

---

**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ - СОФИЯ**  
**КАТЕДРА ПО НЕВРОЛОГИЯ**

д-р Светлана Ивайлова Стаменова

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

Дисертационен труд

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
<b>Глава I. Литературен обзор.....</b>	<b>13</b>
1. Множествена склероза – определение и исторически данни.....	13
2. Епидемиология на множествената склероза.....	14
3. Етиология и генетика на множествената склероза.....	15
4. Патоморфология и патогенеза на множествената склероза.....	16
5. Патофизиология на множествената склероза.....	19
6. Клинично протичанена множествената склероза.....	20
7. Симптоми на множествената склероза.....	20
8. Когнитивни нарушения .....	21
9. Лечение на когнитивните нарушения.....	25
10. Лечение на множествената склероза.....	28
11. Невропсихологични изследвания за оценка на когнитивните функции.....	36
11.1. Rao Brief Repeatable Neuropsychological Battery BRNB.....	37
11.2. Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis MACFIMS .....	40

---

---

11.3. Brief International Assessment of Cognition in Multiple Sclerosis BICAMS.....	41
12. Магнитно-резонансна томография (МРТ) и когнитивни нарушения.....	42
13. Закономерности между отделни МРТ параметри и когнитивните увреждания при пациенти с МС.....	43
13.1. Връзка между тоталния лезионен товар (Total Lesion Load – TLL) и когнитивните нарушения.....	43
13.2. Връзка между локализацията на T <sub>2</sub> -лезиите и когнитивните нарушения.....	44
13.3. Връзка между кортикалните лезии и когнитивните нарушения.....	45
13.4. Връзка между мозъчната атрофия и когнитивните нарушения.....	46
13.4.1. Връзка на когнитивните нарушения с атрофията на сивото мозъчно вещество – централна (субкортикална).....	47
13.4.2. Връзка на когнитивните нарушения с атрофията на сивото мозъчно вещество – кортикална.....	49
13.4.3. Връзка на когнитивните нарушения с атрофията на бялото мозъчно вещество – кортикална.....	49
13.4.4. Връзка на когнитивните нарушения с регионалната мозъчна атрофия.....	50
14. Методи за измерване на обема на мозъчните структури и атрофията.....	55
15. Изводи от литературния обзор.....	59

---

---

<b>Глава II. Цели и задачи</b> .....	63
<b>Глава III. Изследван контингент и методи</b> .....	65
1. Изследван контингент.....	67
2. Методи.....	67
2.1. Клинична и невропсихологична оценка.....	67
2.2. МРТ изследване.....	68
2.3. Конвенционален МРТ анализ – определяне на глобалната мозъчна атрофия чрез SIENAх.....	68
2.4. Voxel-Based Morphometry (VBM) анализ.....	70
2.5. Статистически анализ.....	70
<b>Глава IV. Резултати</b> .....	72
1. Представяне на изследвания контингент (пациенти и здрави контроли) след провеждане на невропсихологичното тестване.....	72
2. Групова разлика (пациенти срещу здрави конроли) в глобалния обем на сивото мозъчно вещество (измерена чрез SIENAх).....	74
3. VBM анализ - разлики в разпределението на сивото мозъчно вещество (регионален обем на сивото мозъчно вещество) при двете групи (пациенти и здрави контроли).....	75
4.VBM анализ - корелации между резултата на SDMT и регионалния патерн на мозъчна атрофия в групата на пациентите с МС.....	82
5.VBM анализ - корелации между резултата на SDMT и регионалния патерн на мозъчна атрофия в групата на здравите контроли.....	88

---

---

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.....88

7.VBM анализ - корелации между резултата на SPART и SPART-D и регионалния патерн на мозъчна атрофия в групата на пациентите с МС.....88

8. Корелации между резултата от SDMT и демографските и клинични характеристики (възраст, EDSS и продължителност на заболяването) в групата на пациентите с МС.....90

9. Корелации между резултата на SDMT и MPT характеристики (глобален обем на сивото и на бялото мозъчно вещество, измерен чрез SIENAх и T<sub>2</sub>-LL) в групата на пациентите с МС.....90

**Глава V. Обсъждане.....92**

1. Представяне на изследвания контингент (пациенти и здрави контроли) след провеждане на невропсихологичното тестване.....92

2. Групова разлика (пациенти срещу здрави контроли) в глобалния обем на сивото мозъчно вещество (измерен чрез SIENAх).....92

3. VBM анализ - разлики в разпределението на сивото мозъчно вещество между двете групи (пациенти и здрави контроли).....93

4.VBM анализ - корелации между резултата на SDMT и регионалния патерн на мозъчна атрофия в групата на пациентите с МС.....97

5.VBM анализ - корелации между резултата на SDMT и регионалния патерн на мозъчна атрофия само в групата на здравите контроли.....106

---

---

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.....	107
7.VBM анализ - корелации между резултата на SPART и SPART-D и регионалния патерн на мозъчна атрофия в групата на пациентите с МС.....	108
8. Корелации между резултата от SDMT и демографски (възраст), клинични (EDSS и продължителност на заболяването) и MPT характеристики (мозъчен обем измерен чрез SIENAx и T <sub>2</sub> -LL) в групата на пациентите с МС.....	110
<b>Глава VI. Изводи.....</b>	<b>113</b>
<b>Глава VII. Приноси.....</b>	<b>115</b>
Публикации и участия в научни прояви във връзка с дисертационния труд.....	116
Библиография.....	118

---

---

## 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** – Radiologically Isolated Syndrome - Радиологично изолиран синдром

**CIS** – Clinically Isolated Syndrome -Клинично изолиран синдром

**RRMS** – Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis - Пристъпно-ремитентна форма на множествена склероза

**SPMS** – Secondary-Progressive Multiple Sclerosis - Вторично-прогресивна форма на множествена склероза

**PPMS** – Primary- Progressive Multiple Sclerosis - Първично-прогресивна форма на множествена склероза

**LL** – Lesion Load - Товар на заболяването

**TLL** – **T<sub>2</sub>-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 Orientation Test  
**RCFT** – Rey-Osterrieth Complex Figure Test  
**RCPM** – Raven’s Coloured Progressive Matrices  
**CMDI** – Chicago Multiscale Depression Inventory  
**WM** – White Matter – Бяло мозъчно вещество  
**GM** – Grey Matter – Сиво мозъчно вещество  
**DIR** – Double Inversion Recovery  
**EDSS** – Expanded Disability Status Scale  
**CCI** – Corpus Callosum Index  
**VFT** – Verbal Fluency Test  
**VBM** – Voxel-Based Morphometry  
**SD** – Standard deviation  
**nBV** – normalized Brain Volume- нормализиран глобален мозъчен обем  
**nWMV** – normalized White Matter Volume- нормализиран обем на бялото мозъчно вещество  
**nGMV** – normalized Grey Matter Volume - нормализиран обем на сивото мозъчно вещество  
**nPGMV** – normalized Peripheral Grey Matter Volume - 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 Processing Analysis and Visualization

**BET** – Brain Extraction

**FAST** – Tissue – type Segmentation - тъканна сегментация

**TIV** – Total Intracranial Volume - Общ интракраниален обем

**MNI** – Monreal Neurological Institute - Монреал Неврологичен Институт

**PML** – ПМЛ - Прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия

**CCAS** – Cerebellar Cognitive Affective Syndrome- церебеларен когнитивно-афективен синдром

---

## ВЪВЕДЕНИЕ

Множествената склероза е автоимунно, хронично възпалително 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 склероза е и невродегенеративно заболяване, при което процесът на невродегенерация се развива още 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 нея млади хора остават инвалиди в разцвета на живота си, губят работата си, изолират се от обществото, в резултат на което често 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 ѝ симптоми могат 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.

Съчетанието от 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 върху социалната активност, семейния живот и работоспособността на страдащите от болестта; дисфункциите имат негативен ефект

---

върху благополучието и личната удовлетвореност на пациентите, което често остава причина за 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-ремитентна, 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. Когнитивните дисфункции се наблюдават също и при ювенилните форми на заболяването, както и при бенигна множествена склероза. Те могат да възникнат много рано в хода на заболяването, да корелират с неговата прогресия, но могат 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 срещан признак на болестта. Профилът на когнитивните нарушения е почти същият, като при пациентите с множествена склероза. Когницията много често е засегната тежко в прогресивната фаза на множествената склероза. Пациентите с вторично-прогресивна форма на МС показват по-лоши резултати по отношение на когницията спрямо тези 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 склероза в детска възраст, болестта може да дебютира с когнитивни нарушения дори 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 с възможната им поява в хода на заболяването, както и разясняване на техните характеристики. По този начин се дава възможност на пациента сам да разпознава и диагностицира, възможно най-рано,

---

проявите на болестта. При пациенти с когнитивни нарушения много важни се оказват психологичната подкрепа, помощта и разбирането от страна на семейството, приятелите и колегите. Друг начин за подобрене на когнитивните функции е чрез приложението на медикаменти утвърдени за лечение на деменция - ацетилхолинестеразни инхибитори (Donepezil, Rivastigmine и Galantamine) и NMDA рецепторни блокери (Memantine). Към настоящия момент няма достатъчно данни за ефекта на медикаментите утвърдени за лечение на деменция върху когнитивните нарушения. Доказано е, че някои от широко използваните медикаменти, модифициращи хода на заболяването, намаляват прогресията на когнитивните дисфункции при множествената склероза (Interferon beta, Natalizumab, Fingolimod 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 замаскирани от 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 – Mini Mental State Examination (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 тестове или 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 прилагат и такива за оценка на умората и на депресията, във връзка с ефекта който могат да оказват тези състояния върху когнитивните функции на пациента.

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

Във връзка с научните изследвания в клиничната практика най-широко използваната невропсихологична батерия за оценка на когнитивните функции остава BRNB. Известен брой предимства на тази батерия допринасят за мястото ѝ в челните

---

редици: чрез нея за интервал от 30-45 минути се осъществява задълбочено изследване на когнитивните нарушения на пациентите с множествена склероза; батерията е преведена и 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 ѝ прилагане 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<sub>2</sub>-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 резултат на проведени клинични проучвания се констатира, че има значима корелация между броя на коровите лезии и коровата атрофия, и когнитивния дефицит при пациентите. Други подобни клинични проучвания сочат, че централната 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 проучи корелацията между регионалната мозъчна атрофия при пациенти с множествена склероза и най-често засегнатите когнитивни нарушения при заболяването.

---

## Глава I.

### ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

#### 1. МНОЖЕСТВЕНА СКЛЕРОЗА – ОПРЕДЕЛЕНИЕ И ИСТОРИЧЕСКИ ДАННИ

Множествената склероза (МС) е автоимунно, хронично възпалително заболяване на имунната система, което засяга централната нервна система, като предизвиква всякакви комбинации от симптоми, които могат да се проявят в резултат на увреждане на зрителните нерви, на главния и на гръбначния мозък (175). Това е болестта на новото време. Във връзка с това заболяване са открити данни, датиращи в медицински документи от древни времена или от средновековието. Заболяването е описано за първи път от Jean Cruveilhier (1791-1873) - професор по патологична анатомия в Париж (152). Почти по същото време заболяването е описано и от Robert Carswell (73) – шотландски професор по анатомия в Лондонския университет. Първото подробно клинично и хистологично описание е дадено от Jean Martin Charcot през 1868 година (76,152). Той описва патохистологичните особености на болестта – изчезването на миелиновите обвивки, разрастването на глия и образуването на множество плаки в мозъка (102,103). Наименованието на заболяването идва от факта, че патоанатомично в мозъка са установени множество склерозирани и разпръснати плаки (116). До края на IX. век са осъществени и констатирани много сериозни наблюдения върху болестта: описани са неврологичните симптоми; установено е също, че болестта засяга по-често лица от женски в сравнение с мъжкия пол, както и факта, че не може да се унаследява директно. След Първата световна война изследванията върху множествената склероза придобиват по-мощен характер, което води до тяхното задълбочаване. Някои характерни абнормности в ликвора са установени за пръв път през 1919 година от Ranvier. Първите проучвания за ефикасността на бета-интерферона във връзка с лечението на МС са проведени към края на 70-те години на XX. век (102).

МС е често заболяване на централната нервна система (ЦНС). Въз основа на това заляга като една от главните причини за двигателната инвалидизация на хората в млада и средна възраст.

Констатирано е, че МС е автоимунно заболяване, което означава, че е нарушен толерансът към собствените тъкани с последваща патологична имунна атака срещу тях (116). Заболяването е класифицирано в групата на демиелинизиращите, при които патологичният процес първично атакува миелиновите обвивки на нервните влакна в ЦНС (237). Голям брой данни получени през последните години сочат, че МС е и

---

невродегенеративно заболяване, при което процесите на невродегенерация се развиват от самото начало и не са свързани с възпалителните процеси (203).

МС е заболяване с голяма социална значимост поради факта, че засяга предимно млади хора и води до тяхната сериозна инвалидизация. Страдащите от тази болест млади хора остават инвалиди в разцвета на своя живот, губят работата си, което води до тяхната изолация от обществото и често се стига до разстройване на семейните им устои (11).

## **2. ЕПИДЕМИОЛОГИЯ НА МНОЖЕСТВЕНАТА СКЛЕРОЗА**

Болестността от МС има неравномерно географско разпределение (237). Тя е най-висока в Северна Европа и Америка. Увеличава се с нарастването на географската ширина (отдалечеността от екватора) както в северното, така и в южното полукълбо. По този начин се оформят три зони – зона с висока болестност, където заболяемостта е 30/80 на 100 000 души население; зона със средна болестност, където заболяемостта е 5/25 на 100 000 души население и зона с ниска болестност, където заболяемостта е под 5 на 100 000 души население (116). През последните години в почти всички страни се установи нарастване на болестността. Това най-вероятно се дължи на прогресивно нарастващите диагностични възможности в неврологичната практика, като магнитно-резонансната томография (МРТ) и усъвършенстването на диагностичните критерии, във връзка с което броя на неоткритите пациенти намалява. Повечето страни в Европа и Балканския полуостров вече навлизат в зоната с висока болестност В България болестността (според едно от последните проведени епидемиологични проучвания) е 44,5 на 100 000 души население, в резултат на което страната ни попада в зоната свисока болестност (189). По света заболяемостта от МС варира от 2 до 8 нови пациенти на 100 000 души население годишно (133).

Качеството на живот на пациентите с МС, в неговите физически и психически сфери, с течение на времето сериозно се влошава (11). За това допринасят синдромите на умора, депресия, когнитивните нарушения и инвалидизацията (причинена от тежките пирамидни и координационни симптоми). Силно влияние относно нарушеното качество на живот на МС пациентите (199) оказват когнитивните нарушения. Тези нарушения смущават дейността и ритъма на животна пациента по отношение на своевременното извършване на ежедневните задачи както в дома, така и на работното място, което се отразява значително върху социалната активност на засегнатия от болестта (144).

---

Рискът от развитие на заболяването се определя въз основа на местожителството на пациента в годините на юношеска възраст (10-15 г.), като миграцията след тази възраст в друга географска област, с различна болестност, не променя риска (216). Вероятно тази статистика е свързана с неизвестен фактор, произхождащ от околната среда, към който лицето се е оказало възприемчиво в определената възраст (281). Полът на пациентите също се оказва рисков фактор. От 2 до 3 пъти по-често засегнатите лица са жени, което се наблюдава и при други автоимунни заболявания. Изключение от това наблюдение прави само първично-прогресивната форма на заболяването, от която боледуват по-често лица от мъжки пол (88).

### **3. ЕТИОЛОГИЯ И ГЕНЕТИКА НА МНОЖЕСТВЕНАТА СКЛЕРОЗА**

Пълно и ясно обяснение по отношение на етиологията на множествената склероза все още не е осъществено в пълния смисъл на думата (139). Известно е, че заболяването се развива при генетично предразположени пациенти, в съчетание с инициращи го неизяснени фактори, които произтичат от околната среда (179).

Унаследяването на възприемчивостта към множествена склероза се дължи на множество несвързани гени (237). Заболяването е полигенно и мултифакторно (201). Според генетичните изследвания няколко различни гена трябва да действат заедно, за да се създаде предразположеност към болестта. Освен това се оказва, че е налице и генетична хетерогенност, което означава, че при различните индивиди, различни гени са отговорни за предразположението към болестта (116). Установено е, че гените локализирани в шеста хромозома, свързани с главния хистиоцитарен комплекс (МНС – Major Histocompatibility Complex), са отговорни при 10-50% от случаите за генетичното предразположение към множествена склероза при населението в Северна Европа (64,237). Този комплекс от гени, локализирани в шестата хромозома, продуцира два типа антигени HLA, клас I. и клас II. У човека са познати три типа класове: HLA-DR, HLA-DQ и HLA-DP. Антигени, продуцирани от клас II. локуси, са включени в представянето на екзогенните антигенни пептиди от специализираните антиген-представящи клетки (АПК-клетки). HLA-DR2 се смята за рисков фактор по отношение на развитието на заболяването. Въпреки многобройните доказателства, че генетичните фактори оказват съществена роля при определяне на възприемчивостта към МС, генетичният контрол на това заболяване е сложен и все още не е ясно установен (12).

Екзогенните фактори, които тригерират заболяването не са известни, въпреки че се обвиняват различни вируси, бактерии и други рискови фактори (87,179). Голям е

---

броят на инфекциозните агенти (вируси, спирохети, микоплазми, микобактерии и други) изолирани от ЦНС на болни от МС. Вирусните агенти, които се оказват потенциално отговорни са следните: вируса на морбили, херпес вирусите (Epstein-Barr вирус - EBV, Varicella – zoster вирус - VRZ, HHV6), cytomegalovirus, coronavirus и ретровируси и други (9). Най-често се намира повишено серумно ниво на IgG антитела срещу вируса на Epstein-Barr (96,178).

Стресът е друг потенциален рисков фактор за отключване на заболяването. Той води до дисфункция на имунната система или хипоталамо-питуитарно-адреналната ос (170). Тютюнопушенето, според някои автори, засилва двойно риска от развитието на множествената склероза и скъсява интервала между първия и втория пристъп (224). Въз основа на ролята на витамин D се прави опит за обяснение на влиянието на географската ширина върху заболяемостта от множествена склероза (120). Слънчевата светлина се оказва основен източник на този витамин поради което, намаляващото количество наслънчево греене е свързано с периоди на намалена продукция на витамин D през зимата и нарастване на заболяемостта (195,207). Храненето (приемът на храни богати на полиненаситени мастни киселини и бедни на животински мазнини) има отношение по-често към рядко срещаните пристъпи на заболяването, отколкото към неговото възникване (120).

#### **4. ПАТОМОРФОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗА НА МНОЖЕСТВЕНАТА СКЛЕРОЗА**

Симптомите на заболяването се дължат на засягане на бялото мозъчно вещество (възпаление и сегментна демиелинизация) и аксонна дегенерация (190,259). Възпалението и демиелинизацията предизвикват остро настъпващите, но възвратими симптоми, клинично проявени като пристъпи. Аксонната загуба води до прогресиращ неврологичен дефицит и корелира със степента на инвалидност, както и с когнитивните нарушения (89).

Основният патоморфологичен белег на заболяването са плаките на демиелинизация. Те имат различна форма и фази на развитие. Големината им може да бъде от 1 милиметър до няколко сантиметра. Формират се около централната вена, чиято кръвно-мозъчна бариера (КМБ) е увредена и с повишена пропускливост. Най-честото разпределение на плаките на демиелинизация е перивентрикулно (субependимни вени), в бялото мозъчно вещество на мозъчните полукълба, оптичните нерви, corpus callosum, centrum semiovale, мозъчния ствол, малкомозъчните крачета,

---

гръбначния мозък (предимно в цервикален и торакален отдел), мозъчната кора, подкоровите ядра и други сиви структури (69,99,102).

Множествената склероза се дължи на нарушаване на собствения толеранс към антигени, представени в ЦНС (57). Поради това имунната система започва да разпознава протеините, свързани с миелина, като чужди и започва възпалителна атака срещу собствения миелин в нервната система.

Основна роля в патогенезата на заболяването имат Т-автореактивните клетки, които стават автоагресивни към миелиновите протеини (БПМ и миелин олигодендроцитен протеин). Те са избягали от тимусния контролен механизъм за клонално унищожение. Начинът на активиране на тези Т-автореактивни клетки при МС все още остава неизвестен (11).

Смята се, че множество вирусни или бактериални протеини (вируса на Epstein-Barr, аденовируси, вируси на инфлуенца, морбили, херпес вируси и други) имат молекулно подобие с БПМ и миелин олигодендроцитния протеин. По този начин при навлизане в организма по време на бактериална или вирусна инфекция се предизвиква активация на автореактивните Т-клетки по механизмите на „молекулна мимикрия“ (151,179). След като автореактивните патогенни Т-клетки се активират те се придвижват към мястото на възпалителния процес. С помощта на редици адхезионни молекули и хемокини, подпомагащи трансендотелната миграция, автоагресивните Т-клетки преминават КМБ. Следва повторна активация на автореактивните патогенни Т-клетки. Това става при срещата им с антиген-представящите клетки (АПК) и продуктите на HLA-клас II (151,285). АПК клетките (макрофаги, микроглия и астроглиални клетки) поглъщат неизвестния антиген, фрагментират го и представят части от него на повърхността си, свързани с HLA молекулите от клас II. Само по този начин антигена може да бъде разпознат от автореактивните патогенни Т-клетки. Срещата на Т-клетките с АПК клетките предизвиква тяхната активация и клонална експанзия, както и секрецията на проинфламаторни цитокини (179). Проинфламаторните цитокини, интерферон-гама, туморнекротизиращ фактор-алфа и лимфотоксин водят до активацията и включването на допълнителни инфламаторни клетки. Получава се нарастваща каскада от възпалителни реакции, които предизвикват промени в КМБ и вторичен инфлукс на автореактивни Т-клетки. Те чрез интерферон-гама и туморнекротизиращ фактор-алфа, индуцират макрофаги (фагоцити), които причиняват деструкция на олигодендроцити (ОДЦ) и миелин (151).

---

Установено е, че освен Т-клетките в патогенезата на заболяването, важно място заемат и В-клетките и техните продукти – антителата, т.е. хуморалния имунитет. Осъществени са редица проучвания, които доказват, че автореактивните Т-клетки локално се кооперират с автореактивните В-клетки за продукция на антитела срещу миелиновите антигени. Автоантителата действат синергично с Т-клетките и предизвикват по-нататъшна деструкция на миелина и ОДЦ (179).

Аксонната загуба се появява още в ранните стадии на заболяването както в демиелинизираните плаки, така и в областта на нормално изглеждащото бяло мозъчно вещество (88,203) и в ретината (129). Тя се открива и при пациенти с клинично изолиран синдром. При пациенти с първично-прогресивна форма на заболяването преобладава аксонната дегенерация (232). В началото на заболяването аксонната загуба не дава клинични симптоми поради възможността на ЦНС за компенсация. След няколко години на кумулативна и невъзвратима загуба на аксони се надминава прагът, до който нервната система може да компенсира, като с това инвалидността на пациента се засилва прогресивно. Това е една от причините за навлизане в вторично-прогресивна форма на заболяването (88). Патоанатомично прогресивната аксонна загуба настъпва поради Валерова и ретроградна дегенерация на невроните.

Невродегенерацията е предизвикана от възпалението, демиелинизацията, астроглиозата, невронното и аксонното увреждане (22). Невродегенеративният процес е дифузен и засяга нормално изглеждащото бяло и сиво мозъчно вещество. Този патологичен процес се установява още при пациенти с клинично изолиран синдром и е по-силно изразен при първично-прогресиращата форма на заболяването. Именно той стои в основата на невъзвратимата (след пристъп) и прогрессираща инвалидност (232).

Нормално изглеждащото бяло мозъчно вещество не показва макроскопски промени, нито промени при стандартното МРТ изследване. При хистопатологично изследване могат да се установят дискретни увреждания (астроцитна пролиферация, микроглиална активация, периваскуларна инфилтрация, намалена аксонална гъстота, малки фокуси на демиелинизация). Тези промени могат да се визуализират с по-модерни МРТ техники (спектроскопия (70), дифузно изобразяване и др.). Аналогични промени се установяват и в нормално изглеждащото сиво мозъчно вещество (191). Следователно патологичният процес при МС е много по-широк, отколкото се предполага в по-ранните изследвания, и той не ангажира само бялото мозъчно вещество (181).

---

Възпалителната демиелинизация и невродегенерацията водят до увреда на миелина, аксонна дегенерация и аксонна загуба. Това, от своя страна, води до ретроградна невронна дегенерация и невронна смърт. Освен невроните загиват и глиални клетки, предимно олигодендроцити. Увредата на миелина, аксонната дегенерация, аксонната загуба, с последващите ги невронна дегенерация и невронна смърт, водят до намаляване на мозъчния обем – мозъчна атрофия. Всички тези промени представляват анатомичния субстрат на мозъчната атрофия (203).

В заключение може да се констатира, че прогресивната загуба на мозъчен обем се дължи на следните няколко фактора:

1. лезии на бялото мозъчно вещество – загуба на миелин, олигодендроцити, аксони и свиване на астроцитния обем, възникващо по време на съзряване на лезията;
2. загуба на неврони и глия;
3. загуба на обем в нормално изглеждащата мозъчна тъкан (111).

Мозъчната атрофия започва още в ранните стадии на заболяването, като по-късно тя се засилва (34). Нейната честота при пациенти с МС е няколко пъти по-голяма, отколкото при здравите индивиди (191). Мозъчната атрофия се установява при всички стадии на заболяването и се развива със скорост 0,5-1,0% годишно, а спрямо здрави доброволци – с 0,1-0,3%. Гръбначно- и главно мозъчната атрофия са по-силно изразени и прогресират по-бързо при пациенти с прогресираща форма на МС (70). При тях дебелината на мозъчната кора намалява. При болни с МС загубата на мозъчния обем е предиктор за дълготрайна прогресия на болестта и маркер за когнитивен упадък. Желаният терапевтичен резултат при провеждане на имуномодулираща терапия е забавянето на процесите на мозъчната атрофия. При редица клинични проучвания проведени през последните години, поради важното клинично значение и възможностите на магнитно-резонансно изобразяване за надеждно измерване на мозъчния обем, мозъчната атрофия залегна като маркер за оценка на ефективността на лечението (234).

## **5. ПАТОФИЗИОЛОГИЯ НА МНОЖЕСТЕНАТА СКЛЕРОЗА**

По нормалния миелинизиран нерв провеждането е възможно благодарение на наличността на  $\text{Na}^+$  канали, разположени предимно в прищипванията на Ranvier. Провеждането може да се осъществи и по демиелинизираните аксони, но демиелинизацията предизвиква забавянето на процеса на провеждане и удължаване на

---

рефрактерния период. Разпространението на импулсите при демиелинизация е възможно благодарение на пролиферацията на  $\text{Na}^+$  канали по демиелинизираната аксонна мембрана (156). При тези условия разпространението на импулсите е особено чувствително към промяна в температурата и в електролитите. Повишената телесна температура може да предизвика блокиране на провеждането в демиелинизираните аксони (феномен на Uhthoff) (94). Колкото по-тънка е миелиновата обвивка (при ремиелинизация), толкова по-лесно се предизвиква това разстройство. Дори едно минимално повишаване на температурата с  $0,5^\circ \text{C}$  може да предизвика смущение в провеждането. Със забавяне на провеждането при демиелинизация могат да се обяснят умората при болни с МС и удължената латентност при изследване на евокирани потенциали (156).

## **6. КЛИНИЧНО ПРОТИЧАНЕ НА МНОЖЕСТВЕНАТА СКЛЕРОЗА**

Клиничното протичане на заболяването зависи от неговата форма (179). Според времевия профил на болестта се различават четири форми: пристъпно-ремитента, първично-прогресивна, вторично-прогресивна и прогресивно-ремитентна. Най-често разпространената форма (засяга 85% от пациентите) е пристъпно-ремитентната, която се характеризира с остро настъпващи пристъпи, последвани от ремисии. Тази форма, при болшинството от пациенти, след определен период от време преминава във вторично-прогресивна форма, характеризираща се с непрекъсната прогресия на симптомите на фона, на която могат да се наблюдават по-тежки или по-леки пристъпи. Първично-прогресиращата форма се установява при около 10% от пациентите с МС и се характеризира с бавно, незабележимо влошаване и прогресия на симптомите от началото на заболяването. На този фон са възможни малки ремисии или задържане на определено ниво (плато), но без да се наблюдават остри пристъпи. Най-рядката форма на заболяването е прогресиращо-ремитентната, която се среща само при 5% от пациентите и се характеризира с прогресия от началото на заболяването, но на този фон се наблюдават единични остри пристъпи (11).

## **7. СИМПТОМИ НА МНОЖЕСТВЕНАТА СКЛЕРОЗА**

Симптомите на МС зависят от локализацията на плаките в централната нервна система (127). Локализацията на плаките в някои мозъчни области не предизвиква клинични симптоми, т.нар. „глухи зони“ (94). При всички пациенти преобладават различни прояви на болестта, както и при един и същ пациент те могат да варират във

---

времето (174). Симптомите могат да се появят в границите на минути или няколко дни (238). Началото на заболяването е по-често моносимптоматично, особено при деца (196). При 30-50% от пациентите се наблюдава и полисимптоматично начало, което улеснява поставянето на диагнозата (239).

Заболяването може да засегне всяка част от ЦНС и във връзка с това да се прояви с голямо разнообразие от клинични симптоми. Разпространението на плаките на демиелинизация показва специфичност, така че някои симптоми се развиват по-често в началото 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 нарушения - тазоворезервоарни нарушения, умора, когнитивни нарушения, афективни нарушения, тригеминална невралгия и други (11).

Съчетанието от няколко симптома е особено типично. Например комбинацията от тремор, скандиран говор и нистагъм е известна като триада на Charcot. Типичен симптом се явява и двустранната ядрена офталмоплегия при младите хора (36).

## **8. КОГНИТИВНИ НАРУШЕНИЯ**

Когницията (познавателната сфера) включва психични процеси, които са функция предизвикана от съвместната дейност на най-сложно организирани корови и подкорови зони. Често в невропсихологията, от гледна точка на психологичната структура, съдържанието и процесите на осъществяване, като нейни синоними се използват понятията „висши корови функции“ с акцент върху мозъчната организация, „висши психични функции“ и „когнитивни функции“. Мозъчните функции осъществяват процесите на внимание, възприемане и преработка на сензорна информация (гнозис), извършват процесите на паметта и ученето, реализират процесите на езика, речта и абстрактното мислене, както и процесите на планиране, организиране и изпълнение на сложните двигателни програми и действия (праксис), управлението на цялостната текуща психична активност (т.нар. екзекутивни функции) (18).

Когнитивните нарушения са описани за пръв път още от Charcot (158). Те възникват при 30-65% от пациентите с множествена склероза (148). Според някои автори, броят на страдащите от МС, при които се наблюдават когнитивни нарушения достига до 70% (200). Увреждането на когнитивните функции често остава неразпознато от лекуващия лекар, а много често - и от самия пациент (72). Този вид

---

дисфункции оказват сериозно влияние върху социалната активност, семейния живот и работоспособността (117) на пациентите, имат голямо значение за качеството им на живот и често стават основна причина за загуба на работното място (82). Най-честите когнитивни нарушения при пациенти с МС са засягането на епизодичната и на работната памет, вниманието, скоростта на обработка на информация и езекутивните функции (19,42).

Когнитивните нарушения се появяват по механизма на подкоров тип деменция, при която се нарушават връзките между подкоровите структури и коровите области, особено в лимбичната кора. Когнитивните функции не се засягат равномерно (104). При малко пациенти се засягат всички когнитивни зони, в повечето случаи страдат само 2-3 области (276). Най-често се установява паметов дефицит, нарушение на вниманието и намалена скорост на обработка на информация. Подобни когнитивни нарушения се наблюдават и при болестта на Паркинсон (15), хорей на Huntington (16) и прогресивна супрануклеарна пареза. Те са много по-леко изразени спрямо тези при пациенти с болестта на Alzheimer (коров тип деменция), при която се наблюдава езиков дефицит, афазия, амнезия и нарушаване на семантичната памет (20,107).

Когнитивните нарушения се наблюдават при пациенти с радиологично изолиран синдром, клинично изолиран синдром, както и при всички форми на МС (пристъпно-ремитента, първично-прогресивна, вторично-прогресивна и прогресивно-ремитентна). Много често те са засегнати и се влошават относително бързо при настъпване на болестта в ранна детска възраст (до 10 г.). Когнитивните нарушения се срещат също и при ювенилните форми на заболяването, както и при бенигна МС (144). Те могат да възникнат много рано в хода на заболяването, да корелират с неговата прогресия, но могат да останат и статични в продължения на много години (100).

Някои проучвания сочат, че още при пациенти с радиологично изолиран синдром (Radiologically Isolated Syndrome - RIS) може да се наблюдава увреждане на когницията. За пръв път проучване, което изследва когницията у група с RIS пациенти (всички имащи дисеминация във времето и в пространството при МРТ изследване), е проведено от Lebgun и сътрудници (168). Те сравняват когнитивните функции на три експериментални групи (RIS пациенти, МС пациенти и здрави доброволци). В групата на RIS пациентите когнитивното тестване показва значително по-нисък резултат в сравнение с тези при здравите контроли (при 6 от общо 8 проведени невропсихологични теста). Профилът на когнитивните нарушения при пациентите с радиологично изолиран синдром е същият като на тези с множествена склероза (168).

---

Когнитивните нарушения се срещат често при пациенти с клинично изолиран синдром (Clinically Isolated Syndrome - CIS). Reuter и колектив (223), с помощта на невропсихологични тестове за оценка на когнитивните функции (Brief Repeatable Neuropsychological Battery - BRNB) установяват, че при 24% от пациентите с CIS има поне един абнормен тест, при 20% - поне два и при 15% - три. Профилът на настъпилите когнитивни нарушения е почти същият, като при МС пациентите. В проведеното клинично проучване най-често срещаното когнитивно нарушение при двете групи пациенти се оказва скоростта на обработка на информация (при 13,6% от пациентите с CIS и при 16,3% от пациентите с пристъпно-ремитентна форма на МС (149). Влошаването на когнитивните функции освен всичко се явява като вестител на преминаването от клинично изолиран синдром в сигурна множествена склероза (291).

При пациентите с начална пристъпно-ремитентна форма на МС (Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis - RRMS) са установени когнитивни дисфункции при 1/3 от тях. Направеното в България от Кунчев и съавтори (6) изследване, също доказва наличието на когнитивни нарушения при пациенти с ранна RRMS. В него са включени 22 пациенти с ранна RRMS (EDSS от 2 до 4) и 23 здрави контроли, които подлежат на невропсихологично тестване. В проучването е докладван дефицит в езекутивния контрол, сложните форми на внимание и работната памет в групата на пациентите с ранна RRMS, като най-съществени са разликите при пропуските в теста Pased Auditory Serial Addition Test (PASAT). (6) При проведеното от Amato и колектив (26) TuSCIMS рандомизирано, двойно сляпо, плацебо контролирано клинично проучване се установява, че когнитивни нарушения се наблюдават при 30,6% от RRMS пациентите още в началото, а при 29,3% от тях се наблюдава прогресия и влошаване на когнитивните функции след три години. Според някои автори, 7 години след настъпване на болестта 50% от пациентите с RRMS имат нарушена памет и 22,7% от тях имат забавяне на скоростта на обработка на информация, а 46% от първоначално незасегнатите пациенти след 10 годишен ход на заболяването вече имат когнитивни нарушения (29).

Когницията често е засегната по-тежко в прогресивната фаза на заболяването. При извършени различни тестове, оценяващи паметта, вниманието, концентрацията и скоростта на обработка на информация, (172) пациентите с вторично-прогресивна форма на МС (Secondary Progressive Multiple Sclerosis - SPMS) показват по-лоши резултати в сравнение с CIS и RRMS пациентите. Когнитивните нарушения са по-изразени при пациенти с SPMS, отколкото при тези с първично-прогресираща форма на

---

заболяването (Primary Progressive Multiple Sclerosis - PPMS) (256). Това становище е опровергано от наскоро публикувана статия на Rosti-Otajarvi et al. (229), в която се доказва, в контраст с всички предишни проучвания, че пациентите от групата с PPMS са с по-увредена когниция от тази на пациентите от групата на SPMS.

При настъпването на МС в ранна детска възраст болестта може да дебютира с когнитивни нарушения дори при липсата на други симптоми. Поради тази причина МС винаги трябва да се има предвид в диференциалната диагноза (62) при деца с прогресираща деменция. Все по-голям обем от натрупани данни през последните години потвърждават факта, че около 30% от децата, страдащи от болестта са с налични когнитивни нарушения (214). Най-често засегнатите когнитивни домейни са: паметта, вниманието, скоростта на обработка на информация, екзекутивните функции, езиковите умения, зрително-перцептуалната обработка на информация и др. под.(273).

Многобройни са факторите, които оказват влияние върху когнитивните функции на пациентите страдащи от МС. Най-често срещаните между тях са умората, депресията, преморбидният интелектуален статус, полът, приемът на медикаменти, наличието на коморбидност и други (54).

Сред най-важните фактори, които оказват силно отражение върху когницията и като цяло върху състоянието на страдащите от МС, е присъствието на съпътстваща депресия и умора (148).

Депресията е състояние, което влияе сериозно върху паметовите способности, вниманието и концентрацията на пациентите. Доказана е взаимовръзката между липсата на подкрепа и депресията, произтичащи от социалната изолация и когнитивните нарушения, независимо от степента на физическа недееспособност. Освен това от наличието на депресивно състояние се определя и по-ниската степен на дееспособност свързана с преодоляването на ежедневните проблеми (31).

По отношение на когнитивните оплаквания, по-силно влияние от умората оказват депресията и безпокойството. Умората има по-голяма връзка с дефицита на внимание, докато депресията - с паметовите нарушения (59).

Друг важен фактор, който оказва силно отражение върху когницията е преморбидния интелектуален статус. Някои автори сочат, че по-големият когнитивен резерв у пациенти с МС, като индекс на по-висока преморбидна интелигентност, служи за защита от прогресиране на симптомите свързани с когнитивния упадък (268).

При пациенти страдащи от МС наличието на съпътстващи заболявания също може да даде отражение върху тяхното когнитивно представяне. Пациентите с

---

пристъпно-ремитентна форма на МС и епилепсия се характеризират с подчертан когнитивен упадък в сравнение с тези без епилепсия (66).

Приемът на определени медикаменти също може да окаже силно влияние върху когнитивната оценка. Например продължителната употреба на канабис влошава работната памет, скоростта на обработка на информация, екзекутивните функции и зрително-перцептуалната обработкана информация (141).

Предполага се, че когнитивните и поведенческите нарушения при пациенти с МС са свързани с ранни отклонения в някои биологични маркери. Макар досега да не е открит конкретен биомаркер, който да отговаря на тези условия, проучванията през последните години са селектирани обещаващите кандидат-биомаркери (в ликвора - олигоклонални ивици имуноглобулини, интратекален хуморален отговор срещу вирусите на морбили, рубеола и Varicella-zoster, откриването на цитокина - CXCL13, увеличено ниво на неврофиламенти, тау протеин и амилоид бета 1-42; в серума - наличие на антителата към миелин олигодендроцитния гликопротеин) (7).

## **9. ЛЕЧЕНИЕ НА КОГНИТИВНИТЕ НАРУШЕНИЯ**

Във връзка с правилното лечение на когнитивните нарушения, на първо място стои информираността на пациента по отношение на възможната им поява в хода на заболяването, както и запознаването му с техните характеристики. По този начин се дава възможност те да бъдат разпознати и диагностицирани възможно най-рано.

Препоръчително е на пациентите с МС да бъдат приложени някои базисни напътствия по отношение на организацията свързана с битовите им и работни задължения. Например един предварително изготвен списък от задачи, ангажименти и отговорности, които пациентът следва да извърши през деня (166). Важно е упътването на семейството, роднините, приятелите и колегите, които, от своя страна, също ще трябва да окажат съпричастност и разбиране относно когнитивния дефицит на пациента.

Макар и по-ограничено, като нефармакологичен метод за лечение на когнитивните нарушения се прилага също и когнитивната рехабилитация (9). В клиничната практика прилагането на когнитивна рехабилитация не се свежда само до техники, които са пригодени да подобрят някои специфични когнитивни домейни, но включва и провеждането на психотерапия и други подкрепящи практики, които са

---

създадени, за да подобрят факторите свързани с поведенческите и лични трудности (25).

Доказано е, че някои от широко използваните медикаменти, модифициращи хода на заболяването, могат значително да намалят прогресията на когнитивните дисфункции при МС. На базата на редица проучвания е установено, че приложението им оказва благоприятен ефект не само върху клиничното протичане (честота и тежест на пристъпите, прогресията на инвалидизацията) и МРТ параметрите (нови T<sub>2</sub>-лезии, Gadolinium усилващи се T<sub>1</sub>-лезии), но и върху когнитивните функции на пациентите (182). Въз основа на рандомизирани, двойно-слепи, плацебо контролирани клинични проучвания, резултатите от приложението на интерферон β-1a (104) и интерферон β-1b (209) отбелязват положителен ефект по отношение на когницията.

В клинично проучване IMPACT - създадено, за да оцени ефекта от едноседмично приложение на интерферон β-1a – Avonex върху прогресията на инвалидността при пациенти с вторично-прогресивна форма на МС - е установено, че в период от 2 години след първоначалното му приложение се наблюдава умерено подобрене на невропсихологичните функции (84). Ефектът на интерферон β-1a - Avonex върху когницията е оценен и в друго клинично проучване III. фаза, проведено в Америка и приложено върху голяма група от пациенти с пристъпно-ремитентна форма на заболяването. При това проучване Avonex показва позитивен ефект по отношение на тестовете, отчитащи скоростта на обработка на информация, ученето, паметта, зрително-пространствените възможности и вероятностите за преценка и превъзможване на проблемни ситуации (114). Според изследването на Генов (2) тенденцията за положителна промяна в скоростта на обработка на информацията, работната памет и екзекутивния контрол от приложеното лечение с интерферон β-1a зависи от продължителността на лечебния курс.

Приложението на интерферон β-1b също показва благоприятен ефект върху когнитивните функции при пациенти с пристъпно-ремитентна (209) и вторично-прогресивна форма на МС (107), както и при тези с клинично изолиран синдром (150). Това становище се доказва и от проучване проведено в България (17), в което се докладва положителен ефект на интерферон β-1b върху когнитивното функциониране на болни с пристъпно-ремитентна форма на заболяването. Резултатите от него показват подобрене по отношение на работната памет, екзекутивния контрол и вниманието оценени чрез PASAT (17).

---

От друга страна, въз основа на клинични проучвания се констатира, че приложението на Glatiramer Acetate не оказва положително въздействие по отношение на когницията (286). При проучване проведено с 248 пациенти, тествани с Brief Repeatable Neuropsychological Battery (BRNB), не са установени значителни различия по отношение на невропсихологичното представяне на групата с приложено лечение с Glatiramer Acetate и на тази без лечение. В допълнение, част от тези пациенти (153-ма) са изследвани наново след 10 години. Тестовите за внимание и PASAT отчитат значително влошаване на когницията при пациентите получили Glatiramer Acetate или плацебо, като разликата в резултатите на двете групи се оказва доста малка и без статистическа значимост (252).

Резултатите от проведени проучвания във връзка с ефекта на медикаменти като Natalizumab и Fingolimod върху когницията, отчитат противоречиви данни. Според някои автори, приложението на Natalizumab и Fingolimod не е ефективно за подобрене на когницията (25). За оценка на ефекта на Natalizumab върху когнитивното представяне в клиничните проучвания AFFIRM и SENTINEL, когницията се тества само с PASAT. Резултатите от тези проучвания не са публикувани (252). Ефектът на Natalizumab върху когницията е тестван и по време на едно малко пост-маркетингово проучване, като резултатите отбелязват, че медикаментът има позитивен ефект по отношение на когнитивното представяне (180). В проведено 24-месечно рандомизирано клинично проучване, сравняващо ефекта на оралния Fingolimod и плацебо, се установява значителен ефект по отношение на MSFC в двете групи получили Fingolimod в сравнение с плацебо получаващата група. Отделна информация свързана само с резултатите от PASAT, като една от трите компонента на MSFC, не е публикувана (83).

В допълнение на гореизложеното следва да се отбележи и факта, че данните от клинични проучвания проведени специално, за да се оцени ефекта от приложението на имуномодулираща терапия върху когницията се оказват доста оскъдни (84).

Друг начин за подобрене на когнитивните функции е чрез приложение на медикаментите утвърдени за лечение на деменция - ацетилхолинестеразни инхибитори (Donepezil, Rivastigmine и Galantamine) и NMDA рецепторни блокери (Memantine). Резултатите от проведените във връзка с това клинични проучвания са противоречиви (100). Оценките от рандомизирано, плацебо-контролирано клинично проучване, включващо 96 пациенти с МС, сочат, че приложението на Donepezil 10 mg/d води до подобрене на паметта и до по-лесното запаметяване на нова информация (160). Друго

---

подобно клинично проучване, след приложението на Donepezil 10 mg/d в продължение на 24 седмици, показва отрицателни резултати относно ефективността му спрямо когнитивните функции (161). Медикаментът Rivastigmine също е приложен и тестван при когнитивно увредени пациенти с МС, в резултат на което се оказва, че няма благоприятен ефект (не се установява значима разлика с плацебо групата) (255). Резултатите от проучване проведено в България (14) показват, че приложението на Galantamine 10 mg/d, успоредно с приема на 4-Aminopyridine, подобрява когнитивните функции при болни с пристъпно-ремитентна форма на МС след 1 месечно лечение (главно за сметка на езекутивните функции и епизодичната памет). Друго проучване (13), проведено в България от същия изследователски екип, тества изолираното прилагане на 4-Aminopyridine (блокатор на калциевите канали) в дозировка 20 mg/d върху когнитивните нарушения. Докладва се подобряване на когнитивните нарушения след 1 месечно приложение главно за сметка на паметовите функции (13). Ефектът на Memantine, приложен в дозировка 2 пъти дневно по 10 mg, е бил тестван в рандомизирано, плацебо-контролирано проучване (174). Резултатите от него се оказват отрицателни и не е установено подобрене в когнитивните функции на пациентите участвали в него.

Към настоящия момент няма достатъчно данни за ефективността на медикаментите утвърдени за лечение на деменция и приложени във връзка с подобряване на когницията при МС болни, и казано накратко, резултатите във връзка с тези клинични проучвания имат доста противоречив характер (80).

## **10. ЛЕЧЕНИЕ НА МНОЖЕСТВЕНАТА СКЛЕРОЗА**

През последните 20 години лечението на МС излезе от ерата на терапевтичния nihilism. Няма друга подобна област в неврологията, в която през последните години да са направени толкова много открития довели до коренната промяна на генерализираните представи по отношение на това заболяване. Лечението на МС се подразделя на: лечение на пристъпите; лечение, модифициращо хода на заболяването (имуномодулираща терапия) и симптоматично лечение (8).

Броят на утвърдените медикаменти, модифициращи хода на заболяването, непрекъснато нараства, а с развитието на образната диагностика, поставянето на диагнозата се осъществява в много ранен етап, което, от друга страна, дава възможността за оптимално проследяване на терапевтичния ефект при започнато лечение. Литературна справка извършена в публикуваните, рандомизирани,

---

контролирани III. фаза проучвания в PubMed потвърждава, че одобрените до настоящия момент медикаменти, модифициращи хода на заболяването са 10 на брой, както следва: Interferon beta-1a (Avonex<sup>®</sup>), Interferon beta-1a (Rebif<sup>®</sup>), Interferon beta-1b (Betaferon<sup>®</sup>) (Extavia<sup>®</sup>), Glatiramer Acetate (Copaxone<sup>®</sup>), Dimethylfumarate (Tecfidera<sup>®</sup>), Teriflunomide (Aubagio<sup>®</sup>), Fingolimod (Gilenya<sup>®</sup>), Natalizumab (Tysabri<sup>®</sup>), Mitoxantrone (Novantrone<sup>®</sup>) и Alemtuzumab (Lemtrada<sup>®</sup>) (275). Днес, съвременният невролог разполага с голям избор от медикаменти и може да направи най-добрата индивидуална селекция за своя пациент, като се съобрази с формата на заболяването, клиничния ход на протичане, тежестта на клиничната симптоматика, МРТ находката, възрастта на пациента, придружаващите заболявания, желанието или не за бременност, личните предпочитания на пациента, както и неговия стил на живот. Всички одобрени медикаменти имат предимно противовъзпалителен (имуномодулиращ) ефект, във връзка с което редица проучвания сочат, че тези медикаменти са по-ефективни в началната, ранна фаза на заболяването, в която все още преобладават възпалителните промени (85,134). През последните няколко декади, с помощта на нововъведените и по-ефективни медикаменти, драстично се променят методите и целите на лечение на пациентите с МС, тръгвайки от редуциране на пристъпната честота и забавяне на прогресията на заболяването вече се достига и до ефекта на предотвратяване на нова активност на заболяването (134). Модерен общоприет стандарт за оптимален терапевтичен отговор е липсата на данни за активност на заболяването. Това се установява чрез комплексна оценка по критериите NEDA (No Evidence of Disease Activity), които включват липса на пристъпи, липса на прогресия на заболяването (измерена чрез EDSS), никаква МРТ активност (липсата на Gd-контрастиращи T<sub>1</sub>-лезии или нови/уголемени T<sub>2</sub>-лезии) (197,291). Предложеният съвременен вариант на тези критерии включва и промяна в мозъчния обем като показател за терапевтична активност на прилагания медикамент (33).

В съдържанието на **таблица 1** е посочена обобщена характеристика на всички утвърдени до настоящия момент медикаменти, модифициращи хода на заболяването (техния начин на приложение, индикация, механизъм на действие и странични реакции), както следва:

Препарати за инжектиране	Механизъм на действие	Леки странични реакции	Тежки странични реакции
<p><b>Glatiramer Acetate (Copaxone®)</b></p> <p>20 mg подкожно всеки ден или 40 mg подкожно три пъти в седмицата.</p> <p>Индикация: пристъпно – ремитентна форма на МС</p>	<p>Поради структурното сходство на медикамента с миелин-базичния протеин (МБП), той се конкурира и има кръстосана реактивност с антигените на МБП</p> <p>Образуват glatiramer acetate реактивни Т-клетки</p> <p>Потиска се възпалението и автоимунния отговор</p>	<p>Локални странични реакции на мястото на инжектирането</p> <p>Липоатрофия</p> <p>Вазодилатация, обрив, диспнея</p> <p>Болка в гърдите</p>	<p>Непосредствена, преходна, постинжекционна реакция - зачервяване, болка в гърдите, палпитация, тревожност, диспнея и/или уртикария.</p> <p>Липоатрофия и кожна некроза</p>
<p><b>Interferon beta-1a (Avonex®)</b></p> <p>30 mcg интрамускулно веднъж в седмицата</p> <p><b>Interferon beta-1a (Rebif®)</b></p> <p>22 mcg и 44 mcg подкожно три пъти в седмицата</p> <p>Индикация: пристъпно – ремитентна форма на МС</p>	<p>Потиска пролиферацията и клонирането на Т-клетките в Т1 хелперни</p> <p>Редуцира адхезията и преминаването на Т-клетки през кръвно-мозъчната бариера</p> <p>Възстановява Т-регулаторните клетки</p> <p>Инхибира антигенната презентация (инхибира се експресията на молекули от главния хистиоцитарен комплекс върху АПК)</p> <p>Увеличава апоптозата на автореактивни Т-клетки.</p>	<p>Грипоподобни симптоми</p> <p>Локални странични реакции на мястото на инжектирането</p> <p>Увеличени чернодробни ензими</p> <p>Левкопения</p>	<p>Депресия, психоза и суицид</p> <p>Чернодробно увреждане</p> <p>Анафилаксия и други алергични прояви</p> <p>Гърчове</p> <p>Други автоимунни заболявания</p>
<p><b>Interferon beta-1b (Betaferon®) (Extavia®)</b></p> <p>250 mcg подкожно през ден</p>	<p>Потиска пролиферацията и клонирането на Т-клетките в Т1 хелперни</p>	<p>Грипоподобни симптоми</p> <p>Локални странични реакции на</p>	<p>Депресия и суицид</p> <p>Чернодробно увреждане</p> <p>Анафилаксия и</p>

Индикация: пристъпно – ремитентна форма на МС	<p>Редуцира адхезията и преминаването на Т-клетки през кръвно-мозъчната бариера</p> <p>Възстановява Т-регулаторните клетки</p> <p>Инхибира антигенната презентация (инхибира се експресията на молекули от главния хистиоцитарен комплекс върху АПК)</p> <p>Увеличава апоптозата на автореактивни Т-клетки</p>	<p>мястото на инжектирането</p> <p>Увеличени чернодробни ензими</p> <p>Левкопения</p>	<p>други алергични прояви</p> <p>Некроза на мястото на инжектирането</p> <p>Гърчове</p> <p>Други автоимунни заболявания</p>
--	--	---	---

Орални препарати	Механизъм на действие	Леки странични ефекти	Тежки странични ефекти
<p><b>Dimethylfumarate (Tecfidera®)</b></p> <p>240 mg перорално два пъти дневно</p> <p>Индикация: пристъпно – ремитентна форма на МС</p>	<p>Активира ядрения E2-свързан фактор 2Nrf2 транскрипционен път; подпомага противовъзпалителна и цитопротективна активност медирана от Nrf2 транскрипционен път.</p>	<p>Зачервяване – “flushing” феномен</p> <p>Гастро-интестинални симптоми (абдоминална болка, диария, гадене и др.)</p> <p>Сърбеж</p> <p>Обрив</p> <p>Еритем</p>	<p>Лимфопения</p> <p>Опортюнистични инфекции – прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (PML) – съобщени при единични пациенти лекувани перорално за псориазис.</p>
<p><b>Fingolimod (Gilenya®)</b></p> <p>0,5 mg перорално веднъж дневно</p> <p>Индикация: пристъпно – ремитентна форма на МС</p>	<p>Блокира S<sub>1</sub>P рецептори на лимфоцитите, пречейки на излизането им от вторичните лимфни органи.</p>	<p>Главоболие</p> <p>Грип</p> <p>Диария</p> <p>Болки в гърба</p> <p>Увеличени чернодробни ензими</p>	<p>Брадиаритмия и/или AV блок последващ първата доза (повишено внимание при прием на първата доза трябва да има при пациенти, които приемат бета-блокери и блокери на калциевите канали)</p> <p>Риск от инфекции (в резултат на лимфопенията)</p>

		<p>Кашлица</p> <p>Брадикардия по време на първата доза</p> <p>Едем на макулата</p> <p>Лимфопения</p> <p>Бронхит/пневмония</p>	<p>Едем на макулата – синдром на задна, обратима енцефалопатия – posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES)</p> <p>Жените трябва да избягват бременност 2 месеца след спирането на медикамента</p>
<p><b>Teriflunomide (Aubagio®)</b></p> <p>7 mg или 14 mg перорално веднъж дневно</p> <p>Индикация: пристъпно – ремитентна форма на МС</p>	<p>Цитостатичен ефект на бързо делящите се Т и В – лимфоцити в периферията</p> <p>Инхибиция на de novo синтеза на пиридин, необходими за ДНК-синтезата, следователно за пролиферацията на бързо делящите се клетки, каквито са автореактивните Т-лимфоцити</p> <p>Метаболит на лефлуномид (медикамент използван за лечение на ревматоиден артрит)</p>	<p>Повишаване на ALAT</p> <p>Алоpecia</p> <p>Диария</p> <p>Грип</p> <p>Гадене</p> <p>Парестезии</p>	<p>Хепатотоксичност</p> <p>Риск от тератогенност при евентуална бременност</p> <p>Намалени неутрофили, лимфоцити и тромбоцити</p> <p>Потенциално по-висок риск от малигненост</p> <p>Периферна невропатия</p> <p>Остра бъбречна недостатъчност</p> <p>Stevens-Johnson синдром и токсична епидермална некролиза.</p>

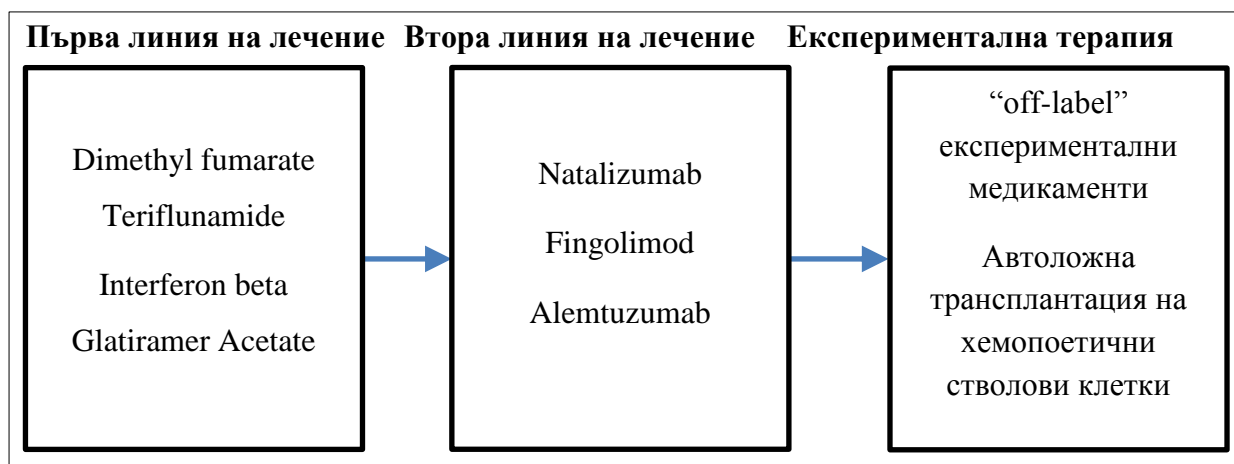
Интравенозни медикаменти	Механизъм на действие	Леки странични ефекти	Тежки странични ефекти
<p><b>Mitoxantrone (Novantron®)</b></p> <p>12 mg/m<sup>2</sup> интравенозно всеки 3 месеца; максимална</p>	<p>Разстройва ДНК синтеза; инхибира пролиферацията на Т- и В- клетки и макрофаги; инхибира</p>	<p>Синьо оцветяване на темпоралната част на склерата и урината</p> <p>Гадене</p>	<p>Тежък, локален разпад на тъкани, ако има екстравазация на медикамента</p> <p>Кардиотоксичност</p>

<p>кумулятивна зона – 140 mg/m<sup>2</sup></p> <p>Индикации: Влошаваща се пристъпно – ремитентна форма, вторично прогресивна форма на МС</p>	<p>антигенното представяне, както и секрецията на интерферон гама, TNF и IL-2.</p>	<p>Алопеция</p> <p>Менструални нарушения, включително аменорея и безплодие</p> <p>Инфекции</p> <p>Сърдечна токсичност (аритмия, абнормно ЕКГ, застойна сърдечна недостатъчност)</p>	<p>Остра миелоидна левкемия (AML)</p> <p>Миелосупресия</p>
<p><b>Natalizumab (Tysabri®)</b></p> <p>300 mg интравенозно веднъж на 28 дни</p> <p>Индикация: високо активна пристъпно – ремитентна форма на МС, влошаваща се пристъпно – ремитентна форма</p>	<p>Блокира α4- integrin на лимфоцитите, като по този начин намалява преминаването им в ЦНС</p>	<p>Главоболие</p> <p>Умора</p> <p>Инфекции на уринарния тракт</p> <p>Инфекции на долните дихателни пътища</p> <p>Артралгия</p> <p>Уртикария</p> <p>Гастроентерит</p> <p>Вагинит</p> <p>Депресия</p>	<p>Прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (PML)</p> <p>Чернодробно увреждане</p> <p>Херпес енцефалит и менингит</p>
<p><b>Alemtuzumab (Lemtrada®)</b></p> <p>Веднъж годишно в две последователни инфузии през 5 дни - 20 mg дневно интравенозно</p> <p>Индикация: Високо активна пристъпно – ремитентна форма</p>	<p>Свързва се с CD52 антигенни гликопротеинни рецептори на повърхността на Т и В-лимфоцитите, моноцитите, макрофагите и натуралните клетъчни килъри.</p> <p>Предизвиква клетъчна смърт и изчерпване на</p>	<p>Странични ефекти свързани с инфузията - главоболие, гадене, повръщане, втрисане, обриви и преходно засилване на неврологичната симптоматика (за няколко часа) поради освобождаване на цитокини</p>	<p>Тиреоидни заболявания - аутоимунен хипертиреозидизъм (болест на Graves)</p> <p>Имунна тромбоцитопенична пурпура</p> <p>Тромбоцитопения</p> <p>Анемия</p>

на МС, влошаваща се пристъпно – ремитентна форма	лимфоцитите с CD52.	Инфекции  Менструални нарушения	Нефропатии  Лимфопения в повишен риск от инфекции  Агранулоцитоза  Малигнени заболявания
--	---------------------	---------------------------------------	--

**Таблица 1.** Утвърдени медикаменти, модифициращи хода за заболяването при пациенти с МС – наименование, начин на приложение, индикация, механизъм на действие и странични ефекти.

Препоръчителен е индивидуалният подход към всеки един пациент. Идеалната опция за лечение е най-безопасната терапия (с най-малко странични реакции), която елиминира клиничните и радиологични данни за активност на заболяването. Голям процент от пациентите започват с първа линия на лечение (Interferon beta, Glatiramer Acetate, Dimethylfumarate и Teriflunamide), а в случай на налична активност на заболяването (клинична и/или радиологична) се преминава към втора линия на лечение (Natalizumab, Fingolimod и Alemtuzumab) (**фигура 1**). Пациенти с много агресивно начало на заболяването могат директно да стартират с втора линия на лечение. През последната една година, данните за клинична активност на заболяването (нов пристъп и/или натрупване на инвалидизация) и/или за радиологичнатаму активност ( $\geq 3$  активни МРТ лезии) се явяват като индикация за превключване на пациента към по-ефективната II. линия на лечение (52,222).



---

**Фигура 1.** Алгоритъм за лечение на нелекувани пациенти (с пристъпно-ремитентна форма на заболяването). Появата на активност на заболяването (клинична и/или радиологична) в период до една година от началото на заболяването, дефинирана посредством един нов пристъп със значително отражение върху инвалидизацията и/или  $\geq 3$  активни МРТ лезии, маркира преминаването от първа към втора линия на лечение или от втора към експериментална терапия.

Освен гореописаната друга възможна стратегия за стартиране на лечение при наивни пациенти с новопоставена диагноза се явява възможността за прилагането на имunosупресивна терапия последвана от дълготрайно, поддържащо лечение (104). Този режим на лечение е използван с успех при пациенти с агресивен ход на пристъпно-ремитентна форма на МС, при които предварително е приложено лечение с Mitoxantrone (104). През последните години употребата на Mitoxantrone значително намалява във връзка със сериозните странични ефекти, вследствие на приложението на този медикамент. Медикаментът Alemtuzumab е наскоро утвърден като I. линия на лечение за пристъпно-ремитентна форма на МС с висока клинична и/или радиологична активност (108). С оглед на неговия дълготраен ефект върху имунната система той може да бъде предписан като вариант и при инициращо лечение (35).

Предписването на медикаменти, модифициращи хода на заболяването, е терапията, която е нужно да бъде прилагана в продължение на дълъг период от време. Придържането на пациента към тази терапия е от изключително важно значение. Повечето пациенти предпочитат оралната терапия. Следователно при новопоставена диагноза МС се препоръчва стартиране на лечение с оралните препарати посочени в I. линия (Dimethylfumarate или Teriflunamide) (276). При прояви на непоносимост към тях или на изяви странични ефекти се преминава към друг орален препарат или към инжекционните препарати от същата линия (Interferon beta или Glatiramer Acetate).

Опитът от прилагането на инжекционните медикаменти във връзка с техния ефект и страничните последици е доста по-голям в сравнение с този от прилагането на пероралната терапия (154,240). Освен това има повече данни за безопасност при възникване на бременност на фона на лечение с инжекционните препарати (Interferon beta или Glatiramer Acetate). При избора между инжекционните и оралните варианти този аргумент може да се окаже важен (голям процент от пациентите с новооткрита МС са млади жени, които планират бременност) (27). При незадоволителен ефект след приложение на I. линия на лечение и наличие на клинична и/или радиологична

---

активност, и/или наличие на непоносимост и/или странични реакции към някой от медикаментите на първа линия на лечение, се преминава към втора (Natalizumab, Fingolimod или Alectuzumab). Въпреки че Alectuzumab (262) е утвърден като медикамент от I. линия на лечение за активна пристъпно-ремитентна форма на МС, повечето европейски невролози го прилагат като II. линия поради потенциалните странични ефекти (някои, от които доста тежки). Втора линия на лечение следва да се има предвид и при пациенти с бързо развиваща се тежка пристъпно-ремитентна форма на заболяването, дефинираща се с два или повече тежки пристъпа в рамките на 1 година и Gadolinium усилващи се T<sub>1</sub>-лезии или значително увеличаване на T<sub>2</sub>-лезионния товар в сравнение с предходни МРТ изследвания. При JC-позитивни пациенти повечето невролози фаворизират преминаване към Fingolimod или Alectuzumab. При JC-негативни пациенти изборът на медикамент често се пада върху Natalizumab заради високата му ефективност. За оставащата малка група от пациенти, които не дават добър отговор при лечение с утвърдените медикаменти от II. линия на лечение, може да се обмисли лечение с експериментални медикаменти като Rituximab (135) или Ofatumumab, или автоложна трансплантация на хемопоеични стволови клетки (63). Въпреки че през последната една декада данните сочат революция в утвърждаването на нови медикаменти по отношение на МС нито един от утвърдените или експериментални медикаменти не е показал убедителни данни за намаляване или спиране на прогресията на заболяването при пациенти в с първично- или вторично-прогресивна форма. Това се оказва една от бъдещите цели на изследванията в областта на множествената склероза – да се открият медикаменти, които са ефективни в прогресивната фаза на заболяването, когато вече преобладават невродегенеративните промени.

## **11. НЕВРОПСИХОЛОГИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ НА КОГНИТИВНИТЕ ФУНКЦИИ**

Оценката на невропсихологичните функции при пациентите с МС несъмнено се оказва изключително важен фактор. Когнитивните нарушения обикновено са скрити зад по-очевидните симптоми на заболяването (моторни, сензорни, церебеларни). От друга страна, те могат да останат замаскирани пред опитното око на лекуващия лекар зад симптомите на депресията, умората, болката и емоционалните оплаквания, а много често да останат неразпознати и от самия пациент. Често прилаганият в клиничната практика Mini Mental State Examination (MMSE) не е подходящ за пациенти с МС

---

поради подчертаната субкортикална генеза на техните когнитивните функции. Той може да се използва като бърз скринингов тест в ежедневната практика преди прилагането на специално създадените за това невропсихологични батерии (222). Някои тестове, популярни в диагностиката и проследяването на когнитивни нарушения при болест на Алцхаймер, имат оправдано прилагане и при тестване на когницията на пациентите с МС (но това им приложение е рядко в рутинната клинична практика) (4).

Извършеният литературен обзор засвидетелства, че за оценка на когнитивните нарушения се използват общо 74 невропсихологични теста и 23 батерии, което е белег за липса на хомогенност и унифицираност на резултатите при оценка на когнитивния дефицит при МС болните (109). Идеалните невропсихологични тестове или батерии би следвало да бъдат чувствителни, надеждни, точни, лесно възпроизводими и краткотрайни за удобство на пациента и на изследващия го специалист. Препоръчително е успоредно с тях да се прилагат и тестове за оценка на умората и депресията поради гореописания ефект, който те оказват върху когнитивните функции на пациентите (154).

Две са батериите свързани с оценката на когнитивните функции на МС болните, които са валидирани и с широко приложение както в клиничната практика, така и в научните изследвания, както следва:

1. **Rao Brief Repeatable Neuropsychological Battery (BRNB)** (218)
2. **Minimal Assessment of Cognitive Function in MS (MACFIMS)** (51)

В момента друга батерия с подобна функция е в процес на валидиране, т.нар. **Brief International Assessment of Cognition for MS (BICAMS)** (165).

**11.1. Rao Brief Repeatable Neuropsychological Battery - BRNB (Rao Battery)** – Това е една от най-широко използваните невропсихологични батерии при пациенти с МС. Чрез нея се оценяват най-често засегнатите когнитивни области. Преведена е и е валидирана на много езици. За провеждането на тази батерия са необходими между 30-45 мин. в условия на спокойна атмосфера (тиха стая, в която пациентът е в състояние да се съсредоточи). Батерията съществува в две алтернативни версии – А и В, подходящи за многократна употреба, като по този начин се избягва заучаването при повтаряне на едни и същи тестове от страна на пациента (128).

РАО-батерията включва следните тестове:

- **SRT (Selective Reminding Test)** и **SRT-D (SRT-delayed recall)** – за оценка на вербалната (епизодична) памет;

- 
- **10/36-SPART (Spatial Recall Test)** и **10/36-SPART-D (10/36-SPART-delayed recall)** - за оценка на зрително–пространствената памет;
  - **PASAT (Paced Auditory Serial Addition Test)** - за оценка на работната памет, вниманието, концентрацията, скоростта на обработка на информация и екзекутивните функции;
  - **SDMT (Symbol Digit Modalities Test)** - за оценка на работната памет, вниманието, концентрацията и скоростта на обработка на информация;
  - **WLG (Word List Generation) = COWAT (Controlled Oral Word Association Test)** – за оценка на езика и вербалната плавност на семантични стимули (132).

Изброените тестове се извършват винаги в следната последователност:

1. **SRT (Selective Reminding Test)**
2. **10/36 – SPART (Spatial Recall Test)**
3. **SDMT (Symbol Digit Modalities Test)**
4. **PASAT (Paced Auditory Serial Addition Test)**
5. **SRT-D (SRT – delayed recall)**
6. **SPART-D (10/36 – SPART – delayed recall)**
7. **WLG (Word List Generation)**

Практическото осъществяване на тестовете се извършва по следния начин:

1. **SRT (Selective Reminding Test)** - невропсихологът прочита на пациента отчетливо и ясно 12 думи със скорост една дума на секунда. Когато екзаминаторът изчете всички думи от списъка дава указания на пациента да изброи думите, които е запомнил без да има значение реда, в който ще ги изкаже. След което, екзаминаторът препрочита само думите, които пациентът е забравил и не е изброил. Дава се втори шанс на пациента да изброи всички чути от него думи. По този начин се правят 6 проби, като след всяка проба екзаминаторът препрочита само незапомнените от пациента думи. Ако пациентът два пъти последователно изброи всички думи, тестът се прекратява, като се дава максималната оценка на оценявания.

При този тест се оценяват два параметъра. Първият е **LTS (Long-Term Storage)**– тук роля играе всяка дума, която е изброена поне два пъти последователно. Вторият параметър е **CLTR (Consistent Long Term Retrieval)** – в него роля играе всяка една дума, която веднъж запаметена пациентът не забравя до края на теста.

- 
2. **SRT-D (SRT-delayed recall)** – след приключване на теста PASAT, пациентът бива помолен да изброи отново всички думи, които е запомнил. Оценката отново става на базата на двата показателя - LTS (Long-Term Storage) и CLTR (Consistent Long Term Retrieval).
  3. **10/36-SPART (Spatial Recall Test)** - За провеждането на този тест са необходими следните материали: специално изготвени картонени модели съставени от квадрати (6x6), наподобяващи шахматна дъска и 10 жетона с формата на монети. В един от квадратните модели има разположени по определен начин 10 жетона. Другият модел е сходен, но при него не се използват жетони. Моделът с жетоните се показва на пациента за 10 секунди, като предварително му се дават пояснения, че трябва да запомни разположението на образеца, след което ще трябва да го възпроизведе върху празния модел. Пробата се извършва три пъти, като преди всяка следваща проба, моделът с жетоните се показва на оценявания за 10 секунди. Оценяват се и трите проби, като се дават точки както за правилно сложените жетони, така и за погрешно поставените.
  4. **SPART-D (10/36-SPART-delayed recall)** - след приключване на SRT-D (SRT-delayed recall) пациентът бива помолен отново да възпроизведе модела с жетоните, като му се дава празния модел и десетте жетона (този път без предварително показване). Отново оценката се прави на базата на броя на правилно и грешно поставените жетони.
  5. **SDMT (Symbol Digit Modalities Test)** – на пациента се показва модел от 9 различни геометрични фигури, всяка от които е асоциирана с номера от 1 до 9. След което му се дава модел на същите фигури, но без съответния за всяка една от фигурите номер. Гледайки фигурата и модела, пациентът трябва да напише асоциирания със съответната фигура номер, колкото е възможно по-бързо. Тестът се осъществява в продължение на 90 секунди, след което се оценява броят на всички правилни отговори. Извършват се два опита.
  6. **PASAT (Paced Auditory Serial Addition Test)** – изслушват се на аудиозапис изброени в определена последователност числа, като всяко едно число се произнася в равни интервали от 3 секунди. Пациентът следва да чуе две последователно изброени числа и да каже тяхната обща сума. След което при изричане на следващото число да каже сумата между него и предходно чуто от аудиозаписа (абстрахирайки се от сумата, която е казал гласно). На пациента предварително се дава писмен пример на задачата, като внимателно му се

---

пояснява, че тестът е труден и изисква силна концентрация. Пробата се прави два пъти, като при втория път числата се съобщават с по-голяма бързина - на равни интервали от 2 секунди. Оценката се поставя поотделно и за двете проби въз основа на сумата от правилно извършените калкулации.

- 7. WLГ (Word List Generation)** – невропсихологът посочва на пациента една категория, като задачата е пациентът за 90 секунди да изкаже всичките думи, за които се досеща и които спадат към означената категория. (Пример: категория „инструменти“; думи, отнасящи се към тази категория - чук, отвертка, трион и т.н.). Тестът се прави с категорията „плодове и зеленчуци“. Оценява се броят на правилно определените думи, отделно се броят грешните думи (влизащи в други категории) и броят на повторените правилни думи.

**11.2. Minimal Assessment of Cognitive Function in MS (MACFIMS) (51)** - тази батерия е създадена през 2002 г. от група специалисти невропсихолози от различни страни на света и експерти в областта на МС. Методът на оценка се състои от 7 невропсихологични теста, покриващи най-често засегнатите когнитивни области при пациенти с МС (памет, внимание, скорост на обработка на информация и езекутивни функции). За прилагането ѝ са необходими 90 минути. Тя включва следните невропсихологични тестове:

- **PASAT (Paced Auditory Serial Addition Test)** – служи за оценка на работната памет, вниманието, концентрацията, скоростта на обработка на информация и езекутивните функции;
- **SDMT(Symbol Digit Modalities Test)** - за оценка на работната памет, вниманието, концентрацията и скоростта на обработка на информация;
- **CVLT2 (California Verbal Learning Test, second edition)** - за оценка на паметта и заучаването;
- **BVMTR (Brief Visuospatial Memory Test-Revised)** - за оценка на паметта и ученето;
- **COWAT (Controlled Oral Word Association)** - за оценка на езика, вербалната плавност на семантични стимули;
- **JLO (Judgment of Line Orientation)** - за оценка на зрително-пространствената обработка на информация;
- **DKEFS (Delis-Kaplan Executive Function System)** - за оценка на езекутивните функции (51).

---

От гореизложеното става ясно, че между **Rao Brief Repeatable Neuropsychological Battery (BRNB)** и **Minimal Assessment of Cognitive Function in MS (MACFIMS)** батериите има значително препокриване. И двете батерии съдържат **SDMT (Symbol Digit Modalities Test)**, като този тест се приема като най-чувствителния и надежден тест, въпреки че за провеждането му са необходими само около 5 минути (202).

**11.3. Brief International Assessment of Cognition for MS (BICAMS) (165)** - тя навлиза в клиничната практика за нуждите на по-малки центрове, в които няма специалисти невропсихолози и има ограничен брой медицински персонал, поради факта, че отнема по-малко време за тестване на пациента (около 15 минути). В момента батерията е в процес на валидиране.

Тази батерия се състои от следните невропсихологични тестове:

- **SDMT (Symbol Digit Modalities Test)** - за оценка на работната памет, вниманието, концентрацията и скоростта на обработка на информация;
- **CVLT2 (California Verbal Learning Test, second edition)** - за оценка на паметта и ученето;
- **BVMTR (Brief Visuospatial Memory Test-Revised)** - за оценка на паметта и ученето (165).

Както в клиничната практика, така и в научните изследвания във връзка с оценката на когнитивните функции при пациенти с множествена склероза, **BRNB (Rao Battery)** остава най-широко използваната невропсихологична батерия. За широката ѝ употреба допринасят редица нейни предимства, а именно:

1. Чрез нея за интервал от 30-45 мин. се осъществява задълбочено изследване на когнитивните нарушения на пациенти с МС;
2. Батерията е преведена и валидирана на много езици;
3. В резултат от нейната употреба в областта е натрупан доста голям опит;
4. Батерията е чувствителна, надеждна, точна и лесно приложима;
5. Съществува в две алтернативни версии - А и В, което позволява многократното ѝ прилагане при един и същ пациент, без опасност от заучаване на тестовете (128).

---

## 12. МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНА ТОМОГРАФИЯ (МРТ) И КОГНИТИВНИ НАРУШЕНИЯ

МРТ е много чувствителен метод за установяване на лезиите при множествена склероза (41). При провеждане на конвенционална МРТ на пациентите с МС, типична находка е установяване на  $T_2$ -хиперинтензни лезии с овоидна форма, които са локализирани перивентрикулно, юкстакортикално, инфратенториално или в гръбначния мозък. При  $T_1$ -изобразяване лезиите са хипоинтензни и могат също така да се визуализират усилващи се от Gadolinium  $T_1$ -лезии (хиперинтензни или с хиперинтензно хало), които са белег на настояща активност. Методът дава възможност за установяване на дисеминирането на лезиите във времето (Dissimination in time - DIT) и пространството (Dissimination in space - DIS) (181). Според McDonald критериите ревизия 2010 (211), критерият дисеминация в пространството е изпълнен когато са налични поне една хиперинтензна  $T_2$ -лезия в поне два от четирите региона на ЦНС (перивентрикулен, юкстакортикален, инфратенториален или в гръбначния мозък). Последната ревизия на критериите, публикувана в *Lanset Neur.* (112) в началото на 2016 година, предлага повишаване на броя на перивентрикулните лезии от 1 на 3 и добавянето на нов регион - оптичния нерв. По този начин броят на специфичните региони нараства от 4 на 5 (перивентрикулен, юкстакортикален, инфратенториален, гръбначен мозък и оптичен нерв). Освен това към юкстакортикалните лезии се добавят и/или кортикалните лезии видими с двойно инверзионно възстановяване – Double Inversion Recovery (DIR) МРТ секвенция. По този начин, критерият дисеминация във времето се счита за изпълнен, ако има засягане на поне два от следните региони в ЦНС:

1. Три или повече перивентрикулни лезии;
2. Една или повече инфратенториална лезия;
3. Една или повече лезия в миелона;
4. Една или повече лезия на оптичния нерв;
5. Една или повече юкстакортикална или корова лезия (112)

Според McDonald критериите ревизия 2010 (211), критерият дисеминация във времето е изпълнен, ако има поява поне на една нова хиперинтензна  $T_2$ -лезия или Gadolinium - усилваща се лезия при извършване на проследяващо МРТ изследване, без значение интервала от време между двете образни изследвания, или едновременното наличие на асимптомна Gadolinium - усилваща се лезия и неусилваща се лезия. Неусилващите се  $T_1$  - хипоинтензни лезии (т.нар. „черни дупки – black holes“) са

---

хронични лезии признак на сериозна деструкция на тъканите (загуба на миелин, матрикс и тежка аксонна дегенерация) (278).

Въведен е терминът „товар на заболяването“ (Lesion Load - LL) с цел сравняване на броя на лезиите при МРТ изследване проведено в различно време. С него се означава общата площ на T<sub>2</sub>-лезии измерени в mm<sup>2</sup> (78). Проведени са редица клинични проучвания, търсещи връзката между товара на заболяването и инвалидизацията, както и дългосрочната прогноза на заболяването, но резултатите от тях са по-скоро разочаровачни. Открита е слаба корелация между параметрите на конвенционалната МРТ (T<sub>2</sub>-хиперинтензни и T<sub>1</sub>-хипоинтензни лезии, както и усилващи се от контраст T<sub>1</sub>-лезии) и дългосрочната прогноза на заболяването, и инвалидизацията. Тази слаба корелация се дължи отчасти на недостатъците на скалите за оценка на инвалидизацията на пациенти с МС и до известна степен в резултат на невъзможността на конвенционалната МРТ да открие пораженията в т.нар. нормално изглеждащо бяло мозъчно вещество (Normal-Appearing Brain Tissue - NABTs). Това е така нареченият клинично-радиологичен парадокс (clinical–radiological paradox) (110).

### **13. ЗАКОНОМЕРНОСТИ МЕЖДУ ОТДЕЛНИ МРТ ПАРАМЕТРИ И КОГНИТИВНИ УВРЕЖДЕНИЯ ПРИ МС**

През последните 20 години са проведени редица проучвания с цел да се разширят и усъвършенстват съвременните разбирания относно развитието на когнитивните нарушения. Тези проучвания използват конвенционални и неконвенционални МРТ техники при изследване на пациенти с МС. Оценка на корелацията между когнитивния дефицит, степента и локацията на промените наблюдавани въз основа на МРТ би могла да доведе до нов поглед върху механизмите, водещи до прогресиране на когнитивните нарушения (1).

#### **13.1. Връзка между тоталния лезионен товар (Total Lesion Load – TLL) и когнитивните нарушения**

Установена е връзка между параметрите на абнормните T<sub>1</sub>- и T<sub>2</sub> - лезии при извършване на конвенционална МРТ и когнитивните нарушения при пациенти с МС. Проведени са редица рандомизирани проучвания, които сочат, че корелацията между тоталния T<sub>2</sub>-лезионен обем (товар на лезиите) и когнитивните нарушения варира от слаба до умерена (119,143,220,231). Rao и съавтори, (220) при оценка на 53 пациенти с МС, откриват асоциация между представянето при тестване с невропсихологичните

---

тестове и TLL. Те разкриват, че TLL е силен предиктор за когнитивни нарушения особено при измерването на паметта за скорошни събития, на причинно-следствените връзки, на речта и на способността за разрешаване на зрително-пространствени проблеми. В това проучване пациентите с МС са разделени на две групи – на МС пациенти с TLL повече от 30 cm<sup>2</sup> (12 пациенти) и на МС пациенти с TLL по-малко от 30 cm<sup>2</sup> (41 пациенти). В частност, 10 от 12 пациенти (83%) с TLL повече от 30 cm<sup>2</sup> имат някаква степен на когнитивно нарушение, докато 32 от 41 пациенти с TLL по-ниско от 30 cm<sup>2</sup> са когнитивно интактни. Тези резултати са потвърдени и от някои други изследователи (220). Huber и съавтори (143) провеждат проучване, в което сравняват три групи МС пациенти (с леки, умерени и тежки когнитивни нарушения) и търсят налична закономерност между отделните МРТ параметри и когнитивните увреждания. В нито една от посочените три групи пациенти те не откриват значима корелация между TLL и представянето при невропсихологичното тестване (143). Във връзка с факта, че в една част от тези проучвания не е открита значителна корелация между TLL и увреждането на когницията, а в друга част тя е от лека до умерена, резултатите от тези проучвания се оказват по-скоро разочароващи. Утвърждава се мнението, че тежестта на когнитивните нарушения е по-силно свързана с локализацията на T<sub>2</sub>-лезиите в определени мозъчни зони, отколкото с лезионния товар.

### **13.2. Връзка между локализацията на T<sub>2</sub>-лезиите и когнитивните нарушения**

Установена е корелация между локализацията на T<sub>2</sub>-лезиите: в челния дял и нарушените езекутивни функции; в парието-окципиталните дялове и дефицита във вербалното учене и комплексните зрителни интегративни способности; в U-влакната и езекутивния контрол, и паметта (113). В проведено проучване с CIS пациенти е установено, че вербалното учене е обратнопропорционално, свързано с наличието на лезия в зоната на Брока, десния челен дял и сплениума. В сравнение с него пространственото учене е в обратнопропорционална корелация с наличие на лезии в дълбокото бяло мозъчно вещество (223). Друго клинично проучване, включващо 37 пациенти с МС, доказва, че локализацията на лезиите перивентрикулно е обвързана с намалена психомоторна скорост и допуска, че перивентрикулните лезии имат определящо значение върху когницията на пациентите с МС (272). Swirsky-Sacchetti и съавтори (269) установяват, че въвличането на челния дял най-добре предсказва нарушение в паметта и способността за решаване на абстрактни проблеми, а въвличането на левия парието-окципитален дял - на дефицита на вербалното заучаване

---

и комплексните зрително-интегративни умения. Arnett и съавтори (32) докладват значима връзка между T<sub>2</sub>-лезиите в челния дял и представянето на невропсихологичните тестове, селективно изследващи функциите на челния дял. Според Miki и съавтори (188) съществува връзка между честотата и локализацията на лезиите в U-влакната и невропсихологичните нарушения. Те откриват 42 такива лезии при 28 от изследваните общо 53 пациенти (53%). Множеството от тях са локализираны във фронталния лоб (около 65%). Пациентите с множествени лезии на U-влакната имат по-лошо представяне при невропсихологичното изследване, тествайщо ексекютивния контрол и паметта, в сравнение с пациентите без такива лезии или с единични такива.

Вследствие на тези проучвания се допуска становището, че специфичната локализация на лезиите може да отговаря за наличието и характеристиките на когнитивното нарушение при пациенти с МС.

### **13.3. Връзка между кортикалните лезии и когнитивните нарушения**

Редица наскоро извършени проучвания доказват водещата роля на фокалните, кортикални лезии по отношение на когнитивните нарушения при МС (149).

Кортикалните лезии могат да бъдат визуализирани посредством DIR секвенция на МРТ дори в най-ранните етапи на заболяването (225). Според последната ревизия на MAGNIMS, установяването на кортикалните лезии вече навлиза в най-новите норми във връзка с изпълнението на критерия дисеминация в пространството (112). Наскоро проведени DIR проучвания сочат, че при пациенти с МС, кортикалните лезии представляват главната структурна промяна асоциирана с когнитивните им дисфункции (226). Чрез използване на DIR секвенции е установено, че специфични когнитивни нарушения (нарушение в паметта, вниманието и скоростта на обработка на информация), могат да бъдат по-добре обяснени с кортикални структурни аномалии, отколкото с лезии в бялото мозъчно вещество (77). Резултати от проведени рандомизирани клинични проучвания сочат, че броят на кортикалните лезии и техния обем корелира с резултатите от SDMT, а само броят на кортикалните лезии корелира с резултатите от CVLT2. Данните от провеждането на 3 Testa (Т) МРТ потвърждават важната роля на кортикалните лезии за когнитивните нарушения, доказвайки, че размерът на лезиите корелира с тежестта на когнитивните нарушения. Чрез нови техники като 3D Flair (Fluid Attenuation Inverse Recovery) и 3D T1 IR-CPGR (Inverse Recovery – Spoiled Gradient – Recalled Echo) 3Т МРТ вече е осъществимо откриването дори на много малки кортикални лезии (187). Нещо повече, при RRMS пациентиса

---

открити корелации между когнитивните функции и регионалната атрофия на сивото мозъчно вещество, както и между намалената скорост на обработка на информация и коровия обем (225).

#### **13.4. Връзка между мозъчната атрофия и когнитивните нарушения**

Традиционно множествената склероза е възприемана като заболяване, засягащо бялото мозъчно вещество. Въпреки това корелациите между инвалидността и патологията на бялото мозъчно вещество са умерени (177,253). В резултат от търсенето на обяснения относно това несъответствие се оказва, че патологията на сивото мозъчно вещество играе важна роля за развитието на заболяването (особено, когато се има предвид засягането на когнитивните функции като памет, внимание и скорост на обработка на информация) (130). Оказва се, че патофизиологията на МС е много по-сложна от възприеманата до скоро и че в основата ѝ седи не само процесът на възпалителна демиелинизация (засягащ бялото мозъчно вещество), но също така и един дифузен процес на невродегенерация (засягащ както бялото, така и сивото мозъчно вещество). Невродегенерацията започва много рано в хода на заболяването и протича независимо от демиелинизацията (203). Този дифузен патологичен процес се наблюдава още при CIS пациенти (232) и е по-силно изразен при първично-прогресиращата форма на заболяването (85). Съществуват проучвания, доказващи налична мозъчна атрофия дори и при пациенти с RIS (39, 164).

Възпалителната демиелинизация и невродегенерацията водят до увреда на миелина, до аксонна дегенерация и до аксонна загуба. Това, от своя страна, води до ретроградна невронна дегенерация и невронна смърт. Увредата на миелина, аксонната дегенерация, аксонната загуба с последващите ги невронна дегенерация и невронна смърт водят до намаляване на мозъчния обем, т.нар. мозъчна атрофия. Именно те представляват анатомичния субстрат на мозъчната атрофия (203).

Добре известно е, че мозъчната атрофия стартира още в ранните етапи на МС и с напредване на давността на заболяването тя прогресира (34). Установена е във всички стадии на болестта и е по-силно изразена, и прогресира по-бързо при пациенти с прогресираща форма на заболяването (70). Честотата ѝ при пациенти с МС е няколко пъти по-голяма, отколкото в здравата популацията (191). Загубата на мозъчния обем е предиктор на дълготрайна прогресия на болестта и маркер на когнитивен упадък при болни с МС.

---

Едно от основните направления, в които към настоящия момент се влагат големи усилия е разработването на медикаменти, забавящи настъпването на мозъчната атрофия и съответно, отлагащи нейната прогресия. Това се превръща в желан терапевтичен резултат при провеждането на имуномодулираща терапия, наред с намаляването на появата на нови T<sub>2</sub>-лезии и Gadolinium-усилващи се T<sub>1</sub>-лезии. Във връзка със съвременните възможности на магнитно-резонансното изобразяване, относно надеждното измерване на мозъчния обем и употребата му при някои клинични проучвания проведени през последните години, мозъчната атрофия залегна като маркер за оценка на ефективността на лечението (234).

Мозъчната атрофия (глобална) се дели на атрофия на бялото мозъчно вещество и атрофия на сивото мозъчно вещество. В частност, атрофията на сивото мозъчно вещество се подразделя на корава (засягаща мозъчната кора) и централна/субкортикална (засягаща дълбоко разположеното сиво мозъчно вещество – сиви мозъчни ядра).

Съществува и т.нар. регионална мозъчна атрофия, която дава един друг аспект на атрофията (качествен). Тя показва селективната атрофия на определени мозъчни структури.

#### **13.4.1. Връзка на когнитивните нарушения с атрофията на сивото мозъчно вещество - централна (субортикална)**

Още от най-ранните етапи на развитие на МС е установено, че мозъчната атрофия има умерена корелация с когнитивните нарушения както при възрастни, така и при МС с начало в детска възраст (126,235,242).

От своя страна, централната мозъчна атрофия (измерена чрез ширината на третия вентрикул) е асоциирана, в по-голяма степен, от глобалната мозъчна атрофия с невропсихологичните нарушения. Разширяването на третия вентрикул е свързано с разрушението на заобикалящите го структури, каквато е таламусът. Разширяването на третия мозъчен вентрикул (атрофията на таламуса) показва особено силна корелация с когнитивните нарушения (142).

При МС, стартираща в детска възраст, съществува силна връзка между когнитивните нарушения и намаления размер на таламуса (54). При клинично проучване проведено със 79 пациенти с МС и 16 здрави контроли се установява, че обемът на таламуса при пациентите с МС е с 16.8% по-малък от този на здравите контроли, като когнитивното представяне е умерено до силно корелиращо с обема на

---

таламуса. От друга страна, атрофията на таламуса определя слаба корелация с инвалидността и EDSS. Атрофията на таламуса и на путамена играе голяма роля относно намаляването на скоростта на обработка на информация (43).

Друга дълбокомозъчна структура, чиято атрофия има връзка с когнитивните нарушения при пациенти с МС е хипокамът. Но за разлика от атрофията на таламуса, която се отразява на множествени когнитивни домейни, атрофията на хипокампа въздейства върху определени когнитивни функции. При клинично проучване проведено с 53 пациенти с МС и 20 здрави контроли се установява първостепенна връзка между обема на хипокампа и вербалната и зрително-пространствената памет, както и скоростта на обработка на информация (157). Резултатите предоставени от друго проучване, в което са включени 46 пациенти с RRMS и 25 здрави контроли, сочат съществена корелация само между обема на хипокампа и вербалната памет (237).

Друго подобно клинично проучване доказва, че не само таламуса и хипокампа, но и редица други субкортикални структури са засегнати при МС (putamen, nucl. caudatus, globus pallidus, amygdala и nucl. accumbens) (251). При това проучване са изследвани 120 RRMS пациенти (80 жени и 40 мъже) и 50 здрави контроли (30 жени и 20 мъже), като всички пациенти преминават МРТ изследване на главен и гръбначен мозък, и подлежат на невропсихологично тестване с BRNB. Установена е обширна атрофия на дълбокомозъчните структури (thalamus, hippocampus, putamen, nucl. caudatus, globus pallidus, amygdala и nucl. accumbens), както и силна корелация на атрофията с когнитивните нарушения. Не се констатира атрофия на hippocampus двустранно, amygdala, десен nucl. accumbens при мъжете, нито на десен hippocampus, десен nucl. accumbens, amygdala двустранно и putamen при жените. В това клинично проучване е констатирано когнитивно увреждане при 28% от изследваните пациенти с предоминантно засягане на работната памет и скоростта на обработка на информация (без да има засягане на зрително-пространствената памет, за разлика от резултатите съобщени от предишни проучвания). Освен това е фиксирана една зависеща от пола разлика - когнитивните увреждания са по-силно изразени при мъжете (процентът на засегнатите от мъжки пол е по-висок, като в допълнение на това тежестта на когнитивните нарушения при тях е по-силно изразена). Оказва се, че най-засегнатата структура е на таламуса, което е потвърдено и от известен брой други клинични проучвания. Установена е също връзката на таламуса със скоростта на обработка на информация. Доказана е и връзката на атрофията на путамена със скоростта на

---

обработка на информация (не само за лица от мъжки пол), както и връзката между атрофията на nucl. caudatus и на хипокампа и вербалната памет (251).

#### **13.4.2. Връзка на когнитивните нарушения с атрофията на сивото мозъчно вещество – корова**

Наскоро проведени клинични проучвания сочат, че коровата атрофия е по-тясно свързана с когницията, отколкото с глобалната мозъчна атрофия (23,48,65,193,213). Резултати от извършени клинични проучвания доказват, че има съществена корелация между броя на кортикалните лезии, коровата атрофия и когнитивния дефицит при пациенти с МС (64,193).

В обобщение на гореизложеното може да се отбележи, че резултатите от проучванията констатираат, че поотделно коровата и субкортикалната (централна) атрофия на сивото мозъчно вещество са по-тясно свързани с когнитивните нарушения, отколкото с глобалната мозъчна атрофия.

#### **13.4.3. Връзка на когнитивните нарушения с атрофията на бялото мозъчно вещество**

Атрофията както на сивото, така и на бялото мозъчно вещество, корелира с инвалидизацията и с когнитивните нарушения на пациенти с МС (245). Доказан е фактът, че пациенти с това заболяване притежават по-малък общомозъчен обем, както за сивото, така и за бялото мозъчно вещество. Намалването на общия обем на бялото мозъчно вещество при тях корелира със скоростта на обработка на информация и с работната памет (242).

Корпус калозум (corpus callosum) е един от регионите в главния мозък, в който най-често се наблюдават лезии на демиелинизация. Наличието на лезии с такава локализация се приема почти като патогномонично за заболяването. У пациенти с МС е установена атрофия на корпус калозум. Съществуват различни методи за измерване на атрофията, като може би най-практичният е определянето на Corpus Callosum Index (CCI).

При едно проучване проведено от Yaldizli и сътрудници (290) се установява, че атрофията на корпус калозум корелира с когнитивните нарушения и умората при пациенти с МС. В получените от това проучване резултати се определя силна корелация между представянето при тестване с PASAT, SDMT и Verbal Fluency Test (VFT), и CCI. В това проучване е оценена не само тоталната атрофия на корпус

---

калозум, но и регионалната. Според авторите, атрофията на задния сегмент на корпус калозум корелира силно със слабото представяне при провеждане на невропсихологичните тестове (PASAT, SDMT и VFT), докато атрофията на предния сегмент на корпус калозум се оказва обвързана с тежестта на умората и засягането на дългосрочната памет (290).

#### **13.4.4. Връзка на когнитивните нарушения с регионалната мозъчна атрофия**

Доказана е още по-силна корелация между когнитивните нарушения и атрофията на специфични мозъчни отдели, т.нар. регионална мозъчна атрофия (198). Една от най-използваните техники за оценка на регионалната мозъчна атрофия е VBM (Voxel-Based Morphometry). VBM е образна техника, която позволява изследването на фокални различия в мозъчната анатомия на базата на статистическо параметрично картографиране (Statistical Parametric Mapping). При традиционната морфометрия обемът на целия мозък или на неговите части се измерва чрез чертането на региони на интерес (Regions of interest – ROIs) върху изображенията на сканирания мозък и калкулиране на заградения обем (36).

Едно от първите VBM проучвания е свързано с изследване на размера на хипокампа на няколко лондонски таксиметрови шофьори. VBM анализът доказва, че задната част на хипокампа на шофьорите е по-голяма в сравнение с тази на контролите, които упражняват други професии, докато предната част на хипокампа им е по-малка. Установява се, че практикуващите професията шофьор се нуждаят от добри пространствени и навигационни способности, вследствие на което изследователите свързват именно задната част на хипокампа с тези умения (176).

Едно от първите проучвания, търсещо регионални различия в мозъчната атрофия, е проведено през 2003 г. от Sailer и сътрудници (240). То включва група от пациенти с пристъпно-ремитентна и вторично-прогресивна форма на заболяването. Резултатите от него сочат високо сигнификантна фокална атрофия разположена двустранно във фронталните и темпорални дялове, както и в моторните зони на пациентите с МС.

В клинично проучване, проведено в България от изследователски екип – Трайков, Кунчев и др. (5) се докладва, че атрофията на медиален темпорален дял е значимо по-изразена в групата на пациентите с когнитивно увреждане, спрямо когнитивно съхранените пациенти. В изследването се установява, че оценките за вербална и невербална памет, както и семантичната вербална флуентност корелират значимо с

---

атрофията на медиален темпорален дял. В проучването са включени 22 RRMS пациенти, а оценката на атрофията се осъществява с помощта на визуални скали за степен на атрофия на MPT (5).

За пръв път в клинично проучване проведено през 2006 г. от Prinster и съавтори (215) е използвана VBM, като методика за определяне на регионалната мозъчна атрофия. В това проучване са включени 51 RRMS пациенти и 34 здрави контроли. Резултатите от него показват предимно *левостранна фронто-темпорална* атрофия, както и атрофия на други зони локализирани в *ляв precuneus, преден gyrus cinguli двустранно* и *nucleus caudatus двустранно* (215).

Резултатите от това изследване потвърждават и глобалната редукция в обема на сивото мозъчно вещество. Данните от проучването на Prinster определят преобладаваща левостранна редукция в обема на сивото мозъчно вещество. Това е първото проучване, обозначаващо асиметричен патерн на загуба на сивото мозъчно вещество с преобладаващо засягане на лявата хемисфера (215).

За пръв път корелация между когнитивните нарушения и регионалната мозъчна атрофия се търси в проучване проведено от Morgen и сътрудници (193). Те включват в проучването си 19 пациенти със сигурна диагноза МС (според критериите на McDonald от 2001 год.) и 19 здрави доброволци. Включените в това проучване пациенти са на възраст между 22 и 46 години с ранна пристъпно-ремитентна форма на заболяването. Включващи критерии са EDSS < 4,0, пристъпно-ремитентен ход на заболяването, липса на пристъп и кортикостероидно лечение, съответно 1 месец преди стартиране на проучването, както и липса на провеждане към момента на проучването на имуномодулираща терапия. Проведен е пълен неврологичен статус на всички пациенти (среден EDSS=1,0; средна продължителност на заболяването след поставяне на диагнозата=13 месеца). Невропсихологичното тестване е проведено със следните тестове:

1) Digit Span/ Digit Span Backward, Memo-test and PASAT – за оценка на паметта (PASAT се провежда с две нива на трудност съответно с интервали между стимулите 2,4 и 1,2 секунди);

2) Multiple Choice Vocabulary Test (MWT) и German test of verbal intelligence - за оценка на интелекта;

3) Test of attentional performances (TAP) - за оценка на вниманието;

4) Beck Depression Inventory – BDI - за оценка на депресията (193).

---

Представянето на невропсихологичните тестове доказва, че пациентите имат по-лоши резултати от здравите контроли при провеждане и на двата варианта на PASAT. В зависимост от представянето си те биват подразделени на две групи: пациенти с по-слабо представяне (10 пациенти) и съответно пациенти с по-високи оценки (9 пациенти). Пациентите получили по-лоши резултати в сравнение със здравите контроли и при провеждането на Digit Span Backward Test и Memo Test. Същевременно резултатите между двете групи не отчитат съществени разлики при провеждането на останалите тестове (Digit Span, TAP, MWT и BDI) (193).

В групата на пациентите се отчита намален обем на сивото мозъчно вещество в *лева темпорална кора* и *лява префронтална област* спрямо този в групата на здравите контроли.

При сравняване само на групата с пациенти с по-слабо представяне на PASAT (включваща 10 пациенти) със съответните им здрави контроли, загубата на сивото мозъчно вещество се оказва по-силно изразена и локализирана в следните региони: *gyrus frontalis superior двустранно, gyrus frontalis inferior двустранно, ляв gyrus frontalis medius, лява insula, долно париеално делче (lobulus parietalis inferior) двустранно* и *gyrus temporalis inferior двустранно* (193). Проучването на Morgen (193) също установява значима корелация между обема на сивото мозъчно вещество и представянето на PASAT. Пациентите с по-слабо представяне показват по-изявена атрофия на сивото мозъчно вещество в *префронтална област двустранно, gyrus precentralis, горно париеално делче (lobulus parietalis superior)*, както и в *левия precuneus* и *десен cerebellum*.

При друго клинично проучване, публикувано през 2009 г. и проведено от Sastre-Garriga и съавтори (244) не са открити значими корелации между когнитивните нарушения и регионалната мозъчна атрофия. В него са включени група от 15 МС пациенти с вече установени когнитивни нарушения (със сигурни нарушения в няколко когнитивни сфери и кандидати за когнитивна рехабилитация). Групата се състои от пациенти с първично-прогресивна, вторично-прогресивна и пристъпно-ремитентна форма на заболяването. Всички те са подложени на оценка на неврологичния статус чрез EDSS и MSFC.

MSFC включва: 9-hole peg test (9HPT) - за оценка на моторната функция на горните крайници; 25-feet walking test (T25FW) - за оценка на моторната функция на долните крайници походка; PASAT - за оценка на когнитивните функции (работна памет, внимание, концентрация, скорост на обработка на информация и езекутивни

---

функции). Оценката на когницията е проведена със следните невропсихологични тестове: Trail Making Test A и B – TMTA и TMTB, SDMT, Digit Span Test (DST), Rey's Auditory Verbal Learning Test Delayed Recall (RAVLT-DR).

Чрез MPT морфометрия (VBM) са търсени регионални различия в мозъчния обем и тяхната евентуална корелация с възраст, образование, продължителност на заболяването, EDSS, MSFC и когнитивния статус. Не е установена корелация между образованието, продължителността на заболяването, EDSS и MSFC, от една страна, и регионалната атрофия на сивото мозъчно вещество, от друга. Не е установена също така и корелация между атрофията на сивото мозъчно вещество и резултатите от проведените невропсихологични тестове (244) .

Получените резултати от това проучване са в противовес на тези докладвани от Morgen (193), който открива атрофия в определени региони на главния мозък, корелиращи с представянето на PASAT. Недостатъци на проведеното от Sastre- Garriga (244) проучване се оказват незначителният брой на включените пациенти (само 15) и различният фенотип на включените пациенти (пациентите са с първично-прогресивна, вторично-прогресивна и пристъпно-ремитентна форма на MC).

През 2012 г. Nocetini и съавтори (198) използвайки MPT морфометрия (VBM), съобщават за наличие на корелация между когнитивните нарушения и атрофията на сивото мозъчно вещество в определени зони на мозъка при RRMS пациенти. Изследването е проведено с 18 пациенти, страдащи от MC (15 с пристъпно-ремитентна форма и 5 с вторично-прогресивна форма на заболяването) и 18 здрави доброволци. Всички те провеждат пълно неврологично и невропсихологично изследване. Неврологичният статус се определя чрез EDSS и MSFC. Невропсихологичното тестване се осъществява благодарение на следните тестове:

1) SDMT - за изследване на работната памет, вниманието и скоростта на обработка на информация;

2) PASAT - за изследване на работната памет, вниманието, скоростта на обработка на информация и екзекутивните функции;

3) CVLT (California Verbal Learning Test – second edition) - за изследване на вербалната памет и включващ следните варианти: Short Delay Free Recall - CVLT-SDFR, Short Delay Cued Recall - CVLT-SDCR, Long Delay Free Recall - CVLT-LDFR, Long Delay Cued Recall - CVLT-LDCR;

---

4) RCFT- I и RCFT- D (Rey Complex Figure Test – immediate reproduction и Rey Complex Figure Test –delayed reproduction) - за изследване на зрително-перцептуалната обработка на информация;

5) BJLOT (Benton Judgment of Line Orientation Test) - за изследване на зрително-пространствените функции;

6) RCFT (Rey-Osterrieth Complex Figure Test) - за изследване на зрително-пространствените способности;

7) COWAT (Controlled Oral Words Association Test) - за изследване на езекутивните функции;

8) RCPM (Raven's Coloured Progressive Matrices) - за изследване на интелекта;

9) CMDI (Chicago Multiscale Depression Inventory) - за изключване на симптоми на депресия (198).

Въз основа на получените след невропсихологичното тестване резултати пациентите се разделят на три групи: 8 пациенти с нормална когниция, 1 пациент с леки когнитивни нарушения и 9 пациенти с тежки когнитивни нарушения. След скенирането на пациентите въз основа на 3Т МРТ и след провеждане на VBM анализ, резултатите определят атрофия в групата с МС (в сравнение със здравите контроли) съответно в зоните: *gyrus pre- и postcentralis, префронтална област, темпорална и париетална кора, в таламуса и церебелума двустранно* (198).

В това проучване е установена също и корелация между атрофията на определени региони и по-лошото представяне на определени невропсихологични тестове, както следва:

**SDMT** - *двустранна префронтална област, десен gyrus pre- и postcentralis, десен gyrus frontalis medius, десен gyrus frontalis inferior и дясна темпорална кора.*

**CVLT-LDCR** - *лява префронтална област, десен gyrus pre- и postcentralis, десна темпорална кора и десен gyrus supramarginalis* (198).

През 2013 г. Sbardella (245) и съавтори публикуват резултатите от проведено проучване, в което за първи път се използва комбинацията от двете методики - МРТ морфометрия (VBM) и TBSS (Tract - Based Spatial Statistics), с цел търсене на връзката между моторните и когнитивните нарушения при пациенти с МС, от една страна, и регионалната атрофия на сивото и на бялото мозъчно вещество, от друга. В проучването са включени 36 пациенти с МС и 25 здрави контроли, като всички подлежат на оценка на неврологичния статус чрез EDSS и MSFC. Резултатите от проведеното проучване чрез техниката МРТ морфометрия (VBM) определят намален

---

обем на сивото мозъчно вещество в групата на пациентите в *церебелум, таламус, окципитална и темпорална кора двустранно, subgenual gyrus, средна цингуларна кора* и *gyrus frontalis superior*, в сравнение с контролите (245).

Чрез данните от това проучване се установява значима обратна корелация между атрофията на сивото мозъчно вещество в церебелум и провеждането на 9HFG, както и забележителна положителна корелация между атрофията на сивото мозъчно вещество в орбито-фронталната кора и провеждането на PASAT (245).

Tract-Based Spatial Statistics (TBSS) анализът сочи корелация между PASAT и атрофията на бялото мозъчно вещество, включващо *corpus calosum, capsula interna, мозъчните крачета (pedunculi cerebri)* и *задни таламични радиации* (245).

Друго клинично проучване е проведено от Mesaros и сътрудници (185) с цел да се установи патерна на регионалната мозъчна атрофия при пациенти с бенигна МС и такива с вторично-прогресивна форма на заболяването. В това проучване са включени 60 пациенти с бенигна МС, 35 със SPMS и 21 здрави доброволци. За бенигна МС са приети пациенти, които 15 години от началото на заболяването имат EDSS < 3,0. След провеждане на няколко невропсихологични теста в групата на бенигната МС се установява, че 12 от пациентите (20 %) имат влошени когнитивни функции (с абнормно представяне на 3 или повече от проведените невропсихологични теста). След провеждане на VBM анализ се определя, че пациентите с бенигна МС в сравнение със здравите контроли имат намален обем на сивото мозъчно вещество във *фронтотемпорална кора* и *субкортикално (таламус, хипоталамус, putamen, nucl. caudatus)*, с по-подчертано засягане на лявата страна. Спрямо пациентите с бенигна МС, тези с SPMS имат значима редукция на сивото мозъчно вещество в *церебелум двустранно*. Коровата загуба на сивото мозъчно вещество при RRMS е локализирана предимно *фронтотемпорално*, докато тази при пациенти с бенигна форма на заболяването – *фронтотемпорално*. За разлика от тези две групи, пациентите със SPMS демонстрират преобладаваща редукция на сивото мозъчно вещество в *церебелума* (185).

#### **14. МЕТОДИ ЗА ИЗМЕРВАНЕ НА ОБЕМА НА МОЗЪЧНИТЕ СТРУКТУРИ И АТРОФИЯ**

Достъпни са известен брой софтуерни продукти за измерване обема на мозъчните структури и атрофията. Получаването на числови стойности, отразяващи обема на мозъка, бялото и сивото вещество, или отделни подкорови структури, с оглед точна количествена оценка на макроскопските, морфологични промени, е извън

---

възможностите на рутинната МРТ и изисква образите да бъдат допълнително обработени със специализиран софтуер. За тази цел са усъвършенствани различни програмни продукти, някои от които достъпни за свободно използване. В определени програми могат да се заредят едно, а в други - две отделни магнитно-резонансни изследвания на едно и също лице, проведени в различно време, но при еднакви условия. Така може да се получи резултат, съответно за мозъчния обем в даден момент, или за разликата между обемите в две точки във времето, т.е. за степента на атрофия. Разработени са също компютърни програми, които позволяват директна работа с образите от МРТ, включително автоматизирано, полуавтоматично или ръчно очертаване на областите на интерес и запазването им като „маски“, което позволява разпознаването на лезиите при МС и изчисляването на техния обем.

Мозъчната атрофия отразява нетния резултат от необратимите и деструктивни патологични процеси при МС. Използваните методи за нейната оценка при пациенти с МС могат да се класифицират в две групи в зависимост от това дали се основават на сегментация или регистрация (205). Базираните на сегментация методи, прилагани за измерване на общомозъчна атрофия при МС, включват фракцията на мозъчния паренхим (brain parenchymal fraction) (233), индекса на мозъчната атрофия (index of brain atrophy), съотношението мозък - вътречерепно пространство (brain to intracranial capacity ratio), метода на Udupa, 3DVIEWS, метода на Alfano, SIENAX и др. Методите на основата на регистрация включват интеграла на промяната на мозъчната граница (brain boundary shift integral), SIENA, статистическото параметрично картографиране (Statistical Parametric Mapping – SPM), сегментирането на шаблони (template – driven segmentation) и воксел базираната морфометрия (Voxel-Based Morphometry – VBM). По-голямата част от тези методи са чувствителни на дискретни промени в мозъчните структури и са прилагани успешно в изучаването на мозъчната атрофия, въпреки липсата на златни стандарти за получаване на образите, анализа и сегментацията им. Към настоящия момент тези методи основно се използват за целите на научни разработки и клинични проучвания, но с усъвършенстването и подобряването на тяхната чувствителност, специфичност и репродуктивност, е възможно сферата на приложение да се разшири.

Най-често използваните софтуерни продукти са следните:

**FSL** (Oxford University Centre For Functional MRI of the Brain Software Library) е подробна библиотека от инструменти за анализ на данни от функционална МРТ, МРТ и тензорно-дифузионно изобразяване. Създадена е от колектив изследователи на Analysis

---

Group, FMRIB, Оксфорд, Великобритания (260,288). FSL извършва анализи и на компютри Apple и на PC (Linux Windows), и е лесна за инсталиране. Повечето инструменти могат да се стартират от команден ред или чрез графичен потребителски интерфейс.

**SIENA** (Structural Image Evaluation, using normalization, or Atrophy) (261) е процедурата, която позволява да се изчисли в проценти промяната в мозъчния обем между две MPT изчисления на едно и също лице, осъществени по различно време. SIENA използва серия от програми на FSL, за да премахне останалите тъкани, освен мозъчното вещество, да регистрира двата образа на мозъка и да анализира промяната. Възможно е също проектиране на вокселните параметри на атрофията върху стандартното пространство, чрез което да се осъществи статистическото сравнение между множество изследвани лица (260,261).

**SIENAx** е вариант на SIENA, който позволява изчисляването на мозъчния обем от единичното MPT изследване, нормализирано за обема на черепа. SIENAx използва серия от подпрограми на FSL. Първоначално премахва другите тъкани, оставяйки само мозъчното вещество, след което използва образите на мозъка и на черепа за изчисляване на мащаба между конкретния изследван образ и стандартното пространство (MNI152) (145,146). След този процес изпълнява тъканна сегментация и изчислява обема на мозъчното вещество, като го умножава по предварително получения фактор на мащабиране, за да намали вариабилността между изследваните лица, породена от разликите в размера на главата. При необходимост от подробен анализ, от програмата могат да се получат поотделно данни за обемите на бялото и на сивото мозъчно вещество, както и за обема на вентрикулите. Известно е, че лезиите на бялото мозъчно вещество могат да окажат влияние върху сегментацията, „заблуждавайки“ софтуера по време на автоматизираното измерване на атрофията при пациенти с МС, като да доведат до погрешното отчитане на по-голям обем на сивото и по-малък обем на бялото мозъчно вещество. Запълването на лезиите преди извършване на морфометричния анализ снижава до минимум процента на така предизвиканите грешки и представлява необходима процедура, независимо от използвания морфометричен програмен продукт. Тъй като при измерване на мозъчни обеми и атрофия обикновено се използва 3DT1 секвенция, а очертаването на лезиите дава най-добър резултат на 2DT2 и PD, би могло запълването на лезиите върху основното изображение да се осъществява с успех чрез ко-регистрирани 2DT2 „маски“. С оглед избягване на влиянието на лезиите при измерване на обеми на мозъчни структури

---

върху МРТ на пациенти с МС чрез SIENAx, FSL включва алгоритъма „lesion filling”, чрез който се изпълват лезиите, чиито параметри са зададени в предварително подготвен файл - „маска“.

**SPM** (Statistical Parametric Mapping) - статистическото параметрично картографиране представлява конструиране и изследване на пространствено разпространени статистически процеси, използвани за проверка на хипотеза за данни от функционални изобразяващи техники. На този принцип е създаден софтуерът SPM (121), анализиращ образни секвенции. Те могат да бъдат от различни кохорти или от един индивид, но получени в различни времеви периоди. Методиката е воксел-базирана. Въпреки че самият софтуерен пакет е достъпен за свободно използване, той изисква инсталиране на комерсиалната среда Mat Lab (Math Works, Hamuk, Масачузетс, САЩ).

**VBM** (Voxel Based Morphometry) (36) – воксел базираната морфометрия е техника за анализ на разлики в регионалните обеми на бялото и на сивото мозъчно вещество чрез използване на структурни образи от МРТ и чрез автоматизирано прилагане на сегментация, изглаждане и пространствена нормализация към симетричен шаблон на мозъка в стереотаксично пространство на Talairach. Така преобразуваните структурни образи се обработват чрез статистическото параметрично картографиране и се получава информация за възможна взаимовръзка между плътността на бялото или на сивото мозъчно вещество и определен симптом, или друг предварително избран параметър в регионално-специфичен аспект.

В литературни източници са представени значителен брой проучвания на обеми на мозъчни структури, измерени чрез обработка на образи от МРТ. Изследвани са взаимовръзките както между отделните волуметрични данни, така и между тях и различни клинични показатели. Събрана е значителна по обем, макар и понякога нееднозначна информация чрез анализирането, на която се търсят отговори на множество неразрешени въпроси, касаещи етиологията, патогенезата, но също терапевтичните възможности и прогнозата на МС. Така измерването на обеми на мозъчни структури чрез съществуващите методи на компютърна обработка и анализ се утвърждава като перспективен метод, предоставящ необходимите количествени данни. Той вече е широко застъпен в научните изследвания, използва се в клиничните проучвания на потенциални медикаменти, но също така съществува възможността да намери своето място и в ежедневната практика. За да се постигне това обаче е необходимо допълнително усъвършенстване не само на техническите параметри, а и в

---

посока получаване на достатъчно надеждни резултати при минимална необходимост от намеса в автоматизирания процес (3).

## 15. ИЗВОДИ ОТ ЛИТЕРАТУРНИЯ ОБЗОР

От изложената в настоящия труд литературна справка става ясно, че когнитивните нарушения при пациенти с множествена склероза са изключително чест симптом (срещат се при 30-70% от пациентите). Най-често се наблюдава засягане на епизодичната и работна памет, вниманието, скоростта на обработка на информация и екзекутивните функции. Съществуват 74 невропсихологични теста и 23 батерии за оценка на когнитивните нарушения при пациенти с МС.

Brief Repeatable Neuropsychological Battery (Rao Battery) остава най-широко използваната невропсихологична батерия за оценка на когнитивните функции с цел осъществяване на експериментални анализи както в научната, така и в клиничната практика. За широката ѝ употреба допринасят множество предимства, като например: чрез нея се осъществява за интервал от 30-45 мин. задълбочено изследване на когнитивните нарушения на пациенти с МС; батерията е преведена и валидирана на много езици; в резултат от нейната употреба е натрупан доста голям опит; батерията е чувствителна, надеждна, точна и лесно приложима; съществува в две алтернативни версии - А и В, което позволява многократното ѝ прилагане при един и същ пациент, без опасност от заучаване на тестовете.

Рао-батерията включва следните невропсихологични тестове: SRT (Selective Reminding Test) и SRT-D (SRT-delayed recall) - за оценка на вербалната (епизодична) памет; 10/36-PART (Spatial Recall Test) и 10/36 - SPART-D (10/36 – SPART-delayed recall) - за оценка на зрително-пространствената (епизодична) памет; PASAT (Paced Auditory Serial Addition Serial Addition Test) - за оценка на работната памет, вниманието, концентрацията, скоростта на обработка на информация и екзекутивните функции; SDMT (Symbol Digit Modalities Test) - за оценка на работната памет, вниманието, концентрацията и скоростта на обработка на информация; WLG (Word List Generation) = COWAT (Controlled Oral Word Association Test) - за оценка на езика и вербалната плавност на семантични стимули.

Тежестта на когнитивните нарушения при пациенти с множествена склероза корелира в по-голяма степен с мозъчната атрофия, отколкото с лезионния товар, с мястото на локализацията на T<sub>2</sub>-лезиите и с коровите лезии. Редица клинични проучвания установяват, 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, отколкото глобалната мозъчна атрофия. Установено е, че има значима корелация между броя на кортикалните лезии и коровата атрофия, от една страна, и когнитивния дефицит при пациенти с МС, от друга. Други клинични проучвания утвърждават, че централната атрофия (атрофията на дълбокомозъчно разположените структури - thalamus, hippocampus, nucl.caudatus, globus pallidus, amygdala, putamen, nucl.accumbens) има по-висока корелация с когнитивните нарушения в сравнение с глобалната мозъчна атрофия.

През последните 10 години усилията на науката се насочват все по-активно към изследването на регионалната мозъчна атрофия, която дава един друг аспект на атрофията (качествен). Регионалната мозъчна атрофия определя селективната атрофия на определени мозъчни структури. Чрез нея може да се открият кои точно структури са най-засегнати от атрофичния процес и в каква степен, и да се прецени корелацията им с типа на когнитивните нарушения. Това помага за по-задълбоченото разбиране на анатомичния субстрат на когнитивните функции в човешкото тяло.

Техника за анализ на регионалната мозъчна атрофия е методиката воксел-базирана морфометрия (Voxel-Based Morphometry - VBM). Чрез тази морфометрия се изчислява разликата в обема на сивото и на бялото мозъчно вещество чрез използването на структурни образи на МРТ. Въз основа на настоящия литературен обзор се установи, че клиничните проучвания проведени чрез методиката VBM, търсещи корелацията между регионалната мозъчна атрофия и когнитивните нарушения, са малко на брой. За пръв път Morgen и сътрудници публикуват резултати от проучване, в което се търсят закономерностите между когнитивните нарушения и регионалната мозъчна атрофия. В това проучване са включени 19 пациенти с ранна RRMC и 19 здрави контроли. Резултатите доказват, че в групата на пациентите се наблюдава намален обем на сивото мозъчно вещество в *лява темпорална кора* и *лява префронтална област* спрямо обема на сивото вещество в групата на здравите контроли. При сравнение само на групата с пациенти с по-слабо представяне на PASAT със съответните им здрави контроли, загубата на сивото мозъчно вещество се оказва по-силно изразена и локализирана в следните региони, както следва: *gyrus frontalis superior* двустранно, *gyrus frontalis inferior* двустранно, *ляв gyrus frontalis medius*, *лява insula*, *долно париетално делче (lobulus parietalis inferior)* двустранно, *gyrus temporalis medius* двустранно, *gyrus temporalis inferior* двустранно. В това проучване се

---

---

установява и корелация между представянето при провеждане на PASAT и атрофия в следните региони, както следва: *префронтална област двустранно, gyrus precetralis, горно париетално делче (lobulus parietalis superior), както и в левия precuneus и в десен cerebellum.*

През 2009 г. Sastre-Garriga и съавтори не откриват значима корелация между когнитивните нарушения и регионалната мозъчна атрофия. Проведеното от тях клинично проучване включва група от 15 МС пациенти с когнитивни нарушения. През 2012 г. Nocetini и съавтори провеждат проучване с 18 пациенти с МС и 18 здрави доброволци. При сравняване на групата на пациентите с тази на здравите контроли е докладвана атрофия в *gyrus pre- и postcentralis, префронтална област, темпорална и париетална кора, таламус и церебелум двустранно.* В това проучване е установена също корелацията между регионалната атрофия и по-лошото представяне на определени невропсихологични тестове. Представянето при тестване със SDMT корелира с атрофията в *двустранна префронтална област, десен gyrus pre- и postcentralis, десен gyrus frontalis medius, десен gyrus frontalis inferior и дясна темпорална кора,* а представянето при тестване със CVLT-LDCR, съответно с атрофията в *лева префронтална област, десен gyrus pre- и postcentralis, дясна темпорална кора и десен gyrus supramarginalis.*

За първи път комбинация от две методики (VBM и TBSS) се използва през 2013 г. от Sbardella и съавтори. В тяхното проучване се включват 36 пациенти с МС и 25 здрави контроли. Резултатите сочат намален обем на сивото мозъчно вещество в групата на пациентите в сравнение с контролите в следните региони - *церебелум, таламус, окципитална и темпорална кора двустранно, subgenual gyrus, средна цингуларна кора и gyrus frontalis superior.* Установена е и значима корелация между атрофията на сивото мозъчно вещество в *орбито-фронталната кора* и провеждането на PASAT.

Всички проведени до момента клинични изпитвания включват малки групи от пациенти. При нито едно от проведените клинични проучвания не е използвана Рао-батерията за оценка на когнитивните функции, а извършената литературна справка безспорно сочи, че това е най-добрата батерия за задълбочено изследванес научна цел на когнитивните нарушения при пациенти с МС. Извършените проучвания се оказват с извлечени противоречиви данни (проведеното от Sastre-Garriga проучване не открива значима корелация в контраст на останалите проучвания). Гореописаните изводи от реализирания литературен обзор налагат провеждането на проучване с включване на

---

по-голяма група от пациенти, които да бъдат тествани когнитивно с Рао-батерия. По този начин би могло да се установи кои мозъчни региони са най-засегнати от атрофичните процеси и каква е корелацията на атрофията в тези региони с представянето при тестване с невропсихологични тестове и съответно с типа на когнитивните нарушения.

---

## **ГЛАВА II.**

### **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 с поставената цел 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-MPT 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 Expanded Disability Status Scale (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 с един от тестовете, влизащ в батерията – SDMT, и демографски, клинични и MPT параметри (само в групата на пациенти с МС);
6. Създаване на база данни и провеждане на VBM анализ в две стъпки:
  - 6.1 Първа част на VBM анализа - 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.

---

## ГЛАВА III.

### ИЗСЛЕДВАН КОНТИНГЕНТ И МЕТОДИ

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

- II. Неврологична клиника (Secondo Policlinico) 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'instituto di Diagnosi e Cura - Hermitage-Carodimonte, Napoli), Наполи, Италия, в продължение на период от 1 година (от Октомври 2014 г. до Октомври 2015 г.).

#### 1. Изследван контингент

В проучването са включени 141 пациенти с МС, според ревизираните критерии на McDonald (211), 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.

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

Финалната база данни (**таблица 2**) използвана при настоящия анализ включва 141 МС пациенти (9 CIS, 116 RRMS и 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 – Standard deviation = 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 EDSS е в диапазона 0,0-8,0, средна стойност на EDSS-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 2** са посочени основните демографски и клинични характеристики на изследвания контингент.

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

**Таблица 2.** 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-Remitting MS - Пристъпно-ремитентна МС, SP - Secondary-Progressive MS – Вторично-прогресивна МС, EDSS - Expanded Disability Status Scale, n.a. - not applicable, n.s. - not significant

---

## 2. Методи

### 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'istituto di Diagnosi e Cura - Hermitage - Capodimonte, Napoli, Italia)*. Неврологичният статус на пациентите е оценен чрез EDSS. И неврологичното и невропсихологичното изследване са осъществени в един и същи ден, в който е извършена МРТ на главния мозък.

Преди да постъпят в изследователския център подобрите и включени в настоящото проучване пациенти са зачислени към МС центъра на *I Division of Neurology, Department of Medical, Surgical, Neurological, Metabolic and Aging Sciences, Second University of Naples, Naples, Italy (Seconda Università Degli Studi di Napoli)*. Екипът от експерти предварително е запознат с медицинската 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 (218), която включва следните тестове за оценка на най-често засегнатите от заболяването когнитивни домейни:

- 1) **SRT (Selective Reminding Test)** и **SRT-D (SRT-delayed recall)** – за оценка на вербалната (епизодична) памет;
- 2) **10/36 - SPART (Spatial Recall Test)** и **10/36 - SPART-D (10/36 – SPART-Delayed Recall)** - за оценка на зрително-пространствената (епизодична) памет;
- 3) **PASAT (Paced Auditory Serial Addition Serial Addition Test)** - за оценка на работната памет, вниманието, концентрацията, скоростта на обработка на информация и на езекутивните функции;
- 4) **SDMT(Symbol Digit Modalities Test)** - за оценка на работната памет, вниманието, концентрацията и скоростта на обработка на информация;
- 5) **WLG (Word List Generation) = COWAT (Controlled Oral Word Association Test)** - за оценка на езика и вербалната плавност на семантичните стимули (218).

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

---

популация (128). Получените Z-резултати са включени и използвани в по-нататъшния анализ.

Невропсихологичното тестване на пациентите и здравите контроли се извършва в самостоятелна стая, при осигурена тиха 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. МРТ изследване**

МРТ изследването се извършва чрез 3-Тесла (T) GE Medical System (Milwaukee, WI, USA) апарат оборудван с 8-канална бобина, находящ се в Института за диагностика и лечение „Ермитаж-Каподимонте“ в Неапол, Италия (*L'istituto 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) високорезолуционни 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 mm<sup>3</sup>, FOV=256, sagittal).

## **2.3. Конвенционален МРТ анализ - определяне на глобалната мозъчната атрофия чрез SIENAx.**

SIENAx софтуерът, (261) 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 (normalized Brain Volume - nBV);
- 2) Нормализиран обем на бялото мозъчно вещество (normalized white matter volume -nWMV);
- 3) Нормализиран обем на сивото мозъчно вещество (normalized grey matter volume - nGMV);

- 
- 4) Нормализиран обем на периферното сиво мозъчно вещество (normalized peripheral grey matter volume nPGMV).

Тези изчисления включват следните стъпки:

1. **Маркиране на T<sub>2</sub>-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<sub>2</sub>-хиперинтензните лезии на всеки срез от МРТ изследването на пациентите на DP/T<sub>2</sub> 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“ („Lesion filling“)** (45) – FSL включва алгоритъма „Lesion filling“, чрез който се запълват T<sub>1</sub>-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 (Brain extraction- 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-type Segmentation - 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/ $T_2$  MPT 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“ (45), глобалните мозъчни обеми (nBV, nWMV, nGMV и nPGMV) се изчисляват на 3D- $T_1$  секвенции чрез SIENAх софтуер.

#### **2.4. VBM анализ**

VBM анализът е проведен въз основа на SPM 12 софтуер (Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, 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 Monreal Neurological Institute (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).

#### **2.5. Статистически анализ**

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

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

Във втората част на VBM анализа е осъществен корелационен анализ между представянето на невропсихологичните тестове (Z-резултат) и обемът на сивото мозъчно вещество. И двете части на VBM анализа са извършени чрез множествен регресионен анализ, използващ общия интракраниален обем (Total Intracranial Volume -

---

TIV), възраст и пол като променливи без интерес. Само при извършване на корелационния анализ с резултата от WLG като 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 нулевата хипотеза е  $p < 0,05$ .

---

## ГЛАВА IV. РЕЗУЛТАТИ

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

Както беше предвидено, след провеждане на тестването с BRNB невропсихологична батерия, пациентите в сравнение със здравите контроли показват статистически значимо по-лошо представяне.

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

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

При тестване със SDMT, средният резултат (SD) на MC 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 PASAT 3, средният резултат (SD) получен при MC пациентите е -0,92 (1,3), а при тестване на здравите контроли съответно е -0,28 (1,04) (**p < 0,0005**). След провеждането на PASAT 2, средният резултат (SD) получен при MC 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 MC пациентите е -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 MC пациентите е -0,55 (0,95), а при тестване на здравите контроли съответно е -0,13 (0,86) (**p < 0,002**).

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

Резултатите от проведените невропсихологични тестове са обобщени в **Таблица 3**.

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

**Таблица 3.** Резултати от проведеното невропсихологично тестване с BRNB батерия 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 Digit Modalities Test; PASAT - Paced Auditory Serial Addition Test; SRT-D - Selective Reminding Test Delayed Recall; SPART-D - Spatial Recall Rest Delayed Recall; WLG - Word List Generation

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

## 2. Групова разлика (пациенти срещу здрави контроли) в глобалния обем на сивото мозъчно вещество (измерено чрез SIENAx)

Пациентите в сравнение със здравите контроли показват значимо по-нисък ( $p < 0,0001$ ) SIENAx нормализиран глобален мозъчен обем (normalized BrainVolume – nBV), нормализиран обем на бялото мозъчно вещество (normalized white matter volume WMV), нормализиран обем на сивото мозъчно вещество (normalized grey matter volume nGMV) и нормализиран обем на периферното сиво мозъчно вещество (normalized peripheral grey matter volume nPGMV) (таблица 4).

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

**Таблица 4.** Разлики в глобалния мозъчен обем при участниците и в двете 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 - normalized peripheral grey matter volume, SD - standard deviation, МС - множествена склероза, ml - милилитри

---

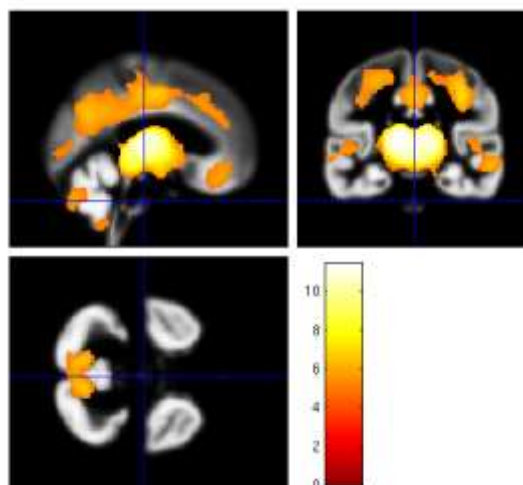
Както беше предвидено, пациентите с МС в сравнение със здравите контроли имат значително по-малки нормализирани мозъчни обеми (глобален мозъчен обем, глобален обем на сивото и на бялото мозъчно вещество).

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

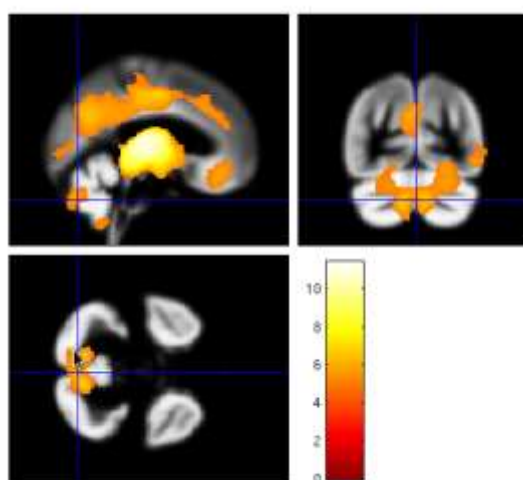
В групата на пациентите, в сравнение с тази на здравите контроли, се наблюдава значителна редукция в обема на сивото мозъчно вещество ( $p < 0,05$ ) в следните зони: *thalamus* двустранно (фигура 2), *cerebellum* двустранно (фигура 3), ляв темпорален полюс, ляв *gyrus temporalis medius*, ляв *gyrus temporalis inferior* (фигура 4 и фигура 5), ляв окципитален полюс, лява латерална окципитална кора (фигура 6), десен *gyrus frontalis medialis* (фигура 7), десен фронтален полюс (фигура 8) и ляв *gyrus angular* (фигура 9).

На фигура 10 е изобразен регионалният патерн на редукция в обема на сивото мозъчно вещество, сравнявайки двете експериментални групи. Визуализират се всички срезове – аксиални, коронарна и сагитални. Регионите, показващи значима загуба на сивото мозъчно вещество са визуализирани в жълто.

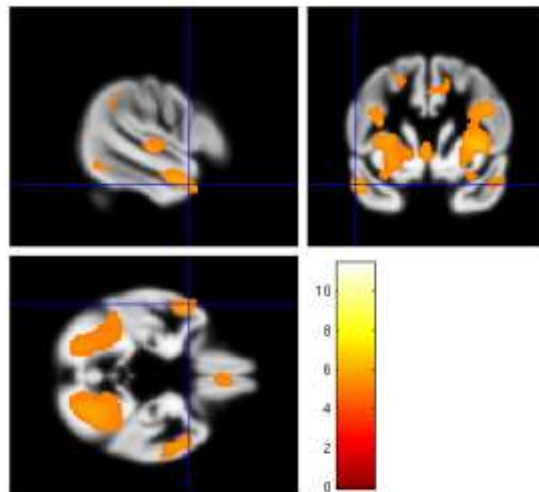
На фигура 11 е изобразен същият този регионален патерн на атрофия на сивото мозъчно вещество. Визуализират се всички аксиални срезове в групата на МС пациентите в сравнение със тази на здравите контроли. Регионите със сигнификантна загуба на сиво мозъчно вещество ( $p < 0,05$ ) са оцветени в жълто.



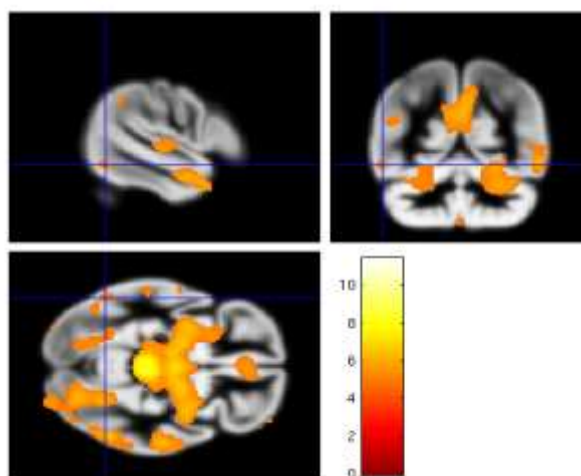
**Фигура 2. Thalamus** двустранно - регионален патерн на атрофия на сивото мозъчно вещество в областта на thalamus двустранно. Регионите със сигнификантна загуба на сиво мозъчно вещество ( $p < 0,05$ ) са тези изобразени в жълто – сагитален, коронарен и аксиален срез.



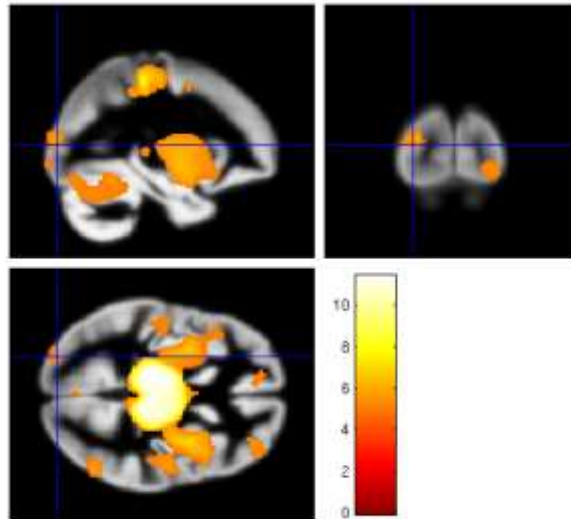
**Фигура 3. Cerebellum** двустранно - регионален патерн на атрофия на сивото мозъчно вещество в областта на cerebellum двустранно. Регионите със сигнификантна загуба на сиво мозъчно вещество ( $p < 0,05$ ) са тези изобразени в жълто – сагитален, коронарен и аксиален срез.



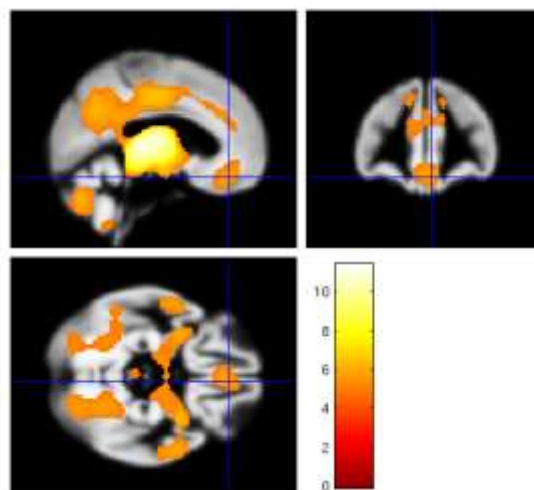
**Фигура 4. Ляв темпорален полюс и ляв gyrus temporalis medius** - регионален патерн на атрофия на сивото мозъчно вещество в областта на ляв темпорален полюс и ляв gyrus temporalis medius. Регионите със сигнификантна загуба на сиво мозъчно вещество ( $p < 0,05$ ) са тези изобразени в жълто – сагитален, коронарен и аксиален срез.



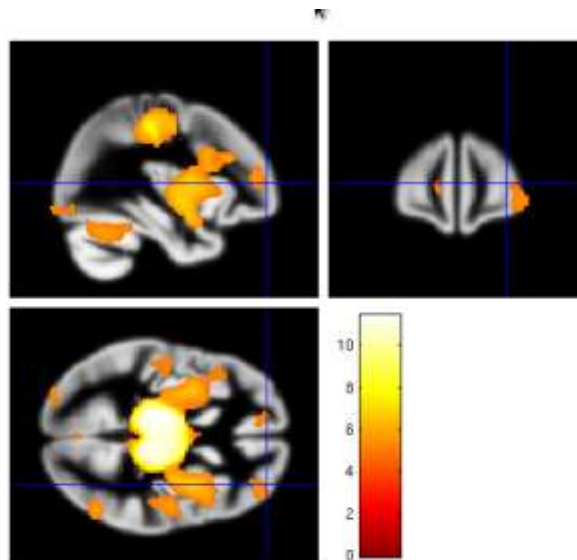
**Фигура 5. Ляв gyrus temporalis inferior** - регионален патерн на атрофия на сивото мозъчно вещество в областта на ляв gyrus temporalis inferior. Регионите със сигнификантна загуба на сиво мозъчно вещество ( $p < 0,05$ ) са тези изобразени в жълто – сагитален, коронарен и аксиален срез.



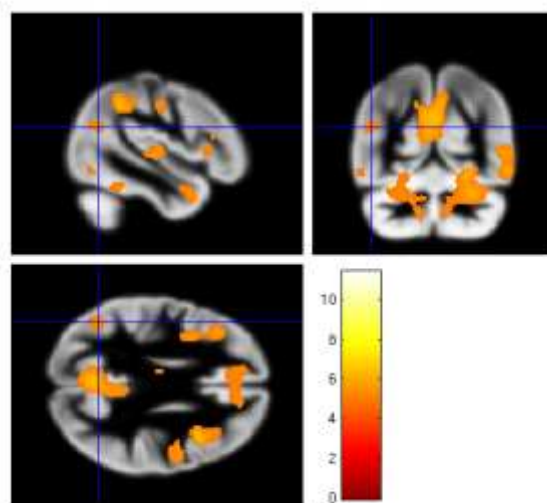
**Фигура 6.** Ляв окципитален полюс и лява латерална окципитална кора - регионален патерн на атрофия на сивото мозъчно вещество в областта на ляв окципитален полюс и лява латерална окципитална кора. Регионите със сигнификантна загуба на сиво мозъчно вещество ( $p < 0.05$ ) са тези изобразени в жълто – сагитален, коронарен и аксиален срез.



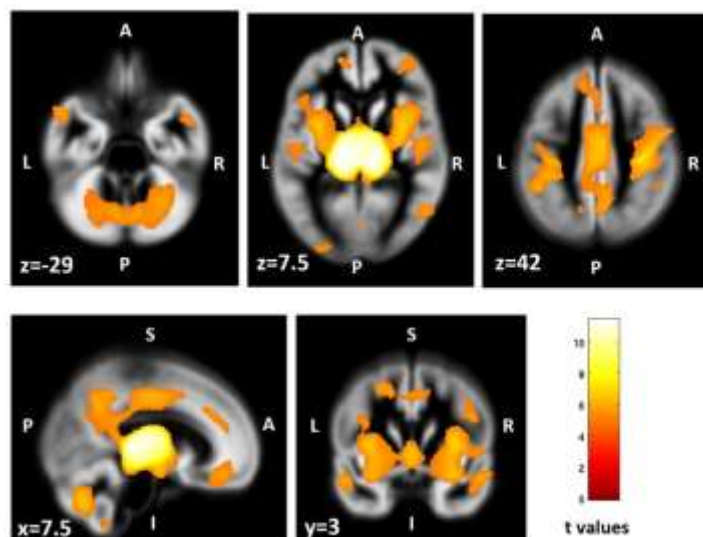
**Фигура 7.** Десен *gyrus frontalis medialis* - регионален патерн на атрофия на сивото мозъчно вещество в областта на десен *gyrus frontalis medialis*. Регионите със сигнификантна загуба на сиво мозъчно вещество ( $p < 0,05$ ) са тези изобразени в жълто – сагитален, коронарен и аксиален срез.



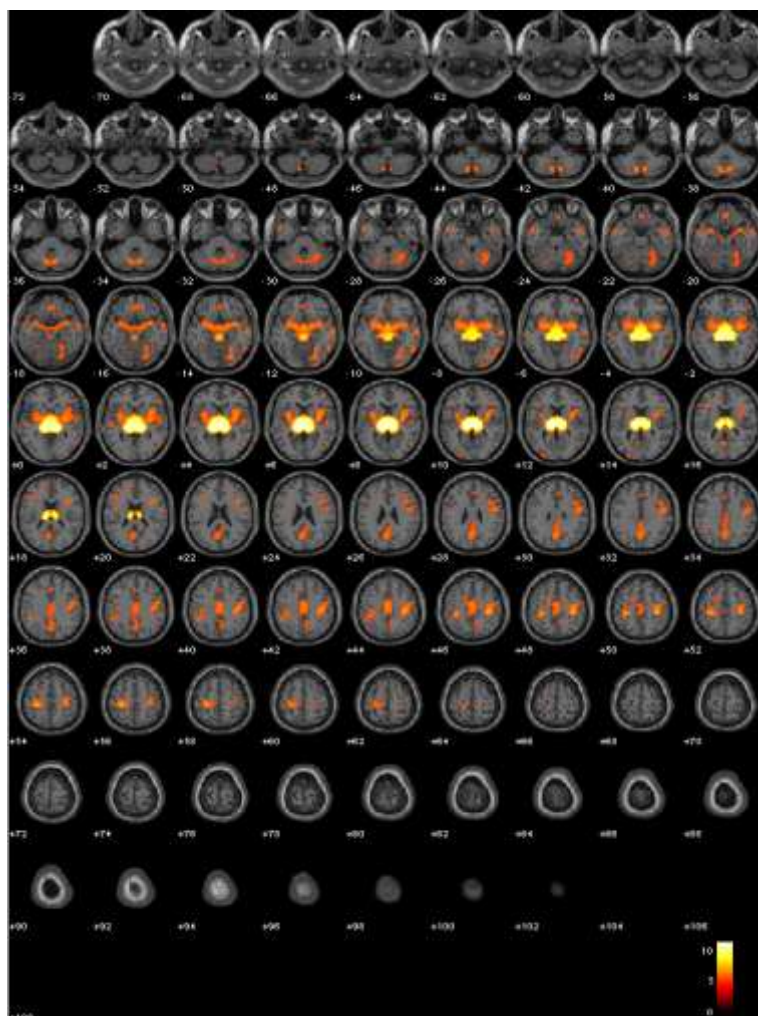
**Фигура 8. Десен фронтален полюс** - регионален патерн на атрофия на сивото мозъчно вещество в областта на десен фронтален полюс. Регионите със сигнификантна загуба на сиво мозъчно вещество ( $p < 0,05$ ) са тези изобразени в жълто – сагитален, коронарен и аксиален срез.



**Фигура 9. Ляв gyrus angularis** - регионален патерн на атрофия на сивото мозъчно вещество в областта на ляв gyrus angularis. Регионите със сигнификантна загуба на сиво мозъчно вещество ( $p < 0,05$ ) са тези изобразени в жълто – сагитален, коронарен и аксиален срез.



**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 тези избразени в жълто/оранжево – аксиални, сагитални и коронарни срезове.**



**Фигура 11. 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 5 са посочени координатите на регионите със значима атрофия на сивото мозъчно вещество при пациентите с МС в сравнение със здрави контроли. Размерът на кластър 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 temporalis medius	-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

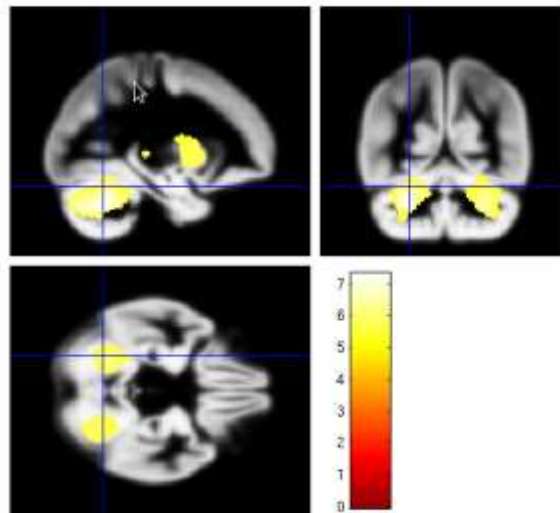
**Таблица 5.** Координати на регионите със значима атрофия на сивото мозъчно вещество при пациентите с МС, в сравнение със здрави контроли.

Легенда:

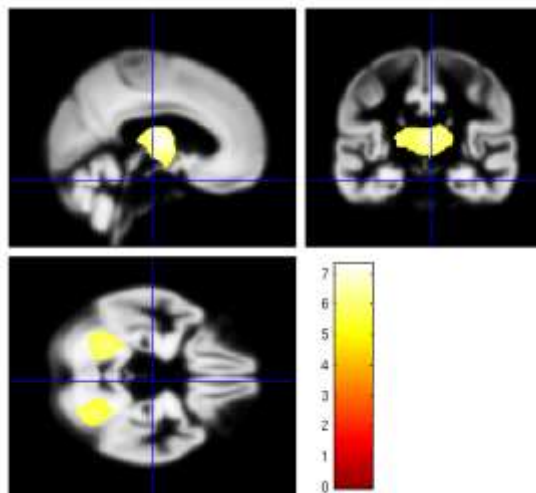
MNI - Montreal Neurological Institute; mid = middle

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

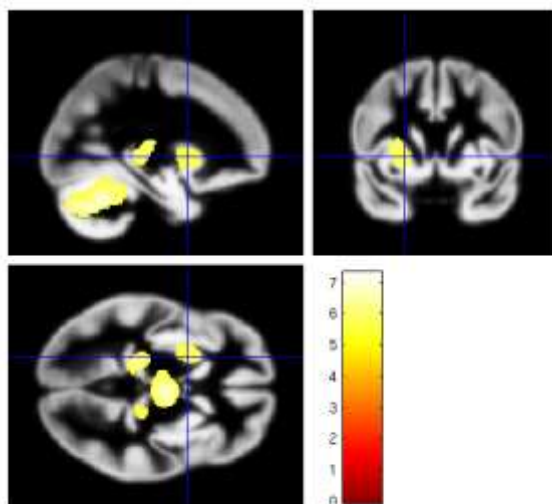
След проведения VBM анализ в групата на пациентите с МС е открит специфичен патерн на силна връзка ( $p < 0,01$ ) между регионалната атрофия на сивото мозъчно вещество и резултата от SDMT. Зоните на регионална мозъчна атрофия, които са наблюдавани са следните: *cerebellum* двустранно (заден дял) (**фигура 12**), *thalamus* двустранно (**фигура 13**), ляв *putamen* (**фигура 14**), дясна латерална окципитална кора и десен окципитален полюс. (**фигура 15**). Регионите на регионална мозъчна атрофия са визуализирани на **фигура 12-15**. На **фигура 16** са изобразени МРТ образи, визуализиращи регионалния патерн на разпределение на атрофия на сивото мозъчно вещество, който корелира с резултата от SDMT 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 17** се визуализира същият този регионален патерн в различни МРТ срезове – коронарни, сагитални и аксиални.



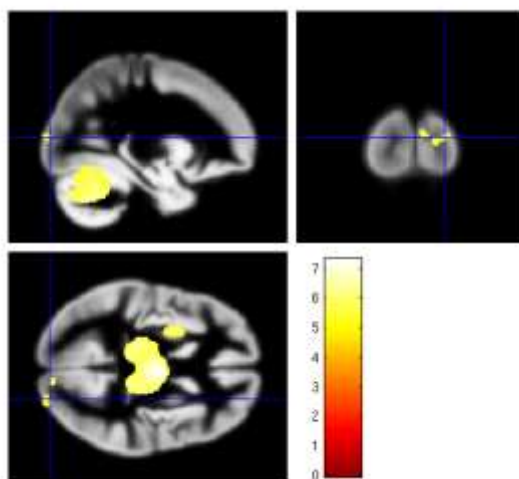
**Фигура 12. Cerebellum** двустранно - регионален патерн на атрофия на сивото мозъчно вещество в областта на cerebellum двустранно. Регионите със сигнификантна загуба на сиво мозъчно вещество ( $p < 0,01$ ) са тези изобразени в жълто – сагитален, коронарен и аксиален срез.



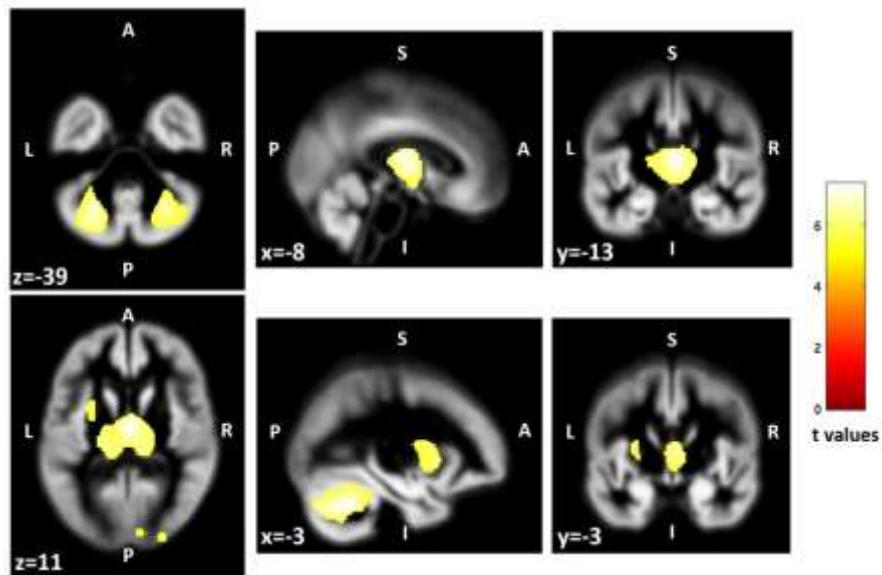
**Фигура 13. Thalamus** двустранно - регионален патерн на атрофия на сивото мозъчно вещество в областта на thalamus двустранно. Регионите със сигнификантна загуба на сиво мозъчно вещество ( $p < 0,01$ ) са тези изобразени в жълто – сагитален, коронарен и аксиален срез.



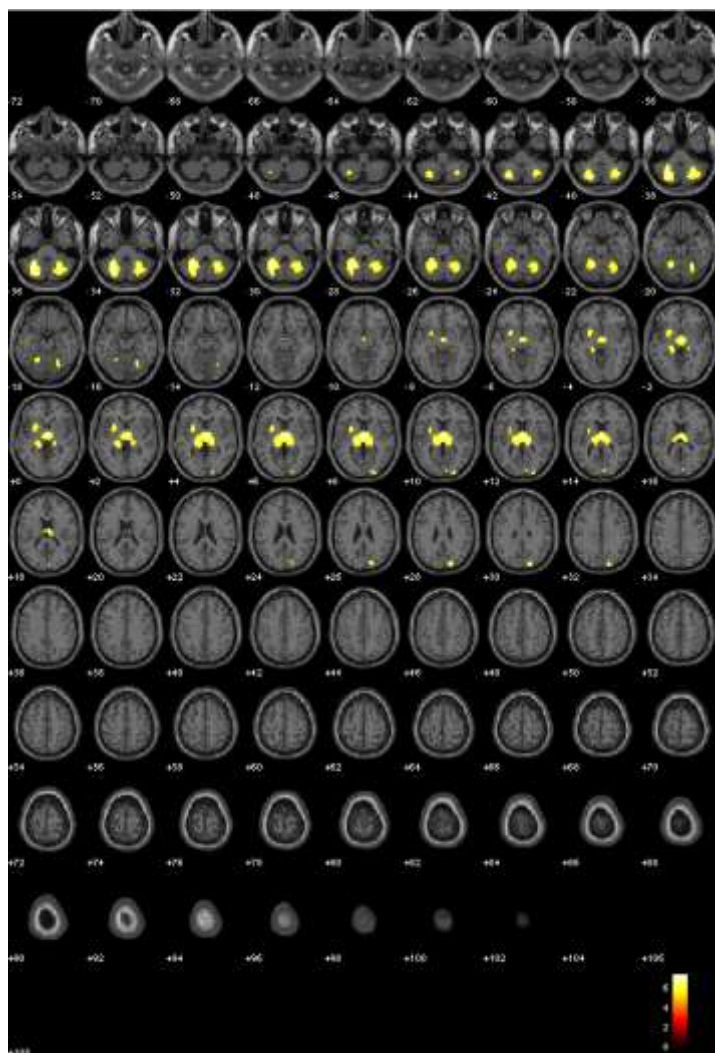
**Фигура 14. Ляв putamen** - регионален патерн на атрофия на сивото мозъчно вещество в областта на ляв putamen. Регионите със сигнификантна загуба на сиво мозъчно вещество ( $p < 0,01$ ) са тези изобразени в жълто – сагитален, коронарен и аксиален срез.



**Фигура 15. Дясна латерална окципитална кора и десен окципитален полюс** - регионален патерн на атрофия на сивото мозъчно вещество в областта на дясна латерална окципитална кора и десен окципитален полюс. Регионите със сигнификантна загуба на сиво мозъчно вещество ( $p < 0,01$ ) са тези изобразени в жълто – сагитален, коронарен и аксиален срез.



**Фигура 16.** Регионален патерн на разпределение на атрофията на сивото мозъчно вещество корелиращ с резултата от SDMT в 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 17.** Регионален патерн на разпределение на атрофията на сивото мозъчно вещество асоцииран с резултата от SDMT в 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 6 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
Дясна окципитална кора	27	-96	10	5,36	117
Десен окципитален полюс	9	-92	12	5,29	104

**Таблица 6.** 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

---

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

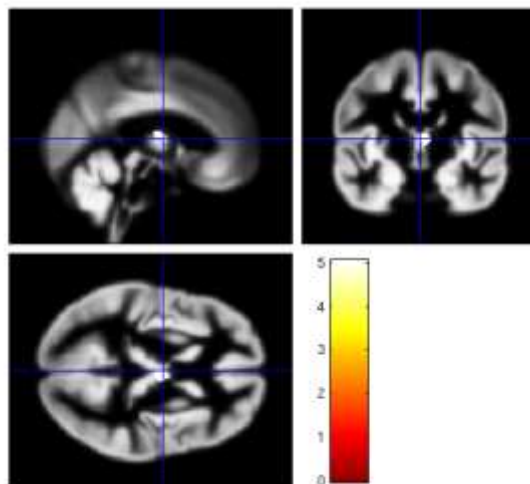
Не са установени значими корелации между Z-скор на SDMT и регионалния обем на сивото мозъчно вещество в групата на здравите контроли. Това потвърждава достоверността на по-горе написаните резултати, разкриващи регионалния патерн на атрофия на сивото мозъчно вещество в групата на пациентите с МС в редица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

**6. VBM анализ - корелации между резултата на STR-LTS, STR-CLTR, STR-D, PASAT2, PASAT3, WLG и регионалния патерн на мозъчна атрофия в 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.

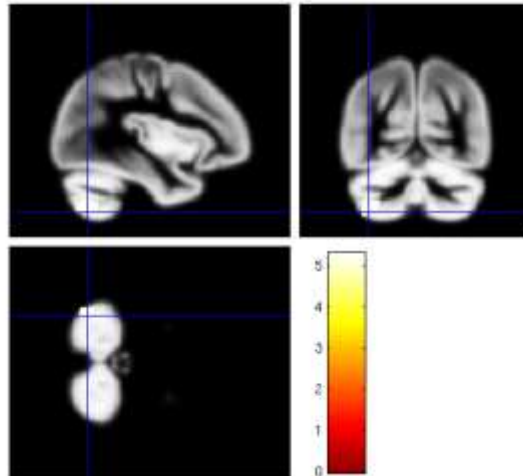
**7. VBM анализ - корелации между резултата на SPART, SPART-D и регионалния патерн на мозъчна атрофия в групата на пациентите с МС**

След провеждането на VBM анализ 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 от SPART, както и резултата от SPART-D. Зоните на регионална мозъчна атрофия, които са наблюдавани за SPART са съответно *десен thalamus* (фигура 18), а за SPART-D са *ляв cerebellum* (фигура 19) и *ляв thalamus*. (фигура 20).

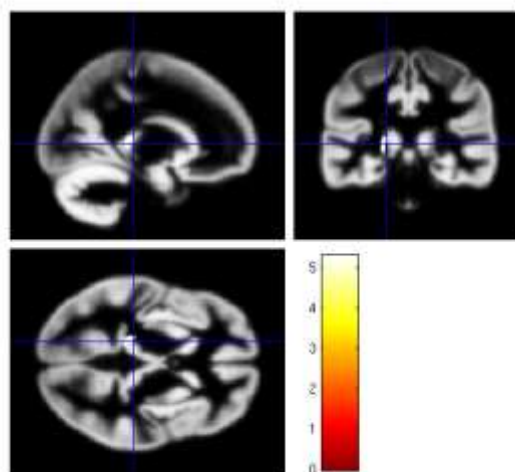


---

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



**Фигура 19.** Ляв *cerebellum* - регионален патерн на атрофия на сивото мозъчно вещество в областта на ляв *cerebellum*, 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 20.** Ляв *thalamus* - регионален патерн на атрофия на сивото мозъчно вещество в областта на ляв *thalamus*, 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.

---

---

**8. Корелации между резултата от SDMT и 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 SDMT и възрастта на пациентите ( $p < 0,0001$ ,  $R = -0,6$ ), EDSS на 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.

**9. Корелации между резултата на SDMT и MPT характеристики (глобален обем на сивото и на бялото мозъчно вещество, измерен чрез SIENAх и T<sub>2</sub>-LL) в групата на пациентите с МС**

Изчислената чрез полуавтоматичния софтуер MIPAV средна стойност/(SD) на T<sub>2</sub>-LL при МС пациентите е 9,6/(11,5) ml.

Установена е значима позитивна корелация между Z-скор на SDMT и 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 правопрпорционално 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<sub>2</sub>-LL при МС пациентите ( $p < 0,0001$ ,  $R = -0,5$ ) (таблица 7). 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 **таблица 7** са описани корелации между резултатите от SDMT и демографските, клиничните и MPT характеристики на пациентите с МС, включени в настоящото проучване.

	<b>Корелация SDMT Пациенти МС</b>
<b>Възраст</b>	p<0,0001* R= -0,6
<b>T<sub>2</sub>-LL</b>	p<0,0001* R= -0,5
<b>EDSS</b>	p<0,0001* R= -0,5
<b>Продължителност на заболяването</b>	p<0,0001* R= -0,5
<b>nBV</b>	p<0,0001* R= 0,6
<b>nWMV</b>	p<0,0001* R= 0,5
<b>nGMV</b>	p<0,0001* R= 0,5
<b>nPGMV</b>	p<0,0001* R= 0,5

**Таблица 7.** Корелации между резултатите от SDMT и демографските, клиничните и МРТ характеристики на пациентите с МС, включени в проучването.

Легенда:

\*Spearman Test

T<sub>2</sub> LL - T<sub>2</sub> 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 - нормализиран обем на бялото мозъчно вещество, nPGMV - normalized peripheral grey matter volume - нормализиран обем на периферното сиво мозъчно вещество, SDMT - Symbol Digit Modalities Test

---

## ГЛАВА V.

### ОБСЪЖДАНЕ

#### **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 тестовите, влизащи в батерията. Настоящите резултати са в подкрепа на тези посочени в световната литература (97,109). 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 (6,235)

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

Резултатите от настоящото изследване определят, че пациентите имат значимо по-нисък SIENAx глобален мозъчен обем (nBV), нормализиран обем на бялото мозъчно вещество (nWMV), нормализиран обем на сивото мозъчно вещество (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 проучвания сочат, че глобалният мозъчен обем на пациентите с МС е по-малък в сравнение с този на здравата популация (34,70,190,191,233,283). 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 (95,203,232). Значително по-малките мозъчни обеми (nBV, nWMV, nGMV и nPGMV) 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 с надеждното измерване на мозъчния обем, в резултат на някои клинични проучвания проведени през последните години, (234) 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 (No Evidence of Disease Activity). (234) 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.

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

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

Въз основа на тези резултати се потвърждават анализите извършени от редица предходни проучвания (55,185,224,230,253).

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

---

По всяка вероятност сред всички мозъчни структури таламусът е тази, която е подлагана на най-подробни изследвания (81,125,279). 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 чувствителна на патологични промени в други части на мозъка (81).

Редица са проучванията, които потвърждават регионалната атрофия на таламуса при пациенти с МС (92,98,171,183,192). Установена е неговата атрофия при МС пациенти с различен фенотип на заболяването (37,38,68,138,184,217,227,254,289). Още при CIS пациенти има налична атрофия на таламуса (38,138,218,228). Според проучването на Azevedo et al., (39) атрофията на таламуса присъства дори в групата на пациенти с RIS и 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 Росса et al. (228), 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 (38,93). Атрофия на таламуса се фиксира и при МС с начало в детска възраст, както и при пациенти с PPMS (184,254,274). Редица проучвания установяват налична силна корелация между атрофията на таламуса и инвалидизацията на пациентите, между умората и когнитивните нарушения. (58,228,270).

Мета-анализ (167) на проведените VBM проучвания, публикуван през 2013 година, обобщава, че патерна на регионална мозъчна атрофия при пациенти с МС е локализиран в следните региони: *двустранно thalamus*, *базални ганглии*, *gyrus precentralis*, *subgenual gyrus*, *gyrus postcentral* и *gyrus cinguli*. 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 възниква в по-голяма степен като регионален, отколкото като един глобален процес (167).

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 (93,125,289). В наскоро публикувана статия от Дерре и съавтори (98) 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 (131), атрофията на малкия мозък и хипокампа е значимо по-силно изразена при пациенти със SPMS в сравнение с тази при RRMS. В него се провежда VBM анализ върху 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 ( $T_2$  LL), от друга. Проучване извършено от Mesaros (185) 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 бенигна форма на МС и такива със SPMS. В проучването са включени 60 пациенти с бенигна форма на МС, 35 със SPMS и 27 здрави контроли. При пациентите с PPMS също е констатирана атрофия на церебелума. Целта на проучването на Eshaghi (106) и съавтори се оказва очертаването на еволюцията при атрофия на сивото мозъчно вещество във времето и пространството при пациенти с PPMS. Сравняването чрез VBM анализ 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 (245) 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 между пациентите 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*, *gyrus frontalis superior*, *двустрана окципитална* и *темпорална кора*.

При друго проучване проведено от Weier K (283) също се констатира, че в сравнение със здравите контроли, пациентите с МС имат значимо намален

---

нормализиран глобален мозъчен обем, нормализиран обем на сивото мозъчно вещество и глобален церебеларен обем. В това проучване се използва полуавтоматичния ECSET софтуер за оценка на церебеларния обем чрез високо резонансни 3D T<sub>1</sub>-MPT изображения при пациенти с МС и здрави контроли. От изложеното до тук става ясно, че констатираната в настоящото изследване церебеларна атрофия в групата на МС пациентите съвпада с данните посочени в световната литература (283).

Резултатите от 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 локализиращи в темпорален, окципитален и фронтален мозъчен дял: *ляв темпорален полюс, ляв gyrus temporalis medius, ляв gyrus temporalis inferior, ляв окципитален полюс, лява латерална окципитална кора, десен gyrus frontalis medialis, десен фронтален полюс и ляв gyrus angularis*. Това съответства на резултатите от повечето проведени научни проучвания. Morgen и сътрудници (193) констатира, 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 Nocetini и съавтори (198) сочи, че при сравняване на групата на пациентите с тази на здравите контроли се установява атрофия в следните корови региони: *gyrus pre- и postcentralis, префронтална, темпорална и париетална кора*. От своя страна, Sbardella и съавтори (245) докладват намален обем на сивото мозъчно вещество в групата на пациентите спрямо този при контролите в следните корови региони: *окципитална и темпорална кора двустранно, subgenual gyrus, средна цингуларна кора и gyrus frontalis superior*. Battaglini M. (44) 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 VBM анализа (SPM-VBM базиран на Statistical 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 предилекция в таламуса. Различните проучвания имат разногласия относно анатомичното разпределение на патерна на мозъчна атрофия, като резултатите докладвани за неговата локализация са разнопосочни (37,44,74,253).

Тези различия биха могли по предположение да се дължат на различия в използваната методология. В статия публикувана от Popesco и сътрудници (212) 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 (212).

#### **4. VBM анализ - корелации между резултата на SDMT и регионалния патерн на мозъчна атрофия в групата на пациентите с МС**

Сърцевината на VBM анализа 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, *лев putamen*, *дясна латерална окципитална кора* и *десен окципитален полюс*.

Резултатите получени в настоящото изследване са в противоречие с тези от предходни проучвания. От извършената литературна справка се установи, че са налице само две публикувани проучвания до сега [Sastre Garriga (244) и Nocetini (198)], които търсят корелация между регионалната атрофия на сивото мозъчно вещество и представянето на МС пациентите при тестване със SDMT. Sastre Garriga и съавтори (244) 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) и Digit Span (DS). Резултатът след провеждането на VBM анализа 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 (198) 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 RRMS и 5 със SPMS) и 18

---

зdravi 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).

Вероятно влияние в посочените по-горе две проучвания оказало по-малкият размер на изследвания контингент (198,244), различният подбор на пациенти (с различни форми на заболяването) (198,244), преобладаване в извадката на когнитивно увредени пациенти (244) и някои методологични аспекти (198,244), (липсата на *lesion filling*, който би могъл да повлияе върху по-нататъшните стъпки от провеждането на VBM анализа) (41), с което могат да се аргументират различията в заключителните данни извлечени при настоящото изследване.

Чрез SDMT се оценяват вниманието, скоростта на обработка на информация, работната памет и концентрацията.

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 технологии особено 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: езекутивните функции, вниманието, работната памет, зрително-пространствената памет, езика и ученето.

Установено е, че висшите когнитивни церебеларни функции произтичат от добре описани невронни кръгове - церебело-кортико-церебеларни (186,247). Кортикалните зони, участващи в тези невронни кръгове, включват премоторната и префронталната зона, и париеалната кора, които освен в моторния контрол е утвърдено също, че участват и в когнитивното поведение (266,277).

Що се отнася до церебелума, регионите обвързани с когницията са локализиращи в задния му дял (т.нар. когнитивен церебелум) (159). Задният дял на церебелума – *lobus posterior cerebelli* - се простира назад от първичната фисура (*primary fissure*) и се нарича още *Neocerebellum* или *Pontocerebellum*. 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 (11).

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 представяне 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, езекутивните функции, работната памет и др.) (264,265). 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 до различни когнитивни и/или емоционални нарушения.

В специализираната литература е въведен терминът церебеларен когнитивно-афективен синдром (*cerebellar cognitive affective syndrome* – CCAS). Този синдром се характеризира с увреждане на езекутивните 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 „Schmahmann syndrome” (248,249,250). 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 (169).

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 (243). В доказателство на това са публикувани статиите на Cesara et al (75), Damasceno et al. (92), Romascano et al. (228), Weier et al. (284) въпреки противоречията между тях. Обзорна статия публикувана през 2015 г. от Sarica (243) 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 (284), 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., 2009 и Cerasa et al., 2013 (75) докладват провивоположни резултати. Според последните, когнитивното увреждане при МС пациентите не 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 (266). Тези проучвания също са в подкрепа с резултатите получени от настоящото проучване, тъй като в това изследване е установена атрофия и в някои кортикални региони – *ляв окципитален полюс* и *лява латерална окципитална кора*. Според Damasceno et al. (91) церебеларните лезии са по-силен предиктор за когнитивен дефицит в сравнение с церебеларния обем, като в най-силна степен са засегнати ексекютивните функции (измерено чрез PASAT и SDMT). Romascano et al. (228), в резултат на използван различен подход за невроизобразяване на церебелума, потвърждават резултата на Damasceno (91), 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 (243). 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 (266). Нашите резултати потвърждават определящата 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 *thalamus* *двустранно*.

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 ретикуларните 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) (11).

Асоциативните ядра на таламуса, отговорни на когнитивните функции или т.нар. асоциативен таламус, включват *nucl.ventralis posterior* и 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. mammillothalamicus и 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 (11).

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 ) (47,77, 192). 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 (97). 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 (48,137,142). 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 (48). Броят на проучванията, доказващи силната корелация на атрофията на таламуса с когнитивните увреждания при МС е много голям (43,48,49,58,142,251). Според проучване проведено от Houtchens и съавтори (142), 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 Schmahmann и съавтори (246), таламусите са значително по-малки при МС пациенти с нарушена скорост на обработка на информация, вербална флуидност, вербална и зрително-пространствена (епизодична) памет, и нарушени ексекутивни функции. Schoonheim (251) 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 когнитивна функция при МС. В това проучване се изказва и становище за една зависеща от пола разлика в атрофията (251).

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 проучване третата структура, чиято атрофия показва значима корелация с представянето на SDMT е *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 (11). Всяка една от невронните структури на базалните ганглии - дорзален стриатум (*putamen* и *nucleus caudatus*), вентрален стриатум (*nucleus accumbens* и *tuberculum olfactorium*), *pallidum*, *nucleus subthalamicus* и *substantia nigra* - функционално се разделя на моторна, околomotorна, 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, околomotorна 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. Анатоомофункционалната 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 околomotorния контрол. Околomotorният възвратен кръг започва от фронталните зрителни полета (поле 8 по Brodmann), преминава през стриатума и се връща обратно към фронталните зрителни полета (11). Той има отношение към околomotorния 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 изследователите 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 (22).

Путаменът е структура, участваща във волевия фиксационен контрол и сакадите, и е свързан със задачите за планиране с компоненти на зрително търсене (43). 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 негативно на 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 (158). Според Kramer (158), атрофията на путамена възниква непосредствено след манифестиране на първите симптоми на заболяването или години преди започването на първите симптоми – в преддиагностичната фаза.

Според проучването на Batista et al. (43), атрофията на таламуса и путамена е силно асоциирани със забавянето на скоростта на обработка на информация (оценена чрез SDMT и PASAT). 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 путамена във 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 – Jodie R. et al. (147), Forn C. et al. (118), Genova HM. et al. (124), в които се провежда функционална МРТ са установени промени в активацията на окципиталната кора свързани с представянето при тестването на пациентите със SDMT. Демонстрираната, в по-горе изброените проучвания (118,124,147) 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 *gyrus lingualis*, които се разделят от *fissure calcarina*. В непосредствена близост до тях са локализирани вторичните зрителни полета. Тяхната увреда се проявява често с поражения на зрителните функции (11).

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 квадрантонопсия (приедностранна увреда на *gyrus lingualis*), контралатерална хомонимна хемиянопсия (при едностранна увреда и на *cuneus*, и на *gyrus lingualis*), контралатерална загуба на централното зрение и интактно периферно зрение (при изолирано увреждане само на окципиталния полюс в едната хемисфера), хемиянопсично 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 рефлукторно следене с поглед на движещ се обект, както и акомодационно-конвергентни рефлексии. Увредата на вторичните зрителни полета може

---

да наруши следящите погледни движения в контралатералното зрително поле (11). Както става ясно, увредата на окципиталния кортекс (или атрофията му) може да доведе до увреда на зрителните функции, което да се отрази и върху представянето при тестване със SDMT (интактните зрителни функции са необходими за правилното справяне с невропсихологичния тест). В резултат на това, влиянието на атрофията на окципиталния кортекс върху представянето на SDMT е индиректно (аналогично на путамена) чрез контрол на зрителните функции.

*Thalamus* и *cerebellum* освен региони, които са с атрофия, при сравняване на двете групи в първата част на VBM анализа, 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*.

## **5. VBM анализ - корелации между резултата на SDMT и 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 при контролната група.

---

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

Не е установена значима корелация между резултатите от изброените по-горе тестове и регионалната мозъчна атрофия. В резултат от извършената 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-D е оценена вербалната (епизодична) памет, а чрез WLG - вербалната плавност на семантичните стимули и езика. И както става ясно, резултатите от настоящото изследване определят, 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.

PASAT е единственият тест, за който при направената литературна справка са открити проучвания, докладващи корелацията между регионалната мозъчна атрофия и резултата при тестване. Първото подобно проучване е проведеното от Morgen (193) и съавтори. Резултатите от него сочат, че при тестване с PASAT, представянето на пациентите с МС корелира значимо с редуцията на обема на сивото мозъчно вещество в следните региони: *двустранна префронтална област, gyrus precentralis, горната част на париеталната кора, ляв precuneus* и *десен cerebellum*. 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 заболяването EDSS<4,0. В корелационния анализ е използвана най-трудната версия на PASAT с интервал между отделните стимули – 1,2 секунди (193).

Второто проучване, откриващо корелация между резултата на PASAT и обема на сивото мозъчно вещество е на Sbardella (245) и съавтори. Те констатирали значима позитивна корелация между обема на сивото вещество 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 атрофия в групата на МС пациентите. Такава корелация не се открива и при двата

---

варианта на теста – PASAT 2 (с интервал между стимулите 2 секунди) и PASAT 3 (с интервал между отделните стимули от 3 секунди).

По всяка вероятност факторите, които са оказали влияние върху резултатите получени от горепосочените две проучвания (193,245) са малкият брой на изследваните пациенти/зdravi контроли, различният подбор на пациенти (с различни форми на заболяването) (193,245), както и провеждането на PASAT в най-трудната му версия (193) (с интервал между отделните стимули - 1.2 секунди), в резултат на което могат да се аргументират и различията с получените от настоящото изследване данни.

PASAT е тест, който оценява вниманието, скоростта на обработка на информация, работната памет, концентрацията и езекутивните 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 между SDMT и PASAT биха могли да бъдат обосновани въз основа на следните факти:

1.) SDMT се прилага по-лесно от PASAT (както вече е добре извесно, най-трудно възприемащият се тест от пациентите с 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.) SDMT е по-чувствителен тест от PASAT (173);

4.) Корелацията на SDMT с конвенционални MPT параметри (лезионен товар, мозъчна атрофия и др.) е по-силна в сравнение с тези на PASAT (221).

## **7. VBM анализ - корелации между резултата на SPART, SPART-D и регионалния патерн на мозъчна атрофия в 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 от SPART, както и между резултата от SPART-D. Зоните на регионална мозъчна атрофия, които са наблюдавани за SPART са *decen thalamus*, а тези за SPART-D съответно са *ляв cerebellum* и *ляв thalamus*. Асоциацията на представянето на SPART с регионалната редукция в обема на сивото мозъчно вещество е по-слаба, отколкото с представянето на SDMT .

---

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 може да бъде установена статистически значимата корелация между увреждането на зрително-пространствената памет и атрофията на церебелума и на таламуса.

Таламичното засягане допринася за увреждането на множествени когнитивни домейни (137,142). Многобройни са проучванията, които изтъкват връзката между атрофията на таламуса и засягането на зрително-пространствената памет. При проведеното от Houtchens и съавтори (142) 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 Schmahmann и съавтори (245), таламусите са значително по-малки при МС пациенти с нарушена зрително-пространствена (епизодична) памет, скорост на обработка на информация, 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 (271).

Литературните данни, що се касае до корелацията 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 влияние 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 невропсихолог, както и факта, че приложението имне е краткотрайно. Това ограничава тяхното приложение в рутинната клинична практика.

По тази причина SDMT, който оценява едни от най-често засегнатите когнитивни области при МС (257), може да бъде прилаган като скринингов тест за рутинно приложение при тестване на когницията на пациенти с МС (173). SDMT може да разграничи МС пациентите на когнитивно увредени и такива без увреждания (173, 202), като редом с това може да разграничи пациентите от здравите контроли (50). SDMT е сред най-надеждните предиктори на статуса на професионална заетост (257). 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 (194). Освен това, SDMT е бърз и лесен за изпълнение тест (за извършването му са необходими само 5 минути) (101).

Друг тест, подходящ като скринингов при изследване на когницията на пациенти с МС, е PASAT (115) който по същество оценява същите когнитивни области 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-чувствителен маркер относно увредената когниция при пациенти с МС (173). Освен това, корелацията на SDMT с конвенционални MPT параметри (лезионен товар, мозъчна атрофия и др.) е по-силна в сравнение с тези на PASAT (221).

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 MPT характеристики (мозъчен обем измерен чрез SIENAx и T<sub>2</sub>-LL).

#### **8. Корелации между резултата от SDMT и демографски (възраст), клинични (EDSS и продължителност на заболяването) и MPT характеристики (мозъчен обем измерен чрез SIENAx и T<sub>2</sub>-LL) в групата на пациентите с МС**

По време на настоящото проучване беше констатирана значима негативна корелация между z-скор на SDMT и възрастта на пациентите, EDSS на 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 чрез EDSS и 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 (219). 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 (204).

Резултатите от проучване проведено от Beatty (46) и сътрудници са в дисонанс с установените при настоящото изследване. В процеса на работа Beatty и сътрудници (46) 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 (219), 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. Според резултатите от проучването на Тренева и съавтори (21) има сигнификантна връзка между броя на точките от SDMT и възраст на пациентите, продължителност на заболяването и брой на пристъпите. В проучването обаче се докладва липса на корелация между преставянето при тестване със SDMT и инвалидизацията измерена чрез EDSS в дисонанс с нашите резултати. Според изследването на Генов (2) когнитивните дисфункции са по-изразени при пациенти с по-голяма давност на заболяването, както и при тези с първично- и вторично-прогресивна форма на заболяването. Sepulcre et al. (255) 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 (90), в чието проучване се установява високо сигнификантна

---

негативна корелация между EDSS и резултатите на всеки един от тестовете 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 продължителност на заболяването и по-напреднала възраст). И в този случай най-силна корелация се установява за SDMT. Резултатите публикувани от Sepulcre (255) и Dackovic (90) са в подкрепа с изложените в настоящия труд.

В рамките на настоящото проучване беше отчетена и значима позитивна корелация между z-скор на SDMT и глобалните мозъчни обеми измерени чрез SIENAx - nBV, nWM, nGMV и nPGMV. По отношение на връзката между SDMT и промените в бялото мозъчно вещество (товара на заболяване) беше установена значима негативна корелация между z-скор на SDMT и T<sub>2</sub>-LL на 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<sub>2</sub>LL при пациентите с МС, корелират силно с представянето на SDMT (60,79,140,142,290).

---

## ГЛАВА VI. ИЗВОДИ

1. При МС когнитивните увреждания корелират в силна степен с регионалната атрофия на *cerebellum*, *thalamus*, *putamen* и *окупитална 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 до директно увреждане на тези когнитивни домейни, а на други (*putamen* и *окупитална 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. В сравнение със здравите контроли, при МС пациентите има значима регионална атрофия в *thalamus*, *cerebellum* и коровите зони локализиращи в *темпоралния*, *фронталния* и *окупиталния 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.

---

## ГЛАВА VII. 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. Настоящото проучване е първото, което използвайки воксел-базиран морфометрия, открива значима корелация между когнитивното представяне и церебеларния обем при МС.
3. Настоящото проучване доказва, че церебеларната атрофия е свързана с когнитивното увреждане при МС - и по-специално - с дефицита на внимание, с намалената скорост 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.

---

## ПУБЛИКАЦИИ И УЧАСТИЯ В НАУЧНИ ПРОЯВИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ 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. 2017, DOI 10.1007/s11682-016-9667-6
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.
4. **Стаменова, С.**, Миланов, И. Закономерности между МРТ параметри и когнитивни нарушения при множествена склероза – обзорна статия. Българска Неврология. Приета за печат в бр.1/2017 год.
5. **Стаменова, С.**, Миланов, И. Невропсихологично изследване на когнитивните функции при пациенти с множествена склероза. Българска Неврология. Приета за печат в бр.1/2017 год.

### 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. 2<sup>nd</sup> 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**

### **ОФИЦИАНО ДЕКЛАРИРАНЕ/ACKNOWLEDGEMENTS:**

Проучването беше осъществено чрез стипендията по програмата Еразъм Плюс, с чиято помощ/грант се осъществи 12-месечния престой на главния изследовател (от Октомври 2014 г. до Октомври 2015 г.) в II. Неврологична клиника (Secondo Policlinico) на Seconda Universita Degli Studi di Napoli (SUN) и MPT лаборатория и изследователски център (L'instituto di Diagnosi e Cura - Hermitage-Capodimonte, Napoli), Неапол, Италия.

---

## **Библиография**

1. Генев, К. МРТ корелира с когнитивните дисфункции при пациенти с МС. MedInfo, 2015, 12 стр.
2. Генев, К. Фактори, влияещи на когнитивното влошаване при болни с МС (клинико-психологично проучване). Автореферат на дисертационен труд, София, 2015, 115-117.
3. Димитров, И. Измерване на обеми на мозъчни структури при множествена склероза. Двигателни нарушения, България, 2015, 12, 42-50.
4. Димитров, И., Капрелян, А., Иванов, Б., Грудкова, М., Арабаджиева, Д., Дренска, К., Енчев, Я. Изследване на паметта при пациенти с пристъпно-ремитентна множествена склероза чрез тест за запомняне на списък от думи. Клинична Медицина, 2015, 10, 16-21.
5. Кунчев, Т., Мехрабиан, Ш., Райчева, М., Трайков, Л. Мозъчна атрофия при множествена склероза и връзката ѝ с когнитивните нарушения. Българска Дементология, 2017, 1. (приета за печат)
6. Кунчев, Т., Райчева, М., Мехрабиан, Ш., Крушков, Х., Трайков, Л. Когнитивни нарушения при пациенти с множествена склероза. Неврология и Психиатрия Medicart, 2016, 6, 42-44.
7. Кунчев, Т., Райчева, М., Петрова, М., Трайков, Л. Когнитивни нарушения при множествена склероза и връзката им с някои биологични маркери. Медицински преглед, 2016, 1, 5-9.
8. Миланов, И., Георгиев, Д., Чипилски, Л. Български алгоритъм за диагностика и лечение на множествената склероза. Пампорово, 2000, 36 стр.
9. Миланов, И., Докова, Й. Лечение при когнитивни нарушения, депресия, умора и тазоворезервоарна дисфункции при пациенти с множествена склероза. J. Clin. Med, 2009, 2, 16-21.
10. Миланов, И. Множествена склероза и демиелинизиращи заболявания. Медицина и Физкултура, София, 2010, 48-49.
11. Миланов, И. Неврология. Медицина и Физкултура, София, 2012, 601 стр.
12. Миланов И., Янчева, С. Неврология. Медицина и физкултура, София, 2007, 418 стр.

- 
13. Николова, Г., Трайков, Л., Янчева, С., Георгиев, Д., Кметска, К., Петрова, Т., Добрева, Д. Лечебен ефект на Rumadin върху когнитивните нарушения при болни с множествена склероза. *Мозъчносъдови заболявания*, 2000, 8, 2, 9-13.
  14. Николова, Г., Трайков, Л., Янчева, С., Георгиев, Д., Кметска, К., Петрова, Т., Добрева, Д. Лечение с 4-Aminopiridine и Galantamine при болни с множествена склероза и когнитивни нарушения. *Мозъчносъдови заболявания*, 2001, 9, 1, 34-38.
  15. Петрова, М., Райчева, М., Желев, Я., Трайков, Л. Леки когнитивни нарушения при пациенти с Паркинсонова Болест. *Българска Неврология*, 2007, 7, 2, 74-76.
  16. Петрова, М., Райчева, М., Трайков, Л. Характеристики на когнитивните нарушения в ранния стадий на болестта на Хънтингтон. *Българска Неврология*, 2008, 8, 3, 112-114.
  17. Райчева, М., Трайков, Л., Мехрабиан, Ш., Петрова, И., Крушков, Х., Сарафов, С., Андреева, А., Ванева, С., Стоилова, Д., Никоевски, Н., Шотеков, П. Промени в работната памет и езекутивния контрол при пациенти с множествена склероза лекувани с препарата Interferon beta 1 b. *Българска Неврология*, 2007, 7, 1, 22-26.
  18. Трайков, Л. *Неврология. Медицина и Физкултура*, София, 2012, 202 стр.
  19. Трайков, Л., Николова, Г., Шаявска, А., Иванова, С., Георгиев, Д., Янчева, С. Нарушение в паметта и езекутивните функции при болни с множествена склероза. *Мозъчносъдови заболявания*, 2002, 10, 2, 24-27.
  20. Трайков, Л., Шотеков, П., Янчева, С. Национален консенсус за ранна диагностика и лечение на болестта на Алцхаймер и съдовата деменция. *Неврология, психиятрия и неврохирургия*, 2002, 1, 2, 9-12.
  21. Тренева, А., Славов, Г., Митева, Л. Проучване на когнитивните функции при пациенти с пристъпно-ремитентна множествена склероза лекувани с интерферон-бета или глатирамер ацетат. *Сборник научни съобщения от конкурсна сесия 2016*, Пловдив, 2016, 99-105.
  22. Янчева, С. *Неврология, Обща Неврология*, 1998, 1, 55 - 56.
  23. Altmann, D.R., Jasperse, B., Barkhof, F. Sample size for brain atrophy outcomes in trials for secondary progressive multiple sclerosis. *Neurology*, 2009, 72, 595-601.
  24. Amato, M.P., Bartolozzi, M.L., Zipoli, V., et al. Neocortical volume decrease in relapsing remitting. MS patients with mild cognitive impairment, *Neurology*, 2004, 63, 89-93.

- 
25. Amato, M.P., Langdon, D., Montalban, X., Benedict, R., DeLuca, J., Krupp, L., Thompson, A., Giancarlo, G. Treatment of cognitive impairment in multiple sclerosis: position paper. *J. Neurol.*, 2013, 260, 1452–1468.
  26. Amato, M.P., Ponziani, G., Siracusa, G., Sorbi, S. Cognitive dysfunction in early-onset multiple sclerosis: a reap-praisal after 10 years. *Arch. Neurol.* 2001, 58, 1602-1606.
  27. Amato, M.P., Portaccio, E. Fertility, pregnancy and childbirth in patients with multiple sclerosis: impact of disease-modifying drugs. *CNS Drugs*, 2015, 29, 207–220.
  28. Amato, M.P., Portaccio, E., Goretti, B. et al. The Rao's Brief Repeatable Battery and Stroop Test: normative values with age, education and gender corrections in an Italian population. *Mult. Scler.*, 2006, 12, 787–793.
  29. Amato, M.P., Portaccio, E., Goretti, B., Zipoli, V., Indice, A., Della, D. et al. Relevance of cognitive deterioration in early relapsing remitting MS: a 3-year follow-up study. *Mult. Scler.*, 2010, 16, 1474-1482.
  30. Anderson, M.W., Kochunov P., Blangero, J., Almasy, L., Zilles, K. et al. Cortical thickness of grey matter volume? The importance of selecting phenotype for imaging genetics studies. *Neuroimage*, 2010, 53, 1135–1146.
  31. Arnett, P.A., Higginson, C.I., Voss, W.D. et al. Depressed mood in multiple sclerosis: relationship to capacity-demanding memory and attentional functioning. *Neuropsychology*, 1999, 13, 434.
  32. Arnett, P.A., Rao, S.M., Bernardin, L., Grafman, J., Yetkin, F.Z., Lobeck, L. Relationship between frontal lobe lesions and Wisconsin Card Sorting Test performance in patients with multiple sclerosis. *Neurology*, 1994, 44, 420-425.
  33. Arnold, D., Li, D., Hohol, M. et al. Evolving role of MRI in optimizing the treatment of multiple sclerosis: Canadian Consensus recommendation. *MSJ- ETC*, 2015, 1, 1-9.
  34. Arnold, D.L., Matthews, P.M. MRI in the diagnosis and management of multiple sclerosis. *Neurology*, 2002, 58, 23-31.
  35. Arnold, D., Traboulsee, A., Coles, A. et al. Durable effect of Alemtuzumab on MRI activity in treatment-naive active relapsing-remitting multiple sclerosis patients: 4- year follow-up of CARE-MS I. *Neurology*, 2015, 84, P7.246.
  36. Ashburner, J., Friston, K.J. Voxel-based morphometry - the methods. *Neuroimage*, 2000, 11, 805-821.
  37. Audoin, B., Davies, G.R., Finisku, L., Chard, D.T., Thompson, A.J., Miller, D.H. Localization of grey matter atrophy in early RRMS: A longitudinal study. *J. Neurol.*, 2006, 253, 1495–1501.
-

- 
38. Audoin, B., Zaaraoui, W., Reuter, F., Rico, A., Malikova, I., Confort-Gouny, S., Cozzone, P.J., Pelletier, J., Ranjeva, J.P. Atrophy mainly affects the limbic system and the deep grey matter at the first stage of multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2010, 81, 690-695.
  39. Azevedo, C.J., Overton, E., Khadka, S., Buckley, J., Liu, S., Sampat, M., Kantarci, O., Lebrun Frenay, C., Siva, A., Okuda, D.T., Pelletier, D. Early CNS neurodegeneration in radiologically isolated syndrome. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.*, 2015, 2, 102.
  40. Banwell, B.L. Pediatric multiple sclerosis. In: *Multiple Sclerosis: A comprehensive text*, Eds.: Raine, C.S., McFarland, H.F., Hohfield, R., Elsevier Limited, Philadelphia, 2008, 43-54.
  41. Barkhof, F., Bruck, W., De Groot, C.J.A., Bergers, E., Hulshof, S., Geurts, J., Polman, C.H., Van der Valk, P. Remyelinated lesions in multiple sclerosis. *Arch. Neurol.*, 2003, 60, 1073-1181.
  42. Barkhof, F., Pouwels, P.J. MR spectroscopic evidence for thalamic and hippocampal, but not cortical, damage in multiple sclerosis. *Magn. Reson. Med.*, 2006, 55, 478-483.
  43. Batista, S., Zivadinov, R., Hoogs, M., Bergsland, N. et al. Basal ganglia, thalamus and neocortical atrophy predicting slowed cognitive processing in multiple sclerosis. *J. Neurol.*, 2012, 259, 139–146.
  44. Battaglini, M., Giorgio, A., Stromillo, M.L., Bartolozzi, M.L., Guidi, L., Federico, A. et al. Voxel-wise assessment of progression of regional brain atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *J. Neurol. Sci.*, 2009, 282, 55-60.
  45. Battaglini, M., Jenkinson, M., De Stefano, N. Evaluating and reducing the impact of white matter lesions on brain volume measurements. *Human brain mapping*, 2012, 33, 2062-2071.
  46. Beatty, W.W., Goodkin, D.E., Hertsgaard, D., Monson, N. Clinical and demographic predictors of cognitive performance in multiple sclerosis. Do diagnostic type, disease duration, and disability matter? *Arch. Neurol.*, 1990, 47, 305-308.
  47. Benarroch, E.E. The midline and intralaminar thalamic nuclei: anatomic and functional specificity and implications in neurologic disease. *Neurology*, 2008, 71, 944–949.
  48. Benedict, R.H., Bruce, J.M., Dwyer, M.G. et al. Neocortical atrophy, third ventricular width and cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Arch. Neurol.*, 2006, 63, 1301-1306.

- 
49. Benedict, R.H., Carone, D.A., Bakshi, R. Correlating brain atrophy with cognitive dysfunction, mood disturbances, and personality disorder in multiple sclerosis. *J. Neuroimaging.*, 2004, 14, Suppl. 3, 36-45.
  50. Benedict, R.H., Duquin, J.A., Jurgensen, S., et al. Repeated assessment of neuropsychological deficits in multiple sclerosis using the Symbol Digit Modalities Test and the MS Neuropsychological Screening Questionnaire. *Mult. Scler.*, 2008, 14, 940-946.
  51. Benedict, R.H., Fischer, J.S., Archibald, C. J., Arnett, P.A., Beatty, W.W., Bobholz, J., Chelune, G.J., Fisk, J.D., Langdon, D.W., Caruso, L., Foley, F., La Rocca, N.G., Vowels, L., Weinstein, A., DeLuca, J., Rao, S.M., Munschauer, F. Minimal neuropsychological assessment of MS patients: a consensus approach. *Clin. Neuropsychol.*, 2002, 16, 381-397.
  52. Benedict, R.H., Morrow, S.A., Weinstock Guttman, B. Cognitive reserve moderates decline in information processing speed in multiple sclerosis patients. *J. Int. Neuropsychol. Soc.*, 2010, 16, 829-835.
  53. Benedict, R.H., Weinstock-Guttman, B., Fishman, I., Sharma, J., Tjoa, C.W., Bakshi, R. Prediction of neuropsychological impairment in multiple sclerosis: comparison of conventional magnetic resonance imaging measures of atrophy and lesion burden. *Arch. Neurol.*, 2004, 61, 226-230.
  54. Benedict, R.H., Zivadinov, R. Risk factors for and management of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Nat. Rev. Neurol.*, 2011, 7, 332-342.
  55. Bermel, R.A., Bakshi, R. The measurement and clinical relevance of brain atrophy in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.*, 2006, 5, 158-170.
  56. Bermel, R.A., You, X., Foulds, P. et al. Predictors of long-term outcome in multiple sclerosis patients treated with interferon b. *Ann. Neurol.*, 2013, 73, 95–103.
  57. Billiau, A., Kieseier, B.C., Hartung, H.P. Biologic role of interferon beta in multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, 2004, 62, 563-568.
  58. Bisecco, A., Rocca, M.A, Pagani, E., Mancini, L., Enzinger, C., Gallo, A., Vrenken, H., Stromillo, M.L., Copetti, M., Thomas, D.L. Fazekas, F. Tedeschi, G., Barkhof, F., Stefano, N.D., Filippi, M. MAGNIMS Networ. Connectivity-based parcellation of the thalamus in multiple sclerosis and its implications for cognitive impairment: A multicenter study. *Hum. Brain Mapp.*, 2015, 36, 2809-2825.

- 
59. Bol, J., Duits, A.A., Hupperts, R.M., Verlinder, I., Verey, F.R. The impact of fatigue of cognitive functioning in patients with multiple sclerosis. *Clin. Rehabil.*, 2010, 24, 854-862.
  60. Brass, S.D., Benedict, R.H., Weinstock-Guttman, B., Munschauer, F., Bakshi, R. Cognitive impairment is associated with subcortical magnetic resonance imaging grey matter T<sub>2</sub> hypointensity in multiple sclerosis. *Mult. Scler.*, 2006, 12, 437-444.
  61. Brochet, B. Diagnosing cognitive problems. *MS and cognition. MS in focus*, 2013, 12.
  62. Bunyan, R.F., Popescu, B.F., Carter, J.L., Caselli, P.J., Parisi, J.E., Lucchinetti, C.F. Childhood-onset multiple sclerosis with progressive dementia and pathological cortical demyelination. *Arch. Neurol.*, 2011, 68, 525-528.
  63. Burman, J., Iacobaeus, E., Svenningsson, A. et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for aggressive multiple sclerosis: the Swedish experience. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2014, 85, 1116–1121.
  64. Burwick, R.M., Ramsay, P.P., Haines, J.I et al. APOE epsilon variation in multiple sclerosis susceptibility and disease severity. *Neurology*, 2006, 66, 1373-1383.
  65. Calabrese, M., Agosta, F., Rinaldi, F. Cortical lesions and atrophy associated with cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch. Neurol*, 2009, 66, 1144-1150.
  66. Calabrese, M., Gross, P., Favaretto, A., Romualdi, C., Alzori M., Rinaldi, F. et al. Cortical pathology in multiple sclerosis with epilepsy: a 3 year longitudinal study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2012, 83, 49-54.
  67. Calabrese, M., Rinaldi, F., Grossi, P., Gallo, P. Cortical pathology and cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neurol. Sci.*, 2010, 31, 235-237.
  68. Calabrese, M., Rinaldi, F., Grossi, P., Mattisi, I., Bernardi, V., Favaretto, A., Perini, P., Gallo, P. Basal ganglia and frontal/parietal cortical atrophy is associated with fatigue in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult. Scler.*, 2010, 16, 1220-1280.
  69. Calabresi, P.A. Diagnosis and management of Multiple Sclerosis. *American Family Physician*, 2004, 70, 1935-1944.
  70. Caramanos, Z., Santos, A.C., Arnold, D.L. Magnetic resonance imaging and spectroscopy: insights into the pathology and pathophysiology of multiple sclerosis. In: *Multiple Sclerosis 2*, Eds.: McDonald, W.I., Hoese worthy, J.H., Elsevier Science, Philadelphia, 2003, 139-168.

- 
71. Carone, D.A., Benedict, R.H., Dwyer, M.G., Cookfair, D.L., Srinivasaraghavan, B., Tjoa, C.W., Zivadinov, R. Semi-automatic brain region extraction (SABRE) reveals superior cortical and deep gray matter atrophy in MS. *Neuroimage*, 2006, 15, 505-514.
  72. Carone, D.A., Benedict, R.H., Munschauer, F.E., Fishman, I., Weinstock-Guttman, B. Interpreting patient/informant discrepancies of reported cognitive symptoms in MS. *J. Int. Neuropsychol. Soc.*, 2005, 11, 574-583.
  73. Carswell, R. *Pathological anatomy: Illustration on elementary forms of disease.* Logman, 1838, 234.
  74. Ceccarelli, A., Rocca, M.A., Pagani, E., Colombo, B., Martinelli, V., Comi, G. et al. A voxel-based morphometry study of grey matter loss in MS patients with different clinical phenotypes. *Neuroimage*, 2008, 42, 315–322.
  75. Cerasa, A., Passamonti, L., Valentino, P., Nisticò, R., Pirritano, D., Gioia, M.C., Chiriaco, C., Mangone, G., Perrotta, P., Quattrone, A. Cerebellar-parietal dysfunctions in multiple sclerosis patients with cerebellar signs. *Exp. Neurol.*, 2012, 237, 418-426.
  76. Charcot, J.M. *Histologie de la sclerose en plaque.* *GazHopital*, 1848, 41, 554-566.
  77. Chard, D.T., Griffin, C.M., Parker, G.J., Kapoor, R., Thompson, A.J., Miller, D.H. Brain atrophy in clinically early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Brain*, 2002, 125, 327–337.
  78. Chofflon, M. Recombinant human interferon beta in relapsing – remitting multiple sclerosis: a review of the clinical trials. *European Journal of Neurology*, 2000, 7, 369-380.
  79. Christodoulou, C., Krupp, L.B., Liang, Z., Huang, W., Melville, P., Roque, C. et al. Cognitive performance and MR markers of cerebral injury in cognitively impaired MS patients. *Neurology*, 2003, 60, 1793-1798.
  80. Christodoulou, C., MacAllister, W.S., McLinskey, N.A., Krupp, L.B. Treatment of cognitive impairment in multiple sclerosis: is the use of acetylcholinesterase inhibitors available option? *CNS Drugs*, 2008, 22, 87–97.
  81. Cifelli, A., Arridge, M., Jezard, P., Esiri, M.M., Palace, J., Matthews, P.M. Thalamic neurodegeneration in multiple sclerosis. *Ann. Neurol.*, 2002, 52, 650-653.
  82. Cohen, B.A. Identification, causation, and prevention of complications (ICAP). *Neurology*, 2008, 71, Suppl. 3, S14-S20.
  83. Cohen, J.A., Barkhof, F., Comi, G. et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.*, 2010, 362, 5, 402–415.

- 
84. Cohen, J.A., Cutter, G.R., Fischer, J.S., Goodman, A.D., Heidenreich, F.R., Kooijmans, M.F., Sandrock, A.W., Rudick, R.A., Simon, J.H., Simonian, N.A., Tsao, E.C., Whitaker, J.I., MPAC Investigators. Benefit of interferon b-1a on MSFC progression in secondary progressive MS, *Neurology*, 2002, 59, 679-687.
  85. Coles, A.J., Cox, A., Le Page, E., et al. The window of therapeutic opportunity in multiple sclerosis: evidence from monoclonal antibody therapy. *J. Neurol.*, 2006, 253, 98-108.
  86. Comi, G., Filippi, M. Evidence of thalamic grey matter loss in pediatric multiple sclerosis. *Neurology*, 2008, 70, 1107-1112.
  87. Correale, J., Fiol, M., Glimore, W. The risk of relapses in multiple sclerosis during systemic infections. *Neurology*, 2006, 67, 652-659.
  88. Coyle, P.K. Gender-specific issues in multiple sclerosis. In: *Multiple Sclerosis 2*, Eds.: McDonald, W.I, Hoseworthy, J.H., Elsevier Science, Philadelphia, 2003, 259-283.
  89. Coyle, P.K., Hartung, H.P. Use of the interferon beta in multiple sclerosis: rationale for early treatment and evidence for dose- and frequency-dependent effects on clinical response. *Multiple Sclerosis*, 2002, 8, 2-9.
  90. Dackovic, J., Pekmezovic, T., Mesaros, S., Dujmovic, I., Stojisavljevic, N., Martinovic, V., Drulovic, J. The Rao's Brief Repeatable Battery in the study of cognition in different multiple sclerosis phenotypes: application of normative data in a Serbian population. *Neurol. Sci.*, 2016, 37, 1475-1481.
  91. Damasceno, A., Damasceno, B.P., Cendes, F. The clinical impact of cerebellar grey matter pathology in multiple sclerosis. *PLoS One*, 2014, 9, 5.
  92. Datta, S., Staewen, T.D., Cofield, S.S., Cutter, G.R., Lublin, F.D., Wolinsky, J.S., Narayana, P.A. MRI Analysis Center at Houston; CombiRx Investigators Group. Regional gray matter atrophy in relapsing remitting multiple sclerosis: baseline analysis of multi-center data. *Mult. Scler. Relat. Disord.*, 2015, 4, 124-136.
  93. Davies, G.R, Altmann, D.R., Rashid, W., Chard, D.T., Griffin, C.M., Barker, G.J., Kapoor, R., Thompson, A.J., Miller, D.H. Emergence of thalamic magnetization transfer ratio abnormality in early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult. Scler.*, 2005, 11, 276-281.
  94. Davis, S.L., Frohman, T.C, Crandall, C.G., Brown, M.J. Modeling Uthoff's phenomenon in MS patients with intranuclear ophthalmoparesis. *Neurology*, 2008, 70, 1098-1106.

- 
95. Dehmenski, J., Chard, D.T., Leary, S.M., Watt, H.C., Silver, N.C., Tofts, P.S., Thomson, A.J., Miller, D.H. The normal appearing grey matter in primary progressive multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, 2003, 250, 67-74.
  96. De Jager, P.L., Simon, K.C, Munger, K.L, Rioux, J.D, Hafler, D.A, Ascherio, A. Integrating risk factors. *Neurology*, 2008, 70, 1113-1118.
  97. De Luca, G.C., Yates, R.L., Beale, H., Morrow, S.A. Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis: Clinical, Radiologic and Pathologic Insights. *Brain Pathology Brain Pathol.*, 2015, 25, 79-98.
  98. Deppe, M., Krämer, J., Tenberge, J.G., Marinell, J., Schwindt, W., Deppe, K., Groppa, S., Wiendl, H., Meuth, S.G. Early silent microstructural degeneration and atrophy of the thalamocortical network in multiple sclerosis. *Hum. Brain Mapp.*, 2016, 37, 1866-1879.
  99. Deryck, O., Ketelaer, P., Dubois, B. Clinical characteristics and long term prognosis in early onset multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, 2006, 253, 720-723.
  100. Doraiswamy, P.M., Rao, S.M. Treating cognitive deficits in multiple sclerosis. *Neurology*, 2004, 63, 1552-1553.
  101. Drake, A.S., Weinstock-Guttman, B., Morrow, S.A., Hojnacki, D., Munschauer, F.E., Benedict, R.H. Psychometrics and normative data for the Multiple Sclerosis Functional Composite: replacing the PASAT with the Symbol Digit Modalities Test. *Mult. Scler.*, 2010, 16, 228-237.
  102. Ebers, G.C. Natural History of Multiple Sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 2001, 71, 16-19.
  103. Ebers, G., Paty, D.W. The major histocompatibility complex, the immune system and multiple sclerosis. *Clin. Neurol. Neurosurg.*, 1979, 81, 69-86.
  104. Edan, G., Comi, G., Le, P.E., Leray, E., Rocca, M.A., Filippi, M., French–Italian Mitoxantrone Interferon-beta-1b Trial Group. Mitoxantrone prior to interferon beta-1b in aggressive relapsing multiple sclerosis: a 3-year randomised trial. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2011, 82, 1344-1350.
  105. Edan, G., Le Page, E. Induction therapy for patients with multiple sclerosis: Why? When? How? *CNS Drugs*, 2013, 27, 403–409.
  106. Eshaghi, A., Bodini, B., Ridgwaym, G.R., García-Lorenzo, D., Tozer, D.J., Sahraian, M.A. Thompson, A. J., Ciccarelli, O. Temporal and spatial evolution of grey matter atrophy in primary progressive multiple sclerosis. *Neuroimage*, 2014, 86, 257-264.

- 
107. European Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive MS. Placebo-controlled multicenter randomised trial of interferon beta-1b in treatment to secondary progressive multiple sclerosis. European Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive MS. *Lancet*, 1998, 352, 1491-1497.
  108. Fernandez, O. Alemtuzumab in the treatment of multiple sclerosis. *J. Inflamm. Res.*, 2014, 12, 19-27.
  109. Ferreira, M.L.B. Cognitive deficits in multiple sclerosis. A systematic review. *Arq. Neuro-Psiquiatr.*, 2010, 68, 632–641.
  110. Filippi, M., Rocca, M.A., Arnold, D.L., Bakshi, R., Barkhof, F., De Stefano, N., Wolinsky, J.S. EFNS guidelines on the use of neuroimaging in the management of multiple sclerosis. *Eur. J. Neurol.*, 2006, 13, 313-325.
  111. Filippi, M., Rocca, M.A., Barkhof, F., Brück, W., Chen, J.T., Comi, G., DeLuca, G., De Stefano, N., Erickson, B.J., Evangelou, N., Fazekas, F., Geurts, J.J., Lucchinetti, C., Miller, D.H., Pelletier, D., Popescu, B.F., Lassmann, H. Attendees of the correlation between pathological MRI findings in MS workshop. Association between pathological and MRI findings in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.*, 2012, 11, 349-360.
  112. Filippi, M., Rocca, M.A., Ciccarelli, O., De Stefano, N., Evangelou, N., Kappos, L., Rovira, A., Sastre-Garriga, J., Tintorè, M., Frederiksen, J.L., Gasperini, C., Palace, J., Reich, D.S, Banwell, B., Montalban, X., Barkhof, F., MAGNIMS Study Group. MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. *Lancet Neurol.*, 2016, 15, 292–303.
  113. Filippi, M., Rocca, M.A. MRI and cognition in multiple sclerosis. *Neurol. Sci.*, 2010, 31, 231-234.
  114. Fischer, J.S., Priore, R.L., Jacobs, L.D. et al. Neuropsychological effects of interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. *Ann. Neurol.*, 2000, 48, 885–892.
  115. Fischer, J.S., Rudick, R.A., Cutter, G.R., Reingold, S.C. The Multiple Sclerosis Functional Composite Measure (MSFC): an integrated approach to MS clinical outcome assessment. National MS Society Clinical Outcomes Assessment Task Force. *Mult. Scler.*, 1999, 5, 244-250.
  116. Fleming, J.O. Diagnosis and management of multiple sclerosis. Professional communications, Inc. New York, 2002, 320.

- 
117. Foong, J., Ron, M.A. Neuropsychiatry: cognition and mood disorders. In: Multiple Sclerosis 2, Eds.: McDonald, W.I., Hoseworthy, J.H., Elsevier Science, Philadelphia, 2003, 115-124.
  118. Forn, C., Ripollés, P., Cruz-Gómez, A.J., Belenguier, A., González-Torre, J.A., Avila, C. Task-load manipulation in the Symbol Digit Modalities Test: an alternative measure of information processing speed. *Brain Cogn.*, 2013, 82, 152-60.
  119. Franklin, G.M., Heaton, R.K., Nelson, L.M., Filley, C.M., Seibert, C. Correlation of neuropsychological and MRI findings in chronic/progressive multiple sclerosis. *Neurology*, 1988, 38, 1826-1829.
  120. Frankling, G.M, Nelson, L. Environment risk factors in multiple sclerosis. *Neurology*, 2003, 61, 1032-1034.
  121. Friston, K. Introduction: experimental design and statistical parametric mapping. In: *Human brain function*, 2nd Edition, Frackowiak, R.S., Ed. London: Academic Press, 2003.
  122. Frohman, E., Wolinsky, J.S. EFNS guidelines on the use of neuroimaging in the management of multiple Sclerosis. *European Journal of Neurology*, 2006, 13, 313-325.
  123. Gallo, P. Basal ganglia and frontal/parietal cortical atrophy is associated with fatigue in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult. Scler.*, 2010, 16, 1220-1228.
  124. Genova, H.M., Hillary, F.G., Wylie, G., Rypma, B., Deluca, J. Examination of processing speed deficits in multiple sclerosis using functional magnetic resonance imaging. *J. Int. Neuropsychol. Soc.*, 2009, 15, 383-393.
  125. Geurts, J.J., Reuling, I.E., Vrenken, H., Uitdehaag, B.M., Polman, C.H., Castelijns, J.A., Barkhof, F., Pouwels, P.J. MR spectroscopic evidence for thalamic and hippocampal, but not cortical, damage in multiple sclerosis. *Magn. Reson. Med.*, 2006, 55, 478-483.
  126. Giorgio, A., De Stefano, N. Cognition in multiple sclerosis: relevance of lesions, brain atrophy and proton MR spectroscopy. *Neurol. Sci.*, 2010, 31, 245-248.
  127. Goodin, D.S., Frohman, E.M., Garmany, G.P., Halper, J., Likosky, W.H., Lublin, F.D., Silberberg, D.H., Stuart W. H., Van den Noort, S. Disease modifying therapies. In: *Multiple Sclerosis*. *Neurology*, 2002, 58, 169-178.
  128. Goretti, B., Patti, F., Cilia, S., Mattioli, F., Stampatori, C., Scarpazza, C., Amato, M.P., Portaccio, E. The Rao's brief Repeatable Battery version B: normative values with age, education and gender corrections in an Italian population, *Neurol. Sci.*, 2014, 35, 79-82.

- 
129. Gornon-Lipkin, E., Chodkowski, B., Reich, D.S., Smith, S.A., Pulicken, M., Balcer, L.J., Frohman, E.M., Cutter, G., Calabresi, P.A. Retinal nerve fiber layer is associated with brain atrophy in multiple sclerosis. *Neurology*, 2007, 69, 1603-1609.
  130. Grassiot, B., Descranges, B., Eustache, F., Defer, G. Quantification and clinical relevance of brain atrophy in multiple sclerosis: a review. *J. Neurol.*, 2009, 256, 1397–1412.
  131. Grothe, M., Lotze, M., Langner S, Dressel A. The role of global and regional grey matter volume decrease in multiple sclerosis. *J. Neurol.*, 2016, 19.
  132. Guimaraes, J., Sa, M.J. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Frontiers in Neurology*, 2012, 3, 74.
  133. Hader, W.J., Yee, I.M.L. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Saskatoon, Saskatchewan. *Neurology*, 2007, 69, 1224-1229.
  134. Hauser, S.L., Chan, J.R., Oksenberg, J.R. Multiple sclerosis: prospects and promise. *Ann Neurol.*, 2013, 74, 317–327.
  135. Hauser, S.L., Waubant, E., Arnold, D.L., et al. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.*, 2008, 358, 676–688.
  136. Havrdova, E., Galetta, S., Stefoski, D., Comi, G. Freedom from disease activity in multiple sclerosis. *Neurology*, 2010, 74, Suppl. 3, S3–S7.
  137. Henry, R.G., Shieh, M., Amirbekian, B., Chung, S., Okuda, D.T., Pelletier, D. Connecting white matter injury and thalamic atrophy in clinically isolated syndromes. *J. Neurol. Sci.*, 2009, 282, 61–66.
  138. Henry, R.G., Shieh, M., Okuda, D.T., Evangelista, A., Gorno-Tempini, M.L., Pelletier, D. Regional grey matter atrophy in clinically isolated syndromes at presentation. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2008, 79, 1236-1244.
  139. Hensiek, A., Roxburg, R., Compston, A. Genetics of multiple sclerosis. In; *Multiple Sclerosis 2*, Eds: McDonald, W.I, Hoseworthy, J.H. Elsevier Science, Philadelphia, 2003, 75-92.
  140. Hohol, M.J., Guttmann, C.R., Orav, J., Mackin, G.A., Kikinis, R., Khoury, S.J., Jolesz, F.A., Weiner, H.L. Serial neuropsychological assessment and magnetic resonance imaging analysis in multiple sclerosis. *Arch. Neurol.*, 1997, 54, 1018-1025.
  141. Honarmand, K., Tierney, M.C, O'Connor, P., Feinstein, A. Effects of cannabis of cognitive function in patients with multiple sclerosis. *Neurology*, 2011, 76, 1153-1160.

- 
142. Houtchens, M.K., Benedict, R.H., Killiany, R., Sharma, J., Jaisani, Z., Singh, B., Weinstock-Guttman, B., Guttmann, C.R., Bakshi, R. Thalamic atrophy and cognition in multiple sclerosis. *Neurology*, 2007, 69, 1213-1223.
  143. Huber, S.J., Bornstein, R.A., Rammohan, K.W., Christy, J.A., Chakeres, D.W., McGhee, R.B. Magnetic resonance imaging correlates of neuropsychological impairment in multiple sclerosis. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.*, 1992, 4, 152-158.
  144. Hughes, A.J., Hartoonian, N., Parmenter, B., Haselkorn, J.K., Lovera, J.F., Bourdette, D., Turner, A.P. Cognitive Impairment and Community Integration Outcomes in Individuals Living With Multiple Sclerosis. *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, 2015, 96, 1973-1979.
  145. Jenkinson, M., Bannister, P., Brady, M., Smith, S. Improved optimization for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images. *Neuroimage*, 2002, 17, 825-841.
  146. Jenkinson, M., Smith, S. A. Global optimisation method for robust affine registration of brain images. *Med. Image Anal.*, 2001, 5, 143-156.
  147. Jodie, R., G.E.L., Mazerolle, S.D. Beyea, R.C.N. D'Arcy. Functional MRI activation in white matter during the Symbol Digit Modalities Test *Front Hum Neurosci.*, 2014, 8, 589.
  148. Jongen, P.J., Ter Horst, A.T., Brands, A.M. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Minevra Med.*, 2012, 103, 73-96.
  149. Kahil, M., Entzinger, C., Langkammer, C., Petrovic, K., Loitfelder, M., Tscherner, M. et al. Cognitive impairment in relation to MRI metrics in patients with CIS, *Mult. Scler*, 2011, 17, 173-80.
  150. Kappos, L., Freedman, M.S., Polman, C. H., Edan, G., Hartung, H.P., Miller, D.H., Montalbán, X., Barkhof, F., Radü, E.W., Metzigg, C., Bauer, L., Lanius, V., Sandbrink, R., Pohl, C., BENEFIT Study Group. Long-term effect of early treatment with interferon beta-1b after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: 5-year active treatment extension of the phase 3 BENEFIT trial, *Lancet. Neurol.*, 2009, 8, 987–997.
  151. Kasper, L.H., Shoemaker, J. Multiple Sclerosis immunology. *Neurology*, 2010, 74, Suppl.1, S2-S8.
  152. Kesselring, J. History of multiple sclerosis. In: *Multiple Sclerosis: A comprehensive text*, Eds.: Raine, C.S, McFarland, H.F., Hohlfeld, R., Elsevier Limited, Philadelphia, 2008, 1-9.
-

- 
153. Khalil, M., Entzinger, C., Langkammer, C., Petrovic, K., Lotfleider, M., Tscherner, M. et al. Cognitive impairment in relation to MRI metrics in patients with clinically isolated syndrome. *Mult. Scler.*, 2011, 17, 173-180.
154. Kingwell, E., Evans, C., Zhu, F., Oger, J., Hashimoto, S., Tremlett, H. Assessment of cancer risk with b-interferon treatment for multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2014, 85, 1096-1102.
155. Kinsinger, S.W., Lattie, E., Mohr, D.C. Relationship between depression, fatigue, subjective cognitive impairment and objective neuropsychological function in patients with multiple sclerosis. *Neuropsychology*, 2010, 24, 573–580.
156. Kocsis, J.D., Waxman, S.G. Neurophysiology of demyelination. In: *Multiple Sclerosis: A comprehensive text*, Eds.: Raine, C.S., McFarland, H.F., Hohlfeld, R., Elsevier Limited, Philadelphia, 2008, 178-191.
157. Koenig, K.A., Sakaie, K.E., Kowe, M.J., Lin, J., Stone, L., Bermel, R.A., Beall, E.B., Rao, S.M., Trapp, B.D., Phillips, M.D. Hippocampal volume is related to cognitive decline and fornical diffusion measures in multiple sclerosis. *Magn. Reson. Imaging*, 2014, 32, 354-358.
158. Krämer, J., Meuth S.G., Tenberge, J.G, Schiffler, P., Wiendl, H., Deppe, M. Early and Degressive Putamen Atrophy in Multiple Sclerosis. *Int. J. Mol. Sci.*, 2015, 16, 23195-23209.
159. Krienen, F.M., Buckner, R.L. Segregated fronto-cerebellar circuits revealed by intrinsic functional connectivity. *Cereb. Cortex*, 2009, 19, 2485-2497.
160. Krupp, L.B., Christodoulou, C., Melville, P., Scherl, W.F., Macallister, W.S., Elkins, L.E. Donepezil improved memory in multiple sclerosis in a randomized clinical trial, *Neurology*, 2004, 63, 1579-1585.
161. Krupp, L.B., Christodoulou, C., Melville, P., Scherl, W.F., Pai, L.Y., Muenz, L.R., He, D., Benedict, R.H., Goodman, A., Rizvi, S., Schwid, S.R., Weinstock-Guttman, B., Westervelt, H. J., Wishart, H. Multicenter randomized clinical trial of Donepezil for memory impairment in multiple sclerosis, *Neurology*, 2011, 76, 1500-1507.
162. Krupp, L.B, Rizvi, S.A. Symptomatic therapy for underrecognized manifestations of multiple sclerosis. *Neurology*, 2002, 58, Suppl. 4, S32-S39.
163. Kurtzke, J.F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, 1983, 1444-1452.
164. Labiano-Fontcuberta, A., Mato-Abad, V., Álvarez-Linera, J., Hernández-Tamames, J.A., Martínez-Ginés, M.L., Aladro, Y., Ayuso, L., Domingo-Santos, Á., Benito-León,
-

- 
- J. Normal-appearing brain tissue analysis in radiologically isolated syndrome using 3 T MRI. *Medicine Baltimore*, 2016, 95, 27.
165. Langdon, D.W., Amato, M.P., Boringa, J. et al. Recommendations for a Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS), *Multiple Sclerosis Journal*, 2012, 18, 891-898.
166. Langdon D.W., Comi, G. et al. Cognitive rehabilitation in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis: Recovery of Function and Neurorehabilitation*, eds. J. Kesselring, 2010, 176-182.
167. Lansley, J., Mataix-Cols, D., Grau, M., Radua, J., Sastre-Garriga, J. Localized grey matter atrophy in multiple sclerosis: a meta-analysis of voxel based morphometry studies and association with functional disability. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 2013, 37, 819-830.
168. Lebrum, C., Blanc, F., Brassat, D., Zephir, H., de Seze, J. Cognitive function in radiologically isolated syndrome. *Mult. Scler.*, 2010, 16, 919-925.
169. Levisohn, L., Cronin-Golomb, A., Schmahmann, J.D. Neuropsychological consequences of cerebellar tumor resection in children. *Brain*, 2000, 123, 1041-1050.
170. Li, J., Johansen, C., Bronnum-Hansen, H., Stenagar, E., Koch-Henriksen, N., Olsen, J. The risk of multiple sclerosis in bereaved parents. *Neurology*, 2004, 62, 726-729.
171. Liu, Y., Huang, J., Ren, Z., Ye, J., Dong, H., Shi, F.D., Barkhof, F. Vrenken, H., Wattjes, M.P., Wang, J., Li, K. Multimodal quantitative MR imaging of the thalamus in Multiple Sclerosis and neuromyelitis optica. *Radiology*, 2015, 277, 784-792.
172. Loitfelder, M., Fazekas, F., Petrovic, K., Fuchs, S., Ropele, S., Wallner-Blazek, M. et al. Reorganization in cognitive networks with progression of multiple sclerosis insights from fMRI. *Neurology*, 2011, 76, 526-533.
173. Lopez-Gongora, M., Querol, L., Escartin, A. A one-year follow-up study of the Symbol Digit Modalities Test (SDMT) and the Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) in relapsing remitting multiple sclerosis: an appraisal of comparative longitudinal sensitivity. *BMC Neurology*, 2015, 15, 40.
174. Lovera, J.F., Frohman, E., Brown, T.R., Bandari, D., Nguyen, L., Yadav, V., Stuve, O., Karman, J., Bogardus, K., Heimbürger, G., Cua, L., Remington, G., Fowler, J., Monahan, T., Kilcup, S., Courtney, Y., McAleenan, J., Butler, K., Wild, K., Whitham, R., Bourdette, D. Memantine for cognitive impairment in multiple sclerosis: a randomized placebo-controlled trial. *Mult. Scler.*, 2010, 16, 715-723.
-

- 
175. Lublin, F.D., Reingold, S.C. Clinical features and subtypes of multiple sclerosis. In: Multiple Sclerosis 2, Eds.: McDonald, W.I., Hoseworthy, J.H., Elsevier Science, Philadelphia, 2003, 13-20.
  176. Maguire, E.A., Gadian, D.G., Johnsrude, I.S., Good, C.D, Ashburner, J. et al. Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. Proceedings of National Academy of Sciences, 2000, 97, 4398–4403.
  177. Mammi, S., Filipi, M., Martinelli, V. et al. Correlation between brain MRI lesion volume and disability inpatients with multiple sclerosis, Acta. Neurol. Scand., 1996, 94, 93-6.
  178. Marrie, R.A. When one and one mark three. Neurology, 2008, 70, 1067-1068.
  179. Martin, R. Immunology of multiple sclerosis. In: Multiple Sclerosis 2, Eds.: McDonald, W.I., Hoseworthy, J.H., Elsevier Science, Philadelphia, 2003, 33-58.
  180. Mattioli, F., Stampatori, C., Capra, R. The effect of natalizumab on cognitive function in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: preliminary results of a 1-year follow-up study. Neurol. Sci., 2011, 32, 83–88.
  181. McDonald, W.I., Fazekas, F., Thompson, A.J. The diagnosis of multiple sclerosis. In: Multiple Sclerosis 2, Eds.: McDonald, W.I., Hoseworthy, J.H., Elsevier Science. Philadelphia, 2003, 1-11.
  182. Mendes, A., Sá, M.J. Classical immunomodulatory therapy in multiple sclerosis: how it acts, how it works. Arq. Neuropsiquiatr., 2011, 69, 536–543.
  183. Menéndez-González, M., Salas-Pacheco, J.M., Arias-Carrión, O. The yearly rate of Relative Thalamic Atrophy (yrRTA): a simple 2D/3D method for estimating deep gray matteratrophy in Multiple Sclerosis. Front. Aging Neurosci. 2014, 26, 6.
  184. Mesaros, S., Rocca, M.A., Absinta, M., Ghezzi, A., Milani, N., Moiola, L., Veggiotti, P., Comi, G., Filippi, M. Evidence of thalamic gray matter loss in pediatric multiple sclerosis. Neurology, 2008, 70, 1107-1112.
  185. Mesaros, S., Rovaris, M., Pagini, E., Pulizzi, A., Caputo, D., Chezzi, A. et al. Magnetic resonance imaging voxel-based morphometry study of regional grey matter atrophy in patients with benign MS. Arch. Neurol., 2008, 65, 1223-1230.
  186. Middleton, F.A., Strick, P. Cerebellar output channels. Int. Rev. Neurobiol., 1997, 41, 61-82.
  187. Mike, A., Glanz, B.I., Hildenbrand, P., Meier, D., Bolden, K., Liguiri, M. et al. Identification and clinical impact of multiple sclerosis cortical lesions as assessed by routine 3T MR imaging, Am. J. Neuroradiol., 2011, 32, 515-21.

- 
188. Miki, Y., Grossman, R.I., Udepa, J.K., Wei, L., Kolson, D.L., Mannon, L.J., Grossman, M. Isolated U-fiber involvement in MS. Preliminary observations. *Neurology*, 1998, 50, 1301-1306.
  189. Milanov, I., Georgiev, D., Kmetska, K., Jordanova, L., Topalov, N. Prevalence of Multiple Sclerosis in Bulgaria. *Neuroepidemiology*, 1997, 16, 304-307.
  190. Miller, D.H. Magnetic resonance imaging monitoring in clinical trials. In: *Multiple Sclerosis 2*, Eds.: McDonald, W.I., Hoseworthy, J.H., Elsevier Science, Philadelphia, 2003, 125-137.
  191. Miller, D.H. Neuroimaging in multiple sclerosis. In: *Multiple Sclerosis: A comprehensive text*. Eds.: Raine, C.S., McFarland, H.F., Hohlfeld, R., Elsevier Limited, Philadelphia, 2008, 125-137.
  192. Minagar, A., Barnett, M.H., Benedict, R.H., Pelletier, D., Pirko, I., Sahraian, M.A. The thalamus and multiple sclerosis: Modern views on pathologic, imaging, and clinical aspects. *Neurology*, 2013, 80, 210–219.
  193. Morgen, K., Sammer, G., Courtney, S.M., et al. Evidence for a direct association between cortical atrophy and cognitive impairment in relapsing-remitting MS. *Neuroimage*, 2006, 30, 891-898.
  194. Morrow, S.A., Drake, A., Zivadinov, R., Munschauer, F., Weinstock-Guttman, B., Benedict, R.H. Predicting loss of employment over three years in multiple sclerosis: clinically meaningful cognitive decline. *The Clinical Neuropsychologist*, 2010, 24, 1131-1145.
  195. Munger, K.L, Zhang, S.M, O'Reilly, E., Hernan, M.A, Olek, M.J, Willett, W.C, Ascherio, A. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology*, 2004, 62, 60-65.
  196. Ness, J.M., Chabas, D., Sadovnick, A.D., Pohl, D., Banwell, B., Weinstock-Guttman, B., International Pediatric MS study group. Clinical features of children and adolescents with multiple sclerosis. *Neurology*, 2007, 68, Suppl. 2, S37-S45.
  197. Nixon, R., Bergvall, N., Tomic, D., Sfikas, N., Cutter, G., Giovannoni, G. No Evidence of Disease Activity: Indirect Comparisons of Oral Therapies for the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Adv. Ther.*, 2014, 31, 1134–1154.
  198. Nocentini, U., Bozzali, M., Spano, B., Cercignani, M., Serra, L., Basile, B., Mannu, R., Caltagirone, C., De Luca, C. Exploration of the relationships between regional grey

- 
- matter atrophy and cognition in multiple sclerosis. *Brain Imaging and Behaviour*, 2014, 8, 378-386.
199. Nourbakhsh, B., Julian, L., Waubant, E. Fatigue and depression predict quality of life in patients with early multiple sclerosis: a longitudinal study. *Eur. J. Neurol.*, 2016, 14.
200. Ochi, H. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Brain Nerve*, 2014, 66, 10.
201. Oksenberg, J.R., Hauser, S.L. Genetics of multiple sclerosis. In: *Multiple Sclerosis: A comprehensive text*, Eds.: Raine, C.S., McFarland, H.F., Hohfeld, R, Elsevier Limited, Philadelphia, 2008, 214-225.
202. Parmenter, B.A., Weinstock-Guttman, B., Garg, N., Munschauer, F., Benedict, R.H.B. Screening for cognitive impairment in MS using the Symbol Digit Modalities Test. *Mult.Scler.*, 2007, 13, 52–57.
203. Pascual, A.M., Martinez-Bisbal, M.C., Bosca, I., Valero, C., Coret, F., Martinez-Granados, B., Marti-Bonmati, L., Mir, A., Celda, B., Casanova, B. Axonal loss is progressive and partly dissociated from lesion load in early multiple sclerosis. *Neurology*, 2007, 69, 63-67.
204. Patti, F., Amato, M.P., Trojano, M., Bastianello, S., Tola, M.R., Goretti, B., Caniatti, L., Di Monte, E., Ferrazza, P., Brescia Morra, V., Lo Fermo, S., Picconi, O., Luccichenti, G. COGIMUS Study Group. Cognitive impairment and its relation with disease measures in mildly disabled patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: baseline results from the cognitive impairment in multiple sclerosis (COGIMUS) study. *Mult. Scler.*, 2009, 15, 779–788.
205. Pelletier, D., Garrison, K., Henry, R. Measurement of whole-brain atrophy in multiple sclerosis. *J. Neuroimaging*, 2004, 14, 3 Suppl., 11S-19S.
206. Pelletier, J., Ranjeva, J.P. Atrophy mainly affects the limbic system and the deep grey matter at the first stage of multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2010, 81, 690-695.
207. Pierrot–Deseillingny, C. Clinical implications of possible role of Vitamin D in multiple sclerosis. *Journal of neurology*, 2009, 256, 1468-1479.
208. Piras, M.R., Magnano, I., Canu, E.D., et al. Longitudinal study of cognitive dysfunction in multiple sclerosis: neuropsychological, neuroradiological and neurophysiological findings. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2003, 74, 878-885.
209. Pliskin, N.H., Hamer, D.P., Goldstein, D.S., Towle, V.L., Reder, A.T., Noronha, A., Arnason, B.G. Improved delayed visual reproduction test performance in multiple sclerosis patients receiving interferon-beta-1b. *Neurology*, 1996, 1463-1468.
-

- 
210. Polman, C.H., Reingold, S.C., Banwell, B. et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann. Neurol.*, 2011, 292-302.
  211. Polman, C.H., Reingold, S.C., Edan, G. et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the “McDonald Criteria”. *Ann. Neurol.*, 2005, 58, 840-846.
  212. Popescu, V., Schoonheim, M., Versteeg, A., Chaturvedi, N., Jonker, M., Menezes, R.X., Garre, F.G, Uitdehaag, B.M.J., Barkhof, F., Vrenken, H. Grey Matter Atrophy in Multiple Sclerosis: Clinical Interpretation Depends on Choice of Analysis Method. *PLoS One*, 2016, 11.
  213. Portaccio, E., Amato, M.P., Bartolozzi, M.L., Zipoli, V., Mortilla, M., Guidi, L., Siracusa, G., Sorbi, S., Federico, A., De Stefano, N. et al. Neocortical volume decrease in relapsing-remitting multiple sclerosis with mild cognitive impairment. *J. Neurol. Sci.*, 2006, 245, 195-199.
  214. Portaccio, E., Gorott, B., Zipoli, V., Hakik, B., Giannini, M., Pasto, L. et al. Cognitive rehabilitation in children and adolescents with multiple sclerosis. *Neurol. Sci.*, 2010, 31 Suppl. 2, 275-278.
  215. Prinster, A., Quarantelli, M., Orefice, G., Lanzillo, R., Brunetti, A., Millica, C., Salvatore, E., Brescia Morra, V., Coppola, G., Vacca, G., Alfano, B., Salvatore, M. Grey mater loss in relapsing-remitting multiple sclerosis: A voxel-based study. *Neuroimage*, 2006, 29, 859-867.
  216. Pugliatti, M., Rosati, G. Epidemiology of multiple sclerosis. In: *Multiple Sclerosis: A comprehensive text*, Eds.: Raine, C.S, McFarland, H.F., Hoffeld, R., Elsevier Limited, Philadelphia, 2008, 121-140.
  217. Ramasamy, D.P., Benedict, R.H., Cox, J.L., Fritz, D., Abdelrahman, N., Hussein, S., Minagar, A., Dwyer, M.G., Zivadinov, R. Extent of cerebellum, subcortical and cortical atrophy in patients with MS: a case-control study. *J. Neurol. Sci.*, 2009, 282, 47-54
  218. Rao, S.M. and Cognitive Function Study Group of the National Multiple Sclerosis Society. *A Manual for the Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Testing in Multiple Sclerosis*. Milwaukee: Medical College of Wisconsin, 1990.
  219. Rao, S.M., Leo, G.J., Bernardin, L. et al. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology*, 1991, 41, 685–691.

- 
220. Rao, S.M., Leo, G.J., Haughton, V.M., St Aubin-Faubert, P., Bernardin, L. Correlation of magnetic resonance imaging with neuropsychological testing in multiple sclerosis. *Neurology*, 1989, 39, 161–166.
221. Rao, S.M., Martin, A.L., Huelin, R, et al. Correlations between MRI and Information Processing Speed in MS: A Meta-Analysis. *Multiple Sclerosis International*, 2014, 2014, 9.
222. Rao, S.M. Neuropsychology of multiple sclerosis: a critical review. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.*, 1986, 8, 503-542.
223. Reuter, F., Zaaraoui, W., Crespy, L., Faivre, A., Rico, A., Malikova, I., Confort-Gouny, S., Cozzone, P.J., Ranjeva, J.P., Pelletier, J., Audoin, B. Cognitive impairment at the onset of multiple sclerosis: relationship to lesion location, *Mult. Scler.*, 2011, 6, 755-758.
224. Riise, T., Nortvedt, M.W, Ascherio, A. Smoking is a risk factor for multiple sclerosis. *Neurology*, 2003, 6, 1336-1342.
225. Rinaldi, F., Calabrese, M., Grossi, P., Puthenparampil, M., Perini, P., Gallo, P. Cortical lesions and cognitive impairment in multiple sclerosis, *Neurol. Sci.*, 2010, 31, 235-7.
226. Rio, J., Rovira, A., Tintore, M. et al. Relationship between MRI lesion activity and response to IFN- $\beta$  in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *Mult. Scler.*, 2008, 14, 479-484.
227. Rocca, M.A., Mesaros, S., Pagani, E., Sormani, M.P., Comi, G., Filippi, M. Thalamic damage and long-term progression of disability in multiple sclerosis. *Radiology*, 2010, 257, 463-469.
228. Romascano, D., Meskaldji, D.E., Bonnier, G., Simioni, S., Rotzinger, D., Lin, Y.C., Menegaz, G., Roche, A., Schlupe, M., Pasquier, R.D. et al. Multicontrast connectometry: A new tool to assess cerebellum alterations in early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Hum. Brain Mapp.*, 2014, 36,1609-1619.
229. Rosti-Otajärvi, E., Ruutiainen, J., Huhtala, H., Hämäläinen, P. Cognitive performance profile in different phenotypes of MS with cognitive complaints. *Mult. Scler. Relat. Disord.*, 2014, 3, 463-472.
230. Rovaris, M., Comi, G., Filippi, M. MRI markers of destructive pathology in multiple sclerosis-related to cognitive dysfunction. *J. Neurol. Sci.*, 2006, 245, 111-116.
231. Rovaris, M., Filippi, M. MRI correlates of cognitive dysfunction in multiple sclerosis patients, *J. Neurovirol.*, 2000, 6, 172–175.
-

- 
232. Rovaris, M., Gambini, A., Gallo, A., Falini, A., Chezzi, A., Benedetti, B., Sormani, M.P., Martinelli, V., Comi, G., Fillipi, M. Axonal injury in early multiple sclerosis is irreversible and independent of the short-term disease evolution. *Neurology*, 2005, 65, 1626-1532.
233. Rudick, R.A, Fisher, E., LeeJ C., Simon, J., Jacobs, L. Use of the brain parenchymal fraction to measure whole brain atrophy in relapsing-remitting MS. Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. *Neurology*, 1999, 53, 1698-1704.
234. Rudick, R.A. Impact of disease-modifying therapies on brain and spinal cord atrophy in multiple sclerosis. *J. Neuroimaging.*, 2004, 14, 3 Suppl, 54S-64S.
235. Ruggieri, R.M., Palermo, R., Vitello, G. et al. Cognitive impairment in patients suffering from relapsing-remitting multiple sclerosis with EDSS $\leq$ 3.5. *Acta Neurological Scandinavica*, 2003, 5, 323-326.
236. Sánchez, M.P., Nieto, A., Barroso, J., Martín, V., Hernández, M.A. Brain atrophy as a marker of cognitive impairment in mildly disabling relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur. J. Neurol.*, 2008, 15, 1091-1099.
237. Sacco, R., Biseco, A., Della Corte, C., d'Ambrosio, A., Docimo, R., Gallo, A., Esposito, F., Esposito, S., Cirillo, M., Lavorgna, L., Tedeschi, G., Bonavita, S. Cognitive impairment and memory disorders in relapsing-remitting multiple sclerosis: the role of white matter, grey matter and hippocampus. *J. Neurol.*, 2015, 262, 1691-1697.
238. Sadiq, S.A., Miller, J.R. Multiple Sclerosis. In: Merritt's neurology, Ed.: Rowland, L.P., Lippincott Williams and Walkings, Philadelphia, 2005, 941-967.
239. Sadiq, S.A., Miller, J.R. Multiple Sclerosis. In: Merrit's textbook of Neurology, Ed.: Rowland, L.P., Willias and Wikings, Baltimore, 1995, 804-825.
240. Sailer, M., Fischl, B., Salat, D., Tempelmann, C., Schonfeld, M.A., Busa, E., et al. Focal thinning of the cerebral cortex in multiple sclerosis. *Brain*, 2003, 126, 1734–1744.
241. Sandberg-Wollheim, M., Kornmann, G., Bischof, D., Moraga, M.S., Hennessy, B., Alteri, E. The risk of malignancy is not increased in patients with multiple sclerosis treated with subcutaneous interferon beta-1a: analysis of data from clinical trial and post-marketing surveillance settings. *Mult. Scler.*, 2011, 17, 431–440.
242. Sanfilipo, M.P., Benedict, R.H., Weinstock-Guttman, B., Bakshi, R. Gray and white matter brain atrophy and neuropsychological impairment in multiple sclerosis, *Neurology*, 2006, 66, 685-692.
-

- 
243. Sarica, A., Cerasa, A., Quattrone A. The Neurocognitive Profile of the Cerebellum in Multiple Sclerosis. *International Journal of Molecular Sciences*, 2015, 16, 12185-12198.
244. Sastre-Garriga, J., Arevalo, M.J., Renom, M., Alonso, J., Gonzales, J., Galon, I., Montalban, X., Rovira, A. Brain volumetry counterparts of cognitive impairments in patients with multiple sclerosis. *Journal of Neurological Science*, 2009, 28, 120-124.
245. Sbardella, E., Petsas, N., Tona, F., Prosperini, L., Raz, E., Pace G., Pozzilli, C., Pantono, P. Assessing the correlation between grey and white matter damage with motor and cognitive impairment in multiple sclerosis patients. *Plos One*, 2013, 8.
246. Schmahmann, J.D., Pandya, D.N. Disconnection syndromes of basal ganglia, thalamus and cerebrotocerebellar systems. *Cortex*, 2008, 44, 1037–1066.
247. Schmahmann, J.D., Pandya, D.N. The cerebrotocerebellar system. *Int. Rev. Neurobiol.*, 1997, 41, 31-60.
248. Schmahmann, J.D., Sherman, J.C. Cerebellar Cognitive Affective Syndrome. *International Review of Neurobiology. The Cerebellum and Cognition*, 1997, 41, 433-440.
249. Schmahmann, J.D., Sherman, J.C. The Cerebellar Cognitive Affective Syndrome. *Brain*, 1998, 121, 561–579.
250. Schmahmann, J. D. The role of the cerebellum in cognition and emotion: Personal reflections since 1982 on the dysmetria of thought hypothesis, and its historical evolution from theory to therapy. *Neuropsychological Review*, 2010, 20, 236-260.
251. Schoonheim, M.M., Popescu, V., Rueda Lopes, F.C., Wiebenga, O.T., Vrenken, H., Douw, L., Polman, C.H., Geurts, J.J., Barkhof, F. Subcortical atrophy and cognition: sex effects in multiple sclerosis. *Neurology*, 2012, 79, 1754-1761.
252. Schwid, S.R., Goodman, A.D., Weinstein, A., McDermott, M.P., Johnson, K.P. Cognitive function in relapsing multiple sclerosis: minimal changes in a 10-year clinical trial. *J. Neurol. Sci.*, 2007, 255, 57–63.
253. Seewann, A., Kooi, E.J., Roosendaal, S.D., Barkhof, F., Van Der Valk, P., Geurts, J.J. Translating pathology in multiple sclerosis: the combination of postmortem imaging, histopathology and clinical findings. *Acta. Neurol. Scand.*, 2009, 119, 349–355.
254. Sepulcre, J., Sastre-Garriga, J., Cercignani, M., Ingle, G.T., Miller, D.H., Thompson, A.J. Regional gray matter atrophy in early primary progressive multiple sclerosis: a voxel-based morphometry study. *Arch. Neurol.*, 2006, 63, 1175-1180.

- 
255. Sepulcre, J., Vanotti, S., Hernandez, R., Sandoval, G., Caceres, F., Garcea, O., Villoslada, P. Cognitive impairment in patients with multiple sclerosis using the Brief Repeatable Battery-neuropsychology test. *Mult. Scler.*, 2006, 12, 187–195.
256. Shaygannejad, V., Janghorbani, M., Ashtari, F., Zanjani, H.A., Zakizade, N. Effects of rivastigmine on memory and cognition in multiple sclerosis. *J. Neurol. Sci.*, 2008, 35, 476–481.
257. Shi, J., Zhao, C.B., Vollmer, T.I., Tyry, T.M., Kuniyoshi, S.M. APOE  $\xi$  4 allele is associated with cognitive impairment in patients with multiple sclerosis. *Neurology*, 2008, 366-382.
258. Smith, A. Symbol Digits Modalities Test: Manual. 1982, 67.
259. Smith, K.J., McDonald, W.I. Mechanism of symptom production. In: *Multiple Sclerosis 2*, Eds.: McDonald, W.I., Hoseworthy, J.H., Elsevier Science, Philadelphia, 2003, 59-74.
260. Smith, S.M., Jenkinson, M., Woolrich, M.W., Beckmann, C.F, Behrens, T.E., Johansen-Berg, H., Bannister, P.R., De Luca, M.etal. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *Neuroimage*, 2004, 23, Suppl. 1, S208-S219.
261. Smith, S.M., Zhang, Y., Jenkinson, M., Chen, J., Matthews, P.M, Federico, A., De Stefano, N. Accurate, robust, and automated longitudinal and cross-sectional brain change analysis. *NeuroImage*, 2002, 17, 479-489.
262. Sorensen, P.S., Lisby, S., Grove, R. et al. Safety and efficacy of Alemtuzumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2 study. *Neurology*, 2014, 82, 573–581.
263. Sospedra, M., Martin, R. Immunology of multiple sclerosis. In: *Multiple Sclerosis: A comprehensive text*, Eds.: Raine, C.S., McFarland, H.F., Hohlfeld, R., Elsevier Limited, Philadelphia, 2008, 192-213.
264. Stoodley, C.J., Schmahmann, J.D. Evidence for topographic organization in the cerebellum of motor control versus cognitive and affective processing. *Cortex*, 2010, 46, 831-844.
265. Stoodley, C.J., Schmahmann, J.D. Functional topography in the human cerebellum: A meta-analysis of neuroimaging studies. *Neuroimage*, 2009, 44, 489-501.
266. Strick, P.L., Dum, R.P., Fiez, J.A. Cerebellum and nonmotor function. *Annu. Rev. Neurosci.* 2009, 32, 413-434.
267. Strober, L.B., Christodoulou, C., Benedict, R.H. et al. Unemployment in multiple sclerosis: the contribution of personality and disease. *Mult. Scler.* 2012, 18, 647-53.
-

- 
268. Sumowski, J.F., Wylie, G.R., Chiaravalloti, N., DeLuca, J. Intellectual enrichment lessens the effect of brain atrophy on learning and memory in multiple sclerosis. *Neurology*, 2010, 74, 1942-1945.
269. Swirsky-Sacchetti, T., Mitchell, D.R., Seward, J., Seward, J., Gonzales, C., Lublin, F., Knobler, R., Field, H.L. Neuropsychological and structural brain lesions in multiple sclerosis: a regional analysis. *Neurology*, 1992, 42, 1291-1295.
270. Tao, G., Datta, S., He, R., Nelson, F., Wolinsky, J.S., Narayana, P.A. Deep gray matter atrophy in multiple sclerosis: a tensor based morphometry. *J. Neurol. Sci.*, 2009, 282, 39-46.
271. Tedesco, A.M., Chiricozzi F.R., Clausi S., Lupo M., Molinari M, Leggio M.G. The cerebellar cognitive profile. *Brain*, 2011, 134, 3669-3683.
272. Tiemann, L., Penner, I.K., Haupts, M., Schlegel, U., Calabrese, P. Cognitive decline in multiple sclerosis: impact of topographic lesion distribution on differential cognitive deficit patterns. *Mult. Scler*, 2009, 15, 1164-1174.
273. Till, C., Cassemi, R., Aubert-Broche, B., Kerbrat, A., Collins, D.L., Narayanan, S. et al. MRI correlates of cognitive impairments in childhood - onset multiple sclerosis. *Neuropsychology*, 2011, 25, 319-332.
274. Till, C., Ghassemi, R., Aubert-Broche, B., Kerbrat, A., Collins, D.L., Narayanan, S., Arnold, D.L., Desrocher, M., Sled, J.G., Banwell, B.L. MRI correlates of cognitive impairment in childhood-onset multiple sclerosis. *Neuropsychology*, 2011, 25, 319-332.
275. Tjoa, C.W., Zivadinov, R. Semi-automatic brain region extraction (SABRE) reveals superior cortical and deep gray matter atrophy in MS. *Neuroimage*, 2006, 29, 505-514.
276. Torkildsen Ø., Myhr, K.M., Bø, L. Disease-modifying treatments for multiple sclerosis - a review of approved medications. *Eur. J. Neurol.*, 2016, 23, Suppl. 1, 18–27.
277. Valentino, P., Cerasa, A., Chiriaco, C., Nisticò, R., Pirritano, D., Gioia, M., Lanza, P., Canino, M., Del Giudice, F., Gallo, O., Condino, F., Torchia, G., Quattrone A. Cognitive deficits in multiple sclerosis patients with cerebellar symptoms. *Mult. Scler.*, 2009, 15, 854-859.
278. Van Walderveen, M.A., Kamphorst, W., Scheltens, P., et al. Histopathologic correlate of hypointense lesions on T1-weighted spin-echo MRI in multiple sclerosis. *Neurology*, 1998, 50, 1282-1288.
-

- 
279. Vercellino, M., Masera, S., Lorenzatti, M., Condello, C., Merola, A., Mattioda, A., Tribolo, A., Capello, E., Mancardi, G.L., Mutani, R., Giordana, M.T., Cavalla, P. Demyelination, inflammation, and neurodegeneration in multiple sclerosis deep grey matter. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 2009, 68, 489-502.
280. Vercellino, M., Plano, F., Votta, B., Mutani, R., Giordana, M.T., Cavalla, P. Grey matter pathology in multiple sclerosis. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 2005, 64, 1101-1107.
281. Wallin, M.T., Page W. F., Kurtzke J.F. Migration and Multiple Sclerosis in Alaskan military veterans. *Journal of Neurology*, 2009, 256, 1412-1417.
282. Wegner, C., Esiri, M.M., Chance, S.A., Palace, J., Matthews, P.M. Neocortical neuronal, synaptic, and glial loss in multiple sclerosis. *Neurology*, 2006, 67, 960-967.
283. Weier, K., Beck, A., Magon, S., Amann, M., Naegelin, Y., Penner, I.K., Thürling, M., Aurich, V., Derfuss, T., Radue, E.W., Stippich, C., Kappos, L., Timmann D, Sprenger T. Evaluation of a new approach for semi-automatic segmentation of the cerebellum in patients with multiple sclerosis. *J. Neurol.*, 2012, 259, 12, 2673-2680.
284. Weier, K, Penner, I.K, Magon, S., Amann, M., Naegelin, Y., Andelova, M., Derfuss, T., Stippich, C., Radue, E.W., Kappos, L., Sprenger, T., Stippich, C., Radue, E.W., Kappos, L. et al. Cerebellar abnormalities contribute to disability including cognitive impairment in multiple sclerosis. *PLoS One*, 2014, 9, 1.
285. Weiner, H.L. A shift from adaptive to innate immunity: a potential mechanism of disease progression in multiple sclerosis. *Journal of neurology*, 2008, 255, Suppl. 1, 3-11.
286. Weinstein, A., Schwid, S.R., Schiffer, R. B., McDermott, M.P., Giang, D.W., Goodman, A.D. Neuropsychologic status in multiple sclerosis after treatment with glatamer. *Arch. Neurol.*, 1999, 56, 319-324.
287. Wishart, H.A., Benedict, R.H.B., Rao, S.M. Neuropsychological aspects of multiple sclerosis. In: *Multiple Sclerosis: A comprehensive text*, Eds.: Raine, C.S, MxFarland, H.F., Hohlfeld, R., Elsevier Limited, Philadelphia, 2008, 401-412.
288. Woolrich, M.W., Jbabd, S., Patenaude, B., Chappell, M., Makn, S., Behrens, T., Beckmann, C., Jenkinson, M., Smith, S.M. Bayesian analysis of neuroimaging data in FSL. *Neuroimage*, 2009, 45, Suppl. 1, S173-186.
289. Wylezinska, M., Cifelli, A., Jezard, P., Palace, J., Alecci, M., Matthews, P.M. Thalamic neurodegeneration in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology*, 2003, 60, 1949-1954.
-

- 
290. Yaldizli, O., Penner, I.K., Frontzek, K., Naegelin, J., Amann, M., Papadopoulou, A. et al. The relationship between total and regional corpus callosum atrophy, cognitive impairment and fatigue in multiple sclerosis patients. *Multiple Sclerosis Journal*, 2014, 20, 356-364.
291. Ziemssen, T., Derfuss, T., Stefano, N., Giovannoni, G., Palavra, F., Tomic, D., Vollmer, T., Schippling, S. Optimizing treatment success in multiple sclerosis. *J. Neurol.*, 2016, 263, 1053–1065.
292. Zipoli, V., Goretti, B., Hakiki, B., Siracusa, G., Sorbi, S., Portaccio, E. et al. Cognitive impairment predicts conversion to multiple sclerosis in CIS. *Mult. Scler.*, 2010, 16, 1326-1334.
293. Zivadinov, R., Sepcic, J., Nasuelli, D., et al. A longitudinal study of brain atrophy and cognitive disturbances in the early phase of relapsing-remitting multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2001, 70, 773-780.