بسم الله الرحمن الرحيم

دانشکده فنی و مهندسی

پایان نامه کارشناسی ارشد

رشته مهندسی پزشکی- گرایش بیوالکتریک

عنوان پایان‌نامه:

کمّی‌سازی میزان همبستگی بین انواع سبک‌های تصویربرداری تشدید مغناطیسی با علائم ناتوانی بالینی در بیماری MS

استاد راهنما: دکتر رسول خیاطی

استاد مشاور: دکتر سید مسعود نبوی

نگارش: امیر حبیب‌زاده

زمستان ۱۳۹۰

تمامی حقوق این اثر متعلق به دانشگاه شاهد است.

استفاده از مطالب این رساله با ذکر منبع بلامانع است.

تقدیر و تشکر

ستایش خداوندی را سزاست که شبم را به صبح آورد بی آن که مرده یا بیمار باشم، نه دردی بر رگ‌های تنم باقی گذارد و نه به کیفر بدترین کردارم گرفتار کرد، نه بی خاندان مانده و نه از دین خدا روی گردانم، نه منکر پروردگار و نه ایمانم دگرگون، نه عقلم آشفته و نه به عذاب امت‌های گذشته گرفتار. در حالی صبح کردم که بنده‌ای بی اختیار و بر نفس خود ستمکارم.

لازم است مراتب قدردانی خود را از استادان عزیز جناب آقای دکتر خیاطی و جناب آقای دکتر نبوی که در طول این تحقیق همراه و راهنمای من بودند، اعلام دارم. همچنین کمال تشکر را از پدر و مادر مهربانم که بی هیچ چشم داشتی مرا در همه مراحل زندگی حمایت می‌کنند و صادقانه تجربیات خود را در اختیارم می‌گذارند، نمایم.

چکیده

بیماری MS[1] یکی از مهمترین انواع بیماری‌های خود ایمنی[2] بدن و شایع‌ترین عامل ناتوانی حرکتی غیر جراحتی در جوانان و به خصوص بین زنان۲۰ تا ۴۰ سال است. بررسی کمّی تغییرات حجم انواع ضایعات در تصاویر تشدید مغناطیسی[3] (MR) به گونه‌ای که بتواند برآوردی از میزان درگیری واحدهای حجمی و تخریب میلین ارایه نماید، به همراه ارزیابی علایم بالینی[4] (EDSS) درک دقیق‌تری از روند پیشرفت بیماری ایجاد می‌کند و اطلاعات مهمی را برای پیگیری روند درمان در بیماران ارائه می‌دهد. بنابراین به‌منظور کمّی‌سازی میزان همبستگی حجم انواع ضایعات با EDSS، به یک روش دقیق و تمام‌خودکار جهت تقطیع انواع ضایعات نیاز است. رویکرد معرفی‌شده در این تحقیق مشتمل بر سه مرحله می‌باشد. در مرحله اول، بردار ویژگی‌های بافت‌محور شامل ویژگی‌هایی نظیر: شدت روشنایی هر پیکسل، میانگین شدت روشنایی، واریانس، گرادیان، میزان بی‌نظمی (آنتروپی) برای هر پیکسل در یک همسایگی و همچنین، میانگین و واریانس ضایعات و بافت طبیعی در تصاویر FLAIR[5] برای دادگان تعلیم تشکیل شده و پیکسل‌های دادگان آزمایش با استفاده از طبقه‌بندی‌کننده SVM[6]، به دو دسته ضایعات و بافت سالم دسته‌بندی می‌شوند. در مرحله‌ی دوم، با نگاشت ضایعات استخراج‌شده از تصاویر FLAIR به دیگر سبک‌های تصویربرداری تشدید مغناطیسی[7] (MRI)، نواحی متناظر ضایعات در تصاویر T_2 وزن‌دار[8] (T_2W)، تصاویر T_1 وزن‌دار[9] (T_1W) وT_1W ارتقا یافته با گادولینیم[10] ($Gad\text{-}E\text{-}T_1W$)، استخراج می‌شوند. سپس با استفاده از شبکه عصبی چند لایه پرسپترون[11] (MLP)، ضایعات در سه دسته T_2، T1W (Black Hole)، T_1 ارتقا یافته، دسته‌بندی می‌شوند. در نهایت، همبستگی حجم ضایعات هر دسته با EDSS، محاسبه می‌گردد. نتایج ارزیابی مرحله اول مبتنی بر محاسبه شاخص شباهت (SI) ۷۶٪ بوده که نشانگر دقت بالای الگوریتم تقطیع می‌باشد. در مرحله دوم معیارهای حساسیت[12] (Se)، اختصاصی بودن[13] (Sp) و دقت[14] (Ac) برای دادگان آزمایش، به ترتیب برابر ۸۷٪ و ۹۴٪ و ۹۴٪ ، نشان‌گر عملکرد مطلوب این بخش از الگوریتم پیشنهادی است. نتایج کمّی‌سازی میزان همبستگی، ارتباط معنی‌دار در افزایش حجم ضایعات T_2W و علائم بالینی را نشان می‌دهد ($p=0.03$ و $R=0.71$). همچنین همبستگی مهم‌تری بین حجم ضایعات نواحی سیاه‌رنگ در تصاویر T_1W و علائم بالینی وجود دارد ($p=0.004$ و $R=0.82$). بررسی‌ها انجام‌شده نشان داد که بین حجم ضایعات در تصاویر $Gad\text{-}E\text{-}T_1W$ و علائم بالینی همبستگی ضعیفی وجود دارد($p=0.01$ و $R=0.62$). انتظار می‌رود نتایج این تحقیق، نیاز به تقطیع دستی ضایعات توسط پزشک را کاهش و در تشخیص روند تشدید بیماری و درمان موثر آن کمک قابل توجهی نماید.

کلید واژه: تصاویر تشدید مغناصیسی ، ناتوانایی بالینی بیمار، کمّی‌سازی ، طبقه‌بندی‌کننده SVM

1- Multiple Sclerosis
2- Autoimmune Disease
3- Magnetic Resonance
4- Expanded Disability Status Scale
5- Fluid Attenuated Inversion Recovery
6- Support Vector Machine
7- Magnetic Resonance Imaging
8- T2-Weighted
9- T1-Weighted
10- Gadolinium Enhanced T1-weighted
11 Multi Layer Perceptron
12- Sensitivity
13- Specificity
14- Accuracy

فهرست

فصل ۱- کلیات تحقیق ۱

۱-۱- مقدمه ۱

۱-۲- هدف از تحقیق ۲

۱-۳- روند تنظیم پایان‌نامه ۳

فصل ۲- بیماری MS و نقش تصویر برداری تشدید مغناطیسی در ان ۵

۲-۱- معرفی بیمار ۵

۲-۱-۱- علائم اولیه کلینیکی ۷

۲-۱-۲- انواع مختلف بیماری ۷

۲-۱-۳- نواحی بروز پلاک‌ها ۸

۲-۲- نقش تصویربرداری تشدید مغناطیسی ۹

۲-۲-۱- بافت‌های تشکیل‌دهنده‌ی مغز ۱۰

۲-۲-۲- روند تشخیص بیماری MS ۱۷

۲-۳- محدودیت‌های تصویربرداری‌های تشدید مغناطیسی معمولی ۲۰

۲-۴- روش‌های پیگیری روند بیماری ۲۱

۲-۴-۱- آنالیز هیستوگرام MTR ۲۱

۲-۴-۲- میزان NAA در کل مغز بیمار ۲۱

۲-۴-۳- اندازه‌گیری بر مبنای حجم ضایعه ۲۲

۲-۴-۴- روش‌های حجم‌سنجی ۲۲

۲-۵- مروری بر مقالات گذشته ۲۴

فصل ۳- مبانی و اصول طبقه‌بندی کننده SVM ۲۸

۳-۱-۱- نحوه‌ی بهینه‌کردن تابع بردارهای پشتیبان ۲۹

۳-۱-۲- انتخاب تابع کرنل مناسب ۳۱

فصل ۴- کمّی‌سازی میزان همبستگی ضایعات استخراج‌شده با علائم بالینی بیمار ۳۶

۴-۱- مقدمه ۳۶

۴-۲- مجموعه داده ۳۶

۴-۳- پیش‌پردازش ۳۸
۴-۳-۱- فرمت ذخیره‌سازی تصویر ۳۸
۴-۳-۲- تصحیح اثر میدان دید ۴۰
۴-۴- جداسازی تصویر مغز از تصویر سر ۴۰
۴-۴-۱- فیلتر دیفیوژن ناهمسان‌گرد ۴۲
۴-۴-۲- تبدیل محدوده تصویر ۴۴
۴-۵- تقطیع ضایعات MS ۴۴
۴-۵-۱- تشکیل بردار ویژگی از تصاویر ۴۵
۴-۵-۲- اعمال بردار ویژگی به طبقه‌بندی‌کننده SVM ۵۴
۴-۵-۳- پس‌پردازش ۵۵
۴-۶- نگاشت ضایعات تقطیع‌شده بر روی تکنیک‌های دیگر ۵۶
۴-۶-۱- نگاشت ضایعات تقطیع‌شده در تصاویر T_2W ۵۷
۴-۶-۲- نگاشت ضایعات تقطیع‌شده در تصاویر T_1W ۵۷
۴-۷- ارزیابی ۶۲
فصل ۵- نتایج ۶۴
فصل ۶- جمع‌بندی، نتیجه‌گیری، پیشنهادات ۷۴
مراجع ۷۸

فصل ۱- کلیات تحقیق

۱-۱- مقدمه

بیماری MS شایع‌ترین بیماری دستگاه عصب مرکزی است که امروزه بیش از دو میلیون نفر در سراسر جهان به آن مبتلا هستند. یافته‌های پاتولوژیکی در MS شامل یک پروسه التهابی لنفوسیتی به نام سلول‌های T[1] است که با تخریب غلاف‌های میلین همراه بوده و نشان‌دهنده آن است که MS عمدتا یک بیماری در بافت ماده سفید مغز می‌باشد. بنابراین، آسیب‌های اکسون در ضایعات مزمن و حاد التهابی نیز رخ می دهد[۱].

در سال‌های اخیر، MRI به عنوان یک ابزار تشخیص پاراکلینیکی[2] در بیماری MS، برای ارزیابی تشخیص بالینی و اثرات درمان تثبیت شده است. علاوه بر این، تصویربرداری MR، ضایعات ماده سفید در بیماری MS را با حساسیت بالایی نشان می‌دهد و در تشخیص بیماری بسیار مفید است[۲]. به‌طوری‌که امروزه رایج‌ترین روش برای تشخیص این بیماری بعد از مشاهده علائم کلینیکی، معیار مک‌دونالد[3] بوده[۳] که بر پایه این تصاویر می-باشد و بیان‌کننده نقش مهم آن‌ها در بیماری MS، نه‌تنها در تشخیص بلکه در پیگیری بیماری یا روند درمان[4] است.

از نقطه نظر بیماری‌های بافتی، بافت سیستم عصب مرکزی بیمار MS در معرض تکثیر سلول گلیال[5] در مغز و نیز در بعضی موارد برگشت ماده میلین قرار می‌گیرد. اگرچه این ویژگی‌ها می‌تواند به سهولت توسط میکروسکوپ احساس شود، اما ثابت شده است که تشخیص این موارد در بافت زنده با استفاده از روش‌های MRI معمولی (CMRI[6]) به راحتی امکان‌پذیر نمی‌باشد. علاوه بر آن، این تکنیک‌ها نمی‌توانند زیرلایه‌های بافتی MS را به‌درستی تشخیص دهند[۴].

با پیشرفت علم و ظهور اسکنرهای جدید با میدان مغناطیسی بالا (۳ تسلا و بیشتر)، قدرت تفکیک و نسبت سیگنال به نویز در تصاویر MR بهبود یافته که این امر تحول عظیمی را در زمینه تشخیص زودهنگام بیماری MS، نوید داده‌است و همچنین تا حدی توانسته محدودیت روش‌های CMRI را بهبود ببخشد. از آنجاکه تشخیص حجم ضایعه در بیمار از طریق تصاویر MR در طرح درمان و پیگیری روند بیماری بسیار مهم است،

1- T-cell
2- Preclinical
3- Mc Donald criteria
4 - Follow up
5- Glial Cell
6- Conventional MRI

پزشکان استفاده از دستگاه‌های با میدان قوی‌تر را ترجیح می‌دهند. ولی از طرف دیگر استفاده از اسکنرهای نسل جدید با مشکلات زیادی همراه است که از جمله آن‌ها می‌توان به قیمت بسیار زیاد دستگاه، حجیم‌بودن بیش از حد، یکنواختی کمتر میدان مغناطیسی تولید شده، آرتیفکت‌های ذاتی بیشتر دستگاه، افزایش زمان تصویربرداری و کاهش تعداد اسلایس‌ها به دلیل گرم‌شدن بدن بیمار هنگام اعمال میدان مغناطیسی ۳تسلا و افزایش میزان تابش الکترومغناطیس به بیمار را نام برد[۵]. با این‌حال دقت بالای این دستگاه‌ها در نمایش ضایعات MS در سبک‌های متفاوت تصویر تشدید مغناطیسی کمک شایانی در تشخیص روند بیماری و درمان موثر ان نموده‌است. امروزه پزشکان سعی در ایجاد یک همبستگی دقیق بین تصاویر تشدید مغناطیسی و علائم بالینی بیمار دارند تا به کمک ان اقدامات لازم جهت جلوگیری از پیشرفت بیماری صورت پذیرد. اخیرا مطالعات کیفی بسیاری به بررسی همبستگی بین پارامترهای مختلف انواع سبک‌های تصویربرداری تشدید مغناطیسی و علائم بالینی بیمار پرداخته‌اند. این مطالعات امید دارند تا بررسی این پارامترها راهی در تشخیص هرچه زودتر علائم این بیماری پیداکرده و راهبردهای پیش‌گیرانه ارائه دهند.

۱-۲- هدف از تحقیق

امروزه در مطالعات MS، نیاز به داشتن یک روش تصویربرداری حساس و قابل اطمینان برای بررسی تغییرات آسیب‌شناسی، خاص ماده سفید در طول پروسه بیماری به شدت احساس می‌شود. در نتیجه، در دهه گذشته، استفاده از تکنیک‌های پیشرفته جدید با ویژگی حساسیت بیشتر آسیب شناختی[1] در مطالعات کمّی MS رواج پیدا کرده است.

بررسی کمّی تغییرات حجم ضایعات در تصاویر MR، به گونه‌ای که بتواند برآوردی از میزان درگیری واحدهای حجمی و تخریب میلین ارایه نماید، به همراه ارزیابی علایم بالینی، درک دقیق‌تری از روند پیشرفت بیماری ایجاد می‌کند و می‌تواند اطلاعات مهمی برای طرح موثر درمان و پیگیری روند آن در بیماران ارائه دهد [۶]. همچنین جایگزین‌کردن شیوه‌ای خودکار برای استخراج حجم کلی ضایعات و تعیین نوع آن‌ها در تصاویر MR، به جای شیوه مرسوم (که به طور دستی توسط پزشک روی فیلم‌های رادیولوژی انجام می‌گیرد و همراه با خطای بسیار است) کاملا احساس می‌شود. لذا به‌منظور تقطیع دقیق ضایعات جهت کمّی‌سازی همبستگی ان‌ها با علائم ظاهری بیمار، نیازمند به یک روش دقیق و تمام‌خودکار هستیم.

1-Pathological

در حال حاضر ضایعات مشاهده‌شده در تصاویر T_1 ارتقا یافته ، از نوع حاد تشخیص داده می‌شوند که یک شاخص معتبر برای میزان فعالیت بیماری است. همچنین تغییرات در تعداد و حجم ضایعات در تصاویر T_2W شاخصی برای میزان تاثیر دارو است[۷]. بنابراین می‌توان گفت که مدیریت درمان در بیماران MS، زمانی که اطلاعات دقیق و کامل درباره میزان حجم ضایعات دردسترس نباشد، بسیار مشکل است چرا که در روند بیماری، آنچه با تشخیص بیماری یا روند پیشرفت (بهبود) رابطه مستقیم دارد، تشخیص کاملی از حجم ضایعات می باشد.

روش سنتی بررسی چشمی تصاویر MR، که برای تخمین حجم انواع ضایعات، توسط پزشک انجام می‌گیرد، امری بسیار وقت‌گیر بوده و با خطای بسیار همراه است. بنابراین روش‌های دقیق و خودکار تقطیع انواع ضایعات از اهمیت بالایی در تخمین پاسخ شخص به درمان، و هدایت به سمت درمان مناسب در معالجات دنباله‌دار برخوردار است و از اهداف اصلی مطالعات بر روی تصاویر بیماران MS می‌باشد[۸].

اگرچه طرح مسئله ناحیه‌بندی انواع ضایعات در تصاویر بیماران MS به دلیل محو بودن مرزهای آناتومیکی بین مناطق، حرکت بیمار حین تصویربرداری، نویز ناشی از سیستم تصویرگیری و ... دشوار است ولی همان‌طور که ذکر شد، ضرورت دارد.

از بین مطالعات انجام شده در تصاویر MR تاکنون بررسی کمّی در زمینه ایجاد همبستگی بین حجم و تعداد ضایعات و علائم ناتوانی ظاهری بیمار ارائه نگردیده است. حال انکه مطالعات پزشکان نشان داده است، می‌توان بین نتایج به‌دست‌امده از ناحیه‌بندی ضایعات در سبک‌های مختلف تصویربرداری تشدید مغناطیسی و علائم ظاهری بیماران MS رابطه‌ی معنی‌داری برقرار کرد [۹]. بدین منظور استفاده از روش‌های تمام‌خودکار به‌جای روش‌های نیمه‌خودکار که کاربر در ان دخیل بوده و موجب کاهش دقت در تقطیع ضایعات شده، کاملا احساس می‌شود. بنابراین می‌توان انتظار داشت با ایجاد یک روش تمام‌خودکار مناسب که توانایی ناحیه‌بندی دقیق‌تر ضایعات را داشته باشد و انجام بررسی دقیق، روی کمّی‌سازی همبستگی پارامترهای ضایعات تقطیع شده MS و میزان ناتوانایی بیمار، کمک قابل ملاحظه‌ای جهت جلوگیری از تشدید بیماری و بهبود روند درمان ان انجام شود.

۱-۳- روند تنظیم پایان‌نامه

در این پروژه با ثبت تصاویر FLAIR از بیماران MS در کنار دیگر تکنیک‌های معمول تصویربرداری تشدید مغناطیسی و با استفاده از تکنیک‌های پردازش تصویر، سعی شده است، ابتدا روشی تمام‌خودکار جهت تقطیع ضایعات MS ارائه شود که از دقت و صحت بالاتری در مقایسه با روش‌های دیگر برخوردار باشد، سپس با

نگاشت ضایعات تقطیع‌شده در تصاویر FLAIR بر دیگر سبک‌ها، نواحی کاندید ضایعه را در هر سبک تصویربرداری به‌دست آورده و در ادامه با به‌کارگیری شبکه عصبی MLP ضایعات T_1، T_1 ارتقا یافته و T_2 استخراج شده‌اند. در نهایت کمّی‌سازی میزان همبستگی بین حجم وتعداد ضایعات T_1، T_1 ارتقا یافته ، T_2، و علائم بالینی این بیماران که توسط پزشک ثبت شده، بررسی شده‌است. بدین منظور از ۱۰ بیمار مبتلا به MS تصوبربرداری CMR ، که جزء روال معمول درمان بیماران بوده است، به عمل آمد.

شرح تحقیق در این رساله که در قالب ۶ فصل تدوین شده است. در فصل اول هدف تحقیق و روند تنظیم پایان‌نامه بیان گردیده است. فصل دوم به معرفی بیماری MS و نحوه عملکرد غلط سیستم ایمنی بدن در واکنش به این بیماری و همچنین اصول کلی تصویربرداری FLAIR بیان شده است. در فصل سوم مروری بر مدل طبقه‌بندی‌کننده SVM که در این تحقیق جهت تقطیع ضایعات به‌کار گرفته شده، انجام می‌شود. در فصل چهارم نحوه‌ی استخراج ویژگی و پیاده‌سازی الگوریتم گام به گام مورد بررسی قرار می‌گیرد. در فصل پنجم نتایج و یافته‌های تحقیق بیان شده است. در پایان، در فصل ششم به نتیجه‌گیری و بحث در مورد یافته‌ها پرداخته و پیشنهاداتی برای ادامه کار بیان گردیده است.

فصل ۲- بیماری MS و نقش تصویر برداری تشدید مغناطیسی در ان

۲-۱- معرفی بیمار

بیماری MS شایع‌ترین بیماری دستگاه عصب مرکزی (CNS[1]) است که با تغییرات و آسیب‌های دستگاه عصبی شامل از بین رفتن میلین و آسیب‌دیدن آکسون‌ها همراه است. امروزه بیش از دو میلیون نفر در سراسر جهان به این بیماری مبتلا هستند. بیشتر افراد مبتلا جوانان و به‌خصوص زنان بین ۲۰ تا ۴۰ سال هستند[۱۰]. مهمترین آسیب وارد شده به این دسته از بیماران از بین‌رفتن غلاف میلین است، میلین نوعی چربی است که روی آکسون سلول‌های عصبی وجود دارد و از بین‌رفتن آن باعث به‌وجود آمدن نوعی از جراحت(ضایعه) در مغز یا نخاع می‌شود.

علامت‌هایی که در CNS این بیماران وجود دارد به قرار زیر است:

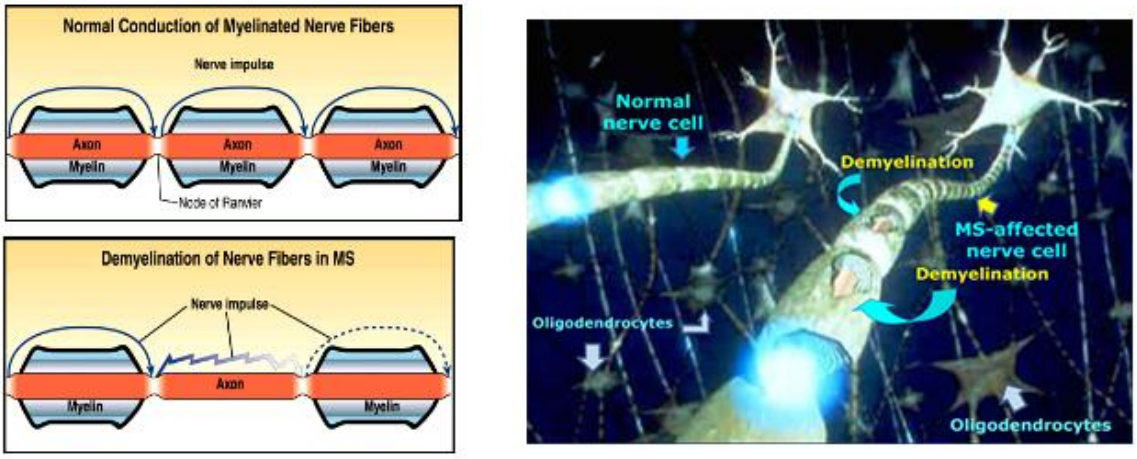
التهاب، تولید پروتئین‌های ایمنی اولیگوکلونال[2] و خرابی سد مغزی-خونی [۱۱].

از بین‌رفتن میلین همراه با شکسته‌شدن سد مغزی-خونی است که وظیفه آن جلوگیری از عبور سلول‌های دستگاه ایمنی به داخل مغز است. در بیماران MS در برخی از مناطق مغز یا نخاع این سد خراب می‌شود و سلول‌های ایمنی به CNS راه پیدا می‌کنند، این امر یکی از مشکلات عمده در بیماری MS است و علت آن مشخص نیست.

بر مبنای مشاهدات محققین، نوعی از لنفوسیت‌ها به نام سلول‌های T به خصوص از نوع، Th_1 و Th_{17} منجر به بروز ضایعه و پیشرفت در مغز می‌شوند. در شرایط عادی این نوع لنفوسیت‌ها تفاوت بین بافت خودی و بیگانه را تشخیص می‌دهند ولی در بیمار MS این سلول‌ها مناطق سالم CNS را بیگانه تشخیص داده و به آن حمله می-کنند. این عمل منجر به ایجاد التهاب در ناحیه ضایعه‌دیده می‌شود که خود موجب فراخوانی دیگر سلول‌های ایمنی مانند سایتوکاین‌ها[3] و آنتی‌بادی‌ها[4] می‌شود. در نتیجه‌ی حملات بعدی، آکسون‌ها نیز آسیب می‌بینند. البته طبق پدیده‌ای به نام neuroplasticity در مغز، این ضایعات دوباره شروع به ترمیم می‌شوند که منجر به بازسازی میلین[5] می‌شود ولی در بیمار MS اغلب روند تخریب بیشتر از روند بازسازی است.

1- Central Nerve System
2- Oligoclonal bands
3- Cytokine
4- Antibody
5- Remyelisation

به خاطر فرآیند بازسازی میلین، در مراحل اولیه، علایم بیماری مخفی می‌ماند ولی به هرحال بیماری پیشرفت می‌کند و به همین دلیل بیماری MS معمولا دیر تشخیص داده می‌شود. بازسازی میلین توسط سلول‌های اولیگودندروسیت[1] صورت می‌گیرد که معمولا نازک‌تر و حساسیت آن کمتر است[۱۱]. در نتیجه‌ی تکرار حملات اثر بازسازی میلین کمتر می‌شود تا آنجا که یک پلاک[2] یا شکاف خالی دور آکسون آسیب‌دیده ساخته می‌شود. در مطالعات کالبدشکافی این پلاک‌ها به رنگ خاکستری دیده می‌شوند. تخریب میلین در شکل ۲-۱ نمایش داده شده است.



شکل۲- ۱: تخریب میلین و بازسازی آن توسط سلول‌های oligodendrocytes [۱۱].

در شرایط آزمایشگاهی سلول‌های بنیادین قابلیت تبدیل‌شدن به اولیگودندروسیت را دارند که منجر به افزایش تولید میلین می‌گردد ولی به نظر می‌رسد شرایط التهاب بافت مغز همراه با خرابی آکسون‌ها مانع از کارکرد ایده-آل آن‌ها می‌شود.

1- Oligodendrocyte
2- Plaque

۲-۱-۱- علائم اولیه کلینیکی

بسته به اینکه پلاک‌ها در کدام قسمت مغز تشکیل شود، بیمار مبتلا به MS می‌تواند دچار علایم مختلفی شود ولی بیشتر بیماران دارای یک یا چند علامت اولیه مشترک هستند از جمله:

اختلالات بینایی، درد، بی‌اختیاری ادرار، ضعف، بی‌حسی، لرزش، خستگی، گرفتگی عضلات، سرگیجه، اختلال در تعادل بدن، فلج موقت، مشکلات شناختی، افسردگی و تغییرات خلق که شایع‌ترین علائمی است که در فرد مظنون به این بیماری وجود دارد[۱۲].

۲-۱-۲- انواع مختلف بیماری

به طور کلی بیماران MS به چهار دسته تقسیم می‌شوند که دو دسته آخر آن بسیار نادرند[۱۲].

- **عود کننده – فروکش‌کننده[1]:**

در این بیماران معمولا یک حمله ناگهانی رخ می‌دهد سپس تا حمله بعدی هیچ‌گونه پیشرفتی در بیماری ایجاد نمی‌شود حتی علایمی از بهبود نیز دیده می‌شود. حدود ۸۰٪ بیماران MS از این دسته می‌باشند.

- **پیش‌رونده - اولیه[2]:**

در این نوع بیماری، به تدریج و به‌طور پیوسته حال بیمار بدتر می‌شود، حدود ۱۵٪ بیماران MS از این دسته هستند. این نوع بیماری خطرناک‌ترین نوع MS است به طوری‌که در صورت عدم شروع درمان بعد از ۵سال بیمار را کاملا ناتوان می‌سازد.

- **پیش‌رونده ثانویه[3]:**

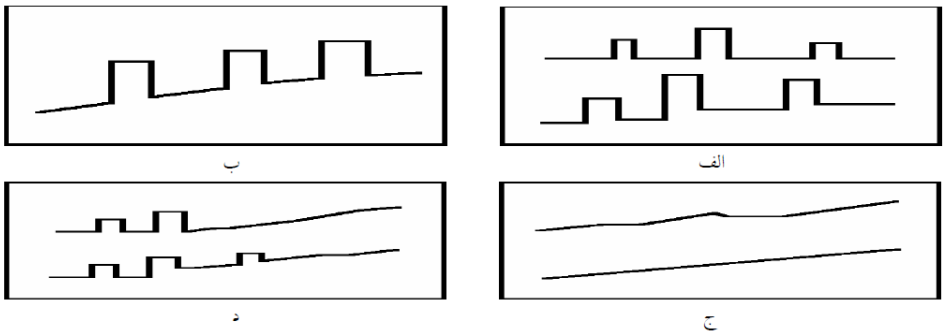
این نوع بیماری ابتدا با نوع عودکننده – فروکش‌کننده شروع می‌شود و در آخر به نوع پیش‌رونده تبدیل می‌شود. بعد از ده سال حدود ۵۰٪ و بعد ار بیست‌وپنج سال حدود ۹۰٪ بیماران دسته اول به این نوع بیماری مبتلا می‌شوند.

- **پیش‌رونده – عودکننده[4]:**

در این نوع بیماری، آسیب‌های پیش‌رونده از ابتدا وجود دارد اما حملاتی نیز گاهی مواقع ایجاد می‌شود. اشخاصی که بعد از ۴۰ سالگی به MS مبتلا می‌شوند معمولا دارای این نوع از بیماری می‌باشند.

1- Relapsing - Remitting
2- Primary - Progressing
3- Secondary - Progressing
4- Progressing - Relapsing

در شکل ۲-۲ شدت بروز علائم کلینیکی بر حسب زمان برای انواع مختلف بیماری MS به صورت نمادین ترسیم شده است.



شکل۲- ۲: انواع بیماری MS الف:عود کننده_فروکش‌کننده ب: عود کننده_پیش‌رونده ج: پیش‌رونده اولیه و د: پیش‌رونده ثانویه .محور افقی، زمان و محور عمودی شدت بروز علائم کلینیکی است[۱۲].

۲-۱-۳- نواحی بروز پلاک‌ها

ضایعات MS به طور کلی در ۳ دسته خود را نشان می‌دهند.

- **ضایعات نخاع:**

در بیماران MS نخاع درناحیه گردنی[1] تحت تاثیر قرار می‌گیرد و حجم ضایعات با میزان ناتوانی بیمار ارتباط دارد. در بیمارانی که مشکوک به MS هستند و در MRI سر آن‌ها ضایعه‌ای یافت نمی‌شود از ستون فقرات آن‌ها تصاویر T_2 وزن‌دار تهیه می‌شود.

همچنین میزان ناهمسانگردی جزئی (FA[2]) در نخاع بیماران MS کمتر از حد نرمال است که بیانگر نوعی آسیب است که از دیدگاه MRI پنهان می‌باشد. به طور کلی ضایعات نخاع در MS مستقل از مغز است. همچنین ضایعات بافت ماده خاکستری[3] در نخاع خیلی راحت‌تر از مغز دیده می‌شود، این امر نخاع را به مکانی مطمئن برای بررسی ماده خاکستری تبدیل می‌کند[۱۲].

- **ضایعات در شبکیه و عصب بینایی**

از بین رفتن آکسون‌ها، به‌خصوص در عصب بینایی و شبکیه مشهود است که میزان آن توسط روش‌هایی چون optical coherence tomography یا scanning laser polarimetry اندازه‌گیری می‌شود. از این اندازه‌گیری‌ها برای پیش‌بینی شدت بیماری و تشخیص دیگر بیماری‌ها که مربوط به عصب چشم هستند استفاده می‌شود.

1- Cervical
2- Fractional Anisotropy
3- Gray Matter

شبکیه چشم تنها قسمتی از CNS است که می‌تواند به صورت غیر تهاجمی در بافت زنده تصویربرداری شود. ساختار شبکیه مشابه دیگر قسمت‌های CNS است یعنی دارای آکسون و سلول‌های گلیال است ولی میلین ندارد بنابراین ساختاری ایده‌آل برای نشان‌دادن پیشرفت بیماری شبکه عصبی (میزان انقطاع آکسون‌ها[1]) است[۱۲].

- **ضایعات در مغز**

به طور کلی ضایعات MS منجر به آسیب‌دیدن بافت ماده سفید[2]، ماده خاکستری و سد مغزی-خونی در مغز فرد مبتلا می‌شود. بیشتر ضایعات ماده سفید در نواحی مخچه، نزدیک قشر مغز، و اطراف بطن‌ها اتفاق می‌افتد در صورتی که ضایعات ماده خاکستری بیشتر در گره‌های پایه[3] هستند و به نظر می‌رسد که با ناتوانی‌های بیماران MS در ارتباط باشند.

ضایعات قشری در مردان بیشتر از زنان است و تا حدودی می‌توان توسط این ضایعات ناتوانایی‌های مربوط به اختلالات شناسایی افراد را بیان کرد. تحقیقات نشان داده که در تصویربرداری دیفیوژن پارامترهای FA[4] و MD[5] در ضایعات قشری در بیماران بیشتر از افراد سالم است. این ضایعات می‌توانند در طول یک‌سال دارای تعداد و حجم زیادتری شوند بدون اینکه در تصاویر MR معمولی اثری از آسیب ماده سفید مغز دیده شود[۱۲].

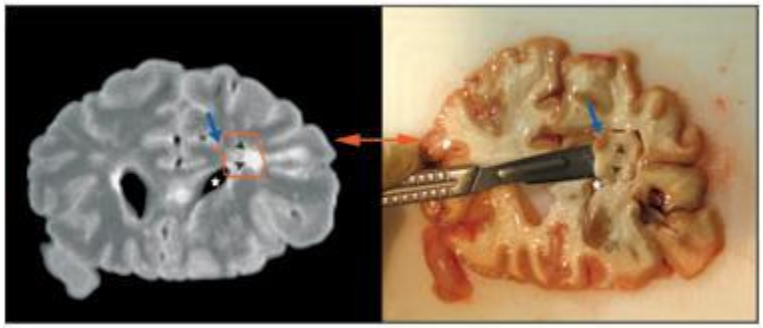
۲-۲- نقش تصویربرداری تشدید مغناطیسی

در قسمت قبل آسیب‌های بیماری MS معرفی شد که از جمله آن‌ها می‌توان به ضایعه در ماده سفید مغز با درجات خوردگی و بازسازی میلین متفاوت، خراب‌شدن اکسون‌ها یا قطع‌شدن آن‌ها، ضایعه در عصب بینایی، خراب‌شدن سد مغزی- خونی و در نتیجه آن حمله ماکروفاژها و لنفوست‌های T به درون بافت مغز، و ضایعه‌هایی در قشر مغز و ماده خاکستری درون مغز و نخاع، اشاره کرد. به خاطر بررسی و تعقیب این ضایعه‌ها به صورت in vivo در تصاویر تشدید مغناطیسی، این تصاویر در تفسیر و تشخیص زودهنگام MS نقش مؤثری دارند. اولین کاربرد این تصاویر برای بیماری MS به اوایل ۱۹۸۰ بر می‌گردد. سیگنال غیر طبیعی ضایعه MS که در تصویر تشدید مغناطیسی دیده شد بهترین دید را نسبت به ضایعه‌ی بافت تا آن زمان ایجاد کرد. در مقایسه با دیگر تکنیک‌ها مانند CT[6] و PET[7] این تصاویر از حساسیت بسیار بالاتری در ضایعات MS برخوردار بودند. و از

1- Walerian Degeneration
2- White Matter
3- Basal Ganglia
4- Fractional Anisotropy
5- Mean Diffusively
6- Computed Tomography
7- Positron Emission Tomography

آن به بعد MRI تبدیل به یک تست متداول کلینکی در بیماری MS شد و برای تشخیص و پی‌گیری بیماری در روند درمان مورد استفاده قرار گرفت.

امروزه MRI بعد از مرگ[1] در تطابق موارد غیر طبیعی[2] دیده شده در تصاویر MR با یافته‌های کلینیکی بیماران همچنین در پیگیری تأثیر تکنیک‌های جدید MRI کاربرد دارد[۱۰]. در شکل ۲-۳ طرز تشکیل تصویر MR از یک قطاع مغز کالبد شکافی شده بیمار MS، که ضایعه در آن به وضوح قابل رویت است و مقایسه ناحیه غیر طبیعی در بافت طبیعی با تصویر متناظر نشان داده شده است.

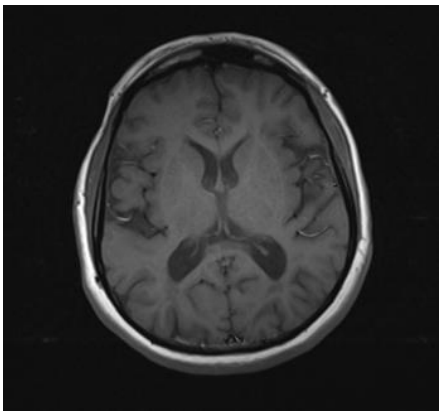


شکل۲- ۳: MRI بعد از مرگ در بیمار MS

۲-۲-۱- بافت‌های تشکیل‌دهنده‌ی مغز

حساس‌ترین راه در تشخیص بیماری MS استفاده از تصاویر MR معمولی است. به طور کلی مغز از دو بخش ماده خاکستری و ماده سفید تشکیل شده است که اولی حاوی سلول‌های عصبی است و دومی حاوی میلین برگرفته از آکسون سلول‌هاست. بافت ماده سفید و ماده خاکستری مغز در شکل ۲-۴ به وضوح نمایش داده شده است.

1 - Post mortem MRI
2- Abnormality



شکل۲- ۴: تصویر T_1W از بیمار شماره ۵، بافت سفید به رنگ خاکستری روشن و بافت خاکستری به رنگ خاکستری تیره قابل رویت است.

اگرچه ضایعات MS در کل مغز دیده می‌شوند ولی بیشترین تمایل آن‌ها در ماده سفید اطراف بطن‌های مغز است. در مراحل اولیه این ضایعات معمولا باریک هستند و شکل خطی دارند و با گذشت زمان به فرم تخم مرغی شکل تبدیل می‌شوند. علاوه بر نواحی اطراف بطن‌های مغز، کارپوس‌کالازم[۱]، نواحی زیر قشری[۲]، ساقه مغز[۳]، فیبرهای U، اعصاب بینایی و نواحی مربوط به بینایی دیگر مکان‌هایی هستند که ضایعات MS می‌توانند مشاهده شوند. بسته به مکان ضایعه، با تکنیک‌های مختلف تصویربرداری CMR می‌توان آن ضایعه را آشکار کرد. به همین دلیل معمولا تصویربرداری از بیماران MS به صورت چند کاناله[۴] انجام می‌گیرد تا هیچ ضایعه‌ای از دید پزشک پنهان نماند.

- ماده‌ی سفید به‌ظاهر سالم[۵]

بخشی از مغز که دقیقا زیر قشر مغز[۶] قرار دارد، ماده سفید نامیده می‌شود که در عصب‌های بینایی، مناطق پایین‌تر و مرکزی مغز (به طور خاص ساقه مغز) و اطراف محور مرکزی ماده خاکستری در نخاع، دیده می‌شود. ماده سفید به دلیل ساخته‌شدن از آکسون‌هایی که به سمت مرکز مغز هستند و از نرون‌های قشر مغز می‌آیند، سفید دیده می‌شود. غلاف میلین اطراف این آکسون‌ها که از سلول‌های پشتیبان[۷] تشکیل شده‌اند این قسمت از مغز را سفید می‌کند. قسمت زیادی از این ساختار به دلیل حضور میلین از چربی تشکیل شده است. جدای از

1- Corpus callosum
2 - Subcortical
3 - Brain Stem
4- Multi Channel
5- Normal Appearing White Matter
6- Cortex
7- Glial

دست رفتن میلین، در بیماری MS، قشر مغز و هسته‌های سلول‌های عصبی نیز تحت تاثیر قرار می‌گیرند که علت آن خرابی در نفوذپذیری ماده سفید اطراف ضایعات است. چون این نواحی در تصاویر MR نرمال دیده می‌شوند به آن‌ها ماده سفید به ظاهر سالم گفته می‌شود. حتی در طول مدت فروکش کننده، بیماری باز فعال است. میزان تخریب ماده خاکستری[1] مستقل از میزان ضایعات MS است و با میزان ناتوانی و خستگی بیماران و ناتوانی‌های شناختی آن‌ها رابطه دارد.

قبل از شکسته‌شدن سد مغزی- خونی، بافت مغز در تصاویر CMRI ، سالم به نظر می‌رسد. ولی تحت تکنیک‌های خاص می‌توان غیرطبیعی بودن بافت در آن ناحیه را مشاهده کرد، به این نوع بافت ماده سفید به‌ظاهر سالم می‌گویند. با شناسایی ماده سفید به‌ظاهر سالم می‌توان قبل از ازدست رفتن غلاف میلین محل ضایعه را شناسایی کرد. این امر می‌تواند در تشخیص زودهنگام MS یا تغییر روند درمان موثر باشد.

- ماده خاکستری (GM)

ماده خاکستری یک‌دسته از بافت عصبی با تعداد زیادی بدنه‌های سلول عصبی و تعداد کمی آکسون‌های میلین‌دار می‌باشد. ماده خاکستری، قسمت‌های سطحی مغز و قسمت‌های عمیق نخاع را تشکیل می‌دهد. ماده خاکستری مهمترین قسمت سیستم عصبی است که در آن محرک‌های عصبی برای انواع عملکردهای مغزی تولید می‌گردند و سپس توسط ماده سفید به عضو هدف خود فرستاده می‌شوند. ۸۰ درصد ماده خاکستری از آب، ۱۰ درصد از پروتئین و ۱۰ درصد از چربی تشکیل شده است.

- مایع مغزی نخاعی (CSF[2])

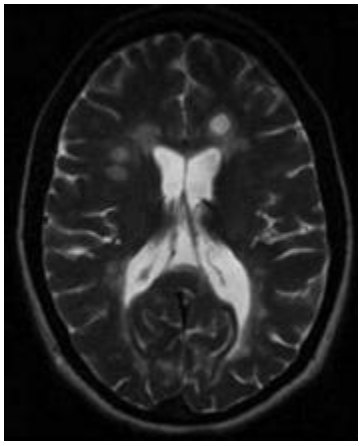
مغز و نخاع برای حفاظت بیشتر در مایع مغزی نخاعی شناورند. این مایع از طریق یک سری حفره‌های ارتباطی به نام بطن‌ها [3] به‌گردش در می‌آید. همچنین مایع مغزی نخاعی بین نرم‌شامه و پرده‌های مغزی در حال گردشند. علاوه بر این مایع مغزی نخاعی، فشار را در پایه مغز با شناور کردن بافت عصبی کاهش می‌دهد. این مایع توسط شبکه پرده‌ای در بالای بطن‌ها، پوشیده می‌شود و توسط سیستم وریدی در پایه مغز جذب می‌گردد. بنابراین جریان مایع به سمت پایین، مواد زاید سمی را دور می‌کند و هورمون‌ها را بین نواحی مختلف مغز انتقال می‌دهد. این مایع، میزان آب بالایی دارد.

1- Gray Matter Atrophy
2- Cerebro-Spinal Fluid
3- Ventricle

تکنیک‌های تصویربرداری معمولی در بیماری MS به پنج دسته کلی تقسیم می‌شوند:

تصویربرداری T_2W

تمام انواع ضایعات MS و هرگونه التهاب و غیرنرمالی در قسمت‌های مختلف مغز خود را نشان می‌دهند ولی معمولا ضایعاتی که در این نوع تصویربرداری نشان داده می‌شود ارتباط ضعیفی با علایم کلینکی بیمار دارند. به بیان دیگر در تصاویر T_2W ممکن است حجم ضایعات بسیار زیاد باشد در حالی که از لحاظ کلینیکی حال بیمار وخیم نباشد یا اینکه حجم ضایعات در این تصاویر کم باشد در صورتی که ناتوانی بیمار بسیار زیاد باشد[۱۳]. امروزه از معیار تغییر در تعداد و حجم ضایعات تصاویر T_2W وزن‌دار و T_1 ارتقا یافته برای ارزیابی تاثیر دارو و روند درمان استفاده می‌شود[۷].



شکل۲- ۵: نمونه‌ای از تصویر گرفته شده با تکنیک T_2W،
ضایعات MS در این نوع تصویر به صورت hyper intense مشاهده می‌شوند.

تصویربرداری T_1W

ضایعات مزمن MS به صورت منفرد در ماده سفید مغز دیده می‌شوند ولی ضایعه‌های دیگر که مربوط به MS نیستند مانند ضایعه مربوط به سکته قدیمی یا ورم شدید رگ‌های مغزی نیز مشاهده می‌شوند.

ضایعات MS مشاهده شده در این نوع تصاویر به ۳ دسته تقسیم می‌شوند:

- **Hypo intense**: شایع‌ترین نوع ضایعات T_1W هستند که به رنگ خاکستری تیره (هم‌رنگ با بافت خاکستری) در قسمت بافت سفید قابل رویت می‌باشند.
- **Iso intense**: این ضایعات به رنگ خاکستری روشن و تقریبا هم‌رنگ بافت سفید در ناحیه‌های بافت سفید مشاهده می‌شوند و تشخیص آن‌ها بدون کمک گرفتن از تصاویر T_2W مشکل است.