Использование современных методов нейровизуализации при изучении механизмов развития когнитивных нарушений у больных рассеянным склерозом

Г.Г. ШКИЛЬНЮК*, Л.Н. ПРАХОВА, А.Г. ИЛЬВЕС, И.Д. СТОЛЯРОВ

The use of modern neuroimaging methods in studies of mechanisms of development of cognitive disturbances in patients with multiple sclerosis

G.G. SHKIL'NYUK, L.N. PRAKHOVA, A.G. IL'VES, I.D. STOLYAROV

Институт мозга человека РАН, Санкт-Петербург

Ключевые слова: *рассеянный склероз, когнитивные нарушения, нейровизуализация.*

Key words: *multiple sclerosis, cognitive, impairment, neuroimaging.*

Под когнитивными нарушениями (КН) понимают нарушения высших корковых функций, связанных с интеллектом, памятью и познанием [9, 25]. КН — один из наиболее часто встречающихся симптомов поражения ЦНС у больных рассеянным склерозом (РС). Они встречаются уже на ранних стадиях заболевания [8, 10, 32, 34, 48] и могут быть первым и/или доминирующим симптомом РС [46], приводя к ухудшению качества жизни, снижению работоспособности и утрате профессиональных навыков, социальной дезадаптации, а также снижению эффективности лечения. У больных с длительностью заболевания до 2 лет частота КН достигает 40—60% [4]. Несмотря на длительную историю изучения [24], механизм развития КН не до конца ясен, что затрудняет своевременную диагностику и адекватное лечение.

При РС описаны следующие КН: мнестические расстройства, нарушения внимания и зрительно-пространственных функций, беглости речи, исполнительных функций, абстрактного мышления [17, 31] и организации сложных видов деятельности [40]. На ранних стадиях при РС отмечаются изменения абстрактного мышления и кратковременной памяти, понятийного мышления, запоминания и воспроизведения, слухового и зрительного внимания, семантической памяти, планирования и ассоциаций. При прогрессировании заболевания возникают проблемы с выполнением задач, требующих быстрой обработки информации [3]. Возможны варианты корковых расстройств, проявляющиеся выраженными нарушениями памяти в сочетании с дисфазией, дисграфией или дислексией [25]. P. Calabrese [22] отмечает, что КН более выражены при прогрессирующих типах течения РС, и их тяжесть коррелирует с тяжестью неврологических нарушений. В исследовании M. Amato и соавт. [11] было показано, что у больных с ремиттирующим типом течения РС КН менее выражены, чем у больных с прогрессирующим типом. Однако даже при доброкачественном течении РС без неврологического дефицита КН обнаруживаются в 44% случаев [16]. По данным E. De Sousa и соавт. [25], внимание и память у пациентов с мягкими когнитивными нарушениями в периоде обострения болезни могут восстанавливаться после лечения и в ремиссии возвращаться к нормальному уровню.

Ранние исследования механизмов КН при различных патологических состояниях опирались на сопоставление локализации мозгового повреждения и выпадения тех или иных неврологических или поведенческих функций [5, 21]. Разработанная позднее лечебная электрическая стимуляция дала возможность непосредственного контакта с функционирующим мозгом человека в процессе регистрации активности определенных мозговых структур [1]. Современные методы нейровизуализации позволили прижизненно изучать связь поражений ЦНС и КН.

Изначально при РС изучалась зависимость КН от выраженности очагового демиелинизирующего процесса. Так, R. Sperling и соавт. [55], использовав для этой цели магнитно-резонансную томографию (МРТ), сопоставляли объем очагов с когнитивным статусом больных РС в течение 4 лет наблюдения. Была обнаружена связь между размером очагов в белом веществе лобных и теменных долей и ухудшением постоянного внимания, скорости обработки информации и вербальной памяти на протяжении всего периода наблюдения. Это позволило авторам предположить, что в основе нейропсихологических нарушений при РС лежит повреждение лобно-теменных связей.

Исследования, проведенные T. Swirsky-Sacchetti и соавт. [58], установили, что нарастание общего объема оча-

© Коллектив авторов, 2012

*e-mail: galinakima@mail.ru

Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova 2012;112:2:75

гов в лобной, височной и теменно-затылочных областях билатерально является предиктором тяжести КН. При этом очаговое поражение левой лобной доли коррелировало с нарушением решения абстрактных проблем и нарушениями памяти. Очаги в левой теменно-затылочной области предопределяли дефицит в вербальном обучении и зрительно-пространственных навыках. По данным W. Drevets [27], очаги в дорсальных отделах префронтальной коры коррелируют с нарушениями селективного внимания, зрительно-пространственных процессов и памяти. По мнению E. De Sousa и соавт. [25], наличие очагов демиелинизации в мозолистом теле может способствовать снижению скорости обработки информации, нарушению речевой беглости, зрительно-пространственным расстройствам и признакам межполушарного разобщения. По данным H. Hildebrandt и соавт. [34], объем гипоинтенсивных очагов на Т2-взвешенном изображении в подкорковом сером веществе (хвостатое ядро, скорлупа, бледный шар, таламус), коррелирующий с КН, связан с накоплением железа и является проявлением нейродегенеративного процесса. К.К. Минеевым и соавт. [6] выявлена связь КН с объемом и активностью очагового демиелинизирующего процесса в головном мозге, объемом субтенториально расположенных очагов демиелинизации, определяемых на МРТ; более выраженные КН отмечались в группе пациентов с наличием активных очагов, несмотря на отсутствие клинически выраженного обострения.

Более специфическим маркером тяжести РС по сравнению с очаговыми изменениями в настоящее время считается атрофия головного мозга [45], которая может развиваться независимо от фокальной демиелинизации [29]. Под атрофией головного мозга при РС понимают уменьшение мозговой паренхимы — тотальная, или общая атрофия и уменьшение объема отдельных мозговых структур (кора, подкорковые ядра, мозолистое тело) — локальная атрофия, сопровождающиеся расширением ликворосодержащих пространств. Атрофия наблюдается на всех клинических стадиях РС, что отражает как воспалительно-индуцированное аксональное поражение, приводящее к валлеровской дегенерации, так и поствоспалительную нейродегенерацию, частично обусловленную недостаточной ремиелинизацией [49]. Показано, что тяжесть церебральной атрофии более значимо коррелирует с КН, чем размер очагов демиелинизации [15].

R. Bermel и соавт. [15], P. Pantano и соавт. [47] и R. Rudick и соавт. [53] установили, что увеличение объема мозговых желудочков связано с нарушениями выполнения таких когнитивных тестов, как SDMT (Symbol Digit Modalities Test), PASAT (Paced Auditory Serial Attention Task), позволяющих оценить скорость обработки слуховой информации и гибкости мышления, а также вычислительные способности и внимание.

К.К. Минеев и соавт. [6] в ходе психологического, неврологического и магнитно-томографического обследований установили положительную корреляцию между тяжестью заболевания (по шкале EDSS) и выраженностью КН, с одной стороны, и выраженностью тотальной атрофии мозга, с другой. А.Н. Бойко и соавт. [2] показали связь между атрофией мозолистого тела, увеличением размеров желудочков мозга и КН. S. Huber и соавт. [37] высказали предположение, что выраженность атрофии, характерная для заболевания мозолистого тела, может служить морфологическим маркером тяжести КН при РС.

По данным M. Sanfilipo и соавт. [54], а также R. Benedict и соавт. [18], КН при РС коррелируют с МРТ-показателями атрофии мозга, в том числе расширением желудочков и уменьшением объема мозговой паренхимы. По данным этих авторов, уменьшение объема белого вещества является предиктором снижения скорости ментальной обработки данных и оперативной памяти, в то время как уменьшение объема серого вещества связано с изменением вербальной памяти. Ряд авторов [25, 52] установили, что наличие атрофии коры головного мозга выявляется уже на ранних стадиях РС даже при минимальном объеме очагов демиелинизации.

В исследованиях V. Janardhan и R. Bakshi [39] и R. Zivadinov и соавт. [62] были получены значимые корреляции тяжести КН с уменьшением объема коры, особенно в верхней лобной, верхней теменной и височных областях. B. Audoin и соавт. [12] при обследовании больных РС на ранних стадиях заболевания показали, что региональная атрофия серого вещества выявляется сразу после первого клинического эпизода РС, проявляясь двусторонним поражением орбитофронтальной коры, внутренней и нижней височной области, задней части поясной извилины, таламуса, хвостатых ядер и мозжечка. Однако этими авторами не было обнаружено корреляции между когнитивным статусом пациентов и той или иной областью атрофии серого вещества. M. Calabrese и соавт. [23] выявили связь между регионарной атрофией коры головного мозга и КН у больных ремиттирующим типом РС. R. Zivadinov и A. Minagar [63] показали, что нарастающая атрофия коры соответствует нарастающему когнитивному дефициту.

Несмотря на многочисленные данные о связи КН как с очаговыми, так и диффузными атрофическими изменениями, оставалось неясным, какое повреждение головного мозга является для развития КН первичным. Большие надежды в этом отношении возлагали на структурно-биохимические исследования. Речь идет о магнитно-резонансной спектроскопии (МРС), методе диффузно-взвешенного изображения (ДВП), методе измерения коэффициента намагниченности (МРТ), а также функциональная МРТ (фМРТ).

МРС позволяет *in vivo* измерить специфические изменения концентраций различных метаболитов, позволяя прижизненно получить информацию о биохимическом составе исследуемой ткани. При РС изменения, регистрируемые с помощью протонной МРС, отражают воспалительную активность и разрушение миелина и нервных волокон, приводящие к атрофии. W. Staffen и соавт. [56] проводили протонную МРС больным РС для оценки уровня метаболитов в очагах демиелинизации и в нормально представленном белом веществе лобных фронтальных областей мозга, изучая функции памяти. Полученные результаты показали наличие связи между снижением уровня N-ацетиласпартата (NAA) лобной коры и нарушениями памяти. В исследовании M. Gadea и соавт. [28] была показана связь между снижением уровня NAA в правом голубом пятне и дисфункцией слухового селективного внимания на ранних стадиях РС.

Метод ДВИ основан на чувствительности к микроскопическому движению молекул воды. W. Hecke и соавт. [33] оценивали связь скорости обработки слуховой информации, вычислительные способности и внимание (с помощью теста PASAT) и ДВИ у пациентов с мягким или умеренным РС. Было выявлено повышение значений

коэффициента ДВИ в «острых» бляшках РС, в меньшей степени — в неизмененном веществе мозга. Обнаруженные изменения связывают с увеличением внеклеточного пространства в результате отека (воспалительная реакция) и процесса демиелинизации. Авторы также установили корреляции между показателем фракциональной анизотропии (FA) и данных теста PASAT в левом нижнем продольном пучке, внутренней и наружной капсуле, колене мозолистого тела, левой цингулярной извилине, верхнем продольном пучке и радиальной лучистости.

Трактография головного мозга — разновидность ДВИ, позволяющая определять преимущественное направление диффузии молекул воды и, таким образом, визуализировать ориентацию и целостность аксонов нервных клеток головного мозга *in vivo*. При использовании этого метода M. Roca и соавт. [52] выявили корреляции КН с повреждениями в лобно-подкорковых трактах.

Одним из перспективных инструментальных методов нейровизуализации считают метод МТР, который позволит прижизненно оценивать степень сохранности/разрушения различных макромолекул (например, миелина). X. Lin и соавт. [42] выявили связь между КН (оцениваемые с помощью теста PASAT) и степенью макро- и микроповреждений вещества мозолистого тела (обнаруженные в результате МРТ, МТР и ДВИ). Показатели МТР оказались сниженными, свидетельствуя об атрофии паренхимы мозга.

Известно, что при РС наряду со структурными и метаболическими изменениями головного мозга важную роль в формировании клинической картины играют изменения функциональной активности отдельных мозговых структур. Эта активность может определяться при позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) и функциональной МРТ (фМРТ).

ОФЭКТ позволяет оценить кровоток в различных отделах головного мозга и по интенсивности перфузии крови, которая в большинстве случаев при РС прямо соотносится со степенью активности нейронов. Для этой процедуры в кровь вводятся специальные изотопы. С помощью гамма-камеры регистрируют и подсчитывают количество фотонов, испускаемых исследуемым органом. Далее формируют карту вспышек, получая таким образом изображение органа. Исследования взаимосвязи коркового поражения и КН при РС с использованием ОФЭКТ и МРТ, проведенные V. Janardhan и R. Bakshi [39], а также R. Zivadinov и соавт. [62], показали наличие корреляции между снижением перфузии в орбитальной, средней височной коре, переднем и заднем отделе поясной извилины и КН (вычислительные способности и внимание). В ряде других работ [14, 50, 60] при проведении ОФЭКТ у пациентов с нарушением непосредственной памяти выявлено двустороннее снижение мозгового кровотока в лобных и височных долях.

ПЭТ основана на использовании сверхкороткоживущих изотопов (кислорода, углерода, азота, фосфора и др.), которые являются составной частью тканевых метаболитов ЦНС. Одним из основных источников энергии для жизнедеятельности клеток мозга является глюкоза, поэтому измерение регионарной церебральной скорости метаболизма глюкозы (СМГ) имеет важное значение для определений функциональной активности мозговой ткани [36]. Исследования, проведенные J. Wu и соавт. [59], H. Mayberg и соавт. [44], L. Baxter и соавт. [13] с использованием фтордезоксиглюкозы, показали, что КН при РС, как и при первичных аффективных расстройствах, а также органических неврологических заболеваниях, связаны со снижением СМГ во фронтальной и височной коре, дисфункция которых может приводить к нарушению речи, памяти или исполнительных функций.

E. Paulesu и соавт. [49] и M. Blinkenberg и соавт. [19] отмечали локальное снижение рСМГ билатерально в лобной коре (преимущественно верхнемедиальные и дорсолатеральные отделы), височной и ассоциативной затылочной коре. Эти изменения были наиболее выраженными у больных с более значимыми когнитивными нарушениями. По мнению авторов указанных работ, большую роль в развитии когнитивных нарушений играет непосредственное поражение коры, хотя вопрос о первичности поражения коры при РС до сих пор остается открытым. ПЭТ-исследование с использованием фтордезоксиглюкозы было проведено также M. Blinkenberg и соавт. [20]. Ими было установлено общее и региональное снижение СМГ у больных с РС по сравнению с контролем. Нарушения метаболизма глюкозы коррелировало с общим объемом очагов поражения (по данным МРТ) и когнитивными нарушениями.

ПЭТ-исследования внесли значительный вклад в изучение структур головного мозга, участвующих в формировании памяти. Что касается РС, то этим вопросам была непосредственно посвящена работа E. De Sousa и соавт. [25]. Они установили, что в выполнении заданий, тестирующих долговременную и оперативную память, участвует ряд структур, при этом двустороннее снижение метаболизма глюкозы определяется в лобных корковых областях и гиппокампе и непосредственно связано с передними таламическими ядрами, что объясняет выраженную когнитивную дисфункцию на фоне значительного объема очагового поражения.

Функциональная МРТ (фМРТ) является наиболее часто применяемым методом для изучения функционального состояния головного мозга. Метод основан на возможности определять изменения уровня оксигенации крови в различных регионах мозга в процессе психологического тестирования. Его распространенность связана с рядом преимуществ: меньшая стоимость исследования, отсутствие необходимости производства радиоизотопов, меньшее время исследования, неинвазивность процедуры. Кроме того, фМРТ может обеспечить отображение «поведенческих» событий на уровне мозга, происходящих в течение нескольких секунд. Дезоксигемоглобин выступает в роли «эндогенного контрастного вещества» и позволяет количественно оценивать регионарный кровоток, в том числе в коре головного мозга и подкорковом сером веществе [7].

Многочисленные исследования, выполненные с помощью фМРТ, показали функциональную реорганизацию структур головного мозга при РС. Так, L. Sweet и соавт. [57] установили, что у пациентов с РС при выполнении когнитивных (психологических) задач, участвуют дополнительные по сравнению со здоровыми области мозга, т.е. наблюдается более широкая активация мозговых областей. M. Amato и соавт. [11] показали, что повышенная активация может уменьшаться по мере того, как увеличивается сложность выполнения предъявляемой задачи, или прогрессированию болезни. O. Ghaffar и соавт.

[30] обнаружили, что в случае быстрого прогрессирования заболевания компенсаторные механизмы резко истощаются и КН нарастают.

Однако возможности фМРТ ограничены, так как для получения достоверных результатов необходимо последовательное изучение периодов активности (выполнение моторных, когнитивных и чувствительных заданий) и покоя [7], что практически обеспечить в ограниченное для исследования время достаточно трудно. Кроме того, фМРТ не позволяет получить качественные изображения регионов орбитофронтальной коры и передней или нижней височной доли, в связи с наличием артефактов вблизи границы головного мозга и синусов, наиболее выраженных при использовании высокопольных томографов (3,0 Т и более). В настоящее время разрабатываются алгоритмы для ограничения потери сигнала и коррекции искажений изображения, направленные на устранение или уменьшение этих артефактов [39, 42, 62]. В этом отношении ПЭТ имеет определенные преимущества.

Особый интерес представляют возможности оценки структурных и функциональных перестроек, возникающих во время нейропсихологических тренировок у больных РС. При проведении тренировочных познавательных программ было выявлено уменьшение центральной мозговой атрофии, проявляющейся увеличением размеров желудочковой системы при условии, что обучение не влияло на неврологические нарушения и не вызывало усталости [35]. F. Mattioli и соавт. [43] в результате проведения нейропсихологического обучения больных РС с помощью фМРТ выявили активацию и префронтальной коры, и поясной извилины. Эти данные позволяют предполагать возможность того, что вызванная тренировками активация данных участков коры может способствовать уменьшению выраженности КН у пациентов с РС.

Таким образом, КН, занимающие важное место в клинической картине РС, связаны как с объемом и локализацией очагового поражения головного мозга (наиболее значимы очаги, расположенные в белом веществе лобной и теменной долей билатерально), так и с развитием общей и локальной атрофии мозговой паренхимы (в первую очередь двусторонняя атрофия орбитофронтальной коры, внутренней и нижней височной области, задней части поясной извилины, таламуса, хвостатых ядер и мозжечка). Указанные повреждения приводят к изменениям функционального состояния и взаимодействия мозговых структур, вовлеченных в осуществление когнитивных функций. Использование новейших методов нейровизуализации может способствовать дальнейшему изучению патогенеза заболевания, расширению возможности ранней диагностики и определению степени активности патологического процесса, что в свою очередь является важным для определения прогноза заболевания, оптимизации проводимой терапии и разработки новых методов восстановления утраченных функций.

Исследование было поддержано грандом НШ — №3318.2010.4

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бехтерева Н.П.* Лечебная электрическая стимуляция мозга и нервов человека. М, СПб, Владимир 2008; 5.
2. *Бойко А.Н., Петров С.В. и др.* Механизмы развития нейродегенеративного процесса при рассеянном склерозе — нейропротективное влияние препаратов β-интерферона сегодня и нейротрофические факторы завтра. Выпуск «Рассеянный склероз». Журн неврол и психиат 2003; 2: 83—90.
3. *Гусев Е.И., Бойко А.Н., Столяров И.Д.* Рассеянный склероз. Справочник. М 2009; 93—94.
4. *Дамулин И.В.* Вторичные деменции (когнитивные расстройства при травматических и опухолевых поражениях головного мозга, при инфекционных и аутоиммунных заболеваниях). Методическое пособие для врачей. М 2009; 31.
5. *Лурия А.Р.* Высшие корковые функции человека и их нарушения при локальных поражениях мозга. М: МГУ 1962; 480.
6. *Минеев К.К., Петров А.М., Ильвес А.Г. и др.* Некоторые особенности взаимосвязи очаговых и атрофических поражений головного мозга с неврологическими и когнитивными нарушениями у больных рассеянным склерозом. Нейроиммунология 2009; 7: 1: 69.
7. *Прахова Л.Н., Ильвес А.Г. и др.* Атрофические изменения в головном мозге и их связь с неврологическими нарушениями у больных рассеянным склерозом. Журн неврол и психиат 2009; 7: 2: 32—37.
8. *Столяров И.Д, Осетров Б.А.* Рассеянный склероз. Ст-Петербург 2002; 68—72.
9. *Тринитатский Ю.В., Лемешевская А.А.* Когнитивные нарушения у больных рассеянным склерозом и их коррекция. Клиническая неврология 2007; 2: 27—30.
10. *Amato M.P., Ponziani G., Pracucci G. et al.* Cognitive impairment in early-onset multiple sclerosis. Pattern, predictors, and impact on everyday life in a 4-year follow-up. Arch Neurol 1995; 52: 168—172.
11. *Amato M.P., Portaccio E., Zipoli V.* Are there protective treatments for cognitive decline in MS? J Neurol Sci 2006; 245: 183—186.
12. *Audoin B., Zaaraoui W. et al.* Atrophy mainly affects the limbic system and the deep grey matter at the first stage of multiple sclerosis. Neurol Neurosurg Psychiatry 2010; 81: 6: 690—695.
13. *Baxter L.R., Schwartz J.M., Phelps M.E. et al.* Reduction of prefrontal cortexglucose metabolism common to three types of depression. Arch Gen-Psychiatry 1989; 46: 243—250.
14. *Bergendal G., Almkvist O., Fredrikson S.* Cognitive and affective dysfunction in MS. Nord Med 1998; 113: 10: 355—357.
15. *Bermel R.A., Bakshi R.* The measurement and clinical relevance of brain atrophy in multiple sclerosis. Lancet Neurol 2006; 5: 158—170.
16. *Benedict R.H., Zivadinov R., Carone D.A. et al.* Regional lobar atrophy predicts memory impairment in multiple sclerosis. Am J Neuroradiol 2005; 26: 1824—1831.
17. *Benedict R.H., Cookfair D., Gavett R. et al.* Validity of the minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis (MACFIMS). J Int Neuropsychol Soc 2006; 12: 549—558.
18. *Benedict R.H., Bobholz J.H.* Multiple sclerosis. Semin Neurol 2007; 27: 78—85.
19. *Blinkenberg M., Rune K., Jonsson A. et al.* Cerebral metabolism in a case of multiple sclerosis with acute mental disorder. Acta Neurol Scand 1996; 94: 5: 310—315.
20. *Blinkenberg M., Rune K., Jensen C.V. et al.* Cortical cerebral metabolism correlates with MRI lesion load and cognitive dysfunction in MS. Neurology 2000; 54: 558—564.
21. *Broca P.* Remarques sur le siege de la faculte du langage articule suivies d'une observation d'amphemie (perte de al parole). Bull Mem Soc Anat 1861; 36: 330—357.
22. *Calabrese P.* Neuropsychology of multiple sclerosis. An overview. J Neurol 2006; 253: 10—15.
23. *Calabrese M., Agosta F., Rinaldi F. et al.* Cortical lesions and atrophy associated with cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis. Arch Neurol 2009; 66: 9: 1144—1150.
24. *Charcot J.M.* Lectures on the Diseases of the Nervous System. London 1877.
25. *De Sousa E.A., Albert R.H., Kalman B.* Cognitive impairments in multiple sclerosis: a review. Am J Alzheimers Dis Other Demen 2002; 17: 1: 23—29.

26. *De Stefano N., Guidi L., Stromillo M.L. et al.* Imaging neuronal and axonal degeneration in multiple sclerosis. Neurol Sci 2003; 24.
27. *Drevets W.C.* Functional anatomical abnormalities in limbic and prefrontal cortical structures in major depression. Prog Brain Res 2000; 126: 413—431.
28. *Gadea M., Martínez-Bisbal M.C. et al.* Spectroscopic axonal damage of the right locus coeruleus relates to selective attention impairment in early stage relapsing-remitting multiple sclerosis. Brain 2004; 127: 1: 89—98.
29. *Ge Y., Udupa J.K. et al.* Numerical tissue characterization in MS via standardization of the MR image intensity scale. J Magn Reson Imaging 2000; 12: 5: 715—721.
30. *Ghaffar O., Feinstein A.* The neuropsychiatry of multiple sclerosis: a review of recent developments. Curr Opin Psychiatry 2007; 20: 278—285.
31. *Griffiths S.Y., Yamamoto A., Boudreau V.G. et al.* Memory interference in multiple sclerosis. J Int Neuropsychol Soc 2005; 11: 737—746.
32. *Haase C.G., Tinnefeld M., Lienemann M. et al.* Depression and cognitive impairment in disability-free early multiple sclerosis. Behav Neurol 2003; 14: 39—45.
33. *Hecke W.V., Nagels G. et al.* J. Correlation of cognitive dysfunction and diffusion tensor MRI measures in patients with mild and moderate multiple sclerosis. Magn Reson Imaging 2010; 31: 6: 1492—1498.
34. *Hildebrandt H., Hahn H.K., Kraus J.A. et al.* Memory performance in multiple sclerosis patients correlates with central brain atrophy. Mult Scler 2006; 12: 428—436.
35. *Hildebrandt H., Lanz M., Hahn H.K. et al.* Restor Cognitive training in MS: effects and relation to brain atrophy. Neurol Neurosci 2007; 25: 1: 33—43.
36. *Huang S.C., Phelps M.E., Hoffman E.J. et al.* Noninvasive determination of local cerebral metabolic rate of glucose in man. Am J Physiol 1980; 128: 69−82.
37. *Huber S.J., Bornstein R.A., Rammohan K.W. et al.* Magnetic resonance imaging correlates of neuropsychological impairment in multiple sclerosis. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 1992; 4: 152—158.
38. *Hutton C., Bork A., Josephs O. et al.* Image distortion correction in fMRI: a quantitative evaluation. Neuroimage 2002; 16: 1: 217—240.
39. *Janardhan V., Bakshi R.* Quality of life and its relationship to brain lesions and atrophy on magnetic resonance images in 60 patients with multiple sclerosis. Arch Neurol 2000; 57: 1485—1491.
40. *Jefferies K.* The neuropsychiatry of multiple sclerosis, Adv Psychiatr Treat 2006; 12: 214—220.
41. *Jezzard P., Clare S.* Sources of distortion in functional MRI data. Hum Brain Mapp 1999; 8: 2—3: 80—85.
42. *Lin X., Tench C.R., Morgan P.S., Constantinescu C.S.* Use of combined conventional and quantitative MRI to quantify pathology related to cognitive impairment in multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2008; 79: 4: 437—441.
43. *Mattioli F., Stampatori C., Bellomi F. et al.* Neuropsychological rehabilitation in adult multiple sclerosis. Neurol Sci 2010; 31: 271—274.
44. *Mayberg H.S., Starkstein S.E., Sadzot B. et al.* Selective hypometabolism in the inferior frontal lobe in depressed patients with Parkinson's disease. Ann Neurol 1990; 28: 57—64.
45. *Miller D.H., Barkhof F., Frank J.A. et al.* Measurement of atrophy in multiple sclerosis: pathological basis, methodological aspects and clinical relevance. Brain 2002; 125: 1676—1695.
46. *O'Connor M.G.* Neuropsychological investigations of multiple sclerosis: a clinical perspective. Clin Neurosci 1994; 2: 3—4: 225—228.
47. *Pantano P., Mainero C., Caramia F.* Functional brain reorganization in multiple sclerosis: evidence from fMRI studies. J Neuroimaging 2006; 16: 104—114.
48. *Patti F.* Cognitive impairment in multiple sclerosis. Multiple Sclerosis 2009; 15: 2—8.
49. *Paulesu E., Perani D., Fazio F. et al.* Functional basis of memory impairment in multiple sclerosis: a[18F]FDG PET study. Neuroimage 1996; 4: 2: 87—96.
50. *Pozzilli C., Passafiume D., Bernardi S. et al.* SPECT, MRI and cognitive functions in multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1991; 54: 2: 110—115.
51. *Quarantelli M., Ciarmiello A., Morra V.B. et al.* Brain tissue volume changes in relapsing-remitting multiple sclerosis: correlation with lesion load. Neuroimage 2003; 18: 2: 360—366.
52. *Roca M., Torralva T., Meli F. et al.* Cognitive deficits in multiple sclerosis correlate with changes in fronto-subcortical tracts. Multiple Sclerosis 2008; 14: 364—369.
53. *Rudick R., Antel J., Confavreux C. et al.* Recommendation from the National Multiple Sclerosis Society Clinical Outcomes Assessment Task Force. Ann Neurol 1997; 42: 379—382.
54. *Sanfilipo M.P., Benedict R.H., Weinstock-Guttman B., Bakshi R.* Gray and white matter brain atrophy and neuropsychological impairment in multiple sclerosis, Neurology 2006; 66: 685—692.
55. *Sperling R.A., Guttmann C.R. et al.* Regional magnetic resonance imaging lesion burden and cognitive function in multiple sclerosis: a longitudinal study. Arch Neurol 2001; 58: 1: 115—121.
56. *Staffen W., Zauner H. et al.* Magnetic resonance spectroscopy of memory and frontal brain region in early multiple sclerosis. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2005; 17: 3: 357—363.
57. *Sweet L.H., Rao S.M., Primeau M. et al.* Functional magnetic resonance imaging response to increased verbal working memory demands among patients with multiple sclerosis. Hum Brain Map 2006; 27: 28—36.
58. *Swirsky-Sacchetti T., Mitchell D.R., Seward J. et al.* Neuropsychological and structural brain lesions in multiple sclerosis: a regional analysis. Neurology 1992; 42: 1291—1295.
59. *Wu J.C., Gillin J.C., Buchsbaum M.S. et al.* Effect of sleep deprivation on brain metabolism of depressed patients. Am J Psychiatry 1992; 149: 538—543
60. *Yamashita K., Nomura T., Ohyagi Y. et al.* A case of primary progressive multiple sclerosis with onset of memory impairment. Rinsho Shinkeigaku 2005; 45: 5: 351—356 (Abstract).
61. *Zeng H., Constable R.T.* Image distortion correction in EPI: comparison of field mapping with point spread function mapping. Magn Reson Med 2002; 48: 1: 137—146.
62. *Zivadinov R., Sepcic J., Nasuelli D. et al.* A longitudinal study of brain atrophy and cognitive disturbances in the early phase of relapsing-remitting multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001; 70: 773—780.
63. *Zivadinov R., Minagar A.* Evidence for gray matter pathology in multiple sclerosis: a neuroimaging approach. J Neurol Sci 2009; 15: 282: 1—2: 1—4.