

Электрофизиологические методы оценки количества двигательных единиц

А.Ф. Муртазина, А.И. Белякова-Бодина, А.Г. Брутян

ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр
им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, Москва, Россия

Различные неврологические заболевания, при которых страдают мотонейроны или их аксоны, приводят к снижению количества функционирующих двигательных единиц (ДЕ). Подсчет количества сохранных ДЕ имеет значение в оценке прогрессирования патологического процесса, связанного с гибелью мотонейронов. Количественная оценка ДЕ, как правило, невозможна методами рутинной электромиографии. Поэтому на протяжении последних десятилетий ведется поиск электрофизиологических методов оценки количества ДЕ, которые на сегодняшний день объединяются под общим названием MUNE (Motor Unit Number Estimation). Первая публикация MUNE датирована 1971 г. С тех пор появились многообещающие, более точные и менее трудоемкие модификации, предложены новые способы подсчета ДЕ. В последние годы мы наблюдаем возрастающий интерес к MUNE в связи с поиском новых методов лечения болезни двигательного нейрона, определения их эффективности и динамического контроля течения заболевания. Сегодня MUNE рассматривается как потенциальный биомаркер при проведении клинических испытаний новых способов лечения болезни двигательного нейрона. В обзоре изложены доступные методики MUNE, приведены их сравнительные характеристики, преимущества и недостатки каждого из них, обсуждается опыт и перспективы их применения.

Ключевые слова: двигательные единицы, электромиография, MUNE, болезнь двигательного нейрона.

Для цитирования: Муртазина А.Ф., Белякова-Бодина А.И., Брутян А.Г. Электрофизиологические методы оценки количества двигательных единиц. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2017; 11(2): 55–65.

DOI: 10.18454/ACEN.2017.2.8

Electrophysiological methods for estimation of the number of motor units

Aysylu F. Murtazina, Aleksandra I. Belyakova-Bodina, Amayak G. Brutyan

Federal Medical and Biophysical Center n.a. A.I. Burnazyan of the Federal Medical
and Biological Agency of the Russian Federation, Moscow, Russia

Various neurological diseases involving motor neurons or their axons lead to decrease in the number of functioning motor units (MU). Counting the number of intact MUs plays significant role in assessing the progression of the pathological process associated with motor neuron death. Quantitative estimation of MUs using routine electromyography methods is usually impossible. Therefore, electrophysiological methods for estimation of the number of MUs, currently known under the common name MUNE (motor unit number estimation), are being discovered over the past decades. The first publication on MUNE was issued in 1971. Since that time, promising, more accurate, and less time-consuming modifications have been developed, and new MU counting methods have been proposed. In recent years, we can see increasing interest in MUNE in connection with the search for new treatments for motor neuron disease, assessment of their effectiveness, and dynamic control of the disease. Today, MUNE is considered as a potential biomarker in clinical trials of new treatments for motor neuron disease. This review presents the available MUNE techniques, describes their comparative characteristics, advantages and disadvantages of each method, and discusses the experience and prospects of their application.

Keywords: motor units, electromyography, MUNE, motor neuron disease.

For citation: Murtazina A.F., Belyakova-Bodina A.I., Brutyan A.G. [Electrophysiological methods for estimation of the number of motor units]. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2017; 11(2): 55–65. (In Russ.)

DOI: 10.18454/ACEN.2017.2.8

Введение

Двигательная единица (ДЕ) является основным морфо-функциональным элементом нервно-мышечного аппарата и состоит из мотонейрона и всех иннервируемых им мышечных волокон. Различные неврологические заболева-

ния, при которых страдают мотонейроны или их аксоны, приводят к снижению количества функционирующих ДЕ. Рутинная электромиография (ЭМГ) помогает определить факт поражения мотонейрона, но не позволяет оценить количество сохранных ДЕ. В частности, одна и та же амплитуда максимального моторного ответа (М-ответ) мо-

жет отражать различное количество ДЕ. Вскоре после поражения мотонейрона или аксонов амплитуда М-ответа снижается, однако затем в результате феномена коллатеральной реиннервации, может возрасти – при том, что количество ДЕ остается прежним. Подсчет количества сохранных ДЕ может иметь значение в дифференциальной диагностике заболеваний, однако еще более значимой представляется его роль в оценке прогрессирования патологического процесса. Количественная оценка сохранных ДЕ рассматривается сегодня как важный биомаркер в оценке эффективности новых разрабатываемых технологий лечения болезни двигательного нейрона. Поэтому на протяжении последних десятилетий ведется поиск электрофизиологических методов оценки количества ДЕ, которые на сегодняшний день объединяются под общим названием MUNE (*Motor Unit Number Estimation*). Следует отметить, что разработка методов MUNE осложняется тем, что сегодня не существует альтернативных достоверных способов определения истинного количества ДЕ. В частности, гистологические исследования периферических нервов не позволяют дифференцировать двигательные и чувствительные волокна большого диаметра [1]. Отсутствие «золотого стандарта» затрудняет оценку достоверности существующих и предлагаемых новых методов MUNE.

Каким должен быть «идеальный» метод оценки ДЕ? Известно, что существуют различные типы двигательных единиц. Малые по размеру мотонейроны имеют меньший диаметр аксонов, способны развивать слабое, но устойчивое тоническое сокращение, тогда как большие мотонейроны с их большим по диаметру аксоном, с высокой степенью миелинизации и скоростью проведения иннервируют мышечные волокна, которые могут развивать быстрое и сильное сокращение, но менее устойчивы к утомлению. Регистрируемая амплитуда потенциалов ДЕ (ПДЕ) зависит от количества иннервируемых ею мышечных волокон и расстояния до электродов. Поскольку амплитуды ответов разных ДЕ отличаются, в идеале необходимо иметь возможность измерения амплитуды каждой отдельной ДЕ, что на практике невозможно. Поэтому почти все методы MUNE основаны на измерении амплитуды относительно небольшого количества ДЕ с последующим усреднением. Вычисляется так называемая «средняя амплитуда» одной ДЕ. Количество ДЕ вычисляется путем деления амплитуды максимального М-ответа на полученную среднюю амплитуду ДЕ. Таким образом, погрешность любого метода будет в значительной степени зависеть от выборки доступных для регистрации и включенных в анализ ДЕ.

Первые шаги на пути MUNE были сделаны А. McComas. В своем обзоре [2] автор вспоминает, что мысль о возможном подсчете количества ДЕ возникла у него в 1967 г., когда он, сидя в лаборатории в качестве испытуемого, помогал докторам R. Johns и С. Brown в работе по определению порогов возбудимости моторных и сенсорных волокон одного и того же нерва. Постепенное повышение силы тока приводит вначале к появлению первого, низковольтного моторного ответа, а дальнейшее постепенное повышение интенсивности стимуляции вызывает скачкообразное увеличение амплитуды ответов (по типу феномена «все или ничего»). Это наблюдение привело А. McComas к мысли, что каждое последующее увеличение интенсивности стимула приводит к возбуждению нового аксона (соответственно новой ДЕ) с соответствующим увеличением амплитуды суммарного ответа. В последующем это предположение было подтверждено в эксперименте с

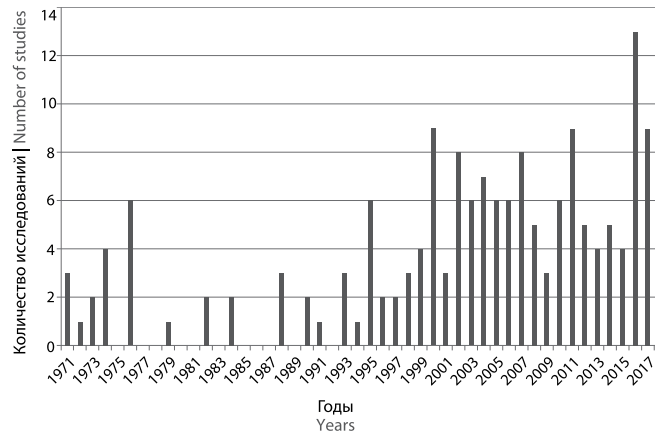


Рис. 1. Количество публикаций по MUNE по данным PubMed, начиная с 1971 г. (результаты запроса “motor unit number estimation”)

Fig. 1. The number of publications on MUNE according to PubMed since 1971 (“motor unit number estimation” query results)

помощью метода коллизии [3]. Разделив амплитуду максимального суммарного ответа на амплитуду одной ДЕ, можно получить общее количество ДЕ. Публикация в 1971 г. работы А. McComas о методе подсчета ДЕ сразу же вызвала появление большого количества работ в этой области.

Возможность компьютерной обработки данных привела к возникновению второй волны интереса к MUNE в 1980-х гг. и разработке новых методов оценки количества ДЕ, в том числе статистических. Появилось немало публикаций, описывающих применение методов MUNE при различных нозологиях [4–15]. История развития электрофизиологических методов количественной оценки ДЕ характерна тем, что периоды относительного «затишья» неоднократно сменяются всплесками публикаций (рис. 1), что обычно совпадает с предложением нового способа MUNE и исследованиями по его сравнению с предложенными ранее методиками. Тем не менее MUNE пока не нашла широкого применения в клинической практике, что обусловлено в первую очередь трудоемкостью предложенных методик. Однако в последние годы мы снова наблюдаем появление большого количества публикаций на тему оценки количества ДЕ в связи с поиском новых методов лечения, определения его эффективности и динамического контроля течения заболевания.

Краткое описание электрофизиологических методов оценки количества ДЕ

С тех пор как был разработан первый способ оценки количества двигательных единиц – MUNE, появилось множество его модификаций. Среди них можно выделить большую группу методов пошаговой стимуляции, основанных на постепенном приращении силы тока и последовательном вовлечении «новых» моторных единиц в результате возбуждения «новых» аксонов в составе исследуемого нерва. Некоторые модификации нашли широкое применение в исследовательской практике, остальные используются реже в связи с высокой вариабельностью показателей или трудоемкостью выполнения методики.

Метод пошаговой стимуляции (incremental stimulation) первоначально был предложен А. McComas с соавт. в 1971 г. [16]. В основе метода – стимуляционная элек-

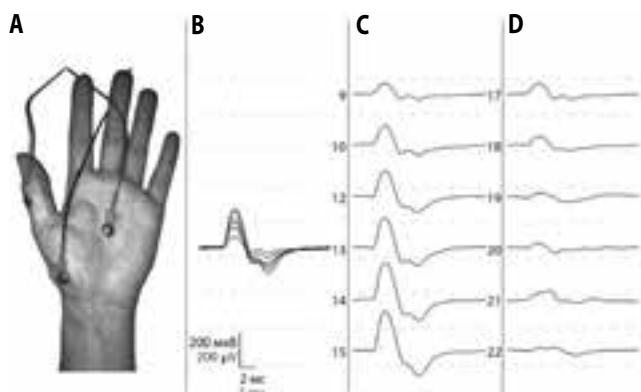


Рис. 2. Метод пошаговой стимуляции по McComas

A – расположение электродов при записи моторного ответа с *m. abductor pollicis brevis* (АРВ). Активный электрод находится в проекции двигательной точки АРВ, референтный – на фаланге большого пальца, заземляющий – на ладони.

B – стимуляция срединного нерва. При постепенном увеличении силы тока скачкообразно возрастает амплитуда ответа, называемая инкрементом, соответствует включению новой ДЕ. Отображены 6 инкрементов.

C – те же ответы, отображенные по отдельности.

D – форма отдельных потенциалов ДЕ, полученная путем программного вычитания из каждого моторного ответа предыдущего, полученного на более низкой интенсивности стимуляции

Fig. 2. McComas incremental stimulation method

A – location of electrodes when recording motor response from the *m. abductor pollicis brevis* (APB). The active electrode is located in the projection of the motor point of the APB, the reference – on the phalanx of the thumb, the ground – on the palm.

B – median nerve stimulation. Gradual increase in current results in abrupt increase in response amplitude, so called increment, which corresponds to recruitment of a new MU. Six increments are shown.

C – the same responses are shown separately.

D – the shape of individual MU potentials resulting from software-assisted subtraction of the previous motor response obtained with lower stimulation intensity from each successive motor response

тронеиомиография. Регистрирующие электроды располагаются в проекции исследуемой мышцы так же, как и при исследовании проведения по моторным волокнам нервов (рис. 2). Стимуляция нерва осуществляется в дистальной точке током минимальной силы. При постепенном увеличении силы тока при определенном пороговом значении возникает моторный ответ минимальной амплитуды. При дальнейшем повышении силы тока форма ответа изменяется, и амплитуда меняется скачкообразно. Каждое такое повышение амплитуды называется инкрементом и объясняется добавлением новой ДЕ, так как порог возбуждения аксонов различных мотонейронов отличается. Таким образом получают 8–10 инкрементов и высчитывают их среднюю амплитуду, которая условно принимается за амплитуду ответа одной ДЕ. Количество ДЕ вычисляется путем деления максимальной амплитуды моторного ответа на полученную амплитуду одной ДЕ.

Оригинальной методике пошаговой стимуляции посвящено большое количество публикаций [16–22]. В целом этот метод показал высокую воспроизводимость показателей как у здоровых испытуемых, так и у пациентов с поражением мотонейронов. При этом для проведения исследования не требуется дополнительных программ, время исследования одной мышцы занимает около 10–15 мин. Вместе с тем были обнаружены недостатки метода. Первоначальный вариант пошагового исследования не исключает возможности одновременной стиму-

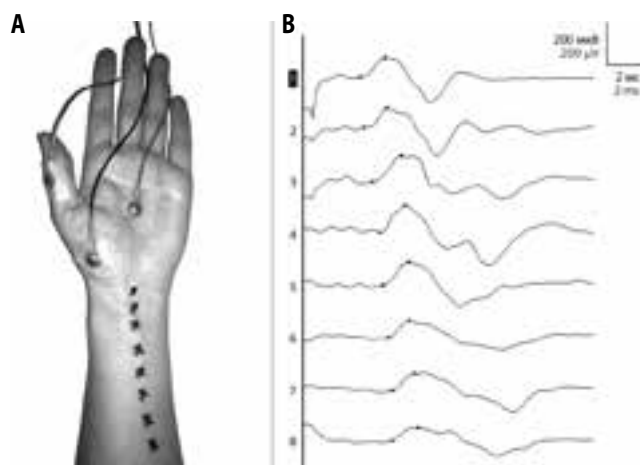


Рис. 3. Метод MPS

A – точки стимуляции срединного нерва при проведении исследования по методу MPS.

B – при стимуляции срединного нерва в каждой точке получено по одному моторному ответу по типу феномена «все или ничего» (первый низкоамплитудный моторный ответ при постепенном увеличении интенсивности стимула). Обращает внимание увеличение латентности ответов с увеличением расстояния от стимулирующего до регистрирующего электрода

Fig. 3. MPS method

A – the point of median nerve stimulation in the MPS study.

B – median nerve stimulation produced one “all-or-none” motor response at each point (first low-amplitude motor response with gradually increasing stimulus intensity). It is noteworthy, that response latency increases with increase in the distance between stimulating and recording electrodes

ляции аксонов двух и более ДЕ с примерно одинаковым порогом возбуждения. В англо-язычной литературе этот феномен называется альтернативой. Для решения этой проблемы были предложены методы, рассмотренные ниже.

Стимуляции множества точек (multiple-point stimulation, MPS) – метод, предполагающий стимуляцию нерва в нескольких точках (рис. 3). Предложен впервые Н.С. Milner-Brown и W.F. Brown в 1976 г. [23]. В своих работах авторы показали, что только первые (один или два) инкременты амплитуды моторного ответа действительно соответствуют добавлению одной новой ДЕ. При последующем увеличении интенсивности стимуляции наблюдается феномен альтернативы, а именно, одновременное или попеременное включение нескольких ДЕ вследствие примерно одинакового порога возбуждения их аксонов, что приводит к ошибочному занижению показателей MUNE. Поэтому было предложено оценивать лишь первый ответ, усредненный при одной и той же силе тока. Стимуляция нерва в нескольких точках позволяет набрать достаточное количество ответов для анализа, обычно в количестве 8–10. При этом рассчитывается средняя амплитуда ответа ДЕ и высчитывается значение MUNE путем деления значения амплитуды моторного ответа, полученного при супрамаксимальной стимуляции нерва, на среднюю амплитуду одной ДЕ. Метод MPS в многочисленных исследованиях показал высокую воспроизводимость [10, 23–30]. Методика выполнима на любом электромиографе, при определенном опыте специалиста исследование одной мышцы занимает около 15–20 мин. Метод оказался более точным в сравнении с первоначальным по А. McComas, но несколько более трудоемким.

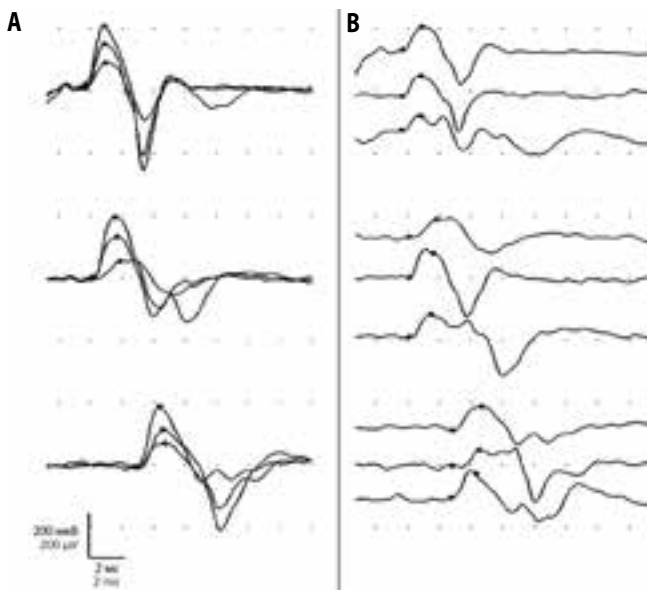


Рис. 4. Адаптированный метод MPS
А – моторные ответы, полученные с АРВ при пошаговой стимуляции срединного нерва в трех точках. При стимуляции в каждой точке получено по три инкремента, что соответствует 3-м ДЕ, всего 9 ДЕ. Для вычисления средней амплитуды ответа одной ДЕ суммируются амплитуды полученных максимальных ответов в каждой точке с последующим делением на 9.
В – форма отдельных потенциалов ДЕ, полученная путем программного вычитания из 2-го и 3-го ответов предыдущего. Выполняется отдельно для каждой точки стимуляции

Fig. 4. Adapted MPS method
А – motor responses obtained from APB during incremental median nerve stimulation at three points. Stimulation at each point produced three increments, which corresponds to 3 MUs, a total of 9 MUs were produced. The average response amplitude of one MU was calculated by summing up the amplitudes of maximal response at each point, followed by dividing the result by 9.
В – the shape of individual MU potentials, obtained by software-assisted subtraction of previous response from the 2nd and 3rd one. It is performed separately for each stimulation point

Адаптированный метод MPS (A-MPS) предложен F. Wang и P.J. Delwaide в 1995 г. [27]. Этот метод вычисления количества ДЕ представляет собой сочетание двух описанных выше методов и довольно часто применяется в настоящее время в различных клинических исследованиях [28–30]. Техника заключается в пошаговой стимуляции нерва в трех точках с получением в каждой из них не одного, как при стандартном MPS, а трех инкрементов (рис. 4). Это позволяет сократить время исследования за счет уменьшения количества точек стимуляции нерва. Последующие расчеты средней амплитуды одной ДЕ и количества ДЕ не отличаются от предыдущих методов. В исследованиях динамики течения бокового амиотрофического склероза (БАС) с применением описываемой методики показана возможность довольно четкого отслеживания утраты ДЕ (около 9% в месяц) [30]. Применение метода MPS в практике ограничено возможностью исследования только дистальных мышц конечностей. При исследовании проксимальной мускулатуры возникают затруднения, связанные с малым количеством доступных точек для стимуляции коротких нервов.

Метод STA MUNE (spike-triggered averaging) позволяет исследовать не только дистальные, но и проксимальные мышцы конечностей. Был предложен W.F. Brown с соавт. в 1988 г. [31]. Метод заключается в одновременной записи потенциалов двигательных единиц внутримышечным

и накожным способами, в связи с чем возникает потребность в особом программном обеспечении, позволяющем осуществлять двухканальную запись с концентрического игольчатого и поверхностных электродов. Потенциалы ДЕ в игольчатой ЭМГ (триггер) позволяют идентифицировать отдельные потенциалы ДЕ в поверхностной ЭМГ с последующим их усреднением. В отличие от вышеперечисленных методик ответы для анализа набираются при активном легком сокращении мышцы, а не стимуляцией нерва электрическим током. Подсчет ДЕ осуществляется путем деления амплитуды моторного ответа, полученного при супрамаксимальной стимуляции нерва, на среднюю амплитуду набранных потенциалов ДЕ. Распространение метода ограничено в связи с его инвазивностью и необходимостью специального программного обеспечения. К тому же метод STA подразумевает исследование только малых мотонейронов, так как набор потенциалов ДЕ может осуществляться лишь при легком мышечном сокращении. С целью увеличения диапазона исследуемых спинальных мотонейронов метод в последующем был модифицирован.

Метод STA MUNE с декомпозицией (DE-STA) [32, 33] основан на выделении потенциалов ДЕ из интерференционной кривой, записанной при разной силе сокращения мышцы. Выделение потенциалов ДЕ из интерференционного паттерна (декомпозиция) требует наличия специального программного обеспечения. Однако запись при разной силе сокращения мышцы позволяет включить в анализ потенциалы ДЕ не только малых, но и больших мотонейронов. Также этот метод требует меньших временных затрат (как правило, не более 10–15 мин).

Статистический метод оценки количества ДЕ (STAT MUNE), разработанный J.R. Daube в 1988 г. [4; 34], относится к методам пошагового исследования. STAT MUNE основан на предположении, что вариабельность величины моторного ответа при одной и той же интенсивности стимуляции отражает неодинаковое количество ответивших аксонов и соответственно ДЕ. Сложный статистический алгоритм основан на предположении, что по мере увеличения интенсивности электрической стимуляции включение новых ДЕ и увеличение величины суммарного ответа описывается распределением Пуассона. Метод позволяет учесть влияние феномена альтернации на показатели MUNE. В начале исследования выстраивается кривая зависимости амплитуды моторного ответа от интенсивности стимула, которая в норме соответствует распределению Пуассона (рис. 5). Затем выбираются несколько «окон» с наибольшими «скачками» амплитуды при возрастании тока, которые предположительно соответствуют включению одной или нескольких ДЕ, в пределах каждого «окна» нерв стимулируется многократно током одной и той же интенсивности. Таким образом, в анализ включаются как малые, так и большие ДЕ, что является несомненным преимуществом STAT MUNE в сравнении с остальными пошаговыми методами оценки количества ДЕ. Однако это преимущество сопровождается значительными недостатками: требуется наличие специальной довольно сложной программы статистической обработки полученных данных, а многократная электрическая стимуляция дискомфорта для пациента.

Метод оценки количества двигательных единиц, основанный на вычислении параметров F-волны (**F-wave MUNE**) был разработан в качестве альтернативного метода в 1994 г. D.W. Stashuk с соавт. [35]. Методика F-волны, одна из

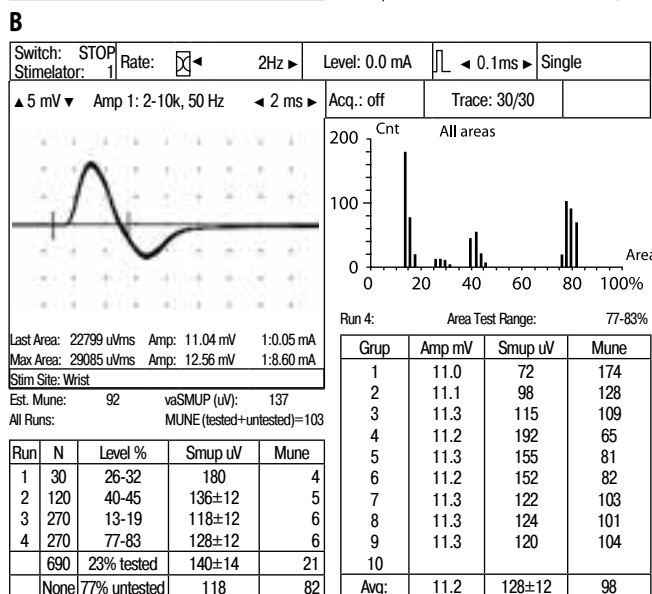
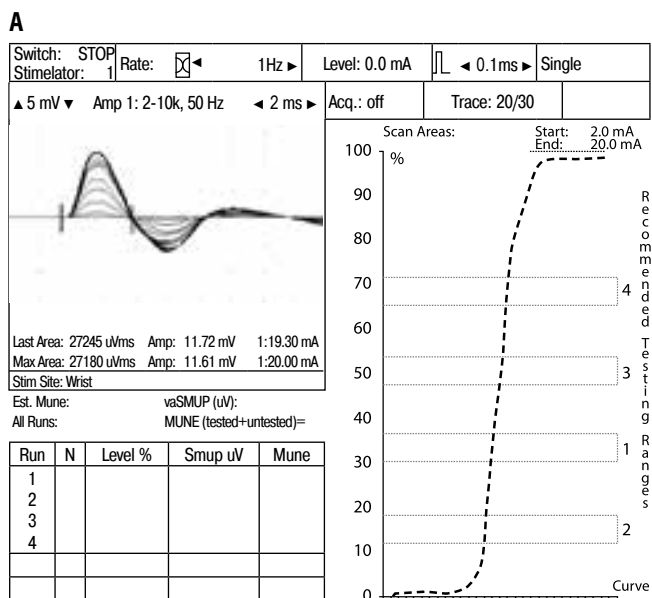


Рис. 5. Метод STAT MUNE

А – кривая зависимости амплитуды моторного ответа от интенсивности стимула, которая в норме соответствует распределению Пуассона. На основе кривой выбираются несколько «окон» с наибольшими скачками амплитуд ответов при постепенном повышении интенсивности стимуляции.

В – заключительное окно и результаты статистической обработки полученных данных в программе STAT MUNE после тестирования в выбранных «окнах»

Fig. 5. STAT MUNE method

A – the plot of the motor response amplitude as a function of stimulus intensity, which normally corresponds to Poisson distribution. The curve is used to select several “windows” with the highest response amplitude step, when gradually increasing stimulation intensity.

B – the final window and the results of statistical data processing in the STAT MUNE program after testing in selected “windows”

часто применяемых в рутинной практике, заключается в супрамаксимальной стимуляции нерва с регистрацией поздних ответов, отражающих результат ретроградного распространения потенциала действия по моторному волокну и возвратного возбуждения одного или нескольких мотонейронов спинного мозга. Предполагается, что суб-

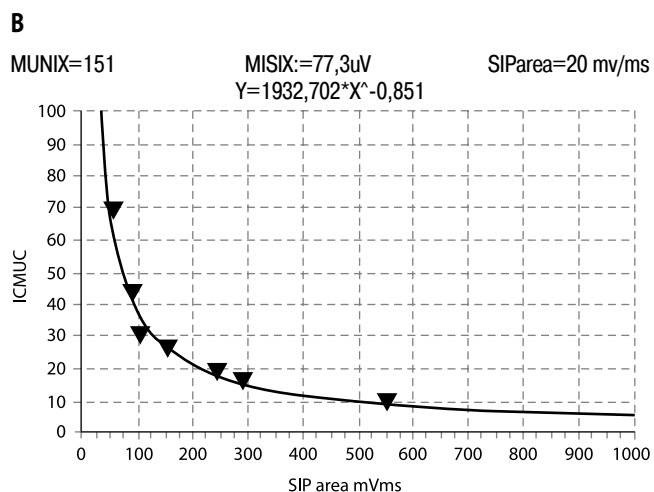
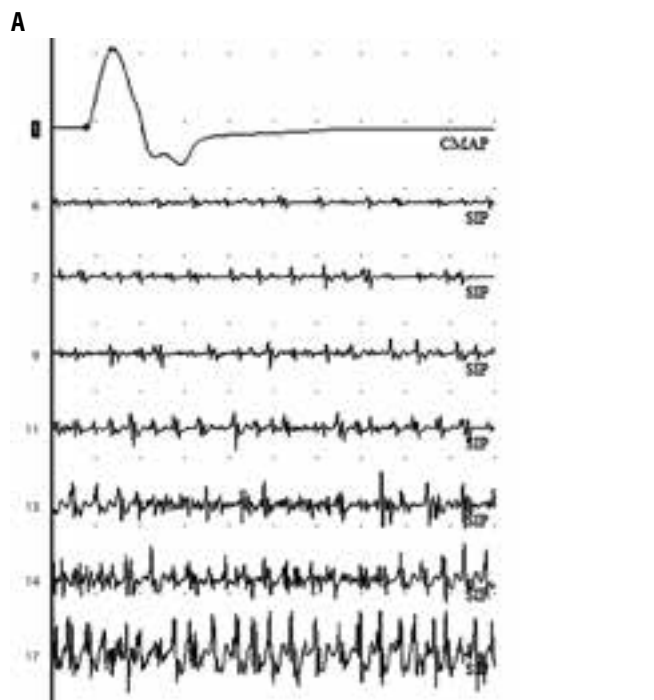


Рис. 6. Метод MUNIX

А – на первой трассе представлен максимальный М-ответ, полученный с АРВ при стимуляции срединного нерва. На нижних семи трассах показаны записи интерференционного паттерна ЭМГ, зарегистрированные теми же кожными электродами на разной силе произвольного сокращения.

В – регрессионная кривая, экстраполированная до минимального значения, при котором согласно «идеальной модели» интерференционный паттерн теоретически представляет собой последовательность потенциалов работающих, но не перекрывающихся друг друга ДЕ. В данном примере индекс MUNIX равен 151. Вычислялся также показатель MUSIX (=77uV), полученный делением М-ответа на индекс MUNIX. Данный параметр может косвенно отражать среднюю амплитуду потенциала ДЕ

Fig. 6. MUNIX methods

A – the first line shows the maximum M-response obtained from APB with median nerve stimulation. The lower seven lines show the EMG interference pattern recorded with the same cutaneous electrodes at different voluntary contraction force.

B – the regression curve extrapolated to a minimum value, when, according to the “ideal model”, theoretical interference pattern is the sequence of potentials of the working, but not overlapping MUs. In this example, MUNIX index is 151. MUSIX index was also calculated (=77uV) by dividing the M-response by MUNIX index. This parameter can indirectly reflect the average amplitude of MU potential

максимальная стимуляция приводит к возвратному возбуждению обычно одного мотонейрона. Последнее и легко в основу метода F-wave MUNE. Для оценки ДЕ нерв стимулируется многократно (до 300 раз). Из всей выборки F-волн отбираются идентичные друг другу, предположительно представляющие собой ответ одной ДЕ. Далее вычисляется средняя амплитуда одной ДЕ и количество двигательных единиц обычным для остальных методов образом.

MUNIX (motor unit number estimation index) – индекс оценки количества двигательных единиц разработан в 2004 г. D.S. Nandedkar с соавт. [36, 37]. Это один из самых молодых, но быстро набирающий популярность и активно применяемый метод количественной оценки ДЕ в клинических испытаниях [38–41], что обусловлено легкостью выполнения методики и минимальным дискомфортом для пациента, сочетающимся с высокими показателями воспроизводимости [42–44]. Вначале выполняется регистрация максимального М-ответа в проекции двигательной точки мышцы. Затем теми же накожными электродами выполняется регистрация интерференционного паттерна ЭМГ на разной силе произвольного сокращения. Выбираются от 6 до 10 эпох (длительностью 300–1000 мс) в диапазоне от минимального до максимального сокращения. Далее выстраивается регрессионная кривая (рис. 6) по показателям площади и мощности моторного ответа и зарегистрированного интерференционного паттерна при разной силе изометрического сокращения. По данным регрессии выполняется экстраполяция до некоторого выбранного минимального значения, при котором согласно «идеальной модели» интерференционная кривая теоретически представляет собой последовательность потенциалов работающих, но не перекрывающих друг друга двигательных единиц. Путем деления амплитуды максимального М-ответа на индекс MUNIX вычисляется другой показатель, который называют MUSIX. Данный параметр может косвенно отражать среднюю амплитуду потенциалов ДЕ. Таким образом, в случае поражения мотонейронов и последующей коллатеральной реиннервации мы можем ожидать снижения индекса MUNIX с одновременным увеличением амплитуды отдельных ДЕ, что должно отражаться на увеличении параметра MUSIX. Несмотря на кажущуюся сложность, алгоритм индекса не требует специального программного обеспечения, возможно построение формул и вычисление в программе Excel. С помощью данного метода возможна оценка количества ДЕ в любой мышце, с которой можно получить максимальный моторный ответ при стимуляции иннервирующего ее нерва. Показатель MUNIX является не абсолютной оценкой количества ДЕ, а индексом, который пропорционален количеству сохраненных ДЕ.

В этом разделе мы представили лишь наиболее известные электрофизиологические методы оценки количества ДЕ. В настоящее время продолжается поиск новых способов и методов такой оценки. В частности, к ним относится метод СМАР SCAN, представленный в 2016 г. Н. Vostock [45]. Недавно опубликованы результаты исследования с применением этого метода при БАС [46], согласно которым чувствительность метода СМАР SCAN превосходит чувствительность методов MPS и MUNIX. Необходимы последующие исследования технологии СМАР SCAN, основным ограничением широкого распространения которой может явиться необходимость установки специально разработанной программы анализа количества ДЕ.

Опыт применения MUNE в клинической практике

Одной из первых областей применения MUNE явилась проблема старения. Чем объясняется снижение мышечной силы? Только лишь атрофическими процессами, снижением мышечной массы? Кроме того, поскольку многие заболевания нервной системы дебютируют в определенном возрасте, необходимо было иметь референтные значения для каждой возрастной группы. Исследования показали, что, по данным MUNE, изменения возникают не только в мышцах, но снижается также и количество функционирующих двигательных единиц; при этом наиболее драматическое снижение происходит после 60 лет [31, 47–50]. Значительно страдают большие ДЕ с быстропроводящими аксонами, что может объяснить также снижение скоростей проведения с возрастом [51].

На сегодня имеется большое количество публикаций о применении MUNE при различных неврологических заболеваниях, в том числе не связанных с поражением мотонейронов спинного мозга. Однако наибольшее количество работ посвящено применению MUNE у пациентов с БАС [52–59], что неудивительно, поскольку БАС является лучшей моделью для исследования гибели мотонейронов. Показана высокая степень корреляции между клиническими проявлениями поражения мотонейронов и изменением MUNE в развернутых стадиях заболевания. При этом на ранних этапах заболевания методы MUNE пока не показывают достаточную чувствительность, чтобы рассматриваться в качестве дополнительного критерия диагностики БАС.

Предпринимаются различные попытки доклинической диагностики БАС, в том числе с применением электрофизиологических методов [61]. Ранее с этой целью исследованы различные параметры количественной игольчатой ЭМГ, джиттера [62–64]. В 2002 г. А. Aggarwal и G. Nicholson обнаружили доклинические изменения показателей STAT MUNE у носителей мутации в гене *SOD1* [64]. В 2016 г. опубликована работа С. Neuwirth с соавт. об изменении показателя MUNIX в клинически не пораженных мышцах у пациентов с БАС за 12 мес до появления симптомов их поражения [65]. Результаты этих исследований в будущем могут быть применены при разработке превентивных мероприятий.

Наибольший интерес сегодня представляют методы оценки количества ДЕ в динамике при проведении клинических испытаний препаратов для лечения БАС. Подсчет количества ДЕ является одним из важных показателей прогрессирования заболевания, поэтому методы, позволяющие количественно оценить динамику гибели ДЕ, привлекают внимание исследователей по всему миру. Еще 20 лет назад К. Felice [9] опубликовал работу по сравнительному анализу клинических и электрофизиологических показателей у пациентов с БАС в динамике и показал, что MUNE (а именно MPS MUNE) является чувствительным методом оценки прогрессирования заболевания. Сравнительные исследования демонстрируют в целом довольно близкие значения воспроизводимости данных, полученных разными методиками MUNE [1], поэтому основными критериями выбора метода для применения в практике являются легкость, быстрота выполнения и переносимость исследования пациентом. В настоящее время наиболее подходящим «кандидатом» для указанной цели представляется метод MUNIX, чем объясняется большое количество исследований MUNIX при БАС в последние годы [39, 42, 43, 66–71].

Можно ожидать снижения показателей MUNE при поражении мотонейронов любой этиологии. Работ по количественной оценке ДЕ при спинальных мышечных атрофиях, полиомиелите, ишемических поражениях спинного мозга значительно меньше, чем при БАС. В рамках спинальной мышечной атрофии представляет интерес определение количества ДЕ у детей [72–74]. Отмечено, что MUNE хорошо переносится детьми и дает больше информации о состоянии нервно-мышечного аппарата в сравнении с другими электрофизиологическими методами. Несмотря на более выраженное клиническое поражение проксимальной мускулатуры, показатели MUNE снижаются и в дистальных мышцах конечностей [72]. У младенцев изменения MUNE не были зафиксированы до появления клинических симптомов, однако замечено резкое снижение показателей более чем на 90% в течение 1–2 мес от дебюта заболевания. Отмечается более выраженное изменение количества ДЕ при СМА 1 типа и менее выраженное при СМА 2 и 3 типов. Исследование MUNE при спинально-бульбарной мышечной атрофии [75, 76] показало вполне ожидаемые изменения: показатели MUNE меняются в соответствии с клиническими проявлениями и могут быть обнаружены до снижения амплитуды моторного ответа, в связи с чем высказано предположение о возможном применении MUNE в оценке течения заболевания еще в начальной его стадии.

Методы количественной оценки ДЕ находят применение не только при заболеваниях, связанных с поражением мотонейронов. Существуют публикации о применении MUNE при наследственных [77] и аутоиммунных полинейропатиях [78, 79]. При этих заболеваниях изменение показателей MUNE, безусловно, не связано с поражением тел нейронов, а может лишь отражать степень поражения аксонов различной этиологии. В частности, наблюдение за динамикой восстановления при острой моторной аксональной нейропатии показало, что на раннем этапе увеличивается амплитуда дистального М-ответа, тогда как индекс MUNE начинает увеличиваться гораздо позже, что, по мнению авторов, подтверждает коллатеральную иннервацию как ранний механизм восстановления с регенерацией нерва на поздних этапах [80]. В ходе исследования пациентов с болезнью Шарко–Мари–Тута авторы обратили внимание на снижение количества ДЕ, по данным MUNE, у пациентов с типом 1А, что свидетельствует, по их мнению, о наличии значительного аксонального поражения у этих пациентов [81–83]. В проведенном у пациентов с диабетической нейропатией исследовании MUNE также обнаружено снижение количества ДЕ, однако ценность исследования этого показателя в динамике пока под вопросом [84].

В ряде работ при синдроме карпального канала [14, 18, 85, 86] показано снижение показателя MUNE, в одной из них проведена параллель между данными электрофизиологической оценки и ультразвукового исследования [87].

Список литературы

1. Gooch C.L., Doherty T.J., Chan K.M. et al. Motor unit number estimation: a technology and literature review. *Muscle & Nerve*. 2014; 50(6): 884–93. PMID: 25186553 DOI: 10.1002/mus.24442.
2. McComas A.J. Motor unit estimation: anxieties and achievements. *Muscle & Nerve*. 1995; 18(4): 369–79. DOI:10.1002/mus.880180402. PMID: 7715621.
3. Aoyagi Y., Strohschein F.J., Ming Chan K. Use of the collision technique to improve the accuracy of motor unit number estimation. *Clinical Neurophysi-*

В свое время на основе модели на животных была выдвинута гипотеза о вероятном нейрогенном вкладе в клинику мышечной дистрофии Дюшенна, и первые исследования с применением инкрементального MUNE, казалось, подтвердили эту гипотезу, показав снижение количества ДЕ. Однако последующее тщательно проведенное исследование [20] показало, что вывод ошибочен, поскольку базировался на недостатках выбранных критериев отбора ДЕ, которые не учитывали низкоамплитудные ПДЕ; результаты проведенного анализа проблемы подтвердили, таким образом, первично-мышечный характер поражения.

Исследование у пациентов с предполагаемой полинейропатией и миопатией критических состояний показало, что снижение амплитуды М-ответа сопровождается снижением средней амплитуды ПДЕ без значимого снижения показателя MUNE [88], что говорит в пользу преимущественно миогенного характера поражения у таких пациентов.

У некоторых пациентов с церебральным инсультом, по данным ЭМГ, обнаруживаются признаки денервации, что может указывать на сопутствующее вовлечение также нижнего мотонейрона. В работах с использованием MUNE показано, что у таких пациентов снижается количество функционирующих ДЕ [15, 89]. По мнению некоторых авторов, снижение ДЕ у больных с церебральным инсультом может быть результатом транссинаптической дегенерации спинального мотонейрона.

Заключение

С момента первой публикации А. McComas в 1971 г. предложенной простой, на первый взгляд, алгоритм количественной оценки ДЕ, пройден долгий путь. Методов MUNE стало намного больше, однако поиски «Святого Грааля», как писал еще в 2007 г. J.R. Daube [90], продолжаются, совершенствуются старые и предлагаются новые методики. К настоящему времени накоплен большой опыт исследования MUNE при различных неврологических заболеваниях. Области применения метода расширяются, появляются новые данные о возможном вторичном вовлечении нижнего мотонейрона в патологический процесс при поражениях центральной нервной системы. За последние годы появились новые многообещающие, более точные и, что немаловажно, менее трудоемкие способы подсчета ДЕ, что совпало по времени с формированием запроса на биомаркеры прогрессирования болезни двигательного нейрона для оценки эффективности новых терапевтических технологий. Вероятно, мы очень близко подошли к моменту, когда “MUNE comes of age” [91], и в ближайшее время нас ожидает значительный рост количества исследований с применением технологии MUNE.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare there is no conflict of interest.*

References

1. Gooch C.L., Doherty T.J., Chan K.M. et al. Motor unit number estimation: a technology and literature review. *Muscle & Nerve*. 2014; 50(6): 884–93. PMID: 25186553 DOI: 10.1002/mus.24442.
2. McComas A.J. Motor unit estimation: anxieties and achievements. *Muscle & Nerve*. 1995; 18(4):369-79. DOI:10.1002/mus.880180402. PMID: 7715621.
3. Aoyagi Y., Strohschein F.J., Ming Chan K. Use of the collision technique to improve the accuracy of motor unit number estimation. *Clinical Neurophysi-*

- ology. 2000; 111(7): 1315–9. DOI:10.1016/S1388-2457(00)00318-7. PMID: 10880808.
4. Daube J.R. Statistical estimates of number of motor units in thenar and foot muscles in patients with amyotrophic lateral sclerosis or the residue of poliomyelitis. *Muscle & Nerve*. 1988; 11(9): 957–8.
5. Yang J.F., Stein R.B., Jhamandas J., Gordon T. Motor unit numbers and contractile properties after spinal cord injury. *Annals of Neurology*. 1990; 28(4): 496–502. DOI:10.1002/ana.410280405. PMID: 2252362.
6. Bromberg M. Motor unit estimation: reproducibility of the spike-triggered averaging technique in normal and ALS subjects. *Muscle & Nerve* 1993; 16(5): 466–71. DOI:10.1002/mus.880160506. PMID: 8515754.
7. Felice K.J. Thenar motor unit number estimates using the multiple point stimulation technique: reproducibility studies in ALS patients and normal subjects. *Muscle & Nerve*. 1995; 18(12): 1412–6. DOI:10.1002/mus.880181211. PMID: 7477064.
8. Bromberg M.B., Larson W.L. Relationships between motor-unit number estimates and isometric strength in distal muscles in ALS/MND. *J Neurol Sci* 1996; 139(suppl): 38–42. PMID: 8899656.
9. Felice K. A longitudinal study comparing thenar motor unit number estimates to other quantitative tests in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle & Nerve*. 1997; 20: 179–85. DOI: 10.1002/(SICI)1097-4598(199702)20:2<179::AID-MUS7>3.0.CO;2-9 PMID: 9040656.
10. 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* 1998; 21: 756–761. DOI: 10.1002/(SICI)1097-4598(199806)21:6<756::AID-MUS7>3.0.CO;2-6. PMID: 9585329.
11. Wang F.C., Delwaide P.J. Number and relative size of thenar motor units in ALS patients: application of the adapted multiple point stimulation method. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1998; 109(1): 36–43. DOI: 10.1016/S0924-980X(97)00071-4. PMID: 11003062.
12. Armon C, Brandstater M.E. Motor unit number estimate-based rates of progression of ALS predict patient survival. *Muscle & Nerve* 1999; 22: 1571–1575. DOI: 10.1002/(SICI)1097-4598(199911)22:11<1571::AID-MUS13>3.0.CO;2-0. PMID: 10514236.
13. Kuwabara S., Mizobuchi K., Ogawara K., Hattori T. Dissociated small hand muscle involvement in amyotrophic lateral sclerosis detected by motor unit number estimates. *Muscle & Nerve* 1999; 22: 870–873. DOI: 10.1002/(SICI)1097-4598(199907)22:7<870::AID-MUS9>3.0.CO;2-O PMID: 10398204.
14. Cuturic M., Palliyath S. Motor unit number estimate (MUNE) testing in male patients with mild to moderate carpal tunnel syndrome. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 2000; 40:67–72. PMID: 10746180.
15. Hara Y., Akaboshi K., Masakado Y., Chino N. Physiologic decrease of single thenar motor units in the F-response in stroke patients. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2000; 81:418–423. DOI:10.1053/mr.2000.3872. PMID: 10768529.
16. McComas A.J., Fawcett P.R., Campbell M.J., Sica R.E. Electrophysiological estimation of the number of motor units within a human muscle. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 1971; 34(2):121–31. DOI: 10.1136/jnnp.34.2.121. PMID: 5571599.
17. Brown W.F. A method for estimating the number of motor units in thenar muscles and the changes in motor unit count with aging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1972; 35(6): 845–52. PMID: 4647858.
18. Brown W.F. Thenar motor unit count estimates in the carpal tunnel syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1973; 36(2): 194–8. PMID: 4708453.
19. Ballantyne J.P., Hansen S. A new method for the estimation of the number of motor units in a muscle. I. Control subjects and patients with myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1974; 37(8): 907–15. PMID: 4425377.
20. Panayiotopoulos C.P., Scarpalezos S., Papapetropoulos T. Electrophysiological estimation of motor units in Duchenne muscular dystrophy. *J Neurol Sci*. 1974; 23(1): 89–98. DOI: 10.1016/0022-510X(74)90145-2 PMID: 4851827
21. Sica R.E., McComas A.J., Upton A.R., Longmire D. Motor unit estimations in small muscles of the hand. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1974; 37: 55–67. PMID: 4360400.
22. Brown W.F., Milner-Brown H.S. Some electrical properties of motor units and their effects on the methods of estimating motor unit numbers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1976; 39: 249–257. PMID: 180255.
23. Milner-Brown H.S., Brown W.F. New methods of estimating the number of motor units in a muscle. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1976; 39(3): 258–65. PMID: 932740.
24. Kadrie H.A., Yates S.K., Milner-Brown H.S., Brown W.F. Multiple point electrical stimulation of ulnar and median nerves. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1976; 39(10): 973–85. PMID: 1003242.
25. Carleton S.A., Brown W.F. Changes in motor unit populations in motor neuron disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1979; 42: 42–51. PMID: 216781.
26. Lomen-Hoerth C., Olney R.K. Comparison of multiple point and statistical motor unit number estimation. *Muscle & Nerve*. 2000; 23(10): 1525–33. DOI: 10.1002/1097-4598(200010)23:10<1525::AID-MUS8>3.0.CO;2-E. PMID: 11003787.
27. Wang F.C., Delwaide P.J. Number and relative size of thenar motor units estimated by an adapted multiple point stimulation method. *Muscle & Nerve*. 1995; 18(9): 969–79. DOI: 10.1002/mus.880180908. PMID: 7643877.
28. Wang F.C., Bouquiaux O., De Pasqua V., Delwaide P.J. Changes in motor unit numbers in patients with ALS: a longitudinal study using the adapted multiple
- ology. 2000; 111(7): 1315–9. DOI:10.1016/S1388-2457(00)00318-7. PMID: 10880808.
4. Daube J.R. Statistical estimates of number of motor units in thenar and foot muscles in patients with amyotrophic lateral sclerosis or the residue of poliomyelitis. *Muscle & Nerve*. 1988; 11(9): 957–8.
5. Yang J.F., Stein R.B., Jhamandas J., Gordon T. Motor unit numbers and contractile properties after spinal cord injury. *Annals of Neurology*. 1990; 28(4): 496–502. DOI:10.1002/ana.410280405. PMID: 2252362.
6. Bromberg M. Motor unit estimation: reproducibility of the spike-triggered averaging technique in normal and ALS subjects. *Muscle & Nerve* 1993; 16(5): 466–71. DOI:10.1002/mus.880160506. PMID: 8515754.
7. Felice K.J. Thenar motor unit number estimates using the multiple point stimulation technique: reproducibility studies in ALS patients and normal subjects. *Muscle & Nerve*. 1995; 18(12): 1412–6. DOI:10.1002/mus.880181211. PMID: 7477064.
8. Bromberg M.B., Larson W.L. Relationships between motor-unit number estimates and isometric strength in distal muscles in ALS/MND. *J Neurol Sci* 1996; 139(suppl): 38–42. PMID: 8899656.
9. Felice K. A longitudinal study comparing thenar motor unit number estimates to other quantitative tests in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle & Nerve*. 1997; 20: 179–85. DOI: 10.1002/(SICI)1097-4598(199702)20:2<179::AID-MUS7>3.0.CO;2-9 PMID: 9040656.
10. 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* 1998; 21: 756–761. DOI: 10.1002/(SICI)1097-4598(199806)21:6<756::AID-MUS7>3.0.CO;2-6. PMID: 9585329.
11. Wang F.C., Delwaide P.J. Number and relative size of thenar motor units in ALS patients: application of the adapted multiple point stimulation method. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1998; 109(1): 36–43. DOI: 10.1016/S0924-980X(97)00071-4. PMID: 11003062.
12. Armon C, Brandstater M.E. Motor unit number estimate-based rates of progression of ALS predict patient survival. *Muscle & Nerve* 1999; 22: 1571–1575. DOI: 10.1002/(SICI)1097-4598(199911)22:11<1571::AID-MUS13>3.0.CO;2-0. PMID: 10514236.
13. Kuwabara S., Mizobuchi K., Ogawara K., Hattori T. Dissociated small hand muscle involvement in amyotrophic lateral sclerosis detected by motor unit number estimates. *Muscle & Nerve* 1999; 22: 870–873. DOI: 10.1002/(SICI)1097-4598(199907)22:7<870::AID-MUS9>3.0.CO;2-O PMID: 10398204.
14. Cuturic M., Palliyath S. Motor unit number estimate (MUNE) testing in male patients with mild to moderate carpal tunnel syndrome. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 2000; 40: 67–72. PMID: 10746180.
15. Hara Y., Akaboshi K., Masakado Y., Chino N. Physiologic decrease of single thenar motor units in the F-response in stroke patients. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2000; 81: 418–423. DOI:10.1053/mr.2000.3872. PMID: 10768529.
16. McComas A.J., Fawcett P.R., Campbell M.J., Sica R.E. Electrophysiological estimation of the number of motor units within a human muscle. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 1971; 34(2):121–31. DOI: 10.1136/jnnp.34.2.121. PMID: 5571599.
17. Brown W.F. A method for estimating the number of motor units in thenar muscles and the changes in motor unit count with aging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1972; 35(6): 845–52. PMID: 4647858.
18. Brown W.F. Thenar motor unit count estimates in the carpal tunnel syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1973; 36(2): 194–8. PMID: 4708453.
19. Ballantyne J.P., Hansen S. A new method for the estimation of the number of motor units in a muscle. I. Control subjects and patients with myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1974; 37(8): 907–15. PMID: 4425377.
20. Panayiotopoulos C.P., Scarpalezos S., Papapetropoulos T. Electrophysiological estimation of motor units in Duchenne muscular dystrophy. *J Neurol Sci*. 1974; 23(1): 89–98. DOI: 10.1016/0022-510X(74)90145-2 PMID: 4851827
21. Sica R.E., McComas A.J., Upton A.R., Longmire D. Motor unit estimations in small muscles of the hand. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1974; 37: 55–67. PMID: 4360400.
22. Brown W.F., Milner-Brown H.S. Some electrical properties of motor units and their effects on the methods of estimating motor unit numbers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1976; 39: 249–257. PMID: 180255.
23. Milner-Brown H.S., Brown W.F. New methods of estimating the number of motor units in a muscle. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1976; 39(3): 258–65. PMID: 932740.
24. Kadrie H.A., Yates S.K., Milner-Brown H.S., Brown W.F. Multiple point electrical stimulation of ulnar and median nerves. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1976; 39(10): 973–85. PMID: 1003242.
25. Carleton S.A., Brown W.F. Changes in motor unit populations in motor neuron disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1979; 42: 42–51. PMID: 216781.
26. Lomen-Hoerth C., Olney R.K. Comparison of multiple point and statistical motor unit number estimation. *Muscle & Nerve*. 2000; 23(10): 1525–33. DOI: 10.1002/1097-4598(200010)23:10<1525::AID-MUS8>3.0.CO;2-E. PMID: 11003787.
27. Wang F.C., Delwaide P.J. Number and relative size of thenar motor units estimated by an adapted multiple point stimulation method. *Muscle & Nerve*. 1995; 18(9): 969–79. DOI: 10.1002/mus.880180908. PMID: 7643877.
28. Wang F.C., Bouquiaux O., De Pasqua V., Delwaide P.J. Changes in motor unit numbers in patients with ALS: a longitudinal study using the adapted multiple

- tipule point stimulation method. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord.* 2002; 3(1):31-8. DOI:10.1080/146608202317576516. PMID: 12061946.
29. Albrecht E., Kuntzer T. Number of Edb motor units estimated using an adapted multiple point stimulation method: normal values and longitudinal studies in ALS and peripheral neuropathies. *Clinical Neurophysiology.* 2004; 115(3): 557–63. DOI:10.1016/j.clinph.2003.11.001. PMID: 15036050.
30. Shefner J.M., Watson M.L., Simionescu L., et al. Multipoint incremental motor unit number estimation as an outcome measure in ALS. *Neurology.* 2011; 77(3): 235–41. DOI:10.1212/WNL.0b013e318225aabf. PMID: 21676915.
31. Brown W.F., Strong M.J., Snow R. Methods for estimating numbers of motor units in biceps-brachialis muscles and losses of motor units with aging. *Muscle & Nerve.* 1988; 11(5): 423–32. DOI: 10.1002/mus.880110503. PMID: 3374514.
32. Boe S., Stashuk D., Doherty T. Motor unit number estimation by decomposition-enhanced spike-triggered averaging: control data, test-retest reliability, and contractile level effects. *Muscle & Nerve.* 2004; 29:693–9. DOI:10.1002/mus.20031. PMID: 15116373.
33. Lawson V.H., Bromberg M.B., Stashuk D. Comparison of conventional and decomposition-enhanced spike triggered averaging techniques. *Clinical Neurophysiology* 2004; 115:564–568. DOI:10.1016/j.clinph.2003.11.006. PMID: 15036051.
34. Daube J.R. Estimating the number of motor units in a muscle. *J Clinical Neurophysiology.* 1995; 12(6): 585–94. PMID: 8600173.
35. 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.* 1994; 17(8): 881–90. DOI:10.1002/mus.880170807. PMID: 8041395.
36. Nandedkar S.D., Nandedkar D.S., Barkhaus P.E., Stalberg E.V. Motor unit number index (MUNIX). *IEEE Trans Biomed Eng.* 2004; 51(12): 2209–11. DOI:10.1109/TBME.2004.834281. PMID: 15605872.
37. Nandedkar S.D., Barkhaus P.E., Stålberg E.V. Motor unit number index (MUNIX): principle, method, and findings in healthy subjects and in patients with motor neuron disease. *Muscle & Nerve.* 2010; 42(5):798–807. DOI:10.1002/mus.21824. PMID: 20976783.
38. Boekestein W.A., Schelhaas H.J., van Putten M.J., et al. Motor unit number index (MUNIX) versus motor unit number estimation (MUNE): a direct comparison in a longitudinal study of ALS patients. *Clinical Neurophysiology.* 2012; 123(8): 1644–9. DOI:10.1016/j.clinph.2012.01.004. PMID: 22321299.
39. Neuwirth C., Barkhaus P.E., Burkhardt C. et al. 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. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry.* 2015; 86(11): 1172–9. DOI:10.1136/jnnp-2015-310509. PMID: 25935892.
40. Fathi D., Mohammadi B., Dengler R., et al. Lower motor neuron involvement in ALS assessed by motor unit number index (MUNIX): Long-term changes and reproducibility. *Clinical Neurophysiology.* 2016; 127(4): 1984–8. DOI:10.1016/j.clinph.2015.12.023. PMID: 26971480.
41. Vucic S. Motor Unit Number Index (MUNIX): A novel biomarker for ALS? *Clinical Neurophysiology.* 2016; 127(4): 1938–9. DOI:10.1016/j.clinph.2016.01.012. PMID: 26971474.
42. Ahn S.W., Kim S.H., Kim J.E., et al. Reproducibility of the motor unit number index (MUNIX) in normal controls and amyotrophic lateral sclerosis patients. *Muscle & Nerve.* 2010; 42(5): 808–13. DOI:10.1002/mus.21765. PMID: 20976784.
43. Nandedkar S.D., Barkhaus P.E., Stålberg E.V. Reproducibility of MUNIX in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle & Nerve.* 2011; 44(6): 919–22. DOI:10.1002/mus.22204. PMID: 21953206.
44. Neuwirth C., Nandedkar S., Stålberg E., et al. Motor Unit Number Index (MUNIX): a novel neurophysiological marker for neuromuscular disorders; test-retest reliability in healthy volunteers. *Clinical Neurophysiology.* 2011; 122(9): 1867–72. DOI:10.1016/j.clinph.2011.02.017. PMID: 21396884.
45. Bostock H. Estimating motor unit numbers from a CMAP scan. *Muscle & Nerve.* 2016; 53(6): 889–96. DOI:10.1002/mus.24945. PMID: 26479267.
46. Jacobsen A.B., Bostock H., Fuglsang-Frederiksen A. et al. Reproducibility, and sensitivity to motor unit loss in amyotrophic lateral sclerosis, of a novel MUNE method: MScanFit MUNE. *Clinical Neurophysiology.* 2017; pii: S1388-2457(17)30143-8. DOI:10.1016/j.clinph.2017.03.045. PMID: 28461135.
47. Campbell M.J., McComas A.J., Petito F. Physiological changes in ageing muscles. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry.* 1973; 36(2):174–82. PMID: 4708452.
48. Doherty T.J., Brown W.F. The estimated numbers and relative sizes of thenar motor units as selected by multiple point stimulation in young and older adults. *Muscle & Nerve.* 1993; 16:355–366. DOI:10.1002/mus.880160404. PMID: 8455648.
49. Galea V. Changes in motor unit estimates with aging. *J Clin Neurophysiol* 1996; 13: 253–260. PMID: 8714347.
50. McNeil C.J., Doherty T.J., Stashuk D.W., Rice C.L. Motor unit number estimates in the tibialis anterior muscle of young, old, and very old men. *Muscle & Nerve.* 2005; 31:461–467. DOI:10.1002/mus.20276. PMID: 15685623.
51. Wang F.C., de Pasqua V., Delwaide P.J. Age-related changes in fastest and slowest conducting axons of thenar motor units. *Muscle & Nerve.* 1999; 22(8): 1022–9. DOI: 10.1002/(SICI)1097-4598(199908)22:8<1022::AID-MUS3>3.0.CO;2-F. PMID: 10417782.
52. Bromberg M.B., Forshew D.A., Nau K.L., et al. Motor unit number estimation, isometric strength, and electromyographic measures in amyotrophic lateral
- point stimulation method. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord.* 2002; 3(1): 31–8. DOI:10.1080/146608202317576516. PMID: 12061946.
29. Albrecht E., Kuntzer T. Number of Edb motor units estimated using an adapted multiple point stimulation method: normal values and longitudinal studies in ALS and peripheral neuropathies. *Clinical Neurophysiology.* 2004; 115(3): 557–63. DOI:10.1016/j.clinph.2003.11.001. PMID: 15036050.
30. Shefner J.M., Watson M.L., Simionescu L., et al. Multipoint incremental motor unit number estimation as an outcome measure in ALS. *Neurology.* 2011; 77(3): 235–41. DOI:10.1212/WNL.0b013e318225aabf. PMID: 21676915.
31. Brown W.F., Strong M.J., Snow R. Methods for estimating numbers of motor units in biceps-brachialis muscles and losses of motor units with aging. *Muscle & Nerve.* 1988; 11(5):423–32. DOI: 10.1002/mus.880110503. PMID: 3374514.
32. Boe S., Stashuk D., Doherty T. Motor unit number estimation by decomposition-enhanced spike-triggered averaging: control data, test-retest reliability, and contractile level effects. *Muscle & Nerve.* 2004; 29: 693–9. DOI:10.1002/mus.20031. PMID: 15116373.
33. Lawson V.H., Bromberg M.B., Stashuk D. Comparison of conventional and decomposition-enhanced spike triggered averaging techniques. *Clinical Neurophysiology* 2004; 115: 564–568. DOI:10.1016/j.clinph.2003.11.006. PMID: 15036051.
34. Daube J.R. Estimating the number of motor units in a muscle. *J Clinical Neurophysiology.* 1995; 12(6): 585–94. PMID: 8600173.
35. 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.* 1994; 17(8): 881–90. DOI:10.1002/mus.880170807. PMID: 8041395.
36. Nandedkar S.D., Nandedkar D.S., Barkhaus P.E., Stalberg E.V. Motor unit number index (MUNIX). *IEEE Trans Biomed Eng.* 2004 ; 51(12): 2209-11. DOI:10.1109/TBME.2004.834281. PMID: 15605872.
37. Nandedkar S.D., Barkhaus P.E., Stålberg E.V. Motor unit number index (MUNIX): principle, method, and findings in healthy subjects and in patients with motor neuron disease. *Muscle & Nerve.* 2010; 42(5): 798–807. DOI:10.1002/mus.21824. PMID: 20976783.
38. Boekestein W.A., Schelhaas H.J., van Putten M.J., et al. Motor unit number index (MUNIX) versus motor unit number estimation (MUNE): a direct comparison in a longitudinal study of ALS patients. *Clinical Neurophysiology.* 2012; 123(8): 1644–9. DOI:10.1016/j.clinph.2012.01.004. PMID: 22321299.
39. Neuwirth C., Barkhaus P.E., Burkhardt C. et al. 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. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry.* 2015; 86(11): 1172–9. DOI:10.1136/jnnp-2015-310509. PMID: 25935892.
40. Fathi D., Mohammadi B., Dengler R., et al. Lower motor neuron involvement in ALS assessed by motor unit number index (MUNIX): Long-term changes and reproducibility. *Clinical Neurophysiology.* 2016; 127(4): 1984–8. DOI:10.1016/j.clinph.2015.12.023. PMID: 26971480.
41. Vucic S. Motor Unit Number Index (MUNIX): A novel biomarker for ALS? *Clinical Neurophysiology.* 2016; 127(4): 1938–9. DOI:10.1016/j.clinph.2016.01.012. PMID: 26971474.
42. Ahn S.W., Kim S.H., Kim J.E., et al. Reproducibility of the motor unit number index (MUNIX) in normal controls and amyotrophic lateral sclerosis patients. *Muscle & Nerve.* 2010; 42(5): 808–13. DOI:10.1002/mus.21765. PMID: 20976784.
43. Nandedkar S.D., Barkhaus P.E., Stålberg E.V. Reproducibility of MUNIX in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle & Nerve.* 2011; 44(6): 919–22. DOI:10.1002/mus.22204. PMID: 21953206.
44. Neuwirth C., Nandedkar S., Stålberg E., et al. Motor Unit Number Index (MUNIX): a novel neurophysiological marker for neuromuscular disorders; test-retest reliability in healthy volunteers. *Clinical Neurophysiology.* 2011; 122(9): 1867–72. DOI:10.1016/j.clinph.2011.02.017. PMID: 21396884.
45. Bostock H. Estimating motor unit numbers from a CMAP scan. *Muscle & Nerve.* 2016; 53(6):889-96. DOI:10.1002/mus.24945. PMID: 26479267.
46. Jacobsen A.B., Bostock H., Fuglsang-Frederiksen A. et al. Reproducibility, and sensitivity to motor unit loss in amyotrophic lateral sclerosis, of a novel MUNE method: MScanFit MUNE. *Clinical Neurophysiology.* 2017; pii: S1388-2457(17)30143-8. DOI:10.1016/j.clinph.2017.03.045. PMID: 28461135.
47. Campbell M.J., McComas A.J., Petito F. Physiological changes in ageing muscles. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry.* 1973; 36(2):174–82. PMID: 4708452.
48. Doherty T.J., Brown W.F. The estimated numbers and relative sizes of thenar motor units as selected by multiple point stimulation in young and older adults. *Muscle & Nerve.* 1993; 16:355–366. DOI:10.1002/mus.880160404. PMID: 8455648.
49. Galea V. Changes in motor unit estimates with aging. *J Clin Neurophysiol* 1996; 13: 253–260. PMID: 8714347.
50. McNeil C.J., Doherty T.J., Stashuk D.W., Rice C.L. Motor unit number estimates in the tibialis anterior muscle of young, old, and very old men. *Muscle & Nerve.* 2005; 31:461–467. DOI:10.1002/mus.20276. PMID: 15685623.
51. Wang F.C., de Pasqua V., Delwaide P.J. Age-related changes in fastest and slowest conducting axons of thenar motor units. *Muscle & Nerve.* 1999; 22(8): 1022–9. DOI: 10.1002/(SICI)1097-4598(199908)22:8<1022::AID-MUS3>3.0.CO;2-F. PMID: 10417782.
52. Bromberg M.B., Forshew D.A., Nau K.L., et al. Motor unit number estimation, isometric strength, and electromyographic measures in amyotrophic lateral

- sclerosis. *Muscle & Nerve*. 1993; 16:1213–1219. DOI:10.1002/mus.880161111. PMID: 8413373.
53. Gooch C.L., Harati Y. Motor unit number estimation, ALS and clinical trials. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. 2000;1(2): 71–82. PMID: 11467053.
54. Olney R.K., Lomen-Hoerth C. Motor unit number estimation (MUNE): how may it contribute to the diagnosis of ALS? *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. 2000; 1 Suppl 2:S41–4. Review. DOI: 10.1080/146608200300079473. PMID: 11464940.
55. Gooch C.L., Shefner J.M. ALS surrogate markers. MUNE. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. 2004; 5 Suppl 1: 104–7. DOI:10.1080/17434470410019889. PMID: 15512887.
56. de Carvalho M., Chio A., Dengler R. et al. Neurophysiological measures in amyotrophic lateral sclerosis: markers of progression in clinical trials. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. 2005; 6: 17–28. DOI:10.1080/14660820410020600. PMID: 16036422.
57. Sartucci F., Maritato P., Moscato G. et al. Motor unit number estimation (MUNE) as a quantitative measure of disease progression and motor unit reorganization in amyotrophic lateral sclerosis. *Int J Neurosci*. 2007; 117: 1229–1236. DOI:10.1080/14660820410020600. PMID: 17654089.
58. Jagtap S.A., Kuruvilla A., Govind P. et al. Multipoint incremental motor unit number estimation versus amyotrophic lateral sclerosis functional rating scale and the medical research council sum score as an outcome measure in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Indian Acad Neurol*. 2014; 17(3): 336–9. DOI:10.4103/0972-2327.138522. PMID: 25221407.
59. Kim D.G., Hong Y.H., Shin J.Y., et al. Split-hand phenomenon in amyotrophic lateral sclerosis: A motor unit number index study. *Muscle & Nerve*. 2016; 53(6): 885–8. DOI:10.1002/mus.24958. PMID: 26509758.
60. Benatar M., Wu J. Presymptomatic studies in ALS: rationale, challenges, and approach. *Neurology*. 2012; 79: 1732–9. DOI:10.1212/WNL.0b013e31826e9b1d. PMID: 23071166.
61. Swash M., Ingram D. Preclinical and subclinical events in motor neuron disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51: 165–8. PMID: 3346681.
62. Bromberg M.B., Brownell A.A. Motor unit number estimation in the assessment of performance and function in motor neuron disease. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2008; 19(3): 509–32. DOI:10.1016/j.pmr.2008.02.006. PMID: 18625413.
63. de Carvalho M., Turkman A., Swash M. Sensitivity of MUP parameters in detecting change in early ALS. *Clinical Neurophysiology*. 2014; 125: 166–9. DOI:10.1016/j.clinph.2013.06.014. PMID: 23845892.
64. Aggarwal A., Nicholson G. Detection of preclinical motor neurone loss in SOD1 mutation carriers using motor unit number estimation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 199–201. PMID: 12122184.
65. Neuwirth C., Barkhaus P.E., Burkhardt C. et al. Motor Unit Number Index (MUNIX) detects motor neuron loss in pre-symptomatic muscles in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Clinical Neurophysiology*. 2017; 128(3): 495–500. DOI:10.1016/j.clinph.2016.11.026. PMID: 28043769.
66. Neuwirth C., Nandedkar S., Stålberg E., Weber M. Motor unit number index (MUNIX): a novel neurophysiological technique to follow disease progression in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle & Nerve*. 2010; 42(3): 379–84. DOI: 10.1002/mus.21707. PMID: 20589888.
67. Zhou P., Nandedkar S.D., Barkhaus P.E. Voluntary contraction direction dependence of motor unit number index in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*. 2014; 22(5): 992–6. DOI: 10.1109/TNSRE.2014.2314391. PMID: 24710834.
68. Escorcio-Bezerra M.L., Abrahao A., de Castro I., et al. MUNIX: Reproducibility and clinical correlations in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Clinical Neurophysiology*. 2016; 127(9): 2979–84. DOI: 10.1016/j.clinph.2016.06.011. PMID: 27458836.
69. Fukada K., Matsui T., Furuta M., et al. The Motor Unit Number Index of Subclinical Abnormality in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *J Clinical Neurophysiology*. 2016; 33(6): 564–568. DOI: 10.1097/WNP.0000000000000296. PMID: 27295331.
70. Gawel M., Kuzma-Kozakiewicz M. Does the MUNIX Method Reflect Clinical Dysfunction in Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Practical Experience. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(19): e3647. DOI: 10.1097/MD.00000000000003647. PMID: 27175687.
71. Neuwirth C., Burkhardt C., Weber M. Motor unit number index in the nasalis muscle in healthy subjects and patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle & Nerve*. 2016; 54(4): 733–7. DOI: 10.1002/mus.25100. PMID: 26970219.
72. Bromberg M.B., Swoboda K.J. Motor unit number estimation in infants and children with spinal muscular atrophy. *Muscle & Nerve*. 2002; 25(3): 445–7. DOI: 10.1002/mus.10050. PMID: 11870724.
73. Swoboda K.J., Prior T.W., Scott C.B. et al. Natural history of denervation in SMA: relation to age, SMN2 copy number, and function. *Annals of Neurology*. 2005; 57(5): 704–12. DOI: 10.1002/ana.20473. PMID: 15852397.
74. Galea V., Fehlings D., Kirsch S., McComas A. Depletion and sizes of motor units by spinal muscular atrophy. *Muscle & Nerve* 2001; 24: 1168–72. DOI: 10.1002/mus.1128. PMID: 11494269.
75. Rhodes L.E., Freeman B.K., Auh S., et al. Clinical features of spinal and bulbar muscular atrophy. *Brain*. 2009; 132(12):3242–3251. DOI: 10.1093/brain/awp258. PMID: 19846582.
- sclerosis. *Muscle & Nerve*. 1993; 16: 1213–1219. DOI:10.1002/mus.880161111. PMID: 8413373.
53. Gooch C.L., Harati Y. Motor unit number estimation, ALS and clinical trials. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. 2000; 1(2): 71–82. PMID: 11467053.
54. Olney R.K., Lomen-Hoerth C. Motor unit number estimation (MUNE): how may it contribute to the diagnosis of ALS? *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. 2000; 1 Suppl 2:S41–4. Review. DOI: 10.1080/146608200300079473. PMID: 11464940.
55. Gooch C.L., Shefner J.M. ALS surrogate markers. MUNE. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. 2004; 5 Suppl 1: 104–7. DOI:10.1080/17434470410019889. PMID: 15512887.
56. de Carvalho M., Chio A., Dengler R. et al. Neurophysiological measures in amyotrophic lateral sclerosis: markers of progression in clinical trials. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. 2005; 6: 17–28. DOI:10.1080/14660820410020600. PMID: 16036422.
57. Sartucci F., Maritato P., Moscato G. et al. Motor unit number estimation (MUNE) as a quantitative measure of disease progression and motor unit reorganization in amyotrophic lateral sclerosis. *Int J Neurosci*. 2007; 117:1229–1236. DOI:10.1080/14660820410020600. PMID: 17654089.
58. Jagtap S.A., Kuruvilla A., Govind P. et al. Multipoint incremental motor unit number estimation versus amyotrophic lateral sclerosis functional rating scale and the medical research council sum score as an outcome measure in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Indian Acad Neurol*. 2014; 17(3): 336–9. DOI:10.4103/0972-2327.138522. PMID: 25221407.
59. Kim D.G., Hong Y.H., Shin J.Y., et al. Split-hand phenomenon in amyotrophic lateral sclerosis: A motor unit number index study. *Muscle & Nerve*. 2016; 53(6): 885–8. DOI:10.1002/mus.24958. PMID: 26509758.
60. Benatar M., Wu J. Presymptomatic studies in ALS: rationale, challenges, and approach. *Neurology*. 2012; 79: 1732–9. DOI:10.1212/WNL.0b013e31826e9b1d. PMID: 23071166.
61. Swash M., Ingram D. Preclinical and subclinical events in motor neuron disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51: 165–8. PMID: 3346681.
62. Bromberg M.B., Brownell A.A. Motor unit number estimation in the assessment of performance and function in motor neuron disease. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2008; 19(3): 509–32. DOI:10.1016/j.pmr.2008.02.006. PMID: 18625413.
63. de Carvalho M., Turkman A., Swash M. Sensitivity of MUP parameters in detecting change in early ALS. *Clinical Neurophysiology*. 2014; 125: 166–9. DOI:10.1016/j.clinph.2013.06.014. PMID: 23845892.
64. Aggarwal A., Nicholson G. Detection of preclinical motor neurone loss in SOD1 mutation carriers using motor unit number estimation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 199–201. PMID: 12122184.
65. Neuwirth C., Barkhaus P.E., Burkhardt C. et al. Motor Unit Number Index (MUNIX) detects motor neuron loss in pre-symptomatic muscles in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Clinical Neurophysiology*. 2017; 128(3): 495–500. DOI:10.1016/j.clinph.2016.11.026. PMID: 28043769.
66. Neuwirth C., Nandedkar S., Stålberg E., Weber M. Motor unit number index (MUNIX): a novel neurophysiological technique to follow disease progression in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle & Nerve*. 2010; 42(3): 379–84. DOI: 10.1002/mus.21707. PMID: 20589888.
67. Zhou P., Nandedkar S.D., Barkhaus P.E. Voluntary contraction direction dependence of motor unit number index in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*. 2014; 22(5): 992–6. DOI: 10.1109/TNSRE.2014.2314391. PMID: 24710834.
68. Escorcio-Bezerra M.L., Abrahao A., de Castro I., et al. MUNIX: Reproducibility and clinical correlations in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Clinical Neurophysiology*. 2016; 127(9): 2979–84. DOI: 10.1016/j.clinph.2016.06.011. PMID: 27458836.
69. Fukada K., Matsui T., Furuta M., et al. The Motor Unit Number Index of Subclinical Abnormality in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *J Clinical Neurophysiology*. 2016; 33(6): 564–568. DOI: 10.1097/WNP.0000000000000296. PMID: 27295331.
70. Gawel M., Kuzma-Kozakiewicz M. Does the MUNIX Method Reflect Clinical Dysfunction in Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Practical Experience. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(19): e3647. DOI: 10.1097/MD.00000000000003647. PMID: 27175687.
71. Neuwirth C., Burkhardt C., Weber M. Motor unit number index in the nasalis muscle in healthy subjects and patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle & Nerve*. 2016; 54(4): 733–7. DOI: 10.1002/mus.25100. PMID: 26970219.
72. Bromberg M.B., Swoboda K.J. Motor unit number estimation in infants and children with spinal muscular atrophy. *Muscle & Nerve*. 2002; 25(3): 445–7. DOI: 10.1002/mus.10050. PMID: 11870724.
73. Swoboda K.J., Prior T.W., Scott C.B. et al. Natural history of denervation in SMA: relation to age, SMN2 copy number, and function. *Annals of Neurology*. 2005; 57(5): 704–12. DOI: 10.1002/ana.20473. PMID: 15852397.
74. Galea V., Fehlings D., Kirsch S., McComas A. Depletion and sizes of motor units by spinal muscular atrophy. *Muscle & Nerve* 2001; 24: 1168–72. DOI: 10.1002/mus.1128. PMID: 11494269.
75. Rhodes L.E., Freeman B.K., Auh S., et al. Clinical features of spinal and bulbar muscular atrophy. *Brain*. 2009; 132(12):3242–3251. DOI: 10.1093/brain/awp258. PMID: 19846582.

76. Lehky T.J., Chen C.J., di Prospero N.A., et al. Standard and modified statistical MUNE evaluations in spinal-bulbar muscular atrophy. *Muscle & Nerve*. 2009; 40: 809–814. DOI: 10.1002/mus.21399. PMID: 19670325.
77. Lawson V.H., Gordon Smith A., Bromberg M.B. Assessment of axonal loss in Charcot-Marie-Tooth neuropathies. *Exp Neurol*. 2003; 184(2): 753–7. DOI: 10.1016/S0014-4886(03)00293-0. PMID: 14769367.
78. Paramanathan S., Tankisi H., Andersen H., Fuglsang-Frederiksen A. Axonal loss in patients with inflammatory demyelinating polyneuropathy as determined by motor unit number estimation and MUNIX. *Clinical Neurophysiology*. 2016; 127(1): 898–904. DOI: 10.1016/j.clinph.2015.05.004. PMID: 26049677.
79. Otto M., Markvardsen L., Tankisi H., et al. The electrophysiological response to immunoglobulin therapy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Acta Neurol Scand*. 2017; 135(6): 656–662. DOI: 10.1111/ane.12663. PMID: 27546708.
80. Kuwabara S., Ogawara K., Mizobuchi K. et al. Mechanisms of early and late recovery in acute motor axonal neuropathy. *Muscle & Nerve*. 2001; 24: 288–291. DOI: 10.1002/1097-4598(200102)24:2<288::AID-MUS150>3.0.CO;2-H. PMID: 11180213.
81. Bromberg M.B., Swoboda K.J., Lawson V.H. Counting motor units in chronic motor neuropathies. *Exp Neurol*. 2003; 184 Suppl 1: S53-7. PMID: 14597327.
82. Lewis R., Li J., Fuerst D., et al. Motor unit number estimate of distal and proximal muscles in Charcot-Marie-Tooth disease. *Muscle & Nerve*. 2003; 28: 161–7. DOI: 10.1002/mus.10419. PMID: 12872319.
83. Videler A.J., van Dijk J.P., Beelen A., et al. Motor axon loss is associated with hand dysfunction in Charcot-Marie-Tooth disease 1a. *Neurology*. 2008; 71: 1254–1260. DOI: 10.1212/01.wnl.0000327643.05073.eb. PMID: 18852440.
84. Allen M.D., Choi I.H., Kimpinski K. et al. Motor unit loss and weakness in association with diabetic neuropathy in humans. *Muscle & Nerve*. 2013; 48(2): 298–300. DOI: 10.1002/mus.23792. PMID: 23629918.
85. Koc F., Yerdelen D., Sarica Y., Sertdemir Y. Motor unit number estimation in cases with Carpal Tunnel Syndrome. *Int J Neurosci* 2006; 116: 1263–1270. DOI: 10.1080/00207450500516479. PMID: 17000528.
86. Sohn M.K., Jee S.J., Hwang S.L., et al. Motor unit number estimation and motor unit action potential analysis in carpal tunnel syndrome. *Ann Rehabil Med*. 2011; 35(6): 816–25. DOI: 10.5535/arm.2011.35.6.816. PMID: 22506210.
87. Bayrak I.K., Bayrak A.O., Tilki H.E. et al. Ultrasonography in carpal tunnel syndrome: comparison with electrophysiological stage and motor unit number estimate. *Muscle & Nerve*. 2007; 35: 344–348. DOI: 10.1002/mus.20698. PMID: 17143879.
88. Trojaborg W., Kaufmann P., Gooch C. Motor unit estimate number in the anterior tibial muscle: normative data versus findings in critically ill patients in intensive care units. *J Clin Neuromusc Dis* 2002; 3: 139–42. DOI: 10.1097/00131402-200206000-00001. PMID: 19078670.
89. Arasaki K., Igarashi O., Ichikawa Y., et al. Reduction in the motor unit number estimate (MUNE) after cerebral infarction. *Journal of the Neurological Sciences*. 2006; 250: 27–32. DOI: 10.1016/j.jns.2006.06.024. PMID: 16904126.
90. Daube J.R. Motor unit number estimates: A Holy Grail? *Clinical Neurophysiology*. 2007; 118(12): 2542–3. DOI: 10.1016/j.clinph.2007.08.007. PMID: 17910936.
91. Swash M. MUNIX in the clinic in ALS: MUNE comes of age. *Clinical Neurophysiology*. 2017; 128(3): 482–483. DOI: 10.1016/j.clinph.2016.12.021. PMID: 28130059.
76. Lehky T.J., Chen C.J., di Prospero N.A., et al. Standard and modified statistical MUNE evaluations in spinal-bulbar muscular atrophy. *Muscle & Nerve*. 2009; 40: 809–814. DOI: 10.1002/mus.21399. PMID: 19670325.
77. Lawson V.H., Gordon Smith A., Bromberg M.B. Assessment of axonal loss in Charcot-Marie-Tooth neuropathies. *Exp Neurol*. 2003; 184(2): 753–7. DOI: 10.1016/S0014-4886(03)00293-0. PMID: 14769367.
78. Paramanathan S., Tankisi H., Andersen H., Fuglsang-Frederiksen A. Axonal loss in patients with inflammatory demyelinating polyneuropathy as determined by motor unit number estimation and MUNIX. *Clinical Neurophysiology*. 2016; 127(1): 898–904. DOI: 10.1016/j.clinph.2015.05.004. PMID: 26049677.
79. Otto M., Markvardsen L., Tankisi H., et al. The electrophysiological response to immunoglobulin therapy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Acta Neurol Scand*. 2017; 135(6): 656–662. DOI: 10.1111/ane.12663. PMID: 27546708.
80. Kuwabara S., Ogawara K., Mizobuchi K. et al. Mechanisms of early and late recovery in acute motor axonal neuropathy. *Muscle & Nerve*. 2001; 24: 288–291. DOI: 10.1002/1097-4598(200102)24:2<288::AID-MUS150>3.0.CO;2-H. PMID: 11180213.
81. Bromberg M.B., Swoboda K.J., Lawson V.H. Counting motor units in chronic motor neuropathies. *Exp Neurol*. 2003; 184 Suppl 1: S53-7. PMID: 14597327.
82. Lewis R., Li J., Fuerst D., et al. Motor unit number estimate of distal and proximal muscles in Charcot-Marie-Tooth disease. *Muscle & Nerve*. 2003; 28: 161–7. DOI: 10.1002/mus.10419. PMID: 12872319.
83. Videler A.J., van Dijk J.P., Beelen A., et al. Motor axon loss is associated with hand dysfunction in Charcot-Marie-Tooth disease 1a. *Neurology*. 2008; 71: 1254–1260. DOI: 10.1212/01.wnl.0000327643.05073.eb. PMID: 18852440.
84. Allen M.D., Choi I.H., Kimpinski K., Doherty TJ, Rice CL. Motor unit loss and weakness in association with diabetic neuropathy in humans. *Muscle & Nerve*. 2013; 48(2): 298–300. DOI: 10.1002/mus.23792. PMID: 23629918.
85. Koc F., Yerdelen D., Sarica Y., Sertdemir Y. Motor unit number estimation in cases with Carpal Tunnel Syndrome. *Int J Neurosci* 2006; 116: 1263–1270. DOI: 10.1080/00207450500516479. PMID: 17000528.
86. Sohn M.K., Jee S.J., Hwang S.L., et al. Motor unit number estimation and motor unit action potential analysis in carpal tunnel syndrome. *Ann Rehabil Med*. 2011; 35(6): 816–25. DOI: 10.5535/arm.2011.35.6.816. PMID: 22506210.
87. Bayrak I.K., Bayrak A.O., Tilki H.E. et al. Ultrasonography in carpal tunnel syndrome: comparison with electrophysiological stage and motor unit number estimate. *Muscle & Nerve*. 2007; 35: 344–348. DOI: 10.1002/mus.20698. PMID: 17143879.
88. Trojaborg W., Kaufmann P., Gooch C. Motor unit estimate number in the anterior tibial muscle: normative data versus findings in critically ill patients in intensive care units. *J Clin Neuromusc Dis* 2002; 3: 139–42. DOI: 10.1097/00131402-200206000-00001. PMID: 19078670.
89. Arasaki K., Igarashi O., Ichikawa Y., et al. Reduction in the motor unit number estimate (MUNE) after cerebral infarction. *Journal of the Neurological Sciences*. 2006; 250: 27–32. DOI: 10.1016/j.jns.2006.06.024. PMID: 16904126.
90. Daube J.R. Motor unit number estimates: A Holy Grail? *Clinical Neurophysiology*. 2007; 118(12): 2542–3. DOI: 10.1016/j.clinph.2007.08.007. PMID: 17910936.
91. Swash M. MUNIX in the clinic in ALS: MUNE comes of age. *Clinical Neurophysiology*. 2017; 128(3): 482–483. DOI: 10.1016/j.clinph.2016.12.021. PMID: 28130059.

Информация об авторах: Муртазина Айсылу Фанзировна – врач-невролог лаб. клинической нейрофизиологии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Россия. 123098, Москва, ул. Маршала Новикова, д. 23 E-mail: aysylumurtazina@gmail.com;

Белякова-Бодина А.И. – клинич. ординатор ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Россия; Брутян А.Г. – к.м.н. зав. лаб. клинической нейрофизиологии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Россия.

Information about the authors: Aysylu F. Murtazina, Neurologist, Department of Clinical Neurophysiology, Federal Medical and Biophysical Center n.a. A.I. Burnazyan of the Federal Medical and Biological Agency of the Russian Federation, Moscow, Russia. 123098, Moscow ul. Marshala Novikova, 23; E-mail: aysylumurtazina@gmail.com;

Aleksandra I. Belyakova-Bodina, Resident, Federal Medical and Biophysical Center n.a. A.I. Burnazyan of the Federal Medical and Biological Agency of the Russian Federation, Moscow, Russia.

Amayak G. Brutyan, PhD, Head of the Department of Clinical Neurophysiology, Federal Medical and Biophysical Center n.a. A.I. Burnazyan of the Federal Medical and Biological Agency of the Russian Federation, Moscow, Russia.