

# 神经肌肉超声检测运动神经元病的研究进展

马雅茹<sup>1</sup>, 田昊<sup>1</sup>, 杨平<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>宁夏医科大学临床医学院, 宁夏 银川

<sup>2</sup>宁夏医科大学总医院神经内科, 宁夏 银川

收稿日期: 2024年3月27日; 录用日期: 2024年4月21日; 发布日期: 2024年4月30日

## 摘要

近年来, 超声技术作为一种新型的非侵入性工具, 被用于疾病筛查, 诊断和促进疑似神经系统疾病患者的治疗, 特别是被用作神经肌肉疾病综合评估的一部分。它与临床特征、肌电图、神经影像学等检查结合, 极大地提高疾病的诊断率。本研究旨在探讨神经肌肉超声检测对运动神经元疾病早期诊断的临床应用。

## 关键词

运动神经元, 肌肉束颤, 周围神经横截面积, 神经肌肉超声

# Research Progress in Neuromuscular Ultrasound Detection of Motor Neuron Disease

Yaru Ma<sup>1</sup>, Hao Tian<sup>1</sup>, Ping Yang<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>School of Clinical Medicine, Ningxia Medical University, Yinchuan Ningxia

<sup>2</sup>Department of Neurology, General Hospital of Ningxia Medical University,  
Yinchuan Ningxia

Received: Mar. 27<sup>th</sup>, 2024; accepted: Apr. 21<sup>st</sup>, 2024; published: Apr. 30<sup>th</sup>, 2024

## Abstract

In recent years, ultrasound technology has been used as a new non-invasive tool for disease screening, diagnosis, and promotion of treatment in patients with suspected neurological disorders, es-

\*通讯作者。

pecially as part of the comprehensive assessment of neuromuscular diseases. It is combined with clinical features, electromyography, neuroimaging and other examinations, greatly improving the diagnostic rate of diseases. This study aims to explore the clinical application of neuromuscular ultrasound detection in the early diagnosis of motor neuron diseases.

## Keywords

Motor Neurons, Muscle Bundle Tremors, Peripheral Nerve Cross-Sectional Area, Neuromuscular Ultrasound

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 运动神经元的概述

运动神经元是一种神经系统变性疾病，主要累及脑干、颈段、胸段、腰骶段 4 个区域中上、下运动神经元，感觉系统通常不受累。其典型类型包括肌萎缩侧索硬化(Amyotrophic lateral sclerosis, ALS)、进行性延髓麻痹(Progressive bulbar palsy, PBP)、进行性肌萎缩(Progressive muscular atrophy, PMA)和原发性侧索硬化(Primary lateral sclerosis, PLS) 4 种临床类型，少见类型有连枷臂综合征(Flail arm syndrome, FAS)、连枷腿综合征(Flail leg syndrome, FLS)和 ALS 伴额颞叶痴呆，其中 ALS 最常见。临床表现早期主要表现为肢体笨拙，无力，无法完成精细动作，也可能出现言语不清，饮水呛咳，吞咽困难等，或者有“肉跳”的感觉，患者未重视及诊治，随着疾病进展，可出现肌肉萎缩及无力，缓慢进展到躯干和颈部，随后累及到咽喉肌，最终因呼吸衰竭和肺部感染导致死亡[1] [2] [3]。它呈全球性分布，发病率约(1.5~2.4)/10 万，患病率(4.0~7.9)/10 万，约 10%为家族性，90%为散发性[4]，男性发病率约为女性的 1.2~2 倍[5] [6]，多数患者 40 岁以后起病，70 岁达到高峰[7]，其生存时间短，通常 5 年内因呼吸麻痹或肺部感染死亡[8]。目前存在多个假设[9]，遗传学(家族史或基因突变)，环境以及生活方式等因素影响，主要由 RNA 代谢改变、核质转运缺陷、蛋白质稳态受损、DNA 修复受损、线粒体功能障碍、氧化应激、轴突运输缺陷、囊泡转运缺陷、炎性机制、谷氨酸兴奋性毒性、少突胶质细胞功能障碍等多种机制共同参与[10]，导致了运动神经元进行性的损害[11]。

## 2. 运动神经元病目前诊断手段

目前诊断主要通过综合评估：详细询问病史是否为进行性发展，从某一个局部部位开始，在当前部位内进行性发展，并从当前部位发展到其他部位；体格检查是否为同一区域同时存在上运动神经元(upper motor neuron, UMN)及下运动神经元(lower motor neuron, LMN)损害[12]；神经电生理肌电图检查下运动神经元病变，检查受累及未受累部位是否存在广泛的神经源性损害，同时排除其他疾病，检测运动神经传导检查远端运动潜伏期、神经传导速度，随病情发展，检测复合肌肉动作电位波幅，传导速度；以及针电极肌电图静息状态下自发电位、正锐波，小力收缩时运动单位时限宽度、波幅，大力收缩时运动单位募集，以及波幅变化，单纯相运动神经传导时复合肌肉动作电位波幅；还需要影像学排除相关神经系统结构性损害的疾病。UMN 主要有皮质运动神经元、皮质脊髓束、皮质脑干，受累体征主要包括肌张力增高、腱反射亢进、肌阵挛、病理征阳性等。LMN 包括脑干运动神经元和脊髓前角细胞，受累体征主要包括肌肉无力、萎缩和肌肉跳动(束颤)；肌张力低，腱反射减低或消失和病理征阴性。早期应注意分裂手现

象[13], ALS 患者病变早期可表现为拇短展肌和第一骨间背侧肌受累程度明显重于小指展肌, 这种与周围神经和神经根支配矛盾的现象称为分裂手现象, 晚期不明显[14]。

既往 Martínez-Payá JJ [15]等人研究表明运动神经元病的诊断时间为 8~15 个月, 由于运动神经元病患者缺乏特异性生物学诊断标志物[10], 导致早期确诊困难, 容易漏诊误诊, 导致从诊断疾病到死亡, 整个生存时间缩短, 这就需要临床医师充分认识该疾病, 尽早诊断, 早期干预, 延缓疾病的进展。

### 3. 运动神经元诊断标准的演变

近 30 年前提出的埃斯科里亚尔(El Escorial)共识诊断标准[12], 根据延髓、颈段、胸段和腰骶段各个区域是否存在上、下运动神经元受累的临床表现, 把 ALS 的诊断分为确诊(definite)、拟诊(probable)、可能(possible)、疑诊(suspected)四个不同的等级, 其中确诊是将临床上至少有 3 个部位的上、下运动神经元病变的体征, 且包括球部受累; 拟诊是至少有 2 个部位的上、下运动神经元病变的体征, 且上运动神经元体征必须位于下运动神经元体征之上; 可能是只有 1 个部位的上、下运动神经元病变的体征, 或一个部位的上运动神经元体征以及肌电图显示的至少两个肢体的下运动神经元损害; 疑诊是只有 1 个部位的上、下运动神经元病变的体征, 或有 2 处或以上的上运动神经元体征, 或者下运动神经元体征位于上运动神经元体征之上。这 4 个不同等级主要应用于临床实践, 为提高诊断的敏感性, 2000 年进行了修订(称为修订 El Escorial/Airlie House 标准)以及 2008 年修订的 Awaji 电生理诊断标准, 将 ALS 诊断级别分为 3 个, 临床确诊: 临床表现或电生理证据支持同时存在上、下运动神经元病变, 部位包括延髓及至少 2 个部位, 或病变存在于 3 个部位; 很可能: 临床或电生理证据支持同时存在上、下运动神经元病变, 至少包括 2 个部位, 且某些上运动神经元损害高于下运动神经元损害; 可能: 临床或电生理证据支持同时存在上、下运动神经元病变, 但仅限于 1 个部位, 或仅有上运动神经元病变, 累及 2 个以上部位, 或下运动神经元损害高于上运动神经元损害, 这 3 个等级[16], 但它们的相对复杂, 易在应用中出错, 认识到这些标准的一些缺点, 特别是敏感性低、复杂程度大, 而且诊断类别与病程无关, 促使国际临床神经生理学联合会、世界神经病学联合会、ALS 协会、和 MND 协会于 2020 年 8 月提出一套新的更简单的“黄金海岸标准”发表在临床神经生理学杂志上, 简化为 ALS/非 ALS 2 个分级[17], 延续了以往的诊断, 现在更便于临床应用, 通过神经电生理检查发现一个区域出现上、下运动神经元损害, 就可根据黄金海岸(Gold Coast)标准诊断为运动神经元病, 此标准提高了敏感性, 也不降低疾病的特异性[17]。

### 4. 神经肌肉超声的临床应用

目前最主要的诊断工具通过肌电图检查下运动神经元病变, 主要包括活动性失神经支配和慢性神经再生支配两个方面。在 ALS 患者早期, 肌电图检查时不易发现下运动神经元损害, 此时对于临床怀疑 ALS 的患者间隔 3 个月进行随访复查[8]。虽然肌电图于 1950 年就已出现[18], 但神经肌肉超声是一个相对较新的检查技术[19], 肌肉和神经成像通过准确描绘异常的特定区域或模式来补充临床和肌电图检查, 直观的观察自发肌肉运动, 以及其他相关病理的监测。它具有无创、便捷、便宜、可重复、范围广、灵敏度高、可直观的检查浅表神经的形态等优点, 为完善神经电生理诊断提供辅助补充诊断的价值, 有助于早期诊断[20] [21] [22]。

#### 4.1. 神经肌肉超声检测肌肉束颤

肌肉束颤是由一个运动单位自发放电而引起的所支配肌纤维收缩, 表现为临床肉眼可见的束颤, 是运动神经元重要的体征之一, 神经超声检测肌束颤动, 可同时发现多个肌群或肌肉发生肌束颤动, 为以下运动神经元损害为主的早期病变提供依据, 广泛的神经肌肉肌束颤动可支持 ALS [8], 2011 年

Misawa 等研究发现神经肌肉超声比神经电生理检查对肌束颤动的检测敏感性更高, 识别率从 88% 提高到 98% [23]。Regensburger 等[24]研究提示神经肌肉超声发现肌肉束颤的检出率明显高于神经电生理, 并建议将神经肌肉超声检测肌肉束颤作为 ALS 的诊断标志, 对临床及神经电生理检查证据不足的患者补充信息。Takamatsu 等人[25]发现通过神经肌肉超声检测颅肌肌肉束颤, 最常见的是颏舌肌。Grimm 等人[22]检查了 ALS 患者和神经肌肉疾病患者的肢体肌肉和颏舌肌, 得出结论, 神经肌肉超声和肌电图结合检查可提高诊断灵敏度, 尤其是检查颏舌肌。神经肌肉超声萎缩侧索硬化症患者除颏舌肌和胸锁乳突肌外的多个颅肌的超声检查在以前没有报道, 发现患者的颅肌束震颤是常见的, 当比较颅肌时, 神经肌肉超声和肌电图似乎在灵敏度上相同[26]。缺乏肌束颤动需慎重, 可能是生理性肌肉束颤, 如运动后、压力、焦虑以及健康个体自发, 饮用咖啡因、锂、特布他林、抗胆碱酯酶和茶碱等药物诱发的疾病[27]。

#### 4.2. 神经肌肉超声检测周围神经横截面积

周围神经的基本组成单位是神经纤维, 神经纤维是由神经元的长突起和包在其外的神经胶质细胞构成, 每条神经纤维外包被神经内膜, 多条神经纤维相互聚集形成的神经纤维束, 由神经束膜包绕, 不同数目神经纤维束由神经外膜包绕形成神经干, 发出分支遍布与身体各处。神经肌肉超声检测周围神经的横截面积(Cross-section area, CSA), 周围神经的 CSA 可较为直观的观察整条神经结构的变化。2011 年国外 Cartwright 及其同事是第一个报告神经肌肉超声检测 ALS 患者神经结果的人, 通过神经肌肉超声发现 ALS 患者的周围神经和神经根 CSA 减少[28] [29], 与对照组相比, 上臂的正中神经 CSA 较小。Schreiber 和他的同事[30]报道, 在 ALS 患者和对照组之间, 腕部和前臂的正中神经 CSA 没有差异, 研究表明神经 CSA 缩小与神经运动轴突的分布有关。Noto 等人检查了 MND 患者的颈神经根 CSA 和直径[31], 认为极小的神经可以支持 MND 的诊断。神经近端可以作为诊断 MND 疾病的潜在价值, 其优点不仅是神经近端存在更多的运动轴突, 而且避免远端神经容易损伤及卡压等缺陷[32] [33]。

#### 4.3. 神经肌肉超声检测肌肉厚度

分裂手现象是 ALS 的特征之一, 是指拇短展肌和第一背侧骨间肌的肌肉萎缩程度重于小指展肌[34], Abraham 等证实通过超声测量手部肌肉厚度的分裂手现象且与肌肉回声强度相比[25], 具有更高的准确率, 故神经肌肉超声比神经生理学指数更好的诊断准确性, 突出了神经肌肉超声在手裂现象研究中的作用[35]。但分析相关肌肉群变化的超声研究却很少[22]。Arts 等人[20]研究表明, 未受累的肌肉通过神经肌肉超声检测肌肉厚度也会降低。Grimm 等人[22]研究认为, 将肌肉束颤与肌肉厚度同时应用到 ALS 疾病中, 可以提高诊断的敏感性。

#### 4.4. 神经肌肉超声检测肌肉回声强度

Martinez-Paya 等人[36]研究表明随着 ALS 病的进展, 肌肉回声强度增加, 随着脂肪和结缔组织比例的增加, 回声强度反射率会增加[37]。近几年研究报道, 神经肌肉超声通过评估 ALS 患者的肌肉回声强度、肌束震颤和肌肉厚度来帮助检测下运动神经元受累[15] [19] [20] [38] [39], 即使由于严重肌肉萎缩而无法获得复合肌肉动作电位(Compound muscle action potential, CMAP)肌肉, 也可以通过测量肌肉回声强度, 是因为在部分疾病中, 所以肌肉回声强度受代偿性神经再支配的影响小于 CMAP [15]。既往研究利用神经电生理肌电图刺激手部肌肉后记录的 CMAP 用来诊断 ALS [13], 由于 CMAP 存在局限性, 一方面因为手部肌肉严重萎缩的晚期运动神经元患者无法获得或太小无法准确的测量, 另一方面是 CMAP 振幅受神经再支配的影响[40], CMAP 振幅不会因代偿性再支配而完全降低, 导致早期 ALS 患者的分裂手参数不太可靠。2018 年 Seok 等人[35]通过神经肌肉超声检测手部肌肉发现, 运动神经元患者检测到分裂

手的回声强度显著高于对照组及其他神经肌肉疾病患者，尤其以上肢起病的 ALS 患者为著。

2015 年 Simon [41] 等人利用肌电图检测 34 名去神经支配患者的 77 块肌肉，通过神经肌肉超声评估拇短展肌、第一背侧骨间肌和小指外展肌去神经支配，在 ALS 中，肌肉去神经支配通常先出现，后出现临床症状，利用神经肌肉超声区分中度和重度肌肉去神经支配和健康手部肌肉，超声参数通过 EMG 研究中确定的去神经支配的严重程度来预测，发现去神经支配肌肉的神经肌肉超声变化与肌电图异常的严重程度相关，并且神经肌肉超声对手部回声强度和肌肉厚度的敏感性分别为 100% 和 89%。

#### 4.5. 神经肌肉超声检测膈肌运动

膈肌是吸气和呼气的关键肌肉，由于膈神经运动核的变性而受到影响，导致呼吸功能不全并引起低氧血症和高碳酸血症[12]。ALS 在疾病的进展中不可避免地会出现呼吸麻痹，这也是疾病死亡的主要原因[42]。呼吸功能评估对于监测疾病进展和确定启用无创通气的时间至关重要[43]，而无创通气可以提高 ALS 患者的生存率和生活质量。Pinto 及其同事[44]表明，膈神经运动反应可预测延髓和脊髓发病的 ALS 患者的通气不足。尤其膈神经运动反应振幅显示出较高的阴性预测值(95%)，这意味着几乎所有通气不足的 ALS 患者对膈神经刺激的反应都很小。Kanellos 等人[45]研究表明使用神经肌肉超声评估 ALS 膈肌厚度与肺活量与肌萎缩侧索硬化功能评分量表(ALSFRS-R)相关。Guimarães-Costa 等人[46]建议，在伴有轻度呼吸功能障碍的 ALS 患者中可能已经存在膈肌萎缩，通过用力肺活量和呼吸压力进行评估。因此，DUS 和功能性 ALS 指标之间关系的证据在临床实践中可能有助于及时预测早期呼吸失代偿。

### 5. 总结及展望

目前学者们正在研究新的诊断标准以及生物标志物，新的诊断生物标志物迫切需要 ALS 生物标志物来加快诊断，特别是在非典型表型中，并能够改善病程的预后，还可以细化临床试验参与者分层，促进进展率的评估，监测目标参与，并检测早期潜在的治疗效果。如：神经丝蛋白就是良好的流体生物标志物[47]。脑成像，虽然常规 MRI 不能诊断肌萎缩侧索硬化症，但是 MRI 定量分析液体在 ALS 患者中，衰减反转恢复可以识别皮质脊髓束和胼胝体强度的增加[48]。扩散张量成像[49]和多模态[50]等，但是仍无特异性生物学诊断标志物，由于近几年神经肌肉超声的发展迅速，利用神经肌肉超声检测 ALS 患者的肌肉回声强度、肌肉厚度、肌肉束颤、外周神经大小减小等，从而为早期诊断 ALS 提供依据，辅助症状体征及肌电图明确诊断，更快的诊断将使临床医生能够更早地开始治疗，这可能会提高疗效或确保在治疗窗口内给药，从而缩短病程时间，延长生存时间，改善生活质量。

### 参考文献

- [1] Chiò, A., Logroscino, G., Hardiman, O., *et al.* (2009) Prognostic Factors in ALS: A Critical Review. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*, **10**, 310-323. <https://doi.org/10.3109/17482960802566824>
- [2] Robberecht, W. and Philips, T. (2013) The Changing Scene of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Nature Reviews Neuroscience*, **14**, 248-264. <https://doi.org/10.1038/nrn3430>
- [3] Mandrioli, J., Faglioni, P., Nichelli, P., *et al.* (2006) Amyotrophic Lateral Sclerosis: Prognostic Indicators of Survival. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*, **7**, 217-226. <https://doi.org/10.1080/17482960600947648>
- [4] Chiò, A., Logroscino, G., Traynor, B.J., *et al.* (2013) Global Epidemiology of Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Systematic Review of the Published Literature. *Neuroepidemiology*, **41**, 118-130. <https://doi.org/10.1159/000351153>
- [5] Kahana, E., Alter, M. and Feldman, S. (1976) Amyotrophic Lateral Sclerosis a Population Study. *Journal of Neurology*, **212**, 205-213. <https://doi.org/10.1007/BF00314523>
- [6] Rosati, G., Pinna, L., Granieri, E., *et al.* (1977) STUDIES on Epidemiological, Clinical and Etiological Aspects of Als Disease in Sardinia, Southern Italy. *Acta Neurologica Scandinavica*, **55**, 231-244. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1977.tb05642.x>
- [7] Swingler, R.J., Fraser, H. and Warlow, C.P. (1992) Motor Neuron Disease and Polio in Scotland. *Journal of Neurology*,

- Neurosurgery & Psychiatry*, **55**, 1116-1120. <https://doi.org/10.1136/jnnp.55.12.1116>
- [8] 中华医学会神经病学分会肌萎缩侧索硬化协作组. 肌萎缩侧索硬化诊断和治疗中国专家共识 2022[J]. 中华神经科杂志, 2022, 55(6): 581-588.
- [9] Xusheng, H. and Fang, C. (2019) Therapies for Amyotrophic Lateral Sclerosis: 11. *Chinese Journal of Neurology*, **52**, 952-956.
- [10] Feldman, E.L., Goutman, S.A., Petri, S., *et al.* (2022) Amyotrophic Lateral Sclerosis. *The Lancet*, **400**, 1363-1380. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01272-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01272-7)
- [11] 金平飞. 肌萎缩侧索硬化的治疗研究进展[J]. 中风与神经疾病杂志, 2018, 35(9): 856-858.
- [12] De Carvalho, M., Dengler, R., Eisen, A., *et al.* (2008) Electrodiagnostic Criteria for Diagnosis of ALS. *Clinical Neurophysiology*, **119**, 497-503. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.09.143>
- [13] Menon, P., Kiernan, M.C., Yiannikas, C., *et al.* (2013) Split-Hand Index for the Diagnosis of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Clinical Neurophysiology*, **124**, 410-416. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2012.07.025>
- [14] Eisen, A. and Kuwabara, S. (2012) The Split Hand Syndrome in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, **83**, 399-403. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2011-301456>
- [15] Martínez-Payá, J.J., Ríos-Díaz, J., Del Baño-Aledo, M.E., *et al.* (2017) Quantitative Muscle Ultrasonography Using Textural Analysis in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Ultrasonic Imaging*, **39**, 357-368. <https://doi.org/10.1177/0161734617711370>
- [16] Guennoc, A.M., Camu, W. and Corcia, P. (2013) [Awaji Criteria: New Diagnostic Criteria for Amyotrophic Lateral Sclerosis]. *Revue Neurologique*, **169**, 470-475. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2012.10.007>
- [17] Johnsen, B. (2020) Diagnostic Criteria for Amyotrophic Lateral Sclerosis from El Escorial to Gold Coast. *Clinical Neurophysiology*, **131**, 1962-1963. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2020.04.012>
- [18] Ladegaard, J. (2002) Story of Electromyography Equipment. *Muscle & Nerve*, **999**, S128-S133. <https://doi.org/10.1002/mus.10176>
- [19] Mah, J.K. and Van Alfen, N. (2018) Neuromuscular Ultrasound: Clinical Applications and Diagnostic Values. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, **45**, 605-619. <https://doi.org/10.1017/cjn.2018.314>
- [20] Arts, I.M., Overeem, S., Pillen, S., *et al.* (2011) Muscle Ultrasonography to Predict Survival in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, **82**, 552-554. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2009.200519>
- [21] Arts, I.M.P., *et al.* (2012) Muscle Ultrasonography: A Diagnostic Tool for Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Clinical Neurophysiology, Clinical Neurophysiology*, **123**, 1662-1667. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2011.11.262>
- [22] Grimm, A., *et al.* (2015) Muscle Ultrasonography as an Additional Diagnostic Tool for the Diagnosis of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Clinical Neurophysiology*, **126**, 820-827. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.06.052>
- [23] Misawa, S., Noto, Y., Shibuya, K., *et al.* (2011) Ultrasonographic Detection of Fasciculations Markedly Increases Diagnostic Sensitivity of ALS. *Neurology*, **77**, 1532-1537. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318233b36a>
- [24] Regensburger, M., Tenner, F., Möbius, C., *et al.* (2018) Detection Radius of EMG for Fasciculations: Empiric Study Combining Ultrasonography and Electromyography. *Clinical Neurophysiology*, **129**, 487-493. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2017.10.037>
- [25] Takamatsu, N., Nodera, H., Mori, A., *et al.* (2016) Which Muscle Shows Fasciculations by Ultrasound in Patients with ALS? *The Journal of Medical Investigation*, **63**, 49-53. <https://doi.org/10.2152/jmi.63.49>
- [26] O’Gorman, C.M., Weikamp, J.G., Baria, M., *et al.* (2017) Detecting Fasciculations in Cranial Nerve Innervated Muscles with Ultrasound in Amyotrophic Lateral Sclerosis: US Cranial Fasciculations ALS. *Muscle & Nerve*, **56**, 1072-1076. <https://doi.org/10.1002/mus.25676>
- [27] De Carvalho, M., Kiernan, M.C. and Swash, M. (2017) Fasciculation in Amyotrophic Lateral Sclerosis: Origin and Pathophysiological Relevance. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, **88**, 773-779. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-315574>
- [28] Cartwright, M.S., Walker, F.O., Griffin, L.P. and Cares, J.B. (2011) Peripheral Nerve and Muscle Ultrasound in Amyotrophic Lateral Sclerosis: Ultrasound in ALS. *Muscle & Nerve*, **44**, 346-351. <https://doi.org/10.1002/mus.22035>
- [29] Nodera, H., Takamatsu, N., Shimatani, Y., *et al.* (2014) Thinning of Cervical Nerve Roots and Peripheral Nerves in ALS as Measured by Sonography. *Clinical Neurophysiology*, **125**, 1906-1911. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.01.033>
- [30] Schreiber, S., Abdulla, S., Debska-Vielhaber, G., *et al.* (2015) Peripheral Nerve Ultrasound in Amyotrophic Lateral Sclerosis Phenotypes: Ultrasound in ALS Phenotypes. *Muscle & Nerve*, **51**, 669-675. <https://doi.org/10.1002/mus.24431>
- [31] Noto, Y.I., Garg, N., Li, T., *et al.* (2018) Comparison of Cross-Sectional Areas and Distal-Proximal Nerve Ratios in

- Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Muscle & Nerve*, **58**, 777-783. <https://doi.org/10.1002/mus.26301>
- [32] Fan, J., Li, Y., Niu, J., *et al.* (2023) The Cross-Sectional Area of Peripheral Nerve in Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Case-Control Study. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, **231**, Article ID: 107847. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2023.107847>
- [33] Padua, L., Coraci, D., Erra, C., *et al.* (2016) Carpal Tunnel Syndrome: Clinical Features, Diagnosis, and Management. *The Lancet Neurology*, **15**, 1273-1284. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)30231-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30231-9)
- [34] Corcia, P., Bede, P., Pradat, P.F., *et al.* (2021) Split-Hand and Split-Limb Phenomena in Amyotrophic Lateral Sclerosis: Pathophysiology, Electrophysiology and Clinical Manifestations. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, **92**, 1126-1130. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2021-326266>
- [35] Seok, H.Y., Park, J., Kim, Y.H., *et al.* (2018) Split Hand Muscle Echo Intensity Index as a Reliable Imaging Marker for Differential Diagnosis of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, **89**, 943-948. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-317917>
- [36] Martínez-Payá, J.J., Baño-Aledo, M.E, Del Ríos-Díaz, J., *et al.* (2017) Muscular Echovariation: A New Biomarker in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Ultrasound in Medicine and Biology*, **43**, 1153-1162. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2017.02.002>
- [37] Pille, S., *et al.* (2009) Skeletal Muscle Ultrasound: Correlation between Fibrous Tissue and Echo Intensity. *Ultrasound in Medicine & Biology*, **35**, 443-446. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2008.09.016>
- [38] Van Alfen, N. and Mah, J.K. (2018) Neuromuscular Ultrasound: A New Tool in Your Toolbox. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, **45**, 504-515. <https://doi.org/10.1017/cjn.2018.269>
- [39] Pillen, S., Boon, A. and Van Alfen, N. (2016) Muscle Ultrasound. *Handbook of Clinical Neurology*, **136**, 843-853. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53486-6.00042-9>
- [40] McComas, A.J., Galea, V. and De Bruin, H. (1993) Motor Unit Populations in Healthy and Diseased Muscles. *Physical Therapy*, **73**, 868-877. <https://doi.org/10.1093/ptj/73.12.868>
- [41] Simon, N.G., Ralph, J.W., Lomen-Hoerth, C., *et al.* (2015) Quantitative Ultrasound of Denervated Hand Muscles. *Muscle & Nerve*, **52**, 221-230. <https://doi.org/10.1002/mus.24519>
- [42] Pinto, S., Gerales, R., Vaz, N., *et al.* (2009) Changes of the Phrenic Nerve Motor Response in Amyotrophic Lateral Sclerosis: Longitudinal Study. *Clinical Neurophysiology*, **120**, 2082-2085. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2009.08.025>
- [43] Andersen, P.M., Borasio, G.D., Dengler, R., *et al.* (2007) Good Practice in the Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis: Clinical Guidelines. An Evidence-Based Review with Good Practice Points. EALSC Working Group. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*, **8**, 195-213. <https://doi.org/10.1080/17482960701262376>
- [44] Pinto, S., Pinto, A. and De Carvalho, M. (2007) Do Bulbar-Onset Amyotrophic Lateral Sclerosis Patients Have an Earlier Respiratory Involvement than Spinal-Onset Amyotrophic Lateral Sclerosis Patients? *Europa Medicophysica*, **43**, 505-509.
- [45] Spiliopoulos, K.C., Lykouras, D., Veltsista, D., *et al.* (2023) The Utility of Diaphragm Ultrasound Thickening Indices for Assessing Respiratory Decompensation in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Muscle & Nerve*, **68**, 850-856. <https://doi.org/10.1002/mus.27980>
- [46] Guimarães-Costa, R., Similowski, T., Rivals, I., *et al.* (2019) Human Diaphragm Atrophy in Amyotrophic Lateral Sclerosis Is Not Predicted by Routine Respiratory Measures. *European Respiratory Journal*, **53**, Article ID: 1801749. <https://doi.org/10.1183/13993003.01749-2018>
- [47] Benatar, M., Zhang, L., Wang, L., *et al.* (2020) Validation of Serum Neurofilaments as Prognostic and Potential Pharmacodynamic Biomarkers for ALS. *Neurology*, **95**, e59-e69. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000009559>
- [48] Fabes, J., Matthews, L., Filippini, N., *et al.* (2017) Quantitative FLAIR MRI in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Academic Radiology*, **24**, 1187-1194. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2017.04.008>
- [49] Welton, T., Maller, J.J., Lebel, R.M., *et al.* (2019) Diffusion Kurtosis and Quantitative Susceptibility Mapping MRI Are Sensitive to Structural Abnormalities in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *NeuroImage: Clinical*, **24**, Article ID: 101953. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.101953>
- [50] Acosta-Cabronero, J., Machts, J., Schreiber, S., *et al.* (2018) Quantitative Susceptibility MRI to Detect Brain Iron in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Radiology*, **289**, 195-203. <https://doi.org/10.1148/radiol.2018180112>