



Т.І. НЕГРИЧ, М.С. ШОРОБУРА, Н.Л. БОЖЕНКО

ДНТ «Львівський національний медичний університет  
імені Данила Галицького»

## Волюметричні ознаки ранньої лімбічної атрофії при розсіяному склерозі з дебютом у дорослому віці: аналіз об'ємів мигдалини та прилеглого ядра

Розсіяний склероз (РС) залишається однією з провідних причин стійкої втрати працездатності в осіб молодого та середнього віку. При дебюті захворювання у дорослих (adult-onset multiple sclerosis (AOMS)) традиційна оцінка з використанням магнітно-резонансної томографії (МРТ) зосереджена на виявленні вогнищевої демієлінізації, але сучасні дані свідчать про раннє залучення нейродегенеративного компонента, що не завжди корелює з видимою МРТ-активністю. Кількісна МРТ-волюметрія дає змогу об'єктивно оцінити об'єм структур головного мозку на 3D-T1-зв'язаних зображеннях, що допомагає виявити «приховані» нейродегенеративні зміни. Особливий інтерес становлять лімбічні структури — мигдалина й прилегле ядро (nucleus accumbens), які відповідають за емоційну реактивність, мотивацію та афективні вияви, що можуть виникати вже на ранніх стадіях РС.

**Мета роботи** — оцінити волюметричні показники мигдалини та прилеглого ядра в дорослих пацієнтів із дебютом РС і порівняти їх із показниками контрольної групи.

**Матеріали та методи.** Проведено проспективне дослідження типу «випадок—контроль», в якому взяли участь 20 пацієнтів віком 18—45 років із дебютом РС і 20 практично здорових осіб контрольної групи, порівнянних за віком і співвідношенням статей. Магнітно-резонансну томографію головного мозку виконували на апараті Siemens Magnetom Amira 1,5 Tl із 3D-T1-MPRAGE-послідовністю (ізотропний воксель 1 мм). Абсолютні й нормалізовані об'єми мигдалини та прилеглого ядра визначали за допомогою сервісу volBrain ([www.volbrain.org](http://www.volbrain.org)) з урахуванням латералізації. Статистичний аналіз проводили з використанням t-критерію Стюдента або критерію Манна—Вітні та оцінки розміру ефекту (Cohen's d). Рівень значущості (p) < 0,05.

**Результати.** У групі AOMS порівняно з контрольною групою зареєстровано статистично значуще зменшення об'ємів мигдалини ((1,56 ± 0,14) і (1,71 ± 0,25) см<sup>3</sup>; p = 0,02) та прилеглого ядра ((0,60 ± 0,11) і (0,69 ± 0,13) см<sup>3</sup>; p = 0,01). Зміни мали двобічний характер: права мигдалина — (0,78 ± 0,08) і (0,86 ± 0,14) см<sup>3</sup> (p = 0,05), ліва — (0,77 ± 0,08) та (0,85 ± 0,12) см<sup>3</sup> (p = 0,01), праве прилегле ядро — (0,28 ± 0,06) і (0,33 ± 0,06) см<sup>3</sup> (p = 0,03), ліве — (0,31 ± 0,05) та (0,37 ± 0,07) см<sup>3</sup> (p = 0,01). Виявлені зміни формують лімбічний волюметричний фенотип дебюту AOMS.

**Висновки.** Уже на етапі дебюту РС у дорослих виявляються статистично значущі волюметричні ознаки ранньої лімбічної атрофії. Зменшення об'ємів мигдалини й прилеглого ядра відображує раннє залучення лімбічних мереж до патологічного процесу та підтверджує наявність нейродегенеративного компонента. Кількісна МРТ-волюметрія доповнює стандартну оцінку МРТ і може бути раннім маркером нейродегенерації, що дає змогу персоналізувати спостереження та потенційно прогнозувати когнітивні й афективні наслідки РС.

**Ключові слова:** розсіяний склероз, лімбічна система, мигдалина, nucleus accumbens, МРТ, волюметрія.

Розсіяний склероз (РС) у дорослих залишається однією з провідних причин стійкої втрати працездатності в осіб молодого та середнього віку, а дебют захворювання є критичним «вікном

можливостей» для ранньої стратифікації ризику й вибору тактики ведення. Попри те, що класична діагностика РС із використанням магнітно-резонансної томографії (МРТ) традиційно зосереджена

на виявленні вогнищевої демієлінізації, сучасні дані демонструють важливу роль нейродегенеративного компонента, який може формуватися рано та не завжди відображатися рівнем вогнищевої активності на МРТ [5, 12, 14, 23]. Це створює практичну проблему: при РС із дебютом у дорослому віці (adult-onset multiple sclerosis (AOMS)) частина пацієнтів може мати відносно «помірну» вогнищеву МРТ-картину, але демонструвати структурні зміни, потенційно значущі для довгострокового прогнозу. У цьому контексті кількісну МРТ-волюметрію розглядають як інструмент, що доповнює стандартну описову оцінку МРТ і дає змогу відтворювано вимірювати об'єми окремих структур головного мозку на основі високороздільних 3D-T1-зважених зображень [11, 15, 16, 28]. Для клінічної неврології це шлях до об'єктивізації «прихованої» нейродегенерації в дебюті та потенційного формування біомаркерів для прогнозу прогресування (зокрема PIRA-концепція) [5, 23].

Особливий інтерес становлять лімбічні структури — мигдалини (amygdala) та прилегле ядро (nucleus accumbens) як ключові вузли мереж емоційної реактивності й мотивації. Домени, що залежать від цих мереж (втома, анедонія/зниження мотиваційного тону, афективні вияви), можуть виникати вже на ранніх етапах РС і суттєво впливати на якість життя, не завжди корелюючи з вогнищевими МРТ-ознаками [2, 22, 27]. Дані щодо ранніх волюметричних змін мигдалини та прилеглого ядра в дорослих із дебютом РС є неоднорідними через різницю в методах сегментації та підходах до нормалізації на внутрішньочерепний об'єм, що ускладнює порівняння результатів та імплементацію в практику [1, 3, 31].

Таким чином, потребує вивчення питання, чи формується в дебюті AOMS відтворюваний лімбічний волюметричний профіль, який можна кількісно зафіксувати й інтерпретувати як ранній маркер нейродегенеративного компонента РС.

Гіпотеза полягає в тому, що в дебюті AOMS вже наявне статистично значуще зменшення об'ємів мигдалини та прилеглого ядра як відображення ранньої залученості лімбічних мереж до патологічного процесу [8, 27, 31].

**Мета роботи** — оцінити волюметричні показники мигдалини та прилеглого ядра в дорослих пацієнтів із дебютом розсіяного склерозу й порівняти їх із показниками контрольної групи.

### Матеріали та методи

**Дизайн дослідження.** Проведено проспективне порівняльне дослідження типу «випадок—контроль» з аналізом МР-волюметричних показників лімбічних структур у дорослих пацієнтів із РС у дебюті захворювання та в контрольній групі.

**Учасники дослідження.** До основної групи ( $n = 20$ ) залучали дорослих пацієнтів віком від 18 до 45 років з установленим діагнозом РС відпо-

відно до чинних діагностичних критеріїв (критерії McDonald (2017)). Стадію «дебюту» визначали як ранній період захворювання на момент першого звернення та виконання базового МРТ-обстеження головного мозку (до формування тривалої історії лікування). У цій групі було 13 жінок і 7 чоловіків.

**Контрольна група.** Контрольну групу ( $n = 20$ ) сформовано з осіб без відомої неврологічної патології, порівнянних з основною групою за віком і співвідношенням статей. Учасникам контрольної групи виконали МРТ головного мозку, за результатами якої не виявлено ознак демієлінізуючого ураження або інших структурних змін, які могли б вплинути на об'ємні показники лімбічних структур. Середній вік становив  $(30,20 \pm 2,25)$  року.

**Критерії вилучення.** З дослідження вилучали осіб із супутніми захворюваннями або станами, які могли б вплинути на морфометричні параметри головного мозку (об'ємні утворення, наслідки черепно-мозкової травми середнього/тяжкого ступеня, перенесені інфекції центральної нервової системи, грубі судинні ураження, інші нейродегенеративні або системні стани з потенційним впливом на мозкову тканину). Також вилучали випадки з недостатньою якістю магнітно-резонансних томограм (значні артефакти руху, неповний протокол) або відсутністю придатної для сегментації 3D-T1-зваженої послідовності.

**МРТ-протокол.** МРТ головного мозку виконували на апараті Siemens Magnetom Amira 1,5 Тл із використанням стандартного протоколу, що передбачав 3D-T1-MPRAGE послідовність із високою просторовою роздільною здатністю (ізотропний воксель розміром 1 мм) як базову для морфометричного аналізу, а також T2/FLAIR-послідовності для структурної оцінки уражень. Дослідження, виконані з критичними артефактами або технічними дефектами, до аналізу не залучали.

**Волюметричний аналіз.** Морфометричну обробку проводили автоматизованим методом сегментації структур головного мозку на основі 3D-T1-зважених зображень із отриманням абсолютних об'ємів лімбічних структур: мигдалини (ліва/права) та прилеглого ядра (ліве/праве). Додатково розраховували сумарні значення (ліва й права структури) та нормалізовані показники з урахуванням загального внутрішньочерепного об'єму (TIV/ICV) для зменшення впливу індивідуальних відмінностей розмірів черепа. Розрахунки всіх волюметричних показників проводили за допомогою сервісу volBrain ([www.volbrain.org](http://www.volbrain.org)).

Первинними кінцевими точками були абсолютні й нормалізовані об'єми мигдалини та прилеглого ядра з урахуванням латералізації (ліва/права), вторинними кінцевими точками — сумарні значення (зліва + справа) та індекс асиметрії, розрахований за формулою:  $(R - L)/(R + L)$ , де R — правий бік; L — лівий бік.

Т а б л и ц я  
Середні значення макропоказників волюметрії  
структур лімбічної системи головного мозку

Показник	Група	Результат*	p
Гіпокамп, см <sup>3</sup>	Хворі на РС	7,98 ± 0,92	0,26
	Контрольна група	7,70 ± 0,57	
Гіпокамп, %	Хворі на РС	0,55 ± 0,05	0,51
	Контрольна група	0,54 ± 0,04	
Правий гіпокамп, см <sup>3</sup>	Хворі на РС	4,04 ± 0,50	0,21
	Контрольна група	3,88 ± 0,30	
Правий гіпокамп, %	Хворі на РС	0,28 ± 0,03	0,62
	Контрольна група	0,27 ± 0,02	
Лівий гіпокамп, см <sup>3</sup>	Хворі на РС	3,94 ± 0,44	0,33
	Контрольна група	3,83 ± 0,29	
Лівий гіпокамп, %	Хворі на РС	0,27 ± 0,02	0,86
	Контрольна група	0,27 ± 0,02	
Мигдалина, см <sup>3</sup>	Хворі на РС	1,56 ± 0,14	0,02**
	Контрольна група	1,71 ± 0,25	
Мигдалина, %	Хворі на РС	0,11 ± 0,02	0,03**
	Контрольна група	0,12 ± 0,02	
Права мигдалина, см <sup>3</sup>	Хворі на РС	0,78 ± 0,08	0,05**
	Контрольна група	0,86 ± 0,14	
Права мигдалина, %	Хворі на РС	0,05 ± 0,01	0,04**
	Контрольна група	0,06 ± 0,01	
Ліва мигдалина, см <sup>3</sup>	Хворі на РС	0,77 ± 0,08	0,01**
	Контрольна група	0,85 ± 0,12	
Ліва мигдалина, %	Хворі на РС	0,05 ± 0,01	0,03**
	Контрольна група	0,06 ± 0,01	
Прилегле ядро, см <sup>3</sup>	Хворі на РС	0,60 ± 0,11	0,01**
	Контрольна група	0,69 ± 0,13	
Прилегле ядро, %	Хворі на РС	0,04 ± 0,01	<0,01**
	Контрольна група	0,05 ± 0,01	
Праве прилегле ядро, см <sup>3</sup>	Хворі на РС	0,28 ± 0,06	0,03**
	Контрольна група	0,33 ± 0,06	
Праве прилегле ядро, %	Хворі на РС	0,02 ± 0,00	0,01**
	Контрольна група	0,02 ± 0,00	
Ліве прилегле ядро, см <sup>3</sup>	Хворі на РС	0,31 ± 0,05	0,01**
	Контрольна група	0,37 ± 0,07	
Ліве прилегле ядро, %	Хворі на РС	0,02 ± 0,00	< 0,01**
	Контрольна група	0,03 ± 0,00	

Примітка. \* Дані наведено у форматі  $M \pm SD$ ; \*\* вірогідна різниця між показниками груп ( $p < 0,05$ ).

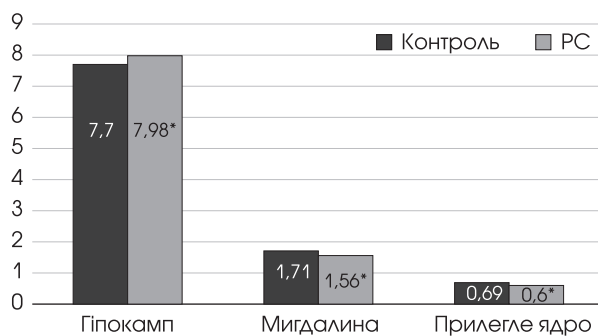


Рисунок. Середні значення показників волюметрії структур лімбічної системи головного мозку, см<sup>3</sup>  
Примітка. \* Вірогідна різниця між показниками груп ( $p < 0,05$ ).

**Статистичний аналіз.** Статистичну обробку виконували в програмному середовищі RStudio v. 1.4.1106, електронну базу даних створювали в програмі Microsoft Office Excel, куди вносили первинні нейровізуалізаційні та волюметричні показники. Нормальність розподілу показників перевіряли тестом Шапіро—Вілка. Для порівняння груп використовували t-критерій Стюдента для незалежних вибірок або непараметричний критерій Манна—Вітні залежно від типу розподілу. Для оцінки незалежного зв'язку між належністю до групи й об'ємами структур застосовували коваріаційний аналіз (analysis of covariance (ANCOVA)) або множинну лінійну регресію. Розмір ефекту оцінювали з використанням Cohen's d (або відповідного непараметричного аналога) з 95 % довірчим інтервалом. Рівень статистичної значущості ( $p < 0,05$ ).

### Результати

У межах первинних кінцевих точок виявлено статистично значуще зменшення об'ємів ключових лімбічних структур у групі AOMS порівняно з контрольною групою (таблиця), зокрема сумарного об'єму мигдалини ((1,56 ± 0,14) і (1,71 ± 0,25) см<sup>3</sup>;  $p = 0,02$ ), об'єму правої мигдалини ((0,78 ± 0,08) і (0,86 ± 0,14) см<sup>3</sup>;  $p = 0,05$ ), об'єму лівої мигдалини ((0,77 ± 0,08) та (0,85 ± 0,12) см<sup>3</sup>;  $p = 0,01$ ).

Аналогічний напрям змін установлено для прилеглого ядра. Сумарний об'єм прилеглого ядра в групі AOMS був статистично значуще меншим ((0,60 ± 0,11) см<sup>3</sup>) порівняно з контрольною групою ((0,69 ± 0,13) см<sup>3</sup>;  $p = 0,01$ ). Відмінності також мали двобічний характер: праве прилегле ядро — (0,28 ± 0,06) і (0,33 ± 0,06) см<sup>3</sup> ( $p = 0,03$ ), ліве — (0,31 ± 0,05) та (0,37 ± 0,07) см<sup>3</sup> ( $p = 0,01$ ).

Отримані результати свідчать про формування лімбічного волюметричного фенотипу вже на етапі дебюту AOMS, що узгоджується з концепцією ранньої селективної вразливості підкіркових структур у дорослих пацієнтів із РС (рисунок).

### Обговорення

У дослідженні продемонстровано, що вже на етапі дебюту РС у дорослих формується виразний

лімбічний волюметричний профіль, представлений зменшенням об'ємів мигдалини та прилеглого ядра порівняно з контрольною групою. З огляду на те, що мигдалина й прилегле ядро є вузловими елементами мереж емоційної реактивності, мотивації, винагороди та регуляції стрес-відповіді, отримані дані свідчать на користь концепції раннього залучення підкіркових структур до патологічного процесу при РС, навіть у часовому вікні, коли клінічна картина може ще не відображувати нейробіологічних змін.

Виявлене двобічне зменшення об'ємів (із мінімальною різницею між сторонами) є важливим спостереженням. Воно свідчить про те, що вже в дебюті РС у дорослих структурні зміни не обмежуються локальним або випадковим «ефектом латеральності», а мають ознаки системності. З нейробіологічного погляду, це може відображувати ранній вплив дифузного запалення, мікрогліальної активації, дисфункції аксонально-нейрональних зв'язків і вторинної нейродегенерації на найуразливіші підкіркові вузли мережевого рівня. Оскільки лімбічні структури тісно інтегровані з префронтальною корою, гіпокампом, таламусом та стовбуровими системами нейромодуляції, навіть відносно невеликі за абсолютною величиною зміни їхнього об'єму можуть мати непропорційно значущий функціональний «відгук» унаслідок порушення мережевої інтеграції.

Клінічна інтерпретація лімбічної атрофії в дебюті AOMS має кілька потенційно важливих аспектів. По-перше, це може бути морфометричним субстратом для ранніх, часто недооцінених виявів РС — втоми, емоційної лабільності, тривожно-депресивних симптомів, зниження мотиваційного тону та порушень соціально-емоційної обробки інформації. На практиці такі симптоми нерідко сприймаються як «неспецифічні» або вторинні до стресу, але наявність лімбічних змін на структурному рівні підсилює аргументацію на користь їхньої нейробіологічної основи. По-друге, у контексті персоналізації ведення пацієнтів, наявність раннього зменшення об'єму мигдалини та прилеглого ядра можна розглядати як потенційний компонент стратифікації ризику насамперед щодо формування стійких когнітивних ускладнень. По-третє, такі показники можна використовувати для оцінки «прихованої» нейродегенерації, яка не завжди корелює з видимою запальною активністю на МРТ і виявляється приростом інвалідації в короткі строки.

У методологічному аспекті отримані результати свідчать про цінність кількісної МРТ-волюметрії як інструменту, що доповнює традиційний опис вогнищ демієлінізації. Стандартні МРТ-критерії насамперед відображують запальний компонент процесу (кількість і локалізацію вогнищ, контрастування, динаміку T2/FLAIR-уражень), тоді як волюметрія дає змогу «побачити» ранні зміни тканини, які можуть не відображуватися у вигляді нових вогнищ. Особливістю вибраних нами структур є також від-

носно невеликий розмір і потенційна чутливість до похибок сегментації, тому отримання статистично значущих відмінностей навіть у дебюті може свідчити про достатню виразність ефекту та його клінічну перспективність. Водночас саме ця особливість зумовлює необхідність обережного трактування абсолютних значень з акцентом на порівняльному підході, нормалізації на TIV/ICV і контролі ключових характеристик пацієнтів (вік, стать).

Лімбічний волюметричний профіль при AOMS не слід інтерпретувати як ураження лише лімбічної системи. Імовірно, це видима «верхівка» ширшого нейродегенеративного процесу, який на ранніх етапах може бути неоднорідним за топікою. Саме тому запропонований фокус на мигдалині та прилеглому ядрі є зручним: це компактний набір первинних кінцевих точок, що дає змогу формулювати чіткі гіпотези та перевіряти їх у когортних або тривалих дослідженнях. Перспективним напрямом є також поєднання лімбічної волюметрії з кількісними маркерами ураження білої речовини (наприклад, оцінкою дифузійних параметрів або мієлін-специфічних підходів), а також з аналізом мережевої організації мозку на основі функціональної МРТ. Така інтеграція дає змогу уточнити, чи є виявлена атрофія наслідком первинного нейронального ушкодження, чи переважно відображує вторинну дегенерацію унаслідок порушення зв'язків.

**Обмеження дослідження.** Інтерпретуючи результати, слід урахувувати низку обмежень. По-перше, дизайн дослідження є поперечним, що не дає змоги робити висновки про причинно-наслідкові зв'язки або темп прогресування атрофії, для цього потрібні лонгітюдні спостереження з повторною волюметриєю. По-друге, розмір вибірки обмежує потужність аналізу для тонких ефектів і детального моделювання взаємодій (наприклад, впливу активності захворювання чи терапії на об'єм). По-третє, можливий вплив технічних чинників (параметри сканування, різні версії програмної сегментації, варіативність якості 3D-T1), особливо релевантний для малих підкіркових структур. По-четверте, за відсутності стандартизованих нейропсихологічних шкал (афективні симптоми, втома, когнітивні тести) не можна пов'язати морфометричні зміни з певним клінічним фенотипом, що є важливим завданням для майбутніх досліджень.

**Практичні наслідки та перспективи.** Попри зазначені обмеження, отримані результати дають змогу зробити кілька практично значущих висновків. По-перше, вони підтримують доцільність залучення кількісної морфометрії в комплекс оцінки пацієнтів з AOMS на етапі дебюту, принаймні у дослідницькому форматі, з подальшим визначенням порогових значень і клінічно значущих змін. По-друге, мигдалина та прилегле ядро можна розглядати як ранні маркери нейродегенерації, які доповнюють традиційні МРТ-ознаки запальної активності. По-третє, наступним логічним кроком є три-

вале дослідження з оцінкою прогностичної цінності лімбічної волюметрії щодо когнітивного профілю, афективних симптомів, показників якості життя й темпу наростання інвалідації. У разі підтвердження прогностичної значущості такі маркери можуть бути корисними для ранньої індивідуалізації спостереження та, потенційно, для оптимізації терапевтичної тактики.

### Висновки

У дорослих пацієнтів із РС на етапі дебюту виявляються статистично значущі волюметричні ознаки ранньої лімбічної атрофії.

Сумарний об'єм мигдалини в групі AOMS був меншим порівняно з контрольною групою ( $(1,56 \pm 0,14)$  і  $(1,71 \pm 0,25)$  см<sup>3</sup>;  $p = 0,02$ ) із двобічним характером зменшення об'єму.

Сумарний об'єм прилеглої ядра в групі AOMS також був меншим порівняно з контрольною групою ( $(0,60 \pm 0,11)$  і  $(0,69 \pm 0,13)$  см<sup>3</sup>;  $p = 0,01$ ) із двобічними відмінностями.

Виявлені зміни формують лімбічний волюметричний профіль дебюту AOMS і свідчать про наявність нейродегенеративного компонента вже на ранньому етапі захворювання.

Кількісна МРТ-волюметрія лімбічних структур доповнює стандартну оцінку МРТ-активності (вогнища, контрастування) і може виявляти «прихова-

ні» структурні зміни, які не завжди відображуються традиційними показниками.

**Практичне значення.** Ранній біомаркер нейродегенерації. Об'єми мигдалини та прилеглої ядра можна розглядати як кількісні маркери ранньої нейродегенерації в дорослих із дебютом РС, що доповнюють звичайні індикатори запальної активності на МРТ.

**Стратифікація ризику та персоналізація спостереження.** Виявлення лімбічної атрофії в дебюті може бути корисним для виділення пацієнтів, яким доцільне частіше динамічне спостереження та розширена клінічна оцінка (вдома, афективні симптоми, когнітивний скринінг) навіть за відносно невірного вогнищевого ураження півкуль головного мозку за результатами МРТ-дослідження.

**Стандартизація протоколів і порівнюваність.** Включення високоякісної 3D-T1-послідовності й автоматизованого волюметричного аналізу до базового МРТ-протоколу підвищує відтворюваність оцінки структурних змін і створює умови для порівняння результатів між візитами та між центрами.

**Подальші тривалі дослідження.** Отримані дані обґрунтовують потребу проведення проспективних досліджень із повторною волюметрією для оцінки прогностичної цінності лімбічних показників щодо якості життя, когнітивного профілю та темпу прогресування інвалідації.

*Фінансування.* Дослідження виконано без цільового фінансування. Автори не отримували зовнішньої фінансової підтримки, грантів, матеріальної чи технічної допомоги від державних, комерційних або неприбуткових організацій для проведення цього дослідження, підготовки рукопису та публікації результатів.

*Конфлікту інтересів немає.*

*Участь авторів:* концепція та дизайн дослідження, методологія, наукове керівництво, критичний перегляд і редагування рукопису, затвердження фінальної версії — Т.І. Негрич; збір клінічного матеріалу, аналіз нейровізуалізаційних даних, статистичний аналіз, підготовка первинного варіанта рукопису — М.С. Шоробура; участь у зборі матеріалу, опрацювання та систематизація даних, підготовка окремих розділів рукопису — Н.Л. Боженко.

*Подяки.* Автори висловлюють щире подяку співробітникам кафедри неврології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького за консультативну та організаційну підтримку під час виконання дослідження. Автори також вдячні фахівцям МРТ-підрозділу за технічну допомогу під час проведення магнітно-резонансної томографії та отримання нейровізуалізаційних даних.

*Етичні аспекти.* Дослідження виконано з дотриманням принципів Гельсінської декларації. Учасники надали інформовану згоду на використання деперсоналізованих даних МРТ та клінічної інформації для наукових цілей; протокол дослідження схвалено комісією з етики ДНТ «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького».

### Література

1. Негрич ТІ, Паламарчук ЮО. Оцінка об'єму структур головного мозку у хворих на розсіяний склероз у дебюті захворювання як маркер радіологічних особливостей його перебігу. Міжнародний неврологічний журнал. 2024;20(6):284-288. doi: 10.22141/2224-0713.20.6.2024.1103.
2. Abuaf AF, Bunting SR, Klein S, et al. Analysis of the extent of limbic system changes in multiple sclerosis using Free-Surfer and voxel-based morphometry approaches. PLoS One. 2022;17(9):e0274778. doi: 10.1371/journal.pone.0274778.
3. Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. J R Stat Soc Series B. 1995;57(1):289-300.
4. Bussas M, et al. Gray matter atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis is associated with white matter lesions in connecting fibers. Mult Scler. 2022;28(6):900-909. doi: 10.1177/13524585211044957.
5. Cagol A, Schaedelin S, Barakovic M, et al. Association of Brain Atrophy With Disease Progression Independent of Relapse Activity in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis. JAMA Neurol. 2022;79(7):683-692. doi: 10.1001/jamaneurol.2022.1025.
6. Ciccarelli O, Barkhof F, Calabrese M, et al. Using the progression independent of relapse activity framework to unveil the pathological foundations of multiple sclerosis. Neurology. 2024 Jul 9;103(1):e209444. doi: 10.1212/WNL.0000000000209444.
7. Dal-Bianco A, Oh J, Sati P, Absinta M. Chronic active lesions in multiple sclerosis: classification, terminology, and clinical significance. Ther Adv Neurol Disord. 2024;17:17562864241306684. doi: 10.1177/17562864241306684.

8. De Lury AD, Bisulca JA, Lee JSS, et al. Magnetic resonance imaging detection of deep gray matter iron deposition in multiple sclerosis: A systematic review. *J Neurol Sci.* 2023;453:120816. doi: 10.1016/j.jns.2023.120816.
9. De Meo E, Portaccio E, et al. Pediatric, adult, and late onset multiple sclerosis: cognitive phenotypes and gray matter atrophy. *Ann Clin Transl Neurol.* 2025 Mar;12(3):512-522. doi: 10.1002/acn3.52291.
10. Ellen O, Ye S, Nheu D, et al. The Heterogeneous Multiple Sclerosis Lesion: How Can We Assess and Modify a Degrading Lesion? *Int J Mol Sci.* 2023;24(13):11112. doi: 10.3390/ijms241311112.
11. Eshaghi A, Prados F, Brownlee WJ, et al. Deep grey matter volume loss drives disability worsening in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2018;83(2):210-222. doi: 10.1002/ana.25145.
12. Giorgio A, De Stefano N. Clinical use of brain volumetry. *J Magn Reson Imaging.* 2013;37(1):1-14. doi: 10.1002/jmri.23671.
13. Heitmann H, Andlauer TFM, Korn T, et al. Fatigue, depression, and pain in multiple sclerosis: how neuroinflammation translates into dysfunctional reward processing and anhedonic symptoms. *Mult Scler.* 2022. doi: 10.1177/1352458520972279.
14. Jakimovski D, Bittner S, Zivadinov R, et al. Multiple sclerosis. *Lancet.* 2024;403(10422):183-202. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01473-3.
15. Malone IB, Leung KK, Clegg S, et al. Accurate automatic estimation of total intracranial volume: a nuisance variable with less nuisance. *Neuroimage.* 2015;104:366-372. doi: 10.1016/j.neuroimage.2014.09.034.
16. Manjón JV, et al. Nonlocal intracranial cavity extraction. *Int J Biomed Imaging.* 2014;2014:820205. doi: 10.1155/2014/820205.
17. Manjón JV, Coupé P. volBrain: an online MRI brain volumetry system. *Front Neuroinform.* 2016;10:30. doi: 10.3389/fninf.2016.00030.
18. Manjón JV, Romero JE, Vivo-Hernando R, et al. vol2Brain: a new online pipeline for whole brain MRI analysis. *Front Neuroinform.* 2022;16:862805. doi: 10.3389/fninf.2022.862805.
19. Matthews PM, Gupta D, Mittal D, et al. The association between brain volume loss and disability in multiple sclerosis: a systematic review. *Mult Scler Relat Disord.* 2023;74:104714. doi: 10.1016/j.msard.2023.104714.
20. Meijboom R, York EN, Kampaite A, et al; FutureMS Consortium. Patterns of brain atrophy in recently-diagnosed relapsing-remitting multiple sclerosis. *PLoS One.* 2023;18(7):e0288967. doi: 10.1371/journal.pone.0288967.
21. Opfer R, Spies L, Krüger J, et al. Whole brain volume loss is associated with a short-term disability progression in relapse-activity free multiple sclerosis. *Journal of Neurology.* 2025;272(11):115-125. doi: 10.1007/s00415-025-13343-2.
22. Pogoda-Wesołowska A, Stachura I, et al. Amygdala volume changes as a potential marker of multiple sclerosis progression: links to EDSS scores and PIRA. *Frontiers in Immunology.* 2025;16:1640607. doi: 10.3389/fimmu.2025.1640607.
23. Portaccio E, Bellinva A, Fonderico M, et al. Progression is independent of relapse activity in early multiple sclerosis: a real-life cohort study. *Brain.* 2022;145(8):2796-2805. doi: 10.1093/brain/awac111.
24. Sharrad DF, Chugh P, Slee M, Bacchi S. Defining progression independent of relapse activity (PIRA) in adult patients with relapsing multiple sclerosis: a systematic review. *Mult Scler Relat Disord.* 2023;78:104899. doi: 10.1016/j.msard.2023.104899.
25. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018;17(2):162-173. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2. PMID: 29275977.
26. Wattjes MP, Ciccarelli O, Reich DS, et al. 2021 MAGNIMS-CMSC-NAIMS consensus recommendations on the use of MRI in patients with multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2021;20(8):653-670. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00095-8.
27. Weber CE, Krämer J, Wittayer M, et al. Association of iron rim lesions with brain and cervical cord volume in relapsing multiple sclerosis. *Eur Radiol.* 2022;32(3):2012-2022. doi: 10.1007/s00330-021-08233-w.
28. Whitwell JL, Crum WR, Watt HC, Fox NC. Normalization of cerebral volumes by use of intracranial volume: implications for longitudinal quantitative MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2001;22(8):1483-1489. PMID: 11559495; PMCID: PMC7974589.
29. Zarghami A, Hussain MA, et al. Long-term disability trajectories in multiple sclerosis: a group-based trajectory analysis of the AusLong cohort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2025 Apr 10;96(5):424-434. doi: 10.1136/jnnp-2024-333632.
30. Ziccardi S, Pizzini FB, Guandalini M, et al. Making Visible the Invisible: Automatically Measured Global and Regional Brain Volume Is Associated with Cognitive Impairment and Fatigue in Multiple Sclerosis. *Bioengineering (Basel).* 2022;10(1):41. doi: 10.3390/bioengineering10010041.
31. Zivadinov R, Bergsland N, Jakimovski D, et al. Thalamic atrophy and dysconnectivity are associated with cognitive impairment in a multi-center real-world study of RRMS. *Neuroimage Clin.* 2024;42:103609. doi: 10.1016/j.nicl.2024.103609.
32. Zivadinov R, Jakimovski D, Gandhi S, et al. Relationship between brain atrophy and disability in a multi-site multiple sclerosis registry. *BMJ Neurol Open.* 2025 Jul 22;7(2):e001126. doi: 10.1136/bmjno-2025-001126.

T.I. NEHRYCH, M.S. SHOROBURA, N.L. BOZHENKO

Danylo Halytsky Lviv National Medical University

## Volumetric features of early limbic atrophy in adult-onset multiple sclerosis: analysis of amygdala and nucleus accumbens volumes

Multiple sclerosis (MS) remains one of the leading causes of persistent disability in young and middle-aged adults. In adult-onset multiple sclerosis (AOMS), conventional MRI assessment focuses on detecting focal demyelination; however, recent evidence indicates early involvement of a neurodegenerative component that does not always correlate with overt MRI activity. Quantitative MRI volumetry enables objective measurement of brain structure volumes on 3D T1-weighted images, facilitating detection of «occult» neurodegenerative changes. Of particular interest are limbic structures, the amygdala and nucleus accumbens, which are involved in emotional reactivity, motivation, and affective manifestations that may occur even in the early stages of MS.

**Objective** — to evaluate volumetric measures of the amygdala and nucleus accumbens in adult patients with MS onset and compare them with those of a control group.

**Materials and methods.** A prospective case—control study included 20 patients aged 18—45 years with MS onset and 20 age- and sex-matched healthy controls. MRI was performed using a 1.5 T Siemens Magnetom Amira scanner with a 3D T1-weighted MPRAGE sequence (1 mm isotropic voxel). Absolute and normalized volumes of the amygdala and nucleus accumbens were calculated using the volBrain platform, taking hemispheric laterality into account. Statistical analysis was performed using the Student's t-test or the Mann-Whitney U test, along with effect size estimation (Cohen's d). Statistical significance was set at  $p < 0.05$ .

**Results.** The AOMS group showed a statistically significant reduction in amygdala volumes ( $(1.56 \pm 0.14) \text{ cm}^3$  vs  $(1.71 \pm 0.25) \text{ cm}^3$ ;  $p = 0.02$ ) and nucleus accumbens volumes ( $(0.60 \pm 0.11) \text{ cm}^3$  vs  $(0.69 \pm 0.13) \text{ cm}^3$ ;  $p = 0.01$ )

compared with controls. Changes were bilateral: right amygdala ( $0.78 \pm 0.08$ )  $\text{cm}^3$  vs ( $0.86 \pm 0.14$ )  $\text{cm}^3$  ( $p = 0.05$ ), left ( $0.77 \pm 0.08$ )  $\text{cm}^3$  vs ( $0.85 \pm 0.12$ )  $\text{cm}^3$  ( $p = 0.01$ ); right nucleus accumbens ( $0.28 \pm 0.06$ )  $\text{cm}^3$  vs ( $0.33 \pm 0.06$ )  $\text{cm}^3$  ( $p = 0.03$ ), left ( $0.31 \pm 0.05$ )  $\text{cm}^3$  vs ( $0.37 \pm 0.07$ )  $\text{cm}^3$  ( $p = 0.01$ ). These findings define a limbic volumetric phenotype of AOMS onset.

**Conclusions.** Statistically significant volumetric signs of early limbic atrophy are detectable at the stage of MS onset in adults. Reduced amygdala and nucleus accumbens volumes reflect early involvement of limbic networks in the pathological process and confirm the presence of a neurodegenerative component. Quantitative MRI volumetry complements standard MRI assessment and may serve as an early marker of neurodegeneration, enabling personalized monitoring and potentially predicting cognitive and affective outcomes in MS.

**Keywords:** multiple sclerosis, limbic system, amygdala, nucleus accumbens, MRI, volumetry.

#### ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Негрнич ТІ, Шоробура МС, Боженко НЛ. Волюметричні ознаки ранньої лімбічної атрофії при розсіяному склерозі з дебютом у дорослому віці: аналіз об'ємів мигдалини та прилеглої ядра. Український неврологічний журнал. 2026;1:27-33. doi: 10.30978/UNJ2026-1-27.
- Nehrych TI, Shorobura MS, Bozhenko NL. (Volumetric features of early limbic atrophy in adult-onset multiple sclerosis: analysis of amygdala and nucleus accumbens volumes). Ukrainian Neurological Journal. 2026;1:27-33. <http://doi.org/10.30978/UNJ2026-1-27>. Ukrainian.