

Д-р Невена Филева Филева

3 ТЕСЛА МАГНИТНОРЕЗОНАНСНА ДИАГНОСТИКА ПРИ МУЛТИПЛЕНА СКЛЕРОЗА

**За присъждане на образователна и научна степен „ДОКТОР”
по докторска програма „Образна диагностика”, в професионално
направление 7.1. Медицина от област на висше образование
7. Здравеопазване и спорт,**

НАУЧНИ РЪКОВОДИТЕЛИ

**Проф. Д-р Васил Георгиев Хаджидеков, дм
Проф. Д-р Дора Константинова Златарева, дм**

София, 2020

Съдържание

1. Въведение	5
2. Литературен обзор	6
2.1. Мултиплената склероза - епидемиология, етиология, патогенеза, клинични форми.....	6
2.2. Диагностични критерии за поставяне на диагнозата мултиплената склероза.....	10
2.2.1. Еволюция на критериите за диагностика	10
2.2.2. Особенности при различни популации пациенти, диагностицирани с мултиплената склероза	19
2.3. Магнитно-резонансни подходи при диагностиката на мултиплената склероза.....	21
2.3.1. Стандартни секвенции за диагностика на мултиплената склероза	22
2.3.2. Други секвенции – DWI, SWI, DIR	31
2.3.3. Включване на шиен миелон към стандартното изследване.....	36
2.4. Значение на силата на магнитното поле.....	37
2.5. Изкуственият интелект в диагностиката на мултиплената склероза	38
2.5.1. Сегментация и оценка на лезиите	39
2.5.2. Общомозъчна оценка.....	40
2.6. Клинико-рентгенологична корелация при пациенти с мултиплената склероза.....	41
2.7. Диференциална диагноза.....	43
3. Цели и задачи	54
4. Материали и методи	55
4.1. Материали	55
4.2. Методи.....	58
5. Резултати и обсъждане.....	63
5.1. Обща характеристика на промените при изследваните пациенти	63
5.1.1. Разпределение и общ брой на лезиите.....	63
5.1.2. Наличие на общомозъчна и локална атрофия.....	67

5.1.3. Оценка на активността на заболяването	72
5.2. Оценка стойността на изследването на цервикалния миелон	78
5.3. Оценка на чувствителността на отделните секвенции	84
5.3.1. Сравняване на FLAIR, T2 и PD	84
5.3.2. Кортикална патология – роля на DIR	89
5.4. Изкуствен интелект.....	93
5.4.1. Дескриптивен анализ на получените резултати.....	96
5.4.2. Степен на съпоставимост на резултатите между човек и AI	98
5.5. Клинико-образна корелация.....	104
5.5.1. Зависимост от възраст на начална изява.....	105
5.5.2. Зависимост от продължителност на заболяването	106
5.5.3. EDSS score	107
5.5.4. Корелация с клинични симптоми.....	110
5.6. Корелации между когнитивен статус и магнитно-резонансни промени.	117
5.7. Анализ на пациентите в повече от едно изследване	123
5.8. Нашият опит в диференциално-диагностичен план.....	128
6. Заключение	136
7. Изводи.....	138
8. Приноси.....	140
Приложения.....	141
Библиографска справка.....	147
Публикации и научни съобщения, свързани с дисертационния труд	161

Използвани съкращения:

МС – мултиплена/множествена склероза

МР – магнитен резонанс

КТ – компютърна томография

ЦНС – централна нервна система

КМБ – кръвно-мозъчна бариера

ЦСТ – цереброспинална течност

ДД – диференциална диагноза

НМО – невромиелитис оптика

DIT – Dissemination in time – Разпространение във времето

DIS – Dissemination in space – Разпространение в пространството

CIS - Clinically isolated syndrome

RRMS - Relapsing-remitting multiple sclerosis

PPMS - Primary progressive multiple sclerosis

SPMS - Secondary progressive multiple sclerosis

MAGNIMS - Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis

DIR - Double inversion recovery

FLAIR - Fluid attenuated inversion recovery

PD - Proton density

SWI - Susceptibility weighted imaging

DWI – Diffusion weighted imaging

DTI - Diffusion tensor imaging

EDSS - Expanded Disability Status Scale

CADASIL - cerebral autosomal-dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy

MMSE - Mini-Mental State Examination

MoCA - Montreal Cognitive Assessment

IST - Isaacs Set Test

FCSRT - Free and Cued Selective Reminding Test

1. Въведение

Мултиплената или множествената склероза е хронично неврологично заболяване, чиято първична презентация е най-често във възрастовата група 20-40 години. [1, 2] Младият контингент от засегнати пациенти и бързата инвалидизация, до която има потенциала да доведе, превръщат заболяването в социално значимо. През последните години се правят много проучвания с цел терапевтичен контрол и лечение на съпътстващата неврологична симптоматика. Тя може значително да варира в зависимост от засегнатите зони на централната нервна система. Ключов фактор за започване на контролираща или модулираща заболяването терапия е възможно най-ранното поставяне на диагнозата. [3]

Продължава да не съществува патогномоничен критерии за потвърждаване на мултиплената склероза както от клинична, така и от образна и лабораторна гледна точка. [4] През годините са правени множество опити за създаване на набор от мултидисциплинарни критерии, които да доведат до по-голям процент рано диагностицирани случаи. [5-7] Те включват клинични неврологични симптоми, отклонения в евокираните потенциали, лабораторни показатели (кръвни и ликворни) и магнитно-резонансни критерии. За поставяне на диагнозата е необходимо изпълнение на различни групи критерии по отношение на дисеминация на процеса във време и пространство. [4]

С развитието на технологиите, възможностите за визуализиране на централната нервна система значително се подобряват. Създаването на машини с по-висока сила на магнитното поле, разработването на нови секвенции за по-добро отдиференциране на норма от патология, навлизането на възможностите на изкуствения интелект дават възможност за много по-детайлно анализиране на получените образи. [8, 9] Това от своя страна води до провеждането на редица проучвания с цел създаване на оптимални образни критерии и съответния магнитнорезонансен протокол за изследване на пациентите с цел потвърждаване на заболяването и търсене на прогностични предиктори за протичане на заболяването. [10, 11]

2. Литературен обзор

2.1. Мултиплената склероза - епидемиология, етиология, патогенеза, клинични форми

2.1.1. Епидемиология

Мултиплената склероза не е новопоявило се заболяване. Описания на симптоми, насочващи към диагнозата са открити в дневници, датиращи още от 17-18 век. От началото на 19ти век с ерата на аутопсиите и развитието на анатомо-патологичните знания са правени описания на заболяване, ангажиращо бяло мозъчно вещество, понс и гръбначен стълб с образуване на плаки и развитие на атрофия. Но въпреки тези записки първото клинично-патологично описание на множествената склероза е направено от бащата на неврологията, френския патолог и невролог Жан Мартин Шарко през 1868г. Той първи свързва неврологичните симптоми на пациентите с промените, които открива на масата за аутопсии. [12-14]

В днешно време мултиплената склероза се смята за най-честата нетравматична неврологична причина за нетрудоспособност сред младите хора. Заболяването се наблюдава по често при жени със съотношение жени:мъже според различните източници между 1,5:1 до 4:1 и пик на диагностициране между 25 и 35 годишна възраст. По-често е засегната бялата раса. [15-18] Multiple Sclerosis International Federation публикува през 2013 години тенденция за увеличаване на броя диагностицирани случаи с 9,5 % за периода 2008-2013г. и достигане до 2,3 милиона регистрирани пациенти. [15-20]

Последните официално докладвани данни за болестност и заболяемост за българската популация са публикувани през 1997 година и са съответно 1,03/100 000 новодиагностицирани случая годишно и 44,5/100 000 общо боледуващи. През последните 2 години се предполага почти двойно покачване и достигане до около 7000 диагностицирани пациенти и около 160 нови случая годишно. [21-23]

2.1.2. Етиология

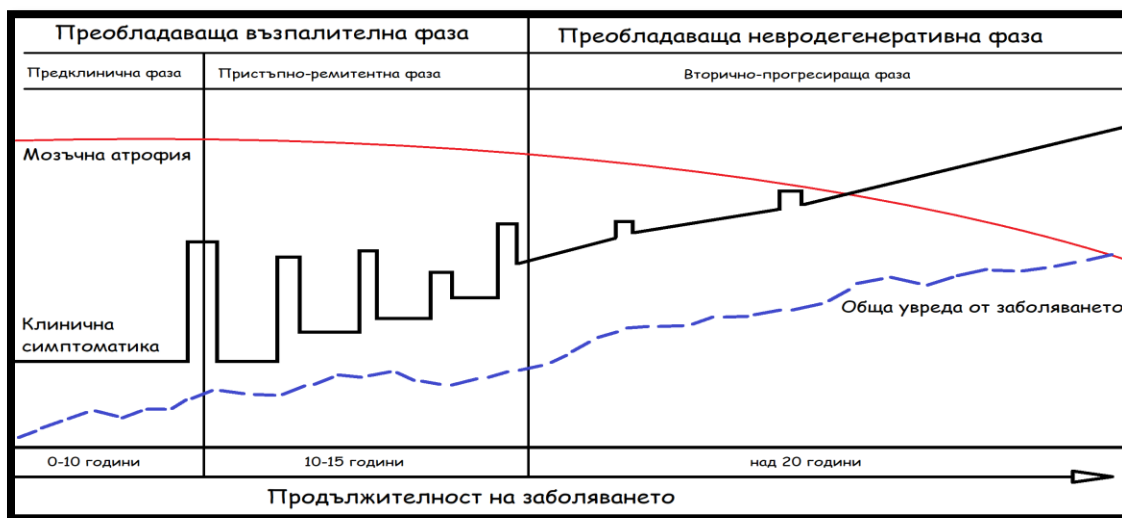
Няма единно мнение за етиологията на заболяването. Има проучвания, които съобщават за фактори от околната среда, които в комбинация със съответната генетична предразположеност увеличават шансовете за развитие. Част от тях са дефицит на вит. D, недостатъчно излагане на UVB лъчи (с отдалечаване от екватора се докладват по-голям брой случаи), Epstein–Barr вирус, затлъстяване, тютюнопушене и други. [19, 24-27] Доказани са над 200 генетично-кодирани нуклеотидни полиморфизми, асоциирани с мултиплената склероза, различаващи се при отделните форми на заболяването (HLA DR15/DQ6, IL2RA, IL7RA). Нито един от тях не е потвърден като конкретна етиологична причина или патогномоничен критерии [1, 7, 28-30] Според австралийско проучване 10% от диагностицираните случаи в страната имат роднина със сходни оплаквания, дори и без потвърдена диагноза. [31]

2.1.3. Патогенеза

Основните механизми на увреда при мултиплената склероза са възпаление и невродегенерация, които водят до образуването на плаките на демиелинизация в засегнатите участъци. Първоначално се отключват имунните механизми с Т- и В-клетъчна лимфоцитна активация, натрупване на инфламаторни цитокини, нарушаване на кръвно-мозъчната бариера, водещи до краен резултат деструкция на миелина и подлежащо аксонално увреждане. След преминаване на фазата на остро възпаление в засегнатата зона започват процесите на възстановяване, които могат да включват ремиелинизация или образуване на глиални цикатрикси. Невродегенерацията е процес, който засяга дифузно бялото мозъчно вещество и води до общомозъчните атрофични промени, характерни за заболяването (фиг.1). [1, 7, 15, 32-36]

От хистологична гледна точка плаките се разделят на нови (acute) и хронични, които могат да бъдат активни и неактивни. За новообразуващите (early active) се плаки е характерен хиперцелуларитетът, наличието на макрофаги и периваскуларно натрупване на Т-клетъчни лимфоцити. В околното бяло мозъчно

вещество също се наблюдават промени, свързани с активация на микроглията. При активните хронични плаки се откриват белези на възпаление само в периферията, а старите неактивни плаки се представят с хипоцелуларитет, липса на миелин, глиална реакция и други инфламаторни прояви.[34] Различният клетъчен субстрат зад плаките според тяхната активност обяснява и разликите, наблюдавани при магнитно-резонансните изследвания – отдиференциране на определени секвенции, начина на усилване при поставяне на контраст и др. [37-39]



Фиг. 1 - Модифицирана схема за представяне на прогреса на заболяването, Bou Fakhredin, R., Saade, C., Kerek, R., El-Jamal, L., Khoury, S. J., & El-Merhi, F. (2016). Imaging in multiple sclerosis: A new spin on lesions. Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology [40]

2.1.4. Клинични форми

В зависимост от засегнатия участък от ЦНС, симптомите на пациентите могат да бъдат сетивни, двигателни, зрителни, стволкови или комбинации от тях. Най-често заболяването се характеризира с рязка промяна в клиничната картина. [1, 4, 7, 34, 41] Определението за пристъп включва следните критерии: поява на нов неврологичен симптом, поява отново на стар симптом, влошаване на съществуващ симптом с повече от 0.5 по скалата на Kurtzke, продължителност повече от 24 часа, отсъствие на повишена телесна температура и интеркурентни

заболявания и предхождащ период на стабилност или подобрене, най-малко 30 дни. В зависимост от протичането се разделя на няколко основни типа:

- **Клинично изолиран синдром** (Clinically isolated syndrome – CIS) – епизод с поява на неврологични симптоми с продължителност поне 24 часа, с или без възстановяване, насочващи към мултипленна склероза при пациенти без доказана такава. При извършване на образно изследване в голям процент от случаите се покриват критериите за диагноза и епизода на CIS се приема за първи пристъп. При непокриване на критериите, пациентът подлежи на проследяване, поради повишени шансове от развитите на болестта в следващите години. [4] Според проучване на R. Alroughani публикувано през 2012 година 60.8% от пациентите с клинично изолиран синдром развиват пълната картина на мултипленната склероза с наличие на повторен пристъп през следващите 2 години. [42]

- **Пристъпно-ремитентна форма** (Relapsing-remitting multiple sclerosis – RRMS) – тя е най-честа и според някои автори се поставя при 85 % от случаите. За тази форма е характерно наличие на епизоди с поява на неврологична симптоматика последвани от пълно и частично възстановяване между тях в т.н. периоди на ремисия. При добър контрол и подходяща модулираща терапия е възможно тези периоди да бъдат с много голяма продължителност. От патогенетичните механизми се смята, че при тази форма преобладава възпалителната компонента. [43]

- **Първично-прогресираща форма** (Primary progressive multiple sclerosis – PPMS) – втора по честота форма на протичане на заболяването. Характеризира се с непрекъсната прогресия на неврологичните симптоми без наличие на пристъпи (или редки), с или без наличие на количествени промени от лабораторна или рентгенологична гледна точка (нови лезии на демиелинизация). За разлика от PRMS, тук преобладава невродегенеративната компонента като механизъм на увреда. [43]

- **Вторично-прогресираща форма** (Secondary progressive multiple sclerosis – SPMS) – при тези пациенти заболяването започва като PRMS с наличие на пристъпи и периоди на ремисия. Възможностите за

възстановяване започват да се изчерпват и неврологичната симптоматика започва да прогресира и без наличие на епизоди на рязко влошаване. [43]

2.2. Диагностични критерии за поставяне на диагнозата мултиплена склероза

2.2.1. Еволюция на критериите за диагностика

Ключова роля за разбирането на заболяването има появата през 1981г на магнитния резонанс, давайки възможност за оценка състоянието на мозъка на пациенти, страдащи от мултиплена склероза. Това довежда до търсенето на образни критерии за ранно поставяне на диагнозата. През следващите няколко години става ясна връзката на плаките с пристъпно-ремитентния характер на болестта - връзката на поява на нови плаки по време на обостряне и наличието на контрастно усилване при активност само в някои от тях. Публикуват се данни за различни локализации, брой, размери, форма на плаките, активност след инжектиране на гадолиний и съответно комбинации от тях. [44-47] През 1997 Frederik Barkhof публикува подробно проучване, в което сравнява чувствителността и специфичността на предложените до тогава критерии. След определяне на диагностичната стойност на всеки един критерии по отделно екипът достига до изводите, че най-голяма диагностична специфичност имат лезиите, локализирано юкстакортикално, усилването при прилагане на контраст, следвани от перивентрикуларните, инфратенториалните и тоталния брой лезии. Критерии като форма и размери на лезиите, не показват достатъчно висока специфичност. [46]

През 2001 година на интернационална среща за диагностика на множествената склероза, екипът на новозеландския невролог William McDonald предлага мултидисциплинарни критерии за поставяне на диагнозата. Те включват клинични симптоми, лабораторни ликворни показатели, евокирани потенциали и магнитно-резонансни промени в централната нервна система. [47, 48] Образните

диагностични критерии за дисеминация в пространството са включвали изпълнение на 3 от 4 критерия:

- Наличие на поне една усилваща лезия или при липса на такава, общ брой на лезиите над 9 и териториално разпределение – поне една юстакортикална, поне една инфратенториална или 3 перивентрикуларни.
- Наличието на спинална лезия се е смятало за еквивалентно на една мозъчна при смятане на общия брой, но локализацията не е имала по-голяма диагностична тежест.

Критериите за дисеминация във време са включвали появата на поне една нова лезия между отделните изследвания с препоръчителен интервал от 3 месеца и наличие на контраст усилваща лезия на поне едно от двете сканирания. [48]

През следващите години започват проучвания с цел оценка на диагностичната стойност на предложените критерии. Polman разглежда част от недостатъците и проблемите, които рентгенолози и невролози намират в тази първа ревизия на McDonald. Сред тях са малкият брой пациенти в изследваните кохорти и повишената чувствителност за сметка на намалената специфичност, водеща до по-голям процент фалшиво положителни резултати. От друга страна, използвайки предходни критерии, последните биха попаднали в групата на пациенти с „вероятна диагноза МС“. По-ранното поставяне на диагнозата, дори и да се приеме за свръхдиагностициране в даден етап се оказало в полза на пациентите, заради навременното започване на терапия. [49, 50]

През 2004 и 2005 г. екипи, включващи Barkhof и Polman, насочват интереса си към засягането на миелона при пациенти с наскоро поставена диагноза. Проучването на Bot et al. включва над 100 пациента с първи симптоми и потвърдена диагноза в рамките на последните няколко години (средно 18,4 месеца). Резултатите показват отклонения в миелона при 83 % от случаите, с най-голям процент засягане в цервикалния сегмент. Екипът сравнява

чувствителността и специфичността на използваните до момента критерии, достигайки до извода, че критериите на Paty показват най-голяма чувствителност за сметка на ниска специфичност. При използване на критериите на McDonald за дисеминация в пространството с отчитане само на краниално разположените лезии е достигната чувствителност от 67,3%. При заместването на една спинална плака с краниална процентите се покачват на 84,6%, а при включването на повече чувствителността достига до 94%. Получените резултати доказват високата диагностична стойност на спиналната локализация на плаките на демиелинизация. [49, 51-53]

Първата официална ревизия на вече използваните в световен мащаб критерии е предложена през 2005г. от екип начело с Polman, като основна разлика е включването на спиналните лезии към критериите. На този етап са приравнени в една група със инфратенториалните. Като допълнение наличието на усилване на спинална лезия се приема за еквивалентно на усилваща лезия в главния мозък. По отношение на критериите за дисеминация във времето отпада условието за задължително наличие на усилващи лезии на поне едно от двете изследвания. [54]

Официалната ревизия на критериите от 2010 година налага много големи изменения в сравнение с тази от 2005г. Отпада задължителното условие да има лезии, усилващи след апликация на контраст и необходимостта от общ брой над 9. Анатомичните локализации вече са 4 - перивентрикуларно, юкстакортикално, инфратенториално и спинално разположение на лезиите. Необходимо условие е да има поне по 1 лезия в 2 от 4 области, за да се смятат за изпълнени критериите за дисеминация в пространството. В случаите, когато спиналните лезии са симптоматични, те не се смятат при крайната бройка за потвърждаване на диагнозата. [55-57]

По отношение на дисеминация във време – първото условие е да има новопоявили се лезии, активни или не, в сравнение с предходно изследване, без значение времеви интервал между двете. Втори вариант за изпълнение на

критерия за време е, ако на едно и също изследване има едновременно лезии, които усилват и такива, които не усилват. [58]

Въвеждането на тези промени в критериите значително повишава чувствителността на магнитния резонанс за диагностика на мултиплена склероза, без да намаляват неговата специфичност. В годините след публикуването на тази третата ревизия на критериите на McDonald са проведени десетки проучвания за оценка на тяхната стойност. [5, 6, 59-66] Проверена е тяхната специфичност в различни кохорти – по отношение на възраст, пол, раса и националност (Русия, Испания, Аржентина, Австралия, Корея, Тайван). Резултатите потвърждават по-ранното поставяне на диагнозата във всички изследвани групи. [5, 6, 59-63, 65-68]

През 2011 година италиански екип с участието на Filippi, публикува работата си, която е насочена към отчитане на честотата на кортикални лезии в педиатричната популация на възраст под 12 години. Приемайки че диагнозата при децата е поставена при отключването на болестния процес, целта им е да проверят дали засягането на сивото мозъчно вещество е първично или се развива в следствие с напредване на патологичните промени. В заключение те откриват сигнификантна разлика, корелираща с възрастта на пациентите, което насочва към извода, че кортикалното засягане е вторичен процес. [69, 70]

През 2016 година организацията за Магнитно–резонансна диагностика на мултиплена склероза (MAGNIMS) публикува предложения за промени на критериите. Предлага се връщане на минималния брой перивентрикуларни лезии на 3, както е било при предходни ревизии. Добавят се нови локализации – засягане на оптичните нерви под формата на оптичен неврит и включване на кортикални лезии в една група с юстакортикалните. Обсъжда се и премахването на разграничаването между симптоматични и несимптоматични спинални лезии. [71]

Ретроспективно проучване на екипа на Filippi са анализирали образите на 571 пациента с клинично изолирана мултиплена склероза за период от 22 години (1995-2017). При 189 от тях диагнозата е била потвърдена. Целта е сравняване на

чувствителността и специфичността на критериите на McDonald (2010) и препоръките на MAGNIMS (2016). Техните резултати не отчитат статистически сигнификантна разлика и по двата показатели. Промяната на минималния брой перивентрикуларни лезии от 1 на 3, лекостепенно увеличава специфичността. [72]

През декември 2017 е публикувана последната официална ревизия на критерии на McDonald. Вземат се под внимание препоръките, дадени предходната година от MAGNIMS. Кортикалните лезии, включени в групата на юстакортикалните, намират място в новите критерии. Прието е предложението за премахване на разделението на спинални лезии на симптоматични и несимптоматични. Несъответствия остават в необходимия минимален брой на перивентрикуларните лезии и добавянето на оптичния неврит като изцяло нов критерии. Във връзка с последното, е обърнато специално внимание на заболяванията от спектъра на невромиеелитис оптика, но в крайна сметка те са оставени като заболявания в диференциално-диагностичен план. [4, 58, 71, 73, 74]

В допълнение на образните критерии, ключова разлика за дисеминация във време е включването на олигоклоналност при ликворното изследване (олигоклонални IgG фракции). За максимална достоверност на изследването, то трябва да бъде съчетано с изследване на серумните стойности на специфичните IgG антитела. [24, 75-77] Според Европейският консенсус за ликворен анализ при пациенти с мултиплен склероза съществуват 5 типа промени.

- Тип 1 отговаря на липса на олигоклонални фракции – нормална електрофореза.
- Тип 2 включва наличие на олигоклонални IgG фракции при изследвана на ликвора, асоцииращи се с локалният им синтез в цереброспиналната течност – характерни при множествената склероза.
- Тип 3 - ликворна олигоклоналност, съчетана с идентични, специфични за МС олигоклонални фракции при изследването на ликвор и серум – локален и системен синтез на антитела. Този тип отклонения могат да

се наблюдават и при други системни заболявания със засягане на ЦНС, например саркоидоза.

- Тип 4 отговаря на идентични, специфични за МС олигоклонални фракции при изследването на ликвор и серум, отговарящи на системен синтез, без наличие на локален (пр. Guillien-Barre syndrome).
- Тип 5 включва наличие на единична IgG фракция, идентична в ликвор и серум, неспецифична за МС. В тези случаи в диференциално диагностичен план трябва да бъдат включени миелом и моноклонална гамопатия. [78, 79]

Проучване на MSajun показва, че промени при ликворната електрофореза се откриват при 63 % от потвърдените случаи на мултиплена склероза. Наличието им има 91% чувствителност и 94% специфичност при съчетаването им с МР данни за спинални лезии. [80] Допълнително започват редица проучвания насочени към отчитането на т.н. „kappa free light chains“, отчитани като маркер за възпаление, аксонална увреда и глиоза. [75]

По отношение на педиатричната популация е прието да се използват официалните критерии за мултиплена склероза. Намалването на общия брой плаки и добавянето на локализации значително повишава чувствителността при пациентите под 18-годишна възраст. Допълнението на олигоклоналните тела в критериите за разпространение във времето има голям принос, тъй като при деца общата продължителност на заболяването е значително по-кратка и по-рядко са изпълнение другите варианти за DIT. Поставянето на диагнозата често се забавя и не се случва още по време на първия пристъп, заради наличието на малко на брой лезии и липса на предходни образни изследвания за сравнение. Особеност на детската популация е наличието на допълнителни възрастово-свързани диференциални диагнози, които трябва да се имат предвид при вземане на крайното решение. [29, 64, 73, 81-83]

При пациентите над 50-годишна възраст също има характерни особености, свързани с по-големия риск от наличието на магнитно-резонансни промени в мозъка вследствие на друга патология. Наличието на единични хиперинтенсни T2

промени може да бъде с неспецифичен характер, ако те не са съчетани със съответната клиника.

Обобщени най-актуалните критерии на McDonald от 2017 година за поставяне на диагнозата мултиплена склероза – **пристъпно-ремитентна форма** са представени на таблица 1, включващи различните вариант в зависимост от брой клинични пристъпи и магнитно-резонансни находки. [4]

Брой клинични пристъпа	Брой МР лезии	Допълнителни изисквания
≥ 2	≥ 2 с определена локация	Не
≥ 2	1 (предходен МР с наличие на лезия/лезии на различна анатомична локализация, в сравнение с контролен МР)	Не
≥ 2	1	За покриване на критериите за дисеминация в пространството – следващ клиничен пристъп или следващ МР със засягане на нова анатомична област
1	≥ 2	За покриване на критериите за дисеминация в време (следващ клиничен пристъп или следващ МР със засягане на нова анатомична област) ИЛИ наличие на олигоклонални IgG фракции при ликворната електрофореза
1	1	За покриване на критериите за дисеминация в пространството – следващ клиничен пристъп или следващ МР със засягане на нова анатомична област И За покриване на критериите за дисеминация в време (следващ клиничен пристъп или следващ МР със засягане на нова анатомична област) ИЛИ наличие на олигоклонални IgG фракции при ликворната електрофореза

Таблица 1 - Критерии на McDonald от 2017 година за поставяне на диагнозата мултиплена склероза – пристъпно-ремитентна форма

Образни критерии за **дисеминация на процеса в пространството** – наличие на поне една лезия (симптоматична или не) в две или повече анатомични локализации:

- Перивентрикуларно (*поне 3 при рискови за сърдечно-съдови заболявания пациенти над 50 годишна възраст)
- Кортикално/Юкстакортикално
- Инфратенториално
- Гръбначен мозък

Образни критерии за **дисеминация на процеса във време**:

- Едновременно наличие на гадолиниум-усилващи и неусилващи лезии на едно и също МР изследване
- Наличие на нова лезия
- Наличие на усилваща лезия, дори да не е новопоявила се в сравнение с предходно МР изследване

Критерии за **първично прогресивна форма** на множествена склероза:

- 1 година прогресиране на неврологичната симптоматика, със или без наличие на пристъпи на рязко влошаване
- Две от следните условия:
 - ≥ 1 лезии в поне една локализация – перивентрикуларно, кортикално, юкстакортикално и инфратенториално
 - ≥ 2 лезии в гръбначния мозък
 - Олигоклонални IgG фракции на ликворната електрофореза

Съществува понятието рентгенологично изолиран синдром, който представлява магнитно-резонансни находки, които отговарят на характеристики за плаки на демиелинизация, а по локализация на критериите за разпространение на процеса в пространството. Клинично пациентите не съобщават за неврологична симптоматика, насочваща към мултиплена склероза. Подобни промени са докладвани като инцидентни находки при 0.1-0.7% според различни проучвания.

При проследяване и наличие на прогрес на промените във време, развитие на клиника се наблюдава в близо 2/3 от пациентите. [84, 85]

Множество проучвания търсят клиничната стойност на ревизираните критерии като цяло и за специфични групи пациенти, сравнявайки тяхната чувствителност и специфичност спрямо използваните до преди това критерии и препоръките на MAGNIMS от 2016 година (Таблица 2). Повечето от тях са ретроспективни и включват доказани МС пациенти, проследявани за определен период от време. Целта е проверка на хипотезите за по-ранно потвърждаване на диагнозата при използване на новата ревизия и определяне на стойността на оптичния неврит като критерии. [71, 72, 79, 86-95]

McDonald 2010	MAGNIMS 2016	McDonald 2017
1 ≤ T2-хиперинтенсни перивентрикуларни лезии	3 ≤ T2-хиперинтенсни перивентрикуларни лезии	1 ≤ T2-хиперинтенсни перивентрикуларни лезии*
1 ≤ T2-хиперинтенсни юстакортикални лезии	1 ≤ T2-хиперинтенсни юстакортикални или кортикални лезии	1 ≤ T2-хиперинтенсни юстакортикални или кортикални лезии
1 ≤ T2-хиперинтенсни инфратенториални лезии	1 ≤ T2-хиперинтенсни инфратенториални лезии	1 ≤ T2-хиперинтенсни инфратенториални лезии
1 ≤ T2-хиперинтенсни <u>несимптоматични</u> спинални лезии	1 ≤ T2-хиперинтенсни спинални лезии **	1 ≤ T2-хиперинтенсни спинални лезии**
-	Оптичен неврит ***	-

Таблица 2 - Сравнение на последните две официални ревизии на критериите на McDonald (2010 и 2017) и препоръките на MAGNIMS от 2016 за пространствено разпространение при пациенти с клинично изолиран синдром; * ≤3 при пациенти над 50 годишна възраст; ** без значение дали лезиите са симптоматични или не; *** предлага се изцяло нов критерии, с което условията за DIS се променят от положителни 2/4 критерия на 2/5;

В своето проучване, публикувано през 2018 г., Roos van der Vuurst de Vries сравнява специфичността и чувствителността на критериите в проследявана група пациенти (229) с клинично изолиран синдром за период от 10 години (2006-

2016), на които са извършени повече от едно магнитно-резонансно изследване. По отношение на критериите за дисеминация в пространството екипа избира да анализира образите от първия МР, проведен на всеки участник. Резултатите са, че 124 пациента отговарят на критериите на McDonald от 2010 година (54%) и 149 на новата ревизия от 2017 – 65%. За оценка на дисеминацията във време са разгледани образите на 180 пациента, при които е приложена контрастна материя при първоначалното изследване. Разликата в резултатите е повишаване на броя отговарящи на критериите от 46/180 (26%) на 126/180 (70%) Голямата разлика се дължи на добавянето на ликворните отклонения към критериите. [93] Няколко месеца по късно проучването на Andrei Miclea потвърждава същите резултати. Интерес представлява разглеждането на чувствителност и специфичност на сравняваните критерии със и без участието на отделни елементи (брой перивентрикуларни лезии, олигоклонални тела, оптичен неврит), с което се опитват да открият дали някой от тях има по-голяма индивидуална диагностична стойност. Крайният резултат не показва сигнификатни отклонения при различните комбинации. [87]

По отношение на педиатричната популация проучване на Wong et. al. от 2019г. (включващо 164 пациента на възраст под 18 г.) потвърждава тенденцията, че новите критерии имат значително по-висока чувствителност (83% спрямо 49%), но малко по-ниска специфичност (77% спрямо 70%). Крайният резултат е по-ранно поставяне на диагнозата и съответно начало на терапия. [95]

2.2.2. Особенности при различни популации пациенти, диагностицирани с мултиплена склероза

За мултиплената склероза са характерни специфични полови разлики. Докладваните съотношения между жени и мъже варират от 1,5:1 до 4:1 в отделните проучвания. При мъжете се описва по-късно начало на заболяването, с по-редки пристъпи, но по-бързо прогресиране. Maria Houtchens описва през 2018г. половия дизморфизъм при МС като резултат от по-високи нива на стрес, предразположеност към автоимунни заболявания, действието на женските полови хормони, месечните им вариации и наличието на пикове по време на бременност.

Проучвания сочат, че високите нива на тестостерон са свързани с по-малък общ брой лезии. По отношение на лечението двата пола имат различен отговор към някои модулиращи терапии. [16, 96-98]

Съществува агресивна бързо развиваща се форма на множествена склероза, която е по-често срещана при мъже с късна начална изява на заболяването. Характерни са често пристъпи без пълно възстановяване между тях и много бързо повишаване степента на инвалидизация и когнитивна дисфункция. Мозъчната атрофия е по-слабо изразена, заради по-кратката продължителност на заболяването. [99]

В зависимост от честотата на заболяването в отделните страни те са разделени на категории с висок, среден и нисък риск от заболяване. Групата на нисък риск включва заболяемост под 5/100 000, а висок е над 30/100 000. През 2001 година световната здравна организация публикува средните стойности на заболяемост за над 60 страни, повечето от които с допълнителни разделения по градове и етноси. България е в групата на средно рисковите държави със средна заболяемост от 21/100 000, публикувана от Георгиев и Миланов в началото на 90те. Докладвани са расови различия с по-рядко засягане на азиатци и коренно население на Южна Америка, за сметка на по-често и по-тежко протичане при латиноамериканското население. Подобни проучвания за правени в САЩ, Франция, Япония и други държави. В Европа най-висока заболяемост е описана на Британските острови и в скандинавските страни. Генетична предразположеност е докладвана като причина за по-висока честота в Палестина и Сардиния. Арабските страни са в категорията с нисък риск от развитие, но през последните няколко десетилетия се наблюдава повишаване на честотата, в най-голяма степен в големите градове. Австралийски проучвания сочат по-голяма заболяемост сред англосаксонските мигранти, които са се преместили след 15-годишна възраст, което насочва към фактори на околната среда, повишаващи риска от заболяване. Част от факторите, имащи значение за описаните разлики са вит Д, честота на инфекциите с EBV, наднормено тегло и др. [22, 28, 30, 100-102]

През 2019 година М. Magyari публикува мета анализ на променящия се характер на заболяването, включващ проследяващи проучвания от 1950 до 2019 г от различни държави по света. Докладваните резултати включват запазване на съотношението мъже:жени, по-висока възраст при начало на заболяването и при двата пола, увеличаване на общата честота на диагностицирани случаи и разпространение в райони, описвани с по-ниска заболеваемост. [102]

Запазва се тенденцията мултиплената склероза да е заболяване на младата популация с начало на симптомите между 20 и 40. С подобряване на модулиращите терапии се подобрява качеството на живота и се удължава средната му продължителност при пациентите. Проучване на Schweitzer от 2019 сочи, че преживяемостта на хората, диагностицирани с МС се е повишила със средно 20 години в сравнение със по стари проучвания. Например през 1976 г средната възраст е била в диапазона 30-39, а през 2010 г – 55-64 г; за Манитоба, Канада – от 35-39 (през 1984) до 55-59 (през 2014). [103] В проучване на Lunde, публикувано през 2017 година, екипът проследява ретроспективно над 1300 пациента за период от 60 години. Резултатите, които докладват са средна редукция на продължителността на живота от 7 години в сравнение с останалата част от популацията. [104]

2.3. Магнитно-резонансни подходи при диагностиката на мултиплената склероза

Променящите се критерии неизменно водят до необходимостта за развитие на използваните до момента магнитно-резонансни протоколи. Все още не съществува одобрен в световен мащаб стандартен протокол при изследване на пациенти със съмнение за мултиплената склероза и проследяване на вече потвърдените случаи. Разликите, които се наблюдават между отделните изследвания се дължат на различния подбор на секвенции, дебелина на срезове, равнини на сканиране, напрегнатост на магнитното поле и различни използвани апарати. [105]

През 2016 година екип от невролози и образни диагностичи публикуват препоръки за стандартизация на протоколите използвани при изследване на глава и шия при пациентите с МС. Те предлагат използването на 3D T1-weighted, 3D T2-FLAIR, 3D T2-weighted, DWI и постконтрастно T1-weighted секвенция. При диагностицираните пациенти се препоръчва рутинно проследяване на период от 6 месеца до 2 години и използване на контраст при всяко изследване. По-малък период между изследванията е необходим през първите години от началото на лечението с цел контрол на ефекта. [106]

През 2019 година, екипът на Klaus Schmierer публикуват резултатите от анкета проведена в редица английски болници за използваните от тях протоколи при изследване на пациенти с мултиплена склероза. Разликите между отделните медицински заведения се оказват много по-големи от очакваното и вариращи по отношение на използвани секвенции, предпочитани равнини на сканиране, използване или не на контрастно усилване. [107]

Плаките на демиелинизация имат определени сигнални характеристики във всяка секвенция. Също така, отделните секвенции имат различна чувствителност и в различните анатомични региони на главния мозък. Оптималният протокол трябва да включва необходимите серии, покриващи всички зони от магнитно-резонансните критерии и в същото време да не се удължава излишно изследването с използването на секвенции, които не ни дават нова информация.

2.3.1. Стандартни секвенции за диагностика на мултиплена склероза

2.3.1.1. T2-weighted images

Класическа секвенция при изследването на пациенти с мултиплена склероза. Характерни за нея са по-висок сигнален интензитет на тъканите с по-голяма съдържание на водни молекули и респективно H⁺ протони. Това води до представянето на течностите (ликвор във вентрикулната система), мастна тъкан (подкожие) и сивото мозъчно вещество като хиперинтенсни на фона на бялото

мозъчно вещество. Зоните на демиелинизация представляват области на нарушена аксонална обвивка, която в различните етапи от развитието на плаката преминават последователно през оток, възпаление, демиелинизация, ремиелинизация и глиоза. Всички те водят до повишаване на интензитета на T2 секвенциите без да има специфични характеристики на образа, които да отдиференцират едното състояние от другото. [108-112]

Секвенцията има добра чувствителност и разделителна способност за лезии, локализирани в дълбокото и субкортикалното бяло мозъчно вещество. Перивентрикуларните лезии са добре видими, но по-трудно отграничавани заради високия сигнал на ликвора във вентрикулите. Подходяща е за оценка на спинално разположените плаки на демиелинизация. За добрата характеристика на плаките е необходимо да се направи в сагитална и аксиална равнини. Наличието на T2 хиперинтенсни плаки е заложено още в първите образни критерии за диагностика на множествената склероза. [4, 44, 48, 54, 58] Въпреки техническото развитие и създаването на секвенции, осигуряващи по-добра визуализация, T2 продължава да бъде част от стандартните протоколи.

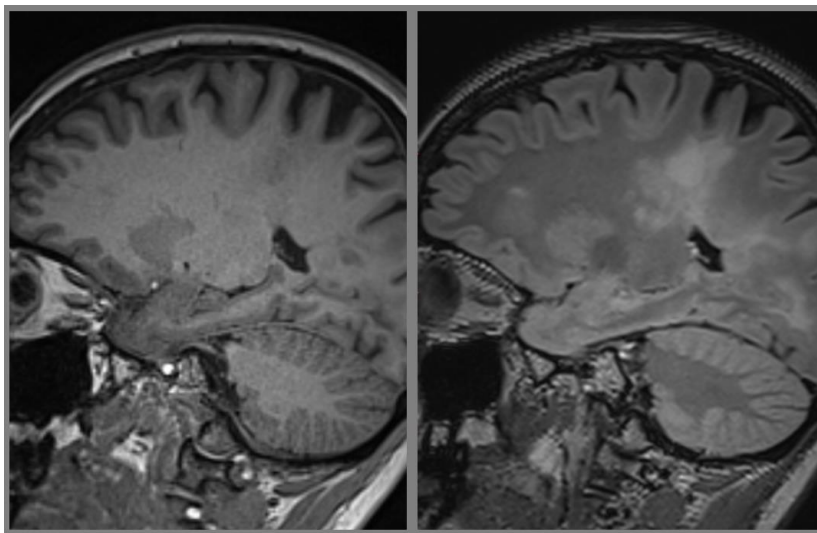
2.3.1.2. T1-weighted images

Стандартна пулсова MR секвенция, при която образите се получават на базата на разликите в лонгитудиналните релаксационни времена на различните тъкани. Цереброспиналната течност се представя като хипоинтенсна с наличие на много рязка граница между кортекса и субарахноидните пространства, изпълнени с ликвор. Това дава възможност за много точна оценка на степените на атрофия, което прави T1 секвенцията най-подходяща за тази цел. Включването на T1 при рутинния протокол при изследване на пациенти с мултиплена склероза е задължителен елемент, който осигурява много добра обща представа за цялостното състояние на интракраниалните структури и характеристиката на лезиите на демиелинизация. T1 е най-често използваната секвенция за сегментация и определяне на обема на мозък и бяло/сиво мозъчно вещество. [39, 113-116]

Нормално представеното бяло мозъчно вещество е хиперинтенсно спрямо сивото. При патологични процеси, при които има повишено количество на екстрацелуларното пространство и респективно течност, какъвто процес се наблюдава при демиелинизация, се наблюдава понижен сигнал. Хипоинтенсна зона, която отговаря на кореспондираща T2 хиперинтенсна плака се нарича black hole или „черна дупка“. Не всички зони на демиелинизация, представени с повишен сигнал на T2 са видими на T1 секвенцията. Степента на интензивност на сигнала също варира в зависимост от „възрастта“ на плаката. Според някои автори лезиите стават видими на T1 минимум 6 месеца след формирането им. [114, 117-119]

Характерно за лезиите е че в активната фаза на демиелинизация, когато се наблюдава нарушаване на кръвно-мозъчната бариера, зоните имат много нисък сигнал на T1, дължащ се на вазогенния отток. През следващите месеци в зависимост от продължаващия процес на демиелинизация и ремиелинизация сигналните характеристики на плаката се променят. По време на ремиелинизацията е възможно плаката да бъде хиперинтенсна на T2 и почти изоинтенсна на бялото мозъчно вещество на T1 (фиг. 2). Проучване на F. Vagnato и сътрудници разглежда много подробно поведението на плаките в отделните етапи на формирането им. За целта те проследяват 9 пациента в рамките на 4 години, при които се извършват ежемесечни изследвания и магнитни резонанси с контраст. Пациентите не приемат модулиращи медикаменти и кортикостероиди, включително и по време на пристъпи на обостряне през цялата продължителност на проучването. Подробно се анализират новопоявяващите се плаки - тяхната активност, за какъв период от време персистира нарушената кръвно-мозъчна бариера, как се променят сигналните характеристики по време на естествената еволюция на плаката без терапевтичен контрол. Според резултатите, които докладват 55,7 % от активните плаки са прогресирали до трайни „черни дупки“ до края на проучването им. Скоростта на ремиелинизация и възстановяване на лонгитудиналната релаксация (т.е. достигане до изоинтенсен на бялото мозъчно вещество сигнал), е показала негативна корелация с продължителността на активно усилване на постконтрастните серии. Лезиите, които са претърпели

обратно развитие са били разделени в групи в зависимост от продължителност на усилване (в месеци). Активни лезии с нарушена КМБ до 1 месец, са били T1 хипоинтенсни средно аритметично през следващите 7 месеца. За лезии, показващи усилване над 1 месец, средната продължителност на откриване е била 21 месеца. [117]

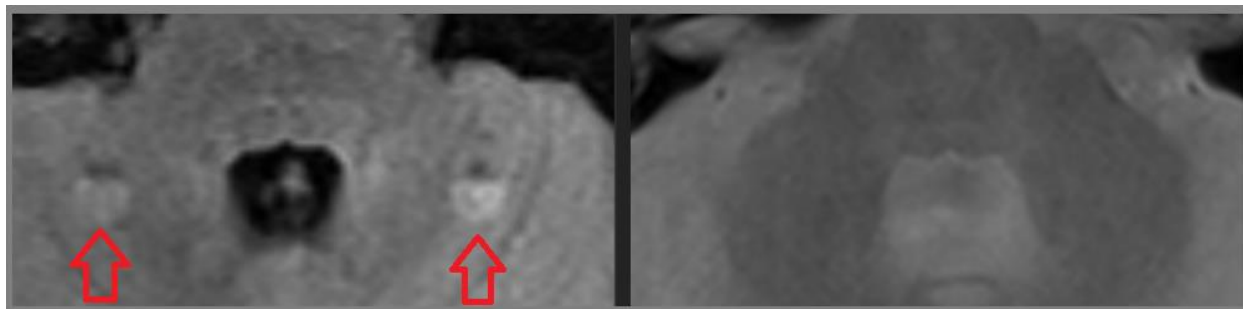


Фиг. 2 - T1/FLAIR сагитални образи на 40-годишна пациентка, без данни за активност – обширна хиперинтенсна FLAIR зона, локализирана перивентрикуларно, в дълбокото бяло мозъчно вещество и достигаща субкортикално на гирус постцентралис, която се представя предимно T1 изоинтенсна на бялото мозъчно вещество с отделни хипоинтенсни участъци

2.3.1.3. Proton Density (PD)

PD е секвенция, при която значение за структуриране на образа има броя на протоните в единица обем от тъканта - колкото повече са протоните, толкова по-висок е сигналът. По тази причина сивото мозъчно вещество се представя като хиперинтенсно спрямо бялото. Част от предимствата на секвенцията са кратката продължителност и възможността за генериране на образите едновременно с тези с T2 релаксация, благодарение на възможността за корегистрация на сигналите. Съществуват проучвания включващи PD за генерирането на карти на миелиновата структура в опит за разграничаване за зони на оток от зони на демиелинизация. [120-123]

Характерно за тази секвенция е по-добрата визуализация на структурите в задна черепна ямка, където често се откриват множество артефакти, предизвикани от движението на ЦСТ в мозъчните цистерни (фиг.3). При пациенти с МС, PD-образите се използват именно за откриване на плаки на демиелинизация в тази област, като се търсят хиперинтенсни зони. [124-126]



Фиг. 3 - FLAIR/PD аксиални образи на ЗЧЯ (наш случай) - наличие на flow-артефакти на FLAIR (червени стрелки), нормален образ без патологични промени на PD

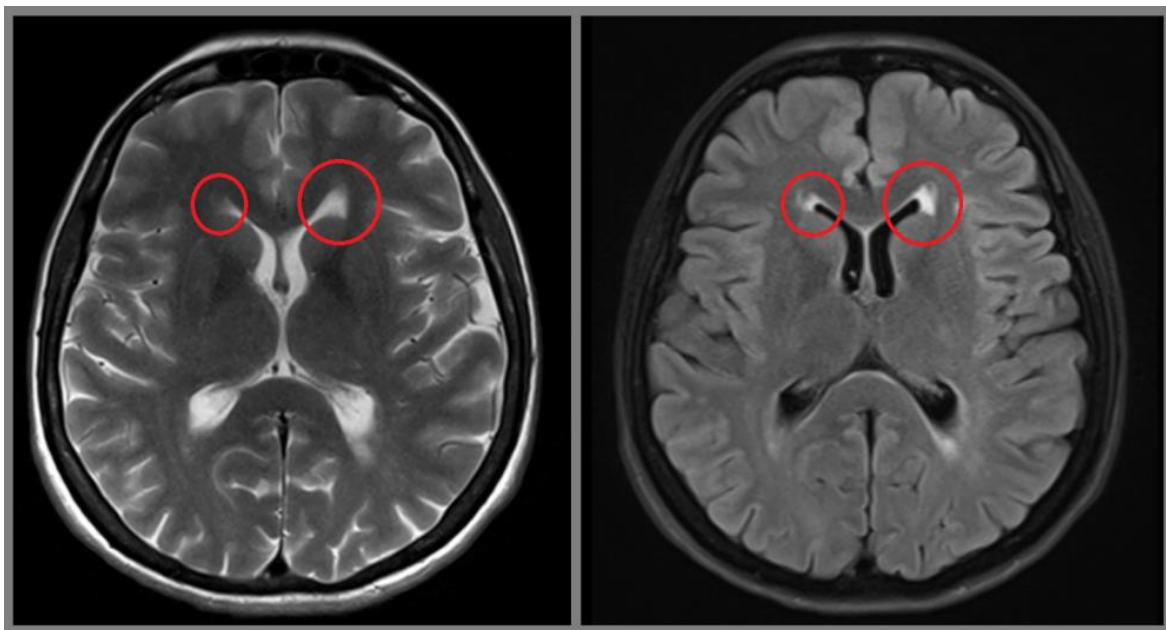
2.3.1.4. Fluid Attenuated Inversion Recovery (FLAIR)

FLAIR-секвенцията е представител на инверсионните секвенции, при които при прилагане на допълнителен радиочестотен пулс се обръща магнетизацията на електроните в определен етап от тяхната релаксация. Тази техника се използва за модификация на T2 образите до получаване на такива с потиснат сигнал от ликвора. [127]

Проучвания сочат, че пространственото измерение на получаване има значение за качеството на образа. По отношение на паренхима не се докладва толкова съществено значение, за разлика от структурите, локализиращи интракраниално, екстрааксиално. Пример за това са съдове, нерви преминаващи през мозъчните цистерни – при 3D образите се наблюдава много по-добра разграничителна способности на метода в сравнение с 2D. [127] Един от недостатъците докладвани по отношение на FLAIR секвенцията е висока честота на артефакти в структурите на задна черепна ямка. Най-честата причина за това са флоу-артефакти от движението на цереброспинална течност в базалните цистерни. Те се наблюдават с по-голяма честота при по-млади пациенти, при

които има по-голяма динамика на ликвора в сравнение с по-възрастните. Младият контингент на пациентите с мултиплен склероза предразполага към по-често откриване на тези артефакти в сравнение с цялостната популация. [125, 126] Честотата на артефактите е значително по-малка при 3D получените образи. Проучвания от 2014 и 2017 година потвърждава по-високата чувствителност на FLAIR в сравнение с T2. Също така те докладват по-голям брой открити лезии на 3D FLAIR спрямо тези, видими на 2D FLAIR. [127, 128]

Потискането на сигнала от цереброспиналната течност осигурява много по-точно отграничаване на лезиите, разположени перивентрикуларно (фиг. 4). Това може да бъде много важен елемент при оценка на евентуална динамика при следващи изследвания. [88]

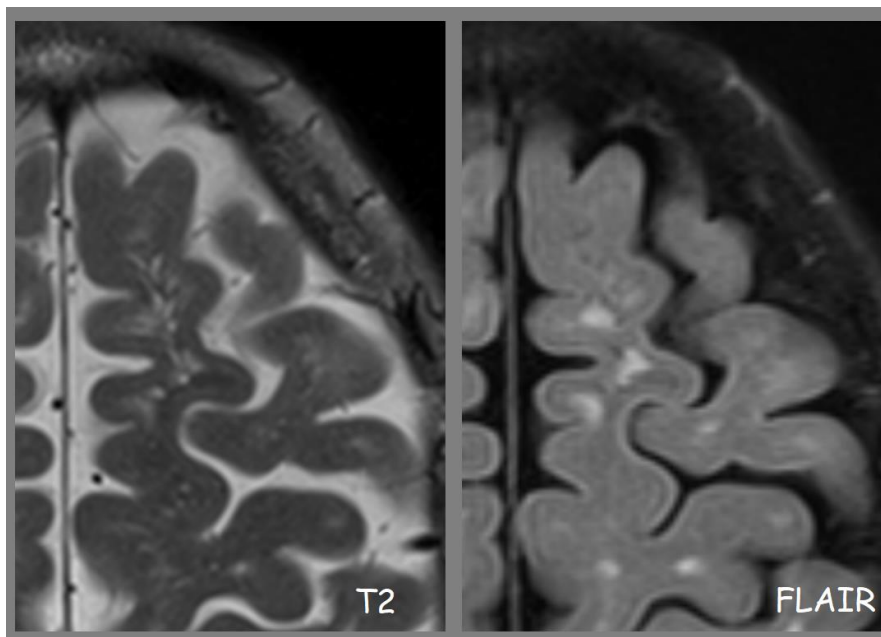


Фиг. 4 - T2/FLAIR аксиални срезове (наш случай) – двустранни перивентрикуларни лезии на фронталните рогчета на латералните вентрикули – трудно отдиференциране на границата вентрикул/лезия на T2 и ясно видима на FLAIR

FLAIR е една от основните секвенции, използвана за анализ с помощта на изкуствен интелект, на базата на която работят повечето алгоритми за сегментация и определяне на обема на зоните на демиелинизация. [113, 129]

Допълнително прави възможно разграничаването на зоните на демиелинизация от други промени в мозъка. Разширените периваскуларни

пространства и лезиите имат нисък сигнална интензитет на T1 и висок на T2 секвенциите (фиг. 5). За тяхното най-сигурно разграничаване е необходимо включването на секвенция с потискане на сигнала от цереброспиналната течност (+/- потискане на сигнала от мастната тъкан). [130, 131]



Фиг. 5 – Пациентка е 24-годишна жена с потвърдена диагноза от 16-годишна възраст: T2/FLAIR аксиални срезове на горен и среден фронтални гириси в ляво – периваскуларни пространства, видими на T2 правят трудно отграничаването на реалните лезии. Ясна визуализация на субкортикални лезии на FLAIR.

В мета-анализ, публикуван през юни 2020, се сравнява наличието на връзка между мултиплената склероза и наличието на дилатирани периваскуларни пространства. Проучванията, които те сравняват са използвани образи от различни апарати – 1,5T, 2T, 3T и 7T, като в повечето варианти са сравнявани T1, T2 и FLAIR секвенциите за разграничаване на пространствата на Вирхов-Робин от зони на демиелинизация. Крайният резултат е статистически значима разлика с по-голям брой дилатирани пространства при пациенти с мултиплената склероза в сравнение със здрави контроли. Не е открита връзка между броя и възрастта и пола на пациентите. Няма значими корелации и по отношение на физикалния статус, измерен с EDSS скалата за инвалидизация. [132]

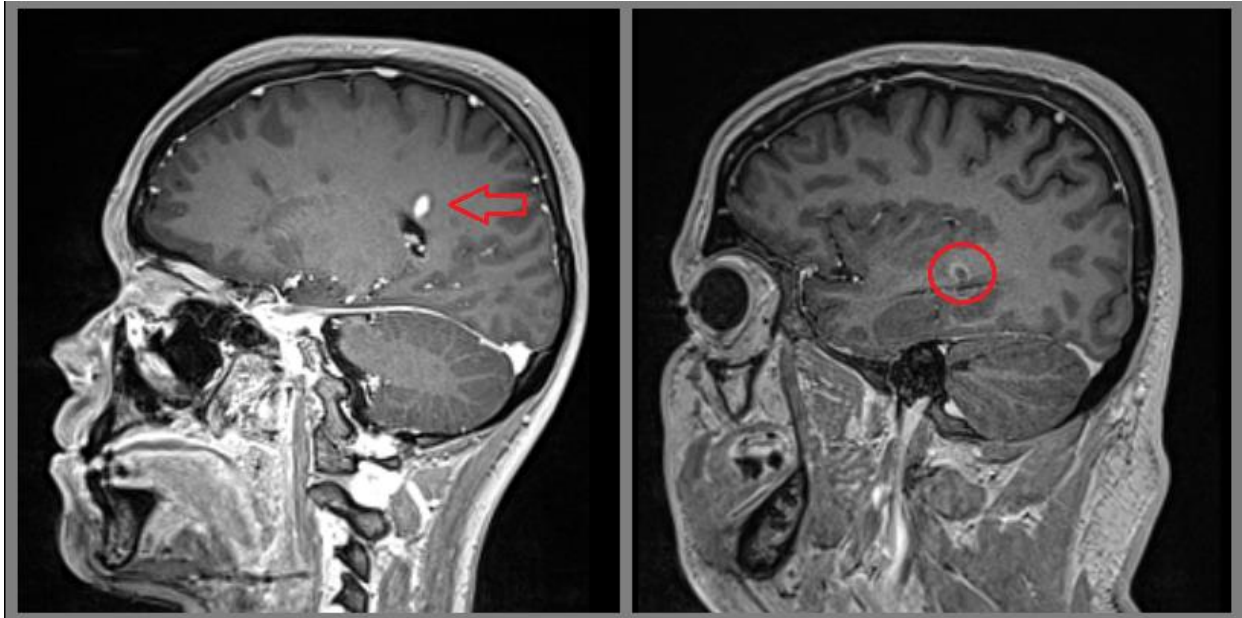
2.3.1.5. T1 след контрастно усилване

За определяне на активността на заболяването е необходимо изследването да се извърши с контрастно усилване на образа. [133-135] Използваните контрастни материи са базирани на парамагнитните свойства на молекулите на гадолиния (Gd). Секвенцията за детекцията на контрастната материя е T1. При пациенти с МС целта е проверка на наличие на активност на заболяването в момента на изследване. При плаките на демиелинизация, които са в етап на възпаление и деструкция на миелиновата обвивка се наблюдава нарушена кръвно-мозъчна бариера. Това води до екстравазално натрупване на контраста. Размерът и локализацията на плаките не показват корелация с наличието на активност в тях. Липсата на клиничен пристъп в момента на изследването не изключва наличието на активност. [136-138]

Важна особеност при постконтрастното провеждане на T1 е необходимостта от забавяне между инжектирането на контраста и получаването на образите. Това е необходимо с цел да се осигури време на контраста да се натрупа в зоните на нарушена кръвно-мозъчна бариера. Според литературата минимално време за избягване на фалшиво негативни резултати е 5 минути. По тази причина освен избора на секвенции, значение за качествено извършеното изследване е и подредбата на използваните секвенции. Използването на контраст е важен елемент както при първоначалното поставяне на диагнозата, така и при проследяването. [106] Една от важните промени в последната ревизия на критериите за разпространение на процеса във време е едновременното наличие на усилващи и неусилващи лезии в рамките на едно изследване. [4] По отношение на проследяващите изследвания откриването на активност може да бъде решаващо за промяна в терапевтични подход. Модулиращата терапия е възможно да е довела до редукция на симптоматика, но наличието на активност би било индикация за необходимост от евентуална промяна. [106, 139]

Има различни начини на усилване на плаките, като най-честия тип нодуларно усилване на цялата лезия. Според различни проучвания дадена плака показва активност 2-6 седмици след началото на образуването или реактивирането си.

Друг тип на натрупване на контрастната материя наблюдаваме ако дадена плака е в ранните фази на възпалението. Усилването може да бъде пръстеновидно по периферията на засегната зона. Вътрешността на лезията остава хипоинтенсна, а периферията има висок сигнален интензитет (фиг. 6).



Фиг. 6 - Постконтрастни сагитални T1 образни – наши пациенти с наличие на активни плаки с различен тип на усилване – нодуларно (червена стрелка) и пръстеновидно (червен кръг).

В проучване си, екипът на Juan He, проследява начина на усилване и еволюцията на над 300 плаки за период от 6 месеца. При 68% от плаките се наблюдава нодуларно усилване, при 23% пръстеновидно и при 9% друг тип усилване (арковидно, точковидно централно). При контролния МР на шестия месец при 93% от лезиите не се е наблюдавала нарушена КМБ. При сравняване на големината на лезиите при двете сканирания, екипът докладва връзка между начина на усилване и динамиката в размера. Пръстеновидното усилване е наблюдавано с по-голяма честота при растящите плаки, за разлика от нодуларното, което е било отчетено при тези със статичен размер или намаляващи по обем. [140]

Повечето световно признати учени в областта на мултиплената склероза потвърждават необходимостта от контрастно усилване при първоначалното

поставяне на диагнозата. Наличието на усилващи лезии е застъпено в критериите за разпространение на заболяването с времето и определянето на наличие на активност е от ключово значение на започването на терапия. [141] Тема на широка дискусия е използването на контраст при проследяване на пациентите със доказан МС. Много центрове прилагат контрастна материя при всяко изследване. Други смятат за достатъчно проверка на общия лезионен товар и евентуалното му нарастване като достатъчен белег за активност на заболяването. Необходимостта от контрастно усилване при контролните изследвания може да бъде определяна в зависимост от периода между отделните изследвания, факта дали е имало активност на преден МР, наличие на пристъп на обостряне между изследванията или по време на контролното. [136, 137, 142]

2.3.2. Други секвенции – DWI, SWI, DIR

Заради хроничния ход на заболяването и необходимостта от множество контролни изследвания се е разглеждала опасността от увреда на бъбречната функция и натрупване на контраст при честата употреба на гадолиниевы продукти. През годините е докладвана връзка между броя контрастни изследвания и скоростта на прогресиране на заболяването. В началото на 2019 година след проучване с над 600 участника, екипът на Ackermans et al. отхвърля разглежданата теория. [137]

Съществуват проучвания, насочени към търсене на алтернатива за определяне на активността на заболяването с цел да се избегне използването на контрастна материя. Част от секвенциите, които са били разглеждани като евентуален заместител в откриване на нарушения на кръвно-мозъчната бариера са diffusion-weighted imaging (DWI), magnetic resonance spectroscopy (MRS), susceptibility weighted imaging (SWI) Част от тях изискват по-високо специализиран софтуер, който не се използва в ежедневната практика и не е наличен в повечето центрове. [136, 139, 143] През последните години започва да се проучват и възможностите на изкуствения интелект за намиране на предиктори за активност. [139, 144]

Diffusion Weighted Imaging (DWI)

DWI-образите показват разликата в степента на подвижност на водните молекули (Брауново движение) между съседните тъкани. Промени в рестрикцията на дифузията се дължат на ограничена мобилност на молекулите, която най-често може да бъде причинена от оток, намалено водно съдържание или повишено съотношение ядра/цитоплазма, отговарящо на хиперцелуларитет.

Едно от основните приложения на секвенцията е насочена към откриването на ранни белези на мозъчна исхемия. Хиперинтенсният образ на *DWI* и съответстващ намален сигнал на *ADC* в зоните с рестрикция на дифузия се дължи на намаленото интрацелуларно движение на водните молекули при цитотоксичния оток. В ранните часове е възможно образът да бъде без патологични отклонения на всички останали секвенции. Различни проучвания сочат чувствителност 88-100% и специфичност 92-100% за визуализиране на засегнатата зона след шестия час от началото на симптомите. Преди третия час има докладван по-голям процент фалшиво негативни резултати. [145-147] В последствие секвенцията започва да намира все по-широко приложение в онкологичната образната диагностика и извън неврорентгенологията. [115, 145, 147-152]

Докладвани са случаи на рестрикция в периферията на активните плаки, където има реакция на възпаление. Това е довело до редица проучвания с насоченост възможностите за откриване на активност без използване на контраст. Въпреки suspectните данни за активност, които могат да се отчетат чрез тази секвенция, преобладават фалшиво позитивните резултати, тъй като голям процент неактивни плаки също се представят като хиперинтенсни на *DWI*. [138]

Diffusion Tensor Imaging (DTI)

Diffusion Tensor Imaging - Съществуват проучвания насочени към специфични високоспециализирани секвенции, каквато е *DTI*, даваща възможност за визуализиране на мозъчните трактури и визуално представяне на връзките между отделните структури и част на мозъка. Екипът на Emilia Sbardella сравнява

трактографиите на пациенти с мултиплена склероза и здрави контроли. Резултатите, до които достига показват значителни различия с получените образи на корпус калозум, корона радиата, горен и долен лонгитудинален фасцикулум, капсули интерна и екстерна, голямомозъчните и малкомозъчните крачета. Това потвърждава наличие на общомозъчни промени в структурата на бялото мозъчно вещество и при отсъствие на оформена плака по хода на изследваните пътища. [115, 151, 153-156]

Susceptibility Weighted Imaging (SWI)

SWI е секвенция, при която се използва различната магнитна чувствителност на продуктите на разпада на хемоглобина - оксихемоглобин, метхемоглобин, хемосидерин, феритин и наличието на калциеви отлагания в различните тъкани. [119] Техниката дава възможност за визуализация на малките венозни съдове, особено при използването на апарати с по-високо напрежение на магнитното поле - 7 Тесла. При тях се получават образи с много по-добра разделителна способност, демонстрирайки церебралната венозна архитектура. При изследване на пациенти с МС, със секвенцията са правени опити да се отдиференцират начални плаки, разположени перивазално по хода на малките венозни съдове и засичане на микрокръвоизливи на местата с нарушена кръвно-мозъчна бариера. [136, 157-160]

През 2009 година италианецът Паоло Замбони публикува проучване, в което описва като главен патогенетичен механизъм за отключване на процеса на демиелинизация хроничното нарушение на венозния дренаж. Неговото обяснение на процеса включва увеличено натрупване на желязо, активацията на макрофагите и в краен резултат - възпалителен отговор/демиелинизация и нарушаване на кръвно-мозъчната бариера. В резултат от тези проучвания, той предлага интервенционален терапевтичен подход при пациентите с мултиплена склероза чрез поставяне на стентове по хода на екстракраниалните венозни съдове за подобряване на мозъчния дренаж. [161, 162] През следващите години започват редица изследвания с цел проверка на неговите резултати в цял свят. През този период навлиза по-широко използването на *SWI* с цел откриване на

депа от железни соли и визуално доказване на теорията. Допълнително е разгледаната и контролната група, на базата на която са публикувани първоначалните наблюдения. Крайният резултат е че се отхвърля теорията му патогенезата и ефекта от приложеното лечение, включително и откриване на нежелани ефекти и дори смърт по време на манипулацията. [161-166] През 2018 година самия Замбони публикува повторно проучване с над 100 участника, заключението от което е липса на терапевтичен ефект от приложената от него процедура. [166]

При животински модели изследвани с SWI при напрегнатост на магнитното поле 7 Тесла, са правени опити да се оцени мозъчната структура и създаването на „карти на чувствителността“ (susceptibility maps). При нормално миелинизираният мозък се наблюдават определени стойности на фазовия контраст. При предизвикване на демиелинизация, са наблюдава общ спад в стойностите преди реалното демаркиране на отделни лезии. [157, 158]

Magnetic Resonance Spectroscopy (MRS)

Магнитно резонансната спектроскопия е техника, благодарение на която се получава информация за наличието и количеството на определени метаболити. Методът намира широко приложение в онконеврорентгенологията, правени са редица проучване при болни с болести на Паркинсон и Алцхаймер. По отношение на характеристиката на плаките на демиелинизация при мултиплена склероза няма единно мнение за стойността на техниката. [38, 136, 167, 168] В проучвания сравняващи общите метаболитни характеристики на бялото и сиво мозъчно вещество на здрави контроли и пациенти с МС, резултатите показват повишени стойности на Cr, Cho и ml. Високите нива на Cho са свързани с нарушения мембранен транспорт вследствие на демиелинизацията, а промените в стойностите на Cr и ml се обясняват с формирането на глиоза в засегнатите зони. Други проучвания докладват занижени стойности на NAA и намалено съотношение NAA/Cr, които са разглеждани като предиктори за перманентна увреда. Въпреки доказаните до момента корелации, магнитно-резонансната спектроскопия все още остава обект на допълнителни проучвания и не намира

място в ежедневната практика при диагностика на мултиплената склероза. [167-172]

Double Inversion Recovery (DIR)

Double Inversion Recovery пулсова секвенция, при която се генерира магнитизация (M_z) от бялото, сивото мозъчно вещество и цереброспиналната течност. Следват инверсионни сигнали, които да потиснат сигнала от ЦСТ и от бялото мозъчно вещество, чиито M_z се зануляват. Въпреки че сивото мозъчно вещество остава релативно хиперинтенсно неговата магнитизация също е частично редуцирана, което обяснява по-високата зърнистост на образа, която се дължи на ниското съотношение сигнал/шум, което се получава. Зоните на демиелинизация остават с непроменена M_z от инверсионните пулсове и се представят с още по-висок сигнал от сивото мозъчно вещество. Благодарение на тази техника процеси, ангажиращи кортекса стават много по-добре отдиференцирани. [127]

През 2005 година J. Gourts публикува резултатите от първите си проучвания с насоченост засягане на кортекса при мултиплената склероза. Неговите изследвания включват подробен образен и хистологичен анализ постмортем. Той класифицира откритите плаки на демиелинизация в 4 групи в зависимост от засегнатите хистологични слоеве на кортекса. Първи тип са смесени с едновременно засягане на бяло и сиво мозъчно вещество, докато останалите= три типа са изцяло интракортикални. Първия етап от проучването е оценка на наличието на плаки на T2 и FLAIR секвенциите, последвано подробен хистологичен анализ. След определяне на крайната бройка лезии, MR образите са проверени ретроспективно с насочено търсене на вече известните от патологичните препарати зони на засягане. Проспективните резултатите показват обща чувствителност на T2 32% и FLAIR до 40%, по отношение на смесените плаки съответно до 22% и 40%, а за интракортикалните детекцията и при двете секвенции е под 10%. При ретроспективния анализ, общите проценти значително се повишават, но основно за сметка на по-добра детекция на лезии, локализиращи в бялото мозъчно вещество и тези със смесен характер. Проучването

потвърждава необходимостта от намиране на образен метод за откриване на кортикалната патология *iv vivo*. [173]

Едно от първите проучвания, доказващи високата чувствителност на DIR секвенцията са публикувани през 2012 година от екипа на A. Seewann. Те сравняват постмортем образи на пациенти, диагностицирани с МС с хистологичните препарати, получени от обработката на мозъците. Резултатите, които получават е чувствителност на секвенцията до 83% във визуализацията на кортикални лезии, в сравнение с 65% при FLAIR образите. [174]

С навлизането на DIR в ежедневната практика започват редица проучвания, сравняващи чувствителността на секвенциите T2, FLAIR и DIR. [127, 175-184] Изследвайки потенциала на DIR секвенцията, Khangure докладва за 33% лезии, които са били видими единствено на нея. [182] Секвенцията показва по-висока чувствителност и по отношение на лезиите в цервикалния миелон – 28% повече открити лезии в сравнение с T2WI. [185] Възможността за визуализация на кортикално разположените лезии дава субстрат за търсенето на връзка между степента на засягане на кортекса с развитието на корова атрофия и наличието на когнитивни нарушения [179, 186, 187] Изследването на педиатричната популация с насоченост кортикална патология, показва значително по-рядко откриване на лезии, ангажиращи сивото мозъчно вещество. Приемайки, че продължителността на заболяването при тях е по-кратка, благодарение на методите за визуализация на плаките може да се стигне до извода че кортикално засягане се развива вторично. [183, 187]

2.3.3. Включване на шиен миелон към стандартното изследване

През годините спиналните лезии са били обект на множество проучвания с цел определяне на тяхното значение по отношение на поставяне на диагнозата, клинична картина и използване като предиктор за хода на заболяването. [51, 52, 185, 188-192] През годините, в които не всички спинални лезии са били включвани в критериите за разпространение на процеса в пространството са правени редица проучвания доказващи тяхната стойност. През 2004 година екипът на Bot, Barkhof

и Polman публикува резултатите след анализ на над 100 пациента със средна продължителност на заболяването година и половина. Целта на неговото проучване е била да докаже ранното ангажиране на миелона от процеса. При всички пациенти са изследвани мозъка и всички отдели на гръбначния мозък. Спинална патология е открита при 83% от случаите, 65% са имали повече от една лезия, а при 56% засегнат е бил именно цервикалният отдел. [51]

През 2017 година наличието на спинални лезии, без значение дали са симптоматични или не в момента на изследването, официално се приема за покрит критерии за дисеминация на процеса в пространството. Усилващите лезии също придобиват еквивалентна стойност с тези, разположени церебрално. [4, 6, 71] Тази промяна води до повишаване на чувствителността на критериите, без да намалява тяхната специфичност. Лезиите отново се представят като зони с повишен сигнална интензитет на T2 и FLAIR секвенциите. В сагитална равнина имат овална форма и дължина рядко надвишаваща повече от 2 прешлена. В аксиална обикновено ангажира под 50% от общата площ на миелона, по-често в латералните и задните колони. При пациентите с рентгенологично изолиран синдром, безсимптомни спинални лезии са открити в 64% от случаите, които в последствие са развили клинично изолиран синдром или мултиплена склероза. Дифузното засягане на гръбначния мозък се приема за лош прогностичен белег за бърз прогрес. [188, 190, 192-194]

2.4. Значение на силата на магнитното поле

Повишаването на напрегнатостта на статичното магнитно поле води до повишаване на отношението между сигнал и шум, което подобрява тъканната разделителна способност на метода. Тази тенденция се наблюдава в различна степен в зависимост от изследваната част на човешкото тяло. Много проучвания показват предимствата на по-високото магнитно поле в областта на неврорентгенологията. [9, 105, 176, 195-201] Проучване на M. Wattjes включва 40 пациента с клинично изолиран синдром, изследвани едновременно на апарати 1,5 и 3T. При 6 от тях (15%) при изследването с по-висока напрегнатост на магнитното поле са покрити по един допълнителен критерий за потвърждаване на диагнозата.

[202] Докладвани са разлики и по отношение на степените на атрофия, визуализирани при изследвания проведени на 1,5 и 3Т апарати с умерено сигнификантна разлика в полза на 3Т. [8]

Stankiewicz сравнява корелацията между клиничните неврологични изследвания, резултатите от когнитивни тестове и откритите лезии на Fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) секвенция при изследване на пациенти на 1,5 и 3 Тесла. Тяхното проучване потвърждава резултатите, че по-точното определяне на т.н. лезионен товар (lesion load) води до много по-точни корелации и възможност за проследяване на пациентите. [9] Съчетанието на това с възможностите за извършване на изследвания с по-малка дебелина на среза води до намаляване на долната граница за размер на визуализираните лезии. По време на проучването си за сравняване на общия обем лезии, открити при сканирания с различна напрегнатост на магнитното поле, Sicotte и сътрудници получават средни стойности с 12% по-големи стойности на изчисления лезионен товар. [8, 9, 105, 197]

Най-големи разлики във възможностите за визуализация на плаките на демиелинизация са докладвани по отношение на кортикално локализираните. С повишаване на напрегнатостта на магнитно поле се повишава и процентът на тяхното откриване. След включването им към критериите за дисеминация в пространството и доказване на прогностичният им характер по отношение на когнитивния статус на пациентите, тяхното откриване придобива по-голяма значимост.[201, 203-205] Въпреки доказаната по-висока чувствителност на 7Тесла апаратите, тяхното използване все още не е навлязло в ежедневната клинична практика. [204, 205]

2.5. Изкуственият интелект в диагностиката на мултиплена склероза

Ерата на информационната и телекомуникационна революция или т.н. дигитална революция, променя медицинската практика. Образната диагностика е

медицинската специалност, за която това има най-голямо значение – от дигитализирането на конвенционалните рентгенографии, през създаването на срезовите методи, възможностите за реконструкции и постпроцесинг и достигайки до създаването на алгоритми за поставяне на диагнози. През последните 10 години започват редица проекти създаващи т.н. био-банки, които целят събиране на медицинска информация от целия свят с цел проучване и научно развитие - UK Biobank, The American project, deCODE genetics (Исландия), Estonian Genome Project, China Kadoorie Biobank. Съществуват и проекти с по-специфична насоченост към изучаването и разбирането на човешкия мозък - Brain/MINDS, BRAINBox, Human Connectome Project, Human Brain Project и други, където са събрани хиляди изследвания на хора от всяка възрастова група, пол, раса, етническа принадлежност, със и без наличие на заболявания на ЦНС или извън нея. Това дава възможност да се създадат критерии за норма, което е ключов елемент за разработването и обучението на програми, които впоследствие да могат да откриват различни патологични промени. [39, 113, 123, 129, 206-212]

2.5.1. Сегментация и оценка на лезиите

За прецизната обработка на това огромно количество от данни се създават алгоритми, които целят да осигурят максимална точност и повторемост на резултатите от анализ на образи на различни пациенти, получени от различни машини и с различно качество. Голямо внимание се обръща на възможностите за сегментация на изображенията и съответно бързо и точно получаване на информация за обеми на различни структури, тъкани и т.н. Използвайки магнитно-резонансната диагностика вече съществуват множество различни програми, които извършват разделяне и оценка на различните плътности в мозъка – най-често образа се сегментира на бяло мозъчно вещество, сиво мозъчно вещество и ликвор (вентрикули и субарахноидни пространства). Съществуват различни методи за постигане на тази сегментация на базата на алгоритмите, които се използват - region-based, thresholding-based, clustering-based, extraction and classification-based. [39] Търсеният краен резултат при всички тях е получаване на

стойности (обеми) на отделните структури, които могат да се сравнят с вече изготвените статистически норми за съответните пол, възраст, раса.

Благодарение на тези нови софтуери са направени редица проучвания и при пациенти диагностицирани с МС с цел по-добър контрол и прецизиране на най-подходящата терапия за конкретния случай. Основен аспект, освен потвърждаването на диагнозата, е тяхното проследяване. Необходимо е много точно определяне на липсата или наличие на динамика по отношение на съществуващите лезии и общомозъчните обеми. Оценката на тези промени може да бъде много по-точно оценена с използването софтуери на базата на сегментация на образите. По отношение на детекция на плаките на демиелинизация съществуват програми, които могат да отдиференцират отделните зони и при сравнение на идентично изпълнени изследвания, да класифицират лезиите в групи на нови, нарастващи, стационарни и намаляващи. Промените, които софтуерът може да засече са с много по-голяма точност и могат да бъдат количествено измерени. [196, 209, 213]

2.5.2. Общомозъчна оценка

Общомозъчните промени, които са характерни за пациентите с мултиплена склероза са по-ранно развитие на мозъчна атрофия и дифузно намалено количество на миелина. Съществуват редица проучвания, че именно те са по-добър прогностичен предиктор за състоянието и най-вече на когнитивните функции на пациентите в сравнение с лезионния товар. [214] Софтуерите за сегментация помагат много точно да бъде измерен обема на сиво и бяло мозъчно вещество и да установят отклонения от нормалните стойности. Средния процент грешка при този тип обработка зависи от качеството на образа. Начални проучвания по темата са правени от екипа на Lysandropoulos, анализирайки образите на пациенти изследвани в един и същи ден на апарати с различна напрегнатост на магнитното поле (1,5Т и 3Т). Техните резултати показват, че съществува негативна корелация между силата на полето и процента на възможна грешка. При изследванията, проведени на 1,5Т апарат докладваната

грешка е 0,35-0,52% за отделните компоненти, която е значително по-висока в сравнение с тези при 3Т изследванията – 0,06-0,08%. [196]

За общомозъчния анализ се използват образите в T1 за определяне на обемите на сиво и бяло мозъчно вещество, заради по-доброто разграничаване на структурите на тази секвенция. За определяне на обема на лезиите предпочитани секвенции са T2, PD и FLAIR, при които лезиите се разпознават по-точно, заради високата си сигнална характеристика. За да е възможен анализа на образите, при провеждането на изследването е необходимо секвенциите да бъдат със съответните параметри като FOV (field of view), voxel resolution и брой срезове, без значение марката на апарата. [207]

2.6. Клинико-рентгенологична корелация при пациенти с мултиплена склероза

Когнитивните нарушения при пациенти с мултиплена склероза обикновено включват промени във вниманието, скоростта на обработка на информацията, епизодичната памет и езекутивните функции. [215-222]

В публикация от 2019 година Filippi описва една от теориите за комплексните и разнородни симптоми, част от които неспецифични, при пациентите е т.н. „disconnection syndrome“. [223] При него основни фактори са процесите на демиелинизация в образуваните плаки и промени, засягащи и привидно съхраненото бяло мозъчно вещество. До момента няма открита положителна корелация между общия брой и обем лезии и клиничните симптоми – съществуват пациенти с много изразени промени, видими по време на изследванията и по-малко симптоми в сравнение с такива с единични зони на демиелинизация. Това потвърждава по-голямото значение на локализацията в сравнение с други критерии. Намерени са връзки между физикалните нарушения (EDSS) и перивентрикуларно разположените лезии (M. Vellinga, Geurts, 2009 [224]), засягането на хипокампусите и наличието на депресия (Rossa, Barkhof, 2018 [225]), лезии в ляво фронтално и високо париеално с ретенцията на урина

(Z. Kincses, 2011 [226]), лезии фронт-темпорално и селективната краткосрочна памет (Z. Kincses, 2011 [226]).

Мозъчната атрофия е важен прогностичен фактор, който трябва да се взема под внимание. Все още не е доказано наличието на селективна атрофия, но при отделни пациенти се наблюдават индивидуални различия, на базата на които са последвали редица проучвания. През 2013 година екипът на Emilia Sbardella проследява връзката между тези промени и невро-психологични и физикални тестове. Двустранно орбито-фронталните обеми показали положителна корелация с резултатите от PASAT, церебеларната атрофия – с резултатите от 9HPTDH (nine-hole peg test with dominant hand). [153] През 2018 година Anand Eijlers et al. публикуват проучване, в което съобщават за атрофия, засягаща предимно бялото мозъчно вещество и съответно „изтъняване“ на мозъчните трактове корелиращо с развитието на когнитивни нарушения. В най-висока степен това се отнасяло за форцепс майор. Също така те отчитат и намален обем на таламусите при проследяваните от тях пациенти в рамките на 5-годишното им проспективно проучване, отново корелиращо с когнитивните нарушения. [227]

След доказването на наличие на кортикална патология при пациентите с МС, започват да се провеждат много проучвания, които търсят връзката на лезиите на сивото мозъчно вещество с плаките на демиелинизация в бялото, степента на атрофия на отделните части на мозъка и съответната клинична картина. [179, 228] Търсенето на предиктивни маркери за оценка на когнитивните нарушения в най-ранните им фази на развитие е цел на много проучвания през последните години. [229]

В проучването си от 2013г. Sbardell et al. разглеждат корелацията между резултатите от EDSS скалата и обема на бялото и сиво мозъчно вещество при пациенти с множествена склероза и здрави контроли. За целта те използват програми за сегментация и волуметрична оценка на образите, достигайки до резултатите, че при МС групата има значително по-ниски стойности, в сравнение с контролите. Те описват наличие на регионални разлики между двете съпоставени

групи, които са били най-значими за обема на сивото мозъчно вещество в таламуса, гирус цингули (фронтална и средна част), горния фронтален гирус, окципитални и темпорални дялове. [153, 183]

Върху подробния анализ на образите, получени от секвенцията Double Inversion Recovery е посветено цяло проучване на Geisseler et al (2016). Те отново използват програми за сегментация и изчисляване на обема на сивото мозъчно вещество в комбинация с мануално отделяне на коровите лезии и изчисляване на тяхното съотношение. Резултатите им потвърждават отрицателната корелация между стойностите на EDSS и наличието на кортикална патология. [186] Екипът на Eszter Toth от своя страна търси корелация между лезиите, локализирани перивентрикуларно и в дълбокото бяло мозъчно вещество и кортикалната атрофия, с цел доказване на причинно-следствена връзка на принципа на отдалечената аксонална увреда. [128, 154] При лонгитудинално проучване Sakabrese et al. съобщават за значително по-бърз прогрес на когнитивните нарушения при пациенти с по-голям брой кортикални лезии. [37, 179]

2.7. Диференциална диагноза

Достигането до диагнозата мултиплената склероза е комбинация от клинични, лабораторни и образни критерии, които трябва да бъдат покрити. От рентгенологична гледна точка, съществуват редица заболявания, които могат да дадат образи, близки до тези при МС. От клинична гледна точка симптомите по време на един пристъп могат значително да варират в зависимост от засегнатата зона. Началните симптоми могат да включват изтръпване, парестезии, спастичност, инконтиненция, чести позиви за уриниране, атаксия, дизартрия, неврлагия, диплопия, лесна умора, депресия, паметови нарушения и други. Голямото разнообразие от симптоматични комплекси предполага и широк диференциално-диагностичен план. [230-240]

С помощта на магнитния резонанс може да се изключи наличието на органичен субстрат, обясняващ клиничната симптоматика. Възможно е

откриването на мозъчна исхемия, туморен процес и други патологични промени с характерен образ, различен от този при мултиплената склероза. По-голямо диференциално затруднение представляват диагнозите, които могат да имат сходна клинична картина и водят до хиперинтенсни T2/FLAIR лезии, засягащи предимно бялото мозъчно вещество. В тези случаи локализацията и характеристиката на лезиите са водещи критерии, за насочване към една или друга диагноза.

Перивентрикуларните лезии при мултиплената склероза са локализирани около латералните вентрикули и много често засягат корпус калозум. Имат характерна овоидна форма с дълга ос разположена перпендикулярно на вентрикулната стена по хода на дълбоките медуларни вени. При наличие на много голям брой перивентрикуларни лезии е възможно тяхното конfluиране в обширни зони, засягащи бялото мозъчно вещество, но те рядко са симетрични и обикновено се наблюдават зони с различни степени на високия сигнална интензитет. За лезиите на демиелинизация е характерна липса на микрокръвоизливи в зоните на демиелинизация. Лезиите в контакт с трети и четвърти вентрикули не се класифицират като перивентрикуларни. [241]

Субкортикалните лезии най-често ангажират U-фибриите, от където идва и определението им като юстакортикални. Тези фибри представляват къси асоциативни пътища, свързващи съседни гириси, за които е характерно, че са последните зони, в които завършва миелинизацията. Това е една от теориите, обясняващи честото им засягане при редица заболявания. [37, 241]

Инфратенториалните лезии включват лезии, локализирани в ствола, церебралните и церебеларните крачета, тригеминалния тракт и малкомозъчните хемисфери. Обикновено са с ясно дефинирани граници и овоидна форма. За **спиналните лезии** е характерен малък кранио-каудален диаметър, рядко надвишаващ дължината на 2 прешлена. Най-голяма честота на засягане има цервикалния отдел на гръбначния стълб.

Хипоксично-исхемичните васкулопатии са характерни при по възрастни пациенти и съответно трябва да бъдат отхвърлени като причина на мозъчните промени най-често във възрастовата група над 40 г. Най-чест представител на тази група е **болестта на малките съдове**, при която се наблюдават хиперинтенсни T2/FLAIR/PD лезии в бялото мозъчно вещество предимно перивентрикуларно и субкортикално, подобни на тези при мултиплената склероза. Основен критерий за разграничаване на двете заболявания е характерната локализацията и по-точно относителното съхранение на отделни зони при болестта на малките съдове – гръбначен мозък, малкомозъчните хемисфери, темпоралните лобове, корпус калозум и юстакортикално бяло мозъчно вещество. Също така при прилагане на контрастна материя, исхемичните зони не показват нарушаване на кръвно-мозъчната бариера и съответно усилване. Често при болестта на малките мозъчни съдове на SWI-секвенцията могат да се открият зони на микро кръвоизливи, които не са обичайни при мултиплената склероза. [230]

Заболяванията от спектъра на невромиелитис оптика (НМО) винаги са били повод за дискусии, тъй като част от авторите ги причисляват като вариант на множествената склероза. Повечето литературни източници разглеждат заболяването като отделна нозологична единица, която често се разглежда в ДД-план на мултиплената склероза. Характерно за НМО е наличието на антитела срещу мембранните канали за транспорт на вода аквапорин 4 (AQP4-IgG). Позитивирането им в серума на пациентите в комбинация с липсваща олигоклоналност е предпоставка за изключване на МС. През 2015 година интернационалният панел за диагностика на заболяванията от спектъра на невромиелитис оптика (International Panel for NMO Diagnosis - IPND) публикува консенсус с критерии, разделени в две групи в зависимост от AQP4-IgG статуса на пациентите. [242-248]

Основните клинични характеристики включват:

1. Оптичен неврит;
2. Остро настъпил миелит;

3. Синдром при засягането на араа пострема – епизоди на необяснимо хълцане, гадене и/или повръщане;
4. Остро настъпил стволосиндром;
5. Симптоматична нарколепсия или диенцефален клиничесиндром;
6. Симптоматичен церебеларен синдром с наличие на типични мозъчни лезии на МР.

При пациенти с положителни AQP4-IgG е необходимо наличие на поне един от основните клиничесимптоми и съответните образни характеристики. При пациенти без наличие на AQP4-IgG или с неизвестен AQP4-IgG-статус, трябва да бъдат налични поне 2 от основните клиничесимптоми, като едната задължително трябва да бъде от 1 до 3 и съответните образни характеристики. Образните критерии за потвърждаване на диагнозата включват:

Миелон – основните характеристики са наличие на T2 хиперинтенсни лезии на дължина 3 и повече прешлена, ангажираща сиво мозъчно вещество (или повече от 70% от миелона на аксиални срезове), усилване на лезията на постконтрастните серии. Към допълнителните прояви на НМО са краниално разрастване на лезиите с ангажиране на ствола, оток на миелона, намален сигнал на T1 секвенциите. При хроничните форми е възможно развитите на атрофия в засегнатия сегмент от гръбначния мозък. [247, 248]

Оптичен нерв – едностранно или двустранно повишаване на сигналния интензитет на T2 секвенциите на сравнително голямо протежение по хода на нерва (често над 1/2 от орбито-хиазмалната дължина). Може да се наблюдава и засягане на хиазма оптикум. [247, 248]

CADASIL (cerebral autosomal-dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy) е наследствена автозомно доминантна васкулопатия, при която е характерно обширно засягане на бялото мозъчно вещество, сравнително симетрично, в най-голяма степен юстакортикално темпорално, горен фронтален гирус и в капсули екстерна и екстрема. Микрокръвоизливите са с голяма честота. Корпус калозум и малкомозъчните хемисфери отново са по-рядко засегнати и не

се наблюдава усилване на постконтрастните серии. От клиничните симптоми преобладава главоболието, последвано от остро настъпили хемипарези и в по-късни етапи развитие на паметови нарушения. [249]

Синдромът на Susac е рядко автоимунно заболяване, засягащо малките кръвоносни съдове в мозъка, вътрешното ухо и ретината, водещо до триадата енцефалопатия, намалено зрение и загуба на слуха. Според проучвания пълната триада от симптоми се среща само в 13% от случаите, което предполага включването на синдрома към ДД на мултиплената склероза. Магнитно-резонансните промените в мозъка, характерни за синдрома на Susac, включват хиперинтенсни T2/FLAIR лезии със задължително ангажиране на корпус калозум. Често се откриват кортикални лезии и лептоменингеално усилване на постконтрастните серии. [250-253]

В диференциалните диагнози на МС-подобен магнитно-резонансен образ е уместно включването на редица **ревматологични заболявания**. За тях е характерно, че често са съчетани с кожни прояви на съответната патология. При известно ревматоидно заболяване мозъчните промени следва да се свържат с основното заболяване и да бъдат диференцират от успоредно развиваща се множествена склероза. Пример за това е **системния лупус еритематодес**. Образът при пациентите с неврологично засягане може да варира от множество T2 хиперинтенсни лезии, без кореспондиращи T1 хипоинтенсни промени (в 70% от случаите), мозъчен инфаркт, венозна тромбоза, мозъчен кръвоизлив, атрофични промени и засягане на гръбначния мозък. Липсата на специфичен образ затруднява диференциалната диагноза и прави от изключително голямо значение клиниката и останалите лабораторни показатели (основно наличието на двойноверижни нуклеарни антители). [254, 255]

Болестта на Бехчет е мултисистемно заболяване, свързвано в миналото с т.н. път на коприната, заради засягането предимно на хора от Средиземноморския регион, Близкия и Далечен Изток. Основната проява включва множество рецидивиращи улцерации по устната лигавица, гениталии, конюнктива и по-рядко кожа. С навлизането на невроизобразителните методи, се установява

форма на заболяването с наличие на промени в ЦНС. Неврологичната форма на болестта на Бехчет има същите клинични форми като мултиплената склероза – единичен пристъп, пристъпно-ремитентна, първично прогресивна и вторично прогресивна. Разлика в протичането е че при МС има по-добро възстановяване между пристъпите. Характерни са T2 хиперинтенсни лезии, които често са с големи размери, неясни граници, ангажиращи диенцефалона и ствола. При болестта на Бехчет често може да се наблюдава венозна тромбоза и развитие на менингоенцефалит с наличие на висока температура и лимфоцитна плеоцитоза. [256, 257]

При имунокомпроментирани пациенти сравнително често усложнение от страна на ЦНС е развитието на **прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия**. Клиничните прояви могат да варират от неврологична симптоматика, промени в поведението до първична психиатрична манифестация. Гърчове са докладвани в близо 20% от случаите. МР находката включва T2/FLAIR хиперинтенсни лезии в бялото мозъчно вещество, включително U-фибриите. Фронталните, париеалните и окципиталните лобове и корпус калозум са често засегнати от големи лезии с неправилна форма. Инфратенториалните промени са рядко, а спиналните по изключение. Кореспондиращи T1 хипоинтенсни промени не са типични. Контрастното усилване често зависи от провежданата в момента на изследване терапия. [258]

Някои метаболитни заболявания могат да доведат до клинична картина и МР образ, близък до този при мултиплената склероза. Към тях се отнася **болестта на Фабри**, при която се наблюдава дефицит на алфа-галактозидаза А, което води до интрализозомно натрупване на глоботриаозил церамид. Описани са три форми на болестта – класическа, сърдечна и бъбречна форма. При класическата са характерни неврологични прояви и белези на васкулит с наличие на множество микроинсулти. Характерно е наличие на T1 хиперинтенсни промени в областта на таламусите. [236, 238, 240]

Митохондриални заболявания са група от редки генетични заболявания, по-често рецесивно, със значителна клинична и генетична хетерогенност. При

ангажирането на нервната система е характерно засягането на сивото мозъчно вещество с наличие на кортикални инфаркти, лезии в базалните ганглии и обширни промени в мозъчния ствол. Съществуват и по –специфични начини на засягане. Примери за това са юкстакортикално засягане с лезии в глобус палидус и таламус насочват към Карън-Сайър синдром. Инфаркто-подобни лезии без спазване на съдова територия, последвани от локална атрофия са характерни за MELAS синдром (Mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes). [259-261]

Обобщение на т.н. „червени знамена“, които са насочващи към диагноза, различна от мултипленна склероза са представени на таблица 3.

„Червени МР знамена“	Възможна диагноза
Венозна тромбоза на синуси	болест на Behçet, васкулит, хроничен менингит, антофосфолипиден синдром
Хеморагия, микрокръвоизливи	Амилоидна ангиопатия, Моуа-Моуа, CADASIL, васкулит
Менингеално усилване	Хроничен менингит, саркоидоза, лимфоматоза, ЦНС васкулит
Кортикални инфаркти	Микротромбоемболия, тромбоцитопенична пурпура, васкулит
Калцификати на КТ	Цистицеркоза, токсоплазмоза, митохондриални заболявания
Селективно засягане предно темпорално и задно фронтално	CADASIL
Лакуни	Мултиваскуларна енцефалопатия, CADASIL, Susac syndrome
Едновременно разрастване на всички лезии	Васкулит, лимфома, саркоидоза
T1 хиперинтенсни промени в нуклеи пулвинарес (таламус)	Болест на Фабри, хепатална енцефалопатия, манганова интоксикация
Обширно стволково засягане	болест на Behçet, понтинен глиом, васкулит, мултифокална левкоенцефалопатия

Таблица 3 - „Червените МР знамена“, насочващи към съответните диференциални диагнози при обща картина, сходна с МС (адаптирана таблица от MRI mimics of multiple sclerosis - Aliaga, Barkhof, 2014) [230]

Особености на детската популация

Според редица проучвания първите симптоми при пациенти често са преди 20-годишна възраст, но често остават недиагностицирани. Различни автори докладват резултати от 0,5-3/100 000 деца, при които се потвърждава диагнозата мултиплиена склероза преди 16. Предложени са специфични критерии за детската популация, но все още няма приети официално такива, които да се различават от тези, използвани при възрастни. При проучване на Wong, сравняващо последните две официални ревизии на критериите от 2010 и 2017, те откриват значително повишаване на чувствителността (13%) за сметка на понижена специфичност (16%). [95]

Педиатричната популация има своите специфични характеристики и съответно налага различен подход в диференциално диагностичен план. От клинична гледна точка, често заболяването протича по-агресивно с по-бърза еволюция, водещо до мозъчна атрофия и когнитивни дефицити.

Основна причина за разликите в списъка на възможните диагнози, имитиращи симптоми и образи, се дължи на факта, че детският мозък все още не е завършил своето развитие. Благодарение на тази съхранена невропластичност, се описват случаи при които въпреки по-честите пристъпи, се наблюдава добро възстановяване и по-голям процент ремиелинизация на формираните плаки. Ключова роля за добрата прогноза на деца с мултиплиена склероза е ранното поставяне на диагнозата и съответно навременната терапия. [29, 81-83, 236, 239, 240, 262-268]

Основна диференциална диагноза при съмнение за мултиплиена склероза при деца е **остър диесеминиран енцефаломиелит - acute disseminated encephalomyelitis (ADEM)**. Това е заболяване от групата на демиелинизиращите, засягащо най-често възрастова група 4-7 години, което е важен критерии за разграничаването му от МС. Въпреки острото начало с разгърнатата неврологична симптоматика се приема за по-бенигнено протичащо в сравнение с мултиплиената склероза, започващ в ранна детска възраст. Морфологичният субстрат зад

получения образ се дължи на едномоментна демиелинизация, която обикновено засяга обширни участъци (обикновено размерите са над 1-2 см) от бялото мозъчно вещество суб- и супратенториално, базалните ганглии и гръбначния мозък. Промените са добре видими като хиперинтенсни на T2/FLAIR/DIR, но рядко се представят хипоинтенсни на T1. Заради едноетапната причина за демиелинизация, към критериите за потвърждаване на ADEM е включено липсата на нови клинични симптоми и магнитно-резонансни лезии при контрол след 3 или повече месеца. При наличие на такива, първоначалния пристъп може да се приеме като първи, за поставяне на диагноза МС (Таблица 4). [82, 151, 236, 240, 269]

	Мултиплената склероза	ADEM
Предходна инфекция/ваксинация	Не	Често
Възраст	Млади възрастни	Деца
Граници на лезиите	Ясни граници	Без ясни граници
Локализация	Двустранно, несиметрично	Двустранно, посиметрично
Перивентрикуларно БМВ*	Ангажирано	Обичайно съхранено
Дълбоко СМВ**	Рядко	Често (таламус)
Постконтрастно усилване	Различно в отделните лезии	Често едновременно всички лезии или нито една
Опричен неврит	Често, едностранно	По-често е двустранно
Гръбначен мозък	Органичени лезии, най-често цервикален миелон	Обширни лезии, най-често торакален миелон
Разпространение във време	Да	Не

Таблица 4 - ДД между МС и ADEM; БМВ*- бяло мозъчно вещество СМВ**- сиво мозъчно вещество (адаптирана таблица от MRI mimics of multiple sclerosis - Aliaga, Barkhof, 2014) [230]

През последните няколко години се правят редица проучвания за ролята на антителата срещу миелин олигодендроцитен протеин (Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies - MOG-ab) и ролята им в патогенетичния механизъм на

демиелинизация. Положителни MOG-ab са открити при пациенти с ADEM, оптичен неврит и трансверзален миелит и е открита корелация със значително по-обширно разпространение на зоните на демиелинизация на ЦНС. Някои автори дефинират **анти-MOG енцеломиопатията** като отделна нозологична единица, заради липсата на антитела срещу AQP4. Лезиите обикновено са обширни, с нерезки граници, локализиращи двустранно субкортикално и в дълбокото бяло мозъчно вещество. Корпус калозум и гръбначния мозък често са силно засегнати. При тези пациенти се наблюдава динамична промяна в образа с висока степен на ремиелинизация и повторно обширно засягане при следващ пристъп. Също така е характерно по-бързо развитие на общомозъчна атрофия. [242, 270-272]

Обобщение

Мултиплената склероза е обект на множество научни проучвания с различна насоченост. Продължава да не е изяснен точният механизъм на увреда и формиране на плаките на демиелинизация, етиологичните причини, водещи до отключване на заболяването и факторите, определящи неговото протичане. След навлизането на магнитно-резонансните изследвания в ежедневната практика и възможността за *in vivo* визуализация на патологичните промени, значително се подобрява диагностиката на заболяването. Детайлното изобразяване и възможност за разграничаване на отделните лезии е предпоставка за по ранното потвърждаване и начало на терапия.

Продължават да се публикуват проучвания с противоречиви резултати за информативната стойност на отделните секвенции, техните характеристики и последователност, необходимостта от поставянето на контрастна материя и други фактори, касаещи формирането на оптимален протокол. Навлизането на методиките на изкуствения интелект дават възможност за още по-точно анализиране на образите.

Търсенето на клиничко-образна корелация, обясняваща конкретни физикални симптоми и представяне на невропсихологични тестове е широко разпространено в цял свят. Свързването на точния субстрат за определена изява е с цел намиране на евентуални магнитно-резонансни белези, които да помогнат за разбирането на разбиване и евентуалната прогноза на прогреса на заболяването.

3. Цели и задачи

Целта на настоящата дисертация е проучване възможностите на 3Т-магнитно-резонансната диагностика на мултиплена склероза.

За постигане на целта си поставяме следните задачи:

1. Да определим характеристиките на зоните на демиелинизация от магнитно-резонансните изследвания при пациентите с мултиплена склероза
2. Да определим характеристиките на общомозъчната и локална атрофия от магнитно-резонансните изследвания при пациентите с мултиплена склероза
3. Да оптимизираме протокола за 3Т магнитно-резонансното изследване при пациенти с мултиплена склероза.
4. Да проучим методики на изкуствения интелект при магнитно-резонансната диагностика на мултиплена склероза
5. Да установим клинично-образните корелации при пациенти с мултиплена склероза.
6. Да проучим корелациите на магнитно-резонансната находка при заболяването с резултатите от когнитивните тестове при изследваните пациенти

4. Материали и методи

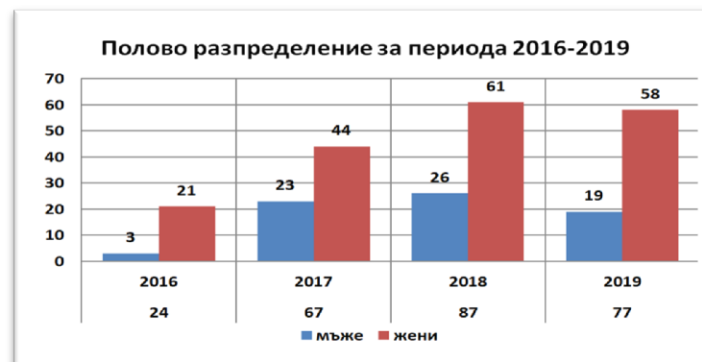
4.1. Материали

За периода юни 2016 – декември 2019 г в клиниката по образна диагностика към Университетска многопрофилна болница за активно лечение (УМБАЛ) „Александровска“ са проведени 254 магнитно-резонансни изследвания на главен мозък на 210 пациента с крайна диагноза мултиплена склероза. При 34 от тях за периода от 4 години бяха извършени повече от едно изследване – от 2 до 5. Изследваните са хоспитализирани или амбулаторни пациенти, изпратени със съмнение за множествена склероза или за проследяване при известна вече диагноза. Половото съотношение е 146 жени и 64 мъже (М/Ж =1/2,28). На фигура 7 е представено процентното съотношение между половете.



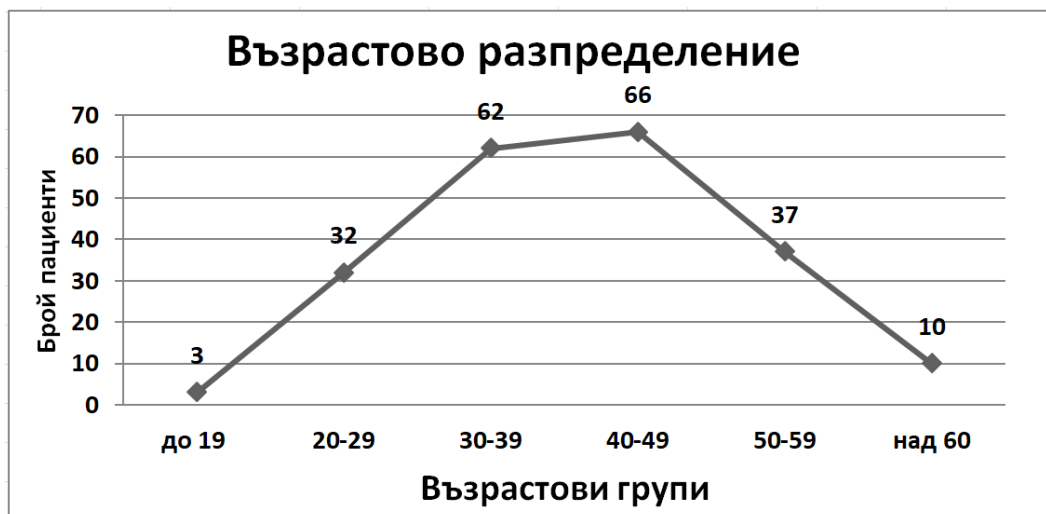
Фиг. 7 - Полово разпределение на всички пациенти с потвърдена диагноза, включени в проучването

Диагностицираните пациенти разпределени по години са както следва – 24 за втората половина на 2016, 67 през 2017, 87 през 2018 и 77 за 2019 година с полово разпределение, демонстрирано на фигура 8.



Фиг. 8 - Полово разпределение на пациентите през съответната година

Пациентите са на възраст от 14 г. до 70 г., средна възраст 41,08 г, (SD = 11.277). Пациентите над 18г. или техните родители/настойници са подписали информирано съгласие за провеждане на изследванията. Разпределението по възрастови групи на интервали по 10 години са графично представени на фиг. 9.



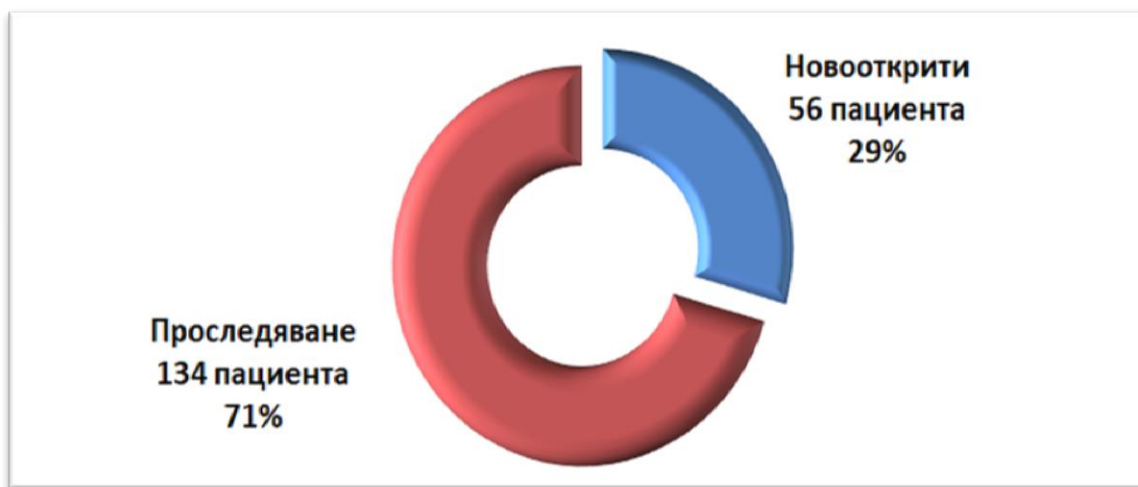
Фиг. 9 - Разпределение на пациентите по възрастови интервали

Клиничната информация е налична при 120 пациента, която бе събрана от медицинска документация, предоставена от тях по време на изследването или от болнични епикризи по време на тяхната хоспитализация в отделение по Неврология в УМБАЛ „Александровска“. Категориите информация, които представляваха интерес бяха събрани с помощта на следната форма (Приложение 1) и включваха:

- Начална възраст на симптомите
- Продължителност на заболяването в момента на изследване
- Expanded Disability Status Scale - EDSS score
- Клинична информация за наличие на визуални симптоми, церебеларен синдром, парези или тазово-резервоарни нарушения

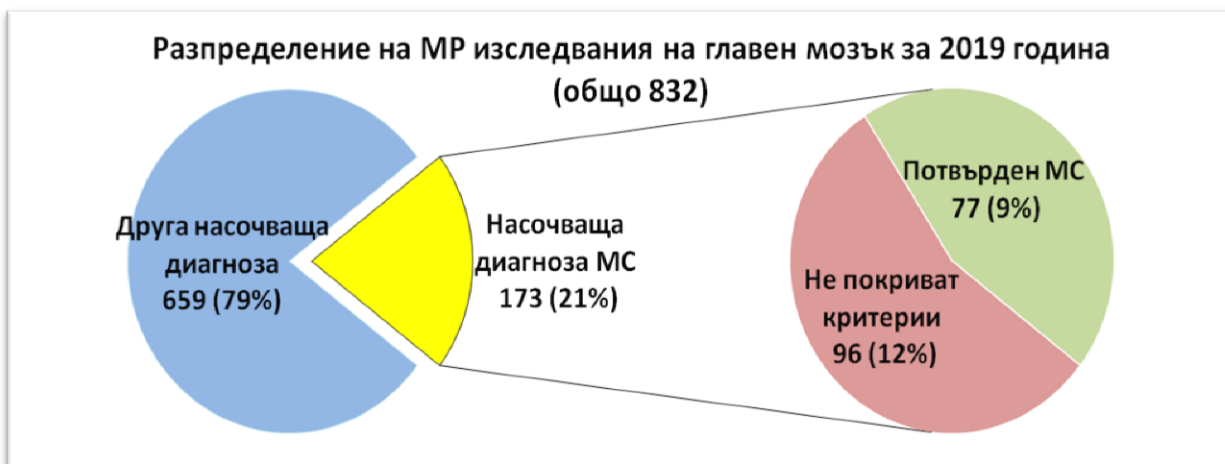
Поради ретроспективния начин на събиране на част от информацията за 64 изследвания не разполагаме с информация дали това е било първо изследване, с което е потвърдена диагнозата или поредно МР сканиране. Останалите 190 изследвания са разделени в групи на новооткрита или известна от предходни МР

диагноза мултиплената склероза. Резултатите са графично представени на фиг. 10.



Фиг. 10 - Съотношение на пациенти с новооткрита диагноза и пациенти за проследяване на вече известна мултипленна склероза

По-подробна информация за преминаващите през отделението пациенти бе събрана за период от 1 година. В рамките на цялата 2019 г. в отделението са проведени 832 МР на главен мозък. От тях 173 човека са били с насочваща диагноза мултиплената склероза (съмнение или проследяване). При 96 не бяха покрити образните критерии за поставяне на диагнозата. При останалите 77 разпределението е 10 новооткрити, 46 за проследяване и 21 без клинична информация. Разпределението е графично представено на фиг. 11.



Фиг. 11 - Разпределение на изследванията на главен мозък, проведени в отделението през 2019 г.

В проучването са включени пациенти, отговарящи на следните общи критерии.

Включващи критерии:

- Хоспитализирани/амбулаторни пациенти
- Анамнестични и/или клинични данни за съмнение за мултиплена склероза
- Пациенти с потвърдена диагноза мултиплена склероза
- Пациенти, чиито МР образи са без двигателни артефакти

Изключващи критерии:

- Пациенти с придружаващи или минали заболявания, водещи до промени в образите на ЦНС – мозъчни тумори, исхемични инциденти, постоперативни промени
- Пациенти, които не покриват образните критерии за потвърждаване на диагноза мултиплена склероза
- Пациенти, при които не е използван пълния протокол от секвенции.
- Пациенти, чиито МР образи са асиметрични или със значими двигателни артефакти

За отделните задачи са избрани допълнителни включващи и изключващи критерии при разделянето на цялата кохорта на групи, които ще бъдат разгледани подробно в съответните точки.

4.2. Методи

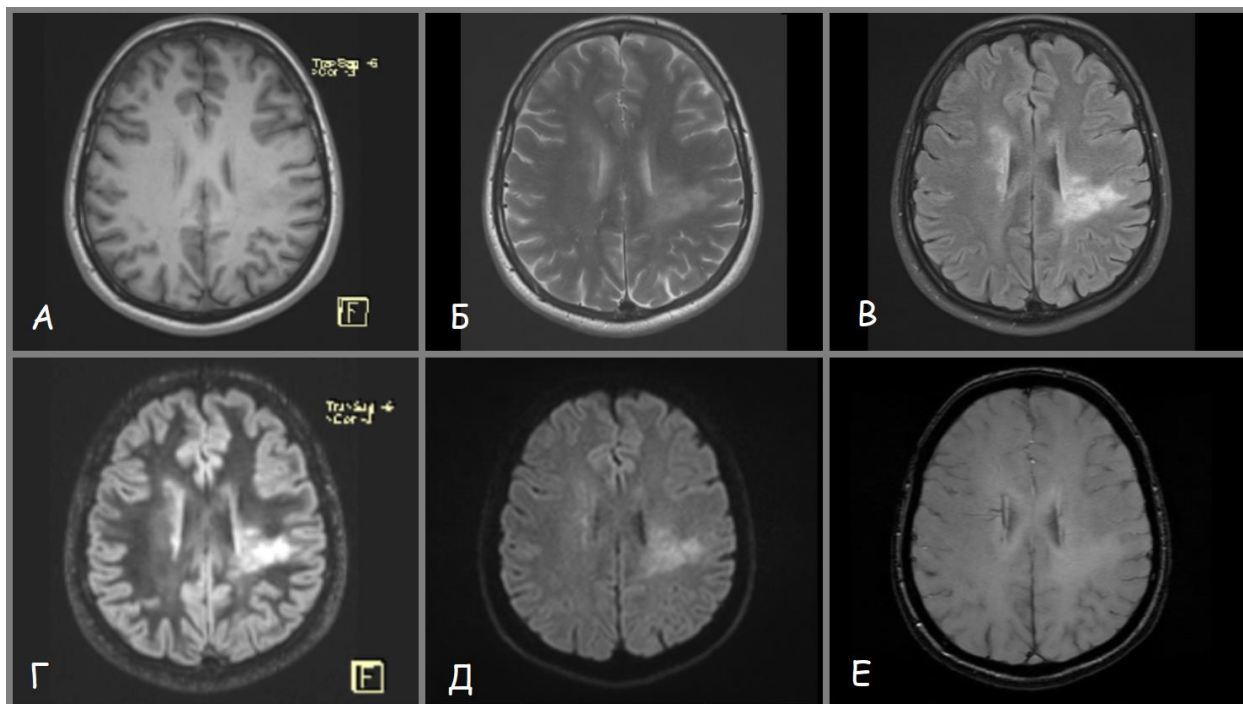
Всички изследвания са извършени на апарат Magnetom Verio, A Tim+ Dot System, Siemens, Germany с напрегнатост на магнитното поле 3 Тесла. Използвани са стандартни бобини за глава - 3T Head MATRIX и шия - Spine MATRIX. Протоколът при нативно сканираните пациенти включва следните секвенции със съответните параметри, представени подробно на таблица 5.

№	Секвенция	Дължина	Voxel size	Ориентация	Брой срезове	Дебелина на срезове (mm)	TR (ms)	TE (ms)	Магтна сатурация	Измерение
1	t1_mpr_sag	4:10	0,9x0,9x 0,9mm	Sag	192	0.90	1800	3.01	не	3D
2	t2_trim_tra _dark-fluid	3:54	0,7x0,7x 4,0mm	Ax	25	4.00	9000	119	да	2D
3	dir_spc_sa g_iso	5:02	1,4x1,4x 1,4mm	Sag	120	1.40	7500	320	да	3D
4	ep2d_diff_3 scan 0-500- 1000-1500	2:29	0,8x0,8x 4,0mm	Ax	25	4.00	4500	72	да	2D
5	t2_swi3d_tr a_1.6mm	2:59	0,2x0,2x 1,6mm	Ax	80	1.60	28	20	не	2D
6	pd+t2_tse_t ra	2:30	0,3x0,3x 4,0mm	Ax	25	4.00	3300	TE 1 19	не	2D
7	pd+t2_tse_ sag_3mm big FOV	3:08	0,8x0,8x 3,0mm	Sag	31	3.00	2800	TE 1 24	не	2D
8	t2_spc_flair _sag 1mm iso	4:25	0,5x0,5x 1,0mm	Sag	160	1.00	5000	383	не	3D

Таблица 5 - Параметрите на използвания протокол без използване на контрастна материя

Общата продължителност на изследването е 28 минути и 37 секунди. При контрастните изследвания бе използван интравенозен гадолиниев контраст, дозиран спрямо теглото на пациента – 0,1 mmol/kg. Поставянето на контраста се осъществи между секвенциите SWI (№5 в таблицата) и PD/T2 (№6). Допълнително в края на протокола се повтори секвенция №1 – T1 mpr, за търсене на зони на нарушена кръвно-мозъчна бариера. По този начин общата продължителност на изследването е 35 минути и 47 секунди. От пациентите, включени в проучването контрастна материя бе приложена при 177 изследвания.

От секвенциите, получени в 3D измерение, бяха направени постпроцесингови реконструкции във всички равнини с използване на специализирана работна станция със софтуер Syngo MR D13. Фиг. 12 представя образи в различните секвенции, част от които допълнително генерирани.



Фиг. 12 - Аксиални образи на част от използваните секвенции: А – T1WI, допълнително генериран в аксиална равнина; Б – T2WI; В – FLAIR; Г – DIR, допълнително генериран образ; Д – DWI; Е – SWI

При пациентите, при които по време на изследването бяха визуализирани или имаше съмнение за хиперинтенсни промени по хода на цервикалния миелон, беше добавена допълнителна аксиална секвенция в зоната на интерес. Това бе извършено в 93 случая. Нейните подробни параметри са представени на таблица 6.

№	Секвенция	Дължина	Voxel size	Ориентация	Брой срезове	Дебелина на срезове (mm)	TR (ms)	TE (ms)	Масна сатурация	Измерение
	t1_tse_tra	03:04	0,3x0,3x3,0mm	Ax	25	3.00 mm	680	8.7	не	2D

Таблица 6 - Параметри на допълнителна аксиална секвенция на цервикалния гръбнак

Образите бяха анализирани независимо от двама лекари, един от които с над 15 години опит в неврорентгенологията. За всички пациенти бе събрана следната информация (Приложение 2):

- Оценка на качеството на изследването – има ли всички необходими секвенции, има ли контраст, има ли двигателни артефакти
- Наличие на лезии в 5 анатомични области – кортикални, субкортикални, перивентрикуларни, инфратенториални и спинални
- Визуална полуколичествена оценка на атрофията с разделяне на следните 4 категории – няма атрофия, начална, средна степен на атрофия и напреднала атрофия
- Има ли активност на постконтрастните секвенции

При пациентите с повече от едно изследване допълнителната информация включва (Приложение 3):

- Идентичен ли е начина на провеждане на изследванията
- Има ли динамика в броя лезии (ако да, в кои локализации)
- Има ли динамика по отношение на атрофията

При 15 пациента разполагаме с предходни МР, проведени в други лечебни заведения на апарати в по-ниска сила на магнитното поле. Получихме информирано съгласие от пациентите за използване на образите. При 5 пациента бе проведена компютърна томография в рамките на периода. Използваният апарат е Aquillion 64 TSX 101-A, Toshiba Medical System, Japan, 2009.

40 изследвания (20 пациента) бяха обработени със софтуер icobrain (icomatrix, Leuven, Belgium) за детайлен анализ с помощта на изкуствен интелект. icobrain ms дава информация за обем и процентно съотношение на сиво/бяло мозъчно вещество и патологично променени зони на демиелинизация. При извършване на лонгитудинален анализ за проследяване на пациенти протоколите

от анализа включват оценка на динамиката, както по отношение на атрофията, така и на лезионния товар (Приложение 4 и 5).

Подробен когнитивен профил е направен при 15 пациента, включващ редица тестове - Mini-Mental State Examination (MMSE), Montreal Cognitive, Assessment (MoCA), Isaacs Set Test (IST), Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT).

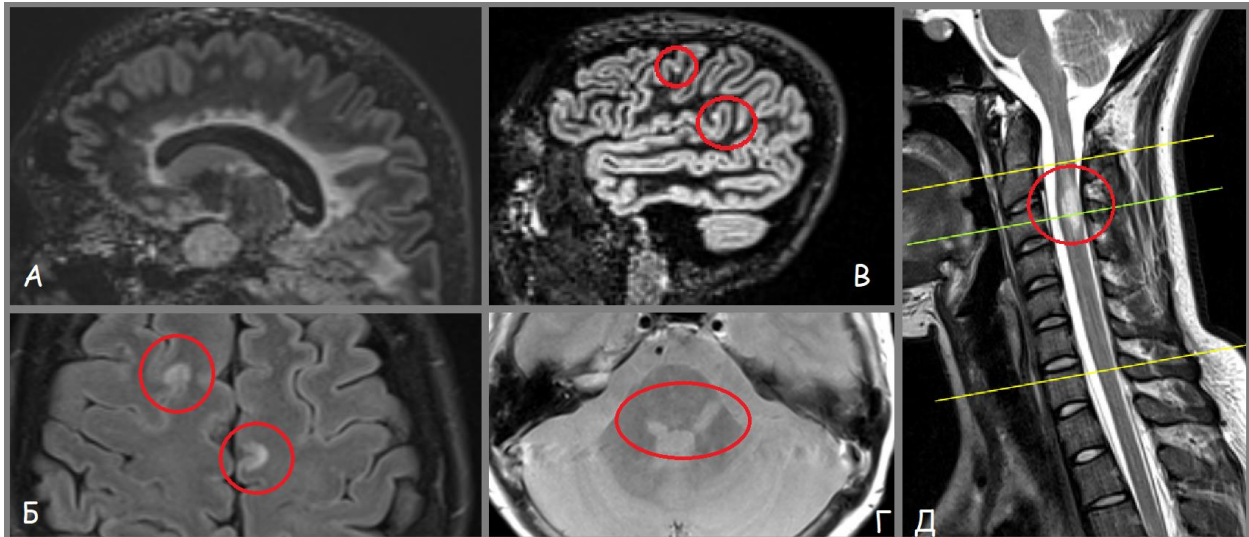
За статистическа обработка на данните беше използван софтуерния пакет на IBM SPSS Statistics 19.0. За ниво на статистическа значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза, бе избрано $p < 0.05$. Използвани са методи за определяне на нормално разпределение (тест на Колмогоров-Смирнов, тест на Шапиро-Уилк), за дескриптивен (точен тест на Фишер, Хи-квадрат тест) и корелационен анализ (тестът на Ман-Уитни, Т-тест за независими извадки на Стюдънт, корелация на Пирсън, корелация на Спирман). Използваните графики бяха генерирани чрез SPSS и Microsoft Office Excell, 2010.

5. Резултати и обсъждане

5.1. Обща характеристика на промените при изследваните пациенти

5.1.1. Разпределение и общ брой на лезиите

Беше подробно разгледана локализацията на лезиите при всеки един пациент. При тези с повече от едно изследване, бе взет под внимание по скорошния МР. Пациентите бяха категоризирани в две групи – с наличие или липса на лезии в съответната област. На фигура 13 са представени типични примери за отделните локализации.



Фиг. 13 – Примери за лезии, локализиращи в отделните анатомични области: А – FLAIR, сагитална равнина, перивентрикуларни лезии, формиращи т.н. „Dawson’s fingers“, Б – DIR, сагитална равнина, кортикални лезии, В – FLAIR, аксиална равнина – юстакортикални лезии, Г – PD, аксиална равнина, инфратенториални лезии, Д – T2, сагитална равнина на цервикален миелон – спинална лезия на ниво C2.

Наличието на субкортикални и перивентрикуларни лезии се оказва с най-голяма честота в кохортата изследвани пациенти с приблизително равни стойности – 92,86% за субкортикалните и 92,38% за перивентрикуларните. Към групата на перивентрикуларните допълнително бе обърнато внимание на засягането на корпус калозум (КК). Лезии бяха открити при 108/210 пациента (51,43%). Дифузно изтъняване на КК бе регистрирано в 75 случая (35,71%), като в

54 от тях бе съчетано с наличие на плаки. При останалите 21 визуално бе отчетено изтъняване, без данни за зони на демиелинизация.

Кортикални лезии са открити при 28,57% от пациентите. За тяхната оценка използвахме DIR секвенцията. В последната ревизия на критериите те са равностойни на субкортикалните лезии като стойност в отчитането на броя лезии.

Получените резултати са представени графично с абсолютни и относителни стойности на фиг. 14.



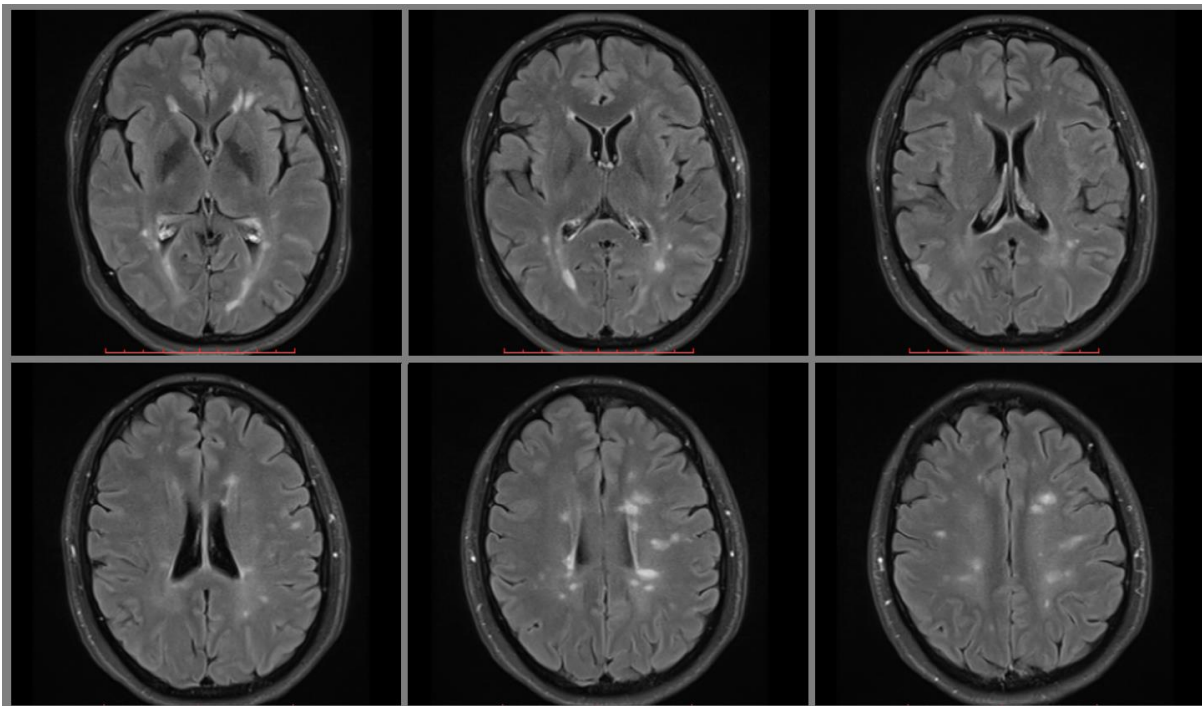
Фиг. 14 - Разпределение на пациентите с лезии с съответната област по брой и пол

Бяха проведени поредица от точни тестове на Фишер (Fisher's exact test), вариант на Хи-тест за търсене на статистически значима връзка между категориен променлив. Бяха сравнени честотата на лезиите с определена локализация в двата пола.

Връзка между наличие на лезии и полова принадлежност бе установено само по отношение на лезиите, локализиращи в корпус калозум: такива бяха открити при 46,6% от жените (68/146), сравнено с честота при мъжете – 62,5% (40/64), $p=0.03$.

Не бяха намерени статистически значими връзки между възрастта на пациентите и наличието на лезии в определени локализации, както и асоциация между засягането на анатомични области.

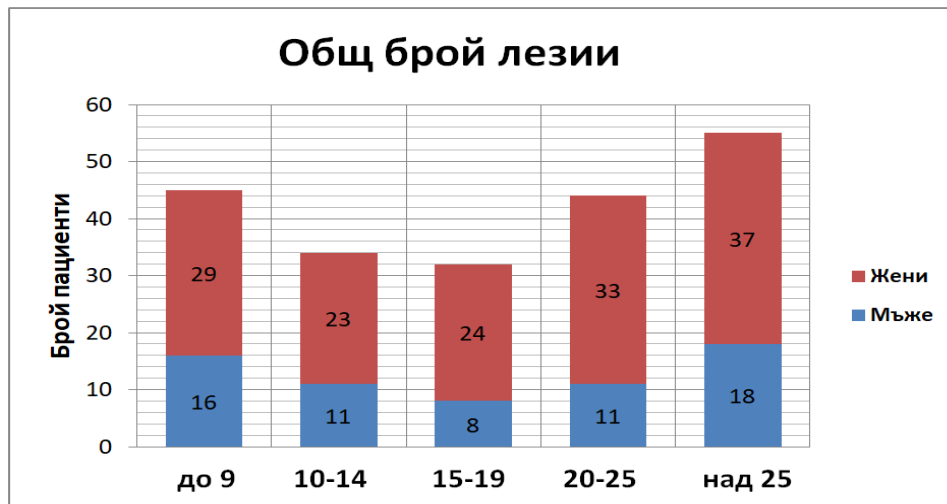
Освен локализацията на лезиите, друг важен елемент от проучването беше определяне на лезионният товар (общ брой лезии). Хиперинтенсните промени бяха ръчно преброени и групирани в следните категории: 1 – до 9 лезии; 2 – 10-14 лезии; 3- 15-19 лезии; 4 - 20-24 лезии и 5 – над 25 лезии. За целта използваната секвенция бе TIRM DARK FLUID (FLAIR с потискане на сигнала от мастната тъкан) в аксиална равнина (Фиг. 15).



Фиг. 15 – Пациентката е 43-годишна жена с новопоставена диагноза - типичен образ на разпределението на лезиите на FLAIR, която бе използвана за оценка на общия брой лезии.

За проверка на хипотезата, че броят на лезиите е с еднакво разпределение между двата пола е използван непараметричен тест за сравняване на интервалната променлива „брой лезии“ в зависимост от променливата „пол“. Резултатите от теста на Ман-Уитни (Man-Whitney U test). показват, че няма статистическо значимо различие между броя лезии при жени (среден ранг 102.84) и мъже (среден ранг 106.66), $U = 4502.0$, $p = 0.668$, $r = 0.03$.

На фигура 16 графично е представено разпределението на пациентите във формираните групи спрямо лезионния товар, представени по брой и пол.



Фиг. 16 - Разпределение на пациентите по абсолютен брой и по пол в групи в зависимост от лезионния товар

За целта на последвалия статистическия анализ е направен тест за нормално разпределение на пациентите по възраст. Използван е теста на Шапиро-Уилк (Shapiro-Wilk) за групи с под 100 представителя. Резултатите показват липса на статистическа значимост – $p=0.323$, $p=0.557$, $p=0.063$, $p=0.986$, $p=0.411$, от което може да се приеме, че данните имат нормално разпределение (фиг.17).

Lesion Count	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Age under 9	.089	45	.200*	.971	45	.323
10-14	.098	34	.200*	.973	34	.557
15-19	.125	32	.200*	.937	32	.063
20-24	.063	44	.200*	.992	44	.986
over 25	.103	55	.200*	.978	55	.411

a. Lilliefors Significance Correction
*. This is a lower bound of the true significance.

Фиг. 17 - Резултатите от теста на Шапиро-Уилк за нормално разпределение на пациентите по възраст и брой лезии

С цел да се изследва връзката между възрастта и общия брой лезии беше използван коефициентът на ранговата корелация Спирман ρ . Резултатите

показват наличие на положителна корелация, $\rho(210) = 0.27$, $p < 0.001$. С напредване на възрастта се увеличава лезионния товар.

5.1.2. Наличие на общомозъчна и локална атрофия

Мозъчната атрофия при пациенти с мултиплена склероза настъпва по-рано в сравнение с нормалната популация. Засегнати са бяло и сиво мозъчно вещество. При контролните изследвания освен промяна в броя лезии, интерес представлява и оценка на атрофичните промени.

Образите на всички пациенти ($n=210$) бяха анализирани чрез визуална полуколичествена оценка за степента на атрофия и бяха разделени в 4 категории – без атрофия, начална степен на атрофия, средна степен и напреднала атрофия. Резултатите от разпределението на пациентите по брой, пол и средна възраст са обобщени в таблица 7.

	Без атрофия	Начална атрофия	Средна степен	Напреднала атрофия
Брой	59	61	62	28
Пол (Ж/М)	48/11	46/15	38/24	14/14
Средна възраст	36.3 ± 10.9	40 ± 9.5	42.5 ± 10.6	50.2 ± 11.6

Таблица 7 - Разпределение на пациентите по брой, пол и средна възраст

За проверка на хипотезата дали съществува разлика в степените на атрофия между двата пола е използван непараметричен тест за сравняване на интервалната променлива „степен на атрофия“ в зависимост от променливата „пол“. Резултатите от теста на Ман-Уитни (Man-Whitney U test). показват, че има статистическо значимо различие между степените на атрофия при жени (среден ранг 96.49) и мъже (среден ранг 126.05), $U = 3357.0$, $p=0.001$, $r=0.23$. Последната тенденция може да се проследи и чрез промяната в половото съотношение (М:Ж) в отделните групи. При пациентите без данни за мозъчна атрофия 1:4.36 (при средно за цялото проучване 1:2.28). В групата на начална атрофия то се променя

до 1:3.07, средна степен на атрофия – до 1:1.53 и достигайки до 1:1 в групата на напреднала атрофия.

За целта на статистическия анализ е направен тест за нормално разпределение на пациентите по възраст в различните групи степен на атрофия. Използван е теста на Шапиро-Уилк (Shapiro-Wilk) за групи с под 100 представителя. Резултатите показват липса на статистическа значимост – $p=0.239$, $p=0.367$, $p=0.775$, $p=0.527$, от което може да се приеме, че данните имат нормално разпределение (Фиг18).

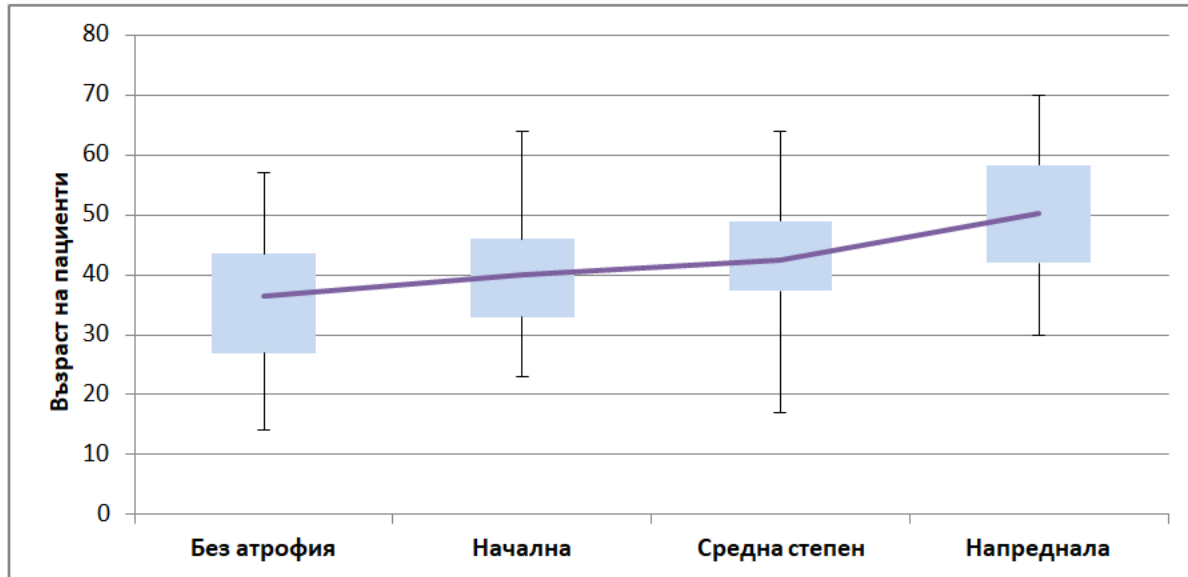
Tests of Normality							
Atrophy		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Age	No atrophy	.079	59	.200 [*]	.974	59	.239
	Mild	.091	61	.200 [*]	.976	61	.267
	Moderate	.078	62	.200 [*]	.987	62	.775
	Severe	.096	28	.200 [*]	.968	28	.527

a. Lilliefors Significance Correction
^{*}. This is a lower bound of the true significance.

Фиг. 18 - Резултатите от теста на Шапиро-Уилк за нормално разпределение на пациентите по възраст и степен на атрофия

Провери се хипотезата за наличие на положителна корелация между възрастта и по-напредналите степени на атрофия. Направеният корелационен анализ с помощта на корелационния коефициент на Пирсън показва, че не са нарушени предпоставките за нормалност, линейност и хомогенност. Линейна корелация между двете променливи е положителна, $r=0.35$, $p<0.01$ като броят на изследваните лица е $N=210$. Големината на ефекта е средна (Cohen,1988).

Разпределението на пациентите в групи в зависимост от степента на атрофия и тяхната възраст е графично изобразено с boxplot на фигура19. С линия в лилаво е изобразена тенденцията за покачване на средната възраст с напредване на степента на атрофия.



Фиг. 19 - Разпределението на пациентите по възраст и степен на атрофия

Чрез използване на същия корелационен тест на Пирсън бе проверено наличието на статистическа линейна корелация между степента на атрофия и броя на лезиите на демиелинизация. Получените резултати са $r=0.45$, $p<0.01$, което показва по-изразена линейна корелация между лезионния товар и атрофията, от колкото възрастта на пациентите.

Тестът на Ман-Уитни бе използван за търсене на сигнификантна разлика в степените на атрофия в зависимост от локализацията на лезиите. Хипотезата която се проверяваше във всички варианти беше дали има по-високи степен на атрофия при пациентите, които имат лезии в съответната област в сравнение с тези, при които няма.

- Корови лезии – има статистически значима разлика в степените на атрофия между пациенти с кортикални лезии (среден ранг 141.85) и пациенти без кортикални лезии (среден ранг 90.96), $U=2319.0$, $p=0.001$, $r=0.39$. Средна степен на големината на ефекта
- Лезии в корпус калозум – има статистически значима разлика в степените на атрофия между пациенти със засягане на КК (среден ранг 119.94) и без засягане (среден ранг 90.21), $U=3948.0$, $r=0.25$. малка големина на ефекта

- Спинални лезии – няма статистически значимо различие между пациентите със спинални лезии (среден ранг 109.65) и пациентите без (среден ранг 93.79), $U=3618.5$, $p=0.08$, $r=0.11$.

Допълнително бе разгледана локалната атрофия на корпус калозум, която бе отчетена при 75 пациента. С поредица от тестове на Ман-Уитни бяха сравнени степените на общомозъчна атрофия и размера на лезионния товар между пациентите с наличие и липса на атрофия на корпус калозум. Резултатите показват по-високи средни стойности на общомозъчна атрофия – пациенти с локална атрофия на КК (среден ранг – 150.58) в сравнение с тези без (среден ранг – 80.46), $U = 1681.5$, $p<0.001$, $r= - 0.57$. Стойностите на теста по отношение на общия брой лезии бяха съответно среден ранг при наличие на атрофия – 146.45, среден ранг без – 82.75, $U = 1991.5$, $p<0.001$, $r= - 0.53$. Големината на ефекта и в двата случая е по-голяма от типичната.

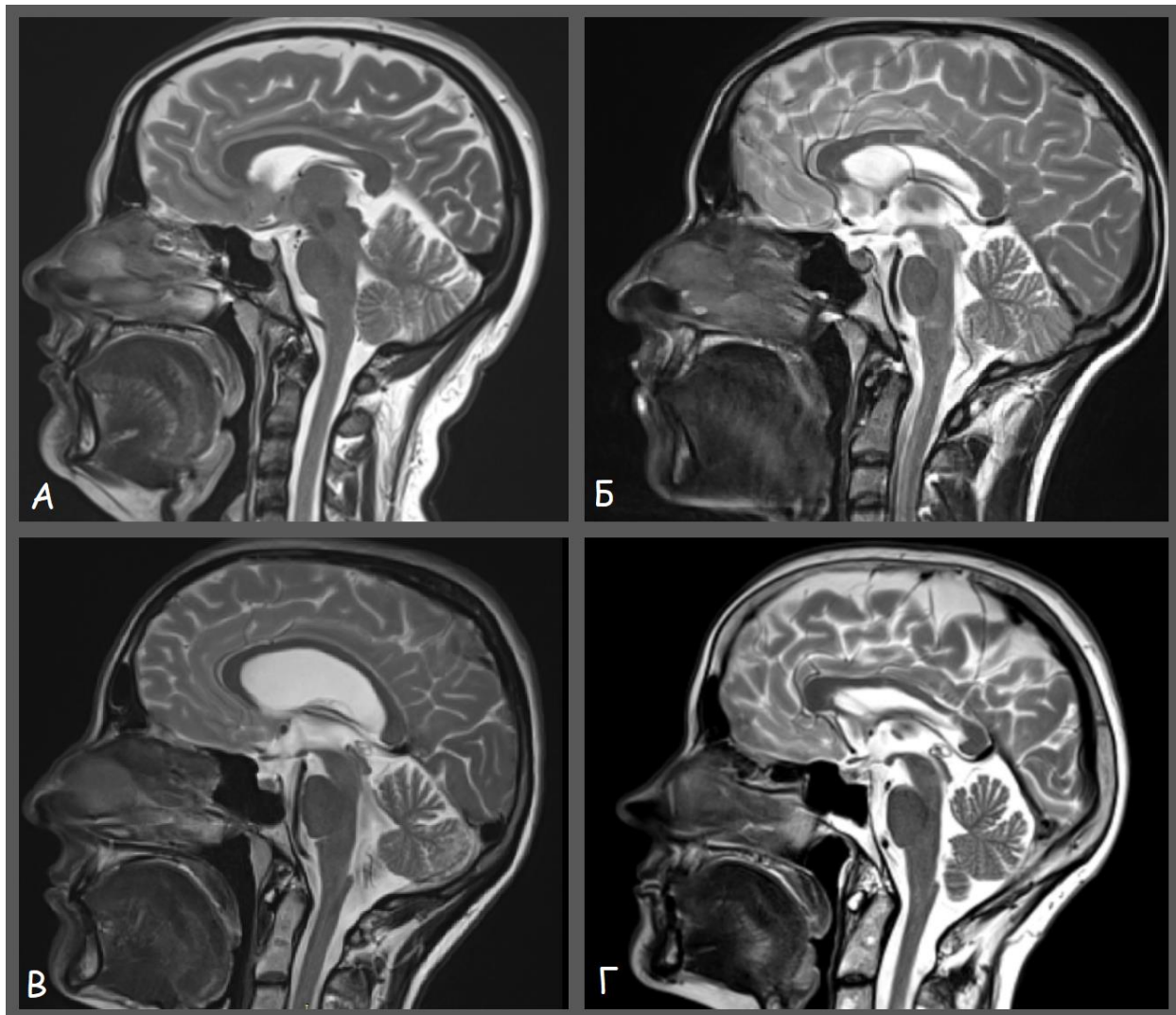
При проверка на корелационния коефициент на Спирман за наличие на линейна връзка между наличието на лезии в корпус калозум и неговата атрофия такава бе открита със средна големина на ефекта ($r_s=0.31$). Очаквано по-голям размер на ефекта, над типичния бе открит при сравнение с общия брой перивентрикуларни лезии ($r_s=0.52$).

Наличието на множество конфлуирални перивентрикуларни лезии има по-голямо значение за атрофията на структурата от колкото лезии, локализиращи конкретно в нея. Разпределението на нашите пациенти в тези категории е представено в таблица 8.

Корпус калозум	Няма лезии	Има лезии
Няма атрофия	81, (38,5%)	54, (25.7%)
Има атрофия	54, (25.7%)	21, (10%)

Таблица 8 - Разпределение на пациентите по наличие/липса на лезии и атрофия на корпус калозум, представени с абсолютна стойности и процент от цялата извадка

Примери за отделните категории са представени визуално на фигура 20.



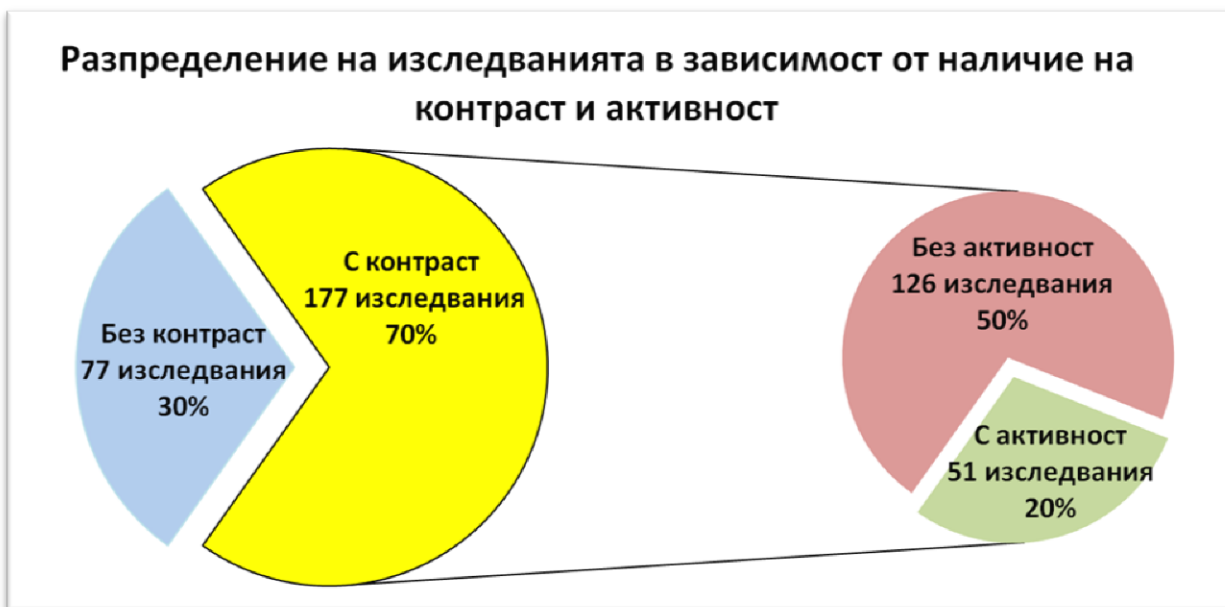
Фиг. 20 - T2 образи в сагитална равнина (наши случаи) – (А) – норма, без изтъняване, без хиперинтенсни лезии; (Б) – нормална дебелина, наличие на хиперинтенсни лезии; (В) – дифузно изтъняване, без наличие на лезии; (Г) – изтънен с наличие на лезии;

Беше проведен точен тест на Фишер (Fisher's exact test), вариант на Хи-тест за търсене на статистически значима връзка между наличие на атрофия на КК и пола принадлежност. Резултатите показаха значително по-висок процент на засягане при мъжете в сравнение с този при жените: атрофия бе регистрирана при 29,5% от жените (43/146), сравнено с честота при мъжете – 50.0% (32/64), $p=0.005$.

5.1.3. Оценка на активността на заболяването

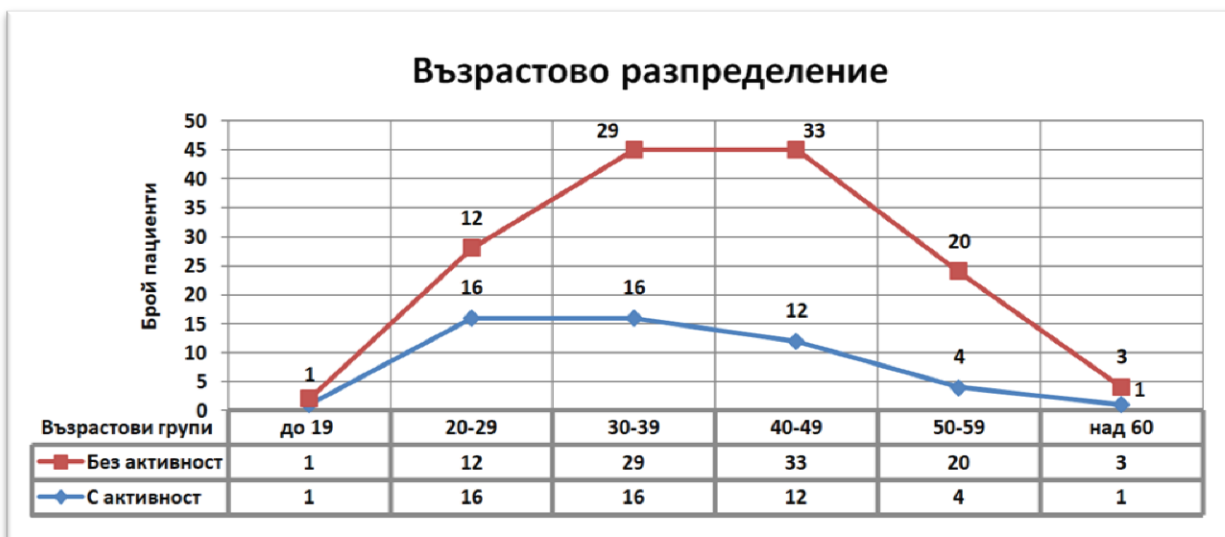
5.1.3.1. Контрастно усилване

Контрастна материя бе приложена по време на 177 магнитно резонанси изследвания (70%) при 148 пациента. Останалите случаи са проведени нативни поради контраиндикации или при отказ от страна на пациента/изпращащите лекари. Графично разпределението по абсолютна и процентна стойност е представено на фигурна 21.



Фиг. 21 - Разпределение на проведените магнитно-резонансни изследванията в зависимост от наличие на контраст и активност (n=254)

За последвалата статистическа обработка бяха анализирани изследванията с контраст като при пациентите с повече от едно изследване се взе под внимание първото проведено в нашата клиника (n=148). От тях при 51 се установи наличие на активност. Не се установиха значими междуполови различия по отношение наличието на активност. Подробно възрастово разпределение е представено графично на фигура 22. Средната възраст при пациентите, при които има активност на заболяването е 35.21 години (SD=10.63) за разлика от тази при пациентите без активност, която е 43.49 години (SD=10.59). 62% от пациентите, при които се наблюдава усилване са на възраст в интервала между 20 и 40 години.



Фиг. 22 - Възрастово разпределение на пациентите с контрастни изследвания в зависимост от наличието или липсата на активност

След проведените статистически тестове не се откриха значими различия между пациентите с наличие на активност в момента на изследване и тези без по отношение на:

- Пол
- Специфична локализация на лезиите
- Общ брой лезии
- Общомозъчна и локална атрофия
- EDSS
- Определени клинични симптоми

5.1.3.2. Други секвенции – DWI и SWI

Diffusion Weighed Imaging - DWI

През годините са правени много проучвания с насоченост стойност на дифузията при оценката на зоните на демиелинизация. Целта е била намиране на алтернатива за търсене на активност на заболяването, за да бъде избегнато инжектирането на контрастна материя. Докладвани са зони на рестрикция при някои активни плаки, но фалшиво негативните резултати продължават да преобладават. Реално позитивните резултати, в които се отчита активност са при

плаки със значително големи размери и супратенториална локализация. От нашия опит под 5 % от активните плаки, усилващи на постконтрастните серии, показват минимални степени на рестрикция на дифузията.

Въпреки, че секвенцията не е толкова информативна по отношение на характеристика на плаките на демиелинизация, тя е важно допълнение към използвания протокол. Самата секвенция е създадена с насоченост търсене на зони с намалена подвижност на водните молекули, която може да се дължи на промененото кръвоснабдяване на засегнатия паренхим. Началните симптоми при един МС пристъп (зрителни симптоми, нестабилност, променена сетивност) могат да се дължат и на ограничена исхемия. Ролята на дифузионните образи е изключването на друга причина за наличната клиника.

Susceptibility weighed Imaging - SWI

В литературата са докладвани случаи на мултиплена склероза с натрупване на желязни соли в областта на нуклеус каудатус, путамен и нуклеи пулвинарес в таламуса. Локализациите не са строго специфични за МС и подобни промени могат да се наблюдават и при други неврологични заболявания като хорей на Хънтингтън (нуклеус каудатус и путамен), болест на Паркинсон, амиотрофична латерална склероза и други. Има публикувани начални проучвания, търсеци корелации между стойностите на желязни отлагания и клиничната симптоматика. Повечето от тях са използвали изследвания получени от апарати с висока степен на напрегнатост на магнитното поле (7Тесла).[157-159] Друга изследвана стойност на секвенцията е била с насоченост търсене на микрокръвоизливи като белег за активност, визуализация на малките венозни съдове около които са се образували плаките. [136, 273]

При изследваните от нас пациенти не открихме данни за патологично натрупване на желязни соли и продукти от разпада на хемоглобина в зоните на активно натрупване на контраст. Считаме че информацията, която може да се получи от секвенцията е с предимно научно-изследователска стойност и няма практическо приложение в нашата ежедневна практика. Включването на SWI не

увеличава чувствителността и специфичността на протокола и не прави диагностицирането на мултиплена склероза по-лесно и бързо. Предимствата на секвенцията са насочени към търсене на други патологии като травматични увреди, съдови малформации, венозни тромбози, хеморагии, някои невродегенеративни заболявания. По тази причина предлагаме нейното изключване от протокола за изследване при съмнение или проследяване на пациенти с множествена склероза.

Обсъждане

Общите характеристики на пациентите с мултиплена склероза в България, потвърждават описаните в литературата – преобладаване на женския пол, засягане предимно във възрастовата група 20-40 години. По отношение на локализациите на лезиите не се откриха връзки между отделните локализации и половата принадлежност на пациентите. По отношение на перивентрикуларните лезии като цяло се запазва гореописаната липса на връзка, за разлика от специфичното засягането на корпус калозум, което се наблюдава с по-голяма честота при мъжете. В литературата се докладва честото ангажиране на КК от процесите на демиелинизация, но не намерихме съобщени данни за разлика между половете. [274]

Най-висока честота на лезии като локализация е докладвана в литературата по отношение на перивентрикуларните и субкортикалните. Резултатите от нашето проучване са с потвърдителен характер и откриване в над 95% от нашите пациенти. Проучване от 2004 година от екип включващ Minneboo, Barkhof и Polman е насочено към инфратенториалните лезии като предиктор за прогрес на физикалната увреда. При изследваните от тях пациенти честота на инфратенториални засягане е до 81%, която е значително по-ниска от нашата, която достига до 65.71%. [275]

По отношение на кортикалната патология продължава да се търси най-обективната секвенция за целта, но най-висока чувствителност се докладва на double inversion recovery. При изследване на хистологични материали лезии в

сивото мозъчно вещество са открити при 75 до 93% от всички изследвани. Според проучвания лезиите, видими на DIR представляват едва 10-20% от реалният брой. С подобряване на методите за визуализация се променят и процентите на честота на откриване на кортикални лезии *in vivo*. Средните стойности за честота на кортикално засягане, видимо на DIR според различните автори варират между 50 и 80%. По-високите стойности на открити лезии са докладвани от проучвания проведени на 7Тесла апарати. Изследванията от нашето проучване са извършени на апарат 3Т и стойности, които получаваме за са по-ниски, достигайки до 28,57%. [276]

Разпределението на получените резултати от анализа на българската популация, потвърждава световната тенденция за хода на развитите на атрофията и разликите, наблюдавани при двата пола. При мъжете се наблюдава сравнително по-късно начало, но по-бързо прогресиране, което може да се свърже с развитието на атрофия, въпреки по-малкия общ брой заболели в сравнение с жените. [16, 96-98] Нашите резултати показват положителна линейна корелация между степента на атрофия и възрастта на пациентите. При мъжете се наблюдават по-изразени степени на атрофия. Много показателна е промяната в съотношенията мъже:жени в групите с различна степен на атрофия – от 1:4.36 при пациентите без данни за мозъчна атрофия до 1:1 в групата на напреднала атрофия.

Доказахме наличие на линейна връзка между степента на атрофия и броя лезии. Според проучвания на Popescu et al. именно степента на развитите на мозъчната атрофия е един от основните дългосрочни предиктори за тежестта на инвалидизацията. [277] В зависимост от локализацията на лезиите открихме статистически значима връзка с по-напреднали степени на атрофия в групите пациенти с наличие на кортикални лезии (със средна стойност на ефекта), следвана от лезии, локализиращи в КК (с малък размер на ефекта) и липса на връзка между атрофията и спиналната патология. Не открихме проучвания с насоченост намиране на корелации между конкретна локализация на лезии и степените на атрофия, с което да подкрепим нашите резултати.

Засягането на корпус калозум е включено още в първите патоанатомични описания на мозъчните промени при мултиплената склероза. При нормално стареещите мозъци, без неврологични заболявания, предразполагащи към атрофия, структурата на КК се представя относително съхранена. Дифузното и локално засягане на бялото мозъчно вещество при МС е предпоставка за по-ранно засягане на структурата заради анатомичния и субстрат. Освен директната увреда при наличие на плаки на демиелинизация в корпус калозум, изтъняване на корпуса се наблюдава и вследствие на валериевата дегенерация, която се наблюдава в дисталните части на увредените аксони. [274, 278] Наличието на голям лезионен товар, дори и без плаки, локализирани конкретно в КК е предпоставка за неговата локална атрофия. От намерените по темата проучвания са доказани корелации между когнитивните нарушения и наличието на лезии, голяма честота на засягане и наличие на атрофия, но не намерихме описани полови различия сред изследваните пациенти. [274, 279, 280] В проучване от 2011 година Kern et al. съобщават за връзка между двигателните нарушения, най-вече във фината моторика на горните крайници и промените в корпус калозум.

По голямата честота на атрофия на корпус калозум при мъже може да се свърже с резултатите от предходната точка за по-често откриване на лезии в корпус калозум при мъже. Данните от литературата и от нашето проучване потвърждават по-изразената атрофия при мъжете в сравнение с тези при жените. Обобщавайки получените резултати наличието на лезии в корпус калозум може да се използва като предиктор за по-бързо настъпваща атрофия както локално на структурата му, така и общомозъчна. Получените връзки се основават на базата на ретроспективно открити корелации между образните характеристики при изследваните пациенти. Реалната практическа стойност е обект на бъдещи проспективни проучвания с насоченост развитие на клиника и образ при пациенти с лезионно обременяване на корпус калозум.

Необходимостта от извършване на контрастни изследвания за определяне на активността на заболяването има ключова роля за първоначалното поставяне на диагнозата. Наличието на активност е условие за дисеминацията на процеса

във време, а при проследяване е критерий за оценка на терапевтичния отговор. Световните препоръки са за използване на контрастна материя при всяко контролно изследване. По отношение на активността на заболяването не открихме статистически значими връзки с останалите образни характеристики. При липса на контролни изследвания за оценка на продължителността не можем да оценим предиктивната стойност на активността в нашата кохорта с пациенти.

5.2. Оценка стойността на изследването на цервикалния миелон

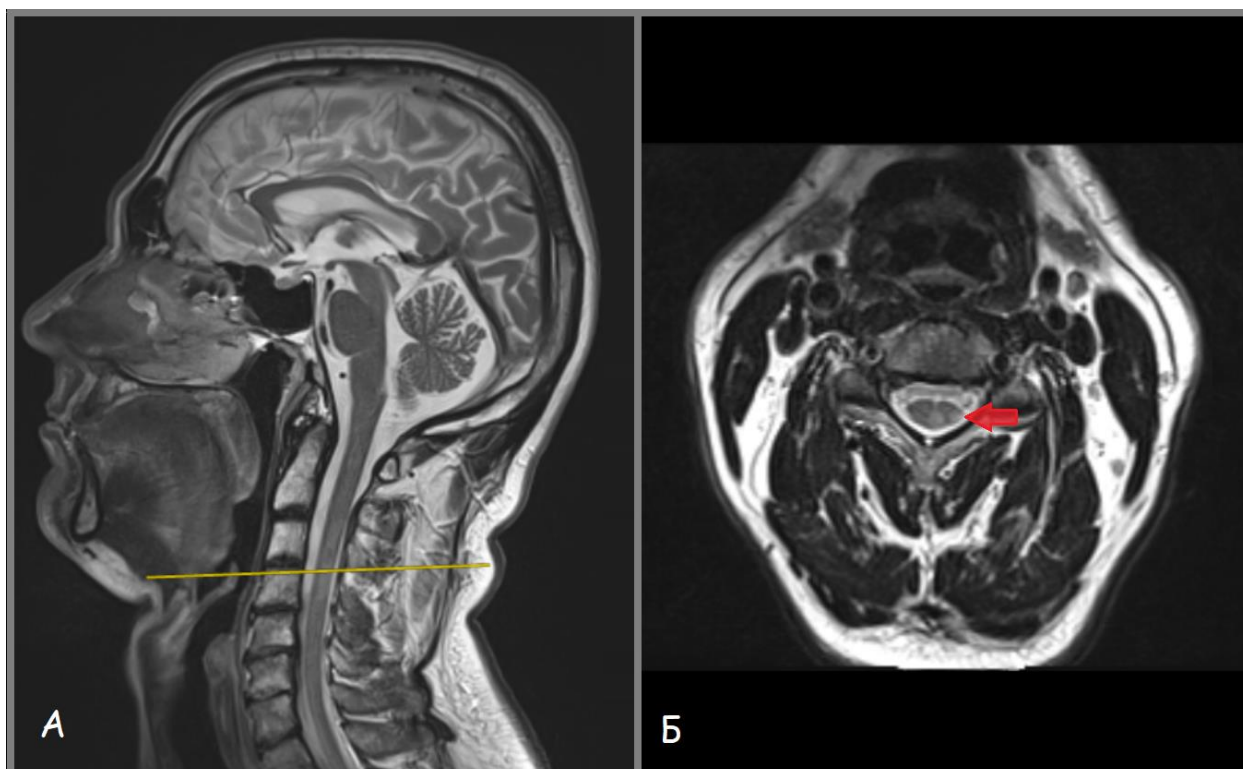
При 155 от изследваните пациенти (n=210) бяха открити спинални лезии, което категоризира формата на заболяването при тях като церебро-спинална (фиг.23).



Фиг. 23 - Разпределение на пациентите според формата на заболяването, представено с абсолютни и относително стойности

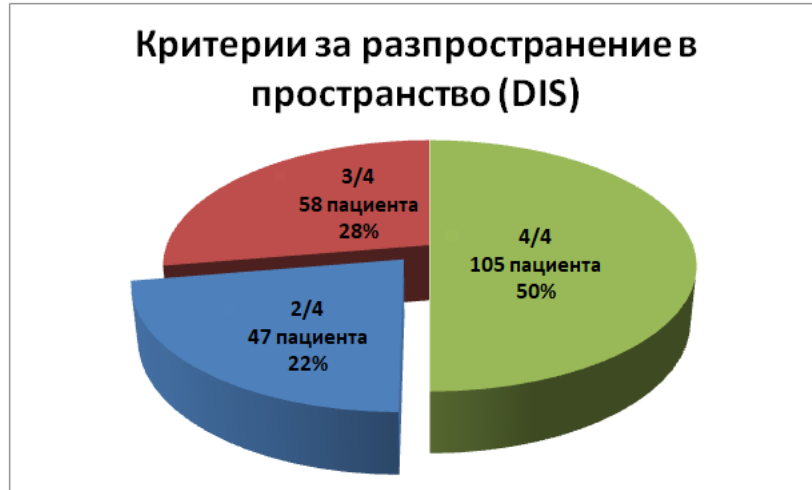
Лезиите се описват като хиперинтенсни на T2 зони, най-често на протежение по-малко от височината на два цервикални прешлена. При аксиалните срезове се вижда, че засягането никога не обхваща 100% от обема на миелона. Най-често са засегнати задните и латералните колони на бялото мозъчно вещество. За целта на нашето проучване сме взели под внимание наличието или липсата на лезии, без да се отчита техния брой и детайлна локализация в рамките на миелона. Подобно диференциране би било възможно единствено след провеждане на насочено изследване на цервикален отдел в пълен обем. Считаме че

допълнителната секвенция (T2/PD в сагитална равнина), която сме включили в нашия протокол предоставя достатъчно информация за оценка на миелона. При съмнение за наличие на патология или при желание за по-детайлна визуализация в 93 изследванията (36,47%), включени в проучването са направени допълнителни аксиални T2 срезове в зоната на интерес. При 89 случая се потвърждава наличието на спинални лезии. На фиг. 24 е показан пример за спинална лезия, визуализирана в двете равнини.



Фиг. 24 – Пациентът е 39-годишен мъж със съмнение за МС (А) T2 сагитален образ на глава и шия с наличие на дискретни хиперинтенсни промени в миелона на ниво С2-С3, (Б) – T2, аксиална равнина, кореспондиращ образ на нивото на каудалната повърхност на тялото на С3, визуализират се хиперинтенсни промени в лява латерална колона (червена стрелка).

След подробен анализ на локализацията на всички лезии от всички изследвания, разделихме пациентите в групи в зависимост от това на колко от критериите за DIS отговарят. От 4 възможни локализации, за потвърждаване на диагнозата са необходими минимум 2. Вариантите за всеки пациент бяха съответно покриване на 2/4, 3/4 или 4/4 критерия. Разпределението на пациентите по групи е представено с абсолютни и процентни стойности на фиг. 25.



Фиг. 25 - Разпределение на пациентите в зависимост от брой покрити критерии за разпространение на процеса в пространство

Особен интерес представляваше групата 2/4 покрити критерия, която включваше 47 пациента. При тях допълнително разгледахме кои две локализации са били засегнати. Най-честата комбинация от покрити критерии беше перивентрикуларни и субкортикални/кортикални лезии, която открихме при 31 човека. От общата кохорта изследвани това отговаря на 14,76%. При 3 пациента открихме лезии единствено в субкортикално и инфратенториално – 1,43% и само при един пациент имахме комбинацията от перивентрикуларни и инфратенториални лезии (0,48%). При останалите 12 пациента (5,71%) един от двата покрити критерия се оказа наличието на спинални лезии. Обобщените данни за представени на таблица 9.

Локализация на лезии	Субкортирални Кортикални	Перивентрикуларни	Инфратенториални
Субкортикални/Кортикални	х	31	3
Перивентрикуларни	31	х	1
Инфратенториални	3	1	х
Спинални	5	4	3

Таблица 9 - Разпределение на лезиите в групата пациенти покриващи 2/4 критерия за разпространение на процеса в пространството

Ако приемем, че при тези пациенти това е било потенциално първо изследване за поставяне на диагнозата, при 5,71% от тях решаващ критерий е бил именно наличието на спинално засягане. Относителното съхранение на главния мозък и наличието на ограничен брой лезии краниално е предпоставка за забавяне на потвърждаването на диагнозата при непълно изследване. При тези пациенти липсата на секвенция насочена към оценка на цервикален миелон би довела до непокриване на критериите, евентуално проследяване след определен интервал от време и като краен резултат - забавяне на започването на терапия.

В групата на изследваните от нас пациенти, при 190 от тях разполагахме с информация дали това е първо изследване, с което е потвърдена диагнозата или е поредно за проследяване. При 56 случая мултиплената склероза беше новооткрита. Средната възраст на новодиагностицираните случаи е 35 години (SD=10.4), като 58.9% от пациентите са на възраст под 40 години. При 71.8% от пациентите броят лезии е под 20, а белези на атрофия се откриват при по-малко от половината (46.2%).

При 120 пациента имахме подробна клинична информация от предоставената ни медицинска документация. След проведените статистически тестове се откриха значими различия между пациентите с новооткрита диагноза и тези с вече поставена по отношение на част от сравняваните симптоми. Най-голяма разлика в честотата се откри по отношение на церебеларния синдром (порядко при новодиагностицираните), следвана от тазово-резервоарните нарушения. По отношение на парезите, получените резултатите бяха на границата на статистическата значимост ($p=0.62$). Зрителните симптоми не показаха разлика в честотата си при пациенти с новооткрита и известна диагноза.

Сигнификантна разлика бе открита с помощта на тестът на Ман-Уитни, който бе използван за сравнение на средните рангове на EDSS скалата за инвалидизация за измерване на физикалния статус между групите на новодиагностицирани пациенти и тези с известна диагноза MS. Резултатите от теста показват по-ниски средни стойности на EDSS score при пациенти с

новооткрита мултиплиена склероза (среден ранг – 43.91) в сравнение с пациентите, изследвани за проследяване на активността на заболяването (среден ранг – 65.79), $U = 838.0$, $p=0.003$, $r= - 0.27$. Големината на ефекта е по-малка от типичната.

Обсъждане

Проучване на Eden et al. от 2019 година съобщава за наличие на цервикална патология в 87.42% от пациентите с изолиран клиничен синдром, 90.38% при пациентите с пристъпно-ремитентна форма, 95.24% за вторични прогресивната и 98.63% за първично-прогресивната форма. [189] Екипът на Bot et al. включва 104 пациента, при които се прави магнитно-резонансно изследване на целия гръбнак. Техните резултати показват засягане в 82.7% от пациентите. При 9.6% е имало дифузно засягане на миелона по цялото му протежение и наличие на лезии, а само при 2,9% от случаите са докладвани дифузни промени. При останалите 70.2% са наблюдава наличие на фокални промени (плаки на демиелинизация). В цялостното си проучване те откриват 353 лезии, от които 56.4% са били локализирани в областта на цервикалния отдел. При 68% от пациентите са открити повече от 2 лезия, а при 57% от тази група не е имало клинични симптоми насочващи към засягане на миелона. [51] Резултатите от нашето проучване показват засягане на цервикалния миелон при 74% от пациентите ни.

Включването на цервикалния миелон към изследването е било решаващо за изпълнението на критериите при 5.71% от нашите пациенти. Това показва по-високата чувствителност на критериите след добавянето на локализацията, без значение наличието или липсата на симптоми. Според цитираното проучване над половината пациенти с промени по гръбначни мозък мога да бъдат безсимптомни. По тази причина при съмнение за мултиплиена склероза трябва насочено да се търсят лезии там.

Предложения от нас протокол включва добавяне на единична секвенция, която в някои случаи е допълнена от втора в аксиална равнина. Резултатите получени от нас за процентно засягане на миелона са по-ниски от докладваните в

литературата, тъй като ние не разполагаме с насочено изследване на цервикалния миело, без останалите сегменти от гръбначния мозък. Все пак смятаме, че добавянето на тази секвенция води до значително повишаване на чувствителността на метода.

По отношение на сравняване на групите на новодиагностицирани пациенти и такива с известна диагноза разликата в честотата на клиничните симптоми и средните стойности по скалата за физикална увреда (EDSS), се дължат на по-малката продължителност на заболяването при вторите. Дори в някои случаи да е било налице забавяне между първоначалната изява и потвърждаването на диагнозата, средната продължителност е значително по-кратка. Нашите резултати подкрепят данните от световната литература за хода на заболяването и прогреса на мозъчната увреда. Повече от половината пациенти с новодиагностицирана МС са с ограничен брой лезии и без данни за атрофични промени. Не бяха открити разлики в степента на засягане на определени локализации в двете групи пациенти. Наличието на лезии със сходна честота във всички анатомични области потвърждава идентичната стойност на отделните локации, обособени в критериите за разпространение в пространството.

По-ранното потвърждаване на диагнозата, преди увеличаването на лезионния товар и развитието на атрофия е основна цел на всички ревизии на диагностичните критерии. По-ранното начало на модулиращата терапия води до намаляване на пристъпите и скоростта на общомозъчна увреда. Според проучвания сравняващи чувствителността на критериите на McDonald от 2010 и 2017 година процентите на потвърдена диагноза варират от 42% на 66% (при първична клинична изява и съмнение за МС, Schwenkenbecher et al., Германия), от 44% на 76% (първична клинична изява, Hyun et al., Корея), от 35% на 74% (първична клинична изява, Nabek et al., Хърватска), от 89% на 98% при проследяване на пациенти, непокриващи критериите при първоначални изследване (Gobbin et al., Италия). При липса на информация за ликворния статус и наличието или липсата на олигоклоналност при нашите пациенти, не сме в състояние да определим тези проценти за нашата кохорта пациенти за

комплексната промяна на критериите. В нашето проучване отчитаме повишената диагностична стойност на откритите лезии в цервикален миелон.

5.3. Оценка на чувствителността на отделните секвенции

5.3.1. Сравняване на FLAIR, T2 и PD

5.3.1.1. Супратенториална локализация на лезиите

За оценка на чувствителността на отделните секвенции, част от пациентите бяха селектирани за по-детайлен анализ, който включваше преброяване на всички супратенториални лезии. Секвенциите, които избрахме да сравняваме са FLAIR, T2 и PD в аксиална равнина в нашия протокол с една и съща дебелина на среза. За максимална обективност в получените резултати секвенциите бяха разглеждани през определен период от време – първо бяха анализирани всички образи на FLAIR, след това на T2 и на края на PD. За подбора на пациентите в тази група бяха поставени следните изключващи критерии:

- Повече от 25 лезии на FLAIR
- Наличие на лезии, преминаващи една в друга, без ясно дефинирани граници
- Дифузно засегнато бяло мозъчно вещество, най-често перивентрикуларно (конфлуирални перивентрикуларни лезии)
- Много напреднала атрофия
- Липса на някоя от сравняваните секвенции
- Двигателни артефакти на някоя от сравняваните секвенции
- Туморовидна форма на мултиплена склероза

Седемдесет и седем пациента (n=77) бяха анализирани за целта на проучването. Сумарните резултати, които получихме бяха 556 лезии, открити на PD, 587 на T2 и 774 лезии, локализиращи с помощта на FLAIR. Ако приемем за 100% лезиите преброени на FLAIR, можем да определим че с PD са открити 71.2%, а с T2 – 75,8% от лезиите. С цел да се провери хипотезата за равенство на

средноаритметичната стойност между броят супратенториални лезии, отчетени на различните секвенции – FLAIR, T2 и PD беше проведен t-тест за свързани (корелирани) извадки (paired-samples t-test) на Стюдънт. Тестът беше извършен в 3 варианта между различните комбинации от секвенции FLAIR и T2, FLAIR и PD, T2 и PD. Обобщените резултати се представени на фиг. 26.

Paired Samples Test									
		Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower	Upper			
Pair 1	FLAIR - T2	2.779	3.378	.385	2.013	3.546	7.219	76	.000
Pair 2	FLAIR - PD	2.390	3.196	.364	1.664	3.115	6.561	76	.000
Pair 3	T2 - PD	-.390	2.153	.245	-.878	.099	-1.588	76	.116

Фиг. 26 – Резултати от t-тест на Стюдънт между различните комбинации от секвенции

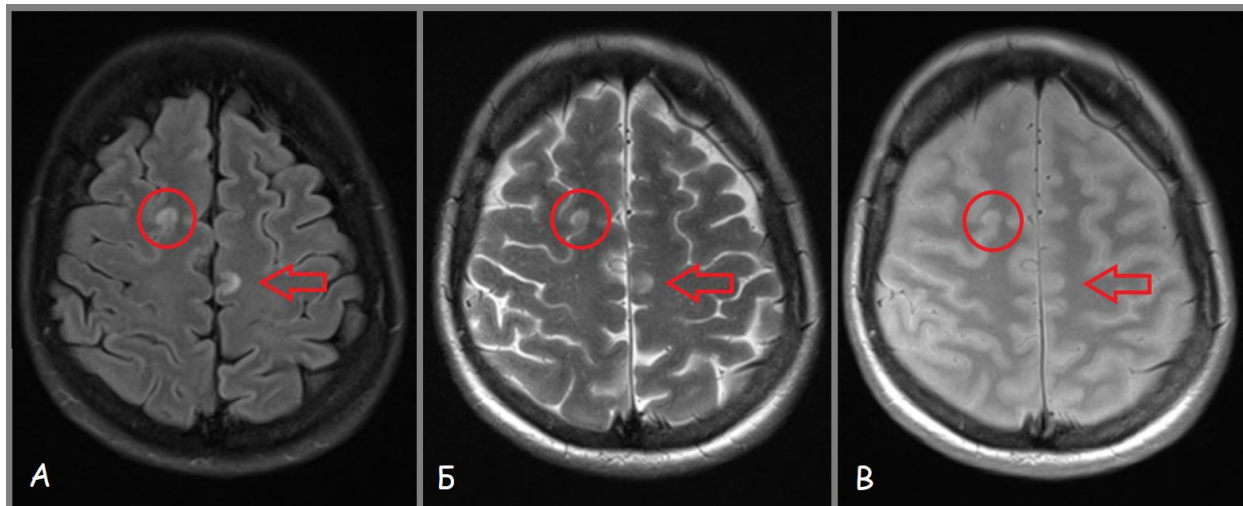
Резултатите показват наличие на статистическо значимо различие между чувствителността на FLAIR спрямо T2, $t(76)=7.219$, $p<0.001$. 95% доверителен интервал за разликата между двете средноаритметични стойности на двете секвенции, изчислен с помощта на t-разпределението на Стюдънт (Student's t distribution) с 76 степени на свобода е: $CI_{95}=(2.013, 3.546)$. Размерът на ефекта е по-голям от типичния, $d=0.82$.

При извършване на идентичен тест за сравнение на FLAIR и PD, резултатите отново показаха наличие на статистически значима разлика в чувствителностите – $t(76)=6.561$, $p<0.001$. Големината на различието в средноаритметичните стойности е с типичен ефект, доближаващ се към горната граница за по-голям от типичния, $d=0.75$.

Сравняването на T2 и PD не показва статистически значима разлика при сравняване на отчетения брой лезии, $t(76)=-1.588$, $p=0.116$, с нищожна големина на ефекта $d=0.18$.

Като обобщение на проведените статистически тестове, се потвърждава очакваната по-висока чувствителност при детекция на супратенториални лезии на FLAIR секвенцията в сравнение с T2 и PD (Фиг. 27). Последните две не показват

значима разлика помежду си. Проучването ни потвърждава стойността на включването на FLAIR към стандартните протоколи за оценка на супратенториалните локализации на лезиите (субкортикални/юстакортикални и перивентрикуларни).



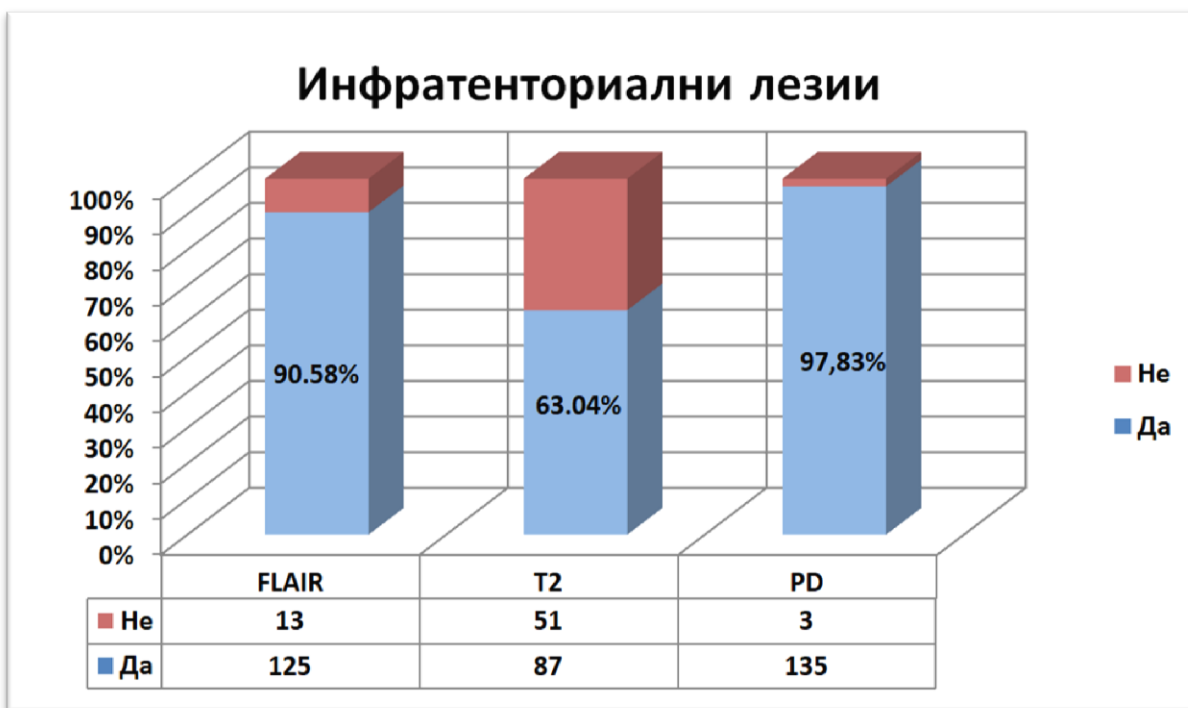
Фиг. 27 - Аксиални срезове на FLAIR(A), T2(Б) и PD(В) на 38-годишна пациентка – двустранни юстакортикални лезии в горни фронтални лобове, вдясно (червени кръгове) ясно видима на FLAIR и по-трудно отграничими на T2 и PD, вляво (червени стрелки) ясно видима на FLAIR, едва доловима на T2 и практически неразличима на PD.

Предимствата на FLAIR включват по-висока чувствителност и по-лесно отдиференциране на отделните супратенториални лезии, което спестява време на лекаря при разчитането на изследванията.

5.3.1.2. Инфратенториална локализация

При първоначалния анализ на изследванията бяха разглеждани едновременно всички секвенции, по идентичен на ежедневната практика подход. При 138 пациента бяха открити инфратенториални лезии. За целта на проучването образите на тези пациенти бяха повторно ревизирани, при което се сравни чувствителността на TIRM DARK FLUID (FLAIR) и T2/PD в аксиална равнина. За втората секвенция отделно бе проверено дали лезиите се откриват на T2 и PD. Не бе отчетена конкретната бройка на лезиите, а само дали са видими на съответната серия. Другият фактор, който бе взет под внимание е на каква част от образите FLAIR се откриват артефакти в задна черепна ямка (ЗЧЯ).

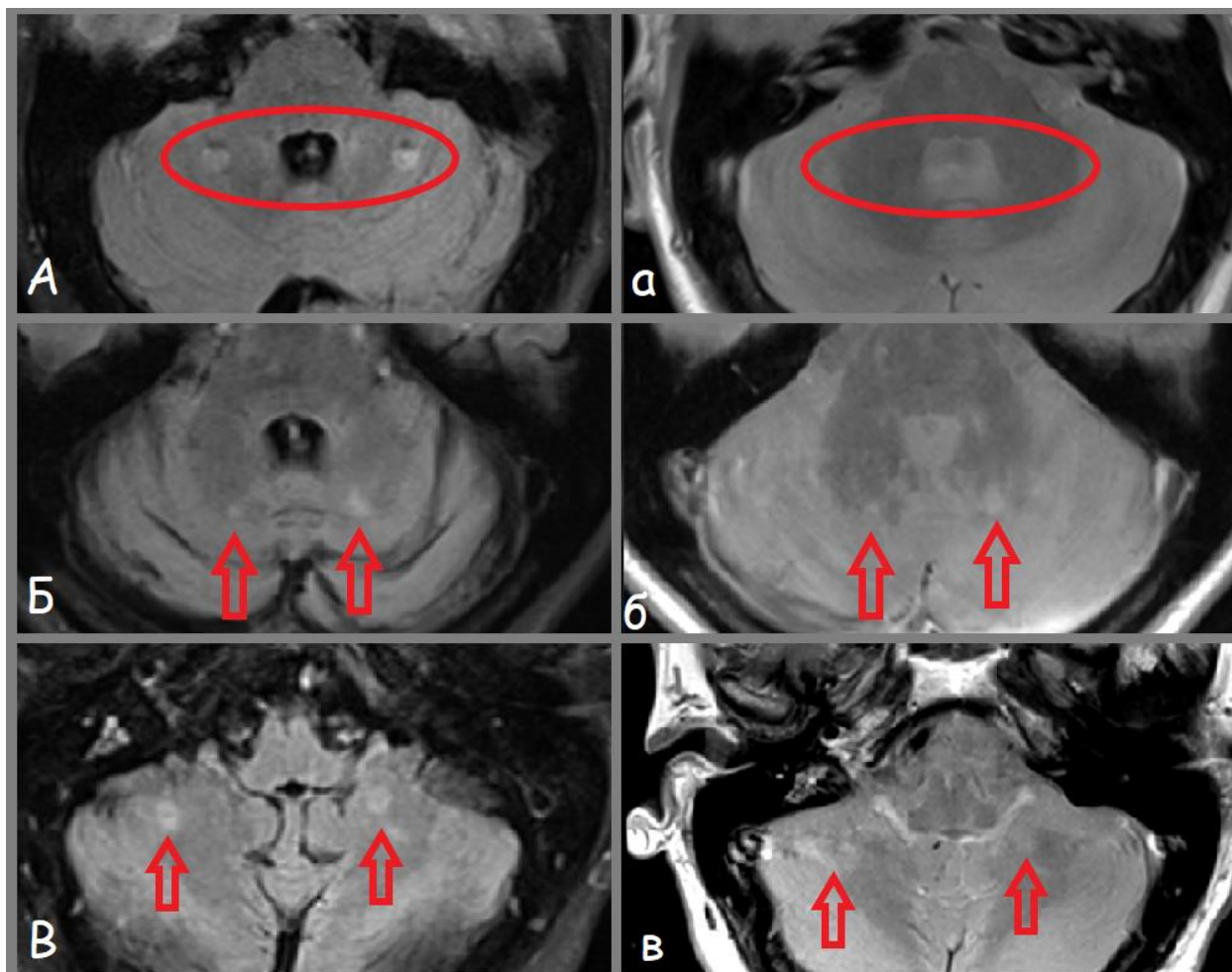
Резултатите показват по-висока чувствителност на TIRM DARK FLUID и PD секвенциите в сравнение с T2. Най-висок процент на визуализация бе отчетен на PD секвенцията, следван от FLAIR и на последно място T2. Получените резултати са представени графично на фигура 28.



Фиг. 28 – Разпределение на инфратенториалните лезии, видими на трите сравнявани секвенции (FLAIR, T2 и PD)

Значителен е процентът на артифицирани образи на TIRM DARK FLUID секвенцията като достига до 34.78% или 48/138 пациента. Артефактите, които най-често се получават в тази област са симетрични, хиперинтенсни зони, в паренхима на двете малкомозъчни хемисфери, които често се проследяват на повече от един срез. В повечето случаи е лесно да бъдат различни и определени като артефактни. При липса на достатъчно клиничен опит или работа с конкретен апарат е възможно тези промени да бъдат отчетени като патологично променени зони. Друг вариант е наличие на симетрични лезии, които да бъдат приети като артефакт (фиг.29). И двата варианта могат да доведат до грешка в общото отчитане на лезионния товар. За намаляване на шансовете за грешно

отчетени лезии, образите следва да се интерпретират в повече от една равнина на повече от една секвенция, за да се приемат лезиите за реално съществуващи.



Фиг. 29 – Кореспондиращи FLAIR (главни букви) и PD (малки букви) образи в аксиална равнина: при пациент А-а наличие на симетрични хиперинтенсни промени, които не кореспондират на образа на PD (червени кръгове), при пациенти Б-б и В-в се визуализират двустранни лезии на демиелинизация (червени стрелки), видими и на двете секвенции

FLAIR показва висока чувствителност при откриване на инфратенториални лезии, но големия процент артифицирани образи прави рискована оценката на структурите на ЗЧЯ само с нейното използване. По-тази причина PD е предпочитаната секвенция за оценка на тази анатомична област – висока чувствителност за детекция на лезии, съчетана с липса на костни и flow артефакти. Тя има висока стойност и трябва да бъде част от стандартния протокол при изследване на пациенти с мултипла склероза.

5.3.2. Кортикална патология – роля на DIR

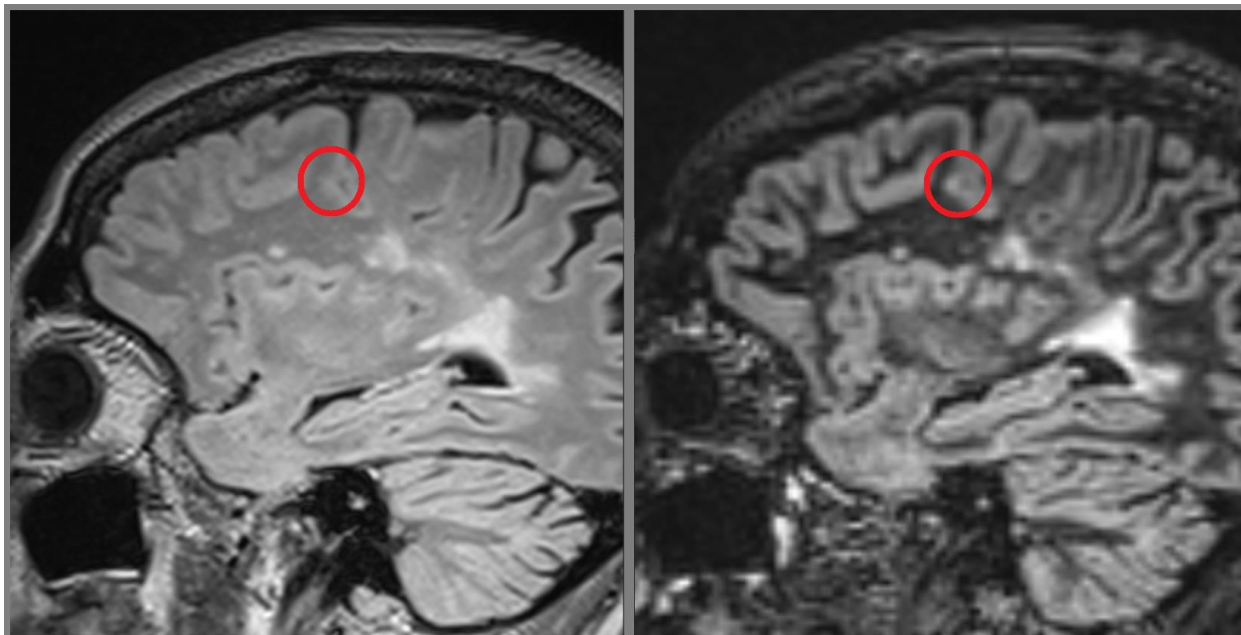
След подробния анализ на всички изследвани пациенти (N=210), при 60 от тях бяха открити кортикални лезии. Основна секвенция използвана за целта е DIR. При всеки един пациент допълнително беше сравнена локализацията на тези лезии на FLAIR секвенцията. Интерес представляваше дали има видими лезии и ако да, дали те са със същия или по-малък брой. По този критерии образите бяха категоризирани в 3 групи – кортикални лезии не бяха открити на FLAIR, част от лезиите бяха видими (по-малък брой в сравнение с DIR), бяха видени идентичен брой лезии на двете секвенции. Не е имало случаи, в които лезиите да са били видими на FLAIR и да не се откриват на DIR. За кортикални бяха приети всички лезии, които засягат предимно сивото мозъчно вещество дори и да има частично ангажиране на бялото субкортикално. В литературата някои автори описват последните като смесен тип. За целта на нашето проучване лезиите с тази характеристика бяха причислени към кортикалните. Ако приемем плаките открити на DIR за 100%, разпределението на събраните данни при използването на FLAIR е графично демонстрирано на фиг. 30.



Фиг. 30 - Разпределение на лезиите, видими на FLAIR

Нашите резултати показват пропускане на кортикалната патология в 35% от случаите, което се равнява на 21/60 пациента. В други 24 случая видените лезии

са по-малко от тези, открити на DIR. Едва при 25% или 15/60 пациента отчетения брой лезии беше с еднакъв размер. На фигура 31 е демонстриран пример от нашите пациенти за по-добрата визуализация на лезиите е сивото мозъчно вещество с помощта на DIR.



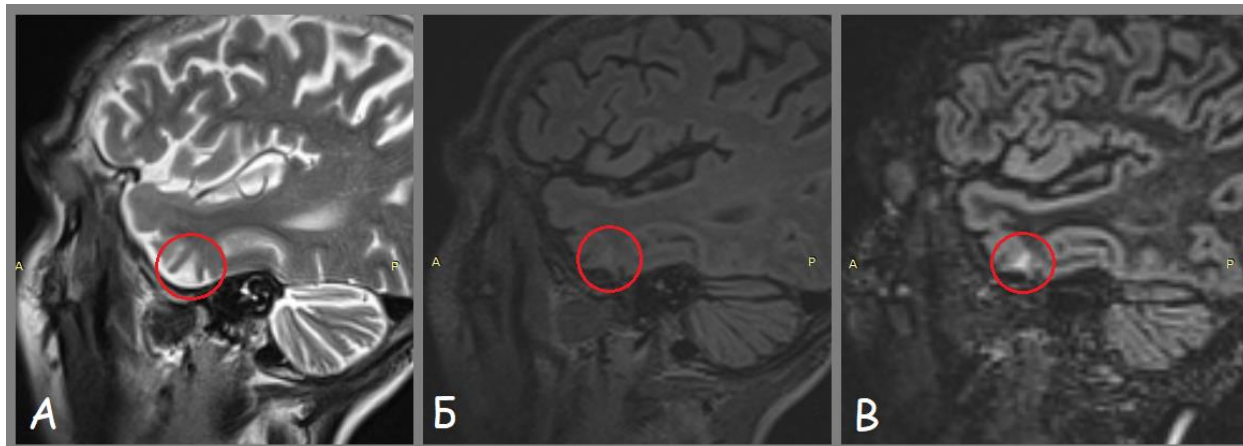
Фиг. 31 - FLAIR/DIR образи в сагитална равнина – демонстрирана е кортикална лезия, която е ясно видима на DIR секвенцията и изоинтенсен на сивото мозъчно вещество сигнал на FLAIR.

Допълнително при 14 от тези пациенти образите на T2, FLAIR и DIR бяха анализирани с отчитане на абсолютната стойност на видимите лезии. Получените резултати са представени в таблица 10.

Брой пациенти	14
Пол (мъже/жени)	3/11
Средна възраст	39.2 (SD=10.8)
Брой лезии, открити на T2	11
Брой лезии, открити на FLAIR	28
Брой лезии, открити на DIR	56

Таблица 10 - Характеристики на пациентите

T2 показва най-ниска чувствителност по отношение на кортикалните лезии с визуализация на едва 11 от тях, 10 от които бяха с смесен характер, сравнително по-големи размери и частично ангажирани и на субкортикалното бяло мозъчно вещество. Лезиите, отчетени на FLAIR са значително повече от тези на T2, но са ½ от тези, открити на DIR. На фигура 32 е представен пример за лезия, която е неразличима на T2, едва доловима на FLAIR и много ясно отдефинирана на DIR.



Фиг. 32 –Сагитални образи на 22-годишна пациентка: представена е визуализацията на една кортикално разположена плака темпорално в трите сравнявани секвенции - T2(A), FLAIR (Б) и DIR(В).

Обсъждане

С развитието на технологиите и подобряване на възможностите за визуализация на мозъка *in vivo*, е необходимо периодично да се проучва стойността на отделните секвенции за определени патологии. С откриването на нови секвенции, разликите между използваните протоколи при различните патологии ще стават все по-отчетливи. При диагностицирането на мултиплената склероза е необходимо включване на секвенции с насоченост възможно най-добрата визуализация на зоните на демиелинизация във всяка анатомична област, включена в критериите за дисеминация на процеса в пространството.

По отношение на супратенториално разположените лезии, в частност перивентрикуларни и субкортикални/юкстакортикални, FLAIR показва значително по-висока чувствителност във визуализацията им при сравнение на секвенцията с T2 и PD. Статистически получените резултати бяха с голяма значимост на ефекта.

При сравняване на T2 с PD не се откриха статистически значими разлики в чувствителността. В проучване на Vural et al. за сравняване на чувствителността на T2, FLAIR и DIR, стойностите, които докладват за супратенториалните лезии са 936 лезии, видими на T2 и 1344, открити на FLAIR. Полученото съотношение между тях е 1:1.44. Получените от нас резултати са съответно 587 и 774, формиращи съотношение 1:1.32, потвърждавайки по-добрата визуализация на лезиите на FLAIR. [175] При сравняване на чувствителността на същите по отношение на инфратенториалните лезии, T2 показва най-ниска степен на визуализация на патологичните промени. Плаките на демиелинизация бяха открити в над 90 % от образите на FLAIR и PD, но с наличие на артефакти в 35% от изследваните пациенти. Най-честите причини за хиперинтенсни артефакти за наличието на пулсации при движението на цереброспиналната течност и магнитната податливост на тъканите. Това прави PD предпочитаната секвенция за оценка на структурите в ЗЧЯ. Получената от нас честота за наличие на артефакти е по-висока от откритите в литературата, които в проучване на Ogbole et al. достигат до 16.3%. Разликата в стойностите смятаме, че се дължи на различната сила на магнитното поле и различната дебелина на срезове. [281]

Първоначално мултиплената склероза се е приемала за болест, ангажираща единствено бялото мозъчно вещество. След доказването на успоредно протичащи промени в сивото мозъчно вещество, започват редица проучвания в търсена на оптималния начин за тяхната визуализация. Първите доклади, сравняващи чувствителността на T2 и FLAIR с резултатите от хистологични препарати постмортем, показват необходимостта от създаване на нова по-добра секвенция. Още през 2005 година J. Gourts докладва 152% повече вече визуализирани кортикални лезии на DIR в сравнение с FLAIR и 538% подобрене спрямо T2.[181] Секвенцията показва по-висока относителна чувствителност, увеличаваща се при апаратите с по-голяма сила на магнитното поле. Въпреки това резултатите докладвани от Kilsdonk et al. през 2016 година при сравняване на образи от DIR на 7T магнитен резонанс, показват, визуализация на смесените плаки до 40% и едва 10% на изцяло интракортикалните. [282]

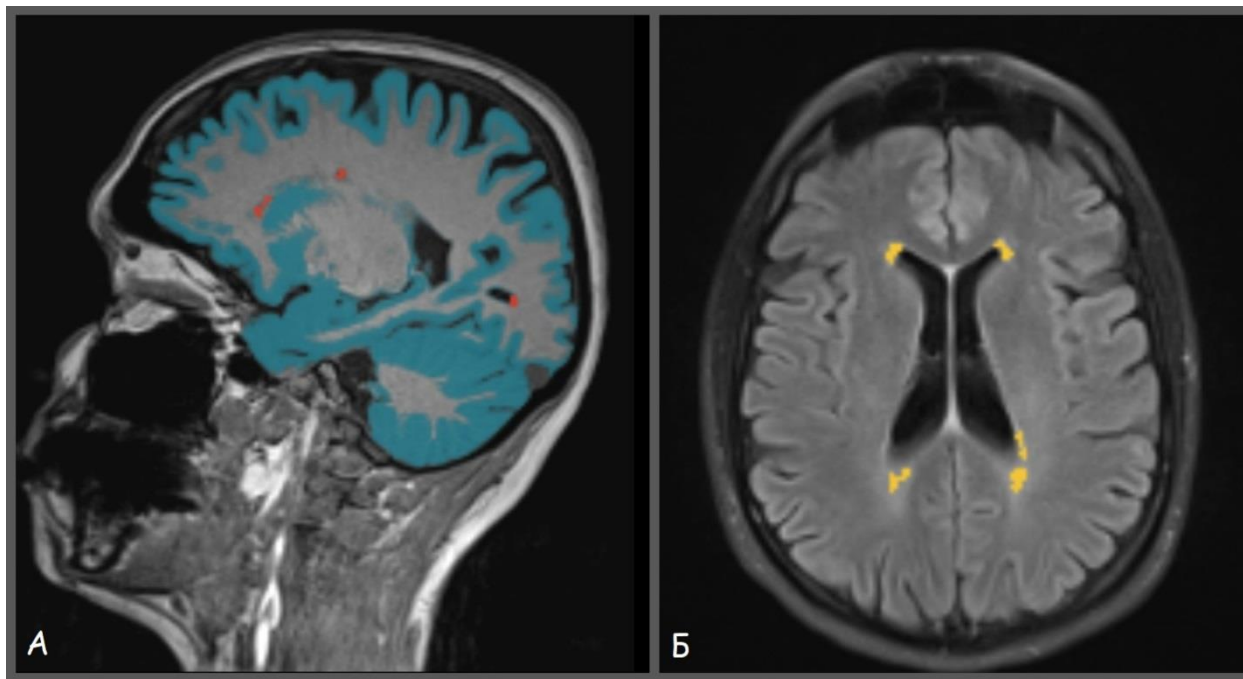
В проучване на Simon et al., в което са сравнени над 1500 лезии на T2, FLAIR и DIR на апарати 1.5T и 3T. Техните резултати показват статистически значими разлики както между отделните секвенции по между им, така и при сравнение на едни и същи секвенции, проведени на апарати с различна сила на магнитното поле. Стойностите докладвани от тях за интракортикални лезии и такива със смесен характер са 55/97/185 (T2/FLAIR/DIR). При сравнение на нашите резултати с техните (11/28/56), виждаме запазване на съотношенията между чувствителността на секвенциите. [183]

Предложеният от нас протокол е с относително по-голяма дължина, но включените секвенции са подбрани с цел най-добрата визуализация на лезиите във всяка анатомична област. Оптималната визуализация намалява времето необходимо за оценка и анализ на образите, защото осигурява по-висока степен на сигурност при докладване на находките. Възможността да се сравнят повече от една секвенция в повече от една равнина намалява рисковете от докладване на фалшиво позитивни/негативни резултатите, ако лезиите бъдат неправилно идентифицирани като артефакти. По-високата детекция на плаки на демиелинизация може да се окаже решаваща за потвърждаването на диагнозата при началната проява на заболяването. Пропускането на лезии може да доведе до непокриване на критериите за разпространение във време и пространство и съответно да забави започването на модулираща терапия.

5.4. Изкуствен интелект

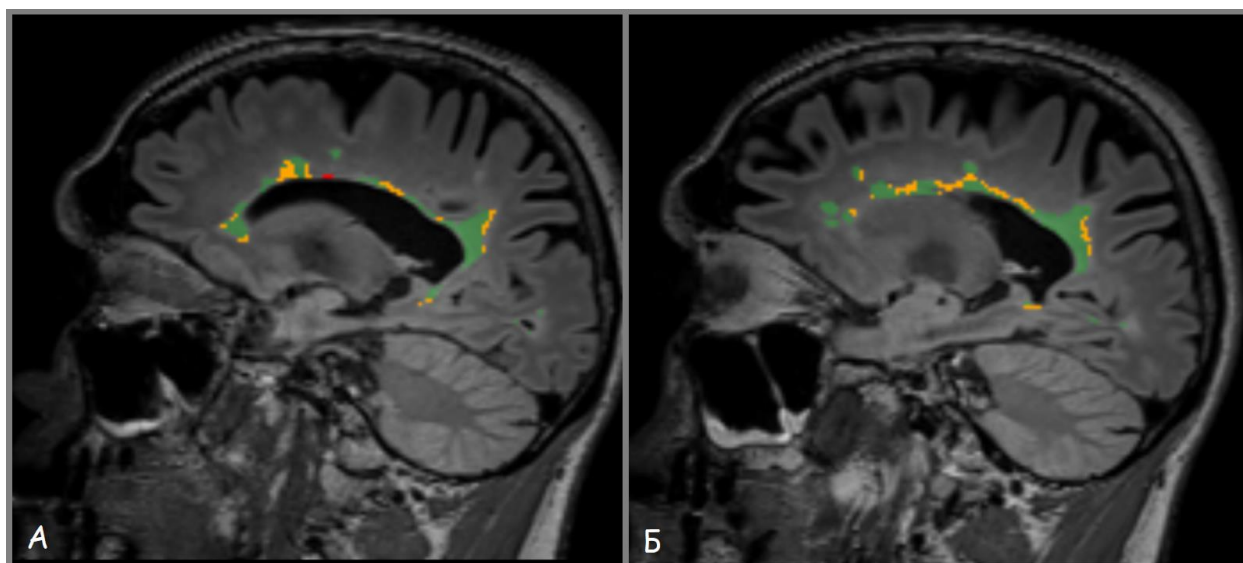
При 20 пациента, при които разполагахме с поне 2 изследвания, направени в нашата клиника, образите бяха допълнително анализирани с помощта на изкуствен интелект. Използваният софтуер е на белгийската компания icometrix. Приложен е специален протокол с насоченост мултиплената склероза (icobrain ms). В специална онлайн платформа се качват анонимизирани образите от триизмерните T1 и FLAIR секвенции, с дебелина на среза до 1 мм (за точния анализ са необходими само пол и възраст на пациентите). Системата генерира 2 типа доклади – Single Time Point (Приложение 3) и Longitudinal (Приложение 4).

Първият тип доклад отговаря на анализа на първото/изходно изследване на базата, на което в последствие ще се прави сравнение. Отчита се наличие на хиперинтенсни FLAIR зони със съответната локализация – перивентрикулярно, субкортикално, инфратенториално и в дълбокото бяло мозъчно вещество. Количествено промените са представени с абсолютни стойности, отчетени в милилитри и процентно от общия обем на лезиите. Допълнително е даден обема на кореспондиращите T1 хипоинтенсни зони. Втората част от доклада е насочен към определяне наличието на атрофия. Представени са общия обем на мозъка и този на сивото мозъчно вещество, диапазона на нормални стойности за съответния пол и възраст и нормативния персентил, на който отговаря съответния пациент. Всеки доклад е придружен от преработени образи на изходните секвенции с цветно кодирани зони на демиелинизация на FLAIR (различен цвят за всяка анатомична област) и диференциация сиво/бяло мозъчно вещество, съчетано с кореспондиращите T1 хипоинтенсни зони на демиелинизация (фиг.33).



Фиг. 33 - Образите на 45-годишна пациентка, Single Time Point, icobrain ms: А – T1, сагитална равнина, в синьо са маркирани структурите на сивото мозъчно вещество, кортекс и базални ганглии, в червено са хипоинтенсните зони, кореспондиращи на плаките на демиелинизация; Б – FLAIR, аксиална равнина, в жълто са означени хиперинтенсните зони двустранно перивентрикулярно.

Вторият доклад, който се генерира е сравнителен (лонгитудинален) анализ между две изследвания. Получената информация започва с липса или наличие на промяна в общия обем на лезиите, разделени в категориите „нови“, „растящи“ (съществуващи с увеличен обем) и „намаляващи“ (съществуващи с намален обем). Допълнително същите данни са дадени и за всяка анатомична локализация - перивентрикуларни, субкортикални, инфратенториални и в дълбокото бяло мозъчно вещество. В генерирания цветно-кодиран образ лезиите с променен обем са различно маркирани за по-лесно разпознаване (фиг. 34).



Фиг. 34 - Образите на 52-годишен пациент, Longitudinal, icobrain ms – FLAIR, сагитална равнина: в зелено са маркирани стабилните плаки, които са идентични на изходното изследване, в жълто зоните на нарастващи съществуващи плаки и в червено изцяло новопоявилите се (единична малка перивентрикуларна зона на снимка А)

Втората част от доклада отново е насочена към мозъчни обем. Дадени са общомозъчния обем и този на сивото мозъчно вещество на второто изследване, диапазона на нормалния обем за съответната възраст, нормативния персентил и наличието на евентуална динамика в атрофия между изследванията. Стойностите на първия ред (Annualized volume change) отговарят на реалния процент атрофия за година при съответния пациент, статистически генерирана стойност без значение реалния период между двата МР. Normal annualized volume change отговаря на очаквания процент атрофия за съответната възрастова група по време на естественото стареене на мозъка.

5.4.1. Дескриптивен анализ на получените резултати

Групата от 20 пациента включва 15 жени и 5 мъже на средна възраст 34.6 години (SD=9.5). Лезионният товар сред изследваните пациенти е много хетерогенен. По тази причина, освен средните стойности на обемите на лезиите в съответната зона, сме представили и минималните (при пациентите, при които има лезии в съответната област) и максималните засечени стойности в милилитри. Обобщение на данните за характеристиката на лезиите от Single Time Point докладите са представени на таблица 11.

	Средна стойност	Минимална стойност	Максимална стойност
Общ обем на лезиите на FLAIR	7.00 ± 6.9	1.17	23.32
Перивентрикуларни лезии	5.93 ± 6.6	0.84	22.60
Юкстакортикални лезии	0.29 ± 0.32	0.03	1.12
Инфратенториални лезии	0.06 ± 0.08	0.01	0.31
Дълбоко бяло мозъчно вещество	0.72 ± 0.65	0.05	2.29
Хипоинтенсни лезии на T1	4.85 ± 5.38	1.01	20.25

Таблица 11 - Характеристиката на лезиите от Single Time Point докладите

Кореспондирането на между хиперинтенсните FLAIR и хипоинтенсните T1 промени варира от 26.83% до 87.74%. Не намерихме статистически значима връзка между това разминаване с изчислените обеми и възрастта на пациентите или абсолютния обем на лезиите. Контрастно усилване е използвано при 15 от изследванията и активност е открита при 4 пациента. Въпреки ограничената бройка направи впечатление, че при тези 4-ма пациента с активност на заболяването в момента на изследване средноаритметичните стойности на процента припокриване беше 59.8%, за разлика от процентите при пациентите с липса на активност (69.2%). Наличието на активни плаки в начален етап на формиране може да бъде субстрат за получаващо се разминаване.

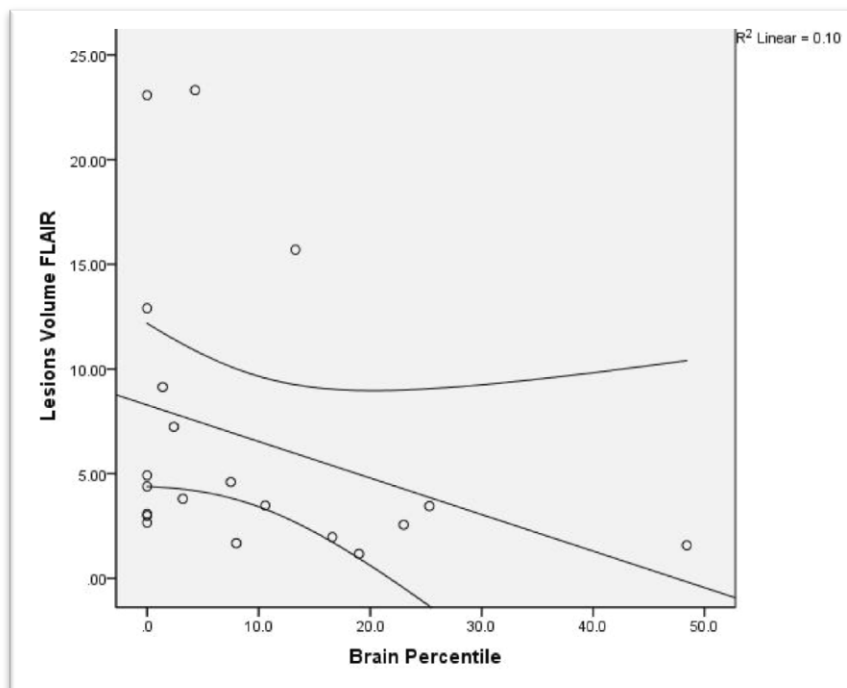
По отношение на атрофичните промени получените средни стойности на обемите показват наличие на общомозъчна атрофия при 35% и при още 30%

стойностите са под 10тия перцентил. По отношение на сивото мозъчно вещество 40% от изследваните пациенти са със стойности под нормата (Таблица 12).

Цялостен обем на мозъка	1507.8 ± 61.8
Брой пациенти под <1 перцентил	7/20
Обем на сиво мозъчно вещество	893.6 ± 55.6
Брой пациенти под <1 перцентил	8/20

Таблица 12 – Обобщени резултати за мозъчните обеми от Single Time Point докладите

Провери се хипотезата за наличие на корелация между общия обем на лезиите, отчетени на FLAIR и перцентила, определящ степента на общомозъчна атрофия. Използва се корелационния коефициент на Спирман. Резултатите показаха наличие на негативна линейна корелация между двете променливи със средна големина на ефекта, $r_s = -0.45$, $p = 0.046$. С увеличаване обема на лезиите линейно намалява перцентила на общомозъчния обем или се повишава степента на атрофия. Резултатите са графично представени на фигура 35.



Фиг. 35 – Корелация между обема на лезиите, отчетени на FLAIR и общомозъчния обем, измерен в перцентили спрямо нормата за съответната възраст и пол

Средния период от време между отделните изследвания, използвани за лонгитудиналния анализ е 658 дни (SD=276) или около 22 месеца, най-краткият интервал от време е бил 172 дни (6 месеца), а най-дългия 1300 дни (44 месеца). Докладваните промени в обема на лезиите са диапазона между 0.01-0.51 мл (средна стойност – 0.17 мл) за новопоявили се, 0.04-5.54 мл (средна стойност – 1.22 мл) за нарастващи и 0.07-6.34 мл (средна стойност – 2.00 мл) за намаляващи. Минимални разлики в рамките на части от милилитъра бяха отчетени при всички пациенти.

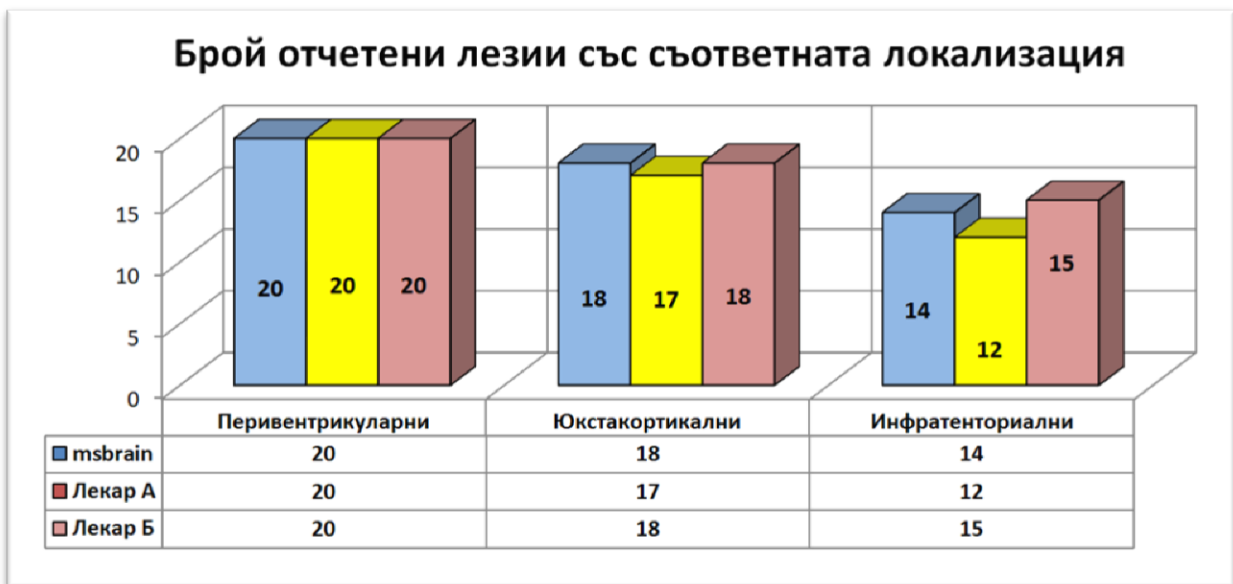
По отношение на мозъчните обеми се наблюдава тенденция към напредване на степените на атрофия като средноаритметичната „скорост“ на атрофиране при пациентите (Annualized volume change) е -0.37% (SD=0.06) при средноаритметични стойности на естествения процес на атрофия -0.14% (SD=0.01). При контролните изследвания вече 45% са с резултати под 1-вия перцентил и още 15% са до 10-тия. По отношение на атрофията на сиво мозъчно вещество стойностите са между очакваната скорост на развитие на атрофия и докладваните е почти еднаква (-0.23% и -0.22%), което показва че общомозъчната атрофия е основно за сметка на бялото мозъчно вещество.

5.4.2. Степен на съпоставимост на резултатите между човек и AI

Изследванията, които бяха изпратени за обработка с помощта на изкуствен интелект бях подробно анализирани повторно от двама рентгенолози с различно ниво на опит в областта на неврорентгенологията. По отношение на лезиите на демиелинизация интерес представляваше наличие на лезии със съответната локализация и евентуална динамика, без да се отчита дали е за сметка на нови, увеличаващи се или намаляващи такива. Наличието на атрофия бе отбелязано като категория „да/не“. Целта на проучването беше да проверим какъв е процента на съпоставяне на получените резултати от софтуерния анализ на образите и визуалната оценката на база различния клиничен опит. Първата част беше насочена към началната обработка на данните (равносилно на поставянето на диагнозата), а втората към определяне на наличието на динамика при проследяване.

5.4.2.1. По отношение на лезиите на демиелинизация

Първата част от анализа включваше резултатите от Single Time Point докладите. Локализациите за сравнение бяха перивентрикуларни, юстакортикални и инфратенториални. В зависимост от опита си в областта на неврорентгенологията, лекарите бяха разделени на начален (Лекар А) и напреднал (Лекар Б). Резултатите за наличие на лезии с съответната анатомична област от докладите и от попълнените от лекарите бланки (Приложение 2) са представени графично с абсолютни стойности на фигура 36.



Фиг. 36 - Разпределение на отчетените лезии в съответната анатомична област (n=20)

При съпоставяне на резултатите по отношение на перивентрикуларните лезии припокриването беше на 100% с наличие на лезии при всички пациенти, отчетени както с помощта на изкуствения интелект, така и от двамата лекари, анализиращ образите. За лезиите, локализиращи юстакортикално резултатите бяха сходни с наличие на 1 случай, където лезиите бяха пропуснати от анализиращия с по-малко опит. По-големи разминавания бяха открити при анализа на инфратенториалните лезии, където софтуерът отчита налични в 70% от случаите (14 пациента). При сравняване на тези резултати с лекар А се

наблюдава разминаване в 35% от случаите (7 пациента), а при лекар Б – 5% (1 пациент).

При резултатите от лонгитудиналния анализ бе отчетена промяна при почти всички супратенториални лезии при пациентите, но в повечето случаи разликата в обема лезии е под 0.10 мл. Разликите между лекарите при откриване на динамика в лезиите беше по-изразена като общ брой пациенти, а минималния променен обем беше със сходни стойности. Локализацията на лезиите се оказа фактор с по-голямо значение в сравнение с обема. Лезиите с темпорална локализация и високо фронтално бяха по-често пропускани. Направи впечатление че при пациентът с най-голям обем на перивентрикуларните лезии (22.92 мл FLAIR хиперинтенсни промени) и двамата лекари не са отчетели наличие на динамика. Данните от доклада показват 3.99 мл нарастване на съществуващи лезии и 2.81 мл намаляване. Заради обширното ангажиране визуално определяне на динамика не е отчетено наличие на такава, дори да е с много по-голям обем от колкото в останалите случаи. Резултатите от сравнението по отношение на останалите пациенти за перивентрикуларните и юкстакортикалните лезии са обобщени в таблица 13.

Перивентрикуларни лезии		
	Лекар А	Лекар Б
Брой пациенти с отчетена динамика	7/20	11/20
Средни стойности на разликата	0.80 мл (SD=0.65)	0.82 мл (SD=0.54)
Минимална разлика	0.24 мл	0.24 мл
Юкстакортикални лезии		
Брой пациенти с отчетена динамика	1/20	6/20
Средни стойности на разликата	0.11 мл	0.27 мл (SD=0.20)
Минимална разлика	0.11 мл	0.10 мл

Таблица 13 – Резултати от сравняване на динамиката на перивентрикуларните и юкстакортикални лезии, представени като абсолютен брой, средни обеми на отчетените разлики и минималните стойности при всеки лекар.

По отношение на инфратенториалните лезии докладите показаха липса на динамика в 16/20 пациента (всички с обем под 0.10 мл). Динамика бе отчетена от лекарите в 5 случая като при 4 от тях според докладите няма отчетена дори минимална промяна в обема. За анализа на изследването на лекарите бяха предоставени целите изследвания. За анализа на структурите в задна черепна ямка предпочитаната секвенция е PD, за която доказахме че има по-висока чувствителност за тази анатомична област. За софтуерния анализ на лезиите се използва FLAIR с дебелина на среза 1 мм. Предполагаме че разликите в отчитането на динамиката на лезиите там се дължи именно на използването на различни секвенции от лекарите и алгоритмите за сегментация.

5.4.2.2. По отношение на общомозъчната атрофия

При оценката на общомозъчната атрофия от Single Time Point докладите се наблюдават значително по-големи разминавания в отчитането и в сравнение с откриването на плаки. В ежедневието е често използването на визуални критерии за оценка на степента на атрофия, базираща се на придобития до момента опит. При изчисляването на абсолютните стойности на общомозъчния обем при 35% бяха отчетени стойности по ниски от първия персентил, отговарящи на наличие на мозъчна атрофия. Лекар А е засякъл атрофични промени при 2ма от тези пациенти и е категоризирал останалите 5 в групата на „без атрофия“ (25% разминаване). Лекар Б е пропуснал атрофията при 1 пациент, но за сметка на това е категоризирал други 5 в групата с атрофични промени (сумарно 30% разминаване). Част от въпросните пациенти са със стойности до 10-тия персентил.

Получените резултати показват значителни различия във визуалните оценки за степента на атрофия в зависимост от клиничния опит на изследващите. При тези с по-малко опит се наблюдава тенденция към приемане на начално атрофичните промени за норма. При по-напредналите се достига до другата крайност и приемане за патологични стойности в долната половина на нормата. Възможностите на софтуерния анализ за определяне на абсолютните стойности

на обема на мозъка и сравняването им с референтните граници за съответния пол и възраст обективизира критерия за наличие на атрофия.

При анализа на Longitudinal докладите минимални промени бяха отчетени при всички пациенти. При повечето стойностите бяха близки до очакваните годишни степени на естествена атрофия на мозъка при стареене. Лекар А не отчете наличие на динамика на степените на атрофия при нито един пациент. Лекар Б е класифицирал 3-ма пациенти с напредване на атрофията. Стойностите на годишната „скорост“ на атрофия в съответните случаи е била -0.48%, -2.15% и -1.12%. При други 3-ма пациенти годишните стойности са над -0.50%, но не са били отчетени като наличие на динамика. Тези резултати показват още по-голяма степен на субективност в определянето им и значение на клиничния опит.

Обсъждане

С навлизането на изкуствения интелект в анализа на образи се разработват различни методи за сегментация на изображенията. Основният фактор, който се приема за прогностичен за цялостния прогрес на заболяването е развитието на общомозъчна и корова атрофия.[277] Увеличаващият се лезионен товар, честата активност при наличие на пристъпи са фактори, които водят до увеличаване скоростта на развиващата се атрофия. Възможността за определяне на абсолютните стойности на мозъчния обем, както и на неговите отделни компоненти (бяло/сиво мозъчно вещество) дава възможност за много по-точно определяне на степените атрофия и нейната динамика.

В проучване на Beadnall et al., публикувано през 2019 година, екипът представя резултатите си от анализа на над 100 пациента при използването на същия софтуер, с които обработихме образите и на нашите пациенти. Отчетените стойности на общия обем хиперинтенсни FLAIR лезии е в диапазона 0.44-54.15 мл, средно 10.28 ± 10.52 . Заради по-малкия брой изследвани от нас пациенти, нашите данни в това отношение са в по-ограничен интервал – 1.17 – 23.32 мл, средно 7.00 ± 6.89 . Данните за динамика в общия обем на отчетените лезии са съответно -0.23 ± 4.18 (Beadnall) и $+0.26 \pm 1.21$ (наши резултати). Разликите по

този критерии се дължат на факта, че повечето от нашите пациенти в тази група са с динамичен ход на заболяването. Изследванията са правени за оценка на клиничен прогрес и по-рядко заради препоръчителното годишно проследяване.

Техните резултати по отношение на средния общомозъчен обем при изходното изследване е бил 1504.9 ± 62.9 . Резултатите от анализа на нашите пациенти по същия параметър са 1507.8 ± 61.8 . При контролните магнитни резонанси за проследяване стойностите на обемите, докладвани в тяхното проучване и получени от нас също са близки стойности 1495.3 ± 63.8 (Beadnall) 1496.3 ± 66.3 (наши резултати). По отношение на скоростта на развитите на атрофия, или годишния процент промяна в общомозъчния обем, средните стойности получени от тях са -0.59 ± 0.65 . По този показател нашите стойности са по-ниски и достигат до -0.37 ± 0.61 . [283]

В проучване на Smeets et al. от 2016 година сравнява възможностите на различни софтуери за сегментация на сиво и бяло мозъчно вещество и съответно изчисляване на обемите им. Резултатите, които се докладват като средна годишна скорост са промяна се между -0.19% и -0.23% . По този критерий ние получихме $-0.22\% \pm 0.39$. [284] При сравняване на нашите резултати с тези от идентично по структура проучване с по-голяма кохорта пациенти, показва близки резултати по отношение на общомозъчните обеми и годишната скорост на атрофия. Значителни разминавания се наблюдават при стойностите съобщени за лезионния товар и неговата динамика, което предполагахме че се дължи на избраната за изследване кохорта пациенти.

Резултатите от корелационния анализ между точно измерения обем лезии и персентила, отговарящ на общомозъчната атрофия подкрепят получените данни при визуалния анализ на общомозъчната атрофия и лезионния товар на цялостната кохорта пациенти. Големината на ефектите е идентична - 0.45. Тези данни показват, че визуалната полукачествена оценка за степените на атрофия и избраните от нас интервали за оценка на лезионния товар са били обективни.

През 2018 година екипът на Olivier Comtowick публикува мащабно проучване насочено към сравняване на резултатите от различните софтуери за сегментация и ръчната сегментация на образи от клинични екипи и експерти в областта. За целта за обработени образите на 53 пациента с потвърдена диагноза мултиплена склероза от 3 различни клинични центъра. Общо 13 екипа извършили мануална сегментация на лезиите. Значителни разлики се наблюдават между получените резултати в зависимост от опита на участниците и апарата, на който са получени образите. Екипите регистрират по-малък брой лезии на изследвания от машини, различни от тези, с които работят в ежедневната си практика. Програмите за сегментация са показали по-унифицирани резултати. [285]

Резултатите от нашето проучване показват, че навлизането на изкуствения интелект ще има най-осезаема полза за лекарите с по-малко години опит в областта на неврорентгенологията. По отношение на първоначалния анализ резултатите между софтуерно генерираните доклади и визуалния анализ показват сходни резултати (от 80% до 100% съответствие в различните лезионни локализации). За определянето на степените на атрофия се оказва решаващ фактор клиничния опит на изследващите. Рутинно използване на алгоритми за сегментация на образите може да доведе до значително спестяване на време за анализ на контролните изследвания. Сравняването на всяка една плака за промяна във форма, размери и сигнални характеристики е предпоставка за грешки и пропускане на реална динамика. Възможността за отчитане на дори минимална промени създава обширно поле за проучвания до колко те са клинично значими и дали биха могли да се използват като предиктори за протичане на заболяването.

5.5. Клинико-образна корелация

При 120 пациента разполагахме с клинична информация, събрана анамнестично, от предоставената медицинска документация и от техни епикризи, предоставени от отделението по неврология в УМБАЛ

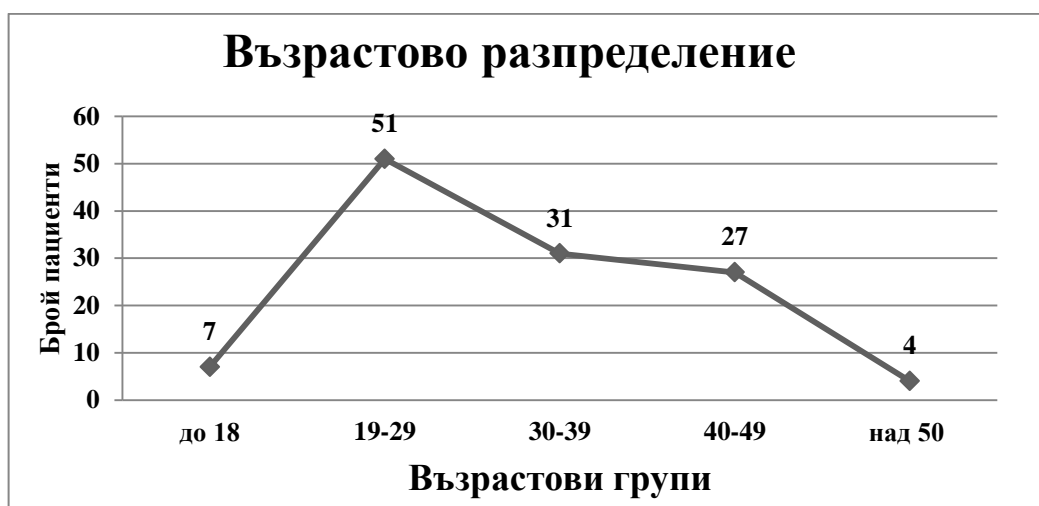
„Александровска“. Обобщени демографски и клинични характеристики на пациентите е представена на таблица 14.

Обща бройка (n)	120
Пол (жени/мъже)	80/40
Възраст	41.56 (SD=10.13)
Начална възраст	31.31 (SD=9.54)
Продължителност на заболяването (в години)	10.25 (SD=8.99)
EDSS	3.34 (SD=1.57)
Визуални симптоми (да/не)	73/47
Наличие на парези (да/не)	83/37
Церебеларен синдром (да/не)	93/27
Тазово-резервоарни симптоми (да/не)	46/74

Таблица 14 - Демографски и клинични характеристики на изследваните пациенти

5.5.1. Зависимост от възраст на начална изява

Средната начална възраст при пациентите е 31.31 години (SD=9.54). При 5.85% от пациентите първите симптоми са били под 18-годишна възраст, а при 3.33% над 50. Най-голям е процентът на пациенти в групата между 19 и 29-годишна възраст – 42.5%. Разпределението на пациентите е графично представено на фигура 37.



Фиг. 37 - Разпределение на пациентите по групи в зависимост от възрастта на началната изява на заболяването

След проведените редица статистически тестове не се откриха значими различия в началната възраст на изява при сравняване на пациентите по отношение на:

- Полова принадлежност
- Специфична локализация на лезиите
- Общ брой лезии
- Общомозъчна и локална атрофия
- Резултатите по EDSS скалата за оценка на физикалния статус
- Определени клинични симптоми

5.5.2. Зависимост от продължителност на заболяването

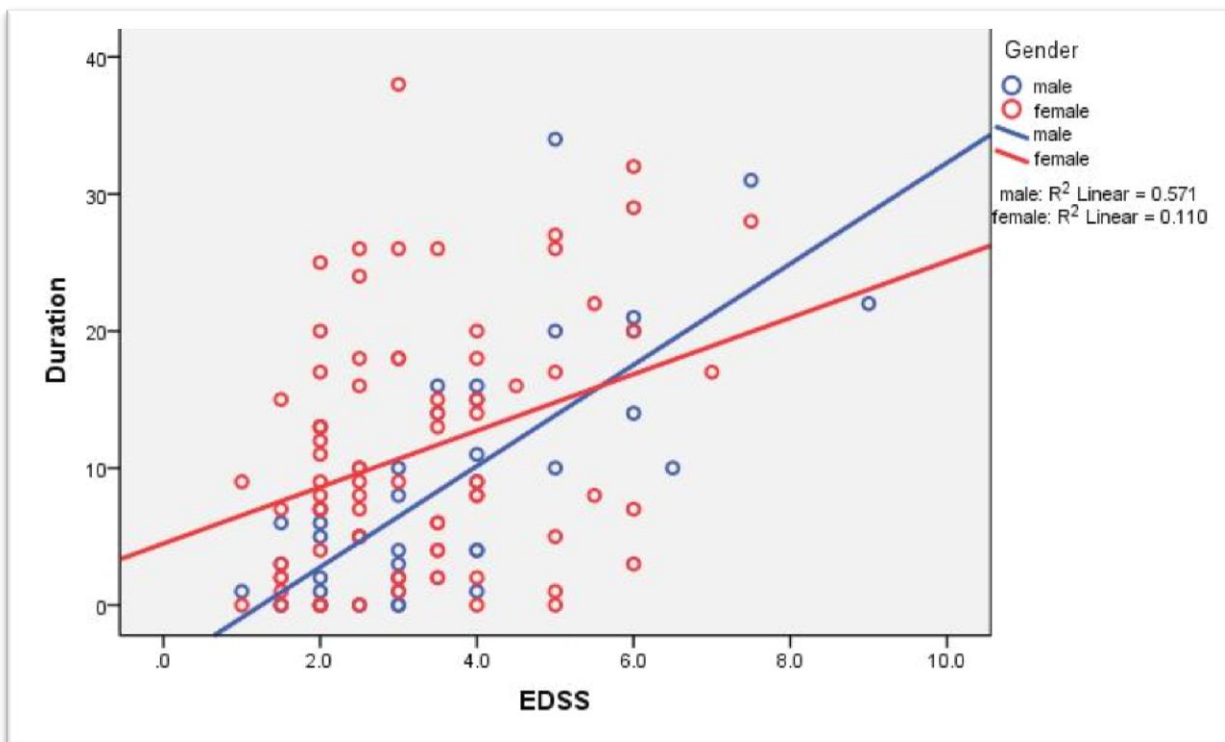
Не се откри статистически значима разлика в продължителността на заболяването при сравнение на пациентите, разделени в групи в зависимост от наличието на лезии с определена локализация.

При използването на корелационния коефициент на Пирсън по отношение на степента на атрофия и общия брой лезии сравнени с продължителността отново бе потвърдено наличието на идентична статистически значима положителна линейна корелация, $r=0.41$, $p<0.001$.

С помощта на корелационния коефициент на Пирсън беше измерена оценката на линейната връзка между стойностите на EDSS и продължителността на заболяването. Получените резултати показаха, че не са нарушени предпоставките за нормалност, линейност и хомогенност. Линейна корелация между двете променливи е положителна, $r=0.49$, $p<0.001$ като броят на изследваните лица е $N=120$. Големината на ефекта е близо до границата средна/по-голяма от типичната (Cohen,1988). С увеличаване на продължителността на заболяването, пациентите имат по-висока степен на инвалидизация, по-високи стойности на EDSS score.

След потвърждаването на линейна зависимост между степента на физикална увреда и продължителността на заболяването си поставихме за цел

да проверим дали има сигнификантна междуполова разлика. Резултатите показват много по-високи стойности на линейна корелация при мъжете ($R^2=0.571$) в сравнение с тези при жените ($R^2=0.110$). Последния тест е графично онагледен на фигура 38.



Фиг. 38 – Графично представяне на линейната корелация между продължителността на заболяването и стойностите на EDSS при мъже (синя линия) и жени (червена линия)

5.5.3. EDSS score

За обективизиране на физикалния статус на пациентите най-често се използва скалата за оценка на инвалидизацията - Expanded Disability Status Scale - EDSS. В нея се обръща внимание на физикалните нарушения, които включват затруднения в походката, слабост, тремор и нарушения в координацията, проблеми в говора (дизартрия) и преглъщането (дисфагия), неволеви движения на очите (нистагъм), изтръпване и промени в сетивността (хипестезия), възможности да се обслужва и зрителни нарушения. Крайният резултат може да

варира от 1 (без инвалидизация, с наличие на абнормни неврологични симптоми) до 10 (смърт вследствие на усложнения от МС). За целта на проучването разделихме пациентите в 3 категории в зависимост от стойностите на EDSS: леко протичане – до 2,5; средно – 3-5,5; тежко – над 6.

С помощта на корелационния коефициент на Пирсън беше измерена оценката на линейната връзка между стойностите на EDSS и общия брой лезии. Получените резултати показаха наличие на линейна корелация между двете променливи, $r=0.49$, $p<0.001$ като броят на изследваните лица е $N=120$. Големината на ефекта е на границата на средна/по-голяма от типичната (Cohen,1988). С увеличаване на продължителността на заболяването, пациентите имат по-голям брой лезии.

Допълнително бяха проведени редица корелационни анализи между степените на инвалидизация, измерени с EDSS score и наличието на лезии с определена локализация. Използван бе t-тест за независими извадки на Стюдънт за търсене на статистически значими разлики между средно-аритметичните стойности на двете генерални съвкупности (с наличие и липса на лезии със съответната локация). Големината на ефекта е изчислена в случаите, в които има теста има статистическа значимост ($p<0.05$). Резултатите от t-стойностите, степента на статистическа значимост (p) и големината на ефекта (d) са представени в таблица 15.

EDSS score спрямо наличие/липса на лезии със съответната локализация	t-value	p-value	d-value
Кортикални лезии	3.840	0.001	0.73
Субкортикални лезии	2.656	0.009	1.07
Корпус калозум	2.540	0.012	0.47
Инфратенториални лезии	2.403	0.018	0.52
Спинални лезии	0.920	0.359	

Таблица 15 – Резултатите от t-тестовете на Стюдънт (EDSS/различни локализации на лезиите)

Статистическият метод се основава на наличие на значими разлики между средноаритметичните стойности на EDSS във формираните групи по критерии наличие или липса на лезии със съответната локализация. В таблица 16 са представени броя пациенти в получените групи с техните средноаритметични стойности (Mean) и стандартното отклонение.

EDSS score	Наличие на лезии			Липса на лезии		
	N	Mean	SD	N	MD	SD
Кортикални лезии	37	4.122	1.722	83	2.988	1.381
Субкортикални лезии	110	3.450	1.584	10	2.100	0.810
Корпус калозум	69	3.645	1.595	51	2.922	1.468
Инфратенториални лезии	94	3.516	1.521	26	2.692	1.638
Спинални лезии	97	3.402	1.621	23	3.065	1.376

Таблица 16 – Резултати от тестовете на Стюдент *N=number (брой пациенти в групата), SD=Std. Deviation

Резултатите показват наличие на статистическо значимо различие с по-високи стойности на EDSS при пациенти, които имат лезии, локализирани кортикално, субкортикално, в корпус калозум и инфратенториално. Наличието на субкортикални лезии показва много по-голяма от типичната стойност на ефекта. Тези стойности са следвани от наличието на кортикални и инфратенториални лезии – голям ефект. Средна големина на ефекта се наблюдава при наличието на лезии в корпус калозум. Единствено при спиналното засягане не се наблюдават статистически значими разлики в зависимост от наличието или липса на лезии.

С помощта на корелационния коефициент на Пирсън беше измерена оценката на линейната връзка между стойностите на EDSS и степента на атрофия. Линейна корелация между двете променливи е положителна, $r=0.52$, $p<0.001$. Големината на ефекта е по-голяма от типичната (Cohen,1988). С увеличаване на продължителността на заболяването, пациентите имат по-висока степен на атрофия.

5.5.4. Корелация с клинични симптоми

При обработката на медицинската документация, за всеки пациент бе събрана следната информация:

- Наличие на зрителни симптоми – двойно виждане, замъгляване, намалено зрение (в момента на настоящата хоспитализация или при предходни такива)
- Наличие на парези – латентни или не
- Наличие на церебеларен синдром – атаксия, промяна в походката
- Наличие на тазово резервоарни нарушения

Бяха проведени редица t-тестове за независими извадки на Стюдънт с цел да се провери дали съществува статистически значима разлика между средните стойности на степента на общомозъчна атрофия и наличието или липсата на съответните симптоми. Големината на ефекта е изчислена в случаите, в които тестът има статистическа значимост ($p < 0.05$). Резултатите от t-стойностите, степента на статистическа значимост (p) и големината на ефекта (d) са представени в таблица 17.

Степен на атрофия / наличие и липса на съответния симптом	t-value	p-value	d-value
Зрителни симптоми	0.135	0.892	
Наличие на парези	2.191	0.030	0.44
Церебеларен синдром	4.788	<0.001	0.72
Тазово-резервоарни симптоми	3.537	0.001	0.68

Таблица 17 - Резултатите от t-тестовете на Стюдент (степен на атрофия/клинични симптоми)

Резултатите показват наличие на статистическо значимо различие с високи степени на атрофия при пациенти, които имат парези, церебеларен синдром и тазово-резервоарни нарушения. Статистически значимата разлика между формираните групи по отношение наличието на церебеларен синдром

показва много голяма стойност на ефекта, следван от групата на тазово-резервоарните нарушения и с малък ефект при наличието на парези. Не се откриха статистически значими различия в групите формирани в зависимост от наличието на зрителни симптоми.

Същата поредица от тестове бе проведена по отношение на общия брой лезии. Резултатите за обобщени в таблица 18.

Общ брой лезии / наличие и липса на съответния симптом	t-value	p-value	d-value
Зрителни симптоми	1.856	0.066	
Наличие на парези	2.741	0.007	0.52
Церебеларен синдром	4.354	<0.001	0.98
Тазово-резервоарни симптоми	3.490	0.001	0.65

Таблица 18 - Резултатите от t-тестовете на Стюдент (общ брой лезии/клинични симптоми)

Резултатите показват наличие на статистическо значимо различие в общия брой лезии между групите формирани по отношение наличие или липса на конкретен симптом. Статистически значимата разлика по отношение наличието на церебеларен синдром показва много голяма стойност на ефекта (с наличие на по-голям лезионен товар), следван от групата на тазово-резервоарните нарушения и с малък ефект при наличието на парези. Не се откриха статистически значими различия в групите формирани в зависимост от наличието на зрителни симптоми.

При сравняване на средната продължителност на заболяването с клиничните симптоми, получихме статистически значими връзки във всички комбинации. Всички симптоми се срещат по често при по-голяма продължителност на заболяването. Значителна е разликата в размер на ефекта при отделните вариант. Най-голям се наблюдава при наличието на церебеларен синдром (по-голям от типичния), следван от тазово-резервоарните, парезите и на последно място с минимален ефект са зрителните симптоми. Резултатите са представени в таблица 19.

Продължителност на заболяването / наличие и липса на съответния симптом	t-value	p-value	d-value
Зрителни симптоми	2.537	0.012	0.47
Наличие на парези	3.599	<0.001	0.76
Церебеларен синдром	4.429	<0.001	1.07
Тазово-резервоарни симптоми	5.080	<0.001	0.93

Таблица 19 - Резултатите от t-тестовете на Стюdent (продължителност на заболяването/клинични симптоми)

Със следващите тестове си поставихме за цел да проверим дали има статистически зависима корелация между някой от тези клинични белези и локализацията на лезиите. Използван бе тест на Ман-Уитни за всяка една комбинация от променливи – наличие/липса на симптом и наличие/липса на лезии. Големината на ефекта (r-value) е изчислена в случаите, в които тестът има статистическа значимост ($p < 0.05$).

Резултатите показват липса на статистически значима връзка между повечето тествани комбинации. Въпреки това всеки симптом показва наличие на връзка, дори с минимален ефект, с поне по една локализация. Разпределението по локализации е:

- Кортикални лезии – показват наличие на статистически значима връзка с нисък ефект по отношение на зрителните симптоми и церебеларния синдром
- При субкортикалните лезии открихме нискостепенна корелация с всички симптоми без зрителните - парези, церебеларния синдром и тазово-резервоарните нарушения
- Инфратенториалните лезии показаха връзка с нисък ефект с наличието на церебеларен синдром.
- Лезиите, локализирани в корпус калозум и в цервикалния миелон не показаха наличие на статистически значима връзка с нито един от изследваните от нас клинични симптоми.

Подробно резултатите от тестовете във всички възможни комбинации са представени в таблица 20.

Зрителни симптоми / наличие и липса на лезии със съответната локализация	Mann-Whithney U	p-value	r-value
Кортикални лезии	1386.0	0.027	0.20
Субкортикални лезии	1650.5	0.465	
Корпус калозум	1650.0	0.446	
Инфратенториални лезии	1546.5	0.203	
Спинални лезии	1655.0	0.633	
Наличие на парези	Mann-Whithney U	p-value	r-value
Кортикални лезии	1451.0	0.548	
Субкортикални лезии	1360.5	0.038	0.19
Корпус калозум	1339.0	0.192	
Инфратенториални лезии	1296.5	0.057	
Спинални лезии	1421.0	0.340	
Церебеларен синдром	Mann-Whithney U	p-value	r-value
Кортикални лезии	936.0	0.012	0.21
Субкортикални лезии	1090.5	0.031	0.20
Корпус калозум	1044.0	0.121	
Инфратенториални лезии	946.5	0.007	0.25
Спинални лезии	1146.0	0.313	
Тазово-резервоарни нарушения	Mann-Whithney U	p-value	r-value
Кортикални лезии	1626.0	0.449	
Субкортикални лезии	1554.5	0.039	0.20
Корпус калозум	1450.0	0.071	
Инфратенториални лезии	1522.5	0.104	
Спинални лезии	1536.0	0.111	

Таблица 20 - Резултатите от тестовете на Ман-Уитни за връзка между отделните клинични симптоми и различните локализации на лезиите

Обсъждане

Не бяха доказани значими корелации между началната възраст на пациентите при диагностициране и мозъчните МР промени. Въпреки докладваните в литературата данни за по-късно начало при мъжете, при изследваните от нас пациенти не открихме значима междуполова разлика. Потвърждава се тенденцията за начало под 40 годишна възраст - при 72.5% от нашите пациенти. [2]

По отношение на продължителността на заболяването не намерихме разлики в наличието или липсата на лезии с определена локализация. Проучвания на Absinta et al. за честотата на кортикални лезии при деца е пониска, което предполага, че кортекса се засяга вторично. [70] При липса на деца в изследваната от нас кохорта, сравняването на честота на кортикални лезии не показва сигнификантна връзка с продължителността на заболяването, с което да потвърди последната хипотеза.

Статистически значими връзки бяха открити между степента на атрофия и общия брой лезии и продължителността на заболяването. Проучвания сочат, че в периода продължителност на заболяването 15-20 години, половината пациенти не могат да ходят самостоятелно без използване на помощни средства. [286]

Получените от нас резултати потвърждават наличието на положителна линейна корелация между резултатите от EDSS скалата и обема на бялото и сиво мозъчно вещество описани от Sbardell et al. [153, 183] Резултатите докладвани от екипа на Popescu и сътр. по отношение големината на ефекта от положителната корелация на EDSS стойностите и степените на атрофия варират достигат между 0.34 до 0.74 в зависимост от формата на заболяването. Поради липсата на тази информация за нашата кохорта пациенти нашата стойност е сумарна за цялата група изследвани пациенти и е със стойност 0.52. [277]

В проучването на Vidal-Jordana et al. при проследяване на общомозъчните обеми за период от 15 години и сравняване с физикалния статус, докладва

значително по-изразени промени при мъжете. [287] При сравняване на линейната корелация между продължителността на заболяването и резултатите от EDSS при мъжете и жените от нашето проучване, получихме значително по-високи стойности при мъжете, потвърждавайки данните публикувани от екипа на Karen Robbons et al. през 2015 година. В тяхното проучване те проследяват прогреса на заболяването при 15 826 пациента. В групата на пристъпно-ремитентната форма мъжете показват годишно повишаване на средните стойности на EDSS с 0.133 единици при сравнение с жените – 0.112 единици. Също така при жените се наблюдава редуциран риск от преминаване във вторично-прогресивна форма на заболяването. В групата на първично прогресивната форма не се откриват подобни зависимости. [288]

От получените резултати по отношение на наличието на връзка между определени симптоми и по-високите степени на атрофия, общия брой лезии и продължителността на заболяването имаха идентични резултати. Най-големи стойности на ефекта получихме при церебеларния синдром, следвани от тазоворезервоарните нарушения и в минимални степени за наличието на парези. Наличието на визуални симптоми нямаше статистически значима връзка със степента на общомозъчна атрофия и общия брой лезии, а по отношение на продължителността на заболяването ефектът беше по-малък от типичния. Комбинирането на тези резултати води до заключението, че парезите, церебеларния синдром и тазово-резервоарните нарушения са симптоми, появяващи се по-късно в хода на заболяването, които се срещат при по-изразени МР промени в мозъка. За разлика от тях визуалните симптоми могат да се срещат и при минимални мозъчни изменения и липса на атрофични промени. Описаните резултати се потвърждават от факта, че визуалните симптоми често са първа и единствена клинична проява на заболяването, когато все още промените в мозъка са начални.

В мащабно проучване на екипът на Laura Gaetano et al., публикувано през 2020 са търсени конкретни връзки между локализацията на лезиите и физикалните нарушения при мултиплената склероза. За целта ретроспективно се

анализират образите на 2355 пациента, включени в проектите FREEDOMS и FREEDOMS II за терапевтична оценка на различни лекарства. При всеки участник са извършени магнитно-резонансни изследвания в началото и 2 години след началото на терапията. Екипът е разполагал и подробни данни за физикалното състояние на пациентите (подробен EDSS със стойностите от всяка категория). От МР изследванията е отчетена обема на лезиите в 11 различни анатомични области, които след това са сравнени с EDSS стойностите в 7 категории. Резултатите, които получават показват значително по-високи стойности на EDSS при пациентите с по-голям брой лезии, локализирани сублобарно (корпус калозум, бялото мозъчно вещество около базалните ганглии, перивентрикуларно и инсуларно) При отчитане на новопоявилите се или увеличаващи лезии на контролното изследване екипът сравнява промяната в EDSS категориите с обема на новите лезии. Сублобарните лезии показват висока връзка с развитието на пирамидна симптоматика. Новите лезии в задната част на церебеларните хемисфери се свързват с тазово-резервоарните нарушения. Визуалните симптоми са с по-голяма честота при пациентите с нови лезии в понса. Церебеларните симптоми показват връзка с новопоявили се лезии сублобарно, лимбично (гирус цингули, хипокампус и амигдала) и в мезенцефалона. [289] В хода на нашето проучване ние приложихме по опростена схема за оценка на връзка между наличие на лезии и наличие на определени симптоми. Съпоставка и потвърждаване на резултатите можем да намерим само по отношение на церебеларния синдром и инфратенториалните лезии, между които получаваме връзка от нашите данни.

В проучването от 2019 Dekker et al. търсят връзка между инфратенториалните и спиналните лезии с физикалните нарушения Те откриват инфратенториално засягане при 50.3% от пациентите си и промени по хода на гръбначния мозък в 71.9% (82.7% от които са имали засягане в цервикалния отдел). Екипът формира 4 групи от пациенти по отношение на тези данни (само спинални, само инфратенториални, спинални и инфратенториални, без лезии в двете зони на интерес). При първото изследване и сравняване на средните EDSS стойности в получените групи не се открива статистически значима разлика. При

контролните изследвания след 6 години се доказва тенденция към по-бързо влошаване на физикалния статус в групата, която има едновременно лезии с двете локализации. След още 5 години статистически по-високи стойности се откриват в групите с лезии на двете места и тази със спинални лезии. В заключение те определят спиналните лезии като по-значим далечен предиктор за влошаване физикалното състояние. [188] Нашите резултати съвпадат в техните от базисното изследване за липса на връзка в статуса при първоначалното изследване. Липсата на регулирани контролни изследвания при нашите пациенти не ни позволява да проверим докладваната от тях тенденция за наличието на спинални лезии като предиктор на по-бърз прогрес.

5.6. Корелации между когнитивен статус и магнитно-резонансни промени

За оценка на връзката между когнитивния статус и образните характеристики допълнителни тестове бяха проведени при 15 пациента. Депресията се оцени чрез въпросника Beck's Depression Inventory, а умората – посредством скалата Fatigue Severity Scale. Когнитивните промени бяха оценени, използвайки следните невропсихологични тестове:

- Mini-Mental State Examination (MMSE) – Това е глобална когнитивна скала за оценка на различни аспекти на когнитивните функции - ориентация, внимание, смятане, езикови нарушения. Максималният резултат е 30.
- Montreal Cognitive Assessment (MoCA) – Този тест е създаден като скринингов метод за откриване на дори леки когнитивни нарушения. Оценяват се различни когнитивни области: внимание и концентрация, езекутивни функции, език, визуални способности, смятане и ориентация.
- Free and Cued Selective Reminding Test (Buschke test)– Това е тест, създаден за оценка на възможността за запаметяване на нова информация и има широка употреба за откриване на дори много леки паметови нарушения.

- Brief Visuospatial Memory Test – Revised (BVMT-R) – Тест за заучаване на нова информация, епизодична зрително-пространствена памет — на изследваното лице се представя лист с шест фигури за 10 секунди, които той трябва да възпроизведе чрез рисуване по памет в рамките на три опита с повторно представяне на фигурите преди всеки опит; 25-30 минути след третия опит пациентът трябва да нарисова фигурите по памет;
- Isaacs Set Test (IST) – Това е тест за вербална флуентност, при който пациентът цели да изброи възможно най-много думи от дадена област за определено време.
- Stroop Colour Word Test (SCWT) в три части – в първата за време пациентът чете думи, означаващи цветове, във втората назовава за време изобразени цветове, а в третата назовава за време цвета на мастилото на напечатани думи, означаващи цвят, различен от непосредствено възприемания цвят (конфликтно подусловие);

Обобщените демографски и някои клинични данни за пациентите в групата са представени в таблица 21:

Брой	15
Пол (Ж/М)	11/4
Възраст	40.8 ± 9.2
Образование (в години)	12.9 ± 2.4
Продължителност на заболяването (в години)	9.8± 9.4
EDSS	2.5± 1.3
MMSE	27 ± 3.1
MoCA	23.7 ± 6.1
Beck's Depression Scale	10.9± 10.3
Fatigue Severity Scale	3±1.9

Таблица 21 – Характеристики и резултати от тестовете при изследваните пациенти; Данните са представени като средни стойности ± стандартни отклонения. EDSS – Expanded Disability Status Scale; MMSE – Mini-Mental State Examination; MOCA – Montreal Cognitive Assessment

За оценка на кортикално локализираните лезии бе използвана секвенцията DIR. В зависимост от броя лезии пациентите бяха в 4 групи - 0 (без кортикални лезии), 1 (3 и по-малко лезии), 2 (4-10 лезии), 4 (повече от 10 лезии). По отношение на атрофичните промени пациентите бяха класифицирани в 4 категории чрез визуална полуколичествена оценка за степента на – без атрофия, начална степен на атрофия, средна степен и напреднала атрофия. Откри се статистически значима линейна корелация между броя кортикални лезии и степените атрофия, $r_s = 0.512$, $p = 0.05$.

Бяха проведени поредицата от статистически тестове чрез използването на корелационен коефициент на Спирман за търсене на връзка между степените на атрофия и резултатите от невропсихологичните тестове. Резултатите са представени в обобщен вид със стойностите за статистическа значимост и големина на ефекта в таблица 22.

Тест/ Степен на атрофия	Статистическа значимост (p-value)	Големина на ефекта (r, Cohen, 1988)
SDMT	0.002	-0.62
Stroop 3	0.002	-0.63
TMT-A (секунди)	0.01	0.54
Buschke свободно припомняне	0.007	0.55
Buschke отсрочено свободно припомняне	0.005	-0.54
BVMT-R* - общо	0.001	-0.64
BVMT-R* - отсрочено	0.001	-0.73
Брой думи с буквата „к“	0.029	-0.47
Брой назовани животни	0.001	-0.64

Таблица 22 - Обобщени резултати от сравняването на степента на атрофия и някои невропсихологични тестове; SDMT – Symbol Digit Modalities Test; TMT – Trail Making Test; BVMT-R – Brief Visual Memory Test – Revised; GCA

Допълнителни корелационни тестове за търсене на връзка и определяне на корелационния коефициент между степените на атрофия и резултатите от

невропсихологични тестове. Сигнификантна линейна корелация бе открита само в част от проведените тестове.

Обобщените резултати са представени на таблица 23:

Тест/Общомозъчна атрофия	Средни стойности ± SD	Корелационен коэффициент
MMSE	27.27 ± 3.11	-0.6580*
MMSE памет	2.53 ± 0.83	-0.4408
MMSE внимание	4.4 ± 0.91	-0.3556
MoCA	23.67 ± 6.08	-0.5929*
MoCA зрително- пространствени функции	3.53 ± 1.6	-0.5567*
MoCA внимание	5.2 ± 1.01	-0.2982
Buschke свободно припомняне	18.93 ± 8.02	-0.3659
Buschke общо припомняне	31.8 ± 6.96	-0.4496
Buschke интрузии	15.47 ± 12.43	0.3021
Buschke разпознаване	15.2 ± 1.42	-0.2932
Buschke отсрочено свободно припомняне	8.8 ± 4.13	-0.3701
Buschke отсрочено общо припомняне	13.33 ± 3.5	-0.7279*
Buschke интрузии при отсрочено припомняне	2.33 ± 4.91	0.6548*
BVMT-R общо	14.13 ± 9.07	-0.4441
BVMT-R отсрочено	6.27± 3.6	-0.4718
IST	30.87 ± 7.3	-0.3906
SCWT 1	74.2± 23.48	-0.4699
SCWT 2	59.4± 14.73	-0.3574
SCWT грешки	1.13± 1.3	0.3825

Таблица 23 - Корелации между тежестта на мозъчна атрофия и някои невропсихологични тестове, Със звезда (*) и са представени корелационните коефициенти със статистическа значимост $p < 0.05$.

Резултатите показаха статистически значима корелация между степените на мозъчна атрофия и част от тестовете за общо когнитивно функциониране (MMSE, MoCA, включително подskalата за зрително-пространствени функции) и част от селективни тестове за съответните когнитивни сфери – FCSRT (тест на Buschke) отсрочено общо припомняне и брой на интрузии при отсрочено припомняне. Корелацията достигна нива, близки до статистическата значимост, за подskalите на MMSE за памет и внимание, подskalата на MoCA за внимание, свободно и общо припомняне при първи опит в теста на Buschke, общият брой интрузии, както и общ и отсрочен резултат при BVMT-R, Isaac's Set Test и теста на Струп, включително броя грешки.

Обсъждане

Механизмите, които водят до развитите на когнитивни нарушения при пациентите с мултиплена склероза все още не са напълно изяснени. След потвърждаването на засягането на сивото мозъчно вещество и откриването на начини за визуализация на лезиите *in vivo* започват множество проучвания насочени в определяне на клиничната им стойност. Магнитно-резонансните параметри, с които се търси възможна причинно-следствена връзка, обясняваща когнитивните дисфункции са специфичната локализации на лезиите и атрофията – общомозъчна, корова, локална. Проучване на Deloire et al. установява наличие на сигнификантно значима връзка между общомозъчния обем и лезионния товар и тестовете за памет и скорост на обработка на информацията. Тяхната теория за развитието на когнитивните нарушения е базирана на нарушените невронални мрежи „disconnection syndrome“. [290]

Проучване на Steven van de Paver et al. докладва наличие много силно изразен корелация между броя кортикални лезии и скоростта на развитие на общомозъчна атрофия. Допълнително те откриват връзка между конкретни локализации на кортикалните лезии и някои невропсихологични тестове. Техните резултати показват по-ниски резултати на тестовете за екзекутивни функции, памет, TWT, PASAT и 9HPT при пациенти с промени в гирус постцентралис (наличие на кортикални лезии и локална атрофия). [179] Данните, докладвани от

Kincses et al. показват наличие на връзка между намалената вербална флуентност и промени в леви фронтален и париетален лоб. Забавена селективна памет свързват с промени двустранно фронтално и темпорално. Те не успяват да докажат сигнификантна корелация между нито една конкретна локализация и представяне на определен тест. [226] Nelson et al. описват липса на значима връзка между когнитивните нарушения и броя на лезиите, ограничени в кората, но откриват такава за големите лезии, които се простират до съседното бяло вещество (обширни юстакортикални лезии). [204] Fillipi et al. откриват силна връзка между броя на кортикалните лезии и наличието на когнитивни нарушения.

При лонгитудинално проучване Eijlers et al. докладват за когнитивен спад при 21% от пациентите с пристъпно-ремитентна форма, 53% при първично-прогресивната форма и при 55% от пациентите с вторично-прогресивна за периода от 5 години. Магнитно резонансните характеристики, с които те намират сигнификантна връзка са развитите на мезиална темпорална атрофия, намален обем на таламуса и лезии в горния лонгитудинален фасцикулум. [227]

Все още преобладават противоречивите данни за наличието на сигнификантни връзки между конкретни образни характеристики на заболяването и когнитивните нарушения при пациентите. Повечето докладвани проучвания са проведени с ограничен брой пациенти, при които са проведени едновременно разширения панел невропсихологични тестове и насочено локализиране на отделните лезии (рядко изследваните кохорти са с над 50 пациента). В нашето проучване не открихме наличие на статистически значима връзка между броя кортикални лезии и резултатите от конкретен невропсихологичен тест. С увеличаване на техния брой се отчитат и по-високи степени на мозъчна атрофия. Този показател показва най-силно изразена корелация с нарушения при когнитивни области, които са по-типични за невродегенеративните заболявания – общо когнитивно функциониране, селективно увреждане на паметта.

Нашето проучване показва, че резултатите от визуалните системи за оценка на мозъчната атрофия на магнитен резонанс корелират с тестовете за когнитивни

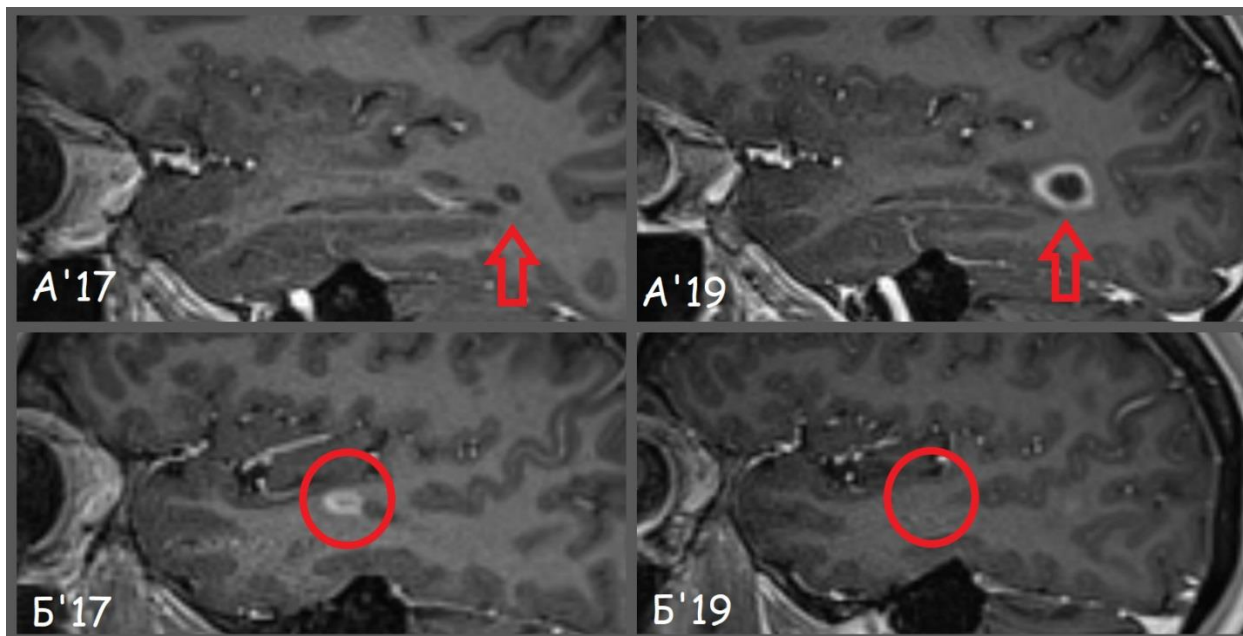
нарушения и могат да бъдат използвани като прогностични критерии за определяне на цялостната когнитивна функция.

5.7. Анализ на пациентите в повече от едно изследване

В световната литература няма единна информация за препоръчителния период от време между отделните сканирания. При първоначалното поставяне на диагнозата и инициране на лечение са желателни образни изследвания през по-кратък период с цел проверка на терапевтичния отговор (3-6 месеца). Друг критерий, който се използва като причина за провеждане на изследване е наличието на клиничен пристъп – нова неврологична симптоматика или обостряне на съществуваща. В тези случаи е препоръчително изключването на друга патология, която може да бъде причина за промяната в общото състояние, например исхемичен инцидент, успоредно развиващ се нео-процес и други. При пациенти с добър терапевтичен контрол и липса на епизоди на клинично обостряне се докладва среден период между изследванията между 2 и 5 години в зависимост от препоръките на националните неврологични дружества за съответната страна и структурата на здравната система.

5.7.1. Изследвания, проведени в нашата клиника

За разглеждания от нас период от 3 години и половина през нашата клиника при 34 от пациентите бяха извършени повече от едно изследване с цел проследяване активността на заболяването – при 25 от тях разполагаме с по две изследвания, при 8 - по три и една пациентка с пет. Средния период между отделните изследвания е 475 дни (SD=262) или 15.8 месеца (SD=8.7). Общият брой изследвания в тази група е 79, от които при 23 е използвана контрастна материя. Динамика бе установена при 16/34 пациента. Активност бе открита при 11 изследвания на 9 пациента. При две пациентки активност бе открита както на първото, така и на второто изследване. Зоните на нарушена кръвно-мозъчна бариера бяха с различна локализация, т.е. не можем да коментираме продължителност на усилването в конкретните случаи. На фигура 39 са представени образите на една от двете пациентки.



Фиг. 39 – T1 постконтрастни образни в сагитална равнина на 26-годишна пациентка през интервал от 2 години. На изображения А се вижда активация на съществуваща през 2017 година перивентрикуларна лезия (червени стрелки), която се представя със значително увеличени размери и периферно усилване през 2019 година; На изображения Б се визуализира субкортикална лезия темпорално, която е активно усилваща през 2017 година и е претърпяла ремиелинизация до изследването през 2019 година, където не се открива (червен кръг).

Изследванията бяха проведени с един и същи протокол без значение дали пациентите са за първа или поредна визита при нас. Това дава възможност за получаване на идентични образи и по-точна оценка при направата на сравнение. Част от пациентите предоставиха МР, проведени в други лечебни заведения за сравнение. В някои случаи липсата на определени секвенции или равнини значително затрудни детайлния анализ. Наличието на триизмерни секвенции, включени в нашия протокол даде възможност за създаване на реконструкции, осигуряващи максимална точност.

При анализа на тази група пациенти не сме търсили статистически значими връзки между наличието на динамика и определени образни критерии/симптоми, заради голямата разнородност на кохортата. Подобни заключения биха могли да се направят при наличие на хармонизирани данни и практика за проследяване на пациентите на определен период от време. Изследванията, с които разполагаме са през различен период от време и без достатъчно клинична информация за терапията и наличието/липсата на пристъпи между отделните сканирания.

Магнитно-резонансните изследвания имат ключово значение за проследяване на терапевтичните резултати при пациентите. През последните години бяха доказани невропластичните възможности на мозъка и съответно възможността за частично възстановяване на увредените структури. Потвърдено е наличието на неврогенеза при възрастните в областта на гирус дентатус (част от хипокампуса) и при възрастни. Това поставя въпроси дали с правилната терапия и рехабилитация е възможен по-добър клиничен резултат и подобряване на качеството на живот на болните.

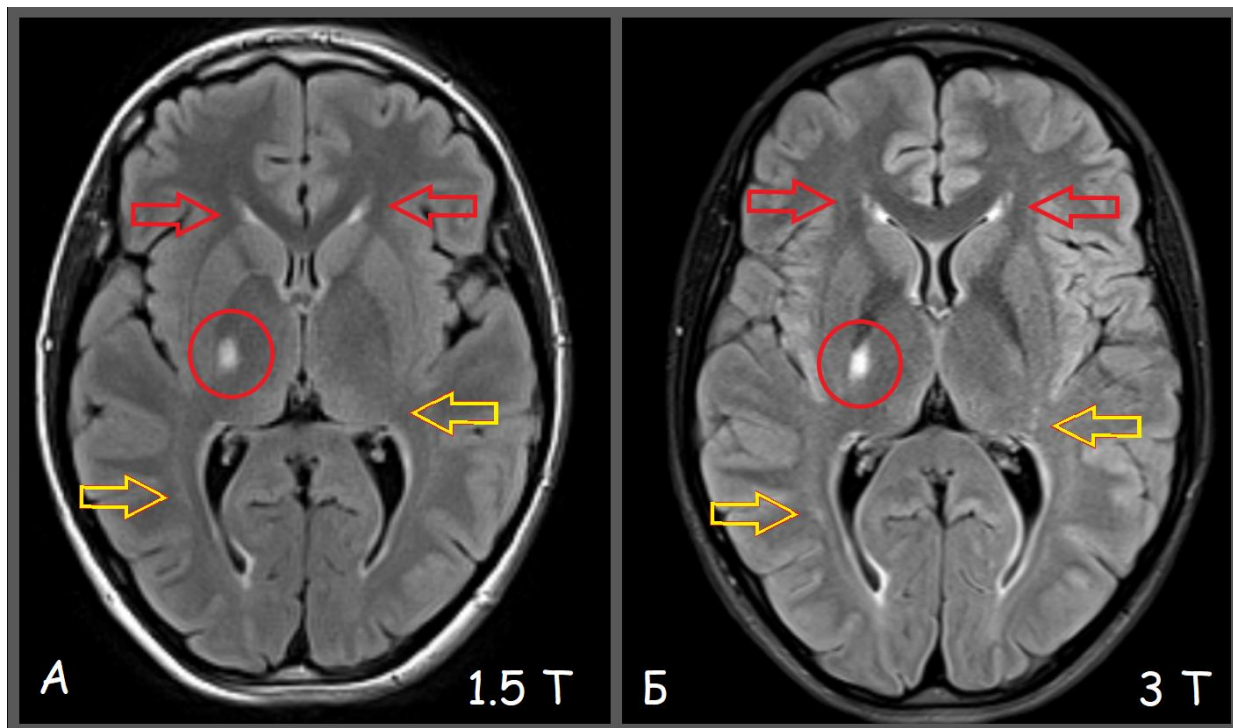
Повече от половината от пациентите в проучването ни с повече от едно изследване бяха включени с групата на допълнително анализирани с помощта на изкуствен интелект образи. Отчитането дори на минимални промени между контролните изследвания може да се окаже важен маркер за продължаване или промяна на настоящата терапия. За целта е необходимо отделните изследвания да бъдат със сходно качество, което потвърждава необходимостта от стандартизиране на използваните протоколи.

5.7.2. Изследвания, проведени на апарати с по-ниска сила на магнитното поле

При 15 пациента разполагахме със стари изследвания, проведени в други лечебни заведения на апарати с по-ниска сила на магнитното поле. Средният период между сканиранията е 868 дни (SD=735). Най-голямата разлика беше 2262 дни (или 6 години и 3 месеца). Най-краткият период беше 8 дни. От анализирани изследвания 10 са проведени на апарати с големина на полето 1.5 Тесла, 1 на 0.5 Тесла и за 4 не разполагахме с информация. При 4/15 пациента изследванията са проведени в рамките на 1 месец. Заради сравнително малката разлика приемаме, че за този период не е имало промени в мозъчните структури. Откриването на евентуални разлики при тези пациенти би се дължало на различното качество на получените образи, а не на реална динамика.

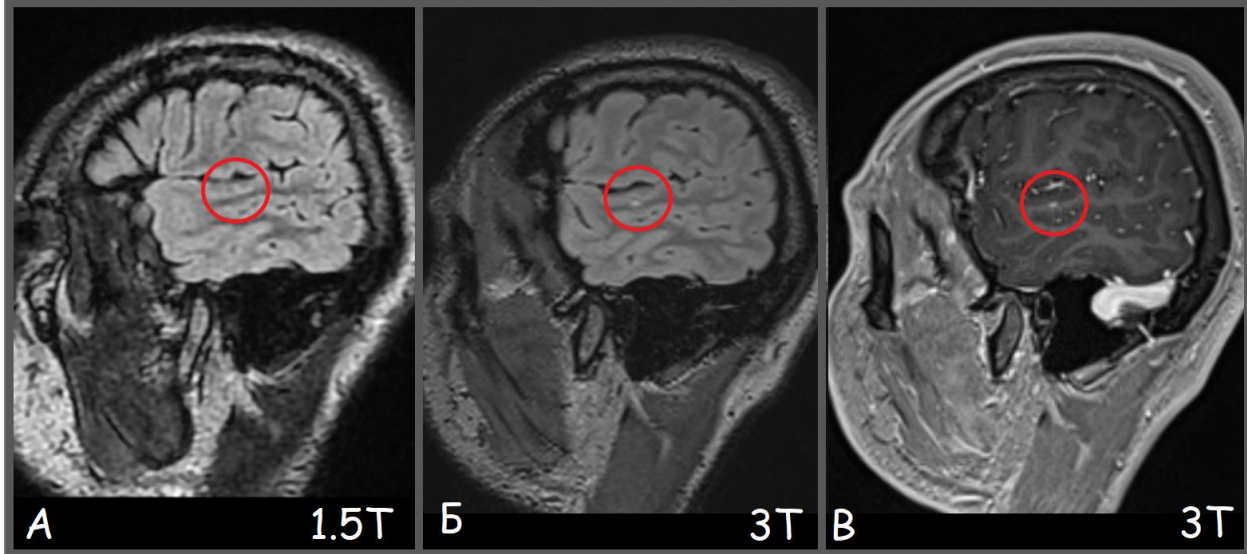
На фигура 40 са представени образите на 24-годишна пациентка. Изследванията за проведени на апарати 1.5 и 3 Тесла през 8 дни. Лезията,

локализирана в задното краче на дясната капсула интерна е много по-добре отграничена на изследването с по-висока сила на магнитното поле. Част от перивентрикуларни лезии също се представят е по-резки граници.



Фиг. 40 - Аксиални FLAIR образни на 24-годишна пациентка с 8 дни разлика - (А) на апарат 1.5 Тесла, (Б) - апарат 3 Тесла; лезията, маркирана в червен кръг е ясно видими на двете изследвания, но с по-резки граници и по-висок интензитет на 3Т МР, Лезиите, локализирани двустранно перивентрикуларно на фронталните рогчета (червени стрелки) са стенодипирни на вендрулната стена на 1.5Т, а на 3Те се визуализира зона на запазен паренхим; Лезиите, маркирани с жълти стрелки са практически неразличими на 1.5 Тесла, за разлика от образите, получени на 3Т апарат.

На фигура 41 са представени образите на друг наш пациент, които са проведени през период от 33 дни. На първоначалното изследване, проведено на 1.5Т апарат, не се открива демонстрираната субкортикална лезия в ляво темпорално. На изследването проведено при нас месец по-късно лезията е ясно видима на FLAIR и показва усилване на интензитета си на постконтрастните серии, демонстриращо нейната активност. Не е възможно да се определи дали липсата на визуализация на лезията на първото изследване се дължи на различното качество на образа или въпросната лезия се е появила в периода между двете сканирания.



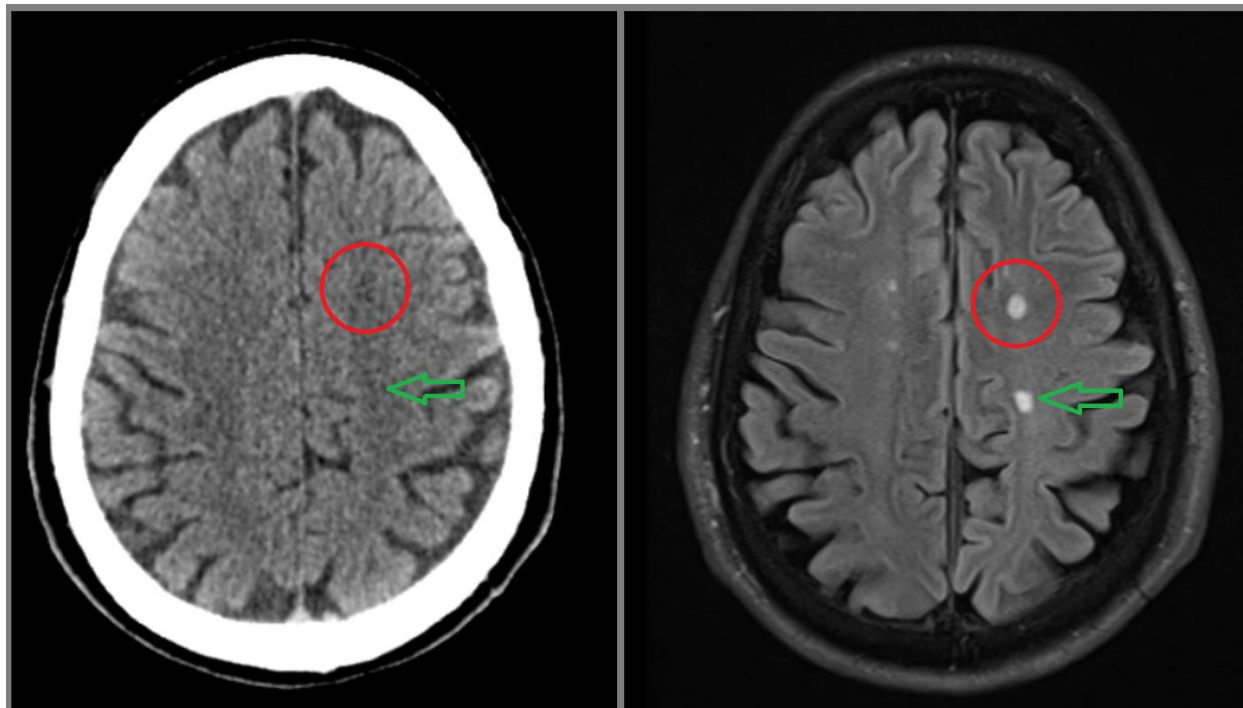
Фиг. 41 – Сагитални образи на 25-годишен пациент, А – FLAIR, сила на магнитното поле 1.5 Тесла, Б (FLAIR) и В (T1 след поставяне на контрастна материя), получени на апарат 3 Тесла, 33 дни след първото изследване; субкортикалната лезия в горен темпорален лоб (червен кръг) се представя като хиперинтенсна на FLAIR и T1, заради нарушената кръвно-мозъчна бариера.

Откриването на нова лезия на настоящия магнитен резонанс може да се дължи на реална динамика на заболяването или на фактори дължащи се на разликата в проведените изследвания. Възможните причина са наличие на различни секвенции, в различни равнини, с различна дебелина на среза или ограничаване само в изследване на главния мозък (без да е включен цервикалния миелон). В тези случаи оценката за наличие на динамика може да бъде силно затруднена. Наличието на стандартизиран протокол при изследването на пациенти с мултиплена склероза значително би улеснило бъдещата оценка за наличие на динамика при отделните пациенти.

5.7.3. Компютър-томографски изследвания

При пет от проследяваните от нас пациенти с потвърдена диагноза мултиплена склероза за периода от 3 години и половина бе извършена и компютърна томография. Тя не е метод на избор за оценка на мозъчните промени при пациенти с мултиплена склероза. Пациентите, с чиито изследвания разполагаме са били изследвани с различна насоченост – след травма, за изключване на исхемия или кръвоизлив. Наличието на кореспондиращи магнитно-резонансни изследвания през сравнително кратък период от време ни даде

възможността да проверим дали част от лезиите са видими на скенер. При 2ма от пациентите се откриха дискретни хиподенсни промени, кореспондиращи на лезии на демиелинизация като не открихме връзка между големината и локализацията на малкото видими на скенер лезии. На фигура 42 е даден пример за лезии с идентични МР характеристики, една от които се визуализира на КТ, за разлика от другата.



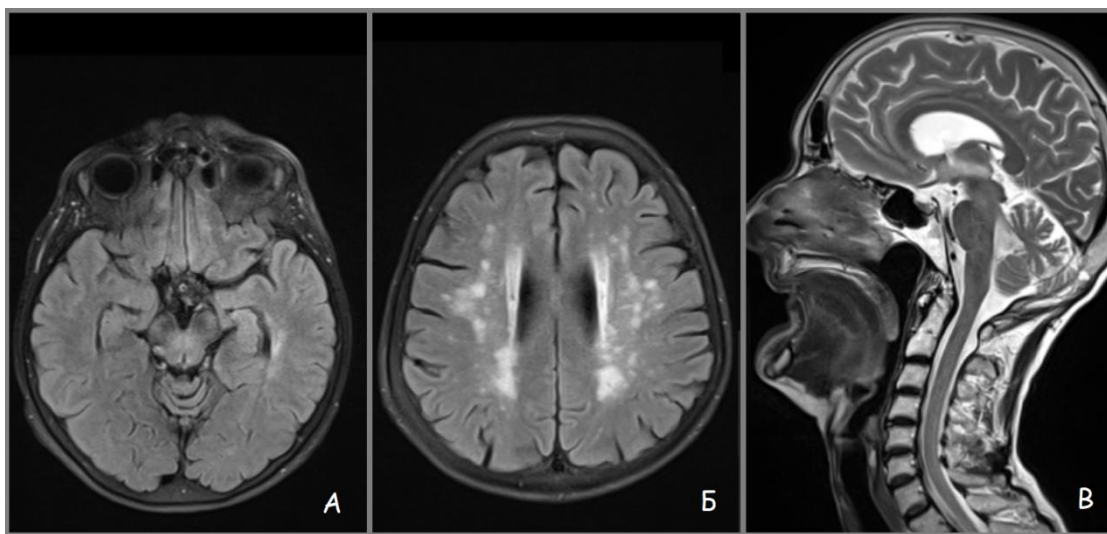
Фиг. 42 –Аксиални срезове на КТ и МР (FLAIR) на 49-годишен пациент, направени в рамките на един месец – възможно е визуализирането на отделни плаки като хиподенсни зони на КТ (червен кръг), но повечето лезии остават неразличими на КТ (зелена стрелка)

5.8. Нашият опит в диференциално-диагностичен план

Съществуват редица МР белези, т.н. „червени знамена“, които се смятат за насочващи към търсене на алтернативна диагноза, различна от мултипла склероза. Към тях са включени – липса на Т1 хипоинтенсни зони, кореспондиращи на Т2 лезиите, наличие на рестрикция на дифузията, едновременно постконтрастно усилване на всички лезии, персистиране на усилване повече от 3 месеца, белези на кръвоизливи или оток, менингелано усилване или симетрично

засягане на двете мозъчни хемисфери. За правилното достигане до диагнозата е необходимо разпознаването на типичните сигнални характеристики на плаките на демиелинизация. [236, 237, 240] Ще представим примери от нашата практика на заболявания, в чийто диференциално диагностичен план присъства мултиплената склероза:

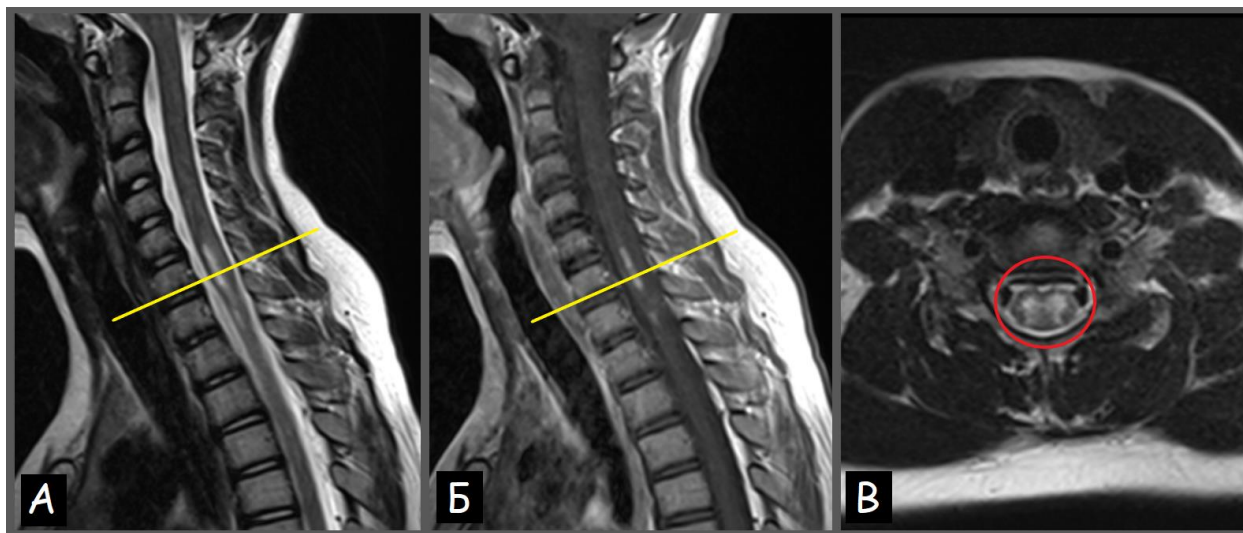
- Пациентка е 64-годишна жена с паметови нарушения. Визуализират се множество хиперинтенсни T2/FLAIR/PD лезии, локализирани предимно перивентрикуларно, субкортикално и в дълбокото бяло мозъчно вещество. Липсва типичната за мултиплената склероза овална форма на лезиите с ориентация на дългата ос перпендикулярно на вентрикулната стена. При прилагане на контрастна материя лезиите не показват нарушаване на кръвно-мозъчната бариера. Наблюдава се относителното съхранение на отделни зони – гръбначен мозък, малкомозъчните хемисфери, темпоралните лобове, корпус калозум и юкстакортикално бяло мозъчно вещество (фиг.43). Честотата на болестта на малките мозъчни съдове се увеличава при пациенти над 50. Възрастта на пациентите трябва да е първия насочващ фактор за отдиференцирането и от МС. Зоните на микроинсулти, които са субстрат на образните промени обикновено ангажират бялото мозъчно вещество перивентрикуларно и субкортикално.



Фиг. 43 - 64-годишна жена; А/Б - FLAIR, аксиална равнина; В - T2, сагитална – множество малки, на места конфлуирани хиперинтенсни FLAIR лезии двустранно перивентрикуларно, в дълбокото бяло мозъчно вещество и субкортикално (Б), съхранени темпорални лобове (А) и миелон (В).

- Пациентка е 10-годишно момиче с начало на симптомите след тежка тренировка. Първоначалната изява е била болка в гърба и гърдите, преходна ретенция на урина и развитие на крадрипареза в рамките на 10 часа. Постепенно възстановяване с рамките на следващите 10 дни без пълно изчезване на симптомите. От ЕМГ са налице данни за преднокоренчева увреда С6, С8 вдясно. При проведения магнитен резонанс на глава и шия с контрастно усилване не се откриха патологични промени церебрално.

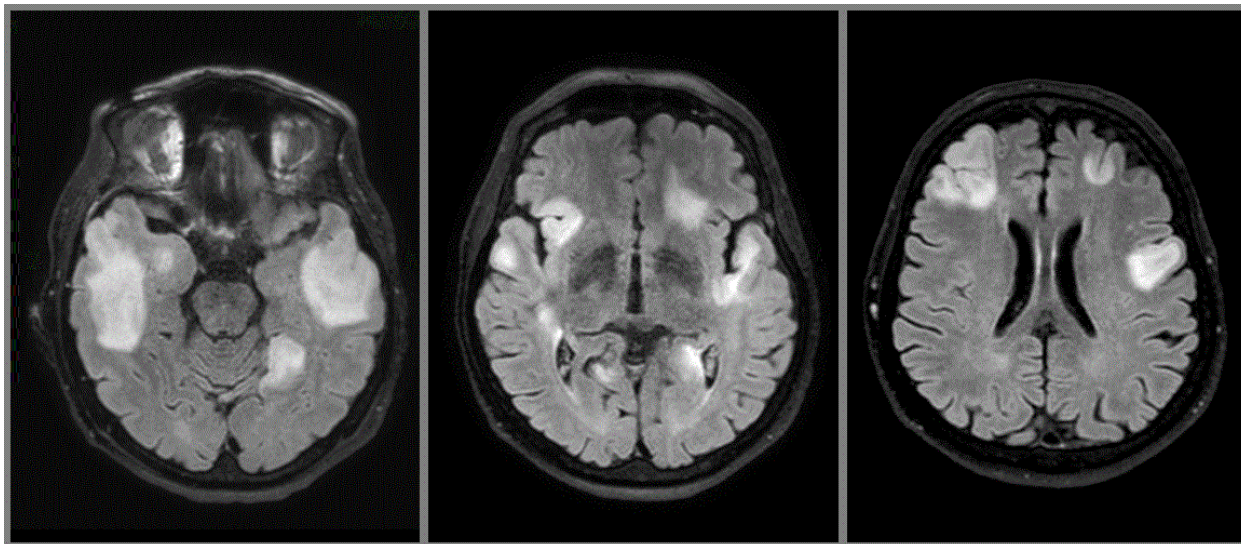
При проведения магнитен резонанс с контрастно усилване, на нативните серии в миелона се визуализират Т2 хиперинтенсни промени от нивото на С5 до Th1 с увеличаване на напречния размер на миелона в засегнатия сегмент като израз на оток. На аксиалните Т2 образи измененията се представят локализирани в двете половини на миелона, ангажиращи цялото сиво мозъчно вещество. На постконтрастните серии се визуализира петнисто повишаване на интензитета. След обсъждане на клиничната картина и магнитно-резонансните находки се прие диагнозата трансверзален миелит. (Фиг. 44)



Фиг. 44 – А – сагитален Т2 образ, Б – сагитален Т1 – след апликация на контрастна материя, В – кореспондиращ аксиален Т2 образ на ниво С6-С7 – Описаните промени отговарят на образните критерии за трансверзален миелит, хиперинтенсните промени ангажират сегмент над дължината на телата на 3 прешлена, съпроводен с отток и засягане предимно на сивото мозъчно вещество (червен кръг)

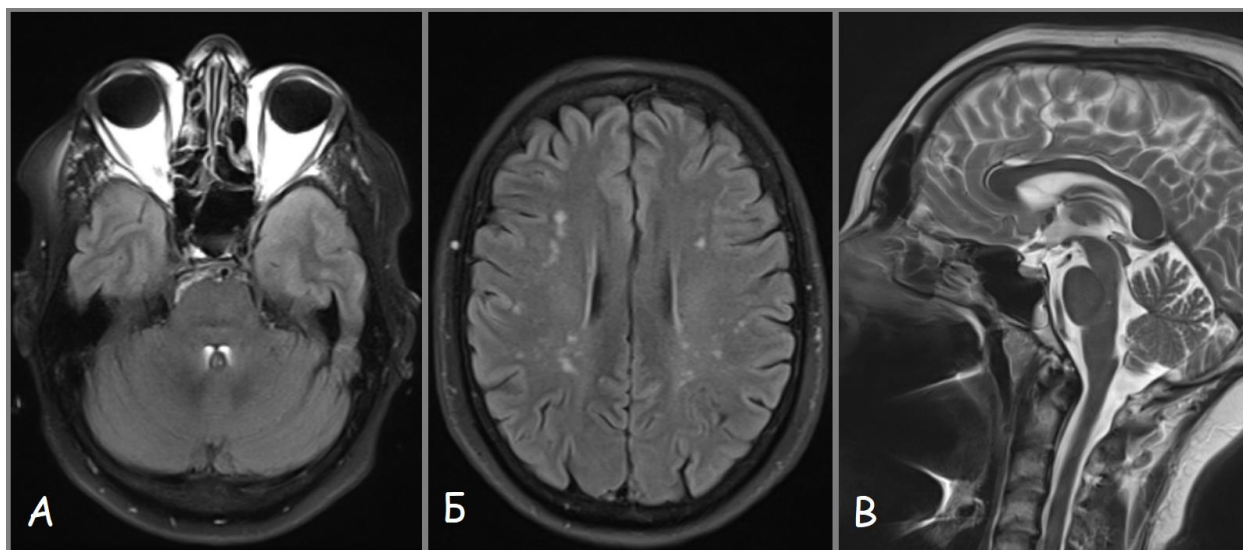
- Пациентът е 75-годишен мъж с преходни промени в поведението, паметови нарушения, дизартрия при съхранено разбиране на чужда реч, тазово-резервоарна инконтиненция. В миналото близки съобщават огнищни моторни пристъпи в лява лицева половина.

На проведеното магнитно-резонансно изследване се визуализират обширни, множествени, сравнително симетрично локализирани двустранно супратенториално хиперинтензни T2/FLAIR и хипоинтенсни T1 лезии. Представя се ангажирано дълбокото бяло мозъчно вещество и предимно субкортикално (включително и юстакортикално) фронтално и фронтобазално, темпорално и окципитално. Надлежащия кортекс над описаните промени е оточен с релативно съхранен сигнална интензитет. Не се визуализират промени в корпус калозум. На постконтрастните серии описаните лезии в бялата мозъчна субстанция не променят сигналната си характеристика . Няма данни за инфратенториални промени. След мултидисциплинарно обсъждане се стигна до решението, че се касае за пациент с CADASIL (cerebral autosomal-dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy). (Фиг. 45)



Фиг. 45 - 75-годишен мъж; FLAIR, аксиални срезове, обширни сравнително симетрични хиперинтенсни промени с преобладаващо засягане на темпорални и фронтални лобове

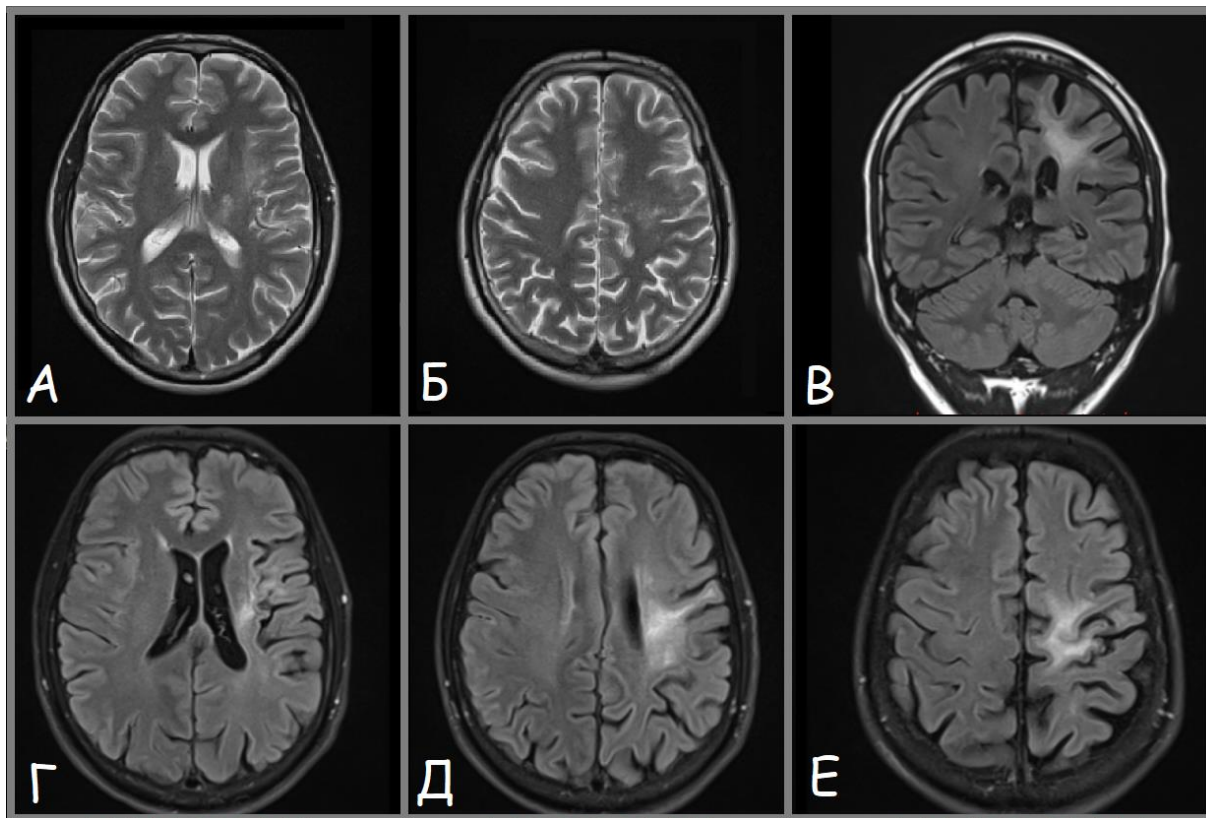
- Касае се за 55-годишна пациентка с оплаквания от световъртеж, залитане, главоболие, изтръпване на двете ръце и изпускане на вещи. От половин година съобщава за изтръпване на стъпалата и паметови нарушения. При първоначално изследване 4 години преди настоящата хоспитализация са изказани съмнения за МС без покриване на образните критерии за потвърждаване на диагнозата. Година по-късно пациентката е била диагностицирана със системен лупус еритематодес. На настоящото изследване се визуализират множество малки хиперинтенсни T2/FLAIR хиперинтенсни зони, локализирани двустранно субкортикално и в дълбокото бяло мозъчно вещество. Няма данни за засягане на корпус калозум. Няма данни за промени със същите характеристики инфратенториално и по хода на цервикалния миелон. На постконтрастните серии няма зони на нарушена кръвно-мозъчна бариера. (Фиг. 46)



Фиг. 46 – Аксиални образи на FLAIR – без патологични промени инфратенториално (А), множество малки хиперинтенсни лезии двустранно субкортикално и в дълбокото цяло мозъчно вещество (Б); сагитален образ на T2 (В) – няма данни за промени по хода на цервикалния миелон, корпус калозум се представя със запазена дебелина и без промени в сигналния му интензитет.

- Пациентът е 40-годишен мъж с потвърдена диагноза СПИН на перорално антивирусно лечение от 2 години. Една година след началото на терапията развива десностранна централна хемипареза и сетивен синдром. След направен магнитен резонанс и прикриване от негова страна за съпътстващото заболяване, е поставена диагноза мултиплена склероза. При настоящата си хоспитализация

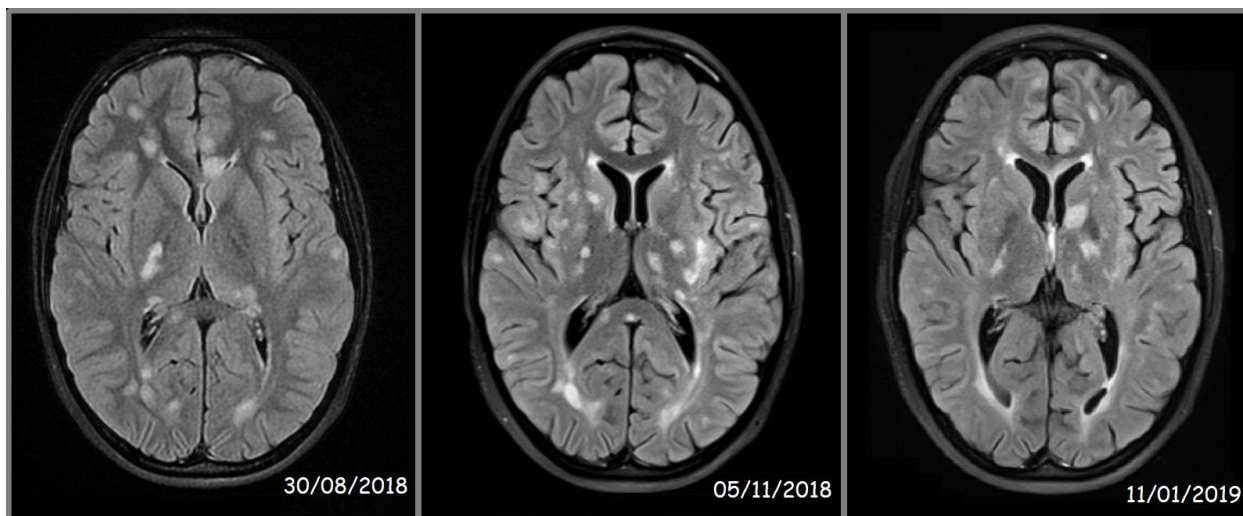
оплакванията са за генерализирани клонично-тонични гърчове. Подобрене на симптомите след противоедемна и антиконвулсивна терапия. На първото магнитно-резонансно изследване, проведено в друго лечебно заведение при първоначалните неврологични прояви на пациента, се визуализират промени в ляво супратенториално. Те включват умерено хиперинтенсни T2/FLAIR зони, ангажиращи гирус прецентралис, моторните пътища до нивото на задното краче на капсула интерна, дорзалната част на лентикуларното ядро и таламуса. При контролния магнитен резонанс, проведен при нас година и половина по-късно, описаната зона се представя с по-ясни граници, конфлуиране на промените от предходното изследване. (фиг. 47) След обсъждане на клиничните симптоми, магнитно-резонансите находки и лабораторните показатели се прие диагнозата прогресираща мултифокална левкоенцефалопатия.



Фиг. 47 –(А-Б) – T2, аксиални срезове от първо МР изследване, 01/2019, умерено хиперинтенсни промени без ясни граници със съответната локализация; (В-Е) – Контролно изследване, 05/2020, FLAIR в коронарна (В) и аксиална равнина (Г-Е), наблюдава се конфлуиране и разширяване на първоначалните промени, ангажиращи бялото мозъчно вещество с развитие на локална атрофия.

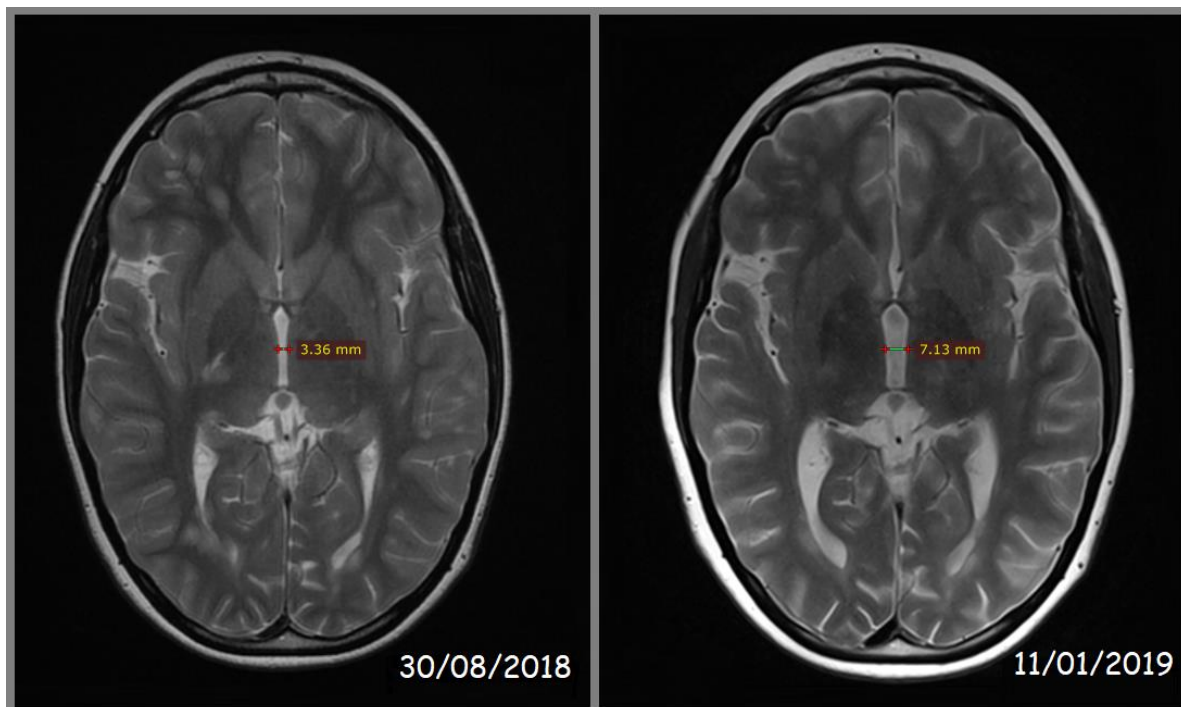
- Пациентът е 12-годишно момче с парестезия на десния крак и положителни патологични рефлексни двустранно, проявили се два дни след респираторна инфекция. Налице са ЕЕГ данни за енцефалитни промени. Приема се инфекциозна генеза и след антибиотична и кортикостероидна терапия симптомите претърпяват почти пълно обратно развитие. По време на тази първа хоспитализация се прави магнитно-резонансно изследване (30/08/2018), на което се откриват множество T2/FLAIR хиперинтенсни промени двустранно перивентрикуларно, в дълбокото бяло мозъчно вещество и субкортикално. Визуализират се лезии в корпус калозум и в дясното дорзално краче на капсула интерна.

Месец по късно, отново след респираторна инфекция, започват оплаквания от неволеви хиперкинетични движения на горни крайници, патологични рефлексни, липса на коремни рефлексни, съчетани с епизоди на сънливост и обърканост. При втория магнитен резонанс се наблюдава динамика в образа с наличие на нови зони на промени и възстановяване на част от засегнатите от предходното изследване. След поставяне на контраст не се наблюдават зони на нарушена кръвно-мозъчна бариера. (Фиг. 48)



Фиг. 48 – Три контролни магнитни резонанса, 12 годишно момче с доказана анти-MOG енцефеломиопатия, FLAIR, аксиална равнина, показателни за динамиката на хиперинтенсните промени в рамките на по-малко от половин година.

Първоначални диференциални диагнози при детето са били за ADEM или отключване на детска форма на мултиплена склероза. Поради нетипични и за двете заболявания ход и динамика, при детето са изследвани антителата срещу миелин олигодендроцитен протеин (MOG-ab), които дават положителен резултат. При тези пациенти се наблюдава динамична промяна в образа с висока степен на ремиелинизация и повторно обширно засягане при следващ пристъп. Също така е характерно по-бързо развитие на общомозъчна атрофия. (Фиг. 49)



Фиг. 49 - Увеличаване на напречния диаметър на 3ти вентрикул при същия пациент като израз на развиващата се атрофия в рамките на 4 месеца и половина. (T2, аксиална равнина)

6. Заключение

Сравнително младия контингент пациенти с мултиплена склероза и бързите темпове на инвалидизация, до които може да доведе в някои случаи са водещи за провеждането на множество проучвания. Продължават да не са напълно изяснени етиологията и патогенезата зад процесите на демиелинизация. Ранната диагностика, намирането на предиктори за прогноза (образни и лабораторни) и включването на време на правилната терапия са мултидисциплинарна цел на всички, ангажирани с тези пациенти.

Нашето проучване потвърди част от известните от литературата разлики по отношение на прогреса на заболяването между половете, характеристиката на лезионния товар, по-бързо развиващата се атрофия и наличие на положителни линейни корелации между брой лезии, степен на атрофия и продължителност на заболяването.

Част от ограничения на проучването ни са липса на достатъчно подробна клинична информация – невъзможност за разделяне на пациентите по форма на протичане на заболяването. Разполагаме с ограничен брой пациенти с повече от едно изследване, като интервалът между отделните изследвания е силно вариабилен. Липсата на подробна клинична информация за състоянието на пациентите в този период (наличие на пристъпи, провеждане на конкретно лечение) също не позволява точна оценка на факторите за евентуална динамика. По отношение на групите с допълнително проведени изследвания (подробен когнитивен профил, сегментация с помощта на изкуствен интелект) получените от нас резултати са на базата на анализа на малък брой участници и считаме, че е . удачно включването на по-големи кохорти с цел тяхното потвърждаване.

Предложеният от нас протокол е с относително по-голяма продължителност, но включените секвенции са подбрани с цел най-добрата визуализация на лезиите във всяка анатомична област. Получаването на част от образите в триизмерна равнина осигурява възможност за постпроцесинг и евентуален анализ с помощта на изкуствен интелект. При проследяване на пациенти е от изключителна важност образите да бъдат в идентична равнина, което не винаги е

възможно да се получи. По-високата детекция на плаки на демиелинизация може да се окаже решаваща за потвърждаването на диагнозата при началната проява на заболяването. Пропускането на лезии може да доведе до непокриване на критериите за разпространение във време и пространство и съответно да забави започването на модулираща терапия.

През следващите години тепърва предстои навлизането на методиките на изкуствения интелект в ежедневната практика. Предварителното познаване на техните възможности може да доведе до по-бързото оптимизиране на работата и осигуряване на оптимални резултати за ранно диагностициране и добър контрол при проследяване при пациенти с мултиплена склероза.

Част от клинично-образните корелации, които открихме подлежат на бъдещи насочени проучвания за потвърждаването им в по-голяма група пациенти и проверка на потенциала им като прогностични критерии за прогрес.

7. Изводи

1. Съществува статистически значима разлика с по-високи степени на атрофия и честота на промените в корпус калозум при мъже.
2. Не съществуват статистически значими междуполови различия между общия брой лезии и техните локализации, с изключение на лезиите, ангажиращи корпус калозум.
3. Предложеният от нас протокол за магнитно-резонансно изследване на пациенти със съмнение или вече потвърдена диагноза позволява получаването на образи с висока диагностична стойност за всяка анатомична област, която е зона на интерес.
4. Включването на цервикалния миелон към стандартното магнитно-резонансно изследване повишава диагностичните възможности на магнитно-резонансното изследване.
5. Налице е разлика в чувствителността на отделните секвенции в зависимост от изследваната анатомична област:
 - a. FLAIR е секвенцията на избор по отношение на перивентрикуларните и субкортикални лезии,
 - b. PD – по отношение на инфратенториалните
 - c. DIR за доказване на кортикална патология.
6. Сегментацията на образите потвърждава определените от нас визуални критерии за оценка на лезионен товар и степен на атрофия и подпомага диагностиката.
7. Клинико-образните съпоставки намират връзка с продължителността на заболяването без значение възрастта на начална изява.
8. Съществува положителна корелация между степените на инвалидизация и степента на атрофия, общия лезионен товар. От специфичните локализации най-голям статистически значим ефект има наличието на кортикални лезии, а най-малък – спиналните.

9. Локализацията на зоните на демиелинизация корелират с някои клинични симптоми:

- Кортикалните лезии – визуални симптоми и церебеларен синдром
- Субкортикални лезии – наличие на парези, церебеларен синдром и тазово-резервоарни нарушения
- Инфратенториални лезии – церебеларен синдром
- Лезиите в корпус калозум и миелон – не корелират с разглежданите симптоми

10. Съществуват статистически значими връзки между степените на атрофия, кортикалните лезии и когнитивните нарушения.

8. Приноси (според автора)

1. Проведени са проучвания за приноса на методиката на изкуствения интелект при анализ на магнитно-резонансни образи при пациенти в мултиплена склероза.
2. Първо проучване у нас за магнитно-резонансна характеристика на пациентите, диагностицирани с мултиплена склероза по отношение пол и възраст
3. Предложен е оптимизиран протокол при изследване на пациентите чрез анализиране на предимствата и недостатъците на отделните секвенции.
4. Доказана е връзка между магнитно-резонансните промени в мозъка и някои клинични показатели – когнитивни нарушения, EDSS, продължителност на заболяването и отделни клинични симптоми.
5. Определени са магнитно-резонансни характеристики, които могат да имат предиктивна стойност за развитите на атрофия и протичане на заболяването.

Приложения

Пациент:		
Пол	М / Ж	
Възраст в момента на изследването		
Начална възраст на симптоми		
Продължителност на заболяването		
EDSS score		
От неврологичния статус:	ДА	НЕ
Визуални нарушения		
Парези		
Церебеларен синдром		
Тазово-резарвоарни нарушения		

Приложение 1: Бланка за попълване на клиничната информация от епикризи и анамнеза на пациенти

Пациент: _____

Дата на изследване: _____

Възраст: _____

	ДА	НЕ
Всички секвенции		
Контраст		
Двигателни артефакти		

Лезии:

Кортикални		
Субкортикални		
Перивентрикуларни		
Субтенториални		
Спинални		

Общо критерии: /4

Атрофия		
---------	--	--

ДА **НЕ**

Активност		
-----------	--	--

Приложение 2: Бланка за попълване по време на анализа на всяко изследване

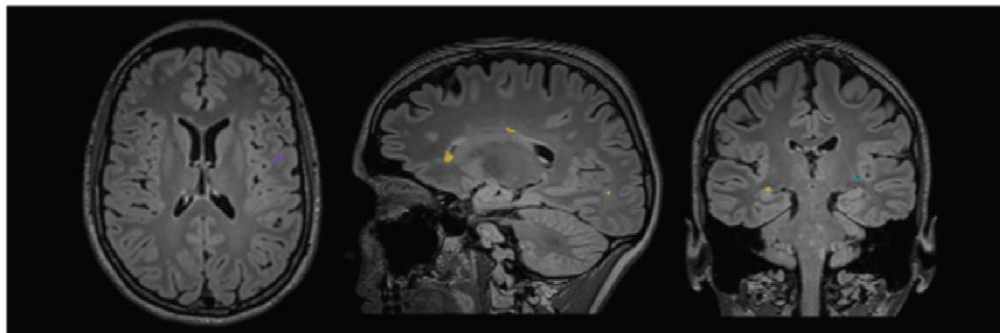
Пациент: _____			Второ изследване		
Първо изследване			Второ изследване		
Дата: _____			Дата: _____		
Възраст: _____			Възраст: _____		
	ДА	НЕ		ДА	НЕ
Всички секвенции					
Контраст					
Двигателни артефакти					
Лезии:			Има ли динамика в брой лезии:		
Субкортикални					
Перивентрикуларни					
Субтенториални					
Спинални					
Атрофия			Има ли динамика:		
	ДА	НЕ		ДА	НЕ
Активност					

Приложение 3: Бланка за попълване при сравнение на изследвания на един и същи пациент

INFO	NAME	ID	YEAR OF BIRTH	STUDY DATE
	MT97	[REDACTED]	1997	2016-07-06

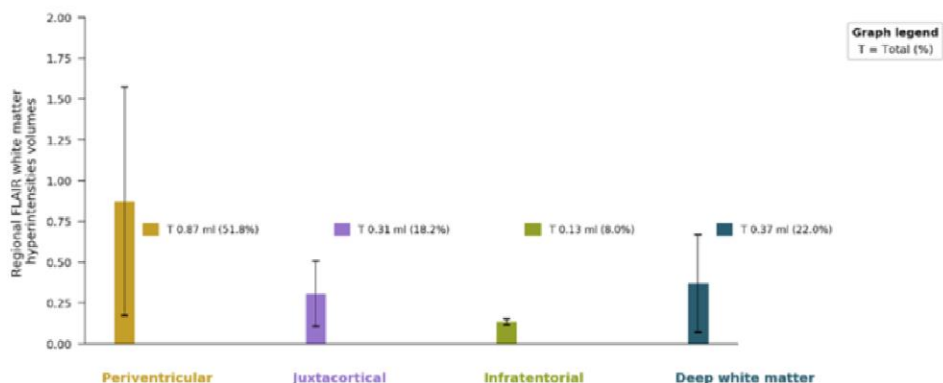
QC	STATUS	REMARKS
	Approved	No remarks.

VISUAL RESULTS



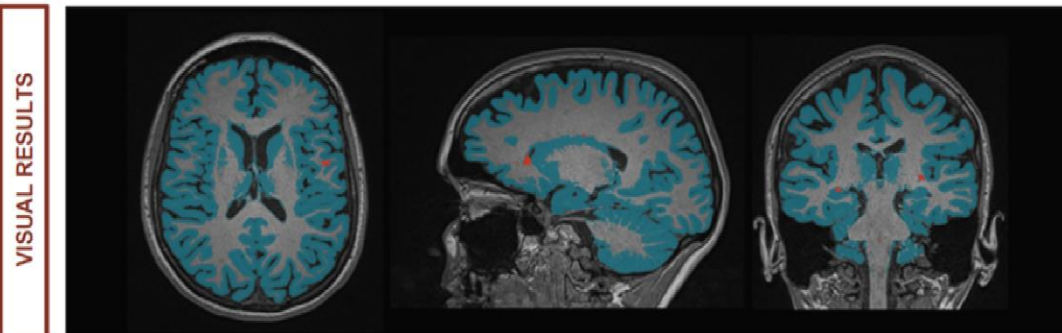
WHITE MATTER ABNORMALITIES

	FLAIR hyperintensities	T1 hypointensities
Volume	1.68 ml	1.24 ml

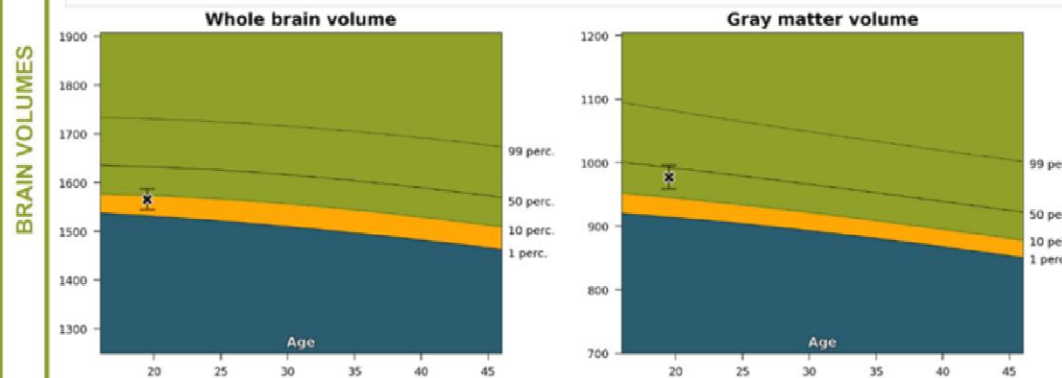


Приложение 4а: Доклад от icomatrix – MSmetrix (Single Time Point) – анализ на първо изследване с определяне обема на лезиите със съответните локализации

INFO	NAME	ID	YEAR OF BIRTH	STUDY DATE
	MT97	[REDACTED]	1997	2016-07-06



	Whole brain	Gray matter
Volume	1566 ml*	978 ml*
Normal range	1531 - 1731 ml*	914 - 1083 ml*
Normative percentile	8.0	34.6



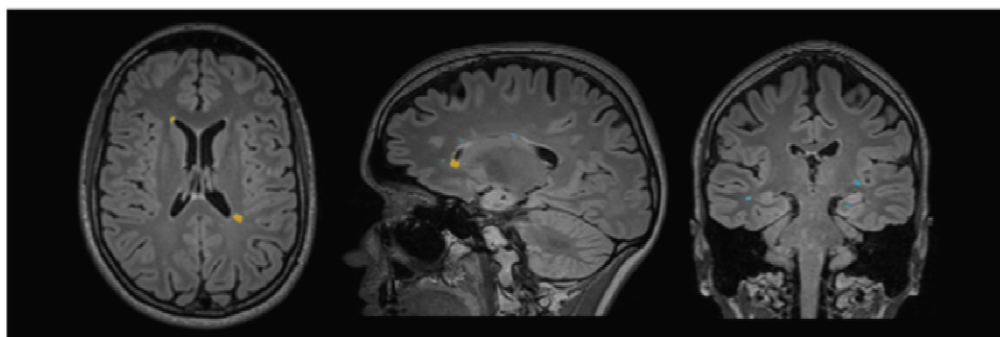
* Displayed brain volumes are normalized for head size. The normalization factor for this patient equals 0.79.

Приложение 4б: Доклад от icomatrix – MSmetrix (Single Time Point) – анализ на първо изследване с определяне на общомозъчния обем и на неговите компоненти

INFO	NAME	ID	YEAR OF BIRTH	STUDY DATES
	MT97	[REDACTED]	1997	2016-07-06 2018-09-28

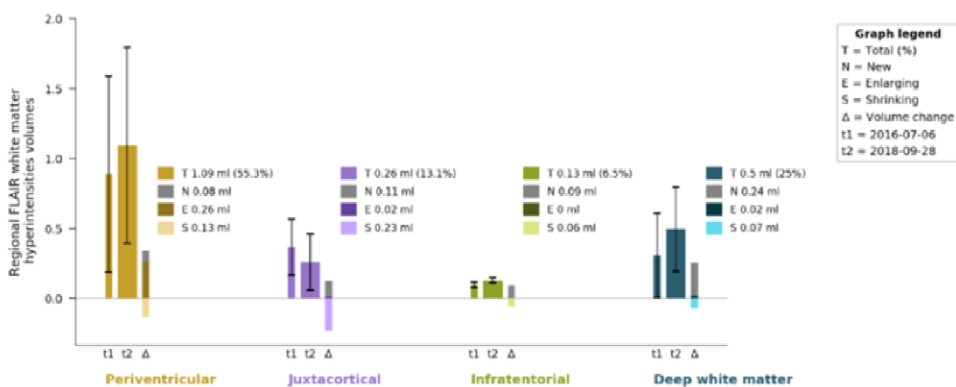
QC	STATUS	REMARKS
	Approved	No remarks.

VISUAL RESULTS



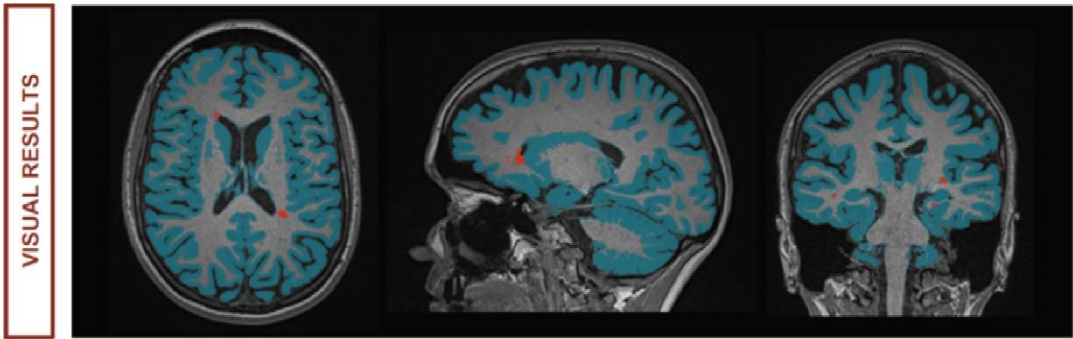
WHITE MATTER ABNORMALITIES

	FLAIR hyperintensities	T1 hypointensities
Volume	1.98 ml	1.46 ml
Volume change	0.32 ml	0.27 ml
New	0.51 ml	0.52 ml
Enlarging	0.3 ml	0.14 ml
Shrinking	0.5 ml	0.38 ml

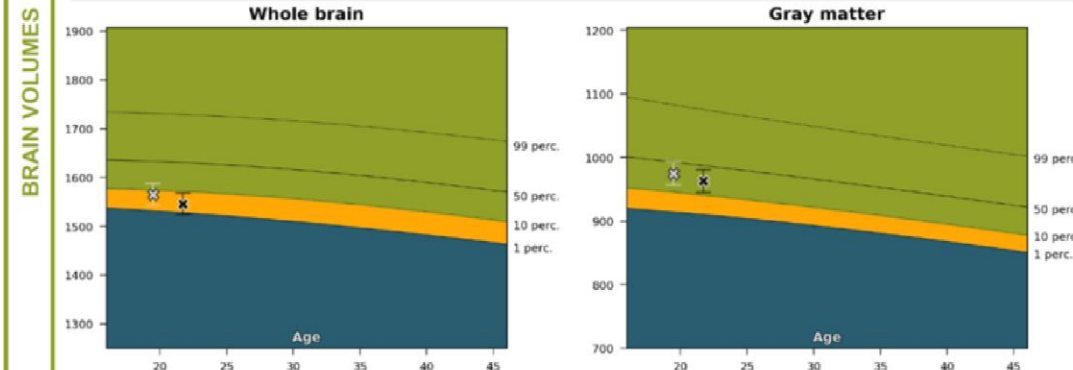


Приложение 5а: Доклад от icomatrix – MSmetrix (Longitudinal) – сравнителен анализ на две изследвания с определяне динамиката в обема на лезиите с определените локализации

INFO	NAME	ID	YEAR OF BIRTH	STUDY DATES
	MT97	[REDACTED]	1997	2016-07-06 2018-09-28



	Whole brain	Gray matter
Volume	1546 ml*	963 ml*
Normal range	1527 – 1729 ml*	910 – 1075 ml*
Normative percentile	2.7	26.8
Annualized volume change	-0.56 %	-0.55 %
Normal annualized volume change	-0.08 %	-0.25 %



*Displayed brain volumes are normalized for head size. The normalization factor for this patient equals 0.78.

Приложение 5б: Доклад от icomatrix – MSbrain (Longitudinal) – сравнителен анализ на две изследвания с определяне динамиката в общомозъчния обем и на отделните му компоненти

Библиографска справка

Български автори

7. Milanov, I.G., *Множествена склероза и аутоимунни демиелинизиращи заболявания на централната нервна система*. 2014.
21. Миланов, И., Трайков, Л., Търнев, И. и съавтори *Национален консенсус за диагностика и лечение на множествената склероза* Двигателни нарушения 2019. **16**(1): p. 10-59.
22. Milanov, I., et al., *Prevalence of multiple sclerosis in Bulgaria*. *Neuroepidemiology*, 1997. **16**(6): p. 304-7.
23. Kalafatova, O.I., *Epidemiology of multiple sclerosis in Bulgaria*. *Acta Neurol Scand*, 1987. **75**(3): p. 186-9.
119. Георгиев, Р., *Съвременни невроизобразителни магнитно-резонансни техники*. 2016, Варна: МУ-Варна.

Чуждестранни автори

1. Dobson, R. and G. Giovannoni, *Multiple sclerosis - a review*. *Eur J Neurol*, 2019. **26**(1): p. 27-40.
2. Barkhof, F. and K.K. Koeller, *Demyelinating Diseases of the CNS (Brain and Spine)*, in *Diseases of the Brain, Head and Neck, Spine 2020-2023: Diagnostic Imaging*, J. Hodler, R.A. Kubik-Huch, and G.K. von Schulthess, Editors. 2020: Cham (CH). p. 165-176.
3. Cohan, S., et al., *MRI utility in the detection of disease activity in clinically stable patients with multiple sclerosis: a retrospective analysis of a community based cohort*. *BMC Neurol*, 2016. **16**(1): p. 184.
4. Thompson, A.J., et al., *Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria*. *Lancet Neurol*, 2018. **17**(2): p. 162-173.
5. Kelly, S.B., et al., *A proposed modification to the McDonald 2010 criteria for the diagnosis of primary progressive multiple sclerosis*. *Mult Scler*, 2013. **19**(8): p. 1095-100.
6. Kornek, B., et al., *Evaluation of the 2010 McDonald multiple sclerosis criteria in children with a clinically isolated syndrome*. *Mult Scler*, 2012. **18**(12): p. 1768-74.
8. Chu, R., et al., *Whole Brain Volume Measured from 1.5T versus 3T MRI in Healthy Subjects and Patients with Multiple Sclerosis*. *J Neuroimaging*, 2016. **26**(1): p. 62-7.
9. Stankiewicz, J.M., et al., *Brain MRI lesion load at 1.5T and 3T versus clinical status in multiple sclerosis*. *J Neuroimaging*, 2011. **21**(2): p. e50-6.
10. Solomon, A.J. and J.R. Corboy, *The tension between early diagnosis and misdiagnosis of multiple sclerosis*. *Nat Rev Neurol*, 2017. **13**(9): p. 567-572.
11. Swanton, J.K., et al., *Modification of MRI criteria for multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndromes*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2006. **77**(7): p. 830-3.
12. Lehmann, H.C., A. Compston, and H.P. Hartung, *150th anniversary of clinical description of multiple sclerosis: Leopold Ordenstein's legacy*. *Neurology*, 2018. **90**(22): p. 1011-1016.
13. Murray, T.J., *Robert Carswell: the first illustrator of MS*. *Int MS J*, 2009. **16**(3): p. 98-101.
14. Murray, T.J., *The history of multiple sclerosis: the changing frame of the disease over the centuries*. *J Neurol Sci*, 2009. **277** Suppl 1: p. S3-8.
15. Yamout, B.I. and R. Alroughani, *Multiple Sclerosis*. *Semin Neurol*, 2018. **38**(2): p. 212-225.
16. Magyari, M., *Gender differences in multiple sclerosis epidemiology and treatment response*. *Dan Med J*, 2016. **63**(3).
17. Howard, J., S. Trevick, and D.S. Younger, *Epidemiology of Multiple Sclerosis*. *Neurol Clin*, 2016. **34**(4): p. 919-939.

18. Jeong, A., D.M. Oleske, and J. Holman, *Epidemiology of Pediatric-Onset Multiple Sclerosis: A Systematic Review of the Literature*. J Child Neurol, 2019. **34**(12): p. 705-712.
19. Drulovic, J., D. Kistic-Tepavcevic, and T. Pekmezovic, *Epidemiology, diagnosis and management of sexual dysfunction in multiple sclerosis*. Acta Neurol Belg, 2020. **120**(4): p. 791-797.
20. Vaughn, C.B., et al., *Epidemiology and treatment of multiple sclerosis in elderly populations*. Nat Rev Neurol, 2019. **15**(6): p. 329-342.
24. Traub, J., S. Hausser-Kinzel, and M.S. Weber, *Differential Effects of MS Therapeutics on B Cells- Implications for Their Use and Failure in AQP4-Positive NMOSD Patients*. Int J Mol Sci, 2020. **21**(14).
25. Mimpfen, M., et al., *Natural killer cells in multiple sclerosis: A review*. Immunol Lett, 2020. **222**: p. 1-11.
26. Arneth, B., *Multiple Sclerosis and Smoking*. Am J Med, 2020. **133**(7): p. 783-788.
27. Marcucci, S.B. and A.Z. Obeidat, *EBNA1, EBNA2, and EBNA3 link Epstein-Barr virus and hypovitaminosis D in multiple sclerosis pathogenesis*. J Neuroimmunol, 2020. **339**: p. 577116.
28. Kingwell, E., et al., *Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Europe: a systematic review*. BMC Neurol, 2013. **13**: p. 128.
29. Alroughani, R. and A. Boyko, *Pediatric multiple sclerosis: a review*. BMC Neurol, 2018. **18**(1): p. 27.
30. Michel, L., *Environmental factors in the development of multiple sclerosis*. Rev Neurol (Paris), 2018. **174**(6): p. 372-377.
31. Shaw, C., C. Chapman, and H. Butzkueven, *How to diagnose multiple sclerosis and what are the pitfalls*. Intern Med J, 2009. **39**(12): p. 792-9.
32. Guerrero, B.L. and N.L. Sicotte, *Microglia in Multiple Sclerosis: Friend or Foe?* Front Immunol, 2020. **11**: p. 374.
33. Yamasaki, R. and J.I. Kira, *Multiple Sclerosis*. Adv Exp Med Biol, 2019. **1190**: p. 217-247.
34. Osborn, A.G., G.L. Hedlund, and K.L. Salzman, *Osborn's Brain, 2nd Edition*. 2018.
35. Lassmann, H., *Multiple Sclerosis Pathology*. Cold Spring Harb Perspect Med, 2018. **8**(3).
36. Lassmann, H., *Multiple Sclerosis Pathology and its Reflection by Imaging Technologies: Introduction*. Brain Pathol, 2018. **28**(5): p. 721-722.
37. Calabrese, M., et al., *Grey matter lesions in MS: from histology to clinical implications*. Prion, 2013. **7**(1): p. 20-7.
38. Arrigoni, F., et al., *Conventional MRI*. Handb Clin Neurol, 2018. **154**: p. 219-234.
39. Dora, L., et al., *State-of-the-Art Methods for Brain Tissue Segmentation: A Review*. IEEE Rev Biomed Eng, 2017. **10**: p. 235-249.
40. Bou Fakhredin, R., et al., *Imaging in multiple sclerosis: A new spin on lesions*. J Med Imaging Radiat Oncol, 2016. **60**(5): p. 577-586.
41. Katdare, A. and M. Ursekar, *Systematic imaging review: Multiple Sclerosis*. Ann Indian Acad Neurol, 2015. **18**(Suppl 1): p. S24-9.
42. Alroughani, R., et al., *Predictors of Conversion to Multiple Sclerosis in Patients with Clinical Isolated Syndrome Using the 2010 Revised McDonald Criteria*. ISRN Neurol, 2012. **2012**: p. 792192.
43. Lublin, F.D., et al., *Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions*. Neurology, 2014. **83**(3): p. 278-86.
44. Poser, C.M., et al., *New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols*. Ann Neurol, 1983. **13**(3): p. 227-31.
45. Thompson, A.J., et al., *Primary progressive multiple sclerosis*. Brain, 1997. **120 (Pt 6)**: p. 1085-96.
46. Barkhof, F., et al., *Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis*. Brain, 1997. **120 (Pt 11)**: p. 2059-69.

47. Thompson, A.J., et al., *Diagnostic criteria for primary progressive multiple sclerosis: a position paper*. Ann Neurol, 2000. **47**(6): p. 831-5.
48. McDonald, W.I., et al., *Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis*. Ann Neurol, 2001. **50**(1): p. 121-7.
49. Polman, C.H., J.S. Wolinsky, and S.C. Reingold, *Multiple sclerosis diagnostic criteria: three years later*. Mult Scler, 2005. **11**(1): p. 5-12.
50. James, P.B., *MRI, monosclerosis, and multiple sclerosis*. Lancet, 2002. **359**(9315): p. 1436.
51. Bot, J.C., et al., *Spinal cord abnormalities in recently diagnosed MS patients: added value of spinal MRI examination*. Neurology, 2004. **62**(2): p. 226-33.
52. Korteweg, T., et al., *How to use spinal cord magnetic resonance imaging in the McDonald diagnostic criteria for multiple sclerosis*. Ann Neurol, 2005. **57**(4): p. 606-7.
53. Nielsen, J.M., et al., *Overdiagnosis of multiple sclerosis and magnetic resonance imaging criteria*. Ann Neurol, 2005. **58**(5): p. 781-3.
54. Polman, C.H., et al., *Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria"*. Ann Neurol, 2005. **58**(6): p. 840-6.
55. Swanton, J.K., et al., *MRI criteria for multiple sclerosis in patients presenting with clinically isolated syndromes: a multicentre retrospective study*. Lancet Neurol, 2007. **6**(8): p. 677-86.
56. Korteweg, T., et al., *A search for new MRI criteria for dissemination in space in subjects with a clinically isolated syndrome*. Eur Radiol, 2009. **19**(9): p. 2244-8.
57. Chen, S.Y., et al., *Modifications to the McDonald MRI dissemination in space criteria for use in Asians with classic multiple sclerosis: the Taiwanese experience*. Mult Scler, 2010. **16**(10): p. 1213-9.
58. Polman, C.H., et al., *Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria*. Ann Neurol, 2011. **69**(2): p. 292-302.
59. Hsueh, C.J., et al., *Comparison of the 2010 and 2005 versions of the McDonald MRI criteria for dissemination-in-time in Taiwanese patients with classic multiple sclerosis*. J Neurol Sci, 2013. **329**(1-2): p. 51-4.
60. Belova, A.N., et al., *Revised McDonald criteria for multiple sclerosis diagnostics in central Russia: sensitivity and specificity*. Mult Scler, 2014. **20**(14): p. 1896-9.
61. Huh, S.Y., et al., *Evaluation of McDonald MRI criteria for dissemination in space in Korean patients with clinically isolated syndromes*. Mult Scler, 2014. **20**(4): p. 492-5.
62. Gomez-Moreno, M., M. Diaz-Sanchez, and A. Ramos-Gonzalez, *Application of the 2010 McDonald criteria for the diagnosis of multiple sclerosis in a Spanish cohort of patients with clinically isolated syndromes*. Mult Scler, 2012. **18**(1): p. 39-44.
63. Patrucco, L., et al., *Application of the McDonald 2010 criteria for the diagnosis of multiple sclerosis in an Argentinean cohort of patients with clinically isolated syndromes*. Mult Scler, 2013. **19**(10): p. 1297-301.
64. Krupp, L.B., et al., *International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions*. Mult Scler, 2013. **19**(10): p. 1261-7.
65. Runia, T.F., N. Jafari, and R.Q. Hintzen, *Application of the 2010 revised criteria for the diagnosis of multiple sclerosis to patients with clinically isolated syndromes*. Eur J Neurol, 2013. **20**(12): p. 1510-6.
66. Caucheteux, N., et al., *Criteria improving multiple sclerosis diagnosis at the first MRI*. J Neurol, 2015. **262**(4): p. 979-87.
67. Bigi, S., et al., *2010 McDonald criteria in a pediatric cohort: is positivity at onset associated with a more aggressive multiple sclerosis course?* Mult Scler, 2013. **19**(10): p. 1359-62.

68. Tantsis, E.M., et al., *Risk of multiple sclerosis after a first demyelinating syndrome in an Australian Paediatric cohort: clinical, radiological features and application of the McDonald 2010 MRI criteria*. *Mult Scler*, 2013. **19**(13): p. 1749-59.
69. Filippi, M., et al., *Intracortical lesions: relevance for new MRI diagnostic criteria for multiple sclerosis*. *Neurology*, 2010. **75**(22): p. 1988-94.
70. Absinta, M., et al., *Cortical lesions in children with multiple sclerosis*. *Neurology*, 2011. **76**(10): p. 910-3.
71. Rovira, A., et al., *Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis-clinical implementation in the diagnostic process*. *Nat Rev Neurol*, 2015. **11**(8): p. 471-82.
72. Filippi, M., et al., *Prediction of a multiple sclerosis diagnosis in patients with clinically isolated syndrome using the 2016 MAGNIMS and 2010 McDonald criteria: a retrospective study*. *Lancet Neurol*, 2018. **17**(2): p. 133-142.
73. Sadaka, Y., et al., *2010 McDonald criteria for diagnosing pediatric multiple sclerosis*. *Ann Neurol*, 2012. **72**(2): p. 211-23.
74. Filippi, M., et al., *MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines*. *Lancet Neurol*, 2016. **15**(3): p. 292-303.
75. Goldsmith, J.F. and A.Z. Herskovits, *Cerebrospinal Fluid Testing for Multiple Sclerosis*. *Clin Lab Med*, 2020. **40**(3): p. 369-377.
76. Sapko, K., et al., *Biomarkers in Multiple Sclerosis: a review of diagnostic and prognostic factors*. *Neurol Neurochir Pol*, 2020. **54**(3): p. 252-258.
77. Martinez, B. and P.V. Peplow, *MicroRNAs in blood and cerebrospinal fluid as diagnostic biomarkers of multiple sclerosis and to monitor disease progression*. *Neural Regen Res*, 2020. **15**(4): p. 606-619.
78. Andersson, M., et al., *Cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus report*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1994. **57**(8): p. 897-902.
79. Schwenkenbecher, P., et al., *Impact of the McDonald Criteria 2017 on Early Diagnosis of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis*. *Front Neurol*, 2019. **10**: p. 188.
80. Masjuan, J., et al., *Clinically isolated syndromes: a new oligoclonal band test accurately predicts conversion to MS*. *Neurology*, 2006. **66**(4): p. 576-8.
81. Callen, D.J., et al., *MRI in the diagnosis of pediatric multiple sclerosis*. *Neurology*, 2009. **72**(11): p. 961-7.
82. Tenenbaum, S.N., *Pediatric Multiple Sclerosis: Distinguishing Clinical and MR Imaging Features*. *Neuroimaging Clin N Am*, 2017. **27**(2): p. 229-250.
83. Otallah, S. and B. Banwell, *Pediatric Multiple Sclerosis: an Update*. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2018. **18**(11): p. 76.
84. Hosseiny, M., S.D. Newsome, and D.M. Yousem, *Radiologically Isolated Syndrome: A Review for Neuroradiologists*. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2020.
85. Makhani, N., *Treatment Considerations in the Radiologically Isolated Syndrome*. *Curr Treat Options Neurol*, 2020. **22**(1): p. 3.
87. Miclea, A., et al., *Prediction of conversion to multiple sclerosis using the 2017 McDonald and 2016 MAGNIMS criteria in patients with clinically isolated syndrome: a retrospective single-centre study*. *Ther Adv Neurol Disord*, 2019. **12**: p. 1756286419835652.
88. Brownlee, W.J., et al., *Periventricular lesions and MS diagnostic criteria in young adults with typical clinically isolated syndromes*. *Mult Scler*, 2017. **23**(7): p. 1031-1034.
89. Brownlee, W.J., et al., *Inclusion of optic nerve involvement in dissemination in space criteria for multiple sclerosis*. *Neurology*, 2018. **91**(12): p. e1130-e1134.

90. Fadda, G., et al., *MRI and laboratory features and the performance of international criteria in the diagnosis of multiple sclerosis in children and adolescents: a prospective cohort study*. *The Lancet Child & Adolescent Health*, 2018. **2**(3): p. 191-204.
91. Mantero, V., et al., *Clinical Application of 2017 McDonald Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis*. *J Clin Neurol*, 2018. **14**(3): p. 387-392.
92. Preziosa, P., et al., *Diagnosis of multiple sclerosis: a multicentre study to compare revised McDonald-2010 and Filippi-2010 criteria*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2018. **89**(3): p. 316-318.
93. van der Vuurst de Vries, R.M., et al., *Application of the 2017 Revised McDonald Criteria for Multiple Sclerosis to Patients With a Typical Clinically Isolated Syndrome*. *JAMA Neurol*, 2018. **75**(11): p. 1392-1398.
94. Solomon, A.J., R.T. Naismith, and A.H. Cross, *Misdiagnosis of multiple sclerosis: Impact of the 2017 McDonald criteria on clinical practice*. *Neurology*, 2019. **92**(1): p. 26-33.
95. Wong, Y.Y.M., et al., *Real-world validation of the 2017 McDonald criteria for pediatric MS*. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2019. **6**(2): p. e528.
96. Houtchens, M.K. and R. Bove, *A case for gender-based approach to multiple sclerosis therapeutics*. *Front Neuroendocrinol*, 2018. **50**: p. 123-134.
97. Li, R., et al., *Sex differences in outcomes of disease-modifying treatments for multiple sclerosis: A systematic review*. *Mult Scler Relat Disord*, 2017. **12**: p. 23-28.
98. Avila, M., et al., *The Role of Sex Hormones in Multiple Sclerosis*. *Eur Neurol*, 2018. **80**(1-2): p. 93-99.
99. Bowen, J.D., *Highly Aggressive Multiple Sclerosis*. *Continuum (Minneapolis)*, 2019. **25**(3): p. 689-714.
100. Toro, J., et al., *Multiple sclerosis in Colombia and other Latin American Countries*. *Mult Scler Relat Disord*, 2013. **2**(2): p. 80-9.
101. Rivas Alonso, V., et al., *The genetics of multiple sclerosis in Latin America*. *Mult Scler J Exp Transl Clin*, 2017. **3**(3): p. 2055217317727295.
102. Magyari, M. and P.S. Sorensen, *The changing course of multiple sclerosis: rising incidence, change in geographic distribution, disease course, and prognosis*. *Curr Opin Neurol*, 2019. **32**(3): p. 320-326.
103. Schweitzer, F., et al., *Age and the risks of high-efficacy disease modifying drugs in multiple sclerosis*. *Curr Opin Neurol*, 2019. **32**(3): p. 305-312.
104. Lunde, H.M.B., et al., *Survival and cause of death in multiple sclerosis: a 60-year longitudinal population study*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2017. **88**(8): p. 621-625.
105. Sicotte, N.L., et al., *Comparison of multiple sclerosis lesions at 1.5 and 3.0 Tesla*. *Invest Radiol*, 2003. **38**(7): p. 423-7.
106. Traboulsee, A., et al., *Revised Recommendations of the Consortium of MS Centers Task Force for a Standardized MRI Protocol and Clinical Guidelines for the Diagnosis and Follow-Up of Multiple Sclerosis*. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2016. **37**(3): p. 394-401.
107. Schmierer, K., et al., *Towards a standard MRI protocol for multiple sclerosis across the UK*. *Br J Radiol*, 2019. **92**(1101): p. 20180926.
108. Wattjes, M.P., et al., *Imaging of inflammatory lesions at 3.0 Tesla in patients with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis: a comparison of fluid-attenuated inversion recovery with T2 turbo spin-echo*. *Eur Radiol*, 2006. **16**(7): p. 1494-500.
109. Hatipoglu, H.G., et al., *Comparison of FSE T2W and 3D FIESTA sequences in the evaluation of posterior fossa cranial nerves with MR cisternography*. *Diagn Interv Radiol*, 2007. **13**(2): p. 56-60.
110. Jonkman, L.E., et al., *Ultra-High-Field MRI Visualization of Cortical Multiple Sclerosis Lesions with T2 and T2*: A Postmortem MRI and Histopathology Study*. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2015. **36**(11): p. 2062-7.

111. Vertinsky, A.T., et al., *Diffusely Abnormal White Matter, T2 Burden of Disease, and Brain Volume in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis*. J Neuroimaging, 2019. **29**(1): p. 151-159.
112. Salem, M., et al., *A fully convolutional neural network for new T2-w lesion detection in multiple sclerosis*. Neuroimage Clin, 2020. **25**: p. 102149.
113. Zhao, Y., et al., *An energy minimization method for MS lesion segmentation from T1-w and FLAIR images*. Magn Reson Imaging, 2017. **39**: p. 1-6.
114. van Walderveen, M.A., et al., *Hypointense lesions on T1-weighted spin-echo magnetic resonance imaging: relation to clinical characteristics in subgroups of patients with multiple sclerosis*. Arch Neurol, 2001. **58**(1): p. 76-81.
115. Zhou, F., et al., *Multiple sclerosis: hyperintense lesions in the brain on T1-weighted MR images assessed by diffusion tensor imaging*. J Magn Reson Imaging, 2010. **31**(4): p. 789-95.
116. Thaler, C., et al., *T1- Thresholds in Black Holes Increase Clinical-Radiological Correlation in Multiple Sclerosis Patients*. PLoS One, 2015. **10**(12): p. e0144693.
117. Bagnato, F., et al., *Evolution of T1 black holes in patients with multiple sclerosis imaged monthly for 4 years*. Brain, 2003. **126**(Pt 8): p. 1782-9.
118. Sahraian, M.A., et al., *Black holes in multiple sclerosis: definition, evolution, and clinical correlations*. Acta Neurol Scand, 2010. **122**(1): p. 1-8.
120. Andica, C., et al., *Review of synthetic MRI in pediatric brains: Basic principle of MR quantification, its features, clinical applications, and limitations*. J Neuroradiol, 2019. **46**(4): p. 268-275.
121. Pirko, I. and A.J. Johnson, *Neuroimaging of demyelination and remyelination models*. Curr Top Microbiol Immunol, 2008. **318**: p. 241-66.
122. Laule, C. and G.R.W. Moore, *Myelin water imaging to detect demyelination and remyelination and its validation in pathology*. Brain Pathol, 2018. **28**(5): p. 750-764.
123. Hagiwara, A., et al., *SyMRI of the Brain: Rapid Quantification of Relaxation Rates and Proton Density, With Synthetic MRI, Automatic Brain Segmentation, and Myelin Measurement*. Invest Radiol, 2017. **52**(10): p. 647-657.
124. Tanaka, N., et al., *Applicability and advantages of flow artifact-insensitive fluid-attenuated inversion-recovery MR sequences for imaging the posterior fossa*. AJNR Am J Neuroradiol, 2000. **21**(6): p. 1095-8.
125. Hajnal, J.V., et al., *Reduction of CSF artifacts on FLAIR images by using adiabatic inversion pulses*. AJNR Am J Neuroradiol, 2001. **22**(2): p. 317-22.
126. Herlihy, A.H., et al., *Reduction of CSF and blood flow artifacts on FLAIR images of the brain with k-space reordered by inversion time at each slice position (KRISP)*. AJNR Am J Neuroradiol, 2001. **22**(5): p. 896-904.
127. Saranathan, M., et al., *Physics for clinicians: Fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) and double inversion recovery (DIR) Imaging*. J Magn Reson Imaging, 2017. **46**(6): p. 1590-1600.
128. Paniagua Bravo, A., et al., *A comparative MRI study for white matter hyperintensities detection: 2D-FLAIR, FSE PD 2D, 3D-FLAIR and FLAIR MIP*. Br J Radiol, 2014. **87**(1035): p. 20130360.
129. Le, M., et al., *FLAIR(2) improves LesionTOADS automatic segmentation of multiple sclerosis lesions in non-homogenized, multi-center, 2D clinical magnetic resonance images*. Neuroimage Clin, 2019. **23**: p. 101918.
130. Wuerfel, J., et al., *Perivascular spaces--MRI marker of inflammatory activity in the brain?* Brain, 2008. **131**(Pt 9): p. 2332-40.
131. Ge, Y., et al., *Prominent perivenular spaces in multiple sclerosis as a sign of perivascular inflammation in primary demyelination*. AJNR Am J Neuroradiol, 2005. **26**(9): p. 2316-9.
132. Granberg, T., et al., *Enlarged perivascular spaces in multiple sclerosis on magnetic resonance imaging: a systematic review and meta-analysis*. J Neurol, 2020.

133. Lersy, F., et al., *Consensus Guidelines of the French Society of Neuroradiology (SFNR) on the use of Gadolinium-Based Contrast agents (GBCAs) and related MRI protocols in Neuroradiology*. J Neuroradiol, 2020.
134. Sastre-Garriga, J., et al., *MAGNIMS consensus recommendations on the use of brain and spinal cord atrophy measures in clinical practice*. Nat Rev Neurol, 2020. **16**(3): p. 171-182.
135. Yamout, B., et al., *Consensus recommendations for the diagnosis and treatment of multiple sclerosis: 2019 revisions to the MENACTRIMS guidelines*. Mult Scler Relat Disord, 2020. **37**: p. 101459.
136. Falk Delgado, A., et al., *Diagnostic value of alternative techniques to gadolinium-based contrast agents in MR neuroimaging-a comprehensive overview*. Insights Imaging, 2019. **10**(1): p. 84.
137. Ackermans, N., et al., *Effect of different doses of gadolinium contrast agent on clinical outcomes in MS*. Mult Scler J Exp Transl Clin, 2019. **5**(1): p. 2055217318823796.
138. Lo, C.P., et al., *Comparison of diffusion-weighted imaging and contrast-enhanced T1-weighted imaging on a single baseline MRI for demonstrating dissemination in time in multiple sclerosis*. BMC Neurol, 2014. **14**: p. 100.
139. Shinohara, R.T., et al., *Predicting breakdown of the blood-brain barrier in multiple sclerosis without contrast agents*. AJNR Am J Neuroradiol, 2012. **33**(8): p. 1586-90.
140. He, J., et al., *Enhancing patterns in multiple sclerosis: evolution and persistence*. AJNR Am J Neuroradiol, 2001. **22**(4): p. 664-9.
141. Granziera, C. and D.S. Reich, *Gadolinium should always be used to assess disease activity in MS - Yes*. Mult Scler, 2020. **26**(7): p. 765-766.
142. Sadigh, G., et al., *Comparison of Unenhanced and Gadolinium-Enhanced Imaging in Multiple Sclerosis: Is Contrast Needed for Routine Follow-Up MRI?* AJNR Am J Neuroradiol, 2019. **40**(9): p. 1476-1480.
143. Gupta, A., et al., *The Use of Noncontrast Quantitative MRI to Detect Gadolinium-Enhancing Multiple Sclerosis Brain Lesions: A Systematic Review and Meta-Analysis*. AJNR Am J Neuroradiol, 2017. **38**(7): p. 1317-1322.
144. Narayana, P.A., et al., *Deep Learning for Predicting Enhancing Lesions in Multiple Sclerosis from Noncontrast MRI*. Radiology, 2019: p. 191061.
145. Shono, K., et al., *Optimal Timing of Diffusion-Weighted Imaging to Avoid False-Negative Findings in Patients With Transient Ischemic Attack*. Stroke, 2017. **48**(7): p. 1990-1992.
146. Rots, M.L., et al., *Editor's Choice - Predictors of New Ischaemic Brain Lesions on Diffusion Weighted Imaging After Carotid Stenting and Endarterectomy: A Systematic Review*. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2019. **58**(2): p. 163-174.
147. Chilla, G.S., et al., *Diffusion weighted magnetic resonance imaging and its recent trend-a survey*. Quant Imaging Med Surg, 2015. **5**(3): p. 407-22.
148. Bydder, G.M., M.A. Rutherford, and J.V. Hajnal, *How to perform diffusion-weighted imaging*. Childs Nerv Syst, 2001. **17**(4-5): p. 195-201.
149. Fox, R.J., *Picturing multiple sclerosis: conventional and diffusion tensor imaging*. Semin Neurol, 2008. **28**(4): p. 453-66.
150. Soares, J.M., et al., *A hitchhiker's guide to diffusion tensor imaging*. Front Neurosci, 2013. **7**: p. 31.
151. Agarwal, N., et al., *Pitfalls in Diffusion-Weighted and Diffusion Tensor Imaging of the Pediatric Brain*. Neuropediatrics, 2017. **48**(5): p. 340-349.
152. Unal, S., et al., *Is It Possible to Discriminate Active MS Lesions with Diffusion Weighted Imaging?* Eurasian J Med, 2019. **51**(3): p. 219-223.
153. Sbardella, E., et al., *Assessing the correlation between grey and white matter damage with motor and cognitive impairment in multiple sclerosis patients*. PLoS One, 2013. **8**(5): p. e63250.

154. Toth, E., et al., *Gray Matter Atrophy Is Primarily Related to Demyelination of Lesions in Multiple Sclerosis: A Diffusion Tensor Imaging MRI Study*. Front Neuroanat, 2017. **11**: p. 23.
155. Hagiwara, A., et al., *White Matter Abnormalities in Multiple Sclerosis Evaluated by Quantitative Synthetic MRI, Diffusion Tensor Imaging, and Neurite Orientation Dispersion and Density Imaging*. AJNR Am J Neuroradiol, 2019. **40**(10): p. 1642-1648.
156. Valdes Cabrera, D., et al., *Diffusion tensor imaging tractography reveals altered fornix in all diagnostic subtypes of multiple sclerosis*. Brain Behav, 2019: p. e01514.
157. Lee, J., et al., *The contribution of myelin to magnetic susceptibility-weighted contrasts in high-field MRI of the brain*. Neuroimage, 2012. **59**(4): p. 3967-75.
158. Liu, C., et al., *Susceptibility-weighted imaging and quantitative susceptibility mapping in the brain*. J Magn Reson Imaging, 2015. **42**(1): p. 23-41.
159. Halefoglu, A.M. and D.M. Yousem, *Susceptibility weighted imaging: Clinical applications and future directions*. World J Radiol, 2018. **10**(4): p. 30-45.
160. Maggi, P., et al., *The "central vein sign" in patients with diagnostic "red flags" for multiple sclerosis: A prospective multicenter 3T study*. Mult Scler, 2019: p. 1352458519876031.
161. Zamboni, P., *The big idea: iron-dependent inflammation in venous disease and proposed parallels in multiple sclerosis*. J R Soc Med, 2006. **99**(11): p. 589-93.
162. Singh, A.V. and P. Zamboni, *Anomalous venous blood flow and iron deposition in multiple sclerosis*. J Cereb Blood Flow Metab, 2009. **29**(12): p. 1867-78.
163. Zecca, C. and C. Gobbi, *Chronic cerebrospinal venous insufficiency (CCSVI) and multiple sclerosis (MS): a critical review*. CNS Neurol Disord Drug Targets, 2011. **10**(6): p. 757-61.
164. Kugler, N., P.J. Patel, and C.J. Lee, *Chronic Cerebrospinal Venous Insufficiency in Multiple Sclerosis: A Failed Concept*. Vasc Specialist Int, 2015. **31**(1): p. 11-4.
165. Zamboni, P. and R. Zivadinov, *Extracranial Veins in Multiple Sclerosis: Is There a Role for Vascular Surgery?* Eur J Vasc Endovasc Surg, 2018. **56**(5): p. 618-621.
166. Zamboni, P., et al., *Efficacy and Safety of Extracranial Vein Angioplasty in Multiple Sclerosis: A Randomized Clinical Trial*. JAMA Neurol, 2018. **75**(1): p. 35-43.
167. Al-ledani, O., et al., *Fast magnetic resonance spectroscopic imaging techniques in human brain-applications in multiple sclerosis*. J Biomed Sci, 2017. **24**(1): p. 17.
168. Filippi, M., et al., *Magnetic resonance techniques in multiple sclerosis: the present and the future*. Arch Neurol, 2011. **68**(12): p. 1514-20.
169. Muhlert, N., et al., *Memory in multiple sclerosis is linked to glutamate concentration in grey matter regions*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2014. **85**(8): p. 833-9.
170. De Stefano, N., et al., *Guidelines for using proton MR spectroscopy in multicenter clinical MS studies*. Neurology, 2007. **69**(20): p. 1942-52.
171. De Stefano, N., et al., *Magnetic resonance spectroscopy as a measure of brain damage in multiple sclerosis*. J Neurol Sci, 2005. **233**(1-2): p. 203-8.
172. Geurts, J.J., et al., *MR spectroscopic evidence for thalamic and hippocampal, but not cortical, damage in multiple sclerosis*. Magn Reson Med, 2006. **55**(3): p. 478-83.
173. Geurts, J.J., et al., *Cortical lesions in multiple sclerosis: combined postmortem MR imaging and histopathology*. AJNR Am J Neuroradiol, 2005. **26**(3): p. 572-7.
174. Seewann, A., et al., *Postmortem verification of MS cortical lesion detection with 3D DIR*. Neurology, 2012. **78**(5): p. 302-8.
175. Vural, G., et al., *Comparison of double inversion recovery and conventional magnetic resonance brain imaging in patients with multiple sclerosis and relations with disease disability*. Neuroradiol J, 2013. **26**(2): p. 133-42.
176. de Graaf, W.L., et al., *Lesion detection at seven Tesla in multiple sclerosis using magnetisation prepared 3D-FLAIR and 3D-DIR*. Eur Radiol, 2012. **22**(1): p. 221-31.

177. Klawiter, E.C., *Current and new directions in MRI in multiple sclerosis*. Continuum (Minneapolis), 2013. **19**(4 Multiple Sclerosis): p. 1058-73.
178. Sethi, V., et al., *MS cortical lesions on DIR: not quite what they seem?* PLoS One, 2013. **8**(11): p. e78879.
179. van de Pavert, S.H., et al., *DIR-visible grey matter lesions and atrophy in multiple sclerosis: partners in crime?* J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2016. **87**(5): p. 461-7.
180. Abidi, Z., et al., *Assessment of the diagnostic accuracy of double inversion recovery sequence compared with FLAIR and T2W_TSE in detection of cerebral multiple sclerosis lesions*. Electron Physician, 2017. **9**(4): p. 4162-4170.
181. Geurts, J.J., et al., *Intracortical lesions in multiple sclerosis: improved detection with 3D double inversion-recovery MR imaging*. Radiology, 2005. **236**(1): p. 254-60.
182. Khangure, S.R. and M.S. Khangure, *MR Imaging in Multiple Sclerosis: The Accuracy of 3D Double Inversion Recovery at 3 Tesla and the Potential for Single Sequence Imaging*. Neuroradiol J, 2011. **24**(1): p. 92-9.
183. Simon, B., et al., *Improved in vivo detection of cortical lesions in multiple sclerosis using double inversion recovery MR imaging at 3 Tesla*. Eur Radiol, 2010. **20**(7): p. 1675-83.
184. Wattjes, M.P., et al., *Double inversion recovery brain imaging at 3T: diagnostic value in the detection of multiple sclerosis lesions*. AJNR Am J Neuroradiol, 2007. **28**(1): p. 54-9.
185. Riederer, I., et al., *Double inversion recovery sequence of the cervical spinal cord in multiple sclerosis and related inflammatory diseases*. AJNR Am J Neuroradiol, 2015. **36**(1): p. 219-25.
186. Geisseler, O., et al., *The relevance of cortical lesions in patients with multiple sclerosis*. BMC Neurol, 2016. **16**(1): p. 204.
187. Nelson, F., et al., *Improved Identification of Intracortical Lesions in Multiple Sclerosis with Phase-Sensitive Inversion Recovery in Combination with Fast Double Inversion Recovery MR Imaging*. American Journal of Neuroradiology, 2007. **28**(9): p. 1645-1649.
188. Dekker, I., et al., *Infratentorial and spinal cord lesions: Cumulative predictors of long-term disability?* Mult Scler, 2019: p. 1352458519864933.
189. Eden, D., et al., *Spatial distribution of multiple sclerosis lesions in the cervical spinal cord*. Brain, 2019. **142**(3): p. 633-646.
190. Moccia, M., et al., *Advances in spinal cord imaging in multiple sclerosis*. Ther Adv Neurol Disord, 2019. **12**: p. 1756286419840593.
191. Petrova, N., et al., *Axonal loss in the multiple sclerosis spinal cord revisited*. Brain Pathol, 2018. **28**(3): p. 334-348.
192. Sombekke, M.H., et al., *Spinal cord lesions in patients with clinically isolated syndrome: a powerful tool in diagnosis and prognosis*. Neurology, 2013. **80**(1): p. 69-75.
193. Dvorak, A.V., et al., *Rapid myelin water imaging for the assessment of cervical spinal cord myelin damage*. Neuroimage Clin, 2019. **23**: p. 101896.
194. Arrambide, G., et al., *Spinal cord lesions: A modest contributor to diagnosis in clinically isolated syndromes but a relevant prognostic factor*. Mult Scler, 2018. **24**(3): p. 301-312.
195. Absinta, M., et al., *Seven-tesla phase imaging of acute multiple sclerosis lesions: a new window into the inflammatory process*. Ann Neurol, 2013. **74**(5): p. 669-78.
197. Wardlaw, J.M., et al., *A systematic review of the utility of 1.5 versus 3 Tesla magnetic resonance brain imaging in clinical practice and research*. Eur Radiol, 2012. **22**(11): p. 2295-303.
198. Wood, R., et al., *1.5 Tesla Magnetic Resonance Imaging Scanners Compared with 3.0 Tesla Magnetic Resonance Imaging Scanners: Systematic Review of Clinical Effectiveness*, in *1.5 Tesla Magnetic Resonance Imaging Scanners Compared with 3.0 Tesla Magnetic Resonance Imaging Scanners: Systematic Review of Clinical Effectiveness: Pilot Project*. 2011: Ottawa (ON).

199. Barkhof, F., P.J. Pouwels, and M.P. Wattjes, *The Holy Grail in diagnostic neuroradiology: 3T or 3D?* Eur Radiol, 2011. **21**(3): p. 449-56.
200. Soher, B.J., B.M. Dale, and E.M. Merkle, *A review of MR physics: 3T versus 1.5T.* Magn Reson Imaging Clin N Am, 2007. **15**(3): p. 277-90, v.
201. Treaba, C.A., et al., *Longitudinal Characterization of Cortical Lesion Development and Evolution in Multiple Sclerosis with 7.0-T MRI.* Radiology, 2019. **291**(3): p. 740-749.
202. Wattjes, M.P., et al., *Does high field MRI allow an earlier diagnosis of multiple sclerosis?* J Neurol, 2008. **255**(8): p. 1159-63.
203. Kilsdonk, I.D., et al., *Multicontrast MR imaging at 7T in multiple sclerosis: highest lesion detection in cortical gray matter with 3D-FLAIR.* AJNR Am J Neuroradiol, 2013. **34**(4): p. 791-6.
204. Nielsen, A.S., et al., *Contribution of cortical lesion subtypes at 7T MRI to physical and cognitive performance in MS.* Neurology, 2013. **81**(7): p. 641-9.
205. Louapre, C., et al., *Beyond focal cortical lesions in MS: An in vivo quantitative and spatial imaging study at 7T.* Neurology, 2015. **85**(19): p. 1702-9.
206. Danelakis, A., T. Theoharis, and D.A. Verganelakis, *Survey of automated multiple sclerosis lesion segmentation techniques on magnetic resonance imaging.* Comput Med Imaging Graph, 2018. **70**: p. 83-100.
207. Gonzalez-Villa, S., et al., *Brain structure segmentation in the presence of multiple sclerosis lesions.* Neuroimage Clin, 2019. **22**: p. 101709.
208. Gros, C., et al., *Automatic segmentation of the spinal cord and intramedullary multiple sclerosis lesions with convolutional neural networks.* Neuroimage, 2019. **184**: p. 901-915.
209. Jain, S., et al., *Automatic segmentation and volumetry of multiple sclerosis brain lesions from MR images.* Neuroimage Clin, 2015. **8**: p. 367-75.
210. McKinley, R., et al., *Automatic detection of lesion load change in Multiple Sclerosis using convolutional neural networks with segmentation confidence.* Neuroimage Clin, 2020. **25**: p. 102104.
211. Weeda, M.M., et al., *Comparing lesion segmentation methods in multiple sclerosis: Input from one manually delineated subject is sufficient for accurate lesion segmentation.* Neuroimage Clin, 2019. **24**: p. 102074.
212. Zhao, Y., et al., *A level set method for multiple sclerosis lesion segmentation.* Magn Reson Imaging, 2018. **49**: p. 94-100.
213. Wang, C., et al., *Automated brain volumetrics in multiple sclerosis: a step closer to clinical application.* J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2016. **87**(7): p. 754-7.
214. Lazeron, R.H., et al., *Brain atrophy and lesion load as explaining parameters for cognitive impairment in multiple sclerosis.* Mult Scler, 2005. **11**(5): p. 524-31.
215. Abel, S., et al., *Myelin Damage in Normal Appearing White Matter Contributes to Impaired Cognitive Processing Speed in Multiple Sclerosis.* J Neuroimaging, 2019.
216. Du, X.F., et al., *Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Is Associated With Regional Brain Activity Deficits in Motor- and Cognitive-Related Brain Areas.* Front Neurol, 2019. **10**: p. 1136.
217. Meijer, K.A., et al., *White matter tract abnormalities are associated with cognitive dysfunction in secondary progressive multiple sclerosis.* Mult Scler, 2016. **22**(11): p. 1429-1437.
218. Oset, M., M. Stasiolek, and M. Matysiak, *Cognitive Dysfunction in the Early Stages of Multiple Sclerosis-How Much and How Important?* Curr Neurol Neurosci Rep, 2020. **20**(7): p. 22.
219. Preziosa, P., et al., *DT MRI microstructural cortical lesion damage does not explain cognitive impairment in MS.* Mult Scler, 2017. **23**(14): p. 1918-1928.
220. Rhodius-Meester, H.F.M., et al., *MRI Visual Ratings of Brain Atrophy and White Matter Hyperintensities across the Spectrum of Cognitive Decline Are Differently Affected by Age and Diagnosis.* Front Aging Neurosci, 2017. **9**: p. 117.

221. Rinaldi, F., et al., *Cortical lesions and cognitive impairment in multiple sclerosis*. *Neurol Sci*, 2010. **31**(Suppl 2): p. S235-7.
222. van Dongen, L., et al., *Introducing Multiple Screener: An unsupervised digital screening tool for cognitive deficits in MS*. *Mult Scler Relat Disord*, 2019. **38**: p. 101479.
223. Filippi, M., P. Preziosa, and M.A. Rocca, *Brain mapping in multiple sclerosis: Lessons learned about the human brain*. *Neuroimage*, 2019. **190**: p. 32-45.
224. Vellinga, M.M., et al., *Clinical correlations of brain lesion distribution in multiple sclerosis*. *J Magn Reson Imaging*, 2009. **29**(4): p. 768-73.
225. Rocca, M.A., et al., *The hippocampus in multiple sclerosis*. *Lancet Neurol*, 2018. **17**(10): p. 918-926.
226. Kincses, Z.T., et al., *Lesion probability mapping to explain clinical deficits and cognitive performance in multiple sclerosis*. *Mult Scler*, 2011. **17**(6): p. 681-9.
227. Eijlers, A.J.C., et al., *Predicting cognitive decline in multiple sclerosis: a 5-year follow-up study*. *Brain*, 2018. **141**(9): p. 2605-2618.
228. Carassiti, D., et al., *Neuronal loss, demyelination and volume change in the multiple sclerosis neocortex*. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2018. **44**(4): p. 377-390.
229. Benedict, R.H., et al., *Memory impairment in multiple sclerosis: correlation with deep grey matter and mesial temporal atrophy*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2009. **80**(2): p. 201-6.
230. Aliaga, E.S. and F. Barkhof, *MRI mimics of multiple sclerosis*. *Handb Clin Neurol*, 2014. **122**: p. 291-316.
231. Kuchling, J. and F. Paul, *Visualizing the Central Nervous System: Imaging Tools for Multiple Sclerosis and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders*. *Front Neurol*, 2020. **11**: p. 450.
232. Rosenthal, J.F., B.M. Hoffman, and W.R. Tyor, *CNS inflammatory demyelinating disorders: MS, NMOSD and MOG antibody associated disease*. *J Investig Med*, 2020. **68**(2): p. 321-330.
233. Padilha, I.G., et al., *Pediatric multiple sclerosis: from clinical basis to imaging spectrum and differential diagnosis*. *Pediatr Radiol*, 2020. **50**(6): p. 776-792.
234. Sa, M.J., et al., *State of the Art and Future Challenges in Multiple Sclerosis Research and Medical Management: An Insight into the 5th International Porto Congress of Multiple Sclerosis*. *Neurol Ther*, 2020.
235. Wildner, P., M. Stasiolek, and M. Matysiak, *Differential diagnosis of multiple sclerosis and other inflammatory CNS diseases*. *Mult Scler Relat Disord*, 2020. **37**: p. 101452.
236. Galardi, M.M., et al., *Differential Diagnosis of Pediatric Multiple Sclerosis*. *Children (Basel)*, 2019. **6**(6).
237. Katz Sand, I., *Classification, diagnosis, and differential diagnosis of multiple sclerosis*. *Curr Opin Neurol*, 2015. **28**(3): p. 193-205.
238. Miller, D.H., et al., *Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach*. *Mult Scler*, 2008. **14**(9): p. 1157-74.
240. Rostasy, K., et al., *Differential diagnosis and evaluation in pediatric inflammatory demyelinating disorders*. *Neurology*, 2016. **87**(9 Suppl 2): p. S28-37.
241. Filippi, M., et al., *Assessment of lesions on magnetic resonance imaging in multiple sclerosis: practical guidelines*. *Brain*, 2019. **142**(7): p. 1858-1875.
242. Lana-Peixoto, M.A. and N. Talim, *Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and Anti-MOG Syndromes*. *Biomedicines*, 2019. **7**(2).
243. Dias-Santos, A., et al., *Neurodegeneration in systemic lupus erythematosus: layer by layer retinal study using optical coherence tomography*. *Int J Retina Vitreous*, 2020. **6**: p. 15.
244. Tenembaum, S., et al., *Neuromyelitis optica spectrum disorders in children and adolescents*. *Neurology*, 2016. **87**(9 Suppl 2): p. S59-66.

245. Lechner, C., et al., *Antibodies to MOG and AQP4 in children with neuromyelitis optica and limited forms of the disease*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2016. **87**(8): p. 897-905.
246. Cheng, C., et al., *Clinical, radiographic characteristics and immunomodulating changes in neuromyelitis optica with extensive brain lesions*. BMC Neurol, 2013. **13**: p. 72.
247. Zhang, B., et al., *Neuromyelitis optica spectrum disorders without and with autoimmune diseases*. BMC Neurol, 2014. **14**: p. 162.
248. Wingerchuk, D.M., et al., *International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders*. Neurology, 2015. **85**(2): p. 177-89.
249. Brownlee, W.J., et al., *Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges*. Lancet, 2017. **389**(10076): p. 1336-1346.
250. Susac, J.O., *Susac's syndrome*. AJNR Am J Neuroradiol, 2004. **25**(3): p. 351-2.
251. Kleffner, I., et al., *Diagnostic criteria for Susac syndrome*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2016. **87**(12): p. 1287-1295.
252. Coulette, S., et al., *Diagnosis and Prediction of Relapses in Susac Syndrome: A New Use for MR Postcontrast FLAIR Leptomeningeal Enhancement*. AJNR Am J Neuroradiol, 2019. **40**(7): p. 1184-1190.
253. Campbell, P., D. Kaski, and T.A. Saifee, *Susac syndrome presenting with acute hemibody paraesthesia*. JRSM Cardiovasc Dis, 2019. **8**: p. 2048004019844687.
254. Postal, M., et al., *Magnetic resonance imaging in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: current state of the art and novel approaches*. Lupus, 2017. **26**(5): p. 517-521.
255. Graham, J.W. and W. Jan, *MRI and the brain in systemic lupus erythematosus*. Lupus, 2003. **12**(12): p. 891-6.
256. Uygunoglu, U. and A. Siva, *Behcet's Syndrome and Nervous System Involvement*. Curr Neurol Neurosci Rep, 2018. **18**(7): p. 35.
257. Borhani-Haghighi, A., et al., *Neuro-Behcet's disease: An update on diagnosis, differential diagnoses, and treatment*. Mult Scler Relat Disord, 2019. **39**: p. 101906.
258. Zhai, S. and B.J. Brew, *Progressive multifocal leukoencephalopathy*. Handb Clin Neurol, 2018. **152**: p. 123-137.
259. Scarpelli, M., et al., *The role of brain MRI in mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy*. Neuroradiol J, 2013. **26**(5): p. 520-30.
260. Mascalchi, M., M. Montomoli, and R. Guerrini, *Neuroimaging in mitochondrial disorders*. Essays Biochem, 2018. **62**(3): p. 409-421.
261. Parikh, S., et al., *Diagnosis of 'possible' mitochondrial disease: an existential crisis*. J Med Genet, 2019. **56**(3): p. 123-130.
262. Fisher, K.S., et al., *Current Advances in Pediatric Onset Multiple Sclerosis*. Biomedicines, 2020. **8**(4).
263. Verhey, L.H., M. Shroff, and B. Banwell, *Pediatric multiple sclerosis: pathobiological, clinical, and magnetic resonance imaging features*. Neuroimaging Clin N Am, 2013. **23**(2): p. 227-43.
264. Banwell, B., et al., *MRI in the evaluation of pediatric multiple sclerosis*. Neurology, 2016. **87**(9 Suppl 2): p. S88-96.
265. Gowda, V.K., et al., *Clinical and Radiological Profiles, Treatment, and Outcome of Pediatric Acquired Demyelinating Disorders of Central Nervous System*. J Pediatr Neurosci, 2019. **14**(2): p. 76-81.
266. Hummel, H.M., et al., *Pediatric onset multiple sclerosis: McDonald criteria 2010 and the contribution of spinal cord MRI*. Mult Scler, 2013. **19**(10): p. 1330-5.
267. Rocca, M.A., et al., *Diffusion tensor magnetic resonance imaging in very early onset pediatric multiple sclerosis*. Mult Scler, 2016. **22**(5): p. 620-7.

268. Ruet, A., *Update on pediatric-onset multiple sclerosis*. Rev Neurol (Paris), 2018. **174**(6): p. 398-407.
269. Ketelslegers, I.A., et al., *A comparison of MRI criteria for diagnosing pediatric ADEM and MS*. Neurology, 2010. **74**(18): p. 1412-5.
270. Salama, S., et al., *MOG antibody-associated encephalomyelitis/encephalitis*. Mult Scler, 2019. **25**(11): p. 1427-1433.
271. Kezuka, T. and H. Ishikawa, *Diagnosis and treatment of anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody positive optic neuritis*. Jpn J Ophthalmol, 2018. **62**(2): p. 101-108.
272. Weber, M.S., et al., *Defining distinct features of anti-MOG antibody associated central nervous system demyelination*. Ther Adv Neurol Disord, 2018. **11**: p. 1756286418762083.
273. Sloane, J.A., C. Mainero, and R.P. Kinkel, *No Evidence of Disease Activity in Multiple Sclerosis*. JAMA Neurol, 2015. **72**(7): p. 835-6.
275. Minneboo, A., et al., *Infratentorial lesions predict long-term disability in patients with initial findings suggestive of multiple sclerosis*. Arch Neurol, 2004. **61**(2): p. 217-21.
277. Popescu, V., et al., *Brain atrophy and lesion load predict long term disability in multiple sclerosis*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2013. **84**(10): p. 1082-91.
278. Barnard, R.O. and M. Triggs, *Corpus callosum in multiple sclerosis*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1974. **37**(11): p. 1259-64.
279. Blaauw, J. and L.C. Meiners, *The splenium of the corpus callosum: embryology, anatomy, function and imaging with pathophysiological hypothesis*. Neuroradiology, 2020. **62**(5): p. 563-585.
280. Platten, M., et al., *MRI-Based Manual versus Automated Corpus Callosum Volumetric Measurements in Multiple Sclerosis*. J Neuroimaging, 2019.
281. Ogbole, G.I., et al., *Intraventricular cerebrospinal fluid pulsation artifacts on low-field magnetic resonance imaging: Potential pitfall in diagnosis? Niger Med J*, 2016. **57**(1): p. 59-63.
282. Kilsdonk, I.D., et al., *Increased cortical grey matter lesion detection in multiple sclerosis with 7 T MRI: a post-mortem verification study*. Brain, 2016. **139**(Pt 5): p. 1472-81.
283. Beadnall, H.N., et al., *Comparing longitudinal brain atrophy measurement techniques in a real-world multiple sclerosis clinical practice cohort: towards clinical integration? Ther Adv Neurol Disord*, 2019. **12**: p. 1756286418823462.
284. Smeets, D., et al., *Reliable measurements of brain atrophy in individual patients with multiple sclerosis*. Brain Behav, 2016. **6**(9): p. e00518.
285. Commowick, O., et al., *Objective Evaluation of Multiple Sclerosis Lesion Segmentation using a Data Management and Processing Infrastructure*. Sci Rep, 2018. **8**(1): p. 13650.
286. Louapre, C., et al., *Multiple sclerosis and aging*. Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil, 2017. **15**(4): p. 402-408.
287. Vidal-Jordana, A., et al., *Brain atrophy 15 years after CIS: Baseline and follow-up clinico-radiological correlations*. Mult Scler, 2018. **24**(6): p. 721-727.
288. Ribbons, K.A., et al., *Male Sex Is Independently Associated with Faster Disability Accumulation in Relapse-Onset MS but Not in Primary Progressive MS*. PLoS One, 2015. **10**(6): p. e0122686.
289. Gaetano, L., et al., *White matter lesion location correlates with disability in relapsing multiple sclerosis*. Mult Scler J Exp Transl Clin, 2020. **6**(1): p. 2055217320906844.
290. Deloire, M.S., et al., *MRI predictors of cognitive outcome in early multiple sclerosis*. Neurology, 2011. **76**(13): p. 1161-7.

Uncategorized References

86. Filippi, M., et al., *MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines*. The Lancet Neurology, 2016. **15**(3): p. 292-303.

196. Lysandropoulos, A.P., et al., *Quantifying brain volumes for Multiple Sclerosis patients follow-up in clinical practice - comparison of 1.5 and 3 Tesla magnetic resonance imaging*. *Brain Behav*, 2016. **6**(2): p. e00422.
239. Padilha, I.G., et al., *Pediatric multiple sclerosis: from clinical basis to imaging spectrum and differential diagnosis*. *Pediatr Radiol*, 2020.
274. Ozturk, A., et al., *MRI of the corpus callosum in multiple sclerosis: association with disability*. *Mult Scler*, 2010. **16**(2): p. 166-77.
276. Geurts, J.J., et al., *Does high-field MR imaging improve cortical lesion detection in multiple sclerosis?* *J Neurol*, 2008. **255**(2): p. 183-91.

Публикации и научни съобщения, свързани с дисертационния труд

Публикации в пълен текст

1. The role of cortical lesions and cortical atrophy in cognitive dysfunction in patients with multiple sclerosis
T. Kunchev, N. Fileva, M. Petrova, D. Zlatareva, L. Traykov
Доклади на Българската академия на науките
Comptes rendus de l'Acad_emie bulgare des Sciences; Tome 73, No 6, 2020: 880-888 стр., DOI:10.7546/CRABS.2020.06.17 (**Impact factor = 0.270**)
2. ECR 2020 / C-10327
Pediatric Multiple Sclerosis – What should the young (and not so young) radiologist know about it?
N. Fileva, D. Zlatareva, V. Hadjidekov; Sofia
DOI: 10.26044/ecr2020/C-10327
3. ECR 2020 / C-15100
The different faces of the multiple sclerosis plaques – sequences review
S. Hadjieva, N. Fileva, V. Hadjidekov; Sofia/BG
DOI:10.26044/ecr2020/C-15100
4. Магнитно-резонансна диагностика при пациенти с множествена склероза – развитие на метода и неговите възможности (Обзор)
Н. Филева
Рентгенология и радиология, ISSN 0486-400X 2019; 58(3): 186-191
5. Корелация между невропсихологични тестове и магнитно-резонансните находки при пациенти с множесетвена склероза
Н. Филева, Т. Кунчев, Д. Златарева, В. Хаджидеков, Л. Трайков
Рентгенология и радиология, ISSN 0486-400X 2019; 58 (2):115-119
6. ECR 2019 / C-2980, Vienna, Austria
Correlation between Cognitive Impairment Tests and Magnetic Resonance Imaging Findings in Patients with Multiple Sclerosis
N. Fileva, T. Kunchev, D. Zlatareva, V. Hadjidekov, L. Traykov
DOI: 10.26044/ecr2019/C-2980

7. Необходимо ли е изследването на цервикален миелон в допълнение към магнитно-резонансната диагностика на множествената склероза?
Н. Филева, Д. Златарева, Т. Кунчев, Л. Трайков, В. Хаджидеков
Наука и младост, ISSN 1314-9229, стр. 71-75, 2018
8. Магнитно – резонансна диагностика при пациенти с множествена склероза – какво и защо?,
Н. Филева, Д. Димова, Т. Кунчев, Д. Златарева, В. Грудева, В. Хаджидеков, Л. Трайков
Управление и Образование, ISSN 13126121, стр. 59-64, 2018
9. ECR 2018 / C-2770, Vienna, Austria
Additional Cervical Sequence to Help in MRI Diagnosis of Multiple Sclerosis
N. Fileva, D. Zlatareva, V. Hadjidekov
DOI: 10.1594/ecr2018/C-2770
10. ECR 2018 / C-2865, Vienna, Austria
Optimized Protocol For Detecting Supratentorial Lesions In Patients With Multiple Sclerosis
N. Fileva, D. Zlatareva, V. Hadjidekov
DOI: 10.1594/ecr2018/C-2865

Участия в международни и национални форуми:

1. Еволюция на рентгенологичните критерии за диагностика на множествена склероза
Н. Филева
XVIII национален конгрес на БАР, 26 – 29 септ. Варна 2019 г.
2. ECR 2019 / C-2980, Vienna, Austria
Correlation between Cognitive Impairment Tests and Magnetic Resonance Imaging Findings in Patients with Multiple Sclerosis
N. Fileva, T. Kunchev, D. Zlatareva, V. Hadjidekov, L. Traykov
DOI: 10.26044/ecr2019/C-2980
3. Anti-MOG antibody associated central nervous system demyelination
N. Fileva, S. Dineva, D. Zlatareva, A. Asenova, V. Bojinova
ESPR, 2019, Helsinki

4. The Role Of Double Inversion Recovery Sequence In Detection Cortical Lesions In Patients With Multiple Sclerosis
Fileva N., Kunchev T., Zlatareva D., Traykov L., Hadjidekov V.G.
BCR 2018, Kusadis

5. Initial experience with 3T magnetic resonance imaging in patients with demyelinating disease
N. Fileva, Zlatareva D. Hadjidekov V., Tournev I., Chamova T.
ICMS XVI(2017)

6. 3T magnetic resonance imaging of supratentorial lesions in patients with multiple sclerosis
Fileva N., Kunchev T., Zlatareva D., Traykov L., Hadjidekov V.G. - Sofia
XVII национален конгрес на БАР, 26 – 29 септ. Пловдив 2017 г.