

- specificity, influence of disease activity, long-term course, association with AQP4-IgG, and origin. *J. Neuroinflamm.*, 2016, 13, 279.
16. Jerius, S., Paul, F., Akias, O., Asgari, N., et al. MOG encephalomyelitis: international recommendations on diagnosis and antibody testing. *J. Neuroinflamm.*, 2018, 15, 134.
 17. Jurynczyk, M., Gheraldes, R., Probert, F., et al. Distinct brain imaging characteristics of autoantibody-mediated CNS condition and multiple sclerosis. *Brain*, 2017, 140, 617-627.
 18. Jurynczyk, M., Messina, S., Woodhall, M.R., et al. Clinical presentation and prognosis in MOG-antibody disease: a UK study. *Brain*, 2017, 140, 3128-3138.
 19. Jurynczyk, M., Tackley, G., Kong, Y., et al. Brain lesion distribution criteria distinguish MS from AQP4-antibody NMOSD and MOG-antibody disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2017, 88, 132-136.
 20. Kitley, J., Waters, P., Woodhall, M., et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders with aquaporin-4 and myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies: a comparative study. *JAMA Neurol.*, 2014, 71, 276-278.
 21. Kleiter, I., Gahlen, A., Borisow, V., et al. Neuromyelitis optica: evaluation of 871 attacks and 1153 treatment courses. *Ann. Neurol.*, 2016, 79, 2016-216.
 22. Lopes-Chiriboga, A.S., Majed, M., Fryer, J., Dubey, D., et al. Association of MOG-IgG serostatus with relapse after acute disseminated encephalomyelitis and proposed diagnostic criteria for MOG-IgG-Associated disorders. *JAMA Neurol.*, 2018, 75, 1355-1365.
 23. Mader, S., Gredler, V., Schanda, K., et al. Complement activating antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein in neuromyelitis optica and related disorders. *J. Neuroinflamm.*, 2011, 8, 184.
 24. Ogawa, R., Nakashima, I., Takahashi, T., et al. MOG antibody-positive, benign, unilateral, cerebral cortical encephalitis with epilepsy. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.*, 2017, 4, 322.
 25. Peschl, P., Bradl, M., Hofberger, R., et al. Myelin oligodendrocyte glycoprotein: deciphering target in inflammatory demyelinating diseases. *Front. Immunol.*, 2017, 8-529.
 26. Probstel, A.K., Dornmair, K., Bittner, R., et al. Antibodies to MOG are transient in childhood acute disseminated encephalomyelitis. *Neurology*, 2011, 77, 6, 580-588.
 27. Probstel, A.K., Dornmair, K., et al. Anti-MOG antibodies are present in a subgroup of patients with neuromyelitis optica phenotype. *J. Neuroinflamm.*, 2015, 12, 46.
 28. Ramanathan, S., Mohammad, S., Tantsis, E., et al. Clinical course, therapeutic responses and outcomes in relapsing MOG antibody-associated demyelination. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2018, 89, 127-137.
 29. Ramanathan, S., Prelog, K., Barnes, E.H., et al. Radiological differentiation of optic neuritis with myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies, aquaporin-4 antibodies, and multiple sclerosis. *Mult. Scler.*, 2016, 22, 470-482.
 30. Rostasy, K., Mader, S., Schanda, K., et al. Antimyelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in pediatric patients with optic neuritis. *Arch. Neurol.*, 2012, 69, 752-756.
 31. Sato, D.K., Collegaro, D., Lana-Peixoto, M.A., et al. Distinction between MOG antibody-positive and AQP4 antibody-positive NMO spectrum disorders. *Neurology*, 2014, 82, 474-481.
 32. Sepulveda, M., Armangue, T., Martinez-Hernandez, E., et al. Clinical spectrum associated with MOG autoimmunity in adults: significance of sharing rodent MOG epitopes. *J. Neurol.* 2016, 263, 1349-1360.
 33. Spadaro, M., Gerdes, L.A., Mayer, M.C., et al. Histopathology and clinical course of MOG-antibody-associated encephalomyelitis. *Ann. Clin. Trans. Neurol.*, 2015, 2, 295-301.
 34. Sparado, M., Gerdes, L.A., Krumbholz, M., et al. Autoantibodies to MOG in a distinct subgroup of adult multiple sclerosis. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.*, 2016, 3, 257.
 35. Waters, P., Woodhall, M., O'Connor, K.C., et al. Self-antigen tetramers discriminate between myelin autoantibodies to native or denatured protein. *Nat. Med.*, 2007, 13, 211-217.
 36. Wingerchuk, D.M., Banwell, B., Bennett, J.L., et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*, 2015, 85, 177-189.

Адрес за кореспонденция:

УМБАЛНП „Св. Наум“, София

Ул. „д-р Любен Русев“ №1

Тел.: 02/9702149

ivanovasonia@gmail.com

доц. д-р Соня Иванова, д.м.

НЕВРОИЗОБРАЗЯВАЩИ НАХОДКИ ПРИ МНОЖЕСТВЕНА СКЛЕРОЗА С КОГНИТИВЕН ДЕФИЦИТ

Н. Топалов

Университетска многопрофилна болница за активно лечение по неврология и психиатрия “Св. Наум”

NEUROIMAGING FINDINGS IN MULTIPLE SCLEROSIS WITH COGNITIVE DEFICITS

N. Topalov

University Hospital of Neurology and Psychiatry „St. Naum”

ABSTRACT

Neuropsychological studies have identified cognitive dys-

functions in more than 40% of patients with multiple sclerosis. Seriously disabling cognitive impairment in MS patients is associated with involvement of both white and gray matter, but more important is the neurodegenerative processes in the cortical and subcortical gray structures.

Multiple T2-lesions in white matter are associated with impaired metabolism in the cerebral hemispheres due to discontinuous projections between deep gray structures and functionally significant cortical areas.

After further post-processing of the MRI images with the so-called. voxel-based morphometry revealed that total volume loss of the brain parenchyma, as well as atrophic changes in certain brain structures (thalamus, nucleus caudatus, nucleus lentiformis, corpus callosum), are strongly correlated with cognitive deficits in MS.

Cognitive deficits in MS patients correlate with a greater number of cortical lesions. Of particular interest are subpial cortical lesions, which may involve a large extension of the cerebral cortex and are associated with marked cognitive deficits in primary or secondary progressive forms of MS.

In conclusion, MRI with subsequent voxel-based morphometry are essential for characterizing and staging the multiple CNS pathological processes relevant to cognitive deficits in MS.

KEY WORDS: multiple sclerosis, cognitive deficiency, magnetic resonance imaging, voxel-based morphometry

РЕЗЮМЕ

С невропсихологични изследвания е установен когнитивен дефицит при повече от 40% от болните с множествена склероза. Сериозно инвалидиращите когнитивни нарушения при МС болните са свързани със засягане, както на бялото така и на сивото вещество, но по-съществено значение се оказва, че имат невродегенеративните процеси в коровите и подкорови сиви структури.

Множествените Т2-лезии в бялото вещество са свързани с подтиснат метаболизъм в церебралните хемисфери поради прекъснати проекции между дълбоки сиви структури и функционално значими корови области.

След допълнително обработване на МРТ образите с т.нар. воксел-базирана морфометрия се установява, че общата обемна загуба на мозъчен паренхим, както и атрофичните промени в определени мозъчни структури (thalamus, nucleus caudatus, nucleus lentiformis, corpus callosum) строго корелират с когнитивния дефицит при МС.

Когнитивният дефицит при МС болните корелира с по-големия брой кортикални лезии. Особен интерес представляват субпиаалните кортикални лезии, които могат да ангажират голямо протежение от церебралния кортекс и са свързани с изразен когнитивен дефицит при първично или вторично прогресиращи форми на МС.

В заключение, МРТ с последваща воксел-базирана морфометрия са от съществено значение за охарактеризиране и стадиране на многообразните патологични процеси в ЦНС, имащи отношение към когнитивния дефицит при МС.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: множествена склероза, когнитивен дефицит, магнитно-резонансна томография, воксел-базирана морфометрия

УВОД

С невропсихологични изследвания е установен когнитивен дефицит при повече от 40% от болните с множествена склероза. Когнитивните нарушения могат да

са свързани с различни аспекти на познавателните функции и се проявяват по-отчетливо с прогресиране на заболяването (1). Най-често са засегнати скоростта на обработка на информация и епизодичната памет. Почесто се среща също така дефицит в екзекутивните функции (процесите на планиране и организация на психичната активност, поддържане на активно внимание и обратна връзка).

Още при първото описание на болестта от Charcot 1868 г. е установено, че МС не е само заболяване на бялото вещество, а че при него са ангажирани и структури от сиво вещество. Сериозно инвалидиращите когнитивни нарушения при МС болните са свързани със засягане, както на бялото така и на сивото вещество, но по-съществено значение се оказва, че имат невродегенеративните процеси в коровите и подкорови сиви структури.

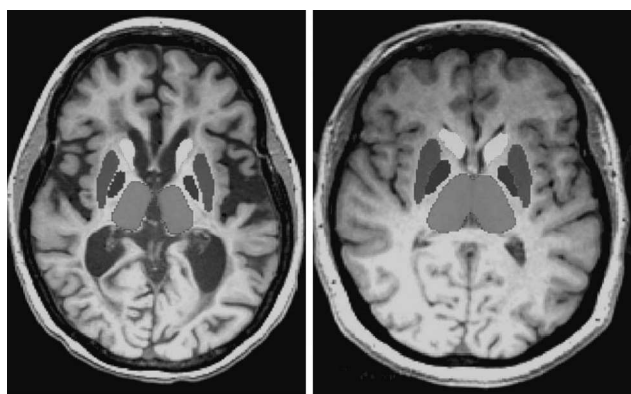
МРТ НАХОДКИ ПРИ ПАЦИЕНТИ С МС И КОГНИТИВЕН ДЕФИЦИТ

Т2-лезии

Множествените хиперинтензни Т2-лезии безспорно имат отношение към когнитивните нарушения. Те отразяват хетерогенни патологични процеси при МС включващи демиелинизация, възпаление, вазогенен едем, глиоза и аксонална загуба. Степента на корелация между множествените Т2-лезии в бялото вещество и когнитивния дефицит се оказва по-голяма от корелацията на Т2-лезии с физическата инвалидизация на пациентите (11). Счита се, че множествените лезии в бялото вещество са свързани с подтиснат метаболизъм в церебралните хемисфери поради прекъснати проекции между дълбоки сиви структури и функционално значими корови области (10).

Атрофия на корови и подкорови структури

Общата обемна загуба на мозъчен паренхим, както и атрофичните промени в определени мозъчни структури (thalamus, nucleus caudatus, nucleus lentiformis, corpus callosum) се оказва, че строго корелират с когнитивния дефицит при МС (оценяван с невропсихологични тестове, като PASAT, SDMT, BVMT-R, CVLT-II). Оценка на атрофичните промени и обемната загуба на мозъчен паренхим може да стане чрез допълнително обработване на МРТ образите със сложни софтуерни програми за т.нар. воксел-базирана морфометрия (voxel-based morphometry – VBM) (3) или по косвени белези (дилатиране на външни и вътрешни ликворни пространства – бикаудален диаметър, ширина на трети вентрикул). Редица проучвания доказват, че обемната загуба в подкоровите ганглии (thalamus, nucleus caudatus, nucleus lentiformis) е свързана с когнитивен дефицит, като най-засегната е скоростта на обработка на информацията (Information-Processing Speed – IPS) (2) (Фиг. 1).



44-годишен мъж с RRMS
с 12-годишна давност,
EDSS – 5.5, IPS - дефицит

44-годишен мъж без неврологично
заболяване

Фигура 1

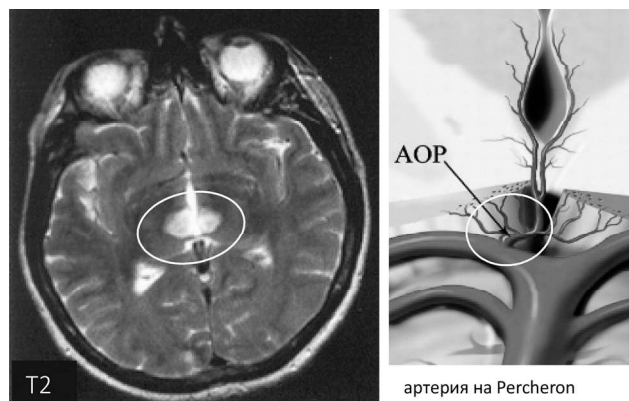
Псевдоатрофия

Псевдоатрофията е феномен, който се наблюдава през първите 1-1,5 години от началото на имуномодулираща терапия при МС. През този период общият обем на мозъчния паренхим изглежда редуциран, което затруднява изследователите в обективизиране на ефекта от лечението. Някои съвременни изследвания изтъкват, че намаляването на общия мозъчен обем при МС се дължи не толкова на противовъзпалителния терапевтичен ефект на медикаментите, редуциращ вазогения едем около активните лезии, колкото на намаляването на обема на клетките на микроглията, осъществяващи активната имунна защита в ЦНС (това са 10-15% от мозъчните клетки) (6). Тъй като микроглията и вазогеният едем са ситуирани предимно в бялото вещество, счита се че промените в обема на сивото вещество са по-надежден маркер за оценяване на невропротективния ефект на имуномодулиращата терапия (особено през първите 1-2 години от лечението).

Таламус и когнитивен дефицит при МС

Като важна подкорова гуенцефална структура таламусът играе значима роля за редица сензорни, моторни, интегративни и висши корови функции. Таламусът отговаря за обработката и по-нататъшното разпределяне към церебралния кортекс на информацията от сетивните органи. Благодарение на силните реципрочни връзки между таламуса и мозъчната кора, той играе важна роля за паметта, емоциите, съзнанието, вниманието, регулиране на сънното и будното състояние.

Значението на таламуса се илюстрира много добре с остро настъпил когнитивен дефицит при парамедианните таламусни инфаркти (Фиг. 2). Парамедианните таламусни инфаркти могат да протекат с дементни прояви (паметови нарушения, апатия и безинициативност, ступор). Когнитивните нарушения при тях са свързани с подтиснат метаболизъм в церебралните хемисфери, поради прекъснати таламо-кортикални проекции (12).



Фигура 2

Съвременни проучвания показват, че при МС-пациенти с вторично прогресиращ ход на заболяването се установява „екс вакуо“ дилатиране на трети вентрикул, което е косвен белег за обемна загуба в таламусите (9). След допълнително сегментиране на МРТ образите с воксел-базирана морфометрия и провеждане на невро-психологични изследвания (PASAT, SDMT, BVMТ-R, CVLT-II) е установено, че тази находка действително е свързана с обемна загуба на паренхим в таламусите и корелира с установения когнитивен дефицит при изследваните МС-пациенти.

Corpus callosum и когнитивен дефицит при МС

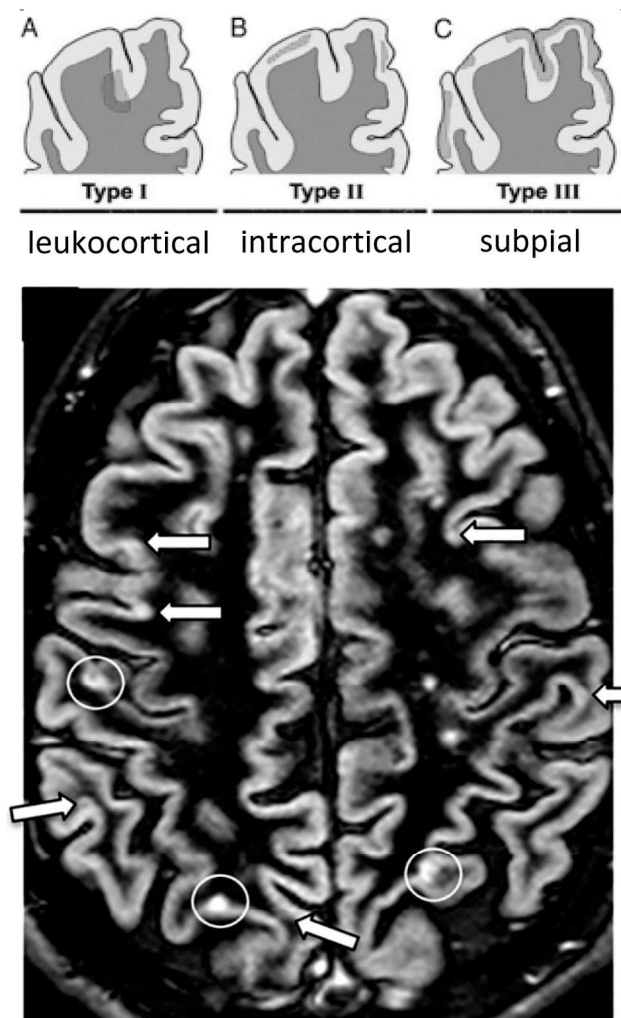
Corpus callosum е анатомична структура, осъществяваща взаимодействие между двете церебрални хемисфери, поради което е от важно значение за извършването на комплексни когнитивни задачи. Ангажирането на corpus callosum при МС е свързано, както с фокални лезии на демиелинизация, така и с атрофични промени. Съвременното лонгитудинално проучване показва, че при МС атрофичните промени в corpus callosum корелират със забавяне на скоростта на обработка на информацията, обективизирано с SDMT (8).

Кортикални лезии и когнитивен дефицит при МС

Установено е, че когнитивният дефицит при МС болните корелира с по-големия брой кортикални лезии (4). При пациенти с такава находка е констатиран дефицит на вниманието и концентрацията, забавена скорост на обработка на информация и паметови нарушения (Фиг. 3).

Особен интерес представляват субпалните кортикални лезии, тъй като те могат да ангажират голямо протежение от церебралния кортекс и да са свързани с изразен когнитивен дефицит при първично или вторично прогресиращи форми на МС (1). В някои публикации дори се изказва хипотезата за „кортикален вариант на МС“, при който са установени епилепсия, афазия, корови сетивни нарушения (13).

Някои проучвания показват висока честота на кортикални лезии в парахипокампаалните гириси (7). Множествени корови плаки в парахипокампаалните гириси могат да



Фигура 3

бъдат свързани и с първи пристъп на МС с водещ когнитивен дефицит, изразяващ се в остро настъпили паметови нарушения и нарушена концентрация на вниманието (5).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение, МРТ е от съществено значение за охарактеризиране и стадиране на многообразните патологични процеси в ЦНС, имащи отношение към инвалидизацията при МС, свързана както с двигателни и дискоординационни нарушения, така и с когнитивен дефицит, допълнително влошаващ качеството на живот на пациентите. МРТ е важен метод и за мониториране на съвременното имуномодулиращо медикаментозно лечение на МС, целящо освен подтискане на активността на заболяването, и редуциране на обемната загуба на мозъчен паренхим, свързана с когнитивния дефицит.

ЛИТЕРАТУРА

1. Barkhof, F., Fox, N., Bastos-Leite, A., Scheltens, P. Multiple sclerosis and ADEM In „Neuroimaging in Dementia“. 2011, 185-188.

2. Batista, S., Zivadinov, R., Hoogs, M., Bergsland, N., Heininen-Brown, M., Dwyer, M., Weinstock-Guttman, B., Benedict, R. Basal ganglia, thalamus and neocortical atrophy predicting slowed cognitive processing in multiple sclerosis. *Journal of neurology*. 2012, 259, 1, 139-46.
3. Calabrese, M., Rinaldi, F., Mattisi, I., Grossi, P., Favaretto, A., Atzori, M., Bernardi, V., Barachino, L., Romualdi, C., Rinaldi, L., Perini, P., Gallo, P. Widespread cortical thinning characterizes patients with MS with mild cognitive impairment. *Neurology*. 2010, 74, 4, 321-328.
4. Calabrese, M., Agosta, F., Rinaldi, F., Mattisi, I., Grossi, P., Favaretto, A., Atzori, M., Bernardi, V., Barachino, L., Rinaldi, L., Perini, P., Gallo, P., Filippi, M. Cortical lesions and atrophy associated with cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2009, 66, 9, 1144-1150.
5. Coebergh, J., Roosendaal, S., Polman, C., Geurts, J., van Woerkom, T. Acute severe memory impairment as a presenting symptom of multiple sclerosis: a clinical case study with 3D double inversion recovery MR imaging. *Multiple Sclerosis*, 2010, 16, 12, 1521-1524.
6. De Stefano, N., Arnold, D. Towards a better understanding of pseudoatrophy in the brain of multiple sclerosis patients. *Multiple Sclerosis Journal*, 2015, 21, 6, 675-676.
7. Geisseler, O., Pflugshaupt, T., Bezzola, L., et al. The relevance of cortical lesions in patients with multiple sclerosis. *BMC Neurol.*, 2016, 16, 1, 204. Published 2016 Oct 21.
8. Granberg, T., Martola, J., Bergendal, G., Shams, S., Damangir, S., Aspelin, P., Fredrikson, S., Kristoffersen-Wiberg, M. Corpus callosum atrophy is strongly associated with cognitive impairment in multiple sclerosis: results of a 17-year longitudinal study. *Mult Scler.*, 2015, 21, 9, 1151-1158.
9. Minagar, A., Barnett, M., Benedict, R., Pelletier, D., Pirko, I., Sahraian, M., Frohman, E., Zivadinov, R. The thalamus and multiple sclerosis: modern views on pathologic, imaging, and clinical aspects. *Neurology*, 2013, 80, 2, 210-219.
10. Paulesu, E., Perani, D., Fazio, F., Comi, G., Pozzilli, C., Martinelli, V., Filippi, M., Bettinardi, V., Sirabian, G., Passafiume, D., Anzini, A., Lenzi, G., Canal, N., Fieschi, C. Functional basis of memory impairment in multiple sclerosis: a 18F-FDG PET study. *Neuroimage*, 1996, 4, 87-96.
11. Rovaris, M., Comi, G., Filippi, M. MRI markers of destructive pathology in multiple sclerosis-related cognitive dysfunction. *J Neurol Sci*, 2006, 245, 111-116.
12. Vasconcellos, L., Tiel, C., Sudo, F., Moreira, D., Engelhardt E. Percheron thalamopeduncular syndrome with cervical dystonia: A case report. *Dement. neuropsychol. São Paulo*, 2016, 10, 4, 365-369.
13. Zivadinov, R., Sepcic, J., Nasuelli, D., De Masi, R., Bragadin, L., Tommasi, M., Zambito-Marsala, S., Moretti, R., Bratina, A., Ukmar, M., Pozzi-Mucelli, R., Grop, A., Cazzato, G., Zorzon, M. A. Longitudinal study of brain atrophy and cognitive disturbances in the early phase of relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001, 70, 773-780.

Адрес за кореспонденция:

Н. Топалов

УМБАЛНП “Св. Наум”,

ул. Любен Русев №1

София 1113, България

тел.: 0898411126

e-mail: nikolatbg@yahoo.com