

- portion of the anterior spinal and adjoining portion of the vertebral arteries. J. Nerv. Ment. Dis., 1908, 35, 775-778.
104. Spiller, W.G. Thrombosis of the cervical anterior median artery; syphilitic acute anterior poliomyelitis. J. Nerv. Ment. Dis., 1909, 36, 601-613.
 105. Spiller, W.G. Epidural ascending spinal paralysis. Review of neurology and psychiatry, 1911, 9, 494-498.
 106. Stewart, T.G., Holmes, G. Symptomatology of cerebellar tumours: A study of forty cases. Brain, 1904, 27, 522-591.
 107. Swinkin, E., Bui, E. Teaching Neuro Images: Acute Parinaud syndrome. Neurology, 2017, 88, 16, e164-e165.
 108. Tacik, P., Krasnianski, M., Alfieri, A., Dressler, D. Brissaud-Sicard syndrome caused by a diffuse brainstem glioma. A rare differential diagnosis of hemifacial spasm. Acta Neurochir. (Wien), 2014, 156, 2, 429-430.
 109. Tamaki, T., Node, Y., Saitoum, N., Saigusa, H., Yamazaki, M., Morita, A. Vernet's syndrome after carotid endarterectomy. Perspect. Vasc. Surg. Endovasc. Ther., 2013, 25, 3-4, 65-68.
 110. Tapia, A.G. Un caso de parálisis del lado derecho de la laringe y de la lengua, con parálisis del esterno-cleido-mastoidea y trapecio del mismo lado; acompañado de hemiplejia total temporal de lado izquierdo del cuerpo. El Siglo Medico, Madrid, 1905, 52, 211-213.
 111. Tapia, A.G. Un nouveau syndrome: quelque cas d'hémiplégie du larynx et de la langue avec ou sans paralysie du sternocleido-mastoïdien et du trapèze. Arch. Int. Laryngol. Otol. Rhinol., 1906, 22, 780-785.
 112. Vernet, M. Paralyse laryngee associee. Lyon, Thesis, 1916, 48 pp.
 113. Vernet, M.M. Syndrome du trou déchiré postérieur (paralyse des IX, X, XI). Revue Neurologique, 1918, 34, 2, 117-148.
 114. Wall, M., Wray, S. The one-and-a-half syndrome-a unilateral disorder of the pontine tegmentum: a study of 20 cases and review of the literature. Neurology, 1983, 33, 8, 971-980.
 115. Wallenberg, A. Acute bulbar affection (Embolie der arteria cerebelli posterior inferior sinistra). Archiv für Psychiatrie und Nervkrankheiten, Berlin, 1895, 27, 504-540.
 116. Weber, H.D. A contribution to the pathology of the crura cerebri. Medico-Chirurgical Transactions, London, 1863, 46, 121-139.
 117. Wilson, S.A.K. Case of disseminated sclerosis, with weakness of each internal rectus and nystagmus, and lateral deviation limited to the outer eye. Brain, Oxford, 1906, 29, 298.
 118. Xue, F., Zhang, L., Zhang, L., Ying, Z., Sha, O., Ding, Y. One-and-a-half syndrome with its spectrum disorders. Quant. Imaging Med. Surg., 2017, 7, 6, 691-697.
 119. Zhou, C., He, Y., Chao, Z., Zhu, Y., Wang, P., Wang, X., Liu, S., Han, W., Wang, J. Werneck commissure syndrome secondary to bilateral caudal paramedian midbrain infarction presenting with a unique „Heart or V” appearance sign: case report and review of the literature. Front. Neurol., 2017, 8, 376.

Адрес за кореспонденция:

Акад. И. Миланов

Многопрофилна болница за активно лечение по неврология и психиатрия „Св. Наум”,

ул. „Любен Русев” 1

София 1113

e-mail: milanovivan@yahoo.com

Address for correspondence:

Acad. I. Milanov

University Neurological and Psychiatric Hospital „St. Naum”

1, Louben Roussev str.

Sofia 1113, Bulgaria

e-mail: milanovivan@yahoo.com

ОПТИЧНО-КОХЕРЕНТНА ТОМОГРАФИЯ И НЕВРОДЕГЕНЕРАЦИЯ ПРИ МНОЖЕСТВЕНА СКЛЕРОЗА

С. Черникова

Клиника по нервни болести, УМБАЛ „Александровска”, София

OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY AND NEURODEGENERATION IN MULTIPLE SCLEROSIS

S. Cherninkova

Clinic of nervous diseases, University Alexandrovka Hospital, Sofia

ABSTRACT

Optical coherence tomography is a contemporary optical non-invasive method for studying of the retinal layers, their morphological characteristics and size (in microns). With the help of OCT a structure of the central nervous system such as the retina

consisting of isolated axons in the peripapillary nerve fibre layer (pRNFL) and retinal ganglion cells (neurons) in ganglionic cellular complex + inner plexiform layer in the macula (GCCPL) can be directly examined, i.e. to trace the axonal loss and neurodegeneration in multiple sclerosis patients. Data from the literature on the use of OCT in multiple sclerosis patients with or without optic neuritis for assessment of the axonal loss and neurodegeneration are summarized, as well as the OCT findings in different forms of multiple sclerosis – relapsing-remitting and primary or secondary progressive. The more pronounced thinning of the RNFL/GCCPL is associated with the disease progression and disability of the patient. Correlations of the OCT data with

EDSS, with the magnetic resonance tomography finding, with the cognitive impairment and other are presented.

KEY WORDS: optical coherence tomography, multiple sclerosis

РЕЗЮМЕ

Оптично-кохерентната томография (ОСТ) е съвременен оптичен неинвазивен метод за изследване слоевете на ретината, тяхната морфологична характеристика и размер (в микрони). С помощта на ОСТ може директно да се изследва структура в централната нервна система, каквато е ретината, състояща се от изолирани аксони в перипапиларния ретинален невро-фибрилен слой (pRNFL) и ретиналните ганглийни клетки (неврони) в слоя на ганглионарния целуларен комплекс + вътрешния плексиформен слой в макулата (GCCIPPL), т.е. да се проследи аксоналната загуба и невродегенерацията при болни с множествена склероза (МС). Обобщени са данните от литературата за приложението на ОСТ при болни с МС с или без оптичен неврит за оценка на аксоналната загуба и невродегенерацията, както и ОСТ находките при различни форми на МС – пристъпно-ремитентни и първично или вторично-прогресиращи. По-изразеното изтъняване на pRNFL /GCCIPPL се асоциира с прогресията на заболяването и инвалидизацията на болния. Представени са корелации на ОСТ находката с EDSS, с магнитно-резонансната находка, когнитивни нарушения и др.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: множествена склероза, оптично-кохерентна томография

Множествената склероза (МС) е хронично автоимунно демиелинизиращо заболяване на централната нервна система (ЦНС), характеризиращо се с успоредно протичане на два патологични процеса:

- 1/ възпалителна демиелинизация
- 2/ невро-аксонална дегенерация (загуба на аксони и неврони) с последваща атрофия на главен и гръбначен мозък

Увредата на зрителните сензорни пътища и в частност на зрителните нерви е много честа клинично-манифестирана или субклинична находка при болни с МС, както в ранните стадии (дебют), така и в по-късните стадии на заболяването (52, 22, 1, 19, 21, 20). При клинично-патоанатомични изследвания на болни с МС post-mortem демиелинизационни лезии на зрителните нерви и зрителни сензорни пътища са установявани при около 90% от случаите (54). Лезията на зрителния нерв в контекста на МС протича най-често като унилатерален ретробулбарен оптичен неврит, с клинична симптоматика в острия стадий на намаление на зрителната острота в различна степен, предшествано от окуларна болка, дефект в зрителното поле, нарушение на цветоусещането, наличие на аферентен зеничен дефект, нарушение на контрастната

чувствителност, наличие на позитивни зрителни феномени, симптом на Uhthoff и др. Въпреки добрата прогноза и възстановяване на зрителните функции при голяма част от болните, при насочени изследвания се откриват дискретни или по-изразени резидуални периметрични дефекти, намаление на контрастната чувствителност, на цветното зрение, както и трайни дефинитивни промени в зрителните евокирани потенциали.

Един от съвременните методи, наложил се в последните 20 години в офталмологичната практика за диагностициране и проследяване на заболявания на ретината и зрителния нерв е оптично-кохерентната томография (ОСТ) – оптичен неинвазивен и изключително информативен диагностичен метод. ОСТ е изградена на принципа на ниско-кохерентна интерферометрия, позволяваща получаване на образи от ретиналната архитектура с висока резолюция (3-7 микрона) in vivo. С ОСТ се изследват слоевете на ретината, тяхната морфологична характеристика и размер (дебелина) в микрони. ОСТ в последните години се наложи като чувствителен метод за проследяване на аксоналната загуба и невродегенерацията при болни с МС. Потенциалната роля на ОСТ при проучвания върху множествената склероза е утвърдена от мултидисциплинарен експертен панел през 2007 година (50).

С помощта на ОСТ може директно да се изследва структура в ЦНС, каквато е ретината, състояща се от изолирани аксони в перипапиларния ретинален невро-фибрилен слой (pRNFL) и ретиналните ганглийни клетки (неврони) в слоя на ганглионарния целуларен комплекс + вътрешния плексиформен слой в макулата (GCCIPPL). ОСТ предоставя количествена оценка на аксоналната и невронна загуба в ретината при болни с МС и проследяването на тези промени в хода на заболяването.

Доказано е намаляване на общата средна дебелина на pRNFL при болни с МС и прекаран оптичен неврит, израз на аксонална загуба (39, 7). Аксонална загуба в ретината се наблюдава още в ранните стадии на заболяването (25, 56, 28). Анализи на данни от 34 проучвания с ОСТ показват изтъняване на перипапиларния RNFL с 20,38 μm при пациенти с МС след прекаран оптичен неврит, и с 7,08 μm при пациенти с МС без оптичен неврит спрямо здравите контроли (39).

Изследването на друг показател – обем на ганглийния слой в макулата и вътрешния плексиформен слой (GCCIPPL) е изключително информативно за количествено определяне на загубата на неврони в ретината при болни с МС, т.е. за директна оценка на невродегенерацията (46, 7, 48, 40, 45, 34).

Дебелината на ретината в областта на макулата се определя от наличието на много ретинални ганглийни клетки (някои конусчета в макулата са в съотношение 1:1 с ретиналните ганглийни клетки, докато в периферията много от пръчиците са в съотношение 1000:1 с тях) (31).

При болни с МС обемът на макулата намалява вследствие загуба на ретинални ганглийни клетки (невронна загуба) (12, 39, 7, 43, 18, 45, 34).

При болни с МС, които никога не са имали клинично манифестирана лезия на зрителните нерви, също са намирани OCT абнормности на pRNFL (аксонална загуба) и GCCIPL (невронна загуба) (51, 57, 39, 7, 27, 9, 40, 35). Изтъняването на pRNFL и GCCIPL при болни без данни за прекаран оптичен неврит, вероятно е следствие на субклинична лезия на зрителния нерв или на ретроградна трансинаптична дегенерация при демиелинизационна увреда на зрителните сензорни пътища след зрителния нерв (30, 10, 41, 11).

Интерес представлява лонгитудинално проучване върху контингент от 135 болни с МС в продължение на 2 години, като авторите намират статистически значимо изтъняване на pRNFL и GCCIPL на болните спрямо контролите, независимо дали болните са имали епизоди на оптичен неврит или не (4). Данните от това проучване показват също, че болните с данни за оптичен неврит в миналото показват много по-ниски базови стойности на дебелина на pRNFL и GCCIPL в сравнение с болните без данни за оптичен неврит, което се потвърждава и от други изследвания (39, 2, 23). Категорично се налага изводът, че болните с МС и оптичен неврит имат много по-изразена аксонална и невронна загуба в сравнение с болните с МС без данни за оптичен неврит, но и двете субгрупи болни с МС в хода на прогресия на заболяването демонстрират продължаваща загуба на аксони и неврони, т.е. продължаващ процес на невродегенерация (4).

Количественият анализ на степента и тежестта на изтъняване на pRNFL и GCCIPL подпомага диференциалната диагноза на МС с други заболявания, засягащи зрителните нерви, като например Neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD). При NMOSD тежестта на изтъняване на pRNFL и GCCIPL е много по-голяма в сравнение с болните с МС и е по-дифузно разпределена, а не предилекционно в темпоралните квадранти, както при МС (49, 7).

Според проучвания при болни с вторично-прогресираща форма на МС с или без оптичен неврит са налице много по-изразени промени (изтъняване на pRNFL и GCCIPL в макулата) в сравнение с болни с пристъпно-ремитентна форма на МС, израз на по-напреднал процес на дегенерация на ретиналните ганглийни клетки при вторично-прогресираща форма на МС (17, 36, 3, 35, 29). В проучване върху 113 болни с МС, разделени на субгрупи с пристъпно-ремитентна форма и прогресираща форма (първично-прогресираща и вторично-прогресираща форма) са намерени сигнификантно по-изразено изтъняване на pRNFL и GCCIPL при болните с прогресираща форма на МС в сравнение с болните с пристъпно-ремитентна форма на заболяването, като освен това е налице и по-изразено изтъняване и на други, по-външни ретинални слоеве (външен плексиформен слой – OPL) при болните с прогресираща форма на МС (5, 6). Авторите стигат до извода, че при болните с прогресираща форма на МС се наблюдава по-изразена атрофия на само на вътрешни ретинални слоеве (pRNFL и GCCIPL), но и на външни ретинални слоеве. Намират и известна корелация на тези резултати и с

прогресия на инвалидизацията, измерена чрез EDSS, което според тях е показател за възможни различни патофизиологични механизми при различните субтипове МС.

Според проучвания при по-ниска базисна стойност на дебелина на pRNFL $\leq 88\mu\text{m}$ при болни с МС без оптичен неврит рискът за прогресия на EDSS се удвоява през втората и третата година и става 4-кратно по-голям след 4-та / 5-та година от начало на заболяването (33). За зависимост между степента/скоростта на изтъняването (атрофия) на RNFL/GCCIPL и степента на инвалидизация при болните, т.е. връзка между степента на изтъняване на RNFL/GCCIPL и по-бързата прогресия на EDSS, съобщават и други автори (47, 43, 24, 32, 8). При проучване върху 172 болни с МС, проследени базисно с OCT в началото на проучването и след 10-годишен период, се установяват данни за по-изразена инвалидизация, измерена с EDSS при болни, които са имали по-ниска базисна стойност (по-голямо изтъняване) на тотален макулен обем (45).

В малък процент от болните с МС (5%) може да се наблюдава микрокистоиден едем на макулата с микрокисти на нивото на вътрешния нуклеарен слой (INL) (26). INL е слой на ядрата на биполарните, хоризонтални и амакринни клетки в ретината. Описани са МС болни с OCT данни за задебеляване на вътрешния нуклеарен слой вследствие на наличие на микрокисти, съпроводено от поява на усилващи се от гадолиний лезии в бялото вещество, нови хиперинтензни T₂ лезии, както и клинични прояви на нов пристъп на МС (46). Задебеляването на INL се интерпретира като проява на инфламаторна активност на централната нервна система при МС болните, т.е. свързва се с активиране на възпалителния процес при МС, за разлика от другите показатели като pRNFL и GCCIPL, изтъняването на които е симптом на невродегенеративния процес при МС. Според други автори задебеляването на INL и връзката му с възпалителната активност при МС не е доказана, а предполагаема, като са необходими по-детайлни проучвания в тази посока (20).

Публикувани данни показват и корелация между дебелината на RNFL/ GCCIPL и MPT измерванията за мозъчна атрофия (48, 15, 38, 18, 20).

Установена е директна зависимост между скоростта на изтъняване на RNFL или GCCIPL и авансиране на атрофията на мозъчната кора, на бяло вещество, на таламуса, на corpus callosum, цялостната атрофия на мозъка (47, 43, 48, 38, 14, 32, 37). Установена е зависимост между обема и броя на коровите лезии и степента на изтъняване на GCCIPL (38), между T₂ лезиите в бялото вещество и степента на изтъняване на GCCIPL (43), между атрофията на corpus callosum и степента на изтъняване на RNFL/GCCIPL (14, 37).

Известно е, че при голям процент от болните с МС се наблюдават когнитивни нарушения, което влошава допълнително качеството им на живот (42, 13, 44). Проучване върху кохорта от 217 болни с МС доказва статистически значими зависимости между степента на изтъняване (атрофия) на

pRNFL и GCCPL и когнитивната увреда при болни с МС, които никога не са имали оптичен неврит в хода на заболяването (16). Тези резултати според авторите демонстрират възможностите на ОСТ като информативен метод за оценка на невродегенеративния процес при болни с МС.

ОСТ находката е маркер с предиктивна стойност по отношение инвалидизацията на болните и прогресията на заболяването (18, 45, 32). Методът има потенциала да бъде информативен и по отношение на прилаганата терапия както при пристъпно-ремитентни форми на МС, така и при прогресиращи форми на МС (първично или вторично-прогресиращи) (19, 32, 55).

ЛИТЕРАТУРА

- Balcer, L. Clinical practice. Optic neuritis. *The New England journal of Medicine*, 354, 2006, 12, 1273-1280.
- Balk, L., Twisk, J., Steenwijk, M., Daams, M., Tewarie, P., Killestein, J., Uitdehaag, B., Polman, C., Petzold, A. A dam for retrograde axonal degeneration in multiple sclerosis? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 85, 2014, 7, 782-789.
- Balk, L., Tewarie, P., Killestein, J., Polman, C., Uitdehaag, B., Petzold, A. Disease course heterogeneity and OCT in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis*, 20, 2014, 9, 1198-1206.
- Balk, L., Cruz-Nerranz, A., Albrecht, P., Arnow, S., Gelfand, J., Tewarie, P., Killestein, J., Uitdehaag, B., Petzold, A., Green, A. Timing of retinal neuronal and axonal loss in MS: a longitudinal OCT study. *J Neurol*, 263, 2016, 1323-1331.
- Behbehani, R., Al-Hassan, A., Al-Khars, A., Sriraman, D., Alroughani, R. Retinal nerve fiber layer thickness and neurologic disability in relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Sci*, 359, 2015, 305-308.
- Behbehani, R., Al-Hassan, A., Al-Salahat, A., Sriraman, D., Oakley, J., Alroughani, R. Optical coherence tomography segmentation analysis in relapsing remitting versus progressive multiple sclerosis. *PLoS One*, 2017, 12, 2, e0172120.
- Bennett, J., De Seze, J., Lana-Peixoto, M., Palace, J., Waldman, A., Schippling, S., Tenenbaum, S., Banwell, B., Greenberg, B., Levi, M., Fujihara, K., Chan, K., Kim, H., Asgari, N., Sato, D., Saiz, A., Wuerfel, J., Zimmermann, H., Green, A., Paul, F. Neuromyelitis optica and multiple sclerosis: Seeing differences through optical coherence tomography. *MS Journal*, 21, 2015, 6, 678-688.
- Bitirgen, G., Akpınar, Z., Uca, A., Ozkagnici, A., Petropoulos, I., Malik, R. Progressive loss of corneal and retinal nerve fibers in patients with multiple sclerosis: A 2-year follow-up study. *Transl Vision Sci & Technology*, 9, 2020, 13, 37.
- Brandt, A., Martinez-Lapiscina, E., Nolan, R., Saidha, S. Monitoring the course of MS with optical coherence tomography. *Curr Treat Options Neurol*, 19, 2017, 4, 15.
- Britze, J., Pihl-Jensen, G., Frederiksen, J. Retinal ganglion cell analysis in multiple sclerosis and optic neuritis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*, 264, 2017, 1837-1853.
- Britze, J., Frederiksen, J. Optical coherence tomography in multiple sclerosis. *Eye*, 32, 2018, 884-888.
- Burkholder, B., Osborne, B., Loguidice, M., Bikser, E., Frohman, T., Conger, A., Ratchford, J., Warner, C., Markowitz, C., Jacobs, D., Galetta, S., Cutter, G., Maguire, M., Calabresi, P., Balcer, L., Frohman, E. Macular volume determined by optical coherence tomography as a measure of neuronal loss in multiple sclerosis. *Arch Neurol*, 66, 2009, 11, 1366-1372.
- Chiaravalloti, N., De Luka, J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*, 7, 2008, 1139-1151.
- Cilingir, V., Batur, M., Bulut, M., Milanlioglu, A., Yilgor, A., Batur, A., Yasar, T., Tombul, T. The association between retinal fibre layer thickness and corpus callosum index in different clinical subtypes of multiple sclerosis. *Neurol Sci*, 38, 2017, 1223-1232.
- Coric, D., Balk, L., Uitdehaag, B., Petzold, A. Diagnostic accuracy of optical coherence tomography inter-eye percentage difference for optic neuritis in multiple sclerosis. *Eur J Neurol*, 24, 2017, 12, 1479-1484.
- Coric, D., Balk, L., Verrijp, M., Eijlers, A., Schoonheim, M., Killestein, J., Uitdehaag, B., Petzold, A. Cognitive impairment in patients with multiple sclerosis is associated with atrophy of the inner retinal layers. *Multiple sclerosis J*, 24, 2018, 2, 158-166.
- Costello, F., Hodge, W., Pan, Y., Freedman, M., De Meulemeester, C. Differences in retinal nerve fiber layer atrophy between multiple sclerosis subtypes. *J NeurolSci*, 281, 2009, 1-2, 74-79.
- Costello, F., Burton, J. Retinal imaging with optical coherence tomography: a biomarker in multiple sclerosis? *Eye Brain*, 10, 2018, 47-63.
- Costello, F. The afferent visual pathway: Designing a structural-functional paradigm of multiple sclerosis. *ISRN Neurol*, 2013, 134858.
- Costello, F., Burton, J. Multiple sclerosis: eyes on the future. *J Neuroophthalmol*, 38, 2018, 81-84.
- Cennamo, G., Romano, M., Vecchio, E., Minervino, C., della Guardia, C., Velotti, N., Carotenuto, A., Montella, S., et al. Anatomical and functional retinal changes in multiple sclerosis. *Eye*, 30, 2016, 3, 456-462.
- Frohman, E., Frohman, T., Zee, D., McColl, R., Galetta, S. The neuroophthalmology in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*, 4, 2005, 111-121.
- Gabilondo, I., Martinez-Lapiscina, E., Fraga-Pumar, E., Ortiz-Perez, S., Torres-Torres, R., Andorra, M., Llufrui, S., Zubizarreta, I., Saiz, A., Sanchez-Dalmau, B., Villoslada, P. Dynamics of retinal injury after acute optic neuritis. *Ann Neurol*, 77, 2015, 3, 517-528.
- Garcia-Martin, E., Polo, V., Larrosa, J., Marques, M., Herrero, R., Martin, J., Ara, J., Fernandez, J., Pablo, L. Retinal layer segmentation in patients with multiple sclerosis using spectral domain optical coherence tomography. *Ophthalmology*, 121, 2014, 2, 573-579.
- Gelfand, J., Goodin, D., Boscardin, W., Nolan, R., Cuneo, A., Green, A. Retinal axonal loss begins early in the course of multiple sclerosis and is similar between progressive phenotypes. *PLoS One*, 7, 2012, 5.
- Gelfand, J., Nolan, R., Schwartz, D., Graves, J., Green, A. Microcystic macular oedema is associated with disease severity. *Brain*, 135, 2012, 1786-1793.
- Huang-Link, Y., Fredrickson, M., Link, H. Benign multiple sclerosis is associated with reduced thinning of retinal nerve fiber layer and ganglion cell layers in non-optic-neuritis eyes. *J Clin Neurol*, 11, 2015, 3, 241-247.
- Huhn, K., Lammer, R., Oberwahrenbrock, T., Lammer, A., Waschbisch, A., Gosar, D., Brandt, A., Paul, F., Linker, R., Lee, D.-H. Optical coherence tomography in patients with a history of juvenile multiple sclerosis reveals early retinal damage. *Eur J Neurol*, 22, 2014, 1, 86-92.
- Jankowska-Lech, I., Wasyluk, J., Palasik, W., Terelak-Borys, B., Grabska-Liberek, I. Peripapillary nerve fiber layer thickness measured by optical coherence tomography in different clinical

- subtypes of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 27, 2019, 260-268.
30. Kanamori, A., Catrinescu, M., Belisle, J., Costantino, S., Levin, L. Retrograde and Wallerian axonal degeneration occur synchronously after retinal ganglion cell axotomy. *Am J Pathol*, 181, 2012, 1, 62-73.
 31. Kling, A., Field, G.D., Brainard, D.H., Chichilnisky, E.J. Probing computation in the primate visual system at single-cone resolution. *Annu Rev Neurosci*, 42, 2019, 169-186.
 32. Lambe, J., Saidha, S., Bermel, R. Optical coherence tomography and multiple sclerosis: Update on clinical application and role in clinical trials. *Mult Scler*, 26, 2020, 6, 624-639.
 33. Martinez-Lapiscina, E., Arnow, S., Wilson, J., Saidha, S., Preiningerova, J., Oberwahrenbrock, T., Brandt, A., Pablo, L., Guerrieri, S., Gonzalez, I., Outteryck, O., Mueller, A., Albrecht, P., Chan, W., Lukas, S., Balk, L., Fraser, C., Frederiksen, J., Resto, J., Frohman, T., Cordano, C., Zubizarreta, I., Andorra, M., Sanchez-Dalmau, B., Saiz, A., Bermel, R., Klistorner, A., Petzold, A., Schippling, S., Costello, F., Aktas, O., Vermersch, P., Oreja-Guevara, C., Comi, G., Leocani, L., Garcia-Martin, E., Paul, F., Havrdova, E., Frohman, E., Balcer, L., Green, A., Calabres, P., Villoslada, P. IMSVISUAL consortium. Retinal thickness measured with optical coherence tomography and risk of disability worsening in multiples sclerosis: a cohort study. *Lancet Neurol*, 15, 2016, 6, 574-584.
 34. Mehmood, A., Song, S., Din, Z., Guo, R., Shah, W., Ilahi, I., Yin, B., Yan, H., Lu, Z., Khan, M., Zeb, L., Safari, H., Bin, L., Ali, W. Optical coherence tomography monitoring and diagnosing retinal changes in multiple sclerosis. *Brain and Behavior*, 11, 2021, 1.
 35. Melville, N. Retinal Layer Thinning in MS Advances with Disease Progression, ACTRIMS, 2019, 28 February- 2 March, Dallas, Texas, Abstracts, P022.
 36. Oberwahrenbrock, T., Schippling, S., Ringelstein, M., Kaufhold, F., Zimmermann, H., Keser, N. et al. Retinal damage in multiple sclerosis disease subtypes measured by high-resolution optical coherence tomography. *Mult Scler Int*, 2012, 1-10.
 37. Ozer, P., Sayin, R., Atac, G., Sanhal, E., Kosamaz, M., Sengun, A. Correlation of corpus callosum index and optic coherence tomography findings in multiple sclerosis with or without optic nerve involvement. *Eur Eye Res*, 1, 2021, 1, 17-24.
 38. Petracca, M., Cordano, C., Cellerino, M., Button, J., Krieger, S., Vancea, R., Ghassemi, R., Farrell, S., Muller, A., Calabresi, P., Lublin, F., Inglese, M. Retinal degeneration in primary-prgressive multiple sclerosis: A role for cortical lesions? *Multiple sclerosis*, 23, 2017, 1, 43-50.
 39. Petzold, A., de Boer, J., Schippling, S., Vermersch, P., Kardon, R., Green, A., Calabresi, P., Polman, C. Optical coherence tomography in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 9, 2010, 9, 921-932.
 40. Petzold, A., Balcer, L., Calabresi, P., Costello, F., Frohman, T., Frohman, E., Martinez-Lapiscina, E., Green, A., Kardon, R., Outteryck, O., Paul, F., Schippling, S., Vermersch, P., Villoslada, P., Balk, L. ERN-EYE IMSVISUAL. Retinal layer segmentation in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*, 16, 2017, 10, 797-812.
 41. Puthenparampil, M., Federle, L., Poggiali, D., Miente, S., Signori, A., Pilotto, E., Rinaldi, F., Perini, P., Sormani, M.P., Miedena, E., Gallo P. Trans-synaptic degeneration in the optic pathway. A study in clinically isolated syndrome and early relapsing-remitting multiple sclerosis with or without optic neuritis. Tzekov R, editor. *PLoS One*, 2017, 12.
 42. Rao, S., Leo, G., Ellington, L., Nauertz, T., Bernardin, L., Unverzagt, F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis.II. Impact on employment and social functioning. *Neurology*, 41, 1991, 5, 692-696.
 43. Ratchford, J., Saidha, S., Sotirchos, E., Oh, J., Seigo, M., Eckstein, C., Durbin, M., Oakley, J., Meyer, S., Conger, A., Frohman, T., Newsome, S., Balcer, L., Frohman, E., Calabresi, P. Active MS is associated with accelerated retinal ganglion cell/inner plexiform layer thinning. *Neurology*, 80, 2013, 1, 47-54.
 44. Rocca, M., Amato, M., De Stefano, N., Enzinger, C., Geurts, J., Penner, I., Rovira, A., Sumowski, J., Valsasina, P., Filippi, M. Clinical and imaging assessment of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*, 14, 2015, 3, 302-317.
 45. Rothman, A., Murphy, O., Fitzgerald, K., Button, J., Gordon-Lipkin, E., Ratchford, J., Newsome, S., Mowry, E., Sotirchos, E., Syc-Mazurek, S., Nhuyen, J., Caldito, N., Balcer, L., Frohman, E., Frohman, T., Reich, D., Crainiceanu, C., Saidha, S., Calabresi, P. Retinal measurements predict 10-year disability in multiple sclerosis. *Ann Clin Transl Neurol*, 6, 2019, 2, 222-232.
 46. Saidha, S., Sotirchos, E., Ibrahim, M., Crainiceanu, C., Gelfand, J., Sepah, Y., Ratchford, J., Oh, J., Seigo, M., Newsome, S., Balcer, L., Frohman, E., Green, A., Nguyen, Q., Calabresi, P. Relationships of the inner nuclear layer of the retina with the clinicoradiologic disease characteristics in multiple sclerosis: a retrospective study. *Lancet Neurol*, 11, 2012, 11, 963-972.
 47. Saidha, S., Sotirchos, E., Oh, J., Syc, S., Seigo, M., Shiee, N., Eckstein, S., Durbin, M., Oakley, J., Meyer, S., Frohman, T., Newsome, S., Ratchford, J., Balcer, L., Pham, D., Crainiceanu, C., Frohman, E., Reich, D., Calabresi, P. Relationships between retinal axonal and neuronal measures and global central nervous system pathology in multiples sclerosis. *JAMA Neurol*, 70, 2013, 34-43.
 48. Saidha, S., Al-Louzi, O., Ratchford, J., Bhargava, P., Oh, J., Newsome, S., Prince, J., Pham, D., Roy, S., van Zijl, P., Balcer, L., Frohman, E., Reich, D., Crainiceanu, C., Calabresi, P. Optical coherence tomography reflects brain atrophy in multiple sclerosis: A four year study. *Ann Neurol*, 78, 2015, 5, 801-813.
 49. Schneider, E., Zimmermann, H., Oberwahrenbrock, T., Kaufhold, F., Kadas, E., Petzold, A., Bilger, F., Borisow, N., Sven, J., Wildemann, B., Ruprecht, K., Brandt, A., Paul, F. Optical coherence tomography reveals distinct patterns of retinal damage in neuromyelitis optica and multiple sclerosis. *PLoS One*, 8, 2013, 6.
 50. Sergott, R., Frohman, E., Glanzman, R., Al-Sabbach, A. OCT in MS Expert Panel. The role of optical coherence tomography in multiple sclerosis: expert panel consensus. *J NeurolSci*, 263, 2007, 102, 3-14.
 51. Siger, M., Dziegielewska, K., Jasek, L., Bieniek, M., Nicpan, A., Nawrocki, J., Selmaj, K. Optical coherence tomography in multiple sclerosis: thickness of the retinal nerve fiber layer as a potential measure of axonal loss and brain atrophy. *J Neurol*, 255, 2008, 10, 1555-1560.
 52. Sorensen, T., Frederiksen, J., Bronnum-Hansen, H., Petersen, H. Optic neuritis as onset manifestation in multiple sclerosis: a nationwide, long-term survey. *Neurology*, 53, 1999, 3, 473-478.
 53. Tatnai, E., Simo, M., Iljicsov, A., Debuc, D., Somfai, G. In vivo evaluation of retinal neurodegeneration in patients with multiples sclerosis. *PLoS One*, 2012, 7.
 54. Toussaint, D., Perier, O., Vestappen, A., Bervoets, S. Clinico-pathological study of the visual pathways, eyes, and hemispheres in 32 cases of disseminated sclerosis. *J Clin Neuroophthalmol*, 1983, 3, 211-220.
 55. Vermersch, P., Gold, R., Bar-Or, A., Cree, B., Fox, R., Giovannoni, G., Li, B., Maca, J., Piani-Meier, D., Carlsson, G., Kappos, L. Effect of Siponimod on retinal thickness, a potential marker of neurodegeneration, in patients with SPMS: Findings from the

EXPAND OCT Substudy, 37th Congress of ECTRIMS, 2021, 13-15 October, Vienna, Austria, Abstracts, Poster 545.

56. Young, K., Brandt, A., Petzold, A., Reitz, L., Lintze, F., Paul, F., Martin, R., Schippling, S. Loss of retinal nerve fibre layer axons indicates white but not grey matter damage in early multiple sclerosis. *Eur J Neurol*, 20, 2013, 5, 803-811.
57. Zaveri, M., Conger, A., Salter, A., Frohman, T., Galetta, S., Markowitz, C., Jacobs, D., Cutter, G., Ying, G., Maguire, M., Calabresi, P., Balcer, L., Frohman, E. Retinal imaging by laser

polarimetry and optical coherence tomography evidence of axonal degeneration in multiple sclerosis. *Arch Neurol*, 65, 2008, 7, 924-928.

Адрес за кореспонденция:

Проф. Д-р Силвия Черникова, дм, дмн

е-мейл: s_cherninkova@abv.bg

ПОЛИМИКРОГИРИЯ – ГЕНЕТИКА, КЛИНИЧНИ И НЕВРОИЗОБРАЗЯВАЩИ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Д. Денева¹, И. Александрова^{1,2}, А. Асенова^{1,2}, Н. Топалов^{2,3}, М. Колева¹, Е. Родопска¹, Е. Славкова¹, В. Томов¹, В. Божинова¹

¹ Клиника по нервни болести за деца, УМБАЛНП „Св. Наум”

² Катедра по неврология, МУ – София

³ Отделение по образна диагностика, УМБАЛНП „Св. Наум”

POLYMICROGYRIA – GENETICS, CLINICAL AND NEUROIMAGING CHARACTERISTICS

D. Deneva¹, I. Aleksandrova^{1,2}, A. Asenova^{1,2}, N. Topalov^{2,3}, M. Koleva¹, E. Rodopska¹, E. Slavkova¹, V. Tomov¹, V. Bojinova¹

¹ Clinic of Child Neurology, MHATNP „St. Naum”

² Department of Neurology, Medical University – Sofia

³ Imaging Diagnostics Department, MHATNP „St. Naum”

ABSTRACT

Malformations of cortical development are macroscopic and/or microscopic abnormalities of the cerebral cortex that arise as a result of a disruption of the normal stages of corticogenesis. Polymicrogyria (PMG) is characterized by excessive number of abnormally small cerebral gyri, separated by shallow sulci, giving the cortical surface and cortical–white matter junction an irregular appearance. Increasing evidences suggest that PMG occurs as a consequence of impaired late neuronal migration. Polymicrogyria is one of the most common malformations of cortical development, associated with a variety of clinical manifestations, including epilepsy, cognitive and motor deficits, and speech disorders. The etiology of PMG is heterogeneous and includes both genetic and non-genetic causes. To date, more than 50 genes have been linked to PMG. MRI is the neuroimaging of choice to evaluate the details of PMG and associated structural abnormalities. It is important to use optimal imaging techniques, including thin sections and age-specific protocols. Genetic counseling is beneficial for the affected children and their families. The efforts are focused on increasing the success rate of PMG diagnosis, thereby improving patients' care and treatment.

KEY WORDS: polymicrogyria; cortical malformations; magnetic resonance; epilepsy.

РЕЗЮМЕ

Малформациите на коровото развитие представляват макро- и/или микроскопски аномалии на мозъчната кора, които възникват в резултат на нарушение на нормалните етапи на кортикогенезата. Полимикрогирията (ПМГ) се характеризира с прекомерно голям брой, необичайно малки мозъчни гънки, плитки бразди, придаващи неправилна „камъчеста” повърхност на кората и „набраздена” граница на сиво-бялото вещество. Все повече доказателства сочат, че ПМГ настъпва вследствие на нарушена късна невронална миграция. Полимикрогирията е една от най-честите малформации на коровото развитие, свързана с различни клинични прояви, включващи епилепсия, когнитивен дефицит, двигателна дисфункция и говорни нарушения. Етиологията на ПМГ е хетерогенна и включва както генетични, така и негенетични причини. Към днешна дата повече от 50 гена са свързани с ПМГ. МРТ е изследването на избор за оценка детайлите при ПМГ и свързаните структурни аномалии. Важно е да се използват оптимални техники за изобразяване, включително тънки срези и специфични за възрастта протоколи. Генетичното консултиране е от полза за засегнатите деца и техните семейства. Стремежът е да се увеличи успехът при диагностициране на ПМГ, като по този начин се подобрят грижите и лечението на пациентите.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: полимикрогирия, корови малформации, магнитен резонанс, епилепсия.