



УНИВЕРЗИТЕТ У НОВОМ САДУ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

ДОКТОРСКЕ СТУДИЈЕ

**Морфологија акутних плакова
мултипле склерозе на секвенци
протонске густине при
магнетнорезонантом снимању
ендокранијума: значај у процени
развоја болести**

ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА

Ментор:
проф. др Катарина Копрившек

Кандидат:
др Дејан Костић

Нови Сад, 2017. године

Реч аутора:

Захваљујем се менторки, професорки др Катарини Копрившек, на указаном поверењу, покретачкој снази и саветима које је пружала од почетка до краја рада на овој докторској дисертацији.

Посебно се захваљујем професорки др Евици Динчић на несебичној помоћи, пријатељству, колегијалности и великој подршци у тешким тренуцима.

Велику захвалност дузујем мојим колегама са Института за радиологију ВМА, а посебно „неуродокторима“ др Александру Јовановском, др Мишелу Радулцу, др Сањи Радовиновић Тасић, др Ђорђу Радановићу, др Ивану Богићевићу, као и рендген техничару Игору Мирковићу који су својим радом омогућили да приведем крају израду докторске дисертације. Такође, велико хвала и др Мирославу Мишовићу, др Тијани Косановић, др Ратку Стаматовићу и др Марку Смиљанићу на несебичној помоћи.

Предрагу Антићу и Николи Станићу се захваљујем на техничкој помоћи и естетском изгледу дисертације, а проф. др Јану Марчеку и др сци. мед. Ивану Солдатовићу на врхунској реализацији мојих захтева и статистичкој обради резултата.

Захваљујем се и др Александру Пантовићу и медицинској сестри Сузани Марковић са Клинике за неурологију ВМА на помоћи у току клиничке обраде испитаника.

Велико хвала и др сци. мед. Биљани Георгиевски Бркић, на саветима, подршци и помоћи током свих ових година дружења.

На крају, бескрајно се захваљујем мојој мајци Оливери, супрузи Смиљани и ћерки Даници на разумевању и подршци и без којих све ово не би имало смисла.

УНИВЕРЗИТЕТ У НОВОМ САДУ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

КЉУЧНА ДОКУМЕНТАЦИЈСКА ИНФОРМАЦИЈА

Редни број: РБР	
Идентификациони број: ИБР	
Тип документације: ТД	Монографска документација
Тип записа: ТЗ	Текстуални штампани материјал
Врста рада (дипл., маг., докт.): ВР	Докторска дисертација
Име и презиме аутора: АУ	Дејан Костић
Ментор (титула, име, презиме, звање): МН	Др сци. мед. Катарина Копрившек, ванредни професор
Наслов рада: НР	Морфологија акутних плакова мултипле склерозе на секвенци протонске густине при магнетнорезонантном снимању ендокранијума: значај у процени развоја болести
Језик публикације: ЈП	српски
Језик извода: ЈИ	срп. / енг.
Земља публиковања: ЗП	Србија
Уже географско подручје: УГП	Војводина
Година: ГО	2017.
Издавач: ИЗ	ауторски репринт

Место и адреса: МА	21000 Нови Сад, Хајдук Вељкова 3
Физички опис рада: ФО	(7 поглавља / 143 странице / 15 слика / 28 графикона / 52 табела/ 216 референци / 1 прилог)
Научна област: НО	Медицина
Научна дисциплина: НД	Радиологија Неурологија
Предметна одредница, кључне речи: ПО	мултипла склероза; магнетна резонанца; протони; мозак; прогресија болести; компјутерска анализа снимака
УДК	616.832-004.2-07:537.635
Чува се: ЧУ	Библиотека Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду
Важна напомена: ВН	Нема
Извод: ИЗ	<p>Увод: мултипла склероза (МС) је хронична, неуродегенеративна и аутоимуна болест у чијем дијагностиковању преглед магнетном резонанцом (МР) има важну улогу. Утврђено је да МР параметри (повећање броја активних плакова и повећање укупном волумена T2W лезија) дају само ограничене информације о природи и степену промена захваћеног ткива ЦНС, те не могу бити поуздани предиктори у процени развоја болести и клиничког исхода.</p> <p>Циљ: утврђивање применом <i>PD</i> секвенце, МР морфолошке параметре иницијално детектованих акутних плакова МС. Процена постојања разлике утврђених МР морфолошких параметара акутних плакова између испитаника са позитивним клиничким исходом болести у односу на испитанике са негативним клиничким исходом болести. Утврђивање применом <i>PD</i> секвенце, на сукцесивним МР праћењима у току краткорочног и дугорочног МР праћења, промене МР морфолошких параметара.</p> <p>Процена постојања разлике у промени МР морфологије акутних плакова МС у току краткорочног и дугорочног МР праћења између испитаника са позитивним клиничким исходом болести у односу на испитанике са негативним клиничким исходом болести.</p> <p>Материјал и методе: истраживање је било организовано као ретроспективно-проспективна студија и њиме је било обухваћено 29 испитаника (21 особа женског пола, 8 особа мушког пола; просечне старости 38.86 година; просечне</p>

дужине трајања болести 5.75 година) са РРМС, дијагностикованих и лечених униформним имуномодулаторним протоколом у трајању од 24 месеца почевши од иницијалног прегледа, у периоду од 2011. до 2016. Године. Свим испитаницима, непосредно по неуролошком прегледу, начињена су стандардна МР снимања главе апаратом јачине магнетног поља 3T (*General Electric, Signa HDxt 3T*, Милвоки, САД) коришћењем 8HR BRAIN калема за главу и применом стандардизованог МР протокола за снимање ендокранијума оболелих од МС. Сваки испитаник је урадио најмање три контролна прегледа поред иницијалног). Проспективни део студије је обављен током 2016. године, упућивањем испитаника на завршну клиничко-радиолошку процену (неуролошки преглед и МР снимање главе). Испитивану групу сачињавало је 249 акутних плакова демиелинизације детектованих на МР снимцима начињеним у ретроспективном делу студије. Анализом PD секвенце код испитаника евидентирано је присуство хиперинтензних демиелинационих лезија, након чега су на основу постојања интралезионог постконтрастног појачања интензитета сигнала означене лезије са знацима акутне инфламације. Мануелним путем су одређивани анатомски параметри лезија (локализација, артеријски и венски слив) као и морфолошки параметри лезија (димензије, површина и интензитет сигнала) на аксијалним пре и постконтрастним T1W скенограмима и PD скенограмима. У зависности од типа постконтрастног појачања интензитета сигнала (ПКПС) акутни плакови су груписани у три групе: а) акутни плакови са тачкастим-ексцентричним ПКПС б) акутни плакови са хомогеним ПКПС, и в) акутни плакови са прстенастим типом ПКПС. За сваку од њих евалуирана је морфологија на PD секвенцама: облик плака, дијаметри, површина, хомогеност лезије и интензитет сигнала. Поређењем морфолошких карактеристика на сукцесивним контролним МР снимањима испитивана је динамика промене МР одлика све три дефинисане групе плакова на T1 преконтрастном и постконтрастном секвенцом као и на PD секвенци. Добијене морфолошке МР карактеристике и динамика њихове промене у времену праћења упоређивани су са клинички детерминисаним параметрима неуролошког исхода (степеном функционалне онеспособљености изражене EDSS скалом и брзином прогресије болести изражене MSSS скором).

Испитаницима са повољним клиничким исходом болести сматрали су се они којима је вредност EDSS и MSSS у време завршног МР прегледа била иста или мања у односу на иницијални преглед, односно испитаницима са

неповољним клиничким исходом болести сматрали су се они код којих су вредности *EDSS* и *MSSS* биле веће на завршном прегледу у односу на иницијални преглед.

Резултати: од укупног броја приказаних акутних лезија половна је имала хомоген, 30% тачкасто-ексцентрични, а 20% прстенаст облик. Највеће дијаметре и површину на аксијалним *PD* скенграмима имале су прстенасте, а најмање хомогене лезије. Између свих група лезија постоји статистички значајна разлика. Такође, поређењем интензитета сигнала лезија утврђено је да највећу вредност имају прстенасти, а најмању тачкасто-ексцентрични плакови. Статистички значајна разлика по интензитету сигнала постоји између прстенастих плакова и остале две групе, а између тачкасто-ексцентричних и хомогених облика плакова разлика није статистички значајна. Анализом *MP* параметара иницијално детектованих акутних плакова код испитаника са позитивним и негативним клиничким током болести, нисмо добили статистички значајне разлике нити у јединственом узорку лезија нити између дефинисаних група лезија. Праћењем промена *MP* параметара током времена уочено је да се поједине лезије не прате до краја истраживања (нестају) и да је њихов проценат скоро једнак и у укупном броју лезија и у оквиру група облика и износи око 21%. Утврђено је и да постоји статистички значајна разлика у вредности површине нестајућих лезија у односу на перманентне. У групи перманентних плакова значајно више вредности *ИС* имају прстенасте лезије у односу на остала два облика као и у односу на сва три облика нестајућих плакова. Такође, у групи перманентних плакова, вредности површине су статистички значајне између сва три облика лезија, док у групи нестајућих плакова прстенасте лезије показују значајно већу површину у односу на остала два облика. Током времена долази до промене облика самих плакова као и и флукуација вредности *MP* параметара (површине и интензитета сигнала) на *PD* скенограмима. Праћењем промена на нативним *TIW* скенограмима утврђена статистички значајна разлика између облика по настајању акутних и хроничних „црних рупа“. Статистичка анализа је показала да је промена вредности *ИС* плакова, на *PD* секвенци, током времена предиктор клиничког тока болести. Такође, анализа повезаности промена морфолошких параметара група акутних плакова према облику добијених применом *PD* секвенце током времена са клиничким параметрима болести показала је постојање статистички значајне разлике по интензитету сигнала за хомогене плакове током целог периода праћења за оба

клиничка параметра, док је статистички значајна разлика по површини утврђена за хомогене плакове за период од 24 месеца код испитаника чији је исход тока болести одређен применом *MSSS* скорa.

Закључак: акутни плакови су у 91% локализовани супратенторијално, а у 9% случајева инфратенторијално. Супратенторијални плакови су скоро подједнако локализовани перивентрикуларно, субкортикално и у дубокој белој мозданој маси. Највећи број сва три облика плака (54-60%) локализован је у територији коју иригира средња церебрална артерија (лат. *arteria cerebri media*, *АСМ*). Истовремено, сва три облика акутног плака се у високом проценту (58-69%) налазе у регији која припада дубоком (медуларном) венском систему. Највеће просечне вредности дијаметара и површине има прстенаст, а најмање хомоген облик акутног плака. Између свих група облика постоји статистички значајна разлика. Такође, највећу просечну вредност интензитета сигнала на *PD* аксијалним скенограмима има прстенасти облик плакова и разлика је статистички значајна између прстенастих и остале две групе лезија. Процент плакова који нестају током времена приближно је исти за све три групе облика плакова и креће се у распону од 20.5 до 23.9, просечно 21.3 процента за укупни број свих лезија. Површина нестајућих лезија статистички је значајно мања у односу на површину перманентних лезија, али без статистички значајне разлике у вредностима ИС. Вредности површине и ИС утичу на облик акутног плака. У групи перманентних плакова, вредности површине су статистички значајне између сва три облика лезија, док у групи нестајућих плакова прстенасте лезије показују значајно већу површину у односу на остала два облика. Током времена долази до промене облика самих плакова на *PD* скенограмима. Прстенасти плак има за 4,086 пута већу вероватноћу настанка акутне „црне рупе“ у односу на хомогени плак, а тачкасто-ексцентрични за 1,49 пута у односу на такође хомогени плак. Акутни плакови вишег ИС и веће површине имају већу склоност ка настанку акутних „црних рупа“ а касније и хроничних „црних рупа“ при чему је вредност ИС предиктор настанка „црних рупа“. Анализом промене ИС јединственог узорка плакова у односу на позитиван и негативан клинички ток болести утврђен помоћу оба клиничка параметра посебно, утврдили смо да је смањење његове вредности током времена праћења предиктор позитивног тока болести за оба клиничка параметра. Мања вредност ИС код хомогеног плака може бити предиктор позитивног клиничког тока по оба клиничка параметра, док мања вредност површине хомогеног плака може бити

	предиктор позитивног клиничког тока одређен применом <i>MSSS</i> скорa за период од 24 месеца у односу на иницијални преглед.
Датум прихватања теме од стране Сената: ДП	20.10.2016.
Датум одбране: ДО	
Чланови комисије: (име и презиме / титула / звање / назив организације / статус) КО	председник: Сања Стојановић, др сци. мед., редовни професор, Медицински факултет Универзитета у Новом Саду члан: Милош Лучић, др сци. мед., редовни професор, Медицински факултет Универзитета у Новом Саду члан: Евица Динчић, др сци. мед., ванредни професор, Медицински факултет ВМА Универзитета одбране у Београду члан: Чонгор Нађ, др сци. мед., редовни професор, Медицински факултет Универзитета у Новом Саду члан: Душко Козић, др сци. мед., редовни професор, Медицински факултет Универзитета у Новом Саду

**University of Novi Sad
Faculty**

Key word documentation

Accession number: ANO	
Identification number: INO	
Document type: DT	Monograph documentation
Type of record: TR	Textual printed material
Contents code: CC	PhD Thesis
Author: AU	Dejan Kostić
Mentor: MN	Katarina Koprivšek, MD, PhD, Associated Professor
Title: TI	Morphology of multiple sclerosis acute plaques on the proton density sequence in magnetic resonance imaging of the endocranium: significance in assessing the disease development
Language of text: LT	Serbian
Language of abstract: LA	eng. / srp.
Country of publication: CP	Serbia
Locality of publication: LP	Vojvodina
Publication year: PY	2017.
Publisher: PU	Author's reprint
Publication place: PP	Faculty of Medicine, Hajduk Veljkova 3, 21 000 Novi Sad
Physical description: PD	(chapters: 7 / pages: 143 / figures: 15 / graphs: 28 / tables:52 / citations: 216 / supplement: 1)

Scientific field SF	Medicine
Scientific discipline SD	Radiology Neurology
Subject, Key words SKW	Multiple Sclerosis; Magnetic Resonance Imaging; Protons; Brain; Disease Progression; Image Interpretation, Computer- Assisted
UC	616.832-004.2-07:537.635
Holding data: HD	Library of Medical Faculty, University of Novi Sad Hajduk Veljkova 3, 21000 Novi Sad
Note: N	None
Abstract: AB	<p>Introduction: multiple sclerosis (MS) is a chronic, neurodegenerative and autoimmune disease. Magnetic resonance (MR) has an important role in its diagnosis. It was found that MR parameters (increase in the number of active plaques and increase of the total volume of T2W lesions) provide only limited information about the nature and degree of change in the affected tissues of the CNS, and cannot be reliable predictors in assessing the development of the disease and clinical outcome.</p> <p>Objectives: determining the MR morphological parameters of initially detected acute MS plaques using the PDsequence. Assessing the differences of identified MR morphological parameters of acute plaques in patients with positive clinical outcome of the disease compared to those with a negative clinical outcome of the disease. Determining the changes in MR morphological parameters using PD sequence in successive MR during the short and long-term monitoring. Evaluating the differences in the change of MR morphology of acute MS plaques in the short and long-term MR monitoring in patients with positive clinical outcome of the disease compared to those with a negative clinical outcome of the disease.</p> <p>Material and methods: the survey was organized as a retrospective prospective study and it covered 29 subjects with RRMS (21 females, 8 males; average age 38.86 years; average disease duration 5.75 years), diagnosed and treated with uniform immunomodulatory protocol for 24 months starting from the initial check up, from 2011 to 2016. Immediately after neurological examination all patients were subjected to standard head MRI using a machine with magnetic field strength 3T (General Electric Signa HDxT 3T, Milwaukee, USA) with 8GB BRAIN head coil, under the standardized MRI protocol for endocranial recording of MS patients. Each patient was subjected to at least three control checkups after the initial one). The prospective part of the study was conducted during 2016. Patients were sent to the final clinical and radiological</p>

assessment (neurological examination and MRI of the head). The study group consisted of 249 acute demyelinating plaques detected on MR images obtained in the retrospective part of the study. Analysis of PD sequences in subjects showed the presence of hyperintense demyelinating lesions. After that lesions with the signs of acute inflammation were marked on the basis of the existence of intralesional post contrast signal intensity enhancement. Anatomical lesion parameters (localization, arterial and venous confluence) as well as morphological lesion parameters (dimensions, area and intensity of the signal) were determined manually using the axial pre and post contrast T1W scans and PD scans. Depending on the post contrast signal intensity enhancement type (PKPS) acute plaques were grouped into three groups: a) acute plaques with patchy-eccentric PKPS, b) acute plaques with homogeneous PKPS, and c) acute plaques with ring shaped PKPS. For each of them morphology was evaluated on PD sequences: plaque shape, diameters, size, lesion homogeneity and signal intensity. Comparing the morphological characteristics on the successive control MR recordings we investigated the dynamics of change in MR characteristics of the three plaque groups using pre and post contrast T1 sequence as well as the PD sequence. Morphological MR characteristics and dynamics of their changes obtained in the monitoring period were compared with clinical parameters of neurological outcomes (degree of functional disability expressed with EDSS scale and rate of disease progression expressed with MSSS score). Subjects with a positive clinical outcome of the disease were considered those whose EDSS and MSSS values during the final MR examination were the same or lower than during the initial checkup, and subjects with a negative clinical outcome of the disease were those whose EDSS and MSSS values were higher in the final examination compared to the initial checkup.

Results: out of the total number of the presented acute lesions one half was homogeneous, 30% patchy-eccentric, and 20% ring shaped. On the axial PD scans the largest in diameter and the surface were the ring shaped, and the smallest were the homogeneous lesions. Among all groups of lesions there is a statistically significant difference. Likewise, when comparing the signal intensity it was found that the highest volumes have ring shaped lesions, and the lowest patchy-eccentric plaques. there is a statistically significant difference in the signal intensity between ring shaped plaques and the other two groups, but there is no statistically significant difference between patchy-eccentric and homogeneous plaques. The analysis of MR parameters of initially detected acute plaques in patients with positive and negative clinical course of the

disease did not result in statistically significant differences either in a lesion sample or among the groups of lesions. Monitoring the changes in MR parameters over time it was observed that some lesions are not monitored to the end of the study (they disappear). Also, their percentage is almost the same, in the total number of lesions as well as within form groups and is about 21%. It has been found that there is a statistically significant difference in the value of the area of diminishing lesions compared to the permanent ones. In the group of permanent plaques ring shaped lesions have significantly higher IS values in comparison to the other two forms, as well as in comparison to all three forms of diminishing plaques. Also, in the group of permanent plaques, the area values are statistically significant among all three types of lesions, and in the group of diminishing plaques ring shaped lesions show a significantly larger area compared to the other two forms. Over time there is a change in the plaque form as well as the fluctuation of the MR parameter values (area and signal intensity) on PD scans. Monitoring the changes on the native T1W scans we detected a statistically significant difference among the shapes in formation of acute and chronic "black holes". A statistical analysis showed that the change in the IS plaque values, on the PD sequence, over time represents a predictor of a clinical course of the disease. Also, analysis of the connection of the changes in morphological parameters of the acute plaque groups according to shape obtained by PD sequence over time with clinical parameters of the disease showed a statistically significant difference in the signal intensity for homogeneous plaques throughout the entire period of monitoring for both clinical parameters. A statistically significant difference in the area was determined for homogeneous plaques for a period of 24 months in subjects whose outcome of the disease was determined by the MSSS score.

Conclusion: in 91% of the cases acute plaques are supratentorial, and in 9% they are infratentorial. Supratentorial plaques are almost equally periventricular, subcortical and deep in the white brain mass. The largest number of all three plaque forms (54-60%) is localized in the territory irrigated by medium cerebral artery (lat. Arteria cerebri media, ACM). At the same time, all three forms of acute plaques are, in high percentage (58-69%), located in the area of deep (medullary) vein system. Ring shaped acute plaque has the highest average diameter and area values, and the homogeneous one has the lowest values. There is a statistically significant difference among all form groups. Also, ring shaped plaques have the highest average value of the signal intensity on PD axial scans and there is a statistically significant difference between the ring shaped and

	<p>the other two groups of lesions. The percentage of plaques that diminish over time is about the same for all three plaque form groups and it ranges from 20.5 to 23.9, in average 21.3 percent for the total number of lesions. The area of diminishing lesions is statistically significantly smaller compared to the area of permanent lesions, but there are no statistically significant differences in the values of IS. The area and IS values affect the acute plaque shape, but do not affect the process of the plaque diminishing. In the group of permanent plaques, the area values are statistically significant for all three types of lesions. In the group of diminishing plaques ring shaped lesions show a significantly larger area than the other two forms. Over time there is a change in the form of plaques on PD scans. There is a 4,086 times greater expectancy of acute "black hole" occurrence in the ring shaped plaque in comparison to the homogeneous one, and in the patchy-eccentric plaque 1.49 times compared to the homogeneous one. Acute plaques with higher IS and larger areas have a greater tendency to occurrence of acute "black holes" and later chronic "black holes" and the IS value is a predictor of the "black hole" occurrence. Analyzing the changes in IS in a plaque sample in connection to positive and negative clinical course of the disease determined by both clinical parameters, we have found that the reduction of its value during the monitoring period represents a predictor for a positive disease course for both clinical parameters. The lower IS value of homogeneous plaque can be a predictor of positive clinical course by both clinical parameters, and a lower area value of a homogeneous plaque can be a predictor of positive clinical course determined by MSSS score for a period of 24 months from the initial checkup.</p>
Accepted on Senate on: AS	20.10.2016.
Defended: DE	
Thesis Defend Board: DB	<p>president: Sanja Stojanović, MD, PhD, Full Professor member: Miloš Lučić, MD, PhD, Full Professor member: Evica Dinčić, MD, PhD, Associated Professor member: Čongor Nađ, MD, PhD, Full Professor member: Duško Kozić, MD, PhD, Full Professor</p>

Садржај

1. УВОД.....	1
1.1. Мултипла склероза.....	1
1.1.1. Епидемиологија мултипле склерозе	1
1.1.2. Етиологија мултипле склерозе	3
1.1.3. Клинички ток и форме мултипле склерозе	5
1.1.4. Дијагноза мултипле склерозе	11
1.2. Повезаност патолошког и МР налаза у мултиплој склерози	15
1.2.1. Конвенционалне МР секвенце.....	16
1.2.1.1. Т2 отежане секвенце	16
1.2.1.2. Т1 отежана секвенца	17
1.2.2. Неконвенционалне МР секвенце.....	19
1.2.2.1. Секвенца двоструког обрнутог опоравка	19
1.2.2.2. Снимање преноса магнетизације	20
1.2.2.3. Дифузионо тензорско снимање	22
1.2.2.4. Суцептибилношћу отежано снимање и мапирање гвожђа	23
1.2.2.5. Протонска МР спектроскопија.....	24
1.2.2.6. Функционално МР снимање.....	26
1.2.2.7. МР снимање воде у мијелину	26
1.2.2.8. Натријумско МР снимање.....	27
1.2.2.9. МР еластографија	27
1.2.2.10. Перфузионо МР снимање	28
1.2.3. Стандардизовани МР протоколи код мултипле склерозе.....	29
1.2.4. Повезаност клиничког и радиолошког налаза.....	30
2. ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ ИСТРАЖИВАЊА.....	32
2.1. Циљеви рада	32
2.2. Хипотезе	33
3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ.....	34
3.1. Материјал и избор испитаника	34
3.2. Методе	35
3.2.1. Клиничке оцене	35
3.2.2. Неурорадиолошко испитивање	36

3.2.2.1.	Протокол.....	36
3.2.2.2.	Анализа МР скенограма.....	37
3.3.	Методе статистичке обраде	41
4.	РЕЗУЛТАТИ.....	42
4.1	Демографске карактеристике узорка	42
4.2	Анализа МР морфолошких параметара иницијално детектованих акутних плакова МС	45
4.3	Анализа МР морфолошких параметара акутних плакова, утврђених применом <i>PD</i> секвенце, између испитаника са позитивним и негативним клиничким исходом ...	59
4.4	Морфолошки параметри акутних плакова МС у току краткорочног, средњорочног и дугорочног праћења.....	65
4.4.1	Анализа морфолошких параметара акутних плакова који нестају током времена	65
4.4.2	Анализа промене морфолошких параметара акутних плакова који се детектују током целог истраживања у току краткорочног, средњорочног и дугорочног времена	73
4.4.3	Анализа морфолошких параметара акутних плакова који се прате на иницијалном и завршном аксијалним <i>T1W</i> скенограму	90
5.	ДИСКУСИЈА	98
6.	ЗАКЉУЧЦИ	120
7.	ЛИТЕРАТУРА	123
	ПРИЛОГ А.....	142

1. УВОД

1.1. Мултипла склероза

Мултипла склероза (МС) је хронична, неуродегенеративна и аутоимуна болест. Патоморфолошки карактеришу је зоне инфламације, демиелинизације, губитка аксона и глиозе у централном нервном систему (ЦНС). Од МС најчешће оболевају особе млађе животне доби [1,2]. До скора, МС била је класификована као болест беле масе, али скорашње патоморфолошке и радиолошке неуровизуелизационе студије показале су да патолошке промене захватају и сиву масу [3]. Болест се одликује изразитом разноликошћу клиничких манифестација, с обзиром да патолошки процес може захватити било који део ЦНС [1,2].

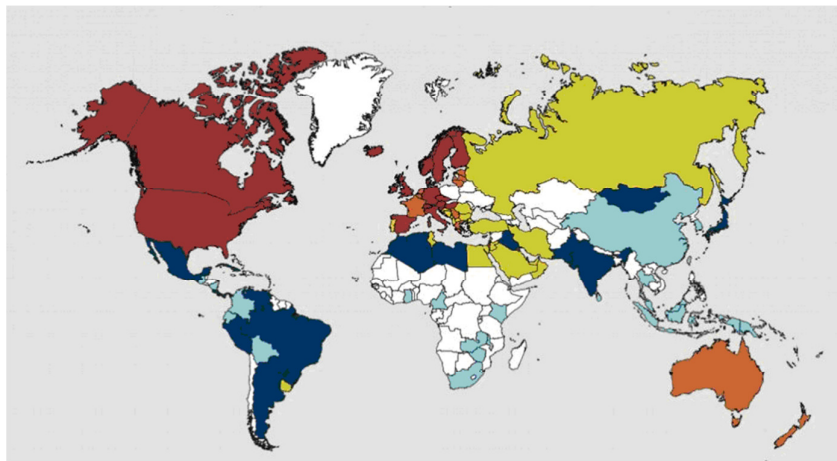
1.1.1. Епидемиологија мултипле склерозе

Болест се најчешће јавља између 20. и 40. године, док је обољевање пре 10. и након 50. године живота ређе [4]. Различито је заступљена у односу на пол са преминацијом код особа женског пола, изузев у примарно прогресивној форми болести. Данашњи однос полова у погледу оболевања фаворизује жене у односу на мушкарце скоро 2.5 пута [4,5]. Тако на пример, у Шкотској жене оболевају три пута чешће од мушкараца, а у Канади је тај однос 3,2:1 [6].

Према подацима из атласа мултипле склерозе број оболелих у свету је порастао са 2,1 милиона у 2008. години на 2,3 милиона у 2013. години [7]. Преваленца и учесталост МС изразито варира међу различитим државама и различитим географским подручјима. *Kurtzke* је на основу уочене географске дистрибуције болести, а на основу њене преваленце предложио поделу различитих области у свету у три зоне ризика:

- Зона високог ризика са преко 30 оболелих на 100000 становника;
- Зона средњег ризика са преваленцом од 5-29 / 100000 становника;
- Зона ниског ризика до 5 /100000 становника [8].

У подручја са високом преваленцом (>30 /100000) спада готово читава Европа и европски део бившег СССР, Кипар, Израел, Канада, САД, Нови Зеланд и југоисточна Аустралија. У зони средњег ризика која се данас креће од 15-29 оболелих на 100000 становника налази се највећи део Аустралије, јужни део Медитеранског базена, Русија од Урала до Сибира, Украјина, јужна Африка, док у подручја са ниском преваленцом мањом од 5 оболелих на 100000 становника спадају Јапан, Кина, Африка, Јужна и Латинска Америка (Слика 1.1) [9].



Слика 1.1. Географска дистрибуција МС према подацима Интернационалне Федерације Мултипле Склерозе из 2013. године (тамно браон бојом представљене су територије са преко 100 оболелих на 100000 становника, светло браон од 60 до 100 оболелих, жутом од 5 до 20, а тегет бојом територије са мање од 5 оболелих на 100000 становника; за територије обележене белом бојом не постоје подаци) [9].

Према до данас публикованим подацима Република Србија спада у земље са високом стопом оболевања. У подручју града Београда преваленца је на дан 31. децембар 2010. године износила 60/100000 [10]. У Шумадији преваленца је крајем 2006. године износила 64.9 на 100000 становника (49.3 за мушки и 79.9 за женски пол) [11].

Тренд повећања преваленце и учесталости, запажен протеклих деценија, доводи се у везу са продуженом дужином живота МС пацијената, напретком

дијагностичких метода које доприносе бољој идентификацији оболелих, као и мноштвом фактора који укључују генетске факторе, њихову повезаност са географски детерминисаним карактеристикама окружења као и социоекономске аспекте. Тако је највећи број оболелих међу припадницима беле расе северноевропског порекла, а најнижи међу припадницима црне расе који живе у сиромашнијим земљама јужнијег градијента географске ширине [12].

Донедавно широко прихваћен став о изразитом значају градијента северне географске ширине данас се узима са резервом, посебно када је у питању популација северне полулопте где изразита етничка хетерогеност умањује значај фактора средине у односу на генетске факторе. У прилог томе говоре резистентне етничке групе које иако настањене у регионима високог ризика задржавају мали ризик од оболевања (Роми, припадници црне расе у Африци), као и обрнуто, висок ризик оболевања међу популацијом која настањује подручје ниског ризика (становништво Сардиније). Међу становништвом јужне Земљине хемисфере (Аустралија, Нови Зеланд), коју чини прилично хомогена популација, беле расе британског порекла, и даље се добија изненађујуће јасна корелација преваленце и учесталости са степеном јужне географске ширине [13].

1.1.2. Етиологија мултипле склерозе

Етиологија МС представља и даље непознаницу, али је на основу досадашњих истраживања закључено да је ова патогенетски и фенотипски хетерогена болест резултат удруженог дејства генетичких фактора и фактора спољашње средине који доприносе имунолошки посредованој деструкцији мијелина и аксона [14].

Генетски фактори ризика су генетске измене асоциране са полом и етничком припадношћу, док се у спољашње факторе ризика убрајају место и месец рођења, дефицијенција витамина Д, серопозитивност на *Epstein-Barr* вирус (*EBV*), пушење цигарета [15].

МС се и данас дефинише као аутоимуна болест у којој је Т ћелијски посредована инфламација иницијатор ткивног оштећења мозга и кичмене мождине. Активација аутореактивних, циркулишућих CD4+Т лимфоцита на периферији, који се потом диференцирају у Th1 и Th17 ћелије, дешава се вероватно након контакта са преципитирајућим антигеном, спољним агенсом (микроорганизам), који није до данас идентификован [16].

Након проласка кроз крвно-мождану баријеру (КМБ) ове ћелије долазе у контакт са аутоантигенима мијелина, олигодендроцитима, неуронима посредством антиген презентујућих ћелија када се вероватно услед молекуларне мимикрије догађа њихова реактивација и следствено инфламација ЦНС-а. Активирани Т ћелије пролиферишу и секретују проинфламаторне цитокине, из Б ћелија сазревају плазма ћелије, које стварају антитела, док из моноцита настају активирани макрофаги. Надаље, независно од препознавања антигена, регрутују се нове Т-ћелије и активирани макрофаги који пролазе кроз нарушену КМБ [17]. Демиелинизационо оштећење, плак, настаје као резултат деловања проинфламаторних цитокина (фактор туморске некрозе, TNF- α ; интерлеукини, IL12, IL23; интерферон, IFN- γ), антитела као и других проинфламаторних чинилаца (протеазе, слободни радикали, глутамат, азот-оксид) [18].

Насупрот томе, покрећу се адаптивни процеси са циљем да ограниче инфламацију, долази до диференцијације CD4+ лимфоцита у Th2 ћелије које пролиферишу и луче антиинфламаторне цитокине (IL4, IL5, IL13, фактор трансформације раста - TGF). Снижен ниво Th2 ћелија корелира са учесталошћу релапса и прогресијом болести [18, 19].

Имуно-патолошке студије сугеришу постојање више типова ткивног оштећења и патогенетску хетерогеност у настанку активних лезија. Сматра се да микроглијална активација, продукција слободних кисеоничних радикала, оксидативни стрес као и енергетски дефицит услед митохондријалног оштећења, имају значајну улогу у механизму демиелинизације и неуродегенерације не само у прогресивним стадијумима болести. Инфламаторни процес не мора бити примаран у настанку демиелинизационих лезија у МС, већ оштећење

олигодендроцита и мијелина управо може настати на овај начин као иницијални догађај. Затим следи локална активација микроглије, а потом долази до инвазије инфламаторних ћелија из циркулације [20, 21].

Са трајањем болести слаби инфламаторна компонента болести. Фактори повезани са старењем, акумулација иреверзибилног неуролошког дефицита, оптерећеност лезијама, потенцирају оксидативно оштећење и митохондријалну дисфункцију, а резултат је трајно оштећење аксона и неурона [22]. Међутим, оштећење аксона и неурона може се догодити у свим фазама патолошког процеса па и у најранијој фази и присутно је дифузно у можданом ткиву унутар активних, хроничних плакова као и наизглед нормалној белој маси мозга (енг. *normal appearing white matter, NAWM*) [23].

1.1.3. Клинички ток и форме мултипле склерозе

Болест се карактерише хетерогеним спектром клиничких манифестација с обзиром да патолошки процес карактеристичан за МС може захватити било који део мозга и кичмене мождине. Тежина болести варира од асимптоматских форми, доказаних само аутопсијом, до тешко онеспособљавајућих, па чак и оних које се могу смртно завршити у првих неколико недеља од почетка болести [24].

Клинички ток МС оболелих може се поделити у 3 категорије:

- релапсно ремитентна;
- секундарно прогресивна, што подразумева релапсно-ремитентну форму која прелази у прогресију; и
- примарно прогресивна, која означава прогресивни ток од почетка, са или без појаве релапса [25,26]

Национално друштво МС Сједињених Америчких Држава (САД) консензусно је класификовало ток болести у 4 различите категорије:

- релапсно-ремитентна МС (РРМС) - јасно дефинисани релапси са потпуним опоравком или са секвелама и резидуалним дефицитом након опоравка; периоди између погоршања болести се карактеришу одсуством прогресије болести;
- примарно прогресивна МС (ППМС) - прогресија болести од почетка са повременим платоима и привременим мањим побољшањима;
- секундарно прогресивна МС (СПМС) - иницијални релапсно-ремитентни ток болести праћен прогресијом са или без повремених релапса, мањих ремисија и платоа; и
- прогресивно релапсна МС (ПРМС) - прогресивна болест од почетка, са јасним акутним релапсима са или без потпуног опоравка. Периоди између релапса се карактеришу континуираном прогресијом [27].

Неки аутори додају овој листи и појам транзиционална прогресивна МС да би идентификовали оне болеснике са током болести који је прогресиван осим што се у неком тренутку може јавити једно јасно погоршање [28].

Студије указују да у 85% оболелих иницијални ток МС је релапсно-ремитентан, а прогресиван у свега 15% праћених [29]. Прогресивна фаза МС карактерише се постепеним повећањем дефицита и то од почетка болести или после периода од више релапса, мада ова дефиниција не подразумева даљу појаву нових релапса [30]. Оболели од МС не морају да пређу из релапсно ремитентне у прогресивну фазу, али када се то деси, нема више конверзије у РР фазу. Некада је тешко препознати конверзију, нарочито ако је рана секундарно прогресивна фаза окарактерисана континуираним релапсима. Важне клиничке карактеристике добијене посматрањем тока МС су релапси са потпуним опоравком, са делимичним опоравком и хроничном прогресијом. Заправо, наведене фазе имају одређени редослед, али веза између релапса и прогресије није праволинијска и разумевање те везе је неопходно због еволуције и динамике развоја онеспособљености [31].

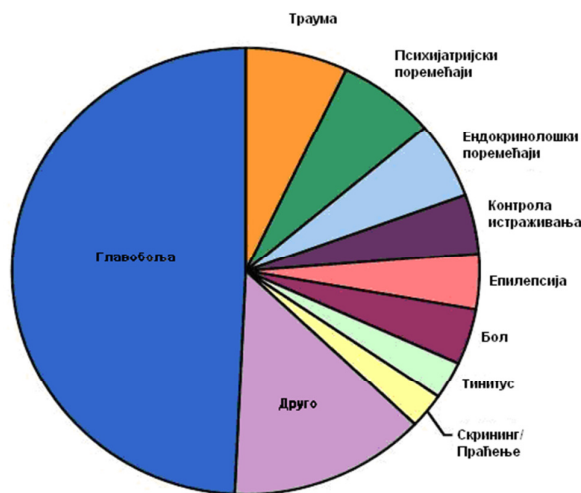
Скорије је уведен и нови термин, клинички изоловани синдром (енг. *clinically isolated syndrome, CIS*), који описује први клинички напад у којој пацијент има симптоме и знаке који указују на инфламаторни демиелинизациони поремећај ЦНС. Овај термин се обично примењује за млађу популацију са епизодом акутног или субакутног почетка који свој максимум достиже у року од две до три недеље и јавља се у око 85% оболелих код којих се касније утврђује дијагноза МС [32,33]. Да би болест се назвала *CIS*-ом симптоми морају да трају дуже од 24 сата и јављају се у одсуству повишене телесне температуре и инфекције без клиничких карактеристика енцефалопатије [34, 35]. *CIS* је по дефиницији увек монофазни, клинички је често изолован и у простору (монофокалан) са знацима који упућују на лезију оптичког живца (најчешћа презентација у многим истраживањима), кичмене мождине, можданог стабла, малог мозга или ретко хемисфере великог мозга. Међутим, неки оболели имају и клиничке налазе који упућују на мултифокалност тј. на захваћеност више регија ЦНС [33].

Магнетно резонантни (МР) преглед код особа са *CIS*-ом је показао да око 50-70% оболелих има абнормалан Т2 интензитет сигнала беле мождане масе који сугерише демиелинизацију. Такође је кроз бројна истраживања утврђено да је број Т2 лезија повезан са повећаним ризиком од конверзије *CIS*-а у клинички дефинитивну МС. Значај МР прегледа у предвиђању превођења *CIS*-а у клинички дефинитивну МС доказана је укључивањем МР налаза у дијагностичке критеријуме за МС [36-41].

Са широм употребом магнетне резонанце јављали су се случајеви код којих није било симптома нити знакова неуролошке дисфункције типичне за МС. МР преглед који је урађен из других разлога показивао је Т2 хиперинтензне лезије беле масе [42]. Неколико различитих термина је коришћено како би се дефинисао МР налаз који је сугестибилан за МС код оболелих који немају типичне МС симптоме, са нормалним неуролошким налазом и без јасног објашњења ове појаве [43]. Године 2009. предложене су две номенклатуре. *Okuda* и сарадници предложили су термин радиолошки изолован синдром (енг. *Radiologically isolated syndrome, RIS*), а *Siva* и сарадници термин радиолошки непокривена

асимптоматска, могуће инфламаторно-демијелинизациона болест (енг. *radiologically uncovered asymptomatic possible inflammatory-demyelinating disease, RAPIDD*). Радиолошки изолован синдром је термин који је постао конвенционалан и који је усвојен у литератури [44-48].

Инциденталан налаз који је сугестибилан код оболелих без симптома карактеристичних за МС није новооткривен феномен и описиван је на аутопсијама са учесталošћу од 0,08-0,2% [49,50]. Са увођењем МР као имиџинг методе, нека истраживања указују на већу преваленцу лезија беле масе карактеристичних за МС, нарочито код асимптоматских чланова породице оболелих од МС [51]. До сада су рађене бројне студије, али тачна преваленца радиолошки изолованог синдрома није тачно утврђена. Претпоставља се да њена учесталост корелира са раније објављеном пост-мортем учесталošћу у распону 0,06-0,7% [52-55]. Најчешћи разлог МР прегледа представљала је главобоља, у половини случајева, док су остале индикације биле траума, ендокринолошки и психијатријски поремећаји (Графикон 1.1) [56-61].



Графикон 1.1. Приказ учесталости индикација за МР преглед по објављеним кохортама.

Okuda је особе са *RIS*-ом дефинисао као групу појединаца под већим ризиком за развој демијелинизационих лезија при чему су у обзир узети и *Barkhof*-ови критеријуми за дисеминацију у простору (најмање 3 од 4 критеријума

се дефинишу као позитивна за дисеминацију у простору) [62]. Уколико МР налаз испуњава 2 од 4 критеријума, са лезијама сугестибилним за демиелинизациону болест, ово стање одговара оном што сада сматрамо пре-RIS стањем и препоручује се МР праћење. Ако се на некој од контрола уочи дисеминација у времену, било новим Т2 лезијама, било лезијама које постконтрастно повећавају интензитет сигнала, стање се означава као RIS са високим ризиком за развој МС (Табела 1.1) [63].

Табела 1.1. RIS дијагностички критеријуми [63]

<p>А. Присуство случајно идентификованих лезија у сивој маси које испуњавају следеће МР критеријуме:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Овалне, јасно ограничене, хомогене промене са или без захватања корпус калозум-а 2. Т2 хиперинтензне промене ≥ 3 мм који испуњавају <i>Barkhof</i>-ове критеријуме (бар 3 од 4) за ширење у простору 3. Аномалије које не прате јасну васкуларну шему 4. Идентификоване лезије које се не могу објаснити другим патолошким процесом
<p>Б. Нема извештаја у историји болести о ремитентним клиничким симптомима удруженим са другим неуролошким поремећајима</p>
<p>Ц. МР аномалије не објашњавају клинички видљива погоршања у социјалним, професионалним или општим областима функционисања</p>
<p>Д. МР аномалије нису настале услед директних физиолошких ефеката супстанци (рекреативна употреба дроге, изложеност токсинима) или здравственог стања</p>
<p>Е. Искључени појединци са МР фенотипима који указују на леукоарајозу или екстензивне промене сиве масе без јасног захватања корпус калосум-а</p>
<p>Ф. МР аномалије се не могу боље објаснити неким другим болестима</p>

Нове МР технике обезбеђују значајан увид у патолошке промене које се дешавају код *RIS*-а [61]. Праћење промена метаболита укључујући Н-ацетил-аспартат (eng. *N-acetylaspartate*, *NAA*), претпостављени маркер неуроаксоналног

интегритета, холин (eng. *choline, Cho*) који доприноси интегритету ћелијске мембране и креатин (eng. *creatin, Cr*) који је присутан у неуронима и глијалним ћелијама, може бити од помоћи у евалуацији локалне мождане биохемије код *RIS* оболелих. Новије студије указују на дифузне метаболичке промене које су описане код ових асимптоматских појединаца и које су сличне променама које се срећу у раном стадијуму *MC*, а нису описане код здравих људи који су представљали контролну групу [64]. Указано је и на атрофију таламуса код *RIS* која се среће у раном стадијуму *MC* [65].

Логично је претпоставити да је *RIS* потенцијални преклинички стадијум или субклиничка форма *MC* [66]. Досадашња истраживања показују да у периоду од две до пет година након иницијалне детекције *RIS* две трећине оболелих показује радиолошку прогресију коју карактеришу појава нових лезија или постконтрастно повећање интензитета сигнала лезија на *MP*, а код једне трећине долази и до појаве неуролошких симптома који су у складу са конверзијом у *MC* [67]. Такође, студије су указале на неке карактеристике које се могу користити као предиктори како радиолошке, тако и клиничке прогресије *RIS*: више од девет *T2W* лезија, нове лезије које показују постконтрастно повећање интензитета сигнала, лезије у цервикалном делу кичме, инфратенторијалне лезије, млађе животно доба, олигоклоналне траке и/или патолошки *IgG* индекс у комбинацији са више од девет *T2* лезија на иницијалном *MP* прегледу, трудноћа (скраћује време до клиничке конверзије код пацијената који развију *MC*) [68]. Од наведених предиктора, лезије у цервикалном делу кичме представљају важан фактор у смислу високе сензитивности и специфичности, као и позитивне предикторне вредности за клиничку конверзију [69].

1.1.4. Дијагноза мултипле склерозе

По дефиницији, за постављање дијагнозе МС потребно је да буду задовољени следећи критеријуми:

1. дисеминација у времену, тј. постојање два или више јасних неуролошких погоршања са периодом стабилности од најмање 30 дана и
2. дисеминација у простору, што значи да постоји јасна захваћеност два или више одвојених региона ЦНС [14,70].

Клиничка дијагноза МС захтева постојање најмање два, временски одвојена, напада болести и објективне клиничке показатеље за две или више лезија различитих регија ЦНС. Уколико је клиничка презентација недовољно јасно дефинисана и када постоји само један демиелинизирајући догађај, посебно значајни за постављање дефинитивне дијагнозе постају параклинички показатељи [71].

До увођења магнетне резонанце (МР) у клиничку праксу, почетком осамдесетих година прошлог века, дијагноза МС и процена развоја болести биле су засноване на евалуацији резултата клиничког прегледа, имунолошке анализе ликвора и процене статуса евоцираних потенцијала [72]. Наведени дијагностички протокол показао се као недовољан, нарочито у оболелих са нејасном клиничком презентацијом, у случају изолованог демиелинизационог догађаја, као и случајевима постепеног и благог почетка демиелинације, јер ниједна од наведених претрага није имала могућност процене реалне екстензије патолошког процеса [73].

У иницијалној фази клиничке примене МР је показала високу сензитивност за детекцију и визуелизацију плакова демиелинизације и процену реалне екстензије лезија, те непосредно по увођењу, 1983. године *Poser* и сар. предлажу да МР постане неизоставни елемент дијагностичког алгорита за постављање дијагнозе МС [73].

Иницијални дијагностички критеријуми *Poser*-а и сар. ревидирани су у периоду од 2001. до 2010. године три пута, и промене критеријума су базично биле усклађене са интервално добијеним подацима о МР одликама демијелинizacionог процеса. МР критеријуми за евалуацију морфологије плакова демијелинације у свим ревидираним дијагностичким алгоритмима, засновани су на резултатима конвенционалног (морфолошког) МР прегледа, уз коришћење парамагнетних контрастних средстава за процену активности процеса. Прва ревизија *Poser*-ових критеријума од стране *McDonald*-а и сар. из 2001. године мења дијагностички алгоритам, увођењем МР критеријума, који се односе на број, локализацију и акутност лезија у мозгу и кичменој мождини и уводи појам МР потврде дисеминације лезија у времену и простору [74].

Ревизије из 2005. и 2010. године, од стране Интернационалног панела за дијагнозу МС проширују *McDonald*-ове критеријуме МР карактеристикама појединих клиничких типова МС [75,76]. Ревизија из 2010. године мења и концепт радиолошке дефиниције дисеминације демијелинizacionог процеса у простору, одређујући га као приказ једне или више асимптоматских лезија у најмање две од четири регије ЦНС, које се сматрају карактеристичним за МС: перивентрикуларна, јукстакортикална, инфратенторијална регија и кичмена мождина (Табела 1.2) [76].

Табела 1.2. *McDonald* критеријуми за МС

НАПАДИ ЛЕЗИЈЕ ДОДАТНИ КРИТЕРИЈУМИ ЗА ДИЈАГНОЗУ МС		
2 или више	2 или више	Нема. Клинички докази су довољни.
2 или више	1 лезија	Ширење у простору на МР (или чекати следеће клиничко погоршање које указује на другу локализацију промене)
1 напад	2 лезије	Ширење у времену на МР (или чекати следеће клиничко погоршање које указује на другу локализацију промене)
1 напад	1 лезија	Ширење у простору и времену (или чекати следеће клиничко погоршање које указује на другу локализацију промене)
без напада Напредовање од почетка болести		Једна година напредовања болести (ретроспективно или проспективно) И бар 2 од следећа 3 критеријума: <ul style="list-style-type: none"> • Ширење у простору у мозгу • Ширење у простору у кичменој мождини засновано на 2 или више Т2 лезије • Позитиван CSF

Последњом у низу ревизија дијагностичких алогориата за постављање дијагнозе МС, предложеном 2016. године од стране МАГНИМС (енг. *Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis Network*) поново се редефинишу критеријуми за оцену дисеминације МС лезија у простору, у смислу повећања броја лезија потребних да би се потврдила захваћеност перивентрикуларе зоне са једне на три лезије, и такође се препоручује укључивање и пете регије за дисеминацију у простору - оптички живац. Такође, МАГНИМС група препоручује и увођење комбинованог термина корикално/јукстакортикално који обухвата све типове кортикалних лезија као и лезије беле мождане масе непосредно уз

мождану кору, али и први пут предлаже коришћење неконвенционалних - напредних МР секвенци за визуелизацију кортикалних лезија [77].

Дисеминација у времену се може доказати присуством нове T2W хиперинтензне лезије и/или лезије која појачано везује контрастно средство на контролном МР прегледу, који је урађен било када, а у односу на иницијални МР преглед. Као алтернатива, дисеминација у простору се може доказати и присуством асимптоматске лезије на МР прегледу која појачано везује контраст и лезије које не везује појачано контрастно средство у било ком времену у регији ЦНС карактеристичној за МС. Самим тим поједностављени МАГНИМС критеријуми за потврду дисеминације у простору у комбинацији са истовременим присуством асимптоматске лезије која појачано везује контраст и лезије која не везује појачано контрастно средство у сваком тренутку могу дозволити постављање дијагнозе МС код неких пацијената са клинички изолованим синдромом само на основу иницијалног МР прегледа (Табела 1.3) [77].

Табела 1.3. МАГНИМС критеријуми за дисеминацију МС у простору и времену

Дисеминација у простору (ДИС)	Дисеминација у времену (ДИТ)
ДИС се може приказати присуством ≥ 2 од 5 промена у ЦНС-у:	Нова T2 и/или Гд + лезија на контролном МР <ul style="list-style-type: none"> • Уз односу на иницијални МР преглед • Без обзира на време иницијалног МРИ
≥ 3 перивентрикуларне лезије	
≥ 1 инфратенторијалне лезије	
≥ 1 лезије кичмене мождине	Истовремено присуство асимптоматских Гд + И - лезија у било ком тренутку
≥ 1 лезије оптичког нерва	
≥ 1 кортикалне или јукстакортикалне лезије	

1.2. Повезаност патолошког и МР налаза у мултиплој склерози

С обзиром да магнетна резонанца има доминантну улогу у процени активности МС, потребно је уочити и разумети корелацију између онога што се зна о патологији МС и коресподентног налаза на МР [78]. Патолошки, обележје МС су мултифокалне демиелинизационе лезије (плакови) за које је карактеристично да настају у различитим временским интервалима и које показују различит степен инфламације, демиелинизације, глиозе и оштећења аксона [79].

Инфламаторне лезије типичне су за све фазе болести, мада удео лезија без значајне инфламаторне активности расте у хроничним облицима болести [80]. Акутни, активни МС плакови су изразито инфилтрисани макрофазима са мијелинским детритусом, лимфоцитима и великим, реактивним, некада мултинуклеарним астроцитима, који се називају *Creutzfeldt Peters*-ове ћелије. Олигодендроглија је често присутна код лезија које показују знаке ремиелинизације. Упркос делимичном очувању аксона, долази и до њиховог оштећења, које се приказује као едем аксона. Хронични, инактивни МС плакови су оштро ограничени, хипоцелуларни, без доказа о активної демиелинизацији. Изражени су фибриларна глиоза, губитак аксона и олигодендроцита. Инфламација може бити и даље присутна, посебно периваскуларно [81].

Конвенционалне МР секвенце, као што су T2W и T1W, са употребом гадолинијумског парамагнетног контрастног средства (ГдКС), су високо сензитивне за приказ временске и просторне дисеминације демиелинизационих плакова како у мозгу тако и у кичменој мождини. Такође, ове технике могу да квантификују активност болести код оболелих са мултиплом склерозом и често се користе ради процене ефекта терапије како у клиничким студијама тако и индивидуалним случајевима процене болести. Неконвенционалне МР секвенце селективно мере више деструктивних аспеката саме болести, као и репараторне механизме. Ове секвенце имају бољи увид у промене које се дешавају код новоформираних лезија и омогућавају разумевање односа између оштећења и репараторних механизма који се јављају у мултиплој склерози [82].

1.2.1. Конвенционалне МР секвенце

1.2.1.1. T2 отежане (енг. *T2 weighted, T2W*) секвенце

Карактеристична слика МС у T2W секвенцама су мултипле хиперинтензне лезије. Типичне лезије су најчешће мале, кружне или овалне, при чему теже овалном облику са дужом осом перпендикуларном на корпус калозум. Могу захватити било који део ЦНС у коме има мијелина, а најчешће су у перивентрикуларној регији, при чему су јукстакортикалне и инфратенторијалне локализације такође честе. Иако је МС болест беле масе, 5 - 10% лезија може захватити сиву масу укључујући церебрални кортекс и базалне ганглије [83].

Промене у сивој маси су најчешће мале, са умерено високим интензитетом сигнала и мање израженим степеном инфламације, што може довести до нејасног изгледа ових лезија на МР скеновима у поређењу са лезијама у белој маси. Лезије код МС нису увек типичне, а атипичне, велике, конфлуентне лезије (и неколико цм у дијаметру) се најчешће виде у T2W секвенци и могу имитирати туморе, леукодистрофије и друге болести беле масе [84].

Већина лезија, посебно у раним фазама болести, су дискретне на конвенционалним МР секвенцама, али суптилне, дифузне промене у интензитету сигнала се могу приказати у T2W секвенци. Ове зоне нејасних граница се најчешће налазе перивентрикуларно и називају се наизглед нејасна бела маса (енг. *dirty appearing white mater, DAWM*), а уочене су код 17% оболелих са РР формом МС. Лезије у T2W не показују патолошку специфичност, тако да било која промена у можданом ткиву може довести до промене интензитета сигнала [85].

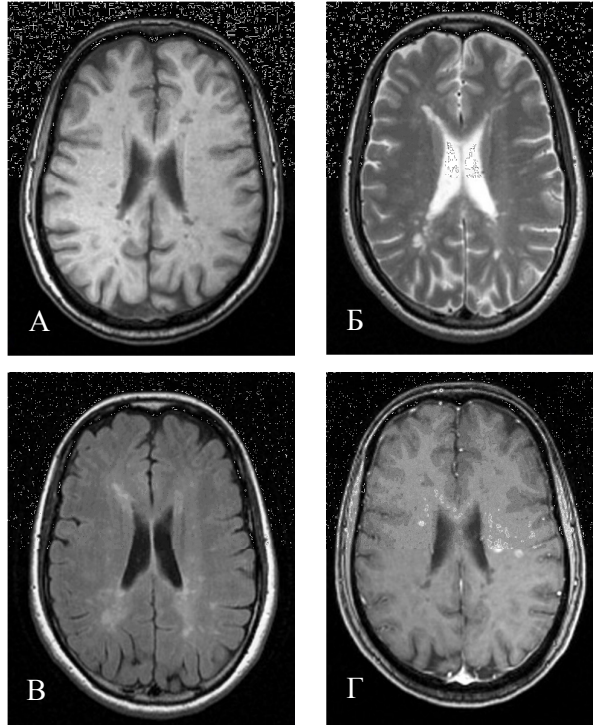
FLAIR (енг. *fluid attenuation inversion recovery*) секвенца, супримирајући сигнал воде, повећава уочљивост перивентрикуларних лезија, али је нажалост мање сензитивна за приказ лезија у можданом стаблу и малом мозгу (Слика 1.2) [86].

1.2.1.2. T1 отежана (енг. *T1 weighted, T1W*) секвенца

Формирање нових МС плакова је скоро увек повезано са фокалним зонама постконтрастног повећања интензитета сигнала на T1W скеновима урађеним након апликације контрастног средства (гадолинијум). Већина нових лезија пролази кроз фазу постконтрастног појачања која уобичајено траје 2-6 недеља, а екстремно ретко дуже од 6 месеци [87].

Лезије које показују постконтрастно појачање интензитета сигнала могу бити различитог облика, величине и форме. Ова значајна разноликост може бити повезана са различитим степеном инфламације и степеном оштећења крвно-мождане баријере [88]. Иако се МР активност (постконтрастно појачање) лезија може повећати током клиничких релапса болести, већина лезија са постконтрастним појачањем је клинички „нема“. Примена кортикостероида значајно смањује број лезија са постконтрастним појачањем и супримира њихов изглед [88, 89].

Акутне лезије у T1W секвенци могу остати изоинтензне или постати хипоинтензне. Тада се уобичајено називају „црне рупе“ и најчешће се виђају супратенторијално, а ретке су у задњој лобањској јами и кичменој мождини (Слика 1.2) [90-92].



Слика 1.2. Преглед ендокранијума конвенционалним МР техникама оболелог од МС у аксијалној равни: А) T1W скенограм; Б) T2W скенограм; В) FLAIR скенограм; Г) постконтрастни T1W скенограм

Примећено је да је постконтрастно појачање интензитета сигнала најчешће одсутно код споро експандирајућих лезија у прогресивним фазама болести. Истраживања су показала да се у овим (прогресивним) фазама болести инфламација и активно оштећење ткива често дешавају без оштећења крвно-мождане баријере [93].

Употребом контрастних средстава на бази оксида гвожђа (енг. *ultrasmall super paramagnetic particles of iron oxide, USPIO*) уочено је појачање интензитета сигнала у регијама које су изоинтензне у T2W секвенцама. Ово упућује на прелезиону акумулацију моноцита, пре или независно од формирања плакова (лезија) која се догађа доста времена пре појаве постконтрастног појачања интензитета сигнала, које тренутно представља маркер активности лезије [94].

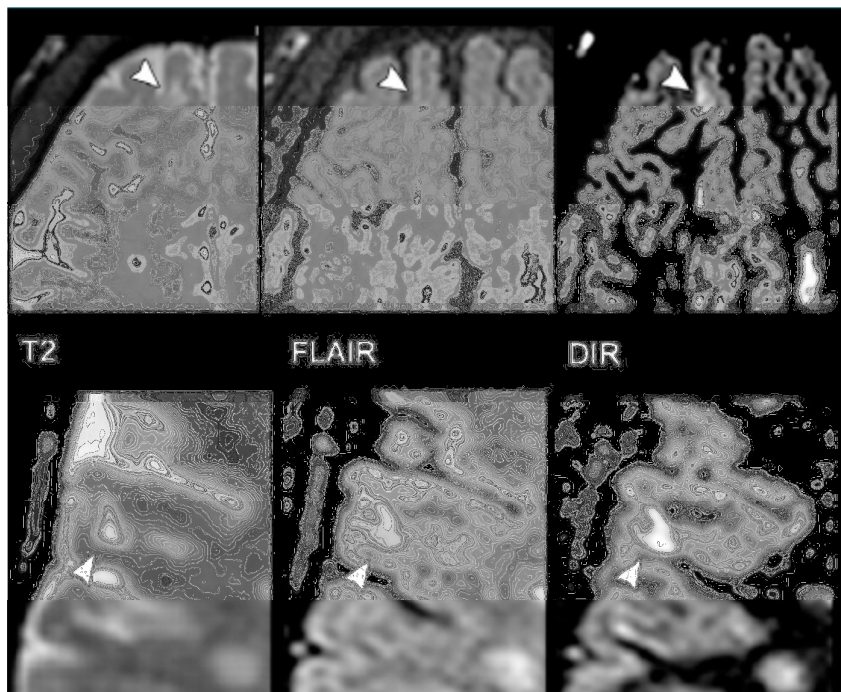
Ови подаци упућују на то да се инфилтрација беле масе макрофазима и моноцитима одвија и другим механизмима, независним од оштећења крвно-мождане баријере. Такође, поједине лезије које показују појачање интензитета сигнала након апликације *USPIO* се не развијају у сталне „црне рупе“, што показује разноликост инфламације и њен могући допринос репарацији ткива. У сваком случају, употреба *USPIO* омогућава додатне, клинички релевантне информације у вези са активношћу болести код оболелих са нејасним знацима МС [94].

1.2.2. Неконвенционалне МР секвенце

1.2.2.1. Секвенца двоструког обрнутог опоравка (енг. *Double Inversion Recovery, DIR*)

Кортикалне лезије због своје обично мале величине могу давати слабу контрастност у односи на сиву масу или давати слаб сигнал због заклоњености волумним ефектом од стране цереброспиналне течности. То је разлог што су конвенционалне секвенце слабе сензитивности за анализу кортикалних лезија. Секвенце које користе двоструку инверзију имају способност да блокирају сигнал беле масе и цереброспиналне течности и због тога имају већу сензитивност за анализу ових лезија.

Резултати лонгитудиналних студија показали су повећање броја кортикалних лезија током трајања болести без обзира на фенотип МС, а исте је могуће успешно детектовати и код оболелих са клинички изолованим синдромом као и у хипокампусу. Поред тога показана је и позитивна корелација броја кортикалних лезија и когнитивних оштећења код оболелих код којих се региструје релапс болести (Слика 1.3) [95].



Слика 1.3. *Компаративни приказ ефикасности идентификације интракортикалних лезија применом аксијалних T2W, 3D FLAIR и 3D DIR скенограма [95]*

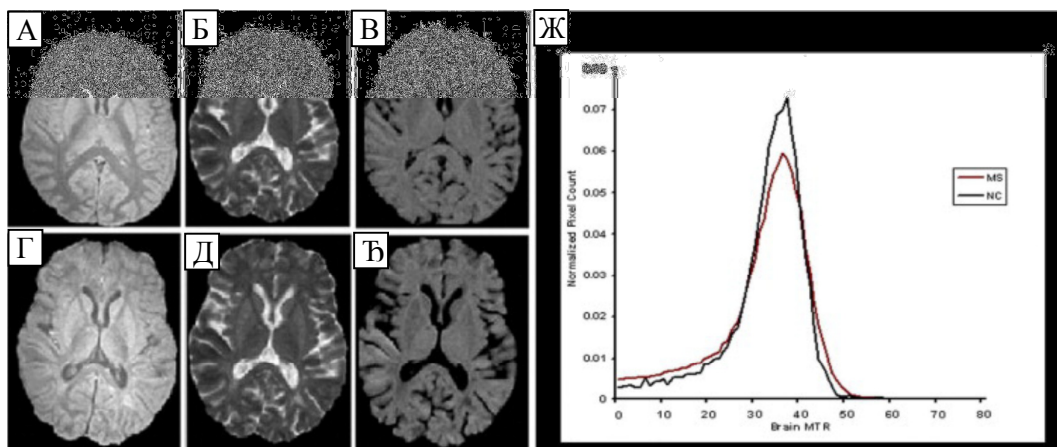
И поред приказаних предности, процењује се да *DIR* омогућава идентификацију малог броја лезија и да због присуства артефаката процена ограничености лезије је лимитирана. То је разлог што су предложене нове сензитивније стратегије за прецизнију класификацију МС лезија као што су сагиталне 3D *DIR* секвенце, комбинација *DIR* и других секвенци као што је фазно сензитивна детекција и 3D брза градиент-ехо аквизиција [96-98].

1.2.2.2. Снимање преноса магнетизације (енг. *magnetisation transfer imaging, MTI*)

МТ је квантитативна МР техника која се базира на интеракцији и размени између протона у слободној води и оних који су везани као макромолекули. Користећи МР секвенце са и без ванрезонантне сатурације пулса, МТ омогућава

израчунавање индекса преноса магнетизације (енг. *magnetic transfer ratio*, *MTR*). Смањење овог индекса указује на степен оштећења структуре ткива [99].

Код мултипле склерозе, однос преноса магнетизације може се користити у смислу квантификације степена мијелинизације беле масе [100,101]. Различити степени смањења *MTR* детектовани су код акутних и хроничних МС лезија, а најизраженије промене нађене су код *T1W* хипоинтензних лезија. Смањење *MTR* код акутних лезија одговара демијелинизацији и може бити праћено различитим степеном нормализације вредности овог индекса током месеци, што би одговарало ремијелинизацији. Парцијална или комплетна нормализација овог индекса се углавном јавља када је његово иницијално смањење благо, док се велико иницијално смањење *MTR* може користити као предиктор лезија које ће еволуирати у *T1W* хипоинтензне лезије тзв. хроничне „црне рупе“ (Слика 1.4) [102,103].



Слика 1.4. Аксијални *MTR* скенограм и мапе здравог испитаника (А–В) и оболелих од мултипле склерозе (Г–Ф). Спин-ехо *MTR* изворне слике приказане су са *MTR-on* (Б, Д) и *MTR-off* (А, Г) сатурације радио фреквентног пулса. *MTR* хистограм целог мозга (Ж) приказује нижу висину криве код оболелог од МС (црвена линија) него код здравог испитаника исте старости (црна линија), иако се ради о оболелом у почетној фази МС [100].

Неке студије указале су на промене у наизглед нормалној белој маси које се могу јавити неколико месеци пре формирања нових *T2W* лезија [104-106].

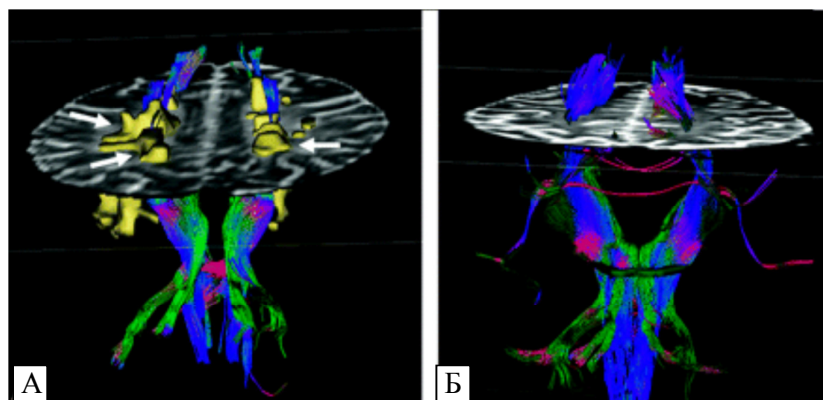
Последњих година развијане су тзв. *voxel-wise* методе анализе које прате лонгитудиналне промене *MTR*-а код новоформираних МС лезија и које су показале способност за детекцију концентрације мијелина што се сматра предиктивним индексом прогресије болести [107].

1.2.2.3. Дифузионо тензорско снимање (енг. *diffusion tensor imaging, DTI*)

DTI омогућава мерење насумичног, дифузионог кретања молекула воде и на тај начин обезбеђује информацију о ткивној микроструктури укључујући њену величину, облик, организацију и представља доказан и ефикасан квантитативан метод за евалуацију интегритета ткива на субмикроскопском односно молекуларном нивоу [108,109].

Дифузија воде може да се одвија у било ком правцу, али се одвија углавном дуж аксонских влакана јер њихове ћелијске мембране представљају препреку за дифузију. Било која лезија у белој маси доводи до промена у показатељима који се могу добити уз помоћ *DTI*-а и до повећања видљивог коефицијента дифузије (енг. *apparent diffusion coefficient, ADC*), средње дифузибилности (енг. *mean diffusivity, MD*) и смањења у фракционој анизотропији (енг. *fractional anisotropy, FA*) [110,111].

DTI код мултипле склерозе показује повишен *ADC* и *MD* уз смањен *FA* код хроничних *TIW* хипоинтензних лезија у односу на *TIW* изоинтензне лезије што указује на то да *TIW* хипоинтензне лезије представљају екстензивнији губитак ткива. *FA* је нижи код акутних лезија, односно оних које појачавају интензитет сигнала постконтрастно у односу на оне које не појачавају због екстрацелуларног едема који нарушава анизотропни образац дифузије. *ADC* и *MD* вредности су повишене, а њихове вредности зависе од старости лезије (Слика 1.5) [112-114].



Слика 1.5. Фибер трактографија код особе оболеле од МС (А) и здраве особе (Б). Сви МС плакови (беле стрелице) су означени и приказани у 3D. Детектабилан је смањен број влакана када пролазе лезије беле масе код оболелог [114]

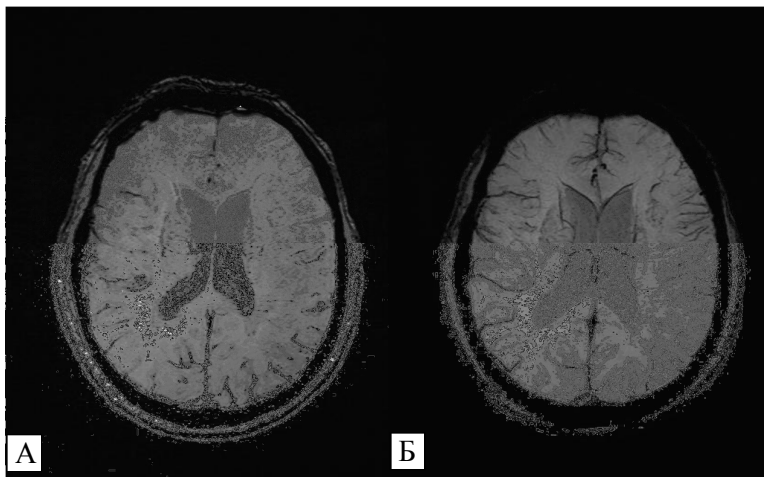
1.2.2.4. Суспенцибилношћу отежано снимање и мапирање гвожђа (енг. *susceptibility weighted imaging and iron mapping, SWI*)

Суспенцибилност је својство супстанце које представља ниво магнетизације супстанце када се уведе у магнетно поље. У možданом ткиву она је детерминисана дијамагнетизмом воде, присуством парамагнетног гвожђа, степеном оксигенације крви у капиларима и венама, као и дијамагнетном конституцијом мијелина [115]. Иако *SWI* може да одреди разлике у магнетној осетљивости у мозгу, она не пружа квантитативна и репродуцибилна мерења локалне ткивне магнетне осетљивости. То питање је решено са R2 мапирањем и развојем квантитативног мапирања магнетне осетљивости [116,117].

Овим техникама установљено је да се код лезија беле и сиве масе код оболелог од МС приказује и централна вена, рефлектујући на тај начин перивенуларну локализацију лезија. Приказивање централне вене ретко се среће код фокалних лезија беле масе које нису у вези са мултиплом склерозом. Због тога би ове лезије могле да се користе у дискриминацији између лезија МС и неспецифичних лезија беле масе, односно лезија удружених са другим болестима [118-120].

SWI такође показује прстенасту зону ниског интензитета сигнала око лезије или нодуларне зоне хипоинтензитета сигнала у белој маси што представља релативно специфичан налаз који се јавља код мултипле склерозе у односу на друга неуролошка стања [121].

Технике које су засноване на квантитативном мапирању магнетне осетљивости су базиране на процени церебралне концентрације гвожђа, абнормално акумулираног у микроглији и макрофагима, а које се јавља као последица примарног или секундарног процеса у мултиплој склерози [122-125]. $R2^*$ релаксометрија обезбеђује квантитативне податке одређујући концентрацију гвожђа у субкортикалним регијама. Код оболелих од МС $R2^*$ вредности за већи део структура дубоке сиве масе су повишене показујући на тај начин повезаност између повећане акумулације гвожђа и трајања и тежине болести (Слика 1.6) [126-129].

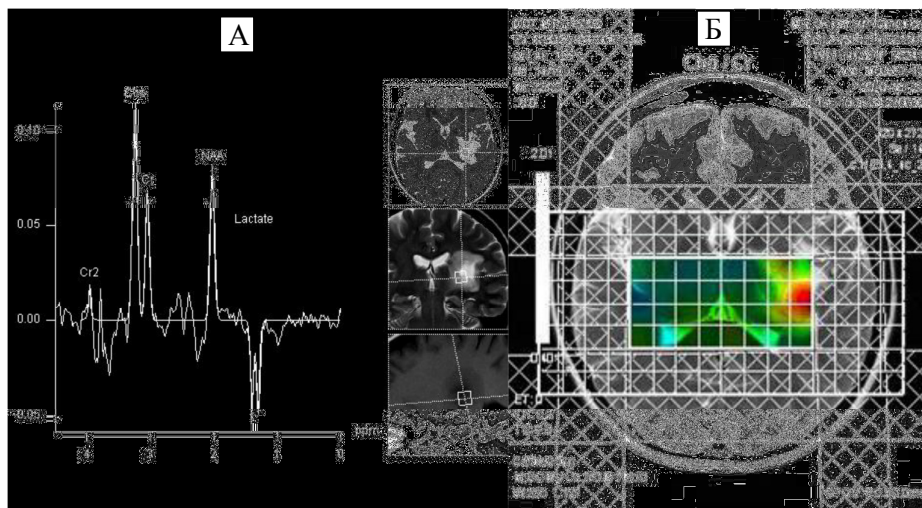


Слика 1.6. Аксијални *SWI* скенограм(А) и аксијални *SWI* скенограм пројекције минималног интензитета (МИП)(Б)

1.2.2.5. Протонска МР спектроскопија (енг. *proton magnetic resonance spectroscopy, MRS*)

MRS се показала као врло корисна метода пружајући информације о два примарна патолошка процеса која се јављају код мултипле склерозе, а то су активна инфламаторна демиелинизација и лезија неурона/аксона [130].

Код акутних инфламаторно-демијелинизационих лезија детектују се повишен холин и лактат (eng. *lactate*, *Lac*), који одражавају ослобађање фосфолипида мембране и метаболизам инфламаторних ћелија, као и смањен ниво Н-ацетиласпартата, који указује на неурално оштећење [131]. Регионално повећање *Cho* и слободних липида могу предходити детекцији лезија на конвенционалним *T2W* секвенцама и по неколико месеци, што указује да је *MRS* сензитивнија у дефинисању микроскопских лезија перивенуларне инфламаторне демијелинизације. Након акутне фазе, вредности *Lac* се прогресивно смањују до нормалних вредности у периоду од неколико дана до неколико недеља, док се вредности холина враћају на нормалне вредности тек за неколико месеци. Вредности *NAA* остају снижене, односно показују делимични опоравак након акутне фазе и те вредности се одржавају неколико месеци (Слика 1.7) [132,133].



Слика 1.7. *MR* спектроскопија оболелог од *MS*. А) Пример спектра са аксијалним *T2W*, короналним *T2 W* и сагиталним *T1W* томограмом приказује тумефактивни *MS* плак, а бели правоугаоник приказује волумен регије од интереса (*VOI*) за *MR* спектроскопију. Б) Мрежа за спектроскопију [135]

1.2.2.6. Функционално МР снимање (енг. *functional magnetic resonance imaging, fMRI*)

Код оболелог од МС може доћи до резолуције симптома упркос прогресивној акумулацији деструкције ткива. Један од фактора који објашњава ову дискрепанцу је способност мозга да компензује овај губитак познат као феномен „пластичност мозга“. Функционални МР имиџинг може да детектује функционалну реорганизацију током извршавања различитих задатака код оболелог од МС у односу на контролну групу [133]. Ове промене јављају се у раној фази болести и степен *fMRI* поремећаја корелира са лезијама које се детектују на класичним МР секвенцама. Како болест напредује, тако се троши и мождани резервни капацитет па оболели тада показују смањену активност у односу на активност у ранијој фази болести. Овај функционални одговор се мења током времена у односу на клиничку стабилност болести и успешност терапијског одговора, те би се могла користити у смислу праћења ефикасности терапије која побољшава неуропластичност [134].

1.2.2.7. МР снимање воде у мијелину (енг. *myelin-water imaging, MWI*)

Ова секвенца има за циљ да квантификује релативну количину воде у ткиву која је заробљена у мијелину, служећи на тај начин као специфичан маркер за мијелин [135]. То се постиже захваљујући разлици у времену релаксације у *T2W* секвенцама између воде заробљене у мијелину и слободне воде. Наиме, вода заробљена у мијелину има краће време релаксације у *T2W* секвенцама, што је разликује од церебро-спиналне течности и воде у интра и екстрацелуларним просторима. Међутим, раздвајање ових сигнала је изазов и *MWI* захтева дуги низ савршених рефокусираних импулса што доводи до продужавања времена аквизиције. Новија техничка решења омогућила су скраћење времена аквизиције и покривање целог мозга, али она још увек нису широко доступна [136]. За сада скромни хистолошки докази указују на то да *MWI* заиста приказује концентрацију мијелина [137]. Међутим, чини се да је ова техника несензитивна и неспецифична за динамичке промене које се дешавају током времена у развоју МС лезија, односно *MWI* слабо корелира са *MTI*. Слаба корелација може се приписати

чињеници да су ове две технике снимања базиране на сигнаlima различитих протона у мијелину [138].

1.2.2.8. Натријумско МР снимање (енг. *sodium (^{23}Na) MRI*)

МР омогућава директну визуелизацију тренутне ћелијске дисфункције и ћелијске смрти, пошто је ^{23}Na Натријум (^{23}Na) битан за велики број ћелијских функција, укључујући пролиферацију, митозу, генерисање и пропацију акционих потенцијала. Натријумски канали су пренаглашени дуж демиелинизованих аксона у МС лезијама. Регистровано је и повећање њиховог броја у астроцитима, активираним макрофагима и микроглији код оболелих од МС [139,140].

Међутим, интрацелуларна акумулација ^{23}Na се још увек не може диферентовати од повећања његовог екстрацелуларног волумена. Ова неспецифичност значи да се метаболичка дисфункција и ћелијско оштећење не могу разликовати. Прва употреба ^{23}Na МР код оболелих од МС је показала потенцијал ове технике, показујући да је укупна концентрација натријума повећана у МС лезијама и *NAWM* и да је повишен ниво ^{23}Na умерено повезан са степеном неспособности оболелих [141].

1.2.2.9. МР еластографија (eng. *magnetic resonance elastography, MRE*)

Истраживања су показала да се код новооткривених РРМС уочава смањење церебралне вискоеластичности целог мозга у односу на здраву популацију, а такође је уочен и шири поремећај интегритета ткива од очекиваног на основу видљивих *T2W* лезија. Патофизиолошка основа промена у церебралној вискоеластичности још увек није јасна. Неуронска и аксонска дегенерација, оштећење мијелинског омотача, некомплетна ремиелинизација и редукција зрелих олигодендроцита, што представља типичан хистопатолошки налаз код МС, могу допринети губитку интегритета ткива [142-146].

1.2.2.10. Перфузионо МР снимање (eng. *perfusion MRI*)

Од када је откривено да је перивенуларна инфламација мозга критични догађај у патогенези МС, постоји повећан интерес за истраживање микроваскуларних абнормалности употребом напредних МР техника. Студије су показале значајно смањен *CBF* (енг. *cerebral blood flow*) и продужено *MTT* (енг. *mean transit time*) у перивентрикуларним регијама наизглед нормалне беле масе (енг. *normal appearing white matter, NAWM*) код оболелих од МС у односу на контролну популацију [147].

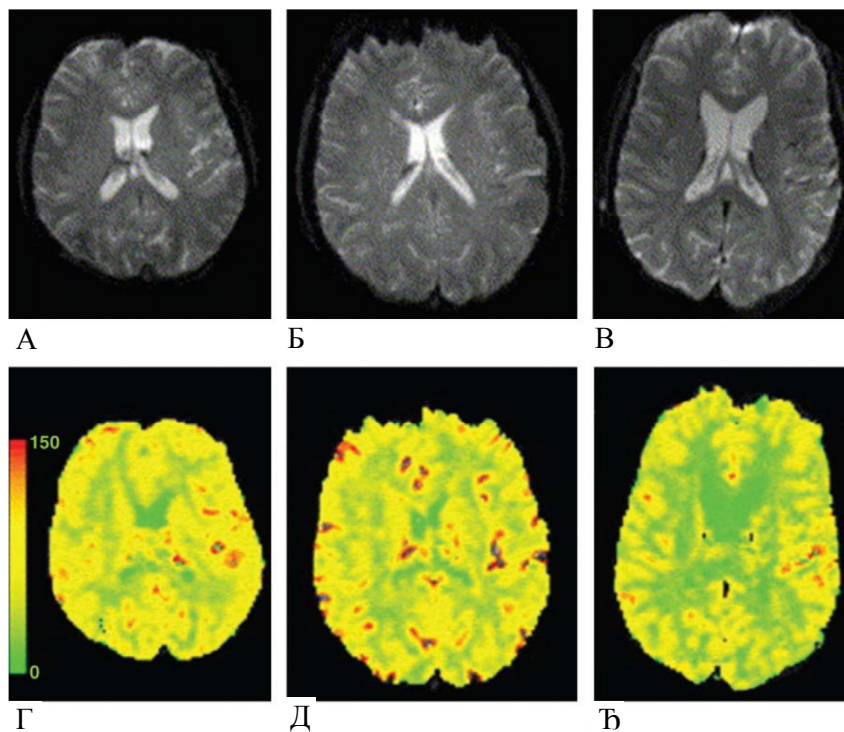
Смањена перфузија у *NAWM* се подудара са хистопатолошким налазима и може указивати на примарно васкуларну патогенезу МС. Уочене су и честа појава едематозних промена типа луковице у зиду вена и васкуларна оклузија у раним фазама болести [148,149].

Истраживања, базирана на савременим хистопатолошким техникама, доказала су постојање оштећења ткива како код хипоксије тако и код тромбозе малих вена. Проучавање МС лезија употребом перфузионих МР секвенци такође је показало постојање хемодинамских абнормалности, укључујући повећан *CBV* (енг. *cerebral blood volume*) у акутним лезијама. Овакви налази упућује на то да је микроциркулација измењена инфламацијом или акутном хипоксијом [150-152].

Поред тога, локалне промене перфузије детектоване су и пре оштећења крвно-мождане баријере и настанка нових лезија [153]. Проучавањем различитих типова лезија доказано је да повећање перфузије не карактерише само акутне лезије (које показују постконтрастно појачање интензитета сигнала), већ и хроничне лезије (без постконтрастног појачања интензитета сигнала), што може указивати на њихову реактивацију или обновљену инфламацију, што пре оштећења крвно-мождане баријере није видљиво на конвенционалним МР секвенцама [154].

Описани налази су важни пошто хемодинамске абнормалности представљају значајну компоненту у патофизиологији МС лезија. Перфузиони имиџинг може

имати предиктивну улогу код реактивације старих и/или формирања нових лезија, и као такав има потенцијал у предвиђању активности болести и праћењу прогресије болести или ефеката терапије (слика 1.8) [155].



Слика 1.8. Аксијални градиент ехо МР приказ код (А, Г) здравог испитаника, (Б, Д) релативно-ремитентног облика МС болести и (В, Ђ) примарно-прогресивног облика МС болести (Г–Ђ). МР слике су прекривене са колор кодираним церебралним протоком крви (CBF тара), где боја траке одговара вредностима CBF у милилитрима на 100 грама у минути. Значајно је снижена вредност CBF на слици Ђ.

1.2.3. Стандардизовани МР протоколи код мултипле склерозе

Могућност детектовања активности лезија и њихових промена током времена довело је до потребе да се стандардизују методи МР аквизиције, што је нарочито важно за праћење еволуције болести. MAGNIMS (енг. *Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis Network*), CMSC (енг. *Consortium of Multiple Sclerosis Centers*) и Француски конзорцијум (енг. *French Consortium*)

предложиле су практичне водиче за имплементацију стандардизованих метода који би били коришћени у пракси (Прилог А табела 1)[156-158].

Протоколи који су наведени покушавају да поставе рационалан приступ употребе МР у корелацији са клиничким параметрима у процени и лечењу оболелих од МС. Они описују опште карактеристике корисних протокола који могу да буду прилагођени индивидуалним потребама. Информативни, стандардизовани МР протокол не мора да буде дугачак. Коришћење *T2W* и *FLAIR* секвенце, уз *T1W* без или са апликацијом гадолинијумског контрастног средства обезбеђује суштинске информације. Па ипак, иако ови наводи показују како је МР постао значајна карика у тумачењу МС, такође указују и на то да је потребно још доста тога да се уради. На пример, изазов представља квантитативно одређивање параметара повезаних са другим индексима прогресије болести који још увек нису решени у рутинској неуролошкој пракси.

1.2.4. Повезаност клиничког и радиолошког налаза

Актуелни дијагностички и прогностички критеријуми код оболелих од МС у клиничким испитивањима засновани су на параметрима добијеним конвенционалним МР прегледом. Као главни МР предиктори у процени тежине болести сматра се укупан број и волумен детектованих плакова на нативним *T2W/T1W* и постконтрастној *T1W* секвенци. Степен активности болести се према МР критеријумима, на нативним и постконтрастним секвенцама, може проценити потврдом дисеминације лезија у простору и времену, која подразумева детекцију интервално насталих *T2W* хиперинтензних лезија или детекцију акутних плакова на постконтрастним томограмима. Активним плаком према МР критеријумима сматрају се лезије у којима због промене пропустљивости крвно-мождане, долази до јасног постконтрастног појачања интензитета сигнала [159-161].

Међутим, утврђено је да ови МР параметри дају само ограничене информације о природи и степену промена захваћеног ткива ЦНС, те не могу бити поуздани предиктори у процени развоја болести и клиничког исхода [82].

Истовремено, познато је и постојање лоше повезаности између клиничког и МР морфолошког налаза, па је овај феномен назван клиничко-радиолошки парадокс [162].

Сматра се да основни разлози клиничко-радиолошког парадокса леже у фокусираности конвенционалног МР имиџинга на морфологију фокалних лезија беле мождане масе на *T2W/T1W* секвенцама, смањеној поузданости диференцијације едема, демиелинизације, губитка аксона и глиозе унутар плака, те смањену сензитивност МР у детекцији патолошког процеса унутар наизглед нормалне беле мождане масе [162-164].

Не може се искључити да одређени утицај на формирање клиничко-радиолошког парадокса има и постојање лажно негативних МР налаза, узрокованих неадекватном интерпретацијом од стране радиолога, када радиолошки минуциозне лезије оптичких нерава, мијелона или пирамидног тракта бивају превиђене, а клинички резултују значајним неуролошким дефицитом [165].

Све наведено упућује на неопходност повећања поузданости МР предиктора развоја МС, редифинисање постојећих или дефинисање нових МР параметара, који би се могли упоређивати са бодованим, клинички дефинисаним, параметрима исхода болести (израчунатим стандардизованим скором за процену степена прогресије болести и скалом функционалне онеспособљености оболелих од МС) [166,167].

2. ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ ИСТРАЖИВАЊА

2.1. Циљеви рада

1. Утврдити, применом *PD* секвенце, МР морфолошке параметре иницијално детектованих акутних плакова МС - локализацију, васкуларну територију, димензије, максималну површину, хомогеност и интензитет сигнала.
2. Проценити да ли постоји и какав је значај разлике утврђених МР морфолошких параметара акутних плакова између испитаника са позитивним клиничким исходом болести у односу на испитанике са негативним клиничким исходом болести.
3. Утврдити, применом *PD* секвенце, сукцесивним МР снимањима у току краткорочног и дугорочног МР праћења, МР морфолошке параметре акутних плакова МС - локализацију, васкуларну територију, димензије, максималну површину, хомогеност и интензитет сигнала.
4. Проценити да ли постоји и какав је значај разлике у промени МР морфологије акутних плакова МС у току краткорочног и дугорочног МР праћења између испитаника са позитивним клиничким исходом болести у односу на испитанике са негативним клиничким исходом болести.

2.2. Хипотезе

1. Постоје типични параметри МР морфологије иницијално детектованих акутних плакова МС утврђених применом *PD* секвенце.
2. Иницијална МР морфологија акутних плакова МС, утврђена применом *PD* секвенце статистички се значајно разликује између испитаника са позитивним клиничким исходом болести у односу на испитанике са негативним клиничким исходом болести.
3. Постоје типичне промене параметара МР морфологије акутних плакова МС у краткорочном и дугорочном времену МР праћења утврђених применом *PD* секвенце.
4. Промена МР морфологије акутног плака МС у времену утврђена краткорочним и дугорочним МР праћењем, уз примену *PD* секвенце, статистички се значајно разликује између испитаника са позитивним клиничким исходом болести у односу на испитанике са негативним клиничким исходом болести.

3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

3.1. Материјал и избор испитаника

Истраживање је било организовано као ретроспективно-проспективна студија и њиме је било обухваћено 29 испитаника са РРМС, дијагностикованих и лечених униформним имуномодулаторним протоколом у трајању од 24 месеца, почевши од иницијалног прегледа, на Клиници за неурологију Војномедицинске академије у Београд (ВМА), у периоду од 2011. до 2016. године. Из архиве Клинике за неурологију ВМА прикупљени су клинички подаци испитаника о току лечења и неуролошком статусу у наведеном периоду, а група је била хомогенизована према примењеном терапијском модалитету. Завршна клиничко-радиолошка процена (неуролошки преглед и МР снимање главе) обављена је најмање 18 месеци по престанку постконтрастног појачања интензитета детектованих плакова МС.

Критеријуми за укључивање у студију:

- Испитаници оба пола старосне доби између 18 и 55 година,
- Потписан образац информисаног пристанка,
- Дефинитивна клиничка дијагноза РРМС, постављена према ревидираним *McDonald* критеријумима из 2010. године,
- Неуролошки утврђена функционална онеспособљеност (*EDSS* скор ≤ 6.0).

Критеријуми за искључивање из студије:

- Друге болести ЦНС,
- Траума ендокранијума,
- Претходна историја о постојању хепатичке или реналне инсуфицијенције,
- Психијатријско и/или психоорганиско обољење (психозе, депресија),
- Малигна обољења,
- Употреба психоактивних супстанци,

- Трудноћа испитаница.

Испитивану групу сачињавало је 249 акутних плакова демиелинизације детектованих на МР снимцима начињеним у ретроспективном делу студије.

Испитаницима укљученим у истраживање дато је усмено објашњење о планираним дијагностичким поступцима, прочитали су писмену информацију и добровољно потписали пристанак да буду укључени у истраживање. Испитивање је одобрено од стране Етичког одбора ВМА, као и Етичке комисије Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду.

3.2. Методе

Свим испитаницима, непосредно по неуролошком прегледу, начињена су стандардна МР снимања главе у Институту за радиологију ВМА (један иницијални и три контролна прегледа). Проспективни део студије је обављен током 2016. године, упућивањем испитаника на завршну клиничко-радиолошку процену (неуролошки преглед и МР снимање главе).

3.2.1. Клиничке оцене

У овом истраживању коришћене су следеће клиничке оцене:

1. Године старости, пол.
2. Трајање болести, укупан број релапса.
3. Степен функционалне онеспособљености који је утврђиван коришћењем *EDSS* скале функционалне онеспособљености (енг. *The Expanded Disability Status Scale*) која одражава растући функционални неуролошки дефицит са распоном скале од 0 до 10. Крајња вредност формирана је на основу испитаникове способности хода и вредности у појединачним функционалним системима [28].

Неуролошким тестовима и прегледом процењивана је дистанца коју је испитаник могао да пређе при самосталном или асистираним ходом. При томе

- је вршено оцењивање појединачних функционалних система (визуелни, мождано стабло, пирамидни, церебеларни, сензорни, функција сфинктера, ментални); вредност *EDSS*=5.5 узимана је као је граница до које је испитаник био способан да хода самостално 100м; *EDSS*>6 сматран је тежом функционалном онеспособљеношћу и искључујућим критеријумом у овом истраживању.
4. Степен брзине прогресије болести оцењиван је израчунавањем *MSSS* скорa брзине прогресије болести. (енг. *Multiple Sclerosis Severity Score*). Вредност је процењивана појединачно за сваког испитаника на основу табеле која је садржала вредности *EDSS* скорова и трајање болести.

3.2.2. Неурорадиолошко испитивање

3.2.2.1. Протокол

MP снимање ендокранијума обављено је апаратом јачине магнетног поља 3T (*General Electric, Signa HDxt 3T*, Милвоки, САД) коришћењем 8HR BRAIN калема за главу и применом конвенционалног MP протокола за снимање ендокранијума, који обухвата следеће секвенце:

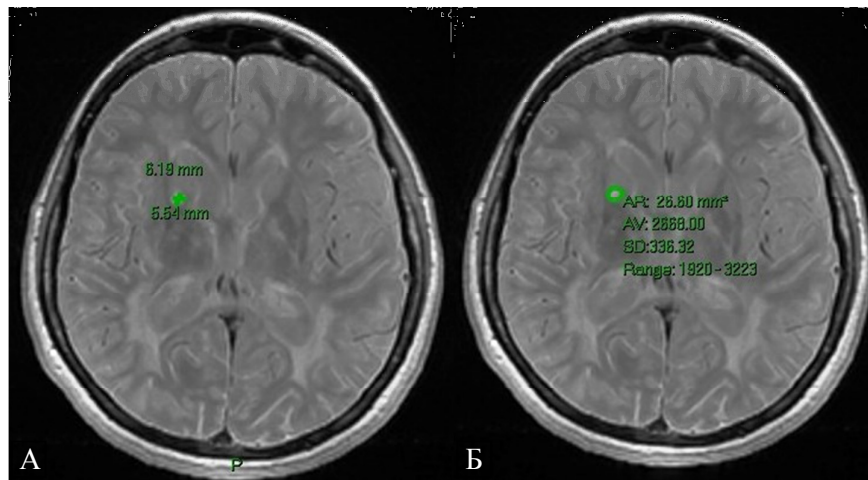
- *T1W* у трансверзалној равни са техничким параметрима дебљине пресека 3 mm, *FOV* 250 mm, матрикс 256x256, *TR/TE* 30 ms/6 ms и углом ексцитације од 27°, најпре нативно, а затим и 10 минута након интравенске апликације гадолинијумског парамагнетног контрастног средства (*Gd-DTPA*), у дози од 0,2 mL/kg телесне тежине, уз идентичне техничке параметре снимања као код неконтрастне серије.
- *PD/T2* у трансверзалној равни са техничким параметрима дебљине пресека 3 mm, *FOV* 250 mm, матрикс 256x256, *TR/ TE1/TE2* 3000 ms/ 20ms/ 100 ms и углом ексцитације од 90°.

Обрада добијених снимака вршила се у интерном систему за архивирање и размену радиолошких слика (енг. *picture archiving and communication system*,

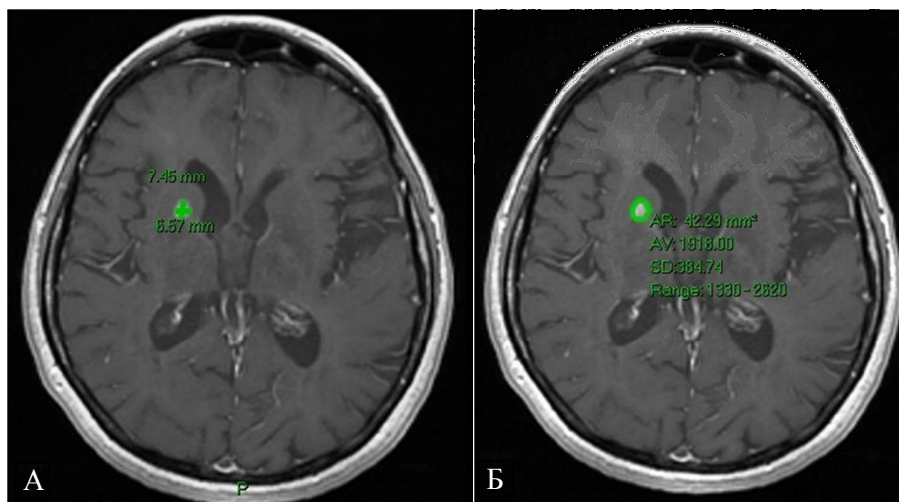
PACS) Института за радиологију ВМА, помоћу програма *CARESTREAM vue PACS* (Carestream Health, Inc., Рочестер, САД).

3.2.2.2. Анализа МР скенограма

Анализом *PD* секвенце код испитаника евидентирано је присуство хиперинтензних демијелинационих лезија, након чега су на основу постојања интралезионог постконтрастног појачања интензитета сигнала означене лезије са знацима акутне инфламације. Мануелним путем су одређивани анатомски параметри лезија (локализација, артеријски и венски слив) као и морфолошки параметри лезија (димензије, површина и интензитет сигнала) на аксијалним пре и постконтрастним *T1W* скенограмима и *PD* скенограмима (слике 3.1 и 3.2).

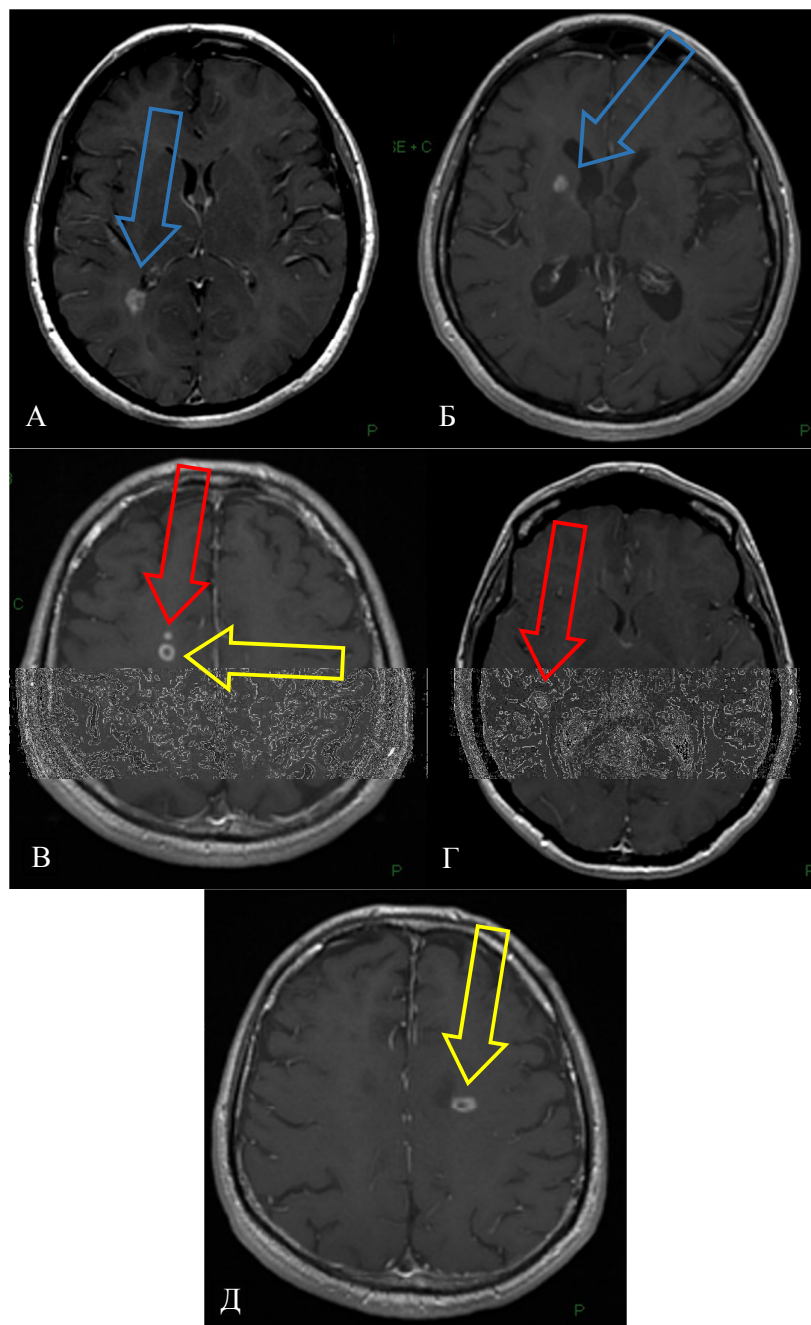


Слика 3.1. Приказ одређивања димензија (А) и површине и интензитета сигнала лезије (Б) на аксијалном *PD* скенограму



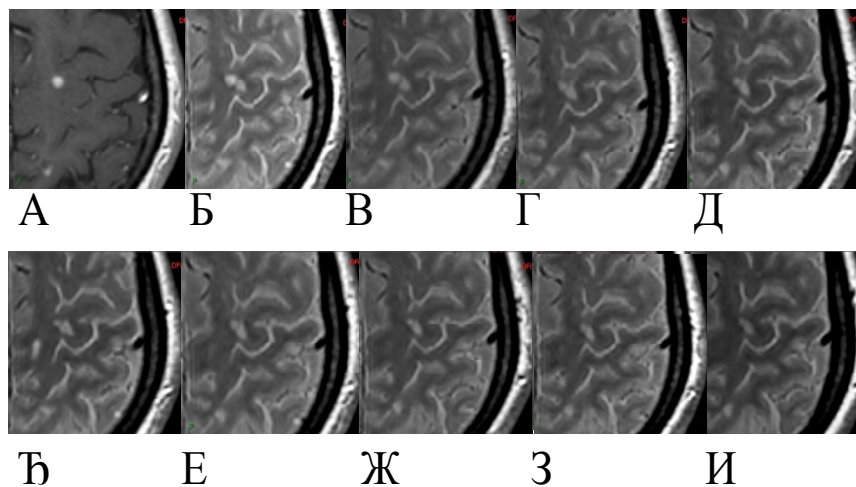
Слика 3.2. Приказ одређивања димензија (А) и површине и интензитета сигнала лезије (Б) на аксијалном T1W скенограму

У зависности од типа постконтрастног појачања интензитета сигнала (ПКПС) акутни плакови су груписани у три подгрупе: а) акутни плакови са тачкастим ексцентричним ПКПС (ПТЕ) б) акутни плакови са хомогеним ПКПС (ХП), и в) акутни плакови са прстенастим типом ПКПС (ПП) (слика 3.3).



Слика 3.3. Аксијални постконтрастни T1W скенограм: примери акутног плака са тачкастим ексцентричним (плава стрелица) (А,Б), хомогеним (црвена стрелица)(В,Г) и прстенастим (жута стрелица) ПКПС (В,Д)

За све три подгрупе евалуирана је морфологија на *PD* секвенцама: облик плака, дијаметри, површина, хомогеност лезије и интензитет сигнала. Поређењем морфолошких карактеристика на сукцесивним контролним МР снимањима испитивана је динамика промене МР одлика све три дефинисане подгрупе плакова на T1 преконтрастном и постконтрастном секвенцом као и на *PD* секвенци (слика 3.4).



Слика 3.4. Пример праћења лезије кроз време- аксијални постконтрастни T1W и PD скенограм на коме се види акутна лезија (А, Б-иницијални преглед). Аксијални PD скенограм на коме се види праћење лезије у одређеном временском периоду (В-7 месеци, Г-8 месеци, Д-9 месеци, Ђ-12 месеци, Е-18 месеци, Ж-24 месеци, З-34 месеци, И-51 месеци)

Добијене морфолошке МР карактеристике и динамика њихове промене у времену праћења упоређивани су са клинички детерминисаним параметрима неуролошког исхода (степеном функционалне онеспособљености изражене *EDSS* скалом и брзином прогресије болести изражене *MSSS* скором).

Испитаницима са позитивним клиничким исходом болести сматрали су се они којима је вредност *EDSS* и *MSSS* у време завршног МР прегледа била иста или мања у односу на иницијални преглед, односно испитаницима са негативним

клиничким исходом болести сматрали су се они код којих су вредности *EDSS* и *MSSS* биле веће на завршном прегледу у односу на иницијални преглед.

3.3. Методе статистичке обраде

Обрада добијених снимака вршила се у интерном систему за архивирање и размену радиолошких слика (енг. *picture archiving and communication system, PACS*) Института за радиологију ВМА, помоћу програма *CARESTREAM vue PACS* (*Carestream Health, Inc.*, Рочестер, САД).

Статистичка обрада је вршена у *SPSS 20.0* (*IBM Corporation*, Њујорк, САД) софтверском пакету, графичка презентација програмом *Microsoft PowerPoint*, а комплетан рад обрађен у текст процесору *Microsoft Word for Windows*. Добијени подаци су обрађени и приказани табеларно и графички уз текстуални коментар.

У овој студији коришћене су дескриптивне и аналитичке статистичке методе.

Од дескриптивних коришћени су:

- апсолутни и релативни бројеви (n, %)
- мере централне тенденције (аритметичка средина, медијана)
- мере дисперзије (стандардна девијација, перцентили)

Од аналитичких статистичких метода коришћени су тестови разлике:

- параметарски (*t test, ANOVA*)
- непараметарски (*Hi-kvadrat test, Mann-Whitney U test, Kruskal-Wallis test*).

Избор теста за тестирање разлике зависио је од типа података и расподеле.

За анализу повезаности коришћена је *Pirson*-ова и *Spirman*-ова корелациона анализа и логистичка регресиона анализа, униваријантна и мултиваријантна.

Анализа података који су се односили на праћење пацијената рађена је и линеарним миксним моделом.

4. РЕЗУЛТАТИ

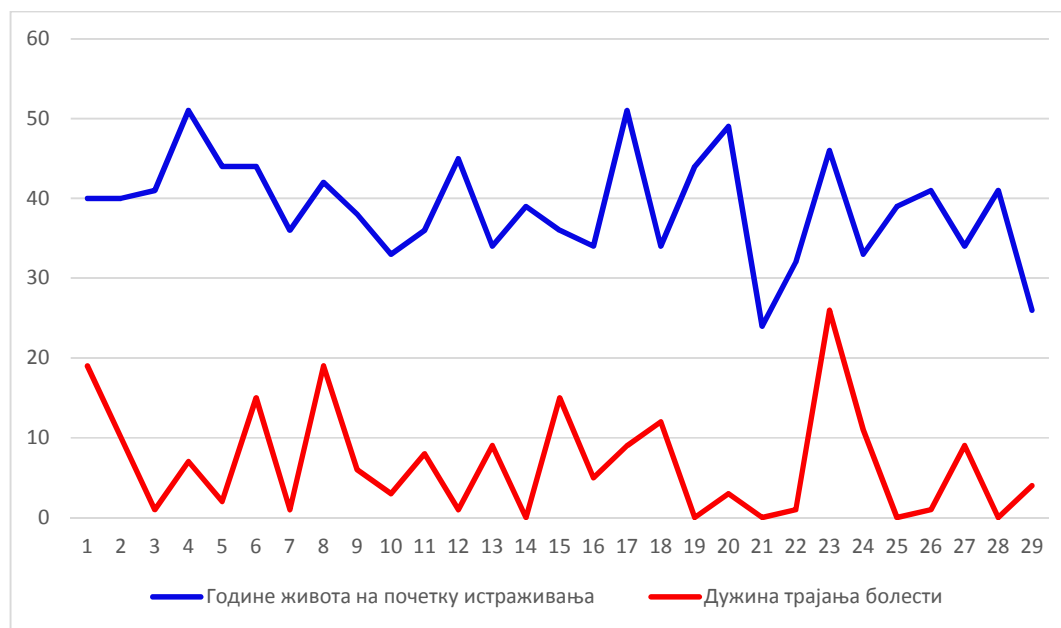
4.1 Демографске карактеристике узорка

Узорак истраживања је чинило 29 пацијената чије су основне демографске карактеристике приказане у табели 4.1. и графиконом 4.1.

Табела 4.1. Старосне карактеристике испитаника

	N	Аритметичка средина	СД	Медијана	Минимум	Максимум
Старост	29	38.86	6.583	39.00	24	51
Први симптоми (старост)	29	32.07	8.693	30.00	20	46
Дужина трајања болести	29	5,75	7,000	4.5	1	26

N – број испитаника, СД – стандардна девијација



Графикон 4.1. Годиње живота и трајања болести на почетку истраживања

Дистрибуција резултата по полу испитаника приказана је табелом 4.2, где је видљиво да већину испитаника оболелих од МС чине особе женског пола.

Табела 4.2. Дистрибуција пацијената према полу

	N	%
Мушки	8	27.6
Женски	21	72.4
Укупно	29	100.0

N – број испитаника

Анализом вредности *EDSS* скале на почетку и завршетку истраживања утврђена је статистички значајна разлика ($Z = -2,447$; $p = 0,014$) која је последица прогресије и временског трајања болести. Анализом вредности *MSSS* скала на почетку и завршетку истраживања није утврђена статистички значајна разлика. (Табела 4.3).

Табела 4.3. Просечне вредности *EDSS* скале и *MSSS* скала на почетку и крају истраживања и разлика њихових вредности

	N	Аритметичка средина	СД	Медијана	Минимум	Максимум
<i>EDSS</i> почетни	29	3.121	1.2368	3.000	1.5	5.5
<i>EDSS</i> завршни	29	3.621	1.5564	3.500	1.0	6.5
Разлика <i>EDSS</i>	29	.483	.9681	.500	-1.0	2.5
<i>MSSS</i> почетни	29	4.8283	2.35805	4.5500	1.14	9.09
<i>MSSS</i> завршни	29	4.4038	2.37109	4.3800	1.00	9.08
Разлика <i>MSSS</i>	29	-.3914	1.46335	-.5200	-4.39	2.77

N - број испитаника, СД - стандардна девијација

Разлика између вредности оба клиничка параметра на почетку и крају истраживања одредила је врсту клиничког тока (позитиван или негативан). Резултати су приказани табелама 4.4 и 4.5.

Табела 4.4. Клиничке карактеристике испитаника (појединачно) на почетку и крају истраживања

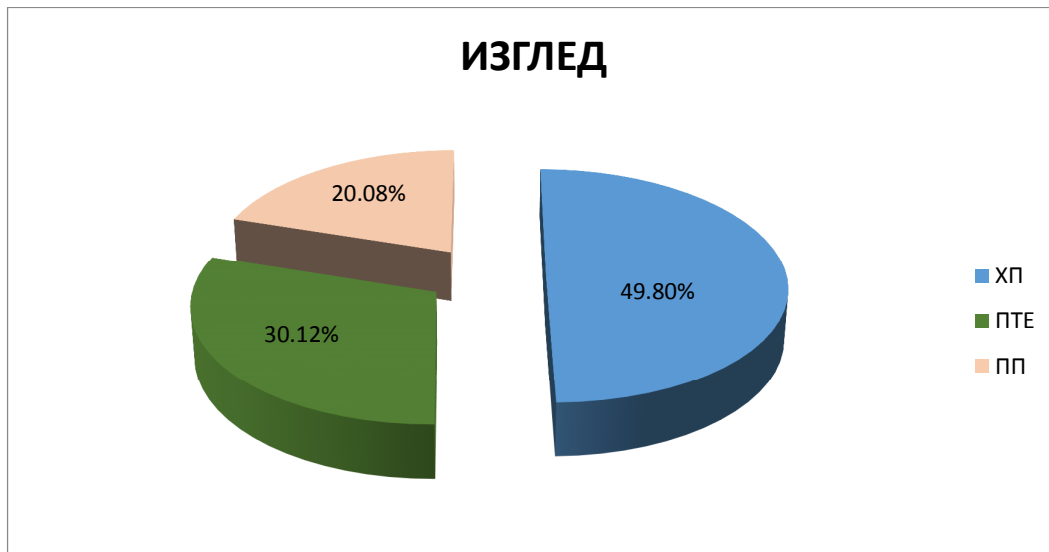
Редни број испитаника	Почетни EDSS	Завршни EDSS	Разлика EDSS	Клинични ток	Почетни MSSS	Завршни MSSS	Разлика MSSS	Клинични ток
1	3,5	5,5	2	неповољан	2.34	3.74	1.4	повољан
2	1,5	3,0	1.5	неповољан	1.4	2.56	1.16	неповољан
3	1,5	2,0	0.5	неповољан	3.69	3.17	-0.52	повољан
4	2,0	2,0	0	повољан	4.82	3.9	-0.92	повољан
5	3,5	5,0	1.5	неповољан	7.54	7.32	0.22	неповољан
6	3	2	-1	повољан	2.3	1.02	-1.28	повољан
7	3	3	0	повољан	7.27	4.96	-2.31	повољан
8	3,5	4,5	1	неповољан	2.29	2.84	-0.55	повољан
9	3,5	3,5	0	повољан	5.36	4.55	-0.81	повољан
10	1,5	1	-0.5	повољан	2.87	1.04	-1.83	повољан
11	3,5	4	0.5	неповољан	4.55	4.38	-0.17	повољан
12	4,5	3,5	-1	повољан	8.95	6.14	-2.81	повољан
13	4,5	4,5	0	повољан	5.77	4.82	-0.95	повољан
14	4	6,5	2.5	неповољан	9.09	9.08	-0.01	повољан
15	2,0	2,0	0	повољан	1.42	1	-0.42	повољан
16	5,0	5,0	0	повољан	7.66	6.95	-0.71	повољан
17	5,5	6,5	1	неповољан	6.58	7.59	1.01	неповољан
18	1,5	2,0	0.5	неповољан	1.14	1.12	-0.02	повољан
19	3,0	2,0	-1	повољан	7.93	3.54	-4.39	повољан
20	4,0	6,0	2	неповољан	6.81	8.24	1.43	неповољан
21	2,5	3,5	0.5	неповољан	7.08	6.24	-0.84	повољан
22	2,0	4	2	неповољан	3.69	6.46	2.77	неповољан
23	4,5	3,5	-1	повољан	2.99	1.69	-1.3	повољан
24	5,5	6,5	1	неповољан	6.03	7.14	1.11	неповољан
25	3,0	3,0	0	повољан	2.44	1.28	-1.16	повољан
26	1,5	2,5	1	неповољан	3.69	4.95	1.26	неповољан
27	3,5	3,5	0	повољан	4.55	3.55	-1	повољан
28	2,0	3	1	неповољан	5.87	5.79	-0.08	повољан
29	2,0	2,0	0	повољан	3.9	2.65	-1.25	повољан

Табела 4.5. Дистрибуција испитаника према исходу клиничког тока болест

Клинички ток	EDSS	MSSS	EDSS / MSSS
повољан	14 (48%)	22 (76%)	14 (48%)
неповољан	15 (52%)	7 (24%)	7 (24%)

4.2 Анализа МР морфолошких параметара иницијално детектованих акутних плакова МС

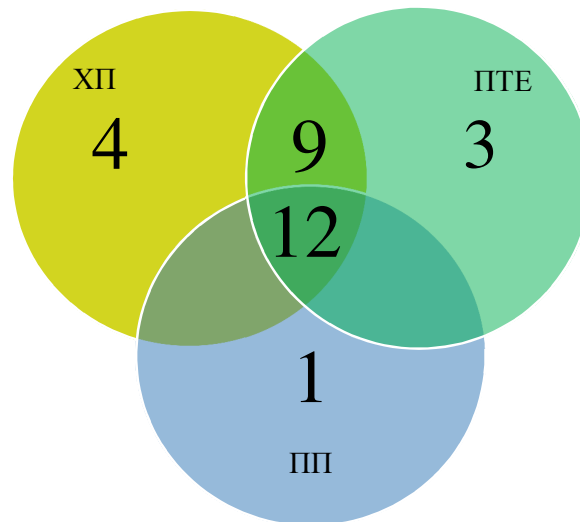
Овом анализом укупно је идентификовано 249 акутних лезија. У зависности од типа постконтрастног испитивања акутни плакови били су груписани у три подгрупе тако да је акутних плакова са хомогеним ПКПС (ХП) било 124, акутних плакова са тачкастим ексцентричним (ПТЕ) ПКПС 75, а акутних плакова са прстенастим ПКПС (ПП) 50 (графикон 4.2).



Графикон 4.2. Процентуална расподела плакова по групама
 ХП-плак са хомогеним ПКПС, ПТЕ-плак са ексцентричним ПКПС,
 ПП-плак са прстенастим ПКПС

Када смо анализирали присутност одређеног облика лезије код сваког од испитаника уочили смо да само 1 испитаник има само 1 облик плака и то

прстенаст. Расподела облика плакова према броју испитаника приказана је графиконом графиконом 4.3.



Графикон 4.3. Дистрибуција облика плакова према броју испитаника
ХП-плак са хомогеним ПКПС, ПТЕ-плак са ексцентричним ПКПС,
ПП-плак са прстенастим ПКПС

Прво су утврђени применом *PD* секвенце основни анатомски МР параметри иницијално детектованих акутних МС плакова – локализација, припадност артеријском и венском сливу.

Плакови су у односу на тенторијум локализовани у две групе: супратенторијално и инфратенторијално. Процентуална расподела локализације лезија по групама у односу на тенторијум приказана је у табели 4.6.

Табела 4.6. Процентуална расподела локализације плакова по групама у односу на тенторијум

Локализација \ Облик	Хомоген	Тачкасто- ексцентричан	Прстенаст	Укупно
Супратенторијално (%)	49	33	18	91
Инфратенторијално (%)	43	36	21	9

Затим су супратенторијални плакови разврстани у следеће анатомске регије: кортикално-субкортикално, перивентрикуларно, остала дубока бела моздана маса, корпус калозум, базалне ганглије. Такође, урађена је и процентуална анализа дистрибуције лезија унутар група у наведеним анатомским регијама. Резултати су приказани у табели 4.7. и графикону 4.4.



Графикон 4.4. Процентуална расподела супратенторијалних лезија у анатомским регијама

Табела 4.7. Процентуална расподела акутних супратенторијалних плакова унутар група у одређеним анатомским регијама

Анатомска регија	Хомоген	Тачкасто-ексцентричан	Прстенаст
Перивентрикуларно	24	35	31
Субкортикално	37	25	22
Дубока бела мождана маса	35	28	45
Базалне ганглије	3	6	0
Корпус калозум	1	6	2
Укупно	100	100	100

Супратенторијалне акутне лезије су на основу припадности одређеној артеријској васкуларној територији разврстане и њихова процентуална дистрибуција унутар група приказана је у табели 4.8.

Табела 4.8. Процентуална расподела припадности супратенторијалних плакова унутар група одређених артеријским васкуларним територијама

Артеријска васкуларна територија	Хомоген	Тачкасто-ексцентричан	Прстенаст
АСА	19	18	18
АСМ	54	54	60
АСР	21	15	16
LSA	3	7	2
АсhА	3	6	4
Укупно	100	100	100

АСА- лат. *arteria cerebri anterior*, АСМ- *arteria cerebri media*, АСР- *arteria cerebri posterior*, LSA- лат. *arteria lenticostriata*, АсhА- лат. *arteria choroidea anterior*

У односу на припадност венском сливу акутне лезије су према групама разврстане у 4 васкуларне територије: интерне церебралне вене (енг. *internal*

cerebral veins, ICV), кортикалне вене, *Labbe*-ова вена и сфенопаријетални синус (табела 4.9).

Табела 4.9. *Процентуална расподела припадности супратенторијалних плакова унутар група одређеној венској територији*

Венска територија	Хомоген	Тачкасто-ексцентричан	Прстенаст
ICV	58	69	58
Кортикалне вене	29	18	29
Labbe-ова вена	10	6	9
Сфенопаријетални синус	3	7	4
Укупно	100	100	100

ICV - интерна церебрална вена

Следећа анализа се односила на утврђивање морфолошких параметара лезија (димензије, површина и интензитет сигнала) на аксијалним *PD* скенограмима као и клиничких параметара (вредности *EDSS* скале и *MSSS* скорa). Утврђени су следећи статистички параметри: аритметичка средина, стандардна девијација, минимум, максимум и медијана. Ови резултати су приказани табелом 4.10.

Табела 4.10. *Основни статистички показатељи иницијално детектованих плакова на PD секвенци*

	АС	СД	Медијана	Минимум	Максимум
АП	4.39	2.53	3.93	1.09	18.97
ЛЛ	4.30	2.38	3.97	1.04	15.14
Површина	18.89	22.94	12.62	1.82	203.85
ИС	2,456.74	345.14	2,444.00	1,465.00	3,345.00
<i>EDSS</i>	3.77	1.29	3.50	1.50	6.50
<i>MSSS</i>	5.61	2.37	6.03	1.03	9.09

дијаметар АП - антериопостериорни; дијаметар ЛЛ - латеролатерални, ИС - интензитет сигнала, АС - аритметичка средина, СД - стандардна девијација

Урађена је и међусобна повезаност параметара помоћу *Spearman*-ове корелације која је показала да постоји статистички значајна позитивна повезаност интензитета сигнала са остала три параметра. Постоји статистички значајна разлика између ИС и АП дијаметра ($p=0,346$), ИС и ЛЛ ($p=0,350$) и ИС и површине ($p=0,365$). Резултати су приказани у табели 4.11.

Табела 4.11. *Spearman*-ова корелација МР параметара на *PD* секвенци иницијално детектованих плакова по групама

	АП	ЛЛ	Површина	ИС	EDSS
ЛЛ	,653**				
Површина	,891**	,870**			
ИС	,346**	,350**	,365**		
EDSS	-,043	,015	-,005	,089	
MSSS	,071	,041	,063	-,061	,610**

дијаметар АП-антерио-постериорни; дијаметар ЛЛ-латеро-латерални, ИС-интензитет сигнала

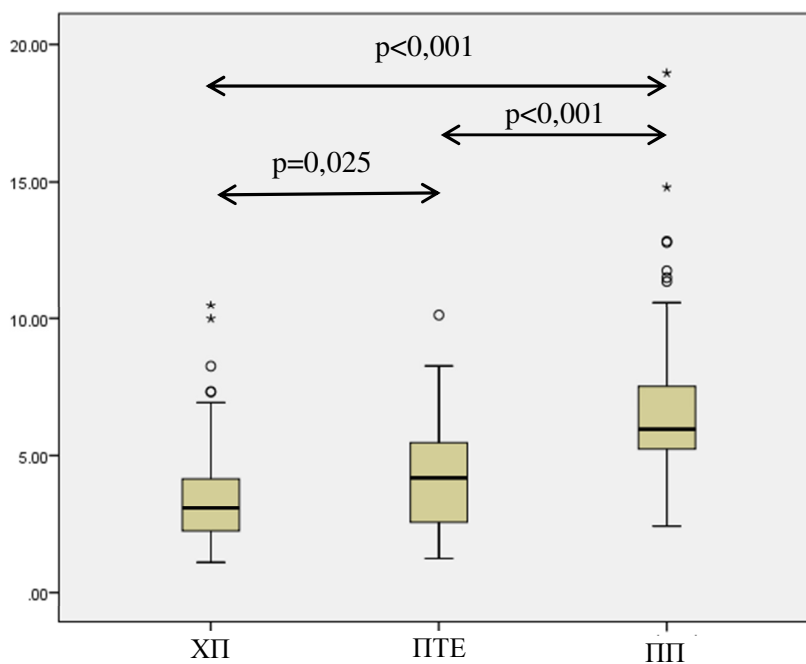
Када смо груписали плакове по облику постконтрастног појачања интензитета сигнала, анализирали смо сваки МР параметар посебно и испитали статистички значај разлике између њих.

Испитивањем АП дијаметра на *PD* секвенци утврдили смо просечне вредности за иницијално детектован облик плака и притом закључили да највећи АП дијаметар имају прстенасти плакови (табела 4.12). Утврђено је да постоји статистички значајна позитивна разлика између свих група плакова: између ХП и ПТЕ ($p=0,025$), ХП и ПП ($p<0,001$) као и између ПТЕ и ПП ($p<0,001$) (графикон 4.5).

Табела 4.12. Вредности АП дијаметра на PD секвенци иницијално детектованих плакова по групама

Облик	N	Аритметичка средина	СД	Медијана	Минимум	Максимум
ХП	124	3.4220	1.65052	3.0550	1.09	10.50
ПТЕ	75	4.2017	1.95276	4.1900	1.23	10.12
ПП	50	7.0534	3.20050	5.9600	2.39	18.97
укупно	249	4.3861	2.53420	3.9300	1.09	18.97

N – број плакова, СД – стандардна девијација, ХП-плак са хомогеним ПКПС, ПТЕ-плак са ексцентричним ПКПС, ПП-плак са прстенастим ПКПС



Графикон 4.5. Разлике у АП дијаметру на PD секвенци иницијално детектованих плакова по групама

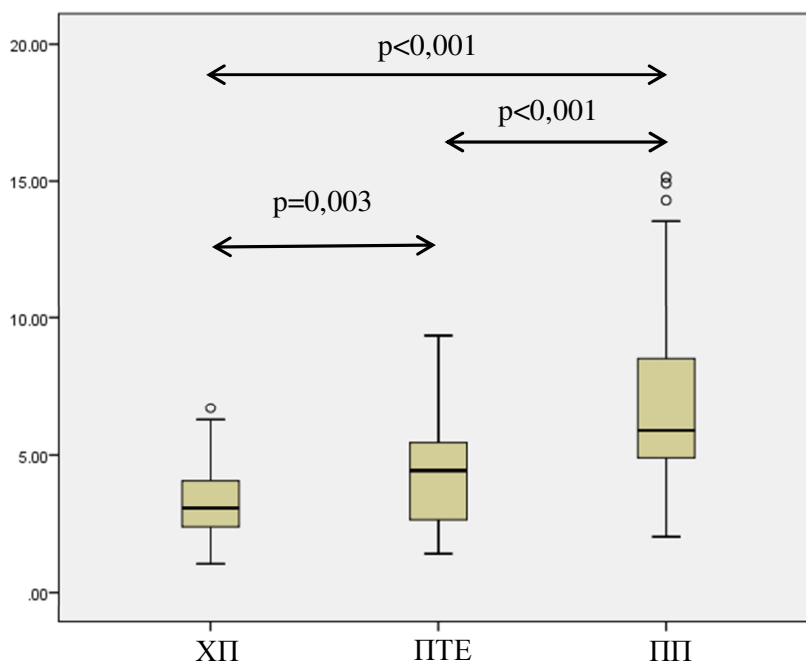
Анализом ЛЛ дијаметра иницијално детектованих лезија утврђена је просечна вредност за хомогени, тачкасто-ексцентрични и прстенасти плак (табела 4.13). Утврђено је да највећу просечну вредност има прстенаст плак као и да постоји статистички значајна позитивна разлика у ЛЛ дијаметру између хомогених

и тачкасто-ексцентричних лезија ($p=0,003$), хомогених и прстенастих ($p<0,001$) као и између тачкасто-ексцентричних и прстенастих ($p<0,001$) (графикон 4.6).

Табела 4.13. Вредности ЛЛ дијаметра на PD секвенци иницијално детектованих плакова по групама

Облик	N	Аритметичка средина	СД	Медијана	Минимум	Максимум
ХП	124	3.2810	1.23916	3.0500	1.04	6.71
ПТЕ	75	4.2881	1.91478	4.4400	1.40	9.35
ПП	50	6.8298	3.17604	5.8850	2.01	15.14
укупно	249	4.2969	2.37869	3.9700	1.04	15.14

N – број плакова, СД - стандардна девијација, ХП-плак са хомогеним ПКПС, ПТЕ-плак са ексцентричним ПКПС, ПП-плак са прстенастим ПКПС



Графикон 4.6. Разлике у ЛЛ дијаметру на PD секвенци иницијално детектованих плакова по групама.

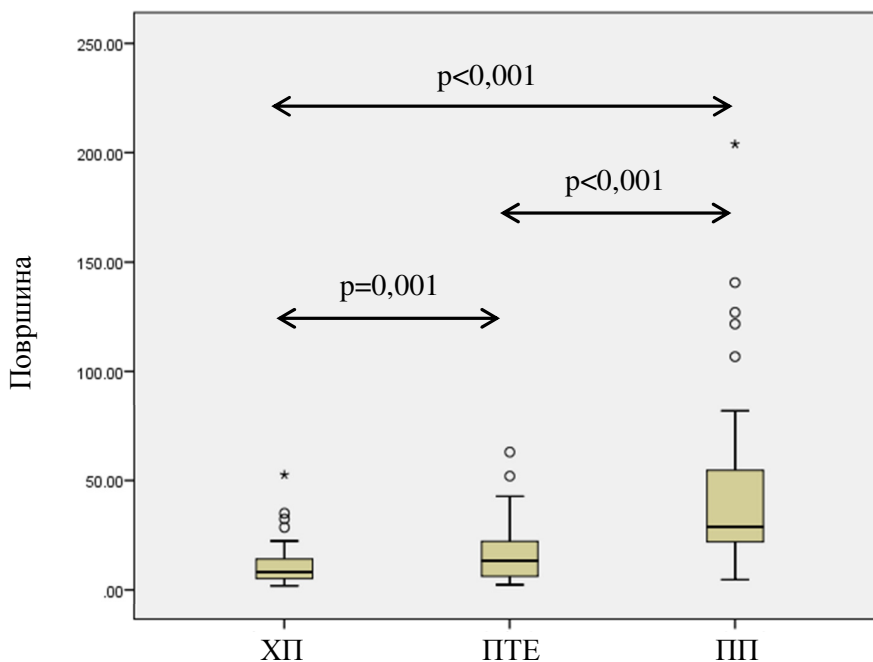
Када је у питању површина иницијално детектованих лезија највећу просечну вредност имају прстенасте лезије, док најмању површину имају хомогене лезије. Анализом је утврђено да статистички значајна позитивна разлика постоји између

хомогених и тачкастие-ексцентричних лезија ($p=0,001$), хомогених и прстенастих ($p<0,001$) као и између тачкастие-ексцентричних и прстенастих ($p<0,001$). Резултати су приказани у табели 4.14 и графиконом 4.7.

Табела 4.14. Вредности површине на PD секвенци иницијално детектованих плакова по групама

Облик	N	Аритметичка средина	СД	Медијана	Минимум	Максимум
ХП	124	10.1794	7.25815	8.0250	1.82	52.58
ПТЕ	75	16.3575	12.07640	13.1300	2.31	62.93
ПП	50	44.3070	38.08940	28.4200	4.61	203.85
укупно	249	18.8932	22.94381	12.6200	1.82	203.85

N – број плакова, СД – стандардна девијација, ХП-плак са хомогеним ПКПС, ПТЕ-плак са ексцентричним ПКПС, ПП-плак са прстенастим ПКПС наст плак



Графикон 4.7. Разлике у површини на PD секвенци иницијално детектованих плакова по групама

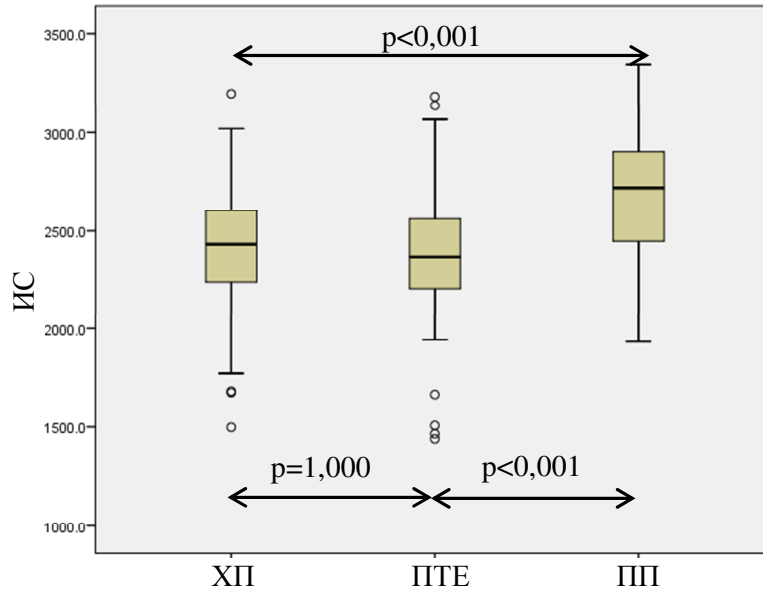
Анализом вредности ИС између група иницијално детектованих лезија закључено је да је највећа вредност код прстенастих лезија, а да је најмања код тачкасто-ексцентричних. Резултати су приказани у табели 4.15.

Табела 4.15. Вредности ИС на PD секвенци иницијално детектованих плакова по групама

Облик	N	Аритметичка средина	СД	Медијана	Минимум	Максимум
ХП	124	2408.508	303.3493	2431.500	1498.0	3198.0
ПТЕ	75	2392.920	348.0182	2367.000	1439.0	3183.0
ПП	50	2678.100	336.0035	2721.000	1935.0	3345.0
укупно	249	2457.948	341.1130	2444.000	1439.0	3345.0

N – број плакова, СД – стандардна девијација, ХП-плак са хомогеним ПКПС, ПТЕ-плак са ексцентричним ПКПС, ПП-плак са прстенастим ПКПС

Поређењем ових вредности ИС утврђена је статистички значајна позитивна разлика између хомогених и прстенастих ($p < 0,001$) као и између тачкасто-ексцентричних и прстенастих ($p < 0,001$). Разлика између хомогених и тачкасто-ексцентричних лезија није статистички значајна ($p = 1,000$). Резултат је приказан графиконом 4.8.



Графикон 4.8. Разлике у интензитету сигнала иницијално детектованих плакова по групама

Такође смо анализирали и клиничке параметре по групама иницијално детектованих лезија.

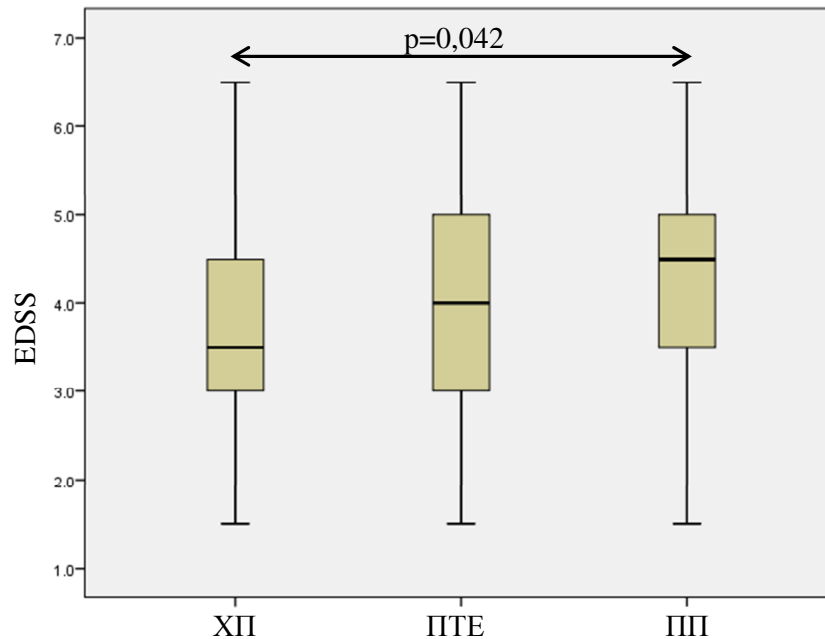
Анализом вредности *EDSS* скале утврђено је да прстенаста група лезија има просечно највећу вредност овог клиничког параметра, док је најмању вредност имала група хомогених лезија. Резултати су приказани у табели 4.16.

Табела 4.16. Вредности *EDSS* скале иницијално детектованих плакова по групама

Облик	N	АС	СД	Медијана	Минимум	Максимум
ХП	124	3.609	1.2760	3.500	1.5	6.5
ПТЕ	75	3.793	1.2332	4.000	1.5	6.5
ПП	50	4.140	1.3704	4.500	1.5	6.5
укупно	249	3.771	1.2935	3.500	1.5	6.5

N - број плакова, АС - аритметичка средина, СД - стандардна девијација, ХП-плак са хомогеним ПКПС, ПТЕ-плак са ексцентричним ПКПС, ПП-плак са прстенастим ПКПС

Анализом је такође утврђено постојање статистички значајне разлике у *EDSS* између прстенастих и хомогених лезија ($p=0,042$) што је приказано графиком 4.9.



Графикон 4.9. Разлике вредности *EDSS* скале иницијално детектованих плакова по групама

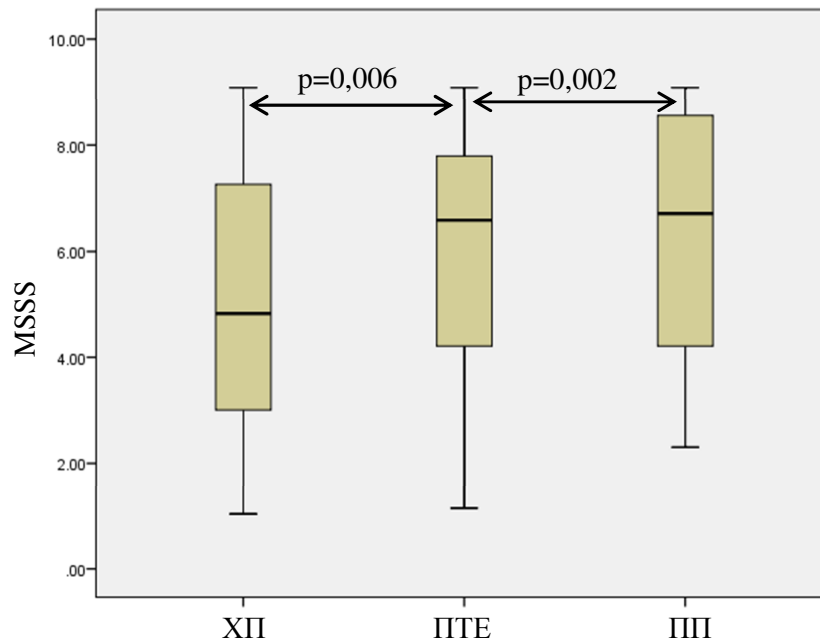
Анализа вредности *MSSS* скорa иницијално детектованих плакова показала је да је и за овај клинички параметар највећа вредност за прстенасте, а најмања за хомогене лезије. Резултат је приказан табелом 4.17.

Табела 4.17. Вредности *MSSS* скара иницијално детектованих плакова по групама

Изглед нулто	N	АС	СД	Медијана	Минимум	Максимум
ХП	124	5.0258	2.34816	4.8200	1.03	9.09
ПТЕ	75	6.0693	2.32586	6.5800	1.14	9.09
ПП	50	6.3706	2.13260	6.7050	2.30	9.09
укупно	249	5.6102	2.36612	6.0300	1.03	9.09

N – број плакова, АС - аритметичка средина, СД - стандардна девијација, ХП-плак са хомогеним ПКПС, ПТЕ-плак са ексцентричним ПКПС, ПП-плак са прстенастим ПКПС

Утврђено је и постојање статистички значајне разлике у *MSSS* између хомогеног и тачкастог облика лезија ($p=0,006$) као и између тачкасто-ексцентричних и прстенастих лезија ($p=0,002$) што је и приказано графиконом 4.10.



Графикон 4.10. Разлике вредности *MSSS* скале иницијално детектованих плакова по групама.

Из даље анализе смо искључили параметре димензије (АП и ЛЛ) јер су плакови често неправилног облика, а максимална површина лезије је довољан морфолошки параметар који узима у обзир како димензије тако и различите форме облика.

Када смо анализирали вредности површине и ИС иницијално детектованих акутних плакова на аксијалном *PD* и постконтрастном *TIW* скенограму у јединственом узорку и посебно између облика лезија, резултат је показао да статистички значајна разлика постоји по ИС и у јединственом узорку и унутар група ,а по површини статистички значајна разлика је само код прстенастих плакова. Резултат приказан табелом 4.18.

Табела 4.18. *Анализа вредности површине и ИС иницијално детектованих плакова на аксијалном PD и постконтрастном TIW скенограму у јединственом узорку и посебно између облика лезија*

		N	АС	СД	<i>p</i> вредност
Хомоген	ИС <i>PD</i>	124	2408.508	303.3493	<0.001
	ИС <i>TIW</i>	124	1643.460	209.6863	
	Површина <i>PD</i>	124	10.1794	7.25815	0.778
	Површина <i>TIW</i>	124	9.7953	6.16002	
Тачкасто-ексцентричан	ИС <i>PD</i>	75	2392.920	348.0182	<0.001
	ИС <i>TIW</i>	75	1512.013	179.9927	
	Површина <i>PD</i>	75	16.3575	12.07640	0.383
	Површина <i>TIW</i>	75	15.7996	12.02284	
Прстенаст	ИС <i>PD</i>	50	2678.100	336.0035	<0.001
	ИС <i>TIW</i>	50	1645.600	283.0410	
	Површина <i>PD</i>	50	44.3070	38.08940	<0.001
	Површина <i>TIW</i>	50	50.4544	39.65230	
Укупно	ИС <i>PD</i>	249	2456.748	345.1430	<0.001
	ИС <i>TIW</i>	249	1604.297	225.8069	
	Површина <i>PD</i>	249	18.8932	22.94381	0.528
	Површина <i>TIW</i>	249	19.7683	24.83844	

N-број плакова, АС - аритметичка средина, СД - стандардна девијација

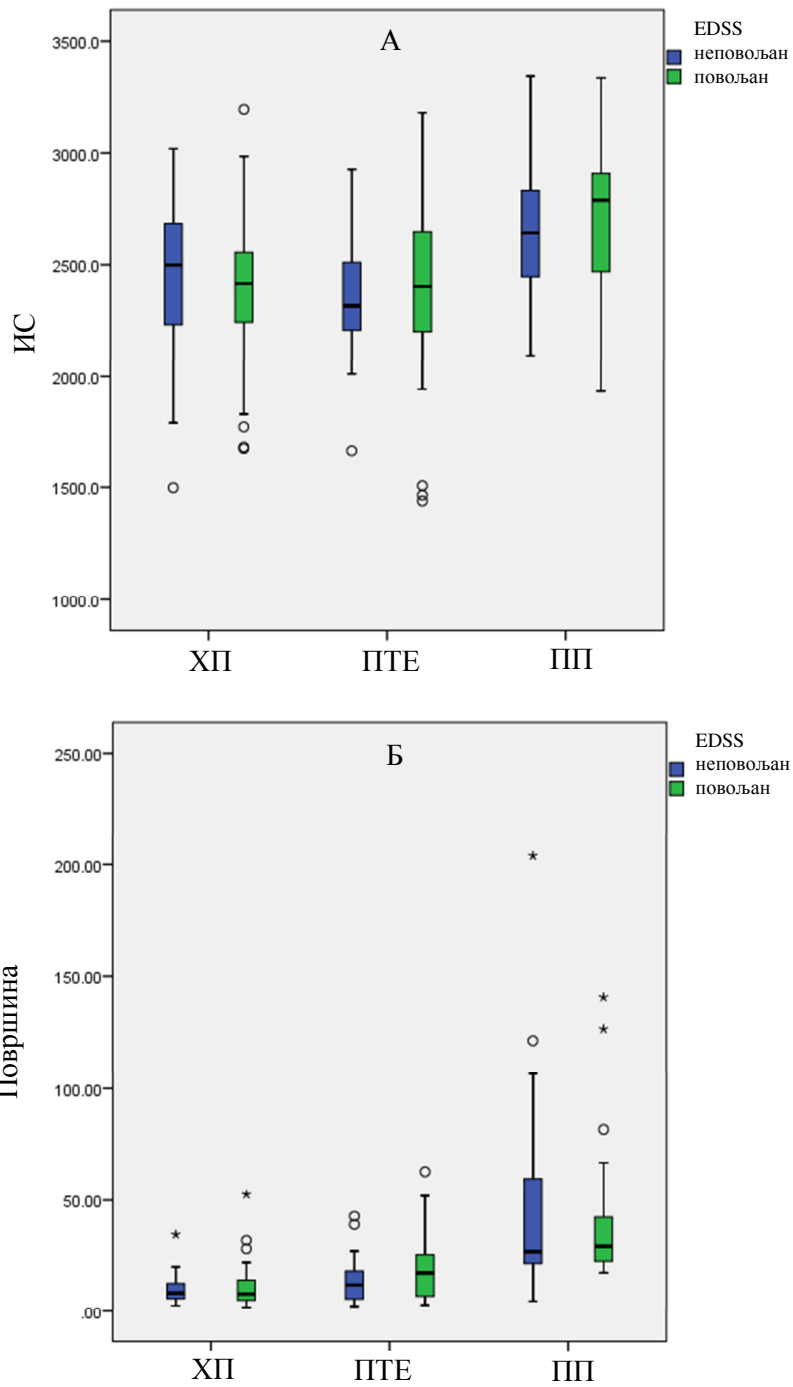
4.3 Анализа МР морфолошких параметара акутних плакова, утврђених применом *PD* секвенце, између испитаника са позитивним и негативним клиничким исходом

Аналізу вредности ИС акутних плакова, измерених на аксијалним *PD* скенограмима, између испитаника са различитим позитивним и негативним клиничким исходом болести утврђеним *EDSS* скалом урадили смо генерализованим линеарним моделом којим је утврђено да постоји значајна статистичка разлика између облика плакова ($F=14,206$; $p<0,001$; Part $\text{Eta}^2=0,105$), да исте нема између испитаника са позитивним и негативним клиничким током ($F=0,415$; $p=0,520$; Part $\text{Eta}^2=0,002$) , а такође нема ни интеракције облика плака и исхода болести ($F=1,037$; $p=0,356$; Part $\text{Eta}^2=0,009$). И када је у питању површина истим моделом је утврђено да статистички значајна разлика постоји између облика ($F=65,678$; $p<0,001$; Part $\text{Eta}^2=0,351$), да не постоји између испитаника у односу на клинички ток ($F=1,178$; $p=0,279$; Part $\text{Eta}^2=0,005$), а нема ни интеракције изгледа и тока ($F=1,182$; $p=0,308$; Part $\text{Eta}^2=0,010$). Резултати су приказани у табели 4.19 и графиконом 4.11.

Табела 4.19. Корелација *MP* параметара са клиничким исходом болести утврђеним *EDSS* скалом између група плакова (*t test*)

Група	Клинички ток	Број плакова	АС	СД	Резултат тестирања	
ИС	ХП	негативан	30	2452.567	329.9706	t=-0,913 p=0.363
		позитиван	94	2394.447	294.8337	
		укупно	124	2408.508	303.3493	
	ПТЕ	негативан	31	2352.161	254.4952	t=0,850 p=0.398
		позитиван	44	2421.636	401.5035	
		укупно	75	2392.920	348.0182	
	ПП	негативан	25	2644.840	357.6350	t=0,696 p=0.490
		позитиван	25	2711.360	316.6913	
		укупно	50	2678.100	336.0035	
	укупно	негативан	86	2472.267	332.0809	t=-0,480 p=0.631
		позитиван	163	2450.393	346.5550	
		укупно	249	2457.948	341.1130	
Површина	ХП	негативан	30	10.1260	6.79317	t=-0,151 p=0.880
		позитиван	94	10.1965	7.43527	
		укупно	124	10.1794	7.25815	
	ПТЕ	негативан	31	13.3858	9.94904	t=1,667 p=0.100
		позитиван	44	18.4511	13.07935	
		укупно	75	16.3575	12.07640	
	ПП	негативан	25	46.5864	43.87001	t=0,177 p=0.860
		позитиван	25	42.0276	32.04141	
		укупно	50	44.3070	38.08940	
	Укупно	негативан	86	21.9000	29.13239	t=-1,114 p=0.266
		позитиван	163	17.3068	18.79468	
		укупно	249	18.8932	22.94381	

ИС – интензитет сигнала, АС - аритметичка средина, СД - стандардна девијација, ХП-плак са хомогеним ПКПС, ПТЕ-плак са ексцентричним ПКПС, ПП- плак са прстенастим ПКПС



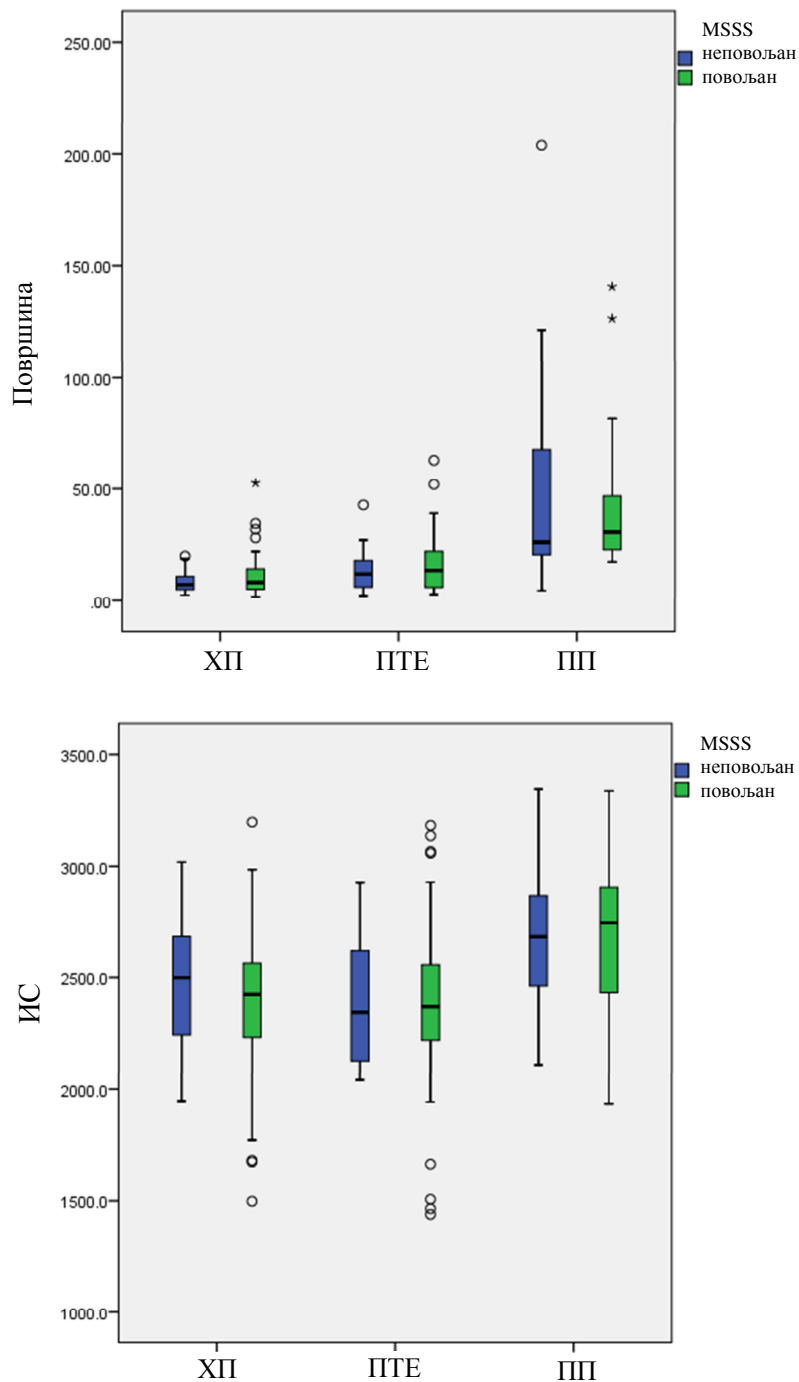
Графикон 4.11. Корелација ИС (графикон А) и површине (графикон Б) акутних плакова са клиничким исходом болести утврђеним EDSS између група лезија

На исти начин смо анализирали МР параметре акутних плакова на *PD* секвени између испитаника са различитим позитивним и негативним клиничким исходом болести утврђеним *MSSS* скором. Генерализованим линеарним моделом утврђено је да постоји статистички значајна разлика између облика ($F=11,425$; $p<0,001$; Part $\text{Eta}^2=0,086$), нема је између испитаника са различитим исходом клиничког тока ($F=0,554$; $p=0,457$; Part $\text{Eta}^2=0,002$) нити постоји интеракција исхода и облика плака ($F=0,460$; $p=0,632$; Part $\text{Eta}^2=0,004$). И када је у питању површина утврђено истим моделом је да статистички значајна разлика постоји између облика ($F=63,807$; $p<0,001$; Part $\text{Eta}^2=0,344$), да не постоји између испитаника у односу на клинички ток ($F=1,153$; $p=0,284$; Part $\text{Eta}^2=0,005$), а нема ни интеракције изгледа и тока ($F=0,119$; $p=0,887$; Part $\text{Eta}^2=0,001$). Резултати су приказани у табели 4.20 и графиконом 4.12.

Табела 4.20. Корелација МР параметара са клиничким исходом болести утврђеним МССС скалом између група плакова

	Група	Клинички ток	Број плакова	АС	СД	Резултат тестирања
ИС	ХП	неповољан	30	2489.955	271.0743	t=1.394 p=0.166
		повољан	94	2390.941	308.2695	
		укупно	124	2408.508	303.3493	
	ПТЕ	неповољан	31	2377.231	279.5375	t=0.178 p=0.860
		повољан	44	2396.210	362.6196	
		укупно	75	2392.920	348.0182	
	ПП	неповољан	25	2698.136	341.7727	t=-0.370 p=0.713
		повољан	25	2662.357	336.8299	
		укупно	50	2678.100	336.0035	
	укупно	неповољан	86	2544.596	324.0991	t=-2.201 p=0.029
		повољан	163	2432.224	342.6074	
		укупно	249	2457.948	341.1130	
Површина	ХП	неповољан	30	8.5459	4.91896	t=0.931 p=0.354
		повољан	94	10.5318	7.64318	
		укупно	124	10.1794	7.25815	
	ПТЕ	неповољан	31	14.3815	11.19377	t=0.735 p=0.465
		повољан	44	16.7718	12.29895	
		укупно	75	16.3575	12.07640	
	ПП	неповољан	25	47.8623	46.50143	t=0.214 p=0.832
		повољан	25	41.5136	30.54002	
		укупно	50	44.3070	38.08940	
	Укупно	неповољан	86	25.0516	34.41932	t=-1.416 p=0.158
		повољан	163	17.0649	17.93029	
		укупно	249	18.8932	22.94381	

ИС – интензитет сигнала, АС - аритметичка средина, СД - стандардна девијација, ХП-плак са хомогеним ПКПС, ПТЕ-плак са ексцентричним ПКПС, ПП- плак са прстенастим ПКПС

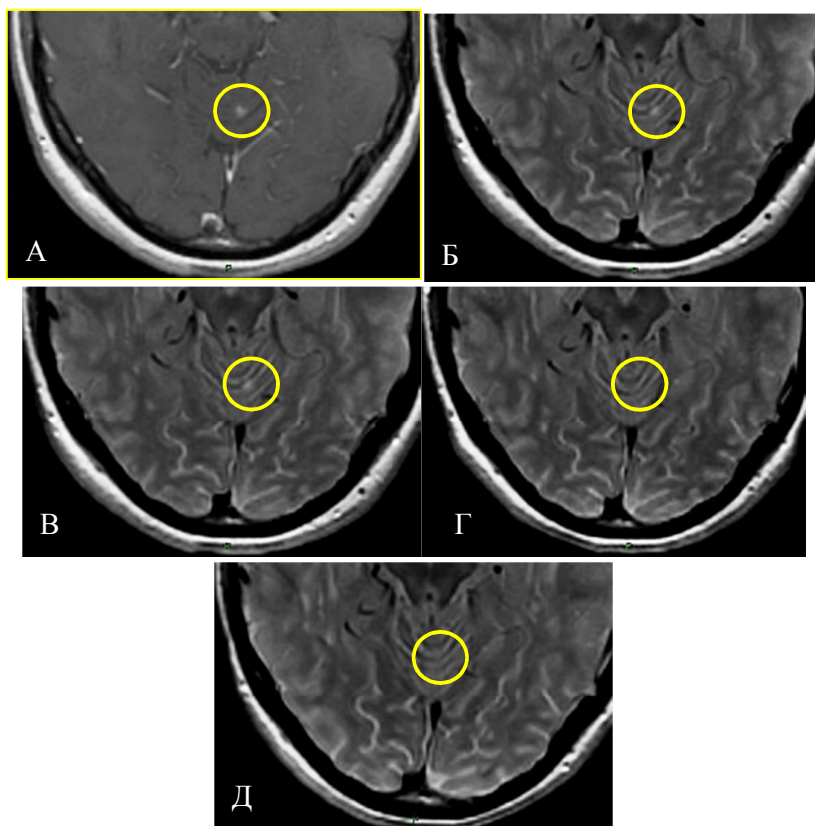


Графикон 4.12. Корелација ИС (графикон А) и површине (графикон Б) акутних плакова са клиничким исходом болести утврђеним MSSS између група плакова

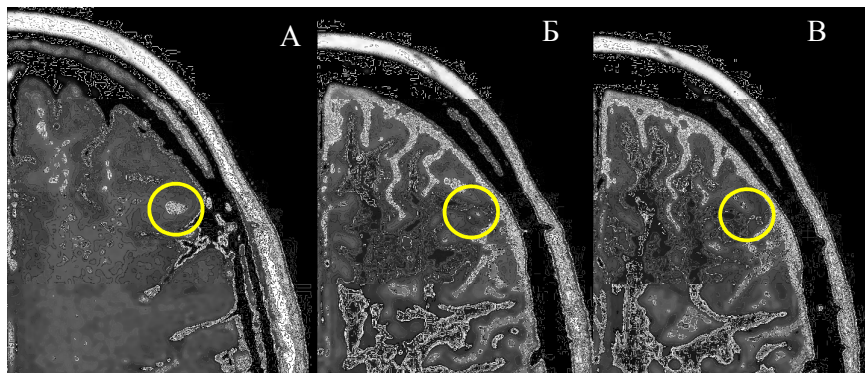
4.4 Морфолошки параметри акутних плакова МС у току краткорочног, средњорочног и дугорочног праћења

4.4.1 Анализа морфолошких параметара акутних плакова који нестају током времена

Током периода праћења укупно 53 акутна плака идентификованих на иницијалном постконтрастном *T1W* и *PD* скенограму је нестало и нису се могли детектовати на сукцесивним аксијалним МР скенограмима у *PD* секвенци (слика 4.1, 4.2).



Слика 4.1. Приказ акутног МС плака вермиса са леве стране детектоване на аксијалном постконтрастном *T1W* скенограму (А) која током времена праћења на аксијалним *PD* скенограмима нестаје (Б - иницијални преглед, В - након 6 месеци, Г - након 7 месеци, Д - након 52 месеца)



Слика 4.2. Приказ акутног МС плака субкортикално фронтално лево детектоване на аксијалном постконтрастном T1W скенограму (А) која је током времена праћења на аксијалним PD скенограмима нестала (Б - иницијални преглед, В - након 51 месеца)

У првој години праћења нестало је више од половине укупног броја плакова који се нису више детектовали до краја истраживања. Дистрибуција групе плакова по времену нестајања приказана је у табели 4.21.

Табела 4.21. Процентуална дистрибуција група плакова по времену нестајања

Време праћења у месецима	0-6	7-12	13-18	19-24	>24
ХП	14	50	11	11	14
ПТЕ	20	33	7	13	27
ПП	40	20	20	10	10
Број плакова	11	21	6	6	9

ХП-плак са хомогеним ПКПС, ПТЕ-плак са ексцентричним ПКПС, ПП- плак са прстенастим ПКПС

Стога смо направили две подгрупе акутних плакова: подгрупу перманентних плакова (у овој подгрупи анализирано је 196 плакова) и подгрупу нестајућих плакова (53 плака) и за сваку подгрупу су праћени морфолошки параметри посебно.

Резултати добијени анализом дистрибуције плакова по групама у односу на подгрупе показују да током периода праћења нестаје укупно 21,3% свих иницијално детектованих плакова. Нема статистички значајне разлике између група и подгрупа ($X^2=0,236$; $p=0,889$). Дистрибуција плакова по групама и подгрупама приказана је у табели 4.22.

Табела 4.22. Дистрибуција плакова по групама и подгрупама

		Подгрупа плакова			
		перманентни	нестајући	Укупно	
Група	ХП	број	95	25	120
		%	79.2%	20.8%	100.0%
	ПТЕ	број	66	17	83
		%	79.5%	20.5%	100.0%
	ПП	број	35	11	46
		%	76.1%	23.9%	100.0%
Укупно		број	196	53	249
		%	78.7%	21.3%	100.0%

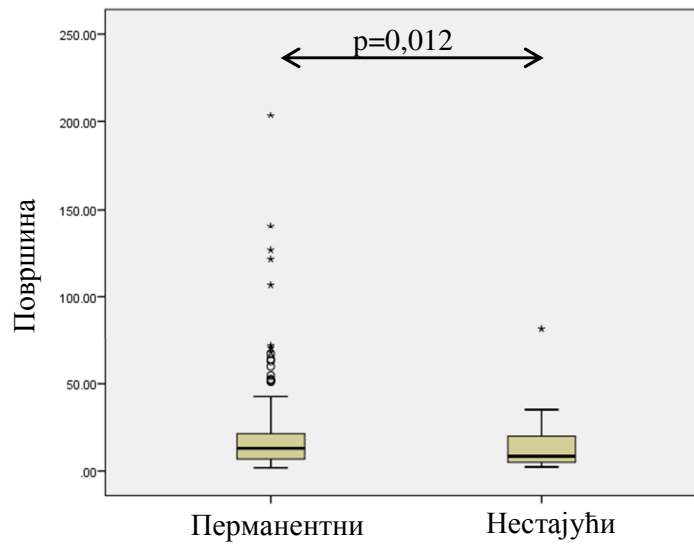
ХП-плак са хомогеним ПКПС, ПТЕ-плак са ексцентричним ПКПС, ПП- плак са прстенастим ПКПС

Када смо упоредили морфолошке параметре (површину и интензитет сигнала) између подгрупа, односно између перманентних и лезија које се не детектују на сукцесивним аксијалним *PD* скенограмима, утврдили смо постојање статистички значајне позитивне разлике по површини лезија ($t=-2,528$; $p=0,012$), док по интензитету сигнала статистичке разлике није било ($t=-1,141$; $p=0,255$). Резултати су приказани у табели 4.23. и графиконима 4.14 и 4.15.

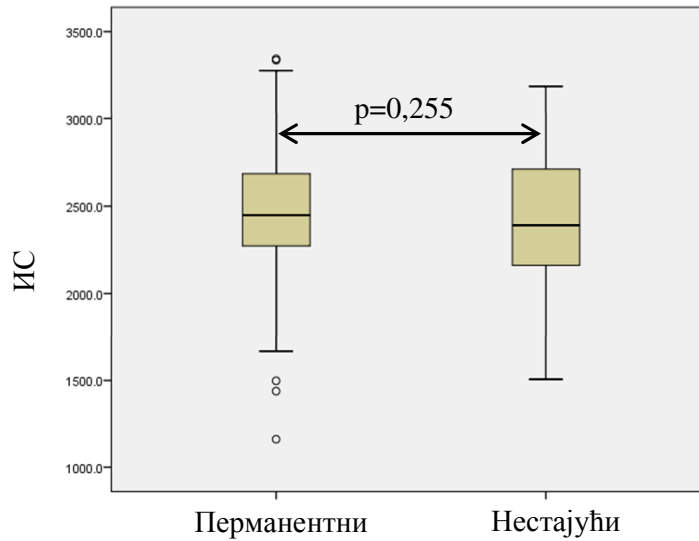
Табела 4.23. *Анализа поређења морфолошких параметара између подгрупа*

	подгрупа	Број плакова	АС	СД	Медијана	Минимум	Максимум
Површина	перманентни	196	20.35	24.743	13.61	1.82	203.85
	нестајући	53	13.49	13.300	8.32	2.31	81.70
	Укупно	249	18.89	22.944	12.62	1.82	203.85
ИС	перманентни	196	2469.71	338.57	2449.0	1465.0	3345.0
	нестајући	53	2408.79	367.77	2387.0	1507.0	3188.0
	Укупно	249	2456.74	345.14	2444.0	1465.0	3345.0

ИС - интензитет сигнала, АС - аритметичка средина, СД - стандардна девијација



Графикон 4.14. *Разлике у површини између подгрупа плакова*



Графикон 4.15. Разлике у интензитету сигнала између подгрупа плакова

Поређењем морфолошких параметара између група и подгрупа плакова утврдили смо да постоји статистички значајна разлика између група (хомоген, тачкаст, прстенаст-ексцентричан) по интензитету сигнала ($F=7,660$; $p=0,001$; Part $\text{Eta}^2=0,059$), да нема статистички значајне разлике између подгрупа (перманентне и нестајуће) ($F=1,706$; $p=0,193$; Part $\text{Eta}^2=0,007$), а такође нема ни интеракције група и подгрупа ($F=0,247$; $p=0,781$; Part $\text{Eta}^2=0,002$). Значајна статистичка разлика постоји између група по површини ($F=46,976$; $p<0,001$; Part $\text{Eta}^2=0,279$), као и између подгрупа по површини ($F=7,490$; $p=0,007$; Part $\text{Eta}^2=0,030$), али нема интеракције група и подгрупа ($F=0,061$; $p=0,940$; Part $\text{Eta}^2=0,001$). Резултати су приказани у табели 4.24.

Табела 4.24. *Анализа поређења морфолошких параметара по групама и подгрупама плакова*

Група	Подгрупа	N	АС	СД	Медијана	Минимум	Максимум	<i>p</i>	
Површина	ХП	перманентни	96	10.895	7.651	9.00	1.82	52.58	0,044
		нестајући	28	7.726	5.097	6.70	2.68	28.17	
		Укупно	124	10.179	7.258	8.02	1.82	52.58	
	ПТЕ	перманентни	60	17.116	12.346	13.61	2.82	62.93	0,112
		нестајући	15	13.323	10.778	11.60	2.31	35.37	
		Укупно	75	16.357	12.076	13.13	2.31	62.93	
	ПП	перманентни	40	47.911	40.900	33.00	4.61	203.85	0,202
		нестајући	10	29.890	19.005	25.10	12.94	81.70	
		Укупно	50	44.307	38.089	28.42	4.61	203.85	
ИС	ХП	перманентни	96	2415.21	286.41	2434.5	1498	3198	0,651
		нестајући	28	2385.54	360.38	2364.5	1774	3019	
		Укупно	124	2408.51	303.35	2431.5	1498	3198	
	ПТЕ	перманентни	60	2401.32	364.09	2385.0	1465	3183	0,555
		нестајући	15	2339.33	352.63	2338.0	1507	3066	
		Укупно	75	2388.92	360.33	2367.0	1465	3183	
	ПП	перманентни	40	2703.10	320.06	2724.0	2096	3345	0,297
		нестајући	10	2578.10	396.05	2499.5	1935	3188	
		Укупно	50	2678.10	336.00	2721.0	1935	3345	

ИС - интензитет сигнала, N - број плакова, АС - аритметичка средина, СД - стандарна девијација, ХП-плак са хомогеним ПКПС, ПТЕ-плак са ексцентричним ПКПС, ПП- плак са прстенастим ПКПС

Накнадним поређењем је у оквиру сваке групе посебно анализиран значај разлике по интензитету сигнала и површини. Прво је тестирана разлика по интензитету сигнала између група (ХП, ПТЕ, ПП) посебно код перманентних плакова (лезије које се детектују до краја истраживања), а посебно код нестајућих (лезије које се губе током времена праћења), при чему је утврђена статистички значајна позитивна разлика у подгрупи лезија које се детектују до краја истраживања и то између ПТЕ и ПП и између ХП и ПТЕ (табела 4.25).

Табела 4.25. *Анализа разлика по интензитету сигнала група плакова између подгрупа посебно*

		Група		
		Хомоген	Тачкасто-ексцентричан	Прстенаст
Подгрупа		<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>
Перманентни	ХП		1.000	<0.001
	ПТЕ	1.000		<0.001
	ПП	<0.001	<0.001	
Нестајући	ХП		1.000	.340
	ПТЕ	1.000		.230
	ПП	.340	.230	

ХП-плак са хомогеним ПКПС, ПТЕ-плак са ексцентричним ПКПС, ПП- плак са прстенастим ПКПС

Затим је тестирана разлика по интензитету сигнала између перманентних и нестајућих плакова посебно по свакој групи (ХП, ПТЕ, ПП) при чему није утврђено постојање статистички значајне разлике (табела 4.26).

Табела 4.26. *Анализа разлика по интензитету сигнала подгрупа плакова између група посебно*

Група	<i>p</i> вредност
Хомоген	0.675
Тачкасто-ексцентричан	0.514
Прстенаст	0.283

Такође је у оквиру сваке групе посебно анализиран значај разлике по површини. Прво је тестирана разлика између група (ХП, ПТЕ, ПП) посебно код лезије које се детектују до краја истраживања, а посебно код лезије које нестају током времена праћења, при чему је утврђена статистички значајна позитивна разлика у подгрупи лезија које се детектују до краја истраживања и то између

свих група, а у подгрупи лезија које нестају током времена значајне су позитивне разлике између ПТЕ и ХП, као и између ПТЕ и ПП (табела 4.27).

Табела 4.27. *Анализа разлика по површини група плакова између подгрупа посебно*

подгрупа	група	група		
		ХП	ПТЕ	ПП
		<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>
Перманентни	ХП		.001	<0.001
	ПТЕ	.001		<0.001
	ПП	<0.001	<0.001	
Нестајући	ХП		.463	<0.001
	ПТЕ	.463		.001
	ПП	<0.001	.001	

ХП-плак са хомогеним ПКПС, ПТЕ-плак са ексцентричним ПКПС, ПП- плак са прстенастим ПКПС

Након тога, тестирана је разлика по површини између перманентних и нестајућих плакова посебно по свакој групи (ХП, ПТЕ, ПП). Добијени резултати су близу статистички значајне позитивне разлике код ХП и ПТЕ између подгрупа, док за прстенасте није због огромног варијабилитета вредности (табела 4.28).

Табела 4.28. *Анализа разлика по површини подгрупа између група посебно*

група	подгрупа	подгрупа
		перманентни
		<i>p</i> вредност
ХП	нестајући	0.064
ПТЕ	нестајући	0.070
ПП	нестајући	0.200

ХП-плак са хомогеним ПКПС, ПТЕ-плак са ексцентричним ПКПС, ПП- плак са прстенастим ПКПС

4.4.2 Анализа промене морфолошких параметара акутних плакова који се детектују током целог истраживања у току краткорочног, средњорочног и дугорочног времена

За краткорочно време праћења одредили смо иницијални и преглед у 12. месецу истраживања, за средњорочно време праћења одређен је иницијални и преглед у 24. месецу истраживања, а за дугорочно време праћења одређен је иницијални преглед и завршни преглед који није краћи од 48 месеци у односу на почетни преглед.

Анализом аксијалних *PD* скенограма током времена праћења на завршном МР прегледу утврђена је промена почетног облика лезија. Резултати су приказани табелом 4.29.

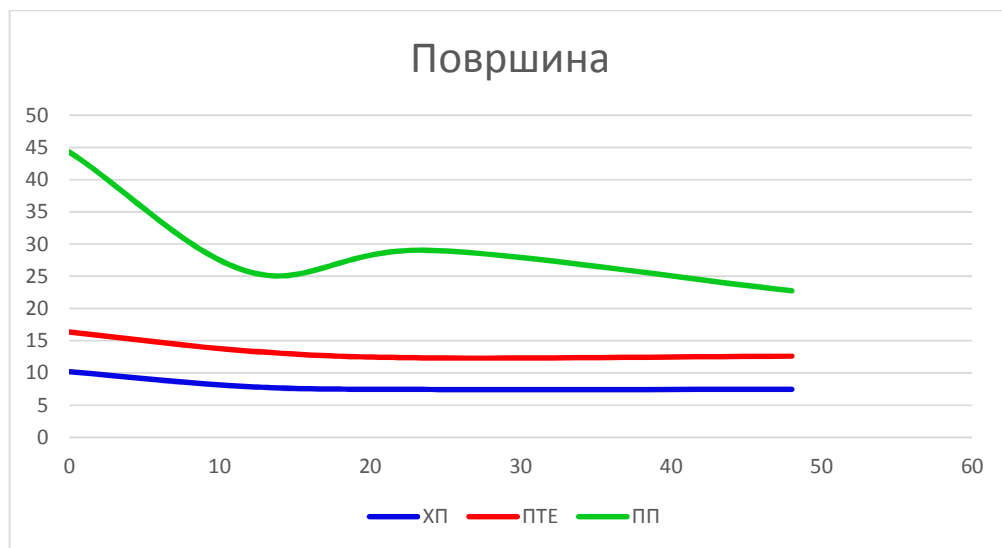
Уочено је и да је 31 плак променио сва три облика током времена да би се на крају 23 плака вратило у иницијални облик, а 8 плакова је задржало неки прелазни облик.

Табле 4.29. Процентуална дистрибуција промене облика плакова током времена

	ХП	ПТЕ	ПП
Иницијални преглед	50	30	20
Завршни преглед	42	53	5

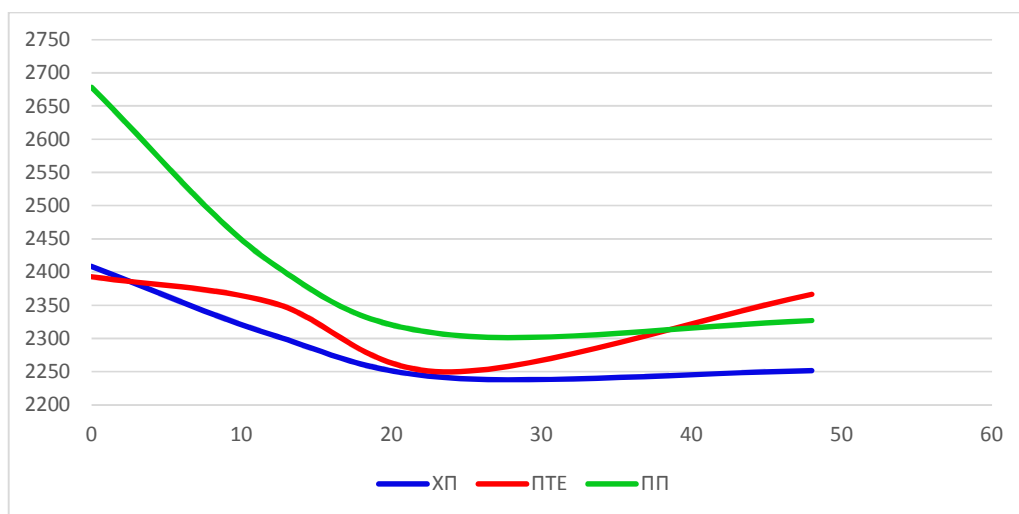
Такође, током времена праћења, уочена је и флукуација вредности МР параметара (површине и интензитета сигнала).

Анализом површине ПТЕ и ПП током времена види се да њихова вредност опада до приближно 26. месеца праћења када задржава приближно исте вредности до краја истраживања. Вредности површина ПП показују опадајући тренд до 16. месеца, затим долази до раста вредности до 24. месеца када поново почињу да опадају до краја истраживања. Резултат је приказан графиконом 4.16.



Графикон 4.16. *Флуктуација вредности површине плакова током времена према групама*

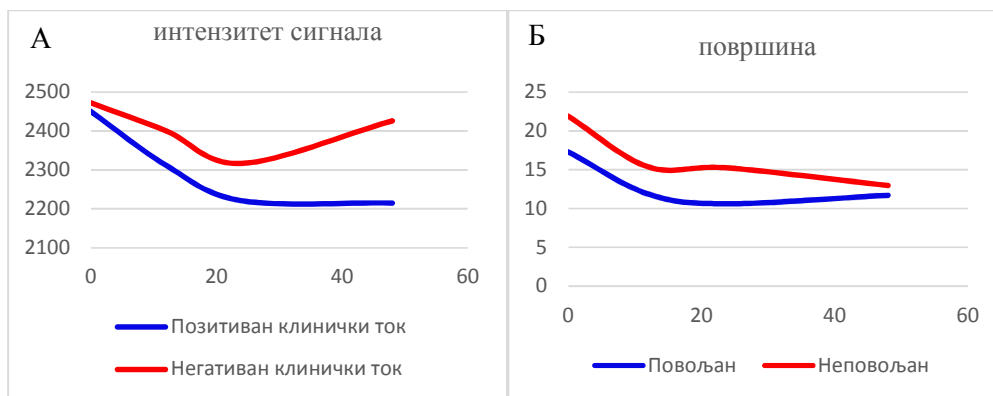
И када се анализирају вредности ИС током времена код хомогених плакова ИС све време праћења опада, прстенастих опада до 30. месеца праћења када почиње благо да расте, док вредности ИС тачкасто-ексцентричних плакова такође опадају до 24. месеца када почињу да расту, али је тај раст вредности израженији него код прстенастих плакова (графикон 4.17).



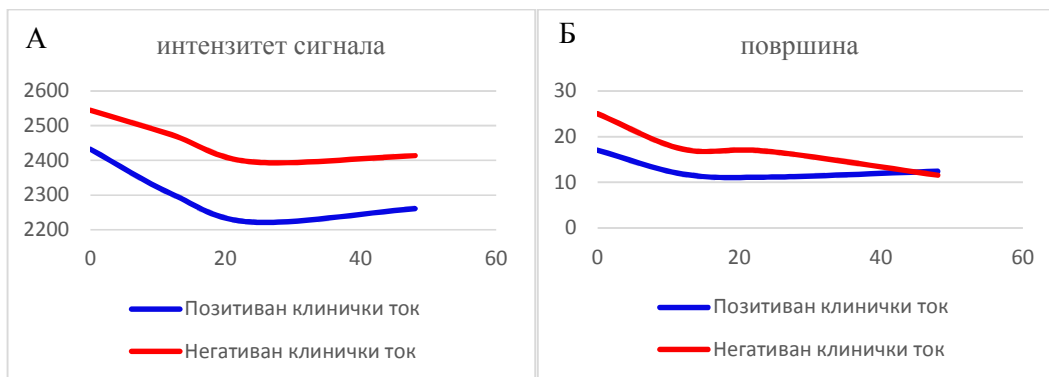
Графикон 4.17. *Флуктуација вредности интензитета сигнала плакова током времена према групама*

Затим смо анализирали промене морфолошких параметара добијених применом *PD* секвенце у односу на клинички исход (одвојено за *EDSS* скалу и *MSSS* скор).

Код испитаника са позитивним клиничким током утврђеним применом *EDSS* скале видимо да вредност ИС опада до 26. месеца и од тада има тенденцију стагнације до краја истраживања. За разлику од ове групе испитаника, вредност ИС код испитаника са негативним клиничким током опада до 24. месеца а затим показује тенденцију раста до краја периода праћења. Анализом промене површине код обе групе испитаника према клиничком току види се да вредност у првих 20 месеци опада када код испитаника са позитивним клиничким током почиње дискретно да расте, док код испитаника са негативним клиничким током после периода благе стагнације наставља са опадањем. Исте смо резултате добили праћењем промена морфолошких параметара током времена код испитаника чији смо клинички исход утврдили применом *MSSS* скорa. Резултати су приказани графиком 4.18 и 4.19.



Графикон 4.18. Флукуације вредности ИС (А) и површине (Б) код испитаника са позитивним и негативним клиничким током болести (утврђених *EDSS* скалом) током времена праћења.



Графикон 4.19. Флукуације вредности ИС (А) и површине (Б) код испитаника са позитивним и негативним клиничким током болести (утврђених *MSSS* скалом) током времена праћења.

Анализом разлика вредности МР морфолошких параметара (површине и ИС) на почетку и на крају истраживања, између испитаника са позитивним и негативним клиничким током болести утврђеним применом *EDSS* скале, утврдили смо да је промена ИС далеко већа и статистички значајна у групи испитаника са повољним исходом болести. Значајније разлике нема у односу на површину између две групе испитаника. Дакле, већа разлика између иницијалних и завршних вредности ИС говори у прилог повољном клиничком току болести. Резултати приказани у табели 4.30.

Табела 4.30. *Анализа разлика вредности ИС и површина плакова на иницијалном и завршном PD скенограму у односу на исход клиничког тока болести утврђеног помоћу EDSS скале*

	<i>EDSS</i>	Број плакова	АС	СД	<i>p</i> вредност
Разлика површине	негативан	66	9.2444	19.43049	0.236
	позитиван	130	6.1960	12.84250	
	Укупно	196	7.2416	15.44283	
Разлика ИС	негативан	71	74.1268	366.30046	0.003
	позитиван	136	219.6176	313.25604	
	Укупно	207	169.7150	338.66669	

АС - аритметичка средина, СД - стандарна девијација

Логистичком регресионом анализом са површином и ИС, као независним обележјима посматрања, у односу на вредност *EDSS* скале, као зависиним варијаблом, утврдили смо да је промена ИС статистички значајан предиктор клиничког исхода болести утврђеним овим клиничким параметром. Већа разлика односно смањење вредности ИС током времена у односу на иницијални преглед повећава вероватноћу за позитиван клинички ток болести. Резултат приказан у табели 4.31.

Табела 4.31. Логистичка регресиона анализа са површином и ИС плакова као независним обележјима посматрања у односу на вредност *EDSS* скале као зависиним варијаблом

<i>EDSS</i>	<i>p</i> вредност	OR	95% IP за OR	
Смањење ИС	.004	1.001	1.000	1.002
ИС	.630	1.000	.999	1.001
Смањење површине	.186	.988	.970	1.006
Површина	.147	.992	.981	1.003
Разлика ИС	<0.001	1.003	1.002	1.004
ИС	.002	.998	.997	.999
Разлика површине	.600	1.009	.976	1.043
Површина	.145	.984	.962	1.006
Разлика површине	.028	.977	.957	.997
Разлика ИС	.001	1.002	1.001	1.003
Разлика површине	.947	1.001	.966	1.037
Површина	.193	.983	.959	1.009
Разлика ИС	<0.001	1.003	1.002	1.004
ИС	.012	.998	.997	1.000

И када је у питању клиника ток болести утврђен *MSSS* скором урадили смо исте статистичке анализе при чему смо утврдили да разлика *MP* параметара није статистички значајна. Резултат приказан у табели 4.32.

Табела 4.32. *Анализа разлика вредности ИС и површина плакова на иницијалном и завршном PD скенограму у односу на исход клиничког тока болести утврђеног помоћу MSSS скорa*

	MSSS	Број плакова	АС	СД	p вредност
Разлика површине	негативан	45	12.2252	23.04910	0.080
	позитиван	162	5.8573	12.29137	
	Укупно	207	7.2416	15.44283	
Разлика ИС	негативан	66	147.7111	360.09523	0.623
	позитиван	130	175.8272	333.38038	
	Укупно	196	169.7150	338.66669	

АС-аритметичка средина, СД-стандардна девијација

Ипак, резултат логистичке регресионе анализе са површином и ИС као независним обележјима посматрања у односу на вредност MSSS скорa као зависном варијаблом показао је да је промена ИС статистички значајан предиктор клиничког исхода болести утврђеним и овим клиничким параметром. Дакле, већа разлика односно смањење вредности ИС током времена у односу на иницијални преглед повећава вероватноћу за позитиван клинички ток болести. Резултат приказан у табели 4.33.

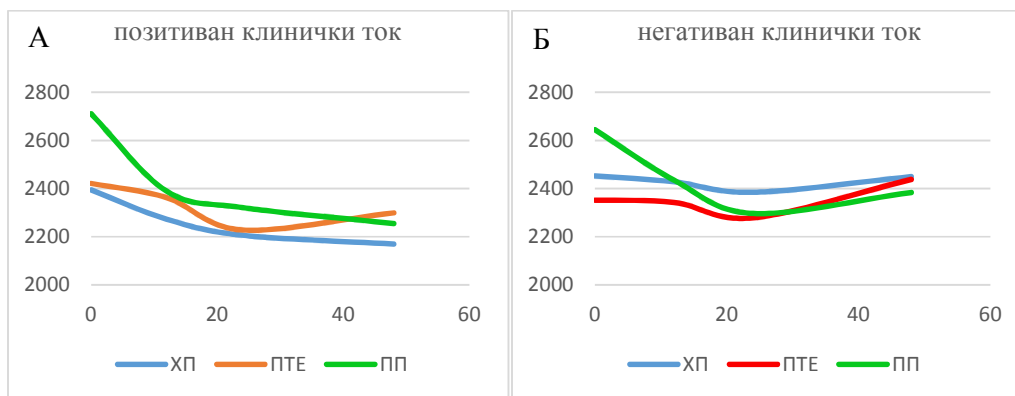
Табела 4.33. Логистичка регресиона анализа са површином и ИС плакова као независним обележјима посматрања у односу на вредност *MSSS* скорa као зависином варијаблом

<i>MSSS</i>	<i>p</i> вредност	OR	95% IP за OR	
Смањење ИС	.622	1.000	.999	1.000
ИС	.030	.999	.998	1.000
Смањење површине	.022	.978	.959	.997
Површина	.034	.987	.976	.999
Разлика ИС	.008	1.002	1.001	1.003
ИС	.001	.998	.996	.999
Разлика површине	.906	.998	.962	1.035
Површина	.213	.985	.962	1.009
Разлика површине	.011	.974	.954	.994
Разлика ИС	.225	1.001	1.000	1.002
Разлика површине	.664	.992	.955	1.030
Површина	.426	.990	.965	1.015
Разлика ИС	.006	1.002	1.001	1.004
ИС	.009	.998	.996	.999

Накнадно смо анализирали и промене морфолошких параметара добијених применом *PD* секвенце према групама у односу на клинички исход (одвојено за *EDSS* скалу и одвојено за *MSSS* скор).

Поређењем промене вредности ИС код испитаника са позитивним и негативним клиничким исходом болести према *EDSS* скали утврдили смо да ИС код позитивног исхода клиничког тока благо опада до 20-ог месеца, а после тога задржава скоро константан ниво вредности до краја истраживања. Анализом промене ИС код испитаника са негативним клиничким исходом код прстенастих лезија показује се изражен пад вредности до 24. месеца, а потом почиње да расте и тај тренд задржава до краја студије. Вредности ИС хомогених и тачкасто-ексцентричних плакова опадају до 26. месеца (до 12. месеца благо, касније

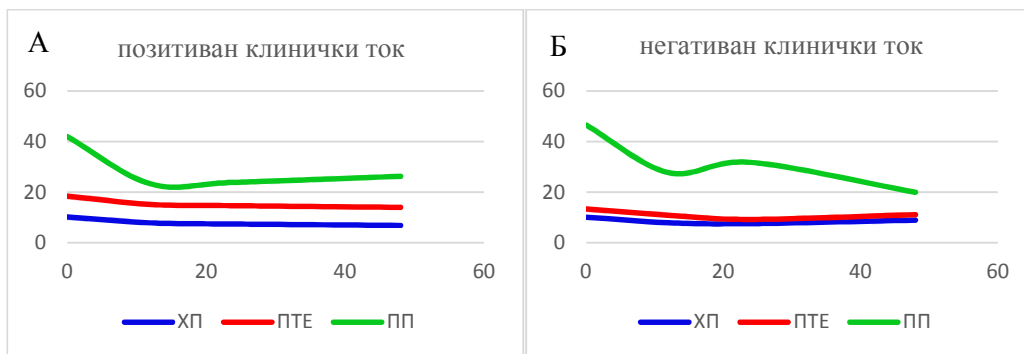
израженије), а затим до краја истраживања вредност ИС расте (израженије код тачкастог облика). Резултат је приказан графиконом 4.20.



Графикон 4.20. Флукуације вредности ИС према групама код испитаника са позитивним (А) и негативним (Б) клиничким током болести (утврђених EDSS скалом) током времена праћења

Анализом промене површине током времена код испитаника са позитивним клиничким током болести уочено је да вредност овог морфолошког параметра хомогених и тачкасто-ексцентричних лезија благо опада током целог истраживања, за разлику од прстенастих код којих површина опада до 16. месеца, а затим благо расте и тај тренд задржава до краја студије.

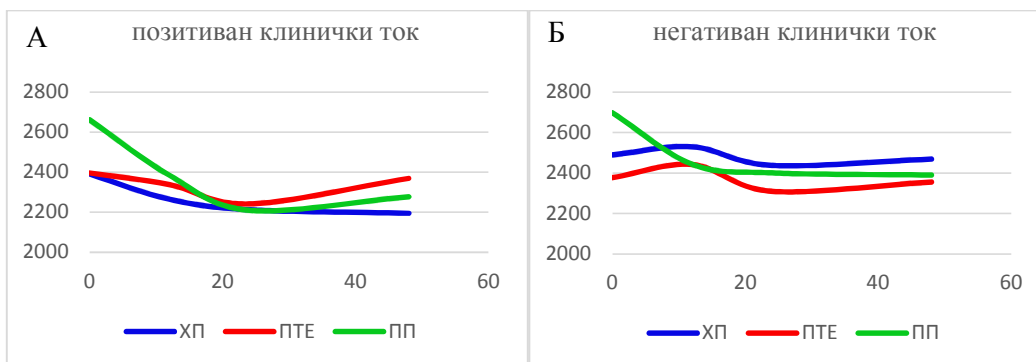
Када су у питању испитаници са негативним клиничким током, вредност површине благо опада до 26. месеца, а затим расте такође благо до краја периода праћења. Резултати су приказани графиконом 4.21.



Графикон 4.21. Флукуације вредности површине према групама код испитаника са позитивним (А) и негативним (Б) клиничким током болести (утврђених EDSS скалом) током времена праћења

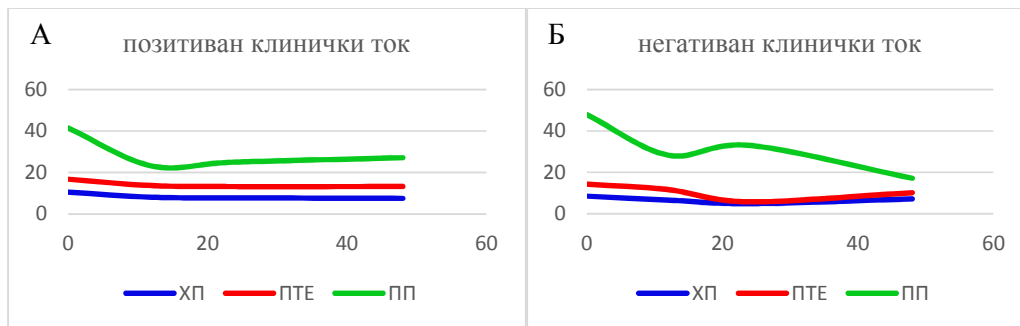
Након овога поредили смо промене морфолошких параметара код испитаника са позитивним и негативним клиничким током утврђеним применом MSSS скорa.

Анализом промена вредности ИС код испитаника са позитивним клиничким исходом утврдили смо да код свих облика плакова ИС опада првих 24 месеца када почиње дискретно да расте код тачкастио-ексцентричних и прстенастих облика, а код хомогених одржава ниво вредности до краја периода праћења (графикон 4.22).



Графикон 4.22. Флукуације вредности ИС према групама код испитаника са позитивним (А) и негативним (Б) клиничким током болести (утврђених MSSS скором) током времена праћења.

Поређењем промене површине код испитаника са позитивним клиничким исходом болести према *MSSS* скору утврдили смо да површина код хомогених и тачкасто-ексцентричних плакова благо опада првих 12 месеци, а после тога задржава тај ниво до краја истраживања. Када су у питању прстенасте лезије пад вредности у првих 12 месеци је изражен, а потом показују постепен пораст који је изражен до 24. месеца, а затим благ до краја истраживања. Анализом промене ИС код испитаника са негативним клиничким исходом код прстенастих лезија показује се изражен пад вредности до 12-ог месеца, а потом почиње да расте до 24-ог месеца, а затим опада до краја студије. Вредности ИС хомогених и тачкасто-ексцентричних плакова опадају до 20. месеца, а затим до краја истраживања одржавају вредност. Резултат је приказан графиконом 4.23.



Графикон 4.23. Флукуације вредности површине према групама код испитаника са позитивним (А) и негативним (Б) клиничким током болести (утврђених *MSSS* скором) током времена праћења.

Миксним моделом смо анализирали промене ИС између група плакова током времена праћења, у зависности од исхода клиничког тока одређеног помоћу *EDSS* скале. Утврдили смо да постоји статистички значајна промена ИС током времена код све три групе облика плакова, а једини значај по клиничком току показује група хомогених плакова. Такође само утврдили и да код ове групе постоји и интеракција исхода клиничког тока болести и ИС. Резултат је приказан у табели 4.34.

Табела 4.34. Миксни модел анализе промене ИС између група током времена праћења у односу на исход клиничког тока утврђеног помоћу EDSS скале

група		F	p вредност
ХП	Праћење у времену	5.716	.001
	Клинички ток	16.740	<0.001
	Праћење у времену * клинички ток	3.022	.034
ПТЕ	Праћење у времену	3.672	.018
	Клинички ток	.015	.904
	Праћење у времену * клинички ток	1.790	.161
ПП	Праћење у времену	13.913	<0.001
	Клинички ток	.121	.730
	Праћење у времену * клинички ток	.794	.507

ХП-плак са хомогеним ПКПС, ПТЕ-плак са ексцентричним ПКПС, ПП- плак са прстенастим ПКПС

Компарацијом исхода клиничког тока болести (EDSS скала) по ИС за 12, 24. и 48. месец праћења са 0-тим месецом као референтном вредношћу, добили смо статистички значајну разлику за хомогену групу плакова током целог периода праћења. Резултат је приказан у табели 4.35.

Табела 4.35. *Поређење исхода клиничког тока болести (EDSS скала) по ИС за време праћења*

група	месеци	EDSS	EDSS	<i>p</i> вредност
ХП	0	повољан	неповољан	.359
	12	повољан	неповољан	.004
	24	повољан	неповољан	.001
	48	повољан	неповољан	<0.001
ПТЕ	0	повољан	неповољан	.389
	12	повољан	неповољан	.682
	24	повољан	неповољан	.945
	48	повољан	неповољан	.150
ПП	0	повољан	неповољан	.481
	12	повољан	неповољан	.778
	24	повољан	неповољан	.923
	48	повољан	неповољан	.190

ХП-плак са хомогеним ПКПС, ПТЕ-плак са ексцентричним ПКПС, ПП- плак са прстенастим ПКПС

И када смо упоређивали промене површине између група плакова током времена праћења, у зависности од исхода клиничког тока одређеног помоћу EDSS скале користили смо миксни модел. Утврдили смо да постоји статистички значајна промена површине током времена код све три групе облика плакова, али не постоји између група по исходу клиничког тока нити има интеракције између исхода болести и времена праћења. Резултат је приказан у табели 4.36.

Табела 4.36. Миксни модел анализе промене површине између група плакова током времена праћења у односу на исход клиничког тока утврђеног помоћу EDSS скале

група		F	p вредност
ХП	Праћење у времену	11.260	<0.001
	Клинички ток	.001	.979
	Праћење у времену * клинички ток	1.727	.169
ПТЕ	Праћење у времену	8.099	<0.001
	Клинички ток	2.751	.102
	Праћење у времену * клинички ток	.168	.917
ПП	Праћење у времену	23.148	<0.001
	Клинички ток	.938	.337
	Праћење у времену * клинички ток	1.909	.154

ХП-плак са хомогеним ПКПС, ПТЕ-плак са ексцентричним ПКПС, ПП- плак са прстенастим ПКПС

Компарацијом исхода клиничког тока болести (EDSS скала) по површини за 12, 24. и 48. месец праћења са 0-тим месецом као референтном вредношћу нисмо добили статистички значајну разлику између групу плакова током целог периода праћења. Резултат је приказан у табели 4.37.

Табела 4.37. *Поређење исхода клиничког тока болести (EDSS скала) по површини за време праћења*

група	месеци	EDSS	EDSS	p вредност
ХП	0	повољан	неповољан	.879
	12	повољан	неповољан	.813
	24	повољан	неповољан	.442
	48	повољан	неповољан	.663
ПТЕ	0	повољан	неповољан	.074
	12	повољан	неповољан	.165
	24	повољан	неповољан	.178
	48	повољан	неповољан	.154
ПП	0	повољан	неповољан	.857
	12	повољан	неповољан	.563
	24	повољан	неповољан	.194
	48	повољан	неповољан	.141

ХП-плак са хомогеним ПКПС, ПТЕ-плак са ексцентричним ПКПС, ПП- плак са прстенастим ПКПС

Миксни модел поређења промене морфолошких параметара између група по облицима током времена праћења користили смо и код група са позитивним и негативним клиничким током одређеним применом *MSSS* сора.

Када је у питању ИС резултати анализе миксним моделом показују да статистички значајна разлика у времену праћења постоји код хомогеног и прстенастог облика плака, статистички значајна разлика ИС по исходу клиничког тока постоји само код хомогеног као и интеракција исхода болести и времена праћења. Резултат је приказан табелом 4.38.

Табела 4.38. Миксни модел анализе промене ИС између група плакова током времена праћења у односу на исход клиничког тока утврђеног помоћу *MSSS* скорa

група		F	p вредност
ХП	Праћење у времену	4.814	.004
	Клинички ток	19.403	<0.001
	Праћење у времену * клинички ток	2.660	.053
ПТЕ	Праћење у времену	2.009	.125
	Клинички ток	.139	.711
	Праћење у времену * клинички ток	.797	.502
ПП	Праћење у времену	12.752	<0.001
	Клинички ток	1.706	.199
	Праћење у времену * клинички ток	.870	.469

ХП-плак са хомогеним ПКПС, ПТЕ-плак са ексцентричним ПКПС, ПП- плак са прстенастим ПКПС

Компарацијом исхода клиничког тока болести (*MSSS* скор) по ИС за 12, 24. и 48. месец праћења са 0-тим месецом као референтном вредношћу добили смо статистички значајну разлику за хомогену групу плакова током целог периода праћења. Резултат је приказан у табели 4.39.

Табела 4.39. Поређење исхода клиничког тока болести (*MSSS* скор) по ИС за време праћења

група	месеци	<i>MSSS</i>	<i>MSSS</i>	<i>p</i> вредност
ХП	0	повољан	неповољан	.162
	12	повољан	неповољан	<0.001
	24	повољан	неповољан	.002
	48	повољан	неповољан	<0.001
ПТЕ	0	повољан	неповољан	.858
	12	повољан	неповољан	.168
	24	повољан	неповољан	.924
	48	повољан	неповољан	.893
ПП	0	повољан	неповољан	.707
	12	повољан	неповољан	.449
	24	повољан	неповољан	.087
	48	повољан	неповољан	.643

ХП-плак са хомогеним ПКПС, ПТЕ-плак са ексцентричним ПКПС,
 ПП- плак са прстенастим ПКПС

И приликом поређења промене површине између група плакова током времена праћења, у зависности од исхода клиничког тока одређеног помоћу *MSSS* скорa користили смо миксни модел. Утврдили смо да постоји статистички значајна промена површине током времена код све три групе облика плакова, али не постоји између група по исходу клиничког тока. Постоји статистички значајна интеракције између исхода болести и времена праћења код групе хомогених плакова. Резултат је приказан у табели 4.40.

Табела 4.40. Миксни модел анализе промене површине између група током времена праћења у односу на исход клиничког тока утврђеног помоћу *MSSS* скорa.

група		F	p вредност
ХП	Праћење у времену	13.122	<0.001
	Клинички ток	2.515	.115
	Праћење у времену * клинички ток	3.528	.019
ПТЕ	Праћење у времену	4.577	.008
	Клинички ток	.821	.368
	Праћење у времену * клинички ток	.352	.788
ПП	Праћење у времену	19.577	<0.001
	Клинички ток	.247	.621
	Праћење у времену * клинички ток	.848	.483

ХП-плак са хомогеним ПКПС, ПТЕ-плак са ексцентричним ПКПС,
 ПП- плак са прстенастим ПКПС

Компарацијом исхода клиничког тока болести (*MSSS* скор) по површини за 12, 24. и 48. месец праћења са 0-тим месецом као референтном вредношћу, статистички значајну разлику добили смо код групе хомогених плакова само за 24. месец. Резултат у табели 4.41.

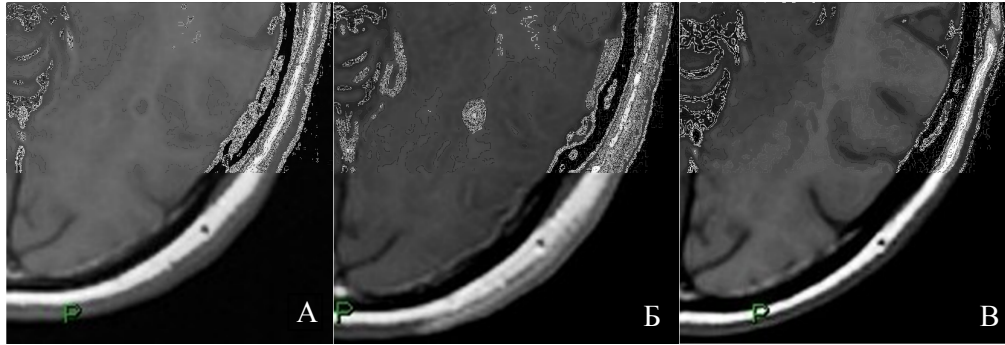
Табела 4.41. Поређење исхода клиничког тока болести (*MSSS* скор) по површини за време праћења

група	месеци	<i>MSSS</i>	<i>MSSS</i>	<i>p</i> вредност
ХП	0	повољан	неповољан	.350
	12	повољан	неповољан	.423
	24	повољан	неповољан	.018
	48	повољан	неповољан	.243
ПТЕ	0	повољан	неповољан	.483
	12	повољан	неповољан	.315
	24	повољан	неповољан	.323
	48	повољан	неповољан	.562
ПП	0	повољан	неповољан	.828
	12	повољан	неповољан	.639
	24	повољан	неповољан	.698
	48	повољан	неповољан	.332

ХП-плак са хомогеним ПКПС, ПТЕ-плак са ексцентричним ПКПС, ПП- плак са прстенастим ПКПС

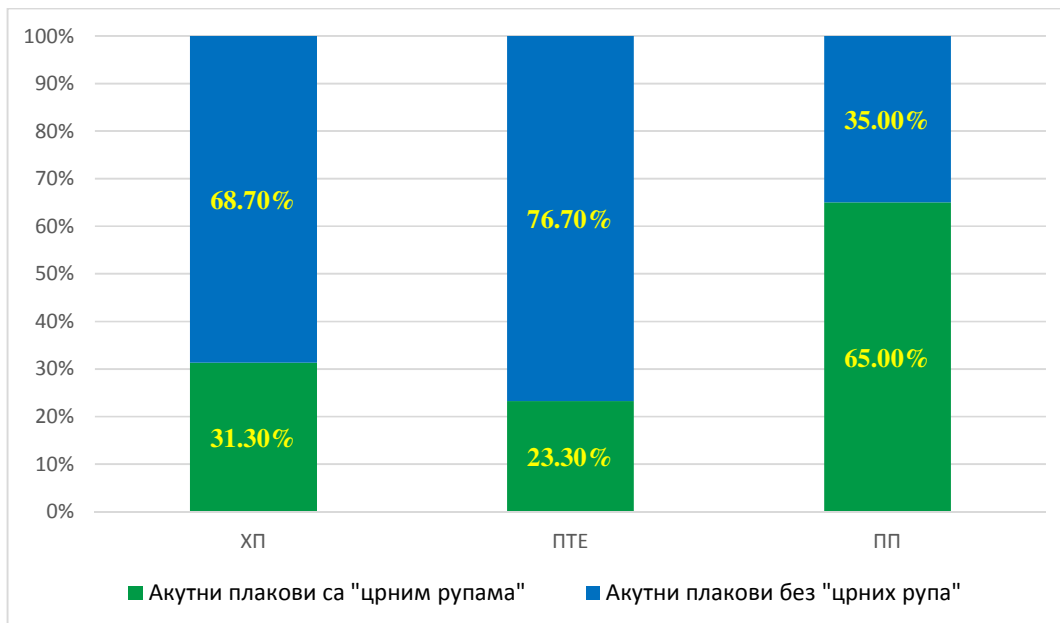
4.4.3 Анализа морфолошких параметара акутних плакова који се прате на иницијалном и завршном аксијалним *T1W* скенограму

Током истраживања примећено је да појединим акутним плаковима идентификованим на постконтрастним *T1W* скенограмима одговарају хипоинтензне зоне на нативним *T1W* скенограмима. Праћењем ових *T1W* хипоинтензних лезија утврдили смо да се један део њих не детектује на завршном нативном *T1W* скенограму (слика 4.3).



Слика 4.3. Приказ праћења хипоинтензне T1W лезије током времена - иницијални аксијални нативни (А) и постконтрастни (Б) скенограму и после 53. месеца на аксијалном нативном (В) скенограму

Од укупно 196 иницијално идентификованих акутних плакова хипоинтензитет сигнала на нативном T1W скенграму утврђен је код 70 лезија. Ове лезије су у стручној литератури познате као акутне „црне рупе“ (енг. *black hole*). Процентуална дистрибуција акутних црних рупа приказана је графиконом 4.24.



Графикон 4.24. Процентуална дистрибуција акутних црних рупа према групама

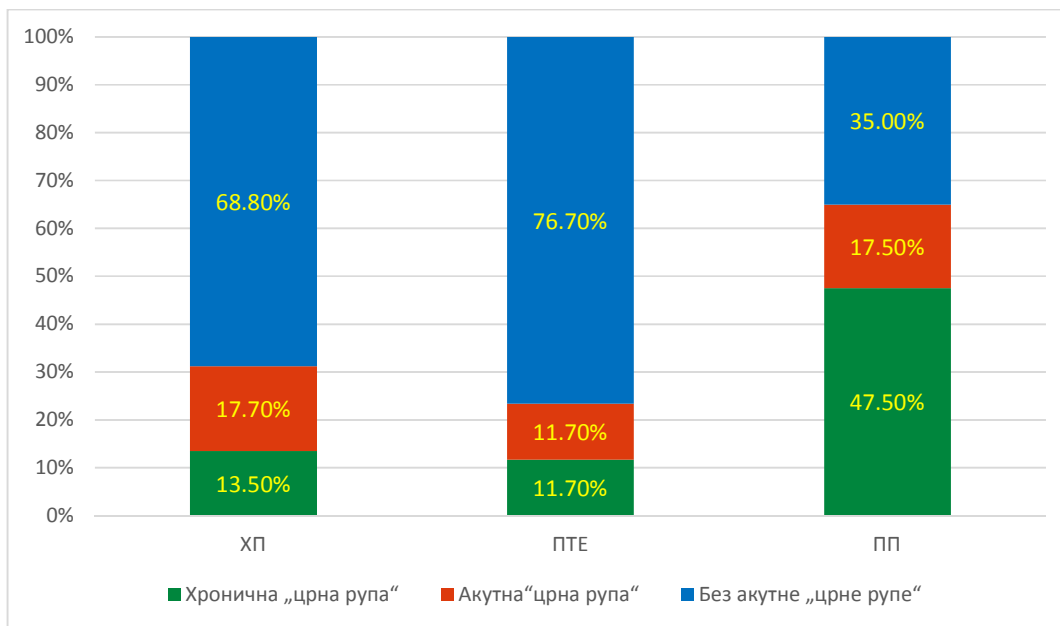
ХП-плак са хомогеним ПКПС, ПТЕ-плак са ексцентричним ПКПС, ПП- плак са прстенастим ПКПС

Поређења група према настанку хроничних „црних рупа“ у односу на акутне „црне рупе“ у односу на облик плака, добијена је статистички значајна разлика између облика ($X^2=27,315$; $p<0,001$). Прстенасти плакови поседују већу склоност ка стварању хроничних „црних рупа“ у односу на друга два облика. Резултат је приказан у табели 4.42. и графиконом 4.25.

Табела 4.42. Дистрибуција „акутних“ и „хроничних“ црних рупа према групама акутних плакова

група		"црна рупа"			Укупно	
		не	акутна	хронична		
Иницијални преглед	ХП	број	66	17	13	96
		%	68.8%	17.7%	13.5%	100.0%
	ПТЕ	број	46	7	7	60
		%	76.7%	11.7%	11.7%	100.0%
	ПП	број	14	7	19	40
		%	35.0%	17.5%	47.5%	100.0%
Укупно		број	126	31	39	196
		%	64.3%	15.8%	19.9%	100.0%

ХП-плак са хомогеним ПКПС, ПТЕ-плак са ексцентричним ПКПС, ПП- плак са прстенастим ПКПС



Графикон 4.25. Процентуална дистрибуција хроничних „црних рупа“ и акутних „црних рупа“ у односу на плакове према групама

Анализа модела за предикцију настанка акутних црних рупа у односу на групе промена показала је да је вероватноћа настанка акутне црне рупе 4,086 пута већа уколико се ради о прстенастој групи у односу на хомогену групу. Насупрот томе, вероватноћа настанка црне рупе код тачкасто-ексцентричних плакова је 1,49 пута већа у односу на хомогену, али ова вероватноћа није статистички значајна. Модел има објашњен варијабилитет $R^2=0,128$. Модел за предикцију је приказан табелом 4.43.

Табела 4.43. Модел за предикцију црних рупа у односу на групе.

	Р вредност	OR	95% IP за OR	
ХП	<0.001			
ПТЕ	.287	.670	.320	1.400
ПП	<0.001	4.086	1.873	8.913

Варијабилитет $R^2=0,128$

На завршном МР прегледу хипоинтензитет сигнала се детектује код 39 лезија (хроничне црне рупе) на нативном аксијалном *TIW* скенограму. Укупно

56% свих акутних црних рупа је постало хронично, односно укупно 44 % акутних црних рупа су на завршном нативном *T1W* скенограму постале изоинтензне. Резултати су приказани у табели 4.44.

Табела 4.44. *Дистрибуција хроничних црних рупа у односу на акутне црне рупе по групама у процентима*

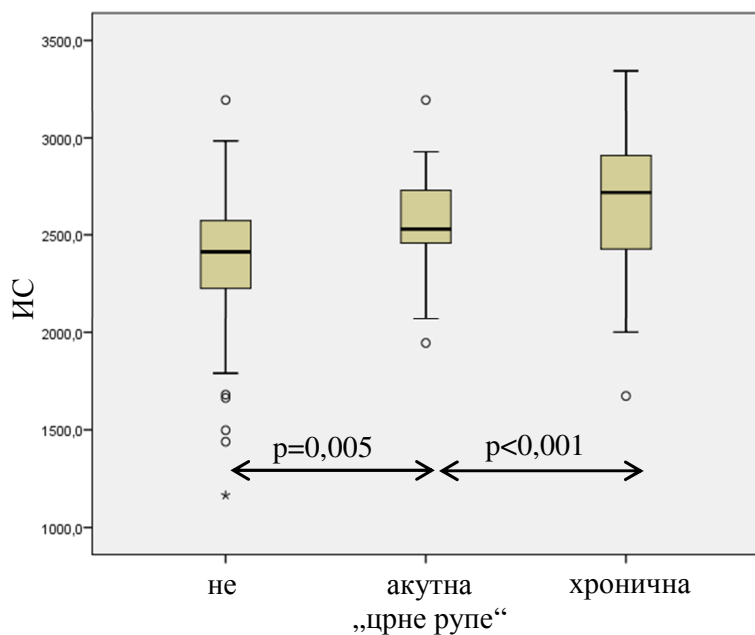
	ХП	ПТЕ	ПП	Укупно
Хроничне црне рупе (%)	43	54	78	56
Акутне црне рупе које су постале изоинтензне (%)	57	46	22	44

Анализом ИС одређеним на аксијалним *PD* скенограмима између акутних плакова који нису праћени хипоинтензним променама на нативним *T1W* скенограмима, оних који су праћени активним „црним рупама“ и између оних који остављају хроничних „црне рупе“ добили смо статистички значајну разлику ($F=13,761$; $p<0,001$). Накнадним поређењем утврђено је да је разлика по ИС значајна између активних плакова без „црних рупа“ у односу на акутне са акутним „црним рупама“ ($p=0,005$), и у односу на акутне са хроничним „црним рупама“ ($p<0,001$), а нема је између акутних са акутним и хроничним „црним рупама“. Акутни плакови вишег ИС имају већу склоност ка настанку и акутних а касније и хроничних „црних рупа“. Резултати приказани у табели 4.45 и графикону 4.26.

Табела 4.45. Просечне вредности ИС код акутних плакова који не корелирају са акутним „црним рупама“, оних који дају акутне „црне рупе“ и оних који остављају хроничне „црне рупе“

„црна рупа“	број плакова	АС	СД	Медиан	Минимум	Максимум
не постоји	126	2382,032	305,1185	2413,500	1165,0	3198,0
акутна	31	2565,742	267,7024	2529,000	1946,0	3198,0
хронична	39	2676,641	385,3354	2721,000	1677,0	3345,0
укупно	196	2469,709	338,5791	2449,000	1165,0	3345,0

АС - аритметичка средина, СД - стандардна девијација



Графикон 4.26. Разлике по ИС акутних плакова код којих не дају „црне рупе“ од оних који дају акутне „црне рупе“ и акутних који остављају хроничне „црне рупе“

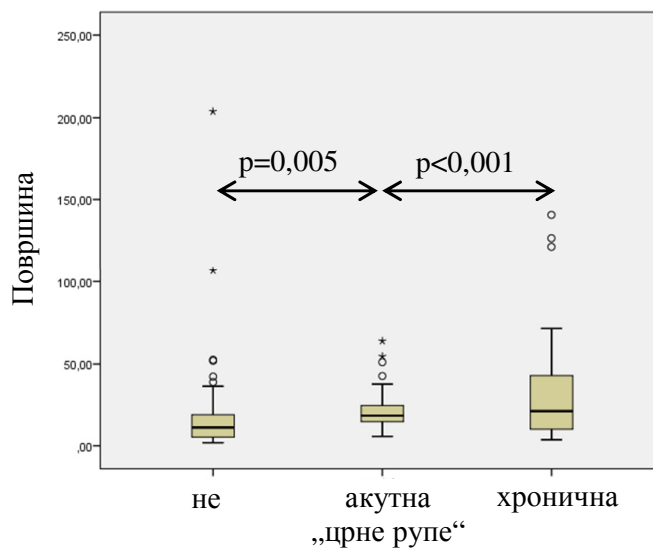
Анализом површине одређене на аксијалним *PD* скенограмима између акутних плакова који нису праћени хипоинтензним променама на нативним *TIW* скенограмима, оних који су праћени активним „црним рупама“ и између оних који остављају хроничних „црне рупе“ добили смо статистички значајну разлику

($F=13,438$; $p<0,001$). Накнадним поређењем утврђено је да је разлика по ИС значајна између активних плакова без „црних рупа“ у односу на акутне са акутним „црним рупама“ ($p<0,001$), и у односу на акутне са хроничним „црним рупама“ ($p=0,001$), а нема је између акутних са акутним и хроничним „црним рупама“ ($p=0,903$). Акутни плакови веће површине имају већу склоност ка настанку и акутних, а касније и хроничних „црних рупа“. Резултати су приказани у табели 4.46 и графикону 4.27.

Табела 4.46. Просечне вредности површине код акутних плакова који не корелирају са акутним „црним рупама“, оних који дају акутне „црне рупе“ и оних који остављају хроничне „црне рупе“

„црна рупа“	број плакова	АС	СД	Медијана	Минимум	Максимум
не	126	15,88 83	21,53113	11,0450	1,82	203,85
нестала	31	22,4358	14,30894	18,2000	5,65	63,93
остала	39	33,1256	34,90167	20,9000	3,68	140,70
укупна	196	20,3537	24,74366	13,6100	1,82	203,85

АС - аритметичка средина, СД - стандардна девијација



Графикон 4.27. Разлике по ИС акутних плакова код којих не дају „црне рупе“, оних који дају акутне „црне рупе“ и акутних који остављају хроничне „црне рупе“

Униваријантном анализом је утврђено да су и ИС и површина значајни предиктори за црне рупе. Наиме, уколико се ИС повећа за једну мерну јединицу шанса да дође до црне рупе је за 0,3% већа. Уколико се површина повећа за једну мерну јединицу, шанса да дође до црне рупе је за 2,4% већа. У мултиваријантном моделу је показано да је ИС ипак једини значајан предиктор. И када се анализирају заједно, површина више није статистички значајна. Резултат је приказан у табелама 4.47 и 4.48.

Табела 4.47. Униваријантни модел за предикцију настанка „црних рупа“

	Униваријантни			
	р	OR (95% IP)	R ²	H-L
ИС	<0,001	1,003 (1,002-1,004)	0,173	0,004
Површина	0,003	1,024 (1,008-1,041)	0,081	0,164

Табела 4.48. Мултиваријантни модел за предикцију настанка „црних рупа“

	Мултиваријантни			
	р	OR (95% IP)	R ²	H-L
ИС	<0,001	1,002 (1,001-1,003)	0,188	0,632
Површина	0,151	1,012 (0,996-1,027)		

ИС и површина значајно корелирају ($r=0,359$; $p<0,001$). Ипак, користећи дијагностику колинеарности утврђено је да ова два параметра могу заједно у модел.

5. ДИСКУСИЈА

Сензитивност МР у дијагнози МС износи приближно 92%, али за ово хронично, неуродегенеративно и аутоимуно обољење, варијабилног тока и клиничког исхода, континуирано неурорадиолошко праћење статуса можданог паренхима је једнако значајно као и постављање иницијалне дијагнозе. Интересантно је да је од иницијалног увођења МР у рутинску клиничку примену и истраживање постигнут консензус различитих група да иницијални дијагностички протокол мора бити идентичан са свим сукцесивним контролним МР прегледима, уз потребу идентичног позиционирања пацијента, како би се омогућило поуздано мерење и поређење димензије лезија [73,77].

У избору МР секвенци које би елиминисале сигнал воде и тиме акцентуирале присуство лезија уз коморни систем, екстрацеребралне ликворске просторе и у сивој маси, постоји хронолошки јасна смена секвенце протонске густине (енг. *proton density PD*), секвенце са инверзним опоравком и атенуацијом сигнала течности (енг. *fluid attenuation inversion recovery- FLAIR*) и секвенце двоструког инверзног опоравка (енг. *double inversion recovery-DIR*), првенствено узроковане заменом стандардног типа МР скенера и припадајућих софтверских пакета. *PD* секвенца има кратко време аквизиције и потенцијално капацитет да разликује зоне инфламације и репарације унутар плака. Без обзира на дискретну разлику у сензитивности, специфичност све три секвенце у детекцији плакова се не разликује значајно између наведених секвенци [167,168].

Актуелни прогностички критеријуми код болесника са МС засновани су на параметрима добијеним конвенционалним МР снимањима на нативним *T2W/T1W/FLAIR* секвенцама. Морфологија акутних плакова МС на секвенци протонске густине (*PD*) и дугорочно праћење динамике промене МР одлика на *PD* секвенци до сада нису разматрани као потенцијални предиктори тока и исхода МС што даје на значају нашем истраживању.

Ова ретроспективно – проспективна студија рађена је на групи од 29 испитаника. Просечна старост испитаника на почетку истраживању била је 38,86 година. Најмлађи испитаник је имао 24, а најстарији 51 годину живота. Први симптоми болести су се код испитаника јавили просечно у 32,07 години живота. Најмлађи испитаник је имао 20 година у тренутку појаве првих симптома, а најстарији 46 година живота. Дужина трајања болести на почетку истраживања у нашој групи испитаника била је 5,75 година (минимум једна, максимум 26 година). Оваква добна расподела одговара литературним подацима који наводе да се болест најчешће јавља између 20. и 40. године живота док је оболевање пре 10. и после 50. године живота ређе. Генерално, болест се најчешће дијагностикује у трећој деценији живота [4].

Гледајући полну расподелу испитаника, однос женског пола у односу на мушки пол износила је 2,625:1 што такође одговара резултатима епидемиолошких студија који фаворизују жене у односу на мушкарце 2 до 3 пута [4,5].

Само истраживање обухватило је клиничко-радиолошко праћење испитаника, просечно 45,28 месеци (минимум 23, максимум 56 месеци). С обзиром да су се у свету слична истраживања обављала и у краћем временском периоду сматрамо да је наше истраживање валидно за тумачење резултата и закључивање на основу истих [167-170].

Поредећи резултате клиничких параметара на почетку и крају истраживања постоји статистички значајна разлика у вредности *EDSS* скале ($Z=-2,447$; $p=0,014$) која је последица прогресије болести током времена праћења. Нема статистичког значаја у разлици између иницијалног и завршног *MSSS* скорa.

Познато је да патолошки процес који је карактеристичан за мултиплу склерозу може захватити било који део мозга или кичмене мождине [76,77]. У нашем истраживању у 91% случајева акутни плакови су били локализовани супратенторијално, а у 9% инфратенторијално. Супратенторијални плакови су скоро подједнако локализовани перивентрикуларно, субкортикално и у дубокој белој мозданој маси, док су, иако у малом проценту (2-3%), подједнако заступљени у корпусу калозуму и базалним ганглијама.

При процени да ли постоји предилекција појединог облика акутног плака за одређени анатомски регион, резултати нашег истраживања показују да хомогени облик плака има сличан афинитет према субкортикалној локализацији (37%) и дубокој белој мозданој маси (35%). Нешто мањи афинитет хомогени облици плакова показали су ка перивентрикуларној регији (25%). Плак са тачкастим ексцентричним ПКПС је највише локализован перивентрикуларно (35%), док се субкортикално (25%) и у белој мозданој маси (28%) јавља у нешто мањем проценту. Прстенасти плак је скоро у половини случајева (45%) локализован у дубокој белој мозданој маси, у трећини случајева (31%) перивентрикуларно, док је субкортикално локализован у петини случајева (22%). Прегледом доступне литературе нисмо успели да пронађемо податак о просторној расподели лезија по облику у мозданом паренхиму.

Ове анатомске регије су и инкорпориране у *McDonald*-критеријуме за дисеминацију болести у простору (перивентрикуларно, јукстакортикално и инфратенторијално) и представљају најчешћа предилекциона места за формирање плакова [76,77].

Анализом припадности артеријским васкуларним територијама, највећи број сва три облика плака (54-60%) локализован је у територији коју иригира средња церебрална артерија (лат. *arteria cerebri media*, *АСМ*), што је и за очекивати, с обзиром да ова артерија васкуларизује скоро две трећине мозданог паренхима, а преко кортикалних грана скоро целу површину коре великог мозга [171]. У приближно истом проценту (15-21%) сва три облика акутних лезија регистрована су у зони иригације предње церебралне (лат. *arteria cerebri anterior*, *АСА*) и задње церебралне артерије (лат. *arteria cerebri posterior*, *АСР*).

Церебровенски систем састоји се од дуралних синуса и церебралних вена. Одвођење крви се врши преко суперфицијалног система (кортикални), који дренира крв углавном из кортекса и субкортикалне беле масе преко кортикалних вена у венске синусе, и дубоког церебралног венског система (медуларни), кога чине субепендималне вене, унутрашње церебралне вене, базална вена и велика церебрална вена које дренирају дубоку белу масу и сиву масу која окружује коморни систем [172].

У нашој студији сва три облика акутног плака се у високом проценту (58-69%) налазе у регији која припада дубоком (медуларном) венском систему, што је и за очекивати, с обзиром на њихову анатомску локализацију.

И када говоримо о расподели различитих облика плакова у односу на васкуларни (артеријски и венски) систем, у доступној литератури нисмо нашли такав податак што говори о јединственим резултатима нашег истраживања.

Патолошко обележје МС је настанак мултифокалне, демијелинизационе лезије мозга и кичмене мождине дисеминоване у времену и простору [74]. Свака од ових лезија представља ограничену зону инфламације, демијелинизације, губитка олигодендроглије, реактивне глиозе и аксонске дегенерације [173].

Акутни МС плакови који се детектују на аксијалним T1W скенограмима након апликације парамагнетног контрастног средства скоро су увек праћене хиперинтензним лезијама исте локализације на аксијалним T2W/PD/FLAIR скенограмима [81]. Већина нових лезија пролази кроз фазу постконтрастног појачања интензитета сигнала која уобичајено траје две до шест недеља, а екстремно ретко дуже од шест месеци [87]. У нашем истраживању само две лезије су показивале постконтрастно појачање интензитета сигнала дуже од два месеца; једна три месеца, а друга седам месеци, што је у складу са резултатима других студија [87].

Лезије које показују постконтрастно појачање интензитета сигнала (ИС) су различитог облика, величине и форме постконтрастног појачања. Ова значајна разноликост може бити повезана са различитим степеном инфламације и степеном оштећења крвно-мождане баријере [87].

У својој студији *Gaitan* је са сарадницима пратила развој и еволуцију новоформираних МС лезија код 80 испитаника оболелих од РРМС, фокусирајући се притом на динамику пропустљивости хематоенцефалне баријере. Закључили су да су различити начини приказивања изгледа лезија последица величине саме лезије и времена скенирања након апликације контрастног средства, рефлектујући на тај начин способност контрастног средства да испуни промену у потпуности, али не и околно нормално мождано ткиво [174].

На основу резултата своје студије они су предложили односно приказали модел отварања и затварања крвно-мождане баријере крвних судова унутар лезије у различитим временима. Иницијално, када је крвно-мождана баријера отворена у централној вени и око ње, процес може бити резултат антиген-специфичне активације имунских ћелија у периваскуларном простору. У овој фази, периферни крвни судови, унутар лезије која експандира или у њеном непосредном окружењу, још увек нису отворени. Демиелинизација и оштећење ткива се шире радијално од централних вена и то је процес који се огледа у појачању ИС центрифугалним обрасцем динамике.

Како лезија расте, крвно-мождана баријера око периферне вене и капилара је отворена и унутар и непосредно изван подручја демиелинизације. То је у складу са запажањима да у близини активних лезија може доћи до истицања протеина серума из крвних судова, што је процес који се може јавити и у одсуству инфламаторних ћелија [173-175]. У овој фази образац појачања ИС мења облик из центрифугалног у центрипетални. Један од разлога може бити истовремена редукација појачања ИС у централном делу лезије која настаје због потпуног или делимичног затварања централних вена и крвно-мождане баријере околних крвних судова. Друга могућност, која се може јавити паралелно са првом, јесте смањење перфузије у средишњем делу лезије, и самим тим и смањење количине контрастног средства која из центра лезије стиже до њене периферије.

Преусмеравање протока крви ка периферији лезије је увек присутно када се отвори велики број периферних крвних судова, јер до периферног појачања ИС долази скоро истовремено у деловима лезија које могу бити и центриметрима далеко [176].

Дакле, пратећи динамику развоја акутних лезија аутори су регистровали да хомогена лезија повећава своју величину све време центрифугалним обрасцем, док иницијално прстенаста лезија центрипеталним обрасцем постаје хомогена током времена. По њиховом мишљењу образац преузимања гадолинијумског контрастног средства код акутних плакова на постконтрасним *T1W* скенограмима у ствари представља различите фазе једног истог процеса, а не посебну врсту облика лезија [174].

И *Ровира* у свом раду наводи да све лезије 20 минута након администрације гадолинијумског контрастног средства постају нодуларне-хомогене [82].

Руководећи се овим закључцима, ми смо у нашој студији протоколом дефинисали да се МР преглед код свих испитаника ради у десетом минути након администрације контрастног средства са претпоставком да у том тренутку лезије имају различите облике.

На основу начина преузимања контрастног средства лезије су класификоване као нодуларне или прстенасте иако нема јасне хистолошке разлике између ових облика лезија [170,177,178]. У свом истраживању које је укључило 18 оболелих од РРМС и 7 оболелих од СПМС *He* и сарадници, , поред већ наведених група, уведе и трећу групу која обухвата друге форме постконтрастног појачања ИС са расподелом лезија према следећим процентима: 68% хомогених, 23 % прстенастих и 9 % осталих облика [179]. Истовремено, *Klawiter* и сарадници класификују лезије на нодуларне, пунктатне и прстенасте [180]. За разлику од њих *Guttmann* и сарадници су према распореду интензитета сигнала унутар лезије поделили плакове у две групе. Прву групу чинили су плакови са централним хиперинтензитетом (у нашем истраживању одговара хомогеним лезијама) и њих је било 18% док је друга група обухватала плакове са периферним хиперинтензитетом (одговара прстенастим лезијама у нашем раду) којих је било 82% [181].

Сходно резултатима претходних студија, а с обзиром на недовољно јасну презентацију облика појединих лезија, ми смо анализиране лезије поделили у три групе: хомогене, прстенасте и тачкасте са ексцентричним постконтрастним појачањем интензитета сигнала. Прстенасте лезије су виђене код 13 оболелих, односно у 44.8% испитаника, а само 1 испитаник имао је искључиво прстенаст облик акутног плака. Само хомогени облик плака имало је 4, а само тачкасти 3 испитаника. И хомогени и тачкасти-ексцентрични облик детектован је код 9 испитаника, а сва три облика имало је 12 испитаника. Када је у питању укупан број детектованих плакова, независно од заступљености једног од облика код испитаника, половина свих лезија је била хомогеног облика, 20% прстенастог, а тачкасто-ексцентричних је било 30% од укупног броја лезија. Резултати наше

студије су у складу са резултатима појединих сличних студија када се говори о проценту заступљености прстенастог облика у односу на укупан број плакова [178]. Међутим, у другим истраживањима постоји широк опсег процента јављања прстенастог облика у односу на број оболелих и креће се од 20 чак до 93,8 процента [181-184]. Овако велики распон у процентима појављивања прстенастог облика вероватно је последица различитог степена агресивности болести. И кад је у питању процентуална заступљеност хомогеног облика у односу на укупан број детектованих плакова, наш резултат је у складу са радом других истраживача [178-181].

Квантитативно мерење лезија на *T2W* скенограмима мозга код оболелих од МС је најшире употребљавани маркер прогресије болести. Међутим, понекад је тешко одредити ове параметре са високим степеном тачности. Према подацима из литературе варијације приликом мерења лезија се крећу од 2% до 34% и имају различите узроке који укључују разлике у техникама мерења, квалитету МР слике и дебљини пресека [185-189].

Guttman и сарадници су у свом раду, који је имао за циљ испитивање особености промена интензитета сигнала МС плакова током времена (44 лезије код 6 оболелих од РРМС током годину дана), лезије поделили према величини и то на оне мање и веће од 4 мм. Они су мерећи величину лезија дошли до закључка да лезије имају максимални дијаметар 26,9-ог дана од њихове иницијалне детекција на аксијалним *PD* скенограмима [181].

Wang и сарадници су утврђивали величину лезија код 28 оболелих од МС (15 оболелих од СПМС и 13 оболелих од РРМС). Преглед је обављен на апарату јачине магнетног поља од 1.5 Т са дебљином пресека од 5 мм. Анализа око 2700 лезија је показала да 80% свих лезија има дијаметар мањи од 8 мм, да је просечна површина лезије била око 36 мм², а просечан дијаметар 7 мм. Око 20% лезија су имале дијаметар мањи од 3,5 мм. На основу резултата своје студије аутори су закључили да се у процени ефекта лечења и предикције болести морају узети у обзир и мале лезије. Истовремено, аутори су изнели препоруку да дебљина пресека на МР прегледима буде 3 мм [190].

Keiper и сарадници су поређењем МР скенограма изведеним на апаратима од 1.5Т и 4Т утврдили да се чешће детектују лезије мање од 5 мм унутар конфлуентних перивентрикуларних лезија, које су на снимцима начињеним апаратом од 1.5Т виђене само ретроспективно [191]. Мерећи највећи дијаметар акутних лезија на постконтрастном аксијалном *T1W* скенограму *Gaitan* и сарадници су утврдили да је просечан највећи дијаметар хомогене лезије 5.8 мм, а прстенасте лезије 9.6 мм [174].

У нашем истраживању, на *PD* секвенци, вредности АП дијаметра биле су у опсегу од 1.09 мм до 18.97 мм (просечна вредност износила је 4,39 мм) док су се вредности ЈЛ дијаметра кретале у распону од 1.04 мм до 15.14 мм (просечна вредност износила је 4.30 мм). Када смо лезије груписали у 3 одвојена ентитета према начину постконтрастног појачања интензитета сигнала, просечне вредности АП и ЈЛ дијаметра хомогених лезија износиле су 3.42 мм и 3.28 мм, прстенастих 7.05 мм и 6.83 мм, док су за тачкасто-ексцентричне лезије просечне вредности дијаметара биле 4.20 мм и 4.29 мм. Просечна површина лезије била је 18.89 мм², хомогених 10.18 мм², тачкасто-ексцентричних 16.35 мм², а прстенастих 44.31 мм². На постконтрастној *T1W* секвенци просечна вредност површине лезија била је 19.76 мм², хомогених 9.8 мм², тачкасто-ексцентричних 15.8 мм², а прстенастих 50.45 мм². На основу резултата наше студије можемо закључити да су највеће дијаметре и површину имале прстенасте, а најмање хомогене лезије. Између свих група лезија постоји статистички значајна разлика. Када поредимо вредности површине у јединственом узорку и унутар облика, на аксијалним *PD* и постконтрастним *T1W* скенограмима, статистички значајна разлика постоји само код прстенастих лезија.

У поређењу са досадашњим истраживањима која су у обзир узимала вредности дијаметра и површине, наши резултати показују мање вредности. Разлог за то можда лежи у чињеници да је наше истраживање обављено апаратом веће јачине магнетног поља (3.0Т) као и са мањим вредностима дебљине ткива између пресека (3 мм), што је допринело бољој резолуцији МР слике.

И када се анализирају просечне вредности интензитета сигнала на аксијалним *PD* и постконтрастним *T1W* скенограмима највећу просечну вредност

имају прстенасте лезије. Најмања просечна вредност интензитета сигнала измерена је за тачкасто-ексцентричних лезија. Разлика вредности ИС, измерених применом *PD* секвенце, између тачкасто-ексцентричних и хомогених није статистички значајна, за разлику од односа између прстенастих и остале две групе лезија. Када поредимо вредности ИС на аксијалним *PD* и постконтрастним *T1W* скенограмима, статистички значајна разлика постоји код свих облика као и у јединственом узорку.

Прегледом досадашњих истраживања нисмо нашли податак које су просечне вредности ИС иницијално детектованог плака на *PD* и постконтрастној *T1W* секвенци.

Henderson и сарадници су утврдили да акутни плакови имају три концентричне зоне: централну која је демиелизована и испуњена макрофазима који садрже продукте деградације мијелина, средњу делимично демиелизовану зону инфилтрисану макрофазима који садрже мијелин и периферну зону са интактним мијелином, активираним микроглијом и мањим губитком олигодендроцита [192].

Поставља се питање када се завршава престанак раста акутних плакова. У литератури се наводе два могућа механизма који се међусобно не искључују. Први је да је коначна величина лезије одређена квантитетом, квалитетом и временом трајања иницијалне имуне активности која доводи до ослобађања и дифузије солубилних инфламаторних фактора. Према томе, престанак раста лезије је пасиван процес одређен исцрпљивањем патогенетских фактора са пратећом спонтаном репарацијом ткива.

Друга могућност је да престанак раста лезије представља активан процес изазван каснијим оштећењем хематоенцефалне баријере, посредован различитим имуним механизмом или одговором можданог паренхима (микроглија и астроцити) на оштећење. У овом случају, лезија престаје да расте када се успостави равнотежа између патолошких и репараторних процеса [174].

Поређењем података из литературе са резултатима нашег истраживања можемо закључити да прстенасте лезије у односу на друга два облика акутних

плакова показују највећи степен оштећења хематоенцефалне баријере, инфламације и вазогеног едема, да су њихови дијаметри и површина у корелацији са интензитетом сигнала, као и да постоји статистички значајна разлика МР параметара између прстенастог и друга два облика акутних лезија. Другим речима, површина и интензитет сигнала плакова детектованих применом *PD* секвенце и постконтрастне *T1W* секвенце су значајно већи код прстенастих у односу на хомогене и тачкасто-ексцентричне лезије.

Поређењем морфолошких карактеристика (површине и интензитета сигнала) акутних плакова између испитаника са различитим клиничким исходом болести (посебно утврђених *EDSS* скалом и посебно утврђених *MSSS* скором) нисмо добили статистички значајне разлике нити у јединственом узорку лезија нити између група лезија. У нама доступној литератури није било података о повезаности површине и интензитета сигнала акутно детектованих плакова, а виђених на аксијалним *PD* скенограмима.

Током периода праћења, укупно 53 акутна плака идентификованих на иницијалном постконтрастном *T1W* и *PD* скенограму је нестало и нису се могли детектовати на сукцесивним аксијалним МР скенограмима у *PD* секвенци. У првој години праћења нестало је 62% иницијално детектованих плакова, у другој години 23% плакова, а од друге године до завршног МР прегледа нестало је 15% плакова.

Coortmans и сарадници су током 20 месеци пратили промене величине лезија код 24 оболела од МС. Прегледи су рађени МР апаратом јачине поља од 0.15Т и притом су утврдили да је 59% лезија нестало или смањило величину [193]. *Willoughby* и сарадници су током свог истраживања на МР апарату исте јачине магнетног поља (0.15Т) двонедељним скенирањима током шест месеци код 9 оболелих од РРМС утврдили да су од 12 акутних МС плакова идентификованих на иницијалном скенограму током времена праћења 3 лезије нестале [194].

Нестанак лезија током времена описао је и *Van Waesberghe* са сарадницима у свом раду пратећи еволуцију акутних плакова током годину дана МР апаратом од 1.5Т. Код 11 оболелих од МС (8 са РРМС, 3 са СПМС) утврдили су да је од 126

иницијано детектованих акутних плакова, током времена праћења, 17 лезија нестало на T2 скенограмима [195].

Увидом у до сада публиковане радове наша студија је прво истраживање у свету рађено апаратом јачине магнетног поља од 3Т које детектује нестајање лезија на *PD* скенограмима током времена праћења.

Процент плакова који нестају током времена приближно је исти за све три групе формиране по облику плакова и креће се у распону од 20.5 до 23.9, просечно 21.3 процента за укупни број свих лезија. Поређењем иницијалних морфолошких параметара између плакова који су перманентни и плакова који нестају током времена, утврдили смо да постоји статистички значајна разлика у површини лезија, односно да је површина нестајућих лезија значајно мања у односу на површину перманентних лезија. Међутим, када смо упоређивали вредности ИС нисмо нашли статистички значај разлика између група. Ово може да говори у прилог томе да, без обзира на степен активности болести у самим лезијама, плакови мање површине имају већу вероватноћу нестајању без обзира на иницијални облик плака и иницијалну вредност ИС.

Анализом нашег истраживања такође се види да не постоји доминација одређене групе нестајућих лезија у односу на време нестајања.

Међутим, када се анализирају МР параметри између група плакова по облику у односу на перманентне и нестајуће плакове, утврђена је статистички значајна разлика по интензитету сигнала код перманентних плакова и то између прстенастог и друга два облика. Нема статистички значајне разлике по ИС између перманентних и нестајућих плакова упоређујући при томе посебно све облике лезија.

Резултат нашег истраживања показује и да вредност ИС утиче на облик акутног плака, али не и на процес нестајања плакова.

Анализом разлике по површини између група по облицима и подгрупа по нестајању, утврдили смо да код перманентних плакова постоји статистички значај између свих облика плакова, док код нестајућих плакова статистички значај

разлике постоји између прстенастих лезија и друга два облика. Поредићи вредности површине између група по нестајању, посебно по сваком облику плака, разлика површине хомогених и тачкасто-ексцентричних лезија између перманентних и нестајућих плакова су близу статистичког значаја. И када је реч о површини, резултат истраживања показује да она утиче на облик акутног плака, док када говоримо о процесу нестајања, евидентно је да је разлика близу статистичке значајности за хомогене и тачкасто-ексцентричне плакове. Ово упућује на закључак површина ова два облика може имати утицај на нестајање лезија.

Приликом анализирања промена морфолошких параметара током времена морамо знати да су промене у интензитету сигнала и величини лезија на неконтрастним *T2W/PD/FLAIR* и постконтрастним *T1W* скенограмима два повезана, али временски дисконтинуална процеса. Након апликације контрастног средства, 3-6 месеци трају значајне пролазне *T1W/T2W* промене. На основу ове чињенице, настанак и активност МС лезије може се раздвојити у две фазе: акутну и субакутну. Акутна фаза је окарактерисана начином преузимања контрастног средства и степеном оштећења крвномождане баријере, а хистолошки корелира са инфламаторном фазом развоја лезије. Особеност субакутне фазе су промене интензитета сигнала и величине лезија. У овој фази можемо разликовати два периода: рани и касни. У раном субакутном периоду који се јавља у првим недељама након апликације магнетног контрастног средства долази до регресије величине лезије као последица смањења инфламаторног едема (код 80% иницијалних *T2W* лезија). У касном субакутном периоду смањење величине на *T2W/PD/FLAIR* снимцима које се појављује након 3-5 месеци вероватно је рефлексија неинфламаторних процеса као што су дегенерација и репарација. Субакутна фаза еволуције лезија, дакле, одражава равнотежу између оштећења и капацитета опоравка, односно може представљати прелазак из инфламаторне у дегенеративну фазу болести [167].

Пратећи током времена морфолошке промене лезија на *PD* скенограмима, уочили смо да долази до промене облика самих лезија. У нашем истраживању на *PD* скенограмима иницијално је детектовано 30% тачкастих, 50% хомогених и 20

% прстенастих лезија, док је на завршном МР прегледу од свих лезија тачкастих било 53%, хомогених 42%, док је прстенастих било само 5 %. Притом смо приметили да су поједине лезије (16%) мењале облике да би на крају задржале прелазни облик (4%) или су се вратиле у иницијални облик (12%).

У раније наведеном истраживању *Guttman*-а и сарадника, већина од 44 анализираних *PD* лезија су имале централни хиперинтензитет (и на почетном и на каснијим скенограмима) али су током времена 7 од 20 лезија промениле облик у прстенаст (једна се до краја истраживања вратила у иницијално облик), а 8 је имало неодређени облик [181]. И *Davis* и сарадници описују флукуацију облика акутних плакова на постконтрастним *T1W* скенограмима у смислу прелажења једног облика у други (9 нодуларних лезија је променило облик у прстенаст) при чему је један број лезија задржао тај облик до краја истраживања (4 лезије), док су остале лезије поново попримиле иницијални облик (5 лезија) [178].

Мишљења смо да овакво понашање лезија током времена представља одраз интериндивидуалне различитости јединки и варирања самог патофизиолошких процеса у датом тренутку.

Када разматрамо промене дијаметра и површине током времена, у литератури се тешко може пронаћи такав податак. Све лонгитудиналне студије, које су до сада рађене, као референцу за величину лезије узимају укупан волумен лезија свих *T2W* хиперинтензних лезија у датом тренутку, при чему се не прави разлика да ли је дошло до смањења или повећања волумена већ иницијално идентификованих лезија. У истраживању *Lee-ja* и сарадника може се пронаћи податак да је после једногодишњег МР праћења 19 оболелих од РРМС дошло до повећања иницијалног волумена свих *T2W* лезија са 9.8 cm^3 на 11.3 cm^3 што представља повећање од 15.3%, и да су вредности волумена појединачних лезија варирале у распону од -3.4 до +9.8 cm^3 . Ово говори у прилог регресији појединих већ иницијално детектованих лезија [196].

Сматра се да годишње повећање укупног волумена *T2W* износи 5-10 % [197].

У нашем истраживању просечна вредност површине тачкастих и прстенастих лезија током времена опада до приближно 26-ог месеца праћења када задржава приближно исте вредности до краја истраживања. За разлику од њих, просечна вредност површине прстенастих лезија опада до 16-ог месеца кад почиње да расте до 24-ог месеца, а затим опет опада до краја истраживања. Овакав тренд промена вредности површине прстенастих плакова могао би бити последица различитог степена активности током времена праћења, могуће и неке специфичности у локалним патофизиолошким процесима која доводи до настанка лезија која ће након апликације контрастног средства прстенасто појачати интензитет сигнала.

Једну од могућих предности *PD* секвенце потврдили су *Meier* и сар. проучавајући промену волумена МС плака, анализирајући узастопне недељне и месечне МР прегледе оболелим од РРМС у периоду од једне године. Утврдили су да се највеће оштећење интензитета сигнала (ИС) одвија у центру лезије, да је нижи почетни ИС у плаку предиктор опоравка, као и да је већина плакова активна не дуже од десет недеља [167]. У прилог посебне сензитивности *PD* секвенце за анализу интерне структуре плака говоре и резултати *Reich*-ове једногодишње студије, која је иницирана да утврди временски оквир нормализације интензитета сигнала унутар плакова, како би израчунали идеалну величину узорка за клиничка испитивања различитог трајања. Посматрана је 25%, 50% и 75% нормализација интензитета сигнала на различитим МР секвенцама, при чему је утврђено да 25% нормализација интензитета сигнала на *PD* захтева најмањи узорак [168].

Анализирајући промене ИС током времена приметили смо да његова вредност код хомогених и прстенастих плакова до 30-ог месеца праћења опада када почиње благо да расте, за разлику од тачкастих код којих опада до 24 месеца праћења (у првих 12 месеци благо, а затим нешто израженије) када почиње да расте и то израженије него код друга два облика.

Овакав тренд флукуација вредности ИС може се објаснити применом имуномодулаторне терапије у првих 24 месеца истраживања после којих вероватно долази до активације болести, што се огледа у порасту вредности ИС.

Упоредном анализом промене оба морфолошка параметра између облика плакова уочили смо да само хомогени плакови имају слично понашање вредности површине и ИС током времена, за разлику од остала два облика где је код прстенастог облика уочљива флукуација вредности површине, а код тачкастих плакова вредности ИС током времена праћења. Једно од објашњења за овакву промену вредности морфолошких параметара различитих облика плакова током времена можда би било да је код хомогених плакова степен патофизиолошких процеса константан у односу на друга два облика, код којих временом степен активности болести варира, што се и види кроз промене вредности површине код прстенастог и ИС код тачкастог облика плака или је сам механизам настанка различитих облика плакова детерминисан извесном различитошћу самих аутоиминопосредованих патофизиолошких процеса.

У раније наведеном једногодишњем истраживању, *Meier* и сарадници су закључили да се највећа активност лезија мерена хиперинтензитетом сигнала на *T2W* скенограмима детектује од 8 до 10 недеља од иницијалног прегледа и да касније вредности ИС опадају. Такође, утврдили су да мање лезије (изражено мањим дијаметром и мањим волуменом) имају веће вредности ИС [167].

Наше истраживање у току првих годину дана је у складу са овим резултатима иако није обављано месечним МР прегледима. Прегледом литературе нисмо нашли податак о дугорочним истраживањима промена ИС код испитаника оболелих од МС.

На преконтрастним (нативним) *T1W* скенограмима акутни плакови показују другачији образац интензитета сигнала: 20% лезија је изоинтензно, док је 65-80% лезија смањеног ИС у поређењу са околном нормалном белом можданом масом [87]. Ове зоне су означене као акутне „црне рупе“ (енг. *acute or wet black holes*). Плацебом контролисана студије на основу праћења током 6-12 месеци показале су да ће између 25 и 40% активних МС лезија постати хипоинтензне *T1W* лезије [111,195,198-201].

„Црне рупе“ се сматрају акутним ако корелирају са лезијама које показују постконтрастно појачање ИС, а хроничним се дефинишу као *T1W* лезије које перзистирају најмање шест месеци након њиховог појављивања, када не постоји одговарајућа лезија са постконтрастним појачањем [89]. У акутној фази *T1W* хипоинтензитет сигнала је вероватно последица ограниченог едема и демиелинизације са или без разарања матрикса и може у потпуности нестати смањењем инфламације. Хроничне *T1W* хипоинтензне лезије представљају зону патохистолошким налазима потврђеном тешком деструкцијом ткива (демиелинизација и губитак аксона).

На основу резултата свог истраживања *van Waesberghe* је дошао до закључка да од 80 хипоинтензних лезија, када се контрастно појачање интензитета сигнала заврши, 44% акутних црних рупа постану изоинтензне и да мање од 40% ових лезија остају сталне и перзистирају као хроничне „црне рупе“ дуже од шест месеци [195].

Davis и сарадници у свом истраживању, које је обухватило 15 оболелих од РРМС пратили су еволуцију хроничних „црних рупа“ код два облика акутних плакова- нодуларног (хомогеног у нашем истраживању) и прстенастог током 24 месеца. Од укупног броја идентификованих акутних плакова преко половине је прогредирало у перзистентну „црну рупу“ и то 73,5% прстенастих и 55,4% хомогених акутних плакова. Међутим, у односу на апсолутни број лезија одређеног облика није утврђен статистички значај. Такође статистички значај није утврђен ни у времену трајања постконтрастног појачања интензитета сигнала [178].

У нашем истраживању проценат свих акутних „црних рупа“ износио је 36% при чему је проценат акутних прстенастих лезија које су корелирале са *T1W* хипоинтензним променама износио 65, хомогених 30, а тачкастих 14 процента. Процент хроничних „црних рупа“ износио је 56% свих иницијално детектованих акутних лезија, од тога прстенастих 73%, хомогених 43%, а тачкасто-ексцентричних 50%. Анализом је утврђена статистички значајна разлика између облика по настајању „црних рупа“ што је у супротности са резултатима раније наведеног истраживања *Davis*-а и сарадника [178].

Наши резултати су у корелацији са резултатима *Davis* и сарадника у погледу заступљености процената прстенастих акутних лезија које ће формирати хроничне „црне рупе“, а самим тим су и у складу са мишљењем *He* и сарадника да прстенасте акутне лезије показују виши ниво деструкције те је стога и проценат прстенастих лезија које дају и акутне и хроничне „црне рупе“ већи [178,179]. Такође, проценат укупног броја акутних лезија које корелирају са акутним „црним рупама“ у складу је са истраживањима на плацебом контролисаним студијама [199-201].

Поређењем морфолошких МР параметара (интензитет сигнала и површине) лезија на *PD* скенограмима између група које су имале и које нису имале акутне „црне рупе“ на нативним *T1W* скенограмима, добили смо статистички значајне разлике у интензитету сигнала ($p < 0,001$) и површини лезија ($p < 0,001$). Дакле, већа површина и ИС плака повећавају вероватноћу настанка акутних „црних рупа“. Уколико се ради о прстенастим плаковима вероватноћа настанка „црне рупе“ је око 4,086 пута већа у односу на хомогени плак, а у односу на тачкасти плак вероватноћа настанка „црне рупе“ је 1,49 пута већа. Резултати нашег истраживања говоре у прилог чињеници да је ИС акутог плака измерен на аксијалним *PD* скенограмима предиктор настанка „црних рупа“.

Уколико би однос броја хроничних и активних „црних рупа“ дефинисали као потенцијал опоравка, на основу нашег истраживања, долазимо до закључка да највећи капацитет опоравка имају хомогени облици акутних плакова а најмањи акутни плакови прстенастог облика. Овај закључак је у складу и са резултатима раније наведених студија [199-201].

Када говоримо о МС и повезаности радиолошког и клиничког налаза, утврђено је да је МР преглед 5-10 пута сензитивнији него клинички налаз у испитивању активности болести, а управо зато је могуће открити и лезије које су клинички „неме“ [202,203].

Потсконтрастне хиперинтензне *T1W* лезије корелирају са зонама високих интензитета сигнала на *T2W* скенограмима и у неким случајевима са ниским интензитетом сигнала на *T1W* који проистичу из едема и демиелинизације. Иако

већина акутних плакова виђених на постконтрастним *T1W* скенограмима није удружена са презентацијом клиничких симптома и није у директној корелацији са клиничким статусом у студијама пресека, појава континуалног појачања ИС узрокује висок ризик појаве релапса током кратког и средњег времена праћења и може допринети дугорочној клиничкој неспособности [204].

Образац постконтрастног појачања ИС може указивати на разлике у патохистолошком налазу МС плакова. Прстенасте лезије појављују се у подручју повећане локалне инфламације и представљају јак предиктор перзистирајућих хипоинтензних *T1W* лезија [204,205]. Следствено томе, верује се да су удружене са тешким оштећењем ткива и агресивном активношћу болести.

У трогодишњем истраживању 28 оболелих од РРМС, *Morgen* и сарадници закључили су да проценат заступљености прстенастих лезија корелира са *EDSS* скором, појавом *T2W* лезија и трајањем болести. Стога, проценат прстенастих лезија је предиктор појаве релапса током почетних 6 месеци истраживања као и током трогодишњег праћења, што указује да патолошки процес узрокован прстенастим лезијама може допринети већој активности болести [206]. *Kappos* и сарадници су истраживали како постконтрастне хиперинтензне *T1W* лезије врше предикцију клиничког статуса током времена и утврдили су да је најбољи предиктор појаве релапса током прве и друге године промена броја акутних лезија током првих 6 месеци [207].

Када разматрамо хиперинтензне *T2W* лезије, студије пресека и лонгитудиналне студије показале су да повећање оптерећења ових лезија (броја и укупног волумена) широко корелира са променама клиничке неспособности мерене *EDSS* скалом и *MSFC* (енг.*MS Functional Composite*) скором. *Brex* и сарадници су у истраживању, којим је био обухваћен 71 испитаник са *CIS*-ом, а који је затим процењен након 14 година, уочили да повећање волумена *T2W* лезија у првих 5 година праћења умерено корелира са степеном дугорочне неспособности [208]. Овај резултат указује да је волумен *T2W* лезија валидан предиктор уколико се користи у раној фази болести, али и да је повезаност овог

предиктора и степена неспособности скромна када се процењује у групама са дужим трајањем болести [209,210].

Постоји неколико могућих објашњења за недостатак значајније корелације између конвенционалне *T2W* секвенце и степена неуролошког оштећења:

MP налаз је патолошки неспецифичан и не открива потенцијални узрок хиперинтензитета као што су инфламација, едем, демиелинизација, *Wallerian*-ова дегенерација и губитак аксона. Понекад се приликом израчунавања волумена *T2W* лезија у мерење укључе и делови увећаних комора и сулкуса [204]. Постоје ограничења везана за *EDSS* скорове, укључујући нелинеарност, вештачку редукцију варијансе због дизајна великих студија пресека и кратко трајање лонгитудиналних студија [211]. Конвенционална MP не може да квантификује степен оштећења наизглед нормалног можданог паренхима [212]. MP не искључује присуство болести кичмене мождине, иако је то важна компонента у одређивању *EDSS* скорa [213]. MP преглед одређених регија мозга у *T2 LV* секвенци боље приказује корелацију са *EDSS* скором од прегледа целог можданог паренхима, уколико су прегледом обухваћени делови мозга одговорни за дефицит моторичке функције [214]. Током времена може доћи до опоравка и регресије промена [214]. Прогресивна атрофија можданог ткива, укључујући и увећање комора и сулкуса до кога долази рано код MC, повећава вероватноћу да волумен *T2W* лезија буде мањи због обухватања лезије и наизглед нормалног ткива од стране простора испуњених церебро-спиналном течношћу [208,215].

Нижи степен повезаности волумена *T2W* лезија и *EDSS* скорa код узрапредовалог стадијума у супротности је са претпоставком да је повишен волумен *T2W* лезија у вези само са трајањем болести или да стабилан волумен *T2W* лезија доказује и смањену активност болести [208].

Недостатак снажне везе између *T2*-хиперинтензних лезија и клиничког испољавања болести доводи до повећаног интересовања у области мерења „дрних рупа“ и атрофије ЦНС-а, као и за напредне технике [212]. Тако је неколико

студија пресека показало да волумен *T1W* хипоинтензних лезија значајније корелира са клиничком неспособношћу него волумен *T2W* лезија [197,216].

Све је више чињеница које говоре у прилог концепту да је атрофија мозга важан биомаркер патолошког процеса код МС и да представља важан дугорочни предиктор еволуције болести и неуролошког поремећаја [215].

У нашем истраживању нисмо успели да докажемо повезаност иницијалних морфолошких параметара акутног плака добијених применом *PD* секвенце са клиничким параметрима болести.

Пратећи током времена промене морфолошких параметара код испитаника са позитивним и негативним клиничким током утврђеним помоћу *EDSS* скале уочили смо да су иницијалне вредности површине и ИС веће код испитаника са негативним исходом болести, али нису статистички значајне.

Вредност ИС код испитаника са позитивним исходом болести опада до 24 месеца када показује константан ниво до краја истраживања за разлику од испитаника са негативним клиничким током код којих опада до 24 месеца, а затим почиње да расте и тај тренд задржава до краја периода праћења. Разлог за овакву разлику у кретању вредности ИС код испитаника са негативним клиничким исходом болести вероватно је последица престанка примене имуномодулаторне терапије која је довела до пораста вредности ИС након 24 месеца праћења.

Анализом промена вредности површине код обе групе испитаника, линије графика су скоро паралелне. До 20 месеци праћења вредности површине опадају, а затим или благо расту (испитаници са позитивним клиничким током) или блаже опадају (испитаници са негативним клиничким током) што нам може говорити да имуномодулаторна терапија подједнако утиче на вредности површине плакова код обе групе испитаника током времена праћења. Када смо урадили исту анализу, али са исходом болести утврђеним на основу *MSSS* скорa, добили смо скоро паралелне линије кретања вредности за оба *MP* параметра код обе групе испитаника према клиничком току.

Међутим, статистичким методама анализе промене МР морфолошких параметара јединственог узорка плакова у односу на позитиван и негативан клинички ток болести утврђен помоћу оба клиничка параметра посебно, утврдили смо да је смањење вредности ИС током времена праћења предиктор позитивног тока болести за оба клиничка параметра.

Приликом праћења ИС током времена посебно према облицима плакова у односу на клинички ток болести утврђен применом оба параметра, линије на графиконима су скоро паралелне за прстенасте и тачкасто-ексцентричне лезије, што нам говори да не постоји значајнија разлика кретања вредности морфолошких параметара код испитаника са позитивним у односу на испитанике са негативним клиничким током болести за ове облике. Међутим, хомогени облик плака има почетне више вредности ИС код испитаника са негативним клиничким током за оба клиничка параметра и док за разлику од позитивног тока болести где константно вредност опада, код негативног тока њене вредности варирају са дискретним порастом вредности после 24 месеца.

Статистичком анализом промена морфолошких параметара између облика плакова током времена праћења, а у зависности од исхода клиничког тока (одређеног помоћу *EDSS* скале и *MSSS* скорa) добили смо статистички значајну разлику по ИС за хомогене плакове током целог периода праћења (12, 24 и 48 месеци) за оба клиничка параметра. Истом анализом варијабли, статистички значајну разлику добили смо по површини за хомогени облик плака у поређењу између 0 и 24 месеца, само за клинички параметар *MSSS* скор. Дакле, мања вредност ИС код хомогеног плака може бити предиктор позитивног клиничког тока по оба клиничка параметра, док мања вредност површине хомогеног плака може бити предиктор позитивног клиничког тока одређени применом *MSSS* скорa за период од 24 месеца у односу на иницијални преглед.

Нашим истраживањем нисмо успели у потпуности да докажемо да постоји корелација између МР параметара акутног МС плака утврђених применом *PD* секвенце и клиничких параметара. Разлог вероватно лежи у чињеници да је нагласак у нашем истраживању био на плаку, за разлику од других истраживача којима је нагласак на испитанику. Друго, као параметар предикције остали

истраживачи узимају укупни волумен свих T1 или T2 лезија, притом узимајући у обзир и новонастале MC плакове. У нашем истраживању један од морфолошких параметара била је површина плака на аксијалном *PD* скенограму, с обзиром да израчунавање волумена захтева и време и одговарајуће софтверске пакете за обраду МР скенограма. Такође, ми смо из нашег истраживања искључили акутне плакове које нисмо могли пратити на пет сукцесивних МР снимања (иницијални и четири контролна прегледа).

6. ЗАКЉУЧЦИ

На основу добијених резултата у оквиру ове докторске дисертације, која представља, према нама расположивим подацима из литературе, прво истраживање рађено апаратом јачине магнетног поља од 3Т које детектује нестајање лезија на *PD* скенограмима током времена праћења, могуће је извести следеће закључке:

1. Акутни плакови су у 91% локализовани супратенторијално, а у 9% случајева инфратенторијално. Супратенторијални плакови су скоро подједнако локализовани перивентрикуларно, субкортикално и у дубокој белој мозданој маси, док су, иако у малом проценту (2-3%), подједнако заступљени у корпусу калозуму и базалним ганглијама.
2. На аксијалним *T1W* скенограмима урађеним десет минута након администрације контрастног средства могу се диферентовати три облика акутних плакова: хомогени, тачкасто-ексцентрични и прстенасти. Половина свих акутних плакова била је хомогеног облика, 20% прстенастог, а тачкасто-ексцентричних било је 30% од укупног броја лезија. Највећи број сва три облика плака (54-60%) локализован је у територији коју иригира средња церебрална артерија (лат. *arteria cerebri media*, *АСМ*). Истовремено, сва три облика акутног плака се у високом проценту (58-69%) налазе у регији која припада дубоком (медуларном) венском систему.
3. Само два акутна плака су показивала постконтрастно појачање интензитета сигнала дуже од два месеца; један три месеца, други седам месеци.
4. Највеће просечне вредности дијаметара и површине има прстенаст, а најмање хомоген облик акутног плака. Између свих група облика постоји статистички значајна разлика. Такође, највећу просечну вредност

интензитета сигнала на *PD* аксијалним скенограмима има прстенасти облик плакова. Иако најмању просечну вредност интензитета сигнала имају тачкасто-ексцентричне лезије, разлика вредности ИС између њих и хомогених није статистички значајна за разлику од односа између прстенастих и остале две групе лезија.

5. Поређењем морфолошких карактеристика (површине и интензитета сигнала) акутних плакова на *PD* секвенци између испитаника са различитим клиничким исходом болести (посебно утврђених *EDSS* скалом и посебно утврђених *MSSS* скором) нисмо добили статистички значајне разлике нити у јединственом узорку лезија нити између дефинисаних група лезија.
6. Процент плакова који нестају током времена приближно је исти за све три групе облика плакова и креће се у распону од 20.5 до 23.9, просечно 21.3 процента за укупни број свих лезија. Површина нестајућих лезија статистички је значајно мања у односу на површину перманентних лезија, али нема статистички значајне разлике у вредностима ИС. Не постоји доминација одређене групе нестајућих лезија у односу на време нестајања. Такође, вредности површине и ИС утичу на облик акутног плака.
7. У групи перманентних плакова значајно више вредности ИС имају прстенасте лезије у односу на остала два облика као и у односу на сва три облика нестајућих плакова. Такође, у групи перманентних плакова, вредности површине су статистички значајне између сва три облика лезија, док у групи нестајућих плакова прстенасте лезије показују значајно већу површину у односу на остала два облика. Разлике у површини перманентних и нестајућих плакова хомогеног и тачкасто-ексцентричног облика су близу статистичке значајности.
8. Током времена долази до промене облика самих плакова на *PD* скенограмима. Вредност површине тачкасто-ексцентричних и прстенастих лезија током времена опада до приближно 26-ог месеца праћења када

задржава приближно исте вредности до краја истраживања. За разлику од њих, просечна вредност површине прстенастих лезија опада до 16-ог месеца када почиње да расте до 24-ог месеца, а затим опет опада до краја истраживања.

9. Анализом је утврђена статистички значајна разлика између облика по настајању акутних и хроничних „црних рупа“. Прстенасти плак има за 4,086 пута већу вероватноћу настанка акутне „црне рупе“ у односу на хомогени плак, а тачкасти за 1,49 пута у односу на такође хомогени плак. Акутни плакови вишег ИС и веће површине имају већу склоност ка настанку акутних „црних рупа“ а касније и хроничних „црних рупа“ при чему је вредност ИС предиктор настанка „црних рупа“. Највећи капацитет опоравка има хомогени облик акутних плакова, а најмањи акутни плакови прстенастог облика.
10. Није утврђена повезаност иницијалних морфолошких параметара акутног плака добијених применом *PD* секвенце са клиничким параметрима болести. Анализом промене ИС јединственог узорка плакова у односу на позитиван и негативан клинички ток болести утврђен помоћу оба клиничка параметра посебно, утврдили смо да је смањење његове вредности током времена праћења предиктор позитивног тока болести за оба клиничка параметра. Мања вредност ИС код хомогеног плака може бити предиктор позитивног клиничког тока по оба клиничка параметра, док мања вредност површине хомогеног плака може бити предиктор позитивног клиничког тока одређен применом *MSSS* скорa за период од 24 месеца у односу на иницијални преглед.
11. У групи испитаника са негативним клиничким током одређеним према оба клиничка параметра, престанак примене имуномодулаторне терапије узроковао је пораст вредности ИС након 24 месеца праћења. Имуномодулаторна терапија подједнако утиче на вредности површине плакова код обе групе испитаника током времена праћења.

7. ЛИТЕРАТУРА

1. Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, Adeleine P. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2000; 343:1430-8.
2. Marrie R, Horwitz RI: Emerging effects of comorbidities on multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2010;9:820–8.
3. Lublin, F. and Reingold, S. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple sclerosis. *Neurology.* 1996; 46:907-11.
4. Kamm PC, Uitdehaag MB, Polman HC. Multiple Sclerosis: Current Knowledge and Future Outlook . *Eur Neurol* 2014;72:132–41.
5. Pugliatti M, Rosati G, Carton H, Riise T, Drulovic J, Vecsei L, Milanov I. The epidemiology of multiple sclerosis in Europe (review). *Eur J Neurol* 2006; 13: 700–22.
6. Chao MJ, Ramagopalan SV, Herrera BM, Orton SM, Handunnetthi L, Lincoln MR, Dyment DA, Sadovnick AD, Ebers GC. MHC transmission: insights into gender bias in MS susceptibility. *Neurology.* 2011 Jan 18;76(3):242-6.
7. Browne P, Chandraratna D, Angood C, Tremlett H, Baker C, Taylor BV, Thompson AJ. Atlas of Multiple Sclerosis 2013: A growing global problem with widespread inequity. *Neurology.* 2014 Sep 9;83(11):1022-4.
8. Kurtzke JF. Epidemiologic contributions to multiple sclerosis: an overview. *Neurology.* 1980 Jul;30(7 Pt 2):61-79.
9. Koutsouraki E, Costa V, Baloyannis S. Epidemiology of multiple sclerosis in Europe: a review. *Int Rev Psychiatry.* 2010;22(1):2-13.
10. Čovičković Šternić N, urednik. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje Multiple skleroze. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse, Beograd; 2013.
11. Toncev G, Miletic Drakulic S, Knezevic Z, Boskovic Matic T, Gavrilovic A, Toncev S, et al. Prevalence of multiple sclerosis in the Serbian district Sumadija. *Neuroepidemiology.* 2011;37(2):102-6.

12. Koch-Henriksen N, Sorensen PS. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology (review). *Lancet Neurol* 2010; 9: 520–32.
13. Tullman JM. Overview of the Epidemiology, Diagnosis, and Disease Progression Associated With Multiple Sclerosis. *Am J Manag Care* 2013;19:S15-S20.
14. Korn T. Pathophysiology of multiple sclerosis. *J Neurol* 2008; 255 [Suppl 6]:2–6.
15. Dinčić E, Živković M. *Geni i multipla skleroza*. Beograd: Calibris; 2012.
16. Steinman L. A rush to judgment on Th17. *J Exp Med* 2008;205:1517-22.
17. Rostami A, Ciric B. Role of Th17 cells in the pathogenesis of CNS inflammatory demyelination. *J Neurol Sci.* 2013 Oct 15;333(1-2):76-87.
18. Fletcher JM, Lalor SJ, Sweeney CM, Tubridy N, Mills KH. T cells in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis. *Clin Exp Immunol* 2010; 162: 1-11.
19. Venken K, Hellings N, Liblau R, Stinissen P. Disturbed regulatory T cell homeostasis in multiple sclerosis. *Trends Mol Med* 2010; 16: 58-68.
20. Lucchinetti C, Brueck W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M, Lassmann H. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: Implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol* 2000; 47: 707–17.
21. Haider L, Zrzavy T, Hametner S, Höftberger R. The topography of demyelination and neurodegeneration in the multiple sclerosis brain. *Brain* 2016; 139: 807–15.
22. Mahad DH, Trapp BD, Lassmann H. Pathological mechanisms in progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2015; 14: 183–93.
23. Stadelmann C, Wegner C, Bruck W. Inflammation, demyelination, and degeneration - Recent insights from MS pathology. *Biochim Biophys Acta* 2011;1812:275–82.
24. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, Fischer JS, Goodkin DE, Granger CV, Simon JH, Alam JJ, Bartoszak DM, Bourdette DN, Braiman J, Brownscheidle CM, Coats ME, Cohan SL, Dougherty DS, Kinkel RP, Mass MK, Munschauer FE 3rd, Priore RL, Pullicino PM, Scherokman BJ, Whitham RH. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1996;39:285-94.
25. Shirani A, Zhao Y, Karim ME, Evans C, Kingwell E, van der Kop ML, Oger J, Gustafson P, Petkau J, Tremlett H. Association between use of interferon beta

- and progression of disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *JAMA* 2012;308:247-56.
26. Bergamaschi R, Quaglini S, Tavazzi E, Amato MP, Paolicelli D, Zipoli V, Romani A, Tortorella C, Portaccio E, D'Onghia M, Garberi F, Bargiggia V, Trojano M. Immunomodulatory therapies delay disease progression in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2016 ;22(13):1732-40.
 27. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, McFarland HF, Paty DW, Polman CH, Reingold SC, Sandberg-Wollheim M, Sibley W, Thompson A, van den Noort S, Weinshenker BY, Wolinsky JS. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001;50:121-7.
 28. Kurtzke JF. Rating neurological impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (*EDSS*). *Neurology* 1983;33:1444-52.
 29. Trojano M, Pellegrini F, Fuiani A, Paolicelli D, Zipoli V, Zimatore GB, DiMonte E, Portaccio E, Lepore V, Livrea P, Amato MP. New natural history of interferon-beta-treated relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2007;61:300-6.
 30. Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomized controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. *Neurology* 1995;45:1277-85.
 31. Confavreux C, Compston A. Natural history of MS. In: Compston A, McDonald I, Noseworthy J, Lassmann H, Miller D, Smith K, Wekerle H. Confavreux C, editors. *McAlpine's Multiple Sclerosis*. 4th edition. New York: Churchill Livingstone 2006:183-273.
 32. Compston A and Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2002; 359: 1221–31.
 33. Miller DH, Chard DT and Ciccarelli O. Clinically isolated syndromes. *Lancet Neurol* 2012;11:157–69.
 34. Miller DH, Weinshenker BG, Filippi M, et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Mult Scler* 2008; 14: 1157–74.
 35. Krupp LB, Banwell B, Tenenbaum S; International Pediatric MS Study Group. Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related disorders. *Neurology* 2007; 68: S7–12.

36. Brex PA, O’Riordan JI, Miszkief KA, Moseley IF, Thompson AJ, Plant GT, Miller DH. Multisequence MRI in clinically isolated syndromes and the early development of MS. *Neurology* 1999;53:1184–90
37. Tintoré M, Rovira A, Río J, Nos C, Grivé E, Téllez N, Pelayo R, Comabella M, Sastre-Garriga J, Montalban X. Baseline MRI predicts future attacks and disability in clinically isolated syndromes. *Neurology* 2006;67:968–72.
38. Alroughani R, Al Hashel J, Lamdhade S, Ahmed SF. Predictors of conversion to multiple sclerosis in patients with clinical isolated syndrome using the 2010 revised McDonald criteria. *ISRN Neurol* 2012;2012:792192
39. Moraal B, Pohl C, Uitdehaag BM, Polman CH, Edan G, Freedman MS, Hartung HP, Kappos L, Miller DH, Montalban X, Lanius V, Sandbrink R, Barkhof F. Magnetic resonance imaging predictors of conversion to multiple sclerosis in the BENEFIT study. *Arch Neurol* 2009;66:1345–52
40. Zivadinov R, Havrdova E, Bergsland N, Tyblova M, Hagemeier J, Seidl Z, Dwyer MG, Vaneckova M, Krasensky J, Carl E, Kalincik T, Horáková D. Thalamic atrophy is associated with development of clinically definite multiple sclerosis. *Radiology* 2013;268:831–41.
41. Kuhle J, Disanto G, Dobson R et al. Conversion from clinically isolated syndrome to multiple sclerosis: A large multicentre study. *Mult Scler* 2015; 21(8): 1013–24.
42. Vernooij MW, Ikram MA, Tanghe HL, Vincent AJPE, Hofman A, Krestin GP, et al. Incidental findings on brain MRI in the general population. *N Engl J Med* 2007;357(18):1821–8.
43. Morris Z, Whiteley WN, Longstreth WT Jr, Weber F, Lee YC, Tsushima Y, Alphas H, Ladd SC, Warlow C, Wardlaw JM, Al-Shahi Salman R. Incidental findings on brain magnetic resonance imaging: Systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009; 339: b3016.
44. Okuda DT, Mowry EM, Beheshtian A, Waubant E, Baranzini SE, Goodin DS, Hauser SL, Pelletier D. Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: The radiologically isolated syndrome. *Neurology* 2009; 72: 800–805. Erratum: *Neurology* 2009; 73: 1714.
45. Derwenskus J and Cohen BA. Clinically silent multiple sclerosis: Description of a patient cohort without symptoms typical of MS but abnormal brain magnetic resonance imaging. *Mult Scler* 2007; 13: 1226–7.

46. Lebrun C, Bensa C, Debouverie M, et al. Unexpected multiple sclerosis: Follow-up of 30 patients with magnetic resonance imaging and clinical conversion profile. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 195–8.
47. Lebrun C, Bensa C, Debouverie M, et al. Association between clinical conversion to multiple sclerosis in radiologically isolated syndrome and magnetic resonance imaging, cerebrospinal fluid, and visual evoked potential: Follow-up of 70 patients. *Arch Neurol* 2009; 66: 841–6.
48. Siva A, Saip S, Altintas A, et al. Multiple sclerosis risk in radiologically uncovered asymptomatic possible inflammatory-demyelinating disease. *Mult Scler* 2009; 15: 918–27.
49. Castaigne P, Lhermitte F, Escourolle R, et al. Asymptomatic multiple sclerosis—cases. *Rev Neurol (Paris)* 1981;137: 729–37.
50. Engell T. A clinical patho-anatomical study of clinically silent multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1989;79:428.
51. Gabelic T, Ramasamy DP, WeinstockGuttman B, et al. Prevalence of radiologically isolated syndrome and white matter signal abnormalities in healthy relatives of multiple sclerosis patients. *AJNR Am J Neuroradiol* 2013, <http://dx.doi.org/10.3174/ajnr.A3653>
52. Lyoo IK, Seol HY, Byun HS, et al. Unsuspected multiple sclerosis in patients with psychiatric disorders: A magnetic resonance imaging study. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1996; 8: 54–9.
53. Weber F and Knopf H. Incidental findings in magnetic resonance imaging of the brains of healthy young men. *J Neurol Sci* 2006; 240: 81–4.
54. Wasay M, Rizvi F, Azeemuddin M, et al. Incidental MRI lesions suggestive of multiple sclerosis in asymptomatic patients in Karachi, Pakistan. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82: 83–5.
55. Dua T. Atlas: Multiple sclerosis resources in the world, 2008. Geneva, Switzerland: World Health Organization; Multiple Sclerosis International Federation, 2008.
56. McDonnell GV, Cabrera-Gomez J, Calne DB, et al. Clinical presentation of primary progressive multiple sclerosis 10 years after the incidental finding of typical magnetic resonance imaging brain lesions: The subclinical stage of primary progressive multiple sclerosis may last 10 years. *Mult Scler* 2003; 9: 204–9

57. De Seze J and Vermersch P. Sequential magnetic resonance imaging follow-up of multiple sclerosis before the clinical phase. *Mult Scler* 2005; 11: 395–7.
58. Hakiki B, Goretti B, Portaccio E, et al. ‘Subclinical MS’: Follow-up of four cases. *Eur J Neurol* 2008; 15: 858–61.
59. D’Amico D, La Mantia L, Rigamonti A, et al. Prevalence of primary headaches in people with multiple sclerosis. *Cephalalgia* 2004; 24: 980–4.
60. Bau L, Matas E, Romero-Pinel L, et al. Subclinical demyelinating lesions: Clinical and magnetic resonance imaging follow-up of 13 patients. *J Neurol* 2009; 256: S121.
61. De Stefano N, Stromillo ML, Rossi F, et al. Improving the characterization of radiologically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. *PLoS ONE* 2011; 6: e19452.
62. Barkhof F, Filippi M, Miller DH, Scheltens P, Campi A, Polman CH, Comi G, Ader HJ, Losseff N, Valk J. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain* 1997; 120: 2059–69.
63. Kantarci OH, Okuda DT, Siva A, Inglese M, Tintore M, Amato MP. First report of the pre-progression follow-up in a series of patients with primary progressive multiple sclerosis evolving from radiologically isolated syndrome. *ECTRIMS* 2013;S198.
64. Stromillo ML, Giorgio A, Rossi F, Battaglini M, Hakiki B, Malentacchi G, et al. Brain metabolic changes suggestive of axonal damage in radiologically isolated syndrome. *Neurology* 2013;80(23):2090–4.
65. Azevedo C, Overton E, Khadka S, Buckley J, Liu S, Sampat M, Kantarci O, et al. Early CNS Neurodegeneration in radiologically isolated syndrome. *Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015;2:e102.
66. Eraksoy M, Kurtuncu M, Akman-Demir G, et al. Clinically unsuspected multiple sclerosis: Report of 22 cases and review of the literature. *Mult Scler* 2007; 13(Suppl. 2): S105.
67. Okuda DT, Siva A, Kantarci O, Inglese M, Katz I, Tutuncu M, et al. Radiologically Isolated Syndrome: 5-Year Risk for an Initial Clinical Event. *PLoS ONE* 2014;9(3):e90509.

68. Granberg T, Martola J, Kristoffersen-Wiberg M, Aspelin P, Fredrikson S. Radiologically isolated syndrome – incidental magnetic resonance imaging findings suggestive of multiple sclerosis, a systematic review. *Multiple Sclerosis Journal* 2012; 19(3) : 271-80.
69. Okuda DT, Mowry EM, Cree BAC, et al. Asymptomatic spinal cord lesions predict disease progression in radiologically isolated syndrome. *Neurology* 2011; 76: 686–92.
70. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebocontrolled trial. *Neurology* 1993;43:655-61.
71. Keegan BM, Noseworthy JH. Multiple sclerosis. *Annu Rev Med.* 2002;53:285-302.
72. Schumacher GA, Beebe G, Kibler RF, Kurland LT, Kurtzke JF, McDowell F, Nagler B, Sibley WA, Tourtellotte WW, Willmon TL. Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: report by the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. *Ann N Y Acad Sci.* 1965;122:552–68.
73. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, Johnson KP, Sibley WA, Silberberg DH, Tourtellotte WW. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines for research protocols. *Ann Neurol.* 1983;13:227–31.
74. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2001;50:121-7.
75. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the ‘McDonald Criteria’ *Ann Neurol.* 2005;58:840–6.
76. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol.* 2011;69:292–302.

77. Filippi M, Rocca MA, Ciccarelli O. et al. MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. *Lancet Neurol.* 2016;15(3):292-303.
78. Filippi M, Rocca MA, Barkhof F, et al. Association between pathological and MRI findings in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2012;11:34–60.
79. Kutzelnigg A, Lucchinetti CF, Stadelmann C, et al. Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis. *Brain* 2005;128:2705–12.
80. Schmierer K, Altmann DR, Kassim N, Kitzler H, Kerskens CM, Doege CA, Aktas O, et al. Progressive change in primary progressive multiple sclerosis normal-appearing white matter: a serial diffusion magnetic resonance imaging study. *Mult Scler* 2004;10:182–7.
81. Filippi M. Enhanced magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2000; 6:320–6.
82. Rovira A, Auger C, Alonso J. Magnetic resonance monitoring of lesion evolution in multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord.* 2013;6(5):298-310.
83. Ormerod IE, Miller DH, McDonald WI, du Boulay EP, Rudge P, Kendall BE, et al. The role of NMR imaging in the assessment of multiple sclerosis and isolated neurological lesions. A quantitative study. *Brain* 1987;110:1579–616.
84. Bø L, Vedeler CA, Nyland H, Trapp BD, Mørk SJ. Intracortical multiple sclerosis lesions are not associated with increased lymphocytic infiltration. *Mult Scler* 2003;9:223–31.
85. Zhao GJ, Koopmans RA, Li DK, Bedell L, Paty DW. Effect of interferon beta-1b in MS: assessment of annual accumulation of *PD/T2* activity on MRI. UBC MS/MRI Analysis Group and the MS Study Group. *Neurology* 2000;11:200–6.
86. Adams JG, Melhem ER. Clinical usefulness of T2-weighted fluid attenuated inversion recovery MR imaging of the CNS. *AJR Am J Roentgenol* 1999;172:529–36.
87. Bagnato F, Jeffries N, Richert ND, Stone RD, Ohayon JM, McFarland HF, et al. Evolution of T1 black holes in patients with multiple sclerosis imaged monthly for 4 years. *Brain* 2003;126:1782–9.
88. Bitsch A, Bruck W. MRI-pathological correlates in MS. *Int MSJ* 2002;8:89–95.

89. Bakshi R, Thompson AJ, Rocca MA, Pelletier D, Dousset V, Barkhof F, et al. MRI in multiple sclerosis: current status and future prospects. *Lancet Neurol* 2008;7:615–25.
90. Ciccarelli O, Giugni E, Paolillo A, Mainero C, Gasperini C, Bastianello S, et al. Magnetic resonance outcome of new enhancing lesions in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 1999;6:455–9.
91. Simon JH, Li D, Traboulsee A, Coyle PK, Arnold DL, Barkhof F, et al. Standardized MR imaging protocol for multiple sclerosis: consortium of MS Centers consensus guidelines. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27:455–61.
92. Bagnato F, Evangelou IE, Gallo A, Gaindh D, Yao K. The effect of INF b on black holes in patients with multiple sclerosis. *Expert Opin Biol Ther* 2007;7:1079–91.
93. Hochmeister S, Grundtner R, Bauer J, et al. Dysferlin is a new marker for leaky brain blood vessels in multiple sclerosis. *J Neuropathol Exp Neurol* 2006; 65: 855–65.
94. Vellinga MM, Oude Engberink RD, Seewann A, et al. Pluriformity of inflammation in multiple sclerosis shown by ultra-small iron oxide particle enhancement. *Brain* 2008; 131: 800–7.
95. Geurts JJ, Pouwels PJ, Uitdehaag BM, Polman CH, Barkhof F, Castelijns JA. Intracortical lesions in multiple sclerosis: improved detection with 3D double inversion-recovery MR imaging. *Radiology* 2005;236(1):254-60
96. Calabrese M, Filippi M, Rovaris M, Bernardi V, Atzori M, Mattisi I, et al. Evidence for relative cortical sparing in benign multiple sclerosis: a longitudinal magnetic resonance imaging study. *Mult Scler* 2009;15(1):36-41
97. Roosendaal SD, Moraal B, Vrenken H, Castelijns JA, Pouwels PJ, Barkhof F, Geurts JJ. In vivo MR imaging of hippocampal lesions in multiple sclerosis. *J Magn Reson Imaging* 2008;27(4):726-31
98. Nelson F, Poonawalla A, Hou P, Wolinsky JS, Narayana PA. 3D MPRAGE improves classification of cortical lesions in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008;14(9):1214-9
99. Horsfield, M, Barker, G., Barkhof, F., Miller, D., Thompson, A. and Filippi, M. Guidelines for using quantitative magnetization transfer magnetic resonance

- imaging for monitoring treatment of multiple sclerosis. *J Magn Reson Imaging* 2003;17: 389–97.
100. Filippi M, Agosta F. Magnetization transfer MRI in multiple sclerosis. *J Neuroimaging* 2007; 17: 22S–26S.
 101. Schmierer, K., Scaravilli, F., Altman, D., Barker, G. and Miller, D. Magnetization transfer ratio and myelin in postmortem multiple sclerosis brain. *Ann Neurol* 2004; 56: 407–15.
 102. Dousset, V., Grossman, R., Ramer, K., Schnall, M., Young, L., Gonzalez-Scarano, F. et al. Experimental allergic encephalomyelitis and multiple sclerosis: lesion characterization with magnetization transfer imaging. *Radiology* 1992; 182: 483–91.
 103. Deloire-Grassin, M., Brochet, B., Quesson, B., Delalande, C., Dousset, V., Canioni, P. et al. In vivo evaluation of remyelination in rat brain by magnetization transfer imaging. *J Neurol Sci* 2000; 178: 10–6.
 104. Filippi, M., Rocca, M., Martino, G., Horsfield, M. and Comi, G. Magnetization transfer changes in the normal appearing white matter precede the appearance of enhancing lesions in patients with multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1998; 43: 809–14.
 105. Fazekas, F., Ropele, S., Enzinger, C., Seifert, T. and Strasser-Fuchs, S. Quantitative magnetization transfer imaging of pre-lesional white-matter changes in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2002; 8: 479–84.
 106. Pike GB, De Stefano N, Narayanan S, Worsley KJ, Pelletier D, Francis GS, Antel JP, Arnold DL. Multiple sclerosis: magnetization transfer MR imaging of white matter before lesion appearance on T2-weighted images. *Radiology* 2000; 215: 824–30.
 107. Chen, J., Collins, D., Atkins, H., Freedman, M. and Arnold, D. for the Canadian MS/BMT Study Group Magnetization transfer ratio evolution with demyelination and remyelination in multiple sclerosis lesions. *Ann Neurol* 2008; 63: 254–62.
 108. Le Bihan D. Molecular diffusion, tissue microdynamics and microstructure. *NMR Biomed* 1995; 8: 375-86.
 109. Basser PJ, Pajevic S, Pierpaoli C, et al. In vivo fibertractography using DT-MRI data. *Magn Reson Med* 2000; 44: 625-32

110. Budde, M., Kim, J., Liang, H., Schmidt, R., Russell, J., Cross, A. et al. Toward accurate diagnosis of white matter pathology using diffusion tensor imaging. *Magn Reson Med* 2007; 57: 688–95.
111. Pagani, E., Bammer, R., Horsfield, M., Rovaris, M., Gass, A., Ciccarelli, O. et al. Diffusion MR imaging in multiple sclerosis: technical aspects and challenges. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007; 28: 411–20.
112. Droogan AG, Clark CA, Werring DJ, et al. Comparison of multiple sclerosis clinical subgroups using navigated spin echo diffusion-weighted imaging. *Magn Reson Imaging* 1999; 17: 653-61.
113. Roychowdhury S, maldijan JA, Grossman RI. Multiple sclerosis: comparison of trace apparent diffusion coefficients with MR enhancement pattern of lesions- *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21: 869-74
114. Castriota Scanderberg a, Tomaiuolo F, Sabatini U, et al. Demyelinating plaques in relapsing- remitting and secondary-progressive multiple sclerosis: assessment with diffusion MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21: 862-8.
115. Schenck JF. The role of magnetic susceptibility in magnetic resonance imaging: MRI magnetic compatibility of the first and second kinds. *Med Phys* 1996; 23: 815-50
116. Ropele S, et al. Determinants of iron accumulation in deep gray matter of multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2014; 20: 1692-8.
117. Wang, Y, Liu T. Quantitative susceptibility (QSM): decoding MRI data for a tissue magnetic biomarker. *Magn. Reson. Med.* 2015; 73: 82-101.
118. Haacke EM, Mittal S, Wu Z, Neelavalli J, Cheng YC. Susceptibility weighted imaging: technical aspects and clinical applications, part 1. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2009; 30: 19-30.
119. Tallantyre EC, Dixon JE, Donaldson I, Owens T, Morgan PS, Morris PG, Evangelou N. Ultra-high-field imaging distinguishes MS lesions from asymptomatic white matter lesions. *Neurology.* 2011; 76: 534-9.
120. Sinnecker T. et al. Distinct lesion morphology at 7 Tesla MRI differentiates neuromyelitis optica from multiple sclerosis. *Neurology.* 2012; 79: 708- 14.
121. Hagemeyer J. et al. Phase white matter signal abnormalities in patients with clinically isolated syndrome and other neurologic disorders. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2014; 35: 1916–23.

122. Hametner, S. et al. Iron and neurodegeneration in the multiple sclerosis brain. *Ann. Neurol.* 2013; 74: 848–61 .
123. Williams, R., Buchheit, C. L., Berman, N. E. & LeVine, S. M. Pathogenic implications of iron accumulation in multiple sclerosis. *J. Neurochem.* 2012; 120: 7–25.
124. Stankiewicz, J. M., Neema, M. & Ceccarelli, A. Iron and multiple sclerosis. *Neurobiol. Aging* 35 (Suppl. 2), 2014; S51–S58.
125. Stephenson, E., Nathoo, N., Mahjoub, Y., Dunn, J. F. & Yong, V. W. Iron in multiple sclerosis: roles in neurodegeneration and repair. *Nat. Rev. Neurol.* 2014; 10: 459–68.
126. Langkammer, C. et al. Quantitative MR imaging of brain iron: a postmortem validation study. *Radiology* 2010; 257. 455–62.
127. Walsh, A. J. et al. Multiple sclerosis: validation of MR imaging for quantification and detection of iron. *Radiology* 2013; 267: 531–42.
128. Walsh, A. J. et al. Longitudinal MR imaging of iron in multiple sclerosis: an imaging marker of disease. *Radiology* 2014; 270: 186–96.
129. Khalil, M., et al. Dynamics of brain iron levels in multiple sclerosis: a longitudinal 3T MRI study. *Neurology.* 2015; 84: 2396–402.
130. De Stefano N, Bartolazzi ML, Guidi L, Stromillo ML, Federico A. Magnetic resonance spectroscopy as a measure of brain damage in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2005; 233: 989-94.
131. Rovira A, Pericot I, Alonso J, Rio J, Griv e E, Montalban X. Serial diffusin-weighted MR imaging and proton MR spectroscopy of acute large demyelinating brain lesion: case report. *AJNR Am Neuroradiol.* 2002; 23: 989-94.
132. De Stefano N, Fillipi M, Miller D, et al. Guidelines for using proton MR spectroscopy in multicenter clinical MS studies. *Neurology.* 2007; 69: 1942-52.
133. Pantano P, Mainero C, CARAMIA F. Functional brain reorganisation in multiple sclerosis: evidence from fMRI studies. *J Neuroimaging.* 2006; 16: 104-14.
134. Mainero C, Inghilleri M, Oantano P, et al. Enhanced brain motor activity in patients with MS after a single dose of 3,4-diaminopyridine. *Neurology.* 2004; 62: 2044-50.
135. MacKay A, et al. In vivo visualization of myelin water in brain by magnetic resonance. *Magn Reson Med* 1994; 31: 673–7.

136. Prasloski T, et al. Rapid whole cerebrum myelin water imaging using a 3D GRASE sequence. *Neuroimage* 2012; 63: 533–9.
137. Laule C, et al. Myelin water imaging of multiple sclerosis at 7 T: correlations with histopathology. *Neuroimage* 2008; 40: 1575–80.
138. Levesque IR, et al. Quantitative magnetization transfer and myelin water imaging of the evolution of acute multiple sclerosis lesions. *Magn Reson Med* 2010; 63: 633–40.
139. Craner MJ, et al. Molecular changes in neurons in multiple sclerosis: altered axonal expression of Na_v1.2 and Na_v1.6 sodium channels and Na_v/Ca_v exchanger. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 8168–73.
140. Black JA, Newcombe J, Waxman SG. Astrocytes within multiple sclerosis lesions upregulate sodium channel NaV1.5. *Brain* 2010; 133: 835–46.
141. Inglese M, et al. Brain tissue sodium concentration in multiple sclerosis: a sodium imaging study at 3 tesla. *Brain* 2010; 133: 847–57.
142. Kruse SA, et al. Magnetic resonance elastography of the brain. *Neuroimage* 2008; 39: 231–7.
143. Sack I, et al. The impact of aging and gender on brain viscoelasticity. *Neuroimage* 2009; 46: 652–7.
144. Wuerfel J, et al. MR- elastography reveals degradation of tissue integrity in multiple sclerosis. *Neuroimage* 2010; 49: 2520–5.
145. Pittock SJ, Lucchinetti CF. The pathology of MS: new insights and potential clinical applications. *Neurologist* 2007; 13: 45–56.
146. Schregel K, et al. Demyelination reduces brain parenchymal stiffness quantified in vivo by magnetic resonance elastography. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109: 6650–5.
147. Law M, Saindane AM, Ge Y, et al. Microvascular abnormality in relapsing-remitting multiple sclerosis: perfusion MR imaging findings in normal-appearing white matter. *Radiology* 2004;231:645–52.
148. Adams CW, Poston RN, Buk SJ, et al. Inflammatory vasculitis in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 1985;69:269–83.
149. Putnam TJ. Evidences of vascular occlusion in multiple sclerosis and encephalomyelitis. *Arch Neurol Neuropsychol* 1935;1298–321.

150. Lassmann H. Hypoxia-like tissue injury as a component of multiple sclerosis lesions. *J Neurol Sci* 2003;206:187–91.
151. Wakefield AJ, More LJ, Difford J, et al. Immunohistochemical study of vascular injury in acute multiple sclerosis. *J Clin Pathol* 1994;47:129–33.
152. Haselhorst R, Kappos L, Bilecen D, et al. Dynamic susceptibility contrast MR imaging of plaque development in multiple sclerosis: application of an extended blood-brain barrier leakage correction. *J Magn Reson Imaging* 2000; 11:495–505
153. Wuerfel J, Bellmann-Strobl J, Brunecker P, et al. Changes in cerebral perfusion precede plaque formation in multiple sclerosis: a longitudinal perfusion MRI study. *Brain* 2004;127:111–9.
154. Ge Y, Law M, Johnson G, et al. Dynamic susceptibility contrast perfusion MR imaging of multiple sclerosis lesions: characterizing hemodynamic impairment and inflammatory activity. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005;26:1539–47.
155. Rovira A, Wattjes MP, Tintoré M, et al. Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis-clinical implementation in the diagnostic process. *Nat Rev Neurol* 2015;11:471–82.
156. Traboulsee A, Létourneau-Guillon L, Freedman MS, et al. Canadian Expert Panel Recommendations for MRI Use in MS Diagnosis and Monitoring. *Can J Neurol Sci* 2015;42:159–167.
157. Wattjes MP, Rovira À, Miller D, et al. Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis-establishing disease prognosis and monitoring patients. *Nat Rev Neurol* 2015;11:597–606.
158. Cotton F, Kremer S, Hannoun S, et al. OFSEP, a nationwide cohort of people with multiple sclerosis: Consensus minimal MRI protocol. *J Neuroradiol*. 2015;42:133-40.
159. Filippi M, Rocca MA, Pagani E, De Stefano N, Jeffery D, Kappos L, et al. Placebo-controlled trial of oral laquinimod in multiple sclerosis: MRI evidence of an effect on brain tissue damage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(8):851-8.
160. Simon JH. MRI outcomes in the diagnosis and disease course of multiple sclerosis. *Handb Clin Neurol*. 2014;122:405-25.
161. Arnold D, Stone L. The clinical usefulness of routine MRI assessment. *Int MS J*. 2011;17(2):58-62.

162. Barkhof F. The clinico-radiological paradox in multiple sclerosis revisited. *Curr Opin Neurol.* 2002;15(3):239-45.
163. Daumer M, Neuhaus A, Morrissey S. MRI as an outcome in multiple sclerosis clinical trials. *Neurology.* 2009;72(8):705-11.
164. Poloni G, Minagar A, Haacke EM. Recent developments in imaging of multiple sclerosis. *Neurologist.* 2011;17(4):185-204.
165. Wilson M, Tench CR, Morgan PS. Pyramidal tract mapping by diffusion tensor magnetic resonance imaging in multiple sclerosis: improving correlations with disability. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003;74(2):203-7.
166. Roxburgh RH. Multiple Sclerosis Severity Score: using disability and disease duration to rate disease severity. *Neurology.* 2005;64(7):1144-51.
167. Meier DS, Weiner HL, Guttman CR. MR imaging intensity modeling of damage and repair in multiple sclerosis: relationship of short-term lesion recovery to progression and disability. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2007;28(10):1956-63.
168. Reich DS, White R, Cortese CM, Vuolo L, Shea DC, Collins LT, Petkau J. Sample-size calculations for short-term proof-of-concept studies of tissue protection and repair in multiple sclerosis lesions via conventional clinical imaging. *Mult Scler.* 2015;21(13):1693-704.
169. Ghassemi R, Brown R, Banwell B, Narayanan S, Arnold S. Quantitative measurement of tissue damage and recovery within new T2w lesions in pediatric- and adult-onset multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2015;21(6):718-25.
170. Caramanos Z, Francis SJ, Narayanan S, Lapierre Y, Arnold DL. Large, nonplateauing relationship between clinical disability and cerebral white matter lesion load in patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 2012;69(1):89-95.
171. Johnson MH, Thorisson HM, Diluna ML. Vascular anatomy: the head, neck, and skull base. *Neurosurg Clin N Am.* 2009;20(3):239-58.
172. Meder JF, Chiras J, Roland J, Guinet P, Bracard S, Barga F. Venous territories of the brain. *J Neuroradiol.* 1994;21:118-33.
173. Lassmann, H. (2008) The pathologic substrate of magnetic resonance alterations in multiple sclerosis. *Neuroimaging Clin N Am.* 2008;18: 563–76.
174. Gaitan et al. Evolution of the Blood-Brain Barrier in Newly Forming Multiple Sclerosis Lesions. *Ann Neurol.* 2011; 70(1): 22–9.

175. Stolp HB, Dziegielewska KM. Review: Role of developmental inflammation and blood-brain barrier dysfunction in neurodevelopmental and neurodegenerative diseases. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2009; 35(2):132–46.
176. Wuerfel J, Bellmann-Strobl J, Brunecker P, et al. Changes in cerebral perfusion precede plaque formation in multiple sclerosis: a longitudinal perfusion MRI study. *Brain.* 2004; 127(Pt 1):111–9.
177. Bruck W, Bitsch A, Kolenda H, Bruck Y, Stiefel M, Lassmann H. Inflammatory central nervous system demyelination: correlation of magnetic resonance imaging findings with lesion pathology. *Ann Neurol.* 1997; 42(5):783–93.
178. Davis M, Auh S, Riva M, Richert ND, Frank JA, McFarland HF, Bagnato F. Ring and nodular multiple sclerosis lesions: a retrospective natural history study. *Neurology.* 2010; 74(10):851-6.
179. He J, Grossman RI, Ge Y, Mannon LG. Enhancing patterns in multiple sclerosis: evolution and persistence. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2001;22:664–9.
180. Klawiter EC. Current and new directions in MRI in multiple sclerosis. *Continuum (Minneapolis, Minn).* 2013;19(4 Multiple Sclerosis):1058-73.
181. Guttmann CR, Ahn SS, Hsu L, Kikinis R, Jolesz FA. The Evolution of Multiple Sclerosis Lesions on Serial MR. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1995;16:1481–91.
182. Morgen K, Jeffries NO, Stone R, et al. Ring-enhancement in multiple sclerosis: marker of disease severity. *Mult Scler.* 2001;7:167–71.
183. Zivadinov R, Bagnato F, Nasuelli D, et al. Short-term brain atrophy changes in relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2004;223:185–93.
184. van den Elskamp IJ, Lembcke J, Dattola V, et al. Persistent T1 hypointensity as an MRI marker for treatment efficacy in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2008;14:764–9.
185. Clarke LP, Velthuizen RP, Camacho MA, et al. MRI segmentation: methods and applications. *Magn Reson Imaging.* 1995;13:343–68.
186. Grimaud JP, Lai M, Plummer D, et al. Quantification of MRI lesion load in multiple sclerosis: a comparison of three computer-assisted techniques. *Magn Reson Imaging.* 1996;14:495–505.
187. Goodkin DE, Ross JS, et al. Magnetic resonance imaging lesion enlargement in multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 1992; 49:261–3.

188. Filippi M, Horsfield MA, Tofts PS, et al. Quantitative assessment of MRI lesion load in monitoring the evolution of multiple sclerosis. *Brain*. 1995;118:1601–12.
189. Wang, L, Thorpe JW, Tofts PS. Evaluation of cluster analysis in multiple sclerosis lesion segmentation. *Proceedings of the Annual Conference of Society of Magnetic Resonance in Medicine*. 1995;2:709.
190. Wang L, Lai H-M, Thompson AJ, et al. Survey of the distribution of lesion size in multiple sclerosis: Implication for the measurement of total lesion load. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 1997; 63: 452–5.
191. Keiper MD, Grossman RI, Hirsch JA, et al. MR identification of white matter abnormalities in multiple sclerosis: A comparison between 1.5 T and 4 T. *Am J Neuroradiol*. 1998; 19: 1489–93.
192. Henderson AP, Barnett MH, Parratt JD, Prineas JW. Multiple sclerosis: distribution of inflammatory cells in newly forming lesions. *Ann Neurol*. 2009; 66(6):739–53.
193. Koopmans RA, Li DK, Oger JJ, Mayo J, Paty DW. The lesion of multiple sclerosis: imaging of acute and chronic stages. *Neurology*. 1989;39(7):959-63.
194. Willoughby EW, Grochowski E, Li DK, Oger J, Kastrukoff LF, Paty DW. Serial magnetic resonance scanning in multiple sclerosis: a second prospective study in relapsing patients. *Ann Neurol*. 1989;25(1):43-9.
195. van Waesberghe JH, van Walderveen MA, Castelijns JA, et al. Patterns of lesion development in multiple sclerosis: longitudinal observations with T1-weighted spin-echo and magnetization transfer MR. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1998;19:675–83.
196. lee ma, smith s, palace j, matthews pm defining multiple sclerosis disease activity using mri t2-weighted difference imaging. *Brain*. 1998;121 (pt 11):2095-102.
197. van Walderveen MA, Barkhof F, Pouwels PJ, van Schijndel RA, Polman CH, Castelijns JA. Neuronal damage in T1-hypointense multiple sclerosis lesions demonstrated in vivo using proton magnetic resonance spectroscopy. *Ann Neurol*. 1999;46:79–87.
198. Filippi M, Rocca MA, Camesasca F, et al. Interferon -1b and glatiramer acetate effects on permanent black hole evolution. *Neurology*. 2011;76:1222-8.
199. Nagtegaal GJ, Pohl C, Wattjes MP, et al. Interferon beta-1b reduces black holes in a randomised trial of clinically isolated syndrome. *Mult Scler*. 2014;20:234-42.

200. Zivadinov R, Dwyer M, Barkay H, Steinerman JR, Knappertz V, Khan O. Effect of glatiramer acetate three-times weekly on the evolution of new, active multiple sclerosis lesions into T1-hypointense "black holes": a post hoc magnetic resonance imaging analysis. *J Neurol*. 2015;62:648-53.
201. Filippi M, Rocca MA, Pagani E, De Stefano N, Jeffery D, Kappos L, Montalban X, Boyko AN, Comi G; ALLEGRO Study Group. Placebo-controlled trial of oral laquinimod in multiple sclerosis: MRI evidence of an effect on brain tissue damage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85:851-8.
202. Thompson AJ, Miller D, Youl B, MacManus D, Moore S, Kingsley D, Kendall B, Feinstein A, McDonald WI. Serial gadolinium-enhanced MRI in relapsing/remitting multiple sclerosis of varying disease duration. *Neurology*. 1992;42:60-3.
203. Markovic-Plese S, McFarland HF. Immunopathogenesis of the multiple sclerosis lesion. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2001;1:257-62.
204. Zivadinov R, Bakshi R. Role of MRI in multiple sclerosis I:inflammation and lesions. *Front Biosci*. 2004;9:665-83.
205. Minneboo A, Uitdehaag BM, Ader HJ, Barkhof F, Polman CH, Castelijns JA. Patterns of enhancing lesion evolution in multiple sclerosis are uniform within patients. *Neurology*. 2005;65:56-61.
206. Morgen K, Jeffries NO, Stone R, Martin R, Richert ND, Frank JA, McFarland HF. Ring-enhancement in multiple sclerosis: marker of disease severity. *Mult Scler*. 2001;7:167-71.
207. Kappos L, Moeri D, Radue EW, Schoetzau A, Schweikert K, Barkhof F, Miller D, Guttman CR, Weiner HL, Gasperini C, Filippi M. Predictive value of gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging for relapse rate and changes in disability or impairment in multiple sclerosis: a meta-analysis. *Gadolinium MRI Meta-analysis Group. Lancet*. 1999;353:964-9.
208. Brex PA, Ciccarelli O, O'Riordan JI, Sailer M, Thompson AJ, Miller DH. A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2002;346:158-64. .
209. Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR, Miszkief KA, Benton CE, Lanyon R, Thompson AJ, Miller DH. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain*. 2008;131:808–17.

210. Tintore M, Rovira A, Arrambide G, Mitjana R, Río J, Auger C, Nos C, Edo MC, Castelló J, Horga A, Perez-Miralles F, Huerga E, Comabella M, Sastre-Garriga J, Montalban X. Brainstem lesions in clinically isolated syndromes. *Neurology*.2010;75:1933–8.
211. Barkhof F. MRI in multiple sclerosis: correlation with expanded disability status scale (*EDSS*). *Mult Scler*.1999;5:283-6.
212. Bakshi R, Minagar A, Jaisani Z, Wolinsky JS. Imaging of multiple sclerosis: role in neurotherapeutics. *NeuroRx* 2005;2:277-303.
213. Rovaris M, Agosta F, SormaniMP, Inglese M, Martinelli V, Comi G, Filippi M. Conventional and magnetization transfer MRI predictors of clinical multiple sclerosis evolution: a medium-term follow-up study. *Brain* 2003;126:2323-32.
214. Barkhof F, Bruck W, De Groot CJ, Bergers E, Hulshof S, Geurts J, Polman CH, van der Valk P. Remyelinated lesions in multiple sclerosis: magnetic resonance image appearance. *Arch Neurol* 2003;60:1073-81.
215. Bakshi R, Dandamudi VSR, Neema M, De C, Bermel RA. Measurement of brain and spinal cord atrophy by magnetic resonance imaging as a tool to monitor multiple sclerosis. *J Neuroimaging* 2005;15(suppl 1):30S-45S.
216. Sailer M, LosseffNA,Wang L, Gawne-CainML, Thompson AJ, Miller DH. T1 lesion load and cerebral atrophy as a marker for clinical progression in patients with multiple sclerosis: a prospective 18 months follow-up study. *Eur J Neurol* 2001;8:37-42.

ПРИЛОГ А

Табела 1

Група	МАГНИМС		Канадска Консензус група	Француски конзорцијум	
Категорија или регија	Мозак Кичмена можина		МС	Мозак	Кичмена можина
Учесталост	Прецизно планирање од случаја до случаја		6–12 месеци након промене терапије Годишње У случају клиничког погоршања	Најмање једном у 3 године	Најмање једном у 6 година
Препоручено	Axial <i>PD</i> i/ili T2- FLAIR/T2- weighted	Sagittal dual-echo (<i>PD</i> i T2- weighted) конвенционално и/или FSE Sagittal STIR (алтернатива <i>PD</i> -weighted)	Core: Axial FLAIR Може укључити: Sagittal (FLAIR, <i>PD</i> , или T2) Axial T2 Axial T1 (пре- и пост- контрастно)	3D T1 Axial DWI sa ADC мапом Axial 2D FSE T2/ <i>PD</i> или 3D T2 3D FLAIR (или 2D FLAIR)	Sagittal T2

Gd+	2D or 3D T1-weighted	Sagittal T1-weighted spin-echo (ако има присутних T2 лезија)	Axial T1 у одређеним ситуацијама у циљу праћења активности текуће болести	3D contrast-enhanced T1	Sagittal T1 (за иницијалну процену)
Опционо	Unenhanced 2D ili high-resolution isotropic 3D T1-weighted 2D i/ili 3D dual inversion recovery Axial DWI	Sagittal phase-sensitive inversion recovery (alternative to STIR at the cervical segment) Axial 2D and/or 3D T2-weighted FSE	3D T1 DWI	DTI ≥ 15 directions (у циљу замене axial DWI) 2D gradient echo T2 (за иницијалну дијагнозу)	У случају појаве лезије Axial T2 gradient echo Sagittal STIR Axial T1
Gd+		Axial T1-weighted spin-echo	Корисно у одређеним клиничким ситуацијама, али није увек неопходно		
<p><i>ADC, apparent diffusion coefficient; DWI, diffusion weighted imaging; DMT, disease modifying treatment; DTI, diffusion tensor imaging; FLAIR, fluid-attenuated inversion recovery; FSE, fast/turbo spin echo; PD, proton density; STIR, short tau inversion recovery</i></p>					