ΙΝ VIVO ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΧΩΡΙΚΗΣ ΚΑΤΑΝΟΜΗΣ ΤΩΝ ΜΕΤΑΒΟΛΩΝ ΤΗΣ ΛΕΥΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΛΑΓΙΑ ΜΥΑΤΡΟΦΙΚΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ

Χρηστίδη Φ.¹, Καραβασίητης Ε.², Ζαηώνης Ι.¹, Ξηρού Σ.¹, Φερεντίνος Π.³, Ρέντζος Μ.¹, Ζούβεηου Β.¹, Ζαμπέητης Θ.¹, Βεηονάκης Γ.², Αργυρόπουησς Γ.², Τούηας Π.², Ευσταθόπουησς Ε.², Καρανδρέας Ν.¹, Κεηέκης Ν.², Ευδοκιμίδης Ι.¹

¹ Α΄ Νευρολογική Κλινική, Αιγινήτειο Νοσοκομείο, Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

² Β' Εργαστήριο Ακτινο*λογίαs, Αττικό Νοσοκομείο, Ιατρική Σχολή* Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

³ Β΄ Ψυχιατρική Κλινική, Αττικό Νοσοκομείο, Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Περίληψη

Σκοπόs της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση του προτύπου της χωρικής κατανομής των μεταβολών της λευκής ουσίας σε ασθενείς με σποραδική μορφή της πλάγιας μυατροφικής σκλήρυνσης [amyotrophic lateral sclerosis (ALS)] συγκριτικά με το φυσιολογικό πληθυσμό μέσω απεικόνισης τανυστή διάχυσης [diffusion tensor imaging (DTI)]. Συμμετείχαν 50 ασθενείς με ALS και 25 υγιείς εθελοντές με αντίστοιχα δημογραφικά χαρακτηριστικά. Η νευροαπεικονιστική διερεύνηση σε μαγνητικό τομογράφο 3T περιλάμβανε, μεταξύ των άλλων, ακολουθία DTI 30 διευθύνσεων, τα δεδομένα της οποίας αναλύθηκαν εν συνεχεία μέσω της τεχνικής tract-based spatial statistics (TBSS) και αξιολογήθηκαν οι μεταξύ των ομάδων διαφορές και η χωρική κατανομή αυτών κατά μήκος επιλεγμένων προβλητικών, συνδεσμικών και συνδετικών δεμάτιων. Βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στο φλοιονωτιαίο δεμάτιο, στο μεσολόβιο (ιδιαιτέρως στο σώμα) και στα μείζονα μετωπο-κροταφο-ινιακά δεμάτια, ιδιαιτέρως στο επίπεδο των μετωπιαίων και κροταφικών περιοχών. Συμπερασματικά, αναδεικνύονται αλλαγές σε ένα δίκτυο τόσο κινητικών όσο και μη κινητικών περιοχών, ευρήματα συμβατά με τις βιβλιογραφικές αναφορές της φαινομενολογίας των κινητικών και μη-κινητικών/νοητικών συμπτωμάτων των ασθενών με ALS. **Λέξεις ευρετηρίου**: Πλάγια μυατροφική σκλήρυνση, λευκή ουσία, απεικόνιση τανυστή διάχυσης

IN VIVO STUDY OF SPATIAL DISTRIBUTION OF WHITE MATTER CHANGES IN PATIENTS WITH AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS

Christidi F.¹, Karavasilis E.², Zalonis I.¹, Xirou S.¹, Ferentinos P.³, Rentzos M.¹, Zouvelou V.¹, Zambelis T.¹, Velonakis G.², Argiropoulos G.², Athanasakos A.², Toulas P.², Efstathopoulos E.², Karandreas N.¹, Kelekis N.², Evdokimidis I.¹

¹ First Department of Neurology, Aeginition Hospital, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens

² Second Department of Radiology, Attikon Hospital, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens

³ Second Department of Psychiatry, Attikon Hospital, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens

Abstract

The aim of the present study was to identify the spatial distribution of white matter changes in patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis (ALS) as compared to healthy controls (HC) using diffusion tensor imaging (DTI). We included 50 patients with ALS and 25 HC with similar demographic characteristics. Neuro-imaging scanning was conducted in a 3T magnetic resonance scanner and for the purpose of the study the protocol was also included a 30-direction DTI sequence. DTI data were analyzed using the texvixn's tract-based spatial statistics (TBSS) method and between-group differences along major projective, commissural and associative tracts were examined. We found significant differences in corticospinal tract, in corpus callosum (specifically in the body) and major associative fronto-temporo-occipital tracts (specifically in frontal and temporal areas). In conclusion, white matter changes were detected in a network comprising of both motor and extra-motor tracts, which is consistent with motor and extra-motor/cognitive symptoms of patients with ALS. **Key words**: Amyotrophic lateral sclerosis, white matter, diffusion tensor imaging



Εισαγωγή

Μια τροποποίηση στη συμβατική τομογραφία μαγνητικού συντονισμού [magnetic resonance imaging (MRI)] επέτρεψε την in vivo ποσοτικοποίηση των χαρακτηριστικών διάχυσης των μορίων νερού στον εγκεφαλικό ιστό στα μέσα της δεκαετίας του '80.1 Σε αντίθεση με τις κλασσικές μεθόδους MRI που εκμεταλλεύονται κατά βάση τους διαφορετικούς χρόνους χαλάρωσης των ιστών (χρόνος χαλάρωσης T1και T2), η απεικόνιση τανυστή διάχυσης [diffusion tensor imaging (DTI)] αξιοποιεί τη διάχυση των μορίων του νερού μέσα στους ιστούς. Η ιχνηλάτηση των ινών (δεσμιδογραφία) και οι εξαγόμενοι ποσοτικοί δείκτες κλασματικής ανισοτροπίας [fractional anisotropy (FA)] και διάχυσης [mean diffusivity (MD), axial diffusivity (Daxial), radial diffusivity (Dradial)] επιτρέπουν την in vivo μελέτη της μικροδομικής ακεραιότητας της *λευκής* ουσίας.^{2,3} Παρόλο που α) οι δεσμίδες που δημιουργούνται είναι «εικονικές», β) οι συνδέσεις μεταξύ των περιοχών είναι αποτέλεσμα μαθηματικών αλγορίθμων, χωρίς να αντιστοιχούν κατ'ανάγκη στα πραγματικά δεμάτια λευκής ουσίας, και γ) τα δεμάτια και οι δείκτες που προκύπτουν δεν παρέχουν πληροφορίες σχετικά με την απαγωγή ή/και προσαγωγή σημάτων, η δεσμιδογραφία έχει επιδείξει αξιοσημείωτα ευρήματα μέσω της χρήσης σε μεγάλο εύρος κλινικών οντοτήτων τα τελευταία χρόνια επιβεβαιώνονται σε μεγάλο βαθμό τα ευρήματα ιστοπαθολογικών μελετών της λευκής ουσίας.

Παρά την παραδοσιακή θεώρηση της πλάγιας μυατροφικής σκη ήρυνσης [amyotrophic lateral sclerosis (ALS)] ως μιας αμιγώς κινητικής νευροεκφυλιστικής διαταραχής που προσβάλλει το φλοιονωτιαίο δεμάτιο, είναι πλέον δεδομένο ότι η μη κινητική προσβολή αποτελεί εξίσου χαρακτηριστικό γνώρισμα της σποραδικής μορφής της ALS. Το φάσμα της κινητικής και μη κινητικής προσβολής είναι ευρύ, αντανακλά την ετερογένεια της νόσου τόσο σε επίπεδο αιτιοπαθογενετικών μηχανισμών όσο και φαινομενολογίας και είναι συμβατό με παλαιότερες αλλά και σύγχρονες νευροπαθολογικές έρευνες. Τα νευροπαθολογικά ευρήματα επιβεβαιώνονται τις τελευταίες δύο δεκαετίας μέσω του ολοένα αυξανόμενου όγκου νευροαπεικονιστικών μελετών με προηγμένες τεχνικές λήψης και επεξεργασίας των δεδομένων.

Χωρίς αμφιβολία n χρήση των σύγχρονων νευροαπεικονιστικών τεχνικών έχει επιτρέψει in vivo την αναγνώριση του προτύπου των μεταβολών στο επίπεδο της δομής της λευκής ουσίας, παρέχοντας τη δυνατότητα διαχρονικής παρακολούθησης των ασθενών, ακόμα και των ασθενών σε προσυμητωματικά στάδια (όπως στην περίπτωση οικογενών μορφών της νόσου με γνωστές γονιδιακές μεταλλάξεις), και επιτρέποντας -από κοινού με την κλινική εξέταση και την εφαρμογή άλλων μεθοδολογικών προσεγγίσεων (όπως από τα πεδία της κλινικής νευροφυσιολογίας και νευροψυχολογίας, γενετικής, νευροβιολογίας, νευροπαθολογίας)- το σχεδιασμό μελετών για την ανάδειξη βιοδεικτών.⁴

Αναφορικά με την ανάδειξη της κινητικής προσβολής στην ALS μέσω του DTI, οι επιμέρους τεχνικές βρίσκουν ελάττωση του δείκτη FA κατά μήκος του φλοιονωτιαίου δεματίου,⁵⁻¹⁴ και ειδικότερα στο επίπεδο των οπισθίων σκελών της έσω κάψας όπου παρατηρούνται οι εντονότερες μεταβολές, στην υποκείμενη της πρόσθιας κεντρικής έλικας λευκή ουσία, στον ακτινωτό στέφανο, στα εγκεφαλικά σκέλη και στη γέφυρα. Αύξηση του δείκτη διάχυσης MD, Daxial και Dradial είναι συχνή κατά μήκος του φλοιονωτιαίου δεματίου^{6,15,16} και σε επιμέρους τμήματα αυτού.

Πέραν του φλοιονωτιαίου δεματίου, έχουν βρεθεί μεταβολές στο δείκτη FA (ελάττωση) σε δεμάτια λευκής ουσίας που διέρχονται από τους μετωπιαίους λοβούs,^{8,14,17-25} τους κροταφικούς λοβούς, τους βρεγματικούs λοβούs, 17, 19, 26, στο προσαγώγιο, 27 στο μεσολόβιο (ιδιαιτέρως στο σώμα και στο πρόσθιο τμήμα/γόνυ),^{15,17,18,21,23,24,28,29,30,31} στον ιππόκαμπο,^{14,32} και στη θευκή ουσία της παραϊπποκάμπειας έθικας²¹ και της νήσου του Reil,^{14,24} στην παρεγκεφαλίδα²¹ και σε θάλαμο/θαλαμικές ακτινοβολίες.^{16,23,33} Στις περισσότερες από τις προαναφερθείσες περιοχές παρατηρούνται, επίσης, μεταβολές στους δείκτες διάχυσης. Έχει προταθεί, μάλιστα, ότι εκ των δεικτών διάχυσης οι δείκτες Daxial και Dradial μπορεί να έχουν ιδιαίτερη ευαισθησία στην ανίχνευση μικροδομικών μεταβολών στην ALS τόσο στο φλοιονωτιαίο δεμάτιο όσο και σε μη κινητικά δεμάτια, όπως η αγκιστροειδής δεσμίδα.15

Σκοπόs της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση του προτύπου της χωρικής κατανομής των μεταβολών της λευκής ουσίας σε ασθενείς με σποραδική μορφή της ALS συγκριτικά με το φυσιολογικό πληθυσμό.

Συμμετέχοντες

Στη μελέτη συμμετείχαν 50 ασθενείς με σποραδική μορφή της νόσου ALS που προσήθθαν διαδοχικά στην Α' Νευρολογική Κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών. Η διάγνωση της νόσου βασίστηκε στα αναθεωρημένα διεθνή κριτήρια El Escorial³⁴ για ταξινόμηση και διάγνωση ασθενών με κλινικά βέβαιη, κλινικά πιθανή, κλινικά πιθανή-εργαστηριακώς υποστηριζόμενη και ενδεχόμενη ALS, κατόπιν εκτενούς κλινικού και παρακλινικού ελέγχου για τον αποκλεισμό άλλων παθήσεων που μιμούνται την ALS και την επιβεβαίωση της σχετικής διάγνωσης. Συμμετείχαν, επίσης, 25 υγιείς εθελοντές (στο εξής καλούμενοι μάρτυρες) με αντίστοιχα δημογραφικά χαρακτηριστικά με τους ασθενείς. Επιλέχθηκαν τα ακόλουθα κριτήρια συμμετοχής στη μελέτη: α) η∂ικία < 80 έτη, β) εκπαίδευση ≥ 3 έτη σπουδών και γ) ελληνική ως μητρική γλώσσα, δ) διάγνωση βέβαιης, πιθανής, κλινικά πιθανής εργαστηριακώς



υποστηριζόμενης ή ενδεχόμενης ALS σύμφωνα με τα αναθεωρημένα κριτήρια El Escorial,³⁴ ε) φυσιολογικός αδρός νοητικός έλεγχος [Mini Mental State Examination (MMSE)≥23.35 Επίσης, χρησιμοποιήθηκαν τα ακόλουθα κριτήρια αποκλεισμού: α) ιστορικό νευρολογικής νόσου (πλην της νόσου ALS για τους ασθενείς), β) εκπτωτική διεργασία σχετική με μετωποκροταφική άνοια ή συμπεριφορικού μόνο τύπου μεταβολή ή άλλου είδους άνοια σύμφωνα μετά τα πρόσφατα αναγνωρισμένα κριτήρια³⁶, γ) ιστορικό σοβαρής ψυχιατρικής πάθησης (μείζων κατάθλιψη, σχιζοφρένεια), δ) οικογενειακό ιστορικό νόσου ALS, ε) ιστορικό άλλων καρδιαγγειακών ή μεταβολικών νόσων που έχουν επίπτωση στις νευροανατομικές δομές και νοητικές πειτουργίες, στ) κατάχρηση οινοπνεύματος ή ψυχοτρόπων ουσιών, ζ) δείκτης αναπνευστικής λειτουργίας (forced vital capacity) < 80%, n) γνωστή ή τυχαία ευρεθείσα παθολογία κατά την νευροαπεικονιστική διερεύνηση, θ) αντενδείξεις για τη νευροαπεικονιστική διερεύνηση (π.χ. ύπαρξη βηματοδότη). Ο Πίνακας 1 παρουσιάζει τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά του δείγματος.

Νευροαπεικονιστική διερεύνηση

Λήψη δεδομένων

Για τη νευροαπεικονιστική διερεύνηση, τα δεδομένα των ασθενών και των μαρτύρων συλλέχθηκαν σε μαγνητικό τομογράφο 3T Philips Achieva-TX (Philips, Best, The Netherlands) στη Μονάδα Έρευναs Ακτινολογίας και Ιατρικής Απεικόνισης του Β' Εργαστηρίου Ακτινολογίας του ΕΚΠΑ. Χρησιμοποιήθηκε πηνίο εγκεφάλου 8 καναλιών και εφαρμόστηκε απεικονιστικό πρωτόκολλο σάρωσης εγκεφάλου με υψηλής ανάλυσης τρισδιάστατη T1 ακολουθία [high resolution 3D-T1-weighted (HR 3DT1w)] και 30-διευθύνσεων ακολουθία απεικόνισης τανυστή διάχυσης [diffusion tensor imaging (DTI)]. Επίσης, χρησιμοποιήθηκε T2 ακολουθία καταστολής σήματος υγρών με παλμό avaστροφήs [T2 Fluid Attenuation Inversion Recovery (T2-FLAIR)] για τον αποκλεισμό σοβαρής εγκεφαλικής παθολογίας αγγειακού τύπου σύμφωνα με καθιερωμένα κλινικά απεικονιστικά κριτήρια κατόπιν αξιολόγησης από τρεις έμπειρους ακτινοδιαγνώστες.

	Μάρτυρεs (N = 25)	Ασθενείs ALS (N = 50)	Στατιστικές παράμετροι
Δημογραφικά στοιχεία			
Ηλικία (έτη)	57.16± 8.23	61.70 ± 10.22	<i>F</i> = 3.048; <i>p</i> = 0.055
Φύλο (Α / Θ)	13 / 12	28 / 22	$x^2 = 0.248; p = 0.883$
Κλινικά στοιχεία			
Διάρκεια νόσου (μήνεs)α	-	17.72 ± 18.34	<i>Z</i> = -0.391; <i>p</i> = 0.696
Βαρύτητα νόσου (ALSFRS-R, μέγιστη τιμή: 48)	-	39.80 ± 6.10	<i>Z</i> = -0.805; <i>p</i> = 0.421
Ρυθμόs εξέλιξης νόσου	-	0.95 ± 1.18	<i>Z</i> = -0.610; <i>p</i> = 0.542
El Escorial-revised κατηγορία (ΚΒ / ΚΠ / ΕΥΚΠ / Ε)	-	18 / 17 / 12 / 3	$x^2 = 3.609; p = 0.307$
Έναρξη νόσου (Ν / Π)	-	38 / 12	$x^2 = 0.965; p = 0.326$
Πλαγίωση κατά τη νωτιαία έναρξη νόσου (ΑΡ / ΔΕ / ΑΜΦΩ / Π)	-	12/16/10/12	$x^2 = 1.118; p = 0.773$
Κατανομή κατά τη νωτιαία έναρξη νόσου (ά.ά. / κ.ά. / Π)	-	14 / 24 / 12	$x^2 = 4.700; p = 0.095$
Εξέλιξη συμπτωμάτων (Ο / Ν)	-	13 / 37	$x^2 = 0.390; p = 0.532$
Οικογενειακό ιστορικό νευροεκφυλιστικού συνδρόμου (Ο / Ν)	-	47 / 3	$x^2 = 0.030; p = 0.864$
Φ.α. με ριλουζόλη (Ο / Ν)	-	36 / 14	$x^2 = 0.734; p = 0.392$
Αντικαταθηιπτική φ.α. (Ο / Ν)	-	43 / 7	$x^2 = 1.943; p = 0.163$

Πίνακαs 1. Δημογραφικά στοιχεία ασθενών με ALS και μαρτύρων και κθινικά στοιχεία των ασθενών

Σημείωση: Οι συνεχείς μεταβηττές αναφέρονται ως mean \pm standard deviation (SD) ενώ οι κατηγορικές μεταβητές αναφέρονται ως απόηυτες συχνότητες. Η «μέγιστη τιμή» αφορά στη μέγιστη τιμή της μέτρησης ή δοκιμασίας βάσει κατασκευαστή. Από την έναρξη των συμπτωμάτων μέχρι την νοσηλεία στην κλινική/ένταξη στη μελέτη. $A / \Theta =$ άρρεν / Θήλυ, ALSFRS-R = ALS Functional Rating Scale-Revisited, KB / KΠ / EYKΠ / E = Kλινική Βέβαιη / Κλινικά Πιθανή / Εργαστηριακώς Υποστηριζόμενη Κλινικά Πιθανή / Ενδεχόμενη σύμφωνα με τα αναθεωρημένα *El Escorial* διαγνωστικά κριτήρια (*El Escorial-revised*), N / Π = νωτιαία / προμηκική, $AP / \Delta E =$ αριστερά / δεξιά, O / N = όχι / ναι, φ.α. = φαρμακευτική αγωγή, *ά.ά.* = άνω άκρα, *κ.ά.* = κάτω άκρα



Ανάλυση δεδομένων

Λευκή ουσία (φλοιονωτιαίο δεμάτιο): Για την ανάλυση των δεδομένων της πευκής ουσίας, χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό πακέτο FMRIB Software Library (FSL) έκδοσης 5.0.7 (Oxford Centre for Functional Magnetic Resonance Imaging of the Brain Software Library; http:// www.fmrib.ox.ac.uk/fsl) και ειδικότερα η εργαλειοθήκη επεξεργασίας δεδομένων διάχυσης tract-based spatial statistics (TBSS)³⁷⁻³⁹ και εφαρμόστηκαν τα τυπικά στάδια TBSS ανάλυσης. Τα δεδομένα διάχυσης διορθώθηκαν από ψευδενδείξεις δινορευμάτων χρησιμοποιώντας την εργαλειοθήκη FMRIB's Diffusion Toolbox (FDT). Αφαιρέθηκε το κρανίο από το σύνολο των εικόνων εγκεφάλου χρησιμοποιώντας την εργαλειοθήκη "bet" (Smith, 2002). Υπολογίστηκαν χάρτες FA χρησιμοποιώντας την διαδικασία "dtifit", η οποία προσάρμοσε το μοντέλο τανυστή διάχυσης σε κάθε ογκοστοιχείο. Οι χάρτες FA όπων των συμμετεχόντων ευθυγραμμίστηκαν μη γραμμικά στην κανονικοποιημένη εικόνα FMRIB58 FA (FMRIB Centre, University of Oxford, Department of Clinical Neurology, John Radcliffe Hospital, Headington, Oxford, UK; http://www.fmrib.ox.ak. uk/FMRIB58 FA.html) και μη γραμμικά μεταφέρθηκαν στον ΜΝΙ χώρο. Δημιουργήθηκε η μέση εικόνα όλων των ευθυγραμμισμένων FA χαρτών, η οποία υπέστη λέπτυνση για την μετέπειτα δημιουργία ενός σκελετού του μέσου FA χάρτη. Ο σκελετός αυτός αναπαριστά το κέντρο όλων των δεματίων που είναι κοινό στο σύνολο των υποκειμένων τα δεδομένα των οποίων υπέστησαν επεξεργασία στα προηγούμενα στάδια. Χρησιμοποιήθηκε κατώφη 0.20 για τους FA χάρτες, με σκοπό να αφαιρεθούν ψευδείς ίνες που στην πραγματικότητα αντιστοιχούν σε φαιά ουσία ή ΕΝΥ και να περιοριστεί κατά το δυνατόν η υψηλή διακύμανση μεταξύ των υπο-

Εικόνα 1. Χωρική κατανομή των μικροδομικών μεταβολών στο δείκτη FA κατά μήκοs του φλοιονωτιαίου δεματίου στους ασθενείς με ALS συγκριτικά με τους μάρτυρες με επιπροβολή στον μέσο σκελετό FA της λευκής ουσίας (πράσινο) σε κανονικοποιημένη T1 εικόνα (TBSS, p < 0.05, TFCE corrected for multiple comparisons). Με κίτρινο χρώμα παρουσιάζεται το προτυποποιημένο φλοιονωτιαίο δεμάτιο σύμφωνα με τον ανατομικό χάρτη JHU



Νευροπογία 25:6-2016, 6-14

κειμένων. Κάθε ατομικός ευθυγραμμισμένος FA χάρτης επιπροβλήθηκε στον σκελετό FA. Παρόμοια διαδικασία πραγματοποιήθηκε για τους χάρτες διάχυσης Daxial και Dradial. Δεδομένης της υψηλής συσχέτισης μεταξύ του δείκτη MD και των δεικτών Daxial και Dradial, και την ευαισθησία των δεικτών Daxial και Dradial στην ανίχνευση μικροδομικών μεταβολών στην ALS,¹⁵ επιλέχθηκε η χρήση μόνο των Daxial και Dradial χαρτών. Εν συνεχεία, δημιουργήθηκαν συγκεκριμένες περιοχές κάλυψης (masks) μέσω του πρότυπου ανατομικού χάρτη JHU-WM Tractography για αντιπροσωπευτικά προβηπτικά, συνδεσμικά και συνδετικά δεμάτια αμφοτερόπλευρα και διερευνήθηκαν διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων στους προαναφερθέντες δείκτες FA, Daxial και Dradial, χαρτογραφώντας παράλληλα την χωρική κατανομή των διαφορών κατά μήκος του εκάστοτε δεματίου. Η ηλικία και το φύλο συμπεριλήφθηκαν εκ νέου ως συμμεταβηπτές μηδενικού ενδιαφέροντος σε όπες τις TBSS αναλύσεις. Οι στατιστικοί χάρτες εξήχθησαν με κατώφλι p < 0.05 και διόρθωση family-wise error (FWE) για πολλαπλές συγκρίσεις, χρησιμοποιώντας την TFCE μέθοδο και αριθμό μεταλλαγών Ν = 1000.

Αποτελέσματα

Χωρική κατανομή των μεταβολών στα προβλητικά δεμάτια

Παρατηρείται ελάττωση του δείκτη FA στο φλοιονωτιαίο δεμάτιο αμφοτερόπλευρα, με πιο εκτεταμένη μείωση στο δεξί ημισφαίριο (Εικόνα 1). Σημαντικές διαφορές προκύπτουν στους δείκτες διάχυσης Daxial και Dradial, όπου η αύξηση είναι πιο διάχυτη για τον δείκτη Dradial (Εικόνα 2).

Εικόνα 2. Χωρική κατανομή των μικροδομικών μεταβολών στους δείκτες διάχυσης Daxial και Dradial κατά μήκος του φλοιονωτιαίου δεματίου στους ασθενείς με ALS συγκριτικά με τους μάρτυρες με επιπροβολή στον μέσο σκελετό FA της λευκής ουσίας (πράσινο) σε κανονικοποιημένη T1 εικόνα (TBSS, p < 0.05, TFCE corrected for multiple comparisons). Με κίτρινο χρώμα παρουσιάζεται το προτυποποιημένο φλοιονωτιαίο δεμάτιο σύμφωνα με τον ανατομικό χάρτη JHU



Χωρική κατανομή των μεταβολών στα συνδεσμικά δεμάτια

Αναφορικά με το μεσολόβιο, βρέθηκε σημαντική μείωση του δείκτη FA και παράλληλα αύξηση των δεικτών διάχυσης Daxial και Dradial (πιο διάχυτες μεταβολές στο δείκτη Dradial), με την κατανομή των διαφορών να εντοπίζεται κυρίως στο σώμα και στο πρόσθιο τμήμα (γόνυ) του μεσολοβίου (Εικόνα 3).

Χωρική κατανομή των μεταβολών στα συνδετικά δεμάτια

Παρατηρήθηκε σημαντικές διαφορές σε όλους τους

Εικόνα 3. Χωρική κατανομή των μικροδομικών μεταβολών στους δείκτες FA, Daxial και Dradial στο μεσολόβιο στους ασθενείς με ALS συγκριτικά με τους μάρτυρες με επιπροβολή στον μέσο σκελετό FA της λευκής ουσίας (πράσινο) σε κανονικοποιημένη T1 εικόνα (TBSS,p < 0.05, TFCE corrected for multiple comparisons). Με κίτρινο χρώμα παρουσιάζεται το προτυποποιημένο μεσολόβιο σύμφωνα με τον ανατομικό χάρτη JHU



Εικόνα 4. Χωρική κατανομή των μικροδομικών μεταβολών στους δείκτες FA, Daxial και Dradial στην αγκιστροειδή δεσμίδα στους ασθενείς με ALS συγκριτικά με τους μάρτυρες με επιπροβολή στον μέσο σκελετό FA της λευκής ουσίας (πράσινο) σε κανονικοποιημένη T1 εικόνα (TBSS, p < 0.05, TFCE corrected for multiple comparisons). Με κίτρινο χρώμα παρουσιάζεται η προτυποποιημένη αγκιστροειδής δεσμίδα σύμφωνα με τον ανατομικό χάρτη JHU



δείκτες αμφοτερόπλευρα, με μείωση του δείκτη FA και αύξηση των δεικτών Daxial και Dradial (p < 0.05, TFCE corrected for multiple comparisons) στους ασθενείς με ALS (Εικόνα 4).

Αναδείχθηκε, επίσης, σημαντική ελάττωση του δείκτη FA και αύξηση του δείκτη Dradial αμφοτερόπλευρα στην άνω επιμήκη δεσμίδα, χωρίς σημαντική μεταβολή του δείκτη Daxial (p < 0.05, TFCE corrected for multiple comparisons) (Εικόνα 6).

Συγκριτικά με τους μάρτυρες, οι ασθενείς με ALS παρουσίαζαν σημαντική αύξηση του δείκτη διάχυσης Dradial στην κάτω επιμήκη δεσμίδα στο δεξί ημισφαίριο (Εικόνα 7), χωρίς καμία άλλη μεταβολή

Εικόνα 5. Χωρική κατανομή των μικροδομικών μεταβολών στους δείκτες FA, Daxial και Dradial στην κάτω μετωπο-ινιακή δεσμίδα στους ασθενείς με ALS συγκριτικά με τους μάρτυρες με επιπροβολή στον μέσο σκελετό FA της λευκής ουσίας (πράσινο) σε κανονικοποιημένη T1 εικόνα (TBSS, p < 0.05, TFCE corrected for multiple comparisons). Με κίτρινο χρώμα παρουσιάζεται η προτυποποιημένη κάτω μετωπο-ινιακή δεσμίδα σύμφωνα με τον ανατομικό χάρτη JHU



Εικόνα 6. Χωρική κατανομή των μικροδομικών μεταβολών στους δείκτες FA και Dradial στην άνω επιμήκη δεσμίδα στους ασθενείς με ALS συγκριτικά με τους μάρτυρες με επιπροβολή στον μέσο σκελετό FA της λευκής ουσίας (πράσινο) σε κανονικοποιημένη T1 εικόνα (TBSS, p < 0.05, TFCE corrected for multiple comparisons). Με κίτρινο χρώμα παρουσιάζεται η προτυποποιημένη άνω επιμήκης δεσμίδα σύμφωνα με τον ανατομικό χάρτη JHU



Εικόνα 7. Χωρική κατανομή των μικροδομικών μεταβολών στο δείκτη Dradial στην κάτω επιμήκη δεσμίδα στους ασθενείς με ALS συγκριτικά με τους μάρτυρες με επιπροβολή στον μέσο σκελετό FA της λευκής ουσίας (πράσινο) σε κανονικοποιημένη T1 εικόνα (TBSS, p < 0.05, TFCE corrected for multiple comparisons). Με κίτρινο χρώμα παρουσιάζεται η προτυποποιημένη κάτω επιμήκης δεσμίδα σύμφωνα με τον ανατομικό χάρτη JHU



Εικόνα 8. Χωρική κατανομή των μικροδομικών μεταβολών στους δείκτες FA, Daxial και Dradial στο προσαγώγιο στους ασθενείς με ALS συγκριτικά με τους μάρτυρες με επιπροβολή στον μέσο σκελετό FA της λευκής ουσίας (πράσινο) σε κανονικοποιημένη T1 εικόνα (TBSS, p < 0.05, TFCE corrected for multiple comparisons). Με κίτρινο χρώμα παρουσιάζεται το προτυποποιημέο προσαγώγιο (επίμηκες τμήμα) σύμφωνα με τον ανατομικό χάρτη JHU



Εικόνα 9. Χωρική κατανομή των μικροδομικών μεταβολών στους δείκτες FA, Daxial και Dradial στο δεμάτιο προσαγωγίου-ιπποκάμπου στους ασθενείς με ALS συγκριτικά με τους μάρτυρες με επιπροβολή στον μέσο σκελετό FA της λευκής ουσίας (πράσινο) σε κανονικοποιημένη T1 εικόνα (TBSS, p < 0.05, TFCE corrected for multiple comparisons). Με κίτρινο χρώμα παρουσιάζεται το προτυποποιημένο κροταφικό τμήμα του προσαγωγίου (προσαγώγιοιππόκαμπος) σύμφωνα με τον ανατομικό χάρτη JHU



στους υπόθοιπους δείκτες FA και Daxial για p < 0.05 (TFCE, corrected for multiple comparisons).

Αναφορικά με το προσαγώγιο διερευνήθηκε ξεχωριστά το επίμηκες τμήμα που διατρέχει την έλικα του προσαγωγίου (Εικόνα 8), καθώς και το κροταφικό τμήμα του προσαγωγίου που αφορά τη σύνδεση μεταξύ του οπίσθιου τμήματος της έλικας του προσαγωγίου και του ιπποκάμπου μέσω της παραϊπποκάμπειας έλικας (Εικόνα 9).

Σχετικά με το κροταφικό τμήμα του προσαγωγίου,

βρέθηκαν σημαντικές μεταβολές αμφοτερόπλευρα στους ασθενείς με ALS, τόσο με μείωση του δείκτη FA όσο και αύξηση των δεικτών Daxial και Dradial. Ως προς το αριστερό ημισφαίριο, οι μεταβολές (FA, Dradial) παρατηρήθηκαν τόσο στο οπίσθιο τμήμα του προσαγωγίου όσο και στο επίπεδο της παραϊπποκάμπειας έλικας (Εικόνα 9).

Συζήτηση

Με τη διάγνωση της νόσου να στηρίζεται σε ευρήματα της κλινικής εξέτασης και του ηλεκτρομυογραφικού ελέγχου και με τη συμβατική νευροαπεικονιστική διερεύνηση να χρησιμοποιείται για τον αποκλεισμό παθήσεων που μπορεί να μιμηθούν την ALS,³⁴ οι σύγχρονες νευροαπεικονιστικές τεχνικές φαίνεται να έχουν ακόμα μακρά πορεία για την ένταξη τους στην ομάδα των διαγνωστικών και προγνωστικών βιοδεικτών για τη νόσο. Ωστόσο, η έως τώρα εφαρμογή τους έχει σαφώς συμβάλει στην ανάδειξη του φάσματος της κινητικής και μη κινητικής προσβολής στην ALS. Στην παρούσα μελέτη, το δομικό πρότυπο αυτής της προσβολής διερευνήθηκε σε επίπεδο λευκής ουσίας μέσω αυτοματοποιημένων τεχνικών επεξεργασίας DTI ακολουθιών. Συγκεκριμένα, εφαρμόστηκε η χωρική στατιστική βασιζόμενη στη δομή των τοπικών οδών λευκής ουσίας [tractbased spatial statistics (TBSS)] ακολουθούμενη από δεσμιδογραφία (tractography) σε συγκεκριμένες περιοχές κάλυψης βάσει πρότυπων ανατομικών χαρτών.

Βρήκαμε σημαντικές διαφορές κατά μήκος του φλοιονωτιαίου δεματίου. Από την πρώτη *in vivo* μελέτη της μικροδομικής ακεραιότητας του φλοιονωτιαίου δεματίου μέσω DTI⁶, πλήθος μελετών έχουν αναφέρει ελάττωση του FA στο φλοιονωτιαίο

δεμάτιο, 5,7-14,20,23,37,38 επιβεβαιώνοντας τη συμμετοχή του κεντρικού κινητικού νευρώνα στην ALS. Η απώλεια των πυραμιδικών νευρώνων στον πρωτοταγή κινητικό φλοιό και η αξονική βλάβη στο φλοιονωτιαίο δεμάτιο, σε συνδυασμό με τον πολλαπλασιασμό των γλοιακών κυττάρων, την επέκταση του εξωκυττάριου χώρου και ενδο-νευρωνικές μεταβολέs³⁹ σχετίζονται με τις μεταβολές στους δείκτες DTI. Η περιοχή του φλοιονωτιαίου δεματίου που αντιστοιχεί στα οπίσθια σκέλη της έσω κάψας φαίνεται να ανευρίσκεται συστηματικά προσβεβλημένη στις DTI μελέτες, πιθανώς γιατί από την εν λόγω περιοχή διέρχονται οι κατιούσες προβλητικές ίνες από τον προκινητικό και κινητικό φλοιό.40 Σε πρόσφατη μετα-ανάλυση,⁴¹ τα οπίσθια σκέλη της έσω κάψας ήταν η πιο ευαίσθητη περιοχή του φλοιονωτιαίου δεματίου ως προς την προσβολή στην ALS, ενώ έχει υποστηριχθεί και ο προγνωστικός ρόλος της περιοxńs.⁴² Κάποιες μελέτες δεν έχουν βρει μεταβολές στο δείκτη Daxial του φλοιονωτιαίου δεματίου,⁴³⁻⁴⁵ που σε συνδυασμό με την παρουσία μεταβολών στους δείκτες FA (μείωση) και Dradial (αύξηση)⁴⁵ πιθανώς σχετίζεται

με το φαινόμενο της ψευδο-ομαλοποίησης του δείκτη Daxial σε πρώιμο/οξύ στάδιο δομικών μεταβολών στους άξονες και στη μυελίνη⁴⁶ που συμβαίνουν όταν παρατηρείται βαλλεριανή εκφύλιση.⁴⁷ Ως εκ τούτου, η αύξηση του δείκτη Dradial μπορεί ταυτοχρόνως να αντικατοπτρίζει βλάβη στο επίπεδο της μυελίνης μαζί με αξονική απώλεια.⁴⁸

Σε συνάφεια με τις ιστορικές νευροπαθολογικές παρατηρήσεις, 49,50 αρκετές DTI μελέτες υποστηρίζουν ελάττωση του FA στο μεσολόβιο, 12,14,17,18,20,23,24,51-53 με τη μεγαλύτερη μεταβολή να προκύπτει στις μεσολοβιακές ίνες στο μέσο και πρόσθιο τμήμα του μεσολοβίου (σώμα – γόνυ) που συνδέουν τις κινητικές και προκινητικές περιοχές,²⁰ όπως παρατηρήθηκε και στην παρούσα μελέτη. Η προσβολή του μεσολοβίου στην ALS φαίνεται να είναι πολύ πρώιμη, ακόμα και πριν την έναρξη των συμπτωμάτων, στοιχείο που τεκμηριώνεται και από την απουσία σαφούς σχέσης μεταξύ των δεικτών DTI του μεσολοβίου και της διάρκειας της νόσου²⁰. Η μεταβολή της μικροδομικής ακεραιότητας του μεσολοβίου πιθανώς συνδέεται με δευτερογενή βαλλεριανή εκφύλιση συνέπεια της νευρωνικής απόπτωσης στον πρωτοταγή κινητικό φηοιό, συμβατό και με την χαρακτηριστική μεταβολή στο δείκτη διάχυσης Dradial²⁰ ή αντικατοπτρίζει την οδό μετάδοσης της διημισφαρικής επέκτασης της παθολογίας της νόσου.⁵⁴

Βρήκαμε διάχυτες, επίσης, μεταβολές σε μείζονα συνδετικά δεμάτια. Τα ευρήματα της μελέτης είναι εν γένει συμβατά με προηγούμενες μελέτες για την ακεραιότητα της λευκής ουσίας στην ALS, χρησιμοποιώντας διαφορετικές τεχνικές ανάλυσης των δεδομένων, όπως η ογκομετρική ανάλυση της λευκής ουσίας,⁵⁵ η ανάλυση των DTI δεδομένων μέσω μορφομετρίας βασιζόμενης σε ογκοστοιχείο (VBM),^{14,17} η δεσμιδογραφία⁵⁶ και η ανάλυση TBSS.^{18,57} Ειδικότερα, προηγούμενες μελέτες υποστηρίζουν ελάττωση του FA σε περιοχές πέραν του Χρηστίδη Φ. και συν.

κλασσικού κινητικού δικτύου^{14,17,18,23,24,58} που μαζί με τις μεταβολές στο επίπεδο των δεικτών διάχυσης συνάδουν με νευροπαθολογικές παρατηρήσεις.^{50,59} Σε συνάφεια με την κλινικο-παθολογική επικάλυψη μεταξύ της ALS και της FTD,⁶⁰ οι μεταβολές που βρήκαμε στους DTI δείκτες τόσο στο σύνολο της λευκής ουσίας όσο και σε επιμέρους μείζονα δεμάτια, εντοπίζονται ιδιαιτέρως στη μετωπιαία^{14,18,24,58} και κροταφική^{14,24} λευκή ουσία. Μέσω της δεσμιδογραφίας σε επιλεγμένα δεμάτια με την μέθοδο της επιλογής περιοχών ενδιαφέροντος από τον χρήστη, έχει βρεθεί μειωμένος δείκτης FA²⁶ και αυξημένος δείκτης Daxial^{19,37} στην αγκιστροειδή δεσμίδα, στοιχείο που επιβεβαιώθηκε και στη δική μας μελέτη.

Η μεταβολή του FA μπορεί να είναι αποτέλεσμα είτε ελάττωσης του δείκτη Daxial, είτε αύξησης του δείκτη Dradial, είτε αλλαγών και στους δύο δείκτες.61 Σε πειραματικές και κλινικές μελέτες φαίνεται ότι ο δείκτης Daxial αντανακλά περισσότερο την αξονική ακεραιότητα ενώ ο δείκτης Dradial σχετίζεται με την ακεραιότητα της μυελίνης.⁶¹ Ωστόσο, η ερμηνεία των εν λόγω δεικτών αποκλειστικά βάσει του προαναφερθέντος σχήματος θεωρείται μάλλον παρακινδυνευμένη στην περίπτωση της ALS, δεδομένης της παρουσίας όχι μόνο αξονικού και απομυελινωτικού τύπου εκφύλισης αλλά και γλοίωσης.^{6,62} Σε κάθε περίπτωση, φαίνεται ότι πέραν του δείκτη FA είναι απαραίτητη η διερεύνηση των επιμέρους δεικτών διάχυσης,¹⁵ καθώς μπορεί να ανιχνεύσουν νωρίτερα μεταβολές της ακεραιότητας της ηευκής ουσίας και παράλληλα να αναδείξουν με μεγαλύτερη ακρίβεια την τοπογραφική καταγραφή αυτών των μεταβολών, όπως φαίνεται και στη μελέτη μας τόσο στο φλοιονωτιαίο δεμάτιο και στις μεσολοβιακές ίνες όσο και σε μείζονα συνδετικά δεμάτια.

Συμπερασματικά, η εφαρμογή σύγχρονων τεχνικών νευροαπεικόνισης και μετ-επεξεργασίας των δεδομένων λευκής ουσίας αναδεικνύει αλλαγές σε ένα δίκτυο τόσο κινητικών όσο και μη κινητικών περιοχών, ευρήματα συμβατά με τη φαινομενολογία των συμπτωμάτων των ασθενών που παρουσιάζουν αλλαγές σε επίπεδο νόησης και συμπεριφοράς,⁶³ πέραν της κινητικής συμπτωματολογίας.

Βιβλιογραφία

- 1. Le Bihan D, Breton E. Imagerie de diffusion in vivo par résonance magnétique nucléaire. C R Acad Sci Paris 1985; 301: 1109-1112.
- 2. Basser PJ, Pajevic S, Pierpaoli C, et al. In vivo fiber tractography using DT-MRI data. Magn Reson Med. 2000; 44: 625-632.
- 3. Mori S, Crain BJ, Chacko VP, et al. Three-dimensional tracking of axonal projections in the brain by magnetic resonance imaging. Ann Neurol. 1999; 45: 265-269.
- 4. Turner MR, Benatar M. Ensuring continued progress in biomarkers for amyotrophic lateral sclerosis. Muscle Nerve 2015; 51: 14-18.
- 5. Cosottini M, Giannelli M, Siciliano G, et al. Diffusiontensor MR imaging of corticospinal tract in amyotrophic

lateral sclerosis and progressive muscular atrophy. Radiology. 2005; 237: 258-264.

- 6. Ellis CM, Simmons A, Jones DK, et al. Diffusion tensor MRI assesses corticospinal tract damage in ALS. Neurology. 1999; 53: 1051-1058.
- 7. Toosy AT, Werring DJ, Orrell RW, et al. Diffusion tensor imaging detects corticospinal tract involvement at multiple levels in amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003; 74: 1250-1257.
- 8. Abe O, Yamada H, Masutani Y, et al. Amyotrophic lateral sclerosis: diffusion tensor tractography and voxel-based analysis. NMR Biomed. 2004; 17: 411-416.
- 9. Iwata NK, Aoki S, Okabe S, et al. Evaluation of corticospinal tracts in ALS with diffusion tensor MRI and brainstem stimulation. Neurology. 2008; 70: 528-532.
- Graham JM, Papadakis N, Evans J et al. Diffusion tensor imaging for the assessment of upper motor neuron integrity in ALS. Neurology 2004; 63: 2111-2119.
- Schimrigk SK, Bellenberg B, Schlüter M, et al. Diffusion tensor imaging-based fractional anisotropy quantification in the corticospinal tract of patients with amyotrophic lateral sclerosis using a probabilistic mixture model. AJNR Am J Neuroradiol. 2007; 28: 724-730.
- 12. Senda J, Ito M, Watanabe H, et al. Correlation between pyramidal tract degeneration and widespread white matter involvement in amyotrophic lateral sclerosis: a study with tractography and diffusion-tensor imaging. Amyotroph Lateral Scler 2009; 10: 288-294.
- 13. Ciccarelli O, Behrens TE, Altmann DR, et al. Probabilistic diffusion tractography: a potential tool to assess the rate of disease progression in amyotrophic lateral sclerosis.. Brain 2006; 129: 1859-1871.
- 14. Sage CA, Peeters RR, Görner A, et al. Quantitative diffusion tensor imaging in amyotrophic lateral sclerosis. Neuroimage. 2007; 34: 486-499.
- 15. Metwalli NS, Benatar M, Nair G, et al. Utility of axial and radial diffusivity from diffusion tensor MRI as markers of neurodegeneration in amyotrophic lateral sclerosis. Brain Res. 2010; 1348: 156-164.
- Sarica A, Cerasa A, Vasta R, et al. Tractography in amyotrophic lateral sclerosis using a novel probabilistic tool: a study with tract-based reconstruction compared to voxel-based approach. J Neurosci Methods. 2014; 224: 79-87.
- 17. Agosta F, Pagani E, Rocca MA, et al. Voxel-based morphometry study of brain volumetry and diffusivity in amyotrophic lateral sclerosis patients with mild disability. Hum Brain Mapp 2007; 28: 1430-1438.
- Ciccarelli O, Behrens TE, Johansen-Berg H, et al. Investigation of white matter pathology in ALS and PLS using tractbased spatial statistics. Hum Brain Mapp. 2009; 30: 615-624.
- 19. Christidi F, Zalonis I, Kyriazi S, et al. Uncinate fasciculus microstructure and verbal episodic memory in amyotrophic lateral sclerosis: a diffusion tensor imaging and neuropsychological study. Brain Imaging Behav 2014; 8: 497-505.
- 20. Filippini N, Douaud G, MacKay CE, et al. Corpus callosum involvement is a consistent feature of amyotrophic lateral sclerosis. Neurology. 2010; 75: 1645-1652.
- 21. Keil C, Prell T, Peschel T, et al. Longitudinal diffusion

tensor imaging in amyotrophic lateral sclerosis. BMC Neurosci. 2012; 13: 141.

- 22. Rosskopf J, Muller HP, Dreyhaupt J, et al. Ex post facto assessment of diffusion tensor imaging metrics from different MRI protocols: preparing for multicentre studies in ALS. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener 2015; 16: 92-101.
- Sach M, Winkler G, Glauche V, et al. Diffusion tensor MRI of early upper motor neuron involvement in amyotrophic lateral sclerosis. Brain 2004; 127: 340-350.
- 24. Sage CA, Van Hecke W, Peeters R, et al. Quantitative diffusion tensor imaging in amyotrophic lateral sclerosis: revisited. Hum Brain Mapp 2009; 30: 3657-3675.
- 25. Thivard L, Pradat P-F, Lehéricy S, et al. Diffusion tensor imaging and voxel based morphometry study in amyotrophic lateral sclerosis: relationships with motor disability. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2007; 78: 889-89226
- Sato K, Aoki S, Iwata NK, et al. Diffusion tensor imaging tract-specific analysis of the uncinate fasciculus in patients with amyotrophic lateral sclerosis. Neuroradiology 2010; 52: 729-733.
- 27. Prell T, Peschel T, Hartung V, et al. Diffusion tensor imaging patterns differ in bulbar and limb onset amyotrophic lateral sclerosis. Clin Neurol Neurosurg 2013; 115: 1281-1287.
- 28. Chapman MC, Jelsone-Swain L, Johnson TD, et al. Diffusion tensor MRI of the corpus callosum in amyotrophic lateral sclerosis: DTI of the Corpus Callosum in ALS. J Magn Reson Imaging. 2014; 39: 641-647.
- 29. Iwata NK, Kwan JY, Danielian LE, et al. White matter alterations differ in primary lateral sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis. Brain. 2011; 134: 2642-2655.
- Keller J, Vymazal J, Ridzoň P, et al. Quantitative brain MR imaging in amyotrophic lateral sclerosis. Magma N Y N. 2011; 24: 67–76.
- Tang M, Chen X, Zhou Q, et al. Quantitative assessment of amyotrophic lateral sclerosis with diffusion tensor imaging in 3.0 T magnetic resonance. Int J Clin Exp Med 2015; 8: 8295–8303.
- 32. Christidi F, Karavasilis E, Zalonis I, et al. Memoryrelated white matter tract integrity in amyotrophic lateral sclerosis: an advanced neuroimaging and neuropsychological study. Neurobiology of Aging 2016; in press.
- Schuster C, Kasper E, Machts J, et al. Focal thinning of the motor cortex mirrors clinical features of amyotrophic lateral sclerosis and their phenotypes: a neuroimaging study. J Neurol 2013; 260: 2856-2864.
- 34. Brooks BR, Miller RG, Swash M, et al. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord 2000; 1: 293-299.
- 35. Fountoulakis KN, Tsolaki M, Chantzi H, et al. Mini-Mental State Examination (MMSE): A validation study in Greece. American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias 2000; 15: 342-345
- 36. Strong MJ, Grace GM, Freedman M, et al. Consensus criteria for the diagnosis of frontotemporal cognitive and behavioural syndromes in amyotrophic lateral sclerosis. Amyotroph Lateral Scler. 2009; 10: 131-146.
- 37. Agosta F, Chiò A, Cosottini M, et al. The present and

the future of neuroimaging in amyotrophic lateral sclerosis. AJNR 2010; 31: 1769-1777.

- Roccatagliata L, Bonzano L, Mancardi G, et al. Detection of motor cortex thinning and corticospinal tract involvement by quantitative MRI in amyotrophic lateral sclerosis. Amyotroph Lateral Scler. 2009; 10: 47-52.
- 39. Hughes JT. Pathology of amyotrophic lateral sclerosis. Adv Neurol 1982; 36: 61-74.
- Zarei M, Johansen-Berg H, Jenkinson M, et al. Twodimensional population map of cortical connections in the human internal capsule. J Magn Reson Imaging 2007; 25: 48-54.
- 41. Li J, Pan P, Song W, et al. A meta-analysis of diffusion tensor imaging studies in amyotrophic lateral sclerosis. Neurobiol Aging 2012; 33: 1833-1838.
- 42. Menke RA, Abraham I, Thiel CS, et al. Fractional Anisotropy in the Posterior Limb of the Internal Capsule and Prognosis in Amyotrophic Lateral Sclerosis. Arch Neurol. 2012; 69: 1493.
- 43. Cirillo M, Esposito F, Tedeschi G, et al. Widespread microstructural white matter involvement in amyotrophic lateral sclerosis: A whole-brain DTI study. Am J Neuroradiol 2012; 33:1102-1108.
- 44. Grapperon AM, Verschueren A, Duclos Y, et al. Association between structural and functional corticospinal involvement in amyotrophic lateral sclerosis assessed by diffusion tensor MRI and triple stimulation technique. Muscle Nerve 2014; 49:551-557.
- 45. Sarica A, Cerasa A, Valentino P, et al. The corticospinal tract profile in amyotrophic lateral sclerosis. Human Brain Mapping 2016; DOI: 10.1002/hbm.23412.
- Mac Donald CL, Dikranian K, Song SK, et al. Detection of traumatic axonal injury with diffusion tensor imaging in a mouse model of traumatic brain injury. Exp Neurol 2007; 205:116–131.
- Pierpaoli C, Barnett A, Pajevic S, et al. Water diffusion changes in Wallerian degeneration and their dependence on white matter architecture. Neuroimage 2001; 13:1174-1185.
- Fischer LR, Culver DG, Tennant P, et al. Amyotrophic lateral scelrosis is a distal axonopathy: Evidence in mice and man. Exp Neurol 2004; 185:232-240.
- 49. Patrikios JS. Contribution a l' etude des forms cliniques et de l' anatomie pathologique de la sclerose laterale amyotrophique. Paris, 1918.
- Smith MC. Nerve fibre degeneration in the brain in amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1960; 23: 269-282.
- 51. Rose S, Pannek K, Bell C, et al. Direct evidence of intraand interhemispheric corticomotor network degenera-

tion in amyotrophic lateral sclerosis: an automated MRI structural connectivity study. Neuroimage 2012; 59: 2661-2669.

- 52. Verstraete E, van den Heuvel MP, Veldink JH, et al. Motor Network Degeneration in Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Structural and Functional Connectivity Study. Zhan W, editor. PLoS ONE. 2010 Oct 27;5: e13664.
- 53. Zhang Y, Schuff N, Woolley SC, et al. Progression of white matter degeneration in amyotrophic lateral sclerosis: A diffusion tensor imaging study. Amyotroph Lateral Scler. 2011; 12: 421–429.
- 54. Eisen A. Amyotrophic lateral sclerosis: a 40-year personal perspective. J Clin Neurosci 2009; 16: 505-512.
- Abrahams S, Goldstein LH, Suckling J, et al. Frontotemporal white matter changes in amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol 2005; 252: 321-331.
- 56. Sarro L, Agosta F, Canu E, et al. Cognitive functions and white matter tract damage in amyotrophic lateral sclerosis: a diffusion tensor tractography study. AJNR 2011; 32: 1866-1872.
- 57. Prudlo J, Bißbort C, Glass A, et al. White matter pathology in ALS and lower motor neuron ALS variants: a diffusion tensor imaging study using tract-based spatial statistics. J Neurol 2012; 259: 1848-1859.
- 58. Canu E, Agosta F, Riva N, et al. The topography of brain microstructural damage in amyotrophic lateral sclerosis assessed using diffusion tensor MR imaging. AJNR Am J Neuroradiol 2011; 32: 1307-1314.
- 59. Rafalowska J, Dziewulska D. White matter injury in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). Folia Neuropathol 1996; 34: 87-91.
- 60. Mackenzie IR, Feldman HH. Ubiquitin immunohistochemistry suggests classic motor neuron disease, motor neuron disease with dementia, and frontotemporal dementia of the motor neuron disease type represent a clinicopathologic spectrum. J Neuropathol Exp Neurol 2005; 64: 730-739.
- Beaulieu C. The biological basis of diffusion anisotropy. In H. Johansen-Berg & TEJ. Behrens (Eds), Diffusion MRI: From Quantitative Measurement to In Vivo Neuroanatomy, Elsevier, San Diego, Calif, USA, 2009.
- 62. Takahata N, Yamanouchi T, Fukatsu R, et al. Brain stem gliosis in a case with clinical manifestations of amyotrophic lateral sclerosis. Folia Psychiatrica et Neurologica Japonica 1976; 30: 41-48.
- 63. Tsermentseli S, Leigh PN, Goldstein LH. The anatomy of cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis: more than frontal lobe dysfunction. Cortex 2012; 48: 166-182.