

Современные представления о неинвазивных методах измерения внутричерепного давления



С. В. Лобзин



Л. Г. Никифорова

С. В. Лобзин¹, Л. Г. Никифорова²

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

²СПб ГБУЗ «Городская больница № 38 имени Н. А. Семашко», Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

В статье представлен обзор отечественной и зарубежной литературы с целью выявления наиболее перспективных современных методик неинвазивного измерения внутричерепного давления. Описаны следующие способы оценки внутричерепного давления, основанные на морфологических и функциональных особенностях интракраниальных органов: транскраниальная доплерография, оценка смещения барабанной перепонки, кохлеарная микрофония, оценка кровяного давления в венах сетчатки, оценка диаметра зрительного нерва (ультразвуковое исследование, мультиспиральная компьютерная томография, магнитно-резонансная томография). Уделено внимание достоинствам и недостаткам представленных технологий, возможностям их использования в клинической практике.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: внутричерепное давление, неинвазивный мониторинг, транскраниальная доплерография, кохлеарная микрофония, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Modern concepts of non-invasive methods for measuring intracranial pressure

S. V. Lobzin¹, L. G. Nikiforova²

¹North-Western State Medical University n.a. I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

²City Hospital No. 38 n.a. N. A. Semashko, Saint Petersburg, Russia

Summary

The article presents the review of Russian and foreign literature, with the aim to summarize the results of the researches for the purpose of identification of the most perspective modern techniques of non-invasive measurement of intracranial pressure. The methods of assessment of intracranial pressure based on morphological and functional features of intracranial organs are described: transcranial Doppler imaging, evaluation of tympanic membrane displacement, evaluation of blood pressure in retinal veins, evaluation of optic nerve diameter, CT imaging and magnetic resonance tomography. The attention is paid to merits and demerits of the presented methods, a possibility of their use in clinical practice.

KEY WORDS: intracranial pressure, non-invasive monitoring, transcranial doppler sonography, cochlear microphony, computer tomography, magnetic resonance imaging.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Диагностика внутричерепной гипертензии у пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения, тяжелой черепно-мозговой травмой представляется весьма актуальной как для неврологов, так и нейрохирургов. При данных заболеваниях церебральный патологический процесс является динамическим, сопровождается ишемическим повреждением вещества головного мозга и нарастанием отека. Согласно доктрине Монро–Келли объем мозговой ткани, интракраниальной крови и ликвора в сумме является стабильной величиной, а полость черепа неизменна в объеме и имеет свое внутричерепное давление. О нарушении внутримозговой «константы» мы можем судить по повышению внутричерепного давления. Hassler *et. al* (1998) выявили, что при повышении ВЧД до уровня диастолического АД мозговой кровотоки прекращаются. Учитывая очевидность влияния ВЧД на клиническую картину и прогноз заболевания, показатель ВЧД инте-

грирован с показателем среднединамического артериального давления (САД) в виде расчетного параметра церебрального перфузионного давления (ЦПД), который представляет собой разницу между САД и ВЧД. Таким образом, эффективная диагностика церебрального повреждения на фоне острого нарушения мозгового кровообращения, ЧМТ складывается из оценок клинической картины заболевания и локальных условий церебральной гемодинамики, таких как ЦПД, ВЧД, артериальный и венозный кровоток. При этом очень важен мониторинг ВЧД.

Клинические симптомы внутричерепной гипертензии (распирающие головные боли, тошнота, рвота) субъективны, не являются патогномичными и имеют значение в диагностике патологических состояний у пациентов в сознании [7]. При этом четких клинических и КТ-признаков повышения ВЧД от 20 до 40 мм рт. ст. не выявлено.

При выраженной внутричерепной гипертензии (свыше 40 мм рт. ст.) отмечаются угнетенное сознание (менее 5 баллов ШКГ), анизокория, снижение мышечного тонуса. При этом, по результатам КТ, объем внутримозговой гематомы, как правило, превышает 100 см³, величина латеральной дислокации – более 1 мм, отмечается грубая деформация базальных цистерн, вентрикуло-краниальный коэффициент по задним точкам передних рогов боковых желудочков составляет менее 9%.

При определении показаний к хирургическому лечению необходимо учитывать степень нарушения сознания пациента, возраст, степень выраженности очаговой и общемозговой неврологической симптоматики, сопутствующую патологию. При соблюдении современных подходов лечения пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой с нарушением сознания 3 балла по шкале комы Глазго при поступлении летальность составляет около 50% [9].

Анизокория с сохраненными или нарушенными реакциями зрачков на свет является одним из наиболее частых клинических симптомов дислокационного синдрома. Мидриаз возникает вследствие компрессии глазодвигательного нерва вклинивающимся крючком гиппокампа. Однако стоит отметить, что децеребрация и расширение зрачков не всегда свидетельствуют о нарастающей внутричерепной гипертензии [7].

Инвазивный мониторинг внутричерепного давления, в частности наружное вентрикулярное дренирование, по-прежнему остается «золотым стандартом» нейромониторинга в лечении больных с поражением головного мозга, однако данная манипуляция не всегда может быть применена ввиду наличия противопоказаний либо из-за отсутствия нейрохирургов в лечебном учреждении. Все большее внимание специалистов привлекают исследования, посвященные сравнению значений внутричерепного давления, измеренных инвазивными и неинвазивными методами.

Рассмотрим следующие методы неинвазивной инструментальной диагностики внутричерепной гипертензии:

- 1) отоскопия для оценки смещения барабанной перепонки [8];
- 2) кохлеарная микрофония [11];
- 3) транскраниальная доплерография средней мозговой артерии [1, 3, 10];
- 4) офтальмоскопия: оценка состояния глазного дна, венозная офтальмодинамометрия [5];
- 5) оценка диаметра оболочки зрительного нерва посредством УЗИ [12], КТ [4], МРТ [2].

Оценка внутричерепного давления по смещению барабанной перепонки

R. J. Marchbanks и A. Reid с соавт. в своих работах на основании обследования 61 больного с гидроцефалией, внутричерепными опухолями и другой патологией до и после операции показали, что внутричерепное давление через водопровод улитки влияет на давление эндолимфы в улитке слухового аппарата [8]. За счет оценки смещения барабанной перепонки в результа-

те рефлекторного сокращения стремечка становится возможным непрямым измерением давления эндолимфы улитки. По мнению авторов, методика оказалась очень чувствительной для регистрации изменения внутричерепного давления, однако она не получила широкого распространения в клинической практике. Возможность ее применения для первичной диагностики внутричерепной гипертензии (особенно степени гипертензии) сомнительна, так как методика основана на сравнении положения барабанной перепонки у одного и того же человека до и после операции.

Кохлеарная микрофония

Данный метод представляет из себя регистрацию микрофоном в наружном слуховом проходе изменений низкочастотных звуковых колебаний, вызванных колебаниями эндолимфы улитки [11]. Методика показала эффективность только при регистрации низкочастотных колебаний эндолимфы и имеет высокую чувствительность для регистрации изменения внутричерепного давления даже при проведении поструральных тестов – изменение внутричерепного давления от 0 до 22 мм рт. ст. в зависимости от положения пациента (горизонтальное равно 0°, вертикальное равно +90°, с опущенным головным концом равно 45° и т.д.). Однако методика не позволяет напрямую измерять внутричерепное давление, а регистрирует его изменение, поэтому рекомендуется ее использование для оценки динамики внутричерепного давления, а не для диагностики.

Первые две методики для неинвазивной диагностики внутричерепного давления у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой перед хирургическим лечением имеют свои ограничения, что чаще всего обусловлено дефицитом времени либо непосредственным повреждением слухового аппарата при переломах костей основания черепа, которые нередко имеют место при тяжелой черепно-мозговой травме.

Транскраниальная доплерография средней мозговой артерии

Данная методика позволяет высчитать так называемый пульсационный индекс, который косвенно указывает на выраженность внутричерепной гипертензии. Рассчитывается пульсационный индекс как отношение разницы между линейной скоростью кровотока в систолу и линейной скоростью кровотока в диастолу к средней линейной скорости кровотока [1, 3, 10]. В норме пульсационный индекс равен 0,8–0,9, а при повышении внутричерепного давления он увеличивается. Также возможна регистрация доплерографического эквивалента внутричерепного давления, который определяется путем математического сопоставления конечно-диастолической скорости артериального кровотока и цереброваскулярного сопротивления в его конечно-диастолической стадии по среднемозговым артериям.

Согласно многочисленным исследованиям, доплерографические методы определения внутричерепного давления коррелируют с инвазивными методами без существенной клинической погрешности до значений внутричерепного

давления 30 мм рт. ст. Далее наблюдается существенное отклонение точности методики от инвазивных методов определения внутричерепного давления [6].

Офтальмоскопия

Отек диска зрительного нерва, как проявление венозного застоя на глазном дне, не является характерным симптомом повышения внутричерепного давления. Согласно исследованиям, среди пациентов с ЧМТ повышенное внутричерепное давление наблюдалось у 54,0%, а застой на глазном дне – только у 3,5% больных.

Венозная офтальмодинамометрия – оценка давления в центральной вене сетчатки, которое прямо указывает на внутричерепное давление из-за своей связи с венами головного мозга и кавернозным синусом [5]. Суть метода заключается в измерении давления, с которым необходимо мануально давить на глазные яблоки, превышая внутриглазное давление, чтобы вызвать коллапс центральной вены сетчатки (окклюзирующее венозное давление). Для измерения давления используются специальные трансдукторы, которые укладываются на склеры латерально от зрачков; дополнительно используются приборы для исследования внутриглазного давления. Все эти приспособления портативны. В пилотном исследовании измерение внутричерепного давления проводилось 12 нейрохирургическим пациентам с гидроцефалией, которым устанавливался и вентрикулярный датчик внутричерепного давления [5]. Ограничением применения данного метода у пациентов с тяжелой ЧМТ могут быть травма орбитальной области, заболевания глаз (миопия, катаракта), также следует отметить, что метод технически сложен, оператор-зависим и недостаточно точен.

Оценка диаметра зрительного нерва

Данный показатель отражает изменение внутричерепного давления, так как оболочка нерва является наиболее выдающейся частью мозговых оболочек. Согласно проведенным исследованиям, выявлено четкое влияние внутричерепного давления на диаметр зрительного нерва. В норме он составляет $5,1 \pm 0,7$ мм. При повышении внутричерепного давления более чем на 20 мм рт. ст. диаметр зрительного нерва увеличивался до $6,3 \pm 0,6$ мм [12]. Увеличение диаметра зрительного нерва более 5,0–7,0 мм являлось достоверным признаком повышенного внутричерепного давления при тяжелой черепно-мозговой травме. В исследовании A. Legrand и P. Jeanjean *et al.* [4] КТ-оценка диаметра зрительного нерва проводилась в ходе рутинного обследования пострадавших с тяжелой ЧМТ при поступлении, при этом шаг КТ-сканирования орбиты составлял 1 мм. Измерение проводилось на 3 мм кзади от глазного яблока, выводилась средняя величина по результатам измерения диаметра зрительного нерва с двух сторон. При анализе результатов лечения 77 пациентов с тяжелой изолированной и сочетанной травмой выявлена четкая зависимость размера диаметра зрительного нерва от тяжести повреждения головного мозга, по данным КТ. Чем больше объем поражения головного мозга, тем больше

диаметр зрительного нерва, при этом наиболее тяжелые варианты ЧМТ сопровождалась высоким внутричерепным давлением и увеличением диаметра зрительного нерва более 7,0 мм. Из недостатков методики следует отметить ограничения для проведения КТ-измерения диаметра зрительного нерва в виде челюстно-лицевой травмы с вовлечением орбит, сопутствующих заболеваний глаза и глазницы (глаукома, катаракта), гипертериоз с экзофтальмом. МРТ-оценка диаметра зрительного нерва проводилась методом сравнения 38 пациентов с тяжелой ЧМТ с установленными инвазивными датчиками внутричерепного давления и 36 здоровых волонтеров на 3Т – МР-томографе в режиме T2-взвешенного изображения [2]. Выявлена четкая корреляция между выраженностью внутричерепной гипертензии и диаметром зрительного нерва ($r = 0,71$; $p < 0,0001$). Среди здоровых волонтеров диаметр зрительного нерва составлял $5,08 \pm 0,52$ мм; среди пациентов с тяжелой ЧМТ, у которых внутричерепное давление не превышало 20 мм рт. ст., – $5,29 \pm 0,48$ мм; у пострадавших с тяжелой ЧМТ с внутричерепным давлением более 20 мм рт. ст. – $6,31 \pm 0,50$ мм. Исследование прогностической ценности методом построения ROC-кривых показало, что при пороговом значении диаметра зрительного нерва 5,82 мм негативный исход заболевания составляет 92%.

Результаты анализа литературы показывают, что в настоящий момент не прекращается поиск способов неинвазивного контроля внутричерепного давления, что связано с высоким риском серьезных осложнений применения инвазивных методов [6]. Из всех вышеперечисленных неинвазивных методов наиболее достоверным и клинически значимым способом оценки и прогнозирования внутричерепной гипертензии у пациентов с внутримозговыми кровоизлияниями можно считать оценку диаметра зрительного нерва по данным инструментальных методов исследований. Учитывая оператор-зависимость метода УЗИ и известные ограничения использования МРТ у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой [3], КТ-данные диаметра зрительного нерва более 5,8 мм в ходе рутинного исследования можно рассматривать как серьезный прогностический критерий развития внутричерепной гипертензии. Однако, по данным нейровизуализационных методов диагностики, оценить функциональное состояние гемодинамических резервов для компенсации внутричерепной гипертензии не представляется возможным, что позволяет сделать регистрацию параметров церебрального кровотока доплерографическим методом.

Список литературы / References

1. Крылов В. В., Петриков С. С., Белкин А. А. Лекции по нейрореанимации. М., 2009. 192 с.
Krylov V. V., Petrikov S. S., Belkin A. A. Lectures on neuroresuscitation. M., 2009. 192 p.
2. Geeraerts T, Newcombe VFJ, Coles JP, Abate MG *et al.* Use of T2-weighted magnetic resonance imaging of the optic nerve sheath to detect raised intracranial pressure. 2008. *Crit. Care*, 17, R114.
3. Harada K, Hayashi T, Aneqawa S, Torigoe R *et al.* Transcranial Doppler ultrasonography in acute intracranial hypertension model-usefulness of pulsatility index. 1993. *No To Shinkei*, 45 (9), 851–856.
4. Legrand A, Jeanjean P *et al.* Estimation of optic nerve sheath on an initial brain computed tomography scan can contribute prognostic information in traumatic brain injury patients. 2013. *Crit. Care*, 17 (2), R61.

- Motschmann M, Muller C, Kuchenbecker J, Walter S et al. Ophthalmodynamometry: a reliable method for measuring intracranial pressure. 2001. *Strabismus*, 9 (1), 13–16.
- Raboei PH, Bartek J et al. Intracranial pressure monitoring: invasive versus non-invasive methods – a review. 2012. *Crit. Care Res. Pract.*, 950393.
- Rangel-Castillo L, Gopinath S, Robertson CS Management of intracranial hypertension. 2008. *Neurol. Clin.*, 26 (2), 521–541.
- Reid A, Marchbanks R, Burge D, Martin A et al. The relationship between intracranial pressure and tympanic membrane displacement. 1990. *Br. J. Audiol.*, 24, 123–129.
- Roukoz B, Chamoun MD, Claudia S, Robertson MD et al. Outcome in patients with blunt head trauma and a Glasgow Coma score of 3 at presentation. 2009. *J. Neurosurg.*, 111 (4), 683–687.
- Van Santbrink H, Schouten JW, Steyerberg EW, Avezaat CJ, Maas AI. Serial transcranial Doppler measurements in traumatic brain injury with special focus on the early posttraumatic period. 2002. *Acta Neurochir. (Wien)*, 144 (11), 1141–1149.
- Voss SE, Horton NJ, Tabucchi TH, Folowosele FO, Shera CA. Posture-induced changes in distortion-product otoacoustic emissions and the potential for non-invasive monitoring of changes in intracranial pressure. 2006. *Neurocrit. Care*, 4 (3), 251–257.
- Watanabe A, Kinouchi H, Horikoshi T, Uchida M, Ishigame K. Effect of intracranial pressure on the diameter of the optic nerve sheath. 2008. *J. Neurosurg.*, 17, 255–258.

Статья поступила / Received 19.04.21

Получена после рецензирования / Revised 06.05.21

Принята к публикации / Accepted 11.05.21

Сведения об авторах

Лобзин Сергей Владимирович, д.м.н., проф., зав. кафедрой неврологии имени академика С.Н. Давиденкова¹. E-mail: sergei.lobzin@sngmu.ru. ORCID: 0000-0002-3272-7293

Никифорова Любовь Геннадьевна, врач-невролог, врач отделения функциональной диагностики². E-mail: l_nikiforova@inbox.ru

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

²СПб ГБУЗ «Городская больница № 38 имени Н.А. Семашко», Санкт-Петербург

Автор для переписки: Лобзин Сергей Владимирович. E-mail: sergei.lobzin@sngmu.ru.

Для цитирования: Лобзин С.В., Никифорова Л.Г. Современные представления о неинвазивных методах измерения внутричерепного давления. *Медицинский алфавит*. 2021; (14): 32–35. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-14-32-35>.

About authors

Lobzin Sergey V., DM Sci, prof., head of Dept of Neurology n.a. academician S.N. Davidenkov¹. E-mail: sergei.lobzin@sngmu.ru. ORCID: 0000-0002-3272-7293

Nikiforova Lyubov G., neurologist, physician of Functional Diagnostics Dept². E-mail: l_nikiforova@inbox.ru

¹North-Western State Medical University n.a. I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

²City Hospital No. 38 n.a. N.A. Semashko, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author: Lobzin Sergey V. E-mail: sergei.lobzin@sngmu.ru.

For citation: Lobzin S.V., Nikiforova L.G. Modern concepts of non-invasive methods for measuring intracranial pressure. *Medical alphabef*. 2021; (14): 32–35. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-14-32-35>



Состоялась премьера таргетного подхода к лечению пациентов с вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом

В Москве состоялась премьера таргетного подхода к лечению пациентов с вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом (ВПРС), в рамках которой врачи-неврологи обсудили новые подходы терапии ВПРС. Лекарственный препарат с МНН сипонимод (торговое наименование Кайендра)[®] – таргетный препарат, предназначенный для пациентов, страдающих вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом, независимо от активности заболевания^{1,2}.

Вторично-прогрессирующий рассеянный склероз – наиболее тяжелая форма рассеянного склероза, которую отличает постоянное

нарастание неврологического дефицита, что ведет к тяжелой инвалидизации. Примерно у 50% пациентов с рассеянным склерозом отмечается переход к вторично-прогрессирующему рассеянному склерозу в течение 10 лет после первичной постановки диагноза³.

Специалисты и пациенты заявляют о барьерах на пути к своевременной постановке диагноза («вторично-прогрессирующий рассеянный склероз», связанных в том числе с ограниченным выбором препаратов, зарегистрированных для этой формы заболевания.

В апреле в России прошла премьера таргетного метода терапии вторично-прогрессирующего рассеянного склероза. В ходе мероприятия 11 ведущих российских специалистов в области неврологии представили доклады и обсудили особенности терапии ВПРС, возможности улучшения качества жизни пациентов, а также инновационные способы для замедления прогрессии заболевания при помощи применения таргетной терапии.

В России проживают более 150 тысяч пациентов с рассеянным склерозом³, хроническим заболеванием, которое сопровождается пациента на протяжении всей жизни. Примерно у 50% пациентов с рассеянным склерозом отмечается переход к вторично-прогрессирующему рассеянному склерозу в течение 10 лет после первичной постановки диагноза. ВПРС – тип течения рассеянного склероза, характеризующийся постоянным нарастанием тяжести неврологического дефицита (инвалидизации), возникающий после периода ремиттирующего РС (РРС). В настоящий момент в России около 80 тысяч человек живут с этим диагнозом³.

«Отличительной особенностью ВПРС является неуклонное прогрессирующее появление симптомов независимо от обострений. Это обусловлено нарастанием нейродегенеративных изменений в центральной нервной системе, что влечет за собой быстрое ухудшение. Одной из основных причин поздней диагностики ВПРС является прежняя позиция неврологов об отсутствии перспектив для лечения этого типа РС», – отметил в ходе доклада д.м.н., профессор, врач-невролог, руководитель Научно-практического центра демиелинизирующих заболеваний А.Н. Бойко.

Ранее варианты лечения ВПРС были весьма ограничены, что являлось существенным барьером для постановки этого диагноза. Препараты, изменяющие течение рассеянного склероза, совершили революцию в лечении РРС, однако они неспособны замедлить нарастание инвалидизации и когнитивных нарушений у пациентов, страдающих ВПРС. Поэтому у врачебного и пациентского сообществ сформировалась острая потребность в терапевтических опциях, которые могли бы таргетно воздействовать на эту тяжелую форму РС.

В декабре 2020 года в России был зарегистрирован новый препарат с МНН сипонимод (торговое наименование Кайендра)² компании «Новартис», предназначенный для лечения вторично-прогрессирующего рассеянного склероза независимо от наличия обострений.

Одобрение Минздрава России было основано на результатах рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования EXPAND, которые показали, что применение этой терапии значительно замедляет прогрессирование заболевания и наступление инвалидности⁵. Кроме того, наблюдалось улучшение когнитивных способностей пациентов, в том числе скорость умственных процессов⁴. Также отмечены благоприятные исходы и в других показателях активности заболевания РС, включая снижение среднегодовой частоты обострений, активности заболевания по МРТ и замедление атрофии мозга⁵.

«Это еще один шаг к переосмыслению подходов к терапии ВПРС, который может способствовать улучшению качества жизни людей с таким тяжелым прогрессирующим заболеванием. Теперь возможны варианты терапии ВПРС будут

существенно расширены благодаря появлению новых таргетных препаратов, которые эффективны уже на ранних стадиях болезни и точно направлены на замедление ее прогрессирования», – поделилась к.м.н., врач-невролог высшей категории, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики РНИМУ имени Н.И. Пирогова Н.В. Хачанова.

Ссылки

[®] В РФ препарат сипонимод зарегистрирован под торговым наименованием Кайендра (Kienдра[®], рег. уд. № ЛП-006662). Препарат полностью соответствует по лекарственной форме и дозировке препарату сипонимод, зарегистрированному в Европе и США под торговым наименованием Mayzent[®].

- National MS Society Brochure. Disease Modifying Therapies for MS. <http://www.nationalmssociety.org/NationalMSSociety/media/MSNationalFiles/Brochures/Brochure-The-MS-Disease-Modifying-Medications.pdf>. Accessed January 2020.
- Информация опубликована на сайте Государственного реестра лекарственных средств: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=56d76c7b-756f-4152-8474-41fe1663c915&f= Доступ получен 21.12.2020.
- Клиническая эпидемиология рассеянного склероза в Москве. Описательная эпидемиология на примере популяции одного из округов города, А.Н. Бойко, Т.М. Кукель, М.А. Лысенко, Т.В. Вдовиченко, Е.И. Гусев, *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. Спецвыпуски. 2013; 113 (10): 8–14.
- Современные алгоритмы диагностики и лечения рассеянного склероза, основанные на индивидуальной оценке состояния пациента. А.Н. Бойко, Е.И. Гусев, *Журнал неврологии и психиатрии*, 2017; Вып. 2.
- Gold R, Kappos L, Bar-Or A, et al. Efficacy of Siponimod in Secondary Progressive Multiple Sclerosis Patients With Active Disease: The EXPAND Study Subgroup Analysis. P750. 35th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis, September 2019.