

**Д-р Невена Филева Филева**

# **3 ТЕСЛА МАГНИТНОРЕЗОНАНСНА ДИАГНОСТИКА ПРИ МУЛТИПЛЕНА СКЛЕРОЗА**

---

## **АВТОРЕФЕРАТ**

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

## **НАУЧНИ РЪКОВОДИТЕЛИ**

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

**София, 2020**

Дисертационният труд е написан на 163 стандартни страници и включва 49 фигури, 23 таблици и 5 приложения. Библиографският списък съдържа 276 литературни източника, от които от 5 български автори и 271 чуждестранни.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за публична защита на разширен Катедрен съвет на Катедрата по образна диагностика към Медицински факултет, Медицински университет – София на 23.09.2020г.

Официалната защита на дисертационния труд ще се състои на 15.01.2021г. от 14:00 ч. в Аудиторията на Клиниката по неврология - УМБАЛ „Александровска”- София, съобразно заповед на ректора № РК36-4376/25.11.2020 г., пред научно жури в състав:

1. Акад. проф. д-р Лъчезар Динчов Трайков, дмн – вътрешен член
2. Доц. д-р Мария Тодорова Недевска, дм - вътрешен член
3. Проф. д-р Анастасия Георгиева Тренова, дм - външен член
4. Проф. д-р Начко Илиев Тоцев, дм - външен член
5. Доц. д-р Николета Иванова Трайкова-Джамбазова, дм - външен член

Резервни членове:

1. Доц. д-р Николай Лазаров Топалов, дм – вътрешен резервен член
2. Проф. д-р Боян Добрев Балев, дм – външен резервен член

Материалите по защитата са публикувани на интернет страницата на МУ-София и са на разположение на интересуващите се в Секретариата на Клиниката по образна диагностика, УМБАЛ „Александровска”, бул. „Св. Георги Софийски”1, София 1431

Номерацията на таблиците и фигурите в автореферата не съответства на тази в дисертационния труд.

## Съдържание

1. Въведение.....	5
2. Цели и задачи.....	6
3. Материали и методи.....	7
3.1. Материали.....	7
3.2. Методи.....	10
4. Резултати и обсъждане.....	15
4.1. Обща характеристика на промените при изследваните пациенти.....	15
4.1.1. Разпределение и общ брой на лезиите.....	15
4.1.2. Наличие на общомозъчна и локална атрофия.....	17
4.1.3. Оценка на активността на заболяването.....	20
4.2. Оценка стойността на изследването на цервикалния миелон.....	24
4.3. Оценка на чувствителността на отделните секвенции.....	28
4.3.1. Сравняване на FLAIR, T2 и PD.....	28
4.3.2. Кортикална патология – роля на DIR.....	31
4.4. Изкуствен интелект.....	34
4.4.1. Дескриптивен анализ на получените резултати.....	35
4.4.2. Степен на съпоставимост на резултатите между човек и AI.....	38
4.5. Клинико-образна корелация.....	44
4.5.1. Зависимост от възраст на начална изява.....	45
4.5.2. Зависимост от продължителност на заболяването.....	45
4.5.3. EDSS score.....	47
4.5.4. Корелация с клинични симптоми.....	49
4.6. Корелации между когнитивен статус и магнитно-резонансни промени.....	54
4.7. Анализ на пациентите в повече от едно изследване.....	60
4.8. Нашият опит в диференциално-диагностичен план.....	62
5. Заключение:.....	64
6. Изводи.....	65
7. Приноси (според автора).....	66
Приложения.....	67
Публикации и научни съобщения, свързани с дисертационния труд.....	69

Използвани съкращения:

МС – мултиплена/множествена склероза

МР – магнитен резонанс

КТ – компютърна томография

ЦНС – централна нервна система

КМБ – кръвно-мозъчна бариера

ЦСТ – цереброспинална течност

ДД – диференциална диагноза

НМО – невромиелитис оптика

DIT – Dissemination in time – Разпространение във времето

DIS – Dissemination in space – Разпространение в пространството

CIS - Clinically isolated syndrome

RRMS - Relapsing-remitting multiple sclerosis

PPMS - Primary progressive multiple sclerosis

SPMS - Secondary progressive multiple sclerosis

MAGNIMS - Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis

DIR - Double inversion recovery

FLAIR - Fluid attenuated inversion recovery

PD - Proton density

SWI - Susceptibility weighted imaging

DWI – Diffusion weighted imaging

DTI - Diffusion tensor imaging

EDSS - Expanded Disability Status Scale

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

MMSE - Mini-Mental State Examination

MoCA - Montreal Cognitive Assessment

IST - Isaacs Set Test

FCSRT - Free and Cued Selective Reminding Test

## 1. Въведение

Мултиплената склероза е хронично неврологично заболяване, чиято първична презентация е най-често във възрастовата група 20-40 години. Младият контингент от засегнати пациенти и бързата инвалидизация, до която има потенциала да доведе, превръщат заболяването в социално значимо. Неврологична симптоматика може значително да варира в зависимост от засегнатите зони на централната нервна система. Ключов фактор за започване на контролираща или модулираща терапия е ранното поставяне на диагнозата.

Продължава да не съществува патогномоничен критерии за потвърждаване на мултиплената склероза както от клинична, така и от образна и лабораторна гледна точка. През годините създавани набор от мултидисциплинарни критерии по отношение на дисеминация на процеса във време и пространство, които да доведат до по-голям процент рано диагностицирани случаи. Те включват клинични неврологични симптоми, отклонения в евокираните потенциали, лабораторни показатели (кръвни и ликворни) и магнитно-резонансни критерии.

Мултиплената склероза е обект на множество научни проучвания с различна насоченост – патогенеза, етиологични причини, водещи до отключване на заболяването и фактори, определящи неговото протичане. С развитието на технологиите, възможностите за визуализиране на централната нервна система значително се подобряват. Публикуват се проучвания с противоречиви резултати за информативната стойност на отделните секвенции, техните характеристики и последователност, необходимостта от поставянето на контрастна материя и други фактори, касаещи формирането на оптимален протокол. Навлизането на методиките на изкуствения интелект дават възможност за още по-точно анализиране на образите. Търси се клинично-образна корелация, обясняваща конкретни физикални симптоми и представяне на невропсихологични тестове. Свързването на точния субстрат за определена изява е с цел намиране на евентуални магнитно-резонансни белези, които да помогнат за разбирането на развитието и евентуалната прогноза на прогреса на заболяването.

## 2. Цели и задачи

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

За постигане на целта си поставяме следните задачи:

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

### 3. Материали и методи

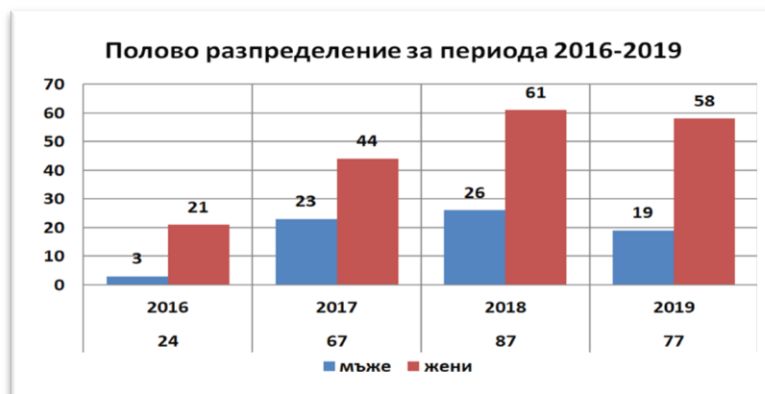
#### 3.1. Материали

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



Фиг. 1 - Полово разпределение на всички пациенти с потвърдена диагноза, включени в проучването

Диагностицираните пациенти разпределени по години са както следва – 24 за втората половина на 2016, 67 през 2017, 87 през 2018 и 77 за 2019 година с полово разпределение, демонстрирано на фигура 2.



Фиг. 2 - Полово разпределение на пациентите през съответната година

Пациентите са на възраст от 14 г. до 70 г., средна възраст 41,08 г, (SD = 11.277). Пациентите над 18г. или техните родители/настойници са подписали информирано съгласие за провеждане на изследванията. Разпределението по възрастови групи на интервали по 10 години са графично представени на фиг. 3.



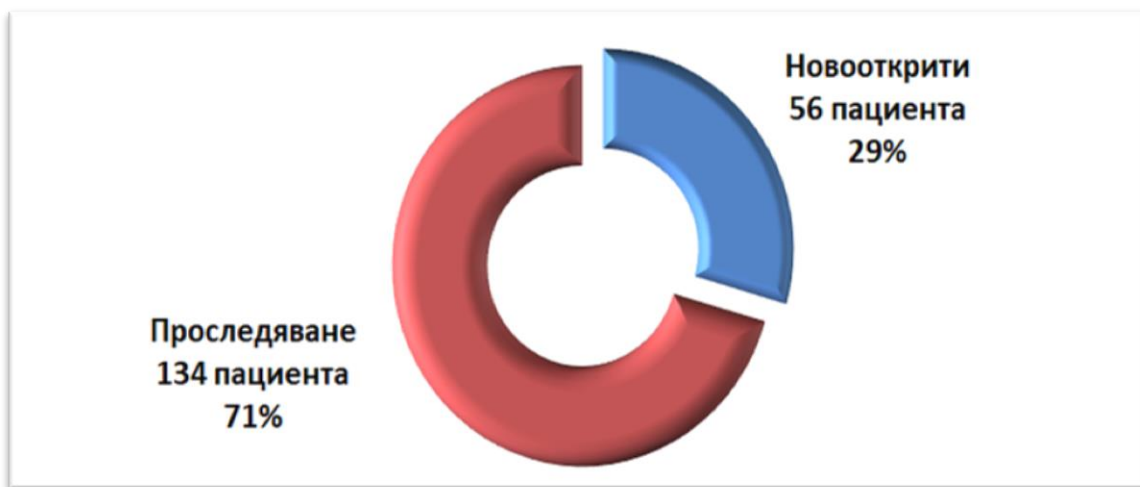
Фиг. 3 - Разпределение на пациентите по възрастови интервали

Клиничната информация е налична при 120 пациента, която бе събрана от медицинска документация, предоставена от тях по време на изследването или от болнични епикризи по време на тяхната хоспитализация в отделение по Неврология в УМБАЛ „Александровска“. Категориите информация, които представляваха интерес включваха:

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

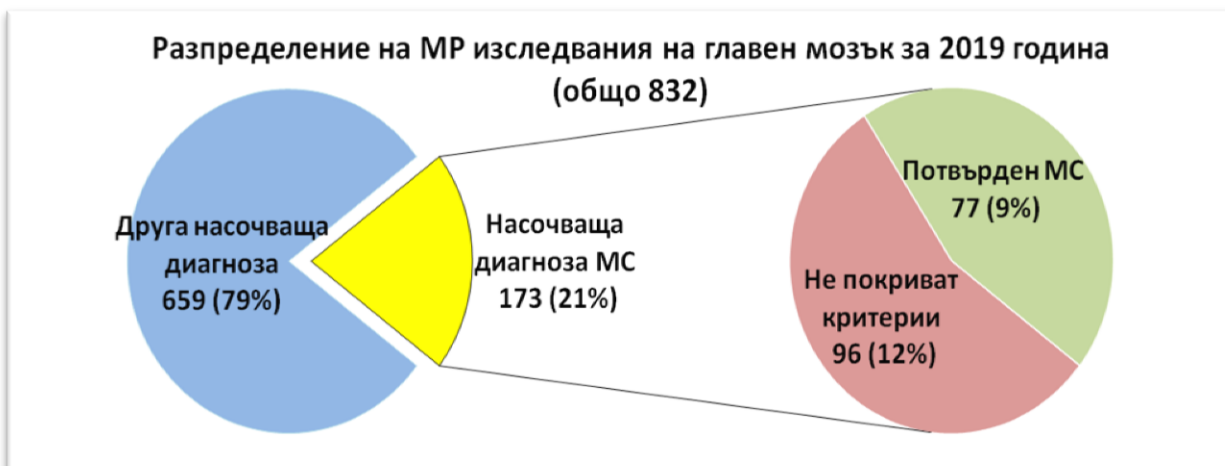
Поради ретроспективния начин на събиране на част от информацията за 64 изследвания не разполагаме с информация дали това е било първо изследване, с което е потвърдена диагнозата или поредно МР сканиране. Останалите 190

изследвания са разделени в групи на новооткрита или известна от предходни МР диагноза мултиплената склероза. Резултатите са графично представени на фиг.4.



Фиг. 4 - Съотношение на пациенти с новооткрита диагноза и пациенти за проследяване на вече известна мултипленна склероза

По-подробна информация за преминаващите през отделението пациенти бе събрана за период от 1 година. В рамките на цялата 2019 г. в отделението са проведени 832 МР на главен мозък. От тях 173 човека са били с насочваща диагноза мултиплената склероза (съмнение или проследяване). При 96 не бяха покрити образните критерии за поставяне на диагнозата. При останалите 77 разпределението е 10 новооткрити, 46 за проследяване и 21 без клинична информация. Разпределението е графично представено на фиг. 5.



Фиг. 5 - Разпределение на изследванията на главен мозък, проведени в отделението през 2019 г.

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

Включващи критерии:

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

Изключващи критерии:

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

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

### **3.2. Методи**

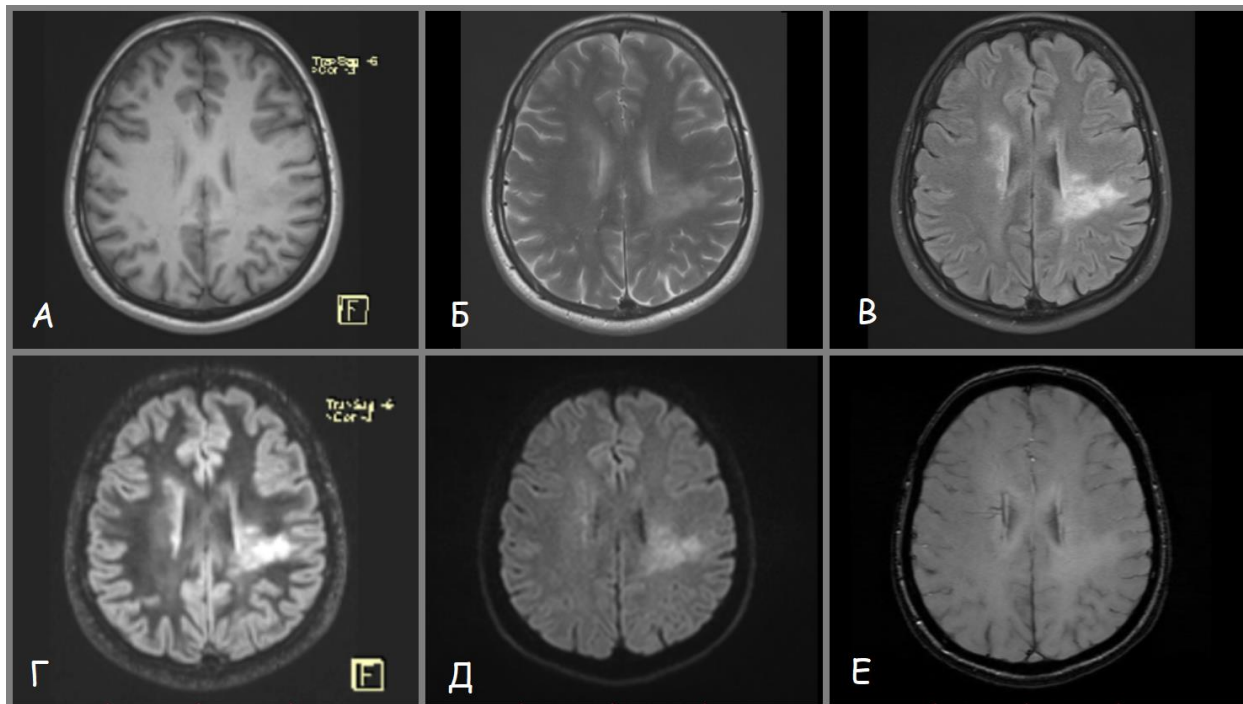
Всички изследвания са извършени на апарат Magnetom Verio, A Tim+ Dot System, Siemens, Germany с напрегнатост на магнитното поле 3 Тесла. Използвани са стандартни бобини за глава - 3T Head MATRIX и шия - Spine MATRIX. Протоколът при нативно сканираните пациенти включва следните секвенции със съответните параметри, представени подробно на таблица 1.

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

Таблица 1 - Параметрите на използвания протокол без използване на контрастна материя

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

От секвенциите, получени в 3D измерение, бяха направени постпроцесингови реконструкции във всички равнини с използване на специализирана работна станция със софтуер Syngo MR D13. Фиг. 6 представя образи в различните секвенции, част от които допълнително генерирани.



Фиг. 6 - Аксиални образи на част от използваните секвенции: А – T1WI, допълнително генериран в аксиална равнина; Б – T2WI; В – FLAIR; Г – DIR, допълнително генериран образ; Д – DWI; Е – SWI

При пациентите, при които по време на изследването бяха визуализирани или имаше съмнение за хиперинтенсни промени по хода на цервикалния миелон, беше добавена допълнителна аксиална секвенция в зоната на интерес. Това бе извършено в 93 случая. Нейните подробни параметри са представени на таблица 2.

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

Таблица 2 - Параметри на допълнителна аксиална секвенция на цервикалния гръбнак

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

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

При пациентите с повече от едно изследване допълнителната информация включва:

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

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

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

от анализа включват оценка на динамиката, както по отношение на атрофията, така и на лезионния товар.

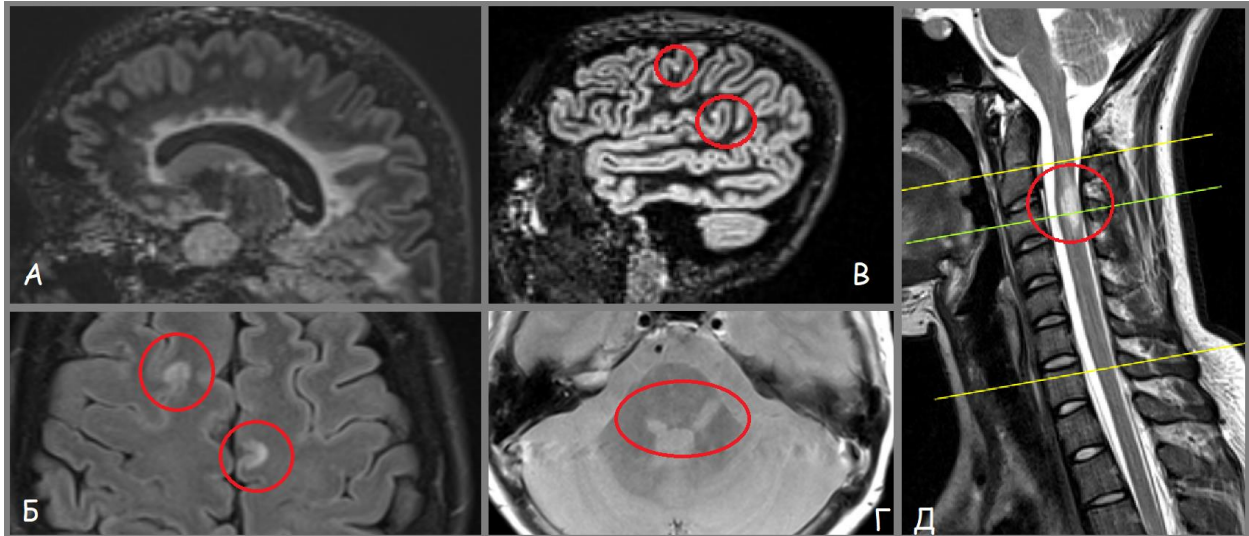
Подробен когнитивен профил е направен при 15 пациента, включващ редица тестове - Mini-Mental State Examination (MMSE), Montreal Cognitive, Assessment (MoCA), Isaacs Set Test (IST), Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT).

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

## 4. Резултати и обсъждане

### 4.1. Обща характеристика на промените при изследваните пациенти

#### 4.1.1. Разпределение и общ брой на лезиите



Фиг. 7 – Примери за лезии, локализирани в отделните анатомични области: А – FLAIR,сагитална равнина, перивентрикуларни лезии, формиращи т.н. „Dawson’s fingers“, Б – DIR, сагитална равнина, кортикални лезии, В – FLAIR, аксиална равнина – юстакортикални лезии, Г – PD, аксиална равнина, инфратенториални лезии, Д – T2, сагитална равнина на цервикален миелон – спинална лезия на ниво C2.

Получените резултати от разпределението на лезиите според тяхната локализация са представени графично с абсолютни и относителни стойности на фиг. 8.

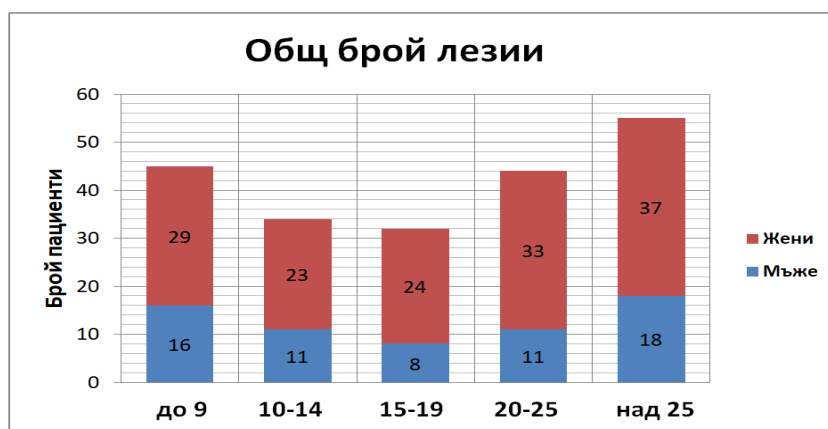


Фиг. 8 - Разпределение на пациентите с лезии с съответната област по брой и пол

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

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

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



Фиг. 9 - Разпределение на пациентите по абсолютен брой и по пол в групи в зависимост от лезионния товар

Не открихме статистическо значимо различие между броя лезии при жени (среден ранг 102.84) и мъже (среден ранг 106.66),  $U = 4502.0$ ,  $p=0.668$ ,  $r=0.03$ . Доказахме наличие на положителна корелация между възрастта и общия брой лезии,  $\rho(210) = 0.27$ ,  $p<0.001$ .

#### 4.1.2. Наличие на общомозъчна и локална атрофия

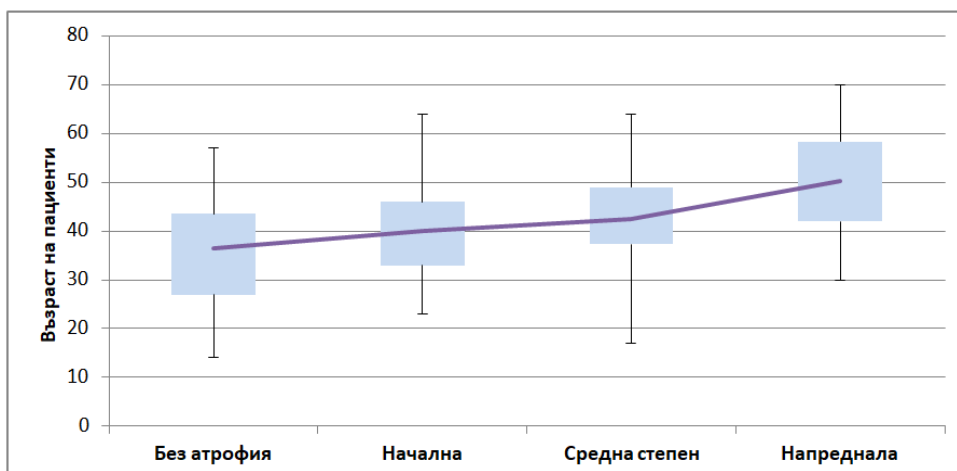
Образите на всички пациенти (n=210) бяха анализирани чрез визуална полуколичествена оценка за степента на атрофия и бяха разделени в 4 категории – без атрофия, начална степен на атрофия, средна степен и напреднала атрофия (Табл. 3).

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

Таблица 3 - Разпределение на пациентите по брой, пол и средна възраст

Доказахме наличие на статистическо значимо различие между степените на атрофия при жени (среден ранг 96.49) и мъже (среден ранг 126.05),  $U = 3357.0$ ,  $p=0.001$ ,  $r=0.23$ . Последната тенденция може да се проследи и чрез промяната в половото съотношение (М:Ж) в отделните групи. При пациентите без данни за мозъчна атрофия 1:4.36 (при средно за цялото проучване 1:2.28); начална атрофия - до 1:3.07, средна степен на атрофия – до 1:1.53 и достигайки до 1:1 в групата на напреднала атрофия.

Доказахме наличие на положителна линейна корелация между възрастта на пациентите и степени на атрофия,  $r=0.35$ ,  $p<0.01$  като броят на изследваните лица е  $N=210$ . Големината на ефекта е средна (Cohen,1988).



Фиг. 10

Разпределението на пациентите по възраст и степен на атрофия

Доказахме статистическа значима положителна линейна корелация между степента на атрофия и броя на лезиите на демиелинизация,  $r=0.45$ ,  $p<0.01$ . Получените резултати показват по-изразена линейна корелация между лезионния товар и атрофията, от колкото възрастта на пациентите.

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

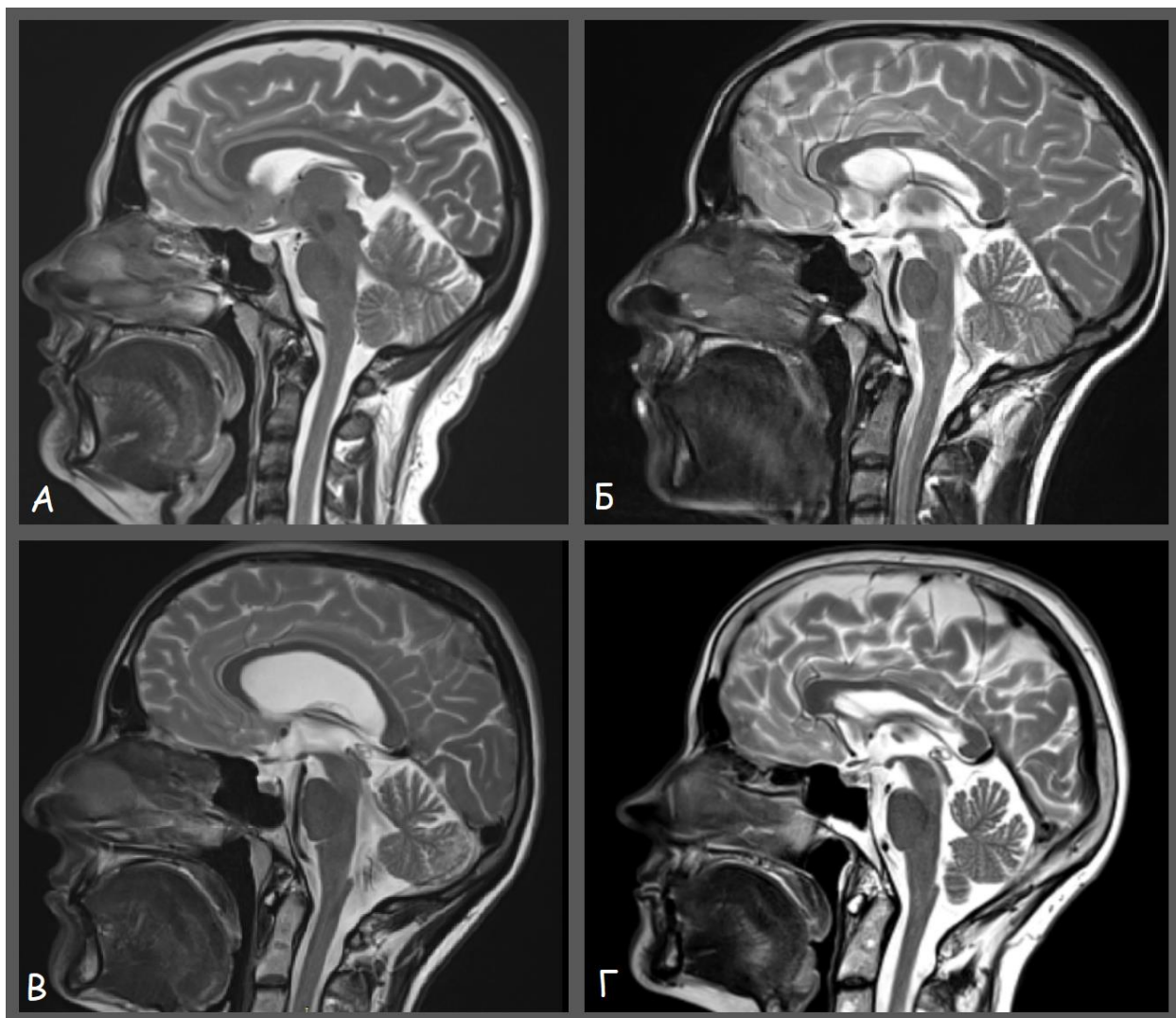
- Корови лезии – има статистически значима разлика в степените на атрофия между пациенти с кортикални лезии и без кортикални лезии,  $U=2319.0$ ,  $p=0.001$ ,  $r=0.39$ . Средна степен на големината на ефекта
- Лезии в корпус калозум – има статистически значима разлика в степените на атрофия между пациенти със и без засягане на КК,  $U=3948.0$ ,  $r=0.25$ .
- Спинални лезии – няма статистически значимо различие между пациентите със спинални лезии,  $p=0.08$

Допълнително бе разгледана локалната атрофия на корпус калозум, която бе отчетена при 75 пациента. Доказахме по-високи средни стойности на общомозъчна атрофия при пациенти с локална атрофия на корпус калозум,  $p<0.001$ ,  $r= - 0.57$ . Допълнително бяха отчетени по-голям общ брой лезии,  $p<0.001$ ,  $r= - 0.53$ . Големината на ефекта и в двата случая е по-голяма от типичната. Наличието на множество конфлуиращи перивентрикуларни лезии показва по-голямо значение ( $r_s=0.52$ ) за атрофията на структурата от колкото лезии, локализиращи конкретно в нея ( $r_s=0.31$ ).

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

Таблица 4 - Разпределение на пациентите по наличие/липса на лезии и атрофия на корпус калозум, представени с абсолютна стойности и процент от цялата извадка

Примери за отделните категории са представени визуално на фигура 11.



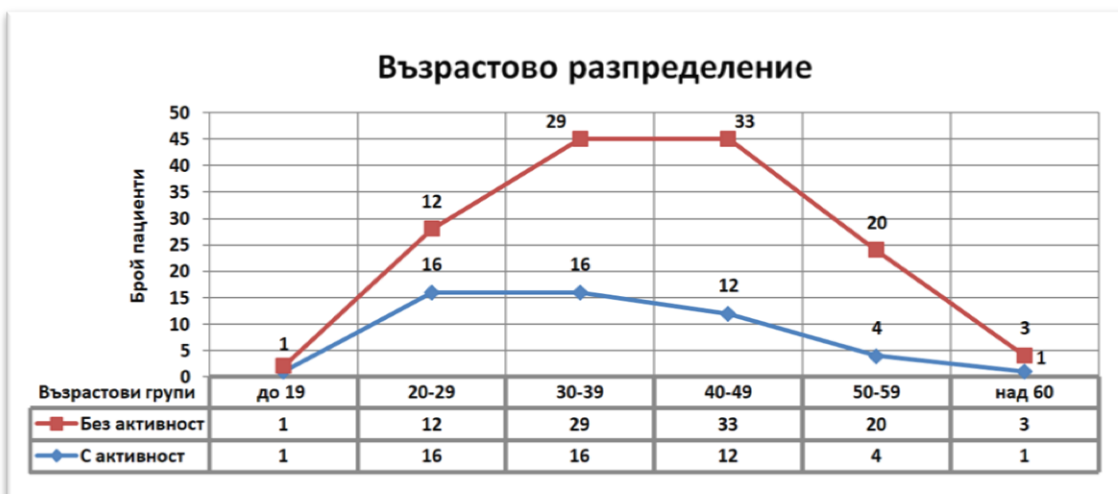
Фиг. 11 - T2 образи в сагитална равнина (наши случаи) – (А) – норма, без изтъняване, без хиперинтенсни лезии; (Б) – нормална дебелина, наличие на хиперинтенсни лезии; (В) – дифузно изтъняване, без наличие на лезии; (Г) – изтънен с наличие на лезии;

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

### 4.1.3. Оценка на активността на заболяването

Контрастна материя бе приложена по време на 177 магнитно резонансни изследвания (70%) при 148 пациента, с наличие на активност при 50 от тях.

Не се установиха значими междуполови различия по отношение наличието на активност. Средната възраст при пациентите, при които има активност на заболяването е 35.21 години (SD=10.63) за разлика от тази при пациентите без активност, която е 43.49 години (SD=10.59). 62% от пациентите, при които се наблюдава усилване са на възраст в интервала между 20 и 40 години.



Фиг. 12 - Възрастово разпределение на пациентите с контрастни изследвания в зависимост от наличието или липсата на активност

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

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

## Обсъждане

Общите характеристики на пациентите с мултиплена склероза в България, потвърждават описаните в литературата – преобладаване на женския пол, засягане предимно във възрастовата група 20-40 години. По отношение на локализациите на лезиите не се откриха връзки между отделните локализации и половата принадлежност на пациентите. По отношение на перивентрикуларните лезии като цяло се запазва гореописаната липса на връзка, за разлика от специфичното засягане на корпус калозум, което се наблюдава с по-голяма честота при мъжете. В литературата се докладва честото ангажиране на КК от процесите на демиелинизация, но не намерихме съобщени данни за разлика между половете. (Ozturk, Smith et al. 2010)

Най-висока честота на лезии като локализация е докладвана в литературата по отношение на перивентрикуларните и субкортикалните. Резултатите от нашето проучване са с потвърдителен характер и откриване в над 95% от нашите пациенти. Проучване от 2004 година от екип включващ Minneboo, Barkhof и Polman е насочено към инфратенториалните лезии като предиктор за прогрес на физикалната увреда. При изследваните от тях пациенти честота на инфратенториални засягане е до 81%, която е значително по-ниска от нашата, която достига до 65.71%. (Minneboo, Barkhof et al. 2004) По отношение на кортикалната патология най-висока чувствителност се докладва при прилагането на double inversion recovery. При изследване на хистологични материали, лезии в сивото мозъчно вещество са открити при 75 до 93% от всички изследвани. Според проучвания лезиите, видими на DIR представляват едва 10-20% от реалният брой. С подобряване на методите за визуализация се променят и процентите на честота на откриване на кортикални лезии in vivo. Средните стойности за честота на кортикално засягане, видимо на DIR според различните автори варират между 50 и 80%. По-високите стойности на открити лезии са докладвани от проучвания проведени на 7Тесла апарати. Изследванията от нашето проучване са извършени на апарат 3Т и стойности, които получаваме за са по-ниски, достигайки до 28,57%. (Geurts, Blezer et al. 2008)

Разпределението на получените резултати от анализа на българската популация, потвърждава световната тенденция за хода на развитите на атрофията и разликите, наблюдавани при двата пола. При мъжете се наблюдава сравнително по-късно начало, но по-бързо прогресиране, което може да се свърже с развитието на атрофия, въпреки по-малкия общ брой заболели в сравнение с жените. (Magyarí 2016, Li, Sun et al. 2017, Avila, Bansal et al. 2018, Houtchens and Bove 2018) Нашите резултати показват положителна линейна корелация между степента на атрофия и възрастта на пациентите. При мъжете се наблюдават по-изразени степени на атрофия. Много показателна е промяната в съотношенията мъже:жени в групите с различна степен на атрофия – от 1:4.36 при пациентите без данни за мозъчна атрофия до 1:1 в групата на напреднала атрофия.

Доказахме наличие на линейна връзка между степента на атрофия и броя лезии. Според проучвания на Popescu et al. именно степента на развитите на мозъчната атрофия е един от основните дългосрочни предиктори за тежестта на инвалидизацията. (Popescu, Agosta et al. 2013) В зависимост от локализацията на лезиите открихме статистически значима връзка с по-напреднали степени на атрофия в групите пациенти с наличие на кортикални лезии (със средна стойност на ефекта), следвана от лезии, локализирани в КК (с малък размер на ефекта) и липса на връзка между атрофията и спиналната патология. Не открихме проучвания с насоченост намиране на корелации между конкретна локализация на лезии и степените на атрофия, с което да подкрепим нашите резултати.

Засягането на корпус калозум е включено още в първите патоанатомични описания на мозъчните промени при мултиплената склероза. При нормално стареещите мозъци, без неврологични заболявания, предразполагащи към атрофия, структурата на КК се представя относително съхранена. Дифузното и локално засягане на бялото мозъчно вещество при МС е предпоставка за по-ранно засягане на структурата заради анатомичния и субстрат. Освен директната увреда при наличие на плаки на демиелинизация в корпус калозум, изтъняване на корпуса се наблюдава и вследствие на валериевата дегенерация, която се

наблюдава в дисталните части на увредените аксони. (Barnard and Triggs 1974, Ozturk, Smith et al. 2010) Наличието на голям лезионен товар, дори и без плаки, локализирани конкретно в КК е предпоставка за неговата локална атрофия. От намерените по темата проучвания са доказани корелации между когнитивните нарушения и наличието на лезии, голяма честота на засягане и наличие на атрофия, но не намерихме описани полови различия сред изследваните пациенти. (Ozturk, Smith et al. 2010, Platten, Martola et al. 2019, Blaauw and Meiners 2020) В проучване от 2011 година Kern et al. съобщават за връзка между двигателните нарушения, най-вече във фината моторика на горните крайници и промените в корпус калозум.

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

Необходимостта от извършване на контрастни изследвания за определяне на активността на заболяването има ключова роля за първоначалното поставяне на диагнозата. Наличието на активност е условие за дисеминацията на процеса във време, а при проследяване е критерий за оценка на терапевтичния отговор. Световните препоръки са за използване на контрастна материя при всяко контролно изследване. По отношение на активността на заболяването не открихме статистически значими връзки с останалите образни характеристики. При липса на контролни изследвания за оценка на продължителността не можем да оценим предиктивната стойност на активността в нашата кохорта с пациенти.

## 4.2. Оценка стойността на изследването на цервикалния миелон

При 155 от изследваните пациенти (n=210) бяха открити спинални лезии, което категоризира формата на заболяването при тях като церебро-спинална (фиг.13).



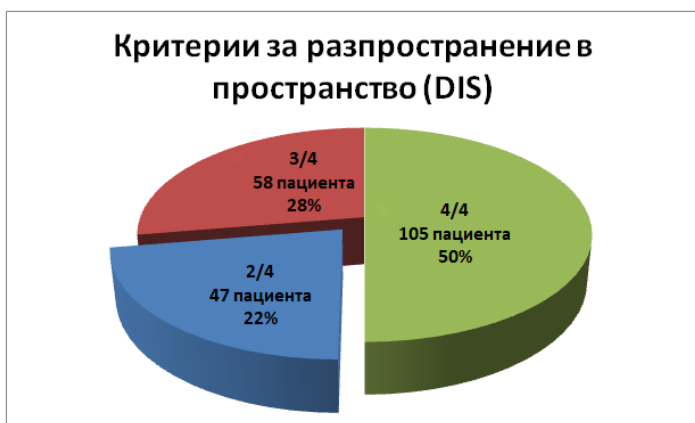
Фиг. 13 - Разпределение на пациентите според формата на заболяването, представено с абсолютни и относително стойности

Лезиите се описват като хиперинтенсни на T2 зони, най-често на протежение по-малко от височината на два цервикални прешлена. При аксиалните срезове се вижда, че засягането никога не обхваща 100% от обема на миелона. Най-често са засегнати задните и латералните колони на бялото мозъчно вещество. За целта на нашето проучване сме взели под внимание наличието или липсата на лезии, без да се отчита техния брой и детайлна локализация в рамките на миелона. При съмнение за наличие на патология или при желание за по-детайлна визуализация в 93 изследванията (36,47%), включени в проучването са направени допълнителни аксиални T2 срезове в зоната на интерес (фиг. 14).

Фиг. 14 – Пациентът е 39-годишен мъж със съмнение за МС (А) T2 сагитален образ на глава и шия с наличие на дискретни хиперинтенсни промени в миелона на ниво С2-С3, (Б) – T2, аксиална равнина, кореспондиращ образ на нивото на каудалната повърхност на тялото на С3, визуализират се хиперинтенсни промени в лява латерална колона (червена стрелка).



Пациентите бяха разделени в групи в зависимост от това на колко от критериите за DIS отговарят. От 4 възможни локализации, за потвърждаване на диагнозата са необходими минимум 2. Вариантите за всеки пациент бяха съответно покриване на 2/4, 3/4 или 4/4 критерия (фиг.15).



Фиг. 15 - Разпределение на пациентите в зависимост от брой покрити критерии за разпространение на процеса в пространство

При останалите 5,71% от пациентите решаващата втора локализация за покриване на критерии за разпространение в пространството се оказва наличието на спинални лезии.

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

При 120 пациента имахме подробна клинична информация от предоставената ни медицинска документация. При 29 от тях диагнозата е била новооткрита. След проведените статистически тестове се откриха значими различия между пациентите с новооткрита диагноза и тези с вече поставена по отношение на част от сравняваните симптоми. Най-голяма разлика в честотата се откри по отношение на церебеларния синдром (по-рядко при новодиагностицираните), следвана от тазово-резервоарните нарушения. По

отношение на парезите, получените резултатите бяха на границата на статистическата значимост ( $p=0.62$ ). Зрителните симптоми не показаха разлика в честотата си при пациенти с новооткрита и известна диагноза.

Сигнификантна разлика бе открита по отношение на степента на инвалидизация между групите на новодиагностицирани пациенти и тези с известна диагноза МС. Резултатите от теста показват по-ниски средни стойности на EDSS score при пациенти с новооткрита мултиплена склероза,  $p=0.003$ ,  $r=-0.27$ . Големината на ефекта е по-малка от типичната.

### **Обсъждане**

Проучване на Eden et al. от 2019 година съобщава за наличие на цервикална патология в 87.42% от пациентите с изолиран клиничен синдром, 90.38% при пациентите с пристъпно-ремитентна форма, 95.24% за вторични прогресивната и 98.63% за първично-прогресивната форма. (Eden, Gros et al. 2019) Екипът на Bot et al. включва 104 пациента, при които се прави магнитно-резонансно изследване на целия гръбнак. Техните резултати показват засягане в 82.7% от пациентите. При 9.6% е имало дифузно засягане на миелона по цялото му протежение и наличие на лезии, а само при 2,9% от случаите са докладвани дифузни промени. При останалите 70.2% са наблюдава наличие на фокални промени (плаки на демиелинизация). В цялостното си проучване те откриват 353 лезии, от които 56.4% са били локализирани в областта на цервикалния отдел. При 68% от пациентите са открити повече от 2 лезия, а при 57% от тази група не е имало клинични симптоми насочващи към засягане на миелона. (Bot, Barkhof et al. 2004) Резултатите от нашето приучване показват засягане на цервикалния миелон при 74% от пациентите ни.

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

По тази причина при съмнение за мултиплена склероза трябва насочено да се търсят лезии там.

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

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

### 4.3. Оценка на чувствителността на отделните секвенции

#### 4.3.1. Сравняване на FLAIR, T2 и PD

##### 4.3.1.1. Супратенториална локализация на лезиите

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

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

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

Резултатите от проведенният t-тест за свързани (корелирани) извадки (paired-samples t-test) на Стюдънт показват наличие на статистическо значимо различие

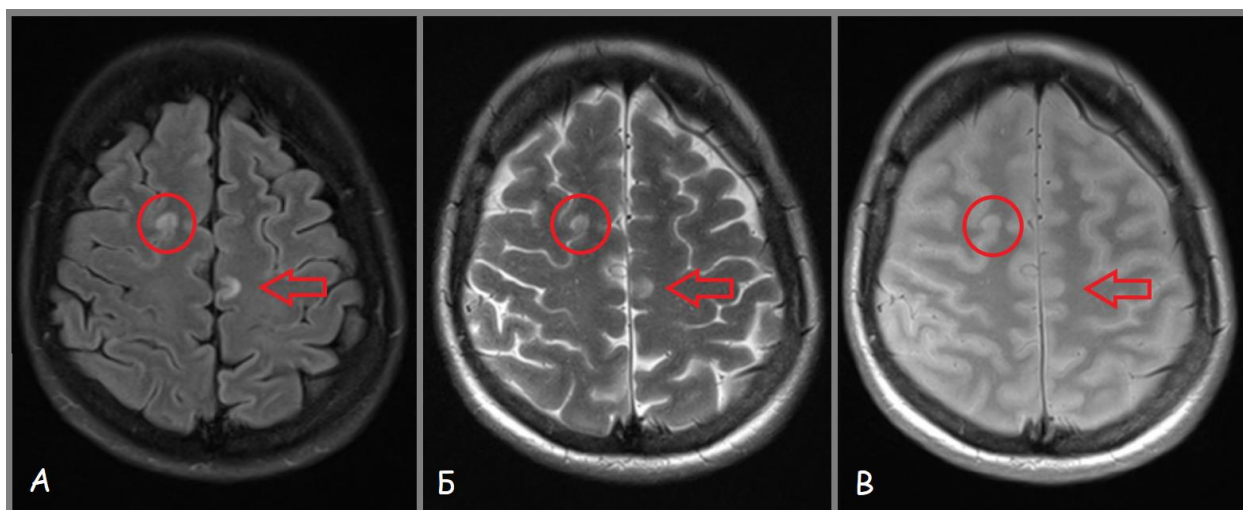
между чувствителността на FLAIR спрямо T2,  $t(76)=7.219$ ,  $p<0.001$ . Размерът на ефекта е по-голям от типичния,  $d=0.82$ .

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

Фиг. 16 – Резултати от *t*-тест на Стюдънт между различните комбинации от секвенции

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

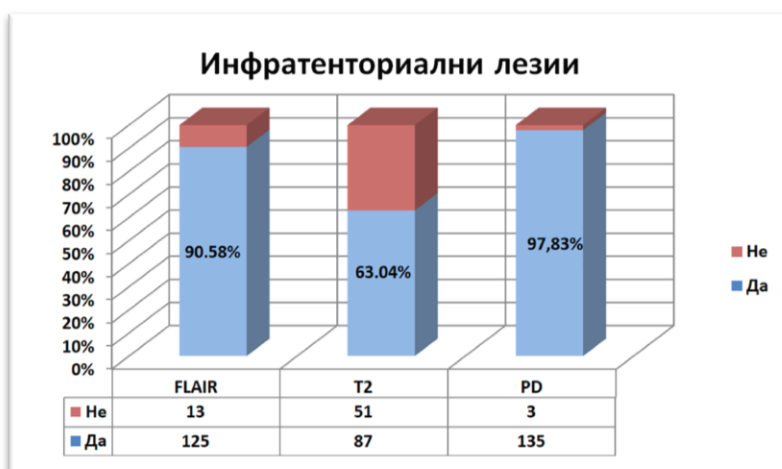
Сравняването на T2 и PD не показва статистически значима разлика при сравняване на отчетения брой лезии,  $t(76)=-1.588$ ,  $p=0.116$ , с нищожна големина на ефекта  $d=0.18$ .



Фиг. 17 - Аксиални срезове на FLAIR(A), T2(Б) и PD(В) на 38-годишна пациентка – двустранни юстакортикални лезии в горни фронтални лобове, вдясно (червени кръгове) ясно видима на FLAIR и по-трудно отграничими на T2 и PD, вляво (червени стрелки) ясно видима на FLAIR, едва доловима на T2 и практически неразличима на PD.

### 4.3.1.2. Инфратенториална локализация

При 138 пациента бяха открити инфратенториални лезии, при които се сравни чувствителността на TIRM DARK FLUID (FLAIR) и T2/PD в аксиална равнина. Другият фактор, който бе взет под внимание е на каква част от образите FLAIR се откриват артефакти в задна черепна ямка (ЗЧЯ), които бяха открити в 34.78% или 48/138 пациента.



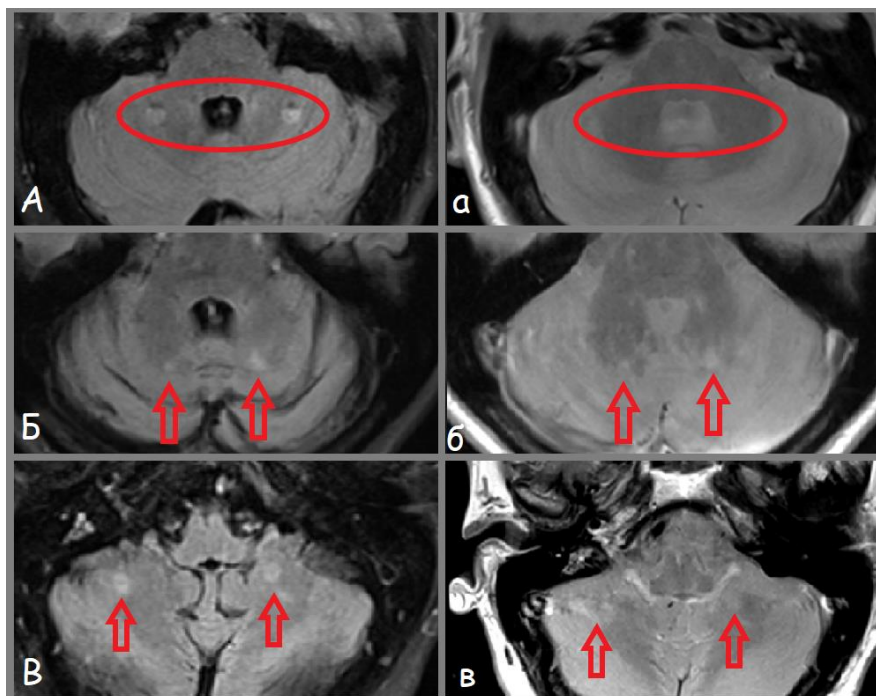
Фиг. 18 – Разпределение на инфратенториалните лезии, видими на трите сравнявани секвенции (FLAIR, T2 и PD)

Фиг. 19

Кореспондиращи FLAIR (главни букви) и PD (малки букви) образи в аксиална равнина:

при пациент А-а наличие на симетрични хиперинтенсни промени, които не кореспондират на образа на PD (червени кръгове),

при пациенти Б-б и В-в се визуализират двустранни лезии на демиелинизация (червени стрелки), видими и на двете секвенции



FLAIR показва висока чувствителност при откриване на инфратенториални лезии, но големия процент артифицирани образи прави рискована оценката на

структурите на ЗЧЯ само с нейното използване. По-тази причина PD е предпочитаната секвенция за оценка на тази анатомична област – висока чувствителност за детекция на лезии, съчетана с липса на костни и flow артефакти.

#### 4.3.2. Кортикална патология – роля на DIR

При 60 от тях бяха открити кортикални лезии. Основна секвенция използвана за целта е DIR. При всеки един пациент допълнително беше сравнена локализацията на тези лезии на FLAIR секвенцията. Образите бяха категоризирани в 3 групи – кортикални лезии не бяха открити на FLAIR, част от лезиите бяха видими (по-малък брой в сравнение с DIR), бяха видени идентичен брой лезии на двете секвенции.



Фиг. 20

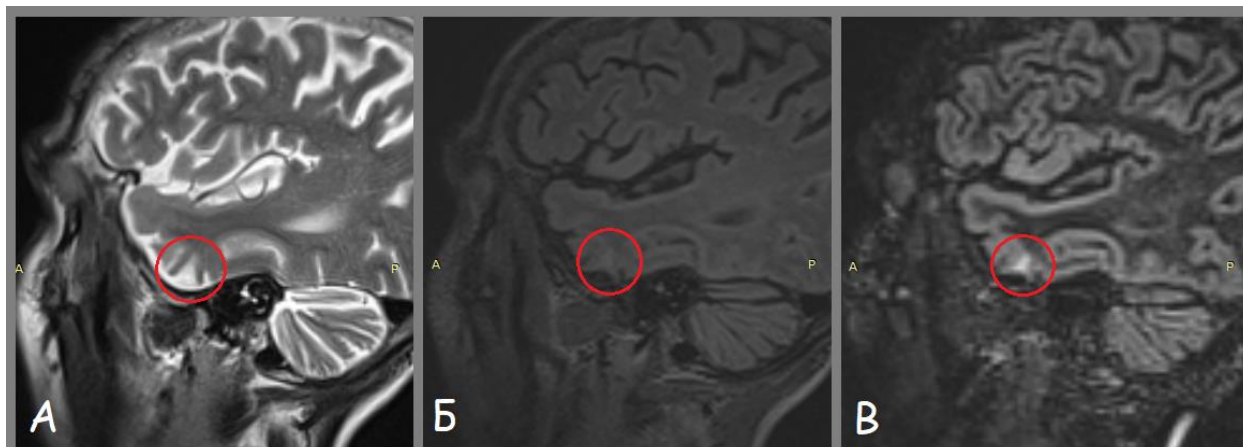
Разпределение на лезиите, видими на FLAIR

Допълнително при 14 от тези пациенти образите на T2, FLAIR и DIR бяха анализирани с отчитане на абсолютната стойност на видимите лезии. Получените резултати са представени в таблица 5.

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

Таблица 5 - Характеристики на пациентите

T2 показва най-ниска чувствителност по отношение на кортикалните лезии с визуализация на едва 11 от тях, 10 от които бяха с смесен характер, сравнително по-големи размери и частично ангажирани и на субкортикалното бяло мозъчно вещество. Лезиите, отчетени на FLAIR са значително повече от тези на T2, но са ½ от тези, открити на DIR.



Фиг. 21 –Сагитални образи на 22-годишна пациентка: представена е визуализацията на една кортикално разположена плака темпорално в трите сравнявани секвенции - T2(A), FLAIR (Б) и DIR(В).

## Обсъждане

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

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

чувствителността. В проучване на Vural et al. за сравняване на чувствителността на T2, FLAIR и DIR, стойностите, които докладват за супратенториалните лезии са 936 лезии, видими на T2 и 1344, открити на FLAIR. Полученото съотношение между тях е 1:1.44. Получените от нас резултати са съответно 587 и 774, формиращи съотношение 1:1.32, потвърждавайки по-добрата визуализация на лезиите на FLAIR. (Vural, Keklikoglu et al. 2013)

При сравняване на чувствителността на същите по отношение на инфратенториалните лезии, T2 показва най-ниска степен на визуализация на патологичните промени. Плаките на демиелинизация бяха открити в над 90 % от образите на FLAIR и PD, но с наличие на артефакти в 35% от изследваните пациенти. Най-честите причини за хиперинтенсни артефакти за наличието на пулсации при движението на цереброспиналната течност и магнитната податливост на тъканите. Това прави PD предпочитаната секвенция за оценка на структурите в ЗЧЯ. Получената от нас честота за наличие на артефакти е по-висока от откритите в литературата, които в проучване на Ogbole et al. достигат до 16.3%. Разликата в стойностите смятаме, че се дължи на различната сила на магнитното поле и различната дебелина на срезове. (Ogbole, Soneye et al. 2016)

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

визуализация на смесените плаки до 40% и едва 10% на изцяло интракорткалните. (Kilsdonk, Jonkman et al. 2016)

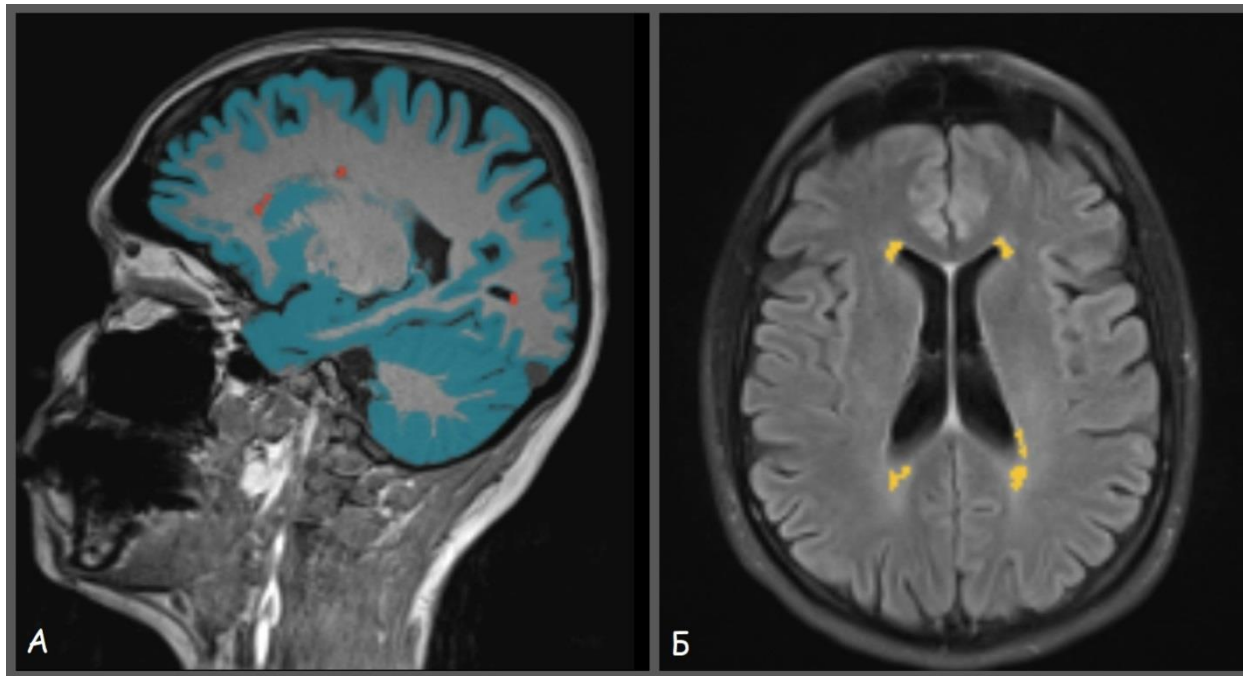
В проучване на Simon et al., в което са сравнени над 1500 лезии на T2, FLAIR и DIR на апарати 1.5T и 3T. Техните резултати показват статистически значими разлики както между отделните секвенции по между им, така и при сравнение на едни и същи секвенции, проведени на апарати с различна сила на магнитното поле. Стойностите докладвани от тях за интракорткални лезии и такива със смесен характер са 55/97/185 (T2/FLAIR/DIR). При сравнение на нашите резултати с техните (11/28/56), виждаме запазване на съотношенията между чувствителността на секвенциите. (Simon, Schmidt et al. 2010)

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

#### **4.4. Изкуствен интелект**

Четиридесет изследвания на 20 пациента бяха анализирани със специален софтуер с насоченост мултиплената склероза (icobrain ms) на белгийската компания icometrix. Системата генерира 2 типа доклади – Single Time Point (от първото изследване) и Longitudinal (от контролното). Отчита се наличие на хиперинтенсни FLAIR зони със съответната локализация и обема на кореспондиращите T1 хипоинтенсни зони. Втората част от доклада е насочен към

определяне наличието на атрофия - общия обем на мозъка, обема на сивото мозъчно вещество и нормативния персентил, на който отговаря съответния пациент.



Фиг. 22 - Образите на 45-годишна пациентка, *Single Time Point, icobrain ms*: А – T1, сагитална равнина, в синьо са маркирани структурите на сивото мозъчно вещество, кортекс и базални ганглии, в червено са хипоинтенсните зони, кореспондиращи на плаките на демиелинизация; Б – FLAIR, аксиална равнина, в жълто са означени хиперинтенсните зони двустранно перивентрикуларно.

Вторият доклад, който се генерира е сравнителен (лонгитудинален) анализ между две изследвания. По отношение на атрофичните промени се отчита годишния процент атрофия при съответния пациент и очаквания процент атрофия за съответната възрастова група по време на естественото стареене на мозъка.

#### 4.4.1. Дескриптивен анализ на получените резултати

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

милилитри. Обобщение на данните за характеристиката на лезиите от Single Time Point докладите са представени на таблица 6.

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

Таблица 6 - Характеристиката на лезиите от Single Time Point докладите

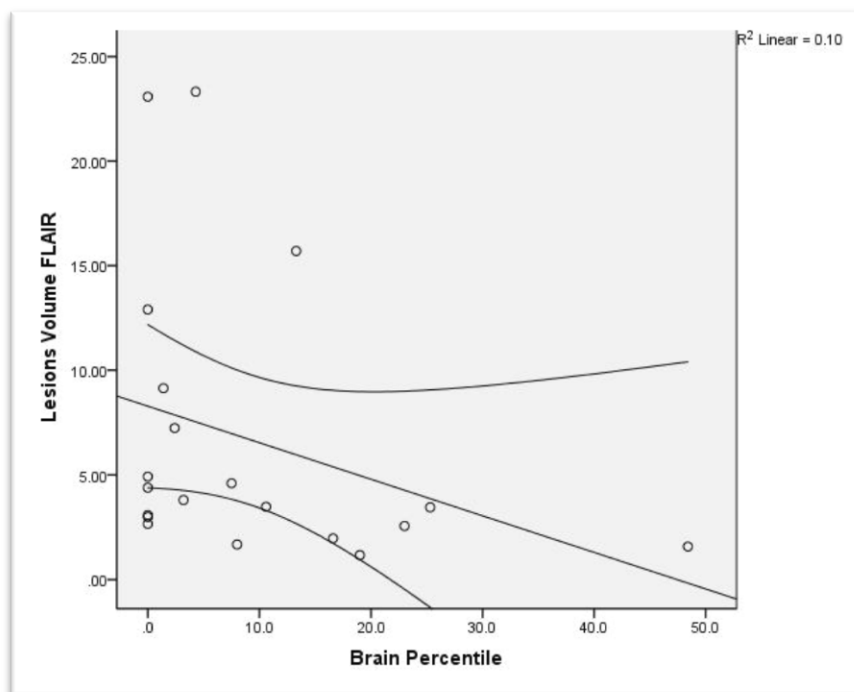
Кореспондирането на между хиперинтенсните FLAIR и хипоинтенсните T1 промени варира от 26.83% до 87.74%. Не намерихме статистически значима връзка между това разминаване с изчислените обеми и възрастта на пациентите или абсолютния обем на лезиите. Контрастно усилване е използвано при 15 от изследванията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

По отношение на атрофичните промени получените средни стойности на обемите показват наличие на общомозъчна атрофия при 35% и при още 30% стойностите са под 10тия персентил. По отношение на сивото мозъчно вещество 40% от изследваните пациенти са със стойности под нормата (Таблица 7).

<b>Цялостен обем на мозъка</b>	<b>1507.8 ± 61.8</b>
<b>Брой пациенти под &lt;1 персентил</b>	<b>7/20</b>
<b>Обем на сиво мозъчно вещество</b>	<b>893.6 ± 55.6</b>
<b>Брой пациенти под &lt;1 персентил</b>	<b>8/20</b>

Таблица 7 – Обобщени резултати за мозъчните обеми от Single Time Point докладите

Провери се хипотезата за наличие на корелация между общия обем на лезиите, отчетени на FLAIR и персентила, определящ степента на общомозъчна атрофия. Използва се корелационния коефициент на Спирман. Резултатите показаха наличие на негативна линейна корелация между двете променливи със средна големина на ефекта,  $r_s = -0.45$ ,  $p = 0.046$ . С увеличаване обема на лезиите линейно намалява персентила на общомозъчния обем или се повишава степента на атрофия. Резултатите са графично представени на фигура 23.



Фиг. 23 – Корелация между обема на лезиите, отчетени на FLAIR и общомозъчния обем, измерен в персентили спрямо нормата за съответната възраст и пол

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

По отношение на мозъчните обеми се наблюдава тенденция към напредване на степените на атрофия като средноаритметичната „скорост“ на атрофиране при

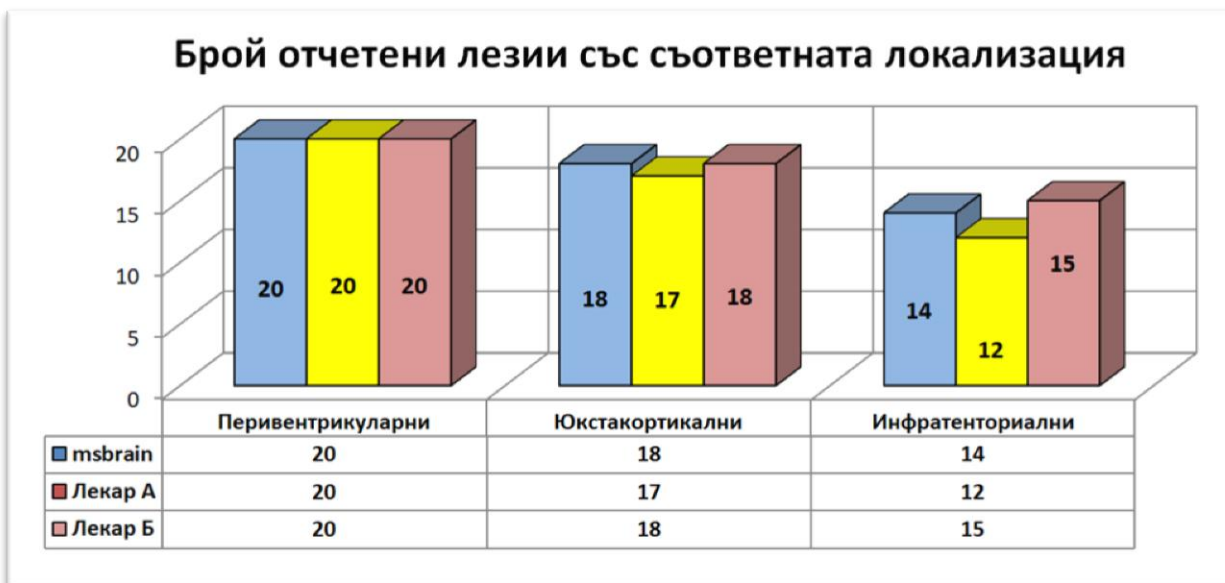
пациентите (Annualized volume change) е  $-0.37\%$  ( $SD=0.06$ ) при средноаритметични стойности на естествения процес на атрофия  $-0.14\%$  ( $SD=0.01$ ). При контролните изследвания вече  $45\%$  са с резултати под 1-вия перцентил и още  $15\%$  са до 10-тия. По отношение на атрофията на сиво мозъчно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

#### **4.4.2. Степен на съпоставимост на резултатите между човек и AI**

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

##### **4.4.2.1. По отношение на лезиите на демиелинизация**

Първата част от анализа включваше резултатите от Single Time Point докладите. Локализациите за сравнение бяха перивентрикуларни, юстакортикални и инфратенториални. В зависимост от опита си в областта на неврорентгенологията, лекарите бяха разделени на начален (Лекар А) и напреднал (Лекар Б). Резултатите за наличие на лезии с съответната анатомична област от докладите и от попълнените от лекарите бланки са представени графично с абсолютни стойности на фигура 13.



Фиг. 24 - Разпределение на отчетените лезии в съответната анатомична област ( n=20)

При съпоставяне на резултатите по отношение на перивентрикуларните лезии припокриването беше на 100% с наличие на лезии при всички пациенти, отчетени както с помощта на изкуствения интелект, така и от двамата лекари, анализиращ образите. За лезиите, локализиращи юкстакортикално резултатите бяха сходни с наличие на 1 случай, където лезиите бяха пропуснати от анализиращия с по-малко опит. По-големи разминавания бяха открити при анализа на инфратенториалните лезии, където софтуерът отчита налични в 70% от случаите (14 пациента). При сравняване на тези резултати с лекар А се наблюдава разминаване в 35% от случаите (7 пациента), а при лекар Б – 5% (1 пациент).

При резултатите от лонгитудиналния анализ бе отчетена промяна при почти всички супратенториални лезии при пациентите, но в повечето случаи разликата в обема лезии е под 0.10 мл. Разликите между лекарите при откриване на динамика в лезиите беше по-изразена като общ брой пациенти, а минималния променен обем беше със сходни стойности. Локализацията на лезиите се оказва фактор с по-голямо значение в сравнение с обема. Лезиите с темпорална локализация и високо фронтално бяха по-често пропускани. Направи впечатление че при пациентът с най-голям обем на перивентрикуларните лезии (22.92 мл FLAIR

хиперинтенсни промени) и двамата лекари не са отчетели наличие на динамика. Данните от доклада показват 3.99 мл нарастване на съществуващи лезии и 2.81 мл намаляване. Заради обширното ангажиране визуално определяне на динамика не е отчетено наличие на такава, дори да е с много по-голям обем от колкото в останалите случаи. Резултатите от сравнението по отношение на останалите пациенти за перивентрикуларните и юкстакортикалните лезии са обобщени в таблица 8.

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

*Таблица 8 – Резултати от сравняване на динамиката на перивентрикуларните и юкстакортикални лезии, представени като абсолютен брой, средни обеми на отчетените разлики и минималните стойности при всеки лекар.*

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

#### 4.4.2.2. По отношение на общомозъчната атрофия

При оценката на общомозъчната атрофия от Single Time Point докладите се наблюдават значително по-големи разминавания в отчитането и в сравнение с откриването на плаки. В ежедневието е често използването на визуални критерии за оценка на степента на атрофия, базираща се на придобития до момента опит. При изчисляването на абсолютните стойности на общомозъчния обем при 35% бяха отчетени стойности по ниски от първия персентил, отговарящи на наличие на мозъчна атрофия. Лекар А е засякъл атрофични промени при 2ма от тези пациенти и е категоризирал останалите 5 в групата на „без атрофия“ (25% разминаване). Лекар Б е пропуснал атрофията при 1 пациент, но за сметка на това е категоризирал други 5 в групата с атрофични промени (сумарно 30% разминаване). Част от въпросните пациенти са със стойности до 10-тия персентил. Получените резултати показват значителни различия във визуалните оценки за степента на атрофия в зависимост от клиничния опит на изследващите. При тези с по-малко опит се наблюдава тенденция към приемане на начално атрофичните промени за норма. При по-напредналите се достига до другата крайност и приемане за патологични стойности в долната половина на нормата. Възможностите на софтуерния анализ за определяне на абсолютните стойности на обема на мозъка и сравняването им с референтните граници за съответния пол и възраст обективизира критерия за наличие на атрофия.

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

## Обсъждане

С навлизането на изкуствения интелект в анализа на образи се разработват различни методи за сегментация на изображенията. Основният фактор, който се приема за прогностичен за цялостния прогрес на заболяването е развитието на общомозъчна и корова атрофия. (Popescu, Agosta et al. 2013) Увеличаващият се лезионен товар, честата активност при наличие на пристъпи са фактори, които водят до увеличаване скоростта на развиващата се атрофия. Възможността за определяне на абсолютните стойности на мозъчния обем, както и на неговите отделни компоненти (бяло/сиво мозъчно вещество) дава възможност за много по-точно определяне на степените атрофия и нейната динамика.

В проучване на Beadnall et al., публикувано през 2019 година, екипът представя резултатите си от анализа на над 100 пациента при използването на същия софтуер, с които обработихме образите и на нашите пациенти. Отчетените стойности на общия обем хиперинтенсни FLAIR лезии е в диапазона 0.44-54.15 мл, средно  $10.28 \pm 10.52$ . Заради по-малкия брой изследвани от нас пациенти, нашите данни в това отношение са в по-ограничен интервал – 1.17 – 23.32 мл, средно  $7.00 \pm 6.89$ . Данните за динамика в общия обем на отчетените лезии са съответно  $-0.23 \pm 4.18$  (Beadnall) и  $+0.26 \pm 1.21$  (наши резултати). Разликите по този критерий се дължат на факта, че повечето от нашите пациенти в тази група са с динамичен ход на заболяването. Изследванията са правени за оценка на клиничен прогрес и по-рядко заради препоръчителното годишно проследяване.

Техните резултати по отношение на средния общомозъчен обем при изходното изследване е бил  $1504.9 \pm 62.9$ . Резултатите от анализа на нашите пациенти по същия параметър са  $1507.8 \pm 61.8$ . При контролните магнитни резонанси за проследяване стойностите на обемите, докладвани в тяхното проучване и получени от нас също са близки стойности  $1495.3 \pm 63.8$  (Beadnall)  $1496.3 \pm 66.3$  (наши резултати). По отношение на скоростта на развитите на атрофия, или годишния процент промяна в общомозъчния обем, средните

стойности получени от тях са  $-0.59 \pm 0.65$ . По този показател нашите стойности са по-ниски и достигат до  $-0.37 \pm 0.61$ . (Beadnall, Wang et al. 2019)

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

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

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

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

#### 4.5. Клинико-образна корелация

При 120 пациента разполагахме с клинична информация, събрана анамнестично, от предоставената медицинска документация и от техни епикризи, предоставени от отделението по неврология в УМБАЛ „Александровска“. Обобщени демографски и клинични характеристики на пациентите е представена на таблица 9.

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

Таблица 9 - Демографски и клинични характеристики на изследваните пациенти

#### 4.5.1. Зависимост от възраст на начална изява

Средната начална възраст при пациентите е 31.31 години (SD=9.54). При 5.85% от пациентите първите симптоми са били под 18-годишна възраст, а при 3.33% над 50. Най-голям е процентът на пациенти в групата между 19 и 29-годишна възраст – 42.5% (фиг. 25).



Фиг. 25 - Разпределение на пациентите по групи в зависимост от възрастта на началната изява на заболяването

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

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

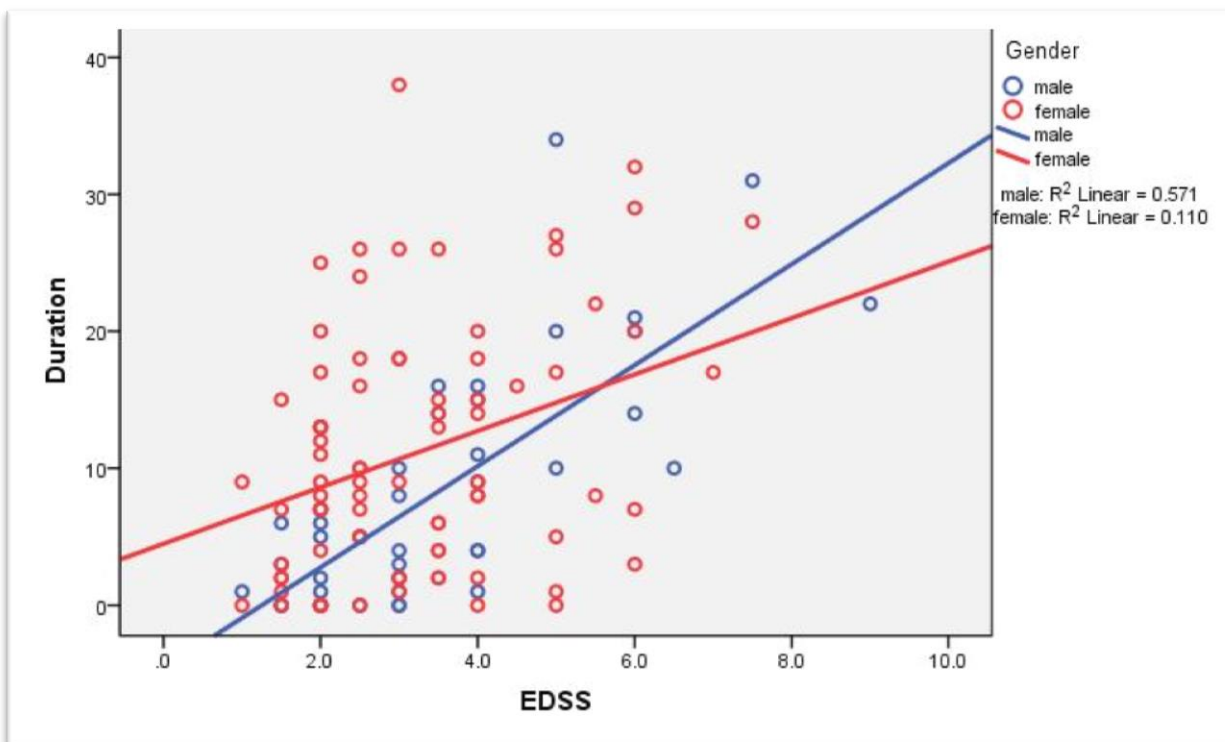
#### 4.5.2. Зависимост от продължителност на заболяването

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

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

Доказахме наличие на линейна положителна корелация между стойностите на EDSS и продължителността на заболяването,  $r=0.49$ ,  $p<0.001$  като броят на изследваните лица е  $N=120$ . Големината на ефекта е близо до границата средна/по-голяма от типичната (Cohen,1988). С увеличаване на продължителността на заболяването, пациентите имат по-висока степен на инвалидизация, по-високи стойности на EDSS score.

Допълнително си поставихме за цел да проверим дали има сигнификантна междуполова разлика. Резултатите показват много по-високи стойности на линейна корелация при мъжете ( $R^2=0.571$ ) в сравнение с тези при жените ( $R^2=0.110$ ). Последния тест е графично онагледен на фигура 26.



Фиг. 26 – Графично представяне на линейната корелация между продължителността на заболяването и стойностите на EDSS при мъже (синя линия) и жени (червена линия)

### 4.5.3. EDSS score

За обективизиране на физикалният статус на пациентите най-често се използва скалата за оценка на инвалидизацията - Expanded Disability Status Scale - EDSS. В нея се обръща внимание на физикалните нарушения, които включват затруднения в походката, слабост, тремор и нарушения в координацията, проблеми в говора (дизартрия) и преглъщането (дисфагия), неволеви движения на очите (нистагъм), изтръпване и промени в сетивността (хипестезия), възможности да се обслужва и зрителни нарушения. Крайният резултат може да варира от 1 (без инвалидизация, с наличие на абнормни неврологични симптоми) до 10 (смърт вследствие на усложнения от МС). За целта на проучването разделихме пациентите в 3 категории в зависимост от стойностите на EDSS: леко протичане – до 2,5; средно – 3-5,5; тежко – над 6.

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

Допълнително бяха проведени редица корелационни анализи между степените на инвалидизация, измерени с EDSS score и наличието на лезии с определена локализация. Използван бе t-тест за независими извадки на Стюдънт за търсене на статистически значими разлики между средно-аритметичните стойности на двете генерални съвкупности (с наличие и липса на лезии със съответната локация). Големината на ефекта е изчислена в случаите, в които има теста има статистическа значимост ( $p<0.05$ ). Резултатите от t-стойностите, степента на статистическа значимост ( $p$ ) и големината на ефекта ( $d$ ) са представени в таблица 10.

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

Таблица 10 – Резултатите от t-тестовете на Стюdent (EDSS/различни локализации на лезиите)

Статистическият метод се основава на наличие на значими разлики между средноаритметичните стойности на EDSS във формираните групи по критерии наличие или липса на лезии със съответната локализация. В таблица 11 са представени броя пациенти в получените групи с техните средноаритметични стойности (Mean) и стандартното отклонение.

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

Таблица 11 – Резултати от тестовете на Стюdent \*N=number (брой пациенти в групата), SD=Std. Deviation

Резултатите показват наличие на статистическо значимо различие с по-високи стойности на EDSS при пациенти, които имат лезии, локализиращи кортикално, субкортикално, в корпус калозум и инфратенториално. Наличието на субкортикални лезии показва много по-голяма от типичната стойност на ефекта. Тези стойности са следвани от наличието на кортикални и инфратенториални

лезии – голям ефект. Средна големина на ефекта се наблюдава при наличието на лезии в корпус калозум. Единствено при спиналното засягане не се наблюдават статистически значими разлики в зависимост от наличието или липса на лезии.

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

#### **4.5.4. Корелация с клинични симптоми**

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

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

Бяха проведени редица t-тестове за независими извадки на Стюдънт с цел да се провери дали съществува статистически значима разлика между средните стойности на степента на общомозъчна атрофия и наличието или липсата на съответните симптоми.

Резултатите показват наличие на статистическо значимо различие с по-високи степени на атрофия при пациенти, които имат парези, церебеларен синдром и тазово-резервоарни нарушения. Статистически значимата разлика между формираните групи по отношение наличието на церебеларен синдром показва много голяма стойност на ефекта, следван от групата на тазово-резервоарните нарушения и с малък ефект при наличието на парези. Не се

откриха статистически значими различия в групите формирани в зависимост от наличието на зрителни симптоми.

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

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

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

- Кортикални лезии – показват наличие на статистически значима връзка с нисък ефект по отношение на зрителните симптоми и церебеларния синдром

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

### **Обсъждане**

Не бяха доказани значими корелации между началната възраст на пациентите при диагностициране и мозъчните МР промени. Въпреки докладваните в литературата данни за по-късно начало при мъжете, при изследваните от нас пациенти не открихме значима междуполова разлика. Потвърждава се тенденцията за начало под 40 годишна възраст - при 72.5% от нашите пациенти. (Barkhof and Koeller 2020)

По отношение на продължителността на заболяването не намерихме разлики в наличието или липсата на лезии с определена локализация. Проучвания на Absinta et al. за честотата на кортикални лезии при деца е по-ниска, което предполага, че кортекса се засяга вторично. (Absinta, Rocca et al. 2011) При липса на деца в изследваната от нас кохорта, сравняването на честота на кортикални лезии не показва сигнификантна връзка с продължителността на заболяването, с което да потвърди последната хипотеза.

Статистически значими връзки бяха открити между степента на атрофия и общия брой лезии и продължителността на заболяването. Проучвания сочат, че в периода продължителност на заболяването 15-20 години, половината пациенти не могат да ходят самостоятелно без използване на помощни средства. (Louapre, Papeix et al. 2017)

Получените от нас резултати потвърждават наличието на положителна линейна корелация между резултатите от EDSS скалата и обема на бялото и сиво мозъчно вещество описани от Sbardell et al. (Simon, Schmidt et al. 2010, Sbardella, Petsas et al. 2013) Резултатите докладвани от екипа на Popescu и сътр. по отношение големината на ефекта от положителната корелация на EDSS стойностите и степените на атрофия варират достигат между 0.34 до 0.74 в зависимост от формата на заболяването. Поради липсата на тази информация за нашата кохорта пациенти нашата стойност е сумарна за цялата група изследвани пациенти и е със стойност 0.52. (Popescu, Agosta et al. 2013)

В проучването на Vidal-Jordana et al. при проследяване на общомозъчните обеми за период от 15 години и сравняване с физикалния статус, докладва значително по-изразени промени при мъжете. (Vidal-Jordana, Sastre-Garriga et al. 2018) При сравняване на линейната корелация между продължителността на заболяването и резултатите от EDSS при мъжете и жените от нашето проучване, получихме значително по-високи стойности при мъжете, потвърждавайки данните публикувани от екипа на Karen Robbins et al. през 2015 година. В тяхното проучване те проследяват прогреса на заболяването при 15 826 пациента. В групата на пристъпно-ремитентната форма мъжете показват годишно повишаване на средните стойности на EDSS с 0.133 единици при сравнение с жените – 0.112 единици. Също така при жените се наблюдава редуциран риск от преминаване във вторично-прогресивна форма на заболяването. В групата на първично прогресивната форма не се откриват подобни зависимости. (Ribbons, McElduff et al. 2015)

От получените резултати по отношение на наличието на връзка между определени симптоми и по-високите степени на атрофия, общия брой лезии и продължителността на заболяването имаха идентични резултати. Най-големи стойности на ефекта получихме при церебеларния синдром, следвани от тазоворезорвоарните нарушения и в минимални степени за наличието на парези. Наличието на визуални симптоми нямаше статистически значима връзка със степента на общомозъчна атрофия и общия брой лезии, а по отношение на

продължителността на заболяването ефектът беше по-малък от типичния. Комбинирането на тези резултати води до заключението, че парезите, церебеларния синдром и тазово-резервоарните нарушения са симптоми, появяващи се по-късно в хода на заболяването, които се срещат при по-изразени МР промени в мозъка. За разлика от тях визуалните симптоми могат да се срещат и при минимални мозъчни изменения и липса на атрофични промени. Описаните резултати се потвърждават от факта, че визуалните симптоми често са първа и единствена клинична проява на заболяването, когато все още промените в мозъка са начални.

В мащабно проучване на екипът на Laura Gaetano et al., публикувано през 2020 са търсени конкретни връзки между локализацията на лезиите и физикалните нарушения при мултиплената склероза. За целта ретроспективно се анализират образите на 2355 пациента, включени в проектите FREEDOMS и FREEDOMS II за терапевтична оценка на различни лекарства. При всеки участник са извършени магнитно-резонансни изследвания в началото и 2 години след началото на терапията. Екипът е разполагал и подробни данни за физикалното състояние на пациентите (подробен EDSS със стойностите от всяка категория). От МР изследванията е отчетена обема на лезиите в 11 различни анатомични области, които след това са сравнени с EDSS стойностите в 7 категории. Резултатите, които получават показват значително по-високи стойности на EDSS при пациентите с по-голям брой лезии, локализирани сублобарно (корпус калозум, бялото мозъчно вещество около базалните ганглии, перивентруларно и инсуларно) При отчитане на новопоявилите се или увеличаващи лезии на контролното изследване екипът сравнява промяната в EDSS категориите с обема на новите лезии. Сублобарните лезии показват висока връзка с развитието на пирамидна симптоматика. Новите лезии в задната част на церебеларните хемисфери се свързват с тазово-резервоарните нарушения. Визуалните симптоми са с по-голяма честота при пациентите с нови лезии в понса. Церебеларните симптоми показват връзка с новопоявили се лезии сублобарно, лимбично (гирус цингули, хипокампус и амигдала) и в мезенцефалона. (Gaetano, Magnusson et al. 2020) В хода на нашето проучване ние приложихме по опростена схема за оценка

на връзка между наличие на лезии и наличие на определени симптоми. Съпоставка и потвърждаване на резултатите можем да намерим само по отношение на церебеларния синдром и инфратенториалните лезии, между които получаваме връзка от нашите данни.

В проучването от 2019 Dekker et al. търсят връзка между инфратенториалните и спиналните лезии с физикалните нарушения. Те откриват инфратенториално засягане при 50.3% от пациентите си и промени по хода на гръбначния мозък в 71.9% (82.7% от които са имали засягане в цервикалния отдел). Екипът формира 4 групи от пациенти по отношение на тези данни (само спинални, само инфратенториални, спинални и инфратенториални, без лезии в двете зони на интерес). При първото изследване и сравняване на средните EDSS стойности в получените групи не се открива статистически значима разлика. При контролните изследвания след 6 години се доказва тенденция към по-бързо влошаване на физикалния статус в групата, която има едновременно лезии с двете локализации. След още 5 години статистически по-високи стойности се откриват в групите с лезии на двете места и тази със спинални лезии. В заключение те определят спиналните лезии като по-значим далечен предиктор за влошаване физикалното състояние. (Dekker, Sombekke et al. 2019) Нашите резултати съвпадат в техните от базисното изследване за липса на връзка в статуса при първоначалното изследване. Липсата на регулирани контролни изследвания при нашите пациенти не ни позволява да проверим докладваната от тях тенденция за наличието на спинални лезии като предиктор на по-бърз прогрес.

#### **4.6. Корелации между когнитивен статус и магнитно-резонансни промени**

За оценка на връзката между когнитивния статус и образните характеристики допълнителни тестове бяха проведени при 15 пациента. Депресията се оцени чрез въпросника Beck's Depression Inventory, а умората – посредством скалата

Fatigue Severity Scale. Когнитивните промени бяха оценени, използвайки следните невропсихологични тестове:

- Mini-Mental State Examination (MMSE) – Това е глобална когнитивна скала за оценка на различни аспекти на когнитивните функции - ориентация, внимание, смятане, езикови нарушения. Максималният резултат е 30.
- Montreal Cognitive Assessment (MoCA) – Този тест е създаден като скринингов метод за откриване на дори леки когнитивни нарушения. Оценяват се различни когнитивни области: внимание и концентрация, езекутивни функции, език, визуални способности, смятане и ориентация.
- Free and Cued Selective Reminding Test (Buschke test)– Това е тест, създаден за оценка на възможността за запаметяване на нова информация и има широка употреба за откриване на дори много леки паметови нарушения.
- Brief Visuospatial Memory Test – Revised (BVMТ-R) – Тест за заучаване на нова информация, епизодична зрително-пространствена памет — на изследваното лице се представя лист с шест фигури за 10 секунди, които той трябва да възпроизведе чрез рисуване по памет в рамките на три опита с повторно представяне на фигурите преди всеки опит; 25-30 минути след третия опит пациентът трябва да нарисова фигурите по памет;
- Isaacs Set Test (IST) – Това е тест за вербална флуентност, при който пациентът цели да изброи възможно най-много думи от дадена област за определено време.
- Stroop Colour Word Test (SCWT) в три части – в първата за време пациентът чете думи, означаващи цветове, във втората назовава за време изобразени цветове, а в третата назовава за време цвета на мастилото на напечатани думи, означаващи цвят, различен от непосредствено възприемания цвят (конфликтно подусловие);

Обобщените демографски и някои клинични данни за пациентите в групата са представени в таблица 12:

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

Таблица 12 – Характеристики и резултати от тестовете при изследваните пациенти; Данните са представени като средни стойности ± стандартни отклонения. EDSS – Expanded Disability Status Scale; MMSE – Mini-Mental State Examination; MOCA – Montreal Cognitive Assessment

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

Бяха проведени поредицата от статистически тестове чрез използването на корелационен коефициент на Спирман за търсене на връзка между степените на атрофия и резултатите от невропсихологичните тестове. Резултатите са представени в обобщен вид със стойностите за статистическа значимост и големина на ефекта в таблица 13.

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

Таблица 13 - Обобщени резултати от сравняването на степента на атрофия и някои невропсихологични тестове; SDMT – Symbol Digit Modalities Test; TMT – Trail Making Test; BVMT-R – Brief Visual Memory Test – Revised; GCA

Допълнителни корелационни тестове за търсене на връзка и определяне на корелационния коефициент между степените на атрофия и резултатите от невропсихологични тестове. Сигнификантна линейна корелация бе открита само в част от проведените тестове.

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

## Обсъждане

Механизмите, които водят до развитите на когнитивни нарушения при пациентите с мултиплена склероза все още не са напълно изяснени. След потвърждаването на засягането на сивото мозъчно вещество и откриването на начини за визуализация на лезиите *in vivo* започват множество проучвания насочени в определяне на клиничната им стойност. Магнитно-резонансните параметри, с които се търси възможна причинно-следствена връзка, обясняваща когнитивните дисфункции са специфичната локализации на лезиите и атрофията – общомозъчна, корова, локална. Проучване на Deloire et al. установява наличие на сигнификантно значима връзка между общомозъчния обем и лезионния товар и тестовете за памет и скорост на обработка на информацията. Тяхната теория за развитието на когнитивните нарушения е базирана на нарушените невронални мрежи „disconnection syndrome“. (Deloire, Ruet et al. 2011)

Проучване на Steven van de Paver et al. докладва наличие много силно изразен корелация между броя кортикални лезии и скоростта на развитие на общомозъчна атрофия. Допълнително те откриват връзка между конкретни локализации на кортикалните лезии и някои невропсихологични тестове. Техните резултати показват по-ниски резултати на тестовете за езекутивни функции, памет, TWT, PASAT и 9HPT при пациенти с промени в гирус постцентралис (наличие на кортикални лезии и локална атрофия). (van de Pavert, Muhlert et al. 2016) Данните, докладвани от Kincses et al. показват наличие на връзка между намалената вербална флуентност и промени в леви фронтален и париетален лоб. Забавена селективна памет свързват с промени двустранно фронтално и темпорално. Те не успяват да докажат сигнификантна корелация между нито една конкретна локализация и представяне на определен тест. (Kincses, Ropele et al. 2011) Nelson et al. описват липса на значима връзка между когнитивните нарушения и броя на лезиите, ограничени в кората, но откриват такава за големите лезии, които се простират до съседното бяло вещество (обширни юстакортикални лезии). (Nielsen, Kinkel et al. 2013) Fillipi et al. откриват силна връзка между броя на кортикалните лезии и наличието на когнитивни нарушения.

При лонгитудинално проучване Eijlers et al. докладват за когнитивен спад при 21% от пациентите с пристъпно-ремитентна форма, 53% при първично-прогресивната форма и при 55% от пациентите с вторично-прогресивна за периода от 5 години. Магнитно резонансните характеристики, с които те намират сигнификантна връзка са развитите на мезиална темпорална атрофия, намален обем на таламуса и лезии в горния лонгитудинален фасцикулум. (Eijlers, van Geest et al. 2018)

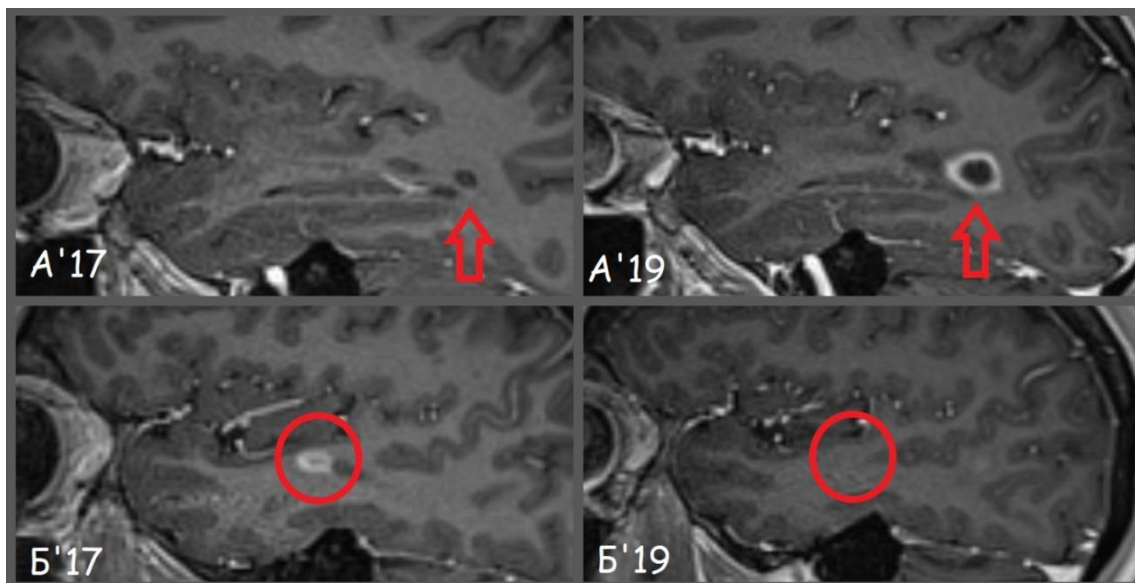
Все още преобладават противоречивите данни за наличието на сигнификатни връзки между конкретни образни характеристики на заболяването и когнитивните нарушения при пациентите. Повечето докладвани проучвания са проведени с ограничен брой пациенти, при които са проведени едновременно разширения панел невропсихологични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

Нашето проучване показва, че резултатите от визуалните системи за оценка на мозъчната атрофия на магнитен резонанс корелират с тестовете за когнитивни нарушения и могат да бъдат използвани като прогностични критерии за определяне на цялостната когнитивна функция.

## 4.7. Анализ на пациентите в повече от едно изследване

### 4.7.1. Изследвания, проведени в нашата клиника

За разглеждания от нас период от 3 години и половина през нашата клиника при 34 от пациентите бяха извършени повече от едно изследване с цел проследяване активността на заболяването. Средния период между отделните изследвания е 475 дни (SD=262). Общият брой изследвания в тази група е 79, от които при 23 е използвана контрастна материя. Динамика бе установена при 16/34 пациента. Активност бе открита при 11 изследвания на 9 пациента.

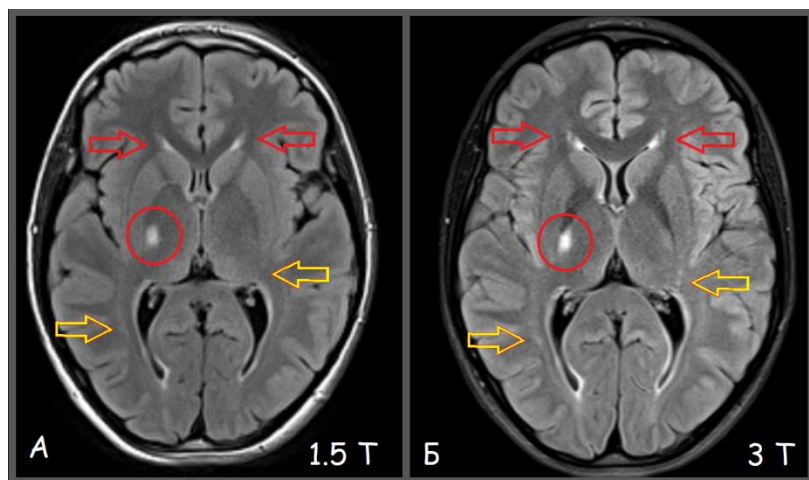


Фиг. 27 – T1 постконтрастни образни в сагитална равнина на 26-годишна пациентка през интервал от 2 години. На изображения А се вижда активация на съществуваща през 2017 година перивентрикуларна лезия (червени стрелки), която се представя със значително увеличени размери и периферно усилване през 2019 година; На изображения Б се визуализира субкортикална лезия темпорално, която е активно усилваща през 2017 година и е претърпяла ремиелинизация до изследването през 2019 година, където не се открива (червен кръг).

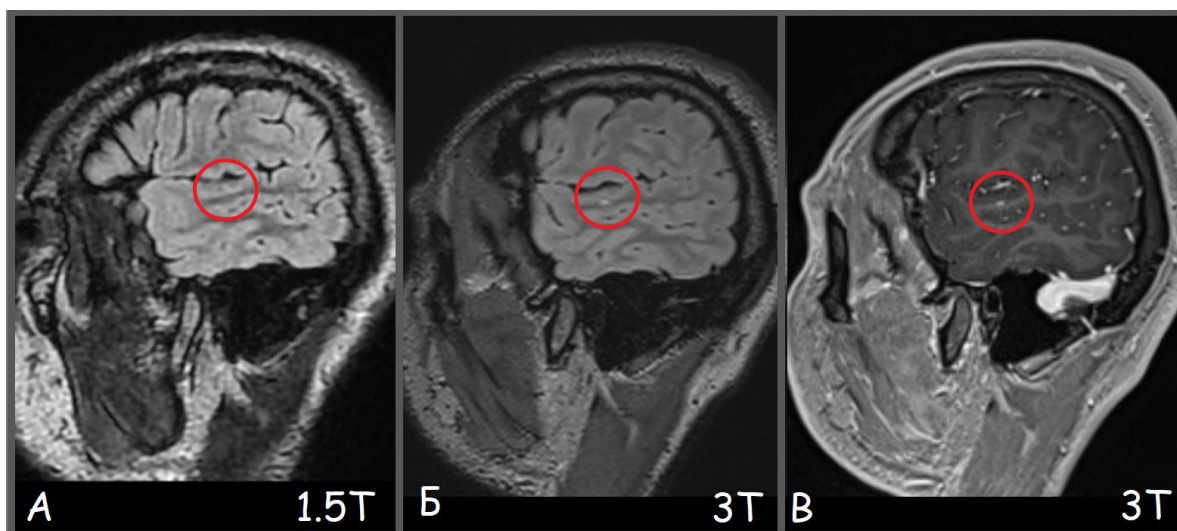
Изследванията бяха проведени с един и същи протокол без значение дали пациентите са за първа или поредна визита при нас. Това дава възможност за получаване на идентични образи и по-точна оценка при направата на сравнение. Част от пациентите предоставиха МР, проведени в други лечебни заведения за сравнение.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

#### 4.7.2. Изследвания на апарати с по-ниска сила на магнитното поле

При 15 пациента разполагахме със стари изследвания, проведени в други лечебни заведения на апарати с по-ниска сила на магнитното поле. При 4 пациента изследванията са проведени в рамките на 1 месец. Заради сравнително малката разлика приемаме, че за този период не е имало промени в мозъчните структури. Откриването на евентуални разлики при тези пациенти би се дължало на различното качество на получените образи, а не на реална динамика.



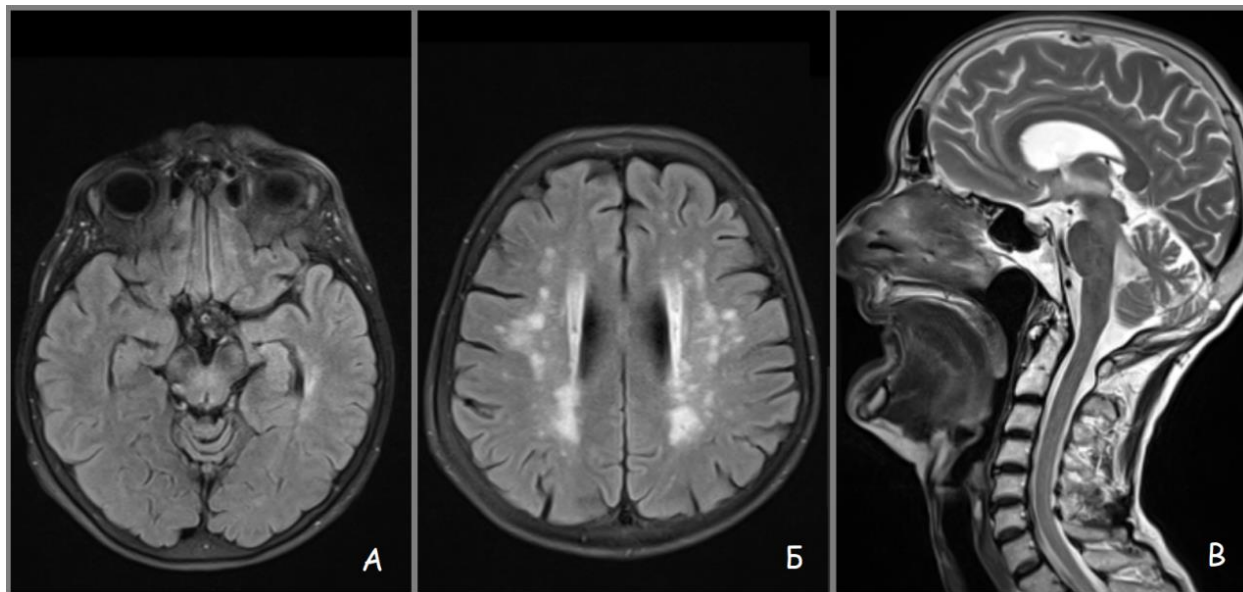
Фиг. 28 - Аксиални FLAIR образи на 24-годишна пациентка с 8 дни разлика - (А) на апарат 1.5 Тесла, (Б) - апарат 3 Тесла; лезията, маркирана в червен кръг е с по-резки граници и по-висок интензитет на 3Т МР, Лезиите, двустранно перивентрикулярно на фронталните рогчета (червени стрелки) са стенодопирни на вендрулната стена на 1.5Т, а на 3Те се визуализира зона на запазен паренхим; Лезиите, маркирани с жълти стрелки са практически неразличими на 1.5 Тесла.



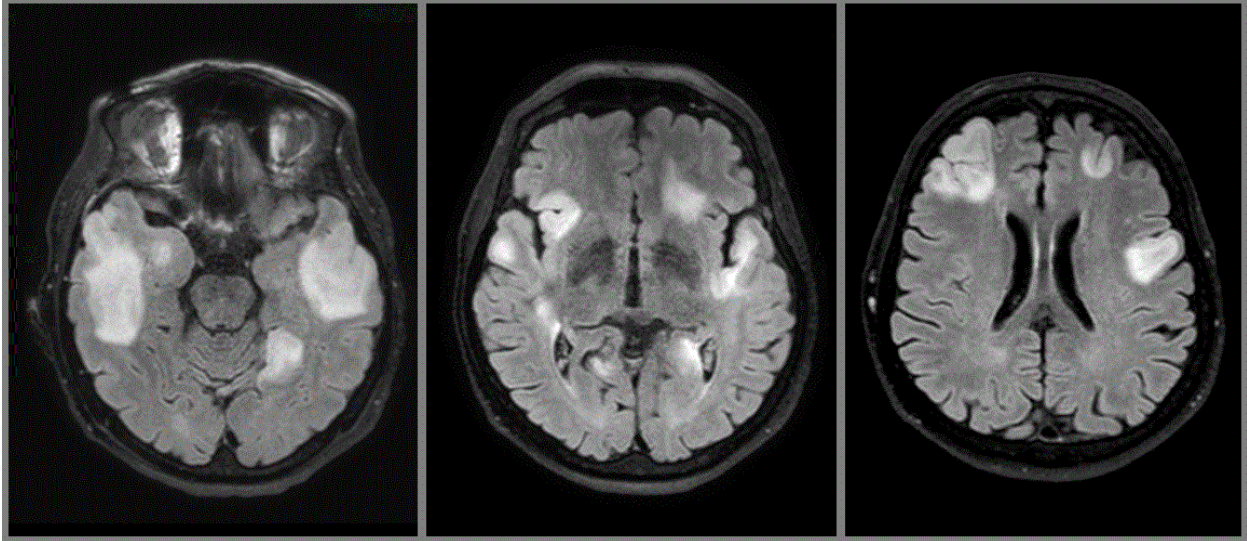
Фиг. 29 – Сагитални образи на 25-годишен пациент, А – FLAIR, сила на магнитното поле 1.5 Тесла, Б (FLAIR) и В (T1 след поставяне на контрастна материя), получени на апарат 3 Тесла, 33 дни след първото изследване; субкортикалната лезия в горен темпорален лоб (червен кръг) се представя като хиперинтенсна на FLAIR и T1, заради нарушената кръвномозъчна бариера.

#### 4.8. Нашият опит в диференциално-диагностичен план

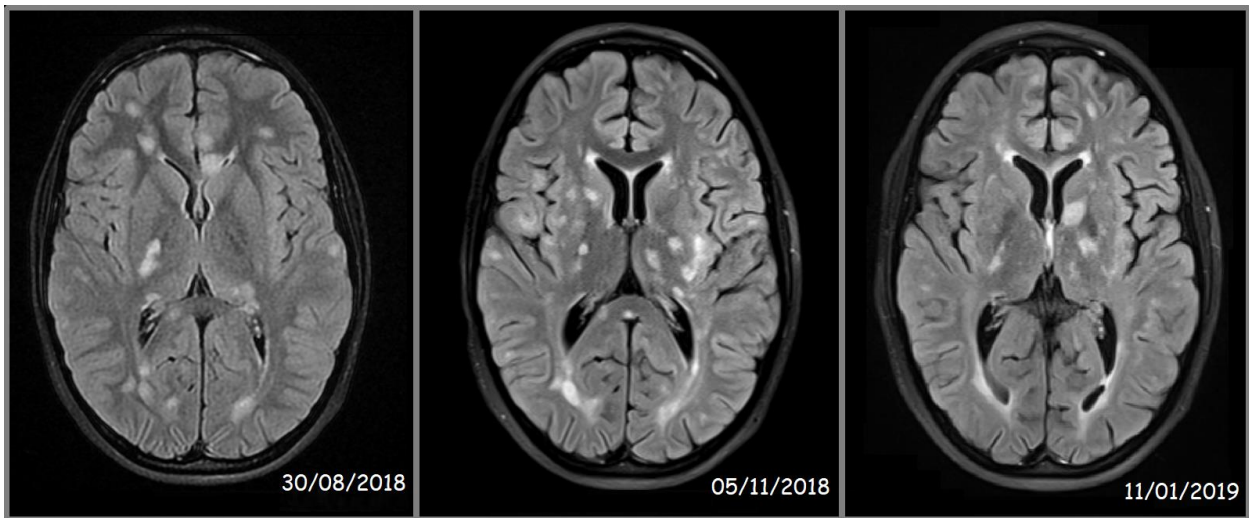
Съществуват редица МР белези, т.н. „червени знамена“, които се смятат за насочващи към търсене на алтернативна диагноза, различна от мултипленна склероза. Към тях са включени – липса на T1 хипоинтенсни зони, кореспондиращи на T2 лезиите, наличие на рестрикция на дифузията, едновременно постконтрастно усилване на всички лезии, персистиране на усилване повече от 3 месеца, белези на кръвоизливи или оток, менингелано усилване или симетрично засягане на двете мозъчни хемисфери. За правилното достигане до диагнозата е необходимо разпознаването на типичните сигнални характеристики на плаките на демиелинизация. (Katz Sand 2015, Rostasy, Bajer-Kornek et al. 2016, Galardi, Gaudio et al. 2019) Ще представим примери от нашата практика на заболявания, в чийто диференциално диагностичен план присъства мултипленната склероза:



Фиг. 30 - 64-годишна жена с болест на малките мозъчни съдове; А/Б - FLAIR, аксиална равнина; В - T2, сагитална – множество малки, на места конфлуирани хиперинтенсни FLAIR лезии двустранно перивентрикулярно, в дълбокото бяло мозъчно вещество и субкортикално (Б), съхранени темпорални лобове (А) и миелон (В). Няма данни за нарушена кръвно-мозъчна бариера на постконтрастните серии.



Фиг. 31 - 75-годишен мъж с CADASIL (cerebral autosomal-dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy); FLAIR, аксиални срезове, обширни сравнително симетрични хиперинтенсни промени с предоминантно засягане на темпорални и фронтални лобове, съхранени инфратенториални структури, запазена кръвно-мозъчна бариера.



Фиг. 32 – Три контролни магнитни резонанса, 12 годишно момче с доказана анти-MOG енцефеломиопатия, FLAIR, аксиална равнина, показателни за динамиката на хиперинтенсните промени, ангажиращи двустранно бялото мозъчно вещество перивентрикуларно и субкортикално в рамките на по-малко от половин година.

## 5. Заключение:

Продължават да не са напълно изяснени етиологията и патогенезата зад процесите на демиелинизация. Ранната диагностика, намирането на предиктори за прогноза (образни и лабораторни) и включването на време на правилната терапия са мултидисциплинарна цел на всички, ангажирани с тези пациенти. Нашето проучване потвърди част от известните от литературата разлики по отношение на прогреса на заболяването между половете, характеристиката на лезионния товар, по-бързо развиващата се атрофия и наличие на положителни линейни корелации между брой лезии, степен на атрофия и продължителност на заболяването.

Предложеният от нас протокол е с относително по-голяма продължителност, но включените секвенции са подбрани с цел най-добрата визуализация на лезиите във всяка анатомична област. Получаването на част от образите в триизмерна равнина осигурява възможност за постпроцесинг и евентуален анализ с помощта на изкуствен интелект. При проследяване на пациенти е от изключителна важност образите да бъдат в идентична равнина, което не винаги е възможно да се получи. По-високата детекция на плаки на демиелинизация може да се окаже решаваща за потвърждаването на диагнозата при началната проява на заболяването. Пропускането на лезии може да доведе до непокриване на критериите за разпространение във време и пространство и съответно да забави започването на модулираща терапия.

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

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

## 6. Изводи

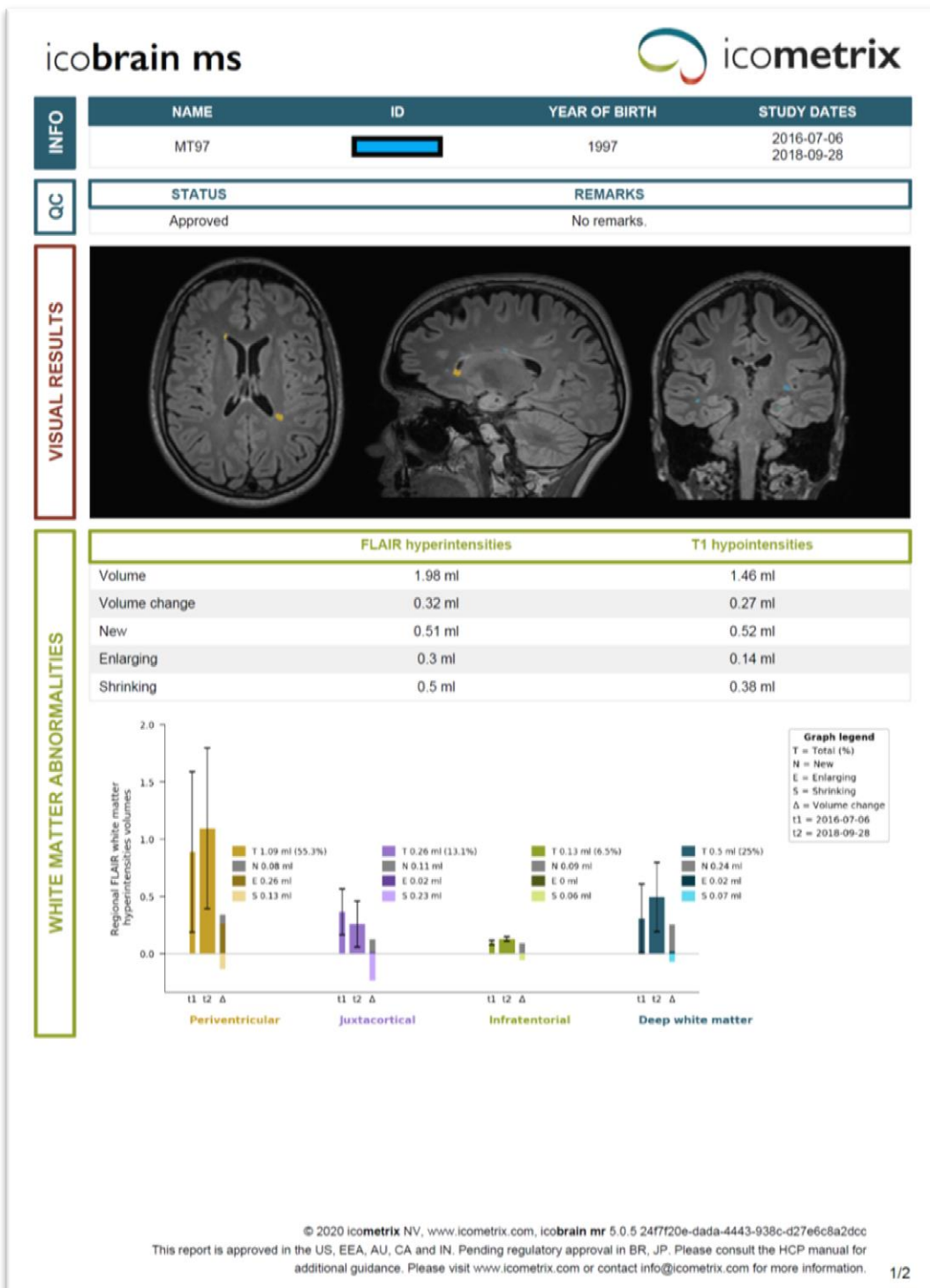
1. Съществува статистически значима разлика с по-високи степени на атрофия и честота на промените в корпус калозум при мъже.
2. Не съществуват статистически значими междуполови различия между общия брой лезии и техните локализации, с изключение на лезиите, ангажиращи корпус калозум.
3. Предложеният от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

9. Локализацията на зоните на демиелинизация корелират с някои клинични симптоми:
- Кортикалните лезии – визуални симптоми и церебеларен синдром
  - Субкортикални лезии – наличие на парези, церебеларен синдром и тазово-резервоарни нарушения
  - Инфратенториални лезии – церебеларен синдром
  - Лезиите в корпус калозум и миелон – не корелират с разглежданите симптоми
10. Съществуват статистически значими връзки между степените на атрофия, кортикалните лезии и когнитивните нарушения.

## **7. Приноси (според автора)**

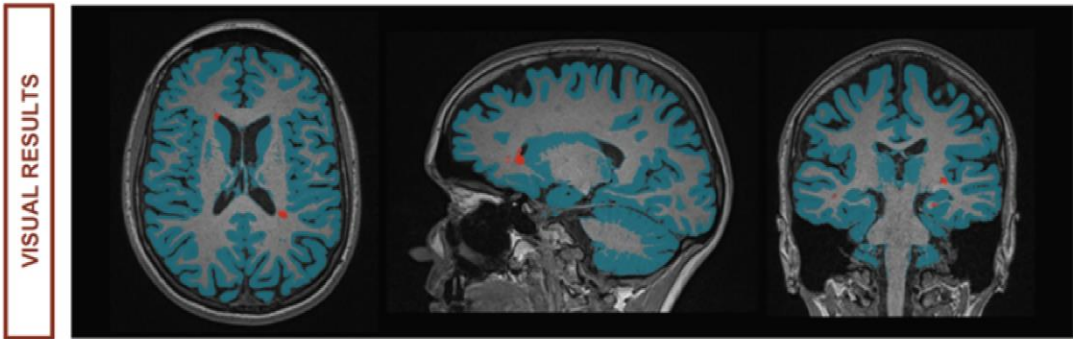
1. Проведени са проучвания за приноса на методиката на изкуствения интелект при анализ на магнитно-резонансни образи при пациенти в мултиплена склероза.
2. Първо проучване у нас за магнитно-резонансна характеристика на пациентите, диагностицирани с мултиплена склероза по отношение пол и възраст
3. Предложен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

# Приложения

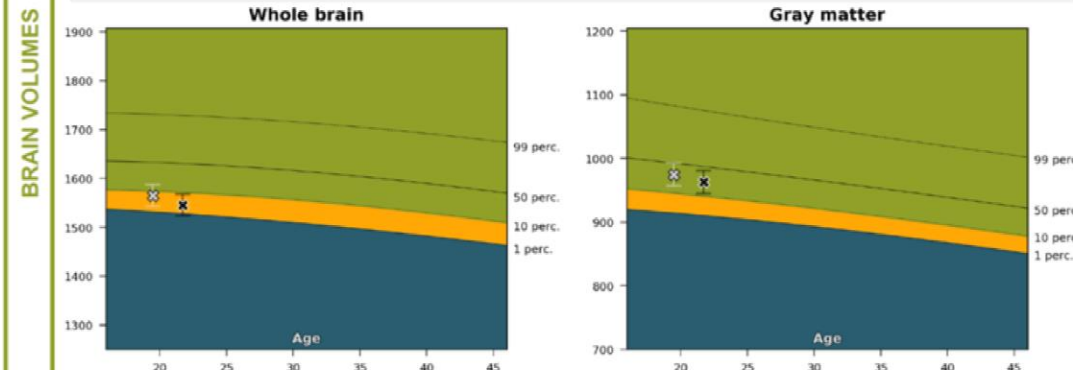


Приложение 1a: Доклад от icometrix – MSmetrix (Longitudinal) – сравнителен анализ на две изследвания с определяне динамиката в обема на лезиите с определените локализации

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



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



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

Приложение 16: Доклад от icomatrix – MSbrain (Longitudinal) – сравнителен анализ на две изследвания с определяне динамиката в общомозъчния обем и на отделните му компоненти

## Публикации и научни съобщения, свързани с дисертационния труд

### Публикации в пълен текст

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

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

#### **Участия в международни и национални форуми:**

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

4. The Role Of Double Inversion Recovery Sequence In Detection Cortical Lesions In Patients With Multiple Sclerosis  
Fileva N., Kunchev T., Zlatareva D., Traykov L., Hadjidekov V.G.  
BCR 2018, Kusadis
  
5. Initial experience with 3T magnetic resonance imaging in patients with demyelinating disease  
N. Fileva, Zlatareva D. Hadjidekov V., Tournev I., Chamova T.  
ICMS XVI(2017)
  
6. 3T magnetic resonance imaging of supratentorial lesions in patients with multiple sclerosis  
Fileva N., Kunchev T., Zlatareva D., Traykov L., Hadjidekov V.G. - Sofia  
XVII национален конгрес на БАР, 26 – 29 септ. Пловдив 2017 г.