

Revisión: Clasificación y predicción para el diagnóstico de las SCA2 a través de mediciones en Imágenes de Resonancia Magnética

José Alberto Cuesta¹, Camilo Mora Batista², Cruz Vargas-de-Leon²,
Maria Gúzman-Martínez², Frank Rodes-Carrillo¹, Sergio Torralbaz Fitz³

¹ Centro para la Investigación y Rehabilitación de las Ataxias Hereditarias,
cuesta140560@gmail.com

² Univerisdad Autónoma de Guerrero, narutokmy@gmail.com

³ Baptist Health South Florida. Biomedical Engineering department, torralbasfitz@gmail.com

Resumen

La ataxia espinocerebelosa (SCA) es un término que hace referencia a un grupo de ataxias hereditarias, que son enfermedades neurológicas caracterizadas por la degeneración de las células que constituyen el cerebelo. A partir de los estudios que sugieren la Imagen por Resonancia Magnética (IRM) como un método importante que puede colaborar en el diagnóstico de las ataxias, se han investigado las mediciones lineales del Diámetro Antero-posterior del Mesencéfalo (ADM) en la IRM, correspondientes a estudios en pacientes SCA2 y Control. Para el desarrollo de la investigación se ha contado con la colaboración de 65 pacientes SCA2 y 39 pacientes Control siguiendo un criterio de inclusión y exclusión en ambos casos. En esta ponencia se aborda una revisión sobre lo que se ha desarrollado en cuanto al diagnóstico de las atrofas en pacientes con SCA2 y la propuesta para enfrentar el problema científico identificado. También se resalta como puede aportar a los pacientes y en específico a la investigación en Ataxias la predicción y clasificación de los datos en IRM.

Palabras Clave: Ataxia Espinocerebelosa; Imagen de Resonancia Magnética; Diámetro Anteroposterior del Cerebro Medio

1. Introducción

El término ataxia, que no define una enfermedad o diagnóstico específico, se refiere a un estado patológico de la coordinación del movimiento [27, 1, 35] y se utiliza para describir un trastorno de la marcha que se manifiesta por inestabilidad incoordinación y aumento de la base de sustentación como consecuencia de una disfunción a nivel del cerebelo y/o de sus vías, así como de alteraciones en la médula espinal, los nervios periféricos o una alteración de estas tres condiciones [1].

De todas las formas de ataxias, las más comunes y por tanto las más estudiadas son las ataxias hereditarias. Las ataxias hereditarias autosómicas dominantes son comúnmente conocidas como ataxias espinocerebelosas (SCA) [20, 30, 26]. Comprenden un amplio grupo de enfermedades neurodegenerativas caracterizadas por una gran heterogeneidad clínica, patológica y

molecular. En la actualidad se conocen 48 formas moleculares de SCA, aunque la heterogeneidad genética observada entre ellas sugiere que al menos el 30 % de su etiología molecular está por identificar [27].

Las ataxias hereditarias son un grupo de enfermedades neurológicas hereditarias que afectan al cerebelo, la médula espinal, las vías espinocerebelosas y, normalmente, los nervios periféricos. Globalmente, se caracterizan por un síndrome atáxico con incoordinación motora central y de las extremidades [25, 3]. Se han realizado valiosas aportaciones que actualmente permiten conocer parte de las características genéticas de al menos 28 formas moleculares de Ataxias Espinocerebelosas Autosómicas Dominantes. De las 48 formas moleculares conocidas de Ataxia Espinocerebelosa (SCA); la SCA2 representa el 15 % de todas las SCA a nivel internacional, y se distribuye en gran parte del mundo, sin embargo, en Cuba constituye el 76 % de las ataxias hereditarias [21, 4], específicas en la provincia de Holguín.

El diagnóstico de la ataxia espinocerebelosa cuenta con la ayuda de patólogos, radiólogos, neurólogos y genetistas. Los avances en el análisis y las pruebas genéticas moleculares agilizan la clasificación y el diagnóstico precoz definitivo. La determinación de un tipo específico de ataxia puede requerir tiempo y mucho apoyo económico. Por lo tanto, la manifestación clínica y la caracterización son imperativas antes del análisis genético. Pero los fenotipos de los distintos subtipos de SCA se solapan, por lo que el genotipo se ha convertido en el patrón de oro para el diagnóstico. Sin embargo, en los casos con características fenotípicas complejas o únicas, puede ser necesaria una evaluación genética adicional que guíe las pruebas genéticas específicas del subtipo definitivo [32]. En los subtipos más comunes y conocidos, como SCA1, SCA2, SCA3, SCA6, SCA7, SCA8 y SCA10, también se realizan análisis de sangre para detectar mutaciones.

El diagnóstico de la SCA requiere un estudio costoso, lo que ha llevado a la búsqueda de biomarcadores más económicos. Esto ha llevado a la aparición de diferentes tipos de escalas de evaluación para descartar subtipos de ataxia. Entre estas escalas se encuentra la ICARS que fue la primera escala de ataxia y es ampliamente utilizada en estudios observacionales así como en ensayos de intervención [4]. Consta de 19 ítems agrupados en cuatro subescalas que contribuyen a una puntuación total de 100 puntos [25]. Las subdivisiones de los diferentes componentes de la ataxia son alteraciones posturales y de la marcha, ataxia de las extremidades, disartria y trastornos oculomotores. Otra de estas escalas clínicas es la SARA, basada en una evaluación semicuantitativa de la ataxia cerebelosa. Estas son las escalas más conocidas, pero existen otras escalas que se pueden encontrar en [32, 23]. También se encuentran estudios de registros electrooculográficos principalmente con casos de SCA2.

La neuroimagen permite evaluar las alteraciones morfológicas y funcionales del cerebro y la médula espinal en los pacientes con ataxia. La mayoría de los estudios de neuroimagen en la ataxia utilizan la resonancia magnética, pero también hay estudios de imagen molecular con radiotrazadores. En un reciente documento de consenso se analizó la aplicación de estos métodos de neuroimagen en la ataxia [40, 15, 34]. Las neuroimágenes demuestran la atrofia cerebelosa bruta más prominente en SCA2 y menos en otros subtipos, el agrandamiento de los ventrículos y la atrofia de otras partes del cerebro también [9, 7, 6, 15, 40, 20].

En esta ponencia se abordará el estado del arte del problema. Este consiste en conocer en que punto se encuentran las investigaciones de los pacientes con SCA2 desde las IRM, sus mediciones, y que técnicas matemáticas pueden aportar la investigación. También se aborda los adelantos obtenidos en cuanto las líneas a trabajar para los resultados futuros. Mencionando la muestra que se ha obtenido para un posterior estudio en la clasificación y predicción de estos datos en estos pacientes.

2. Metodología

En la ciudad de Holguín, Cuba existe un centro de investigación para estudiar los pacientes con ataxias hereditarias este nos ha permitido colaborar en sus investigaciones. Específicamente en el estudio de las imágenes obtenidas por Resonancia Magnética. Entre los hallazgos de este centro investigativo tiene como resultado que descubierto el inicio de la enfermedad SCA2 pueden mejorar la calidad de vida del paciente extendiéndola por un periodo mayor a los 5 años [27]. Por las características de la enfermedad no existe una cura ya que afecta el cerebelo tal es una zona muy delicada del cerebro primitivo. Esta región se encarga de controlar los movimientos de todo el cuerpo, por lo que al afectarse los movimientos involuntarios del sistema respiratorio y digestivo es fatal para la vida del ser humano. En la Figura 1 muestra regiones del cerebelo segmentadas semi-automáticas y el respectivo coeficiente R según la escala evaluativa de la progresión de la SCA2 [15].

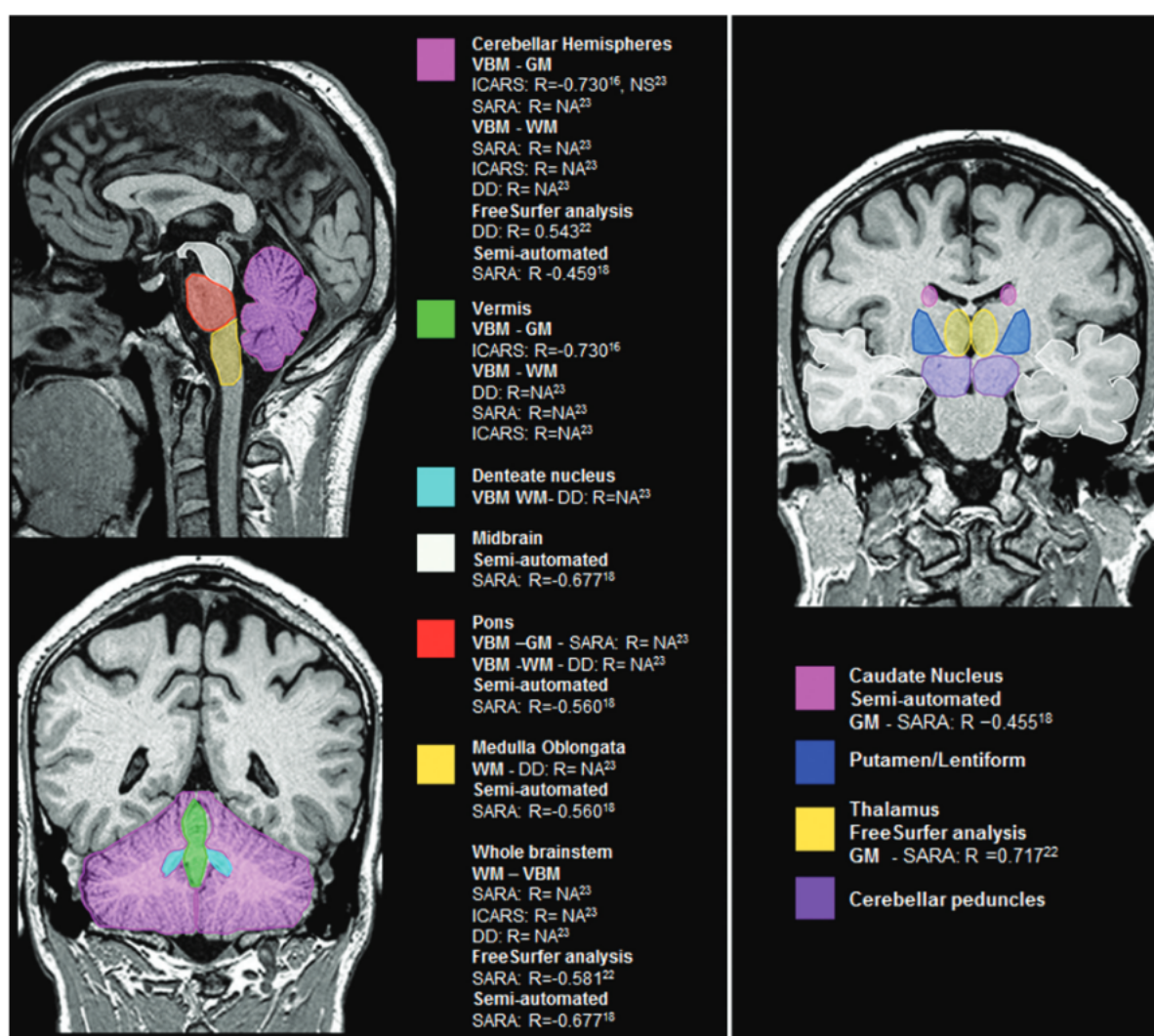


Figura 1: IRM que muestra la region adectada en pacientes con SCA. Tomada de [15].

El estudio por IRM del cerebro en estos pacientes permiten detectar la atrofia en el cerebelo generada por esta enfermedad. Una vez medida la atrofia en las regiones que se afectan en el cerebelo, se puede valorar la progresión de la enfermedad. Hasta este momento no existe un biomarcador cuantitativo que permita evaluar la aparición de la SCA2 a partir de estudios por IRM. Esto se aborda con mayor rigurosidad en la discusión sección 3 de esta ponencia.

2.1. Pacientes y Métodos

Se realizó un estudio de casos y controles de precisión diagnóstica con pacientes y controles pertenecientes al Centro de Investigación y Rehabilitación de Ataxias Hereditarias Carlos Juan Finlay desde noviembre de 2020 hasta julio de 2022 en la provincia de Holguín.

Los criterios de selección de los pacientes con SCA2 se mencionan a continuación. Criterios de inclusión: pacientes que presenten la mutación que causa la enfermedad SCA2. Dichos pacientes dieron su consentimiento para participar en el estudio. Criterios de exclusión: pacientes que presenten alguna enfermedad degenerativa, psiquiátrica, tumoral, tóxica, inmunomediada, metabólica o infecciosa que afecte al sistema nervioso. Los criterios de selección de los controles se mencionan a continuación. Criterios de inclusión: individuos que dieron su consentimiento informado para participar en el estudio. Criterios de exclusión: Individuos que presenten alguna enfermedad degenerativa, psiquiátrica, tumoral, tóxica, inmunomediada, metabólica o infecciosa que afecte al sistema nervioso.

2.2. Procesamiento IRM

Para el estudio de Resonancia Magnética Nuclear del cerebro, se utilizó el mismo protocolo de imágenes para los grupos SCA y Control. El protocolo se realizó para esta investigación con un equipo Philips, modelo Panorama 0,23 T; con secuencias axiales, sagitales y coronales de T1, FFE 3D-24/90 con un espesor de corte de 5,5 mm siguiendo las líneas de referencia anatómicas establecidas.

Se utilizó la herramienta Imagis 1.13 para obtener las mediciones de ADM. Las mediciones se realizaron manualmente, con parejas de expertos cegados, para garantizar la fiabilidad de las mediciones. Es importante destacar que los autores decidieron analizar la ADM porque la literatura investigada informa que en los pacientes con SCA2 la atrofia en el cerebelo es visible desde la RM. La ADM forma parte de esta área. De estos estudios se sabe que hay un aumento del espacio subaracnoideo. Esto es lo mismo que una disminución en la estructura del tronco cerebral, médula, cerebro medio [28, 14, 22].

La resonancia magnética estructural se ha utilizado para estudiar las alteraciones morfológicas cerebrales en pacientes con enfermedades neurodegenerativas, en particular en las SCA más comunes. La mayoría de los estudios se han centrado en la visualización y cuantificación de los cambios de volumen en el cerebelo y el tronco cerebral. Los diferentes tipos de SCA se caracterizan por rasgos clínicos específicos y superpuestos que requieren el estudio de sus genotipos.

Los cambios morfológicos del cerebro asociados a diversos trastornos neurodegenerativos pueden estudiarse mejor *in vivo* con imágenes de resonancia magnética (IRM). Estudios anteriores en pacientes con SCA3/MJD han mostrado una estrecha correlación entre la atrofia del tronco cerebral y del cerebelo y las longitudes de las repeticiones de trinucleótidos CAG [12]. Además, la atrofia del cerebelo y del tronco cerebral también se produce en SCA1, SCA2 y SCA7, y una atrofia cerebelosa significativa en SCA6 [18, 24].

Los estudios más recientes de neuroimagen en las SCA se centran en estudios volumétricos [6], en busca de un biomarcador que contribuya al diagnóstico precoz de la enfermedad, así como para estudiar la progresión [8, 20, 33].

En esta investigación utilizamos mediciones lineales obtenidas a partir de imágenes de resonancia magnética. Esto se debe a que la obtención de un estudio volumétrico con una resonancia magnética de 0,23 Tesla no es factible. Sin embargo, sí permite estudiar las medidas lineales en cortes específicos. No es la primera vez que se estudian las mediciones lineales en la RM de pacientes con SCA. Un estudio desarrollado por Xiaochun L. et al, utilizó mediciones lin-

eales para estudiar la atrofia del cerebelo [18]. En dicha propuesta utilizaron mediciones como: diámetros anteroposteriores del mesencéfalo, protuberancia y médula, diámetros superoinferiores del cuarto ventrículo y diámetros anteroposteriores y superoinferiores del cerebelo, fueron medidos en imágenes sagitales medias ponderadas en T1. La comparación categórica de los datos morfométricos entre los pacientes y los sujetos de control mostró un patrón de atrofia del cerebelo y de todo el tronco cerebral. Sin embargo, en particular el diámetro anteroposterior del cerebro medio fue significativamente diferente entre el grupo de control y el de SCA3 [24, 18].

Por este motivo, decidimos tomar el diámetro anteroposterior del mesencéfalo como variable para construir un modelo logístico que nos permitirá clasificar, predecir y contribuir al diagnóstico de la SCA2.

3. Discusión

La resonancia magnética convencional forma parte del diagnóstico de las ataxias para confirmar la atrofia cerebelosa. Además, las tecnologías de RM cuantitativa se han utilizado para evaluar la estructura, la conectividad, la función y la bioquímica en las ataxias durante más de dos décadas [40, 11, 2]. Ahora ha surgido una necesidad crítica de biomarcadores no invasivos y validados de la enfermedad cerebral y cerebelosa para facilitar los próximos ensayos clínicos en pacientes con SCAs y más específicamente SCA2 [16].

La investigación de neuroimagen cuantitativa en las ataxias autosómicas recesivas se ha centrado en gran medida en la ataxia de Friedreich (FRDA) y las ataxias más comunes SCA1, SCA2, SCA3, SCA6, SCA7. Esto se debe a que tener la posibilidad de contar con una gran muestra de datos es difícil debido a la baja tasa de prevalencia de las SCA. Hay artículos de este tipo que tienen una muestra pequeña y además muy variada en los diferentes tipos de SCAs [10, 13, 36, 5, 19, 17]. Sin embargo, en el presente artículo toda la muestra estudiada pertenece a pacientes con SCA2 y puede contribuir al estudio cuantitativo de la atrofia en neuroimagen y, más concretamente, a la RM obtenida de pacientes con SCA2.

En los últimos trabajos los trastornos más raros han sido a menudo objeto de informes cualitativos de casos, aunque hay varios estudios recientes de casos y controles [31, 37, 38, 39, 29]. En general, los estudios recientes de IRM no sólo han proporcionado una mejor delineación de los patrones de atrofia en las ataxias autosómicas recesivas y dominantes, sino que también se han alejado cada vez más de un enfoque miope de la macroestructura cerebelosa.

4. Conclusiones

Este estudio ha permitido conocer el estado del arte en cuanto al tema de investigación. Debido a la baja tasa de prevalencia de esta enfermedad los artículos estudiados no han podido hacer un estudio riguroso para proponer un biomarcador basado en las mediciones de las IRM. La muestra construida para nuestro estudio es superior en cuanto a la muestra encontrada en los artículos estudiados. También es una muestra de solo un tipo de SCA, lo que nos permite proponer resultados cualitativos específicos de la SCA2.

Referencias

- [1] Dennis Almaguer-Gotay, Luis E Almaguer-Mederos, Raul Aguilera-Rodríguez, Roberto Rodríguez-Labrada, Dany Cuello-Almarales, Annelié Estupiñán-Domínguez, Luis C

- Velázquez-Pérez, Yanetza González-Zaldívar, and Yaimé Vázquez-Mojena. Spinocerebellar Ataxia Type 2 Is Associated with the Extracellular Loss of Superoxide Dismutase but Not Catalase Activity. *Frontiers in neurology*, 8:276, January 2017.
- [2] Tetsuo Ashizawa, Gülin Öz, and Henry L. Paulson. Spinocerebellar ataxias: prospects and challenges for therapy development. *Nature Reviews. Neurology*, 14(10):590–605, October 2018.
- [3] Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. Identification of Biomarkers in Patients With Autosomal Dominant Cerebellar Ataxia. Clinical trial registration NCT01470729, clinicaltrials.gov, September 2019. submitted: November 9, 2011.
- [4] Jenish Bhandari, Pawan K. Thada, and Debopam Samanta. *Spinocerebellar Ataxia*. StatPearls Publishing, February 2022. Publication Title: StatPearls [Internet].
- [5] Kathrin Brockmann, Matthias Reimold, Christoph Globas, Till Karsten Hauser, Uwe Walter, Hans-Jürgen Machulla, Arndt Rolfs, and Ludger Schöls. PET and MRI reveal early evidence of neurodegeneration in spinocerebellar ataxia type 17. *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine*, 53(7):1074–1080, July 2012.
- [6] Robin Cabeza-Ruiz, Luis Velázquez-Pérez, Alejandro Linares-Barranco, and Roberto Pérez-Rodríguez. Convolutional Neural Networks for Segmenting Cerebellar Fissures from Magnetic Resonance Imaging. *Sensors*, 22(4):1345, January 2022. Number: 4 Publisher: Multidisciplinary Digital Publishing Institute.
- [7] Robin Cabeza-Ruiz, Luis Velázquez-Pérez, and Roberto Pérez-Rodríguez. Convolutional Neural Networks as Support Tools for Spinocerebellar Ataxia Detection from Magnetic Resonances. In *Progress in Artificial Intelligence and Pattern Recognition: 7th International Workshop on Artificial Intelligence and Pattern Recognition, IWAIPR 2021, Havana, Cuba, October 5–7, 2021, Proceedings*, pages 103–114, Berlin, Heidelberg, October 2021. Springer-Verlag.
- [8] Giulia Coarelli, Frederic Darios, Emilien Petit, Karim Dorgham, Isaac Adanyeguh, Elodie Petit, Alexis Brice, Fanny Mochel, and Alexandra Durr. Plasma neurofilament light chain predicts cerebellar atrophy and clinical progression in spinocerebellar ataxia. *Neurobiology of Disease*, 153:105311, June 2021.
- [9] Sirio Cocozza, Giuseppe Pontillo, Giovanna De Michele, Martina Di Stasi, Elvira Guerriero, Teresa Perillo, Chiara Pane, Anna De Rosa, Lorenzo Uggia, and Arturo Brunetti. Conventional MRI findings in hereditary degenerative ataxias: a pictorial review. *Neuroradiology*, 63(7):983–999, July 2021.
- [10] J. Alberto Cuesta, Camilo Mora Batista, Cruz Vargas de Leon, Frank J. Carrillo Rodes, Maria Guzman-Martinez, and Sergio Torralbaz Fitz. Search for A Midbrain Anteroposterior Diameter Threshold to Study Brain Atrophy in Spinocerebellar Ataxia Type 2. page 137, Prague, Czech Republic, July 2022.
- [11] Imis Dogan, Sandro Romanzetti, Claire Didszun, Shahram Mirzazade, Dagmar Timmann, Carsten Saft, Ludger Schöls, Matthis Synofzik, Ilaria A. Giordano, Thomas Klockgether, Jörg B. Schulz, and Kathrin Reetz. Structural characteristics of the central nervous system in Friedreich ataxia: an in vivo spinal cord and brain MRI study. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 90(5):615–617, May 2019.

- [12] H. Donath, S. Woelke, R. Schubert, M. Kieslich, M. Theis, G. Auburger, R. P. Duecker, and S. Zielen. Neurofilament Light Chain Is a Biomarker of Neurodegeneration in Ataxia Telangiectasia. *The Cerebellum*, 21(1):39–47, February 2022.
- [13] Jennifer Faber, Tamara Schaprian, Koyak Berkan, Kathrin Reetz, Marcondes Cavalcante França, Thiago Junqueira Ribeiro de Rezende, Jiang Hong, Weihua Liao, Bart van de Warrenburg, Judith van Gaalen, Alexandra Durr, Fanny Mochel, Paola Giunti, Hector Garcia-Moreno, Ludger Schoels, Holger Hengel, Matthis Synofzik, Benjamin Bender, Gulin Oz, James Joers, Jereon J. de Vries, Jun-Suk Kang, Dagmar Timmann-Braun, Heike Jacobbi, Jon Infante, Richard Joules, Sandro Romanzetti, Jorn Diedrichsen, Matthias Schmid, Robin Wolz, and Thomas Klockgether. Regional Brain and Spinal Cord Volume Loss in Spinocerebellar Ataxia Type 3. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 36(10):2273–2281, October 2021.
- [14] C. Jandeaux, G. Kuchcinski, C. Ternynck, A. Riquet, X. Leclerc, J.-P. Pruvo, and G. Soto-Ares. Biometry of the Cerebellar Vermis and Brain Stem in Children: MR Imaging Reference Data from Measurements in 718 Children. *AJNR. American journal of neuroradiology*, 40(11):1835–1841, November 2019.
- [15] A. Klaes, E. Reckziegel, M. C. Franca, T. J. R. Rezende, L. M. Vedolin, L. B. Jardim, and J. A. Saute. MR Imaging in Spinocerebellar Ataxias: A Systematic Review. *AJNR. American journal of neuroradiology*, 37(8):1405–1412, August 2016.
- [16] Thomas Klockgether, Caterina Mariotti, and Henry L. Paulson. Spinocerebellar ataxia. *Nature Reviews. Disease Primers*, 5(1):24, April 2019.
- [17] Quan-Fu Li, Yi Dong, Lu Yang, Juan-Juan Xie, Yin Ma, Yi-Chu Du, Hao-Ling Cheng, Wang Ni, and Zhi-Ying Wu. Neurofilament light chain is a promising serum biomarker in spinocerebellar ataxia type 3. *Molecular Neurodegeneration*, 14(1):39, November 2019.
- [18] Xiaochun Liang, Hong Jiang, Changqing Chen, Gaofeng Zhou, Junling Wang, Shen Zhang, Liwang Lei, Xiaoyi Wang, and Beisha Tang. The correlation between magnetic resonance imaging features of the brainstem and cerebellum and clinical features of spinocerebellar ataxia 3/Machado-Joseph disease. *Neurology India*, 57(5):578, January 2009. Company: Medknow Publications and Media Pvt. Ltd. Distributor: Medknow Publications and Media Pvt. Ltd. Institution: Medknow Publications and Media Pvt. Ltd. Label: Medknow Publications and Media Pvt. Ltd. Publisher: Medknow Publications.
- [19] Tobias Lindig, Benjamin Bender, Vinod J. Kumar, Till-Karsten Hauser, Wolfgang Grodd, Bettina Brendel, Jennifer Just, Matthis Synofzik, Uwe Klose, Klaus Scheffler, Ulrike Ernermann, and Ludger Schöls. Pattern of Cerebellar Atrophy in Friedreich’s Ataxia-Using the SUIT Template. *Cerebellum (London, England)*, 18(3):435–447, June 2019.
- [20] Mario Mascalchi and Alessandra Vella. Neuroimaging Biomarkers in SCA2 Gene Carriers. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(3):1020, February 2020.
- [21] Alex Tiburtino Meira, Walter Oleschko Arruda, Sergio Eiji Ono, Arnolfo de Carvalho Neto, Salmo Raskin, Carlos Henrique F. Camargo, and Hélio Afonso G. Teive. Neuroradiological Findings in the Spinocerebellar Ataxias. *Tremor and Other Hyperkinetic Movements (New York, N.Y.)*, 9, 2019.

- [22] Catarina Oliveira Miranda, Rui Jorge Nobre, Vitor Hugo Paiva, João Valente Duarte, João Castelhan, Lorena Itatí Petrella, José Sereno, Magda Santana, Sónia Afonso, Cristina Januário, Miguel Castelo-Branco, and Luís Pereira de Almeida. Cerebellar morphometric and spectroscopic biomarkers for Machado-Joseph Disease. *Acta Neuropathologica Communications*, 10(1):37, March 2022.
- [23] S Muthuswamy, S Agarwal, and AR Dalal. Diagnosis and Genetic Counseling for Friedreich's Ataxia: A time for consideration of TP-PCR in an Indian Setup. *Hippokratia*, 17(1):38–41, 2013.
- [24] O. Onodera, J. Idezuka, S. Igarashi, Y. Takiyama, K. Endo, H. Takano, M. Oyake, H. Tanaka, T. Inuzuka, T. Hayashi, T. Yuasa, J. Ito, T. Miyatake, and S. Tsuji. Progressive atrophy of cerebellum and brainstem as a function of age and the size of the expanded CAG repeats in the MJD1 gene in Machado-Joseph disease. *Annals of Neurology*, 43(3):288–296, March 1998.
- [25] Brigitte K. Paap, Sandra Roeske, Alexandra Durr, Ludger Schöls, Tetsuo Ashizawa, Sylvia Boesch, Lisa M. Bunn, Martin B. Delatycki, Paola Giunti, Stéphane Lehericy, Caterina Mariotti, Jörg Melegh, Massimo Pandolfo, Chantal M.E. Tallaksen, Dagmar Timmann, Shoji Tsuji, Jörg Bela Schulz, Bart P. van de Warrenburg, and Thomas Klockgether. Standardized Assessment of Hereditary Ataxia Patients in Clinical Studies. *Movement Disorders Clinical Practice*, 3(3):230–240, February 2016.
- [26] Teije van Prooije, Norlinah Mohamed Ibrahim, Shahrul Azmin, and Bart van de Warrenburg. Spinocerebellar ataxias in Asia: Prevalence, phenotypes and management. *Parkinsonism & Related Disorders*, 92:112–118, November 2021. Publisher: Elsevier.
- [27] Luis Velázquez Pérez. *Ataxia Espinocerebelosa tipo 2: Principales aspectos neurofisiológicos en el diagnóstico, pronóstico y evolución de la enfermedad*. February 2012.
- [28] Kathrin Reetz, Roberto Rodríguez-Labrada, Imis Dogan, Shahram Mirzazade, Sandro Romanzetti, Jörg B. Schulz, Edilia M. Cruz-Rivas, Jose A. Alvarez-Cuesta, Raul Aguilera Rodríguez, Yanetza Gonzalez Zaldivar, Georg Auburger, and Luis Velázquez-Pérez. Brain atrophy measures in preclinical and manifest spinocerebellar ataxia type 2. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 5(2):128–137, January 2018.
- [29] T. J. R. Rezende, A. R. M. Martinez, I. Faber, K. A. Girotto Takazaki, M. P. Martins, F. D. de Lima, I. Lopes-Cendes, F. Cendes, and M. C. França. Developmental and neurodegenerative damage in Friedreich's ataxia. *European Journal of Neurology*, 26(3):483–489, March 2019.
- [30] Roberto Rodríguez-Labrada, Ana Carolina Martins, Jonathan J. Magaña, Yaimeé Vazquez-Mojena, Jacqueline Medrano-Montero, Juan Fernandez-Ruiz, Bulmaro Cisneros, Helio Teive, Karen N. McFarland, Maria Luiza Saraiva-Pereira, César M. Cerecedo-Zapata, Christopher M. Gomez, Tetsuo Ashizawa, Luis Velázquez-Pérez, Laura Bannach Jardim, and on behalf of the PanAmerican Hereditary Ataxia Network. Founder Effects of Spinocerebellar Ataxias in the American Continents and the Caribbean. *The Cerebellum*, 19(3):446–458, June 2020.
- [31] Louisa P. Selvadurai, Louise A. Corben, Martin B. Delatycki, Elsdon Storey, Gary F. Egan, Nellie Georgiou-Karistianis, and Ian H. Harding. Multiple mechanisms underpin cerebral

- and cerebellar white matter deficits in Friedreich ataxia: The IMAGE-FRDA study. *Human Brain Mapping*, 41(7):1920–1933, May 2020.
- [32] Rajith Nilantha de Silva, Julie Vallortigara, Julie Greenfield, Barry Hunt, Paola Giunti, and Marios Hadjivassiliou. Diagnosis and management of progressive ataxia in adults. *Practical Neurology*, 19(3):196–207, June 2019. Publisher: BMJ Publishing Group Ltd Section: Review.
- [33] Sina Straub, Stephanie Mangesius, Julian Emmerich, Elisabetta Indelicato, Wolfgang Nachbauer, Katja S. Degenhardt, Mark E. Ladd, Sylvia Boesch, and Elke R. Gizewski. Toward quantitative neuroimaging biomarkers for Friedreich’s ataxia at 7 Tesla: Susceptibility mapping, diffusion imaging, R2 and R1 relaxometry. *Journal of Neuroscience Research*, 98(11):2219–2231, 2020. _eprint: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/jnr.24701>.
- [34] Na Wan, Zhao Chen, Linlin Wan, Beisha Tang, and Hong Jiang. MR Imaging of SCA3/MJD. *Frontiers in Neuroscience*, 14, 2020.
- [35] Carlo Wilke, Eva Haas, Kathrin Reetz, Jennifer Faber, Hector Garcia-Moreno, Magda M Santana, Bart van de Warrenburg, Holger Hengel, Manuela Lima, Alessandro Filla, Alexandra Durr, Bela Melegh, Marcella Masciullo, Jon Infante, Paola Giunti, Manuela Neumann, Jeroen de Vries, Luis Pereira de Almeida, Maria Rakowicz, Heike Jacobi, Rebecca Schüle, Stephan A Kaeser, Jens Kuhle, Thomas Klockgether, Ludger Schöls, neurofilament study group Sca3, Christian Barro, Jeannette Hübener-Schmid, and Matthias Synofzik. Neurofilaments in spinocerebellar ataxia type 3: blood biomarkers at the preataxic and ataxic stage in humans and mice. *EMBO Molecular Medicine*, 12(7):e11803, July 2020. Publisher: John Wiley & Sons, Ltd.
- [36] Fangfang Xie, Liao Weihua, Ouyang Lirong, Xiaoyi Wang, and Wu Xing. Quantitative susceptibility mapping in spinocerebellar ataxia type 3/Machado–Joseph disease (SCA3/MJD). *Acta Radiologica*, 61(4):520–527, April 2020. Publisher: SAGE Publications.
- [37] Yingjian Yang, Shicong Wang, Nanrong Zeng, Wenxin Duan, Ziran Chen, Yang Liu, Wei Li, Yingwei Guo, Huai Chen, Xian Li, Rongchang Chen, and Yan Kang. Lung Radiomics Features Selection for COPD Stage Classification Based on Auto-Metric Graph Neural Network. *Diagnostics*, 12(10):2274, October 2022. Number: 10 Publisher: Multidisciplinary Digital Publishing Institute.
- [38] Zhi-hua Yang, Chang-he Shi, Li-na Zhou, Yu-sheng Li, Jing Yang, Yu-tao Liu, Chengyuan Mao, Hai-yang Luo, Guo-wang Xu, and Yu-ming Xu. Metabolic Profiling Reveals Biochemical Pathways and Potential Biomarkers of Spinocerebellar Ataxia 3. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 12:159, June 2019.
- [39] Kah Hui Yap, Hanani Abdul Manan, Noorazrul Yahya, Shahrul Azmin, Shahizon Azura Mohamed Mukari, and Norlinah Mohamed Ibrahim. Magnetic Resonance Imaging and Its Clinical Correlation in Spinocerebellar Ataxia Type 3: A Systematic Review. *Frontiers in Neuroscience*, 16, 2022.
- [40] Gülin Öz, Ian H. Harding, Janna Krahe, and Kathrin Reetz. MR imaging and spectroscopy in degenerative ataxias: toward multimodal, multisite, multistage monitoring of neurodegeneration. *Current Opinion in Neurology*, 33(4):451–461, August 2020.