

بِسْمِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشکده فنی و مهندسی

پایان نامه کارشناسی ارشد
رشته مهندسی پزشکی - گرایش بیوالکتریک

عنوان پایان نامه:

ناحیه‌بندی خودکار انواع ضایعات در بیماری MS
با استفاده از تصویربرداری تشدید مغناطیسی پرفیوژن

استاد راهنما: دکتر رسول خیاطی
استاد مشاور: دکتر سید مسعود نبوی
نگارش: احسان همایونی

تابستان ۱۳۹۰

**تمامی حقوق این اثر متعلق به دانشگاه شاهد است.
استفاده از مطالب این رساله با ذکر منبع بلامانع است.**



اظهار نامه دانشجو

شماره:

تاریخ:

اینجانب احسان همایونی دانشجوی کارشناسی ارشد رشته مهندسی پزشکی-بیوالکتریک از دانشکده فنی و مهندسی دانشگاه شاهد، گواهی می‌دهم که پایان نامه تدوین شده حاضر با عنوان؛
" ناحیه‌بندی خودکار انواع ضایعات در بیماری MS با استفاده از تصویربرداری تشدید مغناطیسی پرفیوژن "
به راهنمایی استاد محترم دکتر خیاطی توسط شخص اینجانب انجام و صحت و اصالت مطالب تدوین شده در آن، مورد تأیید است و چنان چه هر زمان، دانشگاه کسب اطلاع کند که گزارش پایان نامه حاضر صحت و اصالت لازم را نداشته، دانشگاه حق دارد، مدرک تحصیلی اینجانب را مسترد و ابطال نماید هم چنین اعلام می‌دارد در صورت بهره‌گیری از منابع مختلف شامل؛ گزارش‌های تحقیقاتی، رساله، پایان‌نامه، کتاب، مقالات تخصصی و غیره، به منبع مورد استفاده و پدید آورنده آن به طور دقیق ارجاع داده شده و نیز مطالب مندرج در پایان نامه حاضر تاکنون برای دریافت هیچ نوع مدرک یا امتیازی توسط اینجانب و یا سایر افراد به هیچ کجا ارایه نشده است. در تدوین متن پایان نامه حاضر، چارچوب (فرمت) مصوب تدوین گزارش‌های پژوهشی تحصیلات تکمیلی دانشگاه شاهد به طور کامل مراعات شده و نهایتاً این که، کلیه حقوق مادی ناشی از گزارش پایان نامه حاضر، متعلق به دانشگاه شاهد می‌باشد.

نام و نام خانوادگی دانشجو(دست نویس)

امضاء دانشجو:

تاریخ:

تقدیر و تشکر

ستایش خداوندی را سزااست که ششم رابه صبح آورد بی آن که مرده یا بیمار باشم، نه دردی بر برگ های تنم باقی گذارد و نه به کیفر بدترین کردم گرفتار کرد، نه بی خاندان مانده و نه از دین خدا روی گردانم، نه منکر پروردگار و نه ایمانم دگرگون، نه عظم آشفته و نه به عذاب امت های گذشته گرفتار. در حالی صبح کردم که بنده ای بی اختیار و بر نفس خود ستکارم.

خدا را شکر می کنم که سایه پدر و مادری دلسوز را بر سرم قرار داد تا به پشتوانه فداکاریشان با خاطری مطمئن در مسیر زندگی گام بردارم. بدون شک این مهم نیز بدون حمایت های ایشان میسر نبود.

لازم است مراتب قدردانی خود را از اساتدان عزیز جناب آقای دکتر خیاطی و جناب آقای دکتر نبوی که در طول این تحقیق همراه و راهنمایی مطمئن بودند اعلام دارم. همچنین کمال تشکر را از سرکار خانم دکتر رحیمیان، سرکار خانم مهندس تین، جناب آقای مهندس تحسینی و جناب آقای مهندس بابازاده که صداقتانه تجربیات خود را در اختیار اینجانب گذاشتند و به محکری با ایشان همواره کارگشا بود، می نمایم.

چکیده

بیماری MS¹ یکی از مهمترین انواع بیماری‌های خودایمنی بدن و شایع‌ترین عامل ناتوانی حرکتی غیر جراحی در جوانان بین ۲۰ تا ۴۰ سال است. این بیماری به مرور زمان باعث تغییرات شکلی و ساختاری در مغز می‌شود. به منظور پیگیری روند پیشرفت بیماری و ارائه طرح درمان بیمار، امروزه روال تشخیص انواع مختلف ضایعات MS و تخمین حجم کلی آن‌ها در تصاویر MR²، امری متداول شده است، لذا نیاز به جایگزین شدن شیوه‌ای اتوماتیک برای استخراج حجم کلی ضایعات و تعیین نوع آن‌ها در تصاویر MR، به جای شیوه قدیمی (که به طور دستی توسط پزشک روی فیلم‌های رادیولوژی انجام می‌گیرد و همراه با خطای بسیار است) کاملاً احساس می‌شود. تاکنون رویکردهای مختلفی برای تمایز نواحی ضایعه از بافت سالم ارائه شده است ولی روش‌های محدودی به تعیین نوع ضایعه پرداخته‌اند که همه آن‌ها مبتنی بر روش‌های تصویربرداری MR معمولی هستند. در این تحقیق روش جدیدی برای تشخیص خودکار انواع ضایعات MS (حاد³، مزمن⁴ و T₂) با استفاده از شبکه عصبی ارائه شده است. برای طبقه‌بندی علاوه بر ویژگی‌های شدت روشنایی در تصاویر MR معمولی از ۲ ویژگی جدید که از تصاویر پرفیوژن بیمار استخراج می‌شوند، استفاده شده است. نتایج ارزیابی ناحیه بندی ضایعات حاد و مزمن به کمک تصاویر پرفیوژن مبتنی بر محاسبه میانگین معیارهای حساسیت (Se⁵)، اختصاصی بودن (Sp⁶) و دقت (Acc⁷) برای ضایعات حاد به ترتیب برابر ۸۹٪ و ۹۶٪ و ۹۶٪ و برای ضایعات مزمن به ترتیب ۷۶٪ و ۹۰٪ و ۹۰٪ بودند که بیانگر عملکرد مطلوب طبقه‌بندی در رویکرد پیشنهادی می‌باشند. مطالعات اخیر نشان داده است که تصاویر پرفیوژن توانایی پیشگویی مکان ضایعه‌های بعدی را در بیماران MS دارا می‌باشد. پیشگویی زودهنگام مکان ضایعه می‌تواند تحول عظیمی در روند درمان این بیماری ایجاد کند. تکنیک تصویربرداری پرفیوژن در این رساله از نوع DSC-MRI⁸ بود که برای اولین بار در کشور در راستای این تحقیق پیاده‌سازی شد، با توجه به کسب تجربه اولیه در پیاده‌سازی تکنیک و روشن شدن نکات مبهم آن، هم اکنون امکان تحقق مطالعه پیگیری⁹ دو یا چند بیمار در طول یک‌سال به منظور بررسی امکان پیش‌بینی مکان ضایعه میسر شده است.

کلید واژه: تصاویر MR معمولی، پرفیوژن، انواع ضایعات MS، ناحیه بندی¹⁰

¹-Multiple Sclerosis

²-Magnetic Resonance

³- Acute

⁴-Chronic

⁵-Sensitivity

⁶- Specificity

⁷- Accuracy

⁸- Dynamic susceptibility contrast MRI

⁹-Follow up

¹⁰- Segmentation

فهرست

۱- کلیات تحقیق	۱
۱-۱- مقدمه	۱
۲-۱- هدف تحقیق	۳
۳-۱- روند تنظیم پایان نامه	۴
۲- بیماری MS و نقش تصویربرداری MR	۶
۱-۲- معرفی بیماری	۶
۱-۱-۲- علائم اولیه کلینیکی	۷
۲-۱-۲- انواع مختلف بیماری	۸
۳-۱-۲- نواحی بروز پلاکها	۹
۴-۱-۲- اهمیت بافت سفید به ظاهر سالم	۱۱
۲-۲- نقش تصویربرداری MR	۱۱
۱-۲-۲- انواع تکنیکهای تصویربرداری MR معمولی در بیماری MS	۱۲
۲-۲-۲- روند تشخیص بیماری MS	۱۷
۳-۲- محدودیتهای MRI معمولی در بیماری MS	۲۰
۴-۲- ضرورت تکنیکهای تصویربرداری غیرمتعارف	۲۱
۱-۴-۲- تصویربرداری نفوذپذیری مغناطیسی	۲۲
۲-۴-۲- تصویربرداری دیفیوژن	۲۳
۳-۴-۲- طیفسنجی H-MR	۲۳
۴-۴-۲- پرفیوژن	۲۴
۵-۴-۲- تصویربرداری MR با شدت میدان مغناطیسی زیاد	۲۵
۵-۲- روشهای پیگیری روند بیماری	۲۶
۱-۵-۲- آنالیز هیستوگرام MTR	۲۶
۲-۵-۲- میزان NAA در کل مغز بیمار	۲۶
۳-۵-۲- اندازه‌گیری بر مبنای حجم ضایعه	۲۷
۴-۵-۲- روشهای حجم‌سنجی	۲۷
۳- تصویربرداری MR به روش پرفیوژن	۳۰
۱-۳- معرفی	۳۰
۱-۱-۳- تصویربرداری بر مبنای اولین عبور ماده کنتراست از بافت مورد نظر	۳۰
۲-۱-۳- انواع روشهای تصویربرداری پرفیوژن	۳۱
۳-۱-۳- فرآیند تصویربرداری	۳۳
۲-۳- پس پردازش	۳۵

۳۵	۱-۲-۳- تشکیل منحنی‌های سیگنال و غلظت
۳۶	۲-۲-۳- تصحیح اثر نشتی ماده کنتراست
۴۳	۳-۲-۳- مدل کردن تابع گاما
۴۶	۴-۲-۳- مشخص کردن تابع ورودی رگی
۴۹	۵-۲-۳- دیکانولوشن
۵۵	۳-۳- استخراج ویژگی‌های پرفیوژن
۵۵	۱-۳-۳- پارامترهای نسبی
۵۷	۲-۳-۳- پارامترهای مستقیم
۵۸	۳-۳-۳- پارامترهای مطلق
۶۰	۴-۳- آرتیفکتهای معمول در تصویر برداری پرفیوژن
۶۷	۵-۳- کاربرد کلینیکی تصویربرداری پرفیوژن
۶۷	۱-۵-۳- تفسیر تصاویر
۶۷	۲-۵-۳- کاربردهای کلینیکی
۶۸	۶-۳- مزایای استفاده از تصویربرداری پرفیوژن به روش MR
۶۹	۷-۳- مطالعات صورت گرفته در مورد بیماری MS
۷۲	فصل ۴- ناحیه بندی خودکار ضایعات MS و طبقه‌بندی انواع آن‌ها به کمک تصاویر پرفیوژن
۷۲	۱-۴- تصویر برداری
۷۵	۲-۴- پیش پردازش
۷۵	۱-۲-۴- فرمت ذخیره سازی تصویر
۷۹	۲-۲-۴- فیلترکردن در حوزه مکان
۷۹	۳-۲-۴- اصلاح اثر حرکت بیمار
۷۹	۴-۲-۴- نرمالیزه کردن تصاویر
۷۹	۵-۲-۴- تصحیح اثر میدان دید
۸۲	۳-۴- پردازش سیگنال‌های پرفیوژن
۸۲	۱-۳-۴- فیلترکردن در حوزه زمان
۸۲	۲-۳-۴- تصحیح اثر نشتی
۸۲	۳-۳-۴- فیت کردن تابع گاما به منحنیهای استخراج شده
۸۴	۴-۳-۴- تابع ورودی رگی
۸۵	۵-۳-۴- دیکانولوشن
۸۶	۶-۳-۴- تشکیل تصاویر پرفیوژن
۸۷	۴-۴- ناحیه بندی خودکار ضایعات MS توسط تصاویر FLAIR
۸۹	۱-۴-۴- جداسازی مغز از تصویر سر
۸۹	۲-۴-۴- دسته‌بندی بیز
۹۰	۳-۴-۴- تخمین تابع چگالی احتمال با استفاده از مدل مخلوط تطبیقی
۹۲	۴-۴-۴- محاسبه احتمال پیشین به وسیله میدان تصادفی مارکوف

۹۴ ۵-۴-۴- ناحیه‌بندی کاملاً خودکار ضایعات MS
۹۶ ۵-۴- برچسب‌زنی مکان ضایعات
۹۶ ۱-۵-۴- ناحیه‌بندی دستی مکان ضایعات
۹۶ ۲-۵-۴- تشکیل بردار ویژگی از تصاویر
۹۷ ۳-۵-۴- برچسب‌زنی
۹۸ ۶-۴- طبقه‌بندی انواع ضایعات با استفاده از شبکه عصبی
۱۰۱ ۷-۴- ارزیابی
۱۰۳ فصل ۵- نتایج
۱۱۳ فصل ۶- بحث، نتیجه‌گیری و پیشنهادات
۱۱۳ ۱-۶- بحث
۱۱۷ ۲-۶- نتیجه‌گیری
۱۱۹ ۳-۶- پیشنهادات
۱۲۲ مراجع
۱۲۸ علایم اختصاری و اصطلاحات
۱۳۲ ABSTRACT

فصل ۱ - کلیات تحقیق

۱-۱ - مقدمه

MS شایعترین بیماری دستگاه عصبی 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^۱ است که با تخریب غلاف‌های میلین همراه بوده و نشان دهنده آن است که MS عمدتاً یک بیماری در بافت ماده سفید مغز می‌باشد. بنابراین، آسیب‌های اکسون در ضایعات مزمن و حاد التهابی نیز رخ می‌دهد [۱].

در سالهای اخیر، تصویربرداری تشدید مغناطیسی (MRI^۲) به عنوان یک ابزار تشخیص پاراکلینیکی^۳ 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]. به طوری که امروزه رایج‌ترین روش برای تشخیص این بیماری بعد از مشاهده علائم کلینیکی، معیار مک‌دونالد^۴ بوده [۳] که بر پایه این تصاویر می‌باشد و بیان کننده نقش مهم آن‌ها در بیماری MS، نه تنها در تشخیص بلکه در پیگیری بیماری یا روند درمان^۵ است.

از نقطه نظر بیماری‌های بافتی، بافت سیستم عصب مرکزی بیمار MS در معرض تکثیر سلول گلیال^۶ 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^۷) به راحتی امکان پذیر نمی‌باشد. علاوه بر آن، این تکنیک‌ها نمی‌توانند زیرلایه‌های بافتی MS را به درستی تشخیص دهند [۴]. یکی دیگر از محدودیت‌های روش‌های CMRI، عدم توانایی در پیش بینی میزان ناتوانی بیمار (EDSS^۸) می‌باشد.

^۱ - T-cell

^۲ - Magnetic Resonance Imaging

^۳ - preclinical

^۴ - Mc Donald criteria

^۵ - Follow up

^۶ - Glial Cell

^۷ - Conventional MRI

^۸ - Expanded Disability Status Scale

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 داده است و همچنین تا حدی توانسته محدودیت روش‌های CMRI را بهبود ببخشد. از آنجا که تشخیص نوع ضایعه در بیمار (مزمین یا حاد) از طریق تصویر MR در طرح درمان و پیگیری روند بیماری بسیار مهم است، 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، حجیم بودن بیش از حد، یکنواختی کمتر میدان مغناطیسی تولید شده، آرتیفکت‌های ذاتی بیشتر دستگاه، افزایش زمان تصویربرداری و کاهش تعداد اسلایس‌ها به دلیل گرم شدن بدن بیمار هنگام اعمال میدان مغناطیسی ۳ تسلا و افزایش میزان تابش الکترومغناطیس به بیمار را نام برد [۵]. در نتیجه عوامل فوق، در مجموع اسکنرهای کنونی همچنان محبوبیت خود را حفظ کرده‌اند.

با این اوصاف دسته‌ای از کارهای تحقیقاتی به این سمت پیش رفته‌اند که با دستگاه‌های معمولی ۱/۵ تسلا ولی با تکنیک‌های غیرمتداول و جدیدتر، نوع ضایعات بیماری را با دقت بیشتری تعیین کنند. در تکنیک‌های تصویر برداری غیرمتداول^۱ میدان مغناطیسی تولید شده، به پارامترهای مختلفی از بافت حساس می‌شود و برای پزشک، امکان بررسی بافت از جنبه‌های مختلف مهیا می‌گردد. از جمله این تکنیک‌ها می‌توان به دیفیوژن، تصویربرداری ضریب انتقال مغناطیس (MTR^۲)، اندازه‌گیری زمان‌های استراحت^۳ T₁, T₂ و T₂* و طیف-سنجی غلظت متابولیک (MRS^۴) اشاره کرد [۶].

نوعی دیگر از تکنیک‌های تصویربرداری غیرمتداول، تصویربرداری MR به روش پرفیوژن است که در آن میدان مغناطیس تولید شده به تغییرات فلوی خون حساس می‌شود. پارامترهای استخراج شده از تصاویر پرفیوژن معمولاً بر مبنای اولین عبور ماده کنتراست از بافت مورد نظر، بعد از تصویربرداری با استفاده از پردازش‌های بعدی^۵ محاسبه می‌شوند که مهمترین آن‌ها متوسط زمان عبور (MTT^۶)، حجم خون (CBV^۷)، و فلوی خون (CBF^۸) می‌باشند. در بیماری MS بر اثر شکسته شدن سد مغزی-خونی (BBB^۹) سلول‌های

¹- Nonconventional MRI

²- Magnetization Transfer ratio

³- Relaxation Time

⁴-Metabolic Rating spectroscopy

⁵- Post Processing

⁶- Mean Transient Time

⁷- Cerebral Blood Volume

⁸- Cerebral Blood Flow

⁹-Blood Brain Barrier

دستگاه ایمنی به بافت مغز نفوذ می‌کنند و به دلایل نامعلوم سلول‌های T غلاف میلین را بافت بیگانه فرض کرده و شروع به تخریب آن می‌نمایند [۷]، این فرآیند التهاب^۱ نام دارد. به‌وضوح دیده شده است که بر اثر التهاب تغییرات قابل توجهی در دینامیک گردش خون در مقیاس مویرگی به‌وجود می‌آید [۸] و از آنجا که هدف در تصویربرداری پرفیوژن حساس کردن میدان مغناطیسی به تغییرات فلوی خون است، این تکنیک می‌تواند در ارزیابی بیماری MS مفید واقع شود [۹].

۱-۲- هدف تحقیق

امروزه در مطالعات MS، نیاز به داشتن یک روش تصویربرداری حساس و قابل اطمینان برای بررسی تغییرات آسیب شناسی، 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^۲ در مطالعات کمی MS رواج پیدا کرده است.

در حال حاضر ضایعات مشاهده شده در تصاویر T₁-enhanced، از نوع حاد تشخیص داده می‌شوند که یک شاخص معتبر برای میزان فعالیت بیماری است. همچنین تغییرات در تعداد و حجم ضایعات در تصاویر T₂-w شاخصی برای میزان تاثیر دارو است [۱۰]. بنابراین می‌توان گفت که مدیریت درمان در بیماران MS، زمانی که اطلاعات دقیق و کامل درباره میزان انواع ضایعات در دسترس نباشد، بسیار مشکل است چرا که در روند بیماری، آنچه با تشخیص بیماری یا روند پیشرفت (بهبود) رابطه مستقیم دارد، تشخیص کاملی از انواع ضایعات می‌باشد.

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 اتوماتیک 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 [۱۱].

علاوه بر آن بررسی کمی تغییرات ضایعات در تصاویر MR، به گونه‌ای که بتواند برآوردی از میزان درگیری واحد‌های حجمی و تخریب میلین ارائه نماید، به همراه ارزیابی علائم بالینی، درک دقیق تری از روند پیشرفت

¹-Inflammation

²-Pathological

بیماری ایجاد می کند. و می تواند اطلاعات مهمی برای طرح موثر درمان و پیگیری روند درمان در بیماران ارائه دهد [۱۲].

اگرچه طرح مسئله ناحیه بندی 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 همان طور که ذکر شد، ضرورت دارد.

با وجود تحقیقات فراوانی که به ویژه در دهه اخیر در زمینه ناحیه بندی انواع ضایعات MS انجام گرفته این مسئله همچنان چالش انگیز باقی مانده است، چراکه قابلیت اطمینان و پیچیدگی روش های مورد استفاده با توجه به نوع تصویر مورد پردازش و منطقه مورد نظر به منظور تقطیع، متفاوت است. علاوه بر آن روش ارائه شده به منظور استفاده در محیط های کلینیکی باید سریع و استفاده از آن توسط کاربر غیر حرفه ای آسان باشد.

از بین مطالعات انجام شده در تصاویر پرفیوژن تاکنون هیچ کدام به بررسی کمی در زمینه ناحیه بندی ضایعات نپرداخته اند و نتایج پژوهش ها به بررسی آماری پارامترهای پرفیوژن به دست آمده از تصاویر خلاصه می شوند، از این رو نیاز به انجام مطالعات بیشتر در این زمینه کاملاً محسوس است. همچنین تاکنون در هیچ تحقیقی، بیماران MS با روش پرفیوژن در اسکنرهای نسل جدید (۳ تسلا) مورد مطالعه قرار نگرفته اند و از سوی دیگر در روش های متعدد ارائه شده در ناحیه بندی انواع ضایعات، تاکنون از پارامترهای پرفیوژن کمک گرفته نشده است. بنابراین می توان انتظار داشت که برای دستیابی به ناحیه بندی دقیق تر ضایعات، با تلفیق الگوریتم های موجود و اطلاعات تصاویر پرفیوژن نتایج بهتری را در خصوص تعیین نوع ضایعات به دست آورد و افق جدیدی از امید را در درمان بیماران MS پدیدار ساخت.

۱-۳- روند تنظیم پایان نامه

در این پروژه با ثبت تصاویر پرفیوژن از بیماران MS در کنار تکنیک های تصویربرداری MR معمولی، با استفاده از تکنیک های پردازش تصویر، سعی شده است روشی جهت تعیین نوع ضایعات مزمن و حاد ارائه شود که از دقت و صحت بالاتری در مقایسه با روش های دیگر برخوردار می باشد. بدین منظور از ۱۰ بیمار مبتلا به MS تصویربرداری MR معمولی، که جزء روال معمول درمان بیماران بوده است، به عمل آمد.

تصویرهای اخذ شده به ترتیب از نوع T_1 وزن‌دار^۱ (T_1-w) و T_2 وزن‌دار^۲ (T_2-w) و FLAIR^۳ و T_1 وزن‌دار ارتقاء یافته با گادولینیم^۴ (T_1 -enhanced) بودند. علاوه بر این، قبل از تصویربرداری معمول، تصویربرداری به روش پرفیوژن نیز انجام شد که در مجموع زمانی حدود ۷۰ ثانیه را به روال تصویربرداری بیمار اضافه می‌کرد. البته برای اخذ این نوع تصویر با مشکلات فراوانی از جمله: نبود امکانات سخت‌افزاری و نرم‌افزاری مناسب جهت اخذ تصاویر و از همه مهمتر تجربه ناکافی مسئولین مربوط به اخذ تصاویر مواجه شدیم که با استفاده از الگوریتم‌های پردازشی توانستیم تا حدودی کیفیت تصاویر مورد نظر را بهبود بخشیم.

شرح تحقیق در این رساله در قالب ۶ فصل تدوین شده است. در فصل اول هدف تحقیق و روند تنظیم پایان-نامه بیان گردیده است. فصل دوم به معرفی بیماری MS و نحوه عملکرد غلط سیستم ایمنی بدن در واکنش به این بیماری و همچنین بحث در مورد نقش تصویربرداری MR معمولی در تشخیص بیماری یا ارزیابی پیشرفت بیماری و روند درمان می‌پردازد. در فصل سوم اصول کلی تصویربرداری پرفیوژن بیان شده و ادبیات پژوهشی در این نوع تصویربرداری، در حوزه نوآوری‌ها و کاربردهای آن در بیماری‌های مختلف و مخصوصاً MS، بررسی گردیده است. در فصل چهارم کلیه مراحل تحقیق گام‌به‌گام از مرحله ثبت تصاویر گرفته تا چالش‌های پردازش تصویر گزارش شده و 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.

امید است این تحقیق بتواند در آینده زمینه‌ساز درمان موثر بیماری MS باشد.

¹ - T_1 weighted

² - T_2 weighted

³ - Fluid Attenuated Inversion Recovery

⁴ - Gadolinium Enhanced T_1 weighted

فصل ۲- بیماری MS و نقش تصویربرداری MR

۲-۱- معرفی بیماری

بیماری MS شایع‌ترین بیماری دستگاه عصبی مرکزی (CNS^۱) است که با تغییرات و آسیب‌های دستگاه عصبی شامل از بین رفتن میلین و آسیب دیدن آکسون‌ها همراه است. امروزه بیش از دو میلیون نفر در سراسر جهان به این بیماری مبتلا هستند. بیشتر افراد مبتلا جوانان بین ۲۰ تا ۴۰ سال هستند [۱۳]. مهمترین آسیب وارد شده به این دسته از بیماران از بین رفتن غلاف میلین است، میلین نوعی چربی است که روی آکسون سلول‌های عصبی وجود دارد و از بین رفتن آن باعث به وجود آمدن نوعی از جراحی (ضایعه) در مغز یا نخاع می‌شود.

علامت‌هایی که در دستگاه عصبی مرکزی این بیماران وجود دارد به قرار زیر است:

التهاب، تولید پروتئین‌های ایمنی اولیگوکلونال^۲ و خرابی سد مغزی-خونی [۷].

از بین رفتن میلین همراه با شکسته شدن 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 سیستم عصبی مرکزی 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، Th₁ و Th₁₇ 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 دستگاه عصبی مرکزی را بیگانه تشخیص داده و به آن حمله می‌کنند. این عمل منجر به ایجاد التهاب در ناحیه ضایعه دیده می‌شود که خود موجب فراخوانی دیگر سلول‌های ایمنی مانند سایتوکاین‌ها^۳ و آنتی‌بادی‌ها^۴ می‌شود. در نتیجه‌ی حملات بعدی آکسون‌ها نیز آسیب می‌بینند. البته طبق پدیده‌ای به نام neuroplasticity در مغز، این ضایعات دوباره

¹- Central Nerve System

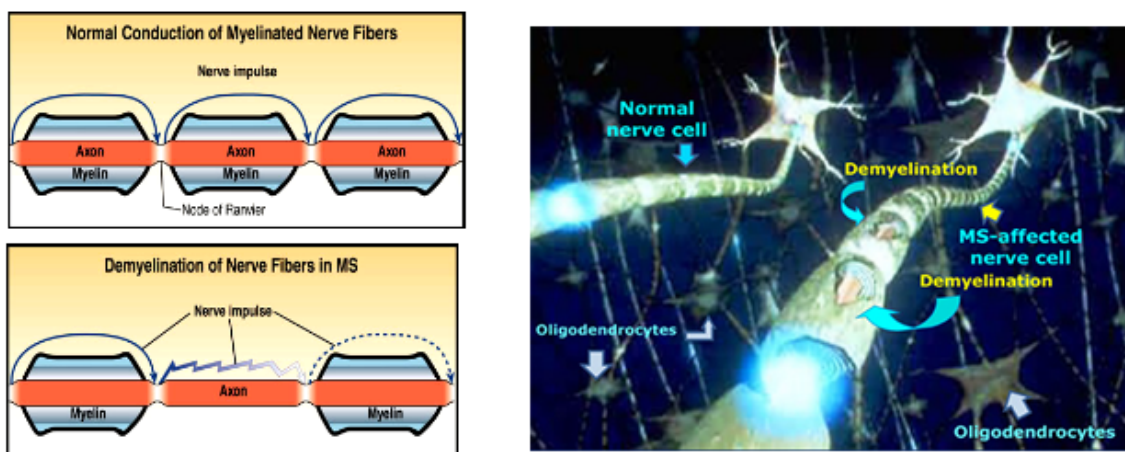
²- Oligoclonal bands

³- Cytokine

⁴- Antibody

شروع به ترمیم می‌شوند که منجر به بازسازی میلین^۱ می‌شود ولی در بیمار MS اغلب روند تخریب بیشتر از روند بازسازی است.

به خاطر فرآیند بازسازی میلین، در مراحل اولیه علائم بیماری مخفی می‌ماند ولی به هر حال بیماری پیشرفت می‌کند و به همین دلیل بیماری MS معمولاً دیر تشخیص داده می‌شود. بازسازی میلین توسط سلول‌های اولیگودندروسیت^۲ صورت می‌گیرد که معمولاً نازک‌تر و حساسیت آن کمتر است [۷]. در نتیجه تکرار حملات اثر بازسازی میلین کمتر می‌شود تا آنجا که یک پلاک^۳ یا شکاف خالی دور آکسون آسیب‌دیده ساخته می‌شود. در مطالعات کالبدشکافی این پلاک‌ها به رنگ خاکستری دیده می‌شوند. تخریب میلین در شکل ۱-۲ نمایش داده شده است.



شکل ۱-۲: تخریب میلین و بازسازی آن توسط سلول‌های oligodendrocytes [۷].

در شرایط آزمایشگاهی سلول‌های بنیادین قابلیت تبدیل شدن 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 ایده‌آل آن‌ها می‌شود.

۱-۱-۲ - علائم اولیه کلینیکی

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

^۱ - Remyelination
^۲ - Oligodendrocyte
^۳ - Plaque

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 [۱۴].

۲-۱-۲ - انواع مختلف بیماری

به طور کلی بیماران MS به پنج دسته تقسیم می‌شوند که دو دسته آخر آن بسیار نادرند [۱۴].

عود کننده - فروکش کننده^۱:

در این بیماران معمولاً 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^۲:

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 طوری که در صورت عدم شروع درمان بعد از ۵ سال بیمار را کاملاً ناتوان می‌سازد.

پیشرونده ثانویه^۳:

این نوع بیماری ابتدا با نوع عودکننده - فروکش کننده شروع می‌شود و در آخر به نوع پیشرونده تبدیل می‌شود. بعد از ده سال حدود ۵۰٪ و بعد از بیست و پنج سال حدود ۹۰٪ بیماران دسته اول به این نوع بیماری مبتلا می‌شوند.

پیشرونده - عودکننده^۴:

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

خوش‌خیم^۵:

در این نوع بیماری، بیمار به‌طور دوره‌ای و موقت دچار اختلالات بینایی یا مشکلاتی در رابطه با حس لامسه می‌شود. به‌طور کلی عوارض این نوع بیماری در مقایسه با انواع دیگر بسیار ملایم‌تر است و معمولاً خطری برای بیمار ندارد.

^۱ - Relapsing - Remitting

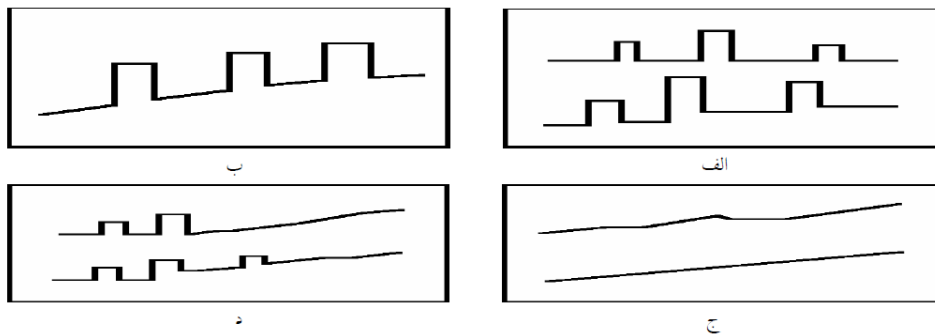
^۲ - Primary - Progressing

^۳ - Secondary - Progressing

^۴ - Progressing - Relapsing

^۵ - Benign

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



شکل ۲-۲: انواع بیماری MS الف: (عود کننده_فروکش کننده ب: عود کننده_پیش رونده ج: پیش رونده اولیه و د: پیش رونده ثانویه، محور افقی، زمان و محور عمودی شدت بروز علائم کلینیکی است [۷].

۲-۱-۳- نواحی بروز پلاک‌ها

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

ضایعات نخاع:

در بیماران MS نخاع در ناحیه گردنی^۱ 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 T₂w تهیه می‌شود.

همچنین میزان ناهمسانگردی جزئی (FA^۲) 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^۳ در نخاع خیلی راحت‌تر از مغز دیده می‌شود، این امر نخاع را به مکانی مطمئن برای بررسی ماده خاکستری تبدیل می‌کند [۷].

ضایعات در شبکه و عصب بینایی

از بین رفتن آکسون‌ها، به خصوص در عصب بینایی و شبکه 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 دستگاه عصبی مرکزی است که می‌تواند به صورت غیر تهاجمی در بافت زنده تصویربرداری شود. ساختار شبکیه مشابه دیگر قسمت‌های دستگاه عصبی مرکزی است یعنی دارای آکسون و سلول‌های گلیال است ولی میلین ندارد بنابراین ساختاری ایده‌آل برای نشان دادن پیشرفت بیماری شبکه عصبی (میزان انقطاع آکسون‌ها)^۱ است [۷].

ضایعات در مغز

به طور کلی ضایعات MS منجر به آسیب دیدن بافت ماده سفید، 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^۲ 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 ناتوانی‌های مربوط به اختلالات شناسایی افراد را بیان کرد. تحقیقات نشان داده که در تصویر برداری دیفیوژن پارامترهای FA^۳ و MD^۴ در ضایعات قشری در بیماران بیش‌تر از افراد سالم است. این ضایعات می‌توانند در طول یک سال دارای تعداد و حجم زیادتری شوند بدون اینکه در تصاویر MR معمولی اثری از آسیب ماده سفید مغز دیده شود [۷]. سد مغزی-خونی شامل سلول‌های اندوتلیال^۵ است که در طول رگ قرار گرفته‌اند. در بیماری MS این سد می‌شکند و به دنبال آن مشکلات زیادی مانند تورم، فعال شدن ماکروفاژها و دیگر سلول‌های دستگاه ایمنی در داخل مغز به وجود می‌آید. اینکه تخریب سد مغزی-خونی موجب بیماری MS می‌شود یا این فرآیند نتیجه بیماری MS است هنوز مشخص نیست. به طور معمول برای مشخص شدن خرابی سد مغزی-خونی از تصاویر T₁-enhanced استفاده می‌شود.

۲-۱-۴ - اهمیت بافت سفید به ظاهر سالم

جدای از دست رفتن میلین، در بیماری MS، قشر مغز^۶ 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 (NAWM)^۱ گفته می‌شود.

¹ - Walerian degeneration

² - Basal ganglia

³ - Fractional Anisotropy

⁴ - Mean diffusively

⁵ - Endothelial

⁶ - Cortex

حتی در طول مدت فروکش کننده، بیماری باز فعال است. میزان تخریب ماده خاکستری^۲ مستقل از میزان ضایعات MS است و با میزان ناتوانی و خستگی بیماران و ناتوانی‌های شناختی آن‌ها رابطه دارد.

قبل از شکسته شدن سد مغزی-خونی، بافت مغز در تصاویر MRI معمولی، 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.

۲-۲- نقش تصویربرداری MR

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، خراب شدن اکسون‌ها یا قطع شدن آن‌ها، ضایعه در عصب بینایی، خراب شدن سد مغزی-خونی و در نتیجه آن حمله ماکروفاژها و لنفوست‌های T به درون بافت مغز، و ضایعه‌هایی در قشر مغز و ماده خاکستری درونی مغز و نخاع، اشاره کرد.

به خاطر بررسی و تعقیب این ضایعه‌ها به صورت *in vivo* در تصاویر MR، این تصاویر در تفسیر و تشخیص زود هنگام MS نقش مؤثری دارند. اولین کاربرد تصاویر MR برای بیماری MS به اوایل ۱۹۸۰ بر می‌گردد. سیگنال غیر طبیعی ضایعه MS که در تصویر MR دیده شد بهترین دید را نسبت به ضایعه‌ی بافت تا آن زمان ایجاد کرد. در مقایسه با دیگر تکنیک‌ها مانند CT^۳ و PET^۴ این تصاویر از حساسیت بسیار بالاتری در ضایعات MS برخوردار بودند. و از آن به بعد MRI تبدیل به یک تست متداول کلینیکی در بیماری MS شد و برای تشخیص و پی‌گیری بیماری در روند درمان مورد استفاده قرار گرفت.

امروزه MRI بعد از مرگ^۵ در تطابق موارد غیر طبیعی^۶ دیده شده در تصاویر MR با یافته‌های کلینیکی بیماران همچنین در پیگیری تأثیر تکنیک‌های جدید MRI کاربرد دارد [۱۳]. 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.

^۱- Normally Appear White Matter

^۲- Gray Matter Atrophy

^۳- Computed Tomography

^۴- Positron Emmission Tomography

^۵- Postmortem MRI

^۶- Abnormality