

УДК: 616.075-85.

МАГНИТОРЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ В ДИАГНОСТИКЕ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

Т.М. Шамова, Я.Я. Гордеев, Д.В. Бойко, А.Ю. Прудко,
А.В. Прокопович

УО «Гродненский государственный медицинский университет»
УО «Гродненская областная клиническая больница»

На основании МРТ-исследования 54 больных достоверным рассеянным склерозом с применением оригинального программного пакета рабочей станции «Makhaon software» дана количественная оценка топической принадлежности очагов демиелинизации, их морфометрическая характеристика при различных вариантах течения заболевания. Проведение цветовой реконструкции изображения позволяет регистрировать очаги, невидимые в черно-белом режиме. Доказано наличие атрофического процесса вещества головного мозга уже в дебюте рассеянного склероза.

Ключевые слова: рассеянный склероз, МРТ.

On the basis of MR investigation of 54 patients with verified multiple sclerosis using the original program package of the Makhaon PACS, a qualitative evaluation of topical location of the demyelination foci, their morphometric characteristics in different disease course variations is given in the article. The colour image reconstruction allows registering foci unseen in black-and-white reflection. The presence of atrophic process in the brain as early as at the onset of multiple sclerosis is proved.

Key words: multiple sclerosis, magnetic resonance imaging (MRI)

Магниторезонансная томография (МРТ) – «золотой стандарт» идентификации демиелинизирующего процесса в головном и спинном мозге – является наиболее информативным методом доказательства распространения патологического процесса в пространстве [2]. Благодаря высокой разрешающей способности, МРТ надежно выявляет не только очаги хронической демиелинизации и островоспалительные изменения, но и степень аксонального повреждения при РС, позволяет оценить динамику этих процессов, используя серию повторных исследований [5, 6, 7]. Данный способ исследования незаменим у больных с моносимптомной манифестацией в начальной фазе РС для установления правильного диагноза [8].

Типичным проявлением РС, полученным методом МРТ, считается наличие одиночных или сливных очагов (величиной не менее 3 мм в количестве трех и более), расположенных перивентрикулярно, в белом веществе больших полушарий и стволе головного мозга [9]. Однако у лиц старше 50 лет эти признаки оказываются специфичными для РС только в 50% наблюдений, так как могут быть следствием нормальных возрастных изменений или скрытой цереброваскулярной патологии [10].

Согласно указаниям Fazekas et al. [3, 4], для оптимальной диагностики РС по данным МРТ необходимо учитывать, по крайней мере, два признака из следующих трех: величина области повышенного сигнала не менее 6 мм, перивентрикулярная и субтенториальная локализация поражения. Эти признаки характеризовались 100% специфичностью и незначительным снижением чувствительности по сравнению с общепринятыми МРТ-критериями РС.

Данные МРТ свидетельствуют, что макро- и микроскопические изменения вещества головного мозга более важны для формирования селективного дефицита, нежели региональные повреждения [11].

Роль атрофического процесса в возникновении органического дефицита при различных вариантах течения РС не изучена. Противоречивость мнений о времени возникновения атрофии связана как с субъективной трактовкой клинического состояния больного, так и с различными методами оценки данного патологического состояния [13, 16, 17, 18].

Цель исследования: повышение специфичности МРТ-диагностики при РС.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находилось 54 больных достоверным РС, верифицированным по критериям McDonald W et al. [1] и Международной экспертной группы под руководством С. Polman [22]. В зависимости от варианта течения заболевания все обследованные разделены на 3 группы: первичная манифестация (14), ремитирующий (33) и вторично прогрессирующий (7) РС. Средний возраст больных – $33,1 \pm 1,48$ года. МРТ-исследования проводились на томографе Gyroscan Inteva 1T Power «Philips», оборудованном рабочей станцией «Makhaon software, v.2.4». в режимах T-1W и T-2W, FLAIR, диффузия. Цветовая реконструкция изображений проводилась с использованием 15 основных цветowych схем и 34 – дополнительных. Контрастность цветного изображения изменяли в анимационном порядке по специальным фильтрам (оригинальные компьютерные программы в комплекте станции «Makhaon»). Оценивали количество,

топическую локализацию, форму, контуры и размеры очагов, преимущественное поражение зон головного мозга, наличие перифокальных изменений, состояние желудочковой системы и субарахноидальных пространств, характер контрастного усиления. Измерения проводили автоматическим способом с использованием программного пакета рабочей станции «Makhaon software, v.2.4» и построением гистограмм в черно-белом и цветном режимах.

Результаты и обсуждение

Патологические изменения на МР-томограммах выявлены у всех обследованных как в черно-белом, так и в цветном режиме. Наибольшее количество очагов демиелинизации регистрировалось в глубинном белом веществе головного мозга (minimum – 3, maximum – 107), мозолистом теле (2 – 59), области передних (1 – 56) и задних (1 – 23) рогов боковых желудочков. В меньшей степени очаги локализовались субтенториально: в ножках мозга (max. – 4), варолиевом мосте (max. – 5), в полушариях мозжечка (2 – 11) и спинном мозге (max. – 3). Проведение цветовой реконструкции позволяло регистрировать гиперинтенсивные очаги, невидимые в черно-белом T-2 режиме исследования (таблица 1).

Таблица 1 – Количественная оценка демиелинизирующего процесса в T-2 режиме в черно-белом и цветном (фильтр 29, анимация 2 гр.) изображениях у больных РС

Область	Черно-белый режим	Цветной режим	t	p
Белое вещество полушарий	32,35185	37,09259	-1,0652	0,289188
Перивентрикулярная область	7,74074	8,64815	-0,9216	0,358844
Область передних рогов	6,01852	6,00000	0,0168	0,986631
Область задних рогов	9,98148	13,31481	-3,0140	0,003226
Область мозолистого тела	19,90741	24,68519	-1,6418	0,103589
Сумма полушарных очагов	74,83333	89,88889	-2,3407	0,018459
Ножки мозга	0,79630	1,01852	-0,9715	0,333500
Варолиев мост	0,96296	1,29630	-1,1163	0,266812
Продолговатый мозг	0,83333	1,35185	-2,2816	0,024511
Мозжечок	2,61111	3,88148	-2,6864	0,014652
Спинной мозг	0,20370	0,20370	0,0000	1,000000
Сумма стволовых очагов	5,03704	7,07407	-2,1867	0,030963
Общая сумма очагов демиелинизации	80,11111	95,44444	-2,0473	0,047498

С целью исключения ложных результатов в диагностике очагов демиелинизации, расположенных субкортикально в перивентрикулярной области и субэпендимально, регистрация бляшек РС проводилась по программе импульсной последовательности (FLAIR). Усиление контрастного восприятия за счет цветовой реконструкции с изменением интенсивности зрительного восприятия (фильтр 29) позволило идентифицировать сомнительные очаги демиелинизации, а также невидимые в черно-белом изображении (T2-W и FLAIR) в области задних рогов боковых желудочков, продолговатом мозге и мозжечке.

Величина и форма очагов патологического повышения МР – сигнала в T2 режиме колебались в широких пределах вне зависимости от клинических параметров РС. Максимальный размер очага демиелинизации в наших наблюдениях составил 52,1-48,1x8,10-4,08 мм, при усредненном показателе 23,3x14,50 мм (измерения проводились автоматически по максимальному и минимальному параметру бляшки). Усредненный минимальный размер бляшки РС составил 7,74x5,90 мм, при максимальном параметре 13,0 мм и минимальном – 2,10 мм. Использование специально разработанного программного обеспечения по выборке максимального и минимального параметров очагов, на наш взгляд, более корректно, чем измерение диаметра бляшки [12] при полиморфности ее конфигурации (рис. 1, 2).

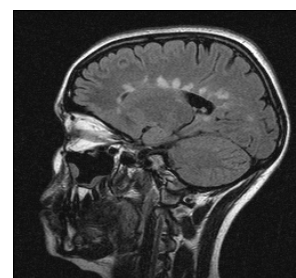
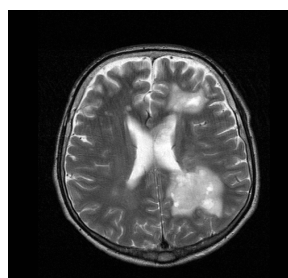


Рисунок 1 – Первичная клиническая манифестация РС (продолжительность болезни 1,5 месяца). Режим T2 – W, аксиальная проекция: крупные очаги повышенной плотности типичной локализации у заднего и переднего рога бокового желудочка

Рисунок 2 – Первичная клиническая манифестация РС (продолжительность болезни 2 месяца). Режим T2 – W, сагитальная проекция: очаги повышенной плотности типичной локализации в области мозолистого тела

Представляло интерес проследить изменения морфометрических показателей (количества и размеров очагов демиелинизации) в зависимости от клинического течения РС. С этой целью проводился сравнительный анализ в группах больных с первичной клинической манифестацией (14), ремитирующим (33) и вторично прогрессирующим (7) течением РС. В группе больных с первичной клинической манифестацией РС (таблица 2) в режиме T2 гиперинтенсивные очаги регистрировались преимущественно в белом веществе полушарий (септальный центр) (14), области мозолистого тела (11) и перивентрикулярно (8). Единичные бляшки локализовались в области ствола мозга и мозжечке (3). В верхне-шейном отделе спинного мозга очаг демиелинизации наблюдали только у 2 больных. Форма бляшек была разнообразной. При этом более крупные очаги поражения имели неправильную форму, преимущественно неомогенную структуру, неровные и распылчатые края. В отличие от них мелкие очаги были округлой формы с четкими контурами и гомогенной структурой. Максимальный размер очага поражения – 22,0 x 15,7 мм, минимальный – 7,88 x 6,21 мм.

Таблица 2 – Количество очагов демиелинизации в группах больных РС в зависимости от характера течения болезни

Область	Первичная манифестация (n=14)	Ремитирующее (n=33)	Вторично прогрессирующее (n=7)
Белое вещество полушарий	19,7	36,0*	40,2**
Перивентрикулярная область	4,57	8,54*	10,2**
Область передних рогов	3,85	5,42	13,1***
Область задних рогов	6,71	10,9*	12,1**
Область мозолистого тела	16,9	21,5	18,1
Ножки мозга	0,28	0,93	1,14
Варолиев мост	0,28	1,39	0,28
Продолговатый мозг	0,64	0,96	0,57
Мозжечок	2,07	2,78	2,85**
Спинальный мозг	0,07	0,24	0,28**
Сумма полушарных очагов	51,0	82,3*	87,1**
Сумма стволовых очагов	3,35	5,72*	5,14
Общая сумма очагов демиелинизации	53,9	88,6*	92,1**

Примечание: * - $p < 0,05$ первичная манифестация – ремитирующее течение; ** - $p < 0,05$ первичная манифестация – вторично прогрессирующее течение; *** - $p < 0,05$ ремитирующее – вторично прогрессирующее течение.

Наличие на МРТ множественных очагов уже в дебюте заболевания свидетельствует, что патологический процесс длительное время развивается субклинически [13] и, по нашему мнению, клинические проявления заболевания возникают при появлении очагов в области ствола и спинного мозга.

Необходимо отметить, что во всех случаях первичной клинической манифестации РС при использовании цветовой реконструкции в T2 режиме, независимо от возраста дебюта, выявлены свежие очаги демиелинизации наряду со старыми, в большинстве случаев имеющими признаки перифокальной активации патологического процесса. Данный факт является неопровержимым доказательством диссеминации патологического процесса во времени и указывает на трудности установления истинного начала РС.

Старые очаги демиелинизации преимущественно локализируются в области передних и задних рогов боковых желудочков и перивентрикулярно, а более свежие (активные) – в области семиовального центра, мозолистого тела и субкортикально, что свидетельствует о наличии «триггерных» зон в системе ГЭБ по отношению к патологическому процессу при РС.

В группе больных ремитирующим РС при частоте обострений 1-2 раза в течение 3-х и более лет картина МРТ в T2 режиме характеризовалась существенным увеличением количества очагов демиелинизации в глубинном белом веществе полушарий, перивентрикулярно и в области передних и задних рогов боковых желудочков мозга (в 1,8-1,6 раза). Суммарное количество бляшек в области ствола мозга возросло в 1,7 раза, а в шейном отделе спинного мозга – в 3,42 раза. Можно полагать, что нарастание органического дефицита у

данной группы больных связано с появлением очагов демиелинизации именно в области стволовых структур и шейного отдела спинного мозга. Максимальный размер очагов демиелинизации составлял 24,2x13,6 мм, минимальный – 7,81x5,81 мм. Увеличивается количество старых очагов, а также очагов с перифокальной инфильтрацией. При ремитирующем течении РС на T1-изображении выявлялись старые очаги, особенно в режиме инверсии. Свежие очаги, так называемые «черные дыры», при контрастировании магневистом (0,1 ммоль/кг) выявлялись редко. Можно полагать, что стандартная доза контрастного вещества недостаточна [14], либо проницаемость ГЭБ нормализуется при затухании активного воспалительного процесса [15]. Регресс неврологической симптоматики, возникающий при клиническом обострении в данной группе больных, после проведения 1-2 курсов пульс-терапии дексаметазоном составлял 89,0-94,6 % от исходного уровня.

Анализ МРТ-грамм не выявил существенных отличий по основным показателям (количество, топография), характеризующим демиелинизирующий процесс в головном мозге у больных ремитирующим и вторично прогрессирующим РС. Несмотря на мнимое благополучие, в группе больных с прогрессирующим течением заболевания наблюдали постепенное нарастание органического дефицита, при отсутствии четких указаний на выраженное клиническое обострение и стабилизацию патологического процесса. На МР-томограммах в T2 режиме отмечено слияние бляшек преимущественно в субкортикальной области (рис. 3), мозолистом теле (рис. 4), у передних и задних рогов боковых желудочков мозга.

Морфологическая структура очагов демиелинизаций достаточно полиморфна, характерно увеличение зоны перифокального отека, особенно в структурах мозга, расположенных субтенториально (мозговой ствол, мозжечок и спинной мозг), что частично коррелирует с нарастанием органического дефицита.

Диагностика атрофического процесса включала в себя измерение площади ряда мозговых структур: мозолистое тело, варолиев мост, мозжечок, передние и задние рога боковых желудочков, 3-й и 4-й желудочки, их периметра с последующим вычислением индекса по формуле: $I = S/P$ (I – индекс; S – площадь; P – периметр) на сканах в аксиальной и сагиттальной проекциях в T2 и FLAIR режимах. Контрольную группу составили 16 здоровых человек без органической патологии головного мозга, средний возраст – $31,4 \pm 3,2$ года.

При первичной клинической манифестации заболевания определяются нерезко выраженные начальные признаки атрофического процесса в головном мозге (таблица 3), о чем свидетельствуют уменьшение индекса мозолистого тела ($p < 0,05$), увеличение индекса переднего рога бокового и третьего желудочка ($p < 0,05$).

В первую очередь регистрируется атрофия мозолистого тела, которое может служить индикатором морфологического состояния белого вещества

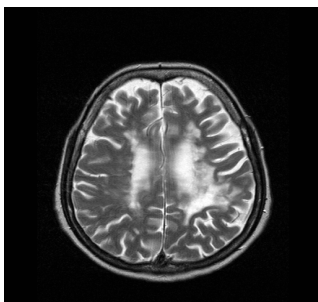


Рисунок 3 – Вторично прогрессирующий РС (продолжительность болезни 12 лет). Очаги демиелинизации на T2-взвешенных изображениях, аксиальный вид: крупные сливные очаги повышенной плотности, расположенные субкортикально



Рисунок 4 – Вторично прогрессирующий РС (продолжительность болезни 9 лет). Очаги демиелинизации на T2-взвешенных изображениях, сагиттальный вид, теневая реконструкция: крупные сливные очаги повышенной плотности, расположенные в области мозолистого тела

Таблица 3 – Показатели атрофического процесса в головном мозге при различных клинических вариантах течения РС

Показатели	Здоровые (n=16)	Первичная манифестация (n=14)	Ремиттирующее (n=33)	Вторично прогрессирующее (n=7)
Индекс мозжечка	8,50	8,53	7,57*	7,55*
Индекс мозолистого тела	3,84	3,27*	2,70*	2,04*
Индекс варолиева моста	4,84	4,94	5,09	4,59
Индекс третьего желудочка	1,43	1,81*	2,57*	3,00*
Индекс IV желудочка	2,00	2,19	2,48*	2,11
Индекс правого переднего рога бокового желудочка	1,46	1,94	2,62*	3,42*
Индекс левого переднего рога бокового желудочка	1,43	1,89*	2,75*	3,56*
Индекс правого заднего рога бокового желудочка	2,72	2,77	3,48*	3,74*
Индекс левого заднего рога бокового желудочка	2,72	2,78	3,54	4,06

Примечание: * - p<0,05 первичная манифестация и рецидивно-ремиссионное течение; ** - p<0,05 первичная манифестация и вторично-прогрессирующее течение; *** - p<0,05 рецидивно-ремиссионное и вторично-прогрессирующее течение.

головного мозга. Площадь мозолистого тела (центральный сагиттальный срез) уменьшалась на 14,3% (p<0,01) с соответствующим снижением индекса (p<0,05), при одновременном увеличении площади передних рогов на 42,7% (p<0,05) и третьего желудочка на 53,5% (p<0,05), а также достоверном возрастании индексов (p<0,05) по отношению к показателям контрольной группы. Положительный результат, свидетельствующий о наличии атрофического процесса по приведенным показателям, отмечен у 11 из 14 больных с первичной манифестацией РС. Полученные данные подтверждают факт временного несоответствия клиничес-

кого дебюта заболевания морфологическим изменениям в головном мозге.

У больных с ремиттирующим и вторично прогрессирующим течением РС регистрируются достоверные изменения по абсолютному большинству показателей, за исключением варолиева моста, характеризующих степень атрофического процесса в головном мозге по отношению к контролю. Сравнительный анализ показателей в группах больных с различным течением заболевания выявил существенные различия между клиническим дебютом, ремиттирующим и вторично прогрессирующим РС. Разница между ремиттирующим и вторично прогрессирующим РС была менее выражена. Можно полагать, что развитие атрофического процесса в головном мозге зависит не только от характера течения РС, но и от других факторов, таких как возраст на момент заболевания и длительность болезни.

Регрессионная модель индекса мозолистого тела – ИМТ=3,71+0,13*ВОЗРАСТ НА МОМЕНТ ЗАБОЛЕВАНИЯ -0,16*ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ БОЛЕЗНИ -0,45*ХАРАКТЕР ТЕЧЕНИЯ – достоверно значима (F(3,50)=24,665 p<0,000001) с достаточной степенью аппроксимации (R1=0,77249849). Из чего следует, что выраженность атрофии мозолистого тела зависит не только от характера течения заболевания, но и от других факторов. Установлено, что основными факторами, влияющими на развитие атрофического процесса в головном мозге при РС, являются характер течения заболевания (Kj=36,8%; p<0,004864), длительность заболевания (Kj=22,4%; p<0,045115) и возраст проявления первых клинических признаков (Kj=14,2%; p<0,022895). Проведение факторного анализа подтверждает полученные данные (характер течения = 0,98997; длительность = 0,81564; возраст = 0,72674).

Традиционная МРТ не позволяет видеть патологические изменения при РС в веществе «нормального» мозга вне очагов демиелинизации, выявляемые при гистологическом исследовании аутопсийного материала [16, 17]. Многочисленные исследования с использованием более совершенных методов нейровизуализации, в частности, МР-спектроскопии, в какой-то мере подтверждают наличие патологического процесса в «нормальном» мозге [18, 19], однако выявляемые метаболические нарушения не обладают специфичностью для РС. Диффузионно-взвешенная и диффузионно-тензорная МРТ указывает на наличие структурных нарушений в «интактном» белом веществе и позволяет количественно оценить степень повреждения миелина, однако оценка полученных результатов противоречива [20, 21] и требует дальнейших исследований.

Разработанная нами математическая модель оценки контрастности позволяет качественно и количественно оценить как состояние кажущегося «нормальным» белого и серого вещества головного мозга, так и дифференцировать стадии формирования бляшек при РС (таблица 4).

Таблица 4 – Сравнение оптической контрастности (М) белого и серого вещества при РС

Показатели	Черно-белый режим			Цветной режим		
	РС (n=54)	Контроль (n=16)	p	РС (n=54)	Контроль (n=16)	p
Белое вещество головного мозга						
Max.	114,6	149,9	0,00024	121,2	152,9	0,00005
Min.	92,8	122,5	0,00151	94,0	126,3	0,00046
D	55,1	80,4	0,00807	50,3	81,2	0,00159
M	104,5	138,0	0,00049	104,6	139,3	0,00008
Серое вещество головного мозга						
Max.	218,4	241,4	0,00001	214,5	263,6	0,00013
Min.	193,2	197,1	0,12583	187,9	213,9	0,06309
D	171,8	83,3	0,00000	123,9	87,4	0,00669
M	206,0	230,5	0,00003	200,8	248,6	0,00012

Примечание: Max – максимум, Min – минимум, D – показатель рассеивания контрастности; M – средняя арифметическая.

Вычисление показателя рассеивания контрастности (D) подтверждает наличие субклинической дисфункции кажущегося неизменным мозга, что имеет существенное значение для подтверждения распространения патологического процесса в пространстве.

Особый интерес представляет дифференциальная диагностика РС и заболеваний, имеющих сходную нейровизуализационную картину. Очаги, возникшие вследствие перинатальной патологии ЦНС, гомогенны, не имеют перифокальной инфильтрации, показатели контрастности вещества мозга находятся в пределах контрольных величин. При хронической ишемии мозга поражение носит диффузный характер, проявляется признаками атрофического процесса, повышением контрастности как серого, так и белого вещества, в отличие от РС, при котором контрастность белого вещества снижается; очаги располагаются симметрично в перивентрикулярной области, в дальнейшем демиелинизация приобретает диффузный характер. Для лейкоэнцефалопатий и лейкодистрофий, в отличие от РС, характерна симметричная сливная демиелинизация, распространяющаяся на ствол мозга, с диффузными изменениями вещества мозга, проявляющимися повышением контрастности. При лейкоэнцефалопатиях наблюдается набухание мозга, при лейкодистрофиях – нерезко выраженная атрофия мозгового вещества.

Заключение

В дебюте РС очаги имеют разную структуру и преимущественно локализуются супратенториально: в белом веществе полушарий, области мозолистого тела и перивентрикулярно. Множественность очагов и различная их структура, а также наличие атрофии вещества мозга при первичной клинической манифестации заболевания свидетельствуют о длительном субклиническом течении демиелинизирующего процесса при РС.

Не установлено достоверных различий при анализе МР-томограмм у больных рецидивно-ремиссионным и вторично прогрессирующим РС.

Цветовая реконструкция МР-изображений позволяет визуализировать очаги демиелинизации, невидимые при традиционном МРТ-исследовании.

Предложенные индексы структур мозга, нивелируя индивидуальные анатомические особенности, позволяют объективно оценивать степень атрофического процесса у больных РС. Степень ат-

рофии мозга зависит от характера течения, длительности РС и возраста на момент возникновения первых признаков заболевания.

Оценка контрастности мозговых структур позволяет объективизировать патологический процесс в визуальном неизменном веществе мозга при РС. Это обстоятельство приобретает особенно большое значение при диагностике РС в стадии клинически изолированного синдрома. Кроме того, оценка степени атрофии и контрастности мозга способствует дифференциальной диагностике РС.

Литература

1. Recommended diagnostic panel on the diagnosis of multiple sclerosis / W. McDonald [et al.] // *Ann. Neurol.* – 2001. – Vol.50. – P.121-127.
2. Trip, S. Imaging in multiple sclerosis / S. Trip, D. Miller // *J. Neuro. I, Neurosurg. a. Psychiatry* – 2005. – V.76. : iii11-iii18; doi:10.1136 / jnnp. 2005.073213.
3. Criteria for an increased specificity of MRI interpretation in elderly subjects with suspected multiple sclerosis / F. Fazekas [et al.] // *Neurology*. – 1988. – Vol.38, № 12. – P. 1822-1825.
4. Offenbacher, H. Assessment of MRI criteria for a diagnosis of MS / H. Offenbacher, F. Fazekas, W. Freldi // *Neurology*. – 1993. – Vol.43. – P. 905-909.
5. Бисага, Г.И. Клинико-магнитно-томографические соотношения при рассеянном склерозе / Г.И. Бисага, В.И. Головкин // *Неврол. журнал* – 1997. – № 3. – С.26-29.
6. Тодув, И.Ф. Основные различия МРТ-картины первично и вторично хронически прогрессирующих форм рассеянного склероза / И.Ф. Тодув, М.В. Окуджава, А.Н. Лачкелиани // *Неврол. журнал* – 1999. – № 2. – С. 22-27.
7. Paty, D. Magnetic resonance imaging in the assessment of disease activity in multiple sclerosis / D. Paty // *Canad.J. neurol.Sci.* – 1988. – Vol.15, № 3. – P. 266-272.
8. Ruttinger, H. Magnetische resonanztomographie mit Gadolinium-DTPA bei multipler sklerose. Befunde bei Erstmanifestation und in spateren krankheitsstadien / H. Ruttinger, M. Hermes // *Nervenarzt*. 1990. – Bd.61, № 6. – S.356-360.
9. Topological characteristics of brainstem lesions in clinically definite and clinically probable cases of multiple sclerosis: An MRI-study / M. Brainin [et al.] // *Neuroradiology*. – 1987. – Vol.29, № 6. – P. 530-534.
10. Ramadan, N. Magnetic resonance and clinical cerebrovascular diseases. An update / N. Ramadan, R. Deveshwar, S. Levine // *Stroke*. – 1989. – Vol.20, №9. – P. 1279-1283.
11. Relationship between frontal lobe lesion and Wisconsin Card Sorting Test performance in patients with multiple sclerosis / P. Arnett [et al.] // *Neurology*. – 1994. – Vol.44, №3. – P. 420-425.
12. Пронин, И.М. Диагностические и прогностические возможности магнитно-резонансной томографии при рассеянном склерозе / И.Н.Пронин [и др.] // *Ж. неврол., нейрохир. и психiatr.* [Рассеянный склероз] – 2003. – N 2. – С.18-24.
13. Арасланова, Л.В. МРТ в ранней диагностике и прогнозировании течения различных форм рассеянного склероза // *Вестник рентгенологии и радиологии*. – 2003. – № 6. – С. 38-44.
14. van Waesberghe JHTM. Triple dose contrast: does it make sense? *Adv MRI Contrast* - 1996. – V.4. – P/39-45.
15. Bastianello, S. Sewrial stady of gadolinium –DTPA MRI enhancement in multiple sclerosis / S.Bastianello, C.Pozzilli, S.Bernadi et al. – *Neurology* -1990. – V.40. – P.591-595.
16. Kutzelnigg, A. Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis / A.Kutzelnigg [et al.] // *Brain*. – 2005. – Vol. 128, №11. – P. 2705-2712.
17. Lovas, G. Axonal changes in chronic demyelinated cervical spinal cord plaques / G. Lovas, N. Szilagyi, K.Majtenyi et al. // *Brain*. – 2000. – V.123. – P.308-317.
18. Bitsch, A. Inflammatory CNS demyelination: histopathologic correlation with in vivo quantitative proton MR spectroscopy / A.Bitsch, H. Bruhn, V. Vougioukas *AJNR Am. J. Neuroradiol* -1999; V.20:-P.1619–27.
19. Discrimination of white matter lesions and multiple sclerosis plaques by short echo quantitative (1)H-magnetic resonance spectroscopy / P. Kapeller, S.Ropele, C. Enzinger et al. *J Neurol.* – 2005. – V.252. – P.1229–1234.
20. Ciccarelli, O. Investigation of MS normal-appearing brain using diffusion tensor MRI with clinical correlations / O. Ciccarelli, D/ Wering, C. Wheller-Kingshott et al. // *Neurology*. – 2001/ - V.20. – P.926-933.
21. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination / C. Lucchinetti [et al.] // *Ann. Neurol.* – 2000. – V.47.-P.707–717.
22. Polman, C. International Panel Updates Diagnostic Criteria for MS / C. Polman [et al.] // *Ann. of Neurology*. – 2005. – Vol. 10.

Поступила 28.06.07