

PROGRESIVNE FORME MULTIPLE SKLEROZE:KORELACIJA SA T1-HIPOINTENZIVNIM LEZIJAMA MAGNETNE REZONANCE

Svetlana Miletić-Drakulić¹, Natalija Todorović¹ i Jasna Jevdjić²

¹Centar za neurologiju, Klinički centar Kragujevac,

²Centar za anesteziju i reanimaciju, Klinički centar Kragujevac

PROGRESSIVE FORMS OF MULTIPLE SCLEROSIS: CORRELATION WITH T1- HYPOINTENSE LESIONS ON MAGNETIC RESONANCE IMAGING

Svetlana Miletić Drakulic¹, Natalija Todorovic¹ and Jasna Jevdjić²

¹Department of Neurology, Clinical Center Kragujevac

²Department of Anaesthesiology, Clinical Center Kragujevac

SAŽETAK

Uvod: Hipointenzivne lezije na T1 sekvenci magnetne rezonance (MR) mozga predstavljaju destruktivne lezije multiple skleroze (MS) koje karakteriše aksonalni gubitak. Cilj: da se uporede karakteristike magnetne rezonance (T1 sekvence) primarno progresivne (PPMS) i sekundarno progresivne multiple skleroze (SPMS).

Materijal i metode: prospektivno je ispitano 45 bolesnika sa dijagnozom definitivne dijagnoze PPMS i 45 bolesnika sa SPMS. Praćena su kliničke karakteristike (vreme početka bolesti, trajanje, stepen onesposobljenosti- EDSS, progresija bolesti) i skorovane su hipointenzivne lezije na T1 sekvenci MR mozga.

Rezultati: Bolesnici PPMS (53,3% žena i 46,7% muškaraca) imaju početak bolesti u 37,5±0.5 godini starosti; prosečno trajanje bolesti 8,5±0.9 godina. Srednja vrednost EDSS skora 5,7±0.2. U grupi bolesnika sa SPMS (žene 75,6%; muškarci 24,4%) početak bolesti bio je u 30,1±1,2 godina starosti; prosečnog trajanja bolesti 11,3±0.9 godina; srednja vrednost EDSS skor 5,5±0,2. Na MR mozga bolesnici sa PPMS su imali značajno niži ukupni skor promena na T1 sekvenci u odnosu na SPMS. Kod PPMS nalaz na T1 sekvenci nije značajno korelirao ni sa jednim kliničkim parametrom. Kod SPMS nadjena je značajna korelacija ukupnih promena na T1 sekvenci i stepena onesposobljenosti i dužine trajanja bolesti.

Zaključak: Nalazi ukazuju na veliku diskrepancu između teške kliničke onesposobljenosti bolesnika sa PPMS i nalaza na konvencionalnoj MR, koji su bile značajno manje u odnosu na SPMS. Glavni faktor koji može objasniti postojanje kliničko/MR diskrepance je moguće postojanje difuznog tkivnog oštećenja koje se ne može detektovati na konvencionalnoj MR.

Cljučne reči: primarno progresivna multiple skleroza; magnetna rezonanca

UVOD

MR (magnetna rezonanca) je najsenzitivnija neuroradiološka tehnika za detekciju lezija multiple

ABSTRACT

Background: Hypointense lesions on T1-weighted spin echo MRI (magnetic resonance imaging) represent destructive multiple sclerosis (MS) lesions, consisting of axonal loss and matrix destruction.

Aim: This study compares clinical and MRI characteristics of patients with primary progressive (PPMS) and secondary progressive (SPMS).

Patients and methods: 45 PPMS patients and 45 SPMS patients with a diagnosis of clinical or laboratory supported definite MS were included in this study. All patients underwent clinical assessment including scoring on the EDSS (Expanded Disability Status Scale) and MRI (T1-W) of the brain.

Results: Patients with PPMS (women 53,3%; men 46,7%) with the mean age of disease onset 37,5±0,9 years; mean disease duration was 8,5±0.9 years. SPMS (women 75,6%, men 24,4%) with the mean age of disease onset 30,1±1,2 years; mean disease duration was 11,3±0.9 years. EDSS was 5,7±0.2 for PPMS patients and 5,5±0.2 for SPMS patients. Patients with PPMS have a lower T1 lesion load than patients with SPMS. In patients with SPMS, T1 lesion load significantly correlated with EDSS ($r=0,722$, $p=0,000$) and disease duration ($r=0,313$, $p=0,036$). In patients with PPMS T1 lesion load did not significantly correlate with any clinical parameters.

Conclusion: Severe neurological disability is in contrast with our observation that the burden of lesions on conventional MR (TIW) of the brain is much lower in patients with PPMS than it was in the SP group. The main factors possibly include presence of diffuse tissue damage that is beyond the resolution of conventional MR.

Key words: primary progressive multiple sclerosis; magnetic resonance imaging

skleroze u centralnom nervnom sistemu (CNS) (1). Uvodjenjem ove metode aktivnost bolesti postaje evidentna i kod bolesnika koji nisu imali kliničku evidenciju relapsa (2). Međutim, ova visoka

senzitivnost je udružena sa niskom specifičnošću jer MR ne može da diferencira patološki supstrat lezija, te su abnormalnosti na T2W sekvenci MR loše za procenu. Mnogo su značajnije hronične hipointenzivne T1 lezije koje predstavljaju "crne rupe", za koje se smatra da su posledica teškog oštećenja tkiva i gubitka aksona (3,4). Veličina ovih lezija više korelira sa stepenom neurološke onesposobljenosti nego T2 lezije, što se posebno pokazalo kod bolesnika sa SPMS koji imaju najveći volumen ovih lezija (5,6,7,8).

CILJ RADA

Cilj ovog rada je da se uporede abnormalnosti MR mozga (T1 sekvence) u bolesnika sa primarno progresivnom multiplom sklerozom (PPMS) i sekundarno progresivnom multiplom sklerozom (SPMS) i da se nalazi MR mozga koreliraju sa kliničkom onesposobljenošću kod ove dve grupe bolesnika.

MATERIJAL I METODE

U istraživanje, koje predstavlja kliničku prospektivnu studiju, uključeno je ukupno 90 bolesnika i to 45 sa dijagnozom klinički i laboratorijski definitivne PPMS i 45 sa dijagnozom definitivne SPMS prema kriterijumima Posera (9) i Mc Donald-a(10). Kontrolnu grupu predstavljalo je 50 pacijenata sa neinflamatornim neurološkim bolestima.

Ispitivanje je obavljeno u Centru za neurologiju, KBC Kragujevac i Neurološkoj klinici u Beogradu tokom 2001. i 2002. godine.

Svim bolesnicima određivan je stepen neurološkog i funkcionalnog deficita (EDSS) prema Kurtzke-ovoj proširenoj skali funkcionalne onesposobljenosti (11). Za svakog bolesnika određivan je progresivni indeks koji se dobija deljenjem EDSS sa dužinom trajanja bolesti i važan je za procenu stepena progresije bolesti.

Za svakog bolesnika analizirani su snimci T1W sekvence MR mozga, gde su određivani broj i veličina lezija u 15 anatomski definisanih regiona. Sedam regiona je imalo periventrikularnu lokalizaciju (tela lateralnih komora, frontalni, okcipitalni i temporalni rogov, trigonumi, III i IV komora), a osam neperiventrikularnih (frontalni, parijetalni, temporalni, okcipitalni režanj, bazalne ganglije, capsula interna, moždano stablo, cerebellum). Za svaku od ovih lokalizacija je izračunavan skor po sledećem sistemu (12): 1 poen je dat leziji sa dijametrom 1-5mm; 2 poena leziji dijametra 6-10mm; 3 poena leziji većoj od 10mm. Konfluentna lezija je dobijala jedan dodatni poen. Ukupan skor zahvaćenosti mozga promenama na MR je dobijen sabiranjem pojedinačnih skorova za svaki od navedenih regiona uz dodavanje skorova stepena atrofije. Atrofija je skorovana za supratentorijalni i infratentorijalni region na sledeći način: skor 0-bez

atrofije; 1 poen-bлага atrofija; 2 poena-umerena atrofija; 3 poena-teška atrofija.

Za testiranje značajnosti međugrupnih razlika za pojedinačna obeležja korišćeni su test, Fišerov test, Studentov t-test. Za analizu numeričkih obeležja korišćeni su :Friedman-ov test; Mann-Whitney U test. Značajnost korelacija između pojedinih obeležja procenjena je Spirmanovim koeficijentom. Kompjuterska obrada podataka je izvršena primenom SPSS (Versio 7.5).

REZULTATI

U grupi bolesnika sa PPMS 24 bolesnika (53,3%) je bilo ženskog pola, a 21 (46,7%) muškog pola dok je u grupi bolesnika sa SPMS bilo 34 (75,6%) ženskog pola, a muškog 11 (24,4%) bolesnika. Kliničke karakteristike klasifikovane prema toku bolesti prikazane su na tabeli 1.

Kliničke Karakteristike	PPMS	SPMS	P
	Sred.vred (SD) Medijana(interval)	Sred. Vred (SD) Medijana(interval)	
Starost	45,9±0.9 (31-60)	41,4±1.48 (24-61)	0.176 NS
Dužina trajanja bolesti	8,5±0.9 (3-29)	11,3±0.9 (3-27)	0.007 S
Starost na početku	37,46±0.9 (27-49)	30,12±1.27 (15-44)	0,096 NS
EDSS	5,7±0.2 (2,5-8.50)	5,5 ±0.2 (2,5-8,5)	0,684 NS
Index progresije	0.9 (0.06-2.16)	0.58 (0.23-1.83)	0.152 NS

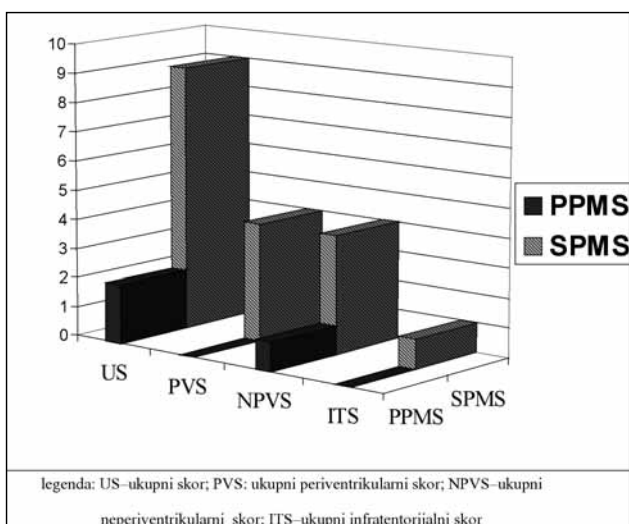
NS-nije signifikantan (p> 0.05)

Tabela 1. kliničke karakteristike bolesnika sa PPMS i SPMS

Bolesnici sa PPMS su imali značajno manji skor u odnosu na bolesnike sa SPMS u svim periventrikularnim (PV) regionima na T1Wsekvenci MR mozga izuzev u regionu oko III komore gde razlika nije postigla statističku značajnost i oko IV komore gde promene nisu registrovane. Najveći skor zahvaćenosti mozga promenama, prema ovakom sistemu skorovanja je registrovan oko tela lateralnih komora kod obe grupe bolesnika, dok je najmanji oko IV komore. U četiri neperiventrikularna regiona na T1W sekvenci MR mozga (frontalni, parijetalni, bazalne ganglije, capsula interna,) skor je bio značajno manji kod bolesnika od PPMS u odnosu

na SPMS, dok je u ostala dva (okcipitalni i temporalni režanj), skor bio manji kod bolesnika od PPMS, ali bez statističkog značaja ($p > 0.05$). Obe grupe bolesnika su imale najveći skor oštećenja mozga u parijetalnim režnjevima.

Ukupni skor promena u mozgu na T1W sekvenci MR je bio značajno manji kod bolesnika od PPMS, u odnosu na SPMS. Takođe je zabeležen značajno manji skor na MR i za periventrikularne regione, neperiventrikularne regione i infratentorijalno kod bolesnika od PPMS u odnosu na SPMS (grafik 1)



Grafik 1. Ukupni skorovi T1-hipointenzivnih lezija na MR mozga kod PPMS i SPMS

U grupi bolesnika sa SPMS, EDSS skor je pokazao značajnu korelaciju sa hipointenzivnim promenama na T1 sekvenci MR ($r_s = 0.61; p = 0.01$). Ukupno vreme trajanja bolesti, u istoj grupi bolesnika, je značajno koreliralo sa ukupnim skorom na T1W sekvenci ($r_s = 0.36; p = 0.04$) i vremenom javljanja prvih simptoma ($r_s = -0.12; p = 0.04$). Zapaženo je da kod bolesnika od SPMS nije postojala statistički značajna razlika u ukupnom skor lezija na T1W sekvenci između polova. Bolesnici koji su imali EDSS skor viši

SPMS	N	medijana	Rang	P
ženski	34	8.5	3-22	0.395
Muški	11	10	3-18	
EDSS<3.0	24	7	3-12	0.000
EDSS>3.5	21	13	7-22	
Početak < 25 god	16	13.5	10-18	0.000
Početak > 25 god.	29	7	3-22	

Tabela 2. Skor lezija na T1 sekvenci raspoređen prema kliničkim karakteristikama kod bolesnika od SPMS

od 3,5 imali su značajno viši skor lezije na T1 sekvenci u odnosu na bolesnike sa EDSS skorom manjim od 3.0 (7 prema 13). Skor lezija na T1 sekvenci bio je značajno veći kod bolesnika od SPMS kod kojih je bolest počela pre 25. godine (13,5 prema 7) (tabela 2).

Uočeno je da u grupi bolesnika sa PPMS ukupan skor na T1W sekvenci nije značajno korelirao ni sa jednim kliničkim parametrom. Kod bolesnika sa PPMS javlja se značajno viši skor lezija na T1 sekvenci za muške bolesnike (3 prema 1). U istoj grupi bolesnika nije nadjena značajna razlika u skor T1 lezija za bolesnike sa manjim EDSS skorom 3.0 i većim od 3,5 ($p = 0.086$). Nije nadjena značajna razlika ni u skor T1 lezija i u zavisnosti od vremena javljanja bolesti (tabela 3).

PPMS	N	medijana	Rang	P
ženski	24	1	0-4	0.024
muški	21	3	0-5	
EDSS<3.0	17	2	0-5	0.086
EDSS>3.5	28	3	0-5	
Početak < 39god	30	2	0-5	0.06
Početak > 40god	15	3	1-5	

Tabela 3. Ukupan skor lezija na T1 sekvenci raspoređen prema kliničkim karakteristikama kod bolesnika od PPMS

DISKUSIJA

Ovim istraživanjem je izvršena analiza kliničkih (EDSS) i parakliničkih (MR) karakteristika kod 45 bolesnika sa dijagnozom sigurne PPMS. Pored toga, izvršeno je poredjenje kliničkih i parakliničkih karakteristika ovih bolesnika sa grupom bolesnika sa dijagnozom sigurne SPMS, u cilju utvrđivanja eventualnih kliničkih, neuroradioloških specifičnosti bolesnika od PPMS.

Za razliku od T2 sekvence MR mozga, koja je nespecifična metoda za otkrivanje supstrata patoloških lezija kod MS, postoji nekoliko metoda koje su specifičnije za otkrivanje oštećenja CNS. Pored funkcionalne MR, MR spektroskopije i magnetnog transfera (MT), one uključuju merenje atrofije mozga i kičmene moždine i kvantifikaciju T1 hipointenzivnih lezija MR (T1 crne rupe) u mozgu (7,13,14). Korelativne histopatološke studije potvrđuju da T1 hipointenzivne lezije odgovaraju poljima teškog oštećenja i aksonalnog gubitka (15). T1 hipointenzivne lezije takođe koreliraju sa nalazima MT indeksa i smanjenjem koncentracije N-acetil aspartata (NAA), koji predstavlja marker neuralnog funkcionalnog integriteta i gustine (13). Nedavne studije ukazuju da veličina T1 lezija jako korelira sa stepenom onesposobljenosti, za razliku od T2 lezija (7,16).

Ova studija pokazuje da bolesnici sa PPMS imaju značajno niži ukupan skor na T1 sekvenci MR za periventrikularni, nepertentrikularne i infratentorijalni region u odnosu na bolesnike sa SPMS. Obe grupe bolesnika imali su najveći skor za regione oko tela lateralnih komora. Ovakve nalaze potvrđuju i druge studije, koje su pratile lezije na T1W sekvenci MR kod ove dve grupe bolesnika. Pokazano je da je volumen lezija na T1W i T2W sekvenci značajno viši kod bolesnika od SPMS u odnosu na RRMS i PPMS, kao i da je odnos T1/T2 viši kod SPMS u odnosu na RRMS, a da je sličan sa nalazom kod PPMS (8). Ovaj viši odnos (T1/T2) kod progresivnih formi MS (SPMS i PPMS) u odnosu na RRMS ukazuje da veći procenat lezija mozga postaje hipointenzivan i vidljiv na T1 sekvenci (13).

Nalazi ove studije ukazuju da je ukupan skor lezija na T1 sekvenci pokazao značajnu korelaciju sa stepenom onesposobljenosti (EDSS) i dužinom trajanja bolesti u grupi bolesnika sa SPMS, dok u grupi bolesnika od PPMS ukupan skor nije značajno korelirao ni sa jednim kliničkim parametrom. Ove nalaze potvrđuju analize drugih autora, koji nalaze značajnu korelaciju ovih kliničkih parametara i volumena T1 lezija samo u grupi sa SPMS (8,17). Pokazali smo da se značajno veći skor T1 lezija javlja kod muških bolesnika sa PPMS u poredjenju sa ženama u istoj grupi bolesnika. Studije drugih autora pokazuju, generalno, da muškarci sa PPMS imaju bržu progresiju bolesti i nepovoljniji ishod bolesti u odnosu na žene (18,19). Mada, postoje studije čiji nalazi ne ukazuju na razlike medju polovima u brzini progresije bolesti (20).

Patohistološke studije, koje su pratile promene na T1W sekvenci, ukazuju na postojanje akutnih i hroničnih hipointenzivnih lezija. Lezije koje se postkontrastno-Gd pojačavaju u 80% se prikazuju kao hipointenzivno na T1W sekvenci. Tokom 6 meseci 44% ovih hipointenzivnih promena postaju izointenzivne, mada ostaju vidljive na T2W sekvenci, dok 36% ostaje perzistentno hipointenzivne-hronične, crne rupe (15). Ovi podaci sugerišu da je inflamatorna aktivnost (prikazana Gd) samo jedan od nekoliko faktora koji dovode do destruktivnih lezija i da, za sada, nepoznati faktori mogu imati predominantnu ulogu, što potvrđuju klinički nalazi o slaboj korelaciji učestalosti relapsa i buduće onesposobljenosti. Mnogi se autori slažu da su T1 hipointenzivne lezije (crne rupe) marker za teško oštećenje tkiva, oblasti sa aksonalnim gubitkom, što je potvrđeno i magnetnom spektroskopijom (13,17,21). Nalazi MR ukazuju da se priroda oštećenja kod PPMS razlikuje od drugih progresivnih formi (SPMS). Zapravo, više radova ukazuje na postojanje jasne diskrepance izmedju male

aktivnosti i volumena lezija vidljivih na MR (T1W i T2W sekvenci) mozga i ireverzibilne akumulacije neurološke onesposobljenosti (22,23). Koristeći savremene nekonvencionalne MR tehnike pokazano je da su kod bolesnika od PPMS važan faktor teške onesposobljenosti promene u tzv. "normalnoj belojoj masi mozga"(NAWM) i tzv. "normalnoj pojavi sive mase" (NAGM) koju karakteriše difuzno aksonalni oštećenje, sa malom ulogom inflamacije (21,22,24). Poslednjih nekoliko godina primenom savremene metode funkcionalne MR, dolazi se do saznanja da akumulacija onesposobljenosti kod PPMS može biti posledica ne samo gubitka tkiva, već i progresivnog oštećenja adaptivnog kapaciteta korteksa (22) Ovo se mora uzeti u obzir kod planiranja kliničkih terapijskih pokušaja kod PPMS, gde do sada ni jedan tretman, koji se primenjuje kod drugih formi MS, nije dao uspeha.

ZAKLJUČAK

Bolesnici sa PPMS imaju značano manji volumen T1W lezija u odnosu SPMS, što ukazuje da njihova akumulacija progresivne onesposobljenosti ne može biti samo posledica gubitka tkiva, već i, najverovatnije, progresivnog oštećenja adaptivnog kapaciteta korteksa.

LITERATURA

1. Barkhof F, Filippi M, Miller D et al. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain* 1997;120:2059-2069.
2. Wallace CJ, Seland TP, Fong TC. Multiple sclerosis: The impact of MR imaging. *Am J Roentgenol* 1992;158:849-857.
3. Bruck W, Bitsch A, Kolenda H et al. Inflammatory central nervous system demyelination: correlation of magnetic resonance imaging findings with lesion pathology. *Ann Neurol* 1997;42:783-793.
4. Van Walderveen MA, Komphorst W, Scheltens P et al. Histopathologic correlates of hypointense lesions on T1-weighted spin-echo MRI in multiple sclerosis. *Neurology* 1998;50:1282-1288.
5. Barkhof F. MRI in multiple sclerosis: correlation with expanded disability status scale (EDSS). *Mult Scler* 1999;5:283-286.
6. Riordan JI, Gawne Cain M, Coles A, Wang L, Compston DAS et al. T1 hypointense lesion load in secondary progressive multiple sclerosis: a comparison of the pre versus post contrast loads and of manual versus semi automated threshold techniques for lesion segmentation. *Mult Scler* 1998;4:408-412.

7. Truyen L, van Waesberghe JH, van Walderveen MA, Van Oosten BW, Polman CH, Hommes OR et al. Accumulation of hypointense lesions on T1 spin-echo MRI correlates with disease progression in multiple sclerosis. *Neurology* 1996;47:1469-1476.
8. Van Walderveen MA, Lycklama A, Nijeholt GJ, Ader HJ, Jongen PJ et al. Hypointense lesion on T1-weighted spin-echo magnetic resonance imaging: relation to clinical characteristics in subgroups of patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2001;58: 76-81.
9. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983; 13: 227-231.
10. McDonald WI, Compston A, Edan G et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *ANN Neurol* 2001;50:121-127.
11. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983;33 1444-1452.
12. Filippi M, Campi A, Mammi S, Martinelli V, Locatelli T, Scotti G, Amadio S et al. Brain magnetic resonance imaging and multimodal evoked potentials in benign and secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;58:31-37.
13. Simon JH, Lull J, Jacobs LD, Rudick RA et al. A longitudinal study of T1 hypointense lesions in relapsing MS. *Neurology* 2000;55: 185-192.
14. Van Walderveen, Truyen L, van Oosten BW, Castelijn JA et al. Development of hypointense lesions on T1-weighted spin-echo magnetic resonance images in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1999;56: 345-351.
15. Van Waesberghe, Komphorst W, de Groot van Walderveen et al. Axonal loss in multiple sclerosis lesions: magnetic resonance imaging insights into substrates of disability. *Ann Neurol* 1999;46:747-754.
16. Van Walderveen MA, Barkhof F, Hommes OR, Polman CH et al. Correlating MRI and clinical disease activity in multiple sclerosis: relevance of hypointense lesions on short-TR/short-TE (T1-weighted) spin-echo images. *Neurology* 1995;45:1684-1690.
17. Van Walderveen, Barkhof F, Pouwels PW et al. Neuronal damage in T1-hypointense multiple sclerosis lesions demonstrated in vivo using proton magnetic resonance spectroscopy. *Ann Neurol* 1999;46: 79-87.
18. Levic Z, Dujmovic I, Pekmezovic T et al. Prognostic factors for survival in multiple sclerosis. *Mult Scler* 1999;5:171-178.
19. Weinshenker G, Rice P, Noseworthy H. The natural history of multiple sclerosis : a geographically based study. 3. Multivariate analysis of predictive factors and models of outcome. *Brain* 1991;114:1045-1056.
20. Trojano M, Avolio C, Manzari C. Multivariate analysis of predictive factors of multiple sclerosis course with a validated method to assess clinical events. *J Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1995;58:300-306.
21. Filippi M, Iannucci G, Tortorella C, Minicucci L, Horsfield MA et al. Comparison of MS clinical phenotypes using conventional and magnetization transfer MRI. *Neurology* 1999;52:588.
22. Filippi M, Rovaris M, Rocca M. Imaging primary progressive multiple sclerosis: the contribution of structural, metabolic and functional MRI techniques. *Mult Scler* 2004;10: S 36-S45.
23. Ingle GT, Stevenson VL, Miller DH, Leary SM, Rovaris M, Barkhof F et al. Two year follow up study of primary and transitional progressive multiple sclerosis. *Mult Scler* 2002;8:108-114.
24. Filippi M, Bozzali M, Horsfield MA, Rocca MA. A conventional and magnetization transfer MRI study of cervical cord in patients with MS.