ISSN 1998-4235 (Print) • ISSN 2522-1183 (Online)
Український неврологічний журнал.— 2019.— № 1.— С. 26—30.
DOI: https://doi.org/10.30978/UNJ2019-1-26
УДК 616.832-004.21

О. Д. ШУЛЬГА

Волинська обласна клінічна лікарня, Луцьк

Структурні зміни головного мозку на етапі клінічно ізольованого розсіяного склерозу

Мета — визначити обсяг атрофії головного мозку в пацієнтів із клінічно ізольованим синдромом (КІС) порівняно зі здоровими особами.

Матеріали і методи. Обсерваційне поперечне контрольоване дослідження атрофічних змін головного мозку в пацієнтів з КІС розсіяного склерозу проведене вперше в Україні. Обстежено 30 осіб з КІС. Контрольну групу утворили 29 здорових осіб. Середній вік пацієнтів з КІС становив (32,07 ± 8,54) року, здорових осіб — (36,70 ± 2,39) року (р = 0,02). В обох групах переважали жінки — відповідно 27 (90 %) і 18 (62 %) (р = 0,07). У 18 (60 %) пацієнтів виявлено мультифокальний КІС, у решти — монофокальний КІС. Кількість балів за функціональними шкалами EDSS була такою: очна — (0,833 ± 1,090) бала, пірамідна — (1,33 ± 0,96) бала, мозочкова — (1,33 ± 1,12) бала, тазові розлади — (0,23 ± 0,63) бала, церебральні порушення — (0,17 ± 0,38) бала. Загальний бал за шкалою EDSS на момент КІС — (2,98 ± 0,55) бала. Для оцінки атрофічних процесів у всіх пацієнтів та здорових осіб вимірювали 23 лінійних параметри та обчислювали 14 індексів для кожної магнітно-резонансної томограми.

Результати. Рання атрофія, виявлена в пацієнтів з КІС порівняно з контрольною групою, відбувається переважно в сірій речовині головного мозку. Статистично значущу (р < 0,05) різницю між групами встановлено за індексом серединних структур головного мозку, шириною третього та бічних шлуночків. Індекси мозолистого тіла, фронтальної атрофії, Еванса, Гукмана, бікаудатний і шлуночковий парієто-окципітальний є недостатньо чутливими для оцінки атрофічних змін головного мозку у хворих з КІС. Механізм нейродегенерації запускається при КІС на початку захворювання, ймовірно, раніше, ніж клінічний початок захворювання.

Висновки. Встановлено, що атрофічні процеси головного мозку відбуваються на етапі КІС. Індекс серединних структур головного мозку, ширина третього та бічних шлуночків є найчутливішими показниками для оцінки атрофії мозку на етапі КІС.

Ключові слова: клінічно ізольований синдром, розсіяний склероз, атрофія.

Клінічно ізольований синдром (КІС) — перша клінічна атака розсіяного склерозу (РС) [19, 21, 25]. На РС страждає близько 2,3 млн населення [22]. Діагноз РС мають понад 20 тис. дорослих українців, що зумовлює значні соціальні та економічні витрати [1, 3—5].

РС виявляється КІС у 85 % випадків [19]. Одним з чинників прогнозу перебігу РС є атрофія білої і сірої речовини головного мозку (ГМ) [12]. Установлено, що серед здорових дорослих з віком частота атрофії мозку становить 0,1—0,5 % на рік [9], тоді як у пацієнтів з РС — 0,5—1,35 % на рік [9, 10].

Тривалі та динамічні спостереження атрофічних процесів ГМ при КІС і РС ускладнюються нетривалою експлуатацією магнітно-резонансного сканера, тому кількість наукових робіт, присвячених КІС, невелика, зокрема і в Україні. Єдине доступне вітчизняне проспективне дослідження КІС проведене за участю 130 пацієнтів [2], однак атрофічні зміни ГМ у ньому не вивчали.

Результати досліджень свідчать, що втрата аксонів відбувається на ранніх стадіях РС і не обмежується лише гострим епізодом демієлінізації. Нерідко запальний процес і втрата нейронів тривають після завершення гострого рецидиву [15]. Механізм виникнення атрофічних змін ГМ вивчено недостатньо [8] та може пояснюватися різними

Стаття надійшла до редакції 6 січня 2019 р.

Шульга Ольга Дмитрівна, к. мед. н.,
лікар-невропатолог, зав. відділення неврології
https://orcid.org/0000-0002-4513-9028
E-mail: shulgaolga@ukr.net

комбінаціями запальних, нейродегенеративних і, можливо, генетичних чинників.

Кількість досліджень, присвячених атрофії мозку при КІС, невелика. Так, проведено дослідження атрофічних змін таламусу, гіпокампа [14], однак отримані дані не підтверджено іншими дослідженнями [6, 7, 13, 27]. У частині досліджень не було контрольної групи.

Мета роботи — визначити обсяг атрофії головного мозку в пацієнтів із клінічно ізольованим синдромом порівняно зі здоровими особами.

Матеріали і методи

Таке дослідження проведене вперше в Україні. Дослідження є обсерваційним, поперечним, контрольованим за участю пацієнтів з КІС РС.

У дослідження залучали пацієнтів, які перебували на лікуванні в неврологічному відділенні Волинської обласної клінічної лікарні з діагнозом КІС РС у період з 01.03.2013 р. до 01.03.2018 р.

Критерії залучення в дослідження:

1) вік пацієнтів — 18—55 років;
2) діагноз КІС установлено відповідно до критеріїв McDonald (2010) з поправкою Polman [24];
3) відсутність інших неврологічних та психічних захворювань або захворювань, котрі спричиняють вогнища в ГМ;
4) об'єктивне дослідження проведене до прийому курсу внутрішньовенно метилпреднізолону;
5) магнітно-резонансну томографію (МРТ) ГМ проведено після оцінки об'єктивного статусу пацієнта на одному і тому сканері в динаміці;
6) відсутність клаустрофобії;
7) маса тіла ≥ 40 кг;
8) відсутність алкогольної або наркотичної залежності;
9) мінімальна тривалість спостереження — 3 міс;
10) підписана добровільна інформована згода на участь у дослідженні.

Будь-який стан, який не відповідав критеріям залучення, вважали критерієм вилучення.

Відповідно до критеріїв залучення та вилучення з дослідження було проаналізовано показники 30 осіб.

Контрольну групу сформовано з 29 здорових осіб, які відповідали критеріям залучення в дослідження. Протокол МРТ для контрольної групи був ідентичним.

Для зменшення розбіжностей неврологічне обстеження проводив за шкалою Expanded Disability Status Scale (EDSS) [17] один сертифікований спеціаліст, МРТ здійснювали на одному і тому самому сканері, підрахунки виконував за єдиною методикою один спеціаліст.

Безпечність: проводились рутинні лабораторні дослідження (гематологічні, біохімічні), зокрема печінкові проби, визначення вмісту креатиніну і сечовини при кожному зверненні пацієнта до проведення МРТ ГМ.

МРТ ГМ проводили на сканері Toshiba Titan Octave (1,5 Тл) з використанням таких режимів: T1 (час повторення — 800 мс, час ехо — 12 мс, товщина зрізу — 5 мм), T2 (час повторення — 5992 мс, час ехо — 105 мс, товщина зрізу — 4 мм), FLAIR (час повторення — 9000 мс, час ехо — 90 мс, товщина зрізу — 3 мм) в аксіальній, сагітальній та коронарній проекції. Контрастування здійснювали гадолінієм (концентрація — 1 ммоль/мл) з розрахунку 0,1 мл/кг маси тіла. Для оцінки атрофічних процесів проводили вимірювання 23 лінійних параметрів та обчислювали 14 індексів для кожної томограми, а саме індекс мозолистого тіла, ширина бічних шлуночків (правого і лівого), ширина III шлуночка, індекс фронтальної атрофії, бікаудальний індекс, індекс серединних структур, індекс Еванса, індекс Гукмана, шлуночковий парієто-окципітальний індекс та шлуночковий темпоральний індекс [11, 16, 18, 20, 23]. Для лінійних вимірювань використовували програму RadiAnt DICOM Viewer, яка є у вільному доступі в мережі (https://www.radiantviewer.com/).

Статистичний аналіз здійснено за допомогою програми Microsoft Excel, SPSS for Windows. Використано стандартні описові методики. Для аналізу категоріальних даних застосовували χ^2-тест. Статистично значущими вважали результати на рівні $p < 0,05$. Для оцінки величини та спрямованості кореляційної залежності використовували коефіцієнт непараметричної кореляції Спірмена.

Результати та обговорення

Дослідження проведено в три етапи (рисунок). На етапі спостереження оцінено дані 56 пацієнтів з діагнозом КІС. Відповідно до критеріїв залучення

Рисунок. *Етапи дослідження групи пацієнтів з клінічно ізольованим синдромом*

Таблиця

Показники атрофії головного мозку

Показник	Основна група	Контрольна група
Індекс мозолистого тіла	0,43 ± 0,36	0,44 ± 0,09
Індекс фронтальної атрофії	0,30 ± 0,03	0,48 ± 0,16
Індекс серединних структур	0,17 ± 0,02	0,15 ± 0,09*
Ширина правого рогу бічного шлуночка	4,50 ± 4,14	3,02 ± 0,23*
Ширина лівого рогу бічного шлуночка	3,33 ± 2,90	2,18 ± 0,12*
Ширина III шлуночка	4,93 ± 1,78	3,49 ± 0,19**
Індекс Еванса	0,25 ± 0,03	0,25 ± 0,09
Індекс Гукмана	0,63 ± 0,91	0,47 ± 0,14
Бікаудатний індекс	0,11 ± 0,02	0,13 ± 0,01
Шлуночковий парієто-окципітальний (правий) індекс	0,29 ± 0,20	0,09 ± 0,09
Шлуночковий парієто-окципітальний (лівий) індекс	0,08 ± 0,02	0,09 ± 0,01
Шлуночковий темпоральний (правий) індекс	0,09 ± 0,02	0,07 ± 0,01**
Шлуночковий темпоральний (лівий) індекс	0,09 ± 0,02	0,07 ± 0,01

*Різниця щодо основної групи статистично значуща: * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$.*

до етапу спостереження було вилучено 14 осіб (з них 2 віком до 18 років, 5 осіб з пірамідною та/або мозочковою симптоматикою в анамнезі без звернення до спеціаліста, а також 7 пацієнтів, яким МРТ проводили на іншому сканері). На етапі спостереження у 8 із 42 осіб РС не розвинувся. До аналізу було залучено дані 30 пацієнтів.

Таким чином, у дослідження було залучено 30 пацієнтів з КІС і 29 здорових осіб. Середній вік пацієнтів з КІС становив (32,07 ± 8,54) року, здорових осіб — (36,70 ± 2,39) року ($p = 0,02$). У групах переважали жінки — відповідно 27 (90 %) та 18 (62 %) ($p = 0,07$). У 18 (60 %) пацієнтів спостерігався мультифокальний КІС, у 12 (40 %) — монофокальний КІС.

Оцінка за функціональними шкалами EDSS: очна — (0,83 ± 1,09) балу, пірамідна — (1,33 ± ± 0,96) балу, мозочкова — (1,33 ± 1,12) балу, тазові розлади — (0,23 ± 0,63) балу, церебральні порушення — (0,17 ± 0,38) балу. Загальний бал за шкалою EDSS на момент КІС становив у середньому (2,98 ± 0,55) балу. МРТ головного мозку на етапі КІС у середньому проведено протягом 7 днів від появи симптоматики та до прийому курсу глюкокортикоїдів.

Індекси атрофії на етапі КІС та в осіб контрольної групи осіб наведено в таблиці.

Вперше проведене дослідження атрофії у пацієнтів з КІС в українській популяції. Рання атрофія, виявлена в пацієнтів з КІС порівняно з контрольною групою, відбувається переважно в сірій речовині ГМ. Механізм нейродегенерації запускається при КІС на початку захворювання, ймовірно, раніше, ніж клінічний початок захворювання. Доцільним є проведення наукових досліджень щодо молекулярних механізмів нейродегенеративних змін на етапі КІС.

Одним з основних недоліків роботи є невелика кількість залучених пацієнтів, однак вибірка є достатньою для оцінки результатів. Незважаючи на те, що група контролю була старшою за віком, показники атрофії були вищими в осіб молодшого віку з КІС.

Результати метааналізу трьох рандомізованих досліджень з участю пацієнтів з КІС, які отримували тривалу (понад 2 роки) імуномодулювальну терапію, виявили сповільнення процесів атрофії ГМ [26].

З огляду на наявність атрофічних змін ГМ на етапі КІС, за даними нашого дослідження, слід розглянути питання щодо інформування пацієнтів з КІС про доцільність зниження ризику прогресування атрофії мозку на тлі імуномодулювальної терапії.

Результати нашого дослідження можна використовувати для планування та оптимізації медичної допомоги хворим з КІС та РС.

Висновки

Установлено, що атрофічні процеси головного мозку відбуваються на етапі клінічно ізольованого синдрому. Індекс серединних структур головного мозку, ширина третього та бічних шлуночків — найчутливіші для оцінки атрофії мозку на цьому етапі.

Конфлікту інтересів немає.
Дослідження не отримало жодної фінансової підтримки від державної, громадської чи комерційної організації.
Дослідження схвалено комісією з питань етики при Волинській обласній клінічній лікарні.

Література

1. Волошина Н. П., Гапонов И. К. Возможности магнитно-резонансной томографии в диагностике и прогнозе течения рассеянного склероза в зависимости от пола и возраста больных // Укр. вісн. психоневрол. — 2010. — Т. 18, вип. 3. — С. 19—23.
2. Кобись Т. О. Прогностичне значення клінічних та нейровізуалізаційних факторів ризику активності перебігу розсіяного склерозу // Міжнар. неврол. журн. — 2016. — № 3. — С. 46—51. — Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Mnzh_2016_3_6.
3. Міщенко Т. С., Шульга О. Д., Бобрик Н. В., Шульга Л. А. Розсіяний склероз: глобальні перспективи // Укр. мед. часопис. — 2014. — № 3. — С. 84—87.
4. Соколова Л. И., Сепиханова М. М. Сравнительный анализ когнитивных расстройств и МРТ-картины при рассеянном склерозе у пациентов разных возрастных групп // Укр. неврол. журн. — 2013. — № 2. — С. 45—49. — Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/UNJ_2013_2_10.
5. Хижняк Ю. В., Мяловицька О. А. Когнітивні порушення у хворих з ініціальними і прогресуючими формами розсіяного склерозу // Укр. вісн. психоневрол. — 2016. — Т. 24, вип. 3. — С. 101—104.
6. Calabrese M., Rinaldi F., Mattisi I. et al. The predictive value of gray matter atrophy in clinically isolated syndromes // Neurology. — 2011. — Vol. 77 (3). — P. 257—263. PubMed PMID:21613600.
7. Ceccarelli A., Rocca M. A., Pagani E. et al. A voxelbased morphometry study of grey matter loss in MS patients with different clinical phenotypes // NeuroImage. — 2008. — Vol. 42 (1). — P. 315—322.
8. Ceccarelli A., Rocca M. A., Perego E. et al. Deep grey matter T2 hypo-intensity in patients with paediatric multiple sclerosis // Multiple sclerosis. — 2011. — Vol. 17 (6). — P. 702—707.
9. De Stefano N., Sprenger T., Freedman M. S. et al. Including threshold rates of brain volume loss in the definition of disease activity-free in multiple sclerosis using fingolimod phase 3 data // Proceedings of Joint ACTRIMS-ECTRIMS Meeting. Boston, MA, US 10—13 September 2014. — Moda access: http://www.abstracts-tosubmit.com/msboston2014/eposter/main.php? do1/4YToyOn tzOjU6Im1vZHVsIjtzOjY6ImRldGFpbCI7czo4OiJkb2N1bWVudCI7a To3NzQ7fQ1/4 1/4&.
10. De Stefano N., Stromillo M. L., Giorgio A. et al. Establishing pathological cut-offs of brain atrophy rates in multiple sclerosis // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. — 2016. — Vol. 87. — P. 93—99.
11. Figueira F., Santos V., Figueira G., Silva A. A practical method for long-term follow-up in multiple sclerosis // Arq. Neuropsiquiatr. — 2007. — Vol. 65 (4-A). — P. 931—935.
12. Giovannoni G. et al. Brain health: time matters in multiple sclerosis // Multiple Sclerosis and Related Disorders. — 2016. — Vol. 9. — P. S5—S48. Doi: org/10.1016/j.msard.2016.07.003
13. Hagemeier J., Weinstock-Guttman B., Bergsland N. et al. The use of corpus callosum index in the measurement of brain atrophy in multiple sclerosis // Egypt. J. Neurol. Psychiatr. Neurosurg. — 2010. — Vol. 47 (4). — P. 633—637.
14. Henry R. G., Shieh M., Okuda D. T. et al. Regional grey matter atrophy in clinically isolated syndromes at presentation // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr. — 2008. — Vol. 79. — P. 1236—1244.
15. Kennedy C. et al. Iron deposition on SWI-filtered phase in the subcortical deep gray matter of patients with clinically isolated syndrome may precede structure-specific atrophy // Am. J. Neuroradiol. — 2012 Sep. — Vol. 33 (8). — P. 1596—601.
16. Kizlaitienandedot R., Kaubrys G., Giedraitienandedot N., Ramanauskas N. Dementaviandccaron; ienandedot; J. Composite marker of cognitive dysfunction and brain atrophy is highly accurate in discriminating between relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis. medical science monitor // International Medical Journal of Experimental and Clinical Research. — 2017. — Vol. 23. — P. 588—597. Doi: 10.12659/MSM.903234.
17. Kurtzke J. F. Rating Neurologic Impairment in Multiple Sclerosis an Expanded Disability Status Scale (EDSS) // Neurology. — 1983. — Vol. 33. — P. 1444.
18. Menendez M., Arias-Carrión O. Indices of regional brain atrophy: Formulae and Nomenclature // Cureus. — 2015. — Vol. 7 (8). — P. e295. Doi: 10.7759/cureus.295.
19. Miller D. H., Chard D. T., Ciccarelli O. Clinically isolated syndromes // Lancet Neurol. — 2012. — Vol. 11. — P. 157—169. [PubMed]
20. Missori P., Currà A. Progressive cognitive impairment evolving to dementia parallels parieto-occipital and temporal enlargement in idiopathic chronic hydrocephalus: A retrospective cohort study // Frontiers in Neurology. — 2015. — Vol. 6. — P. 15. Doi: 10.3389/fneur.2015.00015.
21. Montalban X., Gold R., Thompson J. et al. ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis // Eur. J. Neurol. — 2018. — 25. 10.1111/ene.13536.
22. Multiple Sclerosis International Federation, 2013. Atlas of MS Database Data Export: Number of People with MS, 2013. Multiple Sclerosis International Federation. Moda access: http://www.atlasofms.org.
23. Naud A., Schmitt E., Wirth M., Hascoet J.-M. Determinants of indices of cerebral volume in former very premature infants at term equivalent age // PLoS ONE. — 2017. — Vol. 12 (1). — P. e0170797. Doi: 10.1371/journal.pone.0170797.
24. Polman C. H., Reingold S. C., Banwell B. et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria // Ann. Neurol. — 2011. — Vol. 69, N 2. — P. 292—302.
25. Tompson A. J. et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria // Lancet Neurology. — 2017. — P. 162—173.
26. Tsivgoulis G., Katsanos A. H., Grigoriadis N. et al. The effect of disease-modifying therapies on brain atrophy in patients with clinically isolated syndrome: a systematic review and meta-analysis // Ther. Adv. Neurol. Disord. — 2015. — Vol. 8 (5). — P. 193—202.
27. Zivadinov R., Havrdová E., Bergsland N. et al. Thalamic atrophy is associated with development of clinically definite multiple sclerosis // Radiology. — 2013. — Vol. 268 (3). — P. 831—841. PubMed PMID: 23613615.

О. Д. ШУЛЬГА

Волынская областная клиническая больница, Луцк

Структурные изменения головного мозга на этапе клинически изолированного рассеянного склероза

Цель — определить объем атрофии головного мозга у пациентов с клинически изолированным синдромом (КИС) по сравнению со здоровыми лицами.

Материалы и методы. Обсервационное поперечное контролируемое исследование атрофических изменений головного мозга у пациентов с КИС рассеянного склероза проведено впервые в Украине. Обследованы 30 пациентов с КИС. Контрольную группу образовали 29 здоровых лиц. Средний возраст пациентов с КИС составил (32,07 ± 8,54) года, здоровых лиц — (36,70 ± 2,39) года (p = 0,02). В обеих группах преобладали женщины — соответственно 27 (90 %) и 18 (62 %) (p = 0,07). У 18 (60 %) пациентов выявлен мультифокальный КИС, у остальных — монофокальный КИС. Количество баллов по функциональным шкалам EDSS было таким: глазная — (0,833 ± 1,090) балла, пирамидная — (1,33 ± 0,96) балла, мозжечковая — (1,33 ± 1,12) балла, тазовые расстройства — (0, 23 ± 0,63) балла, церебральные нарушения — (0,17 ± 0,38) балла. Общий балл по шкале EDSS на момент КИС — (2,98 ± 0,55) балла. Для оценки атрофических процессов у всех пациентов и здоровых лиц измеряли 23 линейных параметра и вычисляли 14 индексов для каждой магнитно-резонансной томограммы.

Результаты. Ранняя атрофия, выявленная у пациентов с КИС по сравнению с контрольной группой, происходит преимущественно в сером веществе головного мозга. Статистически значимая ($p < 0,05$) разница между группами установлена по индексу срединных структур головного мозга, ширине третьего и боковых желудочков. Индексы мозолистого тела, фронтальной атрофии, Эванса, Гукмана, бикаудатный и желудочковый париетоокципитальный недостаточно чувствительны для оценки атрофических изменений головного мозга у больных с КИС. Механизм нейродегенерации запускается при КИС в начале заболевания, вероятно, раньше клинического начала заболевания.

Выводы. Установлено, что атрофические процессы головного мозга происходят на этапе КИС. Индекс срединных структур головного мозга, ширина третьего и боковых желудочков являются наиболее чувствительными для оценки атрофии мозга на этапе КИС.

Ключевые слова: клинически изолированный синдром, рассеянный склероз, атрофия.

O. D. SHULGA

Volyn Regional Clinical Hospital, Lutsk

Structural changes in the brain at the stage of clinically isolated multiple sclerosis

Objective — to estimate the brain atrophy in patients with CIS compared to the control group of healthy individuals.

Methods and subjects. Observational, transverse, controlled study of atrophic changes in the brain in patients with clinically isolated syndrome of MS was conducted for the first time in Ukraine. 30 patients were included into the study. Control group comprised 29 patients, mean age of patients was 32.07 ± 8.54 healthy individuals- — 36.70 ± 2.39 years ($p = 0.02$). Female patients prevailed in both groups — 27 (90 %) and 18 (62 %) ($p = 0.07$) respectively. 18 (60 %) patients had multifocal CIS, the rest of patients had monofocal CIS. The EDSS functional scale points were distributed: ocular — 0.833 ± 1.090 points, pyramid — 1.33 ± 0.96 points, cerebellar — 1.33 ± 1.12 points, pelvic disorders — (0, 23 ± 0.63) points, cerebral disorders — 0.17 ± 0.38 points. Total sum was 2.98 ± 0.55 points at the moment of CIS. For evaluation of atrophic processes for each patient and healthy control, measurements of 23 linear parameters were performed and 14 indices for each magnetic resonance imaging were calculated.

Results. Early atrophy, found in patients with CIS compared to the control group, occurs predominantly in the gray matter of the brain. Statistically significant difference at the level $p < 0, 05$ was established for the following indicators: the index of median structures of the brain, the width of the third and lateral ventricles. The index of the corpus callosum, the index of frontal atrophy, Evans and Gukman indeces, as well as the bicaudate index, the ventricular parieto-occidental index are not sufficiently sensitive in the evaluation of atrophic changes in the brain in patients with clinically isolated syndrome. The mechanism of neurodegeneration starts at the CIS in the initial moments of the disease, it is possible, prior to the clinical manifestation of the disease.

Conclusions. It is established that atrophic processes of the brain occur at the stage of the CIS. The indeces of median structures of the brain, the width of the third and lateral ventricles are most sensitive to the evaluation of brain atrophy at the stage of the CIS.

Key words: clinically isolated syndrome, multiple sclerosis, atrophy.