

Структурные и функциональные изменения головного мозга при рассеянном склерозе (механизмы развития, роль и методы оценки с использованием современных методов нейровизуализации).

Л.Н. Прахова, А.Г. Ильвес

ИМЧ РАН Институт мозга человека имени Н.П. Бехтеревой РАН, Санкт-Петербург

Резюме:

В настоящее время общепризнанным является, что клиническая картина рассеянного склероза помимо очагового поражения ЦНС определяется целым рядом разнонаправленных процессов. Это не только воспаление, демиелинизация и дегенерация, но и ремиелинизация и функциональная реорганизация ЦНС. На основании структурных, гистохимических и функциональных изменений головного мозга, выявленных с помощью современных методов нейровизуализации, рассматриваются механизмы формирования клинической картины и прогрессирования заболевания.

Ключевые слова: рассеянный склероз, нейровизуализация, атрофия, ПЭТ.

Рассеянный склероз (РС) – хроническое, прогрессирующее заболевание ЦНС, проявляющееся рассеянной неврологической симптоматикой и имеющее в типичных случаях на ранних стадиях ремиттирующее течение. РС относится к группе демиелинизирующих заболеваний, основным патологическим проявлением которых служит разрушение миелина [5]. Несмотря на то, что РС является наиболее распространенным и одним из наиболее изученных демиелинизирующих заболеваний, до настоящего времени остаются не вполне ясными механизмы развития и прогрессирования неврологических симптомов у больных РС, что препятствует разработке методов восстановления утраченных функций.

До настоящего времени наиболее широко распространенным параклиническим методом изучения и диагностики РС является магнитно-резонансная томография (МРТ). Именно МРТ позволяет прижизненно установить многоочаговость поражения центральной нервной системы. Существенный вклад в изучение процессов демиелинизации внесло применение при проведении МРТ контрастных веществ. Введение препаратов гадолиния позволяет определить стадии патологического процесса, начиная с повреждения гематоэнцефалического барьера, дифференцировать очаги активного воспаления, затухающего обострения и хронические неактивные очаги [3]. В настоящее время разрабатываются новые контрастные вещества, например, Гадофлюорин М (Gf). В эксперименте обнаружено фокальное накопление Gf в очагах с Т-клеточной и макрофагальной инфильтрацией, демиелинизацией и экстравазацией альбумина. Показано, что МРТ с применением Gf является более чувствительным для выявления воспалительных изменений в головном мозге, нежели с применением Гадолиния [36]. Однако очаги демиелинизации, выявляемые с помощью традиционной МРТ не всегда и не в полной мере коррелируют с клиническими данными. Диссоциация между неврологическими симптомами и данными МРТ получила название «клинико-МРТ парадокс» [19]. В настоящее время общепризнанным является, что клиническая картина РС помимо очагового поражения ЦНС определяется целым рядом разнонаправленных процессов. Это не только воспаление, демиелинизация и дегенерация, но и ремиелинизация и функциональная реорганизация ЦНС. Оценка и прижизненное изучение этих процессов стали возможными благодаря развитию и совершенствованию современных методов нейровизуализации: определение коэффициента намагниченности, диффузионно-взвешенная МРТ, магнитно-резонансная спектроскопия, функциональная МРТ и позитронно-эмиссионная томография. Основные возможности этих методов выглядят следующим образом:

Определение коэффициента передачи намагниченности (magnetization transfer ratio – MTR - МТР) позволяет оценить целостность макромолекулярных структур. Пик МТР-гистограммы отражает сумму оставшейся непораженной ткани и понижается в случае деструкции, выраженность которой, можно оценить количественно. Исследования последних лет показали, что у больных РС с самого начала заболевания отмечается снижение МТР в, так называемом, «кажущемся нормальным белом веществе», а так же в некоторых регионах коры и подкорковых структурах, содержащих серое вещество [17].

Диффузионно-взвешенная МРТ (ДВИ) - метод, основанный на чувствительности МРТ к микроскопическому движению молекул воды. Изменение проницаемости или геометрии структурных барьеров воздействует на диффузию молекул воды и вызывает изменение измеряемого коэффициента диффузии - ИКД (apparent diffusion coefficient - ADC). Высокий ИКД интерпретируется как повышение содержания воды в тканях и увеличение объема экстрацеллюлярного пространства. Зависимость диффузионной

способности молекул от направления называется анизотропией диффузии. Для визуализации анизотропии диффузии воды применяют диффузионную тензорную МРТ (ДТ МРТ). Молекулы воды легко диффундируют вдоль нервных волокон, а их движение поперек волокон ограничено миелиновой оболочкой. ДТ МРТ позволяет оценить целостность структурных связей между различными отделами головного мозга. На основе ДТ МРТ создан метод визуализации хода нервных трактов – трактография [3].

Протонная магнитно-резонансная спектроскопия (^1H МРС) основана на «химическом сдвиге» - изменении резонансной частоты протонов, входящих в состав различных химических соединений [3]. В настоящее время этот метод играет большую роль в оценке активности патологического процесса при РС, так как позволяет оценить гистохимические процессы в ЦНС на основании содержания в тканях определенных метаболитов. В острых очагах демиелинизации выявлено повышение уровня холина и лактата. Нарастание холина является результатом активного разрушения миелина, а нарастание лактата, вероятно, отражает метаболизм клеток воспаления [14]. В «острых» очагах демиелинизации может наблюдаться также снижение уровня креатина [14]. Все эти изменения сопровождаются снижением уровня N-ацетиласпартата (NAA) [4,24]. Так как N-ацетиласпартат – метаболит, выявляемый почти исключительно в нейронах [4], его снижение интерпретируется, как проявление аксональной или нейрональной гибели [4,24]. Недавно было обнаружено повышение уровня глутамата в острых очагах РС, что позволило предположить наличие взаимосвязи между аксональной гибелью в активных очагах и глутаматной эксайтотоксичностью [35].

Функциональная МРТ (фМРТ) основана на возможности определять изменения уровня оксигенации крови в различных регионах мозга. Локальное повышение нейрональной активности приводит к возрастанию кровотока и потребления кислорода тканью. В свою очередь повышение кровотока приводит к нарастанию соотношения между оксигенированным и дезоксигенированным гемоглобином. Последний является парамагнетиком и изменяет сигнал на T2-взвешенном изображении. Таким образом, дезоксигемоглобин выступает в роли «эндогенного контрастного вещества» и позволяет количественно оценивать регионарный кровоток, в том числе, в коре головного мозга и подкорковом сером веществе. Изменения МРТ сигнала обычно не превышают 0,5 – 1,5% и для получения значимых результатов необходимо последовательное изучение периодов активности (выполнение моторных, когнитивных и чувствительных заданий) и покоя.

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) – метод, основанный на использовании сверхкороткоживущих изотопов (кислорода, углерода, азота, фосфора и др.), которые являются составной частью тканевых метаболитов ЦНС. ПЭТ позволяет проводить прижизненную оценку метаболических процессов в головном мозге, в том числе, в сером веществе коры и подкорковых структур. Применение в качестве трейсера фтордезоксиглюкозы дает возможность оценить функциональное состояние серого вещества головного мозга в норме и при различных заболеваниях. Необходимо отметить, что, в отличие от фМРТ, измерение скорости метаболизма глюкозы (СМГ) при ПЭТ исследовании может проводиться не только при выполнении заданий (когнитивных или моторных), но и в состоянии покоя, и отражает в таком случае, стойкие изменения функциональной активности различных областей головного мозга.

Несмотря на ценность выше перечисленных методик и наличие клинико-МРТ парадокса, основным параклиническим методом диагностики РС по-прежнему является МРТ. Наличие характерных изменений на МРТ может служить важным прогностическим критерием вероятности развития достоверного рассеянного склероза при дебюте демиелинизирующего поражения ЦНС (так называемый, клинически изолированный синдром – КИС), а так же для прогноза развития нетрудоспособности у пациентов с достоверным РС. Помимо очагового поражения, МРТ позволяет оценивать объем мозговых структур, и соответственно судить о развитии атрофических процессов в головном и спинном мозге. Дополнительное применение выше перечисленных методов исследования позволяет более глубоко изучать эти патологические процессы. В настоящее время атрофия головного мозга рассматривается, как наиболее специфический маркер тяжести заболевания [23]. Не смотря на большое количество работ, продемонстрировавших наличие атрофии головного и спинного мозга и ее роль в развитии инвалидизации при РС, до настоящего времени остается не вполне ясным: какая из составляющих мозговой паренхимы (серое или белое вещество) вовлекается в патологический процесс первично и в большей степени. Неизвестными остаются последовательность и механизмы развития атрофии различных структур ЦНС. Полученные в настоящее время результаты неоднозначны и зачастую противоречивы.

Наличие атрофии серого вещества головного мозга выявляется уже на ранних стадиях РС, даже при минимальном объеме очагов демиелинизации. Dalton С.М. и др. обнаружили у больных с достоверным РС уменьшение объема коры головного мозга и увеличение объема желудочков без уменьшения объема белого вещества. Подобные, но менее выраженные изменения, были отмечены и в группе больных с КИС. Авторы предположили, что атрофия серого вещества может являться более достоверным маркером нейродегенеративных изменений, происходящих в мозге при РС [12]. Однако в исследовании Traboulsee А. и соавт. у больных с КИС, отмечалось достоверное снижение фракции белого вещества, без уменьшения фракции серого вещества [37]. Sailer М. и др. показали уменьшение средней толщины коркового слоя у больных РС по сравнению с контролем в верхней и средней лобных извилинах, фронтобазальных отделах, рядом с лобными полюсами, в верхней и средней височных извилинах обоих полушарий. У пациентов с длительным анамнезом заболевания и тяжелой инвалидизацией отмечена локальная атрофия в области моторных зон коры обоих полушарий. Авторы высказывают предположение, что длительность заболевания отражается на «пространственном распределении толщины коры» [32]. В недавнем исследовании Charil А. и др. изучали взаимосвязь регионарного изменения толщины коры, объема очагов демиелинизации и инвалидизации больных. Авторы также делают вывод о том, что при РС существуют специфические регионарные паттерны локальной атрофии. «Тропность» атрофических процессов к областям, которые в большой степени связаны с другими структурами мозга, подтверждает по мнению авторов, что нарушение проводников в белом веществе в результате демиелинизации может приводить к развитию атрофии коры [9]. Приведенные выше данные перекликаются с результатами, полученными при ПЭТ-обследовании больных рассеянным склерозом. Снижение регионарной СМГ в головном мозге больных РС наблюдалось в лобной коре, преимущественно верхнемедиальных и дорзолатеральных отделах (премоторная зона), а также в височной и ассоциативной затылочной коре, таламусе, гиппокампе и базальных ядрах [6]. В исследовании, проведенном в ИМЧ РАН, выявлено, что при отсутствии или не тяжелой инвалидизации СМГ снижена в премоторной коре и инселе доминантного (левого) полушария. При прогрессирующих типах РС снижение СМГ значительно более распространено и отмечено в лобной коре не только левого, но и правого полушария, а также в двух областях теменной коры слева (поля Бродмана 7, 40). Полученные данные позволили сделать вывод об определенной последовательности снижения регионарной СМГ в коре головного мозга по мере нарастания тяжести заболевания. Снижение СМГ начинается с премоторной коры доминантного полушария, постепенно захватывает прилежащие зоны лобной и теменной коры, далее распространяется на лобную кору другого полушария, а затем на все серое вещество головного мозга. Затылочные доли по нашим наблюдениям остаются наиболее устойчивыми, что требует отдельного изучения [2].

Наряду с поражением коры головного мозга, внимание исследователей привлекает состояние подкорковых структур, содержащих серое вещество (базальные ганглии, таламус). В гистопатологическом, МРТ и МРС исследовании больных вторично-прогрессирующим РС (ВПРС) было показано снижение объема таламуса, снижение концентрации N-ацетиласпартата и нейрональной плотности с уменьшением количества нейронов в таламусе на 30-35% [11]. Wylezinska М. и соавт. также выявили значительное снижение объема таламуса и концентрации N-ацетиласпартата по сравнению со сходным по полу и возрасту контролем [40]. Снижение N-ацетиласпартата коррелировало с объемом таламуса, а оба эти показателя с длительностью заболевания. Davies G.R. и др. при динамическом МТР исследовании пациентов с ранним ремиттирующим РС (РПРС) показали, что на исходном обследовании МТР в таламусе больных значимо не отличался от группы здорового контроля, однако при исследовании через 1 и 2 года у больных РС выявлено значимое снижение МТР [13]. Однако эти исследования не смогли ответить на вопрос: серое или белое вещество таламуса повреждается первично и в большей степени. Возможно, к уменьшению МТР приводило аксональное повреждение, однако, в таламусе много миелина, и на уменьшение МТР могла влиять демиелинизация (мелкие очаги демиелинизации в сером веществе таламусов могут быть не видны на МРТ).

Последние годы помимо таламуса подробно изучается и состояние других подкорковых структур. По данным Vermel R.A. и соавт. объем хвостатых ядер у больных РС на 19% меньше, чем у здоровых лиц, однако его изменения не коррелируют с длительностью заболевания, инвалидизацией, тотальной атрофией головного мозга и объемом очагов на T2 и T1 взвешенных МРТ изображениях [8]. На основании полученных данных авторы высказали предположение о возможном наличии каких-либо, пока не известных, механизмов непосредственного первичного поражения серого вещества подкорковых ядер. В динамическом исследовании пациентов с ранним первично-

прогрессирующим РС (ППРС) Sepulcre J. и соавт. была выявлена значимая корреляция между объемом очагов демиелинизации на T2 взвешенных МРТ изображениях и потерей серого вещества в таламусе. В ходе динамического наблюдения, при обследовании этих пациентов через год отмечалась потеря серого вещества в скорлупе, хвостатых ядрах и таламусе. Полученные результаты позволили авторам сделать вывод, что при раннем ППРС атрофия наиболее выражена в сером веществе подкорковых ядер, что может свидетельствовать о повышенной чувствительности этих структур к нейродегенерации [34]. В исследовании, проведенном в ИМЧ РАН [1] сопоставлялись изменения объема мозговых структур с выраженностью неврологических нарушений у больных РС с различной степенью инвалидизации. Обработка и анализ электронных МРТ изображений проведены у 55 пациентов. Выполненное исследование показало, что по мере прогрессирования заболевания у больных РС развивается общая атрофия головного мозга и локальная атрофия мозжечка, подкорковых ядер и таламуса. Тотальная и локальная атрофия выше перечисленных мозговых структур развиваются независимо друг от друга. Выраженность тотальной атрофии коррелирует со степенью пирамидных, мозжечковых, чувствительных, зрительных нарушений и с тяжестью инвалидизации. Локальная атрофия подкорковых структур на ранних этапах заболевания проявляется уменьшением объема чечевицеобразных ядер, по мере развития заболевания в атрофический процесс вовлекаются хвостатые ядра, а на поздних этапах - таламус.

В настоящее время уже не вызывает сомнений, что при РС наряду с нейродегенеративным и демиелинизирующим процессами развивается функциональная реорганизация головного мозга, которая, вероятнее всего, носит компенсаторный характер. Функциональная реорганизация является проявлением одного из важнейших свойств ЦНС - пластичности. Пластичность мозга – достаточно хорошо изученный феномен, описанный при ряде неврологических заболеваний, таких как инсульт, болезнь Альцгеймера, опухоли мозга. Многочисленные фМРТ исследования, проводимые в последние годы, показали наличие изменений регионарной активности мозга у больных РС. По сравнению со здоровым контролем вовлечение дополнительных регионов головного мозга при выполнении зрительных [39] и моторных заданий [31] наблюдалось уже у пациентов с КИС, у пациентов с ранним РС [25], у больных РПРС при отсутствии неврологических нарушений [28], при выполнении моторных [21] и когнитивных заданий [26] у пациентов с легкой и умеренной инвалидизацией, а также у больных с ППРС [30] и ВПРС [29]. Сопоставление паттернов активизации регионов мозга у пациентов с различным фенотипом заболевания при выполнении простого моторного задания показало, что в самом начале заболевания (у пациентов с КИС) активизируются в основном сенсомоторные области контралатерального полушария. По мере развития заболевания (больные РПРС без инвалидизации) наблюдается активация этих же зон в ипсилатеральном полушарии и вторичных дополнительных моторных зон контралатерального полушария. При нарастании инвалидизации активизируется контралатеральный таламус, а у пациентов с ВПРС и выраженной инвалидизацией отмечена активизация вторичных и третичных ассоциативных зон обоих полушарий, которые активизируются у здоровых людей только при выполнении сложного или нового движения [27]. В то же время у больных ППРС по мере нарастания инвалидизации показано снижение активизации первичных моторных зон, что, по мнению авторов, может быть показателем истощения и нарушения процессов компенсаторной реорганизации мозга [10].

По мнению исследователей при РПРС и ВПРС площадь и количество корковых регионов, вовлеченных в выполнение поставленных задач, коррелировали с увеличением объема очагов демиелинизации, выявляемых на T2 взвешенных МРТ изображениях [30]. Степень повреждения кажущегося нормальным серого и белого вещества головного мозга также может оказывать существенное влияние на вовлеченность регионов мозга при выполнении моторных задач. Это показано у пациентов с различной степенью инвалидизации и на разных этапах заболевания (КИС, РПРС и ВПРС) в исследованиях с применением МРС [31], МТР и ДВИ [19,28].

Функциональное состояние головного мозга у больных РС оценивалось и при помощи ПЭТ. Количество проведенных в мире ПЭТ исследований больных РС значительно меньше, чем фМРТ исследований. При сопоставлении выраженности неврологических нарушений и изменений СМГ основное внимание исследователей было направлено на изучение когнитивных, эмоционально-поведенческих нарушений и патологической утомляемости. Данные симптомы выявляются у большинства пациентов уже на ранней стадии болезни и нарастают по мере прогрессирования заболевания, внося существенную лепту в развитие инвалидизации. Выявленные взаимосвязи между тяжестью нарушений психической сферы и изменениями СМГ в сером веществе

головного мозга у больных РС, по мнению большинства исследователей, являются как результатом прямого повреждения серого вещества головного мозга, так и функционального разобщения взаимосвязи корковых и субкортикальных структур [6]. Derache N. и др. выявили значимое снижение СМГ в таламусе справа, в обоих полушариях мозжечка и в задней части нижней височной извилины слева. Наряду с этим, было отмечено повышение СМГ в нижней лобной извилине левого полушария, передней части височных извилин правого и левого полушария. Повышение регионарной СМГ, по мнению авторов, носило компенсаторный характер. Сопоставление результатов ПЭТ и МРТ показали наличие отрицательных корреляций между объемом очагов демиелинизации и регионарной СМГ, что может говорить о важной роли очагов демиелинизации в нарушении метаболических процессов в сером веществе головного мозга [16]. Не смотря на то, что роль функциональной реорганизации в развитии клинической картины РС остается неясной, существуют определенные подтверждения того, что корковые адаптивные изменения участвуют в ограничении клинических проявлений структурных повреждений, вызванных РС [18]. Найдена корреляция между степенью функциональных корковых изменений и уровнем NAA. Это подтверждает, что динамическая реорганизация моторной коры может происходить в ответ на аксональное повреждение, связанное с активностью РС. Снижение активности корково-подкорковых связей, ассоциированных со сложными движениями (включающих мозжечок, покрышку, таламус и среднюю лобную извилину) было выявлено у пациентов с РС, предъявляющих жалобы на патологическую утомляемость по сравнению с пациентами без утомляемости [19]. У пациентов с утомляемостью выявлена строгая корреляция между снижением активности таламуса и тяжестью утомляемости. Данное исследование демонстрирует, что меньшая активность серого вещества головного мозга может ассоциироваться с появлением симптоматики при РС. В исследовании взаимосвязи активизации мозжечка и коры больших полушарий [33] авторы сравнивали паттерны активации у здоровых добровольцев и больных РС при выполнении заданий на рисование простых фигур. В группе здорового контроля выявлена строгая зависимость активизации первичной моторной коры левого (доминантного) полушария и правого зубчатого ядра мозжечка. У больных РС данная взаимосвязь отсутствовала, однако появлялась связь между активизацией премоторной коры доминантного полушария и коры мозжечка экспериментально. Авторы делают вывод о возможной адаптивной роли выявленных изменений, основываясь на том факте, что подобные взаимосвязи активизации премоторной коры доминантного полушария и коры мозжечка выявляются у здоровых людей при обучении какому-либо двигательному навыку. По мере развития заболевания функциональная реорганизация претерпевает изменения. Вероятно, существует определенное изменение корковой активизации при переходе РТРС во вторичное прогрессирование. Динамических работ с использованием ПЭТ до настоящего времени не проводилось, однако отличие паттернов активизации серого вещества головного мозга в группах больных с различной тяжестью течения РС было показано в исследованиях, проведенных в ИМЧ РАН [2]. Было обследовано 107 больных РС. Всем больным выполнялась МРТ по стандартной программе и ПЭТ-исследование с использованием фтордезоксиглюкозы. Пациенты были разделены на три группы (учитывался тип течения заболевания и его тяжесть): 1) РППС, 2) РППС, EDSS \leq 6 баллов, 3) РППС, EDSS $>$ 6 баллов. Выявлено, что у больных РС при прогрессирующих типах РС при EDSS \leq 6 происходит значительно более распространенное вовлечение в патологический процесс серого вещества головного мозга. Степень выраженности очаговых неврологических (пирамидных, мозжечковых и чувствительных) нарушений взаимосвязана с регионарным повышением скорости метаболизма глюкозы в подкорковых ядрах, таламусе и ряде областей коры головного мозга, функционально связанных со структурами, отвечающими за выполнение нарушенных функций. Это может свидетельствовать о функциональной реорганизации коры и подкоркового серого вещества головного мозга, компенсаторно развивающейся по мере прогрессирования заболевания. При прогрессирующих типах течения РС с тяжелой инвалидизацией регионарного повышения СМГ в коре и подкорковом сером веществе головного мозга не выявлено. Полученные данные позволили сделать вывод о развитии срыва функциональной реорганизации коры и подкоркового серого вещества головного мозга при тяжелом течении РС, который связан с прогрессированием тотальной атрофии головного мозга и появлением локальной атрофии подкорковых структур, в первую очередь таламусов.

Таким образом, в настоящее время можно говорить о том, что неврологический статус каждого конкретного пациента, время и скорость наступления прогрессирования заболевания и развития необратимых неврологических нарушений определяется балансом между воспалением, демиелинизацией, дегенерацией, ремиелинизацией и

функциональной реорганизацией ЦНС. Многочисленные исследования последних лет показали, что тяжесть инвалидизации больных зависит не только от очагового демиелинизирующего поражения головного мозга, но и от выраженности нейродегенеративных изменений. Показано вовлечение в атрофические процессы, как белого, так и серого вещества ЦНС, в том числе коры больших полушарий, подкорковых ядер, таламуса. Использование современных МРТ техник показало наличие ультраструктурных нарушений в макроскопически неизмененных структурах ЦНС. Функциональная МРТ и ПЭТ продемонстрировали наличие функциональных перестроек в головном мозге, развивающихся в ответ на повреждение тканей. Дальнейшее изучение развития структурных и функциональных изменений ЦНС на разных этапах заболевания может способствовать разработке новых методов восстановления утраченных функций и определения прогноза заболевания.

Список литературы

1. Ильвес А.Г. Атрофические и метаболические изменения в головном мозге и их связь с неврологическими нарушениями при рассеянном склерозе. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Санкт-Петербург, 2008, - 20 с.
2. Ильвес А.Г., Прахова Л.Н., Катаева Г.В., Столяров И.Д., Тотолян Н.А., Скоромец А.А., Поздняков А.В. Клинико-радиологические (ПЭТ и МРТ) корреляции у больных рассеянным склерозом разной тяжести. Журн. Неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова.- 2006, спец. вып. №3 РС. С.81-86.
3. Корниенко В.Н., Пронин И.Н. Диагностическая нейрорадиология, Москва, 2006, 1327 с.
4. Поздняков А.В. Роль протонной магнитно-резонансной спектроскопии в диагностике заболеваний головного мозга. Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Санкт-Петербург, 2001, - 32 с.
5. Яхно Н.Н., Штульман Д.Р., Болезни нервной системы. Руководство для врачей под редакцией Яхно Н.Н., Штульмана Д.Р., М. «Медицина» 2001.
6. Bakshi R., Miletich R.S., Kinkel P.R., Emmet M.L., Kinkel W.R. High-resolution fluorodeoxyglucose positron emission tomography shows both global and regional cerebral hypometabolism in multiple sclerosis. J Neuroimaging – 1998 Oct - vol.8 - №4 p.228-234.
7. Bergamaschi R. / Prognostic factors in multiple sclerosis. // Int. Rev. Neurobiol. – 2007 – vol.79 p.423-447.
8. Bermel R.A., Innus M.D., Tjoa C.W. Bakshi R. Selective caudate atrophy in multiple sclerosis: a 3D MRI parcellation study. Neuro Report – 2003 – vol.14 p.335-339.
9. Charil A., Dagher A., Lerch J.P., Zijdenbos A.P., Worsley K.J., Evans A.C. Focal cortical atrophy in multiple sclerosis: relation to lesion load and disability. Neuroimage. - 2007 Jan 15 – vol.34(2) p.509-517.
10. Ciccarelli O., Toosy A.T., Marsden J.F., Wheeler-Kingshott C.M., Miller D.H., Matthews P.M., Thompson A.J. Functional response to active and passive ankle movements with clinical correlations in patients with primary progressive multiple sclerosis. // J Neurol. - 2006 Jul – vol.253(7) p.882-891.
11. Cifelli A., Arridge M., Jezzard P., Esiri M.M., Palace J., Matthews P.M. Thalamic neurodegeneration in multiple sclerosis. Ann. Neurol. – 2002 – vol.52 p.650-653.
12. Dalton C.M., Chard D.T., Davies G.R., Miszkief K.A., Altmann D.R., Fernando K., Plant G.T., Thompson A.J., Miller D.H. Early development of multiple sclerosis is associated with progressive grey matter atrophy in patients presenting with clinically isolated syndromes. Brain – 2004 – vol.127 p.1101-1107.
13. Davies G.R., Altmann D.R., Rashid W., Chard D.T., Griffin G.M., Barker G.J., Kapoor R., Thompson A.J. and Miller D.H. Emergence of thalamic magnetization transfer ratio abnormality in early relapsing-remitting multiple sclerosis. Multiple sclerosis – 2005 p.276-281.
14. De Stefano N., Matthews P.M., Antel J.P., Preul M., Francis G., Arnold D.L. Chemical pathology of acute demyelinating lesions and its correlation with disability. Ann. Neurol. - 1995 – vol.38 – p.901-909.
15. De Stefano N., Smith S., Guidi L., Amato M.P., Federico A., Matthews P.M. Altered cerebellar functional connectivity mediates potential adaptive plasticity in patients with multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. - 2004 Jun – vol.75(6) p.840-846.
16. Derache N., Marié R.M., Constans J.M., Defer G.L. Reduced thalamic and cerebellar rest metabolism in relapsing-remitting multiple sclerosis, a positron emission tomography study: correlations to lesion load. J Neurol Sci. - 2006 Jun 15 – vol.245(1-2) p.103-109.

17. Filippi M., Bozzali M., Comi G. Magnetization transfer and diffusion tensor MR imaging of basal ganglia from patients with multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* - 2001 Jan 15 – vol.183(1) p.69-72.
18. Filippi M., Rocca M.A. Disturbed function and plasticity in multiple sclerosis as gleaned from functional magnetic resonance imaging. *Curr Opin Neurol* - 2003 – vol.16 p.275–282.
19. Filippi M., Rocca M.A., Colombo B., et al. Functional magnetic resonance imaging correlates of fatigue in multiple sclerosis. *NeuroImage* - 2002 – vol.15 p.559–567.
20. Filippi M., Rocca M.A., Mezzapesa D.M., et al. Simple and complex movement-associated functional MRI changes in patients at presentation with clinically isolated syndromes suggestive of MS. *Human Brain Mapping* - 2004 – vol.21 p.108–117.
21. Filippi M., Tortorella C., Bozzali M. Normal appearing white matter changes in multiple sclerosis. The contribution of magnetic resonance techniques. *Multiple Sclerosis* - 1999 - Vol.5 p. 273-282.
22. Lee M., Reddy H., Johansen-Berg H., et al. The motor cortex shows adaptive functional changes to brain injury from multiple sclerosis. *Ann Neurol* - 2000 – vol.47 p.606–613.
23. Miller D.H., Barkhof F., Frank J.A., Parker G.J., Thompson A.J. Measurement of atrophy in multiple sclerosis: pathological basis, methodological aspects and clinical relevance. *Brain* - 2002 – vol.125 p.1676-1695.
24. Narayana A. Magnetic Resonance Spectroscopy in the Monitoring of Multiple Sclerosis *J Neuroimaging*. 2005 ; 15(4 Suppl): 46S–57S
25. Pantano P., Iannetti G.D., Caramia F., et al. Cortical motor reorganisation after a single clinical attack of multiple sclerosis. *Brain* – 2002 – vol.125 p.1607–1615.
26. Parry A.M., Scott R.B., Palace J., et al. Potentially adaptive functional changes in cognitive processing for patients with multiple sclerosis and their acute modulation by rivastigmine. *Brain* - 2003 – vol.126 p.2750–2760.
27. Rocca M.A., Colombo B., Falini A., Ghezzi A., Martinelli V., Scotti G., Comi G., Filippi M. Cortical adaptation in patients with MS: a cross-sectional functional MRI study of disease phenotypes. *Lancet Neurol.* - 2005 Oct – vol.4(10) p.618-626.
28. Rocca M.A., Falini A., Colombo B., et al. Adaptive functional changes in the cerebral cortex of patients with non-disabling MS correlate with the extent of brain structural damage. *Ann Neurol* - 2002 – vol.51 p. 330–339.
29. Rocca M.A., Gavazzi C., Mezzapesa D.M., et al. A functional magnetic resonance imaging study of patients with secondary progressive multiple sclerosis. *NeuroImage* - 2003 – vol.19 p.1770–1777.
30. Rocca M.A., Matthews P.M., Caputo D., et al. / Evidence for widespread movement-associated functional MRI changes in patients with PPMS. // *Neurology* - 2002 – vol.58 – p.866–872.
31. Rocca M.A., Mezzapesa D.M., Falini A., et al. Evidence for axonal pathology and adaptive cortical reorganisation in patients at presentation with clinically isolated syndromes suggestive of MS. *NeuroImage* - 2003 – vol.18 p.847–855.
32. Sailer M., Fischl B., Salat D., Tempelmann C., Busa E., Bodammer N., et al. Focal cortical thinning of the cerebral cortex in multiple sclerosis. *Brain* - 2003 – vol.126 p.1734-1744.
33. Saini S., DeStefano N., Smith S., Guidi L., Amato M.P., Federico A., Matthews P.M. Altered cerebellar functional connectivity mediates potential adaptive plasticity in patients with multiple sclerosis. // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* - 2004 Jun – vol.75(6) – p.840-846.
34. Sepulcre J., Sastre-Garriga J., Cercignani M., Ingle G.T., Miller D.H., Thompson A.J. Regional gray matter atrophy in early primary progressive multiple sclerosis: a voxel-based morphometry study. *Arch Neurol.* - 2006 Aug – vol.63(8) p.1175-1180.
35. Srinivasan R., Sailasuta N., Hurd R., Nelson S., Pelletier D. Evidence of elevated glutamate in multiple sclerosis using magnetic resonance spectroscopy at 3 T. *Brain* - 2005 – vol.128 p.1016–1025.
36. Stoll G., Ladewig G., Jesaedt L., Toyka K.V., Bendzus M. Magnetic resonance imaging: highly sensitive detection of inflammatory lesions in MOG-induced EAE by the novel contrast agent gadofluorine M. *Multiple sclerosis* 2007; 13: S 71, P246
37. Traboulsee A., Dehmeshki J., Brex R.W., Dalton C.M., Chard D.T., Barker G.J., et al. Normal-appearing brain tissue MTR histograms in clinically isolated syndromes suggestive of MS. *Neurology* – 2002 – vol.59 p.126-128.
38. Van Buchem M.A., McGowen J.C., Kolson D.L., Polansky M., Grossman R.I. Quantitative volumetric magnetization transfer analysis in multiple sclerosis: estimation of macroscopic and microscopic burden. *Magn Reson Med* - 1996 - vol.36 p.632-636.
39. Werring D.J., Bullmore E.T., Toosy A.T., et al. Recovery from optic neuritis is associated with a change in the distribution of cerebral response to visual stimulation: a functional

- magnetic resonance imaging study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* - 2000 – vol.68 p.441–449.
40. Wylezinska M., Cifelli A., Jezard P., Palace J., Alecci M., Matthews P.M. Thalamic neurodegeneration in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology* - 2003 – vol.60 p.1949-1954.