МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ - СОФИЯ
КАТЕДРА ПО НЕВРОЛОГИЯ

д-р Светлана Ивайлова Стаменова

КОГНИТИВНИ НАРУШЕНИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ С МНОЖЕСТВЕНА СКЛЕРОЗА – КОРЕЛАЦИИ С РЕГИОНАЛНА МОЗЪЧНА АТРОФИЯ

АВТОРЕФЕРАТ

на дисертация за присъждане на научна и образователна степен „Доктор по медицина“

Научна специалност
03.01.19 Неврология

Научен ръководител:

Акад. проф. Д-р И. Миланов, дмн

София, 2016

СЪДЪРЖАНИЕ

Списък на използваните
съкращения.....6**Въведение**.....
.....9

1. Цели и задачи.....61

2. Изследван контингент и методи 63

2.1. Изследван контингент.....63

2.2. Методи.....16

2.2.1. Клинична и невропсихологична оценка.....16

2.2.2. МРТ изследване.....17

2.2.3. Конвенционален МРТ анализ – определяне на глобалната мозъчна атрофия чрез SIENAx…….....17

2.2.4. Voxel-BasedMorphometry (VBM)анализ.....19

2.2.5. Статистически анализ.....19

3. Резултати.....21

3.1. Представяне на изследвания контингент (пациенти и здрави контроли) след провеждане на невропсихологичното тестване.....21

3.2. Групова разлика (пациенти срещи здрави конроли) в глобалния обем на сивото мозъчно вещество (измерена чрез
SIENAx)……...…..….....23

3.3. VBM анализ - разлики в разпределението на сивото мозъчно вещество (регионален обем на сивото мозъчно вещество) при двете групи (пациенти и здрави контроли).....24

3.4.VBM анализ - корелации между резултата на SDMT и регионалния патерн на мозъчна атрофия в групата на пациентите с МС.....31

3.5.VBM анализ - корелации между резултата на SDMT и регионалния патерн на мозъчна атрофия в групата на здравите контроли.....37

3.6.VBM анализ - корелации между резултата на STR-LTS, STR-CLTR, STR-D, PASAT2, PASAT3 и WLG и регионалния патерн на мозъчна атрофия в групата на пациентите с МС.....37

3.7.VBM анализ - корелации между резултата на SPART и SPART–D и регионалния патерн на мозъчна атрофия в групата на пациентите с МС.....37

3.8. Корелации между резултата от SDMT и демографските и клинични характеристики (възраст, EDSS и продължителност на заболяването) в групата на пациентите с МС.....39

3.9. Корелации между резултата на SDMT и МРТ характеристики (глобален обем на сивото и на бялото мозъчно вещество, измерен чрез SIENAx и T_2-LL) в групата на пациентите с МС.....39

4. Обсъждане.....41

4.1. Представяне на изследвания контингент (пациенти и здрави контроли) след провеждане на невропсихологичното тестване.....41

4.2. Групова разлика (пациенти срещи здрави конроли) в глобалния обем на сивото мозъчно вещество (измерен чрез SIENAx)…….....…….....41

4.3. VBM анализ - разлики в разпределението на сивото мозъчно вещество между двете групи (пациенти и здрави контроли).....42

4.4.VBM анализ - корелации между резултата на SDMT и регионалния патерн на мозъчна атрофия в групата на пациентите с МС.....46

4.5.VBM анализ - корелации между резултата на SDMT и регионалния патерн на мозъчна атрофия само в групата на здравите контроли.....55

4.6.VBM анализ - корелации между резултата на STR, STR-D, WLG, PASAT 2 и PASAT 3 и регионалния патерн на мозъчна атрофия в групата на пациентите с МС.....56

4.7.VBM анализ - корелации между резултата на SPARTи SPART-D и регионалния патерн на мозъчна атрофия в групата на пациентите с МС.....57

4.8. Корелации между резултата от SDMT и демографски (възраст), клинични (EDSS и продължителност на заболяването) и МРТ характеристики (мозъчен обем измерен чрез SIENAx и T_2-LL) в групата на пациентите с МС.....59

5. Изводи.....62

6. Приноси.....64

7. Публикации и участия в научни прояви във връзка с дисертационния труд..... 65

СПИСЪК НА ИЗПОЛЗВАНИТЕ СЪКРАЩЕНИЯ

МС– Множествена склероза

МРТ–Магнитно-резонансната томография

ЦНС– централна нервна система

КМБ– кръвно-мозъчна бариера

ОДЦ– олигодендроцити

БПМ– базичен протеин на миелина

АПК– антиген-представящи клетки

RIS– RadiologicallyIsolatedSyndrome - Радиологично изолиран синдром

CIS–ClinicallyIsolatedSyndrome-Клинично изолиран синдром

RRMS–Relapsing-RemittingMultipleSclerosis-Пристъпно-ремитентна форма на множествена склероза

SPMS– Secondary-ProgressiveMultipleSclerosis- Вторично-прогресивна форма на множествена склероза

PPMS– Primary- ProgressiveMultipleSclerosis- Първично-прогресивна форма на множествена склероза

LL– LesionLoad - Товар на заболяването

TLL– **T_2-LL**–Total Lesion Load – Тотален лезионен товар

DIS– Dissemination in Space -Дисеминация в пространството

DIT– Dissemination in Time - Дисеминация във времето

BRNB– Rao Brief Repeatable Neuropsychological Battery

MACFIMS– Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis

BICAMS – Brief International Assessment of Cognition for Multiple Sclerosis

MMSE– Mini Mental State Examination

MSFC –Multiple Sclerosis Functional Composite

SRT–Selective Reminding Test

SRT-D–Selective Reminding Test Delayed Recall

10/36-SPART– Spatial Recall Test

10/36-SPART-D – 10/36 - Spatial Recall Test Delayed Recall

PASAT– Paced Auditory Serial Addition Test

SDMT– Symbol Digit Modalities Test

WLG– Word List Generation

COWAT – Controlled Oral Word Association Test

CVLT2– California Verbal Learning Test, second edition

BVMTR– Brief Visuospatial Memory Test-Revised

JLO– Judgment of Line Orientation

DKEFS– Delis-Kaplan Executive Function System

NABTs– Normal-appearing Brain Tissue

MWT–Multiple Choice Vocabulary Test

TAP–Test of Attentional Performances

BDI–Back Depression Inventory

MSFC– Multiple Sclerosis Function Composite

TMTA– Trail Making Test A

TMTB–Trail Making Test B

RAVLT–Rey's Auditory Verbal learning Test Delayed Recall

DS–Digit Span test

RCFT-I – Rey Complex Figure Test I

RCFT-D – Rey Complex Figure Test D

BJLOT– Benton Judgment of Line OrientationTest

RCFT– Rey-Osterrieth Complex Figure Test

RCPM–Raven's Coloured Progressive Matrices

CMDI– Chicago Miltiscale Depression Inventory

WM– White Matter – Бяло мозъчно вещество

GM–GreyMatter– Сиво мозъчно вещество

DIR–DoubleInversion Recovery

EDSS– Expanded Disability Status Scale

CCI– Corpus Callosum Index

VFT– Verbal Fluency Test

VBM– Voxel-Based Morphometry

SD– Standard deviation

nBV–normalizedBrainVolume- нормализиран глобален мозъчен обем

nWMV–normalizedWhiteMatterVolume- нормализиран обем на бялото мозъчно вещество

nGMV–normalizedGreyMatterVolume - нормализиран обем на сивото мозъчно вещество

nPGMV–normalizedPeripheralGreyMatterVolume- нормализиран обем на периферното сиво мозъчно вещество

ROIs–Regions of Interest - региони на интерес

TBSS– Track-Based Spatial Statistics

FSL– The FMRIB Software Library

SPM –Statistical Parametric Mapping - статистическо параметрично картографиране

MIPAV– Medical Image ProcessingAnalysis and Visualization

BET– Brain Extraction

FAST– Tissue–typeSegmentation- тъканна сегментация

TIV–TotalIntracranialVolume-Общ интракраниален обем

MNI–MonrealNeurologicalInstitute- Монреал Неврологичен Институт

PML– ПМЛ - Прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия

CCAS–CerebellarCognitiveAffectiveSyndrome- церебеларен когнитивно-афетивен синдром

ВЪВЕДЕНИЕ

Множествената склерозае автоимунно, хроничновъзпалително заболяване на имунната система, което засяга централната нервна система, като предизвиква всякакви комбинации от симптоми, които могат да се появят в резултат на увреждане на зрителните нерви, на главния и на гръбначния мозък. През последните години са натрупани данни, сочещи, че множествената склерозае и невродегенеративно заболяване, при което процесът на невродегенерация се развиваощe при първите симптоми на болестта, и не е свързано с възпалителния процес. Болестта е с голяма социална значимост поради факта, че засяга предимно млади хора и води до сериозна инвалидизация. Засегнатите от неямлади хораоставатинвалиди в разцвета на живота си, губят работата си, изолират се от обществото, в резултат на коеточесто се стига до разрушаване на техните семейни устои. Над 2,5 милиона пациенти в света боледуват от множествена склероза.

Множествената склероза може да засегне всяка част от централната нервна система, като клиничните й симптомимогат да бъдат с голямо разнообразие. Разпространението на плаките на демиелинизация показва специфичност предвид факта, че някои признаци се развиват по-често в самото начало на заболяването – сетивните и двигателните нарушения, невритът на зрителния нерв и синдромите свързани с малкия мозък и мозъчния ствол. С развитието на заболяването могат да се проявят и други симптоми – тазоворезервоарни нарушения, умора, когнитивни нарушения, афективни нарушения, тригеминална невралгия и други.

Съчетаниетоот няколко симптома е особено типично. Например комбинацията от тремор, скандиран говор и нистагъм е известна като триада на Charcot. Типичен симптом при младите пациенти е и двустранната ядрена офталмоплегия. Развитието на първите симптоми на заболяването варира от остро, почти инсултообразно, до бавно, постепенно прогресиращо за месеци и години.

Когнитивните нарушения при пациенти с множествена склероза са изключително чест симптом (срещат се при 30-70 % от пациентите). Наблюденията сочат, че най-често са засегнати епизодичната и работната памет, вниманието, скоростта на обработка на информация, екзекутивните функции, както и зрително-перцептуалната обработка на информация. Когнитивните нарушения често остават неразпознати от лекуващия лекар, а много често остават неразпознати и от самия пациент. Те оказват сериозно влияние върхусоциалната активност, семейния живот и работоспособността на страдащите от болестта;дисфункциите иматнегативен

ефектвърхублагополучието и личната удовлетвореност на пациентите, което често остава причиназа загубата на работното им място. Когнитивните нарушения се наблюдават при пациенти с радиологично изолиран синдром, клинично изолиран синдром, както и при всички форми на множествена склероза (пристъпно-ремитента, първично-прогресивна, вторично-прогресивна и прогресивно-ремитентна).При начало на заболяването в ранна детска възраст (до 10 г.),много често се засягат когнитивните функции на пациента и се стига до относително бързото им влошаване. Когнитивнитедисфункции се наблюдават също и при ювенилните форми на заболяването, както и при бенигнена множествена склероза. Те могат да възникнат много рано в хода на заболяването, да корелират с неговата прогресия, номогат да останат и статични в продължения на много години. Някои проучвания сочат, че при пациенти с радиологично изолиран синдром също може да се наблюдава увреждане на когницията, докато при пациентите с клинично изолиран синдром когнитивните нарушения вече се оказват често срещанпризнак на болестта. Профилът на когнитивните нарушения е почти същият, като при пациентите с множествена склероза. Когниciятамного често езасегната тежко в прогресивната фаза на множествената склероза.Пациентите с вторично-прогресивна форма на МС показват по-лоши резултати по отношение на когницията спрямотези с клинично изолиран синдром или спрямо тези с пристъпно-ремитентна форма на заболяването.Когнитивните нарушения са по-изразени при пациенти с вторично-прогресивна форма на заболяването,отколкото при тези с първично-прогресираща форма.При стартиранена множествената склерозав детска възраст,болестта може да дебютира с когнитивни нарушениядори при липса на други симптоми. Най-често са засегнати са паметта, вниманието, скоростта на обработка на информация, екзекутивните функции, езиковите умения и зрително-перцептуалната обработка на информация.

Редица са факторите, които оказват негативно влияние върху когнитивните функции на пациентите. Най-често срещаните такива са умората, депресията, преморбидният интелектуален статус, полът, приемът на медикаменти, наличието на коморбидност и др. под.

Лечението на когнитивните нарушения при множествената склероза е комплексно. На първо място,с оглед направилното им лечение,се поставя информираността на пациента във връзка свъзможната им поява в хода на заболяването, както и разясняване на техните характеристики. По този начин се дава възможност на пациентасамда разпознава и диагностицира, възможно най-

рано,проявите на болестта. При пациенти с когнитивни нарушения много важни се оказватпсихологичната подкрепа, помощта и разбирането от страна на семейството, приятелите и колегите.Друг начин за подобрение на когнитивните функции е чрез приложението на медикаментиутвърдени за лечение на деменция - ацетилхолинестеразни инхибитори (Donepezil, Rivastigmineи Galantamine) и NMDAрецепторни блокери (Memantine).Към настоящия момент няма достатъчно данни за ефекта на медикаментите утвърдени за лечение на деменция върху когнитивните нарушения.Доказаное, че някои от широко използваните медикаменти, модифициращи хода на заболяването, намаляват прогресията на когнитивните дисфункции при множествената склероза (Interferon beta, Natalizumab, Fingolimode и др.).

Оценката на невропсихологичните функции при пациенти с множествена склероза е несъмнено изключително важна. Когнитивните нарушения обикновено са скрити зад по-очевидните симптоми на заболяването (моторни, сензорни, церебеларни). Освен това те могат да бъдат замаскираниот симптомите на депресия, умора, болка и емоционални оплаквания, като по този начин много често остават неразпознати и от самия пациент. Често прилаганият в клиничната практика тест – MiniMentalStateExamination(MMSE) - не е подходящ за пациенти с множествена склероза, поради подчертаната субкортикална генеза на когнитивните нарушения при тях. Той може да бъде използван в ежедневната практика като бърз скринингов тест, преди приложението на специално създадените за това невропсихологични батерии.Идеалните невропсихологични тестовеили батерии следва да бъдат чувствителни, надеждни, точни, лесно възпроизводими и краткотрайни за удобството на пациента и на изследващия го специалист.Препоръчително е успоредно с този вид тестове да се прилагати такиваза оценка на умората и на депресията,във връзка сефекта който могат даоказват тези състояния върху когнитивните функции на пациента.

Две са когнитивните батерии, които са валидирани и имат широко приложение както в клиничната практика, така и внаучните изследвания. Това caRao Brief Repeatable Neuropsychological Battery (BRNB) и Minimal Assessment of Cognitive Function in MultipleSclerosis(MACFIMS). Към момента в процес на валидиране е друга подобна батерия, наречена Brief International Assessment of CognitionforMS (BICAMS).

Във връзка с научните изследвания в клиничната практика най-широко използваната невропсихологична батерия за оценка на когнитивните функции остава BRNB. Известен бройпредимства на тази батерия допринасят за мястото й в челнитередици: чрез нея за интервал от 30-45 минути се осъществява задълбочено

изследване на когнитивните нарушения на пациентите с множествена склероза; батерията е преведенаи валидирана на много езици; в резултат от нейната употреба са натрупани голям обем данни и опит за целите на бърза и ефикасна оценка на когницията; батерията е чувствителна, надеждна, точна и лесно приложима; съществува в две алтернативни версии - А и В, което позволява многократното йприлагане при един и същ пациент, без опасност от заучаване на тестовете.

Тежестта на когнитивните нарушения при пациенти с множествена склероза корелира в по-голяма степен с мозъчната атрофия, отколкото с лезионния товар, с локализацията на T_2-лезиите и с коровите лезии. След извършени редица клинични проучвания се установява, че мозъчната атрофия има умерена корелация с когнитивните нарушения както при възрастни, така и при МС настъпила в детска възраст. Наскоро проведени клинични проучвания сочат, че коровата атрофия е по-тясно свързана с когницията в сравнение с глобалната мозъчна атрофия. Също така, в резултатнапроведени клинични проучвания се констатира, че има значима корелация между броя на коровите лезии и коровата атрофия, и когнитивния дефицит припациентите. Други подобни клинични проучвания сочат, чецентралната атрофия има по-силна корелация с когнитивните нарушения в сравнение с глобалната мозъчна атрофия. През последните 10 години науката фиксира своите усилия към изследване на регионалната мозъчна атрофия, което доведе до представата за един друг аспект на атрофията (качествен).Регионалната мозъчна атрофия обозначава селективната атрофия на определени мозъчни структури.Чрез нея могат да бъдат определени кои точно структури са най-засегнати от атрофичните процеси и в каква степен. Интерес би представлявало да се проучикорелацията между регионалната мозъчна атрофия при пациенти с множествена склероза инай-често засегнатите когнитивни нарушения при заболяването.

1. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

Целта на настоящия дисертационен труд е да изследва корелацията между регионалната мозъчна атрофия и когнитивните нарушения при пациенти с множествена склероза чрез воксел-базирана морфометрия.

Във връзка споставенатацел са предвидени следите задачи:

1. Оформяне на две експериментални групи – една от пациенти с МС и втора от здрави контроли, съответстващи си по пол, възраст и образователен ценз. Събиране на демографски и клинични данни на изследвания контингент (пол, възраст, образователен ценз, лечение на пациентите, фенотип и продължителност на заболяването);
2. Провеждане на 3Т-МРТ на главен мозък и при двете експериментални групи – при пациентите с МС и при здравите контроли.Изчисляване на глобалната мозъчна атрофия и сравняване на получените резултати от двете групи.Калкулиране на лезионния товар в групата на пациентите с МС;
3. Определяне на инвалидизацията на пациентите с МС чрез ExpandedDisabilityStatusScale(EDSS);
4. Провеждане на невропсихологично изследване и при двете групи – при пациентите с МС и при здравите контроли - чрез прилагане на специфична BRNB батерия.Сравняване на невропсихологичното представяне и на двете групи;
5. Търсене на корелация между представянето при изпитване с един от тестовете, влизащ в батерията –SDMT, и демографски, клинични и МРТ параметри (само в групата на пациенти с МС);
6. Създаване на база данни и провеждане на VBMанализ в две стъпки:
   - **6.1** Първа част на VBMанализа - сравняване на регионалните различия в обема на сивото мозъчно вещество (регионална мозъчна атрофия) между двете експериментални групи;
   - **6.2** Втора част на VBM анализа (корелационен анализ) – оценяване на корелацията между представянето при тестване с всеки един от невропсихологичните тестове, влизащи във BRNB батерията, и регионалната мозъчна атрофия (само в групата на пациенти с МС).

2. ИЗСЛЕДВАН КОНТИНГЕНТ И МЕТОДИ

Настоящото проучване се извърши в следните здравни и научно-изследователски учреждения:

- II. Неврологична клиника (SecondoPoliclinico) на Seconda Universita Degli Studi di Napoli (SUN), Наполи, Италия,в продължение на период от 1 година (от Октомври 2014 г. до Октомври 2015 г.);
- МРТ лаборатория и изследователски център (L'institotodiDiagnosieCura-Hermitage-Capodimonte, Napoli), Наполи, Италия,впродължение на период от 1 година (от Октомври 2014 г. до Октомври 2015 г.).

2.1.Изследван контингент

В проучването са включени 141 пациенти с МС, според ревизираните критерии на McDonald (197), и 67 здрави контроли, съответстващи си по пол, възраст и образователен ценз. За включващи критерии са приети следните:

а) липса на сегашно или минало заболяване, различно от МС, което би могло да повлияе върху резултатите от невропсихологичното изследване на пациентите;

б) липса на злоупотреба или зависимости към субстанции и/или лекарства;

в) липса на моторни или сензорни нарушения, които биха могли да повлияят представянето при невропсихологичното тестване;

г) липса на пристъпи и/или кортикостероидно лечение 3 месеца преди включване в проучването.

Изключващи критерии са клаустрофобия и всички други контраиндикации за провеждане на МРТ изследване.

Финалната база данни (**таблица 1**) използвана при настоящия анализ включва 141 МС пациенти (9 CIS, 116 RRMSи 16 SPMS), от които 49 мъже и 92 жени. Всички те са на възраст над 18 години (във възрастов диапазон между 18 и 63 години) със средна възраст =38,2 (Стандартно отклонение –Standarddeviation =SD =11,1) години.Всички пациенти имат диплома за завършен клас със средна продължителност на образованието = 12,8(SD=3,8) години.Средната продължителност на заболяването при тях е 11,1 (9,5) години. Неврологичният статус показва, че инвалидизацията на пациентите по EDSSе в диапазона 0,0-8,0, средна стойност наEDSS-2,0.

В изследвания контингент са включени и 67 здрави контроли, от които 23 мъже и 44 жени. Всички включени здрави контроли са на възраст над 18 години(във възрастов

диапазон между 20 и 64 години) със средна възраст = 38,1 (SD=12,5) години и средна продължителност на образованието =13,3 (SD=3,7) години.

В**Таблица 1** са посочени основните демографски и клинични характеристики на изследвания контингент.

	Здрави контроли	**Пациенти**	**P**
Възраст Средна/(SD) Години	38,1/(12,5)	38,2/(11,1)	n.s. *
Пол Мъже/Жени Брой	23/44	49/92	n.s *
Образование Средно/(SD) Месеци	13,3 /(3,7)	12,8/(3,8)	n.a^{+}
Фенотип **RR/SP/CIS** Брой	n.a	116/16/9	n.a^{+}
Продължителност на заболяването Средна/(SD) Години		11,1/(9,5)	n.a^{+}
EDSS медиана диапазон	n.a	2 (0,0-8,0)	n.a^{+}

Таблица 1. Основни демографски и клинични характеристики на включените в проучването пациенти с МС и здравите контроли

Легенда:

*Fisher's Exact Test

+ Mann-Whitney U Test

SD- Standard Deviation, MS - Multiple Sclerosis,CIS - клинично-изолиран синдром, RR - Relapsing-RemittingMS - Пристъпно-ремитентна МС, SP - Secondary-ProgressiveMS – Вторично-прогресивна МС,EDSS - Expanded Disability Status Scale, n.a.- notapplicable, n.s.- notsignificant

2.2. Методи

2.2.1. Клинична и невропсихологична оценка

Всички включени в настоящото проучване пациенти и здрави контроли подлежат на пълно неврологично (само за групата на пациентите) и невропсихологично изследване (и за двете групи), които се осъществяват в МРТ лаборатория и изследователски център, т нар.*MRI Center "SUN-FISM," Second University of Naples and Institute of Diagnosis and Care "Hermitage-Capodimonte," Naples, Italy*(*L'institoto di Diagnosi e Cura - Hermitage - Capodimonte, Napoli, Italia*).Неврологичният статус на пациентите е оценен чрез EDSS (149).И неврологичното и невропсихологичното изследване са осъщественив един и същи ден, в който е извършенаи МРТ на главния мозък.

Преди да постъпят в изследователския център подбраните и включени в настоящото проучване пациенти са зачислени към МСцентърана *I Division of Neurology, Department of Medical, Surgical, Neurological, Metabolic andAging Sciences, Second University of Naples, Naples, Italy (SecondaUniversita' DegliStudi di Napoli*). Екипът от експертипредварително е запознат смедицинската документация на участниците в експеримента (история и давност на заболяването, фамилна анамнеза, налични придружаващи заболявания и лечението им).

Невропсихологичното изследване е осъществено с версия А на BRNB батерията, която включва следните тестове за оценка на най-често засегнатите от заболяването когнитивни домейни:

1)SRT (SelectiveRemindingTest)и **SRT-D (SRT-delayedrecall)** – за оценка на вербалната (епизодична) памет;

2)10/36 - SPART (SpatialRecallTest) и **10/36 - SPART-D (10/36 – SPART-DelayedRecall) -** за оценка на зрително-пространствената (епизодична)памет;

3)PASAT (PacedAuditorySerialAdditionSerial Addition Test) -за оценка на работната памет, вниманието, концентрацията, скоростта на обработка на информация и на екзекутивните функции;

4)SDMT(SymbolDigitModalitiesTest)- за оценка на работната памет, вниманието, концентрацията и скоростта на обработка на информация;

5)WLG (WordListGeneration) = COWAT (ControlledOralWordAssociationTest) - за оценка на езика и вербалната плавност на семантичните стимули (205).

Резултатите от невропсихологичните тестове са превърнати в Z-скор (Z-резултати),като за целта са използвани достъпните нормативни данни относно

италианската популация (14).Получените Z-резултати са включени и използвани в по-нататъшния анализ.

Невропсихологичното тестване на пациентите и здравите контроли се извършва в самостоятелна стая,при осигуренатиха и спокойна атмосфера. Преди старта детайлно е разяснено какво точно се очаква от пациента/ здравата контрола,с оглед на естеството на влизащите в батерията тестове.

2.2.2. МРТ изследване

МРТ изследването се извършва чрез 3-Тесла (Т) GEMedical System (Milwaukee, WI, USA)апарат оборудван с 8-канална бобина, находящ се в Института за диагностика и лечение „Ермитаж-Каподимонте“ в Неапол, Италия *(L'institoto di Diagnosi e Cura - Hermitage-Capodimonte, Napoli, Italia*). Извършеното МРТ изследване включва следните секвенции:

1) DP/T2(dual-echo (DE) fast spin echo (FSE), повторно време - repetition time [TR] = 3,080 ms, echo time [TE] 1/TE2 = 24/127.5 ms, аксиални срезове = 44/44, матрикс - matrix = 256 X 384, полезрение - field of view [FOV] = 240 mm, дебелина на срезовете = 3 mm, разстояние между отделните срезове = 0 mm);

2)високорезолюционни 3D-T1 (magnetization prepared Fast Spoiled Gradient echo , повторно време - repetition time TR = 6,988 ms, TI = 650 ms, TE = 2,85 ms, matrix=256x256 , брой на срезовете = 166, сагитални срезове, flip angle = 8°, размер на вокселите = 1 X 1 X 1.2 mm3, FOV=256, sagittal).

2.2.3.Конвенционален МРТ анализ - определяне на глобалната мозъчната атрофия чрез SIENAx.

SIENAx софтуерът,(246)като вариант на SIENA, позволява изчисляването на мозъчния обем от единично МРТ изследване нормализирано за обема на черепа. Използвани са серия от подпрограми на FSL. На избрания контингент от пациенти и здрави контроли са изчислени, както следва:

1) Нормализиран глобален мозъчен обем (normalizedBrainVolume-nBV);
2) Нормализиран обем на бялото мозъчно вещество (normalizedwhitemattervolume - nWMV);
3) Нормализиран обем на сивото мозъчно вещество (normalizedgreymattervolume - nGMV);

4) Нормализиран обем на периферното сиво мозъчно вещество (normalizedperipheralgreymattervolumenPGMV).

Тези изчисления включват следните стъпки:

1. **Маркиране на Т2-лезиите и създаване на т.нар.„маска“** - чрез специално разработени за целта компютърни програми, позволяващи директна работа с образите на МРТ, мануално, полуавтоматично или автоматично, се очертават областите на интерес - лезиите на демиелинизация на пациентите с МС. В настоящия случай е използван полуавтоматичния софтуер MIPAV*(Medical Image Processing, Analysis and Visualization; version 4.2.2; http://mipav.cit.nih.gov)*за маркиране на T_2-хиперинтензните лезии на всеки срез от МРТ изследването на пациентите на DP/T_2 секвенции. След очертаването им се създава специален файл „маска“, който позволява разпознаването на лезиите при МС и изчисляването на техния обем;
2. **„Запълване на лезиите“ („Lesionfilling”)**(30) – FSLвключва алгоритъма „Lesionfilling”, чрез който се запълват T_1-хипоинтензните лезии, чиито параметри са създадени в предварително изготвен за това файл „маска“. Тази стъпка навлиза и се прилага след 2013 г., тъй като е установено, че лезиите на демиелинизация при МС могат да „заблудят„ софтуера по време на автоматизираното измерване на атрофията при пациенти с МС, като с това могат да доведат до погрешно отчитане на по-голям обем на сивото и по-малък обем на бялото мозъчно вещество;
3. **Мозъчна екстракция (Brainextraction- BET) –**премахват се другите тъкани (кост, ликвор и т.н.), като по този начин се осигурява наличие само на мозъчното вещество;
4. **Тъканна сегментация (Tissue-typeSegmentation- FAST) и измерване на мозъчните обеми** - изчислява се обемът на мозъчното вещество, като се умножава по предварително приготвен фактор на мащабиране (образите на мозъка и черепа се използват за изчисляване на мащаба между конкретния изследван образ и стандартното пространство). По този начин изчисленият обем на мозъчното вещество не е зависим от индивидуалното различие в големината на черепа. След като се осъществи изчисляването на обема на мозъчното вещество, програмата дава финален числен резултат. Има възможност за поотделно изчисляване на обема на сивото мозъчно вещество, на обема на бялото мозъчно вещество, на обема на вентрикулите и т.н.;

5. Очертаването на хиперинтензните T_2-лезии на пациентите с МС е проведено на DP/T_2 МРТ секвенции от двама лекари - невролози, които не са запознати с клиничната характеристика на пациентите. Софтуерът MIPAV (*Medical Image Processing, Analysis and Visualization; version 4.2.2; http://mipav.cit.nih.gov*) е използван с цел да се очертаят лезиите и да се пресметне T_2-LL на всеки пациент. След извършване на T_1-хипоинтензен „lesion refilling“, глобалните мозъчни обеми (nBV,nWMV, nGMV и nPGMV) се изчисляват на 3D-T_1 секвенции чрез SIENAx софтуер.

2.2.4. VBMанализ

VBM анализът е проведен въз основа на SPM 12 софтуер (WellcomeTrustCentreforNeuroimaging, London, UK; http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/s). Изображенията са двойно-коригирани, тъканно-класифицирани и регистрирани, чрез приложението на линейно и нелинейно трансформиране (деформирани, изкривени) в рамките на единен модел, с параметри по подразбиране, включващ DARTEL инструментариум. Впоследствие изкривените сиво мозъчни сегменти са трансформирани в MonrealNeurologicalInstitute (MNI) пространство и са мащабирани от Jacobian детерминанти на деформации за отчитане на местната компресия и разтягане, което се извършва в резултат на изкривяване и афинна трансформация (модулирани сиво мозъчни обеми). Модулираните обеми са изгладени с Gaussian ядрото на 8-mm пълна ширина на половин максимум (FWHM).

2.2.5. Статистическианализ

Съпоставката на резултатите на двете групи (пациенти с МС и, съответстващите им по пол, възраст и образователен ценз, здрави контроли) е извършено cMann-Whitney и Chi-square статистически тестове.

Обемът на сивото мозъчно вещество е анализиран статистически с помощта на общ линеен модел, базиран на теорията на Гаус (Gaussian) за грешките. В първата част на VBMанализа са оценени регионалните различия в обема на сивото мозъчно вещество между двете експериментални групи –на пациентите с МС и на здравитеконтроли.

Корелационният анализ между представянето на невропсихологичните тестове (Z-резултат) и обемът на сивото мозъчно вещество е извършен само в групата на пациентите чрез множествен регресионен анализ, използващ общия интракраниален

обем (TotalIntracranialVolume - TIV), възраст и пол като променливи без интерес.Само при извършване на корелационния анализ с резултата от WLGкато променливи без интерес се използват параметрите - общ интракраниален обем и възраст (като променлива без интерес не се използва полът, тъй като се смята, че лицата от женски пол имат по-добри познания в назоваването на предмети, влизащи в категорията „плодове и зеленчуци“).Избраното ниво на статистическа значимост, при което се отхвърля нулеватахипотеза е **p < 0,05**.

3. РЕЗУЛТАТИ

3.1.Представяне на изследвания контингент (пациенти и здрави контроли) след провеждане на невропсихологичното тестване

Както бешепредвидено, след провеждане на тестването с BRNBневропсихологична батерия,пациентите в сравнение със здравите контроли показват статистически значимо по-лошо представяне.

След провеждането на STR-LTS,средният резултат (SD) получен при МС пациентите е -0,64 (1,08), а при тестване на здравите контроли съответное -0,1 (0,79) (**p< 0,0004**). При тестване със STR-CLTR,средният резултат (SD) на МС пациентите е-0,93 (1,02), ана здравите контроли е -0,21 (0,81) (**p< 0,0001**).

При тестване със SPART,средният резултат (SD) на МС пациентитее -0,67 (1,06), ана здравите контроли е -0,18(0,84) (**p< 0,0009**).

При тестване със SDMT,средният резултат (SD) на МС пациентите е -0,62(1,06), а средният резултат (SD) получен при тестване на здравите контроли е -1,7(1,35)**(p< 0,0001**).

След провеждането на PASAT3,средният резултат (SD) получен при МС пациентите е-0,92 (1,3), а при тестване на здравите контроли съответно е -0,28 (1,04) (**p< 0,0005**). След провеждането на PASAT2,средният резултат (SD) получен при МС пациентите е-0,8 (0,88), а при тестване на здравите контроли съответно е -0,34 (0,88) (**p< 0,0005**).

След провеждането на D-SRT,средният резултат (SD) получен при МС пациентитее-0,72 (1,12), а при тестване на здравите контроли съответно е -0,11 (0,88) (**p< 0,0001**).

След провеждането на D-SPART,средният резултат (SD) получен при МС пациентитее -0,55 (0,95), а при тестване на здравите контролисъответно е -0,13 (0,86) (**p< 0,002**).

След провеждането на WLG, средният резултат (SD) получен от МС пациентитее -1,28 (0,85), а при тестване на здравите контролисъответно е -0,82 (0,73) (**p< 0,0002**).

Резултатите от проведените невропсихологични тестове са обобщени в **Таблица 2**.

Z-резултат на тестовете	Здрави контроли (67)	Пациенти (141)	P
SRT-LTS Средна/(SD)	-0,1/(0,79)	0,64 /(1,08)	0,0004^{+}
SRT-CLTR Средна/(SD)	-0,21/(0,81)	-0,93/(1,02)	0,0001^{+}
SPART Средна/(SD)	-0,18/(0,84)	-0,67/(1,06)	0,0009^{+}
SDMT Средна/(SD)	-0,62/(1,06)	-1,7/(1,35)	0,0001^{+}
PASAT3 Средна/(SD)	-0,28/(1,04)	-0,92/(1,3)	0,0005^{+}
PASAT2 Средна/(SD)	-0,34/(0,88)	-0,8/(0,88)	0,0005^{+}
SRT-D Средна/(SD)	-0,11/(0,88)	-1,72/(1,12)	0,0001^{+}
SPART-D Средна/(SD)	-0,13/(0,86)	-0,55/(0,95)	0,002^{+}
WLG Средна/(SD)	-0,82/(0,73)	-1,28/(0,85)	0,0002^{+}

Таблица2.Резултати от проведеното невропсихологично тестване с BRNBбатерия в двете групи –при пациенти с МС и при здрави контроли.

Легенда:

+ Mann-Whitney U Test

SD- standard deviation; МС- множествена склероза; SRT - Selective Reminding Test; SPART - Spatial Recall Rest; SDMT-Symbol DigitModalities Test; PASAT - Paced Auditory Serial Addition Test; SRT-D - Selective Reminding Test Delayed Recall; SPART-D - Spatial Recall RestDelayed Recall; WLG - Word List Generation

Както беше предвидено,при тестването,посредством всеки един от невропсихологичните тестове, влизащи в батерията, пациентите са със значително по-ниски резултати(**p<0,05**) в сравнение със здравите контроли.

3.2. Групова разлика (пациенти срещу здрави контроли) в глобалния обем на сивото мозъчно вещество (измерено чрезSIENAx)

Пациентите в сравнение със здравите контроли показватзначимо по-нисък (**p<0,0001**)SIENAxнормализиран глобален мозъчен обем (normalizedBrainVolume – nBV), нормализиран обем на бялото мозъчно вещество (normalizedwhitemattervolumeWMV), нормализиран обем на сивото мозъчно вещество (normalizedgreymattervolumenGMV) и нормализиран обем на периферното сиво мозъчно вещество (normalizedperipheralgreymattervolumenPGMV)**(таблица 3).**

	Здрави контроли	**Пациенти**	**P**
nBV **средна/(SD)** (ml)	1507/(1856)	1446/(1464)	< 0,0001 +
nWMV **средна/(SD)** (ml)	688 (427)	655/(408)	< 0,0001 +
nGMV **средна/(SD)** **(**ml)	840/(571)	798/(673)	< 0,0001 +
nPGMV **средна/(SD)** (ml)	644/(457)	612/(504)	< 0,0001 +

Таблица 3.Разлики в глобалния мозъченобем при участниците и вдвете групи (МС пациентите и здравите контроли), изчислени чрез SIENAx

Легенда:

+ Mann-Whitney U Test

nBV - normalized brain volume, nGMV- normalized gray matter volume,nWMV-normalized white matter volume, nPGMV-normalizedperipheralgreymattervolume, SD-standarddeviation, МС-множествена склероза, ml - милилитри

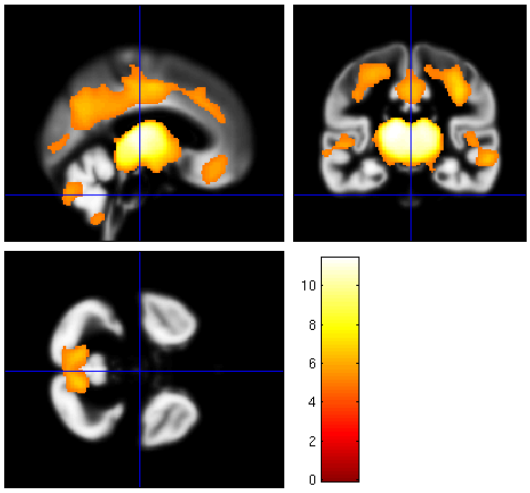
Както бешепредвидено, пациентите с МСв сравнение със здравите контролиимат значително по-малки нормализирани мозъчни обеми (глобален мозъчен обем, глобален обем на сивото и на бялото мозъчно вещество).

3.3.VBМанализ -разлики в разпределението на сивото мозъчно вещество (регионален обем на сивото мозъчно вещество) при двете групи (пациенти и здрави контроли)

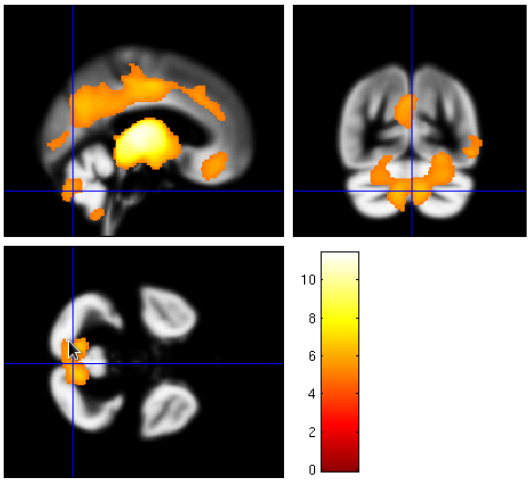
В групата на пациентите, в сравнение с тази на здравите контроли, се наблюдава значителна редукция в обема на сивото мозъчно вещество **(p<0,05)** в следните зони:*thalamus двустранно* (**фигура 1**), *cerebellum двустранно*(**фигура2**),*ляв темпорален полюс,ляв gyrus temporalismedius, ляв gyrus temporalisinferior* (**фигура3 и фигура4**),*ляв окципитален полюс, лява латерална окципитална кора*(**фигура5**),*десен gyrus frontalis medialis*(**фигура6**),*десен фронтален полюс* (**фигура7**) и*ляв gyrusangular(***фигура8**).

На **фигура 9**е изобразен регионалният патерн на редукция в обема на сивото мозъчно вещество, сравнявайки двете експериментални групи. Визуализират се всички срезове – аксиални, коронорна и сагитални. Регионите, показващи значима загуба на сивото мозъчно вещество са визуализирани в жълто.

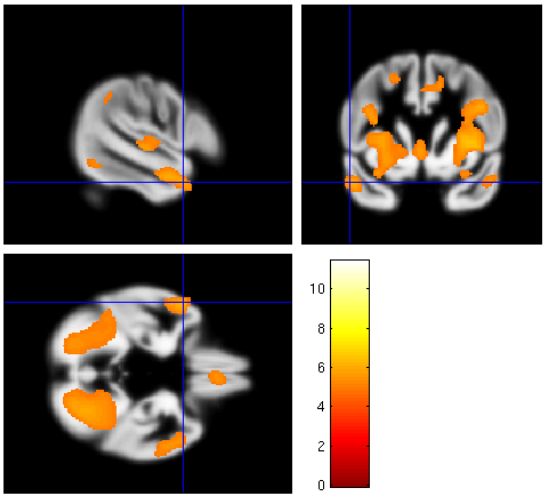
На **фигура 10**е изобразен същият този регионален патерн на атрофия на сивото мозъчно вещество. Визуализират се всички аксиални срезове в групата на МС пациентитев сравнение със тази на здравите контроли.Регионите със сигнификантна загуба на сиво мозъчно вещество **(p<0,05)** са оцветени в жълто.



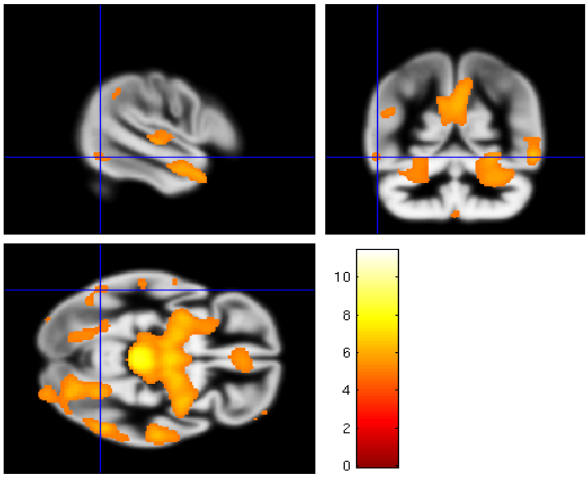
Фигура 1. Thalamus двустранно - регионален патерн на атрофия на сивото мозъчно вещество в областта на таламуса двустранно. Регионите със сигнификантна загуба на сиво мозъчно вещество **(p<0,05)** са тези изобразени в жълто – сагитален, коронарен и аксиален срез.



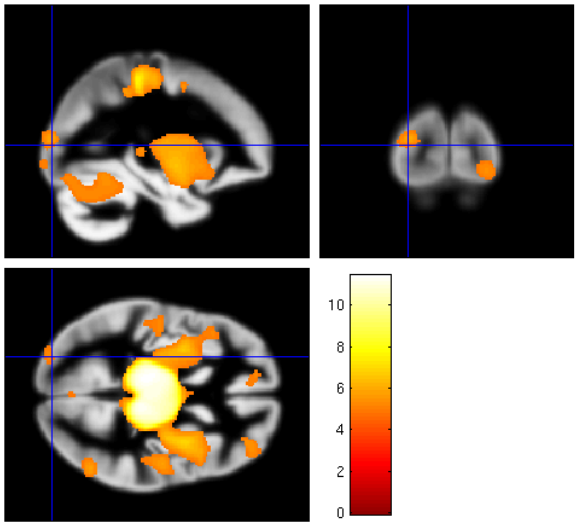
Фигура 2.Cerebellumдвустранно - регионален патерн на атрофия на сивото мозъчно вещество в областта на таламуса двустранно. Регионите със сигнификантна загуба на сиво мозъчно вещество **(p<0,05)** са тези изобразени в жълто – сагитален, коронарен и аксиален срез.



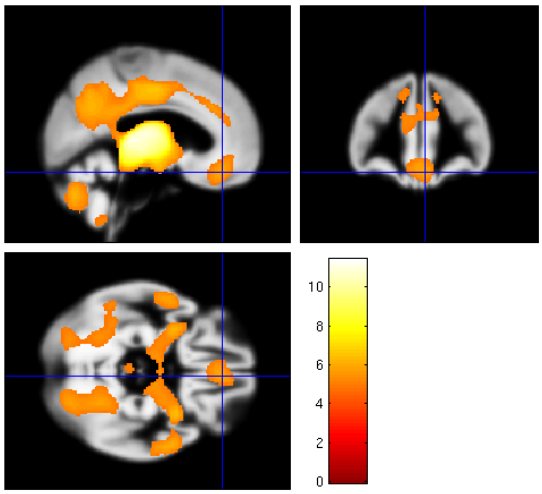
Фигура 3. Ляв темпорален полюс иляв gyrus temporalismedius - регионален патерн на атрофия на сивото мозъчно вещество в областта на таламуса двустранно. Регионите със сигнификантна загуба на сиво мозъчно вещество **(p<0,05)** са тези изобразени в жълто – сагитален, коронарен и аксиален срез.



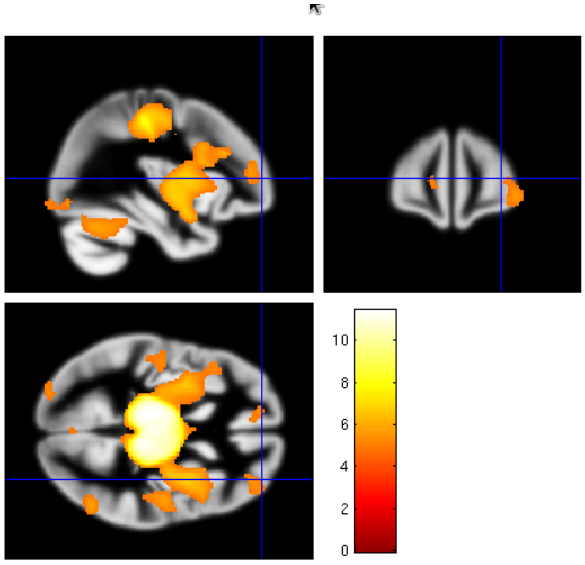
Фигура 4.Лявgyrus temporalis inferior- регионален патерн на атрофия на сивото мозъчно вещество в областта на таламуса двустранно. Регионите със сигнификантна загуба на сиво мозъчно вещество **(p<0,05)** са тези изобразени в жълто – сагитален, коронарен и аксиален срез.



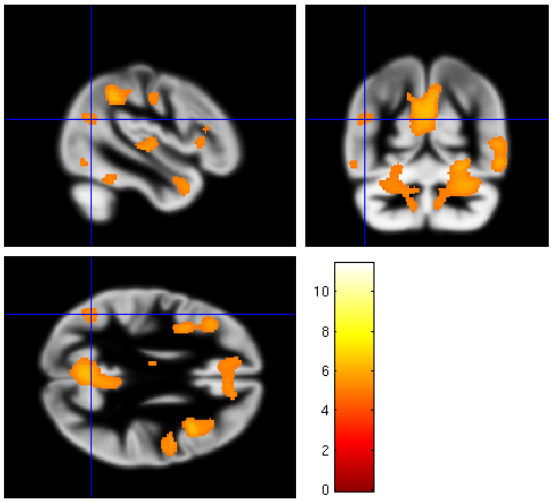
Фигура 5. Ляв окципитален полюс и лява латерална окципитална кора - регионален патерн на атрофия на сивото мозъчно вещество в областта на таламуса двустранно. Регионите със сигнификантна загуба на сиво мозъчно вещество **(p<0.05)** са тези изобразени в жълто – сагитален, коронарен и аксиален срез.



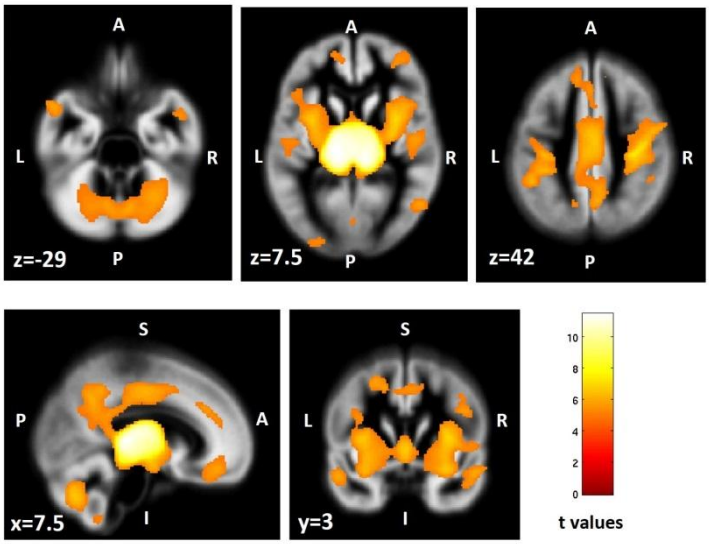
Фигура 6. Десен gyrus frontalismedialis- регионален патерн на атрофия на сивото мозъчно вещество в областта на таламуса двустранно. Регионите със сигнификантна загуба на сиво мозъчно вещество **(p<0,05)** са тези изобразени в жълто – сагитален, коронарен и аксиален срез.



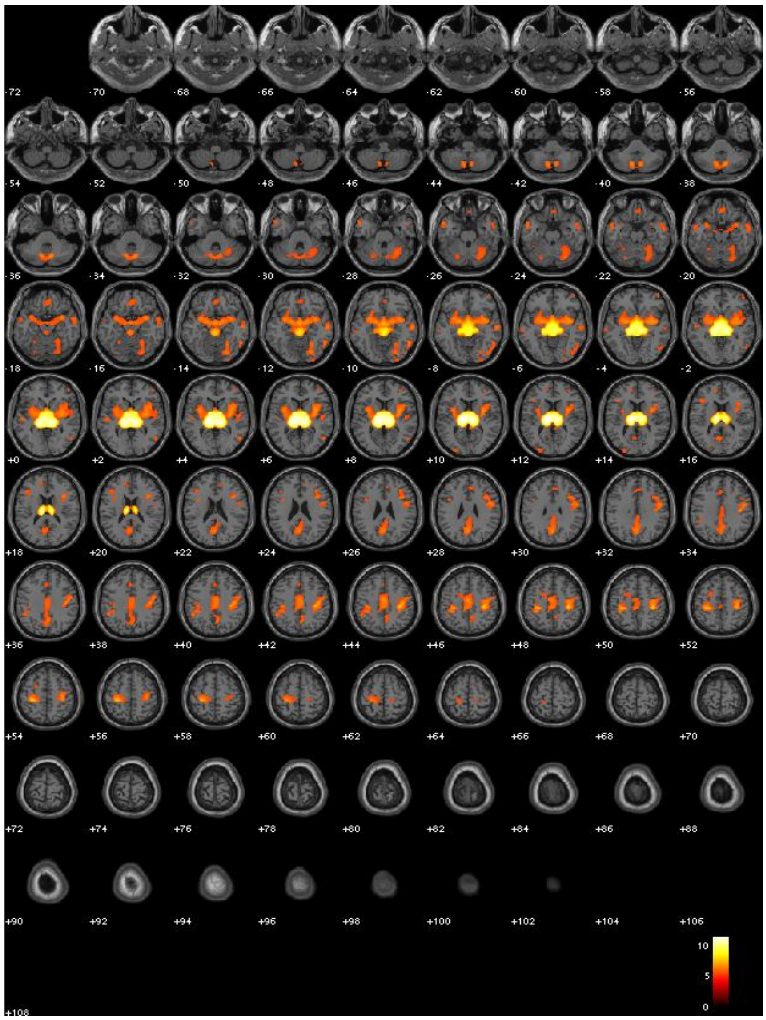
Фигура 7. Десен фронтален полюс - регионален патерн на атрофия на сивото мозъчно вещество в областта на таламуса двустранно. Регионите със сигнификантна загуба на сиво мозъчно вещество **(p<0,05)** са тези изобразени в жълто – сагитален, коронарен и аксиален срез.



Фигура 8. Лявgyrus angularis- регионален патерн на атрофия на сивото мозъчно вещество в областта на таламуса двустранно. Регионите със сигнификантна загуба на сиво мозъчно вещество**(p<0,05)** са тези изобразени в жълто – сагитален, коронарен и аксиален срез.



Фигура 9. Регионален патерн на атрофия на сивото мозъчно вещество в групата на МС пациентите в сравнение със здравите контроли. Регионите със сигнификантна загуба на сиво мозъчно вещество (**p<0,05**) са тези избразенив жълто/оранжево – аксиални, сагитални и коронарни срезове.



Фигура 10. Регионален патерн на атрофия на сивото мозъчно вещество в групата на МС пациентите в сравнение със здравите контроли. Регионите със сигнификантна загуба на сиво мозъчно вещество (**p<0,05**) са изобразените в жълто – аксиални срезове.

В Таблица 4 са посочени координатите на регионите със значима атрофия на сивото мозъчно вещество при пациентите с МС в сравнение със здрави контроли. Размерът на кластъра се изразява в брой на вокселите. Разгледани са само статистически значимите (**p < 0,05**) резултати и тези оцеляващи след корелация за множествени сравнения.

Анатомични региони	**MNI координати**			**Z-резултат**	**Размер**
	x	**y**	**z**		
Ляв thalamus	**-10**	**-20**	**14**	**11,42**	**62641**
Десен thalamus	**9**	**-30**	**6**	**11,11**	**62641**
Десен cerebellum	**10**	**-69**	**-38**	**6,29**	**14350**
Ляв cerebellum	**-10**	**-69**	**-39**	**6,22**	**14350**
Ляв темпорален полюс	**-5**	**19**	**-27**	**5,80**	**1020**
Ляв gyrus temporalismedius	**-54**	**-3**	**-22**	**5,62**	**984**
Ляв окципитален полюс	**-27**	**-93**	**12**	**5,60**	**428**
Десен gyrus frontalis medialis	**4**	**39**	**-20**	**5,59**	**1354**
Десен					

фронтален полюс	**34**	**46**	**10**	**5,45**	**1901**
Ляв gyrus angularis	**-46**	**-62**	**22**	**5,62**	**234**
Ляв gyrus temporalis inferior	**-54**	**-58**	**12**	**5,05**	**158**

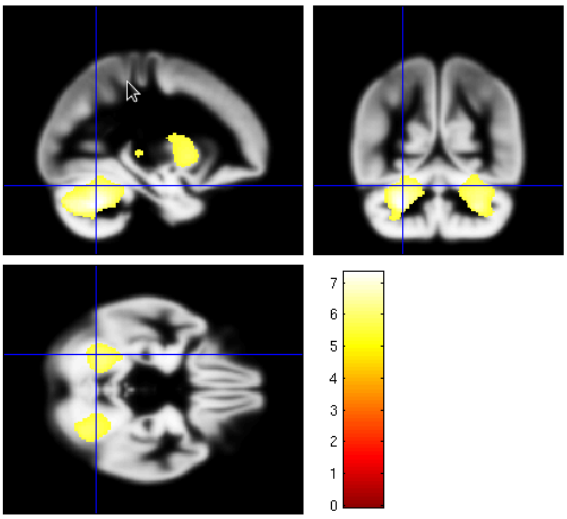
Таблица 4.Координати на регионите със значима атрофия на сивото мозъчно вещество при пациентите с МС, в сравнение със здрави контроли.

Легенда:

MNI- Montreal Neurological Institute; mid = middle

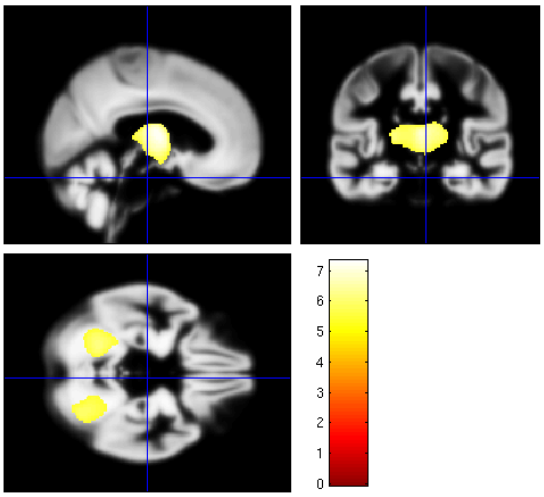
3.4.VBMанализ - корелации между резултата на SDMT и регионалния патерн на мозъчна атрофияв групата на пациентите с МС

След проведенияVBM анализ в групата на пациентите с МС е открит специфичен патерн на силна връзка **(p<0,01**) между регионалната атрофия на сивото мозъчно вещество и резултата от SDMT.Зоните на регионална мозъчна атрофия, които са наблюдавани са следните: *cerebellum двустранно (заден дял)* **(фигура 11)**, *thalamus двустранно***(фигура 12)**,*ляв putamen***(фигура 13)**,*дясна латерална окципитална кора* и *десен окципитален полюс.***(фигура 14)**.Регионите на регионална мозъчна атрофия са визуализирани на **фигура 11-14**.На **фигура 15**са изобразениМРТ образи, визуализиращирегионалния патерн на разпределение на атрофия на сивото мозъчно вещество, който корелира с резултата отSDMT в групата на пациентите с МС (аксиални срезове).Регионите на сигнификантна редукция на сиво мозъчно вещество **(p<0,01)** са изобразени в жълто. На **фигура 16** се визуализира същият този регионален патерн в различни МРТ срезове – коронарни, сагитални и аксиални.

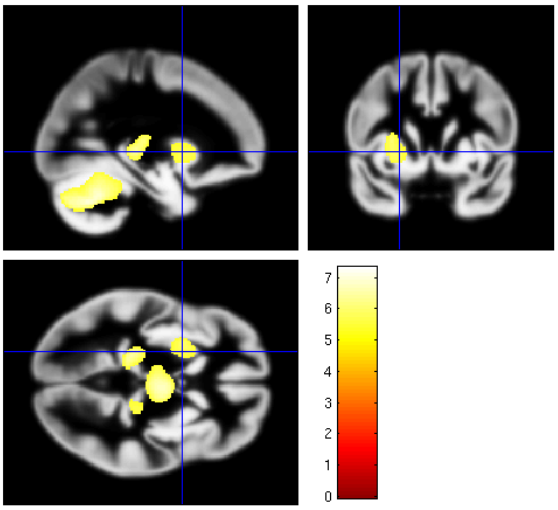


Фигура 11. Cerebellumдвустранно- регионален патерн на атрофия на сивото мозъчно вещество в областта на таламуса двустранно. Регионите със сигнификантна загуба на сиво мозъчно вещество **(p<0,01**) са тези изобразени в жълто – сагитален, коронарен и аксиален срез.

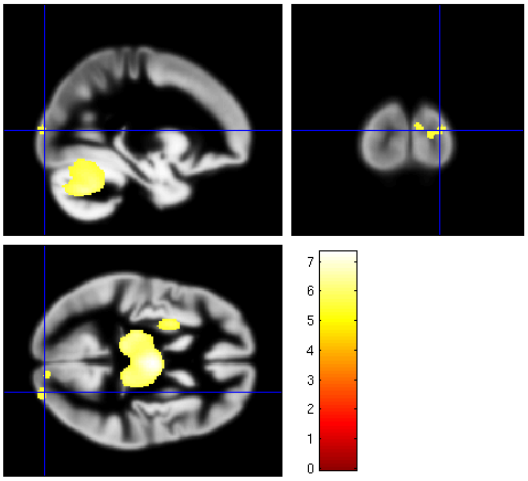
.



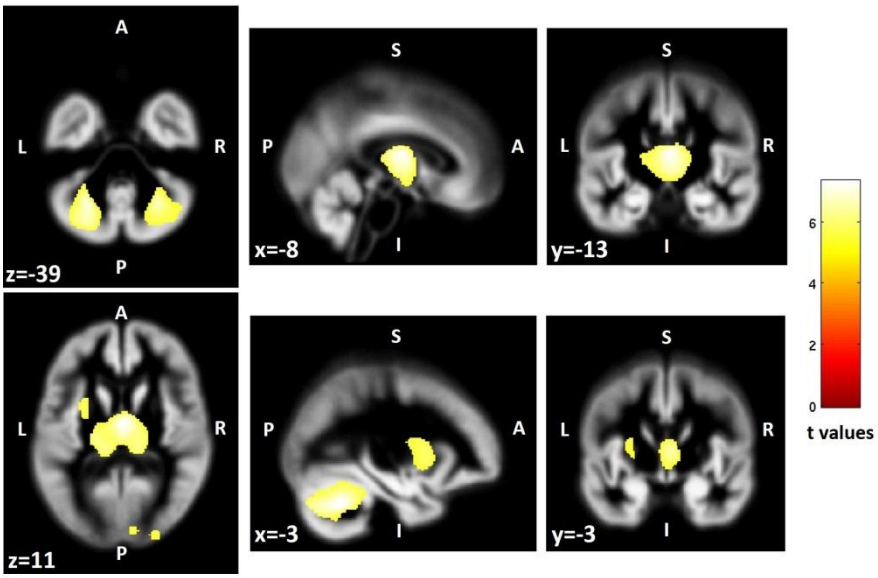
Фигура 12. Thalamusдвустранно- регионален патерн на атрофия на сивото мозъчно вещество в областта на таламуса двустранно. Регионите със сигнификантна загуба на сиво мозъчно вещество **(p<0,01**) са тези изобразени в жълто – сагитален, коронарен и аксиален срез.



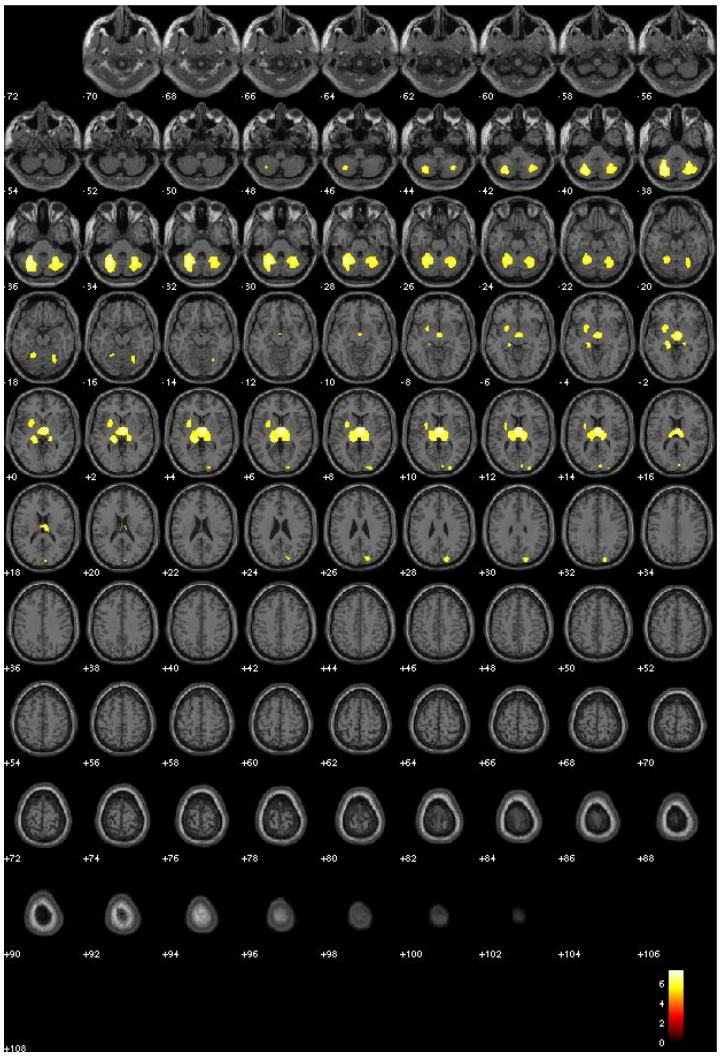
Фигура 13. Ляв putamen- регионален патерн на атрофия на сивото мозъчно вещество в областта на таламуса двустранно. Регионите със сигнификантна загуба на сиво мозъчно вещество (**p<0,01**) са тези изобразени в жълто – сагитален, коронарен и аксиален срез.



Фигура 14. Дясна латерална окципитална кора и десен окципитален полюс- регионален патерн на атрофия на сивото мозъчно вещество в областта на таламуса двустранно. Регионите със сигнификантна загуба на сиво мозъчно вещество **(p<0,01**) са тези изобразени в жълто – сагитален, коронарен и аксиален срез.



Фигура 15. Регионален патерн на разпределение на атрофията на сивото мозъчно вещество корелиращ с резултата отSDMTв групата на пациенти с МС (аксиални, коронарни и сагитални срезове).Регионите на сигнификантна редукция на сиво мозъчно вещество (**p<0,01**) са тези изобразени в жълто.



Фигура 16. Регионален патерн на разпределение на атрофията на сивото мозъчно вещество асоцииран с резултата отSDMTв групата на пациенти с МС (аксиални срезове). Регионите на сигнификантна редукция на сиво мозъчно вещество (**p<0,01**) са тези изобразени в жълто.

В **таблица 5**се визуализират координатите на регионите на значима атрофия на сивото мозъчно вещество,показващи силна позивна корелация с представянето при тестване със SDMT. Размерът на клъстера се изразява в брой на вокселите. Разгледани са само статистически значимите (**p < 0,01**) резултати и тези оцеляващи след корелация за множествени сравнения.

Анатомични региони	MNI координати			Z-резултат	Размер
	x	y	z		
Ляв cerebellum	**-27**	**-58**	**-36**	**6,71**	**4516**
Десен cerebellum	**28**	**-62**	**-38**	**6,20**	**3633**
Десен thalamus	**2**	**-10**	**10**	**6,63**	**6085**
Ляв thalamus	**20**	**-32**	**2**	**5,95**	**6085**
Ляв putamen	**-28**	**4**	**9**	**5,55**	**1020**
Дяснаокципитална кора	**27**	**-96**	**10**	**5,36**	**117**
Десен окципитален полюс	**9**	**-92**	**12**	**5,29**	**104**

Таблица 5.Координати на регионите със значима атрофия на сивото мозъчно вещество, показващи силна позитивна корелация с представянето при тестване със SDMT

Легенда:MNI = Montreal Neurological Institute

3.5. VBMанализ - корелации между резултата на SDMT и регионалния патерн на мозъчна атрофияв групата на здравите контроли

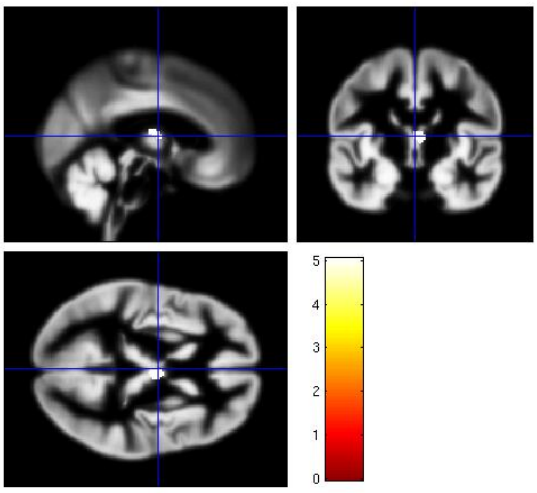
Не са установени значими корелации между Z-скор на SDMT и регионалния обем на сивото мозъчно вещество в групата на здравите контроли. Това потвърждава достоверността на по-горе написаните резултати, разкриващи регионалния патерн на атрофия на сивото мозъчно вещество в групата на пациентите с МС в редица мозъчни региони.

3.6.VBMанализ - корелации между резултата на STR-LTS, STR-CLTR, STR-D,PASAT2, PASAT3,WLGи регионалния патерн на мозъчна атрофияв групата на пациентите с МС

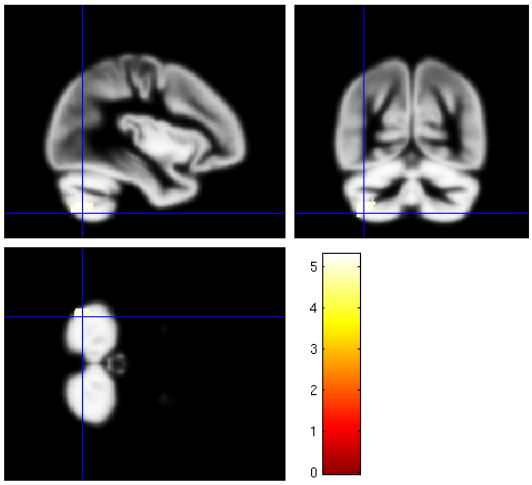
Не се установява значима корелация между резултатите на STR-LTS, STR-CLTR, STR-D, PASAT2, PASAT3, WLG и регионалната мозъчна атрофия в групата на пациентите с МС.

3.7.VBMанализ - корелации между резултата на SPART,SPART–Dи регионалния патерн на мозъчна атрофияв групата на пациентите с МС

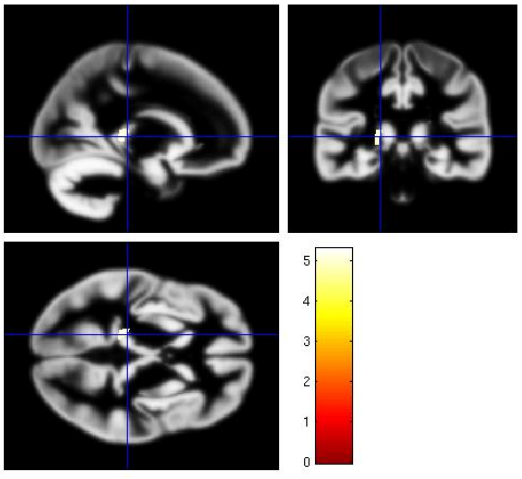
След провеждането на VBMанализ в групата на пациентите с МС е открит специфичен патерн на силна връзка **(p<0,05**) между регионалната атрофия на сивото мозъчно вещество и резултата отSPART, както и резултата отSPART-D.Зоните на регионална мозъчна атрофия, които са наблюдавани за SPART са съответно*десен thalamus* **(фигура 17)**,а заSPART-D са*ляв cerebellum***(фигура 18)** и *лявthalamus.* **(фигура 19).**



Фигура 17. Десenthalamus- регионален патерн на атрофия на сивото мозъчно вещество в областта надесния таламуса, корелиращ с представянето при тетсване със SPART. Регионите съссигнификантна загуба на сиво мозъчно вещество (**p<0,05**) са тези изобразени в бяло – сагитален, коронарен и аксиален срез.



Фигура 18. Ляв cerebellum- регионален патерн на атрофия на сивото мозъчно вещество в областта налевия церебелум, корелиращ с представянето при тестване със SPART-D. Регионите със сигнификантна загуба на сиво мозъчно вещество (**p<0,05**) са тези изобразени в бяло – сагитален, коронарен и аксиален срез.



Фигура 19. Ляв thalamus - регионален патерн на атрофия на сивото мозъчно вещество в областта налевия таламуса, корелиращ с представянето при тестване със SPART-D. Регионите със сигнификантна загуба на сиво мозъчно вещество (**p<0,05**) са тези изобразени в бяло – сагитален, коронарен и аксиален срез.

3.8. Корелации между резултата от SDMTи демографските и клинични характеристики (възраст, EDSS и продължителност на заболяването) в групата на пациентите с МС

Установена е значима негативна корелация между Z-скор на SDMTи възрастта на пациентите(**p<0,0001,R=-0,6**), EDSSна пациентите (**p<0,0001, R=-0,5**) и продължителността на заболяването (**p<0,0001, R=-0,5**) (**таблица 7**). Поради тази причина ниските резултати при тестване на пациентите със SDMT са асоциирани с по-високата им възраст, с по-високата инвалидизация, оценена чрез EDSS, и с по-голямата продължителност на заболяването при тях.

3.9. Корелации между резултата на SDMTи МРТ характеристики (глобален обем на сивото и на бялото мозъчно вещество, измерен чрез SIENAx и T_2-LL) в групата на пациентите с МС

Изчислената чрез полуавтоматичния софтуер MIPAVсредна стойност/(SD) на T_2-LLприМС пациентите е 9,6/(11,5) ml.

Установена е значима позитивна корелация между Z-скор на SDMTи nBV(**p<0,0001, R=0,6**), nWMV(**p<0,0001, R=0,5**), nGMV(**p<0,0001, R=0,5**) и nPGMV(**p<0,0001, R=0,5**). Вследствие на това, по-високият Z-скор (мерител на по-голяма степен съхранени когнитивни функции) корелира правопропорционално с мозъчния обем на пациентите, и обратното, по-лошото представяне при тестване на пациентите със SDMT(по-нисък Z-скор) е асоциирано с по-малки стойности на мозъчните обеми (по-голяма мозъчна атрофия).

Установена е също значима негативна корелация между Z-скор на SDMT и T_2-LLпри МС пациентите (**p<0,0001, R=-0,5**) (**таблица 6**). Вследствие на това, по-ниският Z-скор (по-лошо представяне при тестване на пациентите със SDMT) е в обратнопропорционална зависимост с лезионния товар, т.е. асоциира се с по-голям товар на заболяването.

В **таблица6**са описани корелации между резултатите от SDMT и демографските, клиничните и МРТ характеристики на пациентите с МС, включени в настоящото проучване.

	Корелация SDMT

	Пациенти МС
Възраст	p<0,0001* R= -0,6
T_2-LL	p<0,0001* R= -0,5
EDSS	p<0,0001* R= -0,5
Продължителност на заболяването	p<0,0001* R= -0,5
nBV	p<0,0001* R= 0,6
nWMV	p<0,0001* R= 0,5
nGMV	p<0,0001* R= 0,5
n PGMV	p<0,0001* R= 0,5

Таблица 6. Корелации между резултатите от SDMT и демографските, клиничните и МРТ характеристики на пациентите с МС, включени в проучването.

Легенда:

*Spearman Test

T_2 LL - T_2 лезионен товар,nBV - normalized brain volume - нормализиран общомозъчен обем, nGMV - normalized gray matter volume - нормализиран обем на сивото мозъчно вещество, nWMV - normalized white matter volume - нормализиан обем на бялото мозъчно вещество, nPGMV-normalizedperipheralgreymattervolume - нормализиран обем на периферното сиво мозъчно вещество, SDMT- SymbolDigitModalitiesTest

4. ОБСЪЖДАНЕ

4.1.Представяне на изследвания контингент (пациенти и здрави контроли) след провеждане на невропсихологичното тестване

Една от първите задачи на настоящия труд е да бъде сравнено представянето при невропсихологично тестване с BRNB на двете групи (пациенти с МС срещу здрави контроли). Както беше предвидено, пациентите при тестването показаха значимо по-лоши резултати от здравите контроли.По-лошото представяне при когнитивното тестване на пациентите в сравнение със здравите контроли е валидно за всеки един от тестовете, влизащи в батерията.Настоящите резултати са в подкрепа на тези посочени в световната литература. Извършеният в настоящия труд литературен обзор сочи наличие на когнитивни нарушения още в най-ранните етапи на развитие на заболяването, като това твърдение се потвърждава и от получените по време на настоящото изследване резултати.

4.2.Групова разлика (пациенти срещу здрави контроли) в глобалния обем на мозъчното вещество (измерено чрез SIENAx)

Резултатите от настоящото изследване определят, че пациентите имат значимопонисък SIENAx глобален мозъчен обем (nBV), нормализиран обем на бялото мозъчно вещество (nWMV), нормализиран обем на сивото мозъчно веществo (nGMV) и нормализиран периферен обем на сивото мозъчно вещество (nPGMV) спрямо тези на здравите контроли. Тези резултати съвпадат с данните,присъстващи в световната литература. Редица проведени проучванията сочат, че глобалният мозъчен обем на пациентите с МС е по-малък в сравнение с този на здравата популация (20,56,176,177,219,268). Това важи в пълна сила, независимо от методиката използвана за измерване на мозъчната атрофия (в настоящия случай измерването е осъществено чрез SIENAx). Това е в потвърждение на становището, че МС е хронично заболяване с успоредно протичащи процеси на демиелинизация и невродегенерация, в чиято патогенеза се оказва, че мозъчната атрофия заема все по-определящо място (81,189,218).Значително по-малките мозъчни обеми (nBV, nWMV, nGMV и n PGMV) на групата с CIS/МС пациенти, в сравнение с този на здравите контроли, потвърждава становището, че МС е хронично заболяване с ранно започващ процес на невродегенерация, успоредно напредващ с възпалителния процес, и подчертава

важната роля на мозъчната атрофия, като с това измества вниманието на специалистите от патологията на бялото мозъчно вещество.

Загубата на мозъчния обем е предиктор на дълготрайна прогресия на болестта и маркер за когнитивен упадък при болни с МС. Забавяне на настъпването на мозъчната атрофия е желан терапевтичен резултат при провеждането на имуномодулираща терапия. Поради важното клинично значение и възможностите на магнитно-резонансно изобразяване във връзка снадеждното измерване на мозъчния обем, в резултат на някои клинични проучванияпроведени през последните години,(220) мозъчната атрофия залегна като маркер за оценка на ефективността на лечението.

Едно от новите направления, върху които се работи усилено към настоящия момент, включва разработване на имуномодулираща терапия, оказваща влияние върху невродегенеративния процес, като се очертава забавяне на неговото стартиране и прогресиране. Не случайно липсата на прогресия на мозъчната атрофия вече навлиза в по-разширените критерии NEDA (NoEvidenceofDiseaseActivity). (220) И тъй като мозъчната атрофия показва силна корелация с когнитивния упадък на пациентите, нейната превенция би могла да бъде едновременно и превенция по отношение на настъпването и разгръщането на когнитивните нарушения при пациентите с МС.

4.3.VBM анализ - разлики в разпределението на сивото мозъчно вещество между двете групи (пациенти и здрави контроли)

В първата част наVBMанализа са сравнени регионалните различия в обема на сивото мозъчно вещество между участниците в двете групи - пациенти и здрави контроли. Резултатите от настоящото изследванесочат, че групата на пациентите с МС, в сравнение с тази на здравите контроли, има значима редукцияв обема на сивото мозъчно вещество в следните зони: *thalamus двустранно*, *cerebellum двустранно*,*ляв темпорален полюс, ляв gyrus temporalis medius*,*лявgyrus temporalis inferior, ляв окципитален полюс, лява латерална окципитална кора*,*десен gyrus frontalis medialis, десен фронтален полюси ляв gyrusangular*.

Въз основа на тези резултати се потвърждават анализите извършени от редица предходни проучвания (41,171,210,216,239).

В настоящото изследване *таламусът* е структурата, която показва най-силна атрофияпри сравнението на резултатите от групата на МС пациентите с тези от здравите контроли.

По всяка вероятностсред всички мозъчни структури таламусът е тази, която е подлагана на най-подробни изследвания (67,111,264).Една от причините, поради които таламусът получава толкова голямо внимание и подлежи на интензивно изследване е широката реципрочна връзка с кортекса и субкортикалните структури, която прави тази мозъчна структура особено чуствителна на патологични промени в други части на мозъка (67).

Редица са проучванията, които потвърждават регионалната атрофия на таламуса при пациенти с МС (78,84,157,169,178). Установена е неговата атрофия при МС пациенти с различен фенотип на заболяването (23,24,54,124,170,203,213,239,274). Още при CIS пациенти има налична атрофия на таламуса (24,124,203,213). Според проучването на Azevedoetal.,(25) атрофията на таламуса присъства дори в групата на пациенти с RISи тя е един от най-ранните маркери за стартиращ процес на невродегенерация, и благодарение на това може да бъде използвана като неин мерител.Това показва, че невроналната загуба в таламусите възниква много рано в еволюцията на заболяването.Интересен е фактът, че въз основа на проведено проучване на Roccaetal.(213), е установено, че намаляването на обема на таламуса е по-изразено при пациенти с пристъпно-ремитентна форма на заболяването, отколкото при тези с вторично-прогресивна. В други проучвания се констатира, че атрофията на таламуса при RRMS пациенти е по-отчетливо изразена в сравнение с кортикалната атрофия (24,79). Атрофия на таламуса се фиксира и при МС с начало в детска възраст, както и при пациенти с PPMS (170,239,259). Редица проучвания установяватналична силна корелация междуатрофията на таламуса и инвалидизациятана пациентите, между умората и когнитивните нарушения.(54,213,255).

Мета-анализ (153) на проведените VBMпроучвания, публикуван през 2013 година, обобщава, че патерна на регионална мозъчна атрофия при пациенти с МС е локализиран в следните региони: *двустранно thalamus, базални ганглии, gyrusprecentralis, subgenual gyrus, gyrus postcentral* и *gyruscinguli*.Както става ясно, резултатът от мета-анализа сочи, че атрофията на таламуса е силно значима и именно това е мозъчната структура, която може да се свърже в най-голяма степен с регионалния процес на атрофия при МС. В рамките на проведения мета-анализ се обобщава, че атрофията на сивото мозъчно вещество при МС възниквав по-голяма степен като регионален, отколкото като един глобален процес(153).

Използвайки количествени МРТ техники е установена промяна в химичния състав на таламусната тъкан. Открита е редукция на N Acetylaspartate в таламусите и се

предполага, че това води до невроаксонната загуба (79,111,274). В наскоро публикувана статия от Derpeи съатвори(84) е изказано становището, че атрофията се дължи на тихи, микроструктурни изменения в таламусите, а не е пряко последствие на лезиите на бялото мозъчно вещество.

Втората структура, която показва значима атрофия, сравнявайки двете групи (пациенти и здрави контроли), е *малкият мозък*.

Подобни резултати са описани в редица проучвания, въз основа на които, при сравняване на пациенти с МС и здрави контроли, се открива церебеларна атрофия. Според Grothe и съавтори (117), атрофията на малкия мозък и хипокампа е значимо по-силно изразена при пациенти съсSPMSв сравнение с тази при RRMS. В него се провеждаVBM анализвърху 213 МС пациенти (163 с RRMS и 50 със SPMS) за оценка на глобалната и регионалната загуба на сивото мозъчно вещество. В това проучване се подчертава важната роля на атрофията на малкия мозък и хипокампа относно инвалидизацията на МС пациентите. Констатирана е силна корелация между намаления обем на сивото мозъчно вещество в малкия мозък, от една страна, и инвалидизацията измерена чрез EDSS и товара на заболяването (T_2LL), от друга.Проучване извършено отMesaros(171) също потвърждава, че атрофията на церебелума е значимо по-силно изразена при пациенти със SPMS. Целта на това проучване е да се сравни регионалния патерн на мозъчна атрофия, оценен чрез VBM,между пациенти с бенигнена форма на МС и такива със SPMS.В проучването са включени 60 пациенти с бенигнена форма на МС, 35 със SPMS и 27 здрави контроли. При пациентите с PPMS също е констатитрана атрофия на церебелума. Целта на проучването на Eshaghi(92) и съавтори се оказва очертаването на еволюцията при атрофия на сивото мозъчно вещество във времето и пространството при пациенти с PPMS. Сравняванеточрез VBMанализ на двете експериментлни групи (пациенти с PPMS и здрави контроли) определя значима атрофия на *cerebellum, thalamus, putamen, цингуларна кора, gyrus precentralis*и *insula*.

В проучването на Sbardella(230) също се потвърждава факта свързан с атрофията на церебелум при МС пациенти. При него отново чрез VBM анализ се сравнява регионалния патерн на мозъчна атрофия междупациентите с МС и здравите контроли. Групата на пациентите, в сравнение със здравите контроли, показва значима редукция на сивото мозъчно вещество в следите региони: *cerebellum,thalamus, средна цингуларна кора,gyrusfrontalis superior, двустранна окципитална* и *темпорална кора.*

При друго проучване проведено от Weier K(268) също се констатира, че в сравнение със здравите контроли, пациентите с МС имат значимо

намаленнормализиран глобален мозъчен обем, нормализиран обем на сивото мозъчно вещество и глобален церебеларен обем. В това проучване се използва полуавтоматичния ECCET софтуер за оценка на церебеларния обем чрез високо резонансни 3Д T_1-МРТ изображения при пациенти с МС и здрави контроли. От изложеното до тукстава ясно, че констатираната в настоящото изследване церебеларна атрофия в групата на МС пациентите съвпада с данните посочени в световната литература(268).

Резултатитеот настоящия труд също определят, че групата на пациентите с МС, в сравнение с тази на здравите контроли, има значима редукция в обема на сивото мозъчно вещество в корови региони локализирани в темпорален, окципитален и фронтален мозъчен дял: *ляв темпорален полюс*, *лявgyrustemporalis medius, ляв gyrus temporalis inferior,ляв окципитален полюс*, *лява латерална окципитална кора, десен gyrusfrontalis medialis, десен фронтален полюсилявgyrus angularis*. Това съответства на резултатите от повечето проведени научни проучвания. Morgen и сътрудници(179) констатират, че в групата на пациентите, в сравнение с групата на здравите контроли, се наблюдава намален обем на сивото мозъчно вещество в следните региони: *лява темпорална и префронтална кора*.Резултатът от проучване проведено от Nocetiniи съавтори(184) сочи, че при сравняване на групата на пациентите с тази на здравите контроли се установява атрофия в следните корови региони: *gyrus pre-* и *postcetralis,префронтална, темпоралнаипариетална кора*. От своя страна, Sbardellaи съавтори(230) докладват намален обем на сивото мозъчно вещество в групата на пациентите спрямо тези при контролитев следните корови региони: *окципиталнаитемпорална корадвустранно*, *subgenualgyrus, средна цингуларна кора* и*gyrusfrontalissuperior*.Battaglini M.(30)констатира широко разпространен патерн на редукция на сивото мозъчно вещество, показващ сходно увличане на кортикални региони, разположени във фронтален, темпорален, париетален и окципитален дял на мозъчната кора. В неговото проучване се използват два различни VBMанализа(SPM-VBM базиран наStatistical Parametric Mapping софтуерен пакет и FSL-VBM базиран на FMRIB Software Library),на базата на които се установяват сходни резултати.

Атрофията на сивото мозъчно вещество е неравномерно разпределена в мозъка на пациентите с МС с възможна предилеция в таламуса. Различните проучвания имат разногласия относно анатомичното разпределение на патерна на мозъчна атрофия, като резултатите докладвани за неговата локализация са разнопосочни (23,30,60,239).

Тези различия биха могли по предположение да се дължат на различия в използваната методология. В статия публикувана от Popescoи сътрудници (198) се констатира, че интерпретацията на регионите на мозъчна атрофия при МС зависи силно от избора на методика за анализ и софтуерната програма за изчисляване на мозъчните обеми (FSL, FreeSurfer, SPM и др.). Трудно е да се изтъкне причината за тези различия в резултатите при използването на различни софтуерни пакети.Установено е също, че при използването на определени софтуерни програми,тези различия са по-големи във връзка с дълбоко разположените сиви мозъчни ядра, отколото с кортикалните региони. Това хипотетично може да се дължи, от една страна, на по-големия размер на кортикалните региони, в сравнение с дълбоко разположените сиви мозъчни ядра, и от друга, на по-неясните граници на тези ядра в сравнение с ясната граница между отделните кортикални лобове (198).

4.4.VBManализ - корелации между резултата на SDMTи регионалния патерн на мозъчна атрофияв групата на пациентите с МС

Сърцевината на VBManализа е корелационният анализ, който показва, че по-лошото представяне на SDMT е асоциирано с редукция в обема на сивото мозъчно вещество в следните региони: *cerebellum двустранно (заден дял), thalamus двустранно,лявputamen, дясна латерална окципитална кора* и*десен окципитален полюс.*

Резултатите получени в настоящото изследване сав противоречие с тези от предходни проучвания.От извършената литературна справка се установи, че са налице само две публикувани проучвания до сега [Sastre Garriga(229) и Nocetini(184)], които търсят корелация между регионалната атрофия на сивото мозъчно вещество и представянето на МС пациентите при тестване със SDMT.Sastre Garriga и съавтори (229)не установяват значима корелация между представянето на SDMT и регионалната мозъчна атрофия. В това проучване са включени само 15 МС пациенти, като всеки един от тях има когнитивни увреждания.Тези пациенти са тествани невропсихологично със следните тестове - Test for attentional performances (TAP), Trail Making Test A и B(TMTA и TMTB), SDMT, Rey‘s Auditory Verbal Learning Test Delayed Recall (RAVLT) иDigitSpan (DS). Резултатът след провеждането на VBManализа не показва значима корелация между резултатите на нито един от проведените невропсихологични тестове (един, от които е SDMT) и регионалната атрофия на сивото мозъчно вещество. В дисонанс с това Nocetini и съавтори(184) установяват, че представянето на SDMT е асоциирано с

намаление в обема на сивото мозъчно вещество в следните региони: *префронтална област, gyrus pre-* и*postcentralis*и *дясна темпорална кора*. В проучването на Nocetini са включени 18 пациенти с МС (13 с RRMSи 5 съсSPMS) и 18 здрави контроли, които се тестват със следните тестове за оценка на когнитивния статус, на общата интелигенстност и на депресията: SDMT, PASAT, COWAT,CVLT, Rey Complex Figure Test(RCFT- I и RCFT- D), Benton Judgment of Line Orientation Test (BJLOT), Rey-Osterrieth Complex Figure Test (RCFT), Raven‘s Coloured Progressive Matrices (RCPM) и Chicago Multiscale Depression Inventory (CMDI)(184).

Вероятно влияниев посочените по-горе две проучванияе оказало по-малкият размер на изследвания контингент (184,229), различният подбор на пациенти (с различни форми на заболяването)(184,229), преобладаване в извадката на когнитивно увредени пациенти(229) и някои методологични аспекти (184,229),(липсата на *lesionfilling*, който би могъл да повлияе върху по-нататъшните стъпки от провеждането на VBMанализа) (31),с което могат да се аргументират различията в заключителните данни извлечени при настоящото изследване.

Чрез SDMTсе оценяват вниманието, скоростта на обработка на информация, работната памети коцентрацията.

Настоящите резултати сочат, че представянето на SDMT корелира в най-силна степен с редукция в обема на сивото мозъчно вещество в *задния дял* на*cerebellum двустранно.*

През последните десетилетия общоприето е схващането, че малкият мозък участва стриктно само в моторния контрол. С напредъка на новите, модерни и функционални технологииособено внимание се отделя на ролята на малкия мозък в контрола на някои когнитивни функции. Голям брой клинични проучвания демонстрират ключовата роля на церебелума за когницията предимно във връзка със следните когнитивни домейни: екзекутивните функции, вниманието, работната памет, зрително-пространствената памет, езика и ученето.

Установено е, че висшите когнитивни церебеларни функциипроизтичат от добре описани невронални кръгове - церебело-кортико-церебеларни (172,232). Кортикалните зони, участващи в тези невронални кръгове, включват премоторната и префронталната зона,и париеталната кора, които освен в моторния контрол е утвърдено също, че участват и в когнитивното поведение (251,262).

Що се отнася до церебелума, регионите обвързани с когницията са локализирани в задния му дял (т.нар. когнитивен церебелум) (145). Задният дял на церебелума –

lobusposteriorcerebelli- се простира назад от първичната фисура (primaryfissure) и се нарича още NeocerebellumилиPontocerebellum. Обхваща по-голямата странична част на малкомозъчните хемисфери и средната част на vermis. Това е филогенетично най-новата част на малкия мозък и получава индиректна аферентация от мозъчните ядра чрез понтинните ядра. Има отношение към планирането на движенията и когницията (6).

Това е в подкрепа на данните получени в резултат от настоящото изследване, които разкриват, че атрофията именно на задния дял на церебелума е асоциирана с по-лошото представянето при тестването със SDMT. Утвърждава се факта, че именно този субрегион на малкия мозък е частта обвързана в най-голяма степен с когнитивното функциониране и че именно неговата атрофия е субстрат на увреждането на някои специфични когнитивни функции при МС (зрително-пространствената памет, езика, работната памет, екзекутивните функции, работната памет и др.) (249,250). Увреждането, на която и да е част от тези функционални кръгове (задния дял на церебелума, неговите кортикални проекции или коровите зони, свързани с него) може да доведе да различни когнитивни и/или емоционални нарушения.

В специализираната литература е въведен терминът церебеларен когнитивно-афективен синдром (cerebellarcognitiveaffectivesyndrome – CCAS). Този синдром се характеризира с увреждане на екзекутивните функции, на зрително-пространствената памет, на работната памет, на езиковите способности, както и с проблеми в планирането и с един широк спектър от афективни нарушения, вариращи от емоционално притъпяване и депресия до дизинхибиция, неподходящо поведение и психотични явления. Синдромът е описан от доктор Jeremy Schmahmann и неговите колеги и се нарича още „Schmahmannsyndrome” (233,234,235).Причините за CCAS могат да бъдат церебеларна агенезия, дисплазия или хипоплазия, церебелатен инфаркт, тумор, церебелит, травма или невродегенеративен процес (атрофия), както е в случая с МС (155).

През последните години нарастващият брой проучвания определят, че невропсихологичните функции на пациенти с МС са променени с множество демиелинизиращи лезии локализирани в малкия мозък, главно за сметка на вниманието, работната памет и вербалната флуидност (228). В доказателство на това са публикувани статиитена Cesara et al(61), Damasceno et al.(77), Romascano et al.(214), Weier at al.(269) въпреки противоречията между тях. Обзорна статия публикувана през 2015 г. от Sarica(228) обобщава опита на всички публикувани статии през периода от

2011 г. до 2015 г., доказващи ключовата роля на церебелума за когнитивните увреждания при МС. В съдържанието на тази статия се разгръща подробен доклад във връзка с това как хипотетично различните увреждания на церебелума (церебеларна атрофия, лезии на демиелинизация в областта на церебелума, микроструктурни промени в церебелума, атрофия на церебеларно-свързани корови региони и др.) биха могли да се отразят върху когницията на пациентите с МС.

Чрез настоящото проучване се потвърждават резултатите от Weier и съавтори (269), благодарение на които е установен факта, че при пациенти с МС с церебеларни симптоми (атаксия, интенционен тремор, дизметрия и др.) церебеларната атрофия е предиктор за по-лошото представяне на пациентите при тестване със SDMT и PASAT. В контраст с тези открития Cerasa et al., 2009и Cerasa et al., 2013(61)докладват провивоположни резултати. Според последните, когнитивното увреждане при МС пациентитене е зависимо нито от наличните церебеларни лезии (измерени чрез тоталния лезионен товар на церебелума), нито от церебеларната атрофия. Вместо тази хипотеза те установяват, че когнитивното представяне е свързано с атрофията на сивото мозъчно вещество в специфични кортикални региони свързани с малкия мозък (251). Тези проучвания също са в покрепа с резултатите получени от настоящото проучване, тъй като в това изследванее установена атрофия и в някои кортикални региони *–ляв окципитален полюс* и *лява латерална окципитална кора*. Според Damasceno et al.(77) церебеларните лезии са по-силен предиктор за когнитивен дефицит в сравнение с церебеларния обем, като в най-силна степен са засегнати екзекутивните функции (измерено чрез PASAT и SDMT). Romascano et al. (214), в резултат на използван различен подход за невроизобразяване на церебелума, потвърждват резултата на Damasceno (77), че церебеларният обем корелира в умерена степен само с клиничното протичане на заболяването, докато церебеларните лезии корелират не само с клиничното протичане, но и с когнитивното представяне (при тестване със SDMT).

Предвид гореизложеното се стигна до заключението, че церебелумът има специфична и важна роля за когнитивния упадък на пациентите с МС (228). Не е установено със сигурност кои МРТ-характеристики (церебеларен лезионен товар, атрофия на церебелума, микроструктурни промени в бялото мозъчно вещество, кортикална атрофия в церебеларно-свързаните региони) са по-силно обвързани с невродегенеративния процес, подлежащ на церебеларно-свързания когнитивен упадък при пациенти с МС (251). Впоследствие на изводите извлечени в настоящие трудсе потвърждаваопределящата роля на атрофията на церебелума, както и на някои

кортикални региони (ляв окципитален полюс и лява латерална окципитална кора) по отношение на когнитивните увреждания при пациентите с МС като скоростта на обработка на информация, вниманието и работната памет, оценени посредством SDMT.

Доколкото е известно настоящето проучване е първото, което, използвайки воксел-базирана морфометрия, определя сигнификантна корелация между когнитивното представне и церебеларния обем при МС. В заключение може да се посочи, че церебеларната атрофия е свързана с когнитивното увреждане при МС, и по-специално, с дефицита на внимание, със скоростта на обработка на информация и с работната памет.

Вторият регион, показващ силна корелация с представянето на SDMT, е *thalamusдвустранно.*

Таламусът (от гръцки thalamus- вътрешна стая) е овална чифтна подкорова структура с дължина около 1 см, която влиза в състава на диенцефалона. Той е съставен от множество сиви ядра (50 до 60) свързани със специфични мозъчни функции. В зависимост от своите функции, таламичните ядра се разделят на пет основни групи:

1) ретикуларни и интраламинарни, които подпомагат състоянието на будност и ноцицепция;

2) сензорни ядра, които повишават качеството за възприемане на специфичните сензорни сигнали;

3) ефекторни (двигателни) ядра, свързани с двигателните и говорните функции;

4) асоциативни ядра, участващи в когнитивните функции;

5) лимбични ядра, които имат отношение към настроението и мотивацията(6).

В резултат на това се оказва, че таламусът е структура, която има важно значение за поддържане на състоянието на будност и тонуса на мозъчната кора, както и възпроизвеждането на мотивационно-афективните компоненти на ноцицептивната информация (посредством ретукуларните и интраламинарните ядра); превключване на информация от специфични сетивни системи към определени първични проекционни сензорни входове на кората (посредством сензорните ядра); двигателни и говорни функции (посредством ефекторните ядра); заучително-паметови процеси; емоционални реакции и мотивационни импулси (посредством лимбичните ядра) и редица когнитивни функции (заучително-паметови процеси, зрителна памет, памет за текущи събития и др.); оценка на болкова перцепция; концептуално и аналитично мислене; речеви функции (посредством афективните ядра) (6).

Асоциативните ядра на таламуса, отговорни на когнитивните фунции или т.нар. асоциативен таламус, включват nucl.venralisposterioru ядрата на pulvinar. Връзката на тези ядра с обширни области на мозъчната кора обуславя интегративната им роля в редица когнитивни функции.

Голямо значение за възникване на таламичната дисфункция оказват системите от влакна, които свързват таламуса с други мозъчни области или само преминават през него. Две такива системи – tr.mammillothalamicusи вентралния амигдалофугален път - участват в осъществяването на процесите на заучаване и запаметяване, и в регулацията на емоциите.

Доказателство за важната роля на таламуса относно редица когнитивни процеси е, че при съдови лезии в зоната на кръвоснабдяване на тубероталамичната артерия възникват не само промени в състоянието на будност, но и нарушения в процесите на заучаване, зрителната памет и паметта за текущи събития. Подобни нарушения в съзнанието, паметта и заучаването се наблюдават и при едностранни инфаркти в територията на парамедианната артерия (6).

От анатомофункционалните особености на таламуса се вижда, че той е високо интегративна структура, изпращаща проекции към редица ключови кортикални региони и субкортикални структури, критични за когнитивното функциониране) (33,63,178).Свързани с когницията, тези различни таламични проекции играят централна роля в поддържането на съзнанието, екзекутивните функции, емоциите, епизодичната памет, вниманието, заучаването на нова информация, паметта и др. В резултат на това, разрушаването на таламичните структури или на техните проекции към други мозъчни региони може да се отрази значително върху когнитивните функции (83). Засягането на таламуса допринася за увреждането на множество когнитивни домейни и може да се наблюдава както в ранна, така и в късна форма на МС (34,123,128). Някои проучвания използват ширината на третия вентрикул като маркер за глобална мозъчна атрофия. Ширината на третия вентрикул може да бъде използвана и като маркер за селективна атрофия на двата таламуса, граничещи с третия вентрикул. Когато се осъществява сравнение между МС пациенти и здрави контроли, ширината на третия вентрикул е силен предиктивен фактор за невропсихологичното представяне при тестването на паметта и на скоростта на обработка на информация (39).Броят на проучванията,доказващи силната корелация на таламуса с когнитивните увреждания при МС е много голям (29,34,35,44,128,236).Според проучване проведено от Houtchens и съавтори (128),с включени 79 пациенти с МС и 19 здрави контроли, в което се

измерва директно обемът на таламуса, се оказва, че този в групата на МС пациенти е по-малък в сравнение с този на здравите контроли. Също се установява силна корелация между намаления таламусен обем и представянето на тестовете, оценяващи скоростта на обработка на информация, работната памет, вниманието и зрително-пространствената памет. Според Schmahmannи съавтори (231),таламусите са значително по-малки при МС пациенти с нарушена скорост на обработка на иформация, вербална флуидност, вербална и зрително-пространствена (епизодична) памет, и нарушени екзекутивни функции. Schoonheim(236)потвърждава атрофията на редица дълбокомозъни структури, сравнявайки пациенти и здрави контроли, като изказва становището, че именно обемът на таламуса е най-силно корелиращ с нарушената когниция при МС. В това проучване се изказва и становище за една зависеща от пола разлика в атрофията(236).

Всички гореописани проучвания са в подкрепа на получените по време на настоящото изследване резултати, доказващи силната връзка между атрофията на таламуса и нарушената скорост на обработка на информация, вниманието и работната памет.

Според разгърнатото в настоящия труд проучванетретата структура, коятооказва значима корелация с представянето на SDMTe *putamen.*

Освен традиционната роля на базалните ганглии за моторния контрол е установено, че тези структури също така участват в невронални мрежи,които стоят в основата на редица афективни и когнитивни функции (6). Всяка една от невронните структури на базалните ганглии - дорзален стриатум (putamen и nucleuscaudatus), вентрален стриатум (nucleusaccumbensи tuberculumolfactorium), pallidum, nucleussubthalamicusи sibstancianigra - фунционално се разделя на моторна, околомоторна, асоциативна и лимбична територия. По този начин базалните ганглии взимат участие в т.нар. възвратни кръгови системи, които са организирани паралелно. Всяка от тези възвратни кръгови системи слага началото си от съответна функционално свързана корова област (моторна, околомоторна и т.н.), преминава в съответните области на базалните ганглии и таламуса, след което се връща в същите корови области, от които слага началото си.Анатомофункционалната организация на базалните ганглии показва участието на тези структури не само в контрола на движенията, но и в редица лимбични и афективни функции, както и в околомоторния контрол.Околомоторният възвратен кръг започва от фронталните зрителни полета (поле 8 по Brodmann), преминава през стриатума и се връща обратно към фронталните

зрителни полета (6). Той има отношение към околомоторния контрол и оттам към зрителните функции, които са от съществено значение при справянето с някои невропсихологични тестове и увреждането им би могло да обясни по-лошото представяне при тестването на когницията при някои от пациентите с МС.

В заключение на гореизложеното може да се обобщи, че регулацията на моторната активност е основна, но не и единствена функция на базалните ганглии. Резултатите от експерименталните изследвания, осъществени върху маймуни, фокусираха вниманието на изледователите към немоторните функции на базалните ганглии, които са свързани най-вече със стриатума. Стриатумът е важен компонент на асоциативната и лимбична кръгова възвратна система и неговите лезии предизвикват редица немоторни прояви. Счита се, че стриатумът участва в активацията на когнитивните процеси, в стабилизацията и поддържането на рутинната активност (уменията), както и за регулиране на процесите на възприятие, внимание и тези в емоционално-мотивационна сфера (8).

Путаменът е структура, участваща във волевия фиксационен контрол и сакадите, и е свързан със задачите за планиране с компоненти на зрително търсене (29).Атрофията на тази структура уврежда зрителното търсене и волевия фиксационен контрол на очните движения необходими за правилното осъществяване на SDMT. Тази констатация може да послужи за разясняването на въпроса защо атрофията на путамена се отразява негативноза представянето при тестване на пациентите със SDMT (индиректно, чрез контрола на зрителните функции).

Путаменът има важна роля за регулацията на движенията, моторната функция, координацията и когницията. Предполага се, че важен маркер за мониториране на курса на заболяването може да се окаже ранното откриване на атрофията на путамена (144).Според Kramer (144),атрофията на путамена възниква непосредствено след манифестиране на първите симтоми на заболяването или години преди започването на първите симптоми – в преддиагностичната фаза.

Според проучването на Batistaetal.(29), атрофията на таламуса и на путамена,оценена чрез SDMT и PASAT,са силно асоциирани със забавянето на скоростта на обработка на информация. Това е и първото проучване, което съобщава за корелация между атрофията на путамена и скоростта на обработка на информация при МС пациенти. Посредством настоящото проучване и получените в резултат от него заключителни данни се поддържа становището за установената от Batista корелация.

Литературните данни, касаещи корелацията между атрофията на путамена и когнитивните увреждания при МС са оскъдни. Резултатите от разгърнатото в настоящия труд изследване допълва познанията, потвърждавайки ролята на атрофията на путаменавъв връзка с увреждането на някои специфични когнитивни функции, а именно, нарушената скорост на обработка на информация, вниманието и работната памет.

Според изложените в настоящия труд резултати последната структура, чиято атрофия е свързана с представянето при тестване със SDMT е коровата структура – *дясна латерална окципитална кора* и *десен окципитален полюс*.

В резултат от проведени проучвания –JodieR.etal. (133), FornC. etal. (104),GenovaHM.etal. (110),в които се провежда функционална МРТса установени промени вактивацията на окципиталната кора свързани с представянето при тестването на пациентите със SDMT.Демонстрираната, в по-горе изброените проучвания (104,110,133),значителната функционална МРТ активация по време на изпълнение на SDMT при МС пациенти би могла да аргументира и влиянието на атрофията на окципиталния кортекс върху представянето на SDMT (индиректно аналогично на путамен чрез контрол на зрителните функции). Чисто анатомично в окципиталния дял е локализирана първичната зрителна кора (първични зрителни полета), включваща *cuneus*и *gyruslingualis*, които се разделят от fissurecalcarina. В непосредствена близост до тях са локализиранивторичните зрителни полета.Тяхната увреда се проявява често с поражения на зрителните функции (6).

Увредата на първичните зрителни полета се изразява в разнообразни възбудни или отпадни зрителни симптоми. Към възбудните спадат фотопсиите, под формата на цветни петна, искри и др. под. Отпадната симптоматика се проявява с контралатерална хомонимна долна квадрантонопсия (при едностранна увреда на *cuneus*), контралатерална хомонимна горна квадрантопсия (приедностранна увреда на *gyruslingualis*), контралатерална хомонимна хемианопсия (при едностранна увреда и на *cuneus,*и на *gyruslingualis*), контралатерална загуба на централното зрение и интактно периферно зрение (при изолирано увреждане само на окципиталния полюс в едната хемисфера), хемианопсично стеснение на зрителното поле и интактно централно зрение (при увреждане само на зони от кортекса, без засягане на окципиталния полюс), хомонимна хемиахроматопсия - нарушение във връзка с разпознаване на цветовете в контралатералното зрително поле, без да има нарушение на зрителната острота (при едностранни лезии в областта на зрителната кора), корова слепота (при двустранна

увреда на първичните зрителни полета). Цялата първична и вторична зрителна кора е свързана с неволево рефлекторно следене с поглед на движещ се обект, както и акомодационно-конвергентни рефлекси. Увредата на вторичните зрителни полета може да наруши следящите погледни движения в контралатералното зрително поле (6). Както става ясно, увредата на окципиталния кортекс (или атрофията му) може да се отрази върху увредата на зрителните функции, а оттам да се отрази и върху представянето при тестване със SDMT (интактните зрителни функции са необходими за правилното справяне с невропсихологичния тест). В резултатат на това, връзката на атрофията на окципиталния кортекс върху представянето на SDMT е индиректна (аналогично на путамена) чрез контрол на зрителните функции.

*Thalamus*и *cerebellum* освен региони, които са с атрофия, при сравняване на двете групив първата част на VBMанализа, са и региони, чиято атрофия показва силна асоциация с представянето при тестване с SDMT и SPART. Следователно атрофията на тези структури има основна роля за когнитивното увреждане на пациентите с МС.

В резултат на изложените данни от настоящото проучване може да се констатира, че атрофията на таламуса и на церебелума е субстрат за нарушеното внимание и скоростта на обработка на информация при пациенти с МС.

В заключение настоящото проучване потвърждава, че при МС скоростта на обработка на информация, вниманието и работната памет са силно асоциирани с атрофията на стратегични мозъчни структури - *cerebellum, окципитална кора*и дълбоко разположените сиви мозъчни ядра като*thalamus* и *putamen*.Това подчертава водещата роля на атрофията на дълбоко разположените мозъчни структури във връзка с едни от най-често засегнатите когнитивни функции при пациенти с МС.

Разделянето на атрофичните структури, асоциирани с представянето на SDMT, освен по локализация може да се извърши и по механизма, по който те повлияват увреждането на когнитивните функции - директно - *таламус* и *церебелум*, или индиректно (чрез контрола на зрителните функции) -*путамен* и *окципитална кора*.

4.5.VBM анализ - корелации между резултата на SDMTи регионалния патерн на мозъчна атрофия само в групата на здравите контроли

Не е установена значима корелация между резултата при тестване със SDMT и регионалния патерн на мозъчна атрофия в групата на здравите контроли. Това потвърждава достоверността на резултатите получени от настоящото изследване, подчертавайки разликата между двете групи - пациенти с МС и здрави контроли.

Доказан е наличен процес на невродегенерация и регионална мозъчна атрофия, корелиращи с невропсихологичното представяне само в МС групата, и липсата на такъв патерн в групата на здравите контроли.

4.6.VBМанализ - корелации между резултата на STR, STR-D, WLG, PASAT 2, PASAT 3 и регионалния патерн на мозъчна атрофияв групата на пациентите с МС

Не е установена значима корелация между резултатите от изброените по-горе тестове и регионалната мозъчна атрофия. В резултат отизвършената литературна справка не са открити други подобни проучвания, откриващи корелация между резултатите от STR, STR-D, WLG и регионалното намаление в обема на сивото мозъчно вещество. Чрез STR и STR-De оценена вербалната (епизодична) памет, а чрез WLG - вербалната плавност на семантичните стимули и езика. И както става ясно, резултатите от настоящото изследванеопределят, че няма значима корелация между регионалния патерн на атрофия на сивото мозъчно вещество и засягането на вербалната памет, вербалната плавност на семантичните стимули и езика при пациенти с МС.

PASATеединственият тест, във връзка с който при осъществената литературна справка са открити проучвания, оценящи корелацията между регионалната мозъчна атрофия и резултата при тестване.Първото подобно проучване е проведеното от Morgen(179) и съавтори. Резултатите от него сочат, че при тестване с PASAT, предтавянето на пациентите с МС корелира значимо с редукцията на обема на сивото мозъчно вещество в следните региони: *двустранна префронтална област*,*gyrus precetralis*, *горната част на париеталната кора*, *ляв precuneus* и*десенcerebellum*.В това проучване на Morgen са включени само 19 пациенти с МС (на възраст между 22 и 46 години) и 19 здрави контроли, съответстващи по пол и възраст. Включените в групата пациенти са само с пристъпно-ремитентна форма на заболяванетои EDSS<4,0. В корелационнияанализ е използвана най-трудната версия на PASAT с интервал между отделните стимули –1,2 секунди (179).

Второто проуване, откриващо корелация между резултата на PASAT и обема на сивото мозъчно вещество е на Sbardella(230) и съавтори.Те констатират значима позитивна корелация между обема на сивото веществo в *двустранно орбито-фронтална кора* и резултата при тестването. В това изследване са включени 36 пациенти с пристъпно-ремитентна форма на заболяването и 25 здрави контроли, съответстващи по пол и възраст.

Тези проучвания са в дисонанс с настоящото, в което не е констатирана значима корелация между резултата при тестване с PASAT и регионалния патерн на мозъчна атрофияв групата на МС пациентите. Такава корелация не се открива и при двата варианта на теста –PASAT2(с интервал между стимулите 2 секунди) и PASAT3 (с интервал между отделните стимули от 3 секунди).

По всяка вероятностфакторите, които са оказали влияние върху резултатитеполучени отгорепосочените две проучвания(179,230) самалкиятброй на изследваните пациенти/здрави контроли, различният подбор на пациенти (с различни форми на заболяването) (179,230), както и провеждането на PASATв най-трудната му версия(179) (с интервал между отделните стимули -1.2 секунди), в резултат на което могат да се аргументират и различията с получените от настоящото изследванеданни.

PASATе тест, който оценява вниманието, скоростта на обработка на информация, работната памет, концентрацията и екзекутивните функции.SDMT,от своя страна, оценява вниманието, скоростта на обработка на информация и работната памет. Както става ясно,и двата теста оценяват припокриващи се когнитивни домейни и поради този факт е трудно да бъде разтълкувана силната корелация, която е открита по време на настоящото тестване със SDMT и липсата на такава при тестването с PASAT. Различията в корелационния анализ междуSDMT и PASAT биха могли да бъдат обоснованивъз основа на следните факти:

1.) SDMTсе прилага по-лесно от PASAT (както вече е добре извесно, най-трудно възприемащият се тест от пациентитее PASAT, като той се изпълнява понякога със затруднение дори и от здрави лица);

2.) Представянето при тестване с PASAT зависи и от субективни, математически способности на изследваните пациенти и на здравите контроли;

3.) SDMTепо-чуствителен тест от PASAT (159);

4.) Корелацията на SDMTс конвенционални МРТ параметри (лезионен товар, мозъчна атрофия и др.) е по-силна в сравнение с тези на PASAT (207).

4.7.VBMанализ - корелации между резултата на SPART,SPART-Dи регионалния патерн на мозъчна атрофияв групата на пациентите с МС

След провеждане на VBM анализ в групата на пациентите с МС е открит специфичен патерн на силна връзка между регионалната атрофия на сивото мозъчно вещество и резултата отSPART, както и между резултата отSPART-D.Зоните на регионална мозъчна атрофия, които са наблюдавани за SPART са *десен thalamus*,а тези

заSPART-D съответно са*ляв cerebellum* и *ляв thalamus*. Асоциацията на представянето наSPART с регионалната редукция в обема на сивото мозъчно вещество е по-слаба, отколкото с представянето наSDMT.

В резултат от извършената литературна справка не са установени други подобни проучвания, откриващи корелация между резултатите от SPART/SPART-D и регионалното намаление в обема на сивото мозъчно вещество.

SPART е тест, оценяващ зрително-пространствената (епизодична) памет на пациентите с МС.В резултат на това не може да бъде установена статистически значимата корелация между увреждането на зрително-пространствената памет и атрофията на церебелума и на таламуса.

Таламичното засяганедопринася за увреждането на множествени когнитивни домейни (123,128). Многобройни са проучванията, които изтъкват връзката между атрофията на таламуса и засягането на зрително-пространствената памет. При проведеното от Houtchens и съавтори(128)проучване, включващо 79 пациенти с МС и 19 здрави контроли, е установена силна корелация между намаления таламусен обем и представянето на тестове, оценяващи зрително-пространствената памет, скоростта на обработка на информация, работната памет и вниманието. Според Schmahmannи съавтори (231), таламусите са значително по-малки при МС пациенти с нарушена зрително-пространствена (епизодична) памет, скорост на обработка на иформация, вербална флуидност и с нарушени екзекутивни функции.

Голям брой клинични проучвания демонстрират ключовата роля на церебелума за увреждането на редици когнитивни домейни: зрително-пространствена памет, екзекутивни функции, внимание, работна памет, език и учене (256).

Литературните данни,що се касае до корелацита между нарушената зрително-пространствена (епизодична) памет и церебеларната атрофия,са оскъдни и направената литературна справка установява, че досега няма публикувани проучвания, доказващи тази връзка.

Доколкото е известно,настоящото проучване е първото по рода си, което, използвайки воксел-базирана морфометрия, открива сигнификантна корелация между когнитивното представяне и церебеларния обем при МС, в резултат на което може да се обобщи, че церебеларната атрофия е свързана с когнитивното увреждане при МС, и по-специално, с дефицита на внимание, със скоростта на обработка на информация и с работната памет, измерени чрез SDMT (в по-силна степен), както и дефицита на зрително-пространствената памет, оценен чрез SPART/SPART-D (в по-слаба степен).

Тъй като когнитивните увреждания имат силно негативно влияния върху качеството на живота на пациентите с МС, невропсихологичното тестване трябва да бъде включено в рутинната клинична практика. Негов недостатък е, че разширените невропсихологични батерии изискват добре обучен за целта невропсиохолог, както и факта, че приложението имне е краткотрайно. Това ограничава тяхното приложение в рутинната клиничната практика.

По тази причина SDMT, който оценява едни от най-често засегнатите когнитивни домейни при МС (243), може да бъде прилаган като скринингов тест за рутинно приложение при тестване на когницията на пациенти с МС (159). SDMT може да разграничи МС пациентите на когнитивно увредени и такива без увреждания (159, 188), като редом с това може да разграничи пациентите от здравите контроли (36).SDMTе сред най-надеждните предиктори на статуса на професионална заетост (252). Влошаването на представянето при тестване с него, с течение на времето, е асоциирано в силна степен с преминаването от платена заетост към пенсиониране по болест (180). Освен това, SDMT е бърз и лесен за изпълнение тест (за извършването му са необходими само 5 минути) (87).

Друг тест, подходящ като стринингов при изследване на когницията на пациенти с МС, е PASAT (101) който по същество оценява същите когнитивни домейни както и SDMT. Въпреки това, както вече беше споменато по-горе, приложението на SDMT е много по-лесно, отколкото това на PASAT, изпълнението му не зависи от субективните, математически способности на изследвания пациент/здрава контрола, вследствие на което проучванията сочат, че той е по-чуствителен маркер относно увредената когниция при пациенти с МС(159). Освен това, корелацията на SDMTс конвенционални МРТ параметри (лезионен товар, мозъчна атрофия и др.) е по-силна в сравнение с тези на PASAT (207).

Поради тази причина беше взето решението да се продължи по нататъшния анализ само със SDMT и да бъде проучена корелацията на представянето при тестване с този тест в групата на МС пациентите и някои демографски (възраст), клинични (EDSS и продължителност на заболяването) и МРТ характеристики (мозъчен обем измерен чрез SIENAx и T_2-LL).

4.8.Корелации между резултата от SDMTи демографски (възраст), клинични (EDSS и продължителност на заболяването) и МРТ характеристики(мозъчен обем измерен чрез SIENAx и T_2-LL) в групата на пациентите с МС

По време на настоящото проучване беше констатирана значима негативна корелация между Z-скор на SDMTи възрастта на пациентите, EDSSна пациентите и продължителността на заболяването. Следователно колкото по-лошо е представянето при тестване със SDMT, толкова по-напреднала е възрастта на пациентите, по-голяма е инвалидизацията измерена чрезEDSSи продължителността на заболяването е по-дълга.

Досега връзката между възрастта на пациентите и тяхната инвалидизация (измерена чрез EDSS), от една страна, и невропсихологичното представяне, от друга, не е напълно изяснена, а резултатите от проучванията са противоречиви (205). Що се отнася обаче до връзката между продължителността на заболяването и невропсихологичното представяне на МС пациентите, повечето проведени лонгитудинални проучвания доказват когнитивен упадък на пациентите с течение на времето (190).

Резултатите от проучване проведено отBeatty (32) и сътрудници са в дисонанс с установените при настоящото изследване. В процеса на работа Beatty и сърудници(32) изследват дали представянето на пациентите с МС при тестване с различни невропсихологични тестове корелира с възрастта, с продължителността на заболяването, с инвалидизацията, с други демографски характеристики на пациентите или с формата на заболяването. Установено е, че нито един от демографските или клинични фактори не корелира с когнитивното представяне. Тези данни опровергават и твърдението, че формата на заболяването е независим и важен фактор, определящ когнитивните увреждания при МС (пациентите с прогресивни форми на МС имат по-изразени когнитивни увреждания в сравнение с тези с пристъпно-ремитентен ход на заболяването). Според проучването на Rao (205), когнитивните увреждания не са асоциирани с продължителността на заболяването, с наличната депресия, с формата на заболяването, с използваната медикация, но има статистически значима връзка между тях и инвалидизацията. Sepulcre et al. (240) доказват умерена корелация между инвалидизацията, измерена чрез EDSS, и резултатите при тестване с BRNB за всички тестове, с изключение на WLG. Аналогични на изложените в настоящия труд резултати публикува Dackovic (76), в чието проучване се установява високо сигнификантна негативна корелация между EDSS и резултатите на всеки един от тестовевете във BRNB, като най-силна е тази корелация за SDMT (т.е. по-лошото представяне при невропсихологичното тестване е асоциирано с по-голяма инвалидизация измерена чрез EDSS). Аналогична негативна корелация се констатира и за демографските фактори като продължителността на заболяването и възрастта (по-лошото представяне на

тестовете се асоциира с по-дълга продължиелност на заболяването и по-напреднала възраст). И в този случай най-силна корелация се установява за SDMT. Резултатите публикувани от Sepulcre(240) и Dackovic(76) са в подкрепа с изложените в настоящия труд.

В рамките на настоящото проучване бешеотчетенаи значима позитивна корелация между Z-скор на SDMTи глобалните мозъчни обеми измерени чрез SIENAx - nBV, nWM, nGMV и nPGMV. По отношение на връзката междуSDMT и промените в бялото мозъчно вещесто (товара на заболяване) беше установена значима негативна корелация между Z-скор на SDMT и T_2-LLна МС пациентите, т.е. по-лошото представяне при тестване със SDMT се асоциира с по-голям товар на заболяването.

Настоящите резултати съвпадат с данните публикувани в трудове от световната литература. Многобройни са проучванията сочещи, че SIENAx измерените глобални обеми (nBV, nWMV, nGMV и nPGMV), както и T_2LL при пациентите с МС, корелират силно с представянето на SDMT (46,65,126,128,275).

5. ИЗВОДИ

1. При МС когнитивните увреждания корелират в силна степен с регионалната атрофия на *cerebellum, thalamus, putamen*и *окципитална кора.*
2. Основна роля за възникването на когнитивните увреждания при МС заема атрофията на дълбоко разположените мозъчни структури (*thalamus* и *putamen*).
3. Механизмът на засягане на вниманието, на скоростта на обработка на информация и на работната памет при МС е различен. Атрофията на сивото мозъчно вещество на определени мозъчни структури (*cerebellum* и *thalamus*) води додиректно увреждане на тези когнитивни домейни, а на други *(putamen*и*окципитална кора*)– индиректно - чрез контрола на зрителните функции.
4. Структурата, чиято атрофия показва най-силна асоциация с увреждането на когницията при пациенти с МС е *задният дял на cerebellum.* Това подчертава важността на този субрегион на малкия мозък по отношение на когнитивния контрол.
5. Освен основната роля на стриатума за моторния контрол, се потвърждава и неговото участие във връзка с контрола на някои когнитивни процеси. Атрофията на *putamen* е силно асоциирана с увреждането на редица когнитивни домейни при МС.
6. Всравнение със здравите контроли, при МС пациентите има значима регионална атрофия в *thalamus, cerebellum* и коровите зони локализирани в *темпоралния, фронталния* и *окципиталния дял.*Пациентите с МС имат и значимо по-малък глобален мозъчен обем спрямо здравите контроли.
7. Атрофията на сивото мозъчно вещество при пациенти с МС е неравномерно разпределена, с възможна предилекция към *таламуса*. Тя възниква в по-голяма степен като регионален, отколкото като един глобален процес.
8. *Thalamus*и *cerebellum* освен региони, които са с атрофия при сравняване на двете групи са и области, чиято атрофия показва силна асоциация с представянето при тестване с SDMT и със SPART. Следователно атрофията на тези структури има основна роля за когнитивното увреждане на пациентите с МС.
9. С нарастването на възрастта на пациентите, инвалидизацията, продължителността на заболяването, лезионния товар и глобалната мозъчна

атрофия, нараства и изразеността на когнитивните увреждания при пациентите с МС.

10. Пациентите с МС,в сравнение със здравите контроли,показват по-лошо представяне при невропсихологичното тестване.Този вид тестване би трябвало да бъде включено в рутинната клинична практика. SDMT може да се използва като скринингов тест за рутинно приложение при тестване на когницията на пациенти с МС.

6. ПРИНОСИ

1. Това е най-голямото клинично проучване, използващо воксел-базиран морфометрия за сравняване на регионалния патерн на мозъчна атрофия между пациентите с МС и здравите контроли.
2. Настоящето проучване е първото, което открива значима корелация между когнитивното представяне и церебеларния обем при МС.
3. Настоящето проучване доказва, че церебеларната атрофия е свързана с когнитивното увреждане при МС - и по-специално - с дефицита на внимание,с намаленатаскорост на обработка на информация и с работната памет, както и с дефицита на зрително-пространствената(епизодична) памет.
4. Данните от настоящия труд утвърждават ролята на атрофията на таламуса относно когнитивните увреждания при пациентите с МС.

7. ПУБЛИКАЦИИ И УЧАСТИЯ В НАУЧНИ ПРОЯВИ ВЪВ ВРЪЗКА СДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

ПУБЛИКАЦИИ В НАУЧНИ СПИСАНИЯ

1. Sacco, R., Santangelo, G., **Stamenova, S**., Bisecco, A., Bonavita, S. ,Lavorgna, L., Trojano, L., D'Ambrosio, A. , Tedeschi, G., Gallo, A. Psychometric properties and validity of Beck Depression Inventory-II in Multiple Sclerosis. Eur. J. Neurol, 2016, 23, 744-750
2. Bisecco, A.*, **Stamenova, S.***, Caiazzo, G., D'ambrosio, A., Sacco, R., Bonavita, S., R. Docimo, R., Lavorgna, L., Cirillo, M., Esposito, P.F., Tedeschi, G., Gallo, A.Attention and processing speed performance in multiple sclerosis is mostly related to thalamic and cerebellar volume. Brain Imaging and behaviour. In press
3. **Stamenova S**., Bisecco, A., Caiazzo, G., D'ambrosio, A., Sacco, R., Bonavita, S., R. Docimo, R., Lavorgna, L., Cirillo, M., Esposito, P.F., Tedeschi, G., Gallo, A. Attention and processing speed performance in multiple sclerosis is mostly related to thalamic and cerebellar volume. European Journal of Neurology, Special Issue: Abstracts of the 2nd Congress of the European Academy of Neurology, Copenhagen, Denmark 2016, 23, S2, 206.

УЧАСТИЯ В НАУЧНИ ПРОЯВИ

1. **Stamenova, S.,** Bisecco, A., Caiazzo, G., D'ambrosio, A., Sacco, R., Bonavita, S., R. Docimo, R., Lavorgna, L., Cirillo, M., Esposito, P.F., Tedeschi, G., Gallo, A. Attention and processing speed performance in multiple sclerosis is mostly related to thalamic and cerebellar volume. 2nd Congress of the European Academy of Neurology (EAN) – 27 May - 31 May, 2016, Copenhagen, Denmark - **Постер презентация**
2. **Stamenova, S.,** Bisecco, A., Caiazzo, G., D'ambrosio, A., Sacco, R., Bonavita, S., R. Docimo, R., Lavorgna, L., Cirillo, M., Esposito, P.F., Tedeschi, G., Gallo, A. Корелации между когнитивни нарушения при пациенти с МС и регионална мозъчна атрофия. XV Национален конгрес по Неврология с международно участие - 02 Юни - 05 Юни 2016, Златни Пясъци, България - **Постер презентация**