

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ

КАТЕДРА ПО НЕВРОЛОГИЯ

Ръководител Катедра: Чл. кор. проф. д-р Лъчезар Трайков, дмн

Научна специалност

Неврология

Д-р Тодор Ангелов Кунчев

**КОГНИТИВНИ И ПОВЕДЕНЧЕСКИ НАРУШЕНИЯ
ПРИ ПАЦИЕНТИ С МНОЖЕСТВЕНА СКЛЕРОЗА**

ДИСЕРТАЦИЯ

за присъждане на образователна и научна степен

„Доктор“

Научни ръководители:

Чл. кор. проф. д-р Лъчезар Динчов Трайков, дмн

Доц. Маргарита Радославова Райчева, дп

София

2018

СЪДЪРЖАНИЕ

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ.....	5
ВЪВЕДЕНИЕ.....	7
1. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР.....	8
1.1 Общи данни.....	8
1.1.1 Исторически данни.....	8
1.1.2 Епидемиология.....	8
1.1.3 Етиология и патогенеза.....	9
1.1.4 Патоанатомия.....	9
1.1.5 Клинична картина.....	11
1.1.6 Диагноза.....	13
1.1.7 Диференциална диагноза.....	16
1.2 Когнитивни, афективни и поведенчески нарушения при множествена склероза.....	17
1.2.1 Общи данни и засегнати когнитивни домейни.....	17
1.2.2 Когнитивен резерв.....	20
1.2.3 Оценка на когнитивния статус с невропсихологични тестове.....	21
1.2.4 Депресия.....	23
1.2.5 Умора.....	24
1.2.6 Невропсихиатрични симптоми.....	25
1.2.7 Лечение на когнитивните нарушения.....	26
1.3 Невроизобразяващи изследвания и връзката им с когнитивните нарушения.....	27
1.3.1 Рутинна МРТ.....	27
1.3.2 Образни диагностични критерии.....	28
1.3.3 Лезионен товар и дисконекция.....	31
1.3.4 Мозъчна атрофия – обща и регионална.....	32
1.3.5 Корови лезии и корова атрофия.....	34
1.3.6 fMRI.....	36
1.3.7 Неконвенционални МРТ-техники.....	37
1.4 Биомаркери при множествена склероза.....	39

1.4.1	Общо ликворно изследване.....	40
1.4.2	Неврофиламенти, подобни на хитиназа 3 протеини 1 и 2.....	41
1.4.3	Тау, амилоид-бета.....	43
1.4.4	Други биомаркери в цереброспинална течност.....	44
1.4.5	Серумни биомаркери.....	46
1.4.6	Аполипопротеин Е и множествена склероза.....	47
1.5	Лечение на множествена склероза.....	48
1.5.1	Лечение на пристъпите.....	48
1.5.2	Модифицираща хода на заболяването терапия – общи принципи.....	49
1.5.3	Инжекционни препарати от първа линия.....	50
1.5.4	Перорални медикаменти от първа и втора линия.....	52
1.5.5	Моноклонални антитела.....	55
1.5.6	Други.....	58
1.6	Изводи от литературния обзор.....	59
2.	ЦЕЛ И ЗАДАЧИ.....	61
3.	КОНТИНГЕНТ И МЕТОДИ.....	63
4.	РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ.....	68
4.1	Оценка на когнитивния профил, депресията и умората в зависимост от продължителността на заболяването.....	68
4.1.1	Демографски и клинични характеристики на изследваната група.....	68
4.1.2	Динамика на резултатите от скалите за общо когнитивно функциониране (MMSE, MoCA) в зависимост от продължителността на заболяването.....	71
4.1.3	Динамика на резултатите за вербална епизодична памет (FCSRT – тест на Buschke) в зависимост от продължителността на заболяването.....	78
4.1.4	Динамика на резултатите за зрително-пространствена памет (BVMТ-R) в зависимост от продължителността на заболяването.....	87
4.1.5	Динамика на резултатите за вербална флуентност в зависимост от продължителността на заболяването.....	90
4.1.6	Динамика на резултатите за внимание, скорост на обработка на информацията, екзекутивни функции (PASAT, SDMT, DSMT, TMT, Stroop) в зависимост от продължителността на заболяването.....	93
4.1.7	Динамика на резултатите от скалите за депресия и умора в зависимост от продължителността на заболяването.....	106
4.1.8	Обсъждане.....	108

4.2 Връзка между невроизобразяване и когнитивни нарушения.....	119
4.2.1 Оценка чрез визуални скани на Pasquier и Scheltens.....	119
4.2.2 Крива патология и когнитивни нарушения.....	126
4.2.3 Обсъждане.....	131
4.3 Аполипопротеин Е и множествена склероза.....	135
4.3.1 Процентно разпределение на отделните генотипове за аполипопротеин Е при пациенти с множествена склероза и при здрави лица.....	135
4.3.2 Честотно разпределение на отделните алели при пациенти с множествена склероза и при здрави лица.....	136
4.3.3 Когнитивно функциониране в зависимост от носителството на алел Е4 при пациенти с множествена склероза.....	137
4.3.4 Обсъждане	140
4.4 Изследване на биомаркери в цереброспинална течност и връзката им с когнитивните нарушения.....	141
4.4.1 Демографски и клинични характеристики на изследваната група.....	141
4.4.2 Изследване на общ и фосфорилиран тау и амилоид-бета.....	142
4.4.3 Корелация между количеството на амилоид-бета и продължителността на заболяването.....	143
4.4.4 Корелация между количеството на амилоид-бета и когнитивното представяне.....	144
4.4.5 Сравнение на ликворни биомаркери между пациенти с множествена склероза и болест на Алцхаймер.....	147
4.4.6 Обсъждане.....	149
5. ИЗВОДИ.....	154
6. ПРИНОСИ.....	156
ЛИТЕРАТУРА.....	157

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

10/36 SPART – 10/36 Spatial Recall Test

АпоЕ – аполипопротеин Е

ДНК – дезоксирибонуклеинова киселина

КИС – клинично изолиран синдром

КТ – компютърна томография

МРТ – магнитно-резонансна томография

МС – множествена склероза

РИС – радиологично изолиран синдром

ЦНС – централна нервна система

ADEM – Acute Disseminated Encephalomyelitis

АСТН – Adrenocorticotropic Hormone

АпоЕ, АпоА, АпоВ – Apolipoprotein E, ApolipoproteinA, ApolipoproteinB

BDNF – Brain-Derived Neurotrophic Factor

BICAMS – Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis

bp – base pairs

BRB – Rao's Brief Repeatable Battery

BVMTR – Brief Visuospatial Memory Test Revised

CADASIL – Cerebral Autosomal-Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy

CHI3L1, CHI3L2 – Chitinase-3-like protein 1, Chitinase-3-like protein 2

CNTF – Ciliary Neurotrophic Factor

CVLT, CVLT II– California Verbal Learning Test, California Verbal Learning Test II

COWAT – Controlled Oral Word Association Test

DIR – Double Inversion Recovery

DKEFS – Delis Kaplan Executive Function System

DSMT – Digit Symbol Modalities Test

DTI – Diffusion Tensor Imaging

EBNA – Epstein-Barr Nuclear Antigen

EDSS – Expanded Disability Status Scale

FCSRT – Free and Cued Selective Reminding Test

FLAIR – Fluid-Attenuated Inversion Recovery

fMRI – Functional Magnetic Resonance Imaging

GFAP – Glial Fibrillary Acidic Protein

HIV – Human Immunodeficiency Virus
IST – Isaacs Set Test
JLO – Judgment of Line Orientation
MACFIMS – Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis
MAGNIMS – Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis
MMSE – Mini-Mental State Examination
MOG – Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein
MRI – Magnetic Resonance Imaging
MRZ – Measles, Rubella, Zoster
MS – Multiple Sclerosis
MTR – Magnetization Transfer Ratio
NAA - N-acetylaspartate
NEDA – No Evidence of Disease Activity
NMO – Neuromyelitis Optica
NPI – Neuropsychiatric Inventory
PASAT – Paced Auditory Serial Addition Test
PCR – Polymerase Chain Reaction
PDGF – Platelet-Derived Growth Factor
PET – Positron Emission Tomography
RRMS – Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis
SCWT – Stroop Color and Word Test
SDMT – Symbol Digit Modalities Test
sICAM – soluble Intercellular Adhesion Molecule
SIENA, SIENAX – Structural Image Evaluation, using Normalisation, of Atrophy; Structural Image Evaluation, using Normalisation, of Atrophy Cross-sectional
SRT – Selective Reminding Test
TMT – Trail Making Test
TNF- α – Tumor Necrosis Factor- α

ВЪВЕДЕНИЕ

Въпреки дългогодишните изследвания върху множествената склероза и значителния напредък в терапевтичното ѝ повлияване, това заболяване остава загадка за неврологичната общност предвид неясната си етиология и патогенеза и необяснимата си клинична вариабилност между различните форми и дори отделните пациенти. Сред множеството въпроси, налагащи допълнително проучване, са профилът и значението на когнитивния дефицит при множествена склероза. Макар наличието му да е известно още от средата на XIX век, едва в края на XX век започва истинският напредък в разгадаването му, довел до знанията, които притежаваме днес. Високата честота на когнитивни нарушения, наличието им във всички стадии на болестта и значителната им тежест в определен процент от случаите превръщат този аспект на заболяването в една от най-инвалидиращите му прояви, влошаваща значително качеството на живот на пациентите.

Еволюцията на познанията ни за профила на когнитивните нарушения при множествена склероза естествено проследява и прехода в разбирането ни за патогенезата на тази болест – днес тя се възприема не само като увреждащо миелина невровъзпалително заболяване, но и като прогресивно невродегенеративно заболяване, засягащо и аксоните и водещо до загуба на мозъчен обем дори и в доброкачествените си форми. Съвременните методи за образно изследване на централната нервна система промениха класическото схващане, че когнитивните нарушения са функция единствено от броя и големината на демиелинизационните лезии. Атрофичните процеси, а в последните години и дифузните промени в „нормално изглеждащото“ бяло вещество и кортикалните лезии, доказаха своята независима роля в генезата на когнитивния дефицит. Високият научен интерес и впечатляващото количество проучвания в тази насока все още не предлагат окончателен отговор на въпроса за относителната тежест на всеки един от тези процеси в патогенезата на когнитивните нарушения, както и за връзката им с определени елементи от смятания за уникален по своята структура профил на когнитивен дефицит при това заболяване. От друга страна, недостатъчни са изследванията, представящи динамиката на този профил в хода на заболяването.

Целта на настоящото проучване е да характеризира профила на когнитивни нарушения при пациенти с множествена склероза, да оцени динамиката му в зависимост от продължителността на заболяването, да открие корелациите между определени модели на мозъчна увреда и съответстващите им невропсихологични прояви, както и да потърси връзка между някои биомаркери за невродегенерация и тежестта на когнитивния дефицит.

1. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

1.1 Общи данни

1.1.1 Исторически данни

Множествената склероза е хронично прогресиращо аутоимунно заболяване на централната нервна система, характеризиращо се с наличието на възпалителни плаки на демиелинизация в главния и гръбначния мозък. Първите описания на някои от особеностите на заболяването са направени от британския патолог Robert Carswell и френския патологоанатом Jean Cruveilhier през първата половина на XIX век (Compston, 1988), а първите хистологични бележки, а именно характерната перивазална локализация на патологичния процес, са дело на швейцарския патолог Georg Eduard Rindfleisch (1863). Френският невролог Jean-Martin Charcot е този, който описва множествената склероза като отделно заболяване и ѝ дава името *sclerose en plaques* през 1868 (Compston, 1988). Той описва за първи път и когнитивните нарушения при това заболяване, споменавайки отслабването на паметта и забавянето на мисълта на пациентите (Charcot, 1868). Описаната от него триада „нистагъм, интенционен тремор, скандирана реч“ (Milo, 2014), макар и описваща единствено церебеларна симптоматика, може да се приеме за първия опит за създаване на диагностични критерии за заболяването. Последват критериите на Schumacher за дисеминация на лезиите във времето и пространството през 1965 (Milo, 2014), които стават основа за критериите на Poser, а по-късно и за тези на McDonald, чиято последна ревизия от 2017 година е актуална днес. Напредъкът в изясняването на патогенетичните механизми на заболяването доведе до появата на първите лекарствени препарати през 90-те години на XX век.

1.1.2 Епидемиология

Множествената склероза засяга между 2 и 2.5 милиона души по света и е втората по честота причина за двигателна инвалидизация на млади хора след травматичните увреди. Увеличение в честотата му се регистрира още през 90-те години (Kurtzke, 1991) и продължава до днешни дни (Koch-Henriksen, 2010). Епидемиологията на заболяването показва неравномерност в разпределението на случаите по света – честотата се увеличава с отдалечаване от екватора и е най-голяма в северните географски зони. Така по отношение на честотата на заболяването се оформят три зони – с ниска (<5/100 000), средна (5-29/100 000) и висока честота (>30/100 000) (Kurtzke, 1991; Георгиев, 2012). В последните години се описва известно нарушение в това класическо разпределение с тенденция за универсално разпределение на заболяването, особено в Европа и Северна Америка (Koch-Henriksen, 2010). Активността на заболяването е по-висока в топлите месеци на годината (март-август) и зависи пряко от климатичните условия – Meier et al. доказват връзката между появата на нови лезии в МРТ и особеностите на сезонния климат (Meier, 2010). Множествената склероза е по-

честа сред бялата раса. Дебютът на болестта е между 20 и 50 години (средна възраст 29-33), а женският пол се засяга двойно по-често (Milo, 2010). България попада сред страните с висока болестност, а броят на заболялите се оценява на около 3600 души (Български алгоритъм за диагностика и лечение на множествената склероза, 2015).

1.1.3 Етиология и патогенеза

Причините за възникването на заболяването са недостатъчно изяснени, но в патогенезата му участват както генетични фактори, така и фактори на външната среда. Определени генетични локуси се свързват с повишена възприемчивост към заболяването, без да се оформя конкретен модел на унаследяване. Неспецифични респираторни и гастроинтестинални инфекции могат да предхождат първия пристъп. Най-честите патогени, обсъждани като потенциални отключващи фактори за развитието на автоимунния процес, са вирусите – Epstein-Barr вирус, Herpes simplex, Varicella-Zoster, Cytomegalovirus, параинфлуенчни вируси, причинителят на морбили и други, но ролята им остава неясна. Ролята на травмата в отключване на заболяването се дискутира от много години, като Lunny et al. откриват статистически значима връзка между провеждането на тонзилектомия и апендектомия преди 20-годишна възраст и развитие на заболяването (Lunny, 2013). Специфичното разпределение на заболяването в света и връзката му с климатичните условия налагат обсъждане на ролята на витамин D в патогенезата на множествената склероза. Имунорегулаторните функции на витамина и измерването на по-ниски нива при пациенти със заболяването (Behrens, 2016) са причина недостигът му да се счита за рисков фактор, а на пациентите да се предлага дневна терапия до 5 000 – 10 000 IU витамин D дневно с контрол на кръвните нива. Механизмът, по който ниските нива на витамина могат да доведат до развитие на множествена склероза, остава неясен, дискутабилна е и причинно-следствената връзка между витаминния дефицит и наличието на заболяването. През последните години се обсъжда и ролята на чревната флора в автоимунните процеси и патологията на множествената склероза (Newland, 2016). В опит да обобщят ролята на множеството етиологични фактори, обсъждани през годините, Belbasis et al. провеждат мащабен анализ на над 400 проучвания и откриват силно изразена асоциация с три от тях – IgG серопозитивност към ядрения антиген на Epstein-Barr вируса (EBNA), заболяване от инфекциозна мононуклеоза и тютюнопушене (Bebasis, 2016).

Множествената склероза е автоимунно заболяване с не напълно изяснена патогенеза. Основна роля в нея играят автореактивните Т-лимфоцити, активирани от антиген-представящи клетки - основно дендритни клетки в началото на имунологичната каскада (Grigoriadis, 2015). Причината за това взаимодействие не е ясна, но се предполага, че се предизвиква от контакта на имунната система с антиген, подобен на миелин-базичния протеин, който чрез „молекулна

мимикрия“ води до атакуване на собствения миелин и други протеини в централната нервна система (ЦНС) (Георгиев, 2012). Този патологичен процес се медира основно от Th1 и Th17 лимфоцити, които претърпяват допълнителна активация от макрофагите и микроглиалните клетки в ЦНС с развитието на имунологична каскада със секреция на множество цитокини и продукция на свободни радикали, водещи до демиелинизационния и невродегенеративен процеси, характерни за заболяването (Grigoriadis, 2015). Други молекули, участващи в автоимунния отговор са хемокините и техните лиганди (CXCR, CXCL, CCR, CCL), които медираат трафика на имунните клетки през кръвно-мозъчната бариера и опосредстват трансфера им до мястото на лезиите (Szczucinski, 2007). Роля в имунния процес имат и CD8+ Т-лимфоцитите, а в последно време се обръща особено внимание и на имунния отговор, опосредстван от В-клетките. Клоналната им експанзия в ЦНС и нарастващата информация за ролята на хуморалния имунитет в дългосрочната прогноза на болестта доведоха до създаването на множество лекарствени препарати, насочени срещу В-клетките, с обещаващи резултати (Klawiter, 2007). Нарушената кръвно-мозъчна бариера с инфилтрация на имунни клетки води до автоимунно възпаление с основна мишена олигодендроцитите, произвеждащи миелин в ЦНС, тяхната загуба и демиелинизация, а имунната каскада и оксидативният стрес водят до апоптоза на нервни клетки, която се възприема като основа на невродегенеративния процес при множествена склероза (Macchi, 2015).

1.1.4 Патоанатомия

Демиелинизационните плаки при множествена склероза представляват множествени огнищни увреди, характеризиращи се със загуба на миелин в ЦНС с предилекционна локализация – оптичен нерв, миелон, мозъчен ствол, малък мозък, юкстакортикално, перивентрикуларно (Popescu, 2013). Активните плаки са патологичният субстрат на клиничния пристъп. Те са богати на клетки, предимно макрофаги, съдържащи остатъци от миелин. Характерно за тях е поемането на гадолиний при МРТ-изследване поради нарушената кръвно-мозъчна бариера при високата възпалителна активност. Хроничните (неактивни) плаки са ясно демаркирани, характеризират с пълна демиелинизация и загуба на аксони и олигодендроцити, астроглиоза и са бедни на макрофаги и лимфоцити. Аксоните са увредени и в двата вида плаки и тяхната гъстота е намалена (Caramanos, 2003). Паралелно с демиелинизационния процес се развива и ремиелинизационен такъв, опосредстван от клетки прекурсори на олигодендроцитите. Той е по-ефективен в ранните стадии на заболяването, а с прогреса му е все по-безрезултатен поради загуба на трофика от микроглията, изчерпване на прекурсорните клетки от повтарящата се демиелинизация и нарушения транспорт на олигодендроцити поради глиална тъкан. За този късен период на заболяването са характерни т.нар. „плаки сенки“ с непропорционална тънка миелинова обвивка с чести прищъпвания

(Popescu, 2013). Демиелинизационният процес засяга и сивото вещество, включително мозъчната кора и дълго време е пренебрегван поради многократно по-трудната му визуализация при МРТ-изследване. Кортикалните лезии са патологичният субстрат на епилептичните пристъпи при заболяването и част от този на когнитивните нарушения. Високият им товар се свързва с по-висока инвалидизация, както и с по-голям лезионен товар като цяло и мозъчна атрофия (Calabrese, 2010). Повишен интерес представляват описаните в последните години менингеални струпвания от лимфоцити с хистологична характеристика на третична лимфна тъкан с оформяне на лимфни фоликули. Механизмите на формацията им са неясни, но се свързват с кортикална увреда и прогресия на заболяването. Тази „компартаментализация“ на имунната система вероятно е постоянен източник на имунна активност и играе роля в хронифицирането на заболяването (Pikor, 2015). Невродегенерацията се представя чрез екстензивна загуба на мозъчно вещество и мозъчна атрофия и има комплексен механизъм – дължи се както на повтарящата се демиелинизация, така и на липса на трофика, митохондриална недостатъчност, активиране на микроглията, оксидативен стрес, променена експресия и активност на йонните канали и Валерова дегенерация (Dutta, 2011).

1.1.5 Клинична картина

Класически заболяването се класифицира в 4 клинични форми (Lublin, 1996) – 1) пристъпно-ремитентна форма (най-честа - около 85% от болните), при която пристъпите се редуват с ремисии с пълно или частично възстановяване, продължаващи месеци или години; 2) първично прогресираща форма, при която заболяването прогресира постепенно без изразени пристъпи от самото начало. Тази форма се свързва с по-бърза инвалидизация и при нея дегенеративните процеси преобладават над възпалителните (Dehmeshki, 2003); 3) вторично прогресираща форма, при която първоначалните пристъпи и ремисии се заместват от постепенна прогресия на заболяването; 4) прогресиращо-ремитентна форма (най-рядка – около 5% от болните), характеризираща се с постепенна прогресия на заболяването, на който фон се наблюдават ясно изразени пристъпи. Ревизията от 2013г. елиминира последната форма на заболяването, определяйки я като активна форма на първично прогресиращата форма (Lublin, 2014). Тази ревизия включва във фенотипния спектър на множествената склероза и клинично и радиологично изолираните синдроми. Клинично изолираният синдром (КИС) представлява първата клинична изява на заболяването с данни за възпалителна демиелинизация, която би могла да се дължи на множествена склероза, но още не е изпълнила критериите за разпространение във времето (Miller, 2005). Радиологично изолираният синдром (РИС) е случайна образна находка, представляваща възпалителна демиелинизация без клинични белези за заболяване (Okuda, 2009).

Най-често заболяването дебютира с изтръпване на един или няколко крайника, туловището и/или лицето, слабост и/или непохватност в един или няколко крайника и зрителни нарушения – влошаване на зрението с болка в окото при оптичен неврит, наличие на скотоми или двойно виждане при увреда на черепномозъчен нерв. Други чести ранни симптоми включват световъртеж и нарушение в равновесието, тазоворезервоарни нарушения, афективни нарушения (най-често депресия), леки когнитивни нарушения (El-Moslimany, 2008).

Началните симптоми на заболяването са в зависимост от локализацията на плаките на демиелинизация. Болка в окото, придружена от влошаване на зрението и нарушение в цветоусещането са характерни за оптичния неврит при засягане на зрителния нерв и налагат провеждането на офталмоскопия. Интернуклеарната офталмоплегия е резултат от прекъсване на fasciculus longitudinalis medialis, свързващ ядрата на III, IV и VI черепномозъчни нерви и се характеризира с ограничение в аддукцията на едното око при поглед встрани в комбинация с абдукционен нистагъм на другото око (Георгиев, 2012). Увреждане на n. trigeminus може да доведе до загуба на сетивност в едната половина на лицето или болка с характера на тригеминална невралгия. Засягането на булбарната група черепномозъчни нерви и/или малкия мозък могат да доведат до дизартрия. Двигателните увреди са причинени от увреда на пирамидните пътища в главния и/или гръбначния мозък и са с характеристиката на централна/спастична пареза/парализа с оживени сухожилни рефлексии, появата на патологични рефлексии и клонуси. В началото на заболяването е често установяването на латентни парези, придружени от леко намалена мускулна сила и наличие на патологични рефлексии. Спастичната парапареза е главна причина за двигателна инвалидизация с нарушение на походката и нужда от инвалиден стол в напреднали случаи. Увредите на малкия мозък и неговите пътища се представят с координационни нарушения - атаксия на тялото и крайниците, тремор, скандиран говор с неравномерна сила и неясна артикулация. Засягането на сетивните пътища води до изтръпване, мравучкане или намалена сетивност, които обикновено са локализирани в един или няколко крайника. Характерни са и пароксизмални болкови синдроми, описвани от пациентите като изгаряща болка или чувство за преминаване на ток, появяващи се спонтанно или вследствие на тактилна стимулация. Пример е симптомът на Lhermitte, представляващ болка, разпространяваща се надолу по гръбнака и в долните крайници при внезапно свиване на врата (Миланов, 2010). Плаките в гръбначния мозък могат да предизвикват тазоворезервоарни нарушения – императивни позиви за уриниране, частична ретенция на урината, леки инконтинентни прояви, констипация. Възможна е появата на еректилна дисфункция при мъже. Разгърнатата инконтиненция на тазовите резервоари е характерна за напредналите форми на множествена склероза. Характерно за симптомите при множествена склероза е влошаването им при прегряване (висока температура, гореща вана, слънчеви бани) – феномен на Uhthoff (Leigh, 2008).

1.1.6 Диагноза

Диагнозата множествена склероза до 2017г. се поставя чрез ревизираните през 2010г. от Polman et al. критерии на McDonald et al. (Таблица 1) (Polman, 2011):

Таблица 1. Критерии на McDonald, ревизирани през 2010г. от Polman

Клинични прояви	Допълнителни данни, нужни за поставяне на диагнозата
Два или повече пристъпа; обективни клинични данни за 2 или повече лезии или обективни клинични данни за 1 лезия с основателни доказателства за пристъп в миналото	Не
Два или повече пристъпа; обективни клинични данни за 1 лезия	Дисеминация в пространството, доказана чрез: Една или повече T2 лезии в поне 2 от 4 типични за МС области в ЦНС (первиентрикуларно, юкстакортикално, инфратенториално и гръбначен мозък); или се изчаква следващ пристъп с клинични симптоми за засягане на нова област
Един пристъп; обективни клинични данни за 2 или повече лезии	Дисеминация във времето, доказана чрез: Едновременно наличие на асимптомни засилващи се от gadolinium и не засилващи се лезии по всяко време; или нова T2 и/или засилваща/и се от gadolinium лезия/и на последващ МРТ, независимо от времето на първото изследване; или се изчаква следващ пристъп
Един пристъп; обективни клинични данни за 1 лезия (клинично изолиран синдром)	Дисеминация в пространството и времето: За дисеминация в пространството: Една или повече T2 лезии в поне 2 от 4 типични за МС области в ЦНС (первиентрикуларно, юкстакортикално, инфратенториално и гръбначен мозък); или се изчаква следващ пристъп с клинични симптоми за засягане на нова област За дисеминация във времето: Едновременно наличие на асимптомни засилващи се от gadolinium и не засилващи се лезии по всяко време; или нова T2 и/или засилваща/и се от gadolinium лезия/и на последващ МРТ, независимо от времето на първото изследване; или се изчаква следващ пристъп
Постепенна клинична прогресия, предполагаща множествена склероза (първично прогресираща множествена склероза)	Непрекъсната прогресия в продължение на 1 година (установена ретро- или проспективно) и поне два от следните критерии: 1. Доказателство за дисеминация в пространството в главен мозък – една или повече T2 лезии в характерните за МС области (первиентрикуларно, юкстакортикално или инфратенториално); 2. Доказателство за дисеминация в пространството в гръбначен мозък – 2 или повече T2 лезии; 3. Позитивни ликворни промени (олигоклонални фракции в ликвора при изоелектрично фокусиране и/или повишен IgG индекс)

Ревизията от 2010г. прие опростените образни MAGNIMS критерии (Montalban, 2007) за поставяне на диагнозата за сметка на дотогава използваните критерии на Barkhof и Tintoré, които въпреки високата си чувствителност и специфичност са по-трудни за употреба за специалисти извън областта на образната диагностика (Polman, 2011). Без да засягат чувствителността и специфичността на диагностика, тези критерии опростяват диагностичния процес и позволяват ранна диагноза и лечение. Основавайки се на този принцип, последните ревизии предвидиха модификация на дисеминацията във времето, приемайки за такава едновременното наличие на засилващи се и не засилващи се от gadolinium лезии при едно МРТ изследване.

През 2017г. критериите на McDonald et al. бяха отново ревизирани със следните основни промени:

1. Наличието на олигоклонални ивици при ликворологично изследване при пациент с клинично изолиран синдром и клинични и образни данни за дисеминация в пространството без по-добро обяснение за клиничното състояние позволява поставяне на дефинитивна диагноза, без да е нужно установяване на дисеминация във времето;
2. За изпълнение на образните критерии за дисеминация във времето и пространството могат да се използват не само симптоматичните лезии, но и тези, които не са свързани с конкретна симптоматика;
3. За изпълнение на образните критерии за дисеминация в пространството могат да се използват не само юкстакортикалните лезии, но и кортикалните такива.

Ревизираните през 2017г. критерии на McDonald et al. са представени в Таблица 2, като с удебелен шрифт са представени промените спрямо ревизията през 2010г.:

Таблица 2. Критерии на McDonald с последна ревизия от 2017г.

Клинични прояви	Допълнителни данни, нужни за поставяне на диагнозата
Два или повече пристъпа; обективни клинични данни за 2 или повече лезии или обективни клинични данни за 1 лезия с основателни доказателства за пристъп в миналото	Не
Два или повече пристъпа; обективни клинични данни за 1 лезия	Дисеминация в пространството, доказана чрез: Една или повече T2 лезии в поне 2 от 4 типични за МС области в ЦНС (первиентрикуларно, кортикално-юкстакортикално , инфратенториално и гръбначен мозък); или се изчаква следващ пристъп с клинични симптоми за засягане на нова област
Един пристъп; обективни клинични данни за 2 или повече лезии	Дисеминация във времето, доказана чрез: Едновременно наличие на асимптомни засилващи се от gadolinium и не засилващи се лезии по всяко време; или наличие на олигоклонални ивици при ликворологично изследване ; или нова T2 и/или засилваща/и се от gadolinium лезия/и на последващ МРТ, независимо от времето на първото изследване; или се изчаква следващ пристъп
Един пристъп; обективни клинични данни за 1 лезия (клинично изолиран синдром)	Дисеминация в пространството и времето: За дисеминация в пространството: Една или повече T2 лезии в поне 2 от 4 типични за МС области в ЦНС (первиентрикуларно, кортикално-юкстакортикално , инфратенториално и гръбначен мозък); или се изчаква следващ пристъп с клинични симптоми за засягане на нова област За дисеминация във времето: Едновременно наличие на асимптомни засилващи се от gadolinium и не засилващи се лезии по всяко време; или наличие на олигоклонални ивици при ликворологично изследване ; или нова T2 и/или засилваща/и се от gadolinium лезия/и на последващ МРТ, независимо от времето на първото изследване; или се изчаква следващ пристъп
Постепенна клинична прогресия, предполагаща множествена склероза (първично прогресираща множествена склероза)	Непрекъснатата прогресия в продължение на 1 година (установена ретро- или проспективно) и поне два от следните критерии: 1. Доказателство за дисеминация в пространството в главен мозък – една или повече T2 лезии в характерните за МС области (первиентрикуларно, кортикално-юкстакортикално или инфратенториално); 2. Доказателство за дисеминация в пространството в гръбначен мозък – 2 или повече T2 лезии; 3. Позитивни ликворни промени (олигоклонални фракции в ликвора при изоелектрично фокусиране и/или повишен IgG индекс)

През 2016 г. международната група MAGNIMS предложи оптичният нерв да бъде включен като пета област, характерна за множествена склероза (Filippi, 2016), но тази промяна не стана част от ревизията на критериите на McDonald през 2017 г.

В диагностичния план за доказване на множествената склероза се включват ликворологично изследване, евокирани потенциали, подробен невроофтальмологичен преглед. Количеството IgG в ликвора обикновено е повишено, но по-специфична находка е наличието на олигоклонални фракции при изоелектрично фокусиране и липсата им при изследване на серум. Зрителните евокирани потенциали са чувствителни и полезни при пациенти без клинични данни за зрителна увреда. Изследват се и мозъчно-стволови слухови евокирани потенциали и соматосензорни евокирани потенциали. Подробното офталмологично изследване с визус, офталмоскопия и периметрия оценява засягането на зрителния нерв и зрението.

1.1.7 Диференциална диагноза

Множествената склероза трябва да се диференцира диагностично както от множество заболявания, различни по своята етиология и патогенеза, така и от други състояния, предизвикани от демиелинизация (Miller, 2008). Диференциалната диагноза включва инфекциозни заболявания (СПИН, Лаймска болест, неврулес, прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия), имунологични заболявания (системен lupus erythematosus, антифосфолипиден синдром, грануломатоза на Wegener, синдром на Sjogren, болест на Behcet), интракраниални първични и вторични тумори, наследствени заболявания (левкодистрофии, CADASIL, митохондриални заболявания, малкомозъчни дегенерации) (Miller, 2008; Миланов, 2010). От демиелинизиращите заболявания на първо място трябва да се изключат neuromyelitis optica (NMO) и острият дисеминиран енцефаломиелит (ADEM) (Miller, 2008). NMO се характеризира с едностранна или двустранна увреда на зрителните нерви, често тежка миелопатия със спинални лезии, обхващащи над 3 гръбначномозъчни сегмента при МРТ, обикновено нормална МРТ-находка на главен мозък или нетипични за множествена склероза промени и наличието в серума на автоантитела срещу аквапорин-4 (Polman, 2011). ADEM протича с обикновено монофазна подостра енцефалопатия и мултифокална симптоматика с еволюция между 1 седмица и 3 месеца, а МРТ представя обикновено симетрични мултифокални или дифузни лезии (Miller, 2008). Други демиелинизиращи заболявания, обсъждани като варианти на множествената склероза, са концентричната склероза на Baló, дифузната склероза (болест на Schilder) и болестта на Marburg.

1.2 Когнитивни, афективни и поведенчески нарушения при множествена склероза

1.2.1 Общи данни и засегнати когнитивни домейни

В миналото когнитивните нарушения при пациенти с множествена склероза са предизвиквали научен интерес предимно в късните стадии на заболяването и не е съществувал специфичен профил на когнитивни увреди, характерни за болестта. Тези нарушения обаче често оказват по-голямо негативно влияние върху качеството на живот и ежедневните дейности на пациентите спрямо физическата симптоматика (Penner, 2016). Дали поради недостатъчно изяснената патофизиология, липсата на категорично установен стандарт за оценката им или проблемното им лечение, тази симптоматика все още остава до голяма степен пренебрегната в клиничната практика. Въпреки това, с натрупването на все повече информация за нея, днес е общоприет фактът, че тези нарушения са чести, налице са още в най-ранните стадии на заболяването и са в корелация с тежестта му и неговата еволюция.

Честотата на когнитивните нарушения при пациенти с множествена склероза варира между 40 и 70% в различните проучвания (Chiaravalloti, 2008). Тези нарушения са налице при всички форми на заболяването – пристъпно-ремитентна, първично и вторично прогресираща и дори при клинично изолиран синдром и доброкачествените форми на заболяването (Potagas, 2008; Portaccio, 2009).

Когнитивните увреди при множествена склероза имат определен профил, включващ нарушения в скоростта на обработка на информацията, във вниманието, работната памет, дългосрочната памет, екзекутивните функции и вербалната флуентност (Трайков, 2002; Chiaravalloti, 2008; Zakzanis, 2000). По-рядко се засягат интелектът и основните вербални умения. Състоянията на тежка деменция са относително редки, а класическата клинична проява е тази на леки, но специфични когнитивни нарушения, които могат значително да се различават между различните пациенти (Chiaravalloti, 2008).

Когнитивните тестове, изследващи скоростта на обработка на информацията, често включват работната памет, отговаряща за запазването и употребата на информацията за кратки периоди от време според изискванията и характеристиките на ситуацията (Langdon, 2011). Детайлното изследване на пациентите с множествена склероза чрез редица невропсихологични тестове представя увредата в скоростта на обработка на информацията като основен когнитивен дефицит (Denney, 2004), а прогресията на тези увреждания е по-бърза в сравнение с тези на останалите когнитивни функции. Пациентите се справят подчертано по-трудно, когато задачите са с времево ограничение (Denney, 2011), а при по-голямо когнитивно натоварване увеличението на интервала между представяне на отделните стимули значително улеснява изпълнението.

Дългосрочната памет е когнитивна система, отнасяща се до капацитета да се складира и възстановява в съзнанието на индивида предишният му опит. Най-често нарушена при пациенти с множествена склероза е епизодичната памет – паметта за събития, които могат да бъдат ситуирани в строго определен пространствен и времеви контекст. Съвременното изследване на паметта при пациенти с множествена склероза чрез невропсихологични тестове представя увреждането на вербалната епизодична памет като основно оплакване сред тях (Saenz, 2015). Профилът на паметови нарушения при множествена склероза е качествено различен от този, срещан при „класическите“ заболявания с деменция като болестта на Алцхаймер, при която има нарушение в паметта, дължащо се на дефицит в кодирането и съхранението на информация, докато при множествена склероза паметовите нарушения се дължат на нарушение в извличането на информация и разпознаването на вече срещани думи е запазено (Müller, 2012). Въпреки това, при вторично прогресиращата форма на множествена склероза са доказани нарушения в епизодичната автобиографична памет, които са подобни на тези при болест на Алцхаймер, но за разлика от нея семантичната автобиографична памет е относително съхранена при пациенти с множествена склероза (Müller, 2012).

Екзекутивните функции се отнасят до планирането и изграждането на поведение за достигане на определена цел (Langdon, 2011). Нарушенията в екзекутивните функции включват дизинхибиция, бедна флуентност и невъзможност за промяна на стратегията. Изследване на Drew et al. демонстрира увреждане от този тип при 17% от пациентите с множествена склероза (Drew, 2008).

Вниманието е трудно за дефиниране понятие и може да се определи като общ ресурс, разделен от повечето висши корови функции. По тази причина увреждането му се приема за вторично спрямо това на останалите когнитивни области. Езиковите способности обикновено са съхранени с основен дефицит в разбирането, който се свързва на първо място със забавената скорост на обработка на информацията. Пациентите с множествена склероза се представят и с дефицит в зрително-пространствената обработка с неразпознаване на зрителни стимули и невъзможност с детайли да се възприемат техните характеристики (Chiaravalloti, 2008).

Когнитивните нарушения прогресират в хода на заболяването и са по-тежко и по-често изразени при прогресиращите форми в сравнение с пристъпно-ремитентната форма (Генов, 2015; Potagas, 2008), макар да се наблюдава голяма индивидуална вариабилност (Chiaravalloti, 2008). По-ранната поява на заболяването и неговата продължителност влошават когнитивните функции, но и тук има изразена индивидуалност – Smestad et al. изследват 123 пациенти с продължителност на заболяването приблизително 30 години и откриват прогресиращи когнитивни нарушения при половината пациенти, останалите са

когнитивно съхранени (Smestad, 2010). Засягането на когнитивната сфера има и ясно изразена прогностична стойност – наличието на когнитивни нарушения при пациенти с клинично изолиран синдром е предиктор за преминаване към дефинитивна форма на заболяването (Zipoli, 2010), а тежестта на тези нарушения при поставяне на диагнозата при пациенти с пристъпно-ремитентна форма е предиктор за преминаване във вторично прогресираща форма (Moccia, 2016).

Макар женският пол да се засяга двойно по-често от множествена склероза (Milo, 2010) и тази разлика да се увеличава през последните десетилетия, заболяването при мъжкия пол се характеризира с по-бърз упадък както на физическото състояние, така и на когнитивните функции – явление, чиято биологична основа все още е неясна (Dunn, 2015). Изследване на Schoonheim et al. обяснява това различие с по-лошата функционална реорганизация на невронната активност при мъжете, доказана чрез функционална МРТ (Schoonheim, 2012).

Връзката между когнитивните нарушения и физическата инвалидизация на пациента е широко изследвана тема. Като израз на клиничния напредък на заболяването по отношение на физическа симптоматика широко се използва скалата за инвалидизация Expanded Disability Status Scale (EDSS). Макар да съществуват данни за корелация между степента на когнитивните нарушения и стойностите на EDSS от близкото минало (Lynch, 2005), настоящите изследвания откриват слаба и дори липса на връзка между тях (Amato, 2010). Gajofatto et al. изследват група пациенти с доброкачествена форма на множествена склероза и такава с форма, която не би могла да се определи като доброкачествена и описват почти идентично влошаване на когнитивния статус в двете групи въпреки разликата във физическата инвалидизация между двете – физическият и когнитивен упадък следват отделни еволюции, независими една от друга (Gajofatto, 2016). Тази тенденция се потвърждава и при корелации с образните данни, като мозъчноатрофичните промени като белег за тежест за невродегенеративния процес имат силна връзка с когнитивните увреждания, докато връзката им с EDSS е слаба.

Когнитивните увреждания корелират и с други, по-субективни фактори. Beier et al. демонстрират по-запазени познавателни способности при пациенти с множествена склероза в по-добра физическа форма и описват подобрене на екзекутивните функции след 12-седмични тренировки (Beier, 2014). Когницията се влияе негативно и от депресивните прояви, които са чести при заболяването, от умората, от сънните нарушения, макар че в някои от тези случаи се наблюдава субективно влошаване, без то да може да се обективизира с невропсихологични тестове.

1.2.2 Когнитивен резерв

Голямата вариабилност в тежестта на когнитивния дефицит между различните пациенти довежда до въпроса кой е факторът, който обуславя по-доброто представяне на някои от тях спрямо други в еднакъв стадий на заболяването. В опит да се обясни този феномен се обръща внимание на когнитивния резерв – индивидуалното ниво на интелектуално обогатяване преди дебюта на заболяването, което компенсира негативния ефект на мозъчните увреди (лезии в бялото вещество, мозъчна атрофия) и допринася за запазване на когницията за по-дълго време. Когнитивният резерв включва както генетични фактори (максимален мозъчен обем), така и такива, свързани с околната среда и начина на живот – години образование, по-богат речник, участие в дейности, развиващи когницията – четене, хобита и др. (Sumowski, 2013). Въпреки че не е изцяло ясен механизъмът, по който интелектуалното обогатяване води до повишена устойчивост към мозъчни увреди, Sandry демонстрира, че този ефект се медира от по-голям обхват на работната памет, чрез който се постига по-добра дългосрочна памет в стадия на болестта (Sandry, 2014). Същият автор демонстрира и медиращия ефект на математическите способности между годините образование и представянето на теста PASAT, като същевременно описва различни типове когнитивен резерв, специфични за отделни невропсихологични области, които могат да са в различна степен развити при определен индивид и вероятно имат определена анатомична локализация (Sandry, 2016). Смята се, че пациентите с по-голям когнитивен резерв притежават по-ефективен и по-пластичен модел на мозъчно функциониране – по-ефективна невропластичност – способността на нервната система да отговаря на вътрешни и външни стимули чрез реорганизация на ниво структура, функция и невронни връзки (Cramer, 2011). Този протективен ефект, за жалост, има ограничения и играе роля предимно в началото на заболяването. При достигане на определен индивидуален праг на мозъчна увреда, ефектът му отслабва и настъпва когнитивен спад, което още веднъж подчертава критичното значение на ранното лечебно взаимодействие (Amato, 2013). Достигането до този праг може да бъде ефект от постепенното натрупване на определен брой мозъчни лезии (лезионен товар), от достигането на определен стадий на невродегенеративния процес, изследван чрез мозъчната атрофия или да се дължи на увреда на критично важни за когнитивната функция невронни мрежи (конектоми) - така наречените „хъбове“. Хъбовете представляват функционално значими конектоми, богати на невронни връзки, чието централно място в невронната мрежа позволява интегративна обработка и изразена адаптивност (Crossley, 2014). Хъбовете имат по-високи метаболитни нужди, а връзките им достигат далечни от тях мозъчни структури. Централната им функция и богатството на връзки, от друга страна, ги прави уязвими за увреда и дисконекция. Увредите в хъбовете, за разлика от тези в по-периферните конектоми,

трудно могат да се компенсират чрез невропластичността на нервната тъкан и водят до неефективност на невронните мрежи и когнитивен упадък.

1.2.3 Оценка на когнитивния статус с невропсихологични тестове

Оценяването на когнитивния дефицит при всеки пациент чрез пълен набор от невропсихологични тестове все още не е достатъчно застъпено в клиничната практика. Основните проблеми, ограничаващи ежедневната употреба на тестовете са цената, времето, което изискват и липсата на опит от страна на лекарите, както и фактът, че те все още не са част от диагностичните критерии за заболяването. Това е наложило идеята да се търси стандартизиран начин за оценяване на пациентите с множествена склероза, който да е едновременно бърз и сравним между различните бази. Такъв едноличен стандарт за когнитивен скрининг все още не съществува. Стандартно използваната скала за обща оценка на когнитивния статус при болни с деменция Mini-Mental State Examination (MMSE) не притежава нужната чувствителност и специфичност на когнитивния профил при тази група пациенти и не може доостатъчно рано и точно да се използва като когнитивен скрининг. По-подходяща скала за общ когнитивен статус е Montreal Cognitive Assessment (MoCA), която е по-чувствителна към ранните когнитивни увреждания при множествена склероза (Dagenais, 2013). За потенциални кандидати като единични тестове биха могли да се приемат кратките тестове за скорост на обработка на информацията, като Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) (Gronwall, 1974), както и, поради леснотата на употреба и по-достъпния си характер, устната версия на Symbol Digit Modalities Test (SDMT) (Smith, 1968). Макар да се приема, че и двата теста оценяват скоростта на обработка на информацията и че изискват активиране на обширни мозъчни зони за прехвърляне на информацията, се приема, че PASAT активира повече челните дялове и има подчертано екзекутивни изисквания (Forn, 2011). Digit Symbol Test (DST) (Wechsler, 1955) също би могъл да се приеме за потенциален единичен скринингов тест за когнитивна увреда при множествена склероза, но двигателният му компонент ограничава обективността и употребата му.

Употребата на един единствен тест, независимо дали обхваща една или повече от една когнитивна област, далеч не е достатъчно за пълното невропсихологично изследване на пациента с множествена склероза. За тази цел са създадени невропсихологични батерии с различен обхват и време за прилагане, които да се съсредоточат върху когнитивните области, които най-често се увреждат при заболяването. Най-често използваните са Rao's Brief Repeatable Battery (BRB) (Rao, 1990) и Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis (MACFIMS) (Benedict, 2002). Двете скали се състоят от алтернативни версии за оценка на отделните когнитивни области и предлагат възможността да се използват при един и същи пациент при различни посещения, за да се намали ефекта от повторната употреба на

едни и същи тестове при един пациент. Употребата им в клиничната практика е ограничена, тъй като изискват време (45 минути за BRB и 90 минути за MACFIMS) и нужда от невропсихолог с достатъчно опит. Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS) (Langdon, 2012) представлява международна стандартизирана батерия за когнитивна оценка, която отнема около 15 минути и изследва работната, вербалната и зрително-пространствената памет. Удобна е за използване в ежедневната практика, включително в по-малки центрове без невропсихологичен опит. Батерията се превежда на все повече езици и се валидира във все повече страни (Niccolai, 2015). Тестовите, включени в различните батерии, са представени в Таблица 3:

Таблица 3. Невропсихологични батерии и включените в тях тестове

Когнитивна област	BRB	MACFIMS	BICAMS
Скорост на обработка на информацията	PASAT, SDMT	PASAT, SDMT	SDMT
Вербална памет	SRT	CVLT	CVLT II
Зрително-пространствена памет	10/36 SPART	BVMTR	BVMTR
Вербална флуентност	COWAT	COWAT	--
Зрително-пространствена обработка	--	JLO	--
Екзекутивни функции	--	DKEFS Sorting	--

Легенда: BRB – Brief Repeatable Battery; MACFIMS – Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis; BICAMS – Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis; PASAT – Paced Auditory Serial Addition Test; SDMT – Symbol Digit Modalities Test; SRT – Selective Reminding Test; CVLT – California Verbal Learning Test; CVLT II – California Verbal Learning Test II; 10/36 SPART – 10/36 Spatial Recall Test; BVMTR – Brief Visuospatial Memory Test Revised; COWAT – Controlled Oral Word Association Test; JLO – Judgment of Line Orientation; DKEFS – Delis Kaplan Executive Function System

Най-често използваните тестове за оценка на вербалната памет са Selective Reminding Test (SRT), модификацията на Buschke с добавяне на припомняне с подсказване – Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT) (Buschke, 1984) и California Verbal Learning Test (CVLT), включително втора ревизия. Зрително-пространствената памет се изследва чрез 10/36 Spatial Recall Test (10/36 SPART) и Brief Visuospatial Memory Test Revised (BVMTR), който се предпочита поради факта, че в него участва и скоростта на обработка на

информацията (Tam, 2013). Вербалната флуентност се изследва чрез Controlled Oral Word Association Test (COWAT) и Isaacs Set Test (IST). Два теста, които изследват вниманието, скоростта на обработка на информацията и екзекутивните функции са двете части на Trail Making Test (TMT) и SCWT (Stroop Color and Word Test). Разработени са и компютърни версии на батериите за дистанционна оценка.

Оценката на когнитивния статус на пациентите с множествена склероза изисква опит, тъй като физическите увреждания могат да повлияят представянето на тестовете (зрителни, двигателни или сензорни нарушения). Трябва да се има предвид и че субективните оплаквания на пациентите, макар и важни от клинична гледна точка, понякога не отговарят на обективната оценка, а са свързани с депресивните прояви. По-обективни са данните, дадени от близките на пациентите, които имат ежедневно наблюдение върху тях. Прогностичната стойност на невропсихологичната оценка за скорост на прогресия и доброкачественост на заболяването (Zipoli, 2010; Моссиа, 2016) налага тя да стане рутина при работа с пациенти с множествена склероза и да стане фактор в избора на лечение и неговата ескалация при нужда.

1.2.4 Депресия

Депресията е един от най-честите симптоми на заболяването, описана е още от Charcot и се среща при близо 50% от пациентите (Feinstein, 2006). По-тежка е от депресията при други неврологични заболявания, среща се 3 до 10 пъти по-често спрямо здравата популация и увеличава 7 пъти суицидния риск (Siegert, 2005). Депресията при пациенти с множествена склероза се проявява по-често с възбудимост, тревожност, раздразнителност, гняв, отколкото с чувство за малоценност или вина, както е при изолирания депресивен синдром (Siegert, 2005). Пациентите с депресия са с понижена мотивация и понижени резултати в когнитивните тестове (Feinstein, 2006), като най-изявено е влошаването в скоростта на обработка на информацията и работната памет, докато вербалната памет и зрително-пространствената обработка са относително съхранени (Diamond, 2008). Връзките между когнитивния спад, депресията и умората са сложни и все още недостатъчно проучени поради взаимното влияние на всички фактори помежду им. Депресията може да се предизвика от самото заболяване, от екзогенни фактори, от синдрома на хронична умора, от сънните нарушения и да е резултат от лечението на множествената склероза, а от друга страна води до когнитивни нарушения и влошава умората и проблемите със съня. Не се намира категорична връзка между честотата на депресия и степента на физическа инвалидност, като такава може да присъства още в ранните стадии на заболяването. Анатомичният корелат на депресията не е едностранен и има различни доказателства за връзката ѝ с различни модели на мозъчна увреда. Gobbi et al. свързват депресията с атрофия в челен, париеален и окципитален дял (най-категорично се установява връзка с двустранна челна корова атрофия), докато

разпространението на лезиите и атрофията на бялото мозъчно вещество не корелира със степента на депресия (Gobbi, 2014). Други автори пък, напротив, откриват тежка атрофия в бялото вещество фронтално и париетално, както и множество лезии в темпоралните области, като свързват депресията с дисконекция в лимбичните структури (Chiaravalloti, 2008). Nigro et al. установяват структурни промени в конектомите на лимбичната система с нарушени и „удължени“ вследствие на прекъсващи лезии връзки между десните хипокамп и амигдала, както и дорзо- и вентролатерален префронтален кортекс, орбитофронтален кортекс и дори сензомоторни полета и допълнително моторно поле (Nigro, 2015). Често употребявана скала за оценка тежестта на депресивните прояви при пациенти с множествена склероза е Beck Depression Inventory (Beck, 1961). През последните години се употребява и втората ревизия на скалата, която се превежда и валидизира във все повече страни (Sacco, 2016). Депресията при пациентите с множествена склероза трябва да се търси рутинно и лекува навременно предвид повлияването ѝ от антидепресивни медикаменти (Diamond, 2008).

1.2.5 Умора

Умората е най-често срещаният симптом при множествена склероза – до 90% от пациентите съобщават за лесна и честа уморяемост. Трудната дефиниция на синдрома на хроничната умора и липсата на ясни критерии за наличието му затруднява изследването му и изясняването на връзките му с когнитивните нарушения (Vol, 2009). Генезата на умората също не е ясна и се смята, че в появата ѝ участват както имунни феномени (остро и хронично възпаление, невродегенерация, имунно обусловени ендокринни промени), така и не имунни фактори (нарушения в съня, депресия, когнитивни нарушения, хронични инфекции, страничен ефект от лекарствата) (Patejdi, 2016). В последните години се набляга на ролята на цитокините в патофизиологията на умората и най-вече интерлевкин-1 и TNF- α (Patejdi, 2016). Голяма част от пациентите съобщават за умора, която нарушава когнитивните им възможности, но връзката между субективната умора и обективния когнитивен дефицит не е еднозначна и дори често противоречива. Докато някои проувания не откриват връзка между умората и когнитивния статус (Bailey, 2007; Vol, 2010), в други се доказва, че пациентите с умора, подобно на тези с депресия, се представят по-слабо при невропсихологични тестове, изследващи скорост на обработка на информацията (Andreasen, 2010), работна памет (Chiaravalloti, 2008), внимание и екзекутивни функции (Holtzer, 2009). От друга страна, когнитивният спад налага по-голямо усилие за справяне със задачите от страна на пациента и това създава умора – така наречената теория на компенсацията (Diamond, 2008). Други автори пък представят нарушенията на съня, а не умората при пациенти с множествена склероза като основен двигател за поява на дефицит на вниманието и уморяемост и отричат теорията на компенсацията (Lehman, 2012). Във всички случаи, психическата, а не физическата умора, е тази, която създава субективното усещане за

несправяне в когнитивен аспект у пациентите (Vol, 2010). Анатомичният корелат на умората не е конкретизиран, но е установено, че не общата атрофия на сивото и бялото вещество корелира с умората, а по-специфични увреди и регионална атрофия, най-вече двустранно фронтално и на някои подкорови структури (Patejdi, 2016). Връзката на умората с имунно обусловените увреди и настъпването на невродегенерация се доказва не само с факта, че имунотерапевтичните медикаменти за множествена склероза ефективно и продължително стабилизират и дори подобряват умората (Patejdi, 2016), но и с прогностичната стойност на умората – подобно на когнитивните нарушения, наличието на умора при клинично изолиран синдром е прогностичен фактор за преминаване в клинично сигурна множествена склероза (Runia, 2015). Умората се изследва чрез различни въпросници, най-често използваният от които е *Fatigue Severity Scale* (Krupp, 1989).

1.2.6 Невропсихиатрични симптоми

Освен депресията, която е най-честият невропсихиатричен симптом, при пациенти с множествена склероза се срещат нарушения в съня при близо половината пациенти (предимно инсомния), раздразнителност или емоционална лабилност, апатия, промени в апетита (Figved, 2005). Макар изследването на невропсихиатричните симптоми извън депресията да е поограничено, досегашните проучвания не намират сигурна връзка между честотата и тежестта на повечето от тях от една страна и хода на заболяването и физическата инвалидност от друга (Figved, 2005). Появата на тези симптоми и комбинацията им е строго индивидуална, като Zarbo et al. свързват честотата им с личностовите особености на всеки пациент, от които зависи и субективното усещане за качество на живот, субективната реакция към лечебния ефект и склонността да се опитват нови видове терапия (Zarbo, 2016). Това се подкрепя и от изследването на Mikula et al., които описват медиращия ефект на така наречените стратегии за справяне (coping) върху връзката между умората (предимно психическата) и качеството на живот – стратегиите за справяне целят спиране на неприятните мисли и емоции и са важен фактор в общия терапевтичен план (Mikula, 2015). По-рядко и предимно в напредналите стадии на заболяването и при пациенти с вторично-прогресиращ ход и напреднал невродегенеративен процес с мозъчна атрофия и когнитивни нарушения се наблюдават еуфория (свързваща се с увреда в челните дялове и лимбичната система) и патологични смях и плач, проявяващи се спонтанно, при минимална провокация, независими от истинското настроение на пациента и трудни за контролиране (Миланов, 2010). Подходящ и често употребяван въпросник за определяне тежестта на невропсихиатрична симптоматика е *Neuropsychiatric Inventory (NPI)*, който включва оценка за наличието на делюзии, халюцинации, възбуда/агресия, депресия/дисфория, неспокойствие, еуфория, апатия/безразличие, дизинхибиция, раздразнителност/лабилност, нарушения на съня и промени в апетита (Cummings, 1994).

Комбинацията от прогресираща инвалидизация, когнитивни нарушения, невропсихиатрична симптоматика (включително депресията) и умора води до значителни проблеми в обучението, кариерата и семейния живот на пациентите с множествена склероза. Вследствие на това се понижава качеството на живот. Близко половината от работещите пациенти с множествена склероза съобщават за някакъв тип нарушение на работоспособността, на около 15% от пациентите им се налага да отсъстват от работното място поради здравословното си състояние, а липсата на работа се среща при до 80% от болните (Glanz, 2012).

1.2.7 Лечение на когнитивните нарушения

Въпреки очевидната нужда за повлияване на когнитивните нарушения, те все още не получават нужното внимание и липсват категорично ефективни начини за терапевтична намеса. Възлага се надежда на когнитивната рехабилитация, за чиято ефективност все още има относително оскъдна и неубедителна информация. Позитивни резултати от нея се отчитат по отношение на паметта, вниманието и екзекутивните функции, както и по отношение на субективните когнитивни оплаквания и качеството на живот (Mattioli, 2010; Hanssen, 2016). По-неубедителни са данните за повлияване на скоростта на обработка на информацията. Създадени са и компютърни версии на програми за когнитивна рехабилитация, като резултатите са най-добри, когато програмата е създадена спрямо нуждите на отделния пациент, а участието на терапевт увеличава ефективността. Приема се, че когнитивната рехабилитация се основава върху подобрене на невропластичността в адаптивната ѝ фаза (Cerasa, 2013), като това е доказано и с функционална МРТ с разширена активация на мозъчни корови области локално и отдалечено от изследваната зона, както и активиране на хомоложни райони контралатерално (Chiaravalloti, 2015). Съществуват и доказателства, че когнитивната рехабилитация повлиява само субективните оплаквания и не води до подобрене в когнитивния статус (Mäntynen, 2014).

Фармакологичният подход за повлияване на когнитивните нарушения при множествена склероза включва както основните медикаменти, модифициращи хода на заболяването, така и симптоматична терапия, която би могла да подобри специфични области на когнитивното функциониране. Смята се, че медикаментите, модифициращи хода на заболяването, имат потенциала да подобрят когницията чрез ограничение на лезионния товар, възпалението и мозъчната атрофия. На някои от тях се приписват директни невропротективни и невротрофични ефекти. Ефектът на тези медикаменти върху когницията е все по-изследвана област и се натрупват все повече доказателства, включително за новите перорални препарати.

При симптоматичната терапия позитивен ефект по отношение на вербалната памет е отчетен при употребата на ацетилхолинестеразни инхибитори, основно Donepezil, но

относително слабият му ефект ограничава използването му при множествена склероза (Christodoulou, 2008). Подобрене на вербалната и зрително-пространствената памет има при употребата на L-amphetamine (Sumowski, 2011), а Methylphenidate подобрява процесите на внимание (Harel, 2009). Като цяло, информацията за ефекта на тези лекарства върху когнитивния спад и подобрието му е оскъдна и нито едно от тях не се препоръчва в клиничната практика. Препаратът Modafinil, за който има позитивни резултати по отношение на намаляване на умората при множествена склероза, упражнява известен положителен ефект по отношение на работната памет (Ford-Johnson, 2016). Смята се, че фармакологичното повлияване на някои други прояви на заболяването като депресия, умора и сънни нарушения има потенциала да подобри когнитивните функции поради сложните взаимоотношения помежду им (Cohen, 2008).

1.3 Невроизобразяващи изследвания и връзката им с когнитивните нарушения

Въвеждането на магнитно-резонансната томография в клиничната практика през 80-те години на XX век революционизира диагностиката на множествената склероза. Находката от използваната дотогава компютърна томография (КТ) е неспецифична и може да бъде нормална, дори когато има значителни промени при МРТ изследване. Някои особености, видими при КТ изобразяване, включват контрастиране на някои плаки при употреба на контрастна материя в острата фаза, рядко хомогенна хиподензност на плаките и атрофични промени с напредване на заболяването (Nesbit, 1991).

1.3.1 Рутинна МРТ

Сред най-често използваните МРТ секвенции за диагностика на заболяването са T2, T1 с и без усилване с gadolinium и FLAIR. Лезиите в бялото вещество се представят като хиперинтензни в T2 области с характерна за заболяването локализация – перивентрикуларно, в тялото на corpus callosum, юстакортикално, в церебелума, малкомозъчните крачета, ствола, гръбначния мозък (Filli, 2012). Причината за по-честото увреждане на тези области не е съвсем ясна, но се предполага, че това се дължи на богатството им на венозни съдове и евентуалната дифузия на патогенетични фактори от ликвора поради нарушение на кръвно-мозъчната бариера (Filli, 2012). Острите лезии могат да се представят с перилезионен оток.

При T1 изобразяване лезиите са хипоинтензни - „черни дупки“, по-голямата част от които стават изоинтензни след няколко месеца, като персистирането на хипоинтензитета (20-30% от плаките) се възприема като тежка тъканна увреда с аксонална загуба и прогностичен фактор за по-тежко протичане на заболяването и преминаване към вторично прогресираща форма (Arnold, 2002). Използването на контрастно вещество (gadolinium), преминаващо през нарушената кръвно-мозъчна бариера, без това да е възможно при интактността ѝ, позволява

отграничаването на старите от новите лезии (Miller, 2008). Усилването може да бъде само по периферията на плаката под формата на пръстен, а понякога и да бъде непълно - „отворен пръстен“. Броят на контрастиращите плаки отговаря на тежестта на текущия пристъп, а усиляването им от контрастната материя се задържа за около 3-4 седмици (Cotton, 2003).

FLAIR-секвенцията потиска сигнала от течностите в централната нервна система и представя ликвора хипоинтензен (тъмен), а лезиите хиперинтензни (светли), като по този начин многократно увеличава контраста между тях, позволявайки разграничаването на перивентрикуларните, а и на юкстакортикалните лезии поради подобрен контраст с мозъчната кора (Miller, 2008). Когато перивентрикуларните лезии пропагират по медуларните вени перпендикулярно на латералните вентрикули се образува характерна находка на сагиталните срези – пръсти на Dawson.

МРТ изобразяване на гръбначния мозък се извършва по-рядко, донякъде поради технически трудности, но е не по-малко ценно – промените в гръбначния мозък в началото на заболяването имат прогностична стойност, а в напредналата фаза на заболяването могат да са водеща причина за инвалидизацията. МРТ представя не само фокалните лезии, но и дифузни абнормности и атрофични промени в миелона (Kearney, 2015).

1.3.2 Образни диагностични критерии

Критериите на Barkhof et al. (Barkhof, 1997), по-късно модифицирани от Tintoré et al. (Tintoré, 2008), за дисеминация на лезиите в пространството са първите, които поставят основен акцент върху МРТ-находката за поставяне на диагнозата множествена склероза и са част от критериите на McDonald до 2010г. (Таблица 4):

Таблица 4. Образни критерии за дисеминация в пространството на Barkhof, модифицирани от Tintoré през 2008г.

При мозъчни лезии – 3 от следните 4 изисквания:
<ul style="list-style-type: none"> • Поне една засилваща се от gadolinium лезия или поне 9 T2 хиперинтензни лезии • Поне 1 инфратенториална лезия • Поне 1 юкстакортикална лезия • Поне 3 перивентрикуларни лезии с напречен диаметър, по-голям от 3mm
При гръбначномозъчни лезии:
<ul style="list-style-type: none"> • Една лезия е еквивалентна на 1 инфратенториална, но не на перивентрикуларна или юкстакортикална мозъчна лезия, за изпълняване на критериите • Една усилваща се с контраст лезия е еквивалентна на една усилваща се с контраст мозъчна лезия • Всяка лезия се сумира заедно с мозъчните за изпълняване на критериите от 9 T2 хиперинтензни лезии

До ревизията на Polman et al. от 2010г. на критериите на McDonald за дисеминация във времето се използват следните критерии (Таблица 5):

Таблица 5. Образни критерии за дисеминация във времето, използвани до 2010 г.

<ul style="list-style-type: none"> • При МРТ, направена най-малко 3 месеца след началото на клинично установен пристъп, наличие на 1 засилваща се от gadolinium лезия, ако тя не е локализирана на страната, свързана с първата клинична проява • Откриване на нова T2 лезия по всяко време, след предишното МРТ изследване, направено поне 30 дни след клиничния дебют на заболяването

Въпреки своята специфичност и чувствителност, тези критерии са относително трудни за използване в клиничната практика от специалисти извън образната диагностика. Поради тази причина ревизията на диагностичните критерии на McDonald от 2010 г. при опростените критерии на международната група MAGNIMS (Montalban, 2007), които освен че улесняват поставянето на диагнозата, позволяват и това да се случи по-рано, за да се започне навременно лечение. Позволява се и поставяне на диагнозата на базата на едно единствено МРТ изследване, ако едновременно са налични засилващи се и не засилващи се от gadolinium лезии (Таблица 6):

Таблица 6. Образни критерии за дисеминация във времето и пространството, използвани в ревизията на критериите на McDonald от 2010г.

Дисеминация в пространството:
<p>Една или повече T2 лезии в поне 2 от 4 типични за МС области в ЦНС:</p> <ul style="list-style-type: none"> • перивентрикуларно • юкстакортикално • инфратенториално • гръбначен мозък
Дисеминация във времето:
<ul style="list-style-type: none"> • Едновременно наличие на асимптомни засилващи се от gadolinium и не засилващи се лезии по всяко време <p>или</p> <ul style="list-style-type: none"> • Нова T2 и/или засилваща/и се от gadolinium лезия/и на последващ МРТ, независимо от времето на първото изследване

През 2016 г. международната група MAGNIMS представи ревизии на тези критерии с акцент върху включването на оптичния нерв като пета характерна за множествената склероза област в ЦНС, увеличаване на нужния брой перивентрикуларни лезии поради наличието им при други състояния и здрави хора и добавянето на коровите лезии поради високата им честота при

използване на новите МРТ методи (Filippi, 2016). Очакваше се те да станат част от предстоящата ревизия на критериите на McDonald през 2017 г. Представени са на Таблица 7:

Таблица 7. Ревизирани през 2016 г. образни критерии на MAGNIMS за дисеминация във времето и пространството

Дисеминация в пространството:
<p>Включване на поне 2 от 5 типични за МС области в ЦНС:</p> <ul style="list-style-type: none"> • перивентрикуларно: ≥ 3 лезии • кортикално-юкстакортикално: ≥ 1 лезия • инфратенториално: ≥ 1 лезия • гръбначен мозък: ≥ 1 лезия • оптични нерви: ≥ 1 лезия
Дисеминация във времето:
<ul style="list-style-type: none"> • Нова T2 и/или засилваща/и се от gadolinium лезия/и на последващ МРТ, независимо от времето на първото изследване <p>или</p> <ul style="list-style-type: none"> • Едновременно наличие на асимптомни засилващи се от gadolinium и не засилващи се лезии по всяко време

Ревизията през 2017 г. на критериите на McDonald прие ролята на кортикалните лезии, но не бяха включени повишеният брой на перивентрикуларните лезии и оптичният нерв като пета характерна за множествена склероза област. Окончателният вариант на образните критерии за дисеминация във времето и пространството в ревизираните през 2017г. критерии на McDonald са представени в Таблица 8:

Таблица 8. Актуални образни критерии за дисеминация във времето и пространството (ревизия на критериите на McDonald от 2017г.)

Дисеминация в пространството:
<p>Една или повече T2 лезии в поне 2 от 4 типични за МС области в ЦНС:</p> <ul style="list-style-type: none"> • перивентрикуларно • кортикално-юкстакортикално • инфратенториално • гръбначен мозък
Дисеминация във времето:
<ul style="list-style-type: none"> • Едновременно наличие на асимптомни засилващи се от gadolinium и не засилващи се лезии по всяко време <p>или</p> <ul style="list-style-type: none"> • Нова T2 и/или засилваща/и се от gadolinium лезия/и на последващ МРТ, независимо от времето на първото изследване

1.3.3 Лезионен товар и дисконекция

Наличието на лезии в бялото вещество води до функционална дисконекция на различни корови региони и дълбоки мозъчни структури. Общата площ на T1/T2 лезиите, така нареченият „лезионен товар“ или „товар на заболяването“, е свързан с когнитивния статус на пациентите, макар силата на тази връзка в повечето изследвания да е сравнително слаба и дискутабилна (Filippi, 2010). От друга страна, други автори намират тази връзка за силна и основна в етиологията на когнитивния дефицит, основно в нарушенията в скоростта на обработка на информацията (Papadopoulou, 2013). Summers et al. откриват и прогностична стойност на лезионния товар, проследявайки пациенти 7 години след поставяне на диагнозата и описвайки наличието на T1 лезии при първото МРТ изследване като предиктор за екзекутивен дефицит, а броят на T2 лезиите като предиктор за забавена скорост на обработка (Summers, 2008). Подобна връзка е доказана и при първично прогресивната форма на заболяването (Penney, 2010). Допълнителната оценка за местоположението на лезиите в критични за когнитивното функциониране зони (челен дял, например) обикновено позволява по-специфична корелация, типична за изследваното местоположение, макар това да е възможно само до определена степен. Смята се, че стратегическите зони на увреда са поне частично обяснение на „клинико-радиологичният парадокс“ за слабата корелация между лезионен товар и когнитивен статус и при изследване на броя лезии в определен критичен район връзката става по-стабилна. Kincses et al. описват връзка между лезии в левия париетален дял и вербалната флуентност, лезии в амигдала, леви челен и париетален дял и нарушения в пространствената памет, а двустранните челни и темпорални лезии свързват с нарушения във вербалното припомняне (Kincses, 2011). Лезиите в корпус калозум също влияят негативно върху когнитивните функции, особено представянето на PASAT (Mesáros, 2009). Перивентрикулните лезии се свързват с намалена скорост на обработка на информацията (Tiemann, 2009). Възпалителната активност води до допълнително увреждане на невронните връзки със съответно влошаване на когнитивното функциониране – Bellmann-Strobl et al. демонстрират по-лошо представяне на PASAT при пациенти без клинични белези и с контрастиращи лезии при две МРТ изследвания в рамките на 10 седмици за разлика от пациенти без контрастиращи лезии или такива с контрастиращи лезии само в едно от двете МРТ изследвания при относително равни клинични показатели (EDSS, продължителност на заболяването) (Bellman-Strobl, 2009). Като цяло, връзката между представянето на невропсихологичните тестове и лезионният товар в бялото вещество е вариабилна и различно изразена в различните проучвания, което предполага комплексната и мултифакторна етиология на когнитивните нарушения при множествена склероза, които не могат да бъдат адекватно обяснени само с огнищните лезии в бялото вещество.

1.3.4 Мозъчна атрофия – обща и регионална

Изследванията от последните години сочат, че измерването на мозъчната атрофия (измерване паренхимната фракция на мозъка) отговаря много по-закономерно на разликите в когнитивния статус при пациентите с множествена склероза, отколкото това с T1 и T2 лезии. Мозъкът намалява обема си и при здравия индивид, като това се случва с приблизително 0.25% на година, докато при пациентите с множествена склероза този процент се движи от 0.4 до почти 1% в зависимост от тежестта на заболяването (De Stefano, 2016). Основен е въпросът за генезата на загуба на мозъчен обем, предвид че установената корелация между фокалните възпалителни лезии и мозъчната атрофия не може изцяло да обясни прогресиращата дегенерация, характерна за множествената склероза. През последната година както атрофията, така и коровите лезии, се представят като независими предиктори за когнитивен дефицит, което повдига въпроса дали те не са отделен процес, както спрямо възпалителните плаки на демиелинизация в бялото вещество, така и помежду си. Атрофичният процес е разпространен във всички части на централната нервна система, включително гръбначния мозък. Наличен е във всички форми на протичане и е на практика независим от тях, като дискутабилен е въпросът дали вторично прогресиращата форма се характеризира с по-бърза и изразена атрофия или тя е резултат от по-дългото протичане на заболяването (De Stefano, 2010). Освен по отношение на когнитивното представяне, мозъчната атрофия има и предиктивна стойност за степента на инвалидизация в бъдеще (Jacobsen, 2014). През последните години тези факти са превърнали измерването на мозъчната паренхимна фракция при пациенти с множествена склероза от чисто изследователски способ в основен показател в клиничните проучвания за нови медикаменти. Някои автори дори предлагат мозъчната атрофия да бъде включена като един от показателите в т.нар. No Evidence of Disease Activity (NEDA) – състоянието, което описва липсата на активност на заболяването при проследяване на конкретен пациент. В текущата си дефиниция то се определя от клинични и образни фактори, като от образните се взема под внимание единствено появата на нови лезии. Damasceno et al. изследват в рамките на две години пациенти, характеризирани като постигнали NEDA, установявайки, че мозъчната атрофия при тях прогресира, водейки и до когнитивен спад – доказателство за прогресиращия невродегенеративен процес при липса на възпалителна активност (Damasceno, 2016). Нуждата от точно и обективно оценяване на атрофичния процес, което е трудно и субективно при липсата на стандартен метод, доведе до създаването на различни софтуерни програми за оценка на мозъчната дегенерация (Димитров, 2015). Една от най-използваните програми е SIENA, чрез която се интерполират два магнитно-резонансни образа на мозъчния паренхим от различни времеви периоди и се изчислява в проценти

намалението на мозъчния обем. SIENAX от своя страна е версия на софтуера с възможност за оценка на мозъчния обем от един единствен образ, използвайки информация от големината на черепа и разстоянието до мозъчния паренхим. И двете версии са широко употребявани и валидирани (Jasperse, 2007).

Въпросът дали атрофията се причинява от демиелинизиращите плаки и последващата дисконекция или представлява съвсем отделен, независим дегенеративен процес, е актуален и на регионално ниво в анатомията на централната нервна система, като през последните години се обръща все повече внимание на регионалната атрофия на отделни мозъчни структури и относителната специфичност, с която те допринасят за общия когнитивен дефицит при пациентите с множествена склероза. Отговорът на въпроса не е еднозначен и изследванията са с разнопосочни резултати. В защита на теорията за ролята на дисконекцията като причинител на мозъчната атрофия е проучването на Mühlau et al., които анализират пространствените взаимоотношения между лезиите в бялото вещество и атрофията на дълбоки мозъчни ядра и откриват, че атрофичните промени във всеки регион сиво мозъчно вещество се обясняват от ипсилатерални лезии в бялото вещество в областта, която се свързва с конкретната атрофична структура (Mühlau, 2013). При подобно изследване Steenwijk et al. също намират корелация между топографията на лезиите в бялото вещество и атрофията както на дълбоки мозъчни ядра, така и на корови области, при пациенти с пристъпно-ремитентна форма на множествена склероза, но при вторично прогресиращата форма такава връзка установяват единствено за дълбоките ядра, описвайки коровата атрофия при тази форма като (поне частично) независим процес (Steenwijk, 2015). От друга страна, Pareto et al., които изследват юстакортикалните лезии и откриват връзка между тях и общата атрофия на кората и дълбокото сиво мозъчно вещество, не откриват корелация между най-атрофичните корови зони и топографията на юстакортикалните лезии (Pareto, 2015).

Дълбокото сиво вещество е фактор, който има все по-често установявана връзка с когнитивията. Таламичният обем е доказан и възпроизводим предиктор за когнитивна увреда при множествена склероза, представящ умерена до силна връзка с когнитивното представяне в няколко когнитивни области. Таламусът представлява основен хъб, включително като медиатор за когнитивните функции, чрез множеството корови и подкорови пътища, преминаващи през него. Атрофията на таламуса често бива измервана чрез размерите на трети вентрикул или така наречената „централна атрофия“ (Benedict, 2004). Bisecco et al. свързват атрофичните промени в таламуса с увреди във вниманието и скоростта на обработка на информацията (Стаменова, 2017; Bisecco, 2017). Същите автори асоциират подобни нарушения и при дегенеративни промени в малкия мозък и путамен. Таламичната атрофия е свързана и с негативно повлияване върху зрително-пространствените умения (Marasescu,

2016). Общият обем сиво мозъчно вещество (включително мозъчната кора) в началото на заболяването е предиктор за скорост на прогресия на инвалидизацията и преминаване към вторично прогресираща форма на заболяването (Lavorigna, 2014).

От друга страна, загубата на обем на хипокампа и неговите подрегиони корелира чувствително с лошо представяне на тестове, изискващи кодиране на информацията, докато липсва връзка с нарушения в скоростта на обработка на информация. Уврежда се и извличането, а с увеличаване на лезионния товар в областта на хипокампа се проявяват и дефицити в зрително-пространствената памет (Filippi, 2010). Изследвайки паметта при пациенти с множествена склероза, Benedict et al. доказват, че атрофията на таламус и нуклеус каудатус влияят негативно върху свободното припомняне и заучаването, докато атрофията на медиалната част на темпоралния дял има отношение към припомнянето (Benedict, 2009).

Размерите на корпус калозум също имат отношение към когнитивното функциониране при пациенти с множествена склероза – атрофията на различни части от корпус калозум се свързва с дефицити в определени когнитивни задачи. Yaldizli et al. описват по-слабо представяне на тестовете PASAT и SDMT, както и влошена вербална флуентност при атрофия на задните отдели на корпус калозум, докато атрофия в предните отдели свързват с влошена дългосрочна памет и поява на хронична умора (Yaldizli, 2014). В това изследване атрофията на корпус калозум корелира с лезионния товар, но не и с продължителността на заболяването и степента на инвалидизация, представяйки атрофичните промени като вторична проява на дисконекцията, причинена от плаките на демиелинизация.

1.3.5 Корови лезии и корова атрофия

Употребата на МРТ секвенциите Double Inversion Recovery (DIR) и донякъде Magnetization Transfer Ratio (MTR) (Derakshan, 2014), както и МРТ с голяма сила на магнитното поле – 7-Тесла (7T), позволяват визуализацията на коровите лезии при множествена склероза, а с подходящ софтуер коровата атрофия може да се оцени надеждно и възпроизводимо (Calabrese, 2009). Актуалните данни, получени както от МРТ, така и от патологоанатомични препарати, сочат че ролята на коровата увреда е по-значима, отколкото се смяташе преди – както по отношение на атрофичните промени в нея, така и на наличието на лезии в кората. И двата патологични субстрата имат изразена прогностична стойност по отношение на когницията в бъдеще – по-изразената корова патология като цяло е предиктор за агресивност на заболяването (Calabrese, 2012).

Неокортикалната атрофия закономерно се установява при когнитивно увредени пациенти с множествена склероза. Макар атрофията да обхваща глобално главния мозък, налице са данни за наличието на определени модели на регионална атрофия, които са отчасти свързани с лезиите в бялото вещество и дори носят известна клинична специфичност –

описани са модели на атрофия предимно в горна челна гънка, инсуларно, темпорално, цингулум, челен полюс и други (Steenwijk, 2016). Различават се и моделите на атрофия при множествена склероза спрямо други демиелинизиращи заболявания – Liu et al. описват зрителната кора като най-увредена при *neuromyelitis optica*, докато при множествена склероза най-засегнати са парахипокампаалните региони и инсулата (Liu, 2014). Същият автор не открива специфичната за множествена склероза връзка между корова атрофия и нарушена когнитивна функция при *neuromyelitis optica*. При множествената склероза тази връзка е категорична – представянето на теста PASAT корелира не само с общия обем на сивото мозъчно вещество, но и по-специфично с коровите области, имащи отношение към езекутивните функции и работната памет (Filippi, 2010). Коровата атрофия е може би най-коректният маркер за когнитивния статус при множествена склероза – Calabrese et al. изследват пациенти с множествена склероза без когнитивни нарушения, такива с леки когнитивни нарушения и тежко когнитивно увредени пациенти и здрави контроли и откриват, че коровата атрофия прогресивно се увеличава с напредване на когнитивния спад (Calabrese, 2010).

Коровите лезии, от друга страна, също играят основна роля. Топографията им се различава от тази на лезиите в бялото вещество, като се срещат по-често в области като преден цингулум и инсуларна кора в сравнение с юстакортикалните лезии в бялото вещество. Както срезовите, така и лонгитудиналните проучвания възпроизводимо представят коровите лезии (брой и обем) като независим причинител на когнитивна увреда при множествена склероза (Filippi, 2010). Изследване на Calabrese et al. установява по-голям брой и обем корови лезии, както и по-изразена корова атрофия при пациенти с множествена склероза с увредена когнитивна функция спрямо когнитивно съхранените пациенти, докато няма разлика в двете групи по отношение на броя на T2 лезиите в бялото вещество и броя на контрастиращите лезии (Calabrese, 2009). Roosendaal et al. проследяват пациенти в рамките на 3-години и установяват увеличение на броя на коровите лезии заедно с тези в бялото вещество, връзката на коровите лезии със скоростта на обработка на информацията и зрително-пространствената памет, както и по-голямата честота на коровите лезии при вторично прогресивната форма на заболяването (Roosendaal, 2009). Последният резултат, както и скорошното откриване на менингеални струпвания от лимфоцити, подобни на лимфни фоликули (Pikor, 2015), и любопитните резултати за наличието на градиент на тежестта на корова увреда от менингите към бялото вещество при 7T МРТ, най-изразен при вторично прогресираща множествена склероза (Mainero, 2015), повдигат въпроса за наличието на независещ от лезиите в бялото вещество невродегенеративен процес с начало от пиалната повърхност на кората, който е най-ясно изразен при прогресивната форма на множествена склероза.

1.3.6 fMRI

Изследванията с функционална магнитно-резонансна томография (fMRI) и различни когнитивни тестове демонстрират реорганизация в кората на главния мозък, която има адаптивна роля за ограничаване на клиничните белези на когнитивния дефицит, причинени от структурните увреди, характерни за заболяването (Filippi, 2010). Тези промени във fMRI се установяват във всички клинични форми на болестта, включително пациенти с клинично изолиран синдром и тези с по-доброкачествен ход на заболяването. При когнитивно съхранените пациенти, тези патологични промени се състоят основно в повишена и със склонност към обхващане и на противоположната хемисфера активност в зоните, които обикновено се активират при здравите контроли при изпълняване на същата задача. При тях тези промени имат компенсаторен механизъм, целящ обхващане на повече структурно и функционално непроменени връзки за получаване на същия клиничен резултат при ангажиране на по-широка невронна мрежа и предшестват клиничната поява на когнитивен дефицит (Amann, 2011). Смята се, че челните и париеталните дялове имат най-голям капацитет за тези компенсаторни механизми (Penner, 2003). С клиничната изява под формата на леки когнитивни нарушения пациентите могат да се представят с все по-абнормен модел на активация, включващ мозъчни области като малък мозък, инсула, допълнителни сензомоторни полета, базални ганглии и други (Filippi, 2010). Включването на все повече мозъчни области корелира със степента на структурна увреда в главния мозък (Loitfelder, 2011). Lesage et al. демонстрират повишена активация в малкия мозък и средните малкомозъчни крачета при пациенти с множествена склероза, изпълняващи теста PASAT, поради компенсаторната им употреба в рамките на фронто-понтocereбеларните пътища в задачи, изискващи работна памет и скорост на обработка на информацията (Lesage, 2010). С напредване на патологичния процес мозъкът намалява капацитета си за свързване с допълнителни структури, което води до тежък когнитивен дефицит. fMRI при тези пациенти демонстрира по-“бедна“ корова активация (Penner, 2003). Достигането на момента, в който адаптивните промени губят своя ефект и се превръщат в маладаптивни може да се дължи на постепенното натрупване на определен брой лезии или напредък на невродегенеративния процес, но обикновено се дължи на увреда на т.нар. хъбове - функционално значимите конектоми, богати на невронни връзки, чието централно място в невронната мрежа позволява интегративна обработка и изразена адаптивност (Crossley, 2014). Хъбовете имат по-високи метаболитни нужди, а връзките им достигат далечни от тях мозъчни структури, което ги прави уязвими за увреда и дисконекция, които трудно могат да се компенсират чрез невропластичността на нервната тъкан и водят до неефективност на невронните мрежи и когнитивен упадък. Една от тези структури е таламусът, чиято увреда под формата на

атрофия и/или дисконекция на множеството таламо-кортикални връзки води до релативно по-бърза прогресия на когнитивните нарушения (Tewarie, 2015). Поради богатството си от връзки, увредите в corpus callosum също имат подобен ефект (Sbardella, 2015). За да се избегнат неточности при интерпретацията на резултатите от fMRI поради различно изпълнение на задачите между пациенти и здрави контроли, се използва анализ на мозъчната активност в пълен покой (resting state network, default-mode network). Намалението ѝ при пациенти с множествена склероза корелира както с нивото на когнитивна увреда (Filippi, 2010), така и с лезионния товар и паренхимната фракция на мозъка (Cruz-Gómez, 2014). Finke et al. използват resting-state fMRI, за да демонстрират връзка между функционалната свързаност на базалните ганглии с моторната и премоторната кора, прекунеус и цингулум, предлагайки теорията, че нарушението на моторните и немоторни функции на базалните ганглии, включително мотивация и поощрителна система, играе роля в неясната патофизиология на появата на умора при пациенти с множествена склероза (Finke, 2015).

1.3.7 Неконвенционални МРТ-техники

Развитието и употребата на неконвенционални МРТ техники – тензорно-дифузионно МРТ изобразяване (Diffusion Tensor Imaging, DTI), магнетизационен трансфер, протонна магнитнорезонансна спектроскопия – осигуриха допълнително познание за множествената склероза, представяйки значимостта на промените в така наречената „нормално изглеждаща“ мозъчна тъкан, включваща както бялото, така и сивото вещество (Filippi, 2010).

Тензорно-дифузионното МРТ изобразяване измерва дифузията на водата в ЦНС. Тя е ограничена поради наличието на клетъчни мембрани, миелинови обвивки и др., и увеличението на дифузионния коефициент представя наличието на патологичен процес, който нарушава интегритета на тъканите (Миланов, 2010). Индексът на частична анизотропия (fractional anisotropy) отразява степента на клетъчно-структурно подреждане в изследваните тъкани и е силно намален в областта на плаките, особено в най-деструктивните („черни дупки“ в T1), но е намален и в областта на нормално изглеждащото бяло мозъчно вещество при пациенти с множествена склероза (Миланов, 2010). Този феномен представя степента на аксонална загуба, характерна за невродегенерацията и доказва широкия обхват на промените при заболяването, недоловим при стандартно МРТ изследване. Hulst et al. изследват две групи пациенти с множествена склероза – когнитивно съхранени и когнитивно увредени и откриват намалена частична анизотропия в корпус калозум, пирамидните пътища, цингулум и др., която е по-изразена при когнитивно увредените пациенти., но единствено при тях се открива намалена частична анизотропия в области като мозъчната кора, таламус, мозъчен ствол и малък мозък, с което обясняват разликата в когницията между двете групи (Hulst, 2013). Bozzali et al. използват дифузионно МРТ изобразяване с трактография, за да

докажат намалена мозъчна свързаност в таламуса и нуклеус каудатус, а в същото изследване резултатите от теста PASAT корелират негативно с намалена свързаност в корпус калозум, десен хипокамп и малък мозък (Bozzali, 2013).

Магнетизационният трансфер е техника, която измерва сигнала не от водните молекули, а от протони, свързани с големи молекули и възможността им да обменят магнетизация с околните водни молекули. Намалението на магнетизационния трансфер отразява загубата на миелин и намаляване гъстотата на аксоните (Миланов, 2010). Също както при тензорно-дифузионното изобразяване, се откриват промени в нормално изглеждащото на конвенционална МРТ бяло вещество, които в случая се представят от намаляване на магнетизационния трансфер. Liu et al. описват този феномен при пациенти с множествена склероза, но също така, в контраст със скоро описаните теории за начало на дегенеративния процес от пиалната повърхност на кората, описват и градиент на намаляване на магнетизационния трансфер от кората към перивентрикулното бяло мозъчно вещество, който обясняват с възможна ликворна или епендимна патогенеза на дегенерацията (Liu, 2015). Такъв градиент съществува и при здравите хора, но е с обратна посока – магнетизационният трансфер е най-нисък близо до кората. Патологичният градиент при множествена склероза се открива още в началните фази на болестта, включително клинично-изолирания синдром, има прогностична роля за развитие на дефинитивна форма на заболяването през следващите 2 години и не корелира с броя на лезиите в бялото вещество, което е още едно доказателство за паралелно протичане на възпалителната и невродегенеративна компонента (Brown, 2017). Mistry et al. намират такава корелация между коровите лезии и намаления магнетизационен трансфер в нормално изглеждащото мозъчно вещество и изказват теорията, че те са причината за дифузната невродегенерация там (Mistry, 2014).

Магнитнорезонансната спектроскопия е метод, изследващ протоните на органични молекули и въпреки ниската си разделителна способност е ценна поради химико-патологичната си специфичност (Миланов, 2010). Изследват се сигналите на множество молекули, най-често N-ацетиласпартат (NAA), креатин, холин, миоинозитол. Намаляване на пика от NAA представя невроаксонална загуба, регистрира се и в нормално изглеждащото бяло мозъчно вещество, използва се и коефициентът NAA/креатин, с намаляването на който се регистрира и все по-изразена невродегенерация (Миланов, 2010). Описан е и коефициент миоинозитол/NAA, увеличението на който има предиктивна стойност за атрофични промени и прогресия на инвалидността (Llufriu, 2014).

1.4 Биомаркери при множествена склероза

Все по-задълбоченото проучване върху патогенетичните механизми на множествената склероза и нуждата от ранна диагноза и проследяване на ефекта от все по-широкия кръг от терапевтични препарати доведе до интензивно търсене на биологични маркери за заболяването. От друга страна, непредсказуемият ход на множествената склероза и многостранността му при различните пациенти въпреки провеждането на стандартизирано лечение наложиха търсенето на молекулата, която би разкрила механизма на увреда и индивидуалния отговор към него (Frohman, 2005). По дефиниция, биомаркерът, или биологичният биомаркер, представлява „характеристика, която се измерва обективно и се оценява като индикатор за нормални биологични процеси, патологични процеси или отговор към терапевтична интервенция“ (Group, 2001). Всеки биомаркер притежава определени характеристики като чувствителност, специфичност, прогностична стойност и др., като стремежът е да се открие биомаркер, който да обединява тези качества, тъй като високата прогностична стойност на даден маркер, например, не го прави специфичен и обратното, което би направило употребата му безполезна (Lim, 2005). Откриването на специфични, чувствителни, надеждни и възпроизведими маркери би улеснило както диагностиката, така и проследяването на ефекта от лечението и прогнозата за хода на заболяването (Ziemann, 2011). Макар досега да не е открит конкретен биомаркер, който да отговаря на тези условия, проучванията през последните години са селектирали обещаващите кандидат-биомаркери, чието допълнително изследване би довело до откриването на такъв.

Предвид изключително рядкото биопсиране на демиелинизиращите лезии, гръбначномозъчната течност (ликворът) е биологичният материал, който е най-достъпен за изследване и същевременно близо до патологичните процеси при заболяването. Това е причината ликворът да бъде обектът на изследване за множество кандидат-биомаркери, а за много от тях е и единствена възможност. Няколко фактора трябва да бъдат стандартизирани при изследване на ликвор за търсене на биомаркер – време на пункцията и обем на взетия ликвор, съхранение и обработка на пробата, както и период от време между пункцията, клиничния преглед и оценката на образната находка. За оценка доколко конкретният патологичен процес, представляван от съответния изследван биомаркер, има за локализация и е специфичен за централната нервна система, е силно препоръчително конкретната молекула да се изследва едновременно в ликвор и серум (Giovannoni, 2006). Предвид затруднената по очевидни причини употреба на ликвор от здрави хора, е задължително при търсенето на биомаркер да се уточни дали контролните групи се представят от други възпалителни заболявания на централната нервна система, такива на периферната нервна система, невъзпалителни неврологични заболявания или пациенти с различни заболявания, при които е извършена спинална анестезия (Teunissen, 2013).

1.4.1 Общо ликворно изследване

При изследване на ликвор при пациенти с множествена склероза се установяват неспецифично повишение на левкоцитите (до $50 \times 10^6/l$) и повишен белтък (до 1g/l) (Миланов, 2010). По-характерен маркер за заболяването е откритието на олигоклонални IgG ивици при електрофореза или, за предпочитане, изоелектрично фокусиране на ликвора. Откриването на олигоклонални ивици е високо чувствителен (>90%), но ниско специфичен (~35%) за множествена склероза тест, тъй като такива могат да се открият при множество автоимунни и инфекциозни заболявания на ЦНС, както и при паранеопластични синдроми. Олигоклоналните IgG ивици са резултат от производството на имуноглобулини от няколко зрели клона плазматични клетки, чиято преживяемост се осигурява от възпалителната микросреда в централната нервна система, характерна за заболяването (Meinl, 2006) и които по последни проучвания претърпяват допълнително зреене в периферната кръв и са активни от двете страни на кръвно-мозъчната бариера (Bankoti, 2014). Точната честота на откриването на олигоклонални ивици при множествена склероза не е ясна, но се смята, че се намират при около 85% от пациентите с клинично дефинитивна диагноза и при около 70% от пациентите с клинично изолиран синдром (Dobson, 2013). Показват тенденция за повишена честота с увеличение на географската ширина (Dobson, 2013). Причината за появата им и патогенезата им не са изцяло ясни, като Virtanen et al. откриват реактивност на олигоклоналните ивици към някои херпесни вируси при част от болните (Virtanen, 2014). Липсата им винаги трябва да се възприема като червен флаг за поставяне на диагнозата множествена склероза. За по-голяма специфичност и доказателство за интратекалната продукция на имуноглобулини се определя и IgG индекс – отношението между IgG в ликвор/албумин в ликвор и IgG в серум/албумин в серум (Link, 2006).

Стойността на олигоклоналните ивици е не само диагностична, но и прогностична, като наличието им се свързва с по-активна форма на заболяването. Откриването им при клинично изолиран синдром удвоява възможността за втори пристъп и преминаване към клинично дефинитивна форма (Tintoré, 2008). Негативните за олигоклонални ивици пациенти с множествена склероза имат тенденция за по-слабо образуване на неутрализиращи антитела към провежданото лечение (Lundkvist, 2010). Интерес през последните години представлява не само по-изразената възпалителна активност при пациенти с олигоклонални ивици, но и връзката им с невродегенеративните процеси при заболяването – пациентите без олигоклонални ивици имат по-добри показатели за загуба на мозъчен паренхим и мозъчна атрофия (Ferreira, 2014). Това, в допълнение с факта, че има генетични разлики между пациентите с и без олигоклонални ивици, дава основание на някои автори да определят групата пациенти без такива за отделен субтип на множествена склероза. Когнитивните изследвания при тези две групи пациенти представят и по-

изразени нарушения при пациентите, позитивни за олигоклонални ивици (Anagnostouli, 2015). Провеждането на по-агресивно лечение води до пълно или частично изчезване на олигоклоналните ивици (Mancuso, 2014).

1.4.2 Неврофиламенти, подобни на хитиназа 3 протеини 1 и 2

Сред най-обещаващите маркери са тези, индициращи аксонална деструкция. Неврофиламентите са основните аксонални цитоскелетни протеини и се състоят от леки, средни и тежки вериги. Смята се, че повишението на леките вериги в ликвора на пациенти с множествена склероза отразява острата аксонална увреда, предизвикана от възпалителната активност и има прогностична стойност за конверсия от клинично изолиран синдром към дефинитивна форма на заболяването (Teunissen, 2012). Нивото им в ликвора се увеличава до 10 пъти над нормалните стойности около 3 седмици след началото на пристъп и е ниско при пациенти с прогресивни форми на болестта (Malmeström, 2003). Тежките вериги, от друга страна, по-скоро отразяват хроничната, необратима увреда и имат прогностична стойност за прогресията на заболяването и степента на инвалидност (Teunissen, 2012). Аксоналната увреда се свързва с промяна във фосфорилирането на неврофиламентите, което води до патологичното им натрупване като сферични телца в аксоните и около ядрата на невроните – патологична находка, характерна както за множествената склероза, така и за някои други невродегенеративни заболявания (исхемични инциденти, амиотрофична латерална склероза, болест на Алцхаймер, HIV-деменция, травми, neuromyelitis optica) (Gray, 2013). Невронната загуба е част от физиологичните процеси на остаряване и в тази връзка се открива зависимо от възрастта увеличение на тежките вериги на неврофиламентите в ликвора и при здрави контроли (Kuhle, 2011). Нивото на неврофиламентите в ликвора е биомаркерът с може би най-добри прогностични показатели за прогресия при множествена склероза – високото ниво на тежките вериги при прогресивните форми на болестта (първична и вторична) е лош прогностичен белег, корелира с по-високи стойности на EDSS и отразява повишение на инвалидизацията поради натрупване на аксонална увреда (Petzold, 2005). Макар нивата на леките вериги да се свързват по-скоро с острата увреда при пристъп, Modvig et al. доказват, че измерването им при първи пристъп под формата на оптичен неврит има прогностична стойност в дългосрочен план, както по отношение на физическата инвалидизация, така и по отношение на когнитивните увреди (Modvig, 2015). Tortorella et al. представят субклинични увреди във вниманието при пациенти с клинично изолиран синдром и повишени нива на леките вериги, открити чрез функционален магнитен резонанс – за разлика от пациентите с ниски нива на леки вериги, тези с високи нива губят физиологичното линейно увеличение на активацията в десен путамен при повишаване трудността на изпълнение на когнитивна задача, изискваща продължително внимание (Tortorella, 2015). Изследването на тежките

вериги в серума на пациенти също е доказало известна прогностична стойност, като Gresle et al. откриват повишени нива при пациенти с пристъпно-ремитентна форма, вторично прогресивна форма и дори клинично изолиран синдром и доказват корелация с по-тежка инвалидизация и по-голям лезионен товар при МРТ (Gresle, 2014). Въпреки това, плазмените нива на тежките вериги като цяло са много по-ниски от тези в ликвора и са неоткриваеми при голяма част от пациентите (Giovannoni, 2011). Изследват се и антитела срещу леките вериги в серума на пациенти с множествена склероза и е доказана възможността им да отразяват невровъзпалителните процеси и невродегенерацията. По-високи са нивата при пристъпно-ремитентна форма на заболяването спрямо прогресивните форми и намаляват в хода на заболяването по подобие на леките вериги (Amor, 2014). Може би още по-ценното предимство на изследването на нивото на неврофиламентите е способността им да отразяват ефекта от лечението. Gunnarsson et al. установяват намаляване на нивата на леките вериги при лечение с Natalizumab (Gunnarsson, 2011). Лечението с него намалява и нивата на антителата срещу леки вериги в серума на пациентите (Amor, 2014). Това доказателство за ограничение на невродегенеративния процес при противовъзпалителна терапия е обещаващо доказателство за способността на медикаментите, модифициращи хода на заболяването, да повлияват неговата прогресия и е обект на все по-задълбочено изследване. Kuhle et al. описват изразен спад на леките вериги в ликвора на пациенти, лекувани с Fingolimod в продължение на една година и липса на промяна на нивата при пациенти с плацебо. Същевременно този спад корелира с изразено намаляване на броя на пристъпите и стационаране в образните характеристики на заболяването (Kuhle, 2015).

Еволюцията на разбиранията ни за патогенетичните механизми на заболяването и за отговора към все по-големия кръг и все по-ефективни имуномодулиращи медикаменти доведе до нова цел на терапията при множествена склероза – достигане на състояние без нови пристъпи, без клинична прогресия на заболяването и без динамика в образните характеристики, т.нар. NEDA (No Evidence of Disease Activity). За постигане на пълно мониториране на състоянието на пациентите, бъдещата дефиниция на NEDA вероятно ще включва не само клинични и образни характеристики, но и биохимични биомаркери. Нивата на неврофиламентите е най-подходящият биомаркер за тази цел (Giovannoni, 2015). Предвид недостатъчната информативност на изследването им в периферната кръв, е нужно провеждането на лумбална пункция и изследването им в ликвор, както и рутинно проследяване чрез серийни лумбални пункции за мониториране хода на заболяването (Giovannoni, 2010).

Подобните на хитиназа 3 протеини 1 и 2 (Chitinase-3-like protein 1 and 2 – CH3L1 и CH3L2) са многообещаващи биомаркери за прогресия от клинично изолиран синдром към

дефинитивна форма на множествена склероза. Нивата им са най-високи в астроцитите и микроглиалните клетки в демиелинизационните плаки. Пациенти с клинично изолиран синдром с високи нива на CH3L1 по-бързо прогресират до пристъпно-ремитентна форма на заболяването, докато нивата на CH3L2 са по-ниски при прогресивните форми на заболяването (Hinsinger, 2015). Отношението между нивата на двете молекули може да се използва за разграничаване между формите при преминаване към прогресивната фаза на заболяването. Ролята на CH3L1 за прогнозиране хода на заболяването при клинично изолиран синдром беше потвърдена в скорошно многоцентрово проучване, обхващащо над 800 пациенти и изследването му се препоръчва при всеки новодиагностициран пациент (Cantó, 2015).

1.4.3 Тау, амилоид-бета

Някои протеини, свързани с невроналните микротубули, предимно тау протеините и микрофиламентът актин, също са с повишени нива в ликвора на пациенти с множествена склероза и нивото им корелира с инвалидността на пациентите, измерена чрез EDSS. Макар тау протеинът традиционно да се свързва с други невродегенеративни заболявания, като болестта на Алцхаймер и останалите тауопатии, се установява увеличението му и в ликвора на пациенти с множествена склероза, а нивата му при клинично изолиран синдром корелират с възможността за преминаване към дефинитивна форма на заболяването (Brettschneider, 2006). Тау протеините са с най-повишени нива по време на пристъп – нивата им корелират с наличието на усилващи се от контраст плаки, както и с количеството интратекално произведени IgG, което е поредно доказателство за наличието на невродегенерация след възпалителна активност (Brettschneider, 2005). За разлика от тежките вериги на неврофиламентите, нивата на тау протеините показват тенденция за намаляване в хода на заболяването, като при пациенти с вторично прогресивна форма на заболяването нивата могат да са по-ниски, отколкото при здравите контроли – явление, което се обяснява със значителната мозъчна паренхимна загуба в напредналите стадии на множествена склероза (Kosehasanogullari, 2015).

Хипотезата, че фундаментално различни невродегенеративни заболявания могат да споделят общ механизъм на невродегенерация, се потвърждава и при изследване на други молекули. Амилоид-бета протеините се натрупват в мозъка на пациенти с болест на Алцхаймер като неразтворими извънклетъчни плаки, което обяснява намалението на разтворимата им компонента в ликвора на тези пациенти. Подобни промени се установяват и в ликвора на пациенти с множествена склероза, като те корелират с когнитивния спад и подобно на тау протеините, промените на нивата в ликвора корелират най-силно с усилващите се от контраст плаки, тоест при пристъп на заболяването (Mori, 2011). В допълнение, амилоид прекурсорният протеин, молекулата, чиято протеолиза образува

амилоид-бета протеините, се експресира в аксоните на неврони около възпалителните плаки при множествена склероза (Chandra, 2015). Все още е недостатъчно изяснена ролята на амилоид-бета протеините в патогенезата на невродегенерацията, съществуват и теории за протективната им роля спрямо възпалителната активност при множествена склероза и болест на Алцхаймер (Chandra, 2015). Обещаващи са възможните през последните няколко години изследвания с позитронно-емисионна томография (ПЕТ, РЕТ) и радиолиганди, свързващи се с амилоид-бета, при които се установява силно намалено поглъщане на радиофармацевтика в демиелинизационните плаки при пациенти с множествена склероза, но и по-слабо изразено в останалото бяло вещество, потвърждаващо промените в т.нар. нормално изглеждащо бяло вещество. Резултатите от тези проучвания и ролята на амилоид-бета в демиелинизационните процеси все още са обект на дискусии (Matías-Guiu, 2015). Подобно на неврофиламентите, нивата на амилоид-бета могат да достигнат нормални стойности при провеждане на имуномодулиращо лечение (Augutis, 2013).

1.4.4 Други биомаркери в цереброспинална течност

Множество други молекули са били изследвани през годините в опит да се открие подходящ биомаркер за заболяването – за възпалителната му компонента, за невродегенеративната, както и за процесите на демиелинизация, оксидативния стрес, глиозата и др. (Tumani, 2009) sICAMs – разтворими междуклетъчни адхезини – са с повишени нива в ликвора на пациенти, особено по време на пристъп и отразяват общата възпалителна активност, като корелират с наличието на усилващи се от контраст лезии и IgG-индекса (Asar, 2005). CXCL13 е малък цитокин, хемоатрактант за В-клетките, ефекта си върху които упражнява чрез специфичен рецептор по повърхността им. CXCL13 се открива в активните лезии и е увеличен в ликвора на пациенти с множествена склероза. Sellebjerg et al. описват корелация на нивата му с активността на заболяването и намалението му след лечение с кортикостероиди и Natalizumab (Sellebjerg, 2009). Олигоклоналните ивици от IgM са предиктор за агресивен ход на заболяването – повече пристъпи и по-изразена инвалидност, но само когато са насочени към миелинови липиди (Villar, 2008). Откриването на интратекален хуморален отговор срещу вирусите на морбили, рубеола и Varicella Zoster вируса (т. нар. MRZ-реакция) изглежда характерно за автоимунните заболявания на ЦНС, включително множествена склероза – MRZ-реакцията се посочва като още един предиктор за преминаване от клинично изолиран синдром към клинично сигурна множествена склероза. Металопротеиназите имат отношение към миграцията на левкоцити през кръвно-мозъчната бариера, активират се при възпалителен отговор, нивото им в ликвора при пациенти с множествена склероза е повишено, експресират се в демиелинизираните плаки и може би имат пряко отношение към демиелинизационните процеси (Sellebjerg, 2003). Никой от тези биомаркери за възпалителна

активност не е доказал достатъчно високи чувствителност и специфичност в сравнение с откриването на олигоклонални IgG ивици. Възпалителният процес при пациенти с множествена склероза индуцира секрецията на множество цитокини, интерлевкини, интерферон гама, тумор некрозис фактор алфа, адхезивни молекули, селектини, интегрини и антитела, които обаче са твърде неспецифични, показват ниска корелация с хода и тежестта на заболяването и нивата им не се повлияват от лечението (O'Connor, 2006; Uccelli, 2003).

Сред маркерите за демиелинизация известна клинична стойност има базичния протеин на миелина, чиито нива в ликвора са увеличени по време на пристъп, показват корелация с усилващите се от контраст лезии, намаляват от високодозово кортикостероидно лечение, а нивата им преди лечението са предиктор за ефекта от него (Lamers, 1998).

Оксидативният стрес може да има роля в дегенеративните процеси при множествена склероза. Азотният оксид и неговите метаболити (нитрати и нитрити) са повишени в ликвора на пациенти с множествена склероза, предполагайки роля на азотния оксид в имунопатогенезата на заболяването (Rejda, 2004). Нивата му при дебют на заболяването имат и прогностична стойност за клиничната и образната му прогресия.

Имунните клетки произвеждат невротрофични фактори във възпалителните лезии, които могат да стимулират регенерацията и ремиелинизацията. Сред маркерите за ремиелинизация най-голяма роля имат някои растежни фактори – цилиарен невротрофичен фактор, мозъчен невротрофичен фактор (BDNF – Brain-Derived Neurotrophic Factor), невротрофин 3 и др. Намалени нива на BDNF се описват в ликвора на пациенти с прогресивна форма на множествена склероза – смята се, че това намаление има роля в прогресията на демиелинизацията и аксоналната загуба в напредналите стадии на заболяването (Sarchielli, 2002).

14-3-3 е цитоплазмен протеин, неспецифичен за мозъчната тъкан и стандартно свързан с болестта на Creutzfeldt-Jakob, който се открива в ликвора на до 30% от пациентите с множествена склероза. Стойността му като диагностичен и прогностичен маркер за невродегенерация при множествена склероза е съмнителна.

Някои маркери за активация на астроцитите и глиоза като калций-свързващият протеин S100b и най-вече глиалният фибриларен кисел протеин (GFAP), стандартно измервани при исхемични инциденти и травматични мозъчни увреди, също имат известна стойност при изследване на пациенти с множествена склероза. Докато нивата на S100b се повишават при остра увреда по време на пристъп, Petzold et al. откриват повишени нива на GFAP при пациенти с вторично прогресираща множествена склероза, корелиращи с инвалидността на пациентите, описвайки го като кандидат-биомаркер за астроцитоза и невъзвратима увреда в късните стадии на заболяването (Petzold, 2002).

С прогресия на знанията за имунологичните промени при множествена склероза и значението на отделните имунни клетки в патогенезата на заболяването се очаква да се увеличи и значението на мултипараметричната поточна цитометрия на ликвор при тези пациенти. Отчитат се плеоцитоза, обогатяване с Th-клетки (Th1, Th17), регулаторни T-клетки, интракавална диференциация на B-клетки и превръщането им в плазмоцити и плазмобласти, промени в natural killer клетките, моноцитите, дендритните клетки и др. (Alvermann, 2014). Засега тези промени не са валидирани и нямат стойност като биомаркер, но имунофенотипизирането вероятно ще повишава своята значимост за определяне на отделните стадии на заболяването и достигането на ремисия, индивидуалната прогноза и определянето на терапия.

1.4.5 Серумни биомаркери

Търсенето на подходящи биомаркери в серума на болните дава по-обезкуражаващи резултати, но продължава изследването на множество молекули предвид по-лесния достъп и евентуалната възможност за оценка без лумбална пункция. Подробно се изследват антителата срещу миелинови компоненти в серума. Досега никое от тях не е доказало категорична специфичност за патологичните процеси при множествена склероза – много от тях се откриват и при други заболявания, а понякога и при здрави контроли (Berger, 2006). Сред тях може би най-много данни са събрани за антителата към миелин олигодендроцитния гликопротеин (anti-MOG). Brilot et al. откриват повишен титър на тези автоантитела в серума на 30-40% от децата с клинично изолиран синдром, но не намират връзка между този титър и преминаването към клинично сигурна множествена склероза (Brilot, 2009). Ролята на тези антитела остава неясна предвид асоциацията им през последните години с други демиелинизиращи заболявания, включително оптичен невромиелит, негативен за антитела срещу аквапорин-4. Нивото на антитела срещу базичния протеин на миелина в серума, както и към останалите му компоненти, също са с недостатъчно изяснена клинична значимост. Търсенето на тежките вериги на неврофиламентите в серум има известна клинична стойност, като нивата им корелират с тежестта на заболяването (клинична и образна), макар че при голям процент от пациентите те изобщо не се откриват, а при положителните за тежки вериги пациенти нивата им флукуират в хода на заболяването (Gresie, 2014). Доказана е връзката между активността на някои серумни металопроотеинази и по-агресивното протичане на заболяването (Садарзанска-Терзиева, 2015). Изследват се още много маркери за имунно възпаление (тумор некрозис фактор алфа, sICAMs и други адхезини, селектини, интерлевкини и техните рецептори и др.), но нивата им са твърде вариабилни между пациентите, не корелират с тежестта на заболяването и изследването им в серум дава още по-малко информация от изследването им в ликвор (Witkowska, 2016). Други биомаркери в

серума отразяват оксидативните процеси при множествена склероза – Polachini et al. доказват повишени нива на каталаза, пероксидирани липиди и левкоцити с увредена ДНК при пациенти с множествена склероза и намалени нива на супероксид дисмутаза, витамини С, D и Е (Polachini, 2016). Множество други молекули биват изследвани в серума на пациентите, но клиничната им значимост остава под съмнение (Housley, 2015). Не бива да се подценява и циркадната ритмика в нивата на множество от потенциалните серумни биомаркери, особено тези за имуно възпаление, тъй като тя може да елиминира поне част от разнопосочните резултати в досегашните проучвания (Wipfler, 2013).

1.4.6 Аполипопротеин Е и множествена склероза

Аполипопротеин Е (АпоЕ, ApoE) е клас аполипопротеин, намиращ се в някои липопротеини. В централната нервна система ApoE се образува предимно от астроцитите и транспортира холестерол към невроните чрез своите рецептори (Liu, 2013). Генът на ApoE се намира в 19 хромозома. ApoE е полиморфен с три главни алела – ApoE2, ApoE3 и ApoE4, последният от които се свързва с повишен риск от атеросклероза, болест на Алцхаймер, понижен хипокампаден обем и нарушаване на когнитивните функции (Corder, 1993). Подобни проучвания се правят и при пациенти с множествена склероза с противоречиви резултати – докато някои автори демонстрират асоциация между ApoE4 и увреждане на когницията при множествена склероза, други категорично отричат такава корелация. Shi et al. представят по-бърза прогресия на когнитивния дефицит при пациенти с ApoE4 в рамките на 1 година в сравнение с носителите на другите форми, основно по отношение на вербално заучаване и памет (Shi, 2011). Други автори свързват наличието на ApoE4 полиморфизма с общо неблагоприятен ход на заболяването с по-бърза прогресия на инвалидизацията и описват мъжкия пол като по-чест носител на алела ApoE4 (Taman, 2011). Обратно, носителството на някоя от другите форми може да има протективен ефект, като такъв е доказан за ApoE2 спрямо честотата и тежестта на депресивната симптоматика (Juián, 2009). Употребата на все по-прецизни образни техники за оценка на тежестта на заболяването през последните години все по-убедително отричат значимостта на носителството на различните полиморфизми на ApoE за прогресия на заболяването – Ghaffar et al. не откриват никаква съществена разлика между образните характеристики от МРТ при пациенти с множествена склероза с ApoE4 и с останалите форми, както по отношение на лезионен товар, така и по отношение на обща мозъчна атрофия, атрофия на медиален темпорален дял и характеристики на нормално изглеждащото бяло вещество при DTI (Ghaffar, 2011). Мета-проучване от 2012г., обхващащо над 12000 пациенти категорично отхвърли ролята на ApoE и неговите форми в прогресията на заболяването (Lill, 2012). Въпреки това, все още се публикуват резултати, свързващи ApoE с клиничните и образните характеристики на заболяването, като се изследват и други аполипопротеини – ApoA и ApoB (Browne, 2014).

1.5 Лечение на множествена склероза

1.5.1 Лечение на пристъпите

Лечението на множествената склероза се дели на лечение на пристъпите, модифициращо хода на заболяването лечение и симптоматично лечение. Средство на първи избор при лечението на пристъп на множествена склероза са кортикостероидите. Те имат мощен противовъзпалителен ефект, намаляват количеството на активирани Т-лимфоцити и стабилизират кръвно-мозъчната бариера (Български алгоритъм за диагностика и лечение на множествената склероза, 2015; Krieger, 2014). Не всеки пристъп на множествена склероза има нужда от стероидно лечение, но наличието на остро настъпили изразени зрителни, двигателни и малкомозъчни симптоми или нарушение на походката са индикации за провеждане на кортикостероиден курс (Миланов, 2010; Goodin, 2002). Краткият глюкокортикоиден курс в супрафизиологични дози ускорява възстановяването от остър пристъп и се толерира добре (Goodin, 2014). Въпреки това, стероидното лечение не променя крайния резултат от възстановяването от пристъпа и няма отношение към дългосрочната прогноза на заболяването. Дозирането на стероидите при пристъп не е стандартизирано и често зависи от личен опит и някои теоретични съображения (Goodin, 2014). Използва се Methylprednisolone в дози от 500 до 1000mg дневно за 3 до 5 дни или повече в зависимост от тежестта на пристъпа, който може да се последва от т.нар. „опашка“ - постепенно понижаващи се дози, приложени инжекционно или перорално (Български алгоритъм за диагностика и лечение на множествената склероза, 2015). За момента няма достатъчно доказателства, че има съществена разлика между различните кортикостероидни препарати, дозите им и приложението им в разнообразни пулсови режими или режими „с опашка“ (Tumani, 2008). Продължителното кортикостероидно лечение не е доказало забавяне на прогресията на дългосрочната инвалидност при пациенти с множествена склероза (Tumani, 2008). С прогресия на заболяването кортикостероидните курсове могат да загубят ефективността си, което обикновено съвпада с навлизане в прогресиращата фаза на заболяването, характеризираща се с невъзпалителна аксонална дегенерация (Миланов, 2010). Алтернативи на кортикостероидното лечение при пристъп са далеч по-рядко употребяваните плазмафереза, АСТН, интравенозен имуноглобулин G, cyclophosphamide (Berkovich, 2013). Сред тях плазмаферезата притежава най-доказани свойства – плазмафереза се препоръчва при тежки, инвалидизиращи пристъпи, характеризиращи се с недостатъчен отговор към кортикостероидното лечение (Berkovich, 2013).

Симптоматичното лечение включва повлияване на спастично повишения мускулен тонус, тазоворезервоарните нарушения, болките, депресията, умората, когнитивния дефицит и треморната симптоматика.

1.5.2 Модифицираща хода на заболяването терапия – общи принципи

Още от 1993 година с въвеждането на подкожно инжектирания интерферон-бета 1b, на лечението, модифициращо хода на заболяването при пациенти с множествена склероза, се възлагат надежди, че ще редуцира все повече броя на пристъпите, ще удължи времето до екзацербация, ще увеличи броя на болните без екзацербация, ще намали количеството МРТ лезии и ще ограничи когнитивния спад. Наборът от медикаменти, модифициращи хода на заболяването, става все по-голям. Едновременно с въвеждането на все по-модерни и ефективни препарати се променят и целите на терапията. През последните години се въведе терминът по evidence of disease activity (NEDA) – липса на клинични пристъпи, лезии на МРТ и прогресия на инвалидността като постижима цел при провеждане на съвременна терапия. Този класически облик на NEDA продължава да се осъвременява предвид акцента му единствено върху невровъзпалителния процес и пренебрегването на невродегенеративните промени при заболяването. Очаква се в бъдеще той да включва и промяна в обема на мозъчното вещество, невропсихологичните тестове, а дори и някои биомаркери в ликвора и серума на пациентите, както и промяна в субективното качество на живот на пациентите. Такава дълготрайна ремисия на индивидуално ниво за всеки пациент трябва да стане цел на клиничната практика, а достигането ѝ трябва да бъде „новата норма“ в контрола на пациентите с множествена склероза (Giovannoni, 2017). Поради тази причина се въведе и т.нар. Rio Score, оценяващ липсата на добър терапевтичен контрол чрез отчитане на прогресията в три направления (Таблица 9) (Rio, 2008):

Таблица 9. Rio Score за отчитане прогресия на заболяването

Критерий	Промяна през първата година на лечение
MPT = 0 MPT = 1	≤2 активни T2 лезии >2 активни T2 лезии
Клинични пристъпи = 0 Клинични пристъпи = 1	Без клинични пристъпи ≥1 клинични пристъпи
EDSS = 0 EDSS = 1	Увеличение на EDSS с <1 точка Увеличение на EDSS с ≥1 точки със запазване на това състояние за поне 6 месеца

При сбор от точките от трите критерия 2 или повече трябва да се обсъди ескалация на лечението поради субоптимално повлияване на активността на заболяването. През 2013 тази скала беше опростена и обективизирана чрез премахване на критерия за прогресия на EDSS, като същевременно бяха актуализирани и образните критерии. Оттогава тя е позната като Modified Rio Score (Таблица 10) (Sormani, 2013):

Таблица 10. Modified Rio Score за отчитане прогресия на заболяването

Критерий	Промяна през първата година на лечение
MPT = 0 MPT = 1	≤4 (5) нови T2 лезии >4 (5) нови T2 лезии
Клинични пристъпи = 0 Клинични пристъпи = 1 Клинични пристъпи = 2	Без клинични пристъпи 1 клиничен пристъп ≥2 клинични пристъпа

След възприемането на важността на ранната терапия за профилактика на необратими неврологични увреди, последва и въвеждането на т.нар индукционна терапия – започване на по-агресивно лечение още с поставяне на диагнозата при пациенти с тежко клинично протичане още в дебюта на заболяването и с лоши прогностични фактори (вместо стандартния режим на ескалация при липса на задоволителен ефект от лечението) (Martinelli, 2005). Индукционната терапия е компонент от съвременната концепция за индивидуализиране на лечението с цел постигане на NEDA.

Спектърът от препарати за лечение на множествена склероза става все по-широк, като грубо се оформя общо правило, че с увеличение на ефективността на медикаментите се увеличават и страничните им ефекти – от класическите препарати на първа линия с най-ниска ефективност, но най-добра поносимост, през сравнително новата перорална терапия и моноклоналните антитела, до рисковата, но високо ефективна автоложна трансплантация на стволови клетки (Sormani, 2017). Въпреки че всички налични медикаменти са активни спрямо невровъзпалителния процес, а през последните години се представят и множество резултати за забавяне на мозъчната атрофия и подобрене на когнитивния статус, категоричната им роля в ограничаването на невродегенеративния процес тепърва ще се доказва (Amato, 2013).

1.5.3 Инжекционни препарати от първа линия

Терапевтичният механизъм на интерферон-бета 1a (Avonex, Rebif) и интерферон-бета 1b (Betaferon, Extavia) не е напълно изяснен, но се свързва с потискане пролиферацията на автореактивните Т-клетки и редуция на антигенното представяне чрез блокиране експресията на HLA-клас II-антигените (Reder, 2014). Avonex се прилага интрамускулно веднъж седмично, а Rebif и Betaferon подкожно, съответно три пъти седмично (22 или 44mcg) и през ден. Интерферон-бета 1a съществува и в пегилирана форма, която се инжектира подкожно веднъж на 2 седмици (Plegridy). Интерфероните притежават доказан във времето ефект по отношение на намаляване на честотата и тежестта на пристъпите, намаляване броя на новите лезии на МРТ и забавяне на прогресията на заболяването. Първите проучвания, доказващи ефекта от лечението с интерферони върху когнитивните функции, датират още от

края на миналия век - Fischer et al. доказват по-бавна прогресия на когнитивния спад при пациенти на лечение с интерферон-бета 1a спрямо тези без терапия (Fischer, 2000). Като хронологично първите достъпни медикаменти, модифициращи хода на заболяването, интерфероните имат предимството на отчитане на дългосрочен ефект – проучване, проследяващо пациенти на тази терапия в рамките на 16 години, доказва относително стабилния им когнитивен статус през това време (Lacy, 2013). Райчева и съавтори доказват първоначално подобрене и последващо стационариране в резултатите за работна памет и ексекутивен контрол при български пациенти с множествена склероза на терапия с интерферон-бета 1b (Райчева, 2007). Интерфероновата терапия е с доказан ефект и по отношение на забавянето на мозъчната атрофия, включително тази на сивото вещество (Fisher, 2016). Мястото на интерфероните в спектъра на медикаментите за лечение на множествена склероза като най-честата първа линия на терапия с най-добра поносимост и релативно по-слаб невропротективен ефект, изисква активно мониториране на пациентите за белези на активност на заболяването за терпевтична преоценка. Подобно на останалите медикаменти, отчитането и на неблагоприятен темп на загуба на мозъчно вещество дори и без клинични пристъпи все повече се възприема за провал на лечението и изисква ескалация на терапията (Rojas, 2014). Макар да се отчитат известни разлики между различните интерфероновы препарати по отношение на ефекта им върху когницията в различните проучвания, цялостно те са съпоставими в ефективността си (Mokhber, 2014). Ефектът при употребата на Rebif е дозозависим, като пациентите, използващи дозата от 44мкг са с по-благоприятни образни характеристики и по-добра прогноза за запазване на когницията (Bastianello, 2012). По-неубедителни са данните за ефекта на интерфероновата терапия върху умората и депресията при множествена склероза – докато някои автори отчитат намаляване на умората, оценена чрез субективни скали (Melanson, 2010), други описват липса на промяна както по отношение на депресията и умората, така и по отношение на качеството на живот (Patti, 2011).

Glatiramer acetate (Copaxone) представлява синтетичен полипептид с ненапълно проучен механизъм на действие, за който се предполага, че се конкурира с антигените на миелин-базичния протеин за свързване с антиген-представящите клетки, а може би и индуцира антиген-специфични Т-супресорни клетки. Последните проучвания за механизма му на действие предполагат взаимодействие и с други имунни клетки, включително моноцити и дендритни клетки, както и модулиране на В-клетъчните функции (Lalive, 2011). Прилага се подкожно ежедневно в доза 20mg или три пъти седмично в доза 40mg. Клиничните изпитвания от последните години (BEYOND, REGARD, PreCISE) доказват терапевтичния ефект на glatiramer acetate и не показват статистически значима разлика между

него и лечението с интерферони спрямо брой и честота на пристъпите и активност на заболяването при проследяване с МРТ (Mikol, 2008; O'Connor, 2009). Медикаментът има ефект и върху когнитивното функциониране - проучването QauliCOP, обхващащо над 750 пациента с множествена склероза представя значително подобрение в когнитивните възможности след 2-годишен период на лечение с glatiramer acetate, както и значително намаление на депресивните симптоми (Ziemssen, 2016). Лечението с glatiramer acetate, подобно на останалите модифициращи хода на заболяването препарати, има най-изразен ефект при възможно най-рано започване на терапията, като приложен при пациенти с клинично изолиран синдром има доказан ефект спрямо приложение на плацебо, не само по отношение на риск за преминаване към дефинитивна форма на заболяването и брой и обем на демиелинизиращите лезии, но и по отношение на загубата на мозъчно вещество и мозъчната атрофия (Comi, 2013). Glatiramer acetate притежава и директни невропротективни функции, независещи от имуномодулаторната му активност – Sarchielli et al. доказват увеличена продукция на BDNF от мононуклеарни клетки в периферната кръв, която достига пика си на 3-ия месец от лечението и остава стабилна след това (Sarchielli, 2007). Подпроучване, използващо селектирана база данни пациенти от PreCISe (тези с клинично изолиран синдром) доказва по-слабата невроаксонална загуба при пациенти на лечение с glatiramer acetate спрямо такива с плацебо чрез отношението NAA/Cr, измерено чрез протонна магнитнорезонансна спектроскопия (Arnold, 2013). Ефектът на glatiramer acetate върху умората е доказан в проучване на Metz et al., където медикаментът е сравнен с интерферон и показва почти двойно по-добър ефект за редукция на умората, оценена чрез субективни скали; подобно предимство, макар и не толкова изразено, има и по отношение на подобряване на когнитивното функциониране (Metz, 2004).

1.5.4 Перорални медикаменти от първа и втора линия

Дълготрайното приложение на парентерални средства за лечение на множествена склероза се оказва недостатъчно стимулиращо за много от пациентите, като голямо ретроспективно проучване на Hansen et al., обхващащо над 50000 пациенти на лечение с три вида интерферон и glatiramer acetate установява, че само 30-40% от пациентите продължават започнатата терапия две години след започването ѝ (Hansen, 2015). През 2010г. се появява първият орален медикамент за лечение на множествена склероза – fingolimod (Gilenya), последван от teriflunomide (Aubagio) през 2012 и dimethyl fumarate (Tecfidera) през 2013г.

Teriflunomide (Aubagio) е пуринов аналог, перорален имunosупресор, активен метаболит на leflunomide, който се използва за лечение на ревматоиден артрит. Приема се веднъж дневно в доза 14mg и по-рядко в доза 7mg (само в САЩ). Клиничното проучване

TEMSO установява ефективност по отношение на броя пристъпи, прогресия на инвалидизацията и образните маркери за активност на заболяването при разумен профил на безопасност (гадене, диария, косопад, повишаване на чернодробните ензими, главоболие, парестезии) (O'Connor, 2011). Последващото проучване TENERE, сравняващо терапията с teriflunomide с интерферонова терапия установява сравнимост между двата медикамента по отношение на време до следващ пристъп и общия им брой, както и по-високата ефективност на интерферон-бета 1a спрямо по-ниската доза от 7mg. Същото проучване отчита съществено по-добро придържане към лечението с teriflunomide и по-малко пациенти, спряли терапията си във връзка с по-удобния перорален прием (Vermersch, 2014). TOPIC е проучване за приложението на teriflunomide в рамките на клинично изолиран синдром и доказва ефекта му по отношение на забавяне на прехода към дефинитивна форма на заболяването, поредното доказателство за нуждата от ранно лечение при множествена склероза (Miller, 2014). Проучването TOWER потвърждава клиничния профил на медикамента и дозозависимия му ефект и отчита забавяне на прогресията на инвалидизацията, измерена чрез EDSS, но само за дозата от 14mg (Confravreux, 2014). Продължение на проучването TEMSO в рамките на 1 и 2 години представя и невропротективния ефект на teriflunomide по отношение на загубата на мозъчно вещество и мозъчната атрофия, измерена чрез SIENA, в сравнение с плацебо (Miller, 2017). В рамките на същото продължение е установен и процентът пациенти, постигнали NEDA в рамките на 2 години от стартиране на проучването – 22.9% при пациентите на лечение с 14mg, 18.4% от пациентите на лечение със 7mg и 14.3% от пациентите на placebo (Miller, 2017).

Dimethyl fumarate (Tecfidera) е естер на фумариновата киселина, фунгицид и имуномодулатор, използван за лечение на псориазис. Механизмът му на действие е неизвестен, предполага се, че действието му е разнопосочно и включва както влияние върху Т-клетките и стимулиране на цитокиновата продукция, така и действие върху дендритни и други клетки, а също и притежаване на антиоксидантни свойства. Прилага се перорално два пъти дневно. Клиничните проучвания от последните години – CONFIRM (Fox, 2012) и DEFINE (Gold, 2012) – показват сравнително подобни резултати – и двете представят статистически значимо намаляване броя на пристъпите, новите T2 лезии на МРТ и усилващите се от контраст лезии, докато повлияване на прогресията на инвалидността се отчита единствено в DEFINE. CONFIRM не установява статистически значимо предимство на лечението с dimethyl fumarate спрямо това с glatiramer acetate (Fox, 2012). Продължение на проучването DEFINE описва както намаления брой T1 лезии при лечение с dimethyl fumarate, така и благоприятния му ефект върху забавяне на мозъчноатрофичните процеси, характерни за активната множествена склероза (Arnold, 2014). Dupuy et al. изследват общата мозъчна

атрофия и атрофията на дълбоките мозъчни ядра при пациенти на лечение с dimethyl fumarate и такива без модифициращо хода на заболяването лечение и откриват по-слабо изразена обща атрофия при пациентите на лечение с dimethyl fumarate, както и по-голям обем на путамен, като не откриват статистически значима разлика между групите по отношение на обема на останалите ядра (Duruu, 2016). От друга страна, продължение на проучването CONFIRM не открива разлика в атрофичните изменения между лекуващите се с dimethyl fumarate и групата с плацебо, макар да открива по-малък брой T1 лезии при групата с dimethyl fumarate (Miller, 2015). Данните за ефекта на dimethyl fumarate досега подкрепят ефективността му по отношение на намаляване броя на пристъпите и броя на лезиите на МРТ, но ефективността му по отношение на забавяне на прогресията на инвалидизация засега е неубедителна.

Всички интерферони, glatiramer acetate, teriflunomide и dimethyl fumarate се приемат за терапия от първа линия – стартова терапия при клинично изолиран синдром или първи регистриран пристъп при дефинитивна форма на множествена склероза, която подлежи на мониториране за активността на заболяването и ескалация при нужда. Всички тези медикаменти имат описаните свойства за повлияване на пристъпите и броя на лезиите на МРТ, но възможността им за дълготрайно повлияване на заболяването и ограничаване скоростта на инвалидизация е умерена.

Fingolimod (Gilenya) е перорален медикамент, структурен аналог на сфингозин-1-фосфатът и един от първите сред все по-вечето модулатори на неговите рецептори, което води до секвестриране на лимфоцитите в лимфните възли и тимуса и невъзможност за миграцията им към централната нервна система (Roberts, 2013). Приема се веднъж дневно. FREEDOMS проучването доказва ефективността му, установявайки 50% намаление броя на пристъпите в сравнение с плацебо, намален брой МРТ-лезии и намален риск за прогресия на инвалидността (Karras, 2010). Проучването FREEDOMS II, от друга страна, не отчита промяна в прогресията на инвалидността между fingolimod и плацебо (Calabresi, 2014). При обработка на данните от двете проучвания Karras et al. доказват бързия ефект на медикамента, като забавяне на последващ пристъп се отчита още на 48-ми ден, а през първите 6 месеца от лечението вече има статистически значими разлики между групите по отношение на образните показатели (Karras, 2016). Продължението на FREEDOMS потвърждава ефективността на fingolimod, включително в дългосрочен план и доказва намаляване скоростта на загуба на мозъчен обем в сравнение с плацебо (Karras, 2015). Изразеният ефект на fingolimod по отношение забавяне на мозъчната атрофия довежда до изследване на данните от FREEDOMS и FREEDOMS II за връзката между ефекта му върху появата на нови лезии и върху атрофичните промени и се установява независимост между тях, което предполага допълнителен невропротективен механизъм на fingolimod, повлияващ

невродегенеративния процес (De Stefano, 2016). Последните данни за механизмите на действие на fingolimod предполагат, че съществена част от ефекта му се дължи не на повлияването на сфингозин-1-фосфат рецепторите върху лимфоцитите, а на еквивалентите им в ЦНС по повърхността на астроцити, олигодендроцити, неврони, дендритни клетки и микроглия (Groves, 2013). Hoffmann et al. доказват индуцирана от fingolimod продукция на невротрофични медиатори от човешки астроцити, както и инхибиция на индуцирани от TNF възпалителни гени (Hoffmann, 2015). Ефектът му по отношение на мозъчната атрофия е доказано по-силен от този на интерферон-бета 1a, прилаган мускулно (Barkhof, 2014). При сравнение на данните от проучванията на teriflunomide, dimethyl fumarate и fingolimod, ефективността на трите перорални препарата е сравнима, като се различават слабо при различните показатели за активност на заболяването (Freedman, 2016). Fingolimod е одобрен като терапия на втора линия при неуспех на терапията от първа линия или бърза прогресия на заболяването в Европа, но в САЩ е одобрен и като терапия от първа линия.

Последният перорален медикамент, одобрен за лечение на множествена склероза, беше въведен през 2017г. – Cladribine (Mavenclad). Медикаментът е пуринов аналог, използван при лечение на левкемии, който проявява известна селективност към левкоцитите и намалява броя на циркулиращите Т- и В-лимфоцити (Leist, 2011). Cladribine е първият перорален медикамент, който не изисква постоянен прием - приема се в 4-5 поредни дни (в зависимост от телото) в два периода в рамките на 5 седмици в две поредни години, след което приемът се спира окончателно, като засега липсва информация за ефективността му след 4-тата година от започването му поради липса на клиничен опит. Проучването CLARITY доказва ефекта му по отношение на брой пристъпи и прогресия на инвалидизацията (Giovannoni, 2010). Медикаментът значително намалява активността на заболяването, като същото проучване представя намален брой Т1 и Т2 лезии при употребата му (Comi, 2013). Ефектът му е доказан и по отношение на забавяне на времето до поставяне на дефинитивна диагноза при употребата му при първи пристъп на демиелинизация в проучването ORACLE MS (Leist, 2014). Основният му страничен ефект е лимфопения, както и по-голяма честота на инфекции, най-вече herpes zoster, докато възможността за поява на малигнени образувания е спорна (Cook, 2011), което беше причина медикаментът да бъде изтеглен неколккратно от процедурите за одобрение преди окончателното му въвеждане като лечение за множествена склероза. Cladribine е подходящ за пациенти с агресивна форма на заболяването и при пациенти без достатъчен ефект при лечение с друга модифицираща хода на заболяването терапия.

1.5.5 Моноклонални антитела

Natalizumab (Tysabri) е първото от нарастващия брой моноклонални антитела, прилагани интравенозно за лечение на множествена склероза. Негов таргетен антиген е

интегриновият рецептор по повърхността на Т-клетките. Механизмът му на действие се обяснява с намаляване възможността за преминаване на имунните клетки през кръвно-мозъчната бариера (Gandhi, 2016). Прилага се интравенозно веднъж месечно. Проучванията AFFIRM (natalizumab като монотерапия) и SENTINEL (natalizumab в комбинация с интерферон-бета 1a) доказват ефекта на natalizumab по отношение намаляване броя на пристъпите, броя на новите лезии на МРТ и забавяне на прогресията на инвалидността, измерена чрез EDSS (Radue, 2010; Weinstock-Guttman, 2012). Ефектът му по отношение на запазване на когнитивните възможности е по-несигурен, като AFFIRM представя 43% редукция на риска за влошаване на когницията, докато в SENTINEL липсва разлика между групите в това отношение. Lang et al. описват подобрене на вниманието, паметта, настроението и качеството на живот при 6-месечно лечение с Natalizumab (Lang, 2012), а Allali et al. представят подобрене в т.нар. dual-tasks – комбинирани задачи с повишени екзекутивни изисквания (например ходене и обратно броене), докато разлики при изследвани поотделно подробно невропсихологично изследване и скорост на ходене не се регистрират (Allali, 2014). Sundgren et al. описват леко подобрене на когницията при започване на терапия с Natalizumab, която свързват по-скоро с употребата на еднакви скали при контролното изследване (Sundgren, 2016). Така нареченият practice effect се изследва и от Roar et al., които използват теста SDMT с и без промяна на кодирането на символите и установяват подобрене на когницията само при изследваните пациенти без промяна на кодирането (Roar, 2016). Въпреки това, се регистрира ефект от терапията с natalizumab, тъй като няма спадане на резултатите, дори и при смяна на кодирането в продължение на 2 години. Natalizumab има изразен ефект не само върху запазване на когнитивните възможности, но и по отношение на мозъчната атрофия – забавя общата загуба на мозъчно вещество (Portaccio, 2013), както и коровата атрофия (Khalid, 2017). Rinaldi et al. откриват не само забавяне на коровата атрофия, но и по-малко кортикални лезии при пациенти на лечение с natalizumab в сравнение с пациенти с инжекционна терапия от първа линия и пациенти без лечение (Rinaldi, 2012). Скорошно 5-годишно проучване за дългосрочните ефекти на natalizumab представя по-обезкуражаващи резултати – въпреки по-малкото клинични пристъпи и стабилизиране нивото на инвалидизация при пациентите, продължили лечението, лезионният товар и мозъчната атрофия не се различават между тях и пациентите, спряли лечението с natalizumab (Zivadinov, 2016). Kunkel et al. отчитат ефект от терапията с natalizumab и върху депресията (Kunkel, 2016), а проучването ENER-G доказва ефект и върху умората, оценена със субективни скали (Wilken, 2013). Въпреки окуражаващите резултати от клиничните проучвания, страничните ефекти на natalizumab и най-вече рискът от развитие на прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия, предизвикана от активиране на човешкия полиомавирус JC, донякъде ограничават приложението му. Медикаментът е оттеглен

и впоследствие върнат на пазара в САЩ. Прилага се като монотерапия на втора линия поради засилен риск при комбинирана терапия. Спирането на лечението с natalizumab обикновено води до реактивация на заболяването, включително с рязко влошаване на когницията (Iaffaidano, 2016).

Alemtuzumab (Lemtrada) е моноклонално антитяло с таргетен антиген CD52, който се намира по повърхността на зрелите лимфоцити. Медикаментът индуцира бързо изчерпване на циркулиращите В- и Т-лимфоцити, което се последва от репопулация, водеща до нов лимфоцитен профил с повече регулаторни Т-лимфоцити (Hersh, 2014). Въвежда се интравенозно в 5 поредни дни през първата година на лечение, последвано от инфузия в три поредни дни на следващата година и мониторинг на състоянието след това за преценка нуждата от лечение с друг медикамент. Клиничните проучвания, както при пациенти, използващи антитялото като първа линия на лечение (CARE-MS I), така и при пациенти с предишно лечение, модифициращо хода на заболяването (CARE-MS II), установяват около 50% намаление на риска за следващ пристъп спрямо интерферон-бета 1a, но статистически значима разлика за повлияване на прогресията на инвалидизация спрямо интерферон се отчита само в CARE-MS-II (Cohen, 2012; Coles, 2012). Проучването CAMMS223 също отчита забавяне прогресията на инвалидизация (Brown, 2013). Alemtuzumab е по-силният медикамент и при сравнение на образните характеристики – по-малко нови и усилващи се от контраст T2 лезии, по-малко T1 лезии и по-малък шанс за превръщането на T2 лезиите в T1 лезии („черни дупки“), както и намалена загуба на мозъчно вещество спрямо терапия с интерферон (Arnold, 2016). Препаратът има и невропротективни свойства – смята се, че реконституцията на имунните клетки води до появата на клетъчни линии, продуциращи BDNF, тромбоцитен растежен фактор (platelet derived growth factor – PDGF) и цилиарен невротрофичен фактор (ciliary neurotrophic factor – CNTF) (Jones, 2010). Лечението с Alemtuzumab има сериозни странични ефекти – поява на вторични автоимунни процеси (автоимунен тиреоидит, автоимунна тромбоцитопения, гломерулонефрит), повишен риск от инфекции, поява на злокачествени заболявания (Coles, 2013) – поради което се приема за терапия от втора или трета линия в зависимост от тежестта на индивидуалния клиничен ход на заболяването при всеки пациент, т.е. когато се очаква ползата от лечението да е по-голяма от риска от страничните ефекти. От друга страна, основните ползотворни ефекти на alemtuzumab са ранно спасяване на невроните и аксоните от токсичната възпалителна среда и превенция на демиелинизацията, която в дългосрочен план води до аксонална дегенерация, т.е. ефектът му е най-изразен при употреба рано в хода на заболяването (Coles, 2006).

Ocrelizumab (Ocrevus) е моноклонално антитяло, насочено срещу CD20 антигена на В-лимфоцитите и лечението с него води до изчерпването им. Медикаментът е разрешен за

употреба от 2017г. и е първият препарат, одобрен за лечение на първично прогресивна множествена склероза. Прилага се венозно два пъти годишно. Клиничните проучвания OPERA и ORATORIO доказват ефективността на ocrelizumab за намаляване на броя пристъпи, забавяне прогресията на инвалидността, намаляване броя на лезиите на МРТ и ограничаване на мозъчноатрофичните процеси (Montalban, 2017; Hauser, 2017). Подобно на останалите моноклонални антитела, ocrelizumab има сериозни странични ефекти и се приема за терапия от втора или трета линия за пристъпно-ремитентната форма на болестта. Daclizumab (Zinbryta) е друго моноклонално антитяло, с таргетен антиген CD25. Одобрено е за употреба през 2016г. и се прилага подкожно веднъж месечно. Качествата му за намаляване броя пристъпи, повлияване на радиологичните показатели и прогресията на инвалидизацията в сравнение с интерферон са доказани в проучването DECIDE (Shirley, 2017). Rituximab е анти-CD20 моноклонално антитяло, използвано за лечение на ревматоиден артрит и някои хематологични заболявания, което се използва и за лечение на по-тежки случаи на множествена склероза с добри клинични и радиологични резултати (Salzer, 2016). Ofatumumab също бива изследван за лечение на множествена склероза. Ролята на моноклоналните антитела в повлияването на мозъчноатрофичните процеси и когнитивните нарушения, както и профилът им на безопасност, тепърва ще се потвърждават.

1.5.6 Други

Сред пероралните медикаменти се изследват някои нови модулатори на сфингозин-1-фосфат рецептора – ropesimod, siponimod, ozanimod и др. с обещаващи първоначални данни за ефективност и безопасност (Subei, 2015). Laquinimod е друг перорален имуномодулятор с противоречиви резултати от клиничните проучвания и със съмнение за изразени странични ефекти по отношение на сърдечно-съдовата система, засега разрешен за употреба единствено в Русия (Thöne, 2016).

Употребата на широко използвания в миналото имуносупресор mitoxantrone за лечение на множествена склероза понастоящем е силно ограничена предвид появата на множество нови медикаменти и сериозните му странични ефекти – кардиотоксичност, поява на хематологични заболявания. Въпреки това, mitoxantrone може да се употребява като индукционна терапия или като втора/трета линия терапия при пациенти с агресивни форми на заболяването след внимателна и индивидуална преценка на съотношението полза/риск (Cocco, 2014). Подобна е ролята и на имуносупресора azathioprine, докато липсват убедителни данни, че употребата на cyclophosphamide, дългосрочната употреба на кортикостероиди и интравенозен имуноглобулин имат статистически значим ефект за контрол над заболяването.

Агресивната имуносупресия, включително с химиотерапия и изчерпващи имунните клетки антитела, последвана от автоложна трансплантация на стволови клетки, е запазена за пациентите с най-инвалидиращ ход на множествена склероза и лоша краткосрочна

прогноза. Все още е в експериментален стадий и е животозастрашаваща, но резултатите от наличните малки проучвания доказват максимална ефективност с пълно спиране на прогресията на заболяването (клинична и радиологична) и достигане на скорост на мозъчната атрофия както при здрави контроли (Atkins, 2016).

1.6 Изводи от литературния обзор

Когнитивните нарушения при множествена склероза са честа проява на заболяването (между 40 и 70%), често се откриват още при дебюта му, прогресират в хода му и могат да доведат до тежка инвалидизация и влошено качество на живот на пациентите, понякога в значително по-голяма степен, отколкото физическите симптоми. Когнитивният дефицит при множествена склероза има определен профил, обхващащ предимно засягане на скоростта на обработка на информацията, епизодичната памет, зрително-пространствените функции, вниманието и ексекутивните функции. Оценката на когнитивния статус чрез набор от подбрани невропсихологични тестове и батерии се налага все повече с натрупване на данните за значимостта на тези нарушения, но още не е достатъчно застъпена в клиничната практика и се подценява ролята на когнитивния дефицит като критерий за наличието и прогресията на заболяването. Депресията и умората при множествена склероза, от друга страна, са с недостатъчно изяснена генеза и голяма вариабилност между пациентите с противоречиви данни за връзката помежду им и със степента на физическа инвалидизация и продължителността на заболяването.

С натрупването на все повече данни за образните характеристики при множествена склероза се промени парадигмата за основната роля на демиелинизационните лезии в генезата на когнитивния дефицит. Атрофичните промени в централната нервна система, общи и регионални, насочиха вниманието към невродегенеративния характер на заболяването, а употребата на все по-неконвенционални образни техники постепенно разкри ролята на коровите лезии и на доскоро смятаното за „нормално изглеждащо“ бяло вещество. Въпреки този напредък и впечатляващото количество от натрупана информация, все още липсват категорични данни за явна корелация между определен модел на мозъчна увреда и конкретни невропсихологични нарушения, обяснимо само донякъде с механизмите на невропластичност и индивидуалност между пациентите. Тази трудност се подчертава и от неясните патогенетични механизми за поява на заболяването. Още по-трудни за интерпретация са и противоречивите данни за връзката на до голяма степен субективните прояви на депресия и умора с отделните образни корелати на заболяването. Неясна е и анатомичната им локализация, която, подобно на вниманието, например, вероятно е функция на по-дифузно разпространена невронна мрежа, която е уязвима на дисконекция. Въпросите

за релативното значение на възпалителния и невродегенеративен образен корелат и механизмите, по които се достига до когнитивен дефицит, все още нямат категорични отговори.

Недостатъчни за навлизане в рутинната клинична практика са и опитите за откриване на надежден биомаркер, чрез който индивидуално да се проследява активността на заболяването и който да насочва терапевтичния подход в една или друга посока. Повечето молекули, които се изследват в ликвора не са доказали качествата си на биомаркер, а за малкото такива с по-надеждни свойства остава съмнението дали редовните лумбални пункции за проследяване на патологичния процес могат да спомогнат за по-добър контрол над заболяването въпреки немалкия стрес върху пациента. Поради тази причина продължава търсенето и на серумен биомаркер, който да дава информация за тежестта на заболяването при минимална инвазивност, въпреки че досегашните изследвания не са оптимистични в тази насока. Противоречиви и разнопосочни са и данните за АроЕ-статуса и възприемчивостта към развитие на множествена склероза, както и между АроЕ-статуса и клиничния ход на заболяването.

2. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

Целта на настоящата работа е да се установи профила на когнитивните нарушения в кохорта български пациенти с множествена склероза в зависимост от продължителността на заболяването им и тези данни да бъдат корелирани с ключови показатели от образните изследвания на централната нервна система, както и с биомаркери в цереброспиналната течност и серума на болните – амиолид-бета и тау протеини в ликвор и АроЕ генотипна характеристика.

За осъществяване на целта са поставени следните задачи:

1. Разработване и усвояване на специализиран невропсихологичен инструментариум за определяне на когнитивен профил според известните му особености при множествена склероза;
2. Събиране на кохорта от пациенти с множествена склероза;
3. Детайлно клинично фенотипизиране на пациентите чрез клинични, невропсихологични, невроизобразяващи и лабораторни методи;
4. Провеждане на невропсихологични изследвания при пациентите чрез използване на установената невропсихологична батерия и сравняване на получените резултати с тези на здрави контроли, съответстващи по възраст и образователен ценз на изследваните лица;
5. Провеждане на невроизобразяващи изследвания в групата пациенти с множествена склероза;
6. Провеждане на лумбална пункция при пациенти с множествена склероза, изразили в писмен вид информирано съгласие за провеждане на манипулацията и изследване на цереброспиналната течност за количествено определяне на амилоид-бета и тау протеини;
7. Вземане на периферна кръв и изолиране на ДНК при пациенти с множествена склероза, изразили в писмен вид информирано съгласие за провеждане на генетични изследвания, АроЕ генотипизиране на пациентите и сравняване на получените резултати с тези на здрави контроли, изразили съгласието си за участие под същата форма;
8. Сравняване на резултатите от невропсихологичните изследвания при пациентите с множествена склероза в зависимост от продължителността на заболяването им;
9. Изследване на корелациите между невропсихологичните резултати на пациентите с множествена склероза и ключови показатели от невроизобразяващите изследвания, отразяващи тежестта на невровъзпалителната и невродегенеративна (глобална и

регионална) компонента на заболяването ;

10. Изследване на корелациите между невропсихологичните резултати на пациентите с множествена склероза и получените резултати от количественото определяне на ликворните биомаркери;
11. Сравняване на резултатите от невропсихологичните изследвания при пациентите с множествена склероза в зависимост от ApoE генотипа им.

3. КОНТИНГЕНТ И МЕТОДИ

В настоящото изследване участват общо 280 лица, а именно:

1. Група от пациенти с множествена склероза (n = 100)
2. Контролна група от здрави лица, при които са проведени невропсихологични изследвания (n = 57)
3. Контролна група от здрави лица, при които е изследван генотип на ApoE (n = 108)
4. Група от лица с болест на Алцхаймер, при които е проведено изследване на биомаркери в цереброспиналната течност (n = 15)

Всяко лице от групата пациенти е с дефинитивна диагноза множествена склероза, поставена по критериите на McDonald et al., ревизирани от Polman et al. през 2010г. (Polman, 2011). Пациентите са изследвани в периода май 2015 – август 2017. При всеки пациент е снета подробна анамнеза, изследвани са соматичен и неврологичен статус и е оценена степента на инвалидизация по скалата EDSS. Невропсихологичната батерия, използвана при пациентите с множествена склероза, обхваща множество когнитивни сфери (общ когнитивен статус, вербална и невербална памет, вербална флуентност, внимание, ексекютивни функции). Включени са следните скали и тестови методи:

- *Общо когнитивно функциониране* – скалите Mini-Mental State Examination (MMSE) и Montreal Cognitive Assessment (MoCA);
- *Заучаване на нова информация, епизодична вербална памет* – Buschke Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT, тест на Buschke) – на изследваното лице се представят последователно 4 карти с по 4 думи и след интерференция с обратно броене има три опита за самостоятелно припомняне на представените думи; за думите, които не е успял да си припомни, пациентът получава семантично подсказване; непосредствено след фазата на подпомаганото заучаване изследваното лице трябва да разпознае заучаваните думи сред други нови думи; опитът за самостоятелно припомняне на 16-те думи се повтаря след около 25-30 минути;
- *Заучаване на нова информация, епизодична зрително-пространствена памет* – Brief Visuospatial Memory Test – Revised (BVMТ-R) – 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;
- *Вербална флуентност* – Isaac's Set Test – изброяване на възможно най-много думи в 4 определени категории, всяка за 15 секунди; фонемна вербална флуентност –

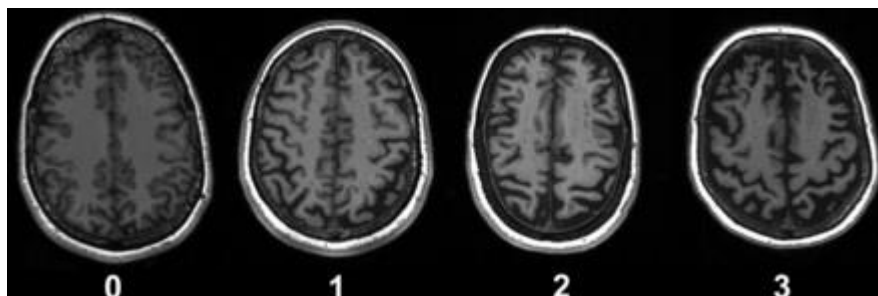
изброяване на възможно най-много думи, започващи с определена буква за 1 минута; семантична вербална флуентност – изброяване на възможно най-много животни за 1 минута;

- *Внимание и екзекутивни функции* – Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) – тест за слухово проследяване на серия от представящи се през 3 секунди едноцифрени числа, като изследваното лице трябва да каже сбора на всеки две последни числа; Symbol Digit Modalities Test (SDMT) – попълване на липсващи цифри под съответни символи по дадена на изследваното лице легенда; Digit Symbol Modalities Test (DSMT) – попълване на липсващи символи под съответни цифри по дадена на изследваното лице легенда; Trail Making Test в две части – част А изисква от изследваното лице да свързва последователно числата от естествения ред за време, а в част Б се свързват алтерниращо числата от естествения ред и буквите от азбуката във възходящ ред (число-буква-число-буква) и 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);

Депресията се оцени чрез въпросника Beck's Depression Inventory, а умората – посредством скалата Fatigue Severity Scale.

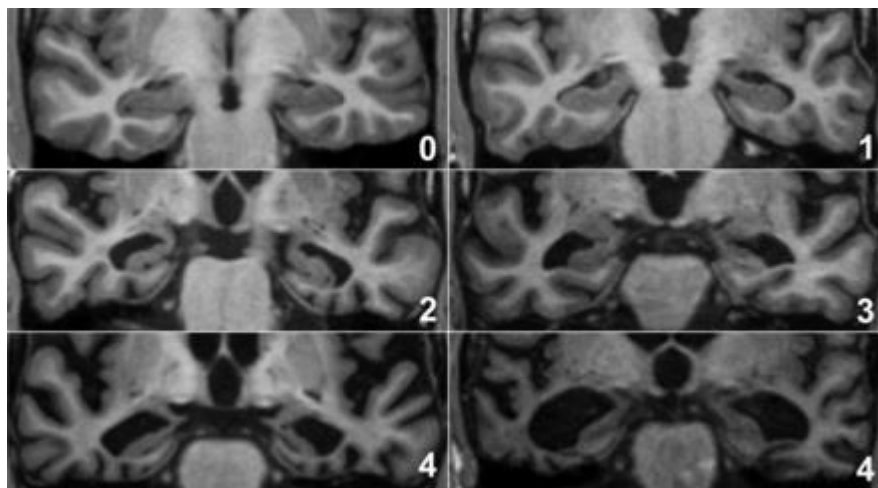
При 22 пациенти се проведе МРТ на главен мозък и резултатите се оцениха чрез визуални скали. Общата корова атрофия се оцени чрез четиристепенната визуална скала на Pasquier (Фигура 1) (Pasquier, 1997):

Фигура 1. Четиристепенна визуална скала на Pasquier за оценка на общата корова атрофия



Медиалната темпорална атрофия се оцени чрез петстепенната визуална скала на Scheltens (Фигура 2) (Scheltens, 1992):

Фигура 2. Петстепенна визуална скала на Scheltens за оценка на медиалната темпорална атрофия



При 15 пациента се проведе 3-Тесла МРТ на главен мозък с добавяне към стандартния протокол на 3D DIR (3-Dimensional Double Inversion Recovery) секвенцията в сагиталната равнина за оценка на коровите лезии. Образите бяха прегледани и сравнени от двама радиолози. Лезиите бяха разделени в 5 групи и тежестта на патологията се оцени, заедно със стадия на коровата атрофия, по скала от 0 до 3 (Таблица 11):

Таблица 11. Протокол за оценка на образната патология

	Корова атрофия	Корови лезии	Субкортикални лезии	Лезии в дълбоко бяло мозъчно вещество	Перивентрикуларни лезии	Субтенториални лезии
0	Няма	Няма	Няма	Няма	Няма	Няма
1	Лекостепенна	Малко – до 3	Малко – до 3	Единични	Единични	Малко – до 3
2	Умерена	Умерено – до 10	Умерено – до 10	Множество, неконфлуиращи	Множество, неконфлуиращи	Умерено – до 10
3	Силно изразена + малкомозъчна атрофия	Много – над 10	Много – над 10	Множество, конфлуиращи	Множество, конфлуиращи	Много – над 10

Генетичното изследване за определяне на генотипа на аполипопротеин Е беше извършено след подписване на информирано съгласие от 43 от пациентите с множествена склероза и от 108 здрави контроли. За целта от всеки от тези участници бяха взети около 8мл периферна кръв и беше изолирана ДНК чрез Chemagic Magnetic Separation Module I (Chemagen AG) и Chemagic Blood Kit реагенти. ApoE генотипирането бе извършено по метода на Nixon и Powers. Избраният участък от ДНК с дължина 266bp беше амплифициран чрез полимеразно-верижна реакция (PCR). PCR-продуктът беше анализиран чрез електрофореза в 2% агаров гел за изключване на контаминация. Амплифицираният участък беше подложен на рестрикция в буферна смес с Hae II (restriction site “CGC”) и Afl III (restriction site “TGC”). Дължината на фрагментите беше анализирана чрез агарозна електрофореза спрямо стандарт (ladder, 100bp), съответно за E2 – фрагменти с дължина 92bp и 174bp, за E3 – фрагменти с дължина 29bp, 92bp, 145bp и за E4 – фрагменти с дължина 29bp и 237bp.

Търговски ELISA набори са използвани за околичествяване на биомаркерите тотален тау, фосфорилиран тау и бета-амилоид в ликвор на пациенти. Тестовите са извършвани съгласно инструкциите на производителя. Ликворните проби са анализирани проба по проба, като се използват търговски достъпни имуноензимни анализи (INNOTEST, Innogenetics) за определяне на нивата на амилоид бета 1-42, общ и фосфорилиран тау.

За статистическа обработка на данните бяха използвани следните статистически методи:

1. Дескриптивен анализ – представени са средните аритметични стойности при оценяване на централната тенденция и стандартните отклонения при оценка на разсейването на изследваните количествени признаци;
2. Графичен анализ – за сравняване и онагледяване на статистическите данни;
3. Непараметричен тест на Шапиро-Уилк – за определяне на вида на разпределението и последващо решение за използвания тест за сравнение на две или повече променливи – параметричен/непараметричен;
4. Т-тест на Стюдънт за сравняване на средни величини между две независими извадки, при положение, че са покрити всички критерии за правомерната му употреба;
5. Непараметричен тест на Ман-Уитни за проверка за хипотези за различие между две независими извадки, когато не са изпълнени условията за употреба на Т-тест на Стюдънт;
6. Еднофакторен дисперсионен анализ (one-way ANOVA) – за проверка на хипотези за различие между повече от две независими извадки, при положение, че са

- покрити всички критерии за правомерната му употреба. При наличие на значим ефект разликите между групите се сравниха post-hoc с анализа на Тюки;
7. Тест на Ливин – за оценка равенството на дисперсиите при употреба на еднофакторен дисперсионен анализ;
 8. Непараметричен тест на Кръскал-Уолис – за проверка на хипотези за различие между повече от две независими извадки, когато не са изпълнени условията за употреба на еднофакторен дисперсионен анализ. При наличие на значим ефект разликите между групите се сравниха post-hoc с процедурата на Dunn с корекция на Бонферони за множество сравнения;
 9. Корелационен анализ – за търсене на взаимовръзка между различни променливи (корелация на Пирсън при покриване на всички критерии за правомерната му употреба и корелация на Спирман при останалите случаи);
 10. Тест χ^2 (Хи-квадрат тест на Пирсън) и екзактен тест на Фишър – за проверка на хипотези за наличие на връзка между категорийни променливи.

Получените резултати бяха анализирани чрез софтуерния пакет на IBM SPSS Statistics 23.0. За ниво на статистическа значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза, бе избрано $p < 0.05$.

4. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

4.1 Оценка на когнитивния профил, депресията и умората в зависимост от продължителността на заболяването

4.1.1 Демографски и клинични характеристики на изследваната група

Основните демографски и клинични данни на изследваните 100 пациенти с множествена склероза са представени в следната таблица:

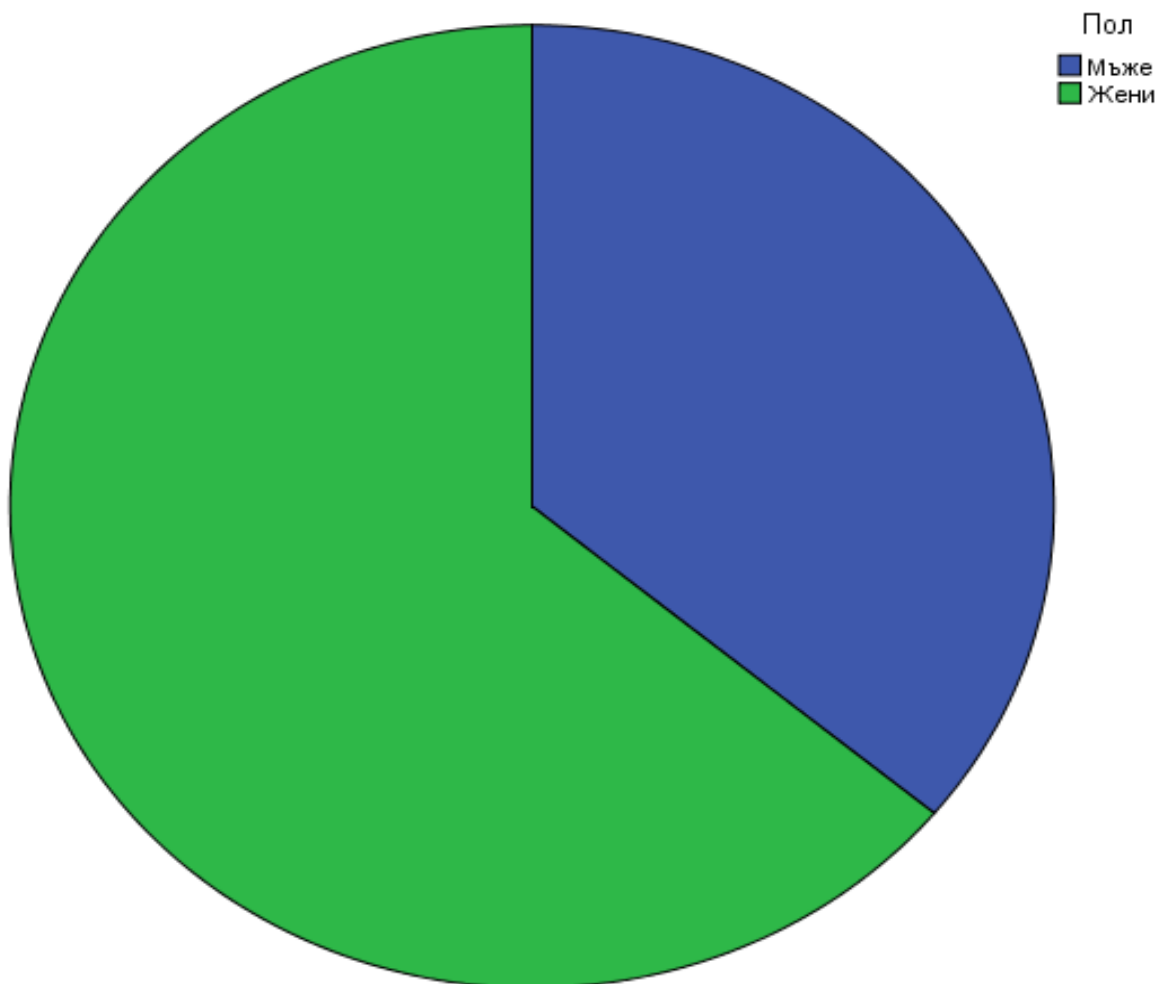
Таблица 12. Демографски и клинични характеристики на общата кохорта пациенти с множествена склероза

Възраст	41.16 ± 10.89
Пол (Ж/М)	64/36
Образование	13.5 ± 2.57
Продължителност на заболяването в години	8.46 ± 8.13
EDSS	3.1 ± 1.6
MMSE	27.66 ± 2.02
MoCA	24.89 ± 4.3
Fatigue Severity Scale	3.66 ± 1.79
Beck's Depression Scale	13.41 ± 11.46

Данните са представени като средни стойности ± стандартни отклонения. EDSS – Expanded Disability Status Scale; MMSE – Mini-Mental State Examination; MOCA – Montreal Cognitive Assessment

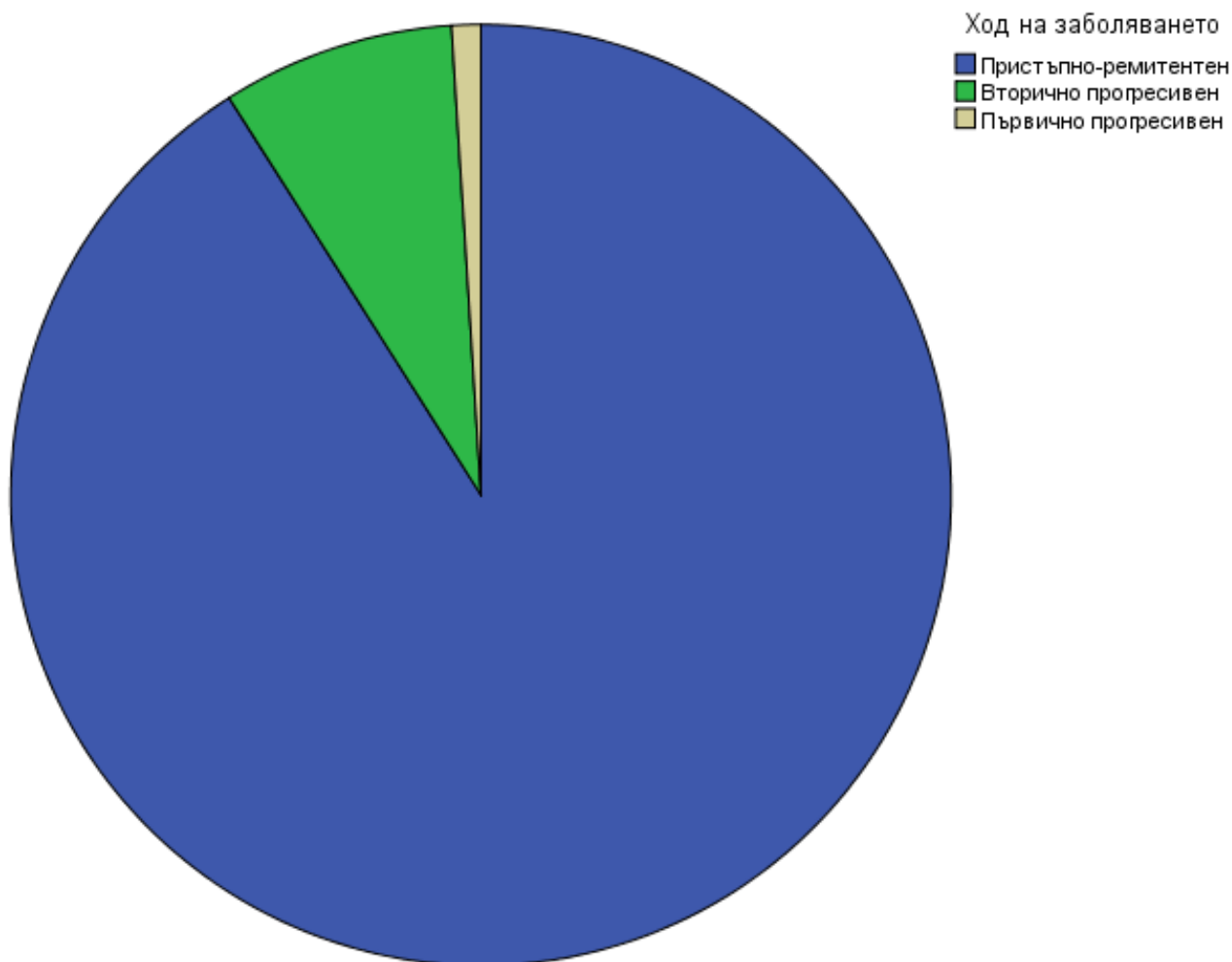
Половото разпределение на изследваните пациенти е представено в следната диаграма (Фигура 3):

Фигура 3. Полово разпределение на пациентите с множествена склероза



От изследваните 100 пациенти 91 са с пристъпно-ремитентен ход на заболяването, 8 са с вторично прогресивен ход, а 1 пациент е диагностициран с първично прогресивна множествена склероза. Разпределението на пациентите спрямо хода на протичане на заболяването е представено в следната диаграма (Фигура 4):

Фигура 4. Разпределение на пациентите с множествена склероза спрямо хода на протичане на заболяването



Пациентите бяха разделени спрямо продължителността на заболяването си в три групи – пациенти с продължителност на заболяването <1 година ($n = 20$), пациенти с продължителност на заболяването между 1 и 10 години ($n = 43$) и пациенти с продължителност на заболяването >10 години ($n = 37$). Основните демографски и клинични данни на тези групи, както и тези на здравите контроли ($n = 57$) са представени в следната таблица:

Таблица 13. Демографски и клинични характеристики на групите, разделени спрямо продължителността на заболяването

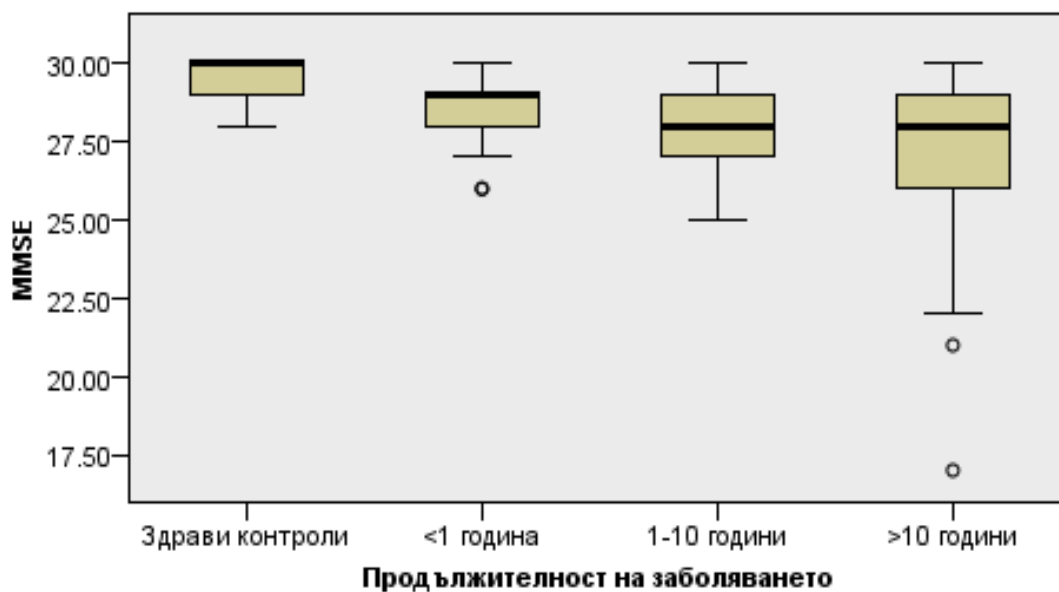
	Здрави контроли (n = 57)	Пациенти с продължителност на заболяването <1 година (n = 20)	Пациенти с продължителност на заболяването от 1 до 10 години (n = 43)	Пациенти с продължителност на заболяването >10 години (n = 37)
Възраст	35.35 ± 5.89	35.2 ± 9.29	39.56 ± 10.68	46.24 ± 9.92
Пол (Ж/М)	35/22	15/5	19/24	30/7
Образование	13.91 ± 1.71	13.45 ± 2.7	13.58 ± 2.63	13.43 ± 2.4
Продължителност на заболяването в години	–	0.15 ± 0.25	5 ± 2.7	16.97 ± 6.8
EDSS	–	2.05 ± 0.76	2.91 ± 1.44	3.89 ± 1.73

Данните са представени като средни стойности ± стандартни отклонения. EDSS – Expanded Disability Status Scale

4.1.2 Динамика на резултатите от скалите за общо когнитивно функциониране (MMSE, MoCA) в зависимост от продължителността на заболяването

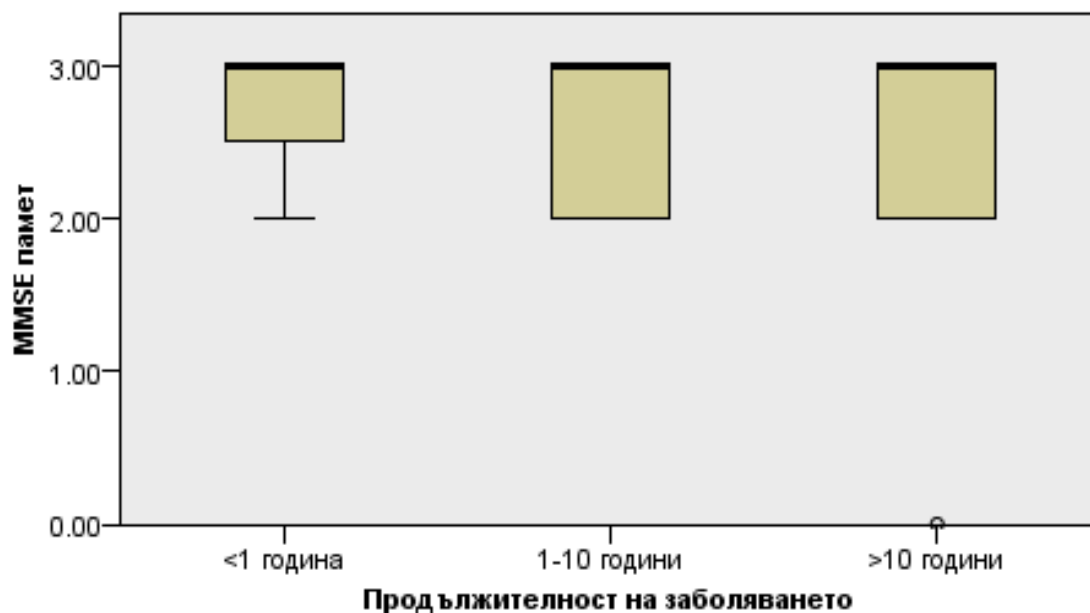
За да се уточни има ли разлика между резултатите от скалата MMSE между четирите групи (здрави контроли (n = 32) и пациенти с множествена склероза с различна продължителност на заболяването - <1 година (n = 20), между 1 и 10 години (n = 43) и >10 години (n = 37)) се използва тестът на Кръскал-Уолис. Разпределенията на резултатите от скалата MMSE не са сходни за всички групи, оценени чрез визуална проверка на кватилна диаграма. Разпределенията на резултатите от скалата MMSE са статистически значимо различни между групите, $\chi^2(3) = 40.782$, $p < 0.001$ Впоследствие бяха проведени сравнения по двойки групи с процедурата на Dunn (1964) с корекция на Бонферони за множество сравнения. Представени са коригирани p-стойности. Стойностите са средни рангове, освен ако не е посочено друго. Този post hoc анализ разкрива статистически значими разлики в резултатите от скалата MMSE между здравите контроли (101.34) и пациентите с продължителност на заболяването <1 година (69.38) ($p = 0.016$), между здравите контроли и пациентите с продължителност на заболяването от 1 до 10 години (54.76) ($p < 0.001$), между здравите контроли и пациентите с продължителност на заболяването >10 години (48.46) ($p < 0.001$), но не и между групите пациенти с различна продължителност на заболяването (Фигура 5).

Фигура 5. Динамика в резултатите от MMSE в зависимост от продължителността на заболяването



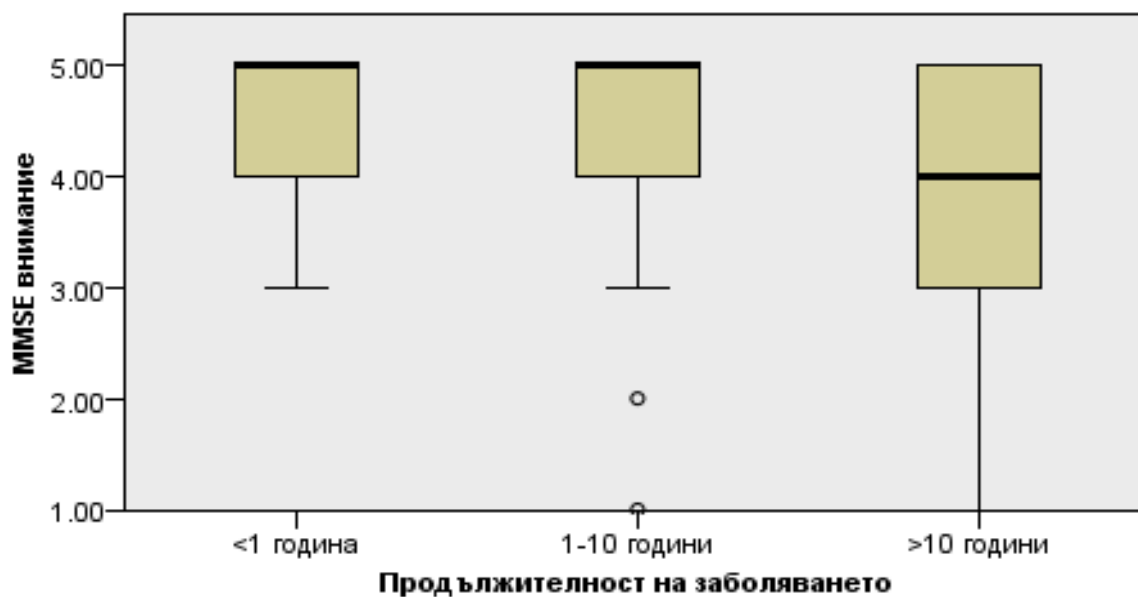
За да се уточни има ли разлика между резултатите от субтеста за памет от скалата MMSE между трите групи пациенти с множествена склероза с различна продължителност на заболяването (<1 година (n = 20), между 1 и 10 години (n = 43) и >10 години (n = 37)) се използва тестът на Кръскал-Уолис. Разпределенията на резултатите от субтеста за памет на скалата MMSE са сходни за всички групи, оценени чрез визуална проверка на кватилна диаграма. Медианните стойности от субтеста за памет на скалата MMSE не са статистически значимо различни между групите, $\chi^2(2) = 0.455$, $p = 0.797$ (Фигура 6).

Фигура 6. Динамика в резултатите от субскалата за памет в MMSE в зависимост от продължителността на заболяването



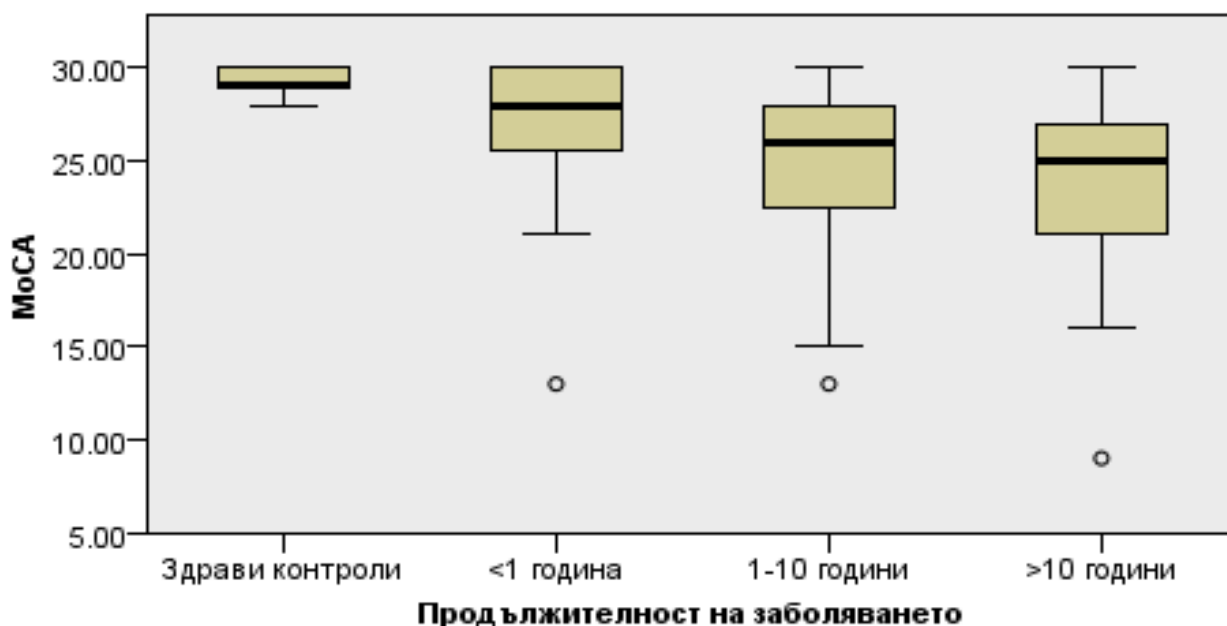
За да се уточни има ли разлика между резултатите от субтеста за внимание от скалата MMSE между трите групи пациенти с множествена склероза с различна продължителност на заболяването (<1 година (n = 20), между 1 и 10 години (n = 43) и >10 години (n = 37)) се използва тестът на Кръскал-Уолис. Стойностите са средни рангове, освен ако не е посочено друго. Разпределенията на резултатите от субтеста за внимание на скалата MMSE не са сходни за всички групи, оценени чрез визуална проверка на кватилна диаграма. Средните рангове от субтеста за внимание на скалата MMSE намаляват от групата с продължителност на заболяването <1 година (60.95) през групата с продължителност на заболяването 1-10 години (49.59) до групата с продължителност на заболяването >10 години (45.91), но разликите не са статистически значими, $\chi^2(2) = 4.305$, $p = 0.116$ (Фигура 7).

Фигура 7. Динамика в резултатите от субскалата за внимание в MMSE в зависимост от продължителността на заболяването



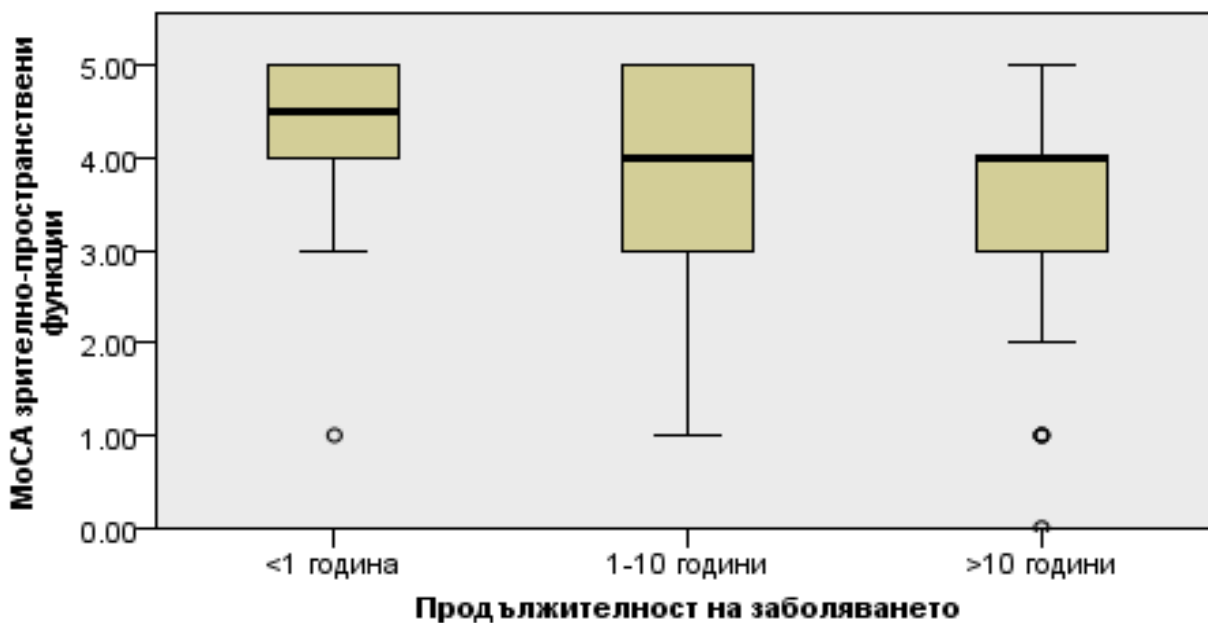
За да се уточни има ли разлика между резултатите от скалата МоСА между четирите групи (здравите контроли ($n = 25$) и пациенти с множествена склероза с различна продължителност на заболяването - <1 година ($n = 20$), между 1 и 10 години ($n = 43$) и >10 години ($n = 37$)) се използва тестът на Кръскал-Уолис. Разпределенията на резултатите от скалата МоСА не са сходни за всички групи, оценени чрез визуална проверка на кватилна диаграма. Разпределенията на резултатите от скалата МоСА са статистически значимо различни между групите, $\chi^2(3) = 43.492$, $p < 0.001$. Впоследствие бяха проведени сравнения по двойки групи с процедурата на Dunn (1964) с корекция на Бонферони за множество сравнения. Представени са коригирани p -стойности. Стойностите са средни рангове, освен ако не е посочено друго. Този *post hoc* анализ разкрива статистически значими разлики в резултатите от скалата МоСА между здравите контроли (100.12) и пациентите с продължителност на заболяването от 1 до 10 години (43.82) ($p < 0.001$), между здравите контроли и пациентите с продължителност на заболяването >10 години (48.46) ($p < 0.001$), както и между пациентите с продължителност на заболяването <1 година (75.48) и тези с продължителност на заболяването >10 години ($p = 0.009$), но не и между други комбинации от групи (Фигура 8).

Фигура 8. Динамика в резултатите от МоСА в зависимост от продължителността на заболяването



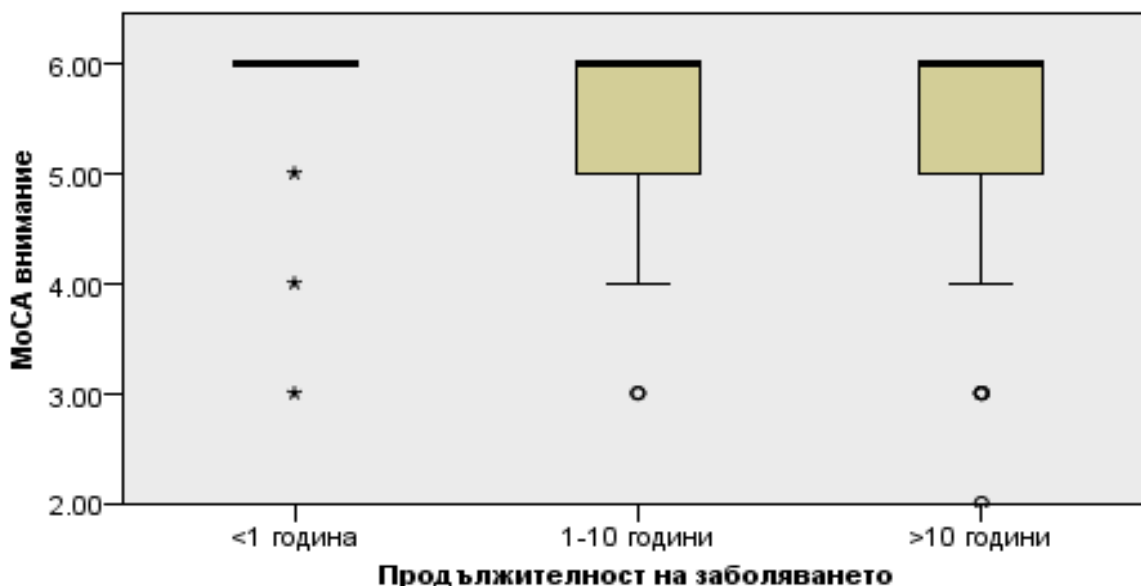
За да се уточни има ли разлика между резултатите от субтеста за зрительно-пространствени функции от скалата МоСА между групите пациенти с множествена склероза с различна продължителност на заболяването - <1 година ($n = 20$), между 1 и 10 години ($n = 43$) и >10 години ($n = 37$)) се използва тестът на Кръскал-Уолис. Разпределенията на резултатите от субтеста за зрительно-пространствени функции от скалата МоСА не са сходни за всички групи, оценени чрез визуална проверка на кватилна диаграма. Разпределенията на резултатите от скалата МоСА са статистически значимо различни между групите, $\chi^2(2) = 7.611$, $p = 0.022$ Впоследствие бяха проведени сравнения по двойки групи с процедурата на Dunn (1964) с корекция на Бонферони за множество сравнения. Представени са коригирани p -стойности. Стойностите са средни рангове, освен ако не е посочено друго. Този post hoc анализ разкрива статистически значими разлики в резултатите от субтеста за зрительно-пространствени функции от скалата МоСА между пациентите с продължителност на заболяването <1 година (63) и тези с продължителност на заболяването >10 години (41.91) ($p = 0.04$), но не и между другите две комбинации от групи (Фигура 9).

Фигура 9. Динамика в резултатите от субскалата за зрително-пространствени функции в МоСА в зависимост от продължителността на заболяването



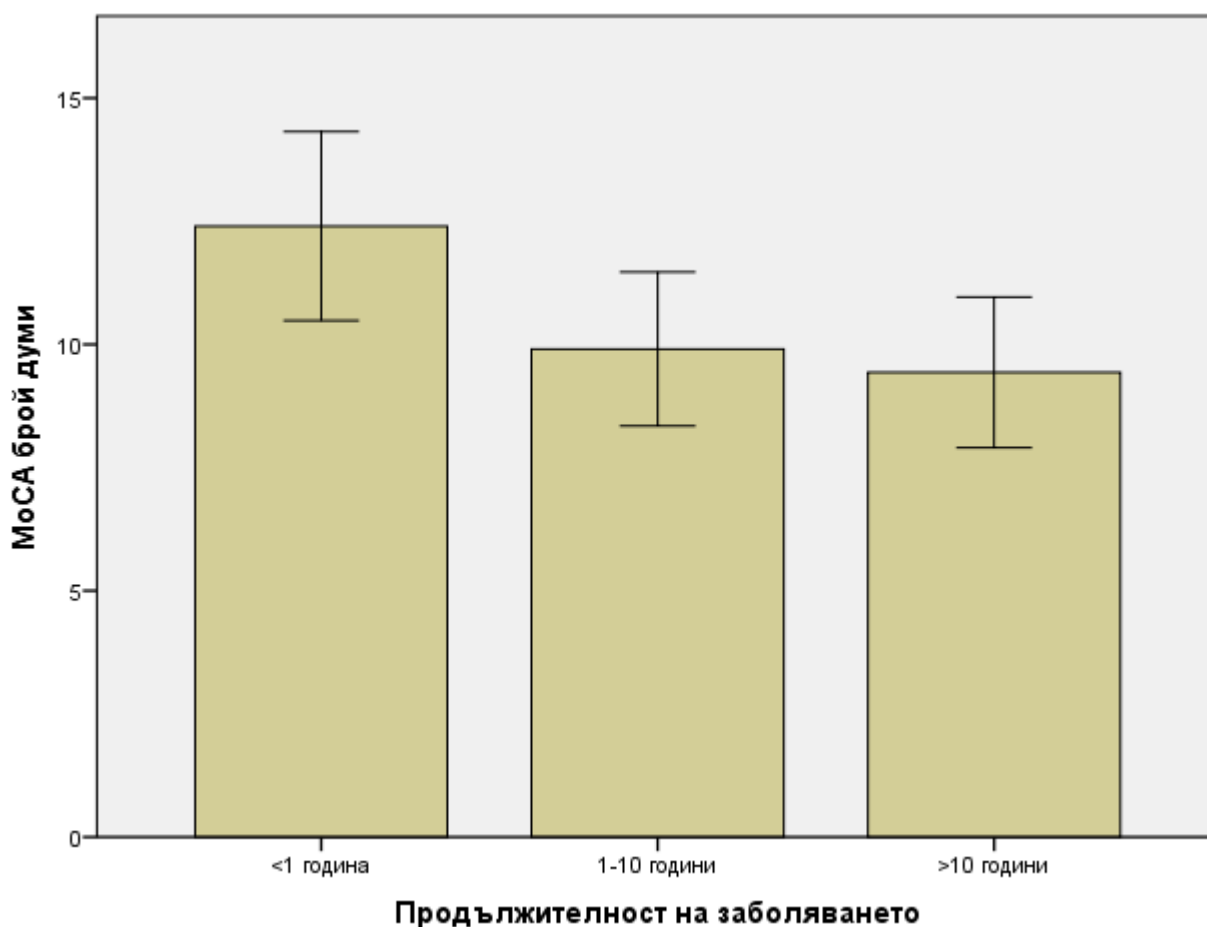
За да се уточни има ли разлика между резултатите от субтеста за внимание от скалата МоСА между трите групи пациенти с множествена склероза с различна продължителност на заболяването (<1 година (n = 20), между 1 и 10 години (n = 43) и >10 години (n = 37)) се използва тестът на Кръскал-Уолис. Разпределенията на резултатите от субтеста за внимание на скалата МоСА не са сходни за всички групи, оценени чрез визуална проверка на квартилна диаграма. Средните рангове от субтеста за внимание на скалата МоСА намаляват от групата с продължителност на заболяването <1 година (61.83) през групата с продължителност на заболяването 1-10 години (48.16) до групата с продължителност на заболяването >10 години (47.09), но разликите не са статистически значими, $\chi^2(2) = 5.039$, $p = 0.081$ (Фигура 10).

Фигура 10. Динамика в резултатите от субскалата за внимание в МоСА в зависимост от продължителността на заболяването



За да се уточни има ли разлика между резултатите от субтеста за вербална флуентност от скалата МоСА между трите групи пациенти с множествена склероза с различна продължителност на заболяването (<1 година (n = 20), между 1 и 10 години (n = 43) и >10 години (n = 37)) се проведе еднофакторен дисперсионен анализ (one-way ANOVA). Няма отдалечаващи се стойности след оценка на кватилна диаграма; стойностите са нормално разпределени за всяка група след теста на Шапиро-Уилк ($p > 0.05$), има равенство на дисперсиите след оценка чрез теста на Левин ($p = 0.443$). Данните са представени като средни стойности \pm стандартни отклонения. Броят генерирани думи намалява от групата с продължителност на заболяването <1 година (12.4 ± 4.1) през групата с продължителност на заболяването от 1 до 10 години (9.91 ± 5.08) до групата с продължителност на заболяването >10 години (9.43 ± 4.59), но разликите не са статистически значими, $F(2, 97) = 2.742$, $p = 0.069$, $\eta^2 = 0.054$ (Фигура 11).

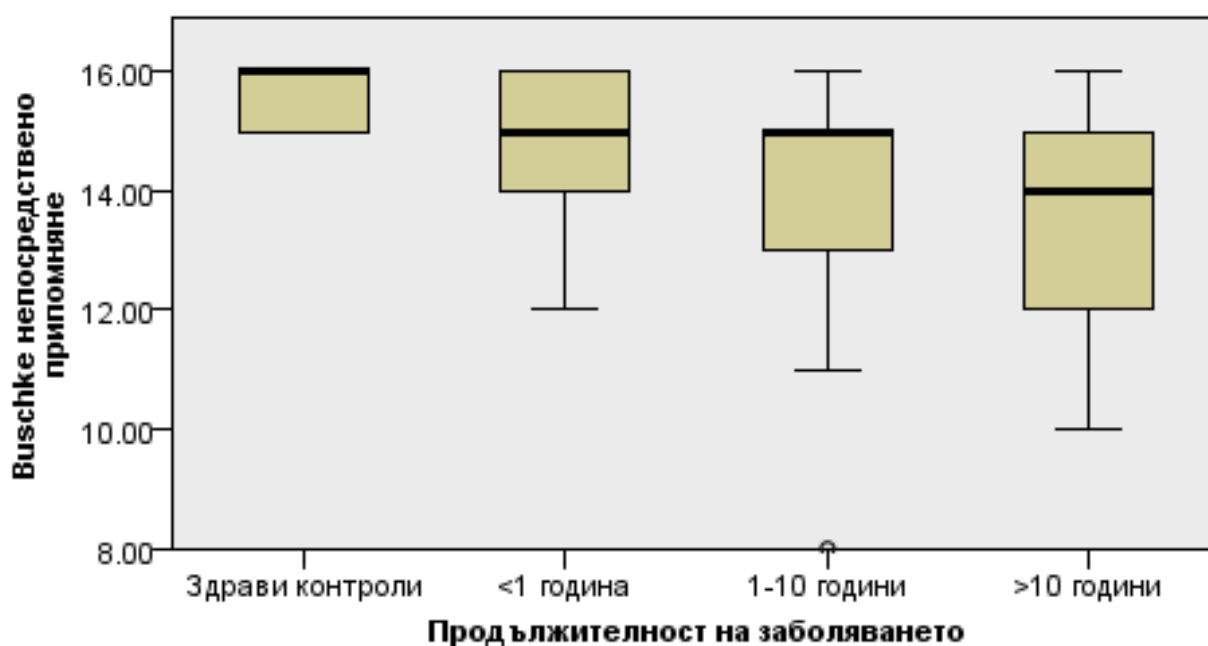
Фигура 11. Динамика в резултатите от субтеста за вербална флуентност в МоСА в зависимост от продължителността на заболяването



4.1.3 Динамика на резултатите за вербална епизодична памет (FCSRT – тест на Buschke) в зависимост от продължителността на заболяването

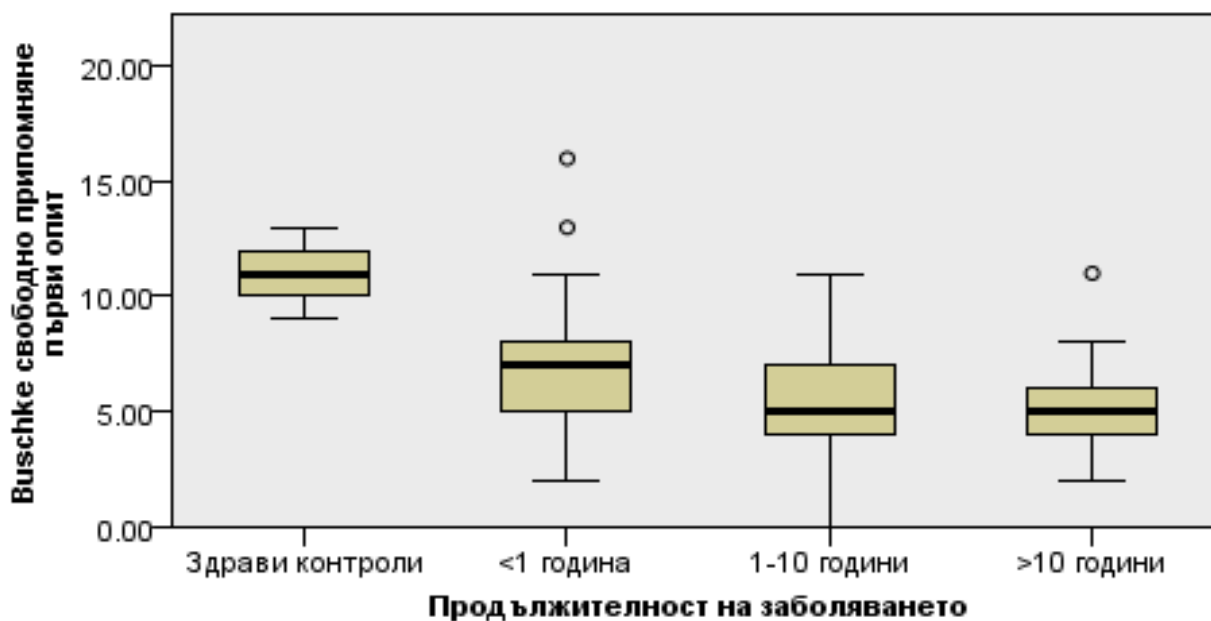
За да се уточни има ли разлика между резултатите за непосредствено припомняне от FCSRT (тест на Buschke) между четирите групи (здравни контроли (n = 32) и пациенти с множествена склероза с различна продължителност на заболяването - <1 година (n = 20), между 1 и 10 години (n = 43) и >10 години (n = 37)) се използва тестът на Кръскал-Уолис. Разпределенията на резултатите за непосредствено припомняне не са сходни за всички групи, оценени чрез визуална проверка на кватилна диаграма. Разпределенията на резултатите за непосредствено припомняне са статистически значимо различни между групите, $\chi^2(3) = 35.298$, $p < 0.001$. Впоследствие бяха проведени сравнения по двойки групи с процедурата на Dunn (1964) с корекция на Бонферони за множество сравнения. Представени са коригирани p-стойности. Стойностите са средни рангове, освен ако не е посочено друго. Този post hoc анализ разкрива статистически значими разлики в резултатите за непосредствено припомняне между здравите контроли (97.89) и пациентите с продължителност на заболяването от 1 до 10 години (54.45) ($p < 0.001$) и между здравите контроли и пациентите с продължителност на заболяването >10 години (50.39) ($p < 0.001$), но не и между други комбинации от групи (Фигура 12).

Фигура 12. Динамика в резултатите за непосредствено припомняне в зависимост от продължителността на заболяването (брой думи)



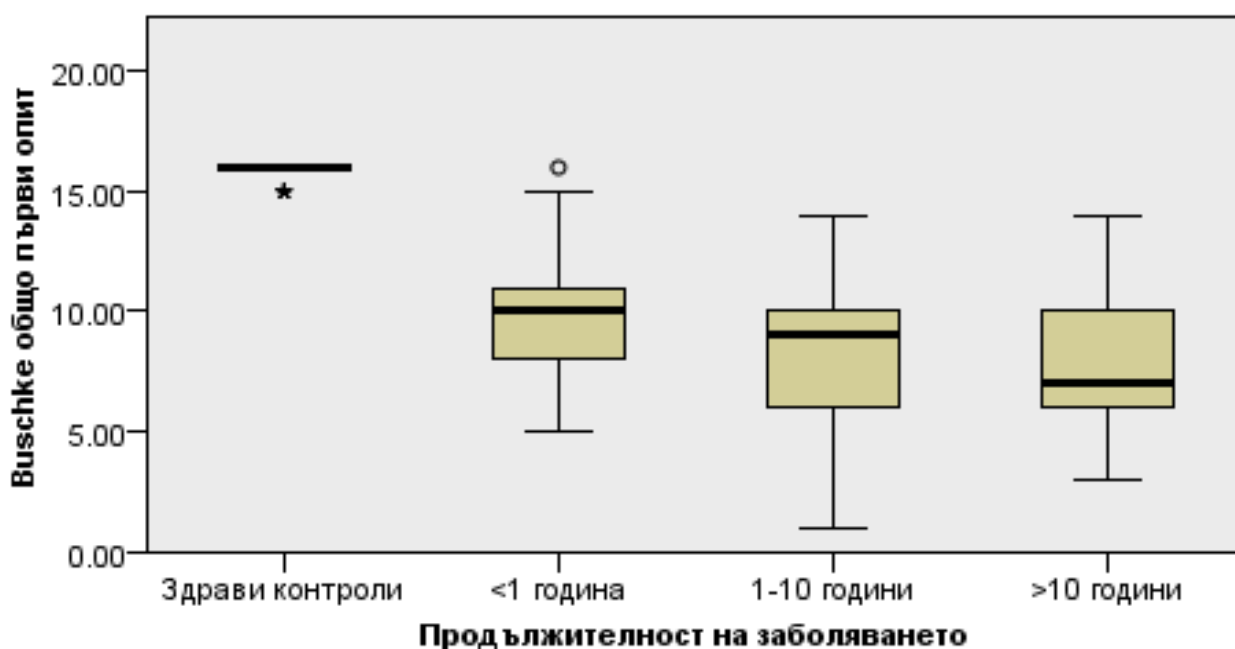
За да се уточни има ли разлика между резултатите за свободно припомняне при първи опит от FCSRT (тест на Buschke) между четирите групи (здравни контроли (n = 32) и пациенти с множествена склероза с различна продължителност на заболяването - <1 година (n = 20), между 1 и 10 години (n = 43) и >10 години (n = 37)) се използва тестът на Кръскал-Уолис. Разпределенията на резултатите за свободно припомняне при първи опит са сходни за всички групи, оценени чрез визуална проверка на кватилна диаграма. Медианните стойности за свободно припомняне при първи опит са статистически значимо различни между групите, $\chi^2(3) = 68.425$, $p < 0.001$. Впоследствие бяха проведени сравнения по двойки групи с процедурата на Dunn (1964) с корекция на Бонферони за множество сравнения. Представени са коригирани p-стойности. Стойностите са медианни, освен ако не е посочено друго. Този post hoc анализ разкрива статистически значими разлики в резултатите за свободно припомняне от първи опит между здравите контроли (11.00) и пациентите с продължителност на заболяването <1 година (7.00) ($p < 0.001$), между здравите контроли и пациентите с продължителност на заболяването от 1 до 10 години (5.00) ($p < 0.001$) и между здравите контроли и пациентите с продължителност на заболяването >10 години (5.00) ($p < 0.001$), но не и между други комбинации от групи (Фигура 13).

Фигура 13. Динамика в резултатите за свободно припомняне от първи опит в зависимост от продължителността на заболяването (брой думи)



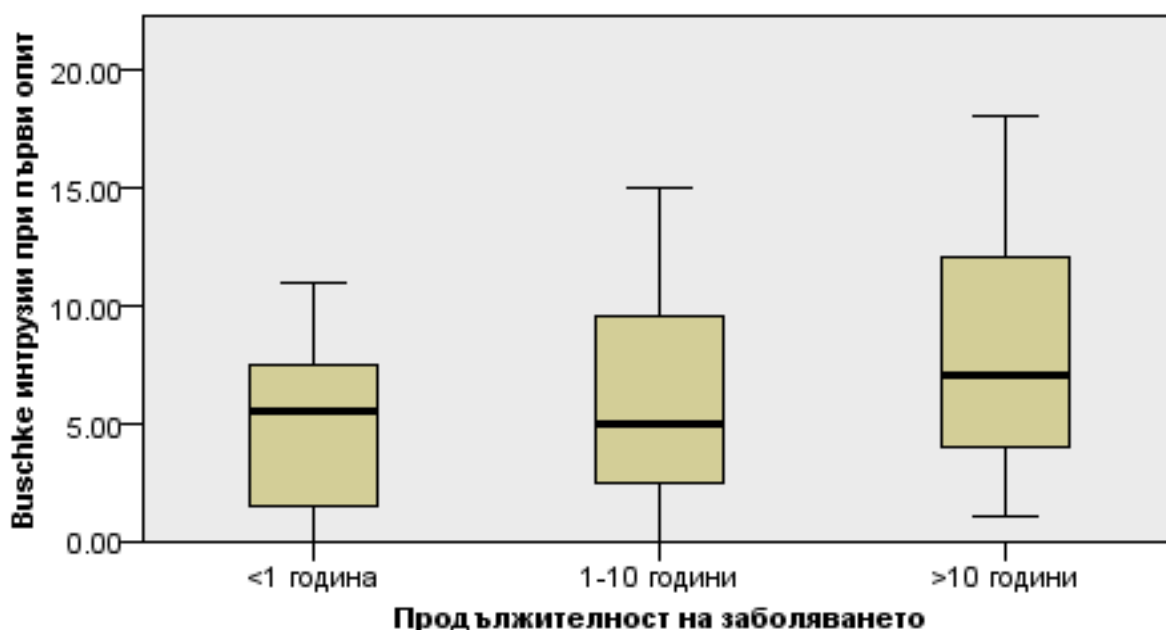
За да се уточни има ли разлика между резултатите за общо припомняне при първи опит от FCSRT (тест на Buschke) между четирите групи (здравите контроли (n = 32) и пациенти с множествена склероза с различна продължителност на заболяването - <1 година (n = 20), между 1 и 10 години (n = 43) и >10 години (n = 37)) се използва тестът на Кръскал-Уолис. Разпределенията на резултатите за общо припомняне при първи опит не са сходни за всички групи, оценени чрез визуална проверка на кватилна диаграма. Разпределенията на резултатите за общо припомняне при първи опит са статистически значимо различни между групите, $\chi^2(3) = 74.597$, $p < 0.001$. Впоследствие бяха проведени сравнения по двойки групи с процедурата на Dunn (1964) с корекция на Бонферони за множество сравнения. Представени са коригирани p-стойности. Стойностите са средни рангове, освен ако не е посочено друго. Този post hoc анализ разкрива статистически значими разлики в резултатите за общо припомняне при първи опит между здравите контроли (115.84) и пациентите с продължителност на заболяването <1 година (63.98) ($p < 0.001$), между здравите контроли и пациентите с продължителност на заболяването от 1 до 10 години (49.28) ($p < 0.001$) и между здравите контроли и пациентите с продължителност на заболяването >10 години (45.20) ($p < 0.001$), но не и между други комбинации от групи (Фигура 14).

Фигура 14. Динамика в резултатите за общо припомняне от първи опит в зависимост от продължителността на заболяването (брой думи)



За да се уточни има ли разлика между резултатите за броя интрузии при първи опит от FCSRT (тест на Buschke) между трите групи пациенти с множествена склероза с различна продължителност на заболяването (<1 година (n = 20), между 1 и 10 години (n = 43) и >10 години (n = 37)) се използва тестът на Кръскал-Уолис. Разпределенията на резултатите за броя интрузии са сходни за всички групи, оценени чрез визуална проверка на кватилна диаграма. Медианните стойности за броя интрузии при първи опит не са статистически значимо различни между групите, $\chi^2(2) = 5.553$, $p = 0.062$ (Фигура 15).

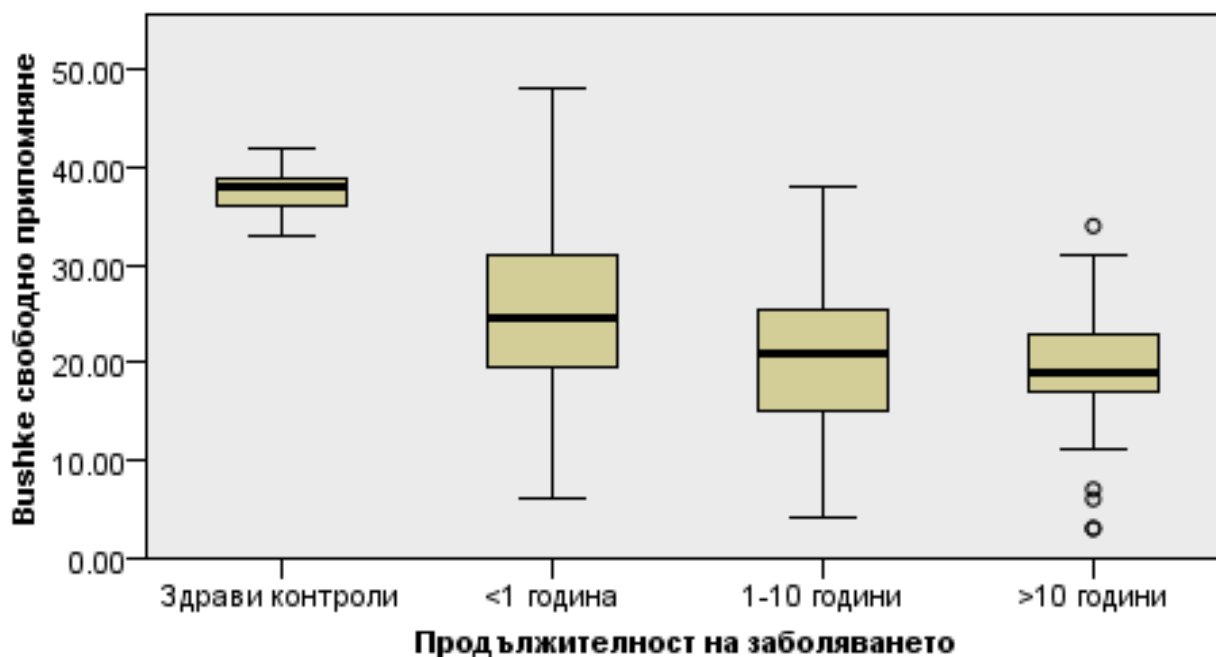
Фигура 15. Динамика в броя интрузии при първи опит в зависимост от продължителността на заболяването



За да се уточни има ли разлика между резултатите за свободно припомняне от FCSRT (тест на Buschke) между четирите групи (здравите контроли (n = 32) и пациенти с множествена склероза с различна продължителност на заболяването - <1 година (n = 20), между 1 и 10 години (n = 43) и >10 години (n = 37)) се използва тестът на Кръскал-Уолис. Разпределенията на резултатите за свободно припомняне са сходни за всички групи, оценени чрез визуална проверка на кватилна диаграма. Медианните стойности за свободно припомняне са статистически значимо различни между групите, $\chi^2(3) = 65.164$, $p < 0.001$. Впоследствие бяха проведени сравнения по двойки групи с процедурата на Dunn (1964) с корекция на Бонферони за множество сравнения. Представени са коригирани p-стойности. Стойностите са медианни, освен ако не е посочено друго. Този post hoc анализ разкрива статистически значими разлики в резултатите за свободно припомняне между здравите контроли (38.00) и

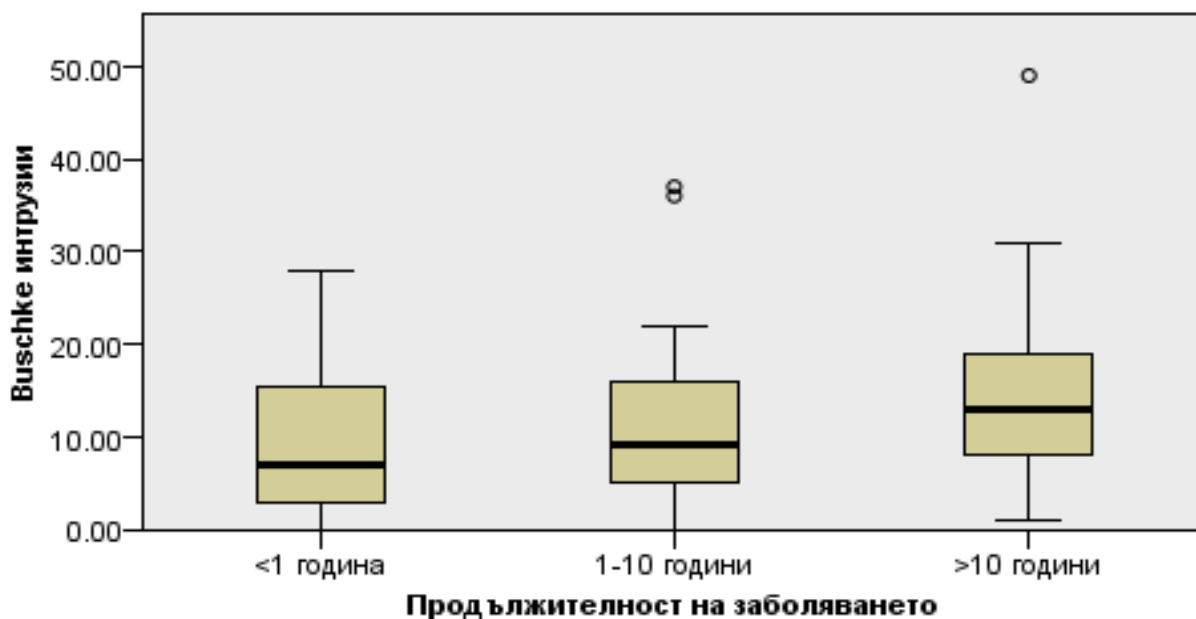
пациентите с продължителност на заболяването <1 година (24.50) ($p < 0.001$), между здравите контроли и пациентите с продължителност на заболяването от 1 до 10 години (21.00) ($p < 0.001$) и между здравите контроли и пациентите с продължителност на заболяването >10 години (19.00) ($p < 0.001$), но не и между други комбинации от групи (Фигура 16).

Фигура 16. Динамика в резултатите за свободно припомняне в зависимост от продължителността на заболяването (брой думи)



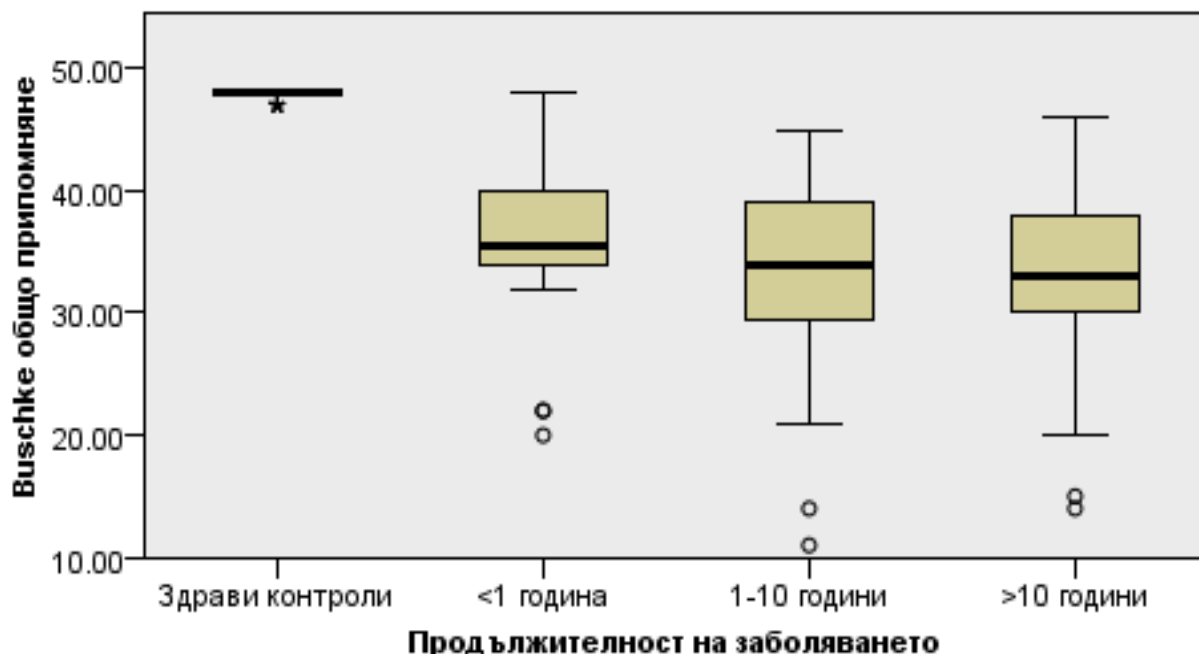
За да се уточни има ли разлика между резултатите за общо припомняне от FCSRT (тест на Buschke) между четирите групи (здрави контроли ($n = 32$) и пациенти с множествена склероза с различна продължителност на заболяването - <1 година ($n = 20$), между 1 и 10 години ($n = 43$) и >10 години ($n = 37$)) се използва тестът на Кръскал-Уолис. Разпределенията на резултатите за общо припомняне не са сходни за всички групи, оценени чрез визуална проверка на кватилна диаграма. Разпределенията на резултатите за общо припомняне са статистически значимо различни между групите, $\chi^2(3) = 72.556$, $p < 0.001$. Впоследствие бяха проведени сравнения по двойки групи с процедурата на Dunn (1964) с корекция на Бонферони за множество сравнения. Представени са коригирани p -стойности. Стойностите са средни рангове, освен ако не е посочено друго. Този *post hoc* анализ разкрива статистически значими разлики в резултатите за общо припомняне между здравите контроли (115.84) и пациентите с продължителност на заболяването <1 година (59.58) ($p < 0.001$), между здравите контроли и пациентите с продължителност на заболяването от 1 до 10 години (49.88) ($p < 0.001$) и между здравите контроли и пациентите с продължителност на заболяването >10 години (46.88) ($p < 0.001$), но не и между други комбинации от групи (Фигура 17).

Фигура 17. Динамика в резултатите за общо припомняне в зависимост от продължителността на заболяването (брой думи)



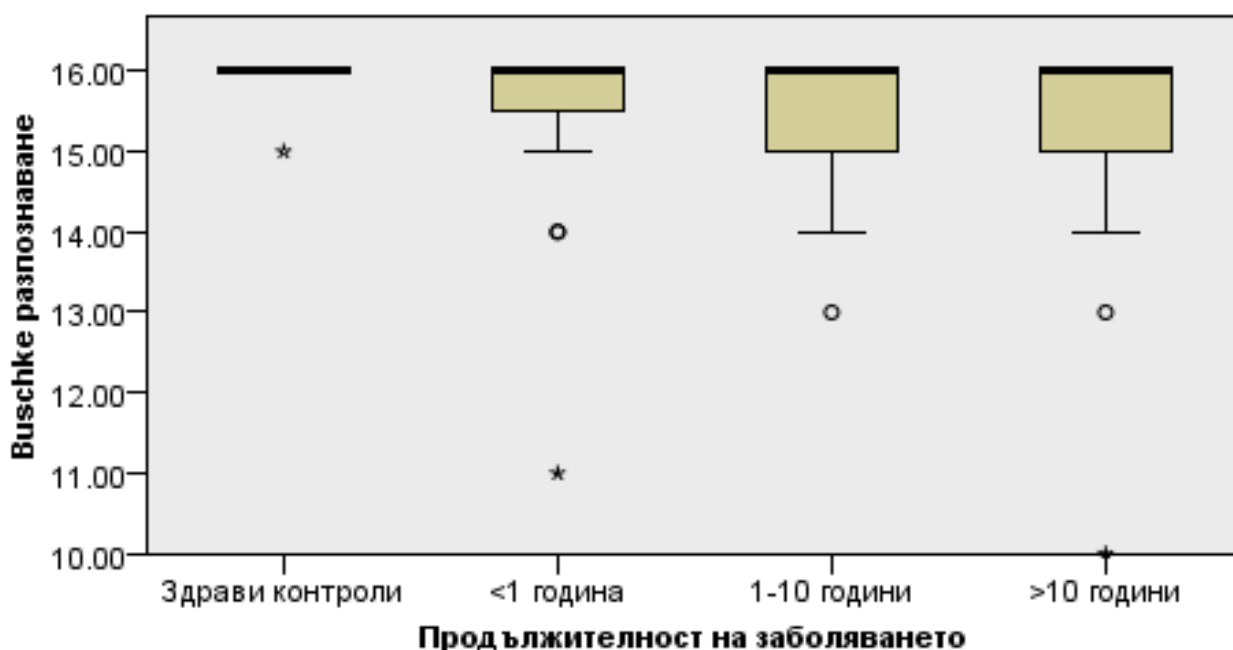
За да се уточни има ли разлика между резултатите за броя интрузии от FCSRT (тест на Buschke) между трите групи пациенти с множествена склероза с различна продължителност на заболяването (<1 година (n = 20), между 1 и 10 години (n = 43) и >10 години (n = 37)) се използва тестът на Кръскал-Уолис. Разпределенията на резултатите за броя интрузии са сходни за всички групи, оценени чрез визуална проверка на кватилна диаграма. Медианните стойности за броя интрузии не са статистически значимо различни между групите, $\chi^2(2) = 4.365$, $p = 0.113$ (Фигура 18).

Фигура 18. Динамика в броя интрузии в зависимост от продължителността на заболяването



За да се уточни има ли разлика между резултатите за разпознаване от FCSRT (тест на Buschke) между четирите групи (зdravi контроли (n = 32) и пациенти с множествена склероза с различна продължителност на заболяването - <1 година (n = 20), между 1 и 10 години (n = 43) и >10 години (n = 37)) се използва тестът на Кръскал-Уолис. Разпределенията на резултатите за разпознаване не са сходни за всички групи, оценени чрез визуална проверка на кватилна диаграма. Разпределенията на резултатите за разпознаване са статистически значимо различни между групите, $\chi^2(3) = 16.258$, $p = 0.001$. Впоследствие бяха проведени сравнения по двойки групи с процедурата на Dunn (1964) с корекция на Бонферони за множество сравнения. Представени са коригирани p-стойности. Стойностите са средни рангове, освен ако не е посочено друго. Този post hoc анализ разкрива статистически значими разлики в резултатите за разпознаване между здравите контроли (84.66) и пациентите с продължителност на заболяването от 1 до 10 години (58.20) ($p = 0.001$) и между здравите контроли и пациентите с продължителност на заболяването >10 години (59.27) ($p = 0.004$), но не и между други комбинации от групи (Фигура 19).

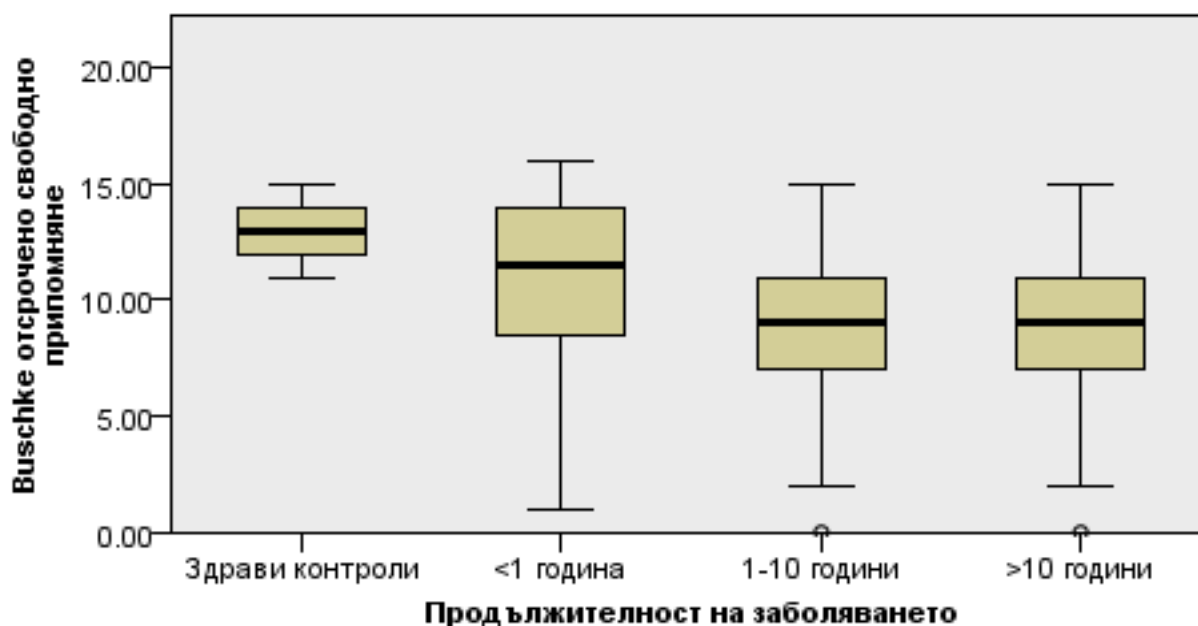
Фигура 19. Динамика в резултатите за разпознаване в зависимост от продължителността на заболяването (брой думи)



За да се уточни има ли разлика между резултатите за отсрочено свободно припомняне от FCSRT (тест на Buschke) между четирите групи (зdravi контроли (n = 32) и пациенти с множествена склероза с различна продължителност на заболяването - <1 година (n = 20), между 1 и 10 години (n = 43) и >10 години (n = 37)) се използва тестът на Кръскал-Уолис. Разпределенията на резултатите за отсрочено свободно припомняне са сходни за всички

групи, оценени чрез визуална проверка на кватилна диаграма. Медианните стойности за отсрочено свободно припомняне са статистически значимо различни между групите, $\chi^2(3) = 39.858$, $p < 0.001$ Впоследствие бяха проведени сравнения по двойки групи с процедурата на Dunn (1964) с корекция на Бонферони за множество сравнения. Представени са коригирани p -стойности. Стойностите са медианни, освен ако не е посочено друго. Този *post hoc* анализ разкрива статистически значими разлики в резултатите за отсрочено свободно припомняне между здравите контроли (13.00) и пациентите с продължителност на заболяването от 1 до 10 години (9.00) ($p < 0.001$) и между здравите контроли и пациентите с продължителност на заболяването >10 години (9.00) ($p < 0.001$), но не и между други комбинации от групи (Фигура 20).

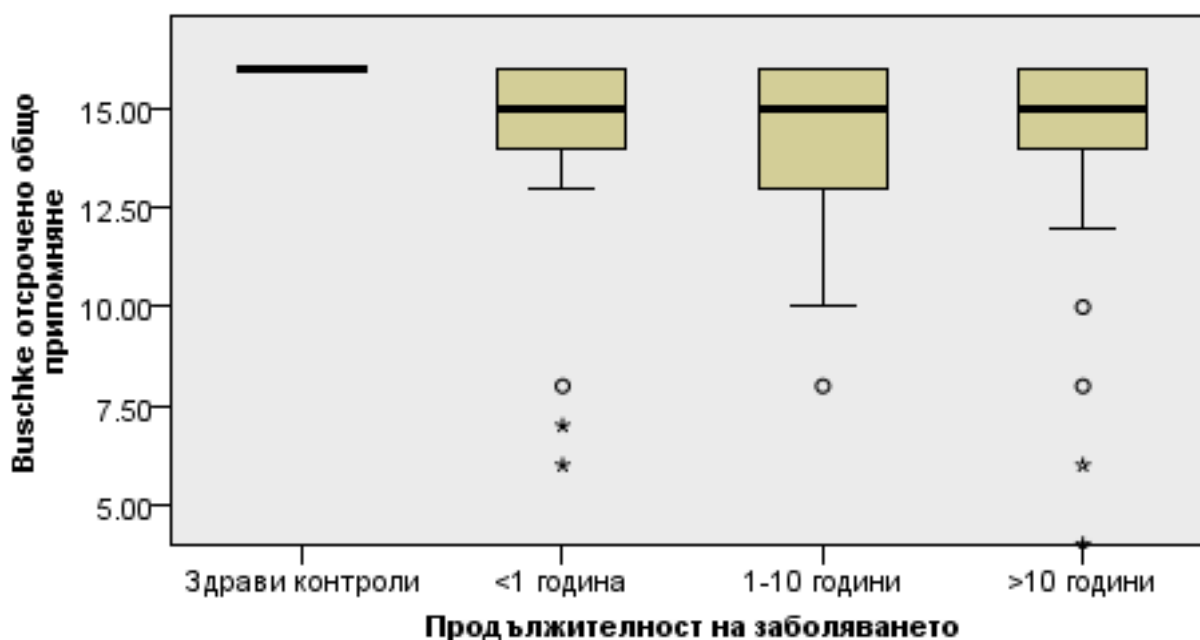
Фигура 20. Динамика в резултатите за отсрочено свободно припомняне в зависимост от продължителността на заболяването (брой думи)



За да се уточни има ли разлика между резултатите за отсрочено общо припомняне от FCSRT (тест на Buschke) между четирите групи (здрави контроли ($n = 32$) и пациенти с множествена склероза с различна продължителност на заболяването - <1 година ($n = 20$), между 1 и 10 години ($n = 43$) и >10 години ($n = 37$)) се използва тестът на Кръскал-Уолис. Разпределенията на резултатите за отсрочено общо припомняне не са сходни за всички групи, оценени чрез визуална проверка на кватилна диаграма. Разпределенията на резултатите за отсрочено общо припомняне са статистически значимо различни между групите, $\chi^2(3) = 36.927$, $p < 0.001$ Впоследствие бяха проведени сравнения по двойки групи с процедурата на

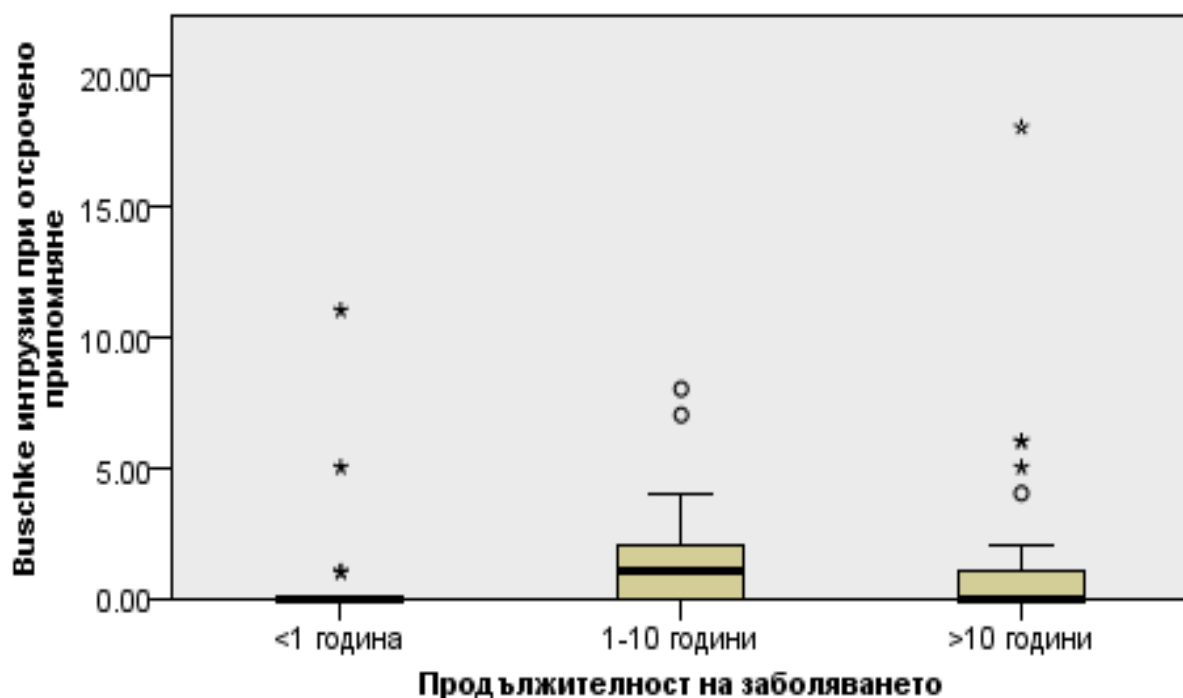
Dunn (1964) с корекция на Бонферони за множество сравнения. Представени са коригирани p-стойности. Стойностите са средни рангове, освен ако не е посочено друго. Този post hoc анализ разкрива статистически значими разлики в резултатите за отсрочено общо припомняне между здравите контроли (99.50) и пациентите с продължителност на заболяването <1 година (60.92) ($p = 0.001$), между здравите контроли и пациентите с продължителност на заболяването от 1 до 10 години (53.42) ($p < 0.001$) и между здравите контроли и пациентите с продължителност на заболяването >10 години (56.18) ($p < 0.001$), но не и между други комбинации от групи (Фигура 21).

Фигура 21. Динамика в резултатите за отсрочено общо припомняне в зависимост от продължителността на заболяването (брой думи)



За да се уточни има ли разлика между резултатите за броя интрузии при отсрочено припомняне от FCSRT (тест на Buschke) между трите групи пациенти с множествена склероза с различна продължителност на заболяването (<1 година ($n = 20$), между 1 и 10 години ($n = 43$) и >10 години ($n = 37$)) се използва тестът на Кръскал-Уолис. Разпределенията на резултатите за броя интрузии не са сходни за всички групи, оценени чрез визуална проверка на квартална диаграма. Средните рангове за броя интрузии не са статистически значимо различни между групите, $\chi^2(2) = 4.563$, $p = 0.102$ (Фигура 22).

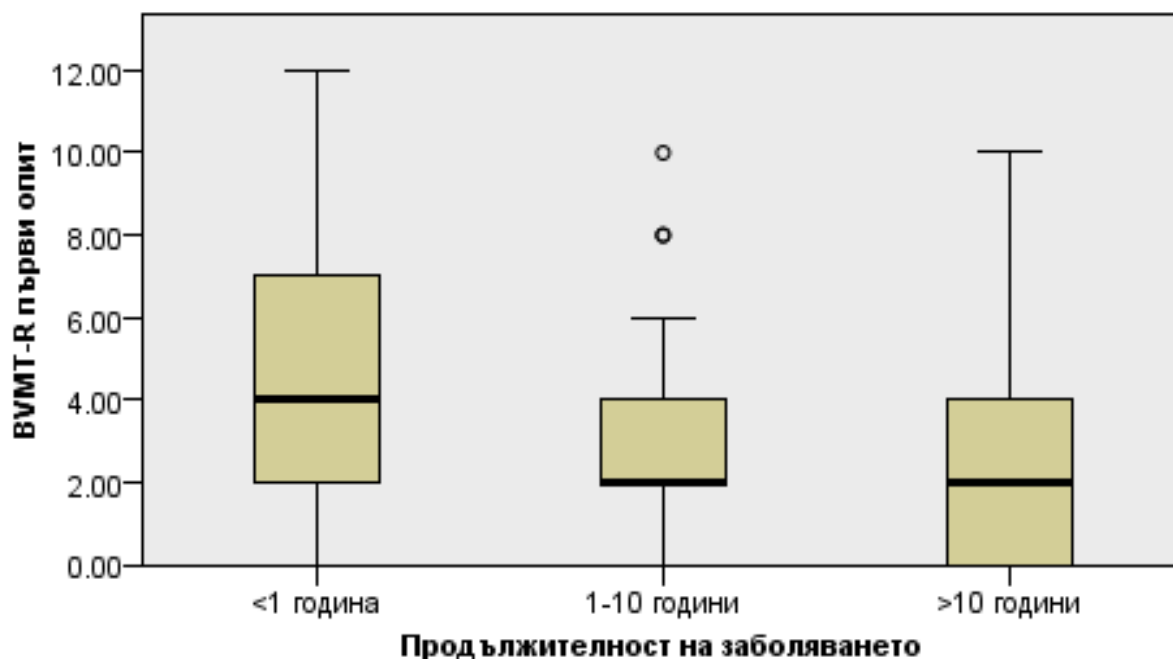
Фигура 22. Динамика в броя интрузии при отсрочено припомняне в зависимост от продължителността на заболяването



4.1.4 Динамика на резултатите за зрително-пространствена памет (BVMT-R) в зависимост от продължителността на заболяването

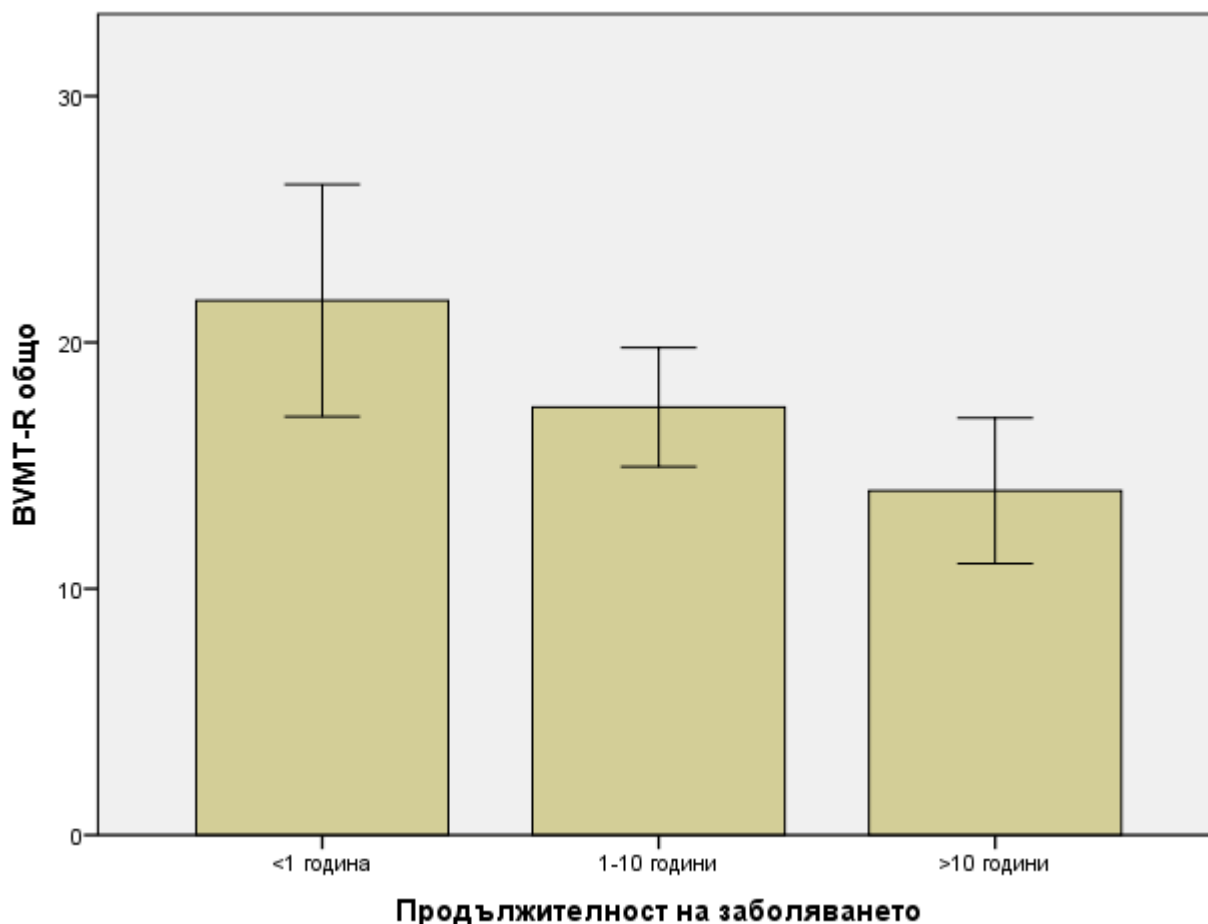
За да се уточни има ли разлика между резултатите при първи опит за теста BVMT-R между трите групи пациенти с множествена склероза с различна продължителност на заболяването (<1 година (n = 20), между 1 и 10 години (n = 43) и >10 години (n = 37)) се използва тестът на Кръскал-Уолис. Разпределенията на резултатите за теста BVMT-R не са сходни за всички групи, оценени чрез визуална проверка на квартилна диаграма. Средните рангове за резултатите при теста BVMT-R не са статистически значимо различни между групите, $\chi^2(2) = 5.109$, $p = 0.078$ (Фигура 23).

Фигура 23. Динамика в резултатите от BVMT-R – първи опит в зависимост от продължителността на заболяването



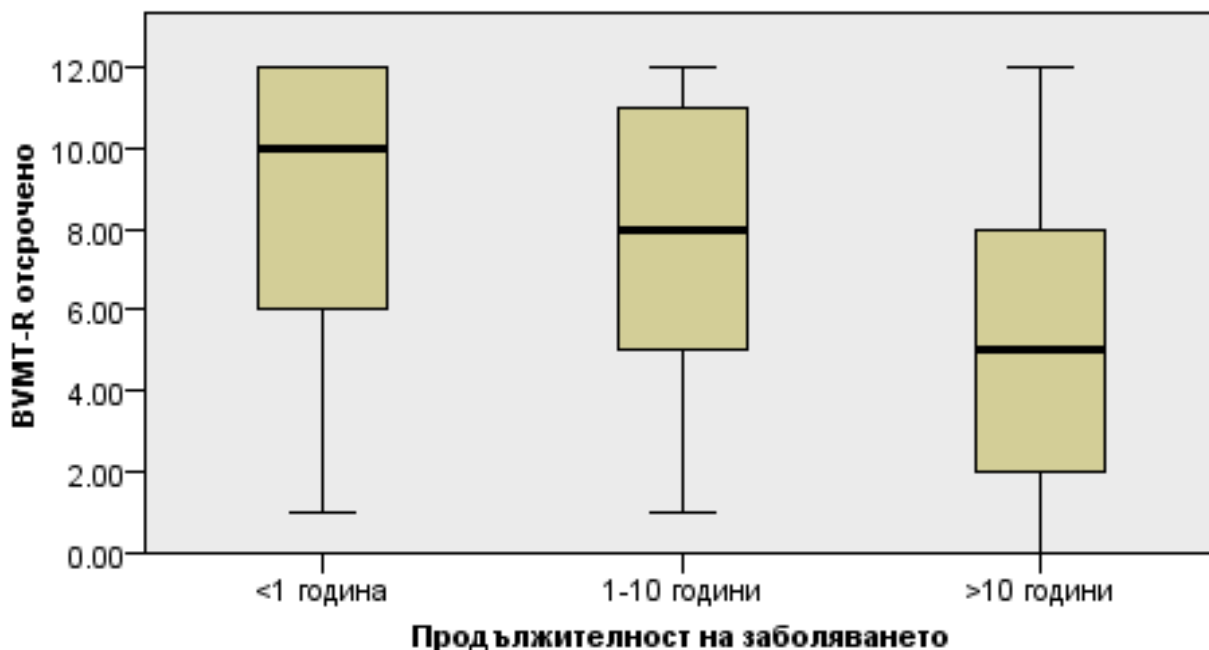
За да се уточни има ли разлика между резултатите от теста BVMT-R между трите групи пациенти с множествена склероза с различна продължителност на заболяването (<1 година ($n = 20$), между 1 и 10 години ($n = 43$) и >10 години ($n = 37$)) се проведе еднофакторен дисперсионен анализ (one-way ANOVA). Няма отдалечаващи се стойности след оценка на кватилна диаграма; стойностите са нормално разпределени за всяка група след теста на Шапиро-Уилк ($p > 0.05$), има равенство на дисперсиите след оценка чрез теста на Ливин ($p = 0.537$). Данните са представени като средни стойности \pm стандартни отклонения. Резултатът намалява от групата с продължителност на заболяването <1 година (21.7 ± 10.07) през групата с продължителност на заболяването от 1 до 10 години (17.37 ± 7.85) до групата с продължителност на заболяването >10 години (13.97 ± 8.87), като разликите са статистически значими, $F(2, 97) = 5.195$, $p = 0.007$, $\eta^2 = 0.097$. Post hoc анализът на Тюки разкрива, че намалението на резултата между групата пациенти с продължителност на заболяването <1 година и тези с продължителност на заболяването >10 години (7.73 , 95% доверителен интервал (1.98 до 13.48)) е статистически значимо ($p = 0.005$), но такава значимост не се наблюдава при останалите комбинации от групи (Фигура 24).

Фигура 24. Динамика в резултатите от BVMT-R в зависимост от продължителността на заболяването



За да се уточни има ли разлика между отсрочените резултати от теста BVMT-R между трите групи пациенти с множествена склероза с различна продължителност на заболяването (<1 година (n = 20), между 1 и 10 години (n = 43) и >10 години (n = 37)) се използва тестът на Кръскал-Уолис. Разпределенията на отсрочените резултати от теста BVMT-R са сходни за всички групи, оценени чрез визуална проверка на квартилна диаграма. Медианните стойности на отсрочените резултати от теста BVMT-R са статистически значимо различни между групите, $\chi^2(2) = 11.238$, $p = 0.004$. Впоследствие бяха проведени сравнения по двойки групи с процедурата на Dunn (1964) с корекция на Бонферони за множество сравнения. Представени са коригирани p-стойности. Стойностите са медианни, освен ако не е посочено друго. Този post hoc анализ разкрива статистически значима разлика в отсрочените резултати от теста BVMT-R между пациентите с продължителност на заболяването <1 година (10.00) и тези с продължителност на заболяването >10 години (5.00) ($p = 0.009$), но не и при останалите комбинации от групи (Фигура 25).

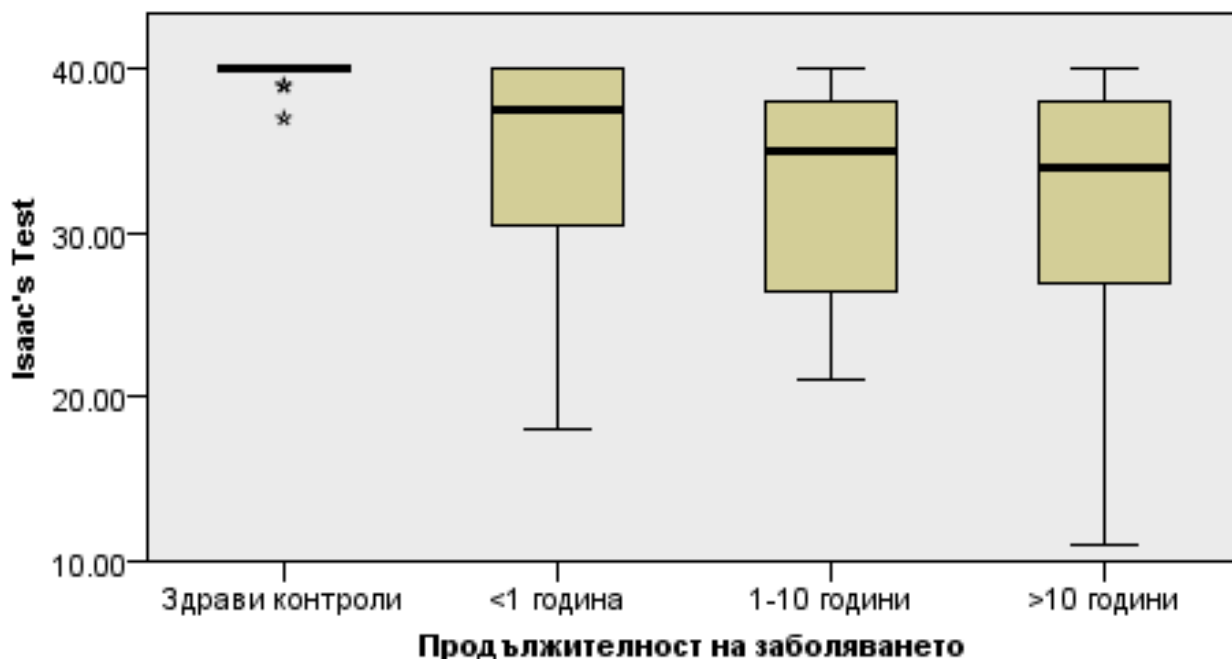
Фигура 25. Динамика в резултатите за отсрочено припомняне в BVMT-R в зависимост от продължителността на заболяването



4.1.5 Динамика на резултатите за вербална флуентност в зависимост от продължителността на заболяването

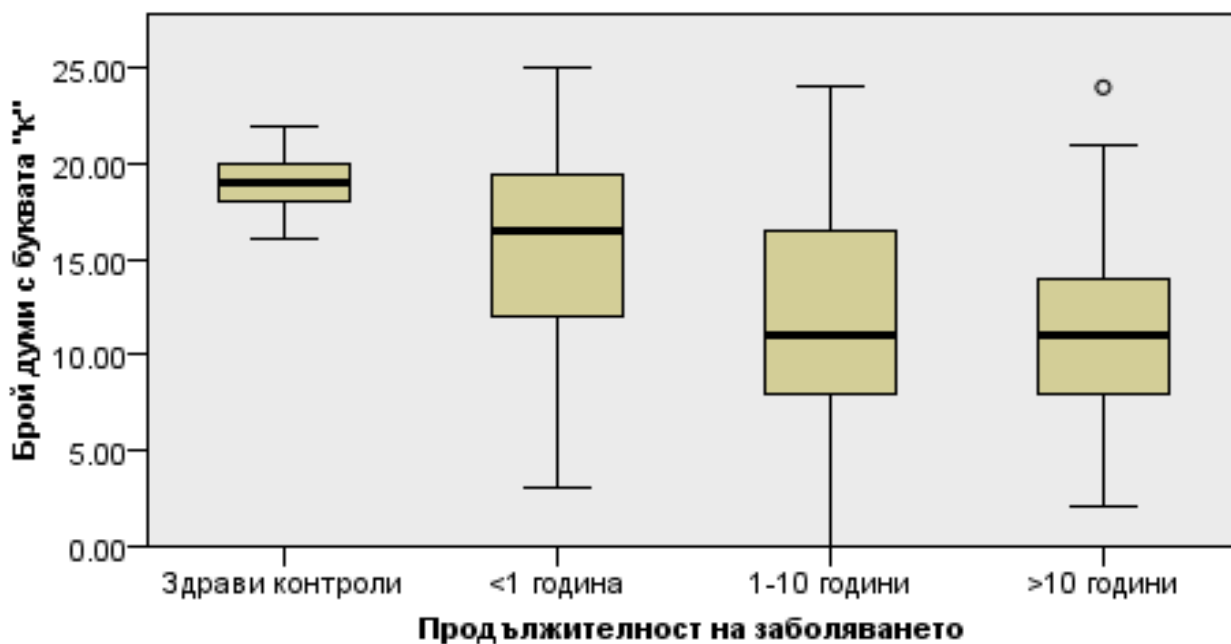
За да се уточни има ли разлика между резултатите от Isaac's Set Test между четирите групи (здравите контроли ($n = 25$) и пациенти с множествена склероза с различна продължителност на заболяването - <1 година ($n = 20$), между 1 и 10 години ($n = 43$) и >10 години ($n = 37$)) се използва тестът на Кръскал-Уолис. Разпределенията на резултатите от Isaac's Set Test не са сходни за всички групи, оценени чрез визуална проверка на квартална диаграма. Разпределенията на резултатите от Isaac's Set Test са статистически значимо различни между групите, $\chi^2(3) = 41.178$, $p < 0.001$. Впоследствие бяха проведени сравнения по двойки групи с процедурата на Dunn (1964) с корекция на Бонферони за множество сравнения. Представени са коригирани p -стойности. Стойностите са средни рангове, освен ако не е посочено друго. Този *post hoc* анализ разкрива статистически значими разлики в резултатите от Isaac's Set Test между здравите контроли (102.78) и пациентите с продължителност на заболяването <1 година (63.92) ($p = 0.002$), между здравите контроли и пациентите с продължителност на заболяването от 1 до 10 години (50.05) ($p < 0.001$) и между здравите контроли и пациентите с продължителност на заболяването >10 години (50.68) ($p < 0.001$), но не и между други комбинации от групи (Фигура 26).

Фигура 26. Динамика в резултатите от Isaac's Test в зависимост от продължителността на заболяването



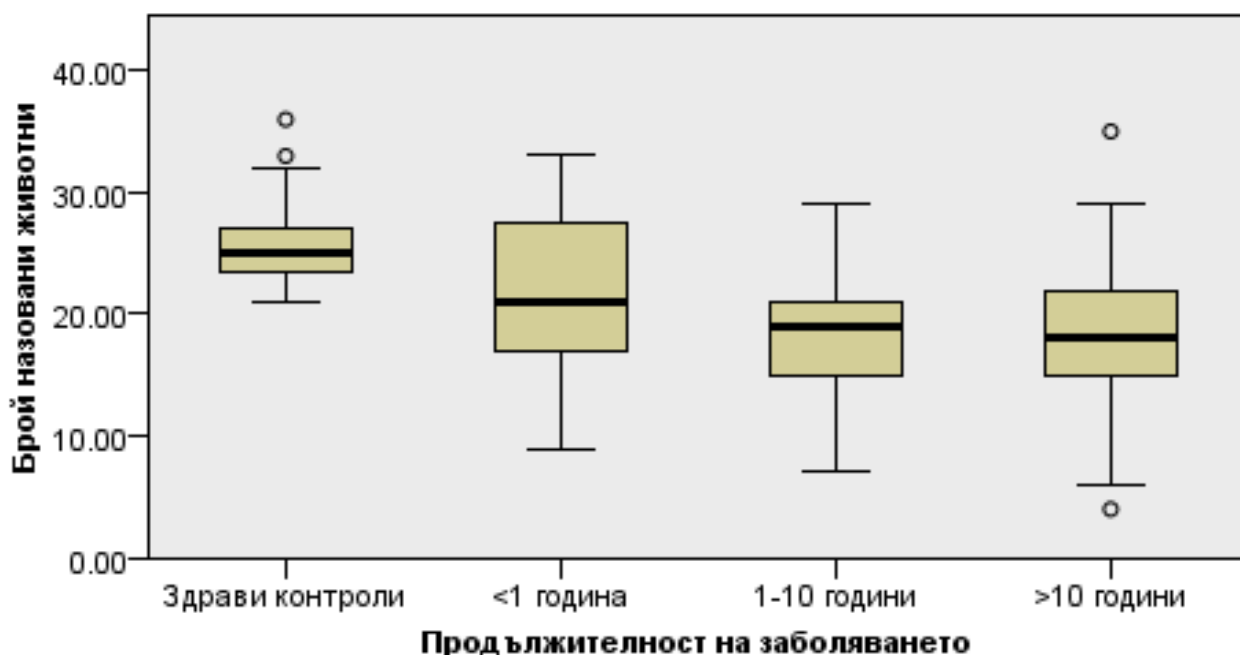
За да се уточни има ли разлика между броя назовани думи с буквата „к“ между четирите групи (здрави контроли ($n = 25$) и пациенти с множествена склероза с различна продължителност на заболяването - <1 година ($n = 20$), между 1 и 10 години ($n = 43$) и >10 години ($n = 37$)) се използва тестът на Кръскал-Уолис. Разпределенията на резултатите за броя думи са сходни за всички групи, оценени чрез визуална проверка на квартална диаграма. Медианните стойности за броя думи са статистически значимо различни между групите, $\chi^2(3) = 45.773$, $p < 0.001$. Впоследствие бяха проведени сравнения по двойки групи с процедурата на Dunn (1964) с корекция на Бонферони за множество сравнения. Представени са коригирани p -стойности. Стойностите са медианни, освен ако не е посочено друго. Този *post hoc* анализ разкрива статистически значими разлики в броя назовани думи с буква „к“ между здравите контроли (19.00) и пациентите с продължителност на заболяването от 1 до 10 години (11.00) ($p < 0.001$) и между здравите контроли и пациентите с продължителност на заболяването >10 години (11.00) ($p < 0.001$), както и между пациентите с продължителност на заболяването <1 година (16.50) и тези с продължителност на заболяването >10 години ($p = 0.04$), но не и между други комбинации от групи (Фигура 27).

Фигура 27. Динамика във фонемната флуентност в зависимост от продължителността на заболяването



За да се уточни има ли разлика между броя назовани животни между четирите групи (здравите контроли ($n = 25$) и пациенти с множествена склероза с различна продължителност на заболяването - <1 година ($n = 20$), между 1 и 10 години ($n = 43$) и >10 години ($n = 37$)) се използва тестът на Кръскал-Уолис. Разпределенията на резултатите за броя назовани животни са сходни за всички групи, оценени чрез визуална проверка на кватилна диаграма. Медианните стойности за броя назовани животни са статистически значимо различни между групите, $\chi^2(3) = 40.452$, $p < 0.001$. Впоследствие бяха проведени сравнения по двойки групи с процедурата на Dunn (1964) с корекция на Бонферони за множество сравнения. Представени са коригирани p -стойности. Стойностите са медианни, освен ако не е посочено друго. Този *post hoc* анализ разкрива статистически значими разлики в броя назовани животни между здравите контроли (25.00) и пациентите с продължителност на заболяването <1 година (21.00) ($p = 0.044$), между здравите контроли и пациентите с продължителност на заболяването от 1 до 10 години (19.00) ($p < 0.001$) и между здравите контроли и пациентите с продължителност на заболяването >10 години (18.00) ($p < 0.001$), но не и между други комбинации от групи (Фигура 28).

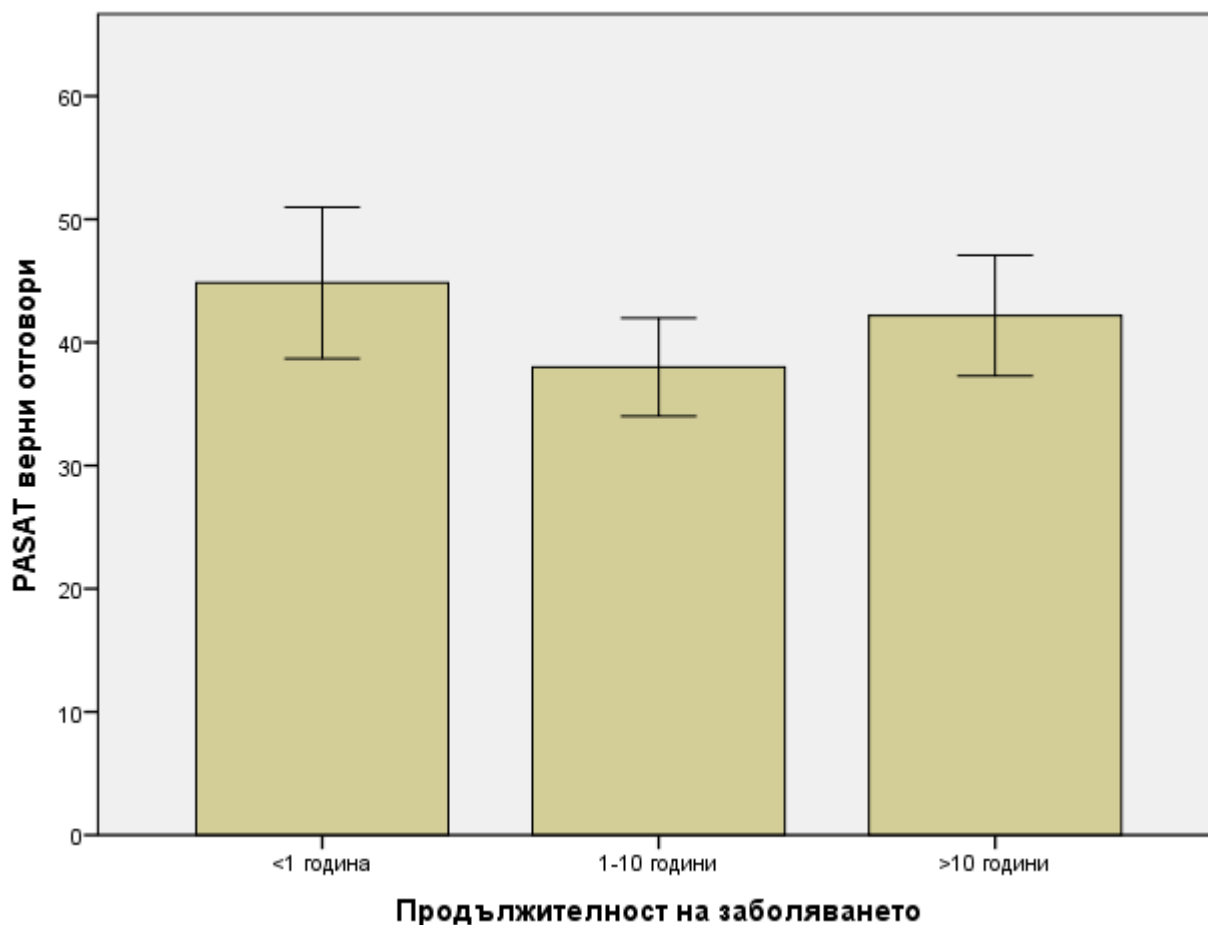
Фигура 28. Динамика в семантичната флуентност в зависимост от продължителността на заболяването



4.1.6 Динамика на резултатите за внимание, скорост на обработка на информацията, екзекутивни функции (PASAT, SDMT, DSMT, TMT, Stroop) в зависимост от продължителността на заболяването

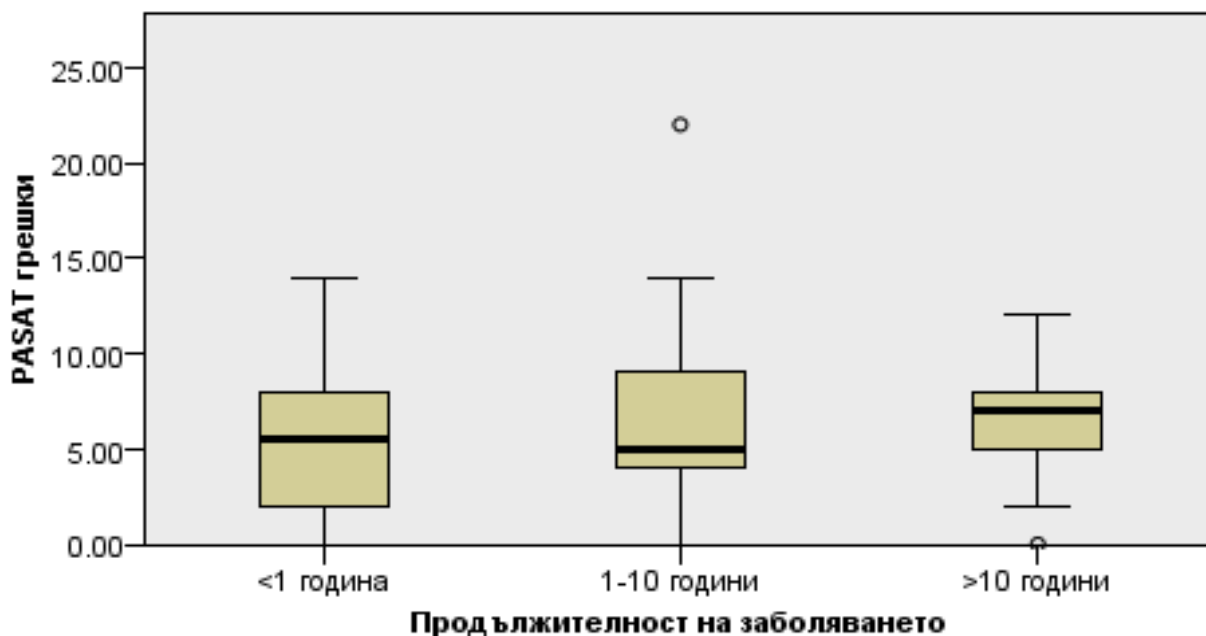
За да се уточни има ли разлика между броя верни отговори от теста PASAT между трите групи пациенти с множествена склероза с различна продължителност на заболяването (<1 година ($n = 18$), между 1 и 10 години ($n = 33$) и >10 години ($n = 22$)) се проведе еднофакторен дисперсионен анализ (one-way ANOVA). Няма отдалечаващи се стойности след оценка на кватилна диаграма; стойностите са нормално разпределени за всяка група след теста на Шапиро-Уилк ($p > 0.05$), има равенство на дисперсиите след оценка чрез теста на Левин ($p = 0.917$). Данните са представени като средни стойности \pm стандартни отклонения. Резултатът намалява от групата с продължителност на заболяването <1 година (44.83 ± 12.34) спрямо групата с продължителност на заболяването от 1 до 10 години (38 ± 11.23), но се увеличава между групата с продължителност на заболяването 1-10 години и групата с продължителност на заболяването >10 години (42.18 ± 11.05), като разликите не са статистически значими, $F(2, 70) = 2.253$, $p = 0.113$, $\eta^2 = 0.06$ (Фигура 29).

Фигура 29. Динамика в резултатите от PASAT в зависимост от продължителността на заболяването



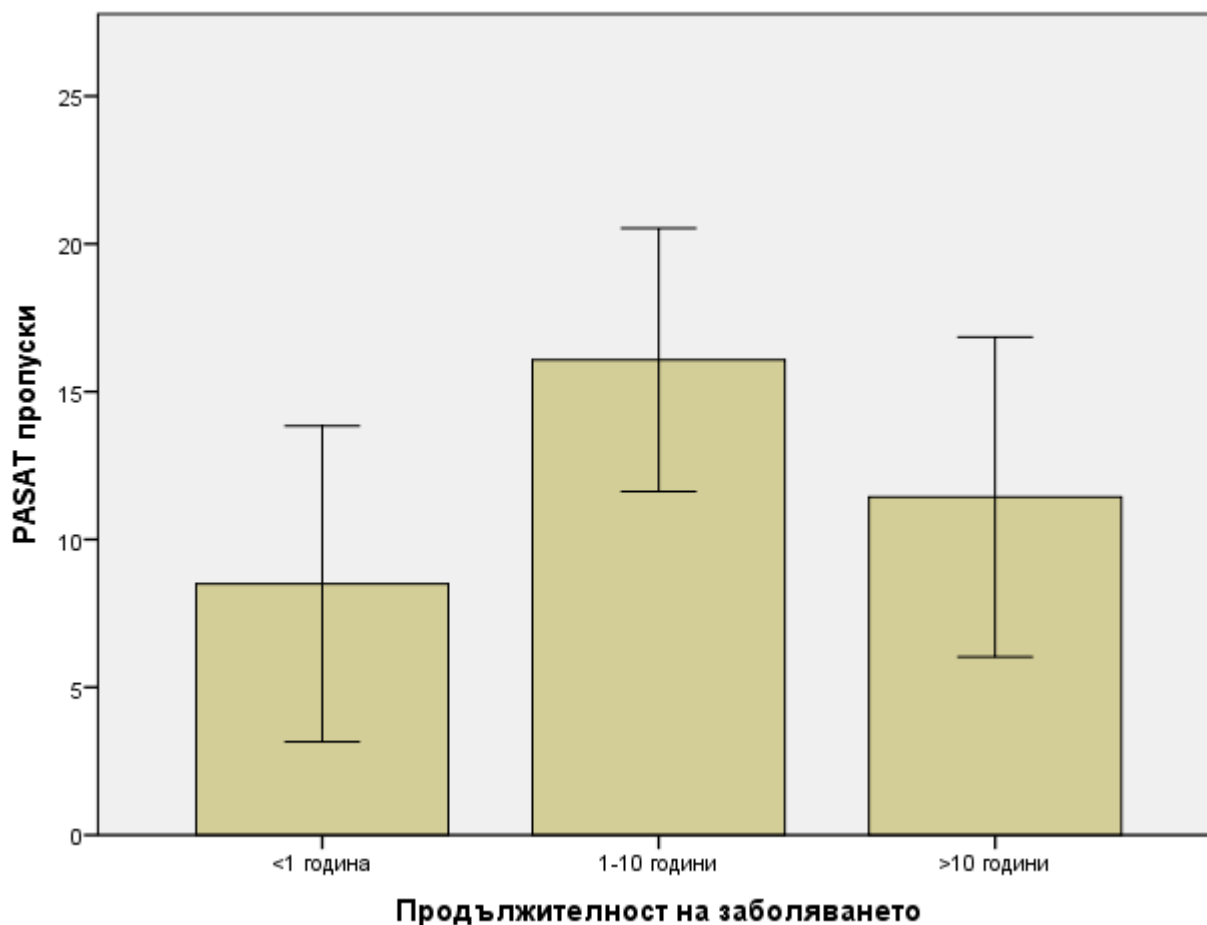
За да се уточни има ли разлика между броя грешки при теста PASAT между трите групи пациенти с множествена склероза с различна продължителност на заболяването (<1 година (n = 10), между 1 и 10 години (n = 26) и >10 години (n = 16)) се използва тестът на Кръскал-Уолис. Разпределенията на резултатите за броя грешки са сходни за всички групи, оценени чрез визуална проверка на кватилна диаграма. Медианните стойности за броя грешки не са статистически значимо различни между групите, $\chi^2(2) = 0.599$, $p = 0.741$ (Фигура 30).

Фигура 30. Динамика в броя грешки при PASAT в зависимост от продължителността на заболяването



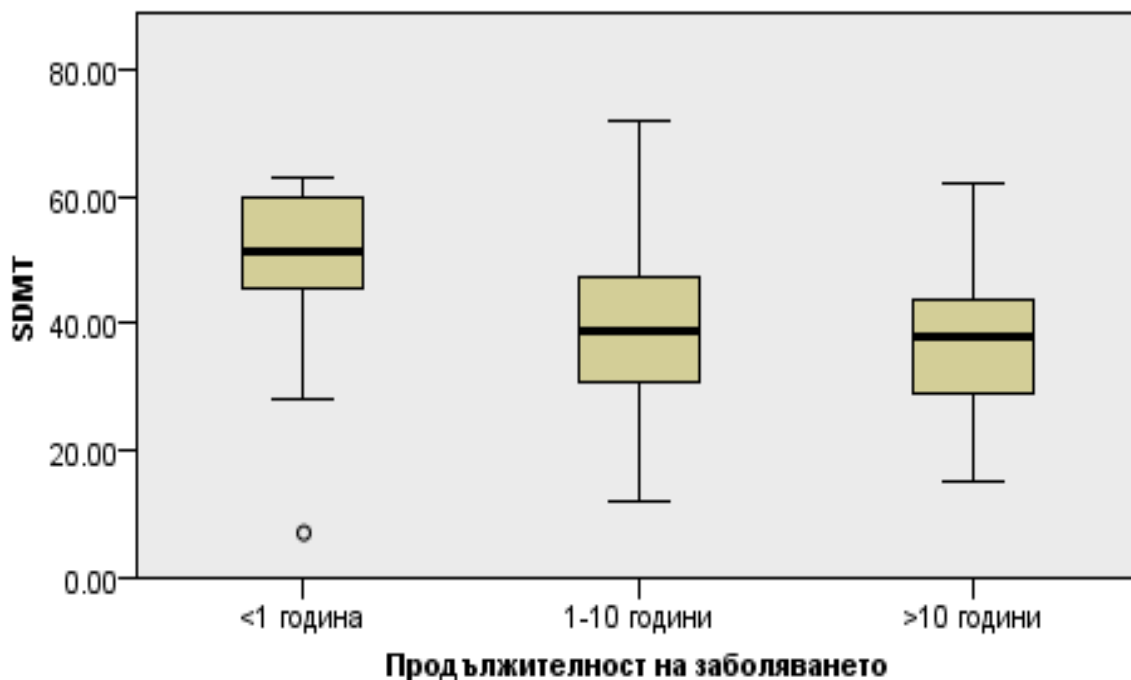
За да се уточни има ли разлика между броя пропуски от теста PASAT между трите групи пациенти с множествена склероза с различна продължителност на заболяването (<1 година ($n = 10$), между 1 и 10 години ($n = 26$) и >10 години ($n = 16$)) се проведе еднофакторен дисперсионен анализ (one-way ANOVA). Няма отдалечаващи се стойности след оценка на кватилна диаграма; стойностите са нормално разпределени за всяка група след теста на Шапиро-Уилк ($p > 0.05$), има равенство на дисперсиите след оценка чрез теста на Ливин ($p = 0.469$). Данните са представени като средни стойности \pm стандартни отклонения. Броят пропуски се увеличава от групата с продължителност на заболяването <1 година (8.5 ± 7.47) спрямо групата с продължителност на заболяването от 1 до 10 години (16.08 ± 11.02), но намалява между групата с продължителност на заболяването 1-10 години и групата с продължителност на заболяването >10 години (11.44 ± 10.15), като разликите не са статистически значими, $F(2, 49) = 2.34$, $p = 0.107$, $\eta^2 = 0.087$ (Фигура 31).

Фигура 31. Динамика в броя пропуски при PASAT в зависимост от продължителността на заболяването



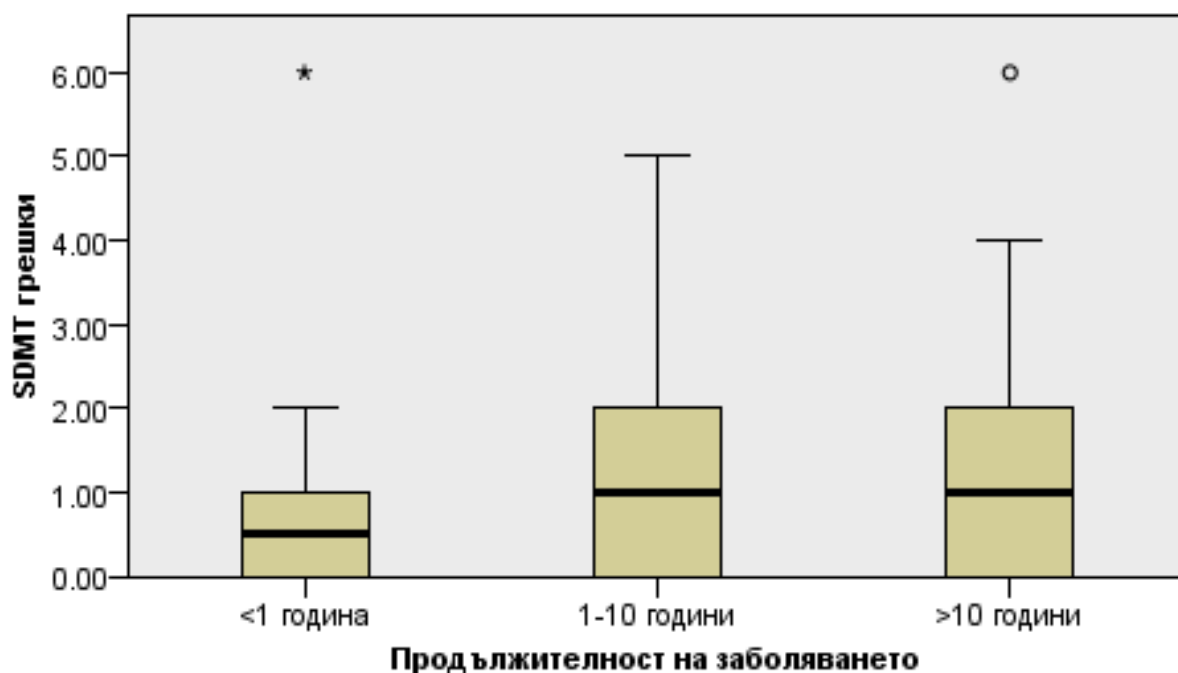
За да се уточни има ли разлика между резултатите от теста SDMT между трите групи пациенти с множествена склероза с различна продължителност на заболяването (<1 година (n = 20), между 1 и 10 години (n = 43) и >10 години (n = 35)) се използва тестът на Кръскал-Уолис. Разпределенията на резултатите от теста SDMT са сходни за всички групи, оценени чрез визуална проверка на кватилна диаграма. Медианните стойности на резултатите са статистически значимо различни между групите, $\chi^2(2) = 11.914$, $p = 0.003$ Впоследствие бяха проведени сравнения по двойки групи с процедурата на Dunn (1964) с корекция на Бонферони за множество сравнения. Представени са коригирани p-стойности. Стойностите са медианни, освен ако не е посочено друго. Този post hoc анализ разкрива статистически значима разлика в резултатите от теста SDMT между пациентите с продължителност на заболяването <1 година (51.50) и тези с продължителност на заболяването 1-10 години (39.00) ($p = 0.018$), както и между пациентите с продължителност на заболяването <1 година и тези с продължителност на заболяването >10 години (38.00) ($p = 0.006$), но не и между пациентите с продължителност на заболяването 1-10 години и тези с продължителност на заболяването >10 години (Фигура 32).

Фигура 32. Динамика в резултатите от SDMT в зависимост от продължителността на заболяването



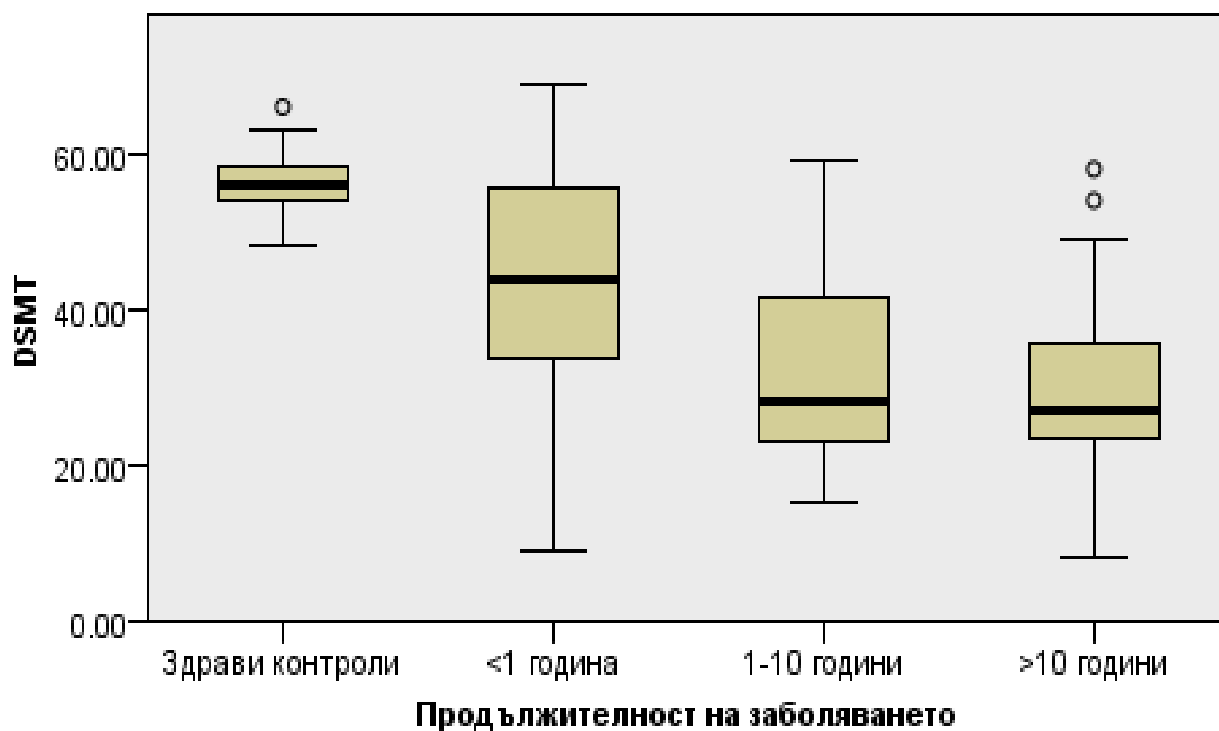
За да се уточни има ли разлика между броя грешки при теста SDMT между трите групи пациенти с множествена склероза с различна продължителност на заболяването (<1 година ($n = 20$), между 1 и 10 години ($n = 43$) и >10 години ($n = 35$)) се използва тестът на Кръскал-Уолис. Разпределенията на резултатите за броя грешки са сходни за всички групи, оценени чрез визуална проверка на кватилна диаграма. Медианните стойности за броя грешки не са статистически значимо различни между групите, $\chi^2(2) = 2.432$, $p = 0.296$ (Фигура 33).

Фигура 33. Динамика в броя грешки при SDMT в зависимост от продължителността на заболяването



За да се уточни има ли разлика между резултатите от теста DSMT между четирите групи (здравите контроли ($n = 32$) и пациенти с множествена склероза с различна продължителност на заболяването - <1 година ($n = 20$), между 1 и 10 години ($n = 43$) и >10 години ($n = 35$)) се използва тестът на Кръскал-Уолис. Разпределенията на резултатите са сходни за всички групи, оценени чрез визуална проверка на квартилна диаграма. Медианните стойности за резултатите са статистически значимо различни между групите, $\chi^2(3) = 66.102$, $p < 0.001$. Впоследствие бяха проведени сравнения по двойки групи с процедурата на Dunn (1964) с корекция на Бонферони за множество сравнения. Представени са коригирани p -стойности. Стойностите са медианни, освен ако не е посочено друго. Този *post hoc* анализ разкрива статистически значими разлики в резултатите между здравите контроли (56.00) и пациентите с продължителност на заболяването <1 година (44.00) ($p = 0.012$), между здравите контроли и пациентите с продължителност на заболяването от 1 до 10 години (28.00) ($p < 0.001$), между здравите контроли и пациентите с продължителност на заболяването >10 години (27.00) ($p < 0.001$), между пациентите с продължителност на заболяването <1 година и тези с продължителност на заболяването от 1 до 10 години ($p = 0.034$), както и между пациентите с продължителност на заболяването <1 година и тези с продължителност на заболяването >10 години ($p = 0.013$). Статистически значима разлика липсва единствено между групата с продължителност на заболяването от 1 до 10 години и тази с продължителност на заболяването >10 години (Фигура 34).

Фигура 34. Динамика в резултатите от DSMT в зависимост от продължителността на заболяването

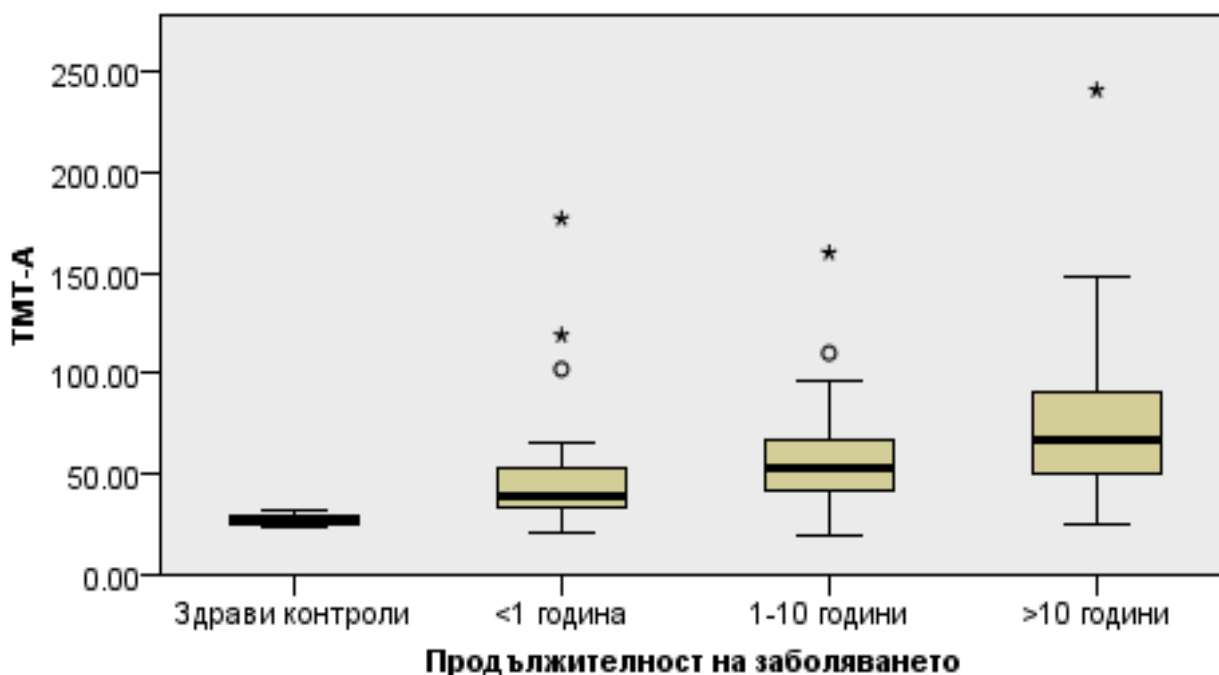


За да се уточни има ли разлика между броя грешки при теста DSMT между трите групи пациенти с множествена склероза с различна продължителност на заболяването (<1 година (n = 20), между 1 и 10 години (n = 43) и >10 години (n = 35)) се използва тестът на Кръскал-Уолис. Разпределенията на резултатите за броя грешки са сходни за всички групи, оценени чрез визуална проверка на кватилна диаграма. Медианните стойности за броя грешки не са статистически значимо различни между групите, $\chi^2(2) = 0.877$, $p = 0.645$

За да се уточни има ли разлика между резултатите от теста TMT-A (време, необходимо за изпълнение на задачата, измерено в секунди) между четирите групи (здрави контроли (n = 32) и пациенти с множествена склероза с различна продължителност на заболяването - <1 година (n = 20), между 1 и 10 години (n = 43) и >10 години (n = 35)) се използва тестът на Кръскал-Уолис. Разпределенията на резултатите от теста TMT-A не са сходни за всички групи, оценени чрез визуална проверка на кватилна диаграма. Разпределенията на резултатите от теста TMT-A са статистически значимо различни между групите, $\chi^2(3) = 65.157$, $p < 0.001$ Впоследствие бяха проведени сравнения по двойки групи с процедурата на Dunn (1964) с корекция на Бонферони за множество сравнения. Представени са коригирани p-стойности. Стойностите са средни рангове, освен ако не е посочено друго. Този post hoc анализ разкрива статистически значими разлики в резултатите от теста TMT-A между

здравите контроли (21.48) и пациентите с продължителност на заболяването <1 година (63.52) ($p = 0.001$), между здравите контроли и пациентите с продължителност на заболяването от 1 до 10 години (78.06) ($p < 0.001$) и между здравите контроли и пациентите с продължителност на заболяването >10 години (91.44) ($p < 0.001$), както и между пациентите с продължителност на заболяването <1 година и тези с продължителност на заболяването >10 години ($p = 0.049$) (Фигура 35).

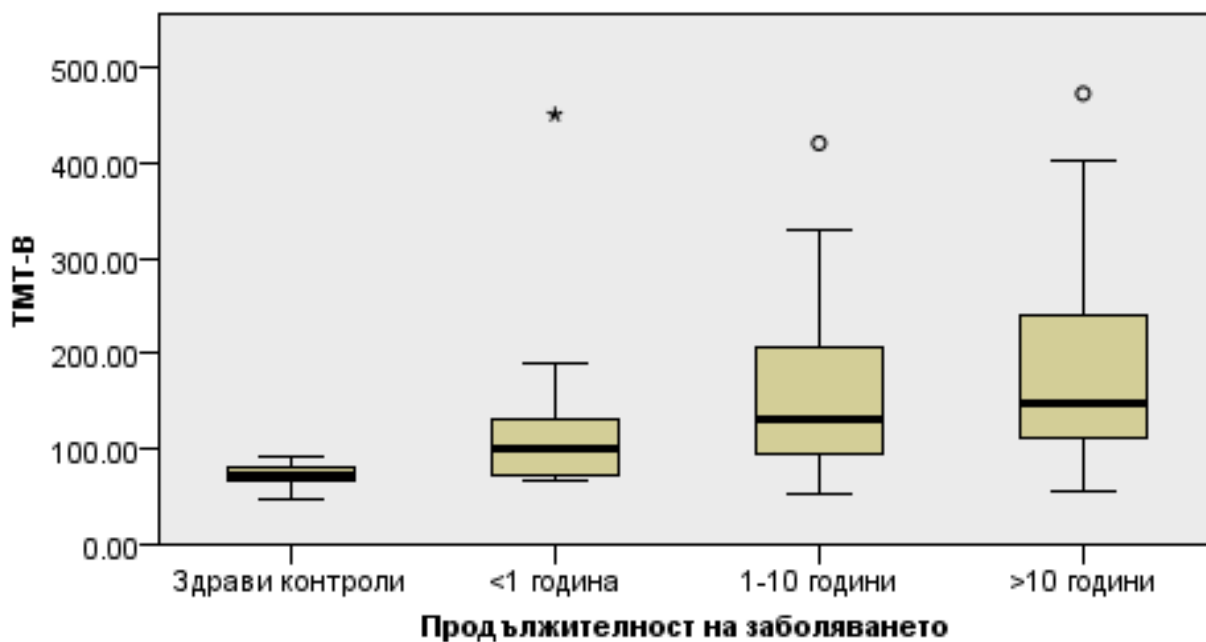
Фигура 35. Динамика в резултатите от ТМТ-А в зависимост от продължителността на заболяването (секунди, нужни за изпълняване на теста)



За да се уточни има ли разлика между резултатите от теста ТМТ-В (време, необходимо за изпълнение на задачата, измерено в секунди) между четирите групи (здрави контроли ($n = 32$) и пациенти с множествена склероза с различна продължителност на заболяването - <1 година ($n = 18$), между 1 и 10 години ($n = 34$) и >10 години ($n = 29$)) се използва тестът на Кръскал-Уолис. Разпределенията на резултатите от теста ТМТ-В не са сходни за всички групи, оценени чрез визуална проверка на кватилна диаграма. Разпределенията на резултатите от теста ТМТ-В са статистически значимо различни между групите, $\chi^2(3) = 46.044$, $p < 0.001$ Впоследствие бяха проведени сравнения по двойки групи с процедурата на Dunn (1964) с корекция на Бонферони за множество сравнения. Представени са коригирани p -стойности. Стойностите са средни рангове, освен ако не е посочено друго. Този post hoc анализ разкрива статистически значими разлики в резултатите от теста ТМТ-В между

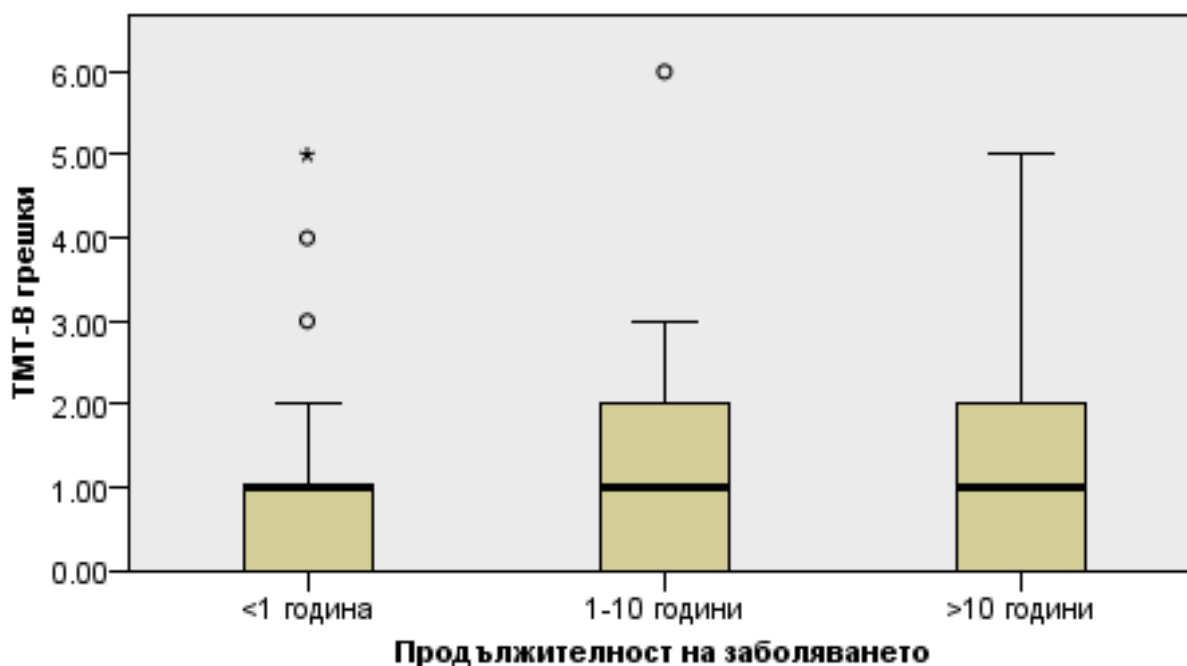
здравите контроли (26.17) и пациентите с продължителност на заболяването <1 година (54.22) ($p = 0.022$), между здравите контроли и пациентите с продължителност на заболяването от 1 до 10 години (68.50) ($p < 0.001$) и между здравите контроли и пациентите с продължителност на заболяването >10 години (79.26) ($p < 0.001$), но не и между останалите комбинации от групи (Фигура 36).

Фигура 36. Динамика в резултатите от ТМТ-В в зависимост от продължителността на заболяването (секунди, нужни за изпълняване на теста)



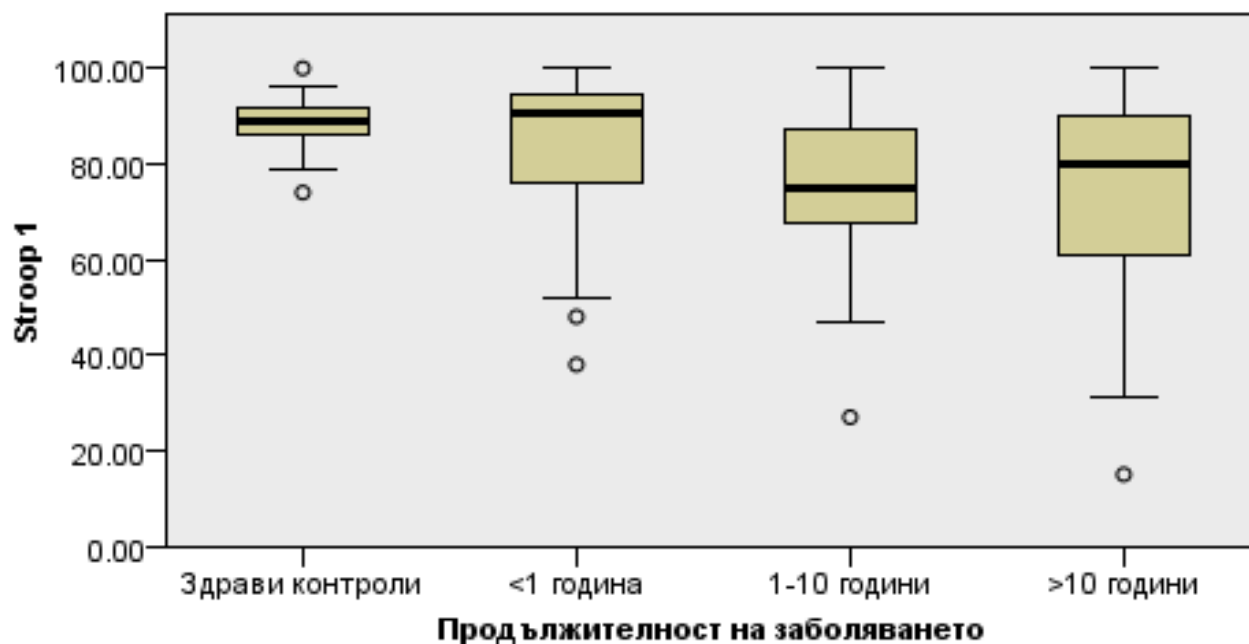
За да се уточни има ли разлика между броя грешки при теста ТМТ-В между трите групи пациенти с множествена склероза с различна продължителност на заболяването (<1 година ($n = 18$), между 1 и 10 години ($n = 34$) и >10 години ($n = 29$)) се използва тестът на Кръскал-Уолис. Разпределенията на резултатите за броя грешки не са сходни за всички групи, оценени чрез визуална проверка на кватилна диаграма. Средните рангове за броя грешки не са статистически значимо различни между групите, $\chi^2(2) = 0.566$, $p = 0.754$ (Фигура 37).

Фигура 37. Динамика в броя грешки при ТМТ-В в зависимост от продължителността на заболяването



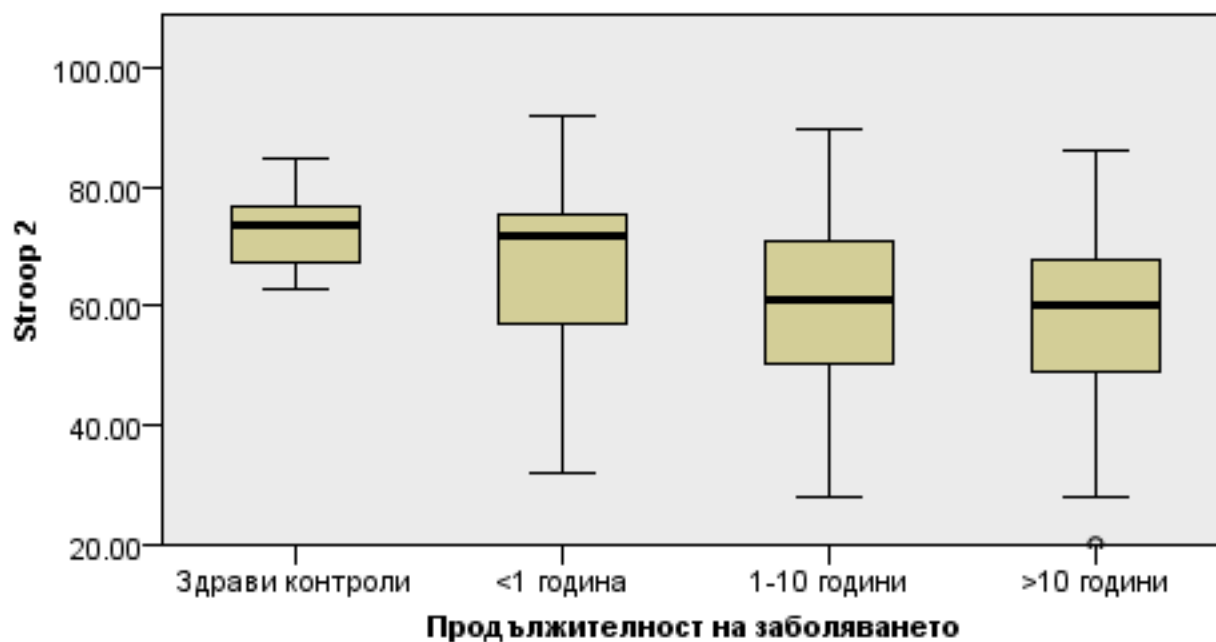
За да се уточни има ли разлика между резултатите от теста Stroop 1 между четирите групи (здравите контроли ($n = 32$) и пациенти с множествена склероза с различна продължителност на заболяването - <1 година ($n = 20$), между 1 и 10 години ($n = 43$) и >10 години ($n = 37$)) се използва тестът на Кръскал-Уолис. Разпределенията на резултатите са сходни за всички групи, оценени чрез визуална проверка на кватилна диаграма. Медианните стойности за резултатите са статистически значимо различни между групите, $\chi^2(3) = 14.115$, $p = 0.003$. Впоследствие бяха проведени сравнения по двойки групи с процедурата на Dunn (1964) с корекция на Бонферони за множество сравнения. Представени са коригирани p -стойности. Стойностите са медианни, освен ако не е посочено друго. Този *post hoc* анализ разкрива статистически значими разлики в резултатите между здравите контроли (89.00) и пациентите с продължителност на заболяването от 1 до 10 години (75.00) ($p = 0.013$) и между здравите контроли и пациентите с продължителност на заболяването >10 години (80.00) ($p = 0.02$), но не и между останалите комбинации от групи (Фигура 38).

Фигура 38. Динамика в резултатите от Stroop 1 в зависимост от продължителността на заболяването



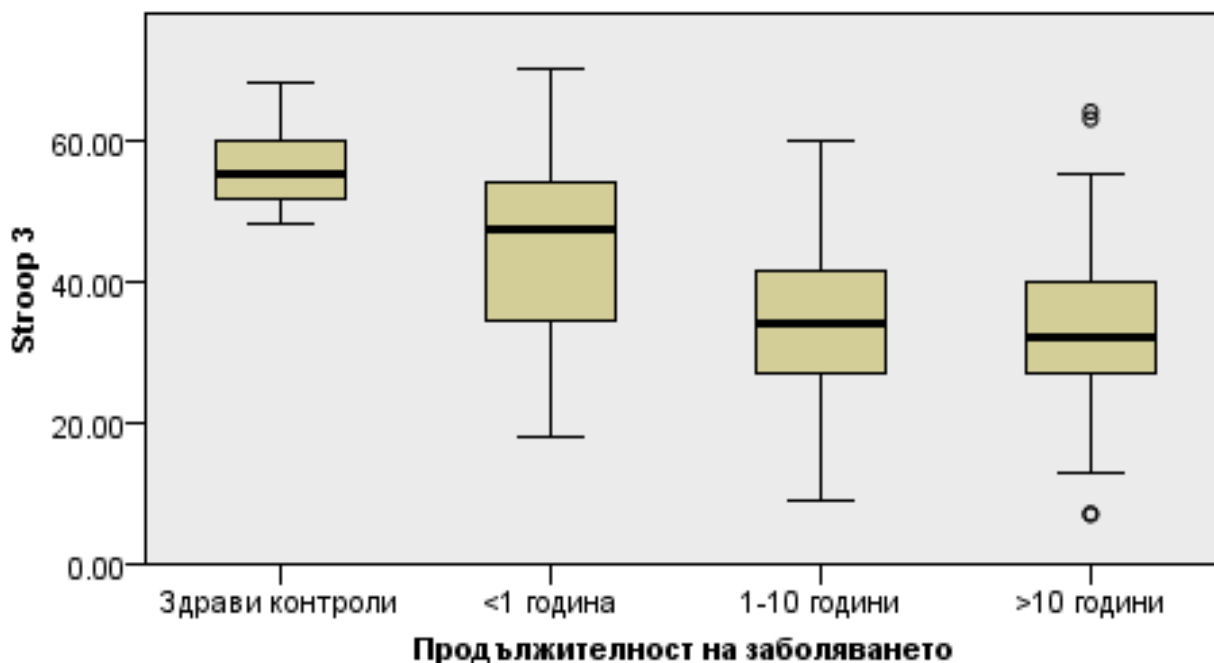
За да се уточни има ли разлика между резултатите от теста Stroop 2 между четирите групи (здравите контроли ($n = 32$) и пациенти с множествена склероза с различна продължителност на заболяването - <1 година ($n = 20$), между 1 и 10 години ($n = 43$) и >10 години ($n = 37$)) се използва тестът на Кръскал-Уолис. Разпределенията на резултатите са сходни за всички групи, оценени чрез визуална проверка на кватилна диаграма. Медианните стойности за резултатите са статистически значимо различни между групите, $\chi^2(3) = 27.419$, $p < 0.001$. Впоследствие бяха проведени сравнения по двойки групи с процедурата на Dunn (1964) с корекция на Бонферони за множество сравнения. Представени са коригирани p -стойности. Стойностите са медианни, освен ако не е посочено друго. Този *post hoc* анализ разкрива статистически значими разлики в резултатите между здравите контроли (73.50) и пациентите с продължителност на заболяването от 1 до 10 години (61.00) ($p < 0.001$) и между здравите контроли и пациентите с продължителност на заболяването >10 години (60.00) ($p < 0.001$), но не и между останалите комбинации от групи (Фигура 39).

Фигура 39. Динамика в резултатите от Stroop 2 в зависимост от продължителността на заболяването



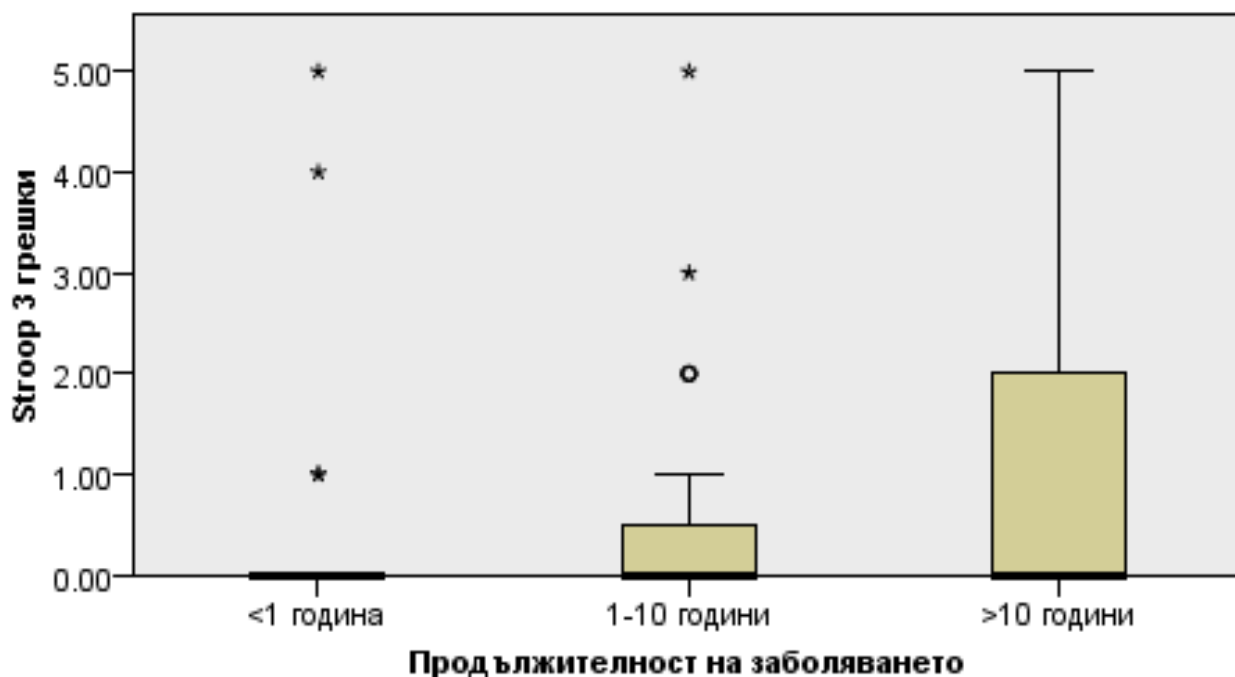
За да се уточни има ли разлика между резултатите от теста Stroop 3 между четирите групи (здрави контроли ($n = 32$) и пациенти с множествена склероза с различна продължителност на заболяването - <1 година ($n = 20$), между 1 и 10 години ($n = 43$) и >10 години ($n = 37$)) се използва тестът на Кръскал-Уолис. Разпределенията на резултатите са сходни за всички групи, оценени чрез визуална проверка на кватилна диаграма. Медианните стойности за резултатите са статистически значимо различни между групите, $\chi^2(3) = 55.712$, $p < 0.001$. Впоследствие бяха проведени сравнения по двойки групи с процедурата на Dunn (1964) с корекция на Бонферони за множество сравнения. Представени са коригирани p -стойности. Стойностите са медианни, освен ако не е посочено друго. Този post hoc анализ разкрива статистически значими разлики в резултатите между здравите контроли (55.00) и пациентите с продължителност на заболяването <1 година (47.50) ($p = 0.019$), между здравите контроли и пациентите с продължителност на заболяването от 1 до 10 години (34.00) ($p < 0.001$) и между здравите контроли и пациентите с продължителност на заболяването >10 години (32.00) ($p < 0.001$), както и между пациентите с продължителност на заболяването <1 година и пациентите с продължителност на заболяването >10 години ($p = 0.034$), но не и между останалите комбинации от групи (Фигура 40).

Фигура 40. Динамика в резултатите от Stroop 3 в зависимост от продължителността на заболяването



За да се уточни има ли разлика между броя грешки при теста Stroop 3 между групите пациенти с множествена склероза с различна продължителност на заболяването - <1 година ($n = 20$), между 1 и 10 години ($n = 43$) и >10 години ($n = 37$)) се използва тестът на Кръскал-Уолис. Разпределенията на броя грешки не са сходни за всички групи, оценени чрез визуална проверка на кватилна диаграма. Разпределенията на броя грешки са статистически значимо различни между групите, $\chi^2(2) = 6.676$, $p = 0.036$ Впоследствие бяха проведени сравнения по двойки групи с процедурата на Dunn (1964) с корекция на Бонферони за множество сравнения, който не разкри статистически значими различия по двойки групи (Фигура 41).

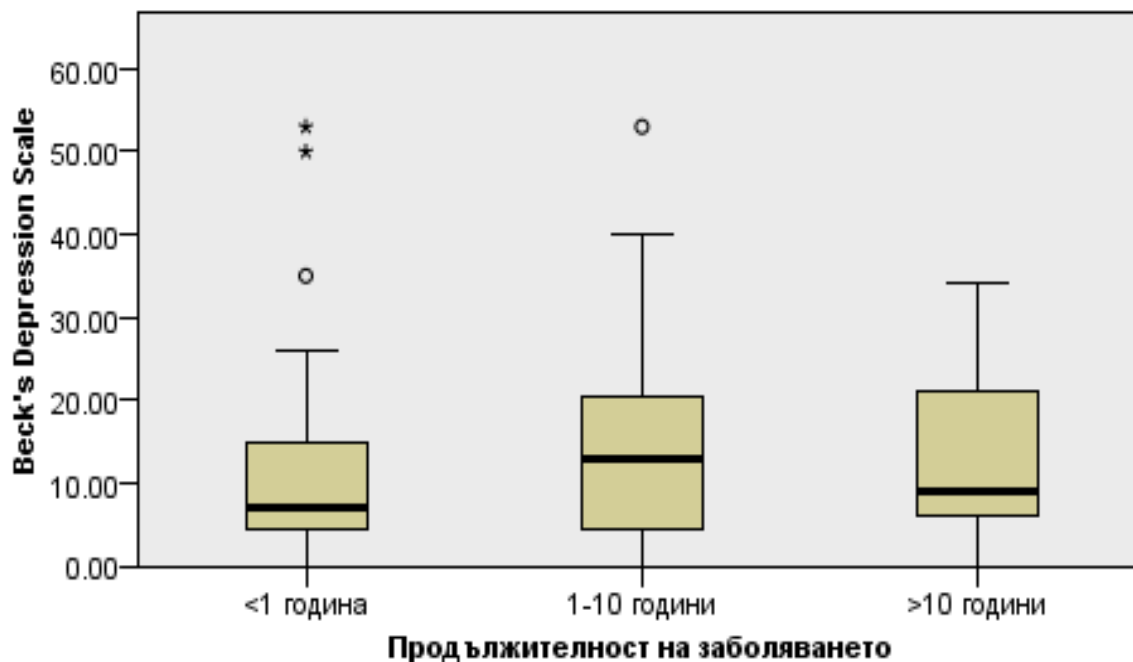
Фигура 41. Динамика в броя грешки при Stroop 3 в зависимост от продължителността на заболяването



4.1.7 Динамика в скалите за депресия и умора в зависимост от продължителността на заболяването

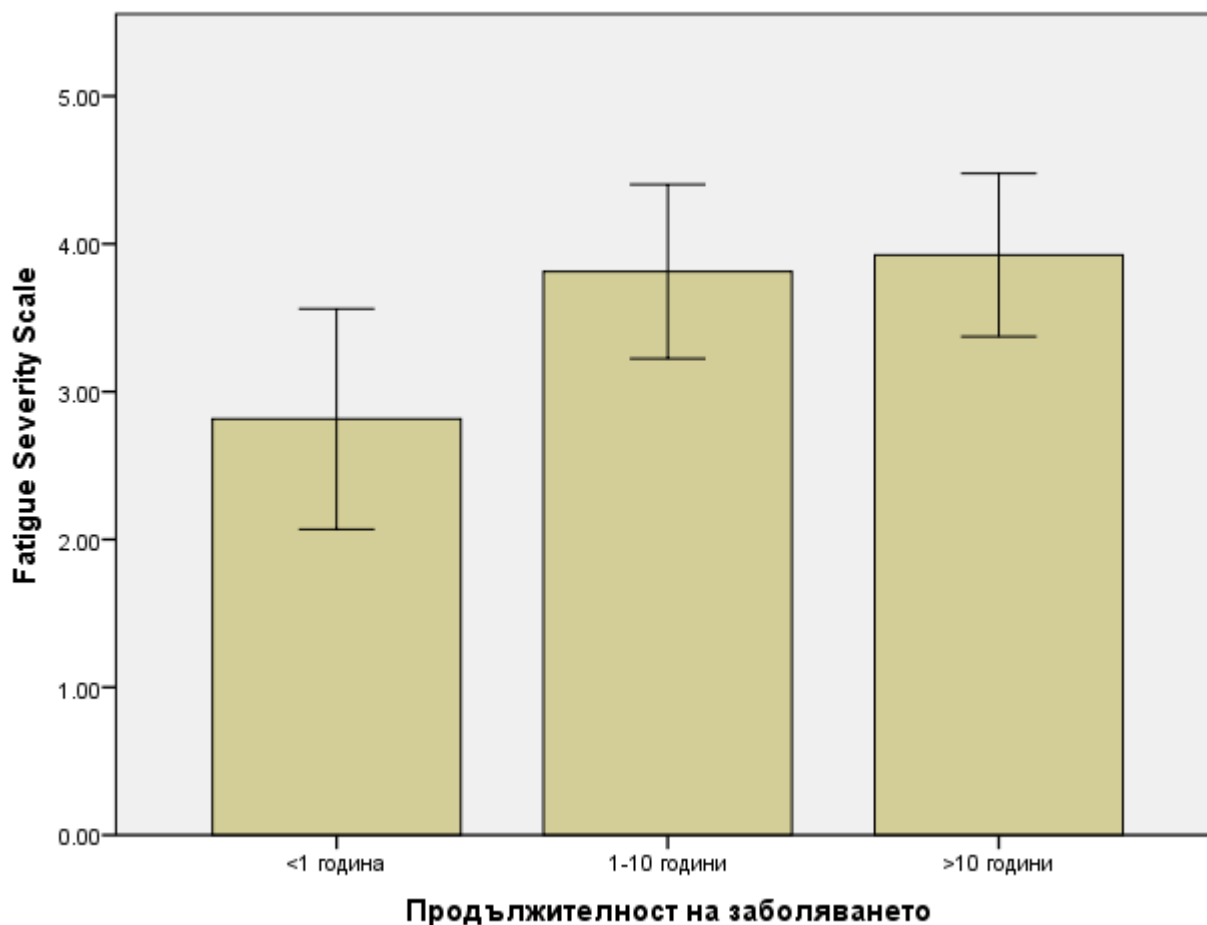
За да се уточни има ли разлика между резултатите от скалата за депресия на Beck между трите групи пациенти с множествена склероза с различна продължителност на заболяването (<1 година (n = 20), между 1 и 10 години (n = 43) и >10 години (n = 37)) се използва тестът на Кръскал-Уолис. Разпределенията на резултатите са сходни за всички групи, оценени чрез визуална проверка на кватилна диаграма. Медианните стойности за резултатите от скалата за депресия на Beck се покачват между групата пациенти с продължителност на заболяването <1 година (7.00) и групата с продължителност на заболяването между 1 и 10 години (13.00), след което спадат между групата с продължителност на заболяването между 1 и 10 години и групата с продължителност на заболяването >10 години (9.00), но не са статистически значимо различни между групите, $\chi^2(2) = 1.182$, $p = 0.554$ (Фигура 42).

Фигура 42. Динамика в резултатите от скалата за депресия Beck's Depression Scale в зависимост от продължителността на заболяването



За да се уточни има ли разлика между резултатите от скалата за умора Fatigue Severity Scale между трите групи пациенти с множествена склероза с различна продължителност на заболяването (<1 година ($n = 20$), между 1 и 10 години ($n = 43$) и >10 години ($n = 37$)) се проведе еднофакторен дисперсионен анализ (one-way ANOVA). Няма отдалечаващи се стойности след оценка на кватилна диаграма; стойностите са нормално разпределени за всяка група след теста на Шапиро-Уилк ($p > 0.05$), има равенство на дисперсиите след оценка чрез теста на Левин ($p = 0.219$). Данните са представени като средни стойности \pm стандартни отклонения. Резултатите се увеличават от групата с продължителност на заболяването <1 година (2.82 ± 1.59) през групата с продължителност на заболяването от 1 до 10 години (3.81 ± 1.92) до групата с продължителност на заболяването >10 години (3.92 ± 1.66), но разликите не са статистически значими, $F(2, 97) = 2.882$, $p = 0.061$, $\eta^2 = 0.056$ (Фигура 43).

Фигура 43. Динамика в резултатите от скалата за умора Fatigue Severity Scale в зависимост от продължителността на заболяването



4.1.8. Обсъждане

Скалите за общо когнитивно функциониране MMSE и MoCA, които традиционно се свързват със скрининг и проследяване при класически деменции, имат ограничена употреба при изследване когнитивното функциониране при пациенти с множествена склероза. В текущото изследване статистически значими разлики при употреба на скалата MMSE се установяват между здравите контроли и трите групи с различна продължителност на заболяването, но не и между отделните групи пациенти с множествена склероза. Въпреки че спад се установява дори през първата година от заболяването, установените стойности остават във високия диапазон на теста дори и при пациентите с продължителност на заболяването >10 години (средна стойност за групата 27.05 точки), което прави скалата трудна за интерпретация за скринингова употреба и изключително ниско чувствителна за проследяване на когнитивния спад при пациенти с множествена склероза. Тази липса на чувствителност би могла да се интерпретира във връзка с насочеността на скалата към установяване на дефицити в когнитивни домейни, които обикновено се засягат при деменции с предимно корово засягане – памет (без възможност за диференциация между нарушения в

кодирането и извличането на информация) и езикови способности. Петстепенната субскала за внимание на MMSE също не успява да покаже достатъчна чувствителност за отчитане разликите в този домейн при пациентите с множествена склероза с различна продължителност на заболяването.

MoCA, от друга страна, е доказала определена стойност за когнитивен скрининг при пациенти с множествена склероза (Dagenais, 2013; Kaur, 2013; Freitas, 2016). По-широката употреба на скалата за когнитивен скрининг при това заболяване се дължи на насочеността ѝ към дефицити, типични за профила на когнитивно увреждане, типичен за заболяванията на бялото вещество – внимание и визуално-пространствени функции за сметка на по-слаба насоченост към езикови дефицити. В текущото проучване при употреба на скалата MoCA се установяват статистически значими разлики между здравите контроли и групите с продължителност на заболяването 1-10 години и >10 години, както и между групите с продължителност на заболяването <1 година и >10 години. При изследваната кохорта пациенти на първо място се откроява способността на MoCA, за разлика от MMSE, за отчитане на когнитивния спад с напредване на заболяването, което е видно от следната таблица (Таблица 14):

Таблица 14. Динамика в резултатите от скалите за общо когнитивно функциониране MMSE и MoCA в зависимост от продължителността на заболяването (стойностите са представени като средни стойности \pm стандартни отклонения):

	Здрави контроли	Продължителност на заболяването <1 година	Продължителност на заболяването 1-10 години	Продължителност на заболяването >10 години
MMSE	29.56 \pm 0.62	28.45 \pm 1.23	27.81 \pm 1.45	27.05 \pm 2.68
MoCA	29.32 \pm 0.75	26.95 \pm 4.11	24.77 \pm 4.2	23.92 \pm 4.24

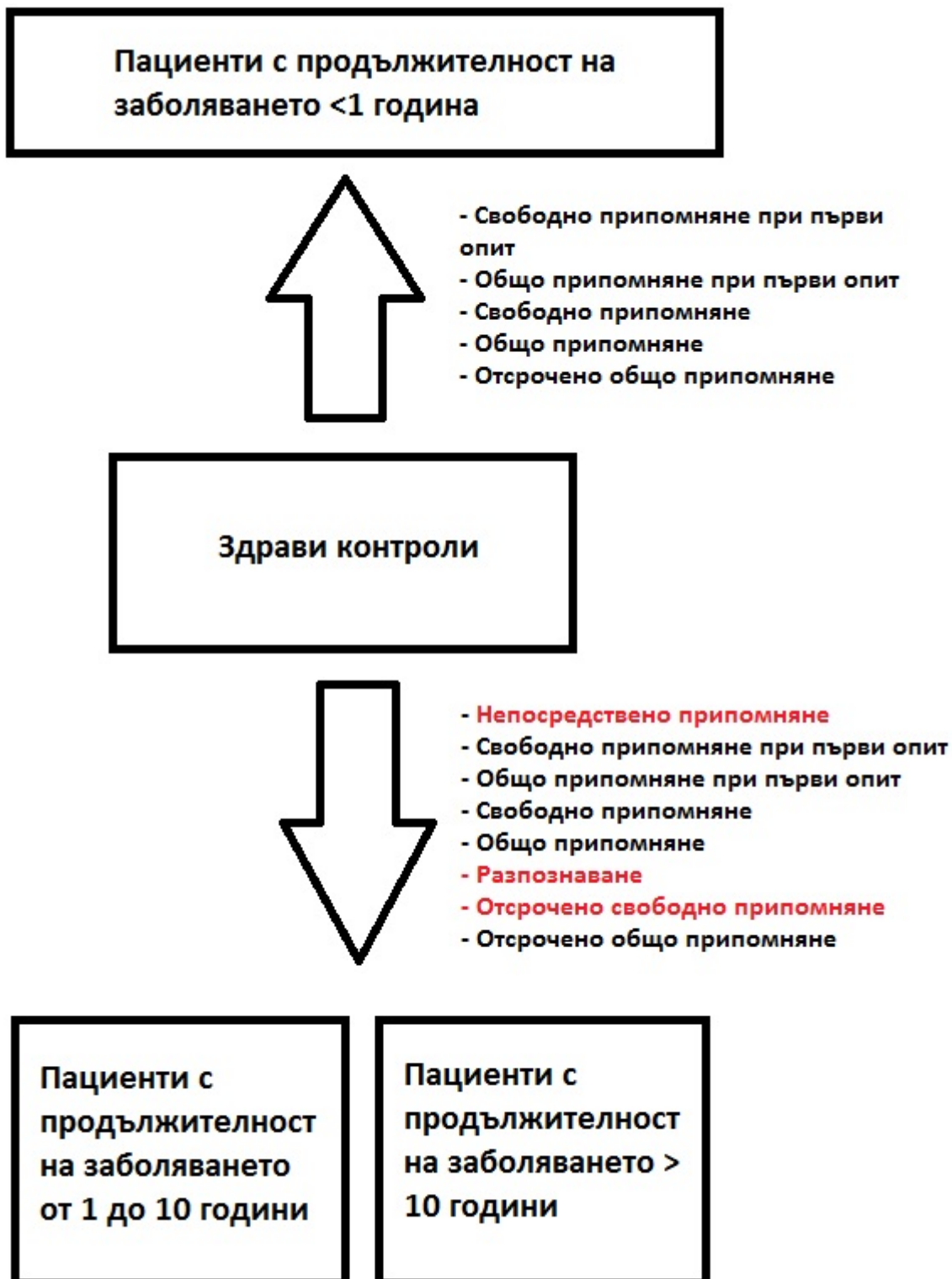
Въпреки че силата на скалата MoCA традиционно се свързва с възможността за ранно откриване на когнитивни дефицити, типични за множествена склероза и съответно за скрининговата ѝ употреба, от текущото изследване се установява и способността ѝ за адекватно проследяване на пациентите, т.е. евентуалната ѝ чувствителност за отразяване както на ранните дефицити, причинени от дисконекция в бялото вещество, така ѝ по-късните промени, свързани предимно с преобладаващия в този етап на заболяването невродегенеративен процес. Тази роля на MoCA се потвърждава и от изследването на Ashrafi et al., които свързват спада в резултатите с ширината на трети вентрикул и общата загуба на мозъчен паренхим, но не и с общия обем на лезиите в бялото вещество (Ashrafi, 2016). От

отделните субскали на MoCA статистически значима разлика се установява при субскалата за визуално-пространствени функции, но не и при останалите субскали, което подчертава нуждата от детайлни и специфични тестове за съответните когнитивни домейни и недостатъчността на скалите за общо когнитивно функциониране като единствен когнитивен инструмент за оценка при пациентите с множествена склероза.

Профилът на паметови нарушения при множествена склероза класически се описва с предимно нарушение в извличането на информацията (Rao, 1984) и съхраненото ѝ кодиране, за разлика от болестта на Алцхаймер, където хипокампалната увреда причинява дефицит в кодирането. При съхранено кодиране и затруднения в извличането на информация, припомнянето може да се подобри чрез семантични подсказвания или представяне на списък с думи, в който пациентът трябва да разпознае вече споменатите. Специфичните пътища, които се увреждат при дефицит в извличането не са категорично идентифицирани, но все повече изследвания в тази насока целят установяването им. Според Markowitsch извличането на складираната в темпоралния дял информация се осъществява в челния дял и по тази причина предлага прекъсването на *fasciculus uncinatus* като специфичната увреда за този тип паметов дефицит (Markowitsch, 1995). В тази насока се провеждат и модерни изследвания, включително с fMRI, които представят една по-широка вентрална фронтотемпорална мрежа, част от която е и *fasciculus uncinatus*, която участва в извличането на информация при здрави хора (Barredo, 2015). Предполага се, че сравнително по-лекото засягане на сивото вещество през началните етапи от заболяването обуславя предимно дефицит в извличането, макар да са описани и хипотетични механизми за увреда в кодирането на информация при прекъсването на някои по-големи аферентни и еферентни хипокампални пътища, както и при демиелинизация в *alveus* (Laule, 2008).

Резултатите от текущото изследване с използване на теста FCSRT (тест на Buschke) представят от една страна типичната за увреди на бялото вещество констелация от нарушено свободно припомняне при запазено разпознаване при пациентите с продължителност на заболяването <1 година (липса на статистически значима разлика със здрави контроли при разпознаване и наличие на такава при свободно припомняне при първи опит), но от друга представят и разлика в общото припомняне (т.е. включително и след семантично подсказване) още при групата пациенти с продължителност на заболяването <1 година, включително при отсрочено (отдалечено) припомняне (Фигура 44).

Фигура 44. Статистически значими разлики в отделните субдомейни на вербалната епизодична памет при пациенти с множествена склероза с различна продължителност на заболяването



Този факт е дискутиран и в предишни изследвания, в които се обсъжда алтернативната идея за увреди в декларативната памет при множествена склероза не само поради трудности в извличането на информация, но и в усвояването ѝ (DeLuca, 1998). Този тип увреда на паметовите процеси доказано корелира с обема на хипокампаалните структури при пациенти с множествена склероза, включително в ранните стадии на заболяването (Pardini, 2014). Beatty et al. прилагат теста върху 99 пациента с множествена склероза и 32 здрави контроли и описват хетерогенно увреждане на паметовите процеси, в който само двама пациенти демонстрират чист дефицит в извличането, докато 22% от пациентите се представят с дефицит и в кодирането на информация (Beatty, 1996). Възможно е да страдат и двата процеса предвид сложната, зависима от продължителността на заболяването, а вероятно и до известна степен индивидуална при всеки пациент, невропатология при множествена склероза. Във всички случаи при групите с продължителност на заболяването между 1 и 10 години и >10 години се заличава известната специфичност на паметовия дефицит при групата с продължителност на заболяването <1 година и страдат всички паметови процеси с ниски резултати при всички показатели, включително разпознаване и непосредствено припомняне, което вероятно е резултат от напредването на невродегенеративния процес и мозъчната атрофия с обхващане на сивото вещество и мозъчни структури, включително хипокампаалните, които обикновено се засягат при класическите деменции. В текущото проучване броят интрузии не показва статистически значима разлика между групите пациенти с различна продължителност на заболяването.

Засягането на зрително-пространствените функции и като цяло невербалните умения показва селективна зависимост към увреди в бялото вещество в множество проучвания (Chiang, 2009). Текущото изследване с употреба на теста BVMT-R за оценка на зрително-пространствената памет показва постоянно намаляване на резултатите с увеличаване на продължителността на заболяването като статистическа значимост се достига при сравнение на пациентите с продължителност на заболяването <1 година и тези с продължителност на заболяването >10 години. В това отношение невербалната памет би могла да се сравни с вербалната по отношение на комплексната си патогенеза и съучастието на двата паралелни процеса – невровъзпалителния и дегенеративния – в нейните увреди. Резултатите от теста BVMT-R показват най-постепенно намаляване от всички тестове в използваната батерия от невропсихологични тестове без определени остри спадове между групите. Това би могло да се интерпретира като относително равна тежест на двата процеса в генерирането на увредите на невербалната памет предвид еднаквата степен на спад на резултатите през цялата продължителност на заболяването и различната степен на значимост на двата процеса през различните стадии на множествената склероза.

Тестовите за вербална флуентност, от друга страна, са сред най-ранно чувствителните за откриване на когнитивна увреда като резултатите от Isaac's Set Test и теста за семантична флуентност с назоваване на максимален брой животни показват статистически значима разлика спрямо здравите контроли още в първата година от началото на заболяването. Както беше споменато по-горе, езиковите способности рядко се засягат при множествена склероза или заболявания на бялото мозъчно вещество като цяло, от една страна поради изразената локализация и латерализация на тези функции, а от друга поради факта, че коровите зони, отговарящи за тях (зоните на Брока и Вернике например) са свързани с дебело миелинизирани пътища, които се простират на относително кратки разстояния (Anderson, 1999). Дифузният характер на разпространение на увредите в бялото вещество обикновено засяга пътища, несвързани с езиковите способности или увредата в тях обикновено не достига значимост, която да се прояви с клинично забележимо нарушение. Въпреки това нарушената вербална флуентност е ранна проява при пациенти с множествена склероза и това се дължи на факта, че вербалната флуентност е продукт на екзекутивно функциониране поне дотолкова, колкото и на езикови умения. С натрупването на все повече данни от провежданите изследвания екзекутивните функции са достигнали статуса на определящ дефицит в заболяванията на бялото вещество, които засягат когницията (Filley, 2010). Това важи в пълна сила и при множествената склероза (Feinstein, 2007), а изследванията с МРТ свързват тези увреди предимно с наличието на демиелинизационен товар в челните дялове и последващата дисконекция (Arnett, 1994). В тази светлина тестовите за вербална флуентност представляват едни от най-добрите кандидати за бързо и чувствително оценяване на когнитивна увреда при пациенти дори и в ранните етапи на развитие на заболяването. В текущото изследване тестът за фонемна флуентност показва по-ниска чувствителност спрямо Isaac's Set Test и теста за назоваване на животни като статистически значима разлика се установява между здравите контроли спрямо пациентите с продължителност на заболяването >1 година, но не и спрямо пациентите в първата година от диагностициране на заболяването.

Един от най-използваните в изследването на когнитивните нарушения при множествена склероза невропсихологични тестове е PASAT, който също има силно изразен екзекутивен компонент. PASAT се използва за оценка на скоростта на обработка на информацията, устойчивото внимание и близко свързаната с него работна памет. Всички тези когнитивни домейни са сред рано увреждащите се в хода на заболяванията на бялото вещество, засягащи когницията и са част от характерния за тях профил на когнитивни увреди. Засягането на скоростта на обработка на информацията е отдавна доказан основен компонент от профила на увреди при множествена склероза (Demaree, 1999) и макар че все още липсват данни за специфични анатомични модели на увреда, корелиращи със забавянето

на обработка на информацията, изследванията с МРТ и DTI установяват, че увреждането на интегритета на пътищата в бялото вещество най-значимо води до този феномен (Haász, 2013), а фронталните подкорови мрежи в бялото вещество и ролята им в активирането на съответните корови зони играят основна роля за обработката на информация. По подобен начин вниманието също има за анатомичен корелат мрежа от взаимосвързани мозъчни структури, а не силно локализирани и ограничени мозъчни области, което обяснява ранното му засягане при болести, засягащи бялото вещество и уязвимостта му към дисконекция. Множество проучвания представят доказателства, че и тук челните дялове, и в частност десният, и връзките им с по-задни области са основният медиатор на това умение (Fillee, 2012). Съществуват и доказателства за ролята на корпус калозум за поддържането на устойчиво внимание, както при здрави хора, така и за връзката между обема му и нарушеното внимание при пациенти с множествена склероза (Yaldizli, 2014). В текущото проучване представянето на теста PASAT между групите с различна продължителност на заболяването не показва статистически значима разлика, макар резултатите да се влошават между групите с продължителност на заболяването <1 година и между 1 и 10 години и парадоксално да се подобряват при групата с продължителност на заболяването над 10 години. Този феномен основно се обяснява с характера на самия тест, чиито изисквания за продължително внимание и превключването му между различни задачи при ограничено време го прави трудно приложим при пациенти с по-напреднала степен на когнитивни увреди. Докато при групата с продължителност на заболяването <1 година само двама пациенти (10%) не са успели да разберат инструкциите на теста и да го изпълнят, в групата с продължителност на заболяването между 1 и 10 години тези пациенти са 10 (23.3%), а в групата с продължителност на заболяването >10 години пациентите са 15 (40.5%). Изключването на големия брой пациенти, които не са успели да се справят с теста, а вероятно това е и групата с най-тежко когнитивно увреждане, от статистическата обработка на резултатите е причината за по-добрите резултати в групата с продължителност на заболяването >10 години, тъй като те представляват извадката от пациенти, които се справят с теста и за които се предполага, че са най-когнитивно съхранените в групата си. Това е и основната критика към теста – трудното му приложение при пациенти с „когнитивна умора“ го прави непредпочитан пред по-лесно приложими тестове като SDMT, например (Drake, 2010).

SDMT и DSMT също са когнитивни тестове, изследващи скоростта на обработка на информацията, вниманието и работната памет, като изискват подчертан езекутивен контрол и постоянно превключване на вниманието. Чувствителността на тези два теста за ранно откриване на когнитивни увреди при пациенти с множествена склероза е изключително висока, като статистически значими разлики в резултатите се отчитат още при първата година

от развитие на заболяването спрямо здравите контроли. Тези резултати изцяло могат да се обяснят с гореописаните характеристики на вниманието и скоростта на обработка на информация като когнитивни домейни – функционирането им в рамките на дифузно разпределени невронни мрежи, уязвимостта им към дисконекция при увреди на бялото вещество, особено в челните дялове, както и преобладаването на невровъзпалителната компонента в първите години от развитието на множествената склероза и съответното прекъсване на тези мрежи. Показателна е и липсата на значими разлики между резултатите между групата с продължителност на заболяването от 1 до 10 години и тези с продължителност на заболяването >10 години – период, за който се очаква постепенно преобладаване на невродегенеративния компонент на множествената склероза и при който увредите, причинени от дисконекция са малко или повече стационарни. Тестът SDMT показва леко по-силно значими разлики в резултатите спрямо DSMT между групите <1 година и от 1 до 10 години продължителност на заболяването ($p = 0.018$ и 0.034 респективно), както и <1 година и >10 години продължителност на заболяването ($p = 0.006$ и 0.013 респективно). Високата чувствителност на тези тестове още при поставяне на диагнозата, лесната им и бърза употреба и възможното им приложение дори и при по-тежко когнитивно засягане (в текущото проучване с тестовете SDMT и DSMT не се справят и не успяват да разберат инструкциите само двама пациенти с продължителност на заболяването >10 години (5.4% от тази група)) ги превръщат в едни от най-значимите за търсене на когнитивни увреди при множествена склероза и силно подходящи за когнитивен скрининг (Van Schependom, 2014). Доказана е и корелацията им със способността за справяне с ежедневните дейности (Генов, 2015). Като недостатък на теста може да се подчертае изкуственото подобряване на резултатите при честа употреба в рамките на когнитивно проследяване (т.нар. „practice effect”) – проблем, който налага промяна на легендата на теста при многократно приложение (Roar, 2016).

Гореописаният модел на увреда се затвърждава и при останалите тестове, изследващи скоростта на преработка на информация, вниманието и екзекутивните функции – ТМТ и теста на Stroop. Резултатите от теста ТМТ показват високата му чувствителност за ранна детекция на когнитивни нарушения при пациенти с множествена склероза – разликите спрямо здравите контроли са статистически значими дори през първата година от развитие на заболяването. Смята се, че докато тестът ТМТ-А оценява предимно скоростта на преработка на информация, то ТМТ-В оценява основно екзекутивните функции поради нуждата от постоянно превключване между числата от естествения ред и буквите от азбуката. Предвид ранното увреждане на тези две когнитивни системи при пациентите с множествена склероза, не е изненадващ спадът на резултатите още през първата година от заболяването. В текущото

проучване резултатите прогресивно намаляват с увеличаване продължителността на заболяването, но тестът ТМТ-А показва склонност за по-продължителна чувствителност при късни етапи на заболяването и представя и вътрегрупова разлика сред пациентите с множествена склероза (продължителност на заболяването <1 година и >10 години), каквато не се установява при ТМТ-В. Този резултат би могъл да се интерпретира като показател за по-продължителната устойчивост и съответно по-дълготрайното влошаване на скоростта на обработка на информацията сред пациентите с множествена склероза и по-бързата увреда на екзекутивните функции и тяхната ранна декомпенсация. Лесната и бърза употреба на теста ТМТ и ранната му чувствителност го правят подходящ за скринингова функция наред с тестовете SDMT и DSMT и тестовете за вербална флуентност.

Аналогични са и резултатите при употреба на теста на Stroop. Докато първата и втората част от теста изследват предимно скоростта на обработка на информация, третата изследва устойчивото внимание, устойчивостта към интерференции и екзекутивния контрол. Резултатите за първите две части се различават статистически значимо само между здравите контроли и пациентите с продължителност от 1 до 10 и над 10 години, като значимост липсва при сравнение с пациентите с продължителност на заболяването <1 година. Макар тези две части да изследват когнитивна сфера с типично ранно засягане при пациенти с множествена склероза, когнитивният товар при тях е нисък, което обяснява добрите резултати в групата с продължителност на заболяването <1 година. Тези две части основно служат за подготовка за третата част на теста, при която се установяват статистически значими разлики спрямо здравите контроли още през първата година на заболяването. Запазва се наблюдаваният и при повечето останали тестове, изследващи типично ранно увреждащи се когнитивни сфери при множествена склероза (тестове за вербална флуентност, SDMT, DSMT, свободно припомняне), феномен на задържане на сравнително еднакви ниски резултати в късните стадии на заболяването след ранния им спад през първите години. Описаните дотук характеристики на теста го правят подходящ за скрининг и детекция на ранни нарушения и донякъде подходящ за проследяване, особено дългосрочно при напреднали стадии на заболяването.

При оценка на депресията при пациенти с множествена склероза чрез скалата за депресия на Beck не се установиха статистически значими разлики между групите с различна продължителност на заболяването. Пациентите с продължителност на заболяването <1 година се представят с точки на горна граница на нормата (норма <9 точки, медианна стойност за групата 7 точки), но в тази група се наблюдават и най-голям брой пациенти (трима) с отдалечаващи се стойности много над нормата, което би могло да се свърже с реакцията след поставяне на диагнозата. Стойностите се покачват при групата с

продължителност на заболяването от 1 до 10 години (медианна стойност 13 точки), което описва характерното афективно състояние на пациента, диагностициран с множествена склероза с тази продължителност на заболяването, като лека депресия. Стойностите отново падат при групата с продължителност на заболяването >10 години до границата между норма и лека депресия (медианна стойност на групата 9 точки). Този парадоксален резултат би могъл да се обясни като намалена критичност към собственото състояние при по-напреднал дегенеративен процес или като привикване и по-стабилно възприемане на състоянието след над 10-годишен период на психологична адаптация към заболяването. Трайно завишените стойности при пациентите с продължителност на заболяването над 1 година потвърждават резултатите за хроничния характер на депресията при множествена склероза, което би могло да се дължи на различна патофизиология от депресивните епизоди при общата популация (Koch, 2015). Неясната генеза на депресивните прояви при множествена склероза и неизяснения анатомичен корелат правят трудни за интерпретация резултатите за депресивност, които показват и противоречиви връзки с показателите за когнитивни функции и физическа инвалидизация. Все пак, резултатите досега подсказват, че депресията при множествена склероза поне отчасти се дължи на увреди в бялото вещество между челните и темпорални дялове и че влошава предшестващите когнитивни увреди (Feinstein, 2007).

Резултатите за умора, от друга страна, показват постепенно увеличение с напредъка на заболяването, като разликите приближават статистическата значимост ($p = 0.06$). Субективният характер на умората, липсата на обективен инструмент за измерване и неясните патофизиологични механизми, подобно на депресията, правят трудна интерпретацията на резултатите. Отново подобно на депресията, връзките на умората с когнитивните нарушения и физическата инвалидизация са противоречиви и до голяма степен индивидуални. Предвид образните данни за корелация между някои локални атрофични промени (nucleus accumbens, десен долен темпорален гирус, ляв горен фронтален гирус и други) и умората (Росса, 2014), не е изключено в бъдеще депресията и умората да бъдат обяснени с поне отчасти общ патофизиологичен механизъм, който да е свързан с напредващата дегенеративна компонента на заболяването.

В заключение и като обобщение на резултатите от всички невропсихологични тестове е редно да се подчертае на първо място ранната когнитивна увреда при пациенти с множествена склероза. Макар в повечето случаи тя да не е клинично значима при поставяне на диагнозата и в изследвания в текущото проучване период от 1 година след това, насоченото невропсихологично изследване закономерно установява тази увреда. Смята се, че тя е директен резултат дори от най-ранните патофизиологични механизми на заболяването и съответно обикновено придружава, макар и понякога субклинично, останалите симптоми

дори преди осъществяването на първото образно изследване и поставянето на диагнозата (Sinay, 2015). На второ място следва да се обърне внимание на характерния профил на когнитивните нарушения при заболяването. През първите години, когато водещ е невровъзпалителният компонент, водещи са предимно дисекзекутивните прояви, нарушенията на скоростта на обработка на информацията, вниманието, вербалната флуентност и извличането на информация, които обикновено се свързват с феномена на дисконекция и прекъсване предимно на уязвимите връзки на челния дял. С напредване на заболяването, когато невродегенеративният компонент е водещ, този специфичен профил „се размива“ и в късните стадии на болестта се наблюдава универсална увреда на почти всички когнитивни области с относително съхранение единствено на основните езикови способности и процедурната памет. Въпреки това, следва да се подчертае паралелността на развитие на двата процеса във всички стадии на заболяването, за което свидетелстват както някои неспецифични за заболяванията на бялото вещество когнитивни нарушения в групата с продължителност на заболяването <1 година (нарушено общо припомняне, например), така и прогресивно влошаващите се резултати на всички тестове с напредване на заболяването. Тези данни насочват към мисълта, че поради специфичната си патофизиология е възможно множествената склероза да притежава уникални невропсихологични характеристики, които я разграничават не само от коровите деменции, но и до голяма степен от подкоровите такива.

В допълнение, резултатите от проведените в текущото изследване невропсихологични тестове позволяват да се оценят възможностите им за ранен скрининг и проследяване, като най-подходящите тестове са представени в следната таблица (Таблица 15):

Таблица 15. Разделяне на невропсихологичните тестове в зависимост от способността им за ранен скрининг и/или достатъчно чувствително проследяване на състоянието

Тестове, подходящи за ранен скрининг	Тестове, подходящи за проследяване
FCSRT (тест на Buschke)	SDMT, DSMT
TMT	BVMT-R
Тестове за вербална флуентност (Isaac's Set Test, семантична флуентност)	MoCA
SDMT, DSMT	Тест на Stroop
Тест на Stroop	Тестове за вербална флуентност (фонемна флуентност?)
	TMT

4.2 Връзка между невроизобразяване и когнитивни нарушения

4.2.1 Оценка чрез визуални скали на Pasquier и Scheltens

4.2.1.1 Демографски и клинични характеристики на изследваната група

Сред пациентите, чиито образни изследвания бяха оценени с визуалните скали на Pasquier и Scheltens, 12 (54.5%) бяха класифицирани като пациенти с когнитивен дефицит, а останалите 10 (45.5%) - като когнитивно съхранени. Основните демографски и клинични данни на двете групи пациенти са представени в следната таблица (Таблица 16):

Таблица 16. Демографски и клинични характеристики на пациентите с множествена склероза, оценени чрез визуалните скали на Pasquier и Scheltens

	Пациенти с когнитивен дефицит (n = 12)	Когнитивно съхранени пациенти (n = 10)	p
Възраст	43.9 ± 9.2	32.7 ± 7.6	0.006
Пол (Ж/М)	8/4	7/3	0.87
Образование	3.2 ± 1.3	2.2 ± 1.4	0.12
Продължителност на заболяването в години	9.5 ± 7	3.2 ± 4.8	0.02
EDSS	3.4 ± 1.8	2.3 ± 1	0.11
MMSE	26.7 ± 2	29 ± 0.9	0.003
MoCA	22 ± 4	29 ± 1.1	<0.001
Fatigue Severity Scale	4.3 ± 1.9	2.6 ± 1.3	0.03
Скала за депресия на Beck	15.6 ± 9	8.1 ± 5.8	0.03

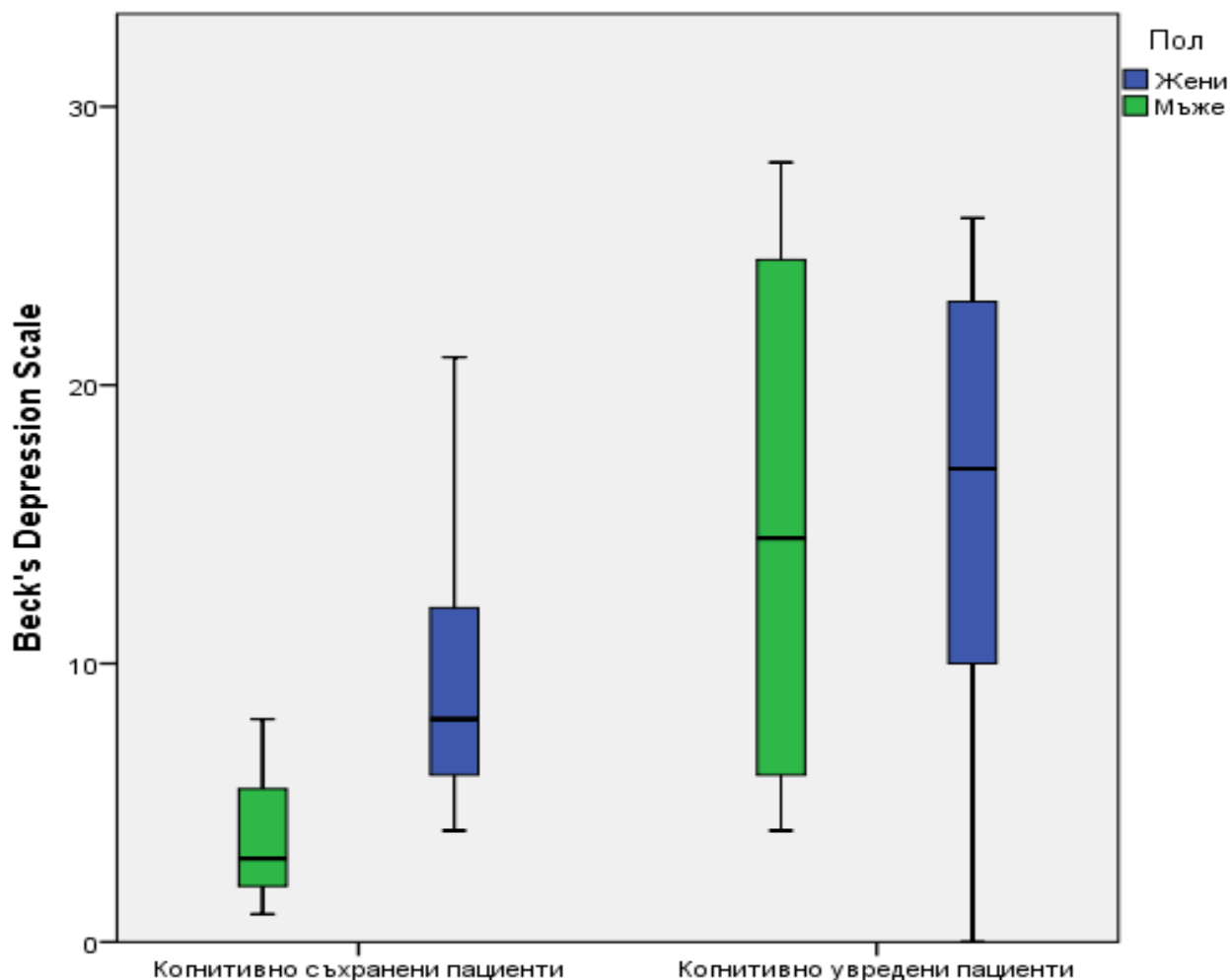
Данните са представени като средни стойности ± стандартни отклонения. EDSS – Expanded Disability Status Scale; MMSE – Mini-Mental State Examination; MOCA – Montreal Cognitive Assessment

Няма съществена разлика между двете групи пациенти по отношение на пол, образование и степен на физическа инвалидизация, измерена чрез скалата EDSS. Анализът на резултатите от изследването показва статистически значима разлика в постиженията от всички невропсихологични тестове между когнитивно съхранените пациенти и тези с когнитивен дефицит – както по отношение на общото когнитивно функциониране (MMSE, MoCA), така и на селективните тестове за изследваните когнитивни сфери. В текущото изследване пациентите и в двете групи получиха значително по-нисък резултат при оценка на общото когнитивно функциониране чрез скалата MoCA, която отново се доказва като почувствителната за откриване на когнитивни нарушения при този контингент пациенти. Установи се статистически значима връзка между продължителността на заболяването и наличието на когнитивен дефицит. Такава връзка не беше установена между нивото на физическа инвалидизация, измерена чрез скалата EDSS, и наличието на когнитивен дефицит. Разликата в нивото на образование между двете групи не достигна статистическа значимост.

4.2.1.2 Разлики в скалите за депресия и умора между когнитивно съхранени и когнитивно увредени пациенти, оценени с визуалните скали на Pasquier и Scheltens

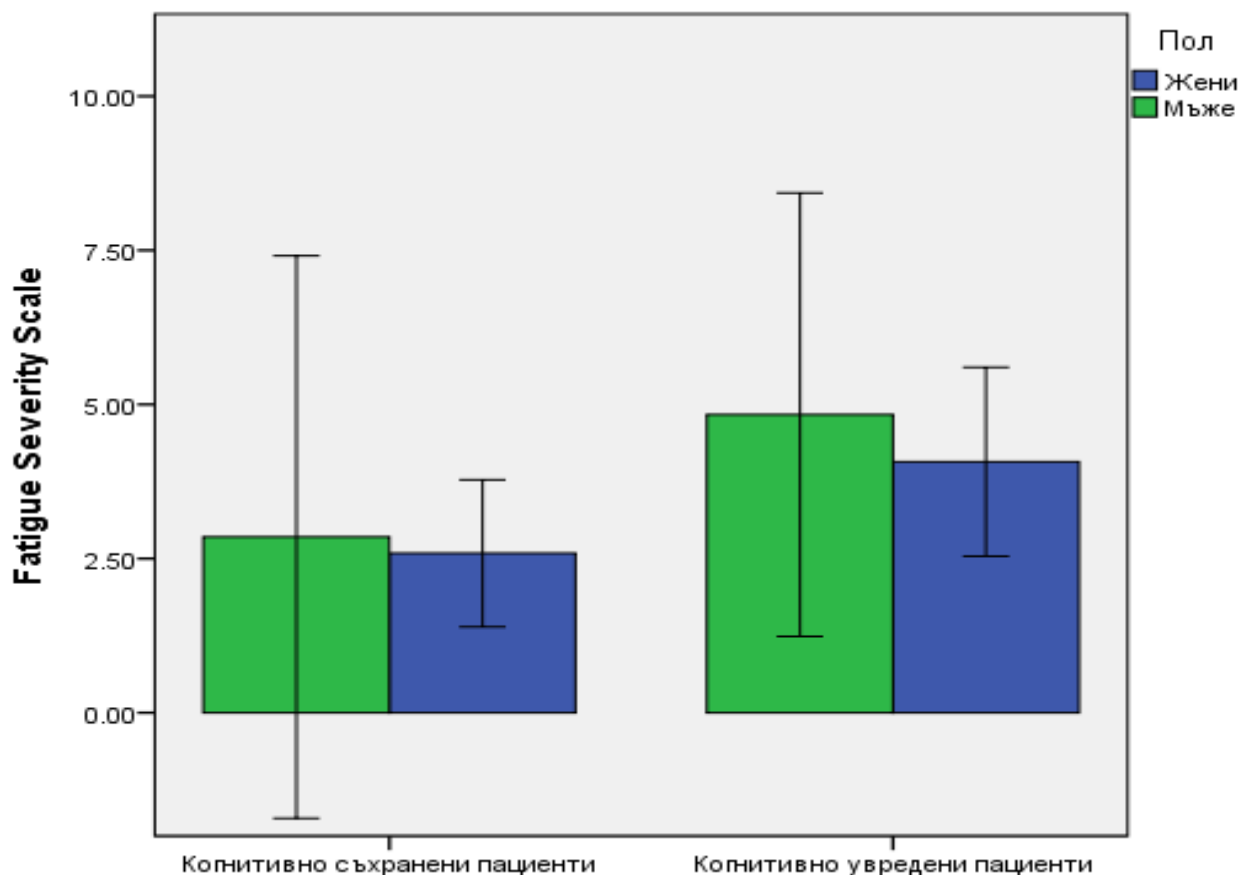
За да се уточни има ли разлика в резултатите от скалата за депресия на Beck между пациентите с и без когнитивни нарушения, се използва тестът на Ман-Уитни. Разпределенията на резултатите за двете групи са сходни, оценени чрез визуална инспекция. Медианните стойности за резултатите от скалата са статистически значимо различни между когнитивно съхранените (7.00) и когнитивно увредените пациенти (17.00), $U = 91$, $z = 2.049$, $p = 0.043$ (Фигура 45).

Фигура 45. Сравняване на резултатите от скалата за депресия Beck's Depression Scale между пациенти с множествена склероза с и без когнитивни нарушения



За да се установи има ли разлика в резултатите от скалата за умора Fatigue Severity Scale между пациентите с и без когнитивни нарушения, се използва Т-тест за сравнение на независими извадки. Няма отдалечаващи се стойности след оценка на кватилна диаграма; стойностите са нормално разпределени за двете групи след теста на Шапиро-Уилк ($p > 0.05$), има равенство на дисперсиите след оценка чрез теста на Левин ($p = 0.289$). Данните са представени като средни стойности \pm стандартни отклонения. Стойностите от скалата са по-високи при когнитивно увредените пациенти (4.33 ± 1.92) спрямо когнитивно съхранените пациенти (2.67 ± 1.37), статистически значима разлика от -1.66 (95% доверителен интервал (от -3.17 до -0.15)), $t(20) = -2.291$, $p = 0.033$ (Фигура 46).

Фигура 46. Сравняване на резултатите от скалата за умора Fatigue Severity Scale между пациенти с множествена склероза с и без когнитивни нарушения

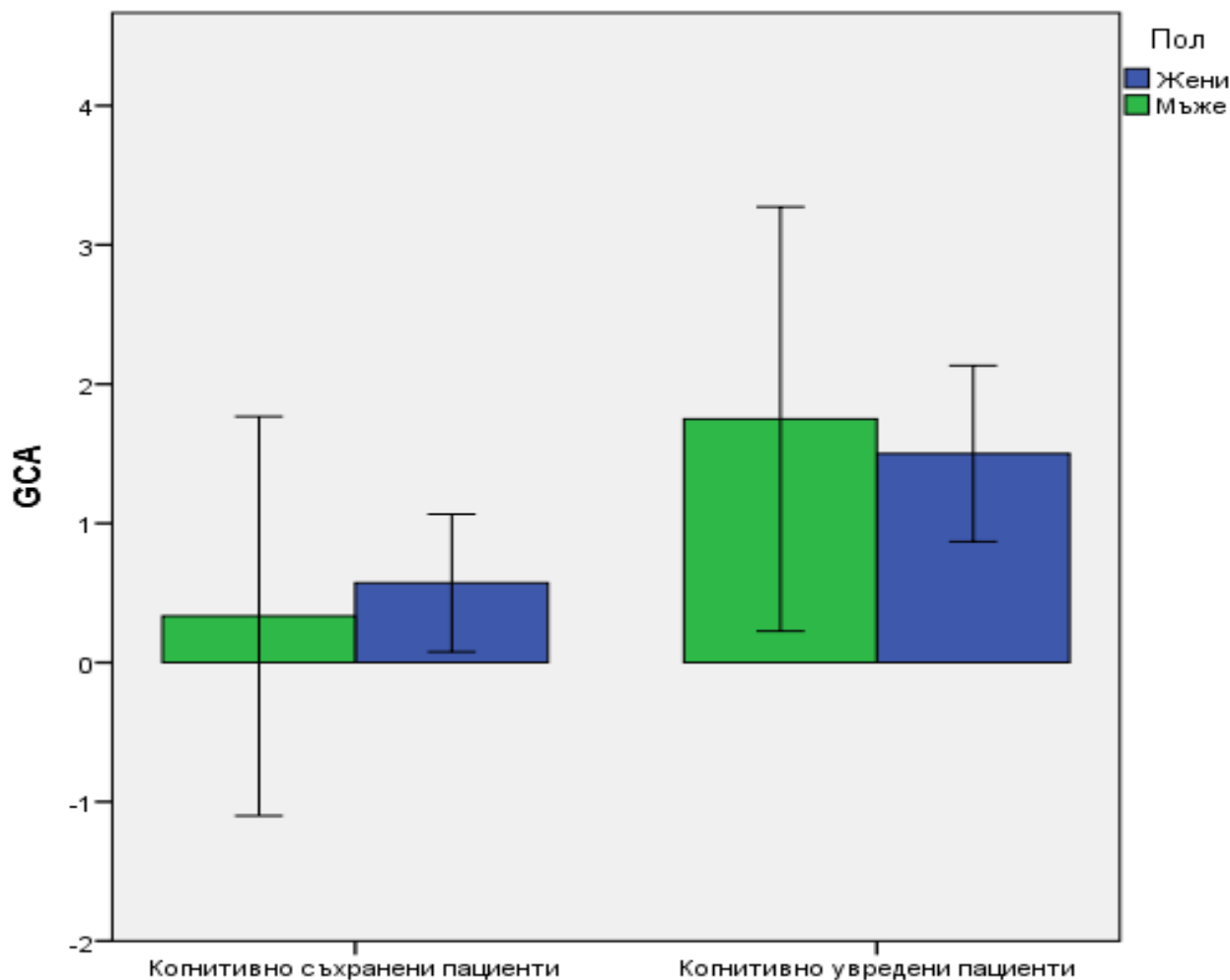


Пациентите с когнитивен дефицит се представиха със значимо повече точки на скалата за оценка на депресивни състояния спрямо когнитивно съхранените пациенти, както и със значимо повече точки на скалата за наличие на хронична умора и влиянието ѝ върху ежедневието на заболялите.

4.2.1.3 Разлики в скалата на Pasquier между когнитивно съхранени и когнитивно увредени пациенти

За да се уточни има ли разлика в резултатите от скалата на Pasquier за обща корова атрофия между пациентите с и без когнитивни нарушения, се използва тестът на Ман-Уитни. Разпределенията на резултатите за двете групи не са сходни, оценени чрез визуална инспекция. Средните рангове за резултатите от скалата са статистически значимо различни между когнитивно съхранените (7.25) и когнитивно увредените пациенти (15.04), $U = 102.5$, $z = 3.086$, $p = 0.03$ (Фигура 47).

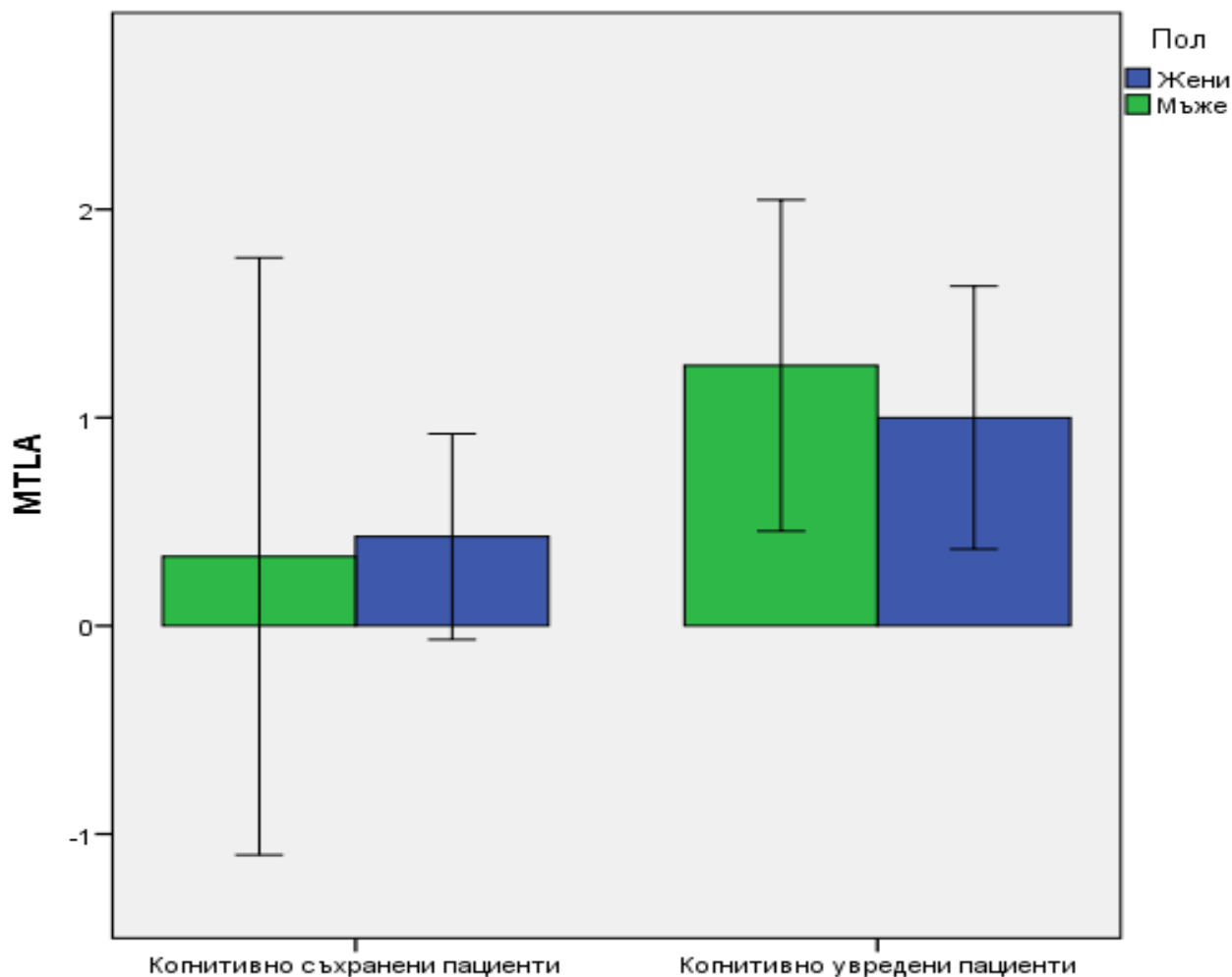
Фигура 47. Разлики в тежестта на общата корова атрофия, оценена чрез визуалната скала на Pasquier, между пациенти с множествена склероза с и без когнитивни нарушения (GCA – Global Cortical Atrophy)



4.2.1.4 Разлики в скалата на Scheltens между когнитивно съхранени и когнитивно увредени пациенти

За да се уточни има ли разлика в резултатите от скалата на Scheltens за атрофия на медиалния темпорален дял между пациентите с и без когнитивни нарушения, се използва тестът на Ман-Уитни. Разпределенията на резултатите за двете групи не са сходни, оценени чрез визуална инспекция. Средните рангове за резултатите от скалата са статистически значимо различни между когнитивно съхранените (8.3) и когнитивно увредените пациенти (14.17), $U = 92$, $z = 2.322$, $p = 0.036$ (Фигура 48).

Фигура 48. Разлики в тежестта на медиалната темпорална атрофия, оценена чрез визуалната скала на Scheltens, между пациенти с множествена склероза с и без когнитивни нарушения (MTLA – Medial Temporal Lobe Atrophy)



По отношение на магнитнорезонансната находка при пациентите с когнитивен дефицит се установи значително по-изразена обща корова атрофия спрямо групата на когнитивно съхранените ($p = 0.03$). Разликата в атрофията на медиалния темпорален дял при когнитивно съхранените пациенти спрямо пациентите с когнитивен дефицит е също статистически значима, ($p = 0.036$).

4.2.1.5 Корелация между различните невропсихологични тестове и резултатите от визуалните скали на Pasquier и Scheltens

В допълнение се установи корелация между резултатите от някои невропсихологични тестове и различните типове атрофия. За тази цел се използва ранговата корелация на Спирман. Атрофията на медиалния темпорален дял корелира статистически значимо с резултатите от тестовете за вербална и невербална памет (FCSRT (тест на Buschke), BVMT-R), както и с тестовете за семантична и фонемна вербална флуентност (Таблица 17):

Таблица 17. Корелации между медиалната темпорална атрофия, оценена чрез визуалната скала на Scheltens и някои невропсихологични тестове

	Buschke свободно припомняне	Buschke отсрочено свободно припомняне	BVMT- R общо	BVMT-R отсрочено	Брой думи с буквата „к“	Брой назовани животни	TMT-A (секунди)	Stroop 3
MTLA (r_s)	-0.517	-0.573	-0.518	-0.606	-0.476	-0.729	0.319	-0.376
MTLA (p)	0.014	0.005	0.014	0.003	0.025	<0.001	0.148	0.085

Данните са представени като рангови коефициенти на корелация (коефициенти на Спирман) на първия ред и като сила на статистическата значимост на втория. BVMT-R – Brief Visual Memory Test – Revised; TMT – Trail Making Test; MTLA – Medial Temporal Lobe Atrophy

От друга страна, общата корова атрофия корелира в голяма степен с тестове, оценяващи екзекутивните функции (SDMT, Stroop 3), както и с тестовете за вербална и невербална памет (Таблица 18):

Таблица 18. Корелации между общата корова атрофия, оценена чрез визуалната скала на Pasquier и някои невропсихологични тестове

	SDMT	Stroop 3	TMT-A (секунди)	Buschke свободно припомняне	Buschke отсрочено свободно припомняне	BVMT- R общо	BVMT-R отсрочено	Брой думи с буквата „к“	Брой назовани животни
GCA (r_s)	-0.619	-0.634	0.537	-0.554	-0.564	-0.645	-0.73	-0.466	-0.64
GCA (p)	0.002	0.002	0.01	0.007	0.006	0.001	<0.001	0.029	0.001

Данните са представени като рангови коефициенти на корелация (коефициенти на Спирман) на първия ред и като сила на статистическата значимост на втория. SDMT – Symbol Digit Modalities Test; TMT – Trail Making Test; BVMT-R – Brief Visual Memory Test – Revised; GCA – Global Cortical Atrophy

4.2.2 Корова патология и когнитивни нарушения

4.2.2.1 Демографски и клинични данни на изследваната група

Основните демографски и клинични данни на пациентите, изследвани с DIR-секвенция на МРТ, са представени в следната таблица (Таблица 19):

Таблица 19. Демографски и клинични данни на пациентите, оценени с DIR-секвенция на МРТ

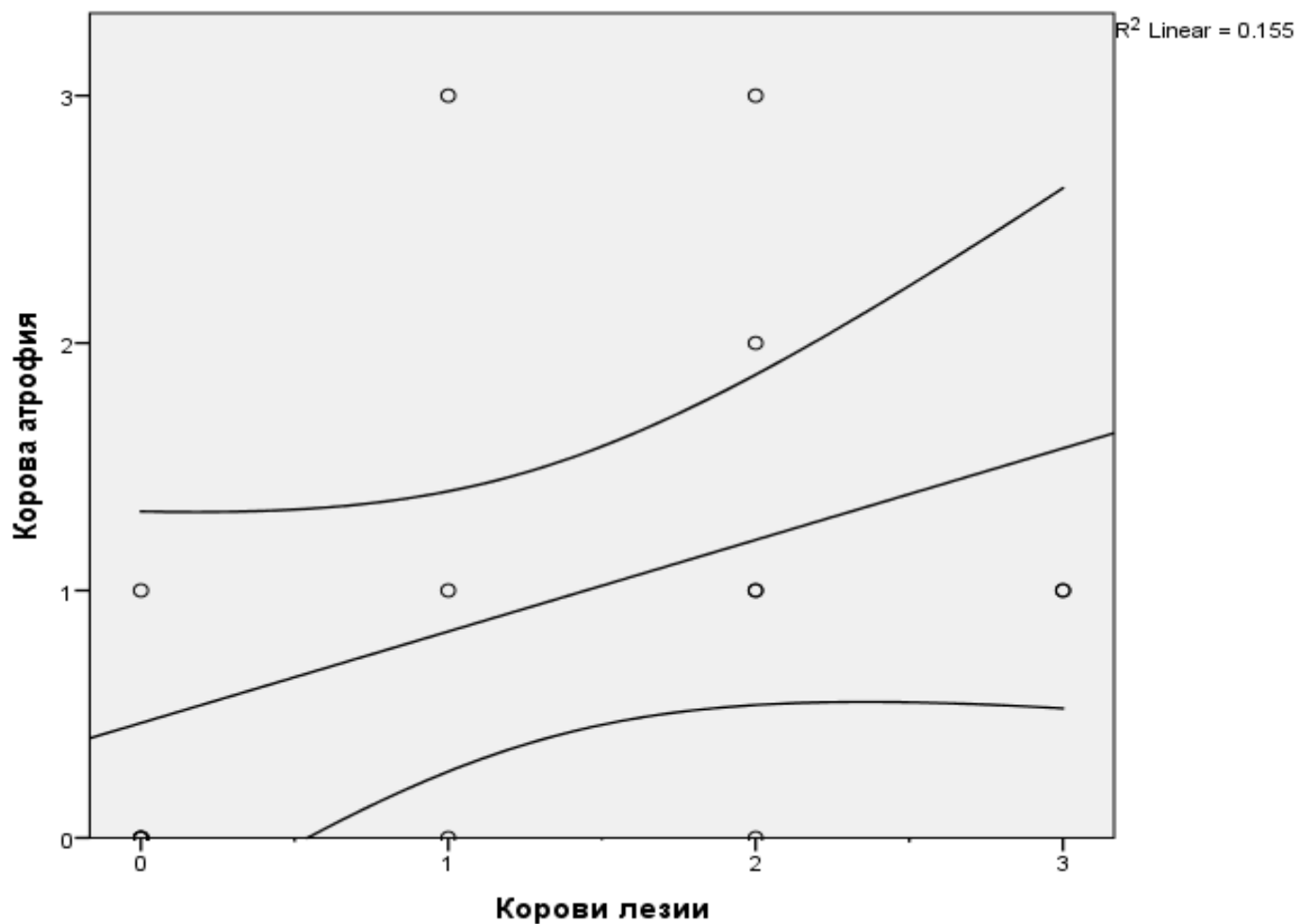
Възраст	40.8 ± 9.2
Пол (Ж/М)	11/4
Образование (в години)	12.9 ± 2.4
Продължителност на заболяването (в години)	9.8 ± 9.4
EDSS	2.5 ± 1.3
MMSE	27 ± 3.1
MoCA	23.7 ± 6.1
Beck's Depression Scale	10.9 ± 10.3
Fatigue Severity Scale	3 ± 1.9

Данните са представени като средни стойности ± стандартни отклонения. EDSS – Expanded Disability Status Scale; MMSE – Mini-Mental State Examination; MOCA – Montreal Cognitive Assessment

4.2.2.2 Корелации между корови лезии, перивентрикуларни лезии и корова атрофия

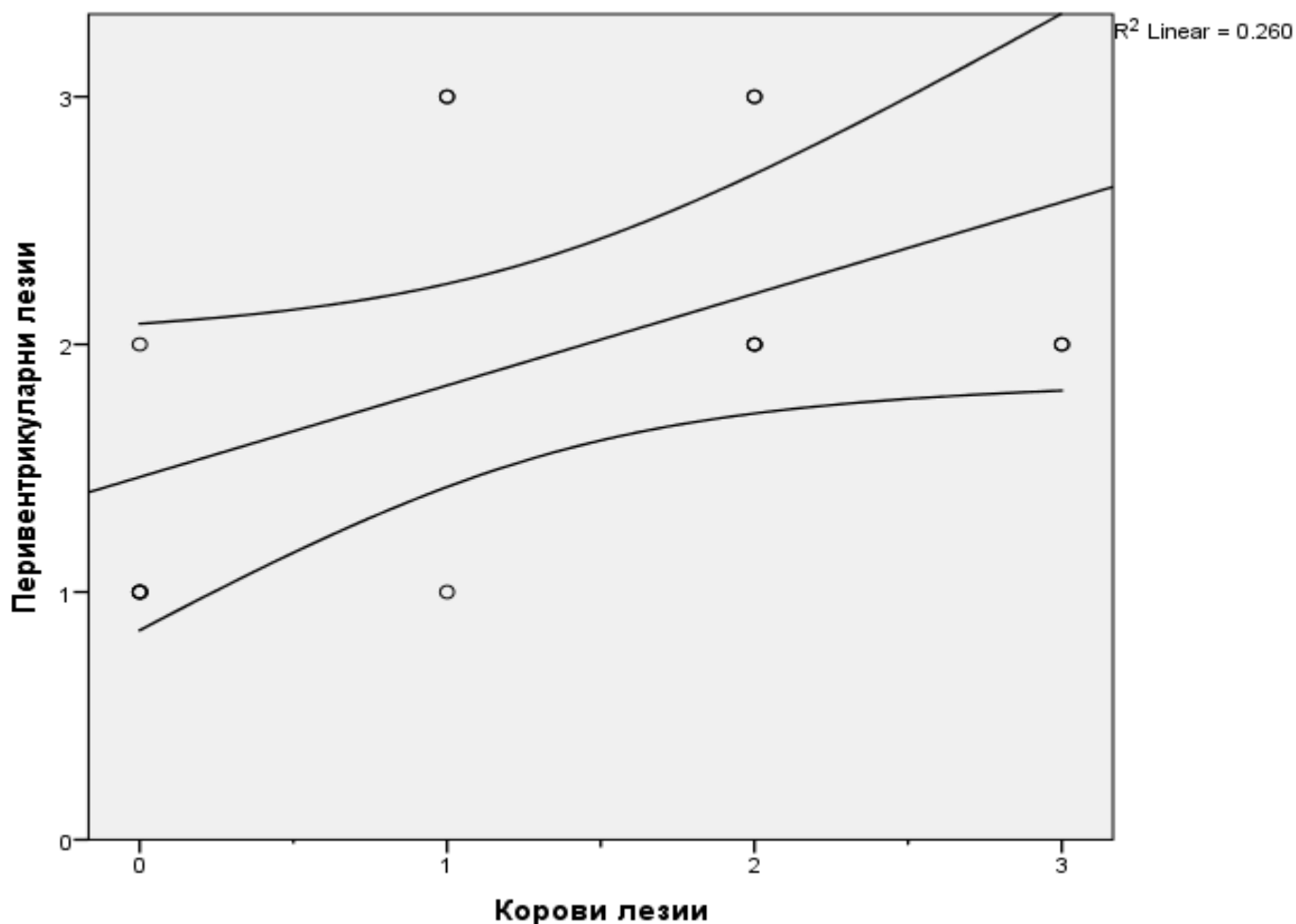
За да се установи връзката между коровите лезии от една страна и коровата атрофия и броя на перивентрикуларните лезии от друга, се използва ранговата корелация на Спирман. Установи се позитивна корелация между броят на коровите лезии и степента на корова атрофия, $r_s = 0.512$, $p = 0.05$ (Фигура 49).

Фигура 49. Корелация между броя корови лезии и тежестта на коровата атрофия



Установи се позитивна корелация между броят на коровите лезии и броя на перивентрикуларните лезии, $r_s = 0.537$, $p = 0.039$ (Фигура 50).

Фигура 50. Корелация между броя корови и перивентрикуларни лезии



4.2.2.3 Корелации между корова патология и представяне на невропсихологичните тестове

Анализът на получените резултати представи статистически значима корелация между коровата атрофия и някои невропсихологични тестове – както по отношение на общото когнитивно функциониране (MMSE, MoCA, включително подskalата за зрително-пространствени функции), така и по отношение на селективните тестове за съответните когнитивни сфери – FCSRT (тест на Buschke) отсрочено общо припомняне и брой на интрузитте 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 (Таблица 20):

Таблица 20. Корелации между тежестта на коровата атрофия и някои невропсихологични тестове

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

Със звезда (*) са представени корелационни коефициенти със статистическа значимост $p < 0.05$. MMSE – Mini-Mental State Examination; MOCA – Montreal Cognitive Assessment; BVMT-R – Brief Visual Memory Test-Revised; IST – Isaac’s Test; SCWT – Stroop Colour Word Test

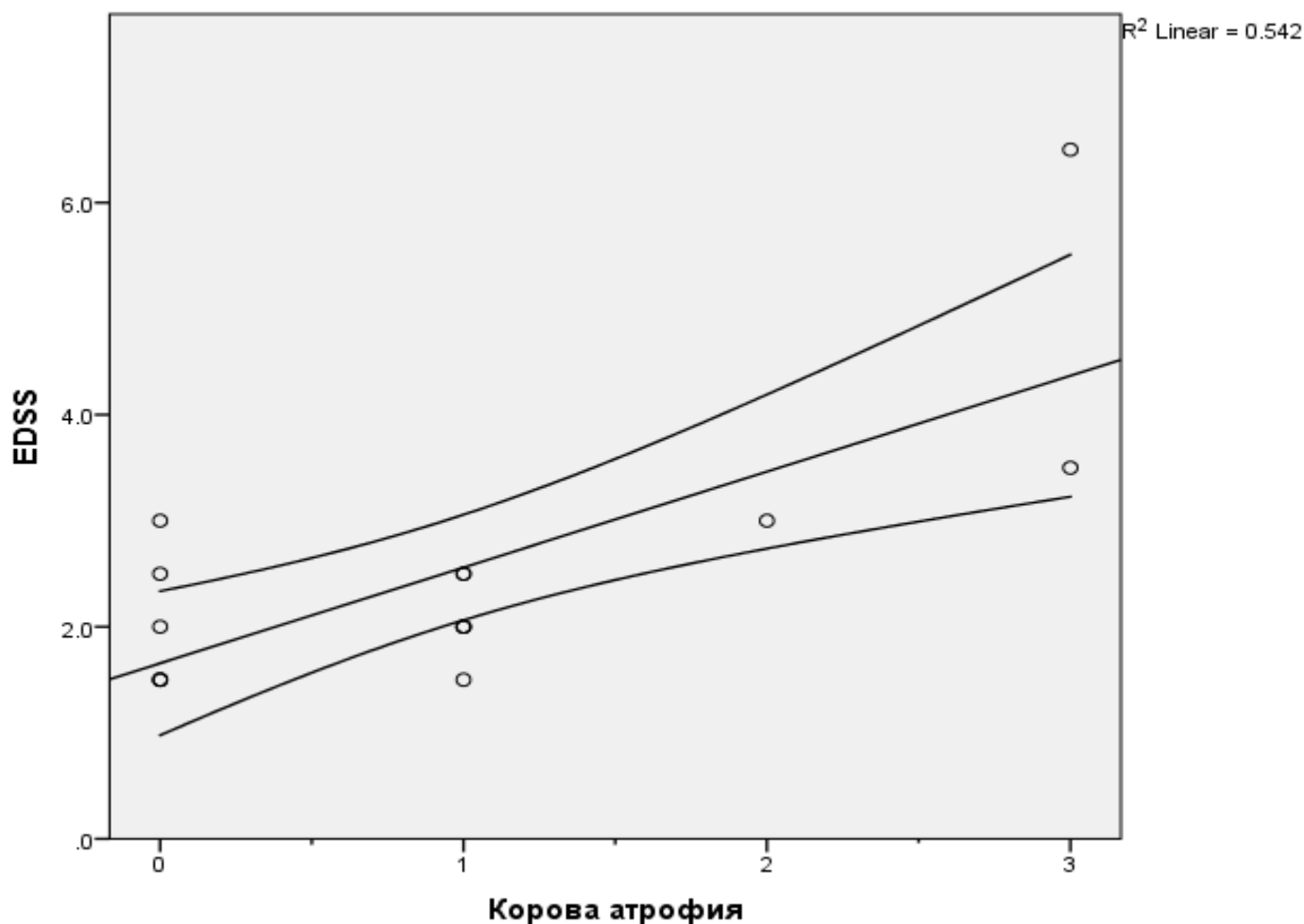
Броят на подкорвите лезии от друга страна достигна близост до статистическата значимост при корелация със скалата за депресия на Beck (корелационен коефициент 0.4098), а броят на перивентрикулните лезии достигна близост до статистическата значимост при корелация с разпознаването в теста на Buschke ($p = 0.06$).

В текущото проучване пациентите се представиха значимо по-лошо при оценка на общото когнитивно функциониране чрез MoCA в сравнение с MMSE (средни стойности 23.7 ± 6.1 за MoCA и 27 ± 3.1 за MMSE), което е поредното доказателство за по-голямата чувствителност на MoCA за откриване на когнитивни нарушения при пациенти с множествена склероза.

4.2.2.4 Корелация между корова атрофия и физическа инвалидизация

Установи се позитивна корелация между степента на корова атрофия и степента на физическа инвалидизация, измерена чрез EDSS, $r_s = 0.586$, $p = 0.022$ (Фигура 51).

Фигура 51. Корелация между коровата атрофия и физическата инвалидизация, оценена чрез EDSS



Нивото на образование на пациентите (измерено като години на обучение) корелира с глобалното им когнитивно функциониране, измерено чрез MMSE, $r_s = 0.593$, $p = 0.02$

4.2.3 Обсъждане

В настоящето изследване са представени данни за връзка между общата корова атрофия и атрофията на медиалния темпорален дял, от една страна, и нарушенията в специфични когнитивни сфери, от друга. Установи се, че докато общата корова атрофия корелира основно с тестове за езекутивни функции (SDMT, Stroop, TMT), атрофията на медиалния темпорален дял се асоциира с постиженията от тестове за вербална (FCSRT) и невербална (BVMT-R) памет, както и с вербална флуентност. Тази връзка между специфични атрофични промени и нарушения в определени когнитивни функции се наблюдава дори и при пациентите с клинично лека форма на пристъпно-ремитентна форма на множествена склероза. Тези данни предполагат наличието на определен анатомичен корелат за всяка когнитивна сфера и съответно на това до определена степен различен когнитивен профил при различните пациенти с множествена склероза в зависимост от конкретния профил на регионални атрофични промени. Докато все още няма достатъчно данни за категорично свързване на всеки невропсихологичен тест със строго определена мозъчна локализация, съществуват достатъчно изследвания, които полагат основите на тази идея – Nocentini et al. изследват пациенти с множествена склероза и откриват корелация между представянето на теста SDMT и атрофията предимно в челните дялове (основно среден и долен десен челен гирус), десен оперкулум и десен темпорален полюс, докато резултатите за тестовете за вербална памет корелират предимно с атрофията в ляв челен полюс, десен гирус супрамаргиналис, десен оперкулум и дясна инсула (Nocentini, 2014). Очевидно съществува известна неспецифичност в тези корелации, която отчасти се дължи на невъзможността който и да е невропсихологичен тест да изследва изолирано и само една определена когнитивна област, сравнително разпределения, „мрежови“ характер на някои когнитивни функции (скорост на обработка на информацията, езекутивни функции), както и паралелното обхващане на атрофичните процеси на малко или много всички корови области. Въпреки това, текущите данни представят паметовите процеси като по-локализиран анатомично когнитивен домейн, който подчертано корелира с увредите в темпоралните дялове и при пациенти с множествена склероза.

Изследването потвърждава и данните от предишната глава за статистически значимата връзка между когнитивното функциониране и продължителността на болестта, зависимост характерна за прогресивно невродегенеративно заболяване. Това отново поставя въпроса за наличието на първична невродегенеративна компонента в патогенезата на заболяването, чиито механизми са все още недостатъчно изяснени, но са широко обсъждани през последните години – микроглиална активация, ексцитотоксичност, хроничен оксидативен стрес, водещи до митохондриална дисфункция, ретроградна и антероградна дегенерация на

демиелинизираните аксони поради липса на трофика и като краен резултат загуба на мозъчно вещество и изчерпване на функционалния резерв (Friese, 2014).

Депресията и умората са значително по-изразени при пациентите с когнитивно нарушение, което допълнително поставя въпроса за тяхната генеза по-скоро като вторичен спрямо атрофичните промени феномен, а не като първични синдроми (Hildebrandt, 2014). Като потенциален анатомичен корелат за появата на умора, например, се описват бифронталните увреди, както и подкоровите увреди в други области, включително корпус калозум, било то атрофични или предизвикани от невроинфламаторни лезии (Patejdi, 2016; Yaldizli, 2014). Интересно е сравнението между корелациите на депресията и умората от една страна с продължителността на заболяването и от друга с когнитивните нарушения. Данните от предишната глава представят противоречиви данни за връзката между продължителността на заболяването и депресията, отчасти поради появата на липса на критичност при по-тежките форми на заболяването, както и за по-консистентна, но въпреки това не достигаща статистическа значимост корелация между продължителността на заболяването и умората. Явно продължителността на заболяването сама по себе си не е достатъчно изразен фактор за генезата на тези феномени, докато появата на когнитивни нарушения много по-убедително може да се свърже с тях. Тези данни насочват към съждението, че депресията и умората биха могли да се свържат с когнитивните нарушения независимо от видимите от образните изследвания невроинфламаторни и дегенеративни промени. Тази връзка е и двупосочна – наличието на когнитивни увреди би могло да доведе до депресивност пациентите със запазена критичност, както и до т.нар. „когнитивна умора“, докато в същото време апатията, породена от депресивността, би довела до по-слабо представяне на невропсихологичните тестове, както и до субективното чувство за умора (Niino, 2014). Всички тези зависимости, често противоречиви в множеството изследвания, опитващи се да оценят причинно-следствената връзка между тях, подчертават липсата на достатъчно знания за генезата на депресията и умората при пациентите с множествена склероза, както и вероятното наличие на допълнителни фактори, играещи роля при появата им.

В допълнение, резултатите доказват, че визуалните магнитнорезонансни скали могат да бъдат лесен и достъпен метод за оценка на пациентите с множествена склероза спрямо когнитивните им нарушения.

По отношение на групата пациенти, изследвани с DIR-секвенцията, резултатите показват, че коровата атрофия е един от най-чувствителните образни корелати на когнитивната дисфункция при множествена склероза. Това е в съответствие с установената представа, че мерките за атрофия са много по-чувствителни при връзка с когнитивните нарушения, отколкото лезионния товар, измерен в секвенциите T1 и T2 – Deloire et al.

описват дифузната загуба на паренхим и увеличената вентрикулна фракция като основен лош прогностичен фактор за когнитивен спад при пациенти през първата година от развитие на заболяването (DeLoire, 2012). Ролята на кортикалната атрофия в частност в генезата на когнитивните нарушения при множествена склероза се дискутира широко през последните години (Morgen, 2006). Съвкупността от невропсихологични изследвания, която корелира с коровата атрофия е сравнително неселективна, но все пак се наблюдава тенденция за най-силна корелация при когнитивни области, които са по-типични за невродегенеративните заболявания – общо когнитивно функциониране, селективно увреждане на паметта чрез нарушение на кодирането и множество интрузии при по-слабо засягане на разпознаването, а когнитивните области, които показаха най-ранна увреда при пациентите с множествена склероза в предишната глава, тук се представят с по-ниски коефициенти на корелация (внимание, вербална флуентност, екзекутивни функции). Това не е изненадващо предвид факта, че коровата атрофия се приема основно като показател за невродегенеративната компонента на заболяването, за която се очаква да бъде основен двигател на по-късните и не дотолкова специфични за ранните етапи на развитие на заболяването когнитивни увреди в гореописаните области. Въпреки това, предишни изследвания на пациенти с множествена склероза, включително описаните по-горе, документират отрицателното въздействие на кортикалната патология (както кортикална атрофия, така и брой и големина на коровите лезии) върху когнитивни сфери, които обикновено се считат за типично засегнати при болести на бялата материя - скорост на обработка на информацията, екзекутивни функции, внимание, зрително-пространствени функции – доказателство за сложния и многофакторен характер на когнитивните увреди при множествена склероза (Calabrese, 2010; Filippi, 2010). Вероятно тук отново играе роля от една страна регионалната увреда и връзката ѝ със специфични когнитивни области, а от друга – специфичната генеза на коровата атрофия при всеки пациент – резултат от дисконекция при отдалечени плаки на демиелинизация и последваща дегенерация или от пряка увреда при демиелинизация в самото сиво вещество.

В текущото изследване коровите лезии представиха слаба и противоречива корелация с представянето на невропсихологичните изследвания, но се представиха като основна причина за развитието на корова атрофия и съответно като индиректна такава за когнитивния спад. На кортикалните лезии се приписва различна тежест като независим фактор на когнитивните нарушения (при абстрахиране от ролята им в генезата на коровата атрофия) (Paradouroulou, 2013), но резултатите все пак са по-убедителни от тези за лезиите в бялото вещество. 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 (Nelson, 2011), докато други автори откриват силна

връзка между броя на коровите лезии и наличието на когнитивен спад (Filippi, 2010). Във всички случаи корелацията им с коровата атрофия сама по себе си е интересен резултат, който предполага, че атрофията на сивото вещество е свързана с демиелинизиращите лезии в него, а не толкова с отдалечената аксонална трансекция. Това би обяснило резултатите от някои предишни изследвания, в които липсва значима връзка между тежестта на регионалната корова атрофия и топографски отговарящия ѝ юкстакортикален лезионен товар (Pareto, 2015). Въпреки това, следва да се има предвид, че подобно на когнитивните нарушения при множествена склероза, генезата на атрофичните промени има по-сложен характер и вероятно се дължи на паралелно действащи процеси.

Относителната роля на лезиите в бялото вещество сами по себе си в генезата на когнитивните нарушения в текущото изследване е слаба и противоречива, което отговаря на описанията в световната литература (Filippi, 2010). Както вече беше дискутирано, анатомичният корелат на депресията при множествена склероза е все още неясен, като съществуват доказателства за връзката ѝ с различни модели на мозъчна увреда. Gobbi et al. например свързват депресията с фронтална, париетална и окципитална атрофия, като най-силна корелация откриват при двустранна фронтална атрофия, докато такава връзка не се установява с лезионния товар и атрофията на бялото вещество (Gobbi, 2014). В тази връзка интересна в текущото изследване е корелацията на подкоровите лезии с депресията, оценена със скалата на Векс, което съответства на теорията, че депресията се генерира от структурните промени, водещи до дисконекция, особено в лимбичната система и префронталните зони с прекъснати и „удължени“ връзки между ключови региони, а не толкова от атрофичните промени (Nigro, 2015). В тази насока са и резултатите на Rocca et al., които свързват депресията при множествена склероза с дисконекция на хипокампитите от останалите структури на т.нар. default-mode network или мозъчните структури, които показват активност при изследване с функционален магнитен резонанс при пълен покой (resting-state fMRI) (Rocca, 2015).

Лезионният товар в кората корелира не само със степента на корова атрофия, но и с лезионния товар в перивентрикуларното бяло вещество – корелация, която не се наблюдава с никоя друга изследвана област. Преди да се открие привидно невъзможното наличие на корови демиелинизационни лезии при множествена склероза, най-изразеният лезионен товар в перивентрикулната материя и подкоровите области е давал основание да се описва градиент на лезионната честота, който започвал от тези области и намалявал с отдалечаването от тях в дълбочина на бялото вещество, преди да започне да се увеличава отново при доближаване до пиалната повърхност/вентрикулите – сега знаем, че този градиент започва не от подкоровото бяло вещество, а от самата мозъчна кора. Такъв градиент съществува дори в самата мозъчна

кора, като най-тежките увреди се наблюдават в близост до пиалната повърхност (Mainero, 2015), което корелира и със скорошното откритие на менингеални струпвания от лимфоцити, подобни на лимфни фоликули, по-чести при прогресиращите форми на болестта (Pikor 2015). Този типичен модел на увреда („вътрешна и външна мозъчна обвивка“) вероятно е свързан с общ възпалителен фактор в цереброспиналната течност, но специфичните механизми засега остават неясни (Pardini, 2017).

Физическата инвалидизация, измерена чрез EDSS, корелира с тежестта на коровата атрофия – логична връзка предвид ролята на коровата атрофия като маркер на напредващия невродегенеративен компонент на заболяването. Подобна корелация се описва и в други проучвания, макар, подобно на връзката между EDSS и когнитивните нарушения, тя да е противоречива и сравнително слаба.

4.3 Аполипопротеин Е и множествена склероза

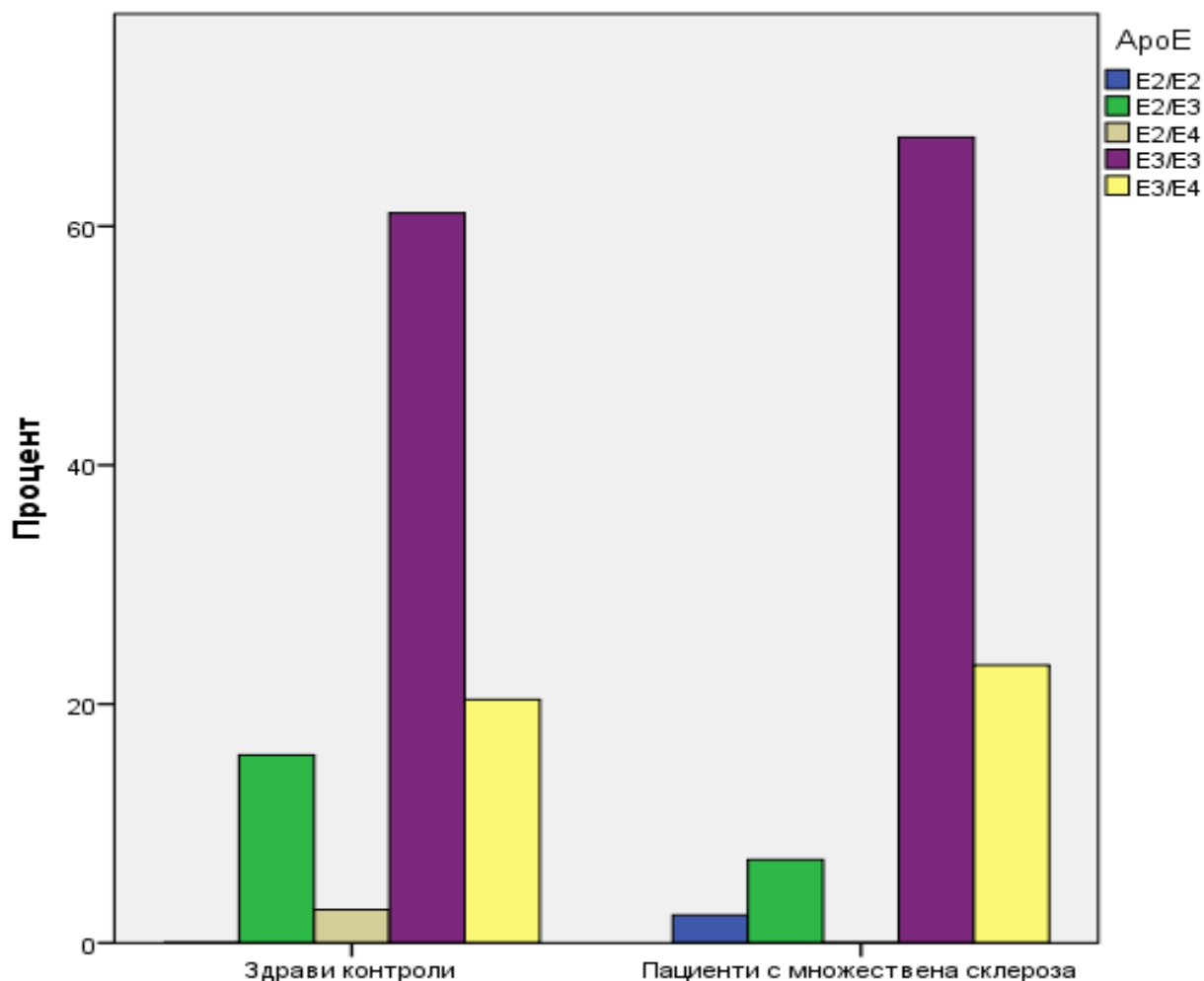
4.3.1 Процентно разпределение на отделните генотипове за аполипопротеин Е при пациенти с множествена склероза и при здрави лица

Разпределението на генотиповете на ApoE при група пациенти с множествена склероза и при здравите лица са представени в следните таблица (Таблица 21) и фигура (Фигура 52):

Таблица 21. Разпределение на генотиповете за аполипопротеин Е при пациенти с множествена склероза и здрави лица

	Пациенти с множествена склероза (n = 43)	Здрави контроли (n = 108)
E2/E2	1 (2.3%)	0 (0%)
E2/E3	3 (7%)	17 (15.7%)
E2/E4	0 (0%)	3 (2.8%)
E3/E3	29 (67.4%)	66 (61.1%)
E3/E4	10 (23.3%)	22 (20.4%)

Фигура 52. Графично изображение на разпределението на генотиповете за аполипопротеин Е при пациенти с множествена склероза и здрави лица



4.3.2 Честотно разпределение на отделните алели при пациенти с множествена склероза и при здрави лица

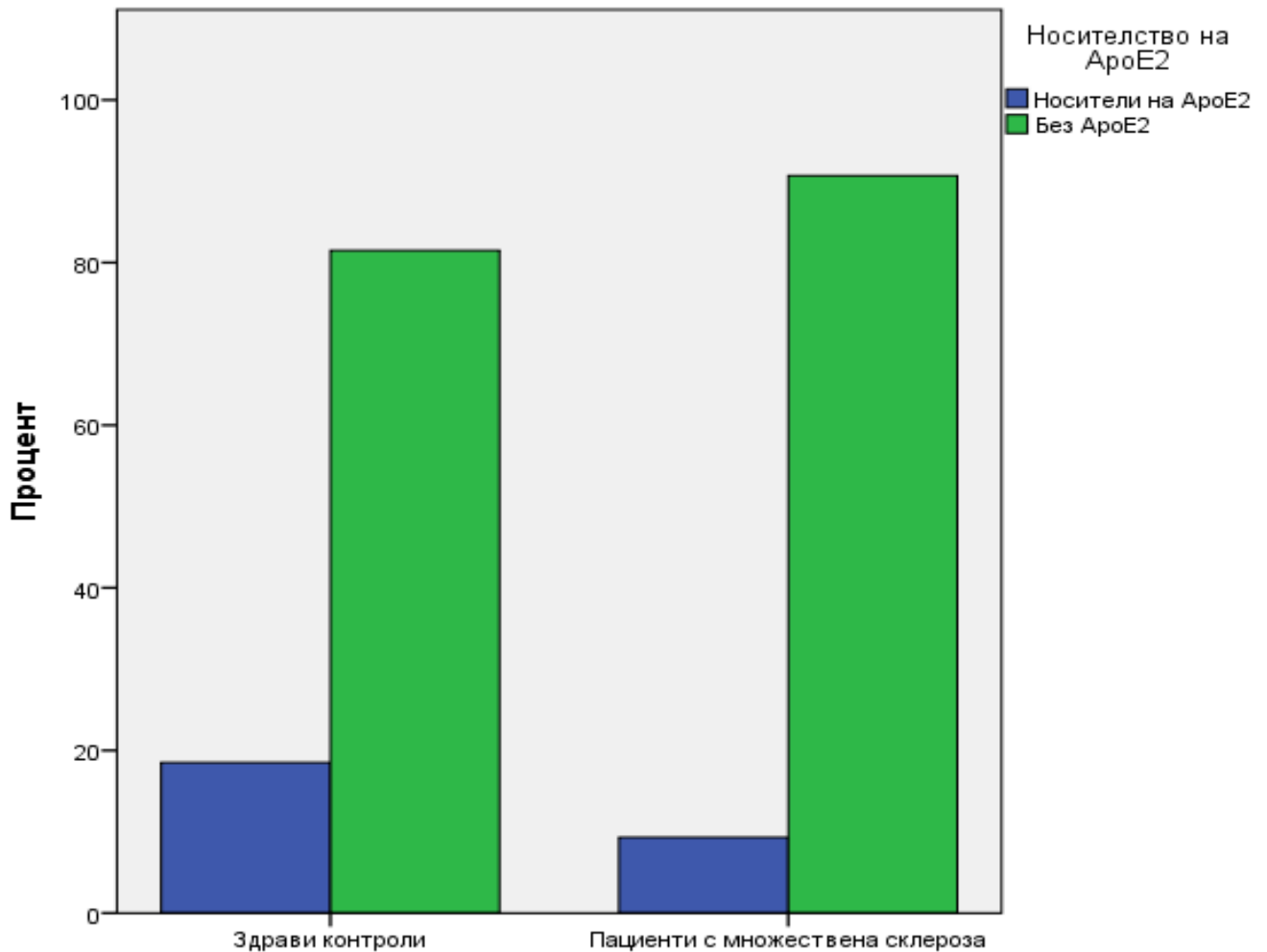
Процентното отношение на честотата на носителство на отделните алели в групата пациенти с множествена склероза и контролната група от здрави лица е представено в следната таблица (Таблица 22):

Таблица 22. Честотно разпределение на отделните алели за аполипопротеин Е при пациенти с множествена склероза и здрави лица

	Пациенти с множествена склероза (n = 43)	Здрави контроли (n = 108)
E2	9.3%	18.5%
E3	97.7%	97.2%
E4	23.3%	23.2%

За да се установи има ли статистически значима връзка между честотата на разпределение на алела E2 и наличието на множествена склероза, се използва Хи-квадрат тест на Пирсън. Очакваните честоти във всички клетки са по-големи от 5. Липсва статистически значима връзка между наличието на множествена склероза и честотата на разпределение на алела E2, $\chi^2(1) = 1.954$, $p = 0.162$ (Фигура 53).

Фигура 53. Сравняване на честотата на носителството на алел E2 между пациенти с множествена склероза и здрави лица



4.3.3 Когнитивно функциониране в зависимост от носителството на алел E4 при пациенти с множествена склероза

Пациентите с множествена склероза, при които се изследва генотипа на ApoE (43 пациента), бяха разделени на група хетерозиготи за алел E4 (10 пациента, 76.7%) и такива без алел E4 (33 пациента, 23.3%). Основните демографски и клинични данни на двете групи пациенти са представени в следната таблица (Таблица 23):

Таблица 23. Демографски и клинични характеристики на пациенти с множествена склероза, при които се изследва генотип на аполипопротеин Е.

	Хетерозиготи за алел Е4	Без алел Е4	Р
Възраст (години)	42.2 ± 12.12	40.52 ± 10.43	0.67
Пол (Ж/М)	7/3	18/15	0.48
Образование (години)	13.6 ± 2.07	14.09 ± 2.31	0.45
Продължителност на заболяването (години)	7.3 ± 7.1	8.4 ± 6.26	0.52
EDSS	3.15 ± 1.73	2.99 ± 1.39	0.75

Данните са представени като средни стойности ± стандартни отклонения. EDSS – Expanded Disability Status Scale

Както е видно от таблицата, няма съществена разлика между двете групи пациенти по отношение на възраст, пол, образование, продължителност на заболяването и степен на физическа инвалидизация, измерена чрез скалата EDSS.

Сравнението на резултатите от невропсихологичните тестове между двете групи се осъществи чрез Т-теста за сравнение на независими извадки, а където е нужно, с непараметричния тест на Ман-Уитни. Представянето на невропсихологичните тестове при двете групи е представено в следната таблица (Таблица 24):

Таблица 24. Сравняване на когнитивното представяне между пациенти с множествена склероза с и без носителство на алел Е4

	Хетерозиготи за алел Е4 (n = 10)	Без алел Е4 (n = 33)	P
MMSE	28 ± 2.75	27.42 ± 1.5	0.11
MoCA	26 ± 3.74	24.15 ± 4.94	0.37
Buschke непосредствено припомняне	13.7 ± 1.49	13.85 ± 1.66	0.72
Buschke свободно припомняне при първи опит	5 ± 2.16	5.42 ± 3.23	0.68
Buschke общо припомняне при първи опит	9 ± 2.63	8.82 ± 3.69	0.97
Buschke свободно припомняне	21.4 ± 6.93	20.61 ± 10.23	0.9
Buschke общо припомняне	35.7 ± 5.23	33.61 ± 9.36	0.7
Buschke разпознаване	15.8 ± 0.42	15.15 ± 1.15	0.1
Buschke отсрочено свободно припомняне	9.6 ± 3.84	8.64 ± 4.05	0.51
Buschke отсрочено общо припомняне	14.7 ± 1.63	13.88 ± 2.55	0.44
BVMT-R първи опит	3.2 ± 2.97	3.58 ± 2.92	0.64
BVMT-R общо	16 ± 10.38	16.55 ± 10.11	0.88
BVMT-R отсрочено	7.4 ± 4.33	6.88 ± 4.29	0.77
Isaac's Set Test	36 ± 3.8	32.18 ± 7.09	0.27
Фонемна флуентност (брой назовани думи с буквата „к“)	14.7 ± 4.14	12.33 ± 6.59	0.19
Брой назовани животни	19.7 ± 4.52	18.73 ± 7.44	0.9
PASAT	37.88 ± 15.06	42.7 ± 10.09	0.33
PASAT грешки	8.43 ± 7.14	6.44 ± 4.13	0.7
PASAT пропуски	14.86 ± 13.57	10.72 ± 8.62	0.93
SDMT	42 ± 6.42	38.36 ± 14.78	0.29
DSMT	31.89 ± 10.12	31.79 ± 14.49	0.76
TMT-A	55.67 ± 20.94	66.94 ± 40.17	0.76
TMT-B	118.43 ± 56.26	158.04 ± 98.62	0.35
Stroop 1	77.7 ± 18.64	76.55 ± 19.97	0.92
Stroop 2	63.9 ± 13.16	59.85 ± 17.78	0.42
Stroop 3	36.9 ± 16.91	34.27 ± 11.81	0.58
Beck's Depression Scale	11.7 ± 8.47	12.12 ± 9.52	0.97
Fatigue Severity Scale	3.88 ± 1.5	3.46 ± 1.87	0.47

Данните са представени като средни стойности \pm стандартни отклонения. MMSE – Mini-Mental State Examination; MoCA – Montreal Cognitive Assessment; BVMT-R – Brief Visual Memory Test – Revised; PASAT – Paced Auditory Serial Addition Test; SDMT – Symbol Digit Modalities Test; DSMT – Digit Symbol Modalities Test; TMT – Trail Making Test

4.3.4 Обсъждане

Изследването на разпределението на различните алели на гена за аполипопротеин E при пациенти с множествена склероза и здрави контроли разкрива почти абсолютна идентичност при разпределение на алелите E3 и E4 между двете групи (E3 – 97.2% при здрави контроли и 97.7% при пациенти с множествена склероза; E4 – 23.2% при здрави контроли и 23.3% при пациенти с множествена склероза). По-значителна, макар да липсва статистическа значимост, е разликата в разпределението на алел E2 – 18.5% при здрави контроли и 9.3% при пациенти с множествена склероза. В текущото изследване това се дължи предимно на по-високия процент здрави контроли с генотип E2/E3 (15.7% спрямо 7% при пациентите с множествена склероза) за сметка на сравнително по-малка честота на най-често срещания генотип E3/E3 при сравнение с групата пациенти с множествена склероза (61.1% спрямо 67.4%). По-ниската честота на E2 алела при пациенти с множествена склероза е описвана и от други автори (Zwemmer, 2004; Al-Shammri, 2005), докато влиянието му върху хода на заболяването се описва с противоречиви резултати – макар някои автори да свързват наличието на алела E2 с по-доброкачествено клинично протичане (Schmidt, 2002), други описват наличието на алел E2 като фактор за нарушена ремиелинизация, обяснявайки този ефект с по-ниския афинитет на рецепторите върху невроглиалните клетки към изоформата E2 (Carlin, 2000). Макар че ролята на полиморфизма на гена за ApoE и в частност носителството на алел E4 да е добре изучен и неоспорим фактор в генезата на някои невродегенеративни заболявания, най-вече болест на Алцхаймер, най-мощните проучвания за значението на полиморфизма на ApoE гена за наличието и хода на множествената склероза представят липса на значима връзка. Няколко метапроучвания го доказват – през 2006г. Burwick et al. включват близо 3300 случая и изключват ролята на ApoE като фактор в заболяването (Burwick, 2006); през 2011г. Xuan et al. стигат до същото заключение, включвайки близо 5500 пациента (Xuan, 2011), а през 2012г. Lill et al. категорично отхвърлят тази връзка след изследване на около 12000 пациенти с множествена склероза (Lill, 2012). Тези данни подчертават значението на използването на големи извадки за противоречиви генотип-фенотипни корелации.

Липса на значими разлики в текущото изследване се установяват и при сравнение на невропсихологичните резултати между двете групи пациенти – носители на алел E4 и

пациенти без носителство на алела. Двете групи пациенти не се различават статистически значимо по възраст, пол, образование и продължителност на заболяването. Такава разлика не се установява и при сравнение на физическата инвалидизация, измерена чрез скалата EDSS. Подобно на изследванията за predisпозиция към развитие на заболяването в зависимост от полиморфизма на ApoE, съществуват и противоречиви данни за по-тежкото протичане на множествената склероза при носителство на алел E4 (Tamam, 2011). Те се отнасят не само за нивото на физическа инвалидизация, но и за когнитивния статус – Shi et al. описват по-бърза прогресия на когнитивния дефицит при носители на алел E4 (Shi, 2011), а Horáková et al. описват и по-бърза прогресия на мозъчната атрофия при тези пациенти (Horáková, 2010). На тези данни отговарят и множество проучвания, които не откриват такива връзки – както по отношение на когнитивното представяне (Carmona, 2011), така и на образните характеристики (Ghaffar, 2011). Данните от текущото изследване подкрепят тезата за липса на връзка между носителството на алел E4 и когнитивния статус на пациентите с множествена склероза – нито един от всичките невропсихологични тестове не показва значима разлика в резултатите между двете групи пациенти. Съвсем леко по-добри резултати всъщност постига групата пациенти хетерозиготи за алел E4 (изключение за тестовете PASAT и BVMT-R) – факт, който не би трябвало да се обсъжда като значим и който вероятно се дължи на по-доброто индивидуално когнитивно представяне на отделни индивиди в тази група. Може би било достатъчно да се спомене, че гореспоменатото метапроучване на Burwick et al. от 2006г. не само изключва възможността носителите на определен алел на ApoE гена да са по-склонни към развитие на множествена склероза, но и липсата на какъвто и да е ефект на определен алел, включително E4, върху тежестта на заболяването.

4.4 Изследване на биомаркери в цереброспинална течност и връзката им с когнитивните нарушения

4.4.1 Демографски и клинични характеристики на изследваната група

Основните демографски и клинични данни на пациентите, при които се проведе ликворно изследване, са представени в следната таблица (Таблица 25):

Таблица 25. Демографски и клинични характеристики на пациенти с множествена склероза, при които се осъществи изследване на ликвор

Възраст	37.07 ± 11.16
Пол (Ж/М)	7/8
Образование (в години)	13.6 ± 2.67
Продължителност на заболяването (в години)	0.84 ± 1.4
EDSS	2.2 ± 1.16
MMSE	28.13 ± 1.19
MoCA	26.13 ± 4.6
Beck's Depression Scale	11.73 ± 10.79
Fatigue Severity Scale	3.21 ± 1.74

Данните са представени като средни стойности ± стандартни отклонения. EDSS – Expanded Disability Status Scale; MMSE – Mini-Mental State Examination; MOCA – Montreal Cognitive Assessment

В следната таблица са представени някои от данните от общото ликворно изследване при групата от 15 души с множествена склероза, при които бяха изследвани ликворни биомаркери (Таблица 26):

Таблица 26. Общ, белтък, албумин и имуноглобулини в цереброспинална течност на изследваните пациенти с множествена склероза

	Средни стойности ± стандартни отклонения	Референтни стойности
Общ белтък	0.43 ± 0.2 g/l	0.12 – 0.45 g/l
IgG	57.15 ± 28.81 mg/l	5 – 50 mg/l
IgA	5.92 ± 4.83 mg/l	1 – 5 mg/l
IgM	1.23 ± 1.31 mg/l	0.5 – 0.6 mg/l
Албумин	247.92 ± 106.28 mg/l	70 – 350 mg/l

4.4.2 Изследване на общ и фосфорилиран тау и амилоид-бета

По отношение на количеството общ тау протеин, от изследваните 15 души 3 са с нива над референтните граници на метода. Спрямо количеството фосфорилиран тау, 2 души са с нива над референтните граници, 3 са под тях, а останалите 10 са в референтни граници.

Относно амилоид-бета в ликвор, 11 от пациентите се представиха със стойности под референтните граници, а останалите 4 – в норма. Сравнение на средните стойности от изследваните биомаркери в ликвора на пациентите с референтните стойности на метода, определени от производителя, представя дискретно завишено ниво на общ тау протеин при пациентите с множествена склероза, референтни нива на фосфорилиран тау протеин и значително понижени нива на амилоид-бета (Таблица 27):

Таблица 27. Сравнение на получените ликворни резултати с референтните граници на метода

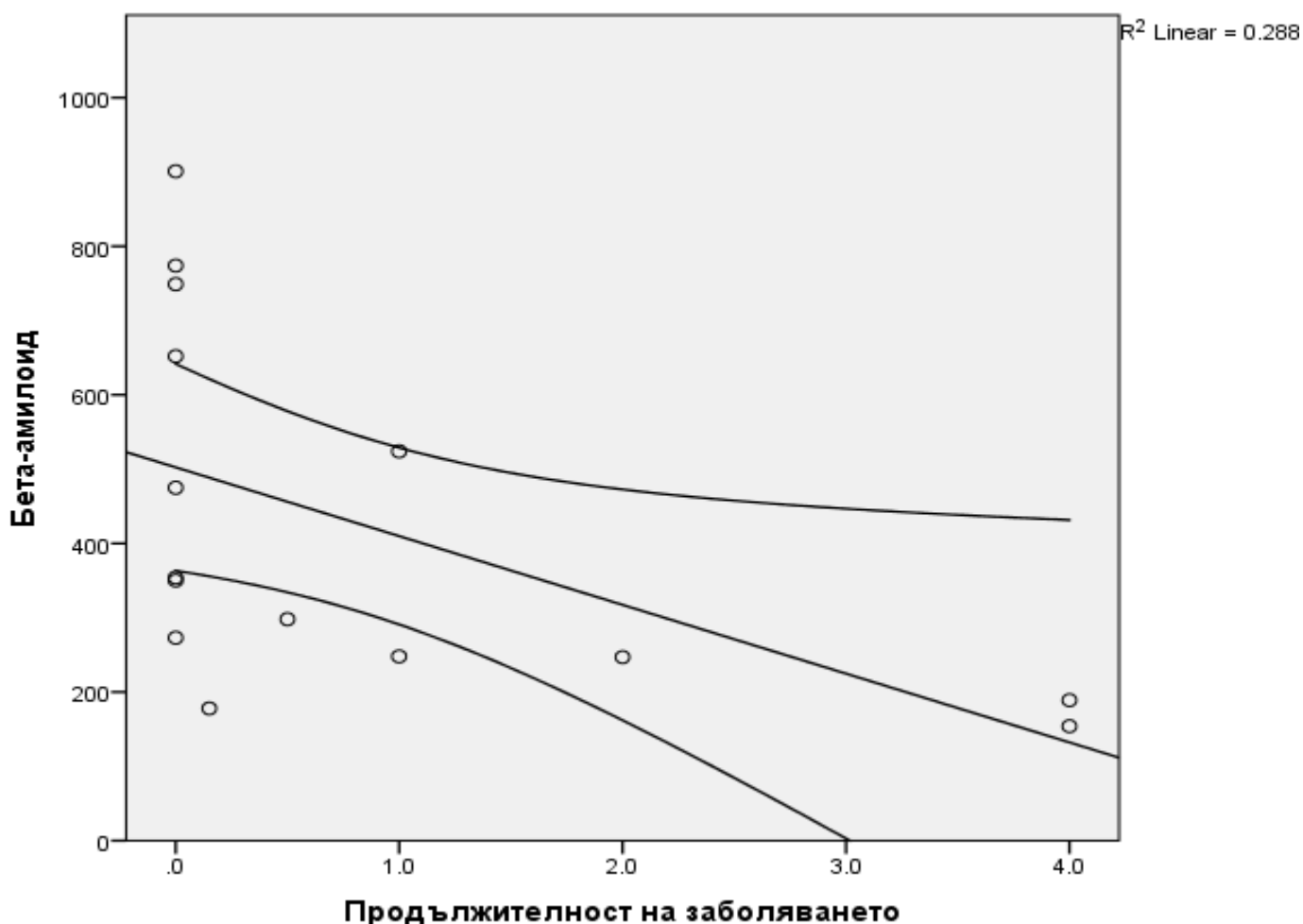
	Средни стойности ± стандартни отклонения	Референтни стойности на метода за съответната възраст
Общ тау протеин (T-tau)	155.79 ± 75.75 pg/ml	136 ± 89 pg/ml
Фосфорилиран тау протеин (P-tau)	29.6 ± 12.99 pg/ml	29.58 (19.66 – 45.67) pg/ml
Отношение T-tau/P-tau	5.14 ± 2.03	
Бета-амилоид	424.4 ± 242.05 pg/ml	792 ± 182 pg/ml

Проведеният статистически анализ на резултатите не откри съществени корелации между нивата на общ и фосфорилиран тау протеин и възрастта на пациентите и продължителността на заболяването им, както и такива не се откриха между нивата на общ и фосфорилиран тау и резултатите от представянето на пациентите в който и да е от невропсихологините тестове.

4.4.3 Корелация между количеството на амилоид-бета и продължителността на заболяването

За да се оцени връзката между продължителността на заболяването и нивата на амилоид-бета в ликвора на пациентите се използва корелация на Пирсън. Предварителният анализ показва линейна зависимост, като стойностите и на двете зависимости са нормално разпределени след оценка чрез теста на Шапиро-Уилк ($p > 0.05$). Установи се статистически значима силна отрицателна корелация между двете зависимости с намаляване на стойностите на амилоид-бета с увеличаване на продължителността на заболяването, $r = -0.537$, $p = 0.039$ (Фигура 54).

Фигура 54. Корелация между нивото на амилоид-бета в ликвор (измерено в pg/ml) и продължителността на заболяването



Подобна статистически значима отрицателна корелация се установи и между възрастта на пациентите и нивото на амилоид-бета в ликвора, като стойностите на амилоид-бета намаляват с увеличаване възрастта на пациента. Отрицателната корелация е силна, $r = -0.556$, $p = 0.031$.

4.4.4 Корелация между количеството на амилоид-бета и когнитивното представяне

При статистически анализ за оценка връзката между нивото на амилоид-бета в ликвора на пациентите и представянето им на невропсихологичните тестове се установи статистически значима корелация между нивото на амилоид-бета и резултатите при изследване на паметта с FCSRT (тест на Buschke), като такава не се установи при останалите невропсихологични тестове. За целта е използвана корелация на Пирсън (Таблица 28):

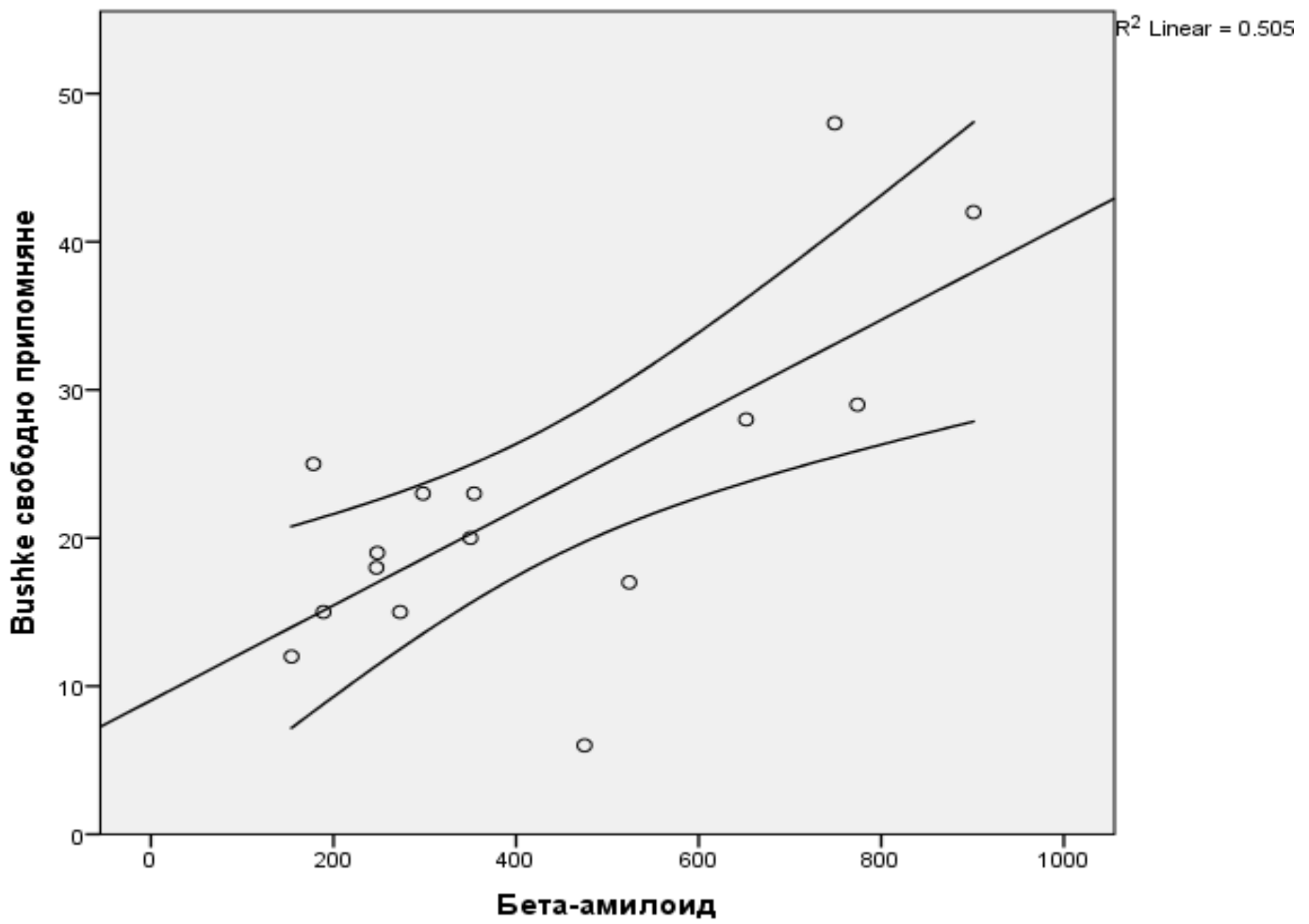
Таблица 28. Корелации между нивото на амилоид-бета в ликвора (измерено в pg/ml) и отделните компоненти от FCSRT (тест на Buschke)

	Buschke свободно припомняне при първи опит	Buschke общо припомняне при първи опит	Buschke интрузии при първи опит	Buschke свободно припомняне	Buschke общо припомняне	Buschke интрузии	Buschke отсрочено свободно припомняне
r	0.643	0.595	-0.703	0.711	0.666	-0.741	0.576
p	0.01	0.019	0.003	0.003	0.007	0.002	0.025

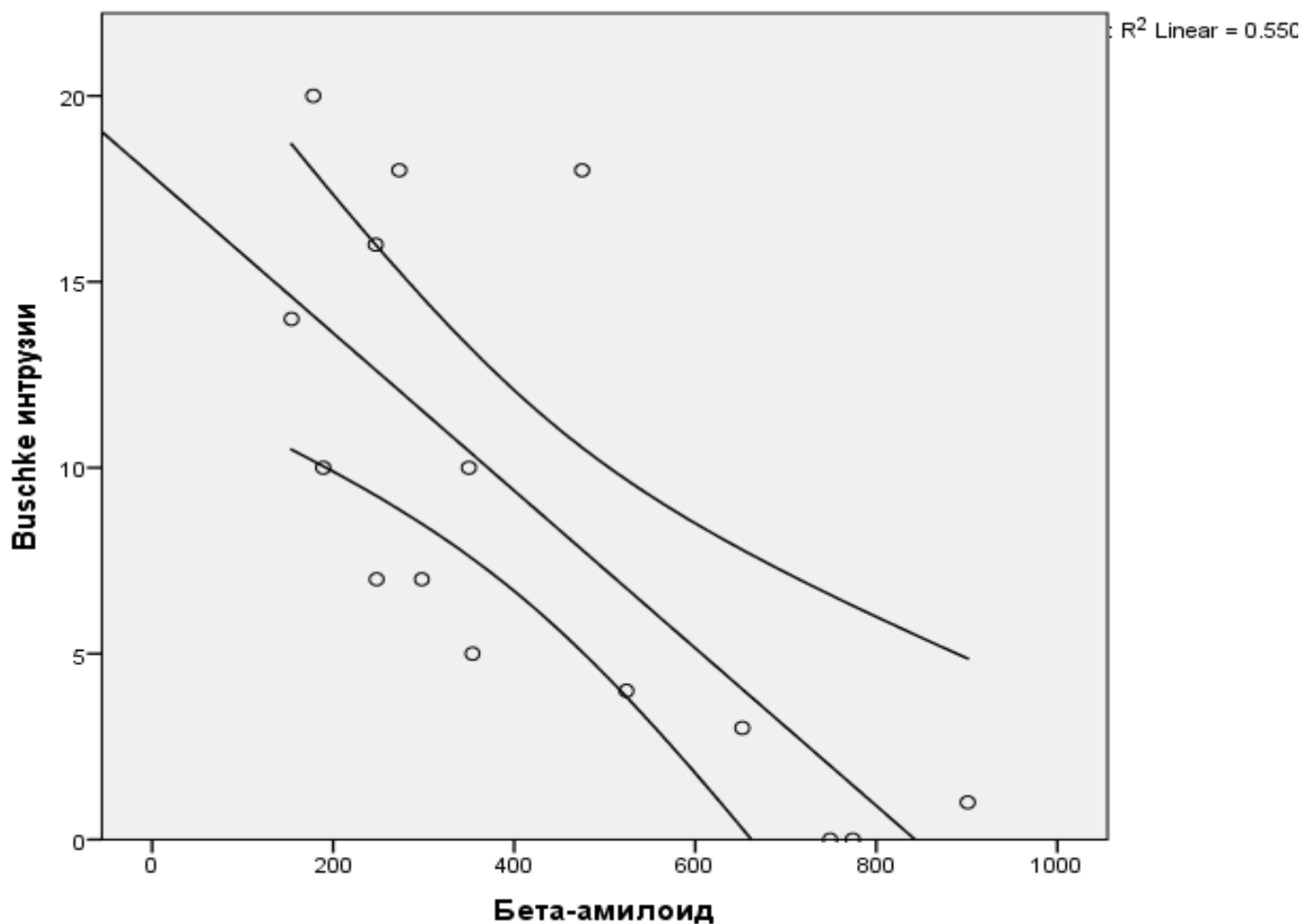
Представени са коефициентите на корелация и нивото на статистическа значимост при изследване на корелация между ниво на амилоид-бета в ликвора на пациентите и съответния компонент от FCSRT (тест на Buschke).

С намаляване на количеството амилоид-бета в ликвора се влошават както свободното, така и общото припомняне и се увеличава броят на интрузиите (Фигури 55 и 56):

Фигура 55. Корелация между нивото на амилоид-бета в ликвор (измерено в pg/ml) и свободно припомняне (брой думи)



Фигура 56. Корелация между нивото на амилоид-бета в ликвор (измерено в pg/ml) и броя интрузии при FCSRT



При 7 от 15-те пациенти, при които се проведе ликворно изследване, е изследван ApoE статус – 5 пациента с изоформа E3/E3, един пациент с изоформа E2/E3 и един пациент с изоформа E3/E4. При пациента с изоформа E3/E4 се отчита най-ниското ниво на амилоид-бета в текущата група – 154pg/ml.

4.4.5 Сравнение на ликворни биомаркери между пациенти с множествена склероза и болест на Алцхаймер

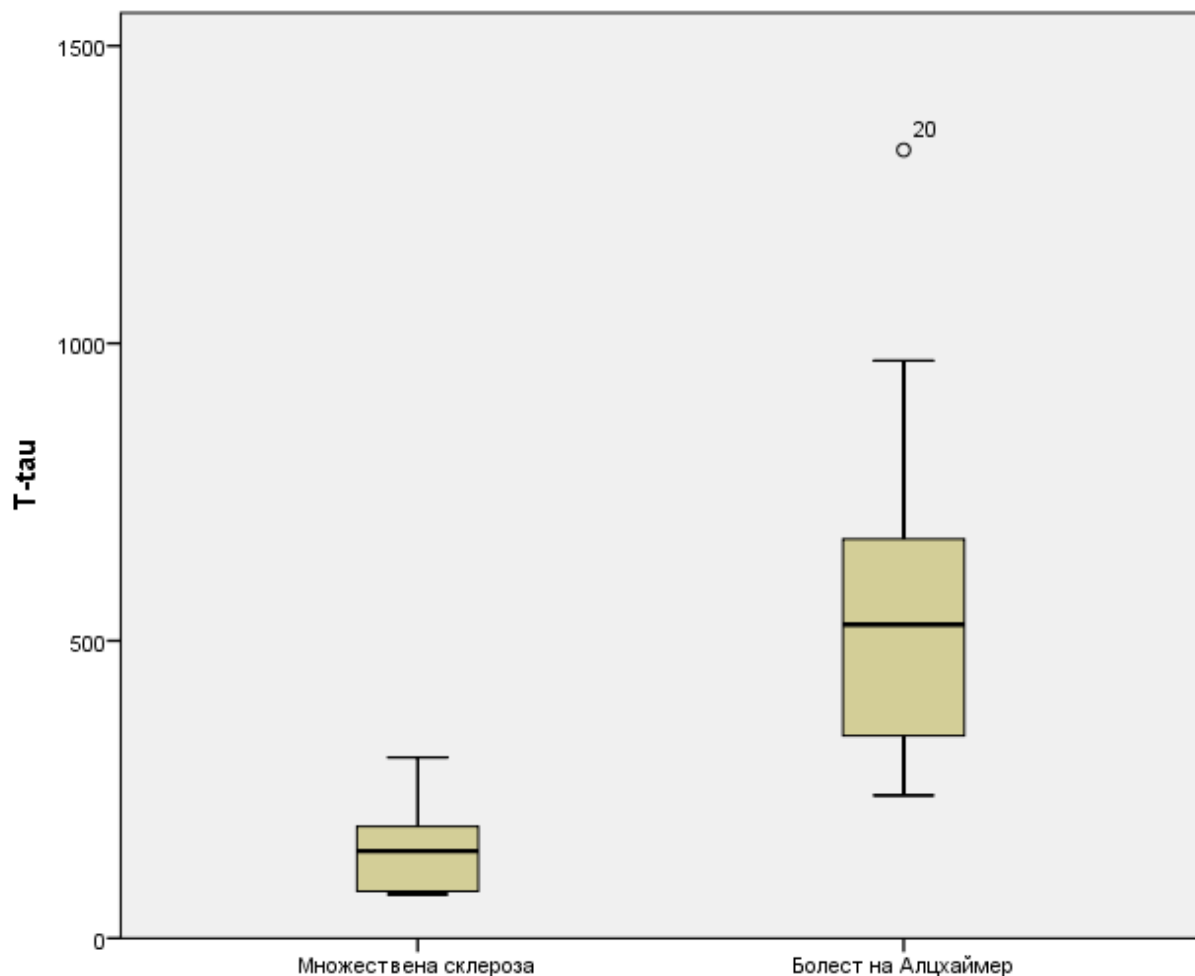
Стойностите на ликворните биомаркери бяха сравнени със стойностите на същите при 15 лица с болест на Алцхаймер. За целта се използва непараметричният тест на Ман-Уитни. Резултатите са представени в следната таблица (Таблица 29):

Таблица 29. Сравнение между нивата на общ и фосфорилиран тау и амилоид-бета при пациенти с болест на Алцхаймер и множествена склероза

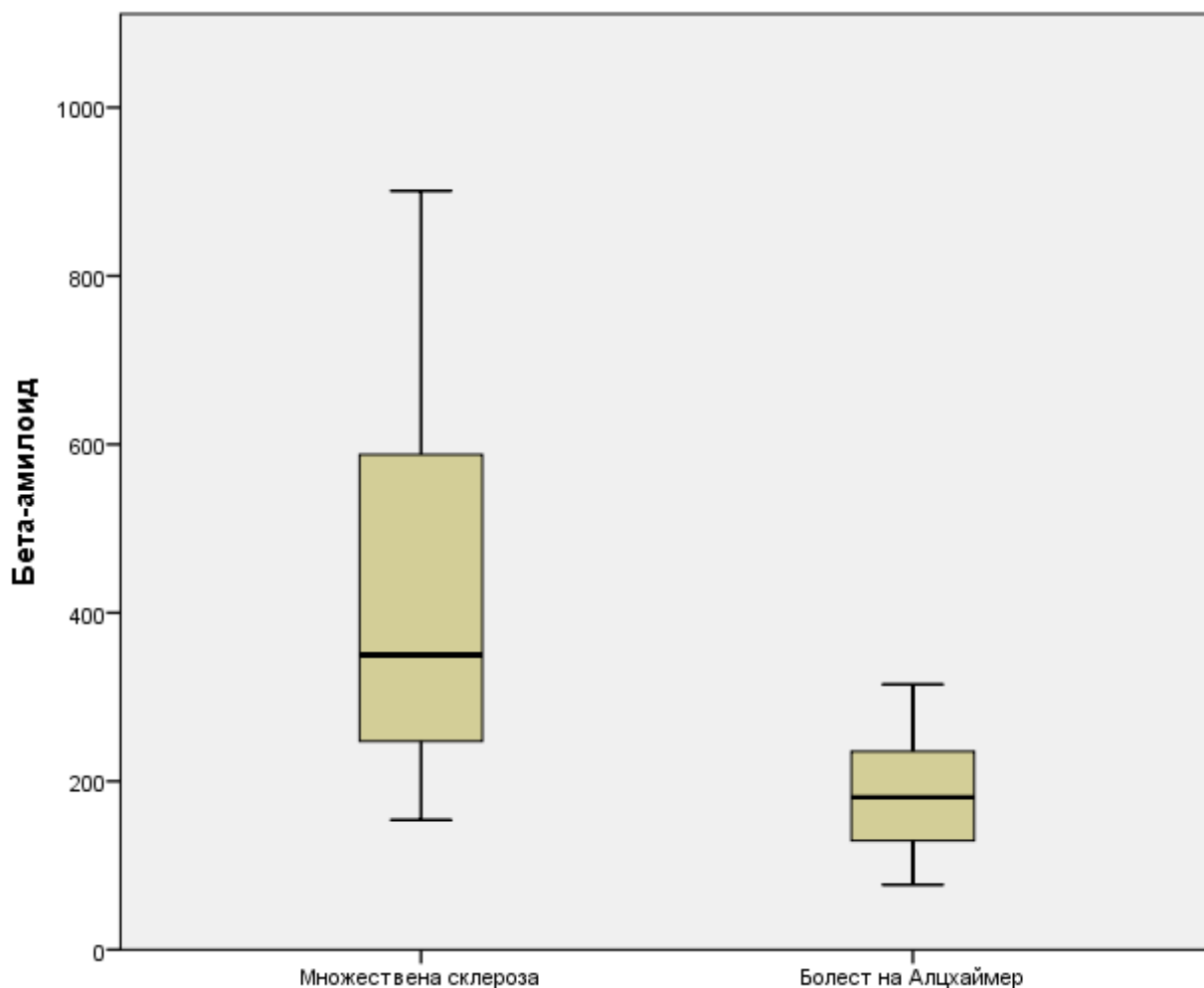
	Пациенти с множествена склероза (n = 15)	Пациенти с болест на Алцхаймер (n = 15)	p
Общ тау протеин (T-tau)	155.79 ± 75.75 pg/ml	565.4 ± 303 pg/ml	<0.001
Фосфорилиран тау протеин (P-tau)	29.6 ± 12.99 pg/ml	77.4 ± 39.1 pg/ml	<0.001
Отношение T-tau/P-tau	5.14 ± 2.03	7.33 ± 1.05	<0.001
Амилоид-бета	424.4 ± 242.05 pg/ml	187.4 ± 75.3 pg/ml	0.001

На фигури 57 и 58 са изобразени разликите в нивата на общ тау и на амилоид-бета между двете групи пациенти:

Фигура 57. Разлики в нивата на общ тау в ликвор (измерен в pg/ml) между пациенти с множествена склероза и болест на Алцхаймер



Фигура 58. Разлики в нивата на амилоид-бета в ликвор (измерен в pg/ml) между пациенти с множествена склероза и болест на Алцхаймер



4.4.6 Обсъждане

Наблюдаваните разлики в демографските характеристики между групата пациенти, при които е провеждано ликворно изследване и общата група пациенти с множествена склероза (значително по-ниска продължителност на заболяването, по-нисък EDSS, по-добро невропсихологично представяне и донякъде по-ниски стойности за депресия и умора) се дължат на факта, че лумбална пункция се проведе при пациенти от общата група за поставяне на дефинитивна диагноза, а при повечето от тях продължителността на заболяването се определи ретроспективно според анамнестичните данни за първи пристъп.

Сравнението на нивата на общ тау протеин при пациентите с множествена склероза с референтните стойности за метода представя леко завишение на нивата му сред пациентите с множествена склероза. Това не е изненадващо предвид установеното покачване на общия тау в най-ранните етапи от множествена склероза и най-вече връзката му с пристъпите на заболяването – тау корелира с наличието на поемачи контраст лезии и синтеза на IgG в ликвора (Brettschneider, 2005). Тази динамика в количеството на ликворния тау протеин –

биомаркер за аксонална увреда – е показателна за ранната невродегенерация при множествена склероза и за наличието ѝ като резултат още от първия пристъп на заболяването. В това отношение тау протеинът има както доказателствена, така и прогностична роля за хода на заболяването – съществуват изследвания, описващи нормални нива на тау при оптичен неврит, който не е свързан с последващо поставяне на диагноза множествена склероза, за разлика от оптичния неврит като първи пристъп на множествена склероза, при който са описани характерните по-високи нива на тау в ликвор (Frederiksen, 2012). Нивата на тау при клинично изолиран синдром корелират с възможността за преминаване към дефинитивна форма на заболяването (Brettschneider, 2015).

От друга страна, в текущото изследване не се наблюдава категорично характерната динамика на количеството на тау в хода на болестта. Високите нива на тау, характерни за ранните фази на множествена склероза и най-вече пристъпите, постепенно намаляват с прогресиране на заболяването, като прогресивните форми на множествена склероза представят статистически значимо по-ниски нива на тау спрямо пристъпно-ремитентната форма (Jaworsky, 2012), а някои изследвания представят по-ниски нива и от здравите контроли (Kosehasanogullary, 2015). Тази динамика е изцяло зависима от началото на заболяването и неговата еволюция и не се влияе от възрастта на пациента – високи нива на тау се установяват и при пристъпи на множествена склероза в детската популация (Rostasy, 2005). Намаляването на тау протеина отразява прогресивната невродегенерация и съпътстващите я паренхимна загуба и мозъчна атрофия, водещи до намален обем на метаболизма на тау и по-ниските нива на разтворимата му фракция в ликвора поради по-малкото количество здрава мозъчна тъкан. Изследваната в текущото изследване кохорта представя слаба отрицателна корелация между продължителността на заболяването и нивата на тау (корелационен коефициент за общ тау = -0.28), което представлява тенденцията към намаляването му в съответната фаза на множествената склероза. Пациентите, при които беше проведено ликворно изследване съставляват предимно група от пациенти с първи пристъп, но и пациенти, постъпили в клиниката за уточняване на състоянието след преживян в близкото минало първи пристъп, т.е. пациенти с продължителност на заболяването между 0 и 2 години. Тази особеност би могла да обясни констелацията от повишени нива на тау при остра и подостра увреда и слабо набелязана тенденция към намаляването му в хода на болестта, който в текущата кохорта не надвишава 2 години – период, в който невродегенеративната компонента може да се установи, но не е водеща и не се очаква значителна загуба на мозъчен паренхим и напреднали атрофични процеси. Сравнително по-леката тежест на невродегенеративната компонента при тази продължителност на заболяването в текущата група е видна и при сравнение на стойностите на тау с тези в

цереброспиналната течност на пациенти с болест на Алцхаймер като най-класически пример за типично невродегенеративно заболяване, които се представиха с между 3 и 4 пъти по-високи средни стойности на общ тау протеин в ликвор.

Стойностите на фосфорилирания тау протеин в ликвора на пациентите с множествена склероза, от друга страна, представят стойности, почти идентични с референтните за метода, т.е. липсва разлика със здравите контроли. Предишни изследвания в областта описват липса на динамика в стойностите на фосфорилиран тау при множество неврологични, включително невродегенеративни, заболявания, с изключение на болест на Алцхаймер, както и здрави контроли в различна възраст, пол и когнитивен статус (Scheurich, 2010). В този контекст, повишените нива на фосфорилиран тау могат да се приемат за белег на високо специфичния модел на фосфорилиране на тау при формирането на неврофибрилерните възли при болест на Алцхаймер и съответно нямащи съществена роля като биомаркер при множествена склероза. Това се потвърждава и при сравнение на средните стойности на фосфорилиран тау в цереброспиналната течност между групата пациенти с множествена склероза и тези с болест на Алцхаймер.

Връзката на амилоид прекурсорния протеин и неговите продукти от една страна и демиелинизационните процеси от друга, е актуална тема, както поради съвременните виждания за невродегенеративния характер на множествената склероза, така и поради някои скорошни открития. Амилоид прекурсорният протеин се открива в по-големи количества около възпалителните плаки при множествена склероза (Chandra, 2015), а количеството му е в явна обратна пропорционалност с количеството на миелин-базичния протеин, чийто разпад е в основата на демиелинизационния процес. От друга страна, радиолиганди, свързващи се с амилоид, проявяват доказано висок афинитет към здравето бяло вещество при провеждане на PET, докато увредите в бялото вещество, включително „невидимите“, намаляват интензитета на това свързване, а демиелинизационните плаки при множествена склероза почти не поемат радиолиганди, свързващи се с амилоид (Matías-Guiu, 2016). Все още са неизяснени въпросите относно ролята на амилоид прекурсорния протеин и неговите продукти в демиелинизационните и ремиелинизационните процеси, както и неясната му роля като биомаркер за увреда или дори защитен механизъм, както при класическите невродегенеративни заболявания, така и при множествената склероза. Всичко това затруднява интерпретацията на резултатите, но текущото изследване недвусмислено потвърждава намалението на разтворимия амилоид-бета в ликвора на пациенти с множествена склероза. Сравнението на резултатите с тези, получени от цереброспиналната течност на пациенти с болест на Алцхаймер, представя значителна разлика в нивата, което може да се обясни с липсата на специфичната за болестта на Алцхаймер формация на

амилоидни плаки, на която предимно се дължи намаляването нивото на амиоид-бета в ликвора на тези пациенти. Доказана е липсата на типичната за болест на Алцхаймер патология дори при пациенти с дългогодишна множествена склероза – пациенти с множествена склероза над 65-годишна възраст се представят с патология, специфична за болест на Алцхаймер в процент, сравним с този в общата популация (Dal Bianco, 2008). Двойствената природа на амилоидните молекули и привидно диаметрално различната им роля в различаващите се по патогенезата си заболявания е довела до парадоксалната теория за протективния ефект на амилоидните молекули по отношение на невровъзпалителната компонента при множествена склероза и паралелното съществуване на подобна реакция при болестта на Алцхаймер, където обаче тя се интерпретира като преминала от компенсаторен механизъм срещу хронично невровъзпаление в патогенетична за заболяването компонента с образуването на амилоидни плаки поради дълготрайната му и прекомерна активност.

В тази връзка още по-интригуващ е резултатът за зависимост на количеството амиоид-бета от възрастта на пациента и продължителността на заболяването при множествена склероза. Тези резултати, в допълнение с резултатите за връзка между невропсихологичното представяне и количеството амиоид-бета в ликвор, още повече доближават множествената склероза до прогресивния невродегенеративен профил на класическите деменции. Селективното засягане на епизодичната памет при липса на корелация с останалите невропсихологични тестове предполага хипокампадна увреда, чиято тежест корелира с намаление нивото на амиоид-бета в цереброспиналната течност. Този резултат е съпоставим със скорошно изследване, представящо индуцирана от възпалителни цитокини синаптична дисфункция в хипокампадните структури (Stampanoni Bassi, 2017). Тук нивата на амиоид-бета корелират негативно с проинфламаторния цитокин интерлевкин-8 и позитивно с антивъзпалителния цитокин интерлевкин-10. Остава отворен въпросът дали този дисбаланс между про- и антиинфламаторна среда води до дисбаланс и в хомеостазата на амиоид-бета, който спомага за появата на невродегенеративния компонент или амиоид-бета е част от антиинфламаторните механизми на нервната тъкан. В светлината на последната теория прогресивното намаляване на количеството амиоид-бета в хода на заболяването би могло да се разглежда като поява на прогресивна декомпенсация на защитния механизъм. Отново е нужно да се отбележи, че включената в текущото изследване кохорта с изследване на ликвор представлява група с максимална продължителност на заболяването 2 години, която не би могла да отрази цялата динамика на хомеостазата на амиоид-бета в хода на заболяването.

Друга характерна за болестта на Алцхаймер зависимост – тази между генотипа за аполипопротеин Е и хомеостазата на амилоидните молекули – има известно отражение и в

текущото изследване. От 15-те пациенти с ликворно изследване, само 7 са с изследване на генотип за аполипопротеин Е, а от тях само един е носител на алел Е4, традиционно приет за лош прогностичен фактор по отношение протичане на болестта на Алцхаймер. Този пациент се представя и с най-ниските нива на амилоид-бета (154pg/ml), което предполага сходни механизми на зависимост и при множествена склероза, но ограниченият брой на пациентите с едновременно изследване на ликвор и генотип за аполипопротеин Е не позволява по-подробна дискусия на резултатите.

Като недостатък на текущото изследване следва да се подчертае, че броят на болните с провеждане на ликворно изследване е малък, поради което би трябвало да приемем посочените връзки по-скоро като показателни за наличие на тенденции, а не на окончателни корелации.

5. ИЗВОДИ

1. Когнитивните нарушения при множествена склероза са налице още през първата година от заболяването и макар през този период обикновено да са субклинични, те са закономерно установими при употреба на умело подбрана батерия от невропсихологични тестове;
2. Профилът на когнитивни нарушения при множествена склероза притежава уникални характеристики, не е статичен и се променя с развитие на заболяването – през първите години, когато водещ е невровъзпалителният компонент, водещи са предимно дисекзекутивните прояви, нарушенията на скоростта на обработка на информацията, вниманието, вербалната флуентност и извличането на информация, които обикновено се свързват с феномена на дисконекция и прекъсване предимно на уязвимите връзки на челния дял, докато в по-напредналите стадии, когато невродегенеративният компонент е водещ, този специфичен профил „се размива“ и се наблюдава универсална увреда на почти всички когнитивни области с относително съхранение единствено на основните езикови способности и процедурната памет;
3. Промените в профила на когнитивни нарушения започват още в първата година от заболяването, което е белег на ранната невродегенеративна компонента при множествена склероза;
4. Докато някои тестове са по-подходящи за когнитивен скрининг, а други за проследяване на състоянието, тестовете за екзекутивни функции притежават и двете способности и са най-подходящи за употреба в клиничната практика (SDMT, DSMT, вербална флуентност, TMT, Stroop);
5. Скалата за глобално когнитивно функциониране MMSE е недостатъчно чувствителна за невропсихологична оценка на пациентите с множествена склероза, докато скалата MoCA има способността да отчита когнитивния спад с напредване на заболяването;
6. Образните показатели за мозъчна атрофия са много по-чувствителни при корелация с когнитивните нарушения, отколкото лезионния товар, измерен в секвенциите T1 и T2;
7. Отделните невропсихологични домейни корелират с различни модели на мозъчна увреда – общата корова атрофия има сравнително неспецифичен профил на корелация с повечето тестове, включително екзекутивни, а атрофията на

- медиалния темпорален дял се асоциира с постиженията от тестове за вербална (FCSRT) и невербална (BVMТ-R) памет, както и с вербална флуентност;
8. Мозъчната атрофия корелира не само с когнитивния спад, но и с физическата инвалидизация;
 9. Броят на коровите лезии корелира с тежестта на коровата атрофия, което предполага, че атрофията на сивото вещество е свързана с демиелинизиращите лезии в него, а не толкова с отдалечената аксонална трансекция;
 10. Броят на коровите лезии корелира и с броя на перивентрикуларните лезии – този типичен модел на увреда („вътрешна и външна мозъчна обвивка“) вероятно е свързан с общ възпалителен фактор в цереброспиналната течност;
 11. Макар и често срещана при множествена склероза, депресията е строго индивидуална при всеки пациент и не показва изразена зависимост от продължителността на заболяването, но категорично корелира с наличието на когнитивни нарушения;
 12. Умората показва по-силна корелация с продължителността на заболяването, което може да се дължи на потенциалната ѝ връзка с невродегенеративните процеси, и тук съществува изразена корелация с наличието на когнитивни нарушения, но субективният характер на умората и неясната ѝ патогенеза правят резултатите трудни за интерпретация;
 13. ApoE генотипът на пациентите не може да се приеме нито за фактор за по-слаба или по-изразена възприемчивост към множествена склероза, нито за показател за по-лекото ѝ или по-тежко протичане;
 14. В цереброспиналната течност на пациенти с множествена склероза се откриват биомаркери за аксонална деструкция и невродегенерация, чиито нива прогресивно се променят в хода на заболяването и корелират с когнитивното функциониране на пациентите.

6. ПРИНОСИ

НАУЧНО-ТЕОРЕТИЧНИ:

С оригинален характер:

Детайлно е описан профилът на когнитивни нарушения при пациенти с множествена склероза и динамиката му в зависимост от продължителността на заболяването и водещия патогенетичен механизъм на увреда през съответния период.

С потвърдителен характер:

Изследвана е ролята на коровите лезии в генезата на коровата атрофия и когнитивните нарушения при множествена склероза и корелацията им с перивентрикуларните лезии.

НАУЧНО-ПРИЛОЖНИ:

С оригинален характер:

1. Съставена е невропсихологична батерия за изследване на когнитивния дефицит при пациенти с множествена склероза предвид характерния модел на когнитивна увреда;
2. Описана е корелация между нивата на биомаркери (амилоид-бета) в цереброспиналната течност при пациенти с множествена склероза и когнитивното им функциониране.

С потвърдителен характер:

Отхвърля се ролята на ApoE генотипа като фактор по отношение на възприемчивостта към множествена склероза или по отношение на тежестта на протичане на заболяването.

ЛИТЕРАТУРА

1. Българско дружество по неврология. Български алгоритъм за диагностика и лечение на множествената склероза. Двигателни нарушения, 2015, 12(2), 6-34
2. Генев, К. Фактори, влияещи на когнитивното влошаване при болни с множествена склероза. Дисертационен труд, София, 2015
3. Генев, К. SDMT (Symbol Digit Modalities Test) може да предвиди функционирането в реалния свят при пациенти с множествена склероза. Българка неврология, 2015, 16(1), 83
4. Георгиев, Д. Множествена склероза и други демиелинизиращи заболявания. В: Неврология, под ред. на: Миланов, И., Медицина и физкултура, София, 2012, 595-614
5. Димитров, И. Измерване на обеми на мозъчни структури при множествена склероза. Двигателни нарушения, 2015, 12(2), 42-50
6. Миланов, И. Множествена склероза и демиелинизиращи заболявания. Медицина и физкултура, София, 2010, 242 стр.
7. Райчева, М., Трайков, Л., Мехрабиан, Ш., Петрова, И., Крушков, Х., Сарафов, С., Андреева, А., Ванева, С., Стоилова, Д., Никоевски, Н., Шотеков, П. Работна памет и екзекутивен контрол при пациенти с множествена склероза, лекувани с препарата Interferon beta 1b. Българска неврология, 2007, 7(1), 22-26
8. Садарзанска-Терзиева, Б. Комплексно проучване на клинични, електрофизиологични, когнитивни и имунологични маркери за прогноза на риска от конверсия на клинично изолиран синдром в множествена склероза. Дисертационен труд, София, 2015
9. Стаменова, С. Когнитивни нарушения при пациенти с множествена склероза – корелации с регионална мозъчна атрофия. Дисертационен труд, София, 2017
10. Трайков, Л., Николова, Г., Шалявска, А., Иванова, С., Георгиев, Д., Янчева, С. Нарушение в паметта и екзекутивните функции при болни с множествена склероза. Мозъчносъдови заболявания, 2002, 10(2), 24-27
11. Acar, G., Idiman, F., Kirkali, G. et al. Intrathecal sICAM-1 production in multiple sclerosis – correlation with triple dose Gd-DTPA MRI enhancement and IgG index. Journal of Neurology, 2005, 252(2), 146-150
12. Al-Shammri, S., Fatania, H., Al-Radwan, R. et al. The relationship of APOE genetic polymorphism with susceptibility to multiple sclerosis and its clinical phenotypes in Kuwaiti Arab subjects. Clinica Chimica Acta, 2005, 351(1-2), 203-207

13. Allali, G., Laidet, M., Assal, F. Dual-task assessment in natalizumab-treated multiple sclerosis patients. *European Neurology*, 2014, 71(5-6), 247-251
14. Alvermann, S., Hennig, C., Stüve, O. et al. Immunophenotyping of cerebrospinal fluid cells in multiple sclerosis: in search of biomarkers. *JAMA Neurology*, 2014, 71(7), 905-912
15. Amann, M., Dössegler, L., Penner, I. et al. Altered functional adaptation to attention and working memory tasks with increasing complexity in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *Human Brain Mapping*, 2011, 32(10), 1704-1719
16. Amato, M., Langdon, D., Montalban, X. et al. Treatment of cognitive impairment in multiple sclerosis: position paper. *Journal of Neurology*, 2013, 260(6), 1452-1468
17. Amato, M., Portaccio, E., Goretti, B. et al. Relevance of cognitive deterioration in early relapsing-remitting MS: a 3-year follow-up study. *Multiple Sclerosis*, 2010, 16(12), 1474-1482
18. Amato, M., Razzolini, L., Goretti, B. et al. Cognitive reserve and cortical atrophy in multiple sclerosis: a longitudinal study. *Neurology*, 2013, 80(19), 1728-1733
19. Amor, S., van der Star, B., Bosca, I. et al. Neurofilament light antibodies in serum reflect response to natalizumab treatment in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 2014, 20(10), 1355-1362
20. Anagnostouli, M., Christidi, F., Zalonis, I. et al. Clinical and cognitive implications of cerebrospinal fluid oligoclonal bands in multiple sclerosis patients. *Neurological Sciences*, 2015, 36(11), 2053-2060
21. Anderson, B., Southern, B., Powers, R. Anatomic asymmetries of the posterior superior temporal lobes: a postmortem study. *Neuropsychiatry, Neuropsychology and Behavioral Neurology*, 1999, 12, 247-254
22. Andreasen, A., Spliid, P., Andersen, H. et al. Fatigue and processing speed are related in multiple sclerosis. *European Journal of Neurology*, 2010, 17(2), 212-218
23. Arnett, P., Rao, S., Bernardin, L. et al. Relationship between frontal lobe lesions and Wisconsin Card Sorting Test performance in patients with multiple sclerosis. *Neurology*, 1994, 44, 420-425
24. Arnold, D., Fisher, E., Brinar, V. et al. Superior MRI outcomes with alemtuzumab compared with subcutaneous interferon β -1a in MS. *Neurology*, 2016, 87(14), 1464-1472
25. Arnold, D., Gold, R., Kappos, L. et al. Effects of delayed-release dimethyl fumarate on MRI measures in the phase 3 DEFINE study. *Journal of Neurology*, 2014, 261(9), 1794-1802

26. Arnold, D., Matthews, P. MRI in the diagnosis and management of multiple sclerosis. *Neurology*, 2002, 58, Suppl. 4, 23-31
27. Arnold, D., Narayanan, S., Antel, S. Neuroprotection with glatiramer acetate: evidence from the PreCISe trial. *Journal of Neurology*, 2013, 260(7), 1901-1906
28. Ashrafi, F., Benham, B., Arab Ahmadi, M. et al. Correlation of MRI findings and cognitive function in multiple sclerosis patients using montreal cognitive assessment test. *Medical Journal of the Islamic Republic of Iran*, 2016, 30, 357
29. Atkins, H., Bowman, M., Allan, D. et al. Immunoablation and autologous hematopoietic stem-cell transplantation for aggressive multiple sclerosis: a multicentre single-group phase 2 trial. *Lancet*, 2016, 388(10044), 576-585
30. Augutis, K., Axelsson, M., Portelius, E. et al. Cerebrospinal fluid biomarkers of β -amyloid metabolism in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 2013, 19(5), 543-552
31. Bailey, A., Channon, S., Beaumont, J. The relationship between subjective fatigue and cognitive fatigue in advanced multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 2007, 13(1), 73-80
32. Bankoti, J., Apeltsin, L., Hauser, S. et al. In multiple sclerosis, oligoclonal bands connect to peripheral B-cell responses. *Annals of Neurology*, 2014, 75(2), 266-276
33. Barkhof, F., de Jong, R., Sfikas, N. et al. The influence of patient demographics, disease characteristics and treatment on brain volume loss in Trial Assessing injectable interferon vs FTY720 Oral in Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (TRANSFORMS), a phase 3 study of fingolimod in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 2014, 20(13), 1704-1713
34. Barkhof, F., Filippi, M., Miller, D. et al. Comparison of MR imaging criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain*, 1997, 120, 2059-2069
35. Barredo, J., Öztekin, I., Badre, D. Ventral fronto-temporal pathway supporting cognitive control of episodic memory retrieval. *Cerebral Cortex*, 2015, 25, 1004-1019
36. Bastianello, S., Giugni, E., Amato, M. et al. Changes in magnetic resonance imaging disease measures over 3 years in mildly disabled patients with relapsing-remitting multiple sclerosis receiving interferon β -1a in the COGNitive Impairment in MUltiple Sclerosis (COGIMUS) study. *BMC Neurology*, 2011, 11, 125
37. Beatty, W., Wilbanks, S., Blanco, C. et al. Memory disturbance in multiple sclerosis: reconsideration of patterns of performance on the selective reminding test. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 1996, 18(1), 56-62

38. Beck, A., Ward, C., Mendelson, M. et al. An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry*, 1961, 4(6), 561-571
39. Behrens, J., Rasche, L., Giess, R. et al. Low 25-hydroxyvitamin D, but not the bioavailable fraction of 25-hydroxyvitamin D, is a risk factor for multiple sclerosis. *European Journal of Neurology*, 2016, 23(1), 62-67
40. Beier, M., Bombardier, C., Hartoonian, N. et al. Improved physical fitness correlates with improved cognition in multiple sclerosis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 2014, 95(7), 1328-1334
41. Belbasis, L., Bellou, V., Evangelou, E. et al. Environmental risk factors and multiple sclerosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet Neurology*, 2015, 14(3), 263-273
42. Bellmann-Strobl, J., Wuerfel, J., Aktas, O. et al. Poor PASAT performance correlates with MRI contrast enhancement in multiple sclerosis. *Neurology*, 2009, 73(20), 1624-1627
43. Benedict, R., Fischer, J., Archibald, C. et al. Minimal neuropsychological assessment of MS patients: a consensus approach. *The Clinical Neuropsychologist*, 2002, 16(3), 381-397
44. Benedict, R., Ramasamy, D., Munschauer, F. et al. Memory impairment in multiple sclerosis: correlation with deep gray matter and mesial temporal atrophy. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 2009, 80(2), 201-206
45. Benedict, R., Weinstock-Guttman, B., Fishman, I. et al. Prediction of neuropsychological impairment in multiple sclerosis: comparison of conventional magnetic resonance imaging measures of atrophy and lesion burden. *Archives of Neurology*, 2004, 61(2), 226-230
46. Berger, T., Reindl, M. Emergence of antibodies as biomarkers in multiple sclerosis. *Future Neurology*, 2006, 1(1), 57-66
47. Berkovich, R. Treatment of acute relapses in multiple sclerosis. *Neurotherapeutics*, 2013, 10(1), 97-105
48. Bisecco, A., Stamenova, S., Caiazzo, G. et al. Attention and processing speed performance in multiple sclerosis is mostly related to thalamic volume. *Brain Imaging and Behavior*, 2017, doi:10.1007/s11682-016-9667-6
49. Bol, Y., Duits, A., Hupperts, R. et al. The impact of fatigue on cognitive functioning in patients with multiple sclerosis. *Clinical Rehabilitation*, 2010, 24(9), 854-862

50. Bol, Y., Duits, A., Hupperts, R. et al. The psychology of fatigue in patients with multiple sclerosis: a review. *Journal of Psychosomatic Research*, 2009, 66(1), 3-11
51. Bozzali, M., Spanò, B., Parker, G. et al. Anatomical brain connectivity can assess cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 2013, 19(9), 1161-1168
52. Brettschneider, J., Maier, M., Arda, S. et al. Tau protein level in cerebrospinal fluid is increased in patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 2005, 11, 261-265
53. Brettschneider, J., Petzold, A., Junker, A. et al. Axonal damage markers in the cerebrospinal fluid of patients with clinically isolated syndrome improve predicting conversion to definite multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 2006, 12, 143-148
54. Brilot, F., Dale, R., Selzer, R. et al. Antibodies to native myelin oligodendrocyte glycoprotein in children with inflammatory demyelinating central nervous disease. *Annals of Neurology*, 2009, 66(6), 833-842
55. Brown, J., Coles, A. Alemtuzumab: evidence for its potential in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Drug Design, Development and Therapy*, 2013, 7, 131-138
56. Brown, J., Pardini, M., Brownlee, W. et al. An abnormal periventricular magnetization transfer ratio gradient occurs early in multiple sclerosis. *Brain*, 2017, 140(Pt 2), 387-398
57. Browne, R., Weinstock-Guttman, B., Horakova, D. et al. Apolipoproteins are associated with new MRI lesions and deep gray matter atrophy in clinically isolated syndromes. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 2014, 85(8), 859-864
58. Burwick, R., Ramsay, P., Haines, J. et al. APOE epsilon variation in multiple sclerosis susceptibility and disease severity: some answers. *Neurology*, 2006, 66(9), 1373-1383
59. Buschke, H. Cued recall in amnesia. *Journal of Clinical Neuropsychology*, 1984, 6(4), 433-440
60. Calabrese, M., Agosta, F., Rinaldi, F. et al. Cortical lesions and atrophy associated with cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, 2009, 66(9), 1144-1150
61. Calabrese, M., Favaretto, A., Poretto, V. et al. Low degree of cortical pathology is associated with benign course of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 2012, 19(7), 904-911
62. Calabrese, M., Filippi, M., Gallo, P. Cortical lesions in multiple sclerosis. *Nature Reviews Neurology*, 2010, 6(8), 438-444
63. Calabrese, M., Rinaldi, F., Mattisi, I. et al. Widespread cortical thinning characterizes patients with MS with mild cognitive impairment. *Neurology*, 2010, 74(4), 321-328

64. Calabresi, P., Radue, E., Goodin, D. et al. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurology*, 2014, 13(6), 545-556
65. Cantó, E., Tintoré, M., Villar, L. et al. Chitinase 3-like 1: prognostic biomarker in clinically isolated syndromes. *Brain*, 2015, 138(Pt 4), 918-931
66. Caramanos, Z., Santos, A. Arnold, D. Magnetic resonance imaging and spectroscopy: insights into the pathology and pathophysiology of multiple sclerosis. In: *Multiple Sclerosis 2*, Eds: McDonald, W., Noseworthy, J., Elsevier Science, Philadelphia, 2003, 139-167
67. Carlin, C., Murray, L., Graham, D. et al. Involvement of apolipoprotein E in multiple sclerosis: absence of remyelination associated with possession of the APOE epsilon2 allele. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 2000, 59(5), 361-367
68. Carmona, O., Masuet, C., Santiago, O. et al. Multiple sclerosis and cognitive decline: is ApoE-4 a surrogate marker? *Acta Neurologica Scandinavica*, 2011, 124(4), 258-263
69. Cerasa, A., Gioia, M., Valentino, P. et al. Computer-assisted cognitive rehabilitation of cognitive deficits for multiple sclerosis: a randomized trial with fMRI correlates. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 2013, 27(4), 284-295
70. Chandra, A. Role of amyloid from a multiple sclerosis perspective: a literature review. *Neuroimmunomodulation*, 2015, 22(6), 343-346
71. Charcot, J. Histologie de la sclerose en plaques. *Gazette des hopitaux, Paris*, 1868, 41, 554-555
72. Chiang, C., Lee, Y., Chang, W. et al. Damage of white matter tract correlated with neuropsychological deficits in carbon monoxide intoxication and hyperbaric oxygen therapy. *Journal of Neurotrauma*, 2009, 26, 1263-1270
73. Chiaravalloti, N., DeLuca, J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurology*, 2008, 7, 1139-1151
74. Chiaravalloti, N., Genova, H., DeLuca, J. Cognitive rehabilitation in multiple sclerosis: the role of plasticity. *Frontiers in Neurology*, 2015, 6, 67
75. Christodoulou, C., MacAllister, W., McLinskey, N. et al. Treatment of cognitive impairment in multiple sclerosis: is the use of acetylcholinesterase inhibitors a viable option? *CNS Drugs*, 2008, 22(2), 87-97
76. Cocco, E., Marrosu, M. The current role of mitoxantrone in the treatment of multiple sclerosis. *Expert Review in Neurotherapeutics*, 2014, 14(6), 607-616

77. Cohen, B. Identification, causation, alleviation, and prevention of complications (ICAP): an approach to symptom and disability management in multiple sclerosis. *Neurology*, 2008, 71, Suppl. 3, 14-20
78. Cohen, J., Coles, A., Arnold, D. et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*, 2012, 380(9856), 1819-1828
79. Coles, A. Alemtuzumab therapy for multiple sclerosis. *Neurotherapeutics*, 2013, 10(1), 29-33
80. Coles, A., Cox, A., Le Page, E. et al. The window of therapeutic opportunity in multiple sclerosis: evidence from monoclonal antibody therapy. *Journal of Neurology*, 2006, 253(1), 98-108
81. Coles, A., Twyman, C., Arnold, D. et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*, 2012, 380(9856), 1829-1839
82. Comi, G., Cook, S., Giovannoni, G. MRI outcomes with cladribine tablets for multiple sclerosis in the CLARITY study. *Journal of Neurology*, 2013, 260(4), 1136-1146
83. Comi, G., Martinelli, V., Rodegher, M. et al. Effects of early treatment with glatiramer acetate in patients with clinically isolated syndrome. *Multiple Sclerosis*, 2013, 19(8), 1074-1083
84. Compston, A. The 150th anniversary of the first depiction of the lesions of multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 1988, 51(10), 1249-1252
85. Confavreux, C., O'Connor, P., Comi, G. et al. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurology*, 2014, 13(3), 247-256
86. Cook, S., Vermersch, P., Comi, G. et al. Safety and tolerability of cladribine tablets in multiple sclerosis: the CLARITY (CLAdRibine Tablets treating multiple sclerosis orally) study. *Multiple Sclerosis*, 2011, 17(5), 578-593
87. Corder, E., Saunders, A., Strittmatter, W. et al. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science*, 1993, 261, 921-923
88. Cotton, F., Weiner, H., Jolesz, F. et al. MRI contrast uptake in new lesions in relapsing-remitting MS followed at weekly intervals. *Neurology*, 2003, 60, 640-646
89. Cramer, S., Sur, M., Dobkin, B. et al. Harnessing neuroplasticity for clinical applications. *Brain*, 2011, 134(6), 1591-1609

90. Crossley, N., Mechelli, A., Scott, J. et al. The hubs of the human connectome are generally implicated in the anatomy of brain disorders. *Brain*, 2014, 137(8), 2382-2395
91. Cruz-Gómez, Á., Ventura-Campos, N., Belenguer, A. et al. The link between resting-state functional connectivity and cognition in MS patients. *Multiple Sclerosis Journal*, 2014, 20(3), 338-348
92. Cummings, J., Mega, M., Gray, K. et al. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*, 1994, 44(12), 2308-2314
93. Dagenais, E., Rouleau, I., Demers, M. et al. Value of the MoCA test as a screening instrument in multiple sclerosis. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 2013, 40(3), 410-415
94. Dal Bianco, A., Bradl, M., Frischer, J. et al. Multiple sclerosis and Alzheimer's disease. *Annals of Neurology*, 2008, 63(2), 174-183
95. Damasceno, A., Damasceno, B., Cendes, F. No evidence of disease activity in multiple sclerosis: implications on cognition and brain atrophy. *Multiple Sclerosis*, 2016, 22(1), 64-72
96. De Stefano, N., Giorgio, A., Battaglini, M. et al. Assessing brain atrophy rates in a large population of untreated multiple sclerosis subtypes. *Neurology*, 2010, 74(23), 1868-1876
97. De Stefano, N., Stromillo, M., Giorgio, A. et al. Establishing pathological cut-offs of brain atrophy rates in multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 2016, 87(1), 93-99
98. De Stefano, N., Tomic, D., Radue, E. et al. Effect of fingolimod on diffuse brain tissue damage in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 2016, 7, 98-101
99. Dehmeshki, J., Chard D., Leary S. et al. The normal appearing grey matter in primary progressive multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, 2003, 250, 67-74
100. Deloire, M., Ruet, A., Hamel, D. et al. MRI predictors of cognitive outcome in multiple sclerosis. *Neurology*, 2011, 76(13), 1161-1167
101. DeLuca, J., Gaudino, E., Diamond, B. et al. Acquisition and storage deficits in multiple sclerosis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 1998, 20, 376-390
102. Demaree, H., DeLuca, J., Gaudino, E. et al. Speed of information processing as a key deficit in multiple sclerosis: implication for rehabilitation. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 1999, 67: 661-663

103. Denney, D., Gallagher, K., Lynch, S. Deficits in processing speed in patients with multiple sclerosis: evidence from explicit and covert measures. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 2011, 26(2), 110-119
104. Denney, D., Lynch, S. Parmenter, B. et al. Cognitive impairment in relapsing and primary progressive multiple sclerosis: mostly a matter of speed. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 2004, 10(7), 948-956
105. Derakhshan, M., Caramanos, Z., Narayanan, S. et al. Surface-based analysis reveals regions of reduced cortical magnetization transfer ratio in patients with multiple sclerosis: a proposed method for imaging subpial demyelination. *Human Brain Mapping*, 2014, 35(7), 3402-3413
106. Diamond, B., Johnson, S., Kaufman, M. et al. Relationships between information processing, depression, fatigue and cognition in multiple sclerosis. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 2008, 23(2), 189-199
107. Dobson, R., Ramagopalan, S., Davis, A. et al. Cerebrospinal fluid oligoclonal bands in multiple sclerosis and clinically isolated syndromes: a meta-analysis of prevalence, prognosis and effect of latitude. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 2013, 84(8), 909-914
108. Drake, A., Weinstock-Guttman, B., Morrow, S. et al. Psychometrics and normative data for Multiple Sclerosis Functional Composite: replacing the PASAT with the Symbol Digit Modalities Test. *Multiple Sclerosis*, 2010, 16(2), 228-237
109. Drew, M., Tippett, L., Starkey, N. et al. Executive dysfunction and cognitive impairment in a large community-based sample with multiple sclerosis from New Zealand: a descriptive study. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 2008, 23(1), 1-19
110. Dunn, S., Gunde, E., Lee, H. Sex-based differences in multiple sclerosis (MS): part II: rising incidence of multiple sclerosis in women and the vulnerability of men to progression of this disease. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, 2015, 26, 57-86
111. Dupuy, S., Tauhid, S., Hurwitz, S. et al. The effect of dimethyl fumarate on cerebral gray matter atrophy in multiple sclerosis. *Neurology and Therapy*, 2016, 5(2), 215-229
112. Dutta, R., Trapp, B. Mechanisms of neuronal dysfunction and degeneration in multiple sclerosis. *Progress in Neurobiology*, 2011, 93(1), 1-12
113. El-Moslimany, H., Lublin, F. Clinical features in multiple sclerosis. In: *Multiple sclerosis: a comprehensive text*, Eds: Raine, C, McFarland, H., Hohlfeld, R. Elsevier Limited, Philadelphia, 2008, 10-23

114. Feinstein, A. Mood disorders in multiple sclerosis and the effects on cognition. *Journal of the Neurological Sciences*, 2006, 245(1-2), 63-66
115. Feinstein, A. *The clinical neuropsychiatry of multiple sclerosis*. 2nd ed. Cambridge: Cambridge University Press, 2007
116. Ferreira, D., Voevodskaya, O., Imrell, K. et al. Multiple sclerosis patients lacking oligoclonal bands in the cerebrospinal fluid have less global and regional brain atrophy. *Journal of Neuroimmunology*, 2014, 274(1-2), 149-154
117. Figved, N., Klevan, G., Myhr, K. et al. Neuropsychiatric symptoms in patients with multiple sclerosis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 2005, 112, 463-468
118. Filippi, M., Rocca, M. MRI and cognition in multiple sclerosis. *Neurological Sciences*, 2010, 31, Suppl. 2, 231-234
119. Filippi, M., Rocca, M., Benedict, R. The contribution of MRI in assessing cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neurology*, 2010, 75(23), 2121-2128
120. Filippi, M., Rocca, M., Ciccarelli, O. et al. MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. *Lancet Neurology*, 2016, 15(3), 292-303
121. Filley, C. *Neurobehavioral anatomy*. 3rd ed. Boulder: University Press of Colorado, 2011
122. Filley, C. White matter: organization and functional relevance. *Neuropsychology Review*, 2010, 20, 158-173
123. Filli, L., Hofstetter, L., Kuster, P. et al. Spatiotemporal distribution of white matter lesions in relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 2012, 18(11), 1577-1584
124. Finke, C., Schlichting, J., Papazoglou, S. et al. Altered basal ganglia functional connectivity in multiple sclerosis patients with fatigue. *Multiple Sclerosis*, 2015, 21(7), 925-934
125. Fischer, J., Priore, R., Jacobs, L. et al. Neuropsychological effects of interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *Annals of Neurology*, 2000, 48(6), 885-892
126. Fisher, E., Nakamura, K., Lee, J. et al. Effect of intramuscular interferon beta-1a on gray matter atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis: a retrospective analysis. *Multiple Sclerosis*, 2016, 22(5), 668-676
127. Ford-Johnson, L., DeLuca, J., Zhang, J. et al. Cognitive effects of modafinil in patients with multiple sclerosis: a clinical trial. *Rehabilitation Psychology*, 2016, 61(1), 82-91

128. Forn, C., Belenguer, A., Belloch, V. et al. Anatomical and functional differences between the Paced Auditory Serial Addition Test and the Symbol Digit Modalities Test. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 2011, 33(1), 42-50
129. Fox, R., Miller, D., Phillips, J. et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine*, 2012, 367(12), 1087-1097
130. Frederiksen, J., Kristensen, K., Bahl, J. et al. Tau protein: a possible prognostic factor in optic neuritis and multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 2012, 18(5), 592-599
131. Freedman, M., Montalban, X., Miller, A. et al. Comparing outcomes from clinical studies of oral disease-modifying therapies (dimethyl fumarate, fingolimod, and teriflunomide) in relapsing MS: assessing absolute differences using a number needed to treat analysis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 2016, 10, 204-212
132. Freitas, S., Batista, S., Afonso, A. et al. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) as a screening test for cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Applied Neuropsychology: Adult*, 2018, 25(1), 57-70
133. Friese, M., Schattling, B., Frugger, L. Mechanisms of neurodegeneration and axonal dysfunction in multiple sclerosis, 2014, 10, 225-238
134. Frohman, E., Filippi, M., Stuve, O. et al. Characterizing the mechanisms of progression in multiple sclerosis: evidence and new hypotheses for future directions. *Archives of Neurology*, 2005, 62, 1345-1356
135. Gajofatto, A., Turatti, M., Bianchi, M. et al. Benign multiple sclerosis: physical and cognitive impairment follow distinct evolutions. *Acta Neurologica Scandinavica*, 2016, 133(3), 183-191
136. Gandhi, S., Jakimovski, D., Ahmed, R. et al. Use of natalizumab in multiple sclerosis: current perspectives. *Expert Opinion in Biological Therapy*, 2016, 16(9), 1151-1162
137. Ghaffar, O., Lobaugh, N., Szilagyi, G. et al. Imaging genetics in multiple sclerosis: a volumetric and diffusion tensor MRI study of APOE ϵ 4. *Neuroimage*, 2011, 58(3), 724-731
138. Giovannoni, G. Cerebrospinal fluid neurofilament: the biomarker that will resuscitate the 'Spinal Tap'. *Multiple Sclerosis*, 2010, 16(3), 285-286
139. Giovannoni, G., Comi, G., Cook, S. et al. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine*, 2010, 362(5), 416-426
140. Giovannoni, G. Multiple sclerosis cerebrospinal fluid biomarkers. *Disease Markers*, 2006, 22, 187-196

141. Giovannoni, G., Nath, A. After the storm: neurofilament levels as a surrogate endpoint for neuroaxonal damage. *Neurology*, 2011, 76, 1200-1201
142. Giovannoni, G., Tomic, D., Bright, J. et al. "No evident disease activity": the use of combined assessments in the management of patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 2017, 23(9), 1179-1187
143. Giovannoni, G., Turner, B., Gnanapavan, S. et al. Is it time to target no evident disease activity (NEDA) in multiple sclerosis? *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 2015, 4(4), 329-333
144. Glanz, B., Dégano, I., Rintell, D. et al. Work productivity in relapsing multiple sclerosis: associations with disability, depression, fatigue, anxiety, cognition, and health-related quality of life. *Value in Health*, 2012, 15(8), 1029-1035
145. Gobbi, C., Rocca, M., Riccitelli, G. et al. Influence of the topography of brain damage on depression and fatigue in patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 2014, 20(2), 192-201
146. Gold, R., Kappos, L., Arnold, D. et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine*, 2012, 367(12), 1098-1107
147. Goodin, D. Glucocorticoid treatment of multiple sclerosis. *Handbook of Clinical Neurology*, 2014, 122, 455-464
148. Goodin, D., Frohman, E., Garmany, G. et al. Disease modifying therapies in multiple sclerosis. *Neurology*, 2002, 58(2), 169-178
149. Gray, E., Rice, C., Nightingale, H. et al. Accumulation of cortical hyperphosphorylated neurofilaments as a marker of neurodegeneration in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 2013, 19(2), 153-161
150. Gresie, M., Liu, Y., Dagley, L. et al. Serum phosphorylated neurofilament-heavy chain levels in multiple sclerosis patients. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 2014, 85(11), 1209-1213
151. Gresle, M., Liu, Y., Dagley, L. et al. Serum phosphorylated neurofilament-heavy chain levels in multiple sclerosis patients. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 2014, 85(11), 1209-1213
152. Grigoriadis, N., van Pesch, V., ParadigMS Group. A basic overview of multiple sclerosis immunopathology. *European Journal of Neurology*, 2015, 22, Suppl. 2, 3-13

153. Gronwall, D., Sampson, H. The psychological effects of concussion. Auckland University Press, Auckland, New Zealand, 1974, 118 pages
154. Group, B. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 2001, 69, 89-95
155. Groves, A., Kihara, Y., Chun, J. Fingolimod: direct CNS effects of sphingosine 1-phosphate (S1P) receptor modulation and implications in multiple sclerosis therapy. *Journal of the Neurological Sciences*, 2013, 328(1-2), 9-18
156. Gunnarsson, M., Malmeström, C., Axelsson, M. et al. Axonal damage in relapsing multiple sclerosis is markedly reduced by natalizumab. *Annals of Neurology*, 2011, 69(1), 83-89
157. Haász, J., Westlye, E., Fjær, S. et al. General fluid-type intelligence is related to indices of white matter structure in middle-aged and old adults. *Neuroimage*, 2013, 83, 372-383
158. Hansen, K., Schüssel, K., Kieble, M. et al. Adherence to disease modifying drugs among patients with multiple sclerosis in Germany: a retrospective cohort study. *PloS One*, 2015, 10(7), e0133279
159. Hanssen, K., Beiske, A., Landrø, N. et al. Cognitive rehabilitation in multiple sclerosis: a randomized controlled trial. *Acta Neurologica Scandinavica*, 2016, 133(1), 30-40
160. Harel, Y., Appleboim, N., Lavie, M. et al. Single dose of methylphenidate improves cognitive performance of multiple sclerosis patients with impaired attention process. *Journal of the Neurological Sciences*, 2009, 276(1-2), 38-40
161. Hauser, S., Bar-Or, A., Comi, G. et al. Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine*, 2017, 376(3), 221-234
162. Hersh, C., Cohen, J. Alemtuzumab for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Immunotherapy*, 2014, 6(3), 249-259
163. Hildebrandt, H., Eling, P. A longitudinal study on fatigue, depression, and their relation to neurocognition in multiple sclerosis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 2014, 36(4), 410-417
164. Hinsinger, G., Galéotti, N., Nabholz, N. et al. Chitinase 3-like proteins as diagnostic and prognostic biomarkers of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 2015, 21(10), 1251-1261
165. Hoffmann, F., Hofereiter, J., Rübsem, H. et al. Fingolimod induces neuroprotective factors in human astrocytes. *Journal of Neuroinflammation*, 2015, 12, 184

166. Holtzer, R., Foley, F. The relationship between subjective reports of fatigue and executive control in multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*, 2009, 281(1-2), 46-50
167. Horáková, D., Kýr, M., Havrdová, E. et al. Apolipoprotein E ϵ 4-positive multiple sclerosis patients develop more gray-matter and whole-brain atrophy: a 15-year disease history model based on a 4-year longitudinal study. *Folia Biologica*, 2010, 56(6), 242-251
168. Housley, W., Pitt, D., Hafler, D. Biomarkers in multiple sclerosis. *Clinical Immunology*, 2015, 161(1), 51-58
169. Hulst, H., Steenwijk, M., Versteeg, A. et al. Cognitive impairment in MS: impact of white matter integrity, gray matter volume, and lesions. *Neurology*, 2013, 80(11), 1025-1032
170. Iaffaidano, P., Viterbo, R., Trojano, M. Natalizumab discontinuation is associated with a rebound of cognitive impairment in multiple sclerosis patients. *Journal of Neurology*, 2016, 263(8), 1620-1625
171. Jacobsen, C., Hagemeyer, J., Myhr, K. et al. Brain atrophy and disability progression in multiple sclerosis patients: a 10-year follow-up study. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 2014, 85(10), 1109-1115
172. Jasperse, B., Valsasina, P., Neacsu, V. et al. Intercenter agreement of brain atrophy measurement in multiple sclerosis patients using manually-edited SIENA and SIENAX. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 2007, 26(4), 881-885
173. Jaworsky, J., Psujek, M., Janczarek, M. et al. Total-tau in cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis decreases in secondary progressive stage of disease and reflects degree of brain atrophy. *Uppsala Journal of Medical Sciences*, 2012, 117(3), 284-292
174. Jones, J., Anderson, J., Phuah, C. et al. Improvement in disability after alemtuzumab treatment of multiple sclerosis is associated with neuroprotective autoimmunity. *Brain*, 2010, 133(Pt 8), 2232-2247
175. Julian, L., Vella, L., Frankel, D. et al. ApoE alleles, depression and positive affect in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 2009, 15(3), 311-315
176. Kappos, L., O'Connor, P., Radue, E. et al. Long-term effects of fingolimod in multiple sclerosis: the randomized FREEDOMS extension trial. *Neurology*, 2015, 84(15), 1582-1591
177. Kappos, L., Radue, E., Chin, P. et al. Onset of clinical and MRI efficacy occurs early after fingolimod treatment initiation in relapsing multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, 2016, 263(2), 354-360

178. Kappos, L., Raue, E., O'Connor, P. et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine*, 2010, 362(5), 387-401
179. Kaur, D., Kumar, G., Singh, A. Quick screening of cognitive function in Indian multiple sclerosis using Montreal cognitive assessment test-short version. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 2013, 16(4), 585-589
180. Kearney, H., Miller, D., Ciccarelli, O. Spinal cord MRI in multiple sclerosis – diagnostic, prognostic and clinical value. *Nature Reviews Neurology*, 2015, 11(6), 327-338
181. Khalid, F., Tauhid, S., Chua, A. et al. A longitudinal uncontrolled study of cerebral gray matter volume in patients receiving natalizumab for multiple sclerosis. *International Journal of Neuroscience*, 2017, 127(5), 396-403
182. Kincses, Z., Ropele, S., Jenkinson, M. et al. Lesion probability mapping to explain clinical deficits and cognitive performance in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 2011, 17(6), 681-689
183. Klawiter, E., Cross, A. B cells: no longer the nondominant arm of multiple sclerosis. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 2007, 7(3), 231-238
184. Koch-Henriksen, N., Soerensen, P. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurology*, 2010, 9(5), 520-532
185. Koch, M., Patten, S., Berzins, S. et al. Depression in multiple sclerosis: a long-term longitudinal study. *Multiple Sclerosis*, 2015, 21(1), 76-82
186. Kosehasanogullari, G., Ozakbas, S., Idiman, E. Tau protein levels in the cerebrospinal fluid of the patients with multiple sclerosis in an attack period: low levels of tau protein may have significance, too. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2015, 136, 107-109
187. Krieger, S., Sorrells, F., Nickerson, M. et al. Mechanistic insights into corticosteroids in multiple sclerosis: war horse or chameleon? *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 2014, 119, 6-16
188. Krupp, L., LaRocca, N., Muir-Nash, J. et al. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Archives of Neurology*, 1989, 46(10), 1121-1123
189. Kuhle, J., Disanto, G., Lorscheider, J. et al. Fingolimod and CSF neurofilament light chain levels in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology*, 2015, 84(16), 1639-1643
190. Kuhle, J., Leppert, D., Petzold, A. et al. Neurofilament heavy chain in CSF correlates with relapses and disability in multiple sclerosis. *Neurology*, 2011, 76(14), 1206-1213

191. Kunkel, A., Fischer, M., Faiss, J. et al. Impact of natalizumab treatment on fatigue, mood, and aspects of cognition in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Frontiers in Neurology*, 2015, 6, 97
192. Kurtzke, J. Multiple sclerosis: changing times. *Neuroepidemiology*, 1991, 10(1), 1-8
193. Lacy, M., Hauser, M., Pliskin, N. et al. The effects of long-term interferon-beta-1b treatment on cognitive functioning in multiple sclerosis: a 16-year longitudinal study. *Multiple Sclerosis*, 2013, 19(13), 1765-1772
194. Lalive, P., Neuhaus, O., Benkhoucha, M. et al. Glatiramer acetate in the treatment of multiple sclerosis: emerging concepts regarding its mechanism of action. *CNS Drugs*, 2011, 25(5), 401-414
195. Lamers, K., de Rues, H., Jongen, P. Myelin basic protein in CSF as indicator of disease activity in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 1998, 4(3), 124-126
196. Lang, C., Reiss, C., Mäurer, M. Natalizumab may improve cognition and mood in multiple sclerosis. *European Neurology*, 2012, 67(3), 162-166
197. Langdon, D. Cognition in multiple sclerosis. *Current Opinion in Neurology*, 2011, 24, 244-249
198. Langdon, D., Amato, M., Boringa, J. et al. Recommendations for a Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). *Multiple Sclerosis*, 2012, 18(6), 891-898
199. Laule, C., Kozlowski, P., Leung, E. et al. Myelin water imaging of multiple sclerosis at 7T: correlations with histopathology. *Neuroimage*, 2008, 40, 1575-1580
200. Lavorgna, L., Bonavita, S., Ippolito, D. et al. Clinical and magnetic resonance imaging predictors of disease progression in multiple sclerosis: a nine-year follow-up study. *Multiple Sclerosis Journal*, 2014, 20(2), 220-226
201. Lehman, P., Eling, P., Kastrup, A. et al. Self-reported sleep problems, but not fatigue, lead to decline in sustained attention in MS patients. *Multiple Sclerosis*, 2012, 19(4), 490-497
202. Leigh, R. Taking the temperature of MS with INO. *Neurology*, 2008, 70, 1063-1064
203. Leist, T., Comi, G., Cree, B. et al. Effect of oral cladribine on time to conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with a first demyelinating event (ORACLE MS): a phase 3 randomised trial. *Lancet Neurology*, 2014, 13(3), 257-267

204. Leist, T., Weissert, R. Cladribine: mode of action and implications for treatment of multiple sclerosis. *Clinical Neuropharmacology*, 2011, 34(1), 28-35
205. Lesage, E., Apps, M., Hayter, A. et al. Cerebellar information processing in relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS). *Behavioral Neurology*, 2010, 23(1-2), 39-49
206. Lill, C., Liu, T., Schjeide, B. et al. Closing the case of APOE in multiple sclerosis: no association with disease risk in over 29 000 subjects. *Journal of Medical Genetics*, 2012, 49(9), 558-562
207. Lim, E., Sellebjerg, F., Jensen, C. et al. Acute axonal damage predicts clinical outcome in patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 2005, 11, 532-536
208. Link, H., Huang, Y. Oligoclonal bands in multiple sclerosis cerebrospinal fluid: an update on methodology and clinical usefulness. *Journal of Neuroimmunology*, 2006, 180(1-2), 17-28
209. Liu, C., Takahisa, K., Xu, H. et al. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms and therapy. *Nature Reviews Neurology*, 2013, 9, 106-118
210. Liu, Y., Xie, T., He, Y. et al. Cortical thinning correlates with cognitive change in multiple sclerosis but not in neuromyelitis optica. *European Radiology*, 2014, 24(9), 2334-2343
211. Liu, Z., Pardini, M., Yaldizli, Ö. et al. Magnetization transfer ratio measures in normal-appearing white matter show periventricular gradient abnormalities in multiple sclerosis. *Brain*, 2015, 138(Pt 5), 1239-1246
212. Llufriu, S., Kornak, J., Ratiney, H. et al. Magnetic resonance spectroscopy markers of disease progression in multiple sclerosis. *JAMA Neurology*, 2014, 71(7), 840-847
213. Loitfelder, M., Fazekas, F., Petrovic, K. et al. Reorganization in cognitive networks with progression of multiple sclerosis: insights from fMRI. *Neurology*, 2011, 76(6), 526-533
214. Lublin, F., Reingold, S. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. *Neurology*, 1996, 46, 907-911
215. Lublin, F., Reingold, S., Cohen, J. et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*, 2014, 83(3), 278-286
216. Lundkvist, M., Greiner, E., Hillert, J. et al. Multiple sclerosis patients lacking oligoclonal bands in the cerebrospinal fluid are less likely to develop neutralizing antibodies against interferon beta. *Multiple Sclerosis*, 2010, 16(7), 796-800
217. Lunny, C., Knopp-Sihota, J., Fraser, S. Surgery and risk for multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis of case-control studies. *BMC Neurology*, 2013, 13, 41

218. Lynch, S., Parmenter, B., Denney, D. The association between cognitive impairment and physical disability in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 2005, 11(4), 469-476
219. Macchi, B., Marino-Merlo, F., Nocentini, U. et al. Role of inflammation and apoptosis in multiple sclerosis: comparative analysis between the periphery and the central nervous system. *Journal of Neuroimmunology*, 2015, 287, 80-87
220. Mainero, C., Louapre, C., Govindarajan, S. et al. A gradient in cortical pathology in multiple sclerosis by in vivo quantitative 7T imaging. *Brain*, 2015, 138(Pt 4), 932-945
221. Malmeström, C., Haghighi, S., Rosengren, L. et al. Neurofilament light protein and glial fibrillary acidic protein as biological markers in MS. *Neurology*, 2003, 61(12), 1720-1725
222. Mancuso, R., Franciotta, D., Rovaris, M. et al. Effects of natalizumab on oligoclonal bands in the cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients: a longitudinal study. *Multiple Sclerosis*, 2014, 20(14), 1900-1903
223. Mäntynen, A., Rosti-Otajärwi, E., Koivisto, K. et al. Neuropsychological rehabilitation does not improve cognitive performance but reduces perceived cognitive deficits in patients with multiple sclerosis: a randomised, controlled, multi-centre trial. *Multiple Sclerosis Journal*, 2014, 20(1), 99-107
224. Marasescu, R., Cerezo, G., Aladro, Y. Impairment of visuospatial/visuoconstructional skills in multiple sclerosis patients: the correlation with regional lesion load and subcortical atrophy. *Neurologia*, 2016, 31(3), 169-175
225. Markowitsch, H. Which brain regions are critically involved in the retrieval of old episodic memory? *Brain Research Reviews*, 1995, 21, 117-127
226. Martinelli, V., Comi, G. Induction versus escalation therapy. *Neurological Sciences*, 2005, 26, Suppl. 4, 193-199
227. Matías-Guiu, J.A., Cabrera-Martín, M., Matías-Guiu, J. et al. Amyloid PET imaging in multiple sclerosis: an (18)F-florbetaben study. *BMC Neurology*, 2015, 15, 243
228. Matías-Guiu, J., Oreja-Guevara, C., Cabrera-Martín, M. Amyloid proteins and their role in multiple sclerosis. Considerations in the use of amyloid-PET imaging. *Frontiers in Neurology*, 2016, 7, 53
229. Mattioli, F., Stampatori, C., Zanotti, D. et al. Efficacy and specificity of intensive cognitive rehabilitation of attention and executive functions in multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*, 2010, 288(1-2), 101-105

230. Meier, D., Balashov, K., Healy, B. et al. Seasonal prevalence of MS disease activity. *Neurology*, 2010, 75(9), 799-806
231. Meinl, E., Krumbholz, M., Hohlfeld, R. B lineage cells in the inflammatory central nervous system environment: migration, maintenance, local antibody production, and therapeutic modulation. *Annals of Neurology*, 2006, 59(6), 880-892
232. Melanson, M., Grossberndt, A., Klowak, M. et al. Fatigue and cognition in patients with relapsing multiple sclerosis treated with interferon β . *International Journal of Neuroscience*, 2010, 120(10), 631-640
233. Mesaros, S., Rocca, M., Riccitelli, G. et al. Corpus callosum damage and cognitive dysfunction in benign MS. *Human Brain Mapping*, 2009, 30(8), 2656-2666
234. Metz, L., Patten, S., Archibald, C. et al. The effect of immunomodulatory treatment on multiple sclerosis fatigue. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 2004, 75(7), 1045-1047
235. Mikol, D., Barkhof, F., Chang, P. et al. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REbif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurology*, 2008, 7(10), 903-914
236. Mikula, P., Nagyova, I., Krokavcova, M. et al. The mediating effect of coping on the association between fatigue and quality of life in patients with multiple sclerosis. *Psychology, Health & Medicine*, 2015, 20(6), 653-661
237. Miller, A. Teriflunomide in multiple sclerosis: an update. *Neurodegenerative Disease Management*, 2017, 7(1), 9-29
238. Miller, A., Wolinsky, J., Kappos, L. et al. Oral teriflunomide for patients with a first clinical episode suggestive of multiple sclerosis (TOPIC): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurology*, 2014, 13(10), 977-986
239. Miller, D. Neuroimaging in multiple sclerosis. In: *Multiple sclerosis: A Comprehensive Text*, Eds: Raine, C., McFarland, H., Hohlfeld, R., Elsevier Limited, Philadelphia, 2008, 69-87
240. Miller, D., Barkhof, F., Montalban, X. et al. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *Lancet Neurology*, 2005, 4, 281-288
241. Miller, D., Fox, R., Phillips, J. et al. Effects of delayed-release dimethyl fumarate on MRI measures in the phase 3 CONFIRM study. *Neurology*, 2015, 84(11), 1145-1152

242. Miller, D., Weinschenker, B., Filippi, M. et al. Differential diagnosis of multiple sclerosis: a consensus approach. *Multiple Sclerosis*, 2008, 14(9), 1157-1174
243. Milo, R., Kahana, E. Multiple sclerosis: geoeidemiology, genetics and the environment. *Autoimmunity Reviews*, 2010, 9(5), 387-94
244. Milo, R., Miller, A. Revised diagnostic criteria of multiple sclerosis. *Autoimmunity Reviews*, 2014, 13, 518-524
245. Mistry, N., Abdel-Fahim, R., Mouglin, O. et al. Cortical lesion load correlates with diffuse injury of multiple sclerosis normal appearing white matter. *Multiple Sclerosis*, 2014, 20(2), 227-233
246. Moccia, M., Lanzillo, R., Palladino, R. et al. Cognitive impairment at diagnosis predicts 10-year multiple sclerosis progression. *Multiple Sclerosis*, 2016, 22(5), 659-667
247. Modvig, S., Degen, M., Roed, H. et al. Cerebrospinal fluid levels of chitinase 3-like 1 and neurofilament light chain predict multiple sclerosis development and disability after optic neuritis. *Multiple Sclerosis*, 2015, 21(14), 1761-1770
248. Mokhber, N., Azarpazhooh, A., Orouji, E. et al. Cognitive dysfunction in patients with multiple sclerosis treated with different types of interferon beta: a randomized clinical trial. *Journal of the Neurological Sciences*, 2014, 342(1-2), 16-20
249. Montalban, X., Hauser, S., Kappos, L. et al. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine*, 2017, 376(3), 209-220
250. Montalban, X., Tintoré, M., Swanton, J. et al. MRI criteria for MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology*, 2010, 74(5), 427-434
251. Morgen, K., Sammer, G., Courtney, S. et al. Evidence for a direct association between cortical atrophy and cognitive impairment in relapsing-remitting MS. *Neuroimage*, 2006, 30(3), 891-898
252. Mori, F., Rossi, S., Sancesario, G. et al. Cognitive and cortical plasticity deficits correlate with altered amyloid- β CSF in multiple sclerosis. *Neuropsychopharmacology*, 2011, 36(3), 559-568
253. Mühlau, M., Buck, D., Förchler, A. et al. White-matter lesions drive deep gray-matter atrophy in early multiple sclerosis: support from structural MRI. *Multiple Sclerosis Journal*, 2013, 19(11), 1485-1492

254. Müller, S., Saur, R., Greve, B. et al. Similar autobiographical memory impairment in long-term secondary progressive multiple sclerosis and Alzheimer's disease. *Multiple Sclerosis Journal*, 2012, 19(2), 225-232
255. Müller, S., Saur, R., Greve, B. et al. Recognition performance differentiates between elderly patients in the long term course of secondary progressive multiple sclerosis and amnesic mild cognitive impairment. *Multiple Sclerosis Journal*, 2012, 19(6), 799-805
256. Nelson, F., Datta, S., Garcia, N. et al. Intracortical lesions by 3T magnetic resonance imaging and correlation with cognitive impairment in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 2011, 17(9), 1122-1129
257. Nesbit, G., Forbes, G., Scheithauer, B. et al. Multiple sclerosis: histopathologic and MR and/or CT correlation in 37 cases at biopsy and three cases at autopsy. *Radiology*, 1991, 180(2), 467-474
258. Newland, P., Heitkemper, M., Zhou, Y. The emerging role of the gut microbiome in adult patients with multiple sclerosis. *Journal of Neuroscience Nursing*, 2016, 48(6), 358-364
259. Niccolai, C., Portaccio, E., Goretti, B. et al. A comparison of the brief international cognitive assessment for multiple sclerosis and the brief repeatable battery in multiple sclerosis patients. *BMC Neurology*, 2015, 15, 204
260. Nigro, S., Passamonti, L., Riccelli, R. et al. Structural 'connectomic' alterations in the limbic system of multiple sclerosis patients with major depression. *Multiple Sclerosis*, 2015, 21(8), 1003-1012
261. Niino, M., Mifune, M., Kohriyama, T. et al. Apathy/depression, but not subjective fatigue, is related with cognitive dysfunction in patients with multiple sclerosis. *BMC Neurology*, 2014, 14, 3
262. Nocentini, U., Bozzali, M., Spanò, B. et al. Exploration of the relationships between regional grey matter atrophy and cognition in multiple sclerosis. *Brain Imaging and Behavior*, 2014, 8(3), 378-386
263. O'Connor, K., Roy, S., Becker, C. et al. Comprehensive phenotyping in multiple sclerosis: discovery based proteomics and the current understanding of putative biomarkers. *Disease Markers*, 2006, 22, 213-225
264. O'Connor, P., Filippi, M., Arnason, B. et al. 250 microg or 500 microg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet Neurology*, 2009, 8(10), 889-897

265. O'Connor, P., Wolinsky, J., Confavreux, C. et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine*, 2011, 365(14), 1293-1303
266. Okuda, D., Mowry, E., Beheshtian A. et al. Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome. *Neurology*, 2009, 72, 800–805
267. Papadopoulou, A., Müller-Lenke, N., Naegelin, Y. et al. Contribution of cortical and white matter lesions to cognitive impairment in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 2013, 19(10), 1290-1296
268. Pardini, M., Bergamino, M., Bommarito, G. et al. Structural correlates of subjective and objective memory performance in multiple sclerosis. *Hippocampus*, 2014, 24(4), 436-445
269. Pardini, M., Petracca, M., Harel, A. et al. The relationship between cortical lesions and periventricular NAWM abnormalities suggests a shared mechanism of injury in primary-progressive MS. *Neuroimage: Clinical*, 2017, 16, 111-115
270. Pareto, D., Sastre-Garriga, J., Auger, C. et al. Juxtacortical lesions and cortical thinning in multiple sclerosis. *American Journal of Neuroradiology*, 2015, 36(12), 2270-2276
271. Pasquier, F., Leys, D., Weerts, J. et al. Inter- and intraobserver reproducibility of cerebral atrophy assessment on MRI scans with hemispheric infarcts. *European Neurology*, 1997, 36(5), 268-272
272. Patejdi, R., Penner, I., Noack, T. et al. Multiple sclerosis and fatigue: a review on the contribution of inflammation and immune-mediated neurodegeneration. *Autoimmunity Reviews*, 2016, 15(3), 210-220
273. Patti, F., Amato, M., Trojano, M. et al. Quality of life, depression and fatigue in mildly disabled patients with relapsing-remitting multiple sclerosis receiving subcutaneous interferon beta-1a: 3-year results from the COGIMUS (COGNitive Impairment in Multiple Sclerosis) study. *Multiple Sclerosis*, 2011, 17(8), 991-1001
274. Penner, I. Evaluation of cognition and fatigue in multiple sclerosis: daily practice and future directions. *Acta Neurologica Scandinavica*, 2016, 134, Suppl. 200, 19-23
275. Penner, I., Rausch, M., Kappos, L. et al. Analysis of impairment related functional architecture in MS patients during performance of different attention tasks. *Journal of Neurology*, 2003, 250(4), 461-472
276. Penny, S., Khaleeli, Z., Cipolotti, L. Early imaging predicts later cognitive impairment in primary progressive multiple sclerosis. *Neurology*, 2010, 74(7), 545-552

277. Petzold, A., Eikelenboom, M., Gveric, D. et al. Markers for different glial cell responses in multiple sclerosis: clinical and pathological correlations. *Brain*, 2002, 125(Pt 7), 1462-1437
278. Petzold, A., Eikelenboom, M., Keir, G. et al. Axonal damage accumulates in the progressive phase of multiple sclerosis: three year follow up study. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 2005, 76(2), 206-211
279. Pikor, N., Prat, A., Bar-Or, A. Meningeal tertiary lymphoid tissues and multiple sclerosis: a gathering place for diverse types of immune cells during CNS autoimmunity. *Frontiers in Immunology*, 2015, 6, 657
280. Polachini, R., Spanevello, R., Zanini, D. et al. Evaluation of delta-aminolevulinic dehydratase activity, oxidative stress biomarkers, and vitamin D levels in patients with multiple sclerosis. *Neurotoxicity Research*, 2016, 29(2), 230-242
281. Polman, C., Reingold, S., Banwell, B. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Annals of Neurology*, 2011, 69(2), 292-302
282. Popescu, B., Pirko, I., Lucchinetti, C. Pathology of multiple sclerosis: where do we stand? *Continuum (Minneapolis, Minn.)*, 2013, 19(4), 901-921
283. Portaccio, E., Stromillo, M., Goretti, B. et al. Natalizumab may reduce cognitive changes and brain atrophy rate in relapsing-remitting multiple sclerosis – a prospective, non-randomised pilot study. *European Journal of Neurology*, 2013, 20(6), 986-990
284. Portaccio, E., Stromillo, M., Goretti, B. et al. Neuropsychological and MRI measures predict short-term evolution in benign multiple sclerosis. *Neurology*, 2009, 73(7), 498-503
285. Potagas C., Giogkaraki, E., Koutsis, G. et al. Cognitive impairment in different MS subtypes and clinically isolated syndromes. *Journal of the Neurologic Sciences*, 2008, 267, 100-106
286. Radue, E., Stuart, W., Calabresi, P. et al. Natalizumab plus interferon beta-1a reduces lesion formation in relapsing multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*, 2010, 292(1-2), 28-35
287. Rao, S. and the Cognitive Function Study Group of the National Multiple Sclerosis Society. A manual for the Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests in multiple sclerosis. Medical College of Wisconsin, Milwaukee, 1990
288. Rao, S., Hammeke, T., McQuillen, M. et al. Memory disturbance in chronic-progressive multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, 1984, 41, 625-631

289. Reder, A., Feng, X. How type I interferons work in multiple sclerosis and other diseases: some unexpected mechanisms. *Journal of Interferon and Cytokine Research*, 2014, 34(8), 589-599
290. Rejdak, K., Eikelenboom, M., Petzold, A. et al. CSF nitric oxide metabolites are associated with activity and progression of multiple sclerosis. *Neurology*, 2004, 63(8), 1439-1445
291. Rinaldi, F., Calabrese, M., Seppi, D. et al. Natalizumab strongly suppresses cortical pathology in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 2012, 18(12), 1760-1767
292. Rio, J., Rovira, A., Tintoré, M. et al. Relationship between MRI lesion activity and response to IFN-beta in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *Multiple Sclerosis*, 2008, 14(4), 479-484
293. Roar, M., Illes, Z., Sejbaek, T. Practice effect in Symbol Digit Modalities Test in multiple sclerosis patients treated with natalizumab. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 2016, 10, 116-122
294. Roberts, E., Guerrero, M., Urbano, M. et al. Sphingosine 1-phosphate receptor agonists: a patent review (2010-2012). *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 2013, 23(7), 817-841
295. Rocca, M., Parisi, L., Pagani, E. et al. Regional but not global brain damage contributes to fatigue in multiple sclerosis. *Radiology*, 2014, 273(2), 511-520
296. Rocca, M., Pravata, E., Valsasina, P. et al. Hippocampal-DMN disconnectivity in MS is related to WM lesions and depression. *Human Brain Mapping*, 2015, 36(12), 5051-5063
297. Rojas, J., Patrucco, L., Miguez, J. et al. Brain atrophy as a non-response predictor to interferon-beta in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurological Research*, 2014, 36(7), 615-618
298. Rostasy, K., Withut, E., Pohl, D. et al. Tau, phospho-tau, and S-100B in the cerebrospinal fluid of children with multiple sclerosis. *Journal of Child Neurology*, 2005, 20(10), 822-825
299. Roosendaal, S., Moraal, B., Pouwels, P. et al. Accumulation of cortical lesions in MS: relation with cognitive impairment. *Multiple Sclerosis*, 2009, 15(6), 708-714
300. Runia, T., Jafari, N., Siepman, D. et al. Fatigue at time of CIS is an independent predictor of subsequent diagnosis of multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 2015, 86(5), 543-546

301. Sacco, R., Santangelo, G., Stamenova, S. et al. Psychometric properties and validity of Beck Depression Inventory II in multiple sclerosis. *European Journal of Neurology*, 2016, 23(4), 744-750
302. Saenz, A., Bakchine, S., Jonin, P. et al. Multiple sclerosis and verbal episodic memory: critical review of cognitive processes and their assessment. *Revue Neurologique*, 2015, 171(8-9), 624-645
303. Salzer, J., Svenningsson, R., Alping, P. et al. Rituximab in multiple sclerosis: a retrospective observational study on safety and efficacy. *Neurology*, 2016, 87(20), 2074-2081
304. Sandry, J., Paxton, J., Sumowski, J. General mathematical ability predicts PASAT performance in MS patients: implications for clinical interpretation and cognitive reserve. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 2016, 22(3), 375-378
305. Sandry, J., Sumowski, J. Working memory mediates the relationship between intellectual enrichment and long-term memory in multiple sclerosis: an exploratory analysis of cognitive reserve. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 2014, 12(8), 868-872
306. Sarchielli, P., Greco, L., Stipa, A. et al. Brain-derived neurotrophic factor in patients with multiple sclerosis. *Journal of Neuroimmunology*, 2002, 132(1-2), 180-188
307. Sarchielli, P., Zaffaroni, M., Floridi, A. et al. Production of brain-derived neurotrophic factor by mononuclear cells of patients with multiple sclerosis treated with glatiramer acetate, interferon-beta 1a, and high doses of immunoglobulins. *Multiple Sclerosis*, 2007, 13(3), 313-331
308. Sbardella, E., Tona, F., Petsas, N. et al. Functional connectivity changes and their relationship with clinical disability and white matter integrity in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 2015, 21(13), 1681-1692
309. Scheltens, P., Leys, D., Barkhof, F. et al. Atrophy of medial temporal lobes on MRI in "probable" Alzheimer's disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 1992, 55(10), 967-972
310. Scheurich, A., Urban, P., Koch-Khoury, N. et al. CSF phospho-tau is independent of age, cognitive status and gender of neurological patients. *Journal of Neurology*, 2010, 257(4), 609-614
311. Schmidt, S., Barcellos, L., DeSombre, K. et al. Association of polymorphisms in the apolipoprotein E region with susceptibility to and progression of multiple sclerosis. *American Journal of Human Genetics*, 2002, 70(3), 708-717

312. Schoonheim, M., Hulst, H., Landi, D. et al. Gender-related differences in functional connectivity in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 2012, 18(2), 164-173
313. Sellebjerg, F., Börnsen, L., Khademi, M. et al. Increased cerebrospinal fluid concentrations of the chemokine CXCL13 in active MS. *Neurology*, 2009, 73(23), 2003-2010
314. Sellebjerg, F., Sørensen, T. Chemokines and matrix metalloproteinase-9 in leukocyte recruitment to the central nervous system. *Brain Research Bulletin*, 2003, 61(3), 347-355
315. Shi, J., Tu, J., Gale, S. et al. APOE ϵ 4 is associated with exacerbation of cognitive decline in patients with multiple sclerosis. *Cognitive and Behavioral Neurology*, 2011, 24(3), 128-133
316. Shirley, M., Daclizumab: a review in relapsing multiple sclerosis. *Drugs*, 2017, 77(4), 447-458
317. Siegert, R., Abernethy, D. Depression in multiple sclerosis: a review. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 2005, 76(4), 469-475
318. Sinay, V., Perez Akly, M., Zanga, G. et al. School performance as a marker of cognitive decline prior to diagnosis of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 2015, 21(7), 945-952
319. Smestad, C., Sandvik, L., Landro, N. et al. Cognitive impairment after three decades of multiple sclerosis. *European Journal of Neurology*, 2010, 17(3), 499-505
320. Smith, A. The symbol-digit modalities test: a neuropsychologic test of learning and other cerebral disorders. In: *Learning disorders*, Ed: Helmuth, J. Special Child Publications, Seattle, 1968, 83-91
321. Sormani, M., Muraro, P., Saccardi, R. et al. NEDA status in highly active MS can be more easily obtained with autologous hematopoietic stem cell transplantation than other drugs. *Multiple Sclerosis*, 2017, 23(2), 201-204
322. Sormani, M., Rio, J., Tintoré, M. et al. Scoring treatment response in patients with relapsing multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 2013, 19(5), 605-612
323. Stampanoni Bassi, M., Garofalo, S., Marfia, G. et al. Amyloid- β homeostasis bridges inflammation, synaptic plasticity deficits and cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 2017, 10, 390
324. Steenwijk, M., Daams, M., Pouwels, P. et al. Unraveling the relationship between regional gray matter atrophy and pathology in connected white matter tracts in long-standing multiple sclerosis. *Human Brain Mapping*, 2015, 36(5), 1796-1807
325. Steenwijk, M., Geurts, J., Daams, M. et al. Cortical atrophy patterns in multiple sclerosis are non-random and clinically relevant. *Brain*, 2016, 139(Pt 1), 115-126

326. Subei, A., Cohen, J. Sphingosine 1-phosphate receptor modulators in multiple sclerosis. *CNS Drugs*, 2015, 29(7), 565-575
327. Summers, M., Swanton, J., Fernando, K. et al. Cognitive impairment in multiple sclerosis can be predicted by imaging early in the disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 2008, 79(8), 955-958
328. Sumowski, J., Chiaravalloti, N., Erlanger, D. et al. L-amphetamine improves memory in MS patients with objective memory impairment. *Multiple Sclerosis*, 2011, 17(9), 1141-1145
329. Sumowski, J., Leavitt, V. Cognitive reserve in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 2013, 19(9), 1122-1127
330. Sundgren, M., Piehl, F., Wahlin, A. et al. Cognitive function did not improve after initiation of natalizumab treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis. A prospective one-year dual control group study. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 2016, 10, 36-43
331. Szczucinski, A., Losy, J. Chemokines and chemokine receptors in multiple sclerosis. Potential targets for new therapies. *Acta Neurologica Scandinavica*, 2007, 115(3), 137-146
332. Tam, J., Schmitter-Edgecombe, M. The role of processing speed in the Brief Visuospatial Memory Test – Revised. *The Clinical Neuropsychologist*, 2013, 27(6), 962-972
333. Tamam, Y., Tasdemir, N., Yalman, M. et al. Association of apolipoprotein E genotypes with prognosis in multiple sclerosis. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 2011, 15(10), 1122-1130
334. Teunissen, C., Khalil, M. Neurofilaments as biomarkers in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 2012, 18(5), 552-556
335. Teunissen, C., Menge, T., Altintas, A. et al. Consensus definitions and application guidelines for control groups in cerebrospinal fluid biomarker studies in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 2013, 19(13), 1802-1809
336. Tewarie, P., Schoonheim, M., Schouten, D. et al. Functional brain networks: linking thalamic atrophy to clinical disability in multiple sclerosis, a multimodal fMRI and MEG study. *Human Brain Mapping*, 2015, 36(2), 603-618
337. Thöne, J., Linker, R. Laquinimod in the treatment of multiple sclerosis: a review of the data so far. *Drug Design, Development and Therapy*, 2016, 10, 1111-1118
338. Tiemann, L., Penner, I., Haupts, M. et al. Cognitive decline in multiple sclerosis: impact of topographic lesion distribution on differential cognitive deficit patterns. *Multiple Sclerosis*, 2009, 15(10), 1164-1174

339. Tintoré, M., Rovira, A., Martínez, M. et al. Isolated demyelinating syndromes: comparison of different MR imaging criteria to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *American Journal of Neuroradiology*, 2008, 255, Suppl. 1, 37-43
340. Tintoré, M., Rovira, A., Río, J. et al. Do oligoclonal bands add information to MRI in first attacks of multiple sclerosis? *Neurology*, 2008, 70(13 Pt 2), 1079-1083
341. Tortorella, C., Drenzo, V., Taurisano, P. et al. Cerebrospinal fluid neurofilament tracks fMRI correlates of attention at the first attack of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 2015, 21(4), 396-401
342. Tumani, H. Corticosteroids and plasma exchange in multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, 2008, 255, Suppl. 6, 36-42
343. Tumani, H., Hartung, H., Hemmer, B. et al. Cerebrospinal fluid biomarkers in multiple sclerosis. *Neurobiology of disease*, 2009, 35, 117-127
344. Uccelli, A., Pedemonte, E., Narciso, E. et al. Biological markers of the inflammatory phase of multiple sclerosis. *Neurological Sciences*, 2003, 24, Suppl. 5, 271-274
345. Van Schependom, J., D'hooghe, M., Cleynhens, K. et al. The Symbol Digit Modalities Test as sentinel test for cognitive impairment in multiple sclerosis. *European Journal of Neurology*, 2014, 21(9), 1219-1225
346. Vermersch, P., Czlonkowska, A., Grimaldi, L. et al. Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. *Multiple Sclerosis*, 2014, 20(6), 705-716
347. Villar, L., García-Barragán, N., Espiño, M. et al. Influence of oligoclonal IgM specificity in multiple sclerosis disease course. *Multiple Sclerosis*, 2008, 14(2), 183-187
348. Virtanen, J., Wohler, J., Fenton, K. et al. Oligoclonal bands in multiple sclerosis reactive against two herpesviruses and association with magnetic resonance imaging findings. *Multiple Sclerosis*, 2014, 20(1), 27-34
349. Wechsler, D. *Manual for the Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS)*. The Psychological Corporation, New York, 1955, 110 pages
350. Weinstock-Guttman, B., Galetta, S., Giovannoni, G. et al. Additional efficacy endpoints from pivotal natalizumab trials in relapsing-remitting MS. *Journal of Neurology*, 2012, 259(5), 898-905
351. Wilken, J., Kane, R., Sullivan, C. et al. Changes in fatigue and cognition in patients with relapsing forms of multiple sclerosis treated with natalizumab: the ENER-G study. *International Journal of MS Care*, 2013, 15(3), 120-128

352. Wipfler, P., Heikkinen, A., Harrer, A. et al. Circadian rhythmicity of inflammatory serum parameters: a neglected issue in the search of biomarkers in multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, 2013, 260(1), 221-227
353. Witkowska, A., Socha, K., Kochanowicz, J. et al. Serum levels of biomarkers of immune activation and associations with neurological impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis patients during remission. *Biological Research for Nursing*, 2016, 18(1), 113-119
354. Xuan, C., Zhang, B., Li, M. et al. No association between APOE ϵ 4 allele and multiple sclerosis susceptibility: a meta-analysis from 5472 cases and 4727 controls. *Journal of the Neurological Sciences*, 2011, 308(1-2), 110-116
355. Yaldizli, Ö., Penner, I., Frontzek, K. et al. The relationship between total and regional corpus callosum atrophy, cognitive impairment and fatigue in multiple sclerosis patients. *Multiple Sclerosis Journal*, 2014, 20(3), 356-364
356. Zakzanis, K. Distinct neurocognitive profiles in multiple sclerosis subtypes. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 2000, 15(2), 115-136
357. Zarbo, I., Minacapelli, E., Falautano, M. et al. Personality traits predict perceived health-related quality of life in persons with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 2016, 22(4), 551-558
358. Ziemann, U., Wahl, M., Hattingen, E. et al. Development of biomarkers for multiple sclerosis as a neurodegenerative disorder. *Progress in Neurobiology*, 2011, 95, 670-685
359. Ziemssen, T., Calabrese, P., Penner, I. et al. QualiCOP: real-world effectiveness, tolerability and quality of life in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with glatiramer acetate, treatment-naïve patients, and previously treated patients. *Journal of Neurology*, 2016, 263(4), 784-791
360. Zipoli, V., Goretti, B., Hakiki, B. et al. Cognitive impairment predicts conversion to multiple sclerosis in clinically isolated syndromes. *Multiple Sclerosis*, 2010, 16, 62-67
361. Zivadinov, R., Hojnacki, D., Bergsland, N. et al. Effect of natalizumab on brain atrophy and disability progression in multiple sclerosis patients over 5 years. *European Journal of Neurology*, 2016, 23(6), 1101-1109
362. Zwemmer, J., van Veen, T., van Winsen, L. et al. No major association of ApoE genotype with disease characteristics and MRI findings in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 2004, 10(3), 272-277

СПИСЪК НА ПУБЛИКАЦИИТЕ И НАУЧНИТЕ СЪОБЩЕНИЯ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

ПУБЛИКАЦИИ:

1. Когнитивни нарушения при МС и тяхната връзка с лечението. Т. Кунчев, М. Райчева, М. Петрова, Л. Трайков. Неврология и психиатрия, 2015, 5
2. Множествена склероза - разпознаване на първи пристъп. Т. Кунчев, М. Петрова, Хр. Крушков, Л. Трайков. МедикАрт, 2015, 5
3. Когнитивни нарушения при множествена склероза и връзката им с някои биологични маркери. Т. Кунчев, М. Райчева, М. Петрова, Л. Трайков. Медицински преглед, 2016, 1
4. Когнитивни нарушения при пациенти с множествена склероза. Т. Кунчев, М. Райчева, Ш. Мехрабиан, Х. Крушков, Л. Трайков. Неврология и психиатрия, 2016, 6
5. Мозъчна атрофия при множествена склероза и връзката ѝ с когнитивните нарушения. Т. Кунчев, Ш. Мехрабиан, М. Райчева, Л. Трайков. Неврология и невропсихология, 2017, 1
6. Профил на паметовите нарушения при пациенти с множествена склероза. Т. Кунчев, И. Попиванов, Д. Бакалов, Л. Трайков. Неврология и невропсихология, 2017, 2
7. ЯМР маркери за ранна диагноза и прогресия на моторни и немоторни прояви при атипичен паркинсонизъм. Д. Бакалов, М. Петрова, Т. Кунчев, Л. Трайков. Неврология и невропсихология, 2017, 2
8. Evaluation of hepcidin and atherosclerosis in dialysis patients. V. Manolov, J. Petrova, B. Bogov, S. Hadjidekova, V. Vasilev, D. Yonova, M. Petrova, T. Kunchev, Y. Jelev, P. Jeliakov, B. Marinov, I. Bogov, Z. Gramatikova, S. Voleva, K. Tzatchev, L. Traykov. Clinical Laboratory, 2017, 63(11)
9. 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. Proceedings of the Bulgarian Academy of Sciences, 2018 (под печат)
10. Dementia care in the Danube region. A multi-national expert survey. S. Mehrabian, L. Schwarzkopf, S. Auer, I. Holmerova, M. Kramberger, M. Boban, E. Stefanova, C. Tudose, N. Bachinskaya, T. Kovac, P. Koranda, T. Kunchev, L. Traykov, J. Diehl-Schmid, K. Milecka, A. Kurz for the Danubian Network for Dementia Education and Care (DANDEC) Consortium. Neuropsychiatric Disease and Treatment, 2018 (под печат)

НАУЧНИ СЪОБЩЕНИЯ:

1. Marqueurs neuropsychologiques de la progression aux stades précoces de la démence à corps de Lewy. Mariya Petrova, Shima Mehrabian, Yavor Zhelev, Radka Pavlova, Silvia Skeliva, Todor Kunchev, Margarita Raycheva, Latchezar Traykov. II-ème séance scientifique commune de l'Union Médicale Balkanique et de l'Académie Nationale de Médecine de France, Paris, 21-22 Septembre 2015 (устна презентация)
2. Executive functions and complex attention deficits in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. T. Kunchev, M. Petrova, M. Raycheva, L. Traykov. 2nd Congress of the European Academy of Neurology, Copenhagen, 28-31 May 2016 (постер)
3. Cerebral atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis and its relation to cognitive performance. T. Kunchev, S. Mehrabian, M. Raycheva, L. Traykov. 32nd Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis, London, 14-17 September 2016 (постер)
4. Когнитивни нарушения при множествена склероза. М. Петрова, Т. Кунчев. Трета научно-практическа конференция на БЛС, 20-23 април, 2017, Несебър (устна презентация)
5. The role of cortical pathology and white matter lesions in cognition in multiple sclerosis. T. Kunchev, N. Fileva, M. Petrova, D. Zlatareva, L. Traykov. 21st Session of the Balkan Medical Days, Sofia, 06-08 October 2017 (устна презентация)
6. Cortical lesions correlate with cortical atrophy and drive cognitive impairment in multiple sclerosis. T. Kunchev, N. Fileva, M. Petrova, D. Zlatareva, L. Traykov. MSParis 2017 - 7th JointECTRIMS-ACRIMS Meeting, Paris, 25-28 October, 2017 (електронен постер)