán là các đáp ứng gợi vận động ban đầu rất thấp và sẽ tăng đến khoảng 200% sau một giai đoạn vận động thể lực ngắn. Mặc dù, các đáp ứng gợi vận động ban đầu cũng thấp trong ALS nhưng các đáp ứng lại không dễ dàng tạo ra sau vận động.

Viêm cơ thể vùi (.Inclusion body myositis)

Viêm cơ thể vùi là bệnh viêm cơ thường thấy nhất ở người lớn tuổi có khuynh hướng biểu hiện bất đối xứng, kiểu rải rác và thường xảy ra yếu ở các cơ gấp cẳng tay. Cơ tam đầu, nhị đầu và tứ đầu. Nó giống với kiểu khởi phát dạng LMN ở chi của ALS. CK tăng điển hình đến mức độ vừa phải và sinh thiết cơ giúp chuẩn đoán. Biểu hiện điện sinh lý thường gợi ý bệnh cơ hoại tử (bằng chứng mất phân bố thần kinh chủ động với biên độ thấp, thời khoản ngắn, điện thế đơn vị vận động đa khoa), nhưng khi IBM ở giai đoạn trễ, NEE biểu hiện điện thế đơn vị vận động và hiện tượng kết tập một cách điển hình của mất phân bố thần kinh mãn, các biểu hiện này cũng được thấy trong ALS. Một số bệnh nhân IBM có biểu hiện co giật bó cơ làm phức tạp quá trình chuẩn đoán.

Các biểu hiện lâm sàng đặc hiệu trong giai đoạn trễ hơn của bệnh giúp chuẩn đoán phân biệt giữa ALS và IBM. Đặc biệt sự yếu sớm các cơ các ngón tay, các cơ tứ đầu, tiến triển chậm, không có dấu hiệu UMN, và hiếm khi có hiện tượng co giật bó cơ thấy được trên lâm sàng. Một điện cơ đồ có chất lượng có thể cung cấp bằng chứng rối loạn bệnh lý cơ thậm chí khi NEE thường quy không cho thấy các rối loạn không có biểu hiện rối loạn tạo cơ. Cần sinh thiết cơ trong các trường hợp chuẩn đoán mơ hồ nhằm tìm kiếm các bằng chứng viêm cơ như hiện diện của các không bào, tiêu chuẩn vàng bệnh sinh của IBM.

kết luận:

Như trên đã trình bày, do một số lý do chuẩn đoán điện sinh lý là rất quan trọng, hầu hết đến xác định chuẩn đoán và loại trừ các bệnh lý hệ thống thần kinh ngoại biên mà có thể giả một số tính chất lâm sàng của ALS. Trong phần kết luận của bài báo này chúng tôi sẽ tóm tắt lại những phần nghiên cứu điện sinh lý thường được sử dụng trong đánh giá bệnh nhân.

Chúng ta bắt đầu với các nghiên cứu dẫn truyền cảm giác – các dây thần kinh giữa, trụ quay, hiển và mác nông – đánh giá biên độ, tiềm thời xa và tốc độ dẫn truyền cảm giác, bảo đảm duy trì nhiệt độ da ($33^{\circ}C$ ở tay và $30^{\circ}C$ ở bàn chân). Như đã được mô tả ở trên thường là các đáp ứng gợi cảm giác, tiềm thời xa và tốc độ dẫn truyền bình thường trừ khi bệnh ở giai đoạn tiến triển. Mặc dù, rối loạn thần kinh ngoại biên cũng có thể kết hợp với ALS thường tạo ra **những bất thường thần kinh khu trú**, tuy nhiên một sự bất thường đáng kể, toàn thể cần phải lưu ý nghi ngờ bệnh lý thần kinh ngoại biên và bệnh nơron vận động và cần xem xét lại chuẩn đoán ALS. Trên bình diện các bất thường cảm giác như thế, chúng

ta cần phải lưu ý khám phá bệnh lý thần kinh ngoại biên (đặc biệt bệnh viêm đa dây thần kinh mất myelin mãn) trong suốt phần còn lại của nghiên cứu.

Bước tiếp theo là đánh giá các thông số dẫn truyền vận động (biên độ, các tiềm thời xa, tốc độ dẫn truyền, và tiềm thời sóng F) đối với các dây thần kinh chi dưới và chi trên bao gồm thần kinh giữa, trụ, mác và chày sau .Việc quan trọng nhất là tìm kiếm các **block dẫn truyền vận động** từng phần và các dấu hiệu điện sinh lý khác cho thấy hiện tượng mất myelin mắc phải, như trong bệnh dây thần kinh vận động đa ổ có block dẫn truyền. Mặc dù chúng ta mong muốn tìm thấy các dấu hiệu giảm biên độ vận động khi bệnh tiến triển, hiện tượng phân bố lan tỏa CMAPs thấp ở giai đoạn sớm của bệnh, và cơ bản nhất là kết hợp với các nghiên cứu cảm giác bình thường cần nghi ngờ một vài khả năng. Trước tiên, chúng ta xem xét hội chứng nhược cơ Lambert – Eaton, một chẩn đoán có thể chứng thực bằng biểu hiện dễ tạo các đáp ứng vận động gọi sau gắng sức. Thứ hai là khả năng bệnh đa dây rễ nặng (một bệnh cảnh kết hợp teo hẹp cột sống cổ và thắt lưng với tổn thương rễ), mà rễ ngực chưa tổn thương và do đó NEE cơ bản bình thường ở các cơ cạnh sống và các cơ ngực. Khả năng thứ ba là bệnh lý cơ nặng mà NEE cho thấy bất thường ở các cơ cạnh sống và cơ chi bị ảnh hưởng (thời khoảng kết tậo ngắn, điện thế đơn vị vận động đa pha biên độ thấp) nhưng bình thường một cách điển hình ở các cơ hành tủy. Cuối cùng chúng ta quay lại xem xét NEE : Trước tiên đánh giá các cơ ở các chi tổn thương nhiều nhất trên lâm sàng, kiểm tra sự chi phối của các dây và rễ thần kinh ở các cơ gốc và ngọn chi. Một vùng được xem như tổn thương khi có giảm hiện tượng kết tậo, điện thế đơn vị vận động lớn, và điện thế co giật sợi cơ được tìm thấy ở một cơ (đối với vùng tủy ngực hay hành tủy) hay hai cơ chi có phân bố thần kinh khác nhau (đối với vùng tủy ngực hay thắt lưng cùng) . Chúng ta sẽ thăm khám từ chi bị tổn thương nhiều nhất rồi đến chi khác hay các cơ cạnh sống ngực, cuối cùng mới đến các cơ vùng hành tủy (bởi vì rất khó đánh giá và giải thích) và chỉ thật sự cần thiết khi các biểu hiện ở những vùng không thuộc hành tủy không đủ để chẩn đoán.

*Đối với thăm khám chi trên, các cơ gợi ý bao gồm:

- Các cơ gian đốt lưng đầu tiên, cơ dạng ngón cái ngắn, cơ duỗi riêng ngón trỏ (thuộc rễ C8/T1; lần lượt các dây thần kinh trụ, giữa, quay);
- Cơ gấp ngón cái dài, cơ sấp tròn (rễ C7; thần kinh giữa);
- Cơ nhị đầu (các rễ C5/C6; thần kinh cơ bì);
- Cơ tam đầu (C6,C7/C8; thần kinh quay);
- Và các cơ cạnh sống cổ thấp (các rễ C6/ C7/ C8/T1).

*Ở chi thấp hơn:

- Các cơ gợi ý bao gồm cơ duỗi các ngón chân ngắn (rễ L5; thần kinh mác);
- Cơ dạng ngón chân cái, cơ sinh đôi cẳng chân (rễ S1; thần kinh chày);
- Cơ chày trước, cơ gấp các ngón chân dài (các rễ L4/L5, lần lượt thuộc chi phối thần kinh mác và chày);
- Cơ rộng ngoài –(vastus later discussionalis) (các rễ L2/L3/L4; thần kinh đùi); -Cơ mông nhỏ (rễ L5; thần kinh mông trên);
- Và các cơ cạnh sống cùng cao (các rễ L4/L5/S1).

*Đối với vùng hành tủy các cơ thích hợp chọn lựa bao gồm:

-Cơ lưỡi (thần kinh sọ XII)

-Các cơ trán và vòng mắt (thần kinh sọ VII); và các cơ cắn (thần kinh sọ V).

Để đánh giá vùng tủy ngực tốt nhất là thăm khám các cơ cạnh sống ngực. Để hỗ trợ chẩn đoán ALS, các dấu hiệu rối loạn chức năng LMN cần phải được tìm thấy ở ít nhất 2 trong 4 vùng .

Tài liệu tham khảo:

Tiếng việt:

Nguyễn Hữu Công, Chẩn đoán điện và bệnh học thần kinh cơ , Nhà xuất bản Y Học 1998

Tiếng nước ngoài:

1. Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL. for the World Federation of Neurology Group on Motor Neuron Diseases. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis., 2000;1:293-9

2. Michael J. Aminoff, Electromyography in clinical practice, Third Edition, Churchill Livington INC. 1998, p. 258-261.

3. Mitsumoto H, Chad DA, Piro EP. Clinical features: signs and symptoms, Philadelphia: FA Davis; 1998. Amyotrophic lateral sclerosis. p. 47–64

3. Mitsumoto H, Chad DA, Piro EP. Diagnostic investigation of ALS, Philadelphia: FA Davis; 1998. Amyotrophic lateral sclerosis. p. 122–33

4. Bradley WG, Good P, Rasool CG, Adelman LS. Morphometric and biochemical studies of peripheral nerves in amyotrophic later discussional sclerosis. Ann Neurol 1983;14:267-77

5. Gregory R, Mills K, Donaghy M. Progressive sensory nerve dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis: a progressive clinical and neurophysiological study. J Neurol 1993;240:309-

6. Preston D, Shapiro B. Electromyography and neuromuscular disorders, Boston: Butterworth-Heinemann; 1997. Clinical-electrophysiological correlations.

7. Cornblath DR, Kuncel RW, Mellits ED, Quaskey SA, Clawson L, Pestronk A, Drachman DB. Nerve conduction studies in amyotrophic lateral sclerosis. Muscle Nerve 1992;15:1111-5. 8

8.– Felice KJ. Nerve conduction studies of single thenar motor axons based on the automated analysis of F waves in amyotrophic lateral sclerosis. Muscle Nerve 1998;21:756-61

9. Dumitru D. Central nervous system disorders, Philadelphia: Hanley and Belfus, Inc.; 1994. Electrodiagnostic medicine. p. 453–521

10. Troger M, Dengler R. The role of electromyography (EMG) in the diagnosis of ALS. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord 2000;1((Suppl 2)):S33-40.

11. Ross MA, Miller RG, Berchert L, Parry MD, Barohn RJ, Armon C. Toward earlier diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis: revised criteria. rhCNTF ALS Study Group. Neurology 1996;39:256-60.

12. Rowland LP. Diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* 1998;160((Suppl 1)):S6-S24.