



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 등록특허공보(B1)**

(45) 공고일자 2019년02월07일  
 (11) 등록번호 10-1945300  
 (24) 등록일자 2019년01월29일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
**A61B 8/08** (2006.01)

(52) CPC특허분류  
**A61B 8/0858** (2013.01)

(21) 출원번호 10-2017-0066641

(22) 출원일자 2017년05월30일

심사청구일자 2017년05월30일

(65) 공개번호 10-2018-0130708

(43) 공개일자 2018년12월10일

(56) 선행기술조사문헌

WO2015104582 A1

WO2017004562 A1

(73) 특허권자

**고려대학교산학협력단**

서울특별시 성북구 안암로 145, 고려대학교 (안암동5가)

(72) 발명자

**김병조**

서울특별시 서초구 잠원로 202-11, 3동 1003호(잠원동, 한신잠원훼미리)

**석홍열**

서울특별시 성북구 안암로 145, 고려대학교 (안암동5가)

(74) 대리인

**특허법인 다해**

전체 청구항 수 : 총 3 항

심사관 : 한재균

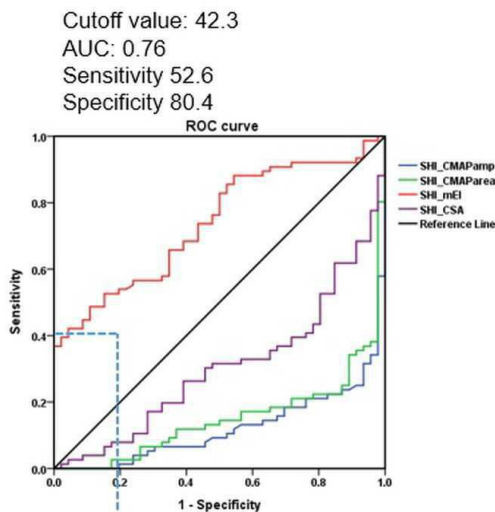
(54) 발명의 명칭 **근육 초음파 지표인 에코강도 평가를 통한 루게릭병 진단에 관한 정보를 제공하는 방법**

**(57) 요약**

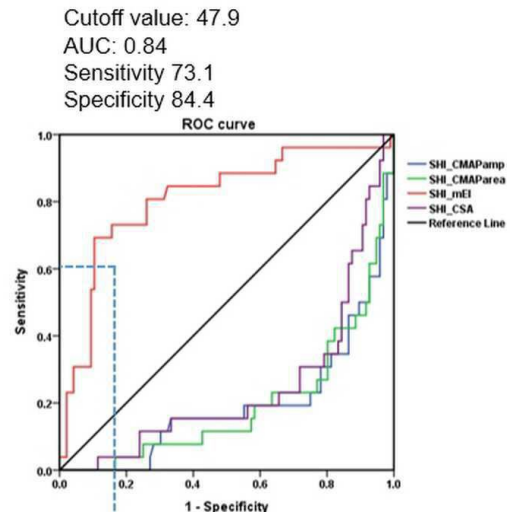
본 발명은 근육 초음파 지표인 에코강도를 평가하여 루게릭병 진단을 위한 정보를 제공하는 방법에 관한 것으로, 구체적으로는 근육 초음파 지표인 에코강도(Echo intensity, EI)로부터 스플릿-핸드 근육 에코 강도 인덱스(Split hand muscle Echo intensity index)를 산출함으로써, 종래 전기자극검사를 대체하여 통증 없이 루게릭병 진단에 도움이 되는 정보를 획득할 수 있다.

**대표도 - 도5**

**ALS vs Disease and normal controls**



**Upper Limb onset ALS vs Other groups**



**명세서**

**청구범위**

**청구항 1**

초음파 시스템에 의해, 검사대상 개체 및 대조군 개체로부터 중간신경 지배 외측 손 근육들(Median-innervated lateral hand muscles, ML) 및 척골신경 지배 외측 손 근육(Ulnar-innervated lateral hand muscle, UL)인 첫 등쪽골간근(FDI), 척골신경 지배 내측 손 근육(Ulnar-innervated medial hand muscle, UM)인 모지외전근(abductor digiti minimi, ADM)에 대한 초음파 이미지를 각각 취득하는 단계;

상기 초음파 시스템의 내장 소프트웨어에 의해, 상기 중간신경 지배 외측 손 근육, 척골신경 지배 외측 손 근육 및 척골신경 지배 내측 손 근육에 대한 에코 강도(echo intensity, EI)를 각각 산출하는 단계;

상기 초음파 시스템의 내장 소프트웨어에 의해, 상기 산출된 에코 강도를 하기 식(1)에 대입하여 검사대상 개체 및 대조군 개체의 스플릿-핸드 근육 에코 강도 인덱스(Split hand muscle Echo intensity index, SHI<sub>mEI</sub>)를 각각 산출하는 단계

$$SHI_{mEI} = ML_{mEI} \times UL_{mEI} / UM_{mEI} \quad (1); \text{ 및}$$

상기 초음파 시스템의 내장 소프트웨어에 의해, 상기 산출된 검사대상 개체 및 대조군 개체의 스플릿-핸드 근육 에코 강도 인덱스의 차이를 확인하는 단계를 포함하며,

상기 ML<sub>mEI</sub>은 중간신경 지배 외측 손 근육에서의 근육 에코 강도이고, 상기 UL<sub>mEI</sub>은 척골신경 지배 외측 손 근육으로부터의 FDI에서의 근육 에코 강도이며, 상기 UM<sub>mEI</sub>은 척골신경 지배 내측 손 근육으로부터의 ADM에서의 근육 에코 강도를 나타내는 근육 초음파를 이용하여 루게릭병 진단에 관한 정보를 제공하는 방법.

**청구항 2**

제 1항에 있어서,

상기 산출된 검사대상 개체 및 대조군 개체의 스플릿-핸드 근육 에코 강도 인덱스의 차이를 확인하는 단계에서, 상기 산출된 검사대상 개체 및 대조군 개체의 스플릿-핸드 근육 에코 강도 인덱스의 ROC 곡선에서 나타나는 컷 오프 수치(cut off value)가 40 내지 45일 때 검사대상 개체를 민감도가 50 내지 55% 및 특이도가 78 내지 83%로 루게릭병인 것으로 진단하는, 근육 초음파를 이용하여 루게릭병 진단에 관한 정보를 제공하는 방법.

**청구항 3**

제 1항에 있어서,

상기 산출된 검사대상 개체 및 대조군 개체의 스플릿-핸드 근육 에코 강도 인덱스의 차이를 확인하는 단계에서, 발병 위치가 상지(upper limb)인 군과 그 외 발병 위치가 하지(lower limb) 또는 두경부인 군을 구별하며,

상기 산출된 검사대상 개체 및 대조군 개체의 스플릿-핸드 근육 에코 강도 인덱스의 ROC 곡선에서 나타나는 컷 오프 수치(cut off value)가 45 내지 50일 때 검사대상 개체를 민감도가 70 내지 75% 및 특이도가 82 내지 87%로 루게릭병인 것으로 진단하고 발병 위치가 상지인 것으로 진단하는, 근육 초음파를 이용하여 루게릭병 진단에 관한 정보를 제공하는 방법.

**발명의 설명**

**기술 분야**

본 발명은 근육 초음파 지표인 에코강도를 평가하여 루게릭병 진단을 위한 정보를 제공하는 방법에 관한 것으로, 구체적으로는 근육 초음파 지표인 에코강도(Echo intensity, EI)로부터 스플릿-핸드 근육 에코 강도 인덱스(Split hand muscle Echo intensity index)를 산출함으로써, 종래 전기자극검사를 대체하여 통증 없이 루게릭병 진단에 도움이 되는 정보를 취득할 수 있다.

[0001]

**배경 기술**

[0002] 근육의 탈신경은 근육의 약화를 일으키며 근육 재신경지배를 위한 초기 개입의 부재 시 돌이킬 수 없는 상당한 근육 위축을 야기한다. 따라서, 탈신경 근육에서 초기의 정확한 진단은 중요하다. 근전도검사(Electromyography, EMG)는 말초 신경병증 환자에서 근육의 탈신경 및 신경계지배 상태를 평가하기 위한 중요한 기준이다(비특허문헌 1, 비특허문헌 2). 신경 근병증 환자에서 병리적 장애의 위치는 비정상적인 근육 패턴을 나타내는 myotome map 및 EMG 결과를 이용하여 평가할 수 있다(비특허문헌 3, 비특허문헌 4). 그러나, EMG는 바늘 삽입으로 인한 통증을 야기하므로 환자에게 불편할 수 있다. 더하여, 정확한 결과를 얻기 위해서 검사 동안 환자의 협조가 중요하다(비특허문헌 5, 비특허문헌 6).

[0003] 최근의 몇몇 연구들은 자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI)이 신경병증에서 탈신경과 관련된 근육 변화를 조사할 수 있는 신뢰할만한 수단이라는 것을 제시하였다(비특허문헌 7). MRI로 비정상적인 신호를 나타내는 근육을 찾음으로써, 의사는 장애의 원인이 되는 부위를 찾을 수 있고 신경 원인인지 또는 근육 원인인지의 여부를 확인할 수 있다. 그러나, MRI는 진료소에서 이용하기 어려우며 비용 효율이 좋지 않은 단점이 있다.

[0004] 한편, 루게릭병은 중추신경의 상부운동신경원과 말초신경계의 하부운동신경원이 선택적으로 사멸함으로써 발생하는 치명적인 퇴행성질환이다. 진단 후 평균 3년 안에 사망하는 질환으로 치료가 가능한 다른 기타 유사 증상의 질환들과 감별이 절대적으로 중요하다. 최근 해부학적으로 설명이 되지 않는 스플릿-핸드(Split-hand, 엄지손가락쪽, 즉 외측의 손바닥 및 손등쪽 근육이 위축되는 것에 비해 새끼손가락 쪽, 즉 내측의 근육들은 상대적으로 위축이 덜 일어나는 현상)가 루게릭병에 특이적인 양상이라는 것이 확인되면서, 이를 평가하기 위하여 근육의 전기생리학적 지표들을 이용한 스플릿-핸드 인덱스(split hand index)라는 것이 제안되었지만, 전기자극에 의한 환자 불편감을 수반하고, 그 민감도와 특이도 면에서도 최종 진단에 신중해야 할 루게릭병의 진단을 위한 지표로는 만족스럽지 못한 상태이다.

[0005] 이에, 본 발명자들은 탈신경 이후 근육의 변화를 검출하는 데 유용한 초음파 파라미터인 근육 에코강도를 이용하여 인덱스를 확인함으로써, 루게릭병을 진단하기 위한 정보를 획득할 수 있는 방법을 개발하여 본 발명을 완성하였다.

**선행기술문헌**

**비특허문헌**

[0006] (비특허문헌 0001) Stevens JC. AAEM minimonograph #26: the electrodiagnosis of carpal tunnel syndrome. American Association of Electrodiagnostic Medicine. Muscle Nerve 1997;20:1477-86.

(비특허문헌 0002) Werner RA, Andary M. Electrodiagnostic evaluation of carpal tunnel syndrome. Muscle Nerve 2011;44:597-607.

(비특허문헌 0003) Coster S, de Bruijn SF, Tavy DL. Diagnostic value of history, physical examination and needle electromyography in diagnosing lumbosacral radiculopathy. J Neurol 2010;257:332-7.

(비특허문헌 0004) Koo YS, Cho CS, Kim BJ. Pitfalls in using electrophysiological studies to diagnose neuromuscular disorders. J Clin Neurol 2012;8:1-14.

(비특허문헌 0005) Al-Shekhlee A, Shapiro BE, Preston DC. Iatrogenic complications and risks of nerve conduction studies and needle electromyography. Muscle Nerve 2003;27:517-26.

(비특허문헌 0006) Rubin DI. Technical issues and potential complications of nerve conduction studies and needle electromyography. Neurol Clin 2012;30:685-710.

(비특허문헌 0007) Stoll G, Bendszus M, Perez J, Pham M. Magnetic resonance imaging of the peripheral nervous system. J Neurol 2009;256:1043-51.

**발명의 내용**

**해결하려는 과제**

[0007] 본 발명의 목적은 근육 초음파를 이용하여 루게릭병 진단에 관한 정보를 제공하는 방법을 제공하는 것이다.

**과제의 해결 수단**

[0008] 본 발명은 다음 단계를 포함하는, 근육 초음파를 이용하여 루게릭병 진단에 관한 정보를 제공하는 방법을 제공한다:

[0009] 검사대상 개체 및 대조군 개체로부터 중간신경 지배 외측 손 근육들(Median-innervated lateral hand muscles, ML) 및 척골신경 지배 외측 손 근육(Ulnar-innervated lateral hand muscle, UL)인 첫등쪽골간근(FDI), 척골신경 지배 내측 손 근육(Ulnar-innervated medial hand muscle, UM)인 모지의외전근(abductor digiti minimi, ADM)에 대한 초음파 이미지를 각각 취득하는 단계;

[0010] 상기 중간신경 지배 외측 손 근육, 척골신경 지배 외측 손 근육 및 척골신경 지배 내측 손 근육에 대한 에코 강도(echo intensity, EI)를 각각 산출하는 단계; 및

[0011] 상기 산출된 에코 강도를 하기 식(1)에 대입하여 검사대상 개체 및 대조군 개체의 스플릿-핸드 근육 에코 강도 인덱스(Split hand muscle Echo intensity index, SHI<sub>mEI</sub>)를 각각 산출하는 단계

[0012]  $SHI_{mEI} = ML_{mEI} \times UL_{mEI} / UM_{mEI} \quad (1);$

[0013] 상기 산출된 검사대상 개체 및 대조군 개체의 스플릿-핸드 근육 에코 강도 인덱스의 차이를 확인하는 단계를 포함하는, 근육 초음파를 이용하여 루게릭병 진단에 관한 정보를 제공하는 방법을 제공한다.

[0014] 상기 산출된 검사대상 개체 및 대조군 개체의 스플릿-핸드 근육 에코 강도 인덱스의 차이를 확인하는 단계에서, 상기 산출된 검사대상 개체 및 대조군 개체의 스플릿-핸드 근육 에코 강도 인덱스의 ROC 곡선에서 나타나는 컷 오프 수치(cut off value)가 40 내지 45일 때 검사대상 개체를 민감도가 50 내지 55% 및 특이도가 78 내지 83%로 루게릭병인 것으로 진단하는 것일 수 있다.

[0015] 상기 산출된 검사대상 개체 및 대조군 개체의 스플릿-핸드 근육 에코 강도 인덱스의 차이를 확인하는 단계에서, 발병 위치가 상지(upper limb)인 군과 그 외 발병 위치가 하지(lower limb) 또는 두경부인 군을 구별하며,

[0016] 상기 산출된 검사대상 개체 및 대조군 개체의 스플릿-핸드 근육 에코 강도 인덱스의 ROC 곡선에서 나타나는 컷 오프 수치(cut off value)가 45 내지 50일 때 검사대상 개체를 민감도가 70 내지 75% 및 특이도가 82 내지 87%로 루게릭병인 것으로 진단하고 발병 위치가 상지인 것으로 진단하는 것일 수 있다.

**발명의 효과**

[0017] 본 발명의 방법에 따라 근육 초음파 지표인 EI로부터 스플릿-핸드 근육 에코 강도 인덱스(Split hand muscle Echo intensity index)를 산출함으로써, 종래 통증을 유발하는 전기자극에 의한 스플릿-핸드 인덱스를 대체하고 루게릭병을 진단하는데 보다 특이도와 민감도를 높은 정보를 취득할 수 있다.

**도면의 간단한 설명**

[0018] 도 1은 근육 초음파 이미지를 나타낸 도이다. (A) 검사자의 무지구 근육을 나타낸 횡측 근육 초음파 이미지; 무지구 근육은 제 1 중수골(metacarpal bone, MCB)에 위치하고 FPL(flexor pollicis longus) 힘줄(흰색 화살표)은 지골 근육을 통과한다. 무지구 근육의 근막은 밝은 가로선(흰색 화살촉)으로 나타난다. APB = abductor pollicis brevis; OP = opponens pollicis; FPB = flexor pollicis brevis; AP = adductor pollicis; FDI = first dorsal interosseous. (B) 무지구 근육의 ROI(흰색 사각형); 제 1 MCB(흰 별표)의 위쪽 끝과 FPL 힘줄(흰색 점선 원)을 연결하는 선은 하부 경계선이다. 무지구 근육 근막의 표면 층을 따른 선이 상부 경계선이다. 고에코 근막(hyperechoic fascia)은 ROI에 포함되지 않는다. 제 1 MCB의 위쪽 끝을 지나는 수직선은 옆쪽 경계선이며, FPL 힘줄의 위쪽 끝을 지나는 수직선이 내측 경계선이다. (C) 소지구 근육을 나타낸 횡측 근육 초음파 이미지; ADM(abductor digiti minimi, 흰색 화살촉)가 제 5 MCB 바로 위의 명확하게 시각화된 밝은 근막과 함께 나타난다. (D) 소지구 근육의 ROI: ROI는 ADM의 밝은 근막의 안쪽 선을 따라 그려진다. 고에코 근막은 ROI에 포함되지 않는다. (E) 첫등쪽골간근을 나타낸 횡측 근육 초음파 이미지; FDI (first dorsal interossei, 흰색 화살촉)가 제 1 MCB 바로 위의 명확하게 시각화된 밝은 근막과 함께 나타난다. (F) 첫등쪽골간근의 ROI: ROI는 FDI의 밝은 근막의 안쪽 선을 따라 그려진다. 고에코 근막은 ROI에 포함되지 않는다.

도 2는 ALS 환자, 다른 질환으로 수부근육에 이상이 있는 환자군과 정상 대조군 간에 스플릿-핸드 인덱스를 비

교한 도이다. CMAP(compound muscle action potential)을 이용한 기존의 인덱스 값보다 근육의 EI를 이용한 인덱스 값이 보다 명확하게 ALS 환자군을 그 외 두 대조군들로부터 구별할 수 있다.

도 3은 ALSFRS-R을 이용한 질병 중증도에 따른 스플릿-핸드 파라미터를 나타낸 도이다.

도 4는 ALS 발현 양상에 따른 스플릿-핸드 파라미터를 나타낸 도이다.

도 5는 ALS 진단을 위한 ROC 곡선을 나타낸 도이다.

도 6은 ALS 발현 양상과 두 대조군들에 따른 스플릿-핸드 파라미터를 나타낸 도이다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

- [0019] 본 발명은 다음 단계를 포함하는, 근육 초음파를 이용하여 루게릭병 진단에 관한 정보를 제공하는 방법을 제공한다:
- [0020] 검사대상 개체 및 대조군 개체로부터 중간신경 지배 외측 손 근육들(Median-innervated lateral hand muscles, ML) 및 척골신경 지배 외측 손 근육(Ulnar-innervated lateral hand muscle, UL)인 첫등쪽골간근(FDI), 척골신경 지배 내측 손 근육(Ulnar-innervated medial hand muscle, UM)인 모지외전근(abductor digiti minimi, ADM)에 대한 초음파 이미지를 각각 취득하는 단계;
- [0021] 상기 중간신경 지배 외측 손 근육, 척골신경 지배 외측 손 근육 및 척골신경 지배 내측 손 근육에 대한 에코 강도(echo intensity, EI)를 각각 산출하는 단계; 및
- [0022] 상기 산출된 에코 강도를 하기 식(1)에 대입하여 검사대상 개체 및 대조군 개체의 스플릿-핸드 근육 에코 강도 인덱스(Split hand muscle Echo intensity index, SHI<sub>mEI</sub>)를 각각 산출하는 단계
- [0023]  $SHI_{mEI} = ML_{mEI} \times UL_{mEI} / UM_{mEI} \quad (1)$
- [0024] · ML<sub>mEI</sub>: 중간신경 지배 외측 손 근육(Median-innervated lateral hand muscle)에서의 근육 에코 강도
- [0025] · UL<sub>mEI</sub>: 척골신경 지배 외측 손 근육(Ulnar-innervated lateral hand muscle)으로부터의 FDI에서의 근육 에코 강도
- [0026] · UM<sub>mEI</sub>: 척골신경 지배 내측 손 근육(Ulnar-innervated medial hand muscle)으로부터의 ADM에서의 근육 에코 강도;
- [0027] 상기 산출된 검사대상 개체 및 대조군 개체의 스플릿-핸드 근육 에코 강도 인덱스의 차이를 확인하는 단계를 포함하는, 근육 초음파를 이용하여 루게릭병 진단에 관한 정보를 제공하는 방법을 제공한다.
- [0028] 상기 산출된 검사대상 개체 및 대조군 개체의 스플릿-핸드 근육 에코 강도 인덱스의 차이를 확인하는 단계에서, 상기 산출된 검사대상 개체 및 대조군 개체의 스플릿-핸드 근육 에코 강도 인덱스의 ROC 곡선에서 나타나는 컷 오프 수치(cut off value)가 40 내지 45일 때 검사대상 개체를 민감도가 50 내지 55% 및 특이도가 78 내지 83%로 루게릭병인 것으로 진단하는 것일 수 있으며, 구체적으로는 컷오프 수치가 42.3일 때 검사대상 개체를 민감도가 52.6% 및 특이도가 80.4%로 루게릭병인 것으로 진단하는 것일 수 있다.
- [0029] 상기 대조군 개체는 정상 개체 또는 루게릭 외의 신경근 질환으로 인한 손 근육 이상이 있는 개체인 것일 수 있다.
- [0030] 상기 루게릭 외의 신경근 질환은 특별히 한정되지 않으나, 수부 근육의 위축을 초래할 수 있는 질환이며, 구체적으로는 C8 신경뿌리병증(C8 radiculopathy), 만성 염증성 탈수초성 다발성 신경병증(chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, CIDP), MMNCB(Multifocal motor neuropathy with conduction blocks), 수근관 증후군(carpal tunnel syndrome, CTS), 케네디 증후군(Spinobulbar Muscular Atrophy, SBMA), 근긴장성이영양증(Myotonic dystrophy) 또는 다발성 근염(Polymyositis)일 수 있다.
- [0031] 상기 산출된 검사대상 개체 및 대조군 개체의 스플릿-핸드 근육 에코 강도 인덱스의 차이를 확인하는 단계에서, 발병 위치가 상지(upper limb)인 군과 그 외 발병 위치가 하지(lower limb) 또는 두경부인 군을 구별하며,
- [0032] 상기 산출된 검사대상 개체 및 대조군 개체의 스플릿-핸드 근육 에코 강도 인덱스의 ROC 곡선에서 나타나는 컷 오프 수치(cut off value)가 45 내지 50일 때 검사대상 개체를 민감도가 70 내지 75% 및 특이도가 82 내지 87%

로 루게릭병인 것으로 진단하고 발병 위치가 상지인 것으로 진단하는 것일 수 있으며, 구체적으로는 컷오프 수치가 47.9일 때 검사대상 개체를 민감도가 73.1% 및 특이도가 84.4%로 루게릭병인 것으로 진단하고 발병 위치가 상지인 것으로 진단하는 것일 수 있다.

[0034] 본 발명의 실시예에서, 근육 초음파를 통해 수부 외측 근육들의 초음파 에코 강도가 내측의 근육보다 증가하는 것을 확인하였으며, 이를 이용하여 하기 식(1)에 따른 스플릿-핸드 근육 에코 강도 인덱스(Split hand muscle Echo intensity index)를 확립하였다. 스플릿-핸드 근육 에코 강도 인덱스는 기존의 전기생리학적 지표들을 이용한 스플릿-핸드 인덱스보다 진단의 특이도와 민감도가 현저히 증가된 것이며, 통증을 수반하지 않는 근육 초음파를 통해 루게릭병을 조기에 진단할 수 있고 기타 질환들과 감별이 용이한 새로운 지표이다.

[0035] 
$$SHI_{mEI} = ML_{mEI} \times UL_{mEI} / UM_{mEI} \quad (1)$$

[0037] 본 발명에 따른 스플릿-핸드 근육 에코 강도 인덱스는 특히 상지(upper limb)에서 발병한 루게릭병에서 진단 정확도가 유의하게 증가하였다. 즉, 근육 EI의 SHI는 종래 CMAP을 사용하는 매개 변수에 비해 스플릿-핸드를 평가하는 데 더 민감하며 다른 신경 근육 질환 및 건강한 대조군에서 루게릭병을 구별하는 데 있어 신뢰할 수 있다.

[0039] 근육 EI는 성별, 연령, 근육 크기 및 비만으로 인하여 개인간 매우 상이할 수 있다. 따라서, 각 개체 내 근육 EI 비율을 사용하여, 개인별 변동에 따라 발생할 수 있는 차이를 완화할 수 있다.

[0041] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 실시예를 들어 상세하게 설명하기로 한다. 다만 하기의 실시예는 본 발명의 내용을 예시하는 것일 뿐 본 발명의 범위가 하기 실시예에 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 실시예는 당업계에서 평균적인 지식을 가진 자에게 본 발명을 보다 완전하게 설명하기 위해 제공되는 것이다.

[0043] **실시예 1: 실험방법**

[0044] **<1-1> 실험군 및 대조군 설정**

[0045] 모집된 ALS(루게릭병) 환자군, 질병대조군, 및 정상대조군을 대상으로 2015 년 8 월부터 2016 년 10 월까지 기간에 고려 대학교 안암 병원에서 실험이 수행되었다. ALS의 진단은 임상 및 전기생리학적 데이터를 사용하여 개정된 EI Escorial 기준에 근거하여 수립되었다. 다른 신경 근육 질환이 동반되어 있는 ALS 환자는 제외시켰으며, 다른 신경근 질환(C8 radiculopathy, CIDP, MMNCB, CTS, SBMA, Myotonic dystrophy, Polymyositis)으로 인한 손 근육의 약화가 있는 대상자는 질병 대조군으로 포함되었다. 전기진단검사에 이상 소견이 없는 것으로 확인된 건강한 피험자는 정상 대조군으로 모집되었다.

[0047] 본 실험을 수행한 고려대학교 안암병원의 기관감사위원회는 연구 프로토콜을 승인하였으며, 모든 실험 대상자는 본 연구에 정보를 제공하는 것을 동의하였다.

[0048] **<1-2> 전기 진단 테스트**

[0049] 신경 전도 검사(Nerve conduction studies, NCS) 표준 EDx 장비(Viking IV; Nicolet Biomedical, Madison, WI, USA)를 이용하여 수행하였다. 정중신경 및 척골신경에서 운동 신경 전도 검사, 감각 신경 전도 검사 및 F-wave 잠복 측정을 수행하였다. 정중운동신경전도검사는 손목, 정주와(antecubital fossa) 및 겨드랑이에 자극을 주고 이를 단모지의전근(abductor pollicis brevis, APB)에서 기록하여 수행하였다. 척골운동신경전도검사는 손목, 팔꿈치 아래 및 겨드랑이에 자극을 주고 이를 모지의전근(abductor digiti minimi, ADM)과 첫등쪽갈간근(FDI)에서 기록하여 수행하였다. 복합근육활동전위(compound muscle action potential, CMAP)의 말단 잠복시, 크기 및 전도 속도를 기록하였다.

[0051] **<1-3> US 실험**

[0052] 근육 EI는 5-12 MHz 변환기를 포함하는 B-모드 US 장비를 이용하여 측정하였으며(HD15 system, Philips Ultrasound, Bothell, WA, USA), 장비 세팅은 다음과 같이 하였다: 50-dB gain, 56-dB dynamicrange 및 3-cm depth. 측정하는 동안 실험 대상은 바로 누운 자세에서 팔뚝을 바깥으로 뻗은 상태로 완전히 휴식하였다.

[0053] 근육 EI를 측정하기 위하여, 손바닥 부위에서의 정중신경 지배 근육 및 소지구(ADM)와 첫등쪽갈간근(FDI) 부위에서의 척골신경 지배 근육의 횡측 US 이미지를 취득하였다. 손바닥 부위 근육은, 프로브가 제 1 손바닥 뼈의 중간에서 지면과 평행하고, 뼈의 긴 축에서 수직하게 배치하였다. 서술한 위치를 유지하기 위해, 프로브는 장모지굴근(flexor pollicis longus, FPL) 건이 가장 밝은 위치를 찾도록 미세하게 조절되었다(도 1A). 근육에 가해지는 압력을 최소화하기 위해, 충분한 양의 접촉 젤을 사용하였다. 관심 부위(region of interest, ROI)는 아래

방법을 사용하여 근육 EI를 측정하기 위해 도출되었다(도 1B): (1) 제 1 중수골 뼈와 FPL 건의 상단 끝 부분을 연결하는 선은 하부 경계이다; (2) 무지구 근막의 상부 부위를 따른 선은 상부 경계이다; (3) 제 1 중수골의 상단 끝을 통과하는 수직선은 왼쪽 경계이다; (4) FPL 건의 상단 끝을 통과하는 수직선은 오른쪽 경계이다. ROI는 APB, 모지대립근 및 단모지굴근의 피상적 상부인 손바닥 부위 내 정중신경 지배 근육만을 포함하는 FPL 건의 상단 부위로 제한되었다.

[0054] 소지구 부위에서 척골신경 지배 근육에 대하여, 제 5 중수골의 근위 방향으로 1/3 위치에서 ADM 근육 이미지를 획득하였다. 프로브는 손의 내측면에서 제 5 중수골의 장축에 수직으로 배치하였다. ADM의 가로 이미지는 높은 에코발생적 근막을 명확하게 나타내었으며(도 1C), 소지구 근육의 ROI는 ADM의 근막 내부를 추적하여 측정하였다(도 1D).

[0055] 손등쪽의 외측 부위에 척골신경 지배 근육에 대하여, 제 1 중수골과 제 2 중수골 사이에 위치한 FDI 근육 이미지를 획득하였다. 프로브는 손등에 수직으로 제 1 중수골의 근위부와 제 2중수골의 원위부에 걸쳐 위치하고 FDI의 ROI를 근막 내부에 추적하여 측정하였다.

[0057] 그레이 스케일(Grayscale) 이미지는 각 ROI 내 근육 EI를 결정하는 데 사용되었다. 그레이 스케일 이미지는 0 (순수한 검은색)부터 255 (순수한 흰색)에 이르기까지 서로 다른 밝기 값과 무채색 컬러 픽셀로 구성되어 있다. 각 ROI의 화소 평균을 자동 US 장비(HD15 system, Philips Ultrasound, USA)에 내장된 소프트웨어를 이용하여 산출하였다. 근육 EI는 평균 픽셀 밝기로 결정하였다. 근육 US 이미지는 각 근육에 대하여 세 번 획득하였으며, 세 개의 이미지에 대한 평균 근육 EI 값을 이용하여 지표 계산에 사용하였다.

[0059] <1-4> 임상 평가

[0060] ALS 환자와 대조군의 인구통계학적 데이터를 연령, 성별, 질병 기간, 발병 패턴을 포함하여 차트 검토를 통해 수집하였고 그 외 하기 임상평가들은 검사당일 시험자에 의해 측정되었다.

[0061] 검사당일 인터뷰에 의해 측정된 ALSFRS-R 점수는 손 기능(쓰기, 먹기 및 드레싱)에 해당하는 ALSFRS-R의 3개 질문에 대한 평균 점수로써 하위 점수로 계산되었다. ALSFRS-R에 따라 질병의 심각성은 중증(최저 ≤35), 중등(중간 36 ~ 40), 경증(최고 ≥ 41)으로 분류하였다.

[0062] MRC(Medical Research Council) 합계의 점수 범위는 0 (마비)에서 60 (정상)까지로, 점수는 양측 6 개 근육의 MRC 점수 합계이며 각 근육은 0에서 5까지 등급이 매겨졌다. 다음 근육을 검사하였다: 삼각근(Deltoid), 이두근(Biceps), 손목 신근(Wrist extensor), 장요근(Ileopsoas 또는 Iliopsoas), 대퇴사 두근(Quadriceps femoris), 전경골(Tibialis anterior). MRC-근육 등급 스케일은 다음과 같았다.

표 1

| 등급 | 힘 강도  |
|----|---|
| 5  | 정상 능력   |
| 4  | 운동 범위 전반에서 적당한 압력에 저항하는 능력  |
| 3  | 중력에 반하는 모든 범위의 동작을 수행할 수 있는 능력. 피험자가 관절 움직임이 제한되는 경우, 기계적 범위는 관절이 관절 제한을 유발하는 지점까지임 |
| 2  | 중력을 제거하면서 전체 범위의 동작을 수행할 수 있는 능력  |
| 1  | 근육의 깜박거림(flicker)이 보이거나 느껴짐   |
| 0  | 움직임 없음  |

[0066] <1-5> 통계적 분석

[0067] 환자와 대조군의 인구통계학적 특성은 연속 변수(연령, 신장)에 대한 Mann-Whitney test 및 범주 변수(성별)에 대한 Fisher's exact test를 사용하여 비교하였다. 환자와 대조군의 근육 EI 파라미터(EI 비율 및 불균질성 비율) 차이는 Mann-Whitney test를 이용하여 분석하였다. 환자군 간 근육 EI 파라미터 차이는 Kruskal-Wallis test를 이용하여 분석하였다. 환자의 하위 그룹 간의 차이점에 대한 자세한 정보를 획득하기 위해, 사후 분석은 순위를 사용하여 Tukey test를 수행하였다. 수신 조작 특성(Receiver operating characteristics, ROC) 곡선 분석은 근육 EI 파라미터의 기준치를 결정하고 곡선 아래 면적(area under the curve, AUC)을 계산하기 위해 수행하였다(Fan J, Upadhye S, Worster A. Understanding receiver operating characteristic (ROC) curves. CJEM 2006;8:19-20.). Mann-Whitney test는 비정상적 임상 증상 및 EDx 결과의 존재에 따라 근육 EI 파라미터의 차이를 확인하는 데 사용하였다. 이러한 분석을 위해, EDx 테스트로부터 도출된 APB에서의 탈신경전위, CMAP

의 변수 및 SNAP와 같은 미가공 데이터를 정상 또는 비정상으로 분류하였다. p-값 <0.05는 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다. 모든 분석은 SPSS Statistics 20.0 (IBM, Armonk, NY, USA)을 이용하여 수행하였다.

[0069] ALS 환자와 대조군 간의 인구통계 및 분할된 매개 변수의 차이는 분산 분석 (ANOVA)을 사용하여 분석되었다. post-hoc 비교가 수행되었으며 통계 분석은 SPSS 21.0을 사용하였다.

[0071] **실시예 2: 실험결과**

[0072] <2-1> 스플릿-핸드 파라미터 비교

[0073] 스플릿-핸드 파라미터를 비교하기 위해, ALS 환자 및 대조군의 APB, ADM, FDI별 CMAP 및 이의 비율을 하기 표 2 및 도 2, ALS 환자 및 대조군의 근육 EI 및 CSA를 하기 표 3 및 도 2에 나타내었다. SHI<sub>CMAPamp</sub>와 SHI<sub>CMAParea</sub> 모두 ALS 환자에서 다른 그룹에 비해 유의하게 낮았다. SHI<sub>mEI</sub>는 ALS 환자에서 다른 그룹에 비해 유의하게 높았으며, SHI<sub>mCSA</sub>는 유의하게 낮았다.

표 2

[0075]

|                  | ALS (n = 44)               | Disease Control (n = 9)  | Normal Control (n = 18)  | P-value |
|------------------|----------------------------|--------------------------|--------------------------|---------|
| Clinical profile |                            |                          |                          |         |
| Age (years)      | 61.7 (7.0)                 | 62.9 (7.8)               | 71.8 (4.1)               | 0.000   |
| Gender (M:F)     | 26 : 18                    | 5 : 4                    | 9 : 9                    | 0.806   |
| BMI              | 22.5 (3.1)                 | 23.0 (1.5)               | 22.7 (2.4)               | 0.655   |
| CMAP amplitude   |                            |                          |                          |         |
| APB (mV)         | 4.5 (2.6) <sup>a,b</sup>   | 7.2 (2.7) <sup>a</sup>   | 8.8 (1.8) <sup>b</sup>   | 0.000   |
| ADM (mV)         | 6.1 (3.2) <sup>a,b</sup>   | 9.5 (3.1) <sup>a</sup>   | 10.5 (1.8) <sup>b</sup>  | 0.000   |
| FDI (mV)         | 5.7 (4.3) <sup>a,b</sup>   | 10.4 (4.2) <sup>a</sup>  | 13.0 (3.5) <sup>b</sup>  | 0.000   |
| APB/ADM ratio    | 5.7 (4.3) <sup>a,b</sup>   | 0.8 (0.3)                | 0.9 (0.2)                | 0.705   |
| FDI/ADM ratio    | 0.9 (0.6) <sup>a</sup>     | 1.1 (0.5)                | 1.3 (0.3) <sup>a</sup>   | 0.012   |
| SHI*             | 4.6 (3.6) <sup>a</sup>     | 8.1 (3.9) <sup>a</sup>   | 11.0 (3.7) <sup>a</sup>  | 0.000   |
| CMAP area        |                            |                          |                          |         |
| APB (mVms)       | 14.3 (9.1) <sup>a,b</sup>  | 26.9 (9.6) <sup>a</sup>  | 27.1 (6.6) <sup>b</sup>  | 0.000   |
| ADM (mVms)       | 17.4 (9.4) <sup>a,b</sup>  | 26.2 (9.3) <sup>a</sup>  | 31.8 (6.1) <sup>b</sup>  | 0.000   |
| FDI (mVms)       | 12.2 (9.9) <sup>a,b</sup>  | 26.2 (7.3) <sup>a</sup>  | 30.4 (9.8) <sup>b</sup>  | 0.000   |
| APB/ADM ratio    | 0.9 (1.1)                  | 1.1 (0.5)                | 0.9 (0.2)                | 0.765   |
| FDI/ADM ratio    | 0.8 (0.8)                  | 1.1 (0.4)                | 1.0 (0.3)                | 0.155   |
| SHI*             | 11.6 (10.3) <sup>a,b</sup> | 29.1 (13.9) <sup>a</sup> | 26.3 (10.6) <sup>b</sup> | 0.000   |

[0076] APB, 모지대립근(opponens pollicis), 단모지굴근(flexor pollicis brevis): ML(Median-innervated lateral hand muscle)

[0077] FDI : UL(Ulnar-innervated lateral hand muscle)

[0078] ADM : UM(Ulnar-innervated medial hand muscle)

[0079] \*SHI<sub>CMAPamp</sub> = APB<sub>CMAPamp</sub> X FDI<sub>CMAPamp</sub> / ADM<sub>CMAPamp</sub>

[0080] \*SHI<sub>CMAParea</sub> = APB<sub>CMAParea</sub> X FDI<sub>CMAParea</sub> / ADM<sub>CMAParea</sub>

표 3

[0082]

|                        | ALS (n = 44)                | Disease Control (n = 9)    | Normal Control (n = 18)   | P-value |
|------------------------|-----------------------------|----------------------------|---------------------------|---------|
| Muscle echo intensity  |                             |                            |                           |         |
| APB                    | 36.9 (14.6) <sup>a</sup>    | 29.9 (4.2)                 | 22.5 (6.3) <sup>a</sup>   | 0.000   |
| ADM                    | 33.0 (11.7) <sup>a</sup>    | 32.5 (11.5) <sup>b</sup>   | 21.0 (5.7) <sup>a,b</sup> | 0.000   |
| FDI                    | 43.6 (14.1) <sup>a</sup>    | 37.9 (9.3) <sup>b</sup>    | 26.5 (4.1) <sup>a,b</sup> | 0.000   |
| ML/UM ratio            | 1.2 (0.4)                   | 1.0 (0.3)                  | 1.1 (0.3)                 | 0.293   |
| UL/UM ratio            | 1.4 (0.4)                   | 1.2 (0.3)                  | 1.4 (0.4)                 | 0.370   |
| SHI*                   | 51.7 (28.3) <sup>a,b</sup>  | 36.5 (7.3) <sup>a</sup>    | 29.7 (9.9) <sup>b</sup>   | 0.000   |
| Muscle CSA             |                             |                            |                           |         |
| APB (mm <sup>2</sup> ) | 81.5 (36.6) <sup>a,b</sup>  | 112.7 (41.7) <sup>a</sup>  | 107.3 (24.8) <sup>b</sup> | 0.000   |
| ADM (mm <sup>2</sup> ) | 94.0 (39.0)                 | 96.4 (34.0)                | 102.8 (23.9)              | 0.446   |
| FDI (mm <sup>2</sup> ) | 159.6 (61.4) <sup>a</sup>   | 183.8 (57.9)               | 192.6 (43.1) <sup>a</sup> | 0.010   |
| ML/UM ratio            | 0.9 (0.4) <sup>a</sup>      | 1.2 (0.5) <sup>a</sup>     | 1.1 (0.2)                 | 0.003   |
| UL/UM ratio            | 1.9 (0.8)                   | 2.0 (0.8)                  | 1.9 (0.5)                 | 0.576   |
| SHI*                   | 147.9 (80.6) <sup>a,b</sup> | 233.2 (135.5) <sup>a</sup> | 206.0 (66.3) <sup>b</sup> | 0.000   |

[0083]

$$*SHI_{mEI} = ML_{mEI} \times UL_{mEI} / UM_{mEI}$$

[0084]

$$*SHI_{mCSA} = ML_{mCSA} \times UL_{mCSA} / UM_{mCSA}$$

표 4

[0086]

|                      |                                |
|----------------------|--------------------------------|
| El-Escorial criteria | Clinically definite (n = 9)    |
|                      | Clinically probable (n = 29)   |
|                      | Lab-supported probable (n = 5) |
|                      | Clinically possible (n = 1)    |

[0088]

<2-2> ALSFRS-R을 이용한 질병 중증도에 따른 스플릿-핸드 파라미터 비교

[0089]

ALSFRS-R을 이용하여 질병 중증도에 따른 스플릿-핸드 파라미터를 비교하기 위해, ALS 환자의 MRC 합계 점수, ALSFRS-R 점수, CMAP, 근육 EI 및 CSA를 하기 표 5, 표 6 및 도 3에 나타내었다. 3 개의 ALS 중증도 하위 그룹 간에서 SHI<sub>CMAPamp</sub>와 SHI<sub>CMAParea</sub> 모두 유의한 차이를 보이지 않았으며, AUC는 SHI<sub>CMAPamp</sub>가 0.12, SHI<sub>CMAParea</sub>가 0.15로 진단 정확도가 낮았다. SHI<sub>mEI</sub>는 경증 및 중등도 그룹보다 중증 그룹에서 유의하게 높았다.

표 5

[0091]

|                            | Lowest = 35 (n = 13)       | Middle 36 to 40 (n = 17) | Highest = 41 (n = 14)   | P-value |
|----------------------------|----------------------------|--------------------------|-------------------------|---------|
| Clinical profile           |                            |                          |                         |         |
| Age (years)                | 62.2 (7.8)                 | 63.7 (6.5)               | 58.7 (6.3)              | 0.138   |
| Gender (M:F)               | 9 : 4                      | 10 : 7                   | 7 : 7                   | 0.597   |
| BMI                        | 22.2 (3.6)                 | 22.9 (3.6)               | 22.4 (2.2)              | 0.814   |
| Disease duration (months)  | 20.2 (14.3)                | 22.1 (21.1)              | 12.7 (9.6)              | 0.260   |
| MRC sum score (range 0-80) | 55.8 (15.5) <sup>a,b</sup> | 68.0 (5.0) <sup>a</sup>  | 72.0 (5.5) <sup>b</sup> | 0.000   |
| ALSFRS-R score             |                            |                          |                         |         |

|                    |                            |                         |                         |       |
|--------------------|----------------------------|-------------------------|-------------------------|-------|
| Total (range 0-48) | 25.7 (11.7) <sup>a,b</sup> | 38.3 (1.4) <sup>a</sup> | 42.7 (1.8) <sup>b</sup> | 0.000 |
| Hand (range 0-12)  | 4.5 (2.6) <sup>a</sup>     | 8.6 (1.8) <sup>a</sup>  | 10.4 (1.5) <sup>a</sup> | 0.000 |

표 6

|                       | Lowest = 35<br>(n = 13)    | Middle 36 to 40<br>(n = 17) | Highest = 41<br>(n = 14) | P-value |
|-----------------------|----------------------------|-----------------------------|--------------------------|---------|
| CMAP amplitude        |                            |                             |                          |         |
| APB/ADM ratio         | 0.8 (0.6)                  | 0.6 (0.4)                   | 0.9 (0.8)                | 0.172   |
| FDI/ADM ratio         | 1.0 (1.0)                  | 0.9 (0.5)                   | 0.9 (0.5)                | 0.961   |
| SHI                   | 3.1 (3.2) <sup>a</sup>     | 4.7 (3.6)                   | 5.6 (3.7) <sup>a</sup>   | 0.050   |
| CMAP area             |                            |                             |                          |         |
| APB/ADM ratio         | 0.8 (0.9)                  | 0.8 (0.4)                   | 1.2 (1.6)                | 0.316   |
| FDI/ADM ratio         | 0.9 (1.3)                  | 0.7 (0.4)                   | 0.8 (0.6)                | 0.735   |
| SHI                   | 7.1 (8.4)                  | 12.8 (11.0)                 | 14.0 (10.2)              | 0.057   |
| Muscle echo intensity |                            |                             |                          |         |
| ML/UM ratio           | 1.3 (0.5)                  | 1.2 (0.4)                   | 1.1 (0.4)                | 0.228   |
| UL/UM ratio           | 1.5 (0.6)                  | 1.4 (0.3)                   | 1.3 (0.4)                | 0.085   |
| SHI                   | 67.4 (32.0) <sup>a,b</sup> | 47.3 (25.9) <sup>a</sup>    | 42.5 (21.3) <sup>b</sup> | 0.002   |
| Muscle CSA            |                            |                             |                          |         |
| ML/UM ratio           | 1.0 (0.5)                  | 0.8 (0.3)                   | 1.0 (0.3)                | 0.098   |
| UL/UM ratio           | 2.0 (0.9)                  | 1.7 (0.7)                   | 1.9 (0.8)                | 0.404   |
| SHI                   | 133.2 (84.0)               | 142.4 (80.7)                | 168.2 (76.0)             | 0.249   |

[0095] 이에 따라, SHI<sub>mEI</sub>는 ALS 환자에서 스플릿-핸드 신호 및 질병의 심각성을 평가하는 데 유용한 변수임을 확인하였다. ROC 곡선 분석(도 5)은 SHI<sub>mEI</sub>가 ALS의 유용한 진단 지표로서 SHI<sub>CMAP</sub> 및 SHI<sub>mCSA</sub>보다 유의하게 우수한 진단 정확도를 가짐을 나타내었으며, 특히 상지(upper limb)에서 발병한 ALS에서 진단 정확도가 유의하게 증가하였다(도 4, 도 5 및 도 6). 즉, 근육 EI의 SHI는 CMAP을 사용하는 매개 변수에 비해 스플릿-핸드를 평가하는 데 더 민감했으며 다른 신경 근육 질환 및 건강한 대조군에서 ALS를 구별하는 데 있어 신뢰할 수 있다.

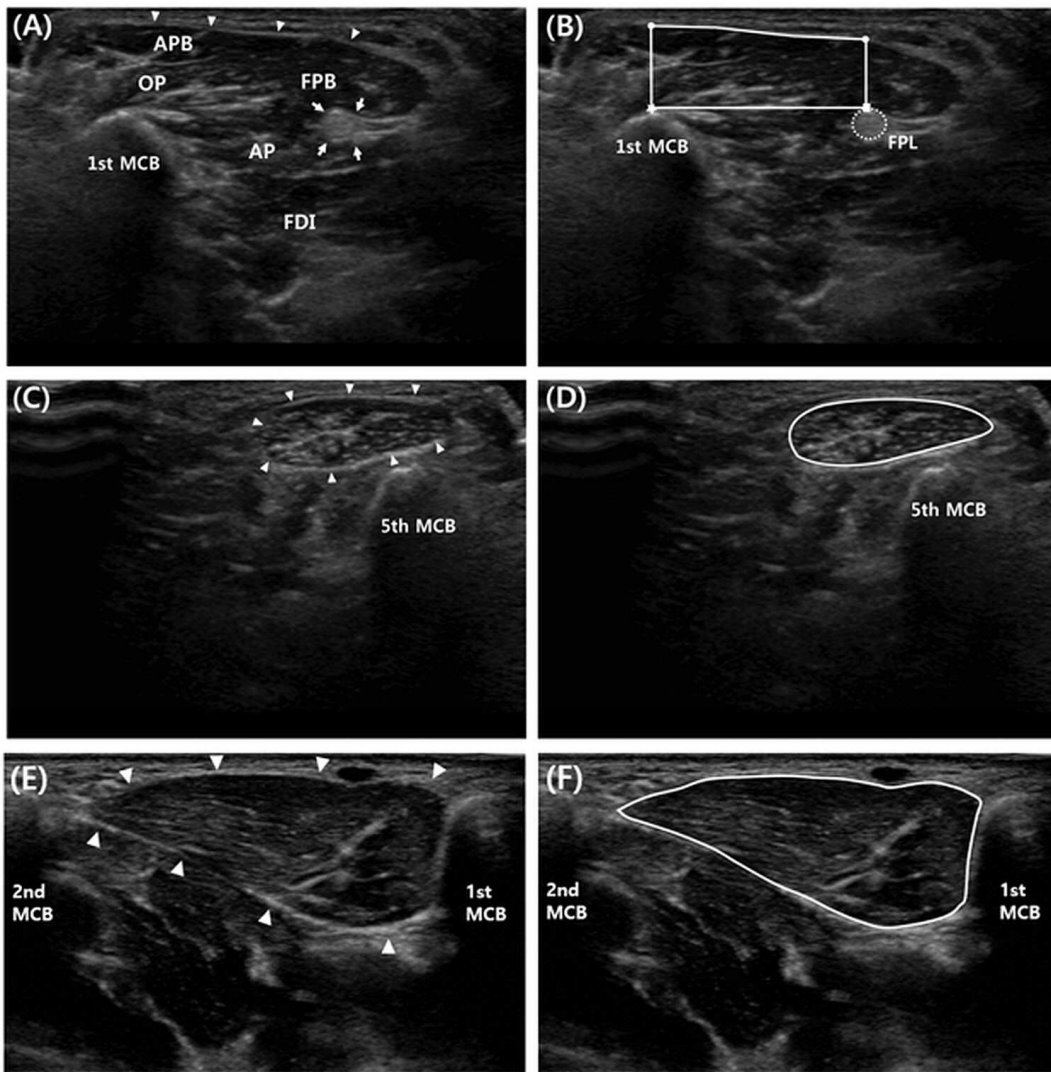
[0097] 본 발명의 일실시예를 통해 근육 초음파를 통해 수부 외측 근육들의 초음파 에코 강도가 내측의 근육보다 증가하는 것을 확인하였으며, 이를 이용하여 하기 식(1)에 따른 스플릿-핸드 근육 에코 강도 인덱스(Split hand muscle Echo intensity index)를 확립하였다. 스플릿-핸드 근육 에코 강도 인덱스는 기존의 전기생리학적 지표들을 이용한 스플릿-핸드 인덱스보다 진단의 특이도와 민감도가 현저히 증가된 것이며, 통증을 수반하지 않는 근육 초음파를 통해 루게릭병을 조기에 진단할 수 있고 기타 질환들과 감별이 용이한 새로운 지표이다.

[0098]  $SHI_{mEI} = ML_{mEI} \times UL_{mEI} / UM_{mEI}$  (1)

[0100] 전술한 본 발명의 설명은 예시를 위한 것이며, 본 발명이 속하는 기술분야의 통상의 지식을 가진 자는 본 발명의 기술적 사상이나 필수적인 특징을 변경하지 않고서 다른 구체적인 형태로 쉽게 변형이 가능하다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 그러므로 이상에서 기술한 실시예들은 모든 면에서 예시적인 것이며 한정적이 아닌 것으로 이해되어야 한다.

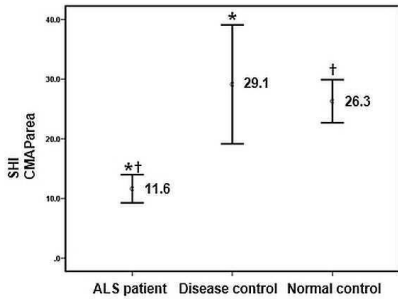
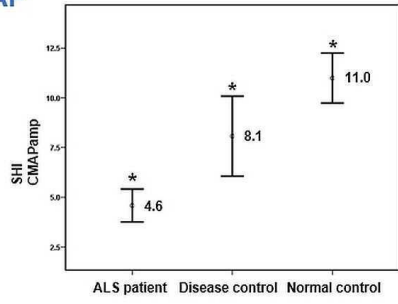
도면

도면1

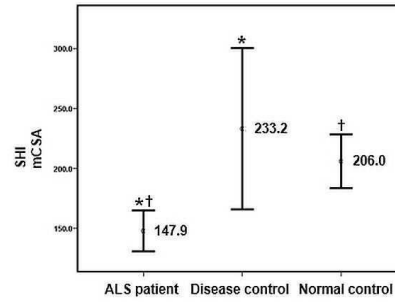
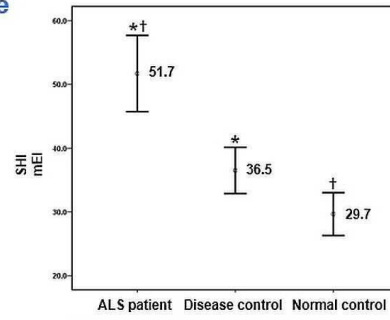


도면2

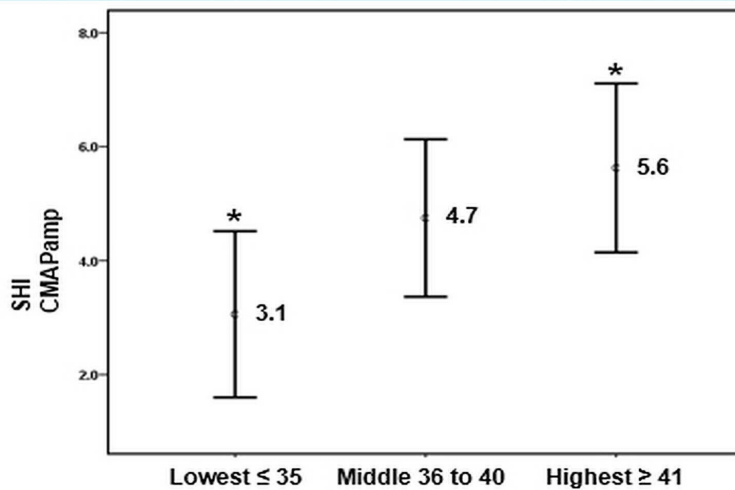
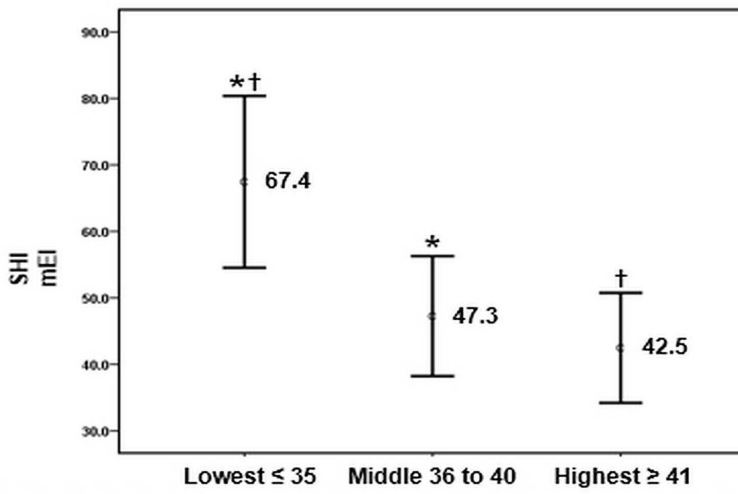
CMAP



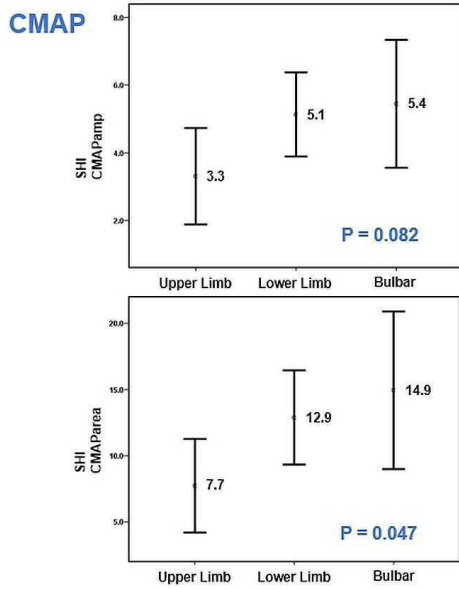
Muscle EI



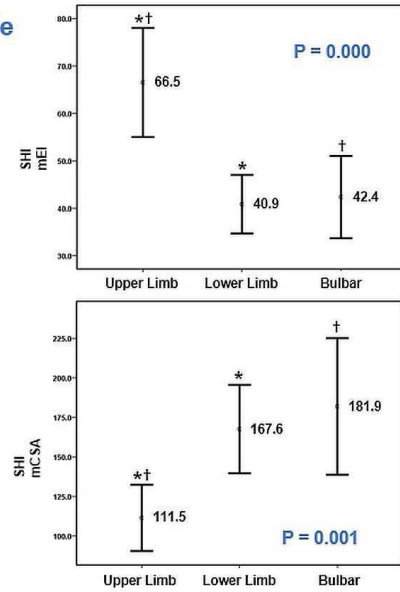
도면3



도면4



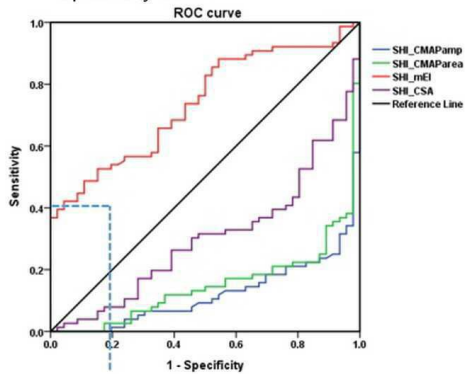
**Muscle EI**



도면5

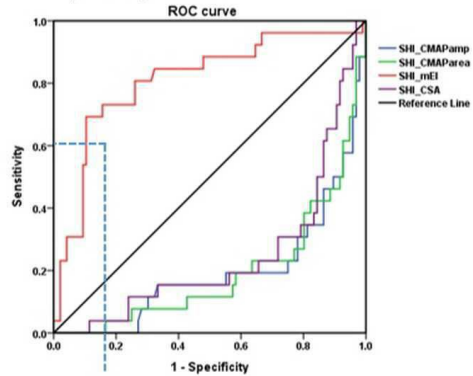
**ALS vs Disease and normal controls**

Cutoff value: 42.3  
AUC: 0.76  
Sensitivity 52.6  
Specificity 80.4



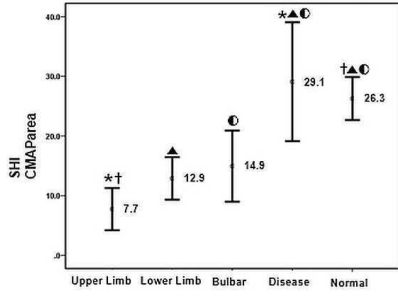
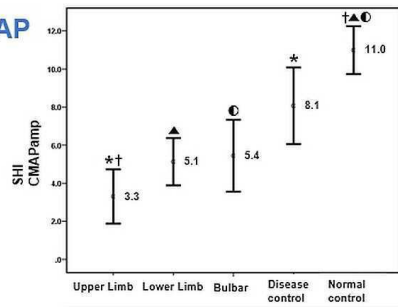
**Upper Limb onset ALS vs Other groups**

Cutoff value: 47.9  
AUC: 0.84  
Sensitivity 73.1  
Specificity 84.4

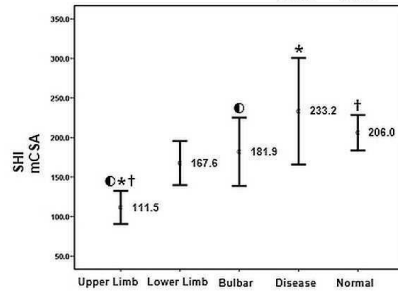
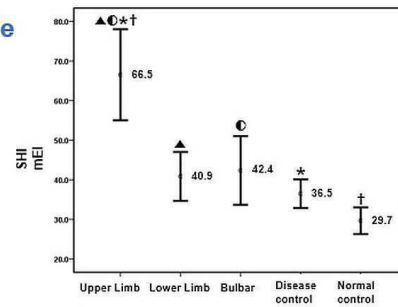


도면6

CMAP



Muscle EI



|                |                                      |         |            |
|----------------|--------------------------------------|---------|------------|
| 专利名称(译)        | 如何通过评估肌肉超声回声强度来提供有关Lou Gehrig疾病诊断的信息 |         |            |
| 公开(公告)号        | <a href="#">KR101945300B1</a>        | 公开(公告)日 | 2019-02-07 |
| 申请号            | KR1020170066641                      | 申请日     | 2017-05-30 |
| [标]申请(专利权)人(译) | 高丽大学校产学协力团                           |         |            |
| 申请(专利权)人(译)    | 高丽大学产学合作基金会                          |         |            |
| 当前申请(专利权)人(译)  | 高丽大学产学合作基金会                          |         |            |
| [标]发明人         | 김병조<br>석홍열                           |         |            |
| 发明人            | 김병조<br>석홍열                           |         |            |
| IPC分类号         | A61B8/08                             |         |            |
| CPC分类号         | A61B8/0858                           |         |            |
| 审查员(译)         | Hanjaegyun                           |         |            |
| 其他公开文献         | KR1020180130708A                     |         |            |
| 外部链接           | <a href="#">Espacenet</a>            |         |            |

摘要(译)

本发明涉及一种通过评估作为肌肉超声指标的回声强度 (EI) 来提供信息以诊断肌萎缩性侧索硬化的方法。更具体地,该方法可以代替常规的电刺激测试,以通过从EI计算分叉的肌肉回声强度指数(其为肌肉超声指数)来获得对无疼痛的肌萎缩性侧索硬化症的诊断有用的信息。

ALS vs Disease and normal controls

Cutoff value: 42.3  
 AUC: 0.76  
 Sensitivity 52.6  
 Specificity 80.4

