

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
NEUROLOGIE**

**CERCETĂRI CU PRIVIRE LA SCLEROZA
LATERALĂ AMIOTROFICĂ – STUDIU CLINIC
ȘI IMAGISTIC PRIN REZONANȚĂ
MAGNETICĂ
REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT**

**Conducător de doctorat:
ACAD. PROF. UNIV. DR. CONSTANTIN POPA**

**Student-doctorand:
FLORIAN ANTONESCU**

2018

CUPRINSUL TEZEI DE DOCTORAT

<u>INTRODUCERE</u>	8
<u>1. FIZIOPATOLOGIA SLA</u>	12
<u>1.1 EPIDEMIOLOGIE</u>	12
<u>1.1.1 Incidența și prevalența</u>	12
<u>1.1.2 Factorii de risc</u>	12
<u>1.2 ASPECTE GENETICE</u>	13
<u>1.3 MECANISME PATOGENICE</u>	16
<u>1.3.1 Modele de boală</u>	16
<u>1.3.2 Rolul SOD1</u>	16
<u>1.3.3 Implicarea celulelor gliale și aspecte inflamatorii</u>	18
<u>1.3.4 Excitotoxicitatea</u>	20
<u>1.3.5 Anomalii în prelucrarea ARN</u>	20
<u>1.3.6 Incluziunile intracelulare</u>	22
<u>1.3.7 Neurofilamentele și anomaliile de citoschelet</u>	23
<u>1.3.8 Factorii de creștere</u>	23
<u>1.4 FENOMENUL “SPLIT HAND”</u>	24
<u>2. IRM SPINAL ÎN SLA</u>	27
<u>2.1 ROLUL ACTUAL AL IRM ÎN DIAGNOSTICUL SLA</u>	27
<u>2.2 ROLUL DIFERITELOR SECVENȚE</u>	29
<u>2.2.1 Secvențele uzuale (T1, T2, FLAIR)</u>	29
<u>2.2.2 Secvențele de difuzie</u>	30
<u>2.2.3 ihMTR</u>	31
<u>2.2.4 IRM funcțional</u>	32
<u>2.3 MORFOMETRIA MĂDUVEI SPINĂRII</u>	32
<u>2.4 ABORDAREA MULTIPARAMETRICĂ</u>	34
<u>2.5 LIMITĂRI TEHNICE ACTUALE ȘI DIRECȚII DE VIITOR</u>	34
<u>3. TEHNICILE ELECTROFIZIOLOGICE ÎN SLA</u>	36
<u>3.1 ELECTROMIOGRAFIA ÎN DIAGNOSTICUL SLA</u>	36
<u>3.2 ESTIMAREA NUMĂRULUI DE UNITĂȚI MOTORII</u>	38

3.2.1	Introducere	38
3.2.2	MUNE cu stimulare incrementală	39
3.2.3	Analiza undei F	40
3.2.4	Spike triggered averaging	40
3.2.5	Metoda statistică	41
3.3	MUNIX	42
3.3.1	Principii și metodă	42
3.3.2	Utilitate și limitări	45
3.4	INDICELE SPLIT HAND	46
4.	METODOLOGIA DE STUDIU	49
4.1	SELECȚIA LOTURILOR	49
4.2	EVALUAREA CLINICĂ A PACIENȚILOR ȘI VARIABILELE URMĂRITE	51
4.3	PARTICULARITĂȚILE EXAMINĂRII IRM	54
4.3.1	Argumentarea alegerii planurilor de secțiune	56
4.4	PARTICULARITĂȚILE EXAMINĂRII ELECTROFIZIOLOGICE	58
4.4.1	Split hand index (SHI)	60
4.5	METODELE DE ANALIZĂ STATISTICĂ	69
5.	DATELE ÎNREGISTRATE	72
6.	ANALIZĂ STATISTICĂ ȘI DISCUȚII	93
6.1	STRUCTURA LOTULUI	93
6.1.1	Vârsta și sex	93
6.1.2	Încadrarea diagnostică și parametrii structurali ai lotului	96
6.1.3	ALSFRS-R și viteza de progresie	99
6.2	INDEXUL SPLIT HAND	101
6.2.1	SHI și diagnosticul de SLA	101
6.2.2	SHI și regiunea de debut	101
6.2.3	SHI și viteza de progresie	104
6.2.4	SHI și vârsta	106
6.3	IRM MEDULAR	107
6.3.1	Ariile loturilor și comparațiile între ele	107
6.3.2	Ariile în lotul de control și vârsta	111

6.3.3 Raportul arie medulară/arie canal.....	113
6.3.1 SHI și ariile substanței cenușii C7-T1	116
6.4 DTI.....	116
6.5 MUNIX.....	119
6.5.1 Analiza de variantă a MUNIX.....	119
6.5.2 Corelarea MUNIX cu aria substanței cenușii.....	121
6.5.3 Analiza ROC MUNIX – diagnostic SLA.....	123
6.5.4 Analiza ROC MUNIX – denervare	126
7. CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE	130
7.1 CONCLUZII	130
7.1.1 Achiziția datelor	130
7.1.2 Vârstă și sex.....	130
7.1.3 Indexul split hand	131
7.1.4 IRM MEDULAR.....	132
7.1.5 MUNIX.....	134
7.2 CONTRIBUȚII PERSONALE	136
BIBLIOGRAFIE.....	138

INTRODUCERE

Scleroza laterala amiotrofică (SLA) este o boală neurodegenerativă, idiopatică, a neuronilor motori, cu evoluție inexorabilă spre deces, pentru care nu dispunem încă de tratamente care să îi încetinească semnificativ evoluția.

Diagnosticul este în prezent clinic, susținut electrofiziologic, bazându-se pe criteriile El Escorial, modificate la consensul de la Awaji-shima. Din păcate, la nivelul actual de sensibilitate a criteriilor, aproximativ o cincime din pacienți nu ating un nivel diagnostic peste “SLA posibil” la momentul decesului. Diagnosticarea cât mai precoce a bolii este în mod cert o prioritate în cercetarea neurologică actuală, pe lângă beneficiul evident al inițierii unui tratament neuroprotector cât mai precoce într-o boală degenerativă ireversibilă, este foarte probabil ca țintele tratamentului să difere semnificativ de la o fază a bolii la alta.

În teza noastră ne-am propus studierea parametrilor imagistici de rezonanță magnetică și electrofiziologici (EMG) la un lot de pacienți cu SLA și un lot de control în vederea evidențierii unor corelații care ar putea să avanseze mijloacele diagnostice actuale.

Am selectat un lot de pacienți diagnosticați cu SLA conform criteriilor Awaji-shima și un lot martor, cu pacienți de aceeași vârstă și sex, dar fără afectare a neuronilor motori periferici sau centrali. Fiecare pacient a fost evaluat detaliat clinic, electromiografic și prin IRM coloană cervicală (examinare standard, DTI și măsurători anatomice). Am urmărit evaluarea capacităților diagnostice ale măsurătorilor anatomice ale măduvei spinării (aria medulară totală, ariile cordoanelor și aria substanței cenușii) în regiunea cervicală de la C4 la T1, măsurătorilor de difuzie la nivelul cordoanelor medulare, indexului “Split Hand” (SHI) și indexului numărului de unități motorii (MUNIX) la nivelul abductor pollicis brevis, abductor digiti minimi și biceps brachii bilateral. Am evaluat și corelațiile acestora cu vârsta pacienților, vârsta la debutul bolii, viteza de progresie a bolii, scorul ALSFRS-R, regiunea anatomică afectată la debut. Am mai urmărit și evaluarea corelațiilor parametrilor care evaluează neuronii motori periferici (SHI, MUNIX) cu măsurătorile morfologice și de difuzie ale cordonului medular cervical.

1. FIZIOPATOLOGIA SLA

În prima parte capitolul face o trecere în revistă a ultimelor date epidemiologice și factorilor de risc cunoscuți pentru SLA (1–3). Urmează prezentarea datelor actuale referitoare la patogenia bolii, respectiv factorii genetici implicați, modelele de boală, rolul superoxid dismutazei tip 1, defecte în prelucrarea ARN, implicarea celulelor gliale, mecanismele inflamatorii, excitotoxicitatea, anomaliile neurofilamentelor și citoscheletului, incluziunile celulare, precum și factorii de creștere (4–7).

Ultima parte a capitolului descrie fenomenul “split hand” de atrofie asimetrică a mușchilor mâinii, cu afectare preferențială a grupului lateral (mușchii eminenței tenare și primul interosos dorsal) și cruțare relativă a grupului hipotenar. Sunt prezentate ultimele ipoteze referitoare la mecanismele implicate și semnificația fenomenului pentru diagnosticul bolii și patogenia bolii (8–11).

2. IRM SPINAL ÎN SLA

Este prezentat rolul actual al IRM în diagnosticul SLA și speranța de a de a obține biomarkeri care să poată evalua aspectele spațiale și temporale ale neurodegenerării în SLA și care să poată discerne între diferitele forme și categorii prognostice (12).

Sunt trecute în revistă prezentate diferitele tipuri de secvențe (T1, T2, FLAIR, DWI, ihMTR, IRM funcțional), datele curente referitoare la anomaliile măduvei spinării în SLA și utilitatea demonstrată a diferiților parametri medulari în urmărirea SLA (12–16). Un subcapitol tratează aspecte tehnice legate de morfometria cordonului medular și informațiile existente referitoare la valorile normale ale dimensiunilor măduvei spinării (17,18).

În ultima parte este descrisă abordarea multiparametrică, concept nou apărut în investigarea imagistică a pacienților cu SLA, bazat fie pe corelarea datelor clinice cu diferiți parametri IRM, fie pe corelarea diferiților markeri IRM între ei(12,19).

3. TEHNICILE ELECTROFIZIOLOGICE ÎN SLA

În capitolul 3 sunt prezentate criteriile de diagnostic Awaji-shima și evoluția îndelungată de la primele criterii propuse de Lambert în 1957 până în prezent. Sunt discutate avantajele și limitările criteriilor actuale, mai ales lipsa unor metode adecvate pentru evaluare calitativă și cantitativă a suferinței neuronilor motori centrali.

Apoi sunt prezentate principiul MUNE și tehnicile dezvoltate până în prezent (stimulare incrementală, analiza undei F, spike triggered averaging, metoda statistică), urmate de principiile teoretice și descrierea metodei MUNIX dezvoltată în ultima decadă de Nandedkar și Stålberg .

La final este descris indexul split hand (SHI), echivalentul electrofiziologic al sindromului split hand, utilitatea lui în diagnosticul SLA (20).

4. METODOLOGIA DE STUDIU

Inițial sunt prezentate criteriile de includere/excludere pe baza cărora au fost construite loturile și parametrii abordați. Tuturor pacienți li s-a efectuat examenul neurologic clinic complet. Au fost urmărite vârsta la includere, vârsta la debutul bolii, durata bolii, durata de la debutul clinic la diagnostic, istoricul familial de SLA, scăderea ponderală de la debutul bolii, regiunea afectată la debut. Pentru toți pacienții cu SLA au fost calculate scorul ALSFRS – R și viteza de progresie a bolii (21,22).

În partea a doua este descrisă aparatura și tehnica examinării MRI, cu detalierea și justificarea alegerii planurilor de secțiune. Pe imaginile obținute s-au efectuat măsurători anatomice și de difuzie (aria secțiunii canalului vertebral și a cordonului medular, suprafața cordoanelor medulare individuale, anizotropia fracționată și vectorii de mișcare a apei libere). Difuzivitatea medie a fost calculată ca media aritmetică a celor trei vectori de mișcare a apei libere.

Toți pacienții au fost examinați electromiografic complet, incluzând studii de conducere motorii și senzitive și examen cu ac. Este prezentat sistemul EMG pe care au fost

achiziționate și prelucrate datele și tehnicile de înregistrare. Este descrisă concret aplicarea tehnicii MUNIX pentru studiul nostru, cu metodele de măsurare și calcul pentru diferiți parametri și sublinierea importanței reprezentării grafice a valorilor în paralele cu linia de regresie pentru corectarea erorilor și excluderea înregistrărilor inadecvate.

5. DATELE ÎNREGISTRATE

Capitolul centralizează datele legate de sex, vârstă, durata bolii, regiunea de debut, încadrarea diagnostică, ALSFRS-R și viteza de progresie, măsurătorile morfologice ale canalului spinal și cordonului medular, măsurătorile pentru FA și valorile calculate pentru MD, valorile SHI la cele două loturi, precum și valorile obținute pentru MUNIX.

Nu s-au remarcat diferențe semnificative între rata de rezultate obținute la cele două loturi pentru măsurătorile medulare. Înregistrarea FA și MD s-a dovedit semnificativ mai dificilă la lotul pacienților cu SLA (57,8%, față de 87,3% la lotul de control). Aspectul s-a menținut și la MUNIX unde, din totalul de 114 mușchi pe fiecare lot, la pacienții cu SLA s-a obținut MUNIX doar pentru 51,7%, față de 97,3% în lotul de control. Datele subliniază dificultățile întâlnite în evaluarea pacienților cu SLA, cea mai mare fiabilitate având-o aspectele morfometrice, practic fără diferențe între loturi.

6. ANALIZĂ STATISTICĂ ȘI DISCUȚII

STRUCTURA LOTULUI

În etapa de analiză au intrat 38 de pacienți, 19 pacienți diagnosticați cu SLA și alți 19 pacienți, care formau lotul de control, grupați în perechi după vârstă și sex. Loturile au fost formate din 11 femei și 8 bărbați. Debutul SLA a fost centrat în intervalul 40-69 de ani (89% din pacienți). Jumătate din cazuri au prezentat debutul bolii între 60 și 75 de ani. Pacienții au fost încadrați diagnostic conform criteriilor Awaji-shima, 58% având formă definită, 26% posibilă și 16% probabilă. În lotul studiat, durata medie a bolii (de la debut la includere) a

fost $20,1 \pm 12,4$ luni, cu extreme de 4, respectiv 51 luni. În seria noastră de cazuri doar **36,8%** au ajuns la diagnostic în primele 12 luni de la debutul simptomelor. 72% din pacienți au prezentat debut la nivelul membrelor (44% lombosacrat, 28% cervical) și 28% debut bulbar.

Valoarea medie a ALSFRS-R a fost $37(\pm 7)$, cu extreme 17, respectiv 45.

INDEXUL SPLIT HAND

Mediile pentru SHI stânga-dreapta au fost 4,77 pe dreapta, 4,90 stânga în lotul pacienților cu SLA; respectiv 11,94 pe dreapta și 11,19 pe stânga în lotul de control. Analiza de varianță a demonstrat o varianță intens heterogenă a mediilor.

MORFOMETRIA IRM

Ariile medulare medii pentru toată regiune cervicală au fost $89,4 (\pm 17,7)$ mmp în lotul pacienților cu SLA, respectiv $88 (\pm 15,4)$ mmp în lotul de control. În lotul nostru de control, liniile de regresie sugerează un ușor efect de scădere a ariei medulare cu înaintarea în vârstă.

Date fiind variațiile largi ale normalului dimensiunilor medulare, am raportat ariile medulare la suprafața canalului spinal. Valorile raporturilor sunt constant mai scăzute pentru lotul cu SLA, sugerând atrofiere medulară. Raportul are o tendință de scădere odată cu avansarea în vârstă. Încercările de corelare a AM/AC cu durata sau viteza de evoluție a bolii sau cu ALSFRS-R nu au atins pragul semnificației statistice.

Datele noastre sugerează că scăderea valorilor SHI în contextul unei boli de neuron motor s-ar asocia cu reducerea ariei substanței cenușii medulare, dar nu am atins pragul semnificație statistice

DTI

Măsurătorile DTI s-au dovedit dificile, adesea afectate de artefacte dentare sau compromise de mișcarea pacienților. FA și MD medulare medii a fost quasidentice la cele două loturi. La nivelul cordoanelor laterale FA este constant mai redusă în lotul de studiu, diferența devenind vizibil mai accentuată în segmentele inferioare. Diferențele între MD la nivelurile studiate sunt mici și inconsistente ca direcție. FA medulară pare să se coreleze cu valorile ALSFRS-R (23).

MUNIX

Valorile medii MUNIX în lotul de studiu au fost constant mai scăzute decât în lotul de control, cea mai evidentă reducere fiind înregistrată pentru APB. Mediile pe APB și biceps au avut o varianță heterogenă.

Am efectuat analize ROC pentru a stabili utilitatea MUNIX în diagnosticarea SLA. Am evaluat 57 de mușchi APB, obținând o acuratețe de 0,73 pentru un cutoff de 41,8, cu sensibilitate de 0,58 și specificitate de 0,81, cu AUC 0,691. Am evaluat 60 de mușchi ADM obținând o acuratețe de 0,7 pentru un cutoff de 27,9, cu sensibilitate de 0,21 și specificitate de 1, cu AUC 0,557. Am evaluat 53 de mușchi biceps brachii obținând o acuratețe de 0,64 pentru un cutoff de 60,3, cu sensibilitate de 0,82 și specificitate de 0,55 cu AUC 0,691.

Am efectuat o a doua analiză ROC pentru a diferenția între pacienții cu și fără denervare pentru ADM și APB. Pentru APB am analizat un total de 52 de mușchi obținând o acuratețe de 0,78 la un cutoff de 41, cu o sensibilitate de 0,71 și o specificitate de 0,8. AUC a fost 0,76. Pentru ADM am analizat un total de 60 de mușchi, obținând o acuratețe de 0,73 la un cutoff de 43,3, cu o sensibilitate de 0,42 și o specificitate de 0,8. AUC a fost 0,61.

7. CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE

CONCLUZII

Achiziția datelor la lotul cu SLA s-a dovedit global dificilă comparativ cu lotul de control. Cele mai fiabile au fost de departe măsurătorile anatomice și SHI. Atât măsurătorile IRM de difuzie, cât și analiza MUNIX, au avut o rată de succes de aproximativ 50-60% în obținerea unor date adecvate la pacienții cu SLA, față de 90-95% la lotul de control.

Lotul nostru a fost concordant cu datele epidemiologice din literatură, cu un raport între sexe de aproape unu, vârstele de debut au avut maximum între 60-75 ani, sexul masculin având vârsta mai mică de debut (în medie cu 12 ani mai puțin), debutul bulbar a fost mai frecvent la sexul feminin, viteza medie de progresie a fost mai mică pe subgrupul cu debut bulbar (23% mai mică) decât pe subgrupul cu debut spinal.

Viteza de progresie și debutul bulbar au fost factori semnificativi în determinarea timpului scurs până la diagnostic.

SHI reprezintă un indice important la pacienții cu SLA, expresie a afectării asincrone a neuronilor motori C8-T1 ce se distribuie la regiunile laterală, respectiv medială ale mâinii. Are un rol diagnostic important pentru SLA, în studiul nostru valoarea de 7,2 având o sensibilitate de 72% și o specificitate de 94%, cu AUC de 0,863, cu înaltă semnificație statistică. SHI nu s-a corelat cu viteza de progresie a SLA, opinia noastră fiind că utilitatea lui rămâne doar diagnostică, la momentul actual fără a putea fi utilizat în scopuri predictive.

Analizând în paralel modificările SHI și aria substanței cenușii C7-T1 am observat o scădere corelată a valorilor celor doi parametrii. Este un aspect care nu a mai fost evaluat în alte studii și pe care în considerăm util de urmărit în viitor.

Studiul nostru suplimentează literatura referitoare la morfometria medulară cu date importante. Ca și alte studii anatomice și imagistice, datele noastre demonstrează arie maximă a cordonului medular la nivelul C5, ulterior cu scădere progresivă din nivel în nivel, până la T1. Conform așteptărilor s-a observat o ușoară scădere a ariei medulare odată cu înaintarea în vârstă.

Variațiile dimensionale în ambele loturi au fost ample, depășind 20% în jurul mediei. Comparațiile între loturi nu au relevat diferențe semnificative, dar probabil că numărul pacienților a fost prea restrâns pentru a observa un efect relativ mic în comparație cu variabilitatea importantă a dimensiunilor medulare în populație. Date fiind aceste variații ample ale dimensiunilor medulare, am calculat un raport între aria medulară și aria canalului spinal, ale cărui valori au fost constant mai scăzute în lotul de studiu.

Măsurătorile DTI s-au dovedit mai dificile decât cele morfometrice, fiind mult mai susceptibile la artefactare, ceea ce a restrâns lotul pe care am efectuat analiza la aproximativ jumătate din totalul examinărilor MRI. În cordoanele laterale la lotul cu SLA se observă constant scăderea FA față de lotul de control, diferență care se accentuează în segmentele inferioare. Scăderea valorilor FA s-a asociat cu scăderea valorilor ALSFRS-R.

Valorile MUNIX au fost mai reduse în lotul studiat, aspect mai vizibil pe APB. La analizele ROC pentru utilizarea MUNIX în diagnosticul SLA am obținut AUC 0,647 cu semnificație statistică foarte bună, la cutofful de 43,3 cu sensibilitate 43% și specificitate 77%. Astfel se demonstrează că MUNIX poate fi util în diagnosticul SLA, dar este totuși

mediocru din acest punct de vedere, mult sub abilitățile excelente de urmărire longitudinală a pierderii neuronale. În studiul nostru aria substanței cenușii C7-T1 se corelează cu scăderea MUNIX pe APB. MUNIX s-a dovedit util și în estimarea denervării la pacienții cu SLA.

Din punct de vedere al obiectivului studiului nostru putem concluziona că SHI e cel mai adecvat pentru diagnostic, MUNIX are doar o utilitate moderată în această direcție, dar o utilitate foarte mare în urmărirea longitudinală, iar măsurătorile morfometrice ale măduvei cu sensibilitate și specificitate scăzute pentru compararea între loturi și sunt potrivite doar pentru analiză longitudinală.

CONTRIBUȚII PERSONALE

1. Studiul nostru atrage atenția asupra timpului lung de la debut la diagnosticul de SLA în populația noastră. Durata medie de 18 luni fiind mult peste media țărilor vestice, de aproximativ 12 luni.
2. Studiul nostru confirmă rolul important al SHI în diagnosticul SLA și oferă argumente în favoarea unei potențiale corelații a scăderii SHI cu atrofia substanței cenușii în regiunea cervicală inferioară.
3. Opinia noastră este că analiza Split Hand Index (SHI) poate fi extinsă la mușchi sever atrofiați cu răspunsuri CMAP la limită sau absente, fără a periclita sensibilitatea sau specificitatea, extinzând astfel utilitatea ei diagnostică.
4. Datele obținute în lotul de control pentru măsurătorile ariilor medulare, cordoanelor medulare și, prin deducere, substanței cenușii de la nivelul C4 la nivelul T1 reprezintă o contribuție importantă pentru literatura de profil, unde studiile în această direcție sunt limitate numeric.
5. Studiul nostru ridică o ipoteză interesantă, respectiv că atrofia medulară în SLA induce turtire medulară. Diferențele metodologice dintre studii și lipsa atingerii

pragului statistic nu permit tragerea unei concluzii ferme, dar considerăm aspectul demn de urmărit.

6. Raportul între aria medulară și aria canalului spinal, calculate prin planurile ce trec prin mijlocul vertebrelor, este un indicator pe care îl propunem pentru evaluarea atrofiei medulare, gândit să atenueze efectele variabilității importante a dimensiunilor medulare. Heterogenitatea mediilor a fost mult mai ușor de demonstrat pentru acest raport, acesta scade cu vârsta și pare să fie mai scăzut la pacienții cu SLA, față de grupul de control.
7. Studiul nostru confirmă că achiziția adecvată a datelor IRM și electromiografice la pacienții cu SLA rămâne un obstacol important în studiile clinice, complicând suplimentar problema unei rate crescute de abandon.
8. Studiul nostru descrie dificultățile importante în culegerea MUNIX pe biceps brachii și detaliază aspecte tehnice semnificative pentru analiza corectă a MUNIX la acești mușchi, atrăgând atenția asupra detaliilor de procedură și sugerând excluderea principială a pacienților obezi
9. Studiul nostru confirmă utilitatea moderată, dar semnificativă, a MUNIX în diagnosticul și detectarea denervării la pacienții cu SLA

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Zou Z-Y, Zhou Z-R, Che C-H, Liu C-Y, He R-L, Huang H-P. Genetic epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2017;88(7):540–9. Available from: <http://jnnp.bmj.com/lookup/doi/10.1136/jnnp-2016-315018>
2. Chiò A, Logroscino G, Traynor BJ, Collins J, Simeone JC, Goldstein LA, et al. Global epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: A systematic review of the published literature. *Neuroepidemiology*. 2013;41(2):118–30.
3. Mehta P, Kaye W, Bryan L, Larson T, Copeland, T, Wu J, et al. Prevalence of Amyotrophic Lateral Sclerosis — United States, 2012–2013. *MMWR Surveill Summ* [Internet]. 2016;65(8):1–12. Available from: <http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/ss/ss6508a1.htm>
4. Blasco H, Mavel S, Corcia P, Gordon PH. The glutamate hypothesis in ALS: Pathophysiology and drug development. *Curr Med Chem* [Internet]. 2014;21(31):3551–75. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L603100871%5Cnhttp://sfx.library.uu.nl/utrecht?sid=EMBASE&issn=1875533X&id=doi:&atitle=The+glutamate+hypothesis+in+ALS%3A+Pathophysiology+and+drug+development&stitle=Curr.+Med.+Chem.>
5. Jonsson PA, Graffino KS, Andersen PM, Brännström T, Lindberg M, Oliveberg M, et al. Disulphide-reduced superoxide dismutase-1 in CNS of transgenic amyotrophic lateral sclerosis models. *Brain*. 2006;129(2):451–64.
6. Agosta F, Spinelli EG, Marjanovic I V., Stevic Z, Pagani E, Valsasina P, et al. Unraveling ALS due to SOD1 mutation through the combination of brain and cervical cord MRI. *Neurology* [Internet]. 2018;10.1212/WNL.0000000000005002. Available from: <http://www.neurology.org/lookup/doi/10.1212/WNL.0000000000005002>
7. Frakes AE, Ferraiuolo L, Haidet-Phillips AM, Schmelzer L, Braun L, Miranda CJ, et al. Microglia induce motor neuron death via the classical NF- κ B pathway in amyotrophic lateral sclerosis. *Neuron*. 2014;81(5):1009–23.
8. AJ W, PJ S. Dissociated wasting of medial and lateral hand muscles with motor neuron disease. *Can J Neurol Sci*. 1994;21(Suppl. 2 : S9).

9. Wilbourn J. The “split hand syndrome”. *Muscle Nerve* [Internet]. 2000;23(1):138. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10590421>
10. Kuwabara S, Mizobuchi K, Ogawara K, Hattori T. Dissociated small hand muscle involvement in amyotrophic lateral sclerosis detected by motor unit number estimates. *Muscle and Nerve*. 1999;22(7):870–3.
11. Kuwabara S, Sonoo M, Komori T, Shimizu T, Hirashima F, Inaba A, et al. Dissociated small hand muscle atrophy in amyotrophic lateral sclerosis: Frequency, extent, and specificity. *Muscle and Nerve*. 2008;37(4):426–30.
12. Querin G, El Mendili MM, Lenglet T, Delphine S, Marchand-Pauvert V, Benali H, et al. Spinal cord multi-parametric magnetic resonance imaging for survival prediction in amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Neurol*. 2017;24(8):1040–6.
13. Agosta F, Rocca MA, Valsasina P, Sala S, Caputo D, Perini M, et al. A longitudinal diffusion tensor MRI study of the cervical cord and brain in amyotrophic lateral sclerosis patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80(1):53–5.
14. de Albuquerque M, Branco LMT, Rezende TJR, de Andrade HMT, Nucci A, França MC. Longitudinal evaluation of cerebral and spinal cord damage in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *NeuroImage Clin* [Internet]. 2017;14:269–76. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nicl.2017.01.024>
15. Grolez G, Kyheng M, Lopes R, Moreau C, Timmerman K, Auger F, et al. MRI of the cervical spinal cord predicts respiratory dysfunction in ALS. *Sci Rep* [Internet]. 2018;8(1):1828. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41598-018-19938-2>
16. Bede P, Bokde ALW, Byrne S, Elamin M, Fagan AJ, Hardiman O. Spinal cord markers in ALS: Diagnostic and biomarker considerations. *Amyotroph Lateral Scler*. 2012;13(5):407–15.
17. Sherman JL, Nassaux PY, Citrin CM. Measurements of the normal cervical spinal cord on MR imaging. *Am J Neuroradiol*. 1990;11(2):369–72.
18. Kameyama T, Hashizume Y, Ando T, Takahashi A. Morphometry of the normal cadaveric cervical spinal cord. Vol. 19, *Spine*. 1994. p. 2077–81.
19. Schuster C, Hardiman O, Bede P. Survival prediction in Amyotrophic lateral sclerosis based on MRI measures and clinical characteristics. *BMC Neurol*. 2017;17(1):1–10.

20. Menon P, Kiernan MC, Yiannikas C, Stroud J, Vucic S. Split-hand index for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Neurophysiol* [Internet]. 2013;124(2):410–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2012.07.025>
21. Rutkove SB. Clinical Measures of Disease Progression in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Neurotherapeutics*. 2015;12(2):384–93.
22. Kimura F, Fujimura C, Ishida S, Nakajima H, Furutama D, Uehara H, et al. Progression rate of ALSFRS-R at time of diagnosis predicts survival time in ALS. *Neurology*. 2006;66(2):265–7.
23. Valsasina P, Agosta F, Benedetti B, Caputo D, Perini M, Salvi F, et al. Diffusion anisotropy of the cervical cord is strictly associated with disability in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78(5):480–4.

LISTA CU LUCRĂRILE ȘTIINȚIFICE PUBLICATE

- Antonescu F, Adam M, Popa C, Tuță S. Split Hand Syndrome and the Split Hand Index in ALS Patients. Rom J Neurol. 2018;XVII(2):57–60
<http://rjn.com.ro/>
- Antonescu F, Adam M, Popa C, Tuță S. A review of cervical spine MRI in ALS patients. J Med Life. 2018;11(2):123–7
<http://www.medandlife.ro/index.php>