

**SEKUNDAARISPROGRESSIIVISTEN MS-POTILAIEN KAULARANGAN
HERMORATOJEN DIFFUUSIOARVOJEN KORRELAATIO POTILAIEN
KLIINISIIN OIREISIIN JA OIREIDEN KESTOON**

LK Markus Huotari
Syventävien opintojen kirjallinen työ
Tampereen yliopisto
Lääketieteen laitos
Radiologia
Kesäkuu 2011

Tampereen yliopisto

Lääketieteen laitos

Alueellinen kuvantamiskeskus: Diffuusiotensorikuvausryhmän MS-tutkimus

HUOTARI MARKUS: SEKUNDAARISPROGRESSIIVISTEN MS-POTILAIEN KAULARANGAN HERMORATOJEN DIFFUUSIOARVOJEN KORRELAATIO KLIINISIIN OIREISIIN JA OIREIDEN KESTOON

Kirjallinen työ, 66 s.

Ohjaaja: dosentti Prasun Dastidar, professori Seppo Soimakallio

Kesäkuu 2011

Avainsanat:

multippeliskleroosi, DTI, SPMS, EDSS, FA, ADC, kervikaaliranka, neuroradiologia

Tiivistelmä:

MS-tauti on noin 6 000:ta suomalaista koskeva etenevä keskushermoston sairaus, joka ilmenee yleensä nuorella aikuisiällä. MS-diagnostiikka perustuu valtaosin aivojen MRI-kuvantamiseen, mutta T_1 - ja T_2 -painotteisissa kuvissa nähtävät muutokset eivät yleensä selitä täysin potilaiden kliinisiä oireita. Tässä tutkimuksessa tutkittiin diffuusiotensorikuvantamisella (DTI) kaularangan diffuusioarvojen korrelaatiota sekundaarisprogressiivisten MS-potilaiden (SPMS) EDSS-pisteisiin ja oireiden keston.

Diffuusiota kuvaavat arvot määritettiin 17:ltä sekundaarisprogressiivisen tautidiagnoosin saaneelta potilaalta kaularangan valkeasta aineesta neljältä spinaalitasolta ja neljältä eri mittausalueelta. Näitä tuloksia verrattiin keskenään ja suoritettiin niiden ja EDSS-pisteiden ja oireiden keston välillä korrelaatioanalyysit. Diffuusioarvot todettiin kaikilla mittausalueilla samansuuntaisiksi ja niiden todettiin korreloivan keskenään voimakkaasti. Sen sijaan diffuusion ja EDSS-pisteiden tai oireiden keston välillä ei havaittu merkitsevää korrelaatiota.

Näiden tutkimustulosten perusteella vaikuttaisi siltä, että käytetyllä diffuusiomäärityksellä ei voida arvioida MS-potilaiden kliinisten oireiden ja tautimuutosten välistä korrelaatiota. Lisätutkimukset ovat kuitenkin tarpeen paremmalla tekniikalla, koska muissa tutkimuksissa on saatu viitteitä DTI-menetelmän näyttävän normaalisarjojen magneettikuvia herkemmin poikkeamia erilaisissa tautiprosesseissa. Tämän vuoksi DTI mahdollisesti soveltuu tulevaisuudessa myös MS-potilaiden seurantaan.

SISÄLLYS

1	Johdanto.....	1
1.1	<i>MS-tauti</i>	1
1.1.1	MS-taudin patogeneesi ja oireet.....	1
1.1.2	MS-taudin diagnostiset kriteerit.....	2
1.1.3	Sairauden eteneminen	4
1.1.4	MS-taudin hoidon pääpiirteet.....	5
1.2	<i>Magneettikuvantaminen eli MRI</i>	6
1.2.1	Ydinmagneettinen resonanssi	6
1.2.2	Magneettikuvauksen periaate.....	7
1.2.3	Mittaustulosten analysointi	8
1.3	<i>Diffuusiotensorikuvantaminen eli DTI</i>	9
1.3.1	Diffuusio	9
1.3.2	Diffuusion mittaaminen	11
1.3.3	Diffuusiopainotuksen b -arvo.....	13
1.3.4	Diffuusion matemaattinen kuvaaminen.....	14
1.3.5	Diffuusion käytännön kuvaaminen.....	15
1.3.6	Traktografia	16
1.3.7	DTI:n rajoitukset	17
1.4	<i>Kaularangan diffuusion muuttuminen MS-taudissa</i>	18
2	Tutkimuksen toteuttaminen ja merkitys.....	20
2.1	<i>Tutkimuksen tavoitteet</i>	20
2.2	<i>Eettiset näkökulmat</i>	20
2.3	<i>Tutkimusmenetelmät</i>	21
2.4	<i>Tutkimusaineisto</i>	23
2.5	<i>Otoksen riittävyyden esiarvio</i>	24

3	Tutkimustulokset	26
3.1	<i>Tutkimuskohortin EDSS-pisteiden ja MS-taudin ensioireiden alkamisen korrelaatio</i>	26
3.2	<i>FA:n ja ADC:n hajontojen vertailu selkäydintasoittain.....</i>	27
3.2.1	Anterioriset alueet	27
3.2.2	Posterioriset alueet	31
3.2.3	Oikean puoleiset mittausalueet	32
3.2.4	Vasemman puoleiset mittausalueet.....	32
3.2.5	Yhteenveto eri mittaustasoista	33
3.3	<i>FA:n ja ADC:n hajontojen arviointi mittausalueittain</i>	34
3.4	<i>FA:n ja ADC:n korrelaatio EDSS-pisteisiin.....</i>	37
3.4.1	Pearsonin korrelaatio ja Spearmanin järjestyskorrelaatio eri spinaalitasoilla ja mittausalueilla	37
3.4.2	Eri mittausalueiden tulosten korrelaatio keskenään.....	41
3.4.3	Eri mittausalueiden Pearsonin korrelaatio ja Spearmanin järjestyskorrelaatio EDSS-pisteisiin44	
3.4.4	Eri spinaalitasojen Pearsonin korrelaatio ja Spearmanin järjestyskorrelaatio EDSS-pisteisiin46	
3.4.5	Kaikkien spinaalitasojen yhdistettyjen mittausten korrelaatio EDSS-pisteisiin.....	48
3.5	<i>FA:n ja ADC:n korrelaatio MS-taudin oireiden kestoon</i>	50
3.5.1	FA:n ja ADC:n korrelaatio oireiden kestoon yksittäisten mittausalueiden suhteen.....	50
3.5.2	FA:n ja ADC:n korrelaatio oireiden kestoon mittausalueittain.....	52
3.5.3	FA:n ja ADC:n korrelaatio oireiden kestoon spinaalitasoittain.....	53
3.5.4	FA:n ja ADC:n korrelaatio oireiden kestoon yhdistettynä kaikilla spinaalitasoilla	54
4	Päätelmät	56
	Lähteet	62
	Liitteet.....	66

1 JOHDANTO

1.1 MS-tauti

MS-tauti eli multipeliskleroosi (englanniksi multiple sclerosis) on noin 6 000:ta suomalaista koskettava etenevä keskushermoston sairaus, joka yleensä ilmenee 20–40 vuoden iässä. Nuorimmat potilaat ovat 13–14 -vuotiaita ja naisilla sairautta esiintyy lähes kaksi kertaa enemmän kuin miehillä. (Mustajoki 2009) MS-tauti on siten yleisin nuorten aikuisten keskushermoston sairaus. Potilasmäärät ovat viime vuosina olleet jatkuvassa kasvussa, koska uusimpia tutkimusmenetelmiä käyttäen diagnoosi saadaan yhä aikaisemmassa vaiheessa ja vähäisempien oireiden perusteella. Sairauden syy on epäselvä, mutta perintötekijöillä on jonkin verran osuutta asiaan. Suomalaisten MS-potilaiden sisaruksilla on 25-kertainen vaara sairastua tautiin ja lisäksi tautitapaukset ovat keskittyneet maailmalla ja Suomessa hyvin epätasaisesti (kuva 1) (Mustajoki 2009).



Kuva 1: MS-tapausten levinneisyys Pohjoismaissa. Tummenneilla alueilla ilmaantuvuus on korkeampaa kuin vaaleammilla. (Mukaillen Ruutiainen 2009)

1.1.1 MS-taudin patogeneesi ja oireet

MS-tauti määritellään hajapesäkkeiseksi keskushermoston autoimmuunisairaudeksi. Taudissa T-solut hyökkäävät oligodendrosyyttien muodostamaa myeliiniä vastaan erillisissä pesäkkeissä hermoston valkean aineen alueella. Myeliinin tuhoutuminen johtaa

neuronin aksonin sähköisen johtokyvyn heikkenemiseen, jota vastaan sairauden alkuvaiheessa tapahtuu remyelinisaatiota eli myeliinin uudismuodostusta. Yleinen MS-taudin ensioire on optikusneuriitti eli näköhermotulehdus, jossa myeliinin tuhoutuminen haittaa silmän ja aivojen näköalueiden harmaan aineen välistä viestintää ja siten heikentää näkökykyä eri tavoin. Jatkuvat hyökkäykset myeliiniä ja oligodendrosyyttejä vastaan heikentävät valkean aineen remyelinisaatiokykyä ja saavat lopulta aikaan ar-pimaisen plakin alueelle ja tätä kautta pysyvän ja palautumattoman vaurion.

Suoranaisen demyelinisaation ja aksonivaurion lisäksi hermosoluihin vaikuttaa myös inflammaatio. Jokin tuntematon tekijä laukaisee autoimmunireaktion, jossa T-solut pääsevät veri-aivoesteen läpi. Kun nämä solut tuhoavat myeliiniä, ne ruokkivat edelleen inflammaatiota ja tämä estää veri-aivoesteen normaalia toimintaa. Samalla vapautuu kemiallisia tulehduksen välittäjäaineita kuten sytokiinejä ja vasta-aineita. Nämä vaikuttavat ympäristön soluihin ja stimuloivat mm. kudosturvotuksen kehittymistä. Turvotus aiheuttaa uutta tulehdusreaktiota ja näin inflammaatio ruokkii itseään.

Demyelinisaatiopesäkkeet voivat sijaita aivojen, näköhermon ja selkäytimen valkean aineen alueella. Niiden sijainnin ja koon vaihtelun vuoksi myös oireet ovat moninaiset. Yleisimmät alkuoireet MS-taudissa ovat halvausoire jossakin raajassa, tuntoaistin häiriintyminen ja näön hämärtyminen tai kaksoiskuvat (optikusneuriitti). Muita oireita ovat epävarma kävely, puhehäiriö, suolen ja virtsarakon toimintahäiriöt ja impotenssi.

1.1.2 MS-taudin diagnostiset kriteerit

MS-taudin diagnosoimiseksi ei ole toistaiseksi varmaa testiä, vaan diagnoosi on kliininen. Diagnoosin perustana on käytetty useita erilaisia kliinisiä kriteereitä (mm. Schumacher ym. 1965 ja Poser ym. 1983). Erityisesti erilaisten kuvantamistekniikoiden kehitys on mahdollistanut diagnostiikan tarkentumisen, ja nykyään MS-diagnoosi suositellaan tehtäväksi McDonaldin ym. (2001) ja täydennettyjen Polman ym. (2005) kriteerien mukaisesti.

Varman aaltomaisen MS-taudin kriteerit:

1. Kaksi erillistä oirejaksoa ja kliiniset löydökset kahdesta erillisestä leesiosta

2. Kaksi erillistä oirejaksoa ja kliiniset löydökset yhdestä leesiosta ja
 - a. Barkhofin ym. (1997) MK-kriteereiden mukainen hajapesäkkeisyyden osoitus tai
 - b. vähintään kaksi MS-tautiin sopivaa MK-leesiota ja positiivinen likvori-löydös tai
 - c. uusi oirejakso, joka viittaa leesioon.
3. Yksi erillinen oirejakso ja kliiniset löydökset kahdesta erillisestä leesiosta ja
 - a. ajallisen disseminaation osoitus magneettikuvauksella (uusi T2-leesio vähintään kuukauden kuluttua oireiden alkamisesta tai gadoliinitehosteinen leesio vähintään kolmen kuukauden kuluttua tehdyssä kuvauksessa) tai
 - b. uusi oirejakso
4. Yksi erillinen oirejakso ja yksi kliininen löydös (kliinisesti eriytynyt oireyhtymä, KEO) ja
 - a. kohtien 2 a tai b mukaisesti osoitettu hajapesäkkeisyys sekä
 - b. kohdan 3 a mukaisesti osoitettu ajallinen disseminaatio tai uusi oirejakso

Barkhofin ym. (1997) MRI-kriteerien mukaisesti todennetaan hajapesäkkeisyys tilassa silloin, kun vähintään kolme seuraavista täyttyy:

1. Yksi gadolinium-tehostuva leesio aivojen tai selkäytimen alueella tai vähintään 9 T2-hyperintensiivistä leesiota
2. Vähintään 1 jukstakortikaalinen leesio
3. Vähintään 3 periventrikulaarista leesiota
4. Vähintään 1 infratentoriaalinen leesio

Diagnoosin pohjana on siis MS-taudille tyypillisten leesioiden todentaminen ja niiden hajautuminen sekä ajassa että paikassa (engl. dissemination in time and place, DIT ja DIP). Magneettikuvaus on diagnostiikassa ensisijainen tutkimus. Tyypillisiä MS-taudissa todettavia muutoksia ovat erityisesti periventrikulaariset eli aivokammioita ympäröivät voimakassignaaliset valkean aineen alueet T2-painotteisissa kuvissa ja gadoliniumilla

tehostuvat muutokset T1-painotteisissa kuvissa. Tällaiset muutokset eivät kuitenkaan ole spesifisiä MS-taudille, vaan valkean aineen muutoksia tavataan jopa 40 %:lla neurologisen klinikan potilaista (Offenbacher ym. 1993). Iän myötä jopa joka kolmannella yli 40-vuotiaalla voidaan havaita periventrikulaarisia valkean aineen muutoksia ilman MS-tautia. Magneettikuvauksen tuottamaa diagnoosia voidaan tarkentaa likvorinäytettä analysoimalla ja osoittamalla näytteestä MS-taudille tyypillisiä immunologisia poikkeavuuksia. Erityisen tärkeitä likvorinäytteet ovat erotusdiagnostiikassa. (MS-taudin lääkehoito ja kuntoutus: Käypä hoito –suositus 2006).

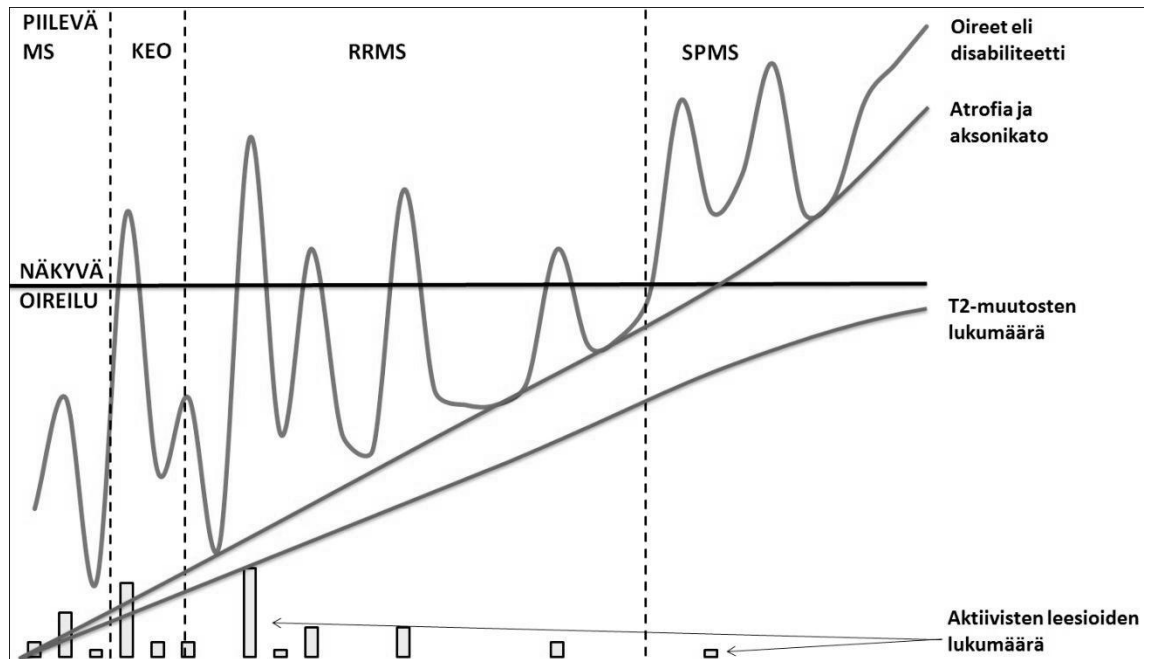
MS-taudille spesifejä löydöksiä ei siis ole, mutta tietyt tyyppilöydökset lisäävät kuitenkin oikean MS-diagnoosin todennäköisyyttä tuntuvasti. Noin 5 %:lla kliinisesti varmoista MS-potilaista aivojen MRI-tutkimuksessa ei löydy mitään patologista (Offenbacher ym. 1993), mutta ainakin osalla heistä selkäytimen MRI-tutkimuksessa MS-plakkeja olisi löydettävissä (Thorpe ym. 1996, Lycklama ym. 2000). Erityisesti ennen MRI-tutkimusten kehittymistä nykytasolleen käytettiin edellä mainittujen tutkimusten lisäksi herätepotentiaalitutkimuksia, joissa hermoratojen johtumisnopeuksia mittaamalla saadaan kuva hermoratojen vaurioitumisasteesta. Näin voidaan arvioida oireettomien vaurioiden määrää. Herätepotentiaalitutkimusten merkitys diagnostisesti on kuitenkin nykyään pientä.

1.1.3 Sairauden eteneminen

MS-taudin voidaan katsoa alkavan ensimmäisten näkyvien oireiden ilmaantuessa, vaikka sairaus onkin tätä ennen ollut piilevänä. Ensimmäinen oirejakso alkaa verrattain nopeasti päivien tai viikkojen kuluessa ja kestää viikkoja tai kuukausia ennen remittoitumistaan. Oireet voivat olla tuolloin mono- tai polysymptomaattisia riippuen leesioden sijainnista. MRI:ssä leesiot voivat näkyä gadoliniumilla värjäytyvinä plakkeina. Tässä vaiheessa ei vielä ajallisen disseminaation puuttuessa voida asettaa MS-diagnoosia, vaan puhutaankin kliinisesti eriytyneestä oireyhtymästä eli KEO:sta (engl. clinically isolated syndrome, CIS).

Tyypillisesti sairaus etenee (kuva 2) tästä siten, että korjausmekanismit kykenevät estämään vauriomekanismien toimintaa ja sairauden kulku on aaltomaista eli relapsoivaa

ja remittoivaa (engl. relapsing–remitting multiple sclerosis, RRMS). Lopulta korjausmekanismien tuottama oirekuvan palautuminen ei ole enää riittävää, jolloin sairaus muuttuu jatkuvasti eteneväksi eli sekundaarisesti progressiiviseksi (engl. secondary progressive multiple sclerosis, SPMS). Joissakin tapauksissa taudinkulku on hyvin maligni ja sairaus alkaa suoraan primaaristi progressiivisena (engl. primary progressive multiple sclerosis).



Kuva 2: MS-taudin luonnollinen kulku ja vaiheet. Taudin alkuvaiheessa inflammatoriset leesiot ovat pääroolissa, mutta ne eivät riitä aiheuttamaan havaittavia oireita. Sairauden edetessä oireisto kuitenkin progressiivisesti pahenee. Kliinisesti eriytynyt oireyhtymä KEO kuvaa ajanjaksoa ensimmäisten oireiden ja kliinisen diagnoosin välillä. Sairauden alkuvaiheessa inflammaatiot lisäävät disabiliteettiä ja aiheuttavat toistuvia relapseja. Sairauden edetessä aktiivisesti inflammoituneet leesiot muodostuvat harvinaisemmiksi. Aksonien atrofia ja degeneraatio vähentävät kuitenkin remissioiden aikana palautumista. Potilaan disabiliteetti kasvaa jatkuvasti ja relapsoiva remittoiva MS-tauti (RRMS) muuttuu sekundaarisprogressiiviseksi (SPMS). (Mukaillen Compston ja Coles 2002 sekä Irina Elovaara, luento Tampereen yliopistossa 2009)

1.1.4 MS-taudin hoidon pääpiirteet

MS-tautiin ei ole parantavaa hoitoa, mutta nykykeinoin sairauden kulkuun voidaan vaikuttaa ja potilaiden elinikä on yleensä kymmeniä vuosia. Hyvin varhaisessa vaiheessa pyritään suonensisäisten interferoneiden avulla vähentämään taudin pahenemisvaiheita. Ensilinjan lääkkeenä voidaan myös käyttää glatimeeriasetaattia. Jos interferonihoito tehoaa huonosti, voidaan käyttää mm. natalisumabia, miroksantronia tai atsatiopriiniä. Erityisesti vaikeaan aaltomaiseen MS-tautiin suositetaan natalisumabia

ensilinjan lääkkeenä. Äkillisiin pahenemisjaksoihin käytetään suuria suonensisäisiä annoksia metyyliprednisolonia. MS-potilaan hoitoon kuuluu myös erilaisten tulehdusten hyvä hoito sekä kuntoutus ja toimintaterapia, joiden avulla voidaan vaikuttaa sairauksien oireisiin ja potilaan sairauden tunteeseen.

MS-potilaan hoidon tehokkuutta arvioidaan yleensä subjektiivisesti ja käyttämällä EDSS-asteikkoa (Expanded Disability Status Scale, liite 1, Kurtzke 1983). Asteikolla täysin oireeton henkilö saa 0 pistettä ja MS-taudin aiheuttama potilaan kuolema antaa 10 pistettä. Lievä tai kohtalainen toimintakyvyn alenema asettuvat asteikolla välille 0–5,0.

1.2 Magneettikuvantaminen eli MRI

1.2.1 Ydinmagneettinen resonanssi

Magneettikuvaus perustuu siihen, että jokaisella atomilla on oma ominainen resonanssitaajuutensa. Tämä on seurausta siitä, että sähköisesti varautuneet atomiytimet pyörivät akseliensa ympäri. Joillakin atomiytimillä on tämän seurauksena magneettinen momentti eli muuttuvan sähkökentän aiheuttama magneettikenttä, josta käytetään myös englanninkielistä nimitystä spin. Vetyatomien ytimessä on vain yksi varautunut protoni, joka pyöriessään muodostaa tällaisen momenttivektorin. Voidaan siis ajatella, että vetyatomien protonit ovat pieniä pyöriviä magneetteja. Kudoksessa kaikki protonit pyörivät satunnaisesti siten, että pienet magneettivektorit neutraloivat toisensa eikä kudoksella ole ulospäin magneettisuutta. (Bushong 2003)

Magneettikuvantamisessa protonien magneettivektorit järjestetään samalle akselille asettamalla kudoksella erittäin vahvaan ulkoiseen magneettikenttään, jonka voimakkuutta kuvataan nimellä B_0 . Tähän kenttään siirtyessään osa kaikista protoneiden magneettivektoreista kääntyy kentän suuntaiseksi, osa samansuuntaiseksi ja hieman pienempi osa vastakkaisuuntaiseksi. Nettovaikutus tällä on se, että keholle syntyy kokonaisuutena magneettivektori, joka on ulkoisen magneettikentän suuntainen. Protonit eivät kuitenkaan ole suuntautuneet aivan tarkalleen magneettikentän suuntaisesti, vaan ne hieman kiertävät magneettikentän akselia hyrrän lailla. Kunkin magneettivektorin kärki piirtää siis kuviteltua ympyrää, jonka keskipisteessä on ulkoisen magneettikentän

suunta. Ympyräliikkeen eli prekessioliikkeen kierrostaajuus on kullekin protonille ominainen Larmor-taajuus, joka riippuu ulkoisen magneettikentän voimakkuudesta. Larmor-taajuus saadaan selville, kun tiedetään kullekin atomiytimelle ominainen ns. gyromagneettinen suhde (taulukko 1). Tämä suhde kertoo kunkin ytimen käyttäytymisestä ulkoisessa magneettikentässä. Kertomalla suhdeluku magneettikentän voimakkuudella saadaan ytimen Larmor-taajuus kyseisessä kentässä eli niin sanottu prekessiotajuus. Taulukosta huomataan, että vedyllä on tavallisista alkuaineista suurin gyromagneettinen suhde. Tämän ansiosta vetyä on helppo käyttää kuvantamisessa, koska muiden alkuaineiden taajuusspektrit eivät osu häiritsevässä määrin samalle mittausalueelle. Lisäksi ihmiselimistön rakenteista jopa 90 % koostuu vedystä, joten magnetikuvauksessa aikaansaatu signaalin intensiteetti on vastaavasti suurempi kuin harvinaisemmilla alkuaineilla. (Bushong 2003)

Taulukko 1: Eri aineille ominaisia gyromagneettisia suhteita γ , joiden avulla saadaan laskettua kullekin aineelle ominainen Larmor-taajuus kaavalla $\omega = \gamma B_0$, jossa B_0 on ulkoisen magneettikentän voimakkuus ja ω on vallitseva Larmor-taajuus kyseisessä magneettikentässä. (Lähde: Bushong 2003)

Ydin	Gyromagneettinen suhde (MHz/T)
^1H	42,6
^{19}F	40,0
^{31}P	17,2
^{23}Na	11,3
^{13}C	10,7
^{17}O	5,8
^{39}K	2,0
^{12}C	0

Magneettikuvauksessa käytetään erittäin voimakkaita ulkoisia magneettikenttiä. Tätä nykyä monet laitteet synnyttävät joko 1,5 Teslan tai 3,0 Teslan kentän, jotka vastaavat noin 15 000- ja 30 000-kertaisesti maan magneettikenttää. Voimakkaalla kentällä paitsi saavutetaan suurempi Larmor-taajuus, myös vaste kuvattavassa kohteessa paranee. Kääntyessään ulkoisen kentän suuntaiseksi protoni asettuu tiettyyn energiatilaan. Magneettikentän suuntainen tila on pienemmän energian tila kuin kentän vastainen. Siten ulkoisen magneettikentän suurentaminen saa suuremman osan magnetoitumisvektoreista kääntymään samaan suuntaan ja kuvattavan alueen kokonaismagnetoitumisvektorista tulee suurempi ja kuvaustarkkuus paranee. (Bushong 2003)

1.2.2 Magneettikuvauksen periaate

Voimakas ulkoinen magneettikenttä saa siis elimistössä aikaan pienen sisäisen magneettikentän, jonka voimakkuus on kuitenkin mittaamattoman pieni ulkoiseen kent-

tään verrattuna. Jotta mittaus onnistuisi, magnetoitumisvektorit täytyy virittämällä kääntää esimerkiksi kohtisuoraan ulkoista kenttää vastaan. Virittämiseen käytetään radiotaajuista sähkömagneettisen säteilyn pulssia eli RF-pulsseja, jonka taajuus on sama kuin tutkittavien ytimien Larmor-taajuus. Kun ytimiin kohdistetaan niiden ominaistajuuden suuruinen pulssi, niiden protonit alkavat resonoida kuin kaksi saman ominaistajuuden omaavaa äänirautaa. RF pulssi vaikuttaa ytimiin siten, että se virittää niitä ja kääntää samalla niiden magnetoitumisvektoria poispäin ulkoisen magneettikentän akselista. Mitä pidempään pulssi kestää, sitä kauemmas akselista päädytään. Yleensä käytetään pulssia, jonka voimakkuus ja kesto riittävät kääntämään sisäisen magneettikentän magnetoitumisvektorin 90° alkuperäiseltä akselilta. Samanaikaisesti RF-pulssi synkronoi kaikkien vety-ytimien prekessioliikkeen. Tällöin satunnaiset prekessioliikkeet eli protonijoukon vaapunta muuttuu siis samaan vaiheeseen RF-pulssin ja toistensa kanssa. Synkronisaatiosta seuraa se, että sisäisen magneettikentän magnetoitumisvektorin voidaan havaita alkavan huojua ulkoista kenttää kohtisuorassa olevan akselin ympärillä. Koska tällä akselilla ei ole aiemmin ollut minkäänlaista magneettikenttää, voidaan poikittaisen kentän syntyminen mitata. Tämä tapahtuu mittaamalla sisäisen magneettikentän sähkömagneettisella induktiolla MRI-laitteen vastaanottimen RF-kelaan aiheuttamaa vaihtovirtaa. Kun RF-pulssi lopetetaan, vety-ytimet palautuvat alkuperäiseen asemaansa ulkoisen magneettikentän suuntaisiksi ja prekessioliike palaa nopeasti satunnaiseksi. Tällöin ytimien viritystila relaxoituu ja mitattava sisäinen magneettikenttä hukkuu jälleen ulkoiseen kenttään. (Bushong 2003)

1.2.3 Mittaustulosten analysointi

Mitattava MR-signaali heikkenee siis hyvin nopeasti heti RF-pulssin lakattua. Relaxaatiossa on erotettavissa kaksi erillistä prosessia, joiden kesto riippuu aineiden ominaisuuksista eli niiden atomirakenteesta:

1. Pitkittäinen relaxaatio: Sisäinen magneettikenttä palaa nopeasti 90° -akselilta kohti ulkoista magneettikentän akselia. Tämä relaxaatio tapahtuu hyvin nopeasti, ja sitä mitattaessa saadaan relaxaatioon kuluva aika eli T_1 -aika.

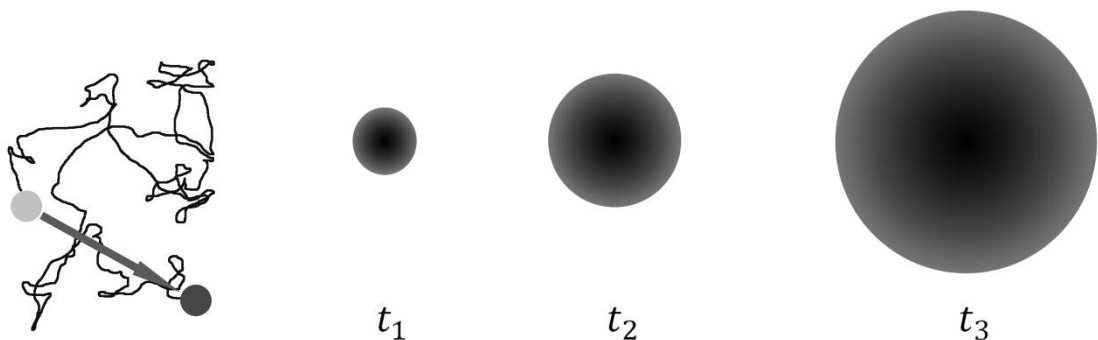
2. Poikittainen relaksaatio: Sisäisen magneettikentän vektorin kääntyessä ytimien vaappuminen eli prekessio akselin ympäri synkronoituu eli RF-pulssi saa kaikki ytimet samaan vaiheeseen. Tämä tunnustetaan vaihtovirtana, jonka taajuus on sama kuin Larmor-taajuus. Pulssin lakattua synkronisaatio pikkuhiljaa häviää ja mitattavan vaihtovirran amplitudille käy samoin. Aikaa, joka kestää, kunnes ytimet ovat menettäneet synkronisaationsa, kutsutaan T_2 -ajaksi. Poikittainen relaksaatio on pitkittäistä hitaampi prosessi.

T_2 -aika kertoo kudoksessa enemmän tietoa kunkin ytimen ympäristöstä, kun taas T_1 -aika liittyy enemmän ytimen omiin ominaisuuksiin. Tästä johtuu, että T_1 -painotteisissa kuvissa neste nähdään tummana, kun taas T_2 -painotteisissa kuvissa neste on aina kirkasta. Kova luu taas ei anna juurikaan MR-signaalia, koska luussa ei ole merkittäviä määriä vetyä. Tämän vuoksi magneettikuvia käytetäänkin lähinnä pehmytkudosten kuvantamiseen ja erityisesti aivojen eri rakenteiden paikantamiseen. (Bushong 2003)

1.3 Diffuusiotesorikuvantaminen eli DTI

1.3.1 Diffuusio

Fysiikan perusteiden mukaisesti kappaleen lämpötila tarkoittaa sen rakenneosasten satunnaista värähtelyä ja liikettä. Värähtelyliike vaatii, että kappaleella on jokin energiatila, joka voidaan mitata sen lämpötilana. Absoluuttisessa nollassa kaikkien hiukkasten liike lakkaa ja lämpötila on 0 K eli noin $-273,15\text{ °C}$. Tätä satunnaista lämpöliikettä kutsutaan Brownin liikkeeksi (kuva 3) ja se saa aikaan myös kaikkien ainei-



Kuva 3: Vasemmalla kuvattuna yksittäisen vesimolekyylin satunnaista diffuusiota lähtöpisteestä (vihreä) loppupisteeseen (punainen). Molekyylin kokonaissiirtymä eli diffuusio ajassa t kuvattuna nuolella. Oikealla kuvattuna mustin palloin, miten diffuusioon käytetyn ajan pidentäminen ($t_1 < t_2 < t_3$) suurentaa tilavuutta, josta diffundoitava molekyyli todennäköisesti löytyy.

den, eritoten nesteiden ja kaasujen, pyrkimyksen termodynamiikan sääntöjen mukaisesti suuremman entropian eli epäjärjestyksen tilaan. Tämä tarkoittaa sitä, että esimerkiksi satunnaisesti jakautuneet ionit vedessä pyrkivät jakautumaan tasaisesti koko vesimassaan. Tämä on selitettävissä sillä, että suuren paikallisen ionikonsentraation alueella satunnainen Brownin liike saa aikaan enemmän ionien välisiä törmäyksiä kuin alueella, jossa ionikonsentraatio on pieni. Ilmiötä kutsutaan diffuusioksi, joka tarkoittaa satunnaiseen liikkeeseen perustuvaa molekyylien kulkeutumista suuremman konsentraation alueelta kohti pienempää konsentraatiota. Einsteinin diffuusioyhtälön (1956) mukaan vakio- lämpötilassa diffuusion voimakkuus ja kappaleen siirtymä voidaan kuvata yhtälöllä

$$\langle r^2 \rangle = 6Dt,$$

jossa $\langle r^2 \rangle$ tarkoittaa keskimääräistä hiukkasen poikkeamaa lähtöpisteestään korotettuna toiseen potenssiin, D on diffuusiovakio ja t kulunut aika. Diffuusiovakion suuruus riippuu lämpötilasta, liuottimen viskositeetista, diffundoituvien molekyylien koosta ja muodosta (yleensä säteestä pallomaisille kappaleille) ja aineen konsentraatiosta eli molekyylien lukumäärästä tietyssä tilavuudessa. Diffuusiovakio, joka yleensä ilmaistaan yksiköissä mm^2/s , antaa siten suhdeluvun diffuusion suuruudelle tietyn pinta-alan ja konsentraatiogradientin läpi tietyssä ajassa. (Mukherjee ym. 2008)

Koska magneettikuvus muutenkin perustuu vety-ytimien protonitiheyden kuvantamiseen, on luonnollista kiinnostua myös vesimolekyylien H_2O diffuusiosta elimistössä. Tavallisten MRI-kuvien painottaminen veden diffuusiolla (engl. diffusion-weighted magnetic resonance imaging, DW-MRI) on mahdollistanut jo pitkään aivojen eri rakenteiden diffuusion suuruuden vertailun. Kun tähän skalaariseen eli laaduttomaan suuruustietoon yhdistetään veden liikkeen suunta, saavutetaan kuitenkin aivan uudenlaisia tietoja. Aiemmin tarkka tieto hermoratojen kulusta voitiin saada vain ruumiinavauksissa tarkalla hermosäikeiden dissekoinnilla. Noin 15 vuoden ajan diffuusiotensokuvantaminen (engl. diffusion tensor imaging, DTI) on kuitenkin tarjonnut vaihtoehtoisen ja kajoamattoman menetelmän hermoratojen kartoitukseen (Basser ym. 1994).

Diffuusiokuvantaminen ei kuitenkaan suoraan tuota kuin tietoa siitä, että liikettä on tapahtunut. Jotta tämän liikkeen tarkempi analysointi on mahdollista, on ensin eroteltava erilaiset nesteen liikkumistavat. Vesi voi liikkua kuvauskohteessa periaatteessa kolmella tavalla. Jos koko tutkittava kohde liikkuu, eli potilas esimerkiksi kääntyy tutkimussängyllä, voidaan havaita kehon kaikkien vesimolekyylien massaliike (engl. bulk motion). Virtausliike (engl. flow) taas syntyy esimerkiksi verenkierron virtauksen kautta. Kolmas liike on diffuusio, joka ei liity mitenkään fyysiseen makroskooppiseen liikkeeseen. Veden diffuusiota tapahtuu joka puolella kudoksia, intra- ja ekstrasellulaarisesti sekä transmembraanisesti kalvorakenteiden läpi. Tämä vesimolekyylien törmäily tiettyyn suuntaan on sitä helpompaa, mitä vähemmän esteitä molekyyliä ympäröi. Diffuusiota mittaamalla saadaan siis epäsuorasti selville vesimolekyylien satunnaisilla törmäyksillään selvittämä mikrostrukturi. Solujen rakenteet muuttavat homogeenista diffuusiota, eli jokaiseen suuntaan tasaisesti tapahtuvaa lämpöliikettä, epähomogeenisemmaksi eli anisotrooppisemmaksi. Esimerkiksi aivojen valkeassa aineessa sijaitsevat hermoradat eli neuronien aksonit rajoittavat diffuusiota aksonia vastaan kohtisuoralla akselilla. Toisin sanoen diffuusiota tapahtuu enemmän aksonin suunnassa kuin sitä vastaan, koska solun kalvorakenteet estävät liikettä muihin suuntiin. Toisaalta myös diffuusion suuruus voi muuttua. Esimerkiksi hypoksia tai fyysiset vammat voivat muuttaa solujen toimintaa tai mikrostruktuuria siten, että diffuusiossa voidaan havaita muutoksia paljon ennen makroskooppisia MRI-kuvissa näkyviä vaurioita. (Mori 2006)

1.3.2 Diffuusion mittaaminen

MRI-tutkimuksessa saatava tieto on signaalin intensiteetti tietyssä avaruuden pisteessä. Tämä intensiteetti on seurausta ennen kaikkea veden konsentraatiosta eli protonitiheydestä kyseisessä vokselissa eli kolmiulotteisessa pikselissä ja lisäksi siihen vaikuttavat signaalin relaksaatioajat T_1 ja T_2 . Intensiteetin herkistäminen veden diffuusiolle tapahtuu käyttämällä tietynlaista pulssitettua magneettikenttägradienttia. Tällainen gradientti luodaan siten, että MRI-laitteen sisällä oleva lähes täysin homogeeninen magneettikenttä muutetaan säännöllisen epähomogeeniseksi siten, että kentän suuruus muuttuu lineaarisesti jokaisella avaruusakselilla x , y ja z . Tällöin jokaisen akselin suhteen muodostuu oma magneettikenttägradienttinsa. Jokainen gradientti

voidaan lisäksi kytkeä erikseen päälle tai pois päältä. Normaalitilanteessa vallitsee siis homogeeninen ulkoinen magneettikenttä B_0 , ja diffuusiopainotuksen aikaansaamiseksi magneettikenttägradientit kytketään pulssittaisesti päälle kunkin akselin suhteen. Näitä pulsseja eri akseleiden suhteen voidaan yhdistää eri tavoin, ja pulssien kesto voi vaihdella kulloisenkin tarpeen mukaisesti. (Mori 2007)

Mitattaessa protoneja homogeenisessä kentässä kunkin protonin magnetoitumisvektori resonoi samalla Larmor-taajuudella. Sen sijaan käytettäessä gradientteja kukin protoni reagoi kohdallaan vallitsevaan ulkoiseen magneettikenttään kaavan $\omega = \gamma B_0$ mukaisesti. Toisin sanoen epähomogeenisessa kentässä eri paikoissa sijaitsevat vesimolekyylit resonovat myös eri taajuuksilla. Kun protonit synkronoidaan ensin radio-taajuisella RF-pulssilla samaan vaiheeseen, saadaan näkyviin MRI-laitteen vastaanotinkelalla niin sanottu summa-aalto. Tämän jälkeen kytketään päälle ensimmäinen gradientti, joka siis saa samassa vaiheessa olevat protonit muuttamaan värähtelyään siten, että muodostuu tietty vaihe-ero (engl. dephasing gradient). Aaltoliikkeen sääntöjen mukaisesti koko mittausakselilla havaittava taajuuksien summa tällöin vaimenee, koska samassa vaiheessa olevat protonit eivät enää vahvista toisiaan. Jos tämän jälkeen kuvausalueelle kohdistetaan alkuperäiselle gradientille käänteinen gradientti (engl. rephasing gradient), vaihe-ero häviää, protonit palaavat samaan vaiheeseen ja summa-aalto palaa selkeäksi siniaalloksi. (Mori 2007)

Näin käyttämällä kahta toisilleen vastakkaista gradienttia saatava magneettikuvaussignaali on diffuusiopainotettu. Tämä johtuu siitä, että summa-aallon palautuminen on täydellistä vain, kun mitattavien protonien paikka ei muutu kahden gradientin välisenä aikana. Mikäli vesimolekyylit liikkuvat, ne joko muuttavat summa-aallon vaihetta tai pienentävät tämän summa-aallon intensiteettiä. Vaihemuutos tapahtuu, kun koko molekyylimassa vaihtaa paikkaa esimerkiksi virtauksen tai massaliikkeen seurauksena. Summa-aallon intensiteetin muutos taas tapahtuu, kun yksittäiset molekyylit ovat vaihtaneet paikkaansa eivätkä siten palaudu käänteisen gradientin jälkeen odotetusti samaan vaiheeseen. Teoreettisesti siis diffuusio voidaan erottaa massaliikkeestä pelkästään näiden liikkeiden aikaansaamien summa-aallon muutosten perusteella, koska diffuusio saa aikaan myös aallon intensiteetin pienenemistä. (Mori 2007)

Täytyy kuitenkin muistaa, että diffuusiota mittaamalla ei todellisuudessa saada yksittäisen vesimolekyylin liikkeitä selville. Tällä hetkellä tutkittava resoluutio on yleensä 1,5 mm x 1,5 mm x 3 mm (Hiltunen ym. 2007), joten saatava tulos on kaikkien vesimolekyylien summaliike kussakin vokselissa. Lisäksi diffuusio mitataan aina erikseen kullakin ennakoitua päätetyltä akselilta. Mittaus suoritetaan vähintään kuudessa eri suunnassa ja kerran ilman diffuusiopainotusta, jolloin saadaan vähentämällä laskettua tuloksista diffuusion suuruus. Lisäksi kullakin akselilla mittaus suoritetaan yleensä 2–6 kertaa ja kuvista lasketaan keskiarvot jälki-käsittelyssä (Hiltunen ym. 2007). Näiden useiden mittauksien välinen aika altistaa kuvaustavan virhelähteille kuten massa-liikkeelle. Lisäksi tekninen toteutustapa antaa rajoitteita kuvien tarkkuudelle. (Mori 2007)

1.3.3 Diffuusiopainotuksen b -arvo

Diffuusion aikaansaamaa summa-aallon intensiteetin pienenemistä voidaan kuvata matemaattisesti yleisen hajoamislain avulla.

$$S = S_0 e^{-bD}$$

Tässä S_0 ja S tarkoittavat alkuperäistä ja vaimennuttua signaalia, D on jo aiemmin esiin tullut diffuusiovakio ja b on DTI:ssä kuvien diffuusiopainotuksen suuruus:

$$b = \gamma^2 G^2 \delta^2 \left(\Delta - \frac{\delta}{3} \right)$$

$$[b] = [D]^{-1} = \frac{s}{mm^2}$$

γ on gyromagneettinen suhde, G gradienttipulssin voimakkuus ja δ sen kesto, Δ on kahden diffuusiogradientin välinen aika eli diffuusioaika (Mori 2007). Näistä ainoastaan gyromagneettinen suhde on vakio, ja muita arvoja sopivasti muuttamalla voidaan valita sopiva diffuusiopainotus kullekin kuvauskerralle. Hajoamislain kaavasta nähdään, että suurentamalla b -arvoa signaalivaimennus kasvaa ja siten diffuusion painoarvo saataviin tuloksiin suurenee. Aivojen kuvantamisessa tavalliseksi b -arvoksi on vakiintunut $b = 1000 \frac{s}{mm^2}$ (Hiltunen ym. 2007).

1.3.4 Diffuusion matemaattinen kuvaaminen

Kuten edellä todettiin DTI-menetelmän idea on se, että diffuusion skalaariseen voimakkuuteen saadaan yhdistettyä myös sen suunta. Tämän tiedon kuvaaminen ei ole kuitenkaan aivan yksinkertaista. Ajatellaan, että pudotetaan veteen pisara mustetta. Mikäli koko vesimassa virtaa johonkin suuntaan, pisara liikkuu samalla. Pisaralla on siis nopeusvektori, joka voidaan kuvata kun tiedetään vektorin pituus ja suunta. Tämä pätee kuitenkin vain massaliikkeeseen, ei diffuusioon. Diffuusiota tapahtuu nimittäin jatkuvasti jokaiseen suuntaan. Mustepisara vedessä alkaa diffuusion vaikutuksesta levitä hiljalleen ympäristöönsä. Isotrooppisessa eli homogeenisessa diffuusiossa pisaran muoto on ympyrä tai kolmiulotteisessa avaruudessa pallo. Tällöin diffuusion kuvaamiseen riittää ainoastaan tieto diffuusiovakion D suuruudesta. Esimerkiksi neuronien aksoneissa sen sijaan diffuusio on anisotrooppista ja diffuusion kuvaamiseksi se yleensä yksinkertaistetaan ellipsoidiksi eli kolmiulotteiseksi ellipsiksi. Pallossa diffuusiovakio D siis kuvaa tasaisesti diffuusiota kaikkiin suuntiin, kun ellipsoidissa suurin diffuusio tapahtuu ellipsoidin akselien suuntaisesti ja lyhyiden puoliakselien suuntiin tapahtuu vain vähän diffuusiota. Ellipsoidin täydellinen matemaattinen kuvantaminen vaatii yhteensä kuusi parametriä. 3 akselia kuvaa ellipsoidin kutakin toisiaan vastaan kohtisuoraa avaruusakselia. Näitä pituuksia kutsutaan yleensä ominaisarvoiksi λ_1 , λ_2 ja λ_3 (engl. eigenvalues). Lisäksi vaaditaan kolme ominaisvektoria \mathbf{v}_1 , \mathbf{v}_2 ja \mathbf{v}_3 (engl. eigenvectors), jotka kertovat mihin suuntaan ellipsoidin pääakselit ovat kääntyneet. (Mori 2007)

Näiden kuuden lukuarvon selvittämiseksi diffuusiomittauksista luodaan kutakin kuvattavan alueen vokselia kohden yksi symmetrinen 3×3 -kokoinen diffuusiotensori \bar{D} . Tensori on eräänlainen matriisi eli matemaattinen malli kolmiulotteiselle diffuusiolle. Siitä on mahdollista matemaattisesti *diagonalisaatiolla* saada selville ellipsoidin määrittämiseen tarvittavat ominaisarvot.

$$\bar{D} = \begin{bmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{bmatrix} \xrightarrow{\text{diagonalisaatio}} \lambda_1, \lambda_2, \lambda_3, \mathbf{v}_1, \mathbf{v}_2, \mathbf{v}_3$$

Matemaattisesta esitystavasta voi huomata, että diffuusiotensori on matemaattisesti symmetrinen matriksi. Tässä symmetrisyys tarkoittaa, että tensorissa on kuusi itsenäistä lukuarvoa. Näihin kuuteen lukuarvoon on koottu käsiteltävässä muodossa tieto diffuusion anisotropiasta kuvauksen suorittaneen henkilön määrittämällä akselleilla. Jotta nämä kuusi arvo saadaan selville, tarvitaan seitsemän kuvaa kustakin vokselista: kuusi diffuusiopainotteista kuvaa ja yksi vertailukuva hyvin pienellä diffuusiopainotuksella. Näin saadaan kuva, joka vastaa alkuperäistä intensiteettiä S_0 . (Mori 2007)

1.3.5 Diffuusion käytännön kuvaaminen

Diffuusion kuvaaminen ellipsoideina tai tensoreina jokaisen kuvausalueen vokselin kohdalla ei sovi rutiinikäyttöön, koska kuvausalueen vokseleiden lukumäärä nostaa käsiteltävän tietomäärän erittäin suureksi. Tämän vuoksi DTI-dataa yleensä muokataan yksinkertaisempaan muotoon, jolloin datasta voidaan piirtää normaalien MRI-kuvien kaltaisia skalaarisia kuvia. Skalaarisissa diffuusiokuvissa kuvan intensiteetin vaihtelulla kuvataan diffuusiomuuttujien vaihtelua. Toinen yleinen tapa on lisätä tähän harmaasävykuvaan värit, jolloin värin muutoksella kuvataan hermoradan suuntaa kussakin vokselissa. (Mori 2006)

Skalaarikuva tarkoittaa kuvaa, jossa jokaisen pikselin sisältämä tieto yksinkertaistetaan yhteen skalaariseen lukuarvoon eli pikselin intensiteettiin. Yleisimmät skalaariset DTI-arvot ovat FA eli pikselin anisotropia (engl. fractional anisotropy) ja ns. kvantitatiivinen diffuusiokerroinkartta ADC (engl. apparent diffusion coefficient). FA kuvaa diffuusioiden "litistyneisyyttä" eli sitä, kuinka suuntautunutta diffuusio on. FA:n kaava on luotu siten, että se vertaa ellipsoidin eri akselien pituuksia toisiinsa ja tuottaa lukuarvon 0:n ja 1:n väliltä. $FA = 0$ vastaa täysin isotrooppista, homogeenista diffuusiota ja $FA = 1$ täysin anisotrooppista.

$$FA = \sqrt{\frac{1}{2} \frac{\sqrt{(\lambda_1 - \lambda_2)^2 + (\lambda_2 - \lambda_3)^2 + (\lambda_3 - \lambda_1)^2}}{\sqrt{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}}}$$

ADC puolestaan kuvaa diffuusion skalaarista suuruutta suunnasta piittaamatta. Se saadaan yksinkertaisesti ottamalla diffuusioellipsoidin ominaisarvojen keskiarvo eli jälki (engl. trace) jaettuna 3:lla.

$$ADC = \frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}{3}$$

Usein ollaan kiinnostuneita tietyn alueen (engl. region of interest, ROI) diffuusiosta, jolloin kunkin pikselin skalaariarvoista voidaan edelleen laskea kunkin ROI:n keskiarvo ja muita tilastollisia suureita. (Mori 2007)

Hermoratojen suuntatieto sisältyy diffuusioellipsoidien ominaisvektoreihin \mathbf{v}_1 , \mathbf{v}_2 ja \mathbf{v}_3 . Useimmiten tutkimuksissa \mathbf{v}_2 - ja \mathbf{v}_3 -vektoreiden sisältämä tieto jätetään huomiotta ja keskitytään vektoriin \mathbf{v}_1 , jonka ajatellaan kuvaavan pikselin sisältämien hermoratojen pääsuuntaa. Kun skalaariseen diffuusiookuvaan otetaan mukaan värikoodaus, kunkin vektorin sisältämä kolmiulotteinen orientaatio muutetaan RGB-värikartaksi (engl. red–green–blue). RGB-kuvassa vihreä, punainen ja sininen pääväri kuvaavat \mathbf{v}_1 -vektorin kolmea avaruussuuntaa kussakin kuvan pikselissä. Lisäksi kunkin päävärin intensiteetti koodataan omaksi 8-bittiseksi luvukseen ja nämä yhdistämällä saadaan $3 \cdot 8 \text{ bit} = 24$ -bittinen värikoodaus kullekin kuvan pikselille. Esimerkiksi RGB-kuvassa vasen–oikea -akselin hermorata saa tensorista \mathbf{v}_1 -vektorille arvon $[1; 0; 0]$, joka RGB-muunnoksen jälkeen näyttää kirkkaan punaiselta. Vastaavasti y-akselin suuntainen fronto-okkipitaalinen ratayhteys antaisi \mathbf{v}_1 -vektorille arvon $[0, 1, 0]$, joka RGB-järjestelmässä koodautuu kirkkaan vihreäksi. Värejä yhdistelemällä voidaan samalla periaatteella kuvata mitä tahansa kolmiulotteisen avaruuden suuntaa. (Mori 2007)

1.3.6 Traktografia

Eräs uusimmista ja lupaavimmista menetelmistä diffuusiotiedon käyttämiseen on anisotropia-arvojen hyödyntäminen yksittäisten hermoratojen kartoittamisessa. Menetelmiä on useita, mutta tavallisesti hermorata oletetaan kussakin kuvausalueen vokselissa kulkemaan samaan suuntaan \mathbf{v}_1 -vektorin eli diffuusioellipsoidin pääakselin kanssa. Hermoradan kartoitus aloitetaan valitsemalla kiinnostava ROI-alue eli esimerkiksi alue, jolta tiedetään tietyn hermoradan kulkevan. Tästä alueesta siirrytään aina

anisotropian osoittamaan suuntaan, kunnes tietyt ennalta määritetyt pysähtymiskriteerit täyttyvät. Yleensä pysähtyminen ohjelmoidaan tapahtuvaksi, kun pikselin anisotropia alittaa tietyn rajan, joka aivoissa voi olla esimerkiksi 0,2–0,3 (Hiltunen ym. 2007). Lisäksi peräkkäisille diffuusion pääakseleille asetetaan yleensä tietty maksimaalinen suuntaero, koska hermoratojen ei oleteta kääntyvän jyrkästi. (Basser ym. 2000)

1.3.7 DTI:n rajoitukset

DTI:n suurimmat rajoitukset liittyvät mallintamisen yliyksinkertaistavaan luonteeseen. Menetelmässä kuhunkin vokseliin pakotetaan veden diffuusioellipsoidi, jonka oletetaan kuvaavan aivojen monimutkaista mikroanatomiaa. Samalla siis approksimoidaan hermoston anatomian vastaavan veden diffuusion muutoksia. Toisaalta approksimoidaan, että tämä kyseinen diffuusio saadaan kuvattua käyttämällä ennalta valittua menetelmää. Lisäksi kolmas approksimaatio tehdään, kun oletetaan ellipsoidin kuvaavan riittävällä tarkkuudella epähomogeenista diffuusiota. (Mori 2007)

Tensorimallin tarkkuutta voidaan tietenkin parantaa parantamalla kuvausresoluutiota tai lisäämällä mittaussuuntien määrää, jolloin diffuusioellipsoidi saadaan paremmin sovitettua oikeaan muotoon ja suuntaan. Ongelmaksi muodostuu kuitenkin mm. ajan puute, koska esimerkiksi koko aivot kattava 30–40 leikkeen pakka kuvataan noin 10–20 minuutissa (Hiltunen ym. 2007). Monimutkaisemmat kuvausmenetelmät vastaavasti lisäävät kuvauksen kestoja. Kuvausaikaa pidentämällä saatetaan saada toki uutta tietoa, mutta toisaalta voi olla, ettei tarkkuutta parantamalla kyseisessä tapauksessa saavuteta muuta kuin lisäkustannuksia. Paremmat kuvausmenetelmät vaativat myös voimakkaampia ulkoisia magneettikenttiä ja kalliimpia MRI-laitteita. (Mori 2007)

Tensoriin sisältyvän tiedon tarkentaminen ja lisääminen siis parantaisivat DTI:n tarkkuutta, mutta jo nyt saatava informaatio on liian monimutkaista täysin hyödynnettäväksi. Jotta datan saadaan kuvaruudulla näkyvään muotoon, tensorin sisältämä data (6 muuttujaa/vokseli) yksinkertaistetaan yleensä yhteen skalaariarvoon (ADC- ja FA-kuvat). Parhaimmillaankin RGB-kuvissa jätetään kaksi ominaisvektoria (v_2 ja v_3) kokonaan huomioimatta.

Traktografiaan sisältyvät ongelmakohdat kuvaavatkin hyvin tensorimallin yleisiä ongelmia. Ongelmia traktografiaan luo mm. diffuusiotiedon sisältämä kohina eli häiriöt, jotka pitkällä seurantareitillä kertautuvat. Vokselien koon vuoksi yksittäisestä vokselista saatava diffuusiotieto voi kuvata haarautuvaa aksonia tai risteäviä hermoratoja tai kyseisessä vokselissa ei välttämättä ole yhtään tutkittavaa hermorataa (ns. osavolyymiefekti) (Mori 2007). Tällöin saadaan helposti tulokseksi hyvin anisotrooppisia lukemia, vaikka todellisuudessa anisotrooppista diffuusiota ei tapahdukaan. Näihin epävarmuustekijöihin yritetään vaikuttaa mm. monimutkaistamalla käytettyjä hermoradan seuranta-algoritmeja. Nykyään kehitellään myös useita tensorimallista poikkeavia diffuusion kuvaamisen menetelmiä. Yksi esimerkki näistä uusista menetelmistä on ns. high angular resolution diffusion imaging eli HARDI (Frank 2001 ja 2002, Tuch ym. 2002).

1.4 Kaularangan diffuusion muuttuminen MS-taudissa

MS-taudissa aivojen valkean aineen muutoksia voidaan osaltaan arvioida T_2 -painotteisten muutosten avulla. Tavallinen protonitiheydellä painotettu MRI-kuva ei kuitenkaan kykene juurikaan tunnistamaan muutoksia fokaalisten leesioiden ympäristössä normaalilta näyttävässä valkeassa aineessa (engl. normal-appearing white matter, NAWM). Tämä on yksi suurimpia syitä sille, miksi MRI-muutosten ja MS-potilaiden kliinisten oireiden korrelaatio on heikkoa. (Barkhof 2002)

MS-taudin kliininen tutkimus on jo jonkin aikaa keskittynyt aivojen alueen muutosten kuvantamiseen erilaisin DTI-menetelmin (Rovaris ym. 2005). Tutkimuksia on toteutettu mm. summaamalla koko aivojen diffuusioarvoja (Nusbaum ym. 2000), arvioimalla muutoksia pelkästään leesioiden ulkopuolisessa NAWM:ssä (Filippi ym. 2000) tai keskittymällä tiettyihin kiinnostaviin alueisiin eli ROI:hin (Ciccarelli ym. 2001). Tutkimuksissa on havaittu FA:n olevan erittäin sensitiivinen mittari MS-muutoksille, koska se pienenee, eli diffuusio muuttuu isotrooppisemmaksi, paitsi valkean aineen leesioissa myös muualla valkeassa aineessa eli NAWM:ssä (Werring ym. 1999, Bammer ym. 2000). FA-muutosten spesifisyys ei ole kuitenkaan sensitiivisyyden kanssa samalla ta-

solla, koska monet muutkin erilaiset patofysiologiset mekanismit voivat saada aikaan FA:n laskua (Beaulieu 2002). (Roosendaal 2009)

MS-taudissa vauriot eivät kuitenkaan rajoitu vain aivojen alueelle. Esimerkiksi Ikutan ja Zimmermanin (1976) tutkimuksessa 86 %:lla MS-potilaista havaittiin kuoleman jälkeen ruumiinavauksessa selkäytimen alueen MS-muutoksia. MRI:ssä havaittavia muutoksia ilmenee tutkimuksesta riippuen 50–90 %:lla diagnosoiduista MS-potilaista (Kidd ym. 1993, Hittmair ym. 1996, Rocca ym. 1999). Vaikka tavallisissa MRI-kuvissa siis saadaan esille huomattava määrä selkäytimen alueen muutoksista, näillä menetelmillä on saavutettu korkeintaan vain heikko tilastollisesti merkittävä yhteys selkäydinmuutoksien ja MS-tautiin liittyvän disabiliteetin välille (Kidd ym. 1993, Stevenson 1998a,b). Tämän on ajateltu johtuvan MRI:n kyvyttömyydestä kuvata muutoksia NAWM:n alueella, mikä vuoksi DTI onkin herättänyt kiinnostusta myös MS-potilaiden selkäytimen kuvaamisessa. Tämä asettaa kuitenkin uusia ongelmia aivojen kuvantamiseen verrattuna. Selkäytimen pieni koko saa aikaan sen, että mahdolliset kuvausartefaktat häiritsevät tuloksia enemmän. Lisäksi aivo-selkäydinnesteen suuri vesipitoisuus häiritsee mittauksia, joissa nestettä osuu mittausalueelle. Omat ongelmansa syntyvät sydämen sykkeen, hengitysliikkeiden ja aivo-selkäydinnesteiden pulsaatiosta elävässä ihmisessä (Valsasina ym. 2005).

Aiemmissä tutkimuksissa on havaittu MS-potilaiden kaularangan alueella runsaasti MS-muutoksia, jotka eivät olleet riippuvaisia T₂-painotteisten kuvien tuloksista. Lisäksi muutosten on havaittu olevan selkäytimen alueella pahimpia juuri kaularangassa (Lovas ym. 2000, Bergers ym. 2002). Agosta ym. (2007) havaitsi omassa pitkittäistutkimuksessaan, että MS-potilailla FA-arvot pienenevät seurannan aikana, mikä kertoo diffuusion korreloivan taudin progressioon. Hesseltine ym. (2006) ja Ohgiya (2007) osoittivat toisaalta tutkimuksissaan, että kontrolleihin verrattuna erityisesti kaularangan posteriorisilla ja lateraalisilla alueilla FA-arvot pienenevät ja diffuusion suuruus muuttuu, kun MS-potilaita verrataan terveisiin kontrolleihin. DTI-tekniikka näyttäisi siis mahdollistavan MS-potilaiden taudin progression arvioinnin objektiivisesti joskin näyttö kaularangan diffuusiomuutosten ja potilaiden kliinisten oireiden korrelaatiosta on edelleen vähäistä.

2 TUTKIMUKSEN TOTEUTTAMINEN JA MERKITYS

2.1 Tutkimuksen tavoitteet

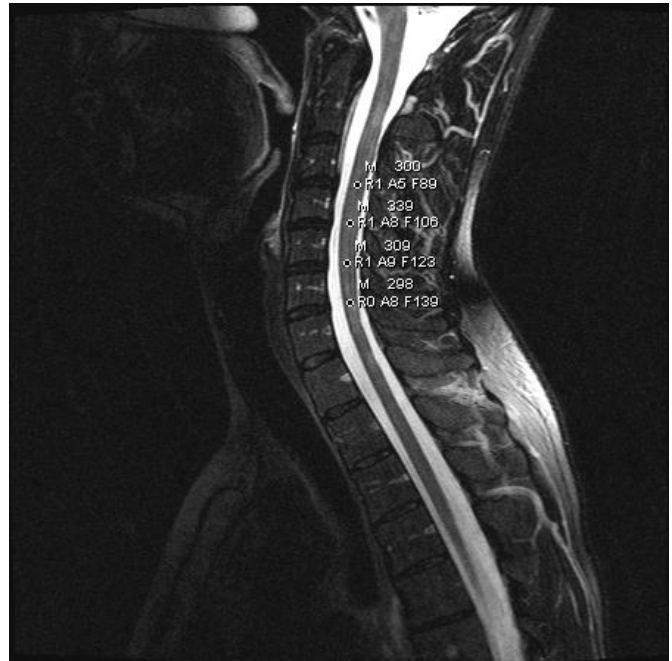
Tämän syventävän opinnäytetyön tarkoituksena on osoittaa selvä kliininen korrelaatio sekundaarisprogressiivisten MS-potilaiden (SPMS) kliinisten oireiden ja kaularangan diffuusiomuutosten välillä. SPMS-potilailla taudin kliininen kuva on progredionut usein niin paljon, että heidän EDSS-pisteissään havaitaan selvä suurentuma verrattuna primaarisprogressiivisiin PPMS-potilaisiin. SPMS-potilaiden invaliditeettia alkaa dominoida liikuntakyvyttömyys ja apuvälineiden tarve, joiden tarpeen mittaamiseen myös EDSS-asteikko painottuu. Toisaalta kaularangan alueella kulkevat motoriikalle ja sensoriiikalle olennaiset radat ylä- ja alaraajoihin. Hypoteesina on siis, että näissä radoissa nähtävät diffuusiomuutokset korreloivat ratojen aksonivaurioihin ja sitä kautta heijastuvat potilaiden kliinisiin oireisiin. Lisäksi pyritään selvittämään soveltuuko korreloinnin mittaamiseen paremmin FA-arvo, joka kuvaa diffuusion suuntautumista, vai ADC, joka kuvaa diffuusion voimakkuutta.

2.2 Eettiset näkökulmat

Tutkimuksen potilaspopulaatio oli jo kuvannettu aikaisempia tutkimuksia varten. Opinnäytetyötä varten kerättävä data oli joko saatavilla suoraan potilastiedoista ja aiemmista kyselykaavakkeista tai se kerättiin analysoimalla aiempia MRI-tutkimustuloksia. Potilastietojen käsittelyssä noudatettiin luottamuksellisuutta. Tutkimusdataa käsiteltiin siten, että kaikki potilaiden yksilöintitieto säilytettiin salattuna ja tuhottiin välittömästi sen muututtua tarpeettomaksi. Analyysivaiheessa ei ollut käytössä tietoja, joista yksittäisiä tutkimuspotilaita olisi tunnistettavissa. Kaikki tutkimuspotilaat olivat aiemmin hyväksyneet heidän tietojensa tutkimuskäytön. Opinnäytetyö kuuluu Alueellisen kuvantamiskeskuksen diffuusiotensorikuvausryhmän MS-tutkimukseen, joille on saatu Pirkanmaan sairaanhoitopiirin eettisen toimikunnan lupa.

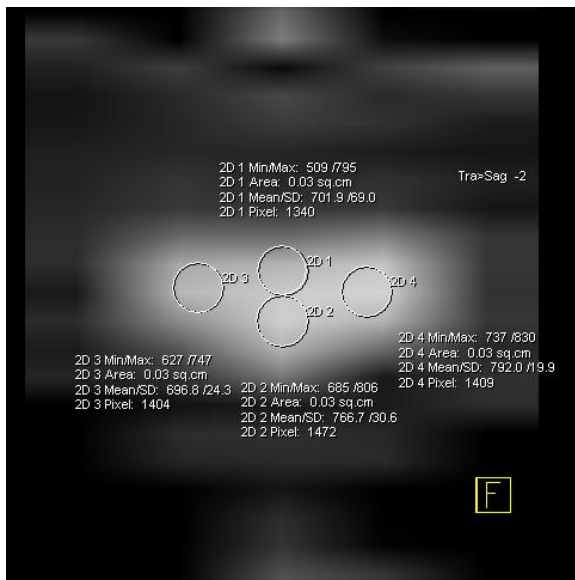
2.3 Tutkimusmenetelmät

Potilaiden MRI-kuvista analysoitiin diffuusiopainotteiset kaularangan alueen kuvat väliltä C3–C7 kustakin nikamavälistä (kuva 4). Näistä jokaisesta määritettiin ROI-alueet anteriorisesti, posteriorisesti ja lateraalisesti vasemmalta ja oikealta (kuva 5). Nämä alueet kuvaavat aiemman anatomisen tiedon perusteella oletettuja motorisia ja sensorisia ratoja (kuva 6) siten, että posterioriselle alueelle osuvat motoriset takapylväs-



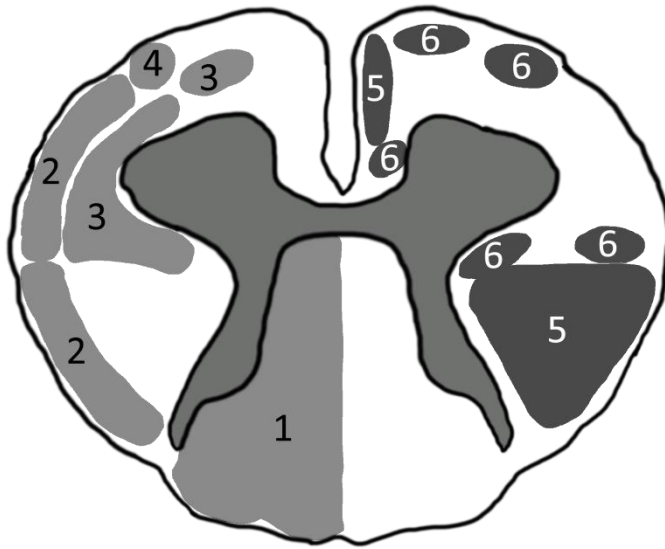
Kuva 4: Selkäytimen nikamavälitasojen C3-C7 määrittäminen kaularangan sagittaalisesta T₁-painotteisesta kuvasta.

mediaalilemniskiradat, lateraalisille alueille sensoriset lateraaliset kortikospinaaliradat ja motoriset posterioriset spinokerebellaariradat ja lateraaliset spinotalaamiradat. Anteriorisille ROI-alueille osuvat mm. anterioriset kortikospinaaliradat ja retikulospinaali-



Kuva 5: Aksiaalileike tutkimuspotilaan selkäytimestä (vaalea alue). Kuvaan on määritetty 4 ROI-alueita, joista ohjelma antaa halutut lukuarvot ADC:lle. Vastaava määrittäminen tehtiin erikseen FA-painotetulle kuvalle. Kuvassa ROI 1 on anteriorinen ja ROI 3 lateraalinen oikea alue.

ja vestibulospinaaliradat. Kustakin alueelta mitattiin FA- ja ADC-arvot sekä näiden keskihajonnat. Jokaisen potilaan kustakin nikamavälistä saatiin siten 4 FA-arvoa ja 4 ADC-arvoa keskihajontoineen tilastollista analyysiä varten eli yhteensä 16 FA-, ADC- ja näiden keskihajonta-arvoa kutakin yhtä potilasta kohden.



Kuva 6: Sagittaalinen kaavakuva selkäytimen hermoradoista, ylhäällä kuvattuna anteriorinen puoli, sensoriset nousevat afferentit radat kuvattuna harmaalla vasemmalla ja motoriset laskevat efferentit radat tummemmalla harmaalla oikealla. 1 takapylväs-mediaalilemniskiradat; 2 anterioriset ja posterioriset spinocerebellariradat; 3 anterioriset ja lateraaliset spinotalaamiset radat; 4 spino-olivaariradat; 5 anterioriset ja lateraaliset pyramidaaliset kortikospinaaliradat; 6 ekstraspinaaliradat.

Neurologian potilastietokannoista saatiin kultakin potilaalta heidän kliinisiä oireitaan kuvaavat EDSS-pisteet sekä tutkimuspopulaatiota kuvaavia arvoja, kuten ikä, sukupuoli ja MS-taudin oireiden alkamisajankohta. Näin muodostettiin SPMS-potilaskohortista poikkileikkaustutkimus, jonka nollahypoteesina on, ettei FA- ja ADC-arvoilla ole korrelaatiota sairauden kestoon tai kliinisiin oireisiin.

Potilaiden kaularangat oli jo ennen tutkimuksen aloittamista kuvattu 1,5 teslan magneettikuvauslaitteella (Magnetom Avanto SQ, Siemens Medical Solution, Erlangen, Saksa). Diffuusioarvojen määrittäminen tehtiin Siemensin työasemalla (Siemens Medical Solution, Malvern, USA) käyttäen Neuro 3D- ja 3D-ohjelmia. Saatujen arvojen analyysi suoritettiin kustakin neljästä ROI-alueesta ja neljästä nikamavälistä vertaamalla arvoja toisiinsa riippumattomien muuttujien t-testillä. FA- ja ADC-arvojen korrelaatiota potilaiden EDSS-pisteisiin ja taudin kestoon oireiden alusta tutkittiin Pearsonin korrelaatioita ja Spearmanin järjestyskorrelaatiokertoimia arvioimalla. Tämä tehtiin siksi, että määrittämismenetelmästä johtuen suuri satunnaisvirhe saattaa antaa valheellisen alhaisia Pearsonin korrelaatioita. Määrittämällä Spearmanin järjestyskorrelaatiokertoimet saadaan tilastollinen analyysi herkistettyä siten, että suurempi osa todellisuudessa mahdollisista korrelaatioista näytetään analyysissä. Voimakkaan korrelaation rajana pidettiin molemmissa määrittämissä kertoimen arvoja $> 0,6$ ja kohtalaisena korrelaationa arvoja välillä $[0,3 \dots 0,6]$. Tilastollinen analyysi suoritettiin SPSS 17.0.1 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) -ohjelmalla. Tilastollinen merkitsevyys asetettiin arvoon $p = 0,05$.

2.4 Tutkimusaineisto

Potilasaineistona käytettiin Alueellisen kuvantamiskeskuksen tutkimuskäyttöön tarkoitettua MS-potilastietokantaa, jonka tarkoituksena on kerätä tietoa MS-taudin biologisista merkkiaineista ja kuvantamislöydöksistä. Tästä aineistosta käytettiin kaikkia 19 sekundaaris-progressiivista jo aiemmin tietokantaan kuvattua potilastapausta. Tästä tutkimuskohortista oli saatavissa kuvat ensimmäisen tutkimusvuoden kohdalla. Tutkimuksen alussa otettuja kuvia ei käytetty, koska kuvat ovat heikkolaatuisempia eikä niitä ollut saatavilla kaikkien tutkimuspotilaiden kohdalla. Näistä potilaista 2 jätettiin analysoimatta, koska heidän DTI-kuvansa olivat teknisesti epäonnistuneita ja keskeisiä analyysialueita leikkautui pois kuvausalueelta. Lopullisessa analyysissä oli siten 17 potilasta, joista 11 (64,7 %) naisia. Potilaiden keski-ikä kuvaushetkellä oli 49,7 vuotta (vaihteluväli 36,6–62,2 v). MS-taudin ensioireet alkoivat kohortissa keskimäärin 30,1 ± 8,4 -vuotiaana (ka ± SD) (vaihteluväli 18,8–48,4 v). Keskimääräinen aika vuosina ensioireiden ilmaantumisesta analyysissä käytettävien kuvien ottamiseen oli 19,6 vuotta (vaihteluväli 6,4–33,3 v). Keskimääräinen aikaväli EDSS-pistemäärityksen ja kuvantamisen välillä oli 14,9 ± 2,5 kk (vaihteluväli 12,4–20,5 kk). Suurin EDSS-pistemäärä oli 7 ja pienin 2, mediaani 4,0 ja keskiarvo 4,6 ± 1,8 pistettä. (taulukko 2).

Taulukko 2: Tutkimuskohorttia kuvailevia arvoja.

		Lkm	%	Keskiarvo	Mediaani	SD	Minimi	Maksimi
Sukupuoli	Nainen	11	64,7%					
	Mies	6	35,3%					
Ensioireiden alkamisikä				30,1	28,9	8,4	18,8	48,4
Ikä MRI-kuvauksen hetkellä				49,7	51,3	8,6	36,6	62,2
Aika vuosina ensioireista MRI:n kuvaamiseen				19,6	20,2	7,4	6,4	33,3
Kuvaamisen ja EDSS-pistemäärityksen aikaväli kuukausina				14,9	13,5	2,5	12,4	20,5
EDSS-pisteet				4,6	4,0	1,8	2,0	7,0

2.5 Otoksen riittävyyden esiarvio

Aiemmassa Ohgiyan ym. (2007) tutkimuksessa verrattiin vastaavilta kaularangan alueilta diffuusioarvojen muutosta MS-potilaiden ja kontrollien välillä. Ohgiyanin tutkimuksessa FA:n keskihajonta oli korkeimmillaan 0,074 ja ADC:n vastaavasti 0,161. Tätä syventävää työtä edeltävästi arvioitiin, että tutkittaessa mitä tahansa MS-potilasaineistoa keskihajonnat terveen ja muuttuneen kudoksen välillä ovat korkeimmillaan samaa suuruusluokkaa. Aiempien Ohgiyan ym., Rocca ym. (1999) ja Roosendaal ym. (2009) tutkimusten perusteella määritettiin karkeasti kliinisesti merkittävät MS-potilaiden diffuusion muutokset. Merkittäväksi diffuusion muutokseksi määritettiin FA:n pientymistä absoluuttisena lukuarvona 0,2:lla ja ADC:n suurentumista 0,1:llä. Tällöin jos tutkimuksen voimakkuudeksi, eli todennäköisyydeksi millä todelliset diffuusiomuutokset tunnistetaan tutkimuksessa, valitaan tavanomainen arvo 90 %, saadaan laskettua millainen otoskoko vaadittaisiin, jotta kyseisille diffuusiomuutoksille saataisiin tilastollinen merkitsevyys.

$$n_{FA} = \frac{2 \cdot 0,074^2}{0,2^2} \cdot 10,5 = 2,8749 \quad (< n = 17)$$

$$n_{ADC} = \frac{2 \cdot 0,161^2}{0,1^2} \cdot 10,5 = 54,4341 \quad (> n = 17)$$

FA saadaan siis tämän syventävien opintojen työn otoskolla helposti merkitseväksi, mutta ADC:n muutos vaatisi suuremman otoksen. Lasketaan vielä millaisille muutoksille ΔFA ja ΔADC tällä otoskolla voidaan olettaa saavutettavan tilastollisen merkitsevyys.

$$\Delta FA = \sqrt{\frac{2 \cdot 0,074^2 \cdot 10,5}{17}} \approx 0,082$$

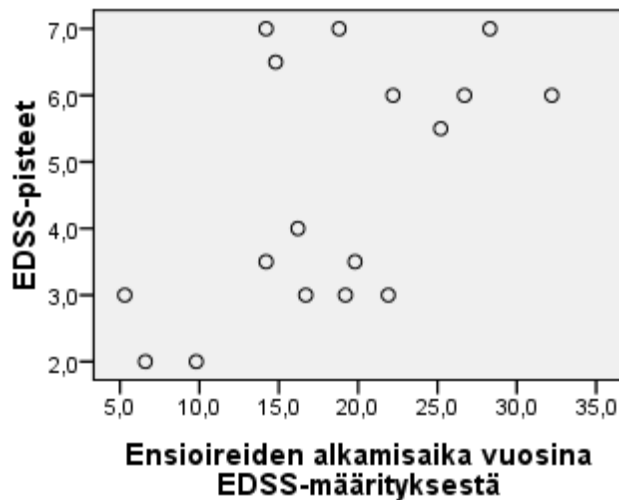
$$\Delta ADC = \sqrt{\frac{2 \cdot 0,161^2 \cdot 10,5}{17}} \approx 0,179$$

Tällä otoskoolla voidaan siis saada teoreettisesti tilastollinen merkitsevyys FA:n muutoksille, jotka ovat suurempia kuin 0,082 ja ADC:lle suurempia kuin 0,179. Vastaavan suuruusluokan muutoksia on aiemmissa tutkimuksissa saavutettu. Otokoko riittää siis tilastollisen merkitsevyyden saavuttamiseen, joskin ADC:n pienten muutosten osalta vaarana on II-typin virheen kasvaminen, jolloin todellisuudessa eriäviä lukuarvoja ei saada riittävän merkitseviksi. Tämän työn analyysin kannalta merkitsevyyttä voidaan parantaa yhdistämällä yksittäisiä ROI-alueita isommiksi kokonaisuuksiksi, jolloin analyysin tilastollinen voima paranee huomattavasti.

3 TUTKIMUSTULOKSET

3.1 Tutkimuskohortin EDSS-pisteiden ja MS-taudin ensioireiden alkamisen korrelaatio

Tutkimuskohortin yleiskuvan arvioimiseksi suoritettiin korrelaatioanalyysi heidän saamiensa EDSS-pisteiden ja tiedossa olleen keston ensioireiden alusta pisteidenmäärityshetkeen. Analyysi suoritettiin määrittämällä Pearsonin korrelaatiokerroin ja Spearmanin järjestyskorrelaatiokerroin suurejoukkojen välille. EDSS-pisteiden määrä oireiden keston funktiona on koottu hajontakaavioksi kuvaan 7. Korrelaatioanalyysin tulokset on esitetty taulukossa 3. Oireiden kesto näyttäisi korreloivan EDSS-pisteisiin kohtalaisesti, jopa lähes voimakkaasti. Pearsonin menetelmällä korrelaatio on myös tilastollisesti merkittävää, joskin Spearmanin järjestyskorrelaatiokertoimella merkitsevyys jää niukasti saavuttamatta.



Kuva 7: EDSS-pisteet oireiden keston funktiona.

Taulukko 3: Korrelaatiokertoimet EDSS-pisteiden ja kohortin oireiden keston korrelaatiolle. Tilastollinen merkitsevyys merkitty tummentamalla.

		Oireiden kesto
	Pearsonin korrelaatio	0,572
EDSS-pisteet	p	0,016
	Spearmanin järjestyskorrelaatio	0,46
	p	0,063

3.2 FA:n ja ADC:n hajontojen vertailu selkäydistasoittain

3.2.1 Anterioriset alueet

Kerättyjä FA- ja ADC-arvoja verrattiin eri selkäydistasojen suhteen käyttämällä yksisuuntaista varianssianalyysiä (ANOVA), jonka avulla saadaan tietoa siitä ovatko eri tasojen arvot toisistaan poikkeavia tilastollisesti merkitsevästi. Anteriorisella alueella FA:n keskiarvot sijoittuivat välille [0,503...0,620] (taulukko 4).

Taulukko 4: FA:n arvot anteriorisilla alueilla.

	Keskiarvo	SD	Keskivirhe	95% Luottamusväli		Minimi	Maksimi
				Alaraja	Yläraja		
C3-C4 -taso	,502824	,1342394	,0325578	,433804	,571843	,2918	,7182
C4-C5 -taso	,578594	,1141136	,0276766	,519922	,637266	,2704	,7385
C5-C6 -taso	,620018	,0790657	,0191762	,579366	,660669	,3595	,7254
C6-C7 -taso	,526888	,1471079	,0356789	,451252	,602524	,0446	,7036
Yhteensä	,557081	,1271793	,0154227	,526297	,587865	,0446	,7385

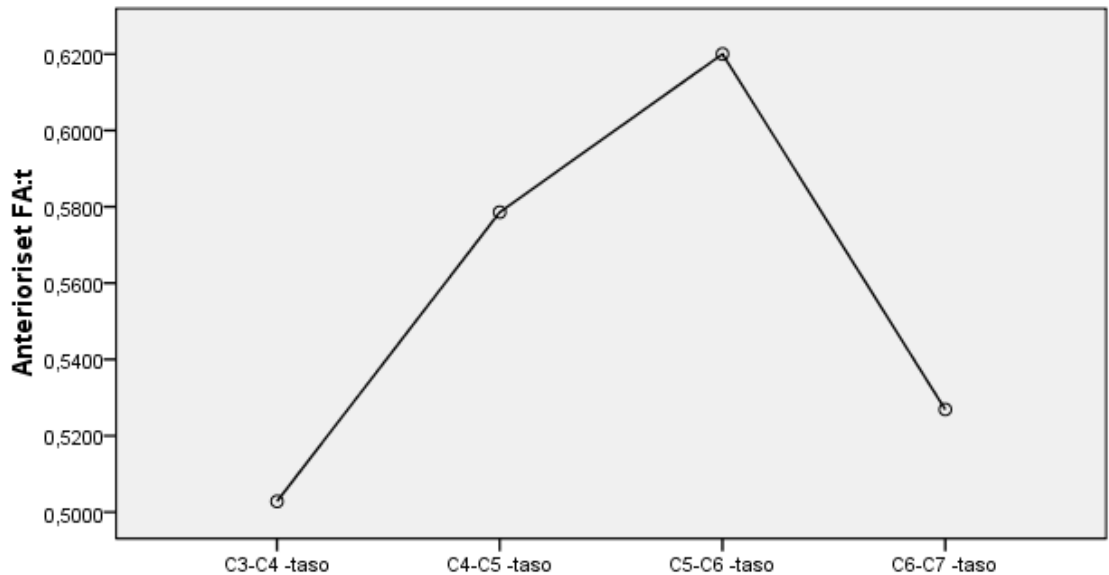
Varianssianalyysin alkuoletus on, että havaintovirheet ovat riippumattomia ja havainnot omaavat yhtä suuret varianssit ja ne ovat normaalisti jakautuneita. Koska FA- ja ADC-arvot määritettiin toisistaan riippumattomina erillisinä mittauksina erillisistä kuva-
leikkeistä pyrkimättä esimerkiksi tutkimuspotilaan sisäisten tulosten koheesioon, voidaan havaintoja pitää lähtökohtaisesti toisistaan riippumattomina. Varianssien suuruuden arvioimiseksi käytettiin ANOVA:n varianssien yhtäsuuruustestiä, joka osoitti anterioristen FA-arvojen varianssien olevan yhtä suuria ($p=0,182$), joten ANOVA-testi voitiin suorittaa. ANOVA saa arvon $F=3,184$ ($p=0,030$), joten eri tasojen välisillä eroilla on tilastollinen merkitsevyys.

Jotta saadaan selville mitkä tasot poikkeavat toisistaan, suoritettiin vielä Post Hoc – testi Fisherin LSD-menetelmällä, jonka avulla saatiin tilastollinen merkitsevyys tasojen C3–C4 ja C5–C6 sekä C5–C6 ja C6–C7 välille ($p_{C3-C4}=0,006$ ja $p_{C5-C6}=0,029$). Muilla tasoilla keskiarvojen eroilla ei ollut tilastollista merkitsevyyttä. (taulukko 5 ja kuva 8).

Taulukko 5: FA:n keskiarvojen ANOVA Post Hoc -vertailu eri leiketasoilla LSD-menetelmällä.

(I) taso	(J) taso	Keskiarvojen ero (I-J)	Keskiarvo	p	95% luottamusväli	
					Alaraja	Yläraja
	C4-C5 -taso	-,0757706	,0416336	,073	-,158943	,007402
C3-C4 -taso	C5-C6 -taso	-,1171941*	,0416336	,006	-,200367	-,034021
	C6-C7 -taso	-,0240647	,0416336	,565	-,107237	,059108
	C3-C4 -taso	,0757706	,0416336	,073	-,007402	,158943
C4-C5 -taso	C5-C6 -taso	-,0414235	,0416336	,324	-,124596	,041749
	C6-C7 -taso	,0517059	,0416336	,219	-,031467	,134879
	C3-C4 -taso	,1171941*	,0416336	,006	,034021	,200367
C5-C6 -taso	C4-C5 -taso	,0414235	,0416336	,324	-,041749	,124596
	C6-C7 -taso	,0931294*	,0416336	,029	,009957	,176302
	C3-C4 -taso	,0240647	,0416336	,565	-,059108	,107237
C6-C7 -taso	C4-C5 -taso	-,0517059	,0416336	,219	-,134879	,031467
	C5-C6 -taso	-,0931294*	,0416336	,029	-,176302	-,009957

*. Keskiarvojen ero on tilastollisesti merkitsevä tasolla $p=0,05$



Kuva 8: Anterioristen FA:den keskiarvot eri leiketasoilla.

Vastaavat analyysit suoritettiin myös ADC:lle, jolle keskiarvot sijoittuivat välille [943,8...1098,2]. Varianssien homogeenisuus toteutui aineistossa ($p=0,067$) ja ANOVA-testissä tilastollinen merkitsevyys ei ADC:n osalta täyttnyt ($F=2,426$ ja $p=0,074$). (taulukko 6).

Taulukko 6: ADC:n arvot anteriorisilla alueilla.

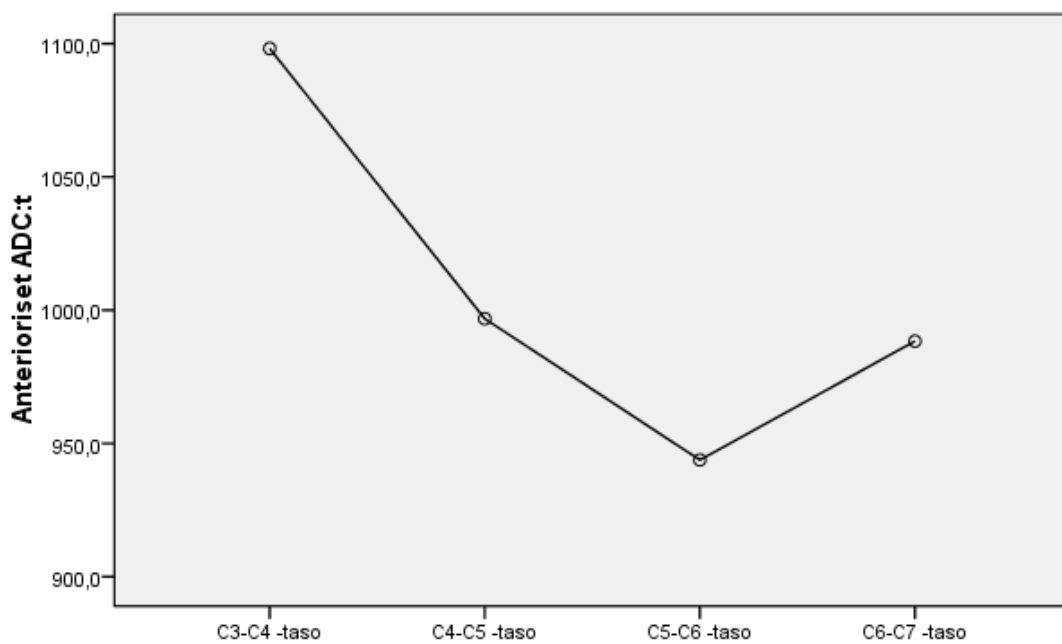
	Keskiarvo	SD	Keskivirhe	95% Luottamusväli		Minimi	Maksimi
				Alaraja	Yläraja		
C3–C4 -taso	1098,182	258,4311	62,6787	965,309	1231,055	778,2	1832,8
C4–C5 -taso	996,788	136,7569	33,1684	926,474	1067,102	793,3	1256,9
C5–C6 -taso	943,794	107,7644	26,1367	888,387	999,201	772,0	1205,7
C6–C7 -taso	988,371	148,7176	36,0693	911,907	1064,834	792,0	1356,0
Yhteensä	1006,784	178,0673	21,5938	963,682	1049,885	772,0	1832,8

Sen sijaan Post Hoc LSD-testissä tilastollisesti merkitsevä ero saatiin aikaan tasojen C3–4 ja C5–C6 -välille ($p=0,011$) (taulukko 7 ja kuva 9).

Taulukko 7: ADC:n keskiarvojen ANOVA Post Hoc -vertailu eri leiketasoilla LSD-menetelmällä.

(I) taso	(J) taso	Keskiarvojen ero (I-J)	Keskivirhe	p	95% luottamusväli	
					Alaraja	Yläraja
	C4–C5 -taso	101,3941	59,2152	,092	-16,902	219,690
C3–C4 -taso	C5–C6 -taso	154,3882*	59,2152	,011	36,092	272,684
	C6–C7 -taso	109,8118	59,2152	,068	-8,484	228,108
	C3–C4 -taso	-101,3941	59,2152	,092	-219,690	16,902
C4–C5 -taso	C5–C6 -taso	52,9941	59,2152	,374	-65,302	171,290
	C6–C7 -taso	8,4176	59,2152	,887	-109,878	126,714
	C3–C4 -taso	-154,3882*	59,2152	,011	-272,684	-36,092
C5–C6 -taso	C4–C5 -taso	-52,9941	59,2152	,374	-171,290	65,302
	C6–C7 -taso	-44,5765	59,2152	,454	-162,873	73,720
	C3–C4 -taso	-109,8118	59,2152	,068	-228,108	8,484
C6–C7 -taso	C4–C5 -taso	-8,4176	59,2152	,887	-126,714	109,878
	C5–C6 -taso	44,5765	59,2152	,454	-73,720	162,873

*. Keskiarvojen ero on tilastollisesti merkitsevä tasolla $p=0,05$

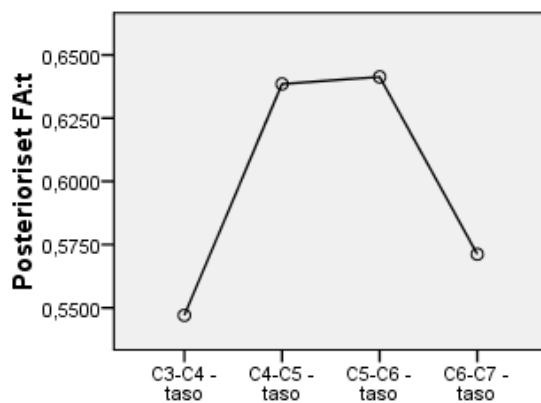


Kuva 9: Anterioristen ADC:den keskiarvot eri leiketasoilla.

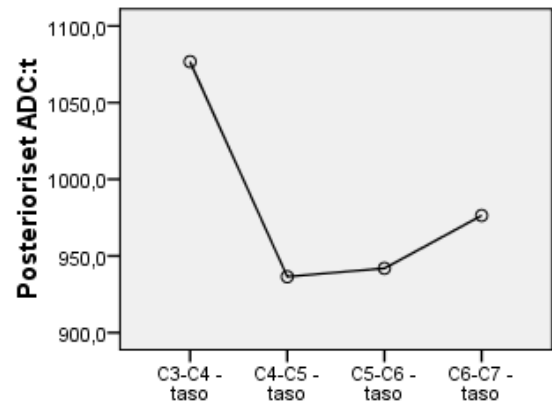
3.2.2 Posterioriset alueet

Posteriorisilla alueilla FA:n keskiarvot sijoittuivat välille [0,547...0,641] ja ADC:n vastavasti [936,5...1076,7]. Kummankaan arvon kohdalla varianssien homogeenisuus ei toteutunut ($p_{FA}=0,022$ ja $p_{ADC}=0,031$). ANOValla FA-tulokset olivat tilastollisesti merkitsevästi eroavia ($F=3,039$; $p=0,035$), mutta ADC:llä tilastollista merkitsevyyttä ei saavutettu ($p=0,102$). Varianssien homogeenisuuden puuttuessa analyysi suoritettiin vielä Welchin ja Brown-Forsythen menetelmillä, joista leiketasojen eroamiselle toisistaan saatiin FA:lle $p_{FA,Welch}=0,034$ ja $p_{FA,Brown-Forsythe}=0,037$. Tämä viittaa siihen, että FA:n osalta posteriorisilla alueilla on tilastollisesti merkitsevää muutosta eri leiketasoilla. Sen sijaan ADC:n osalta sekä Welch, että Brown-Forsythe antavat leiketasojen eroavuudelle tilastollisesti merkitsemättömiä tuloksia ($p_{FA,Welch}=0,271$ ja $p_{FA,Brown-Forsythe}=0,108$), joten näiltä osin Post Hoc –analyysin tuloksiin on suhtauduttava varauksella.

FA:n osalta tilastollisesti merkittävä ero saadaan tasojen C3–C4 ja C4–C5 ($p=0,021$) ja C3–C4 ja C5–C6 ($p=0,018$) välille. ADC:n osalta merkitsevyys saattaa olla olemassa tasojen C3–C4 ja C4–C5 ($p=0,029$) sekä C3–C4 ja C5–C6 ($p=0,035$) välillä. (kuvat 10 ja 11).



Kuva 10: Posterioristen FA:den keskiarvot eri leiketasoilla

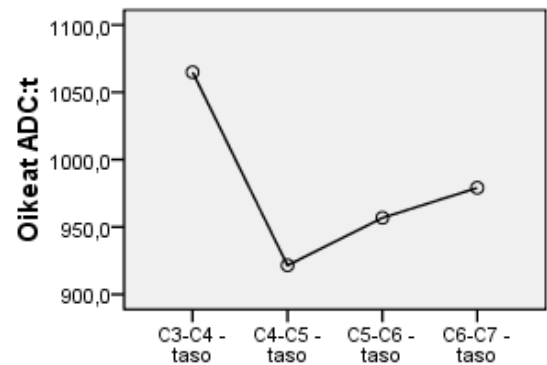
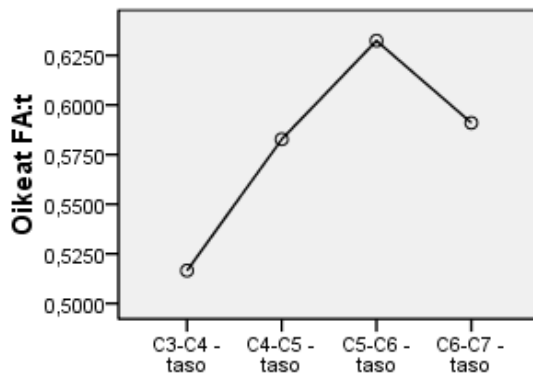


Kuva 11: Posterioristen ADC:den keskiarvot eri leiketasoilla

3.2.3 Oikean puoleiset mittausalueet

Lateraalisisilla oikean puoleisilla alueilla FA:n keskiarvot sijoittuvat välille [0,517...0,0632] ja ADC:n [921,6...1064,9]. Samoin kuin posteriorisilla alueilla, FA:n tasojen eroaminen toisistaan toteutuu Welchin ja Brown-Forsythen analyysillä ($p_{FA,Welch}=0,016$ ja $p_{FA,Brown-Forsythe}=0,025$). ADC:n arvoille ei sen sijaan saada eroavuutta tilastollisesti merkitsevästi ($p_{FA,Welch}=0,382$ ja $p_{FA,Brown-Forsythe}=0,272$).

Post Hoc -analyysissä FA:n osalta tasot eroavat toisistaan tasojen C3–C4 ja C5–C6 ($p=0,003$) sekä C3–C4 ja C6–C7 välillä ($p=0,048$). ADC:n osalta tasot eivät eroa toisistaan tilastollisesti merkitsevästi ($p>0,05$), joskin välillä C3–C4 ja C4–C5 p saa arvon 0,059. (kuvat 12 ja 13).

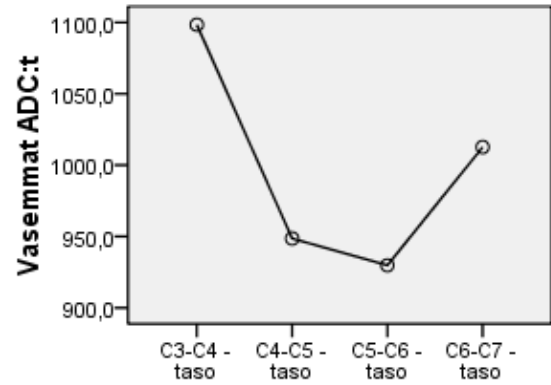
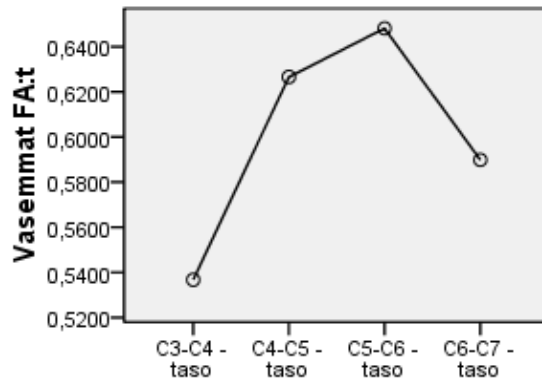


Kuva 12: Oikeiden FA:den keskiarvot eri leiketasoilla.

Kuva 13: Oikeiden ADC:den keskiarvot eri leiketasoilla.

3.2.4 Vasemman puoleiset mittausalueet

Lateraalisisilla vasemman puoleisilla alueilla FA:n keskiarvot sijoittuvat välille [0,537...0,648] ja ADC:n välille [929,9...1098,4]. Molemmille arvoille varianssien homogeneisuus toteutuu ($p_{FA}=0,032$ ja $p_{ADC}=0,041$), mutta varianssianalyysi ei anna koko alueen eroavaisuuksille tilastollista merkitsevyyttä ($p_{FA}=0,077$ ja $p_{ADC}=0,119$). Sen sijaan yksittäisten välien toisistaan poikkeamisen suhteen Post Hoc -analyysissä saadaan tilastollisesti merkittävät eroamiset FA:n osalta tasojen C3–C4 ja C4–C5 ($p=0,048$) sekä C3–C4 ja C5–C6 ($p=0,015$) välille. ADC:n osalta ero syntyy ainoastaan tasojen C3–C4 ja C5–C6 ($p=0,029$) välille. (kuvat 14 ja 15).



Kuva 14: Vasempien FA:den keskiarvot eri leiketasoilla.

Kuva 15: Vasempien ADC:den keskiarvot eri leiketasoilla.

3.2.5 Yhteenveto eri mittaustasoista

Taulukossa 8 on koottu yhteen eri mittausalueiden tilastollisesti merkitsevät eroavuudet. Tasojen C3–C4 ja C5–C6 välillä FA:n keskiarvot poikkesivat merkitsevästi jokaisella analyysialueella ja ADC:n arvot 2-3:lla neljästä alueesta. Sulkuihin merkityt eroavuudet eivät ole tilastollisesti varmoja, koska varianssien homogeenisuus ei toteudu, eikä Welchin ja Brown-Forsythen analyyseissä kokonaisuudelle osoitettu merkitsevää eroa, vaikka kyseisten tasojen välisessä tarkastelussa merkitsevä ero esiintyykin. Eri mittausalueiden FA:n ja ADC:n poikkeamiselle toisistaan eri selkäydintasoilla voisi olla kliinistä merkitystä mm. siksi, että eri spinaalitasoilla kulkee eri hermoratoja. MS-leesioiden painottumisella esimerkiksi kraniaalisemmin olisi todennäköisempää nähdä kliinisesti enemmän yläraajapainotteisia oireita. Myös menetelmän validiteetin arvioinnissa eri spinaalitasojen analytiikalla on merkitystä.

Taulukko 8: Eri mittausalueiden tilastollisesti merkitsevät eroavuudet.

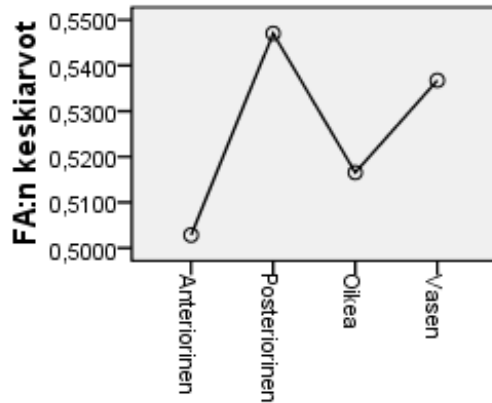
Anterioriset mittausalueet						Posterioriset mittausalueet					
taso	arvo	C3–C4	C4–C5	C5–C6	C6–C7	taso	arvo	C3–C4	C4–C5	C5–C6	C6–C7
C3–C4	FA			x		C3–C4	FA		x	x	
	ADC			x			ADC		(x)	(x)	
C4–C5	FA					C4–C5	FA				
	ADC						ADC				
C5–C6	FA				x	C5–C6	FA				
	ADC						ADC				
C6–C7	FA					C6–C7	FA				
	ADC						ADC				

Oikean puoleiset mittausalueet						Vasemman puoleiset mittausalueet					
taso	arvo	C3–C4	C4–C5	C5–C6	C6–C7	taso	arvo	C3–C4	C4–C5	C5–C6	C6–C7
C3–C4	FA			x	x	C3–C4	FA		x	x	
	ADC						ADC				x
C4–C5	FA					C4–C5	FA				
	ADC						ADC				
C5–C6	FA					C5–C6	FA				
	ADC						ADC				
C6–C7	FA					C6–C7	FA				
	ADC						ADC				

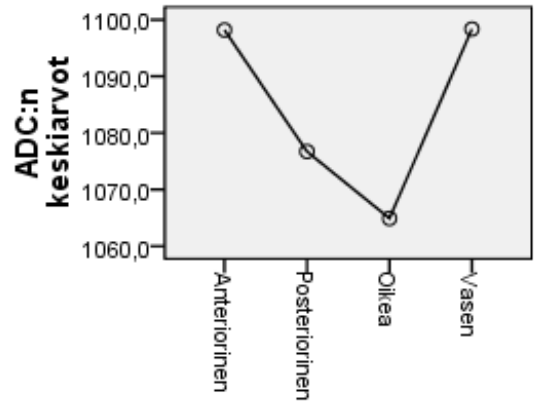
3.3 FA:n ja ADC:n hajontojen arviointi mittausalueittain

Edellä määritettiin FA:n ja ADC: antamien arvojen hajontojen poikkeamista toisistaan vertailtaessa eri selkäydin tasoja toisiinsa. Samalla menetelmällä suoritettiin analyysi kullakin selkäydin tasolla siten, että verrattiin vastaavasti kutakin mittausaluetta muihin saman tason mittausalueisiin.

C3–C4 -tasolla FA saa tutkimuskohortissa keskiarvonsa eri mittausalueilla väliltä [0,503...0,547] ja ADC väliltä [1064,7...1098,4]. Varianssien homogeenisuus ei toteudu ($p_{FA}=0,804$ ja $p_{ADC}=0,834$) ja Welchin ja Brown-Forsythen -testeissä ei osoiteta merkitsevää eroa keskiarvoilla ($p_{FA,Welch}=0,797$ ja $p_{FA,Brown-Forsythe}=0,791$; $p_{ADC,Welch}=0,982$ ja $p_{ADC,Brown-Forsythe}=0,981$). Myöskään Post Hoc -analyysissä ei synny merkitseviä eroja eri mittausalueiden välille. (kuvat 16 ja 17).



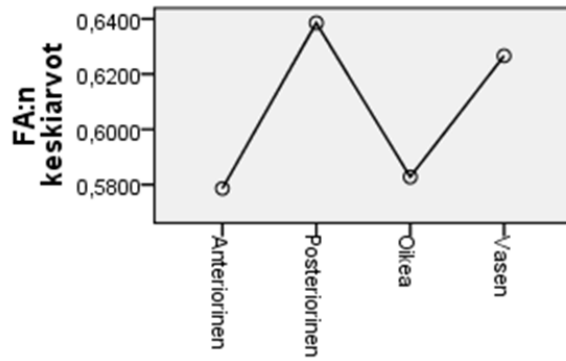
Kuva 16: C3–C4 –tason FA:den keskiarvot mittausalueittain.



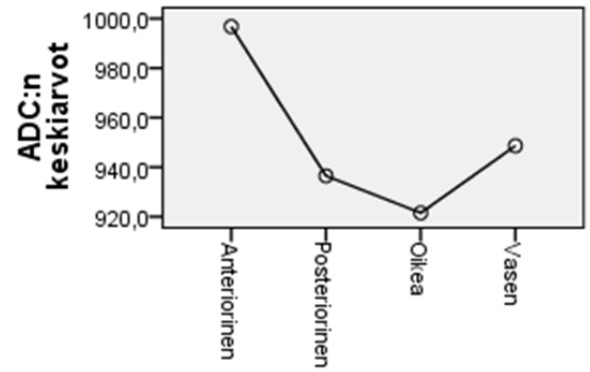
Kuva 17: C3–C4 –tason ADC:den keskiarvot mittausalueittain.

Sama ilmiö on havaittavissa kaikilla selkäydintasoilla. Selkäydintason sisällä FA- ja ADC-arvot sijoittuvat pienen ikkunan sisään ja keskiarvojen eroavuuksien p-arvot lasketaan kymmenesosissa sadasosien sijaan. Millään edellä kuvatulla menetelmällä ei siis saatu merkitsevää eroa eri mittausalueiden välille. (kuvat 18–23).

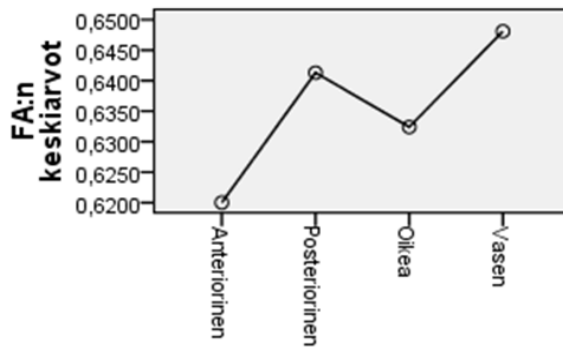
Kunkin selkäydintason sisällä ei ole siis tutkimusmenetelmän puitteissa määritettävissä tilastollisesti merkitseviä eroja. Erojen olemassaolo voisi olla kliinisesti merkittävä tieto leesioalueiden paikantumisen selvittämisessä, koska eri ROI-alueiden läpi kulkee merkittävästi erilaisia hermoratoja. Näihin hermoratoihin paikantuvat muutokset voisivat selittää suuresti eri MS-potilaiden oirekuvien erilaisuutta. Tällä tilastollisella metodilla on kuitenkin määritettävissä ainoastaan koko kohortissa vallitsevat säännönmukaiset tendenssit eri mittausalueiden diffuusion suhteen. On oletettavaa, että valikoitumattomassa aineistossa MS-potilaiden oirespektrit ovat vastaavalla tavalla koko MS-väestön kanssa normaalisti jakautuneet.



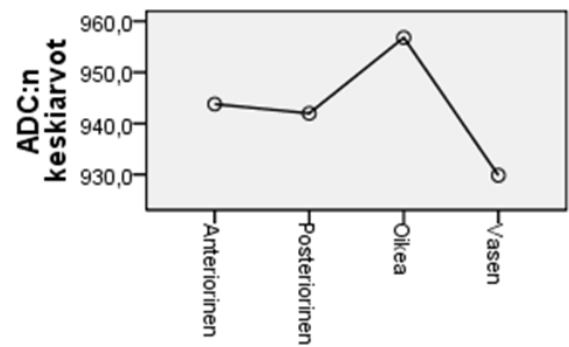
Kuva 18: C4–C5 -tason FA:den keskiarvot mittausalueittain.



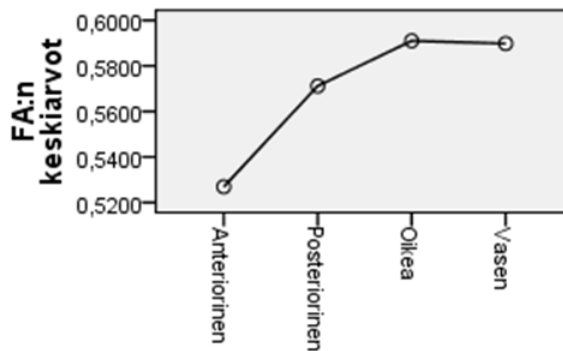
Kuva 19: C4–C5 -tason ADC:den keskiarvot mittausalueittain.



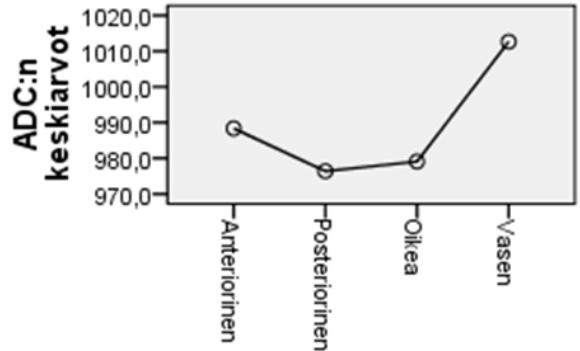
Kuva 20: C5–C6 -tason FA:den keskiarvot mittausalueittain.



Kuva 21: C5–C6 -tason ADC:den keskiarvot mittausalueittain.



Kuva 22: C6–C7 -tason FA:den keskiarvot mittausalueittain.

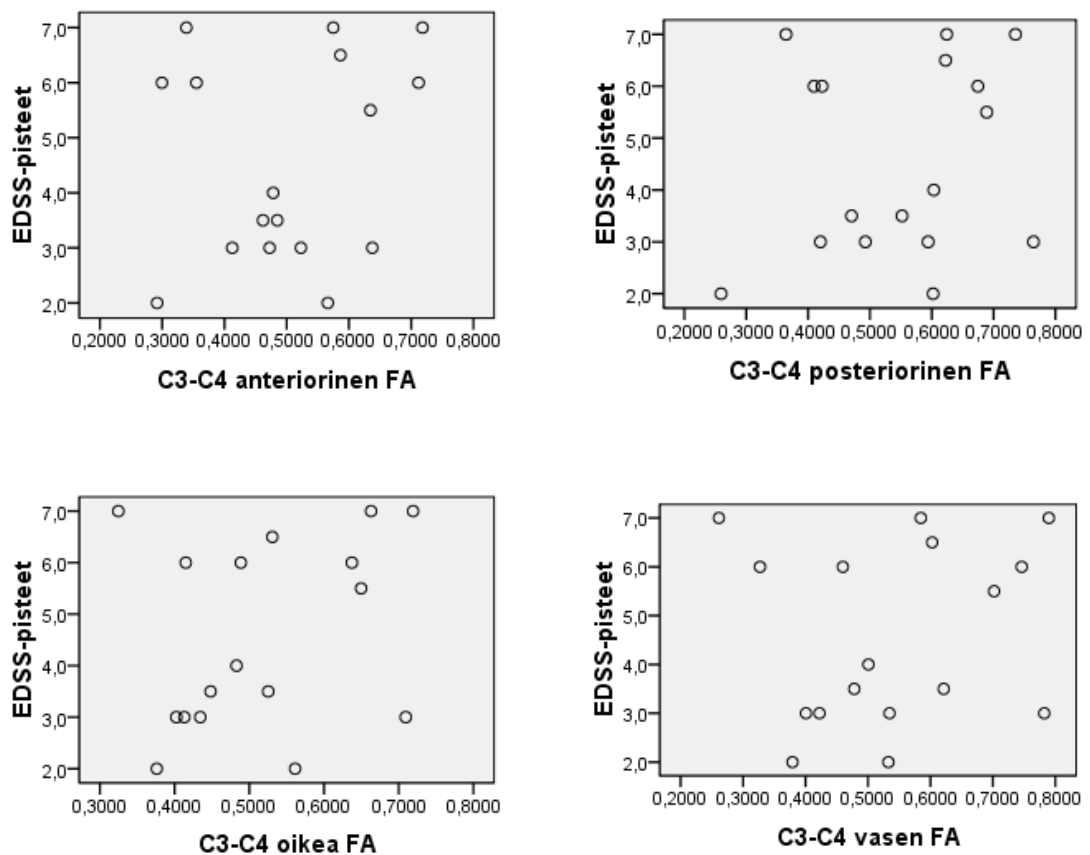


Kuva 23: C6–C7 -tason ADC:den keskiarvot mittausalueittain.

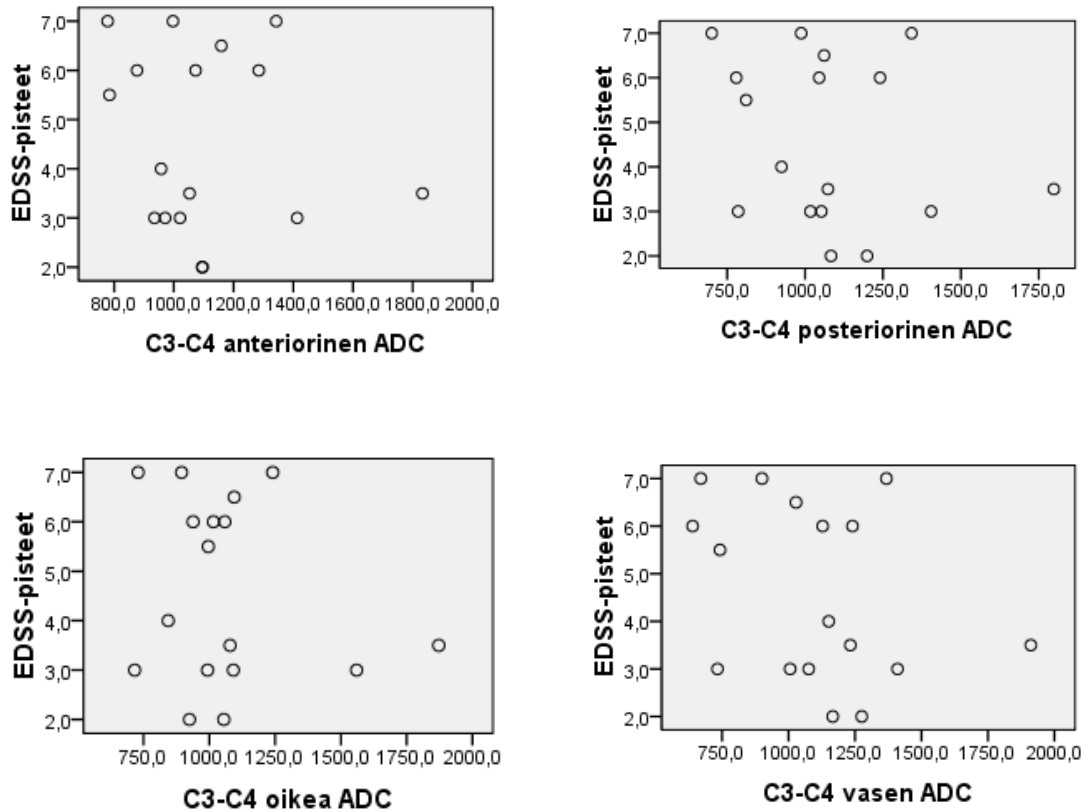
3.4 FA:n ja ADC:n korrelaatio EDSS-pisteisiin

3.4.1 Pearsonin korrelaatio ja Spearmanin järjestyskorrelaatio eri spinaalitasoilla ja mittausalueilla

Kuvissa 24 ja 25 on kuvattu C3–C4 -tason EDSS-pisteiden hajonta mittausalueiden FA:n ja ADC:n funktiona. Hajontakuviosta on huomattavissa merkittävä määrä mahdollisia virheellisiä mittaustuloksia. Tämän vuoksi kullekin alueelle suoritettiin erikseen Pearsonin ja Spearmanin korrelaatioiden määrittäminen. Koska harhaisia mittaustuloksia ei hajonnoista voida yksiselitteisesti määrittää, tehtiin analyysit kaikkien mittaustulosten perusteella ilman valikoimista.



Kuva 24: EDSS-pisteiden hajonta FA:n funktiona C3–C4 -tasolla.



Kuva 25: EDSS-pisteiden hajonta ADC:n funktiona C3–C4 -tasolla-

Hajoinnoille määritettiin kullekin Pearsonin korrelaatiot ja Spearmanin järjestyskorrelaatiot (taulukko 9). FA:n ja EDSS-pisteiden välillä vallitsee lievä positiivinen korrelaatio (Pearsonin korrelaatiokertoimet välillä $[0,141 \dots 0,284]$ ja Spearmanin $[0,170 \dots 0,298]$), mutta tulokset eivät ole tilastollisesti merkitseviä ($p \gg 0,05$). ADC:n suhteen korrelaatio on lievästi negatiivinen (Pearsonin korrelaatiokertoimet välillä $[-0,337 \dots -0,164]$ ja Spearmanin $[-0,292 \dots -0,048]$), mutta p:n arvot jäävät tässäkin tapauksessa kauaksi tilastollisesta merkitsevyydestä.

Taulukko 9: FA:n ja ADC:n korrelaatio EDSS-pisteisiin C3–C4 -tasolla.

		anteriöinen FA	posteriöinen FA	oikea FA	vasen FA
EDSS-pisteet	Pearsonin korrelaatio	0,198	0,193	0,284	0,141
	p	0,445	0,457	0,27	0,59
	Spearmanin järjestyskorrelaatio	0,223	0,218	0,298	0,17
	p	0,389	0,4	0,246	0,514
		anteriöinen ADC	posteriöinen ADC	oikea ADC	vasen ADC
EDSS-pisteet	Pearsonin korrelaatio	-0,164	-0,244	-0,191	-0,337
	p	0,529	0,344	0,463	0,186
	Spearmanin järjestyskorrelaatio	-0,138	-0,266	-0,048	-0,292
	p	0,598	0,303	0,854	0,256

Vastaavat analyysit tehtiin muillekin spinaalitasoille. Näistä saadut korrelaatiot on koottu taulukoihin 10, 11 ja 12. Lähes kaikissa mittausalueissa jäätettiin tilastollisen merkitsevyyden ulkopuolelle selvästi ja korrelaatiotkin olivat kaukana lievää suuremmista. Kuitenkin C5–C6 -tasolla vasemmalla mittausalueella saatiin kohtalainen tilastollisesti merkittävä negatiivinen korrelaatio FA:n ja EDSS:n välille (Pearsonin korrelaatiokerroin $-0,504$, $p = 0,039$ ja Spearmanin järjestyskorrelaatiokerroin $-0,475$, $p = 0,054$, Spearmanin kohdalla p siis lievästi merkitsevyyden yläpuolella). Kyseisestä Pearsonin korrelaatiokertoimesta kyseisellä mittausalueella seuraa, että FA selittää noin $0,504^2 \approx 25\%$ EDSS-pisteistä.

Taulukko 10: FA:n ja ADC:n korrelaatio EDSS-pisteisiin C4–C5 -tasolla.

		anteriöinen FA	posteriöinen FA	oikea FA	vasen FA
EDSS-pisteet	Pearsonin korrelaatio	0,183	0,175	0,076	-0,065
	p	0,483	0,502	0,771	0,805
	Spearmanin järjestykskorrelaatio	0,138	0,123	0,024	-0,079
	p	0,598	0,639	0,928	0,762
		anteriöinen ADC	posteriöinen ADC	oikea ADC	vasen ADC
EDSS-pisteet	Pearsonin korrelaatio	-0,03	-0,169	-0,083	-0,218
	p	0,908	0,516	0,751	0,401
	Spearmanin järjestykskorrelaatio	0,072	-0,031	0,066	-0,158
	p	0,784	0,906	0,802	0,546

Taulukko 11: FA:n ja ADC:n korrelaatio EDSS-pisteisiin C5–C6 –tasolla. Tilastollinen merkitsevyys korostettu tummennuksella.

		anteriöinen FA	posteriöinen FA	oikea FA	vasen FA
EDSS-pisteet	Pearsonin korrelaatio	0,19	-0,154	0,283	-0,504
	p	0,466	0,555	0,271	0,039
	Spearmanin järjestykskorrelaatio	0,196	-0,329	0,319	-0,475
	p	0,452	0,198	0,212	0,054
		anteriöinen ADC	posteriöinen ADC	oikea ADC	vasen ADC
EDSS-pisteet	Pearsonin korrelaatio	0,005	0,007	0,022	-0,117
	p	0,986	0,979	0,934	0,656
	Spearmanin järjestykskorrelaatio	0,069	0,155	0,161	-0,108
	p	0,791	0,552	0,536	0,68

Taulukko 12: FA:n ja ADC:n korrelaatio EDSS-pisteisiin C6–C7 -tasolla.

		anteriöinen FA	posteriöinen FA	oikea FA	vasen FA
EDSS-pisteet	Pearsonin korrelaatio	0,215	-0,179	0,069	-0,135
	p	0,407	0,491	0,794	0,605
	Spearmanin järjestyskorrelaatio	0,247	-0,123	-0,053	-0,036
	p	0,339	0,639	0,839	0,891
		anteriöinen ADC	posteriöinen ADC	oikea ADC	vasen ADC
EDSS-pisteet	Pearsonin korrelaatio	-0,243	-0,382	-0,163	-0,305
	p	0,347	0,131	0,531	0,234
	Spearmanin järjestyskorrelaatio	-0,233	-0,393	-0,199	-0,267
	p	0,368	0,118	0,445	0,301

3.4.2 Eri mittausalueiden tulosten korrelaatio keskenään

Korrelaatioanalyysissä oli myös huomattavissa voimakas ja vähintäänkin kohtalainen korrelaatio eri mittausalueiden tulosten välillä samalla spinaalitasolla. Nämä alueiden väliset korrelaatiot on koottu taulukkoon 13. Tämä havainto sopii hyvin yhteen varianssianalyysin tulosten kanssa. Tämänkin tuloksen perusteella näyttäisi siltä, että samalla spinaalitasolla eri mittausalueilta saadaan samansuuntaisia tuloksia. Parhaiten mittaustulosten koheesio eli korrelaation voimakkuus näyttäisi taulukon 13 perusteella säilyvän ylemmillä spinaalitasoilla, mutta kahdella alemmallakin tasolla valtaosa korrelaatioista on tilastollisesti merkitseviä ja voimakkuudeltaan vähintään kohtalaisia.

Taulukko 13: Eri mittausalueiden keskinäiset FA:n ja ADC korrelaatiot kullakin spinaalitasolla. Tilastollinen merkitsevyys ilmaistu tummentamalla.

		FA					
		ant-post	ant-dex	ant-sin	post-dex	post-sin	dex-sin
C3–C4	Pearsonin korrelaatiokerroin	0,926	0,852	0,887	0,879	0,868	0,894
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
C4–C5	Pearsonin korrelaatiokerroin	0,861	0,797	0,785	0,835	0,798	0,685
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,002
C5–C6	Pearsonin korrelaatiokerroin	0,633	0,549	0,485	0,499	0,425	0,199
	p	0,06	0,023	0,049	0,041	0,089	0,433
C6–C7	Pearsonin korrelaatiokerroin	0,497	0,18	0,38	0,636	0,716	0,68
	p	0,043	0,489	0,133	0,006	0,001	0,003
		ADC					
		ant-post	ant-dex	ant-sin	post-dex	post-sin	dex-sin
C3–C4	Pearsonin korrelaatiokerroin	0,974	0,898	0,901	0,912	0,936	0,835
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
C4–C5	Pearsonin korrelaatiokerroin	0,884	0,722	0,826	0,75	0,756	0,708
	p	<0,001	0,001	<0,001	0,001	<0,001	0,001
C5–C6	Pearsonin korrelaatiokerroin	0,51	0,518	0,621	0,933	0,544	0,56
	p	0,036	0,033	0,008	<0,001	0,024	0,019
C6–C7	Pearsonin korrelaatiokerroin	0,843	0,602	0,862	0,726	0,788	0,456
	p	<0,001	0,011	<0,001	0,001	<0,001	0,066

Tämän havainnon perusteella kukin spinaalitaso yhdistettiin yhdeksi kokonaisuudeksi ja verrattiin korrelaation suuruutta vielä spinaalitasojen välillä yhdistettyjen aineistojen perusteella. Nämä korrelaatiot on esitetty taulukossa 14.

Taulukko 14: Spinaalitasoittain yhdistettyjen FA- ja ADC-arvojen Pearsonin muihin spinaalitasoihin verrattuna.

		C3–C4	C4–C5	C5–C6	C6–C7
C3–C4	FA		0,591	0,096	0,086
	p		<0,001	0,436	0,488
	ADC		0,814	0,66	0,563
	p		<0,001	<0,001	<0,001
C4–C5	FA	0,591		0,551	0,301
	p	<0,001		<0,001	0,013
	ADC	0,814		0,572	0,506
	p	<0,001		<0,001	<0,001
C5–C6	FA	0,096	0,551		0,388
	p	0,436	<0,001		0,001
	ADC	0,66	0,572		0,492
	p	<0,001	<0,001		<0,001
C6–C7	FA	0,086	0,301	0,388	
	p	0,488	0,013	0,001	
	ADC	0,563	0,506	0,492	
	p	<0,001	<0,001	<0,001	

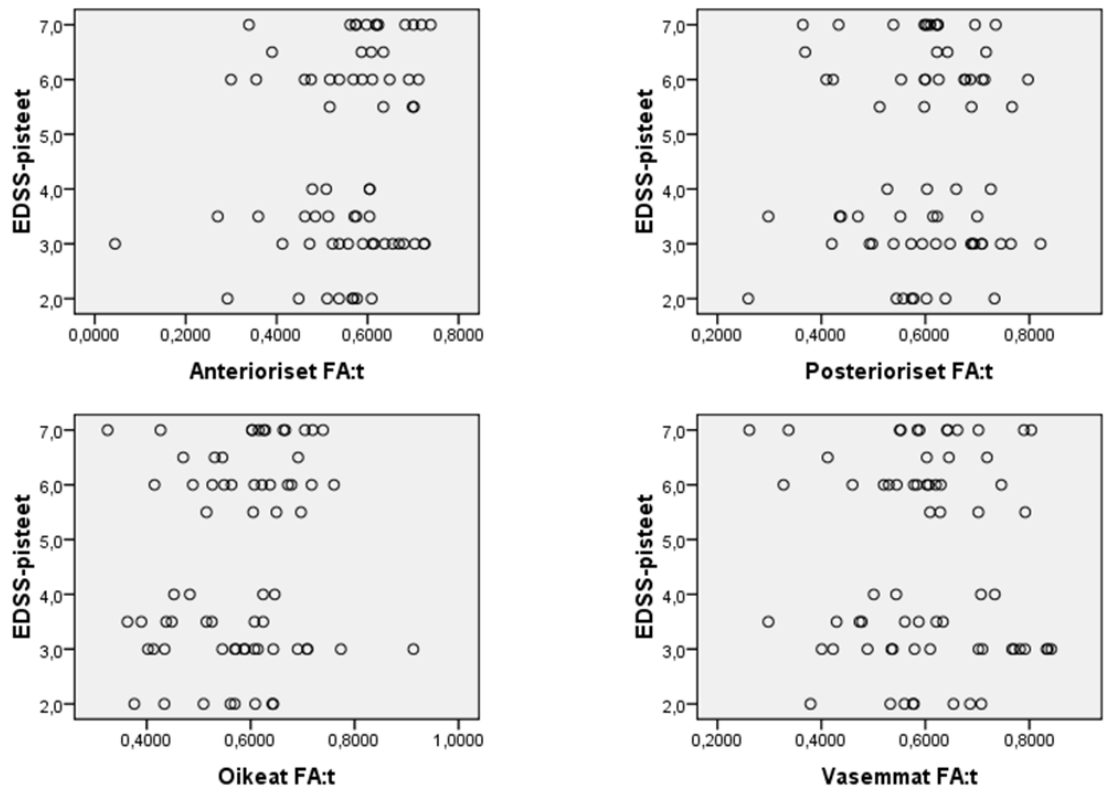
Taulukosta nähdään, että yksittäisen spinaalitason FA-arvot korreloivat kohtalaisesti ympäröiviin spinaalitasoihin. Kauemmas siirryttäessä korrelaation voimakkuus laskee ja tuloksen tilastollinen merkitsevyys vähenee. Tämä tarkoittaa sitä, että FA:n osalta korkea FA-arvo yhdellä tasolla ennustaa korkeaa FA-tasoa naapuritasoilla ja parhaim-

millaan selittää $0,591^2 \approx 35\%$:sti ympäröivien tasojen tuloksesta. ADC:n suhteen eri tasoilla nähdään suurempi ja tasaisempaa säilyvä korrelaatio, joka säilyttää tilastollisen merkitsevyytensä kaikilla mittaustasoilla. Erityisen voimakas korrelaatio vallitsee C3–C4 ja C4–C5 -tasojen ADC-arvojen välillä.

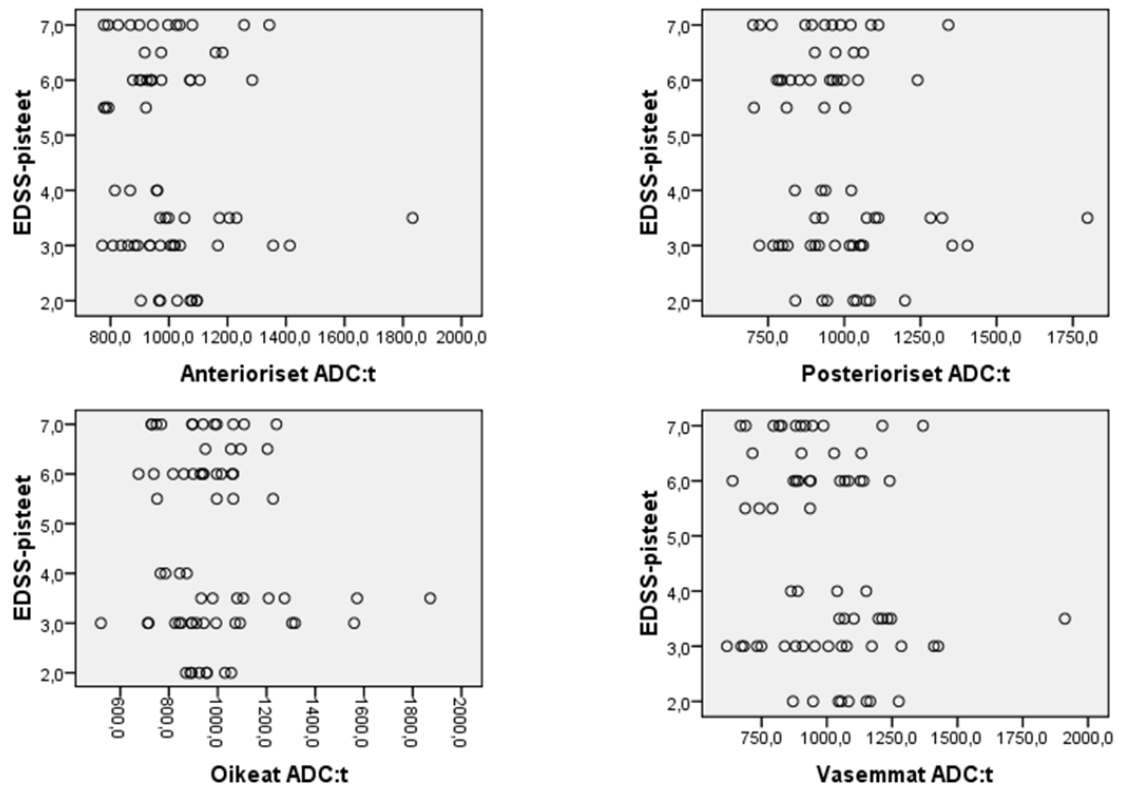
Korrelaatioanalyysin ja varianssianalyysin tulokset ovat siis samassa linjassa keskenään. Spinaalitason sisällä eri mittausalueiden tulokset ovat voimakkaasti samansuuntaisia ja eri spinaalitasoillakin korkea mittaustulos ennustaa voimakkaasti tai vähintään kohtalaisesti korkeaa mittaustulosta muilla spinaalitasoilla. Havainto pätee sekä FA:lle että ADC:lle siten, että erityisesti ADC-tulosten kesken on voimakas koheesio. Tämä tilastollinen todistus mahdollistaa mittausalueiden yhdistämisen, jolloin päästään vertaamaan EDSS-pisteitä suurempiin FA- ja ADC-aineistoihin ja näin vähennetään satunnaisvirheen määrää.

3.4.3 Eri mittausalueiden Pearsonin korrelaatio ja Spearmanin järjestyskorrelaatio EDSS-pisteisiin

Yhdistämällä eri mittausalueiden tulokset spinaalitasojen kesken voidaan teoriassa saada paremmin selville, onko ROI:n asettamisella tiettyjen spinaaliratojen alueelle merkitystä EDSS:n korrelaatiolle. Kuvissa 26 ja 27 on kuvattu anterioristen, posterioristen sekä oikean ja vasemman mittausalueen hajontakuviot FA:lle ja ADC:lle. Vastaavien alueiden FA:n ja ADC:n korrelaatio EDSS-pisteisiin on koottu taulukkoon 15. Ainoa tilastollisesti merkitsevä korrelaatio saatiin ADC:lle vasemman puoleisilla mittausalueilla Pearsonin menetelmällä. Spearmanin järjestyskorrelaatiokerroin jäi tässä tapauksessa p -arvoltaan hieman yli merkitsevyyden, mutta vasemman puoleisilla alueilla näyttäisi siis vallitsevan ADC:n suhteen heikko negatiivinen korrelaatio EDSS-pisteiden suhteen.



Kuva 26: Eri mittausalueiden FA:n hajontakuviot EDSS-pisteiden funktiona.



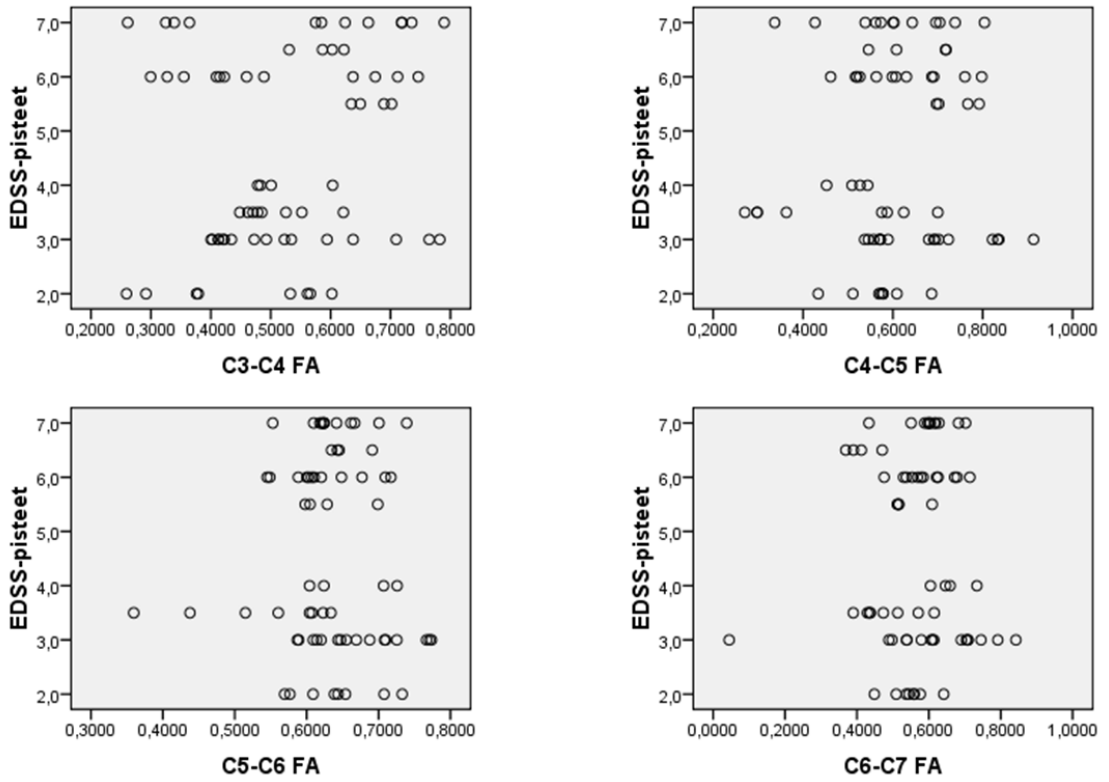
Kuva 27: Eri mittausalueiden ADC:n hajontakuviot EDSS-pisteiden funktiona.

Taulukko 15: FA:n ja ADC:n korrelaatio EDSS-pisteisiin mittausalueittain. Tilastollinen merkitsevyys merkitty tummentamalla.

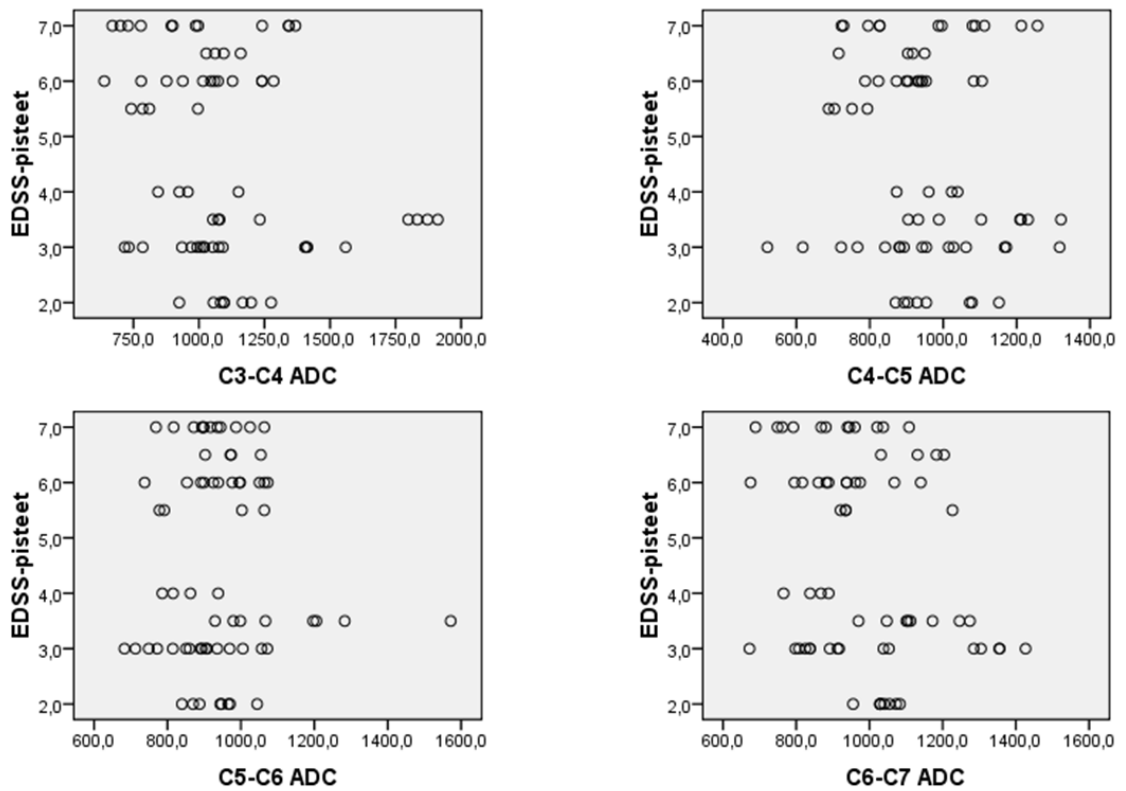
		FA			
		Anteriorinen ROI	Posteriorinen ROI	Oikea ROI	Vasen ROI
EDSS-pisteet	Pearsonin korrelaatio	0,181	0,041	0,152	-0,069
	p	0,14	0,741	0,215	0,575
	Spearmanin järjestyskorrelaatio	0,181	0,021	0,164	-0,046
	p	0,139	0,865	0,181	0,709
		ADC			
		Anteriorinen ROI	Posteriorinen ROI	Oikea ROI	Vasen ROI
EDSS-pisteet	Pearsonin korrelaatio	-0,113	-0,195	-0,107	-0,244
	p	0,36	0,111	0,384	0,045
	Spearmanin järjestyskorrelaatio	-0,095	-0,156	-0,017	-0,219
	p	0,442	0,204	0,888	0,073

3.4.4 Eri spinaalitasojen Pearsonin korrelaatio ja Spearmanin järjestyskorrelaatio EDSS-pisteisiin

Kuvassa 28 on kuvattu eri spinaalitasojen sisäiset FA:n hajontakuviot ja kuvassa 29 vastaavat ADC:n hajontakuviot.



Kuva 28: Eri spinaalitasojen FA:n hajontakuviot.



Kuva 29: Eri spinaalitasojen ADC:n hajontakuviot.

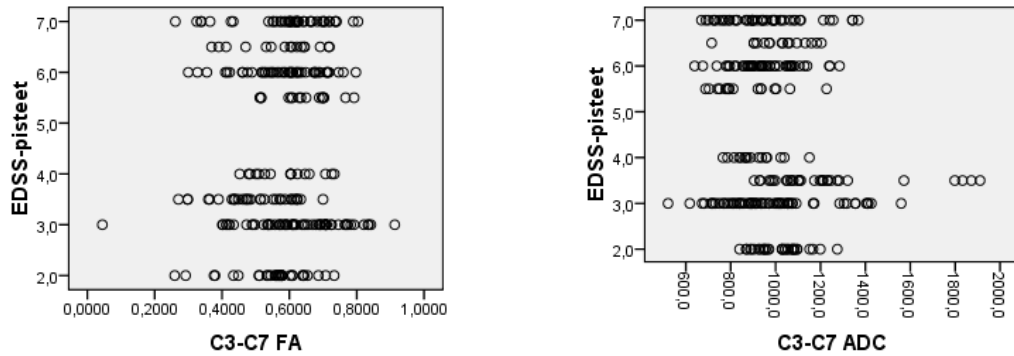
Kullekin hajonnalle määritettiin jälleen Pearsonin korrelaatiot ja Spearmanin järjestyskorrelaatiot, jotka on koottu taulukkoon 16. Millään spinaalitasoilla ei saatu EDSS-pisteiden ja FA:n tai ADC:n välille heikkoa korrelaatiota suurempaa riippuvuutta ja tulosten tilastollinen merkitsevyyskin jäi saavuttamatta. Kuitenkin C6–C7 -tasolla ADC:n osalta saavutettiin heikko negatiivinen tilastollisesti merkitsevä korrelaatio molemmilla metodeilla määritettynä.

Taulukko 16: FA:n ja EDSS-pisteiden korrelaatio spinaalitasoittain. Tilastollinen merkitsevyys osoitettu tummennuksella.

		FA			
		C3-C4	C4-C5	C5-C6	C6-C7
EDSS-pisteet	Pearsonin korrelaatio	0,197	0,079	-0,036	0,007
	p	0,107	0,522	0,773	0,956
	Spearmanin järjestyskorrelaatio	0,199	0,04	-0,07	0,016
	p	0,104	0,745	0,568	0,894
		ADC			
		C3-C4	C4-C5	C5-C6	C6-C7
EDSS-pisteet	Pearsonin korrelaatio	-0,238	-0,129	-0,017	-0,264
	p	0,051	0,293	0,891	0,03
	Spearmanin järjestyskorrelaatio	-0,2	-0,065	0,078	-0,239
	p	0,103	0,598	0,528	0,05

3.4.5 Kaikkien spinaalitasojen yhdistettyjen mittausten korrelaatio EDSS-pisteisiin

Eri spinaalitasot yhdistettiin vielä yhteen ja suoritettiin sama analyysi koko FA- ja ADC-mittausten joukolla. Hajontakuviot on esitetty kuvassa 30 ja määritetyt korrelaatiot taulukossa 17.



Kuva 30: Kaikkien FA- ja ADC-mittausten hajontakuvio EDSS-pisteiden funktiona.

Taulukko 17: Kaikkien FA- ja ADC-mittausten korrelaatiot EDSS-pisteisiin ja FA:n korrelaatio ADC:hen. Tilastollinen merkitsevyys ilmaistu tummennuksella.

		C3-C7	
		FA	ADC
EDSS-pisteet	Pearsonin korrelaatio	0,072	-0,166
	p	0,238	0,006
	Spearmanin järjestykskorrelaatio	0,071	-0,125
	p	0,241	0,039
C3-C7		FA:n ja ADC:n korrelaatio	
	Pearsonin korrelaatio	-0,665	
	p	<0,001	
	Spearmanin järjestykskorrelaatio	-0,749	
	p	<0,001	

FA:n osalta korrelaatiota EDSS-pisteisiin ei ole siis yhdistettynäkään osoitettavissa. Sen sijaan ADC:lle on havaittavissa heikko negatiivinen ja tilastollisesti merkitsevä korrelaatio. Korkeat EDSS-pisteet siis korreloivat heikosti alhaisten ADC-arvojen kanssa. Taulukosta 16 on myös huomattavissa voimakas ja tilastollisesti merkitsevä negatiivinen korrelaatio FA:n ja ADC:n välillä. Korkea FA, eli diffuusion suunta, on siis yhteydessä matalaan ADC:hen eli diffuusion suuruuteen.

3.5 FA:n ja ADC:n korrelaatio MS-taudin oireiden kestoon

3.5.1 FA:n ja ADC:n korrelaatio oireiden kestoon yksittäisten mittausalueiden suhteen

Edellä kuvatuilla menetelmillä suoritettiin myös korrelaatioanalyysit kultakin yksittäiseltä mittausalueelta vertaamalla FA:n ja ADC:n arvoja oireiden kestoon EDSS-pisteiden määrittymishetkellä. Tulokset on taulukoitu taulukoihin 18–21. Millään mittausalueella korrelaatio ei ollut voimakkaaksi luokiteltavaa eikä tilastollista merkitsevyyttä saavutettu. Kuitenkin C5–C6 -tasolla vasemmalla mittausalueella korrelaatio oli selvästi muita mittausalueita korkeammalla tasolla välillä $[-0,435 \dots -0,406]$, mutta tälläkin tasolla tilastollinen merkitsevyys jäi saavuttamatta ($p_{\text{Pearson}} = 0,081$; $p_{\text{Spearman}} = 0,106$).

Taulukko 18: C3–C4 -tason FA:n ja ADC:n korrelaatio oireiden kestoon.

		anteriöinen FA	posteriöinen FA	oikea FA	vasen FA
Oireiden kesto	Pearsonin korrelaatio	0,074	0,05	0,101	-0,058
	p	0,778	0,849	0,699	0,826
	Spearmanin järjestyskorrelaatio	0,087	0,076	0,14	-0,049
	p	0,74	0,772	0,593	0,852
		anteriöinen ADC	posteriöinen ADC	oikea ADC	vasen ADC
Oireiden kesto	Pearsonin korrelaatio	-0,18	-0,17	0,005	-0,182
	p	0,489	0,514	0,984	0,486
	Spearmanin järjestyskorrelaatio	-0,24	-0,367	-0,015	-0,223
	p	0,353	0,3	0,955	0,368

Taulukko 19: C4–C5 -tason FA:n ja ADC:n korrelaatio oireiden keston.

		anteriörinen FA	posteriörinen FA	oikea FA	vasen FA
Oireiden kesto	Pearsonin korre- laatio	0,076	0,194	0,072	-0,009
	p	0,771	0,457	0,782	0,973
	Spearmanin järjes- tyskorrelaatio	0,118	0,233	0,246	-0,006
	p	0,653	0,368	0,34	0,981
		anteriörinen ADC	posteriörinen ADC	oikea ADC	vasen ADC
Oireiden kesto	Pearsonin korre- laatio	-0,079	-0,173	0,215	-0,021
	p	0,762	0,506	0,408	0,935
	Spearmanin järjes- tyskorrelaatio	-0,031	-0,195	0,021	-0,092
	p	0,907	0,453	0,937	0,726

Taulukko 20: C5–C6 -tason FA:n ja ADC:n korrelaatio oireiden keston.

		anteriörinen FA	posteriörinen FA	oikea FA	vasen FA
Oireiden kesto	Pearsonin korre- laatio	0,172	-0,05	-0,176	-0,435
	p	0,508	0,847	0,499	0,081
	Spearmanin järjes- tyskorrelaatio	0,215	-0,121	-0,163	-0,406
	p	0,408	0,643	0,532	0,106
		anteriörinen ADC	posteriörinen ADC	oikea ADC	vasen ADC
Oireiden kesto	Pearsonin korre- laatio	-0,223	0,109	0,139	0,003
	p	0,389	0,677	0,594	0,99
	Spearmanin järjes- tyskorrelaatio	-0,28	0,276	0,371	-0,06
	p	0,277	0,284	0,143	0,819

Taulukko 21: C6–C7 -tason FA:n ja ADC:n korrelaatio oireiden kestoon.

		anteriörinen FA	posteriörinen FA	oikea FA	vasen FA
Oireiden kesto	Pearsonin korre- laatio	0,001	0,177	0,15	-0,114
	p	0,996	0,497	0,567	0,38
	Spearmanin järjes- tyskorrelaatio	0,067	0,224	0,167	0,124
	p	0,797	0,387	0,522	0,636
		anteriörinen ADC	posteriörinen ADC	oikea ADC	vasen ADC
Oireiden kesto	Pearsonin korre- laatio	-0,045	-0,063	-0,037	0,14
	p	0,864	0,811	0,887	0,592
	Spearmanin järjes- tyskorrelaatio	-0,097	-0,158	-0,107	0,092
	p	0,711	0,544	0,684	0,726

3.5.2 FA:n ja ADC:n korrelaatio oireiden kestoon mittausalueittain

Korrelaatioanalyysin tulokset yhdistettyjen mittausalueiden suhteen on koottu tauluk-
koon 22. Korrelaatio on hyvin vähäistä ja ei tilastollisesti merkitsevää.

Taulukko 22: FA:n ja ADC:n korrelaatio oireiden kestoon spinaalitasoittain yhdistetyillä mittausalueilla.

		FA			
		Anteriorinen ROI	Posteriorinen ROI	Oikea ROI	Vasen ROI
Oireiden kesto	Pearsonin korrelaatio	0,062	0,096	0,052	-0,097
	p	0,613	0,438	0,675	0,43
	Spearmanin järjestyskorrelaatio	0,106	0,102	0,117	-0,05
	p	0,391	0,41	0,343	0,688
		ADC			
		Anteriorinen ROI	Posteriorinen ROI	Oikea ROI	Vasen ROI
Oireiden kesto	Pearsonin korrelaatio	-0,121	-0,095	-0,066	-0,036
	p	0,326	0,439	0,59	0,772
	Spearmanin järjestyskorrelaatio	-0,166	-0,115	0,101	-0,075
	p	0,175	0,349	0,413	0,543

3.5.3 FA:n ja ADC:n korrelaatio oireiden kestoon spinaalitasoittain

Korrelaatioanalyysin tulokset yksittäisten spinaalitasojen yhdistettyjen mittausalueiden suhteen on esitetty taulukossa 23. Korrelaatio ei tälläkään menetelmällä ole yhdessäkään analyysikohdassa vähäistä merkittävämpää eikä tilastollisesti merkitsevää.

Taulukko 23: FA:n ja ADC:n korrelaatio oireiden keston mittausalueittain yhdistetyillä spinaalitasoilla.

		FA			
		C3–C4	C4–C5	C5–C6	C6–C7
Oireiden kesto	Pearsonin korrelaatio	0,036	0,076	-0,109	0,04
	p	0,77	0,538	0,378	0,749
	Spearmanin järjestyskorrelaatio	0,062	0,144	-0,121	0,114
	p	0,617	0,241	0,324	0,356
		ADC			
		C3–C4	C4–C5	C5–C6	C6–C7
Oireiden kesto	Pearsonin korrelaatio	-0,131	-0,01	0,027	0,007
	p	0,287	0,935	0,824	0,952
	Spearmanin järjestyskorrelaatio	-0,199	-0,09	0,09	-0,039
	p	0,103	0,467	0,467	0,75

3.5.4 FA:n ja ADC:n korrelaatio oireiden keston yhdistettynä kaikilla spinaalitasoilla

FA:n ja ADC:n kaikkien mittausalueiden ja spinaalitasojen suhteen yhdistettyjen tulosten korrelaatio oireiden keston on esitetty taulukossa 24. Tälläkään tavalla minkäänlaista kliinisesti merkittävää korrelaatiota ei esiinny, eikä tuloksille saatu tilastollista merkitsevyyttä.

Taulukko 24: FA:n ja ADC:n korrelaatio oireiden keston mittausalueittain ja spinaalitasoittain yhdistettynä.

		C3–C7	
		FA	ADC
Oireiden kesto	Pearsonin korrelaatio	0,024	-0,04
	p	0,691	0,507
	Spearmanin järjestyskorrelaatio	0,067	-0,067
	p	0,274	0,272

4 PÄÄTELMÄT

Radiologisesti MS-tauti diagnosoidaan osoittamalla fokaalisten MS-leesioiden disseminaatio ajallisesti ja paikan suhteen (Barkhof ym. 1997 ja McDonald ym. 2001). MS-diagnostiikassa pään alueen magneettikuvaus on ensisijainen tutkimus. Ongelmana ovat kuitenkin MS-leesioiden epätarkkuus diagnostiikassa, koska jopa 30–40 %:lla neurologisista potilaista tai yli 40-vuotiaista voidaan havaita vastaavia muutoksia (Offenbacher ym. 1993). Tämän vuoksi pelkkään radiologiseen menetelmään perustuvaa diagnoosia ei voidakaan pitää luotettavana vaan diagnoosi perustuu löydöksiin eri neurologisissa fokuksissa, likvorinäytteissä osoitettuihin immunologisiin poikkeavuuksiin ja ajallisesti muuttuvaan oirekuvaan.

Diagnostiikassa tämä epävarmuus näkyy mm. siinä, että MS-potilaat joutuvat usein viettämään yksilön kannalta merkittäviäkin aikoja epätietoisuudessa diagnoosilla kliinisesti eriytynyt oireyhtymä (KEO), kunnes heillä voidaan todeta ajallinen disseminaatio ja päästään viralliseen MS-diagnoosiin (engl. relapsing–remitting multiple sclerosis, RRMS). Tämän jälkeen taudinkuvan seurannassa kuvantamistutkimusten merkitys laskee. Tärkeämmäksi muodostuu taudin aktiivisuuden etenemisen, pahenemisvaiheiden lukumäärän ja potilaan toimintakyvyn säännölliset määritykset esimerkiksi EDSS-luokituksen avulla. Tämä onkin loogista siinä mielessä, että pään magneettikuvauksella nähtävien aktiivisten leesioiden lukumäärä vähenee taudin edetessä (Compston ja Coles 2002). Taudin edetessä niin pitkälle, että se aiheuttaa jatkuvasti näkyvää oireilua ja etenevää disabiliteettia, aletaan puhua sekundaaris-progressiivisesta tautimuodosta (engl. secondary progressive multiple sclerosis, SPMS). Tässä vaiheessa T₂-kuvassa näkyvien muutosten määrä alkaa tasapainottua, mutta sen sijaan atrofia ja aksonikato kasvavat lähes eksponentiaalisesti (Elovaara 2009 luento). On myös syytä muistaa, että aksonikatoa tapahtuu koko keskushermoston alueella ja tämä toisaalta heijastuu myös potilaiden kohoavissa EDSS-pisteissä, joka mittaa tehokkaasti erityisesti alaraajojen motoristen neuronien toimintaa. Tämä taas johtuu siitä, että EDSS-lomakkeen kysymykset painottuvat alaraajaoireisiin.

MS-taudin seuranta perustuu siis vain subjektiivisten mittareiden seurantaan. Tilanteissa, joissa tarvittaisiin objektiivisempia mittareita kokonaistilanteen kartoitukseen, joudutaan tyytymään yleensä tavallisiin MRI-kuviin. Näissä kuvissa nähtävät löydökset jäävät usein alkuvaiheen kuvia merkityksettömämmiksi. Tämän lisäksi kaularangan motoristen ja sensoristen säikeiden vaurioiden kuvantaminen on usein tätäkin vaikeampaa, koska vaurioalueet ovat usein MRI-kuvissa normaalin näköisiä (engl. normal-appearing grey matter, NAGM, normal-appearing white matter NAWM) (Miller ym. 2002). Näiden tietojen pohjalta onkin selvää, että kehittyviltä kuvantamismodaliteeteilta odotetaan paljon sekä MS-diagnostiikan kehittämisessä, että tautiprogession seurannassa.

Tässä poikkileikkaustutkimuksessa arvioitiin 17 sekundaarisprogressiivisen tautidiagnoosin saaneen potilaan kaularangan diffuusioarvoja DTI-menetelmällä ja verrattiin näistä saatuja FA- ja ADC-arvoja heidän EDSS-pisteisiinsä ja sairastamisaikaan. DTI-menetelmä perustuu veden diffuusion analysointiin. Teoreettisesti vaurio neuronin aksonissa tuhoaa sen myeliinikuorta vähentäen myeliinin diffuusiota ohjaavaa vaikutusta. Näin FA-arvojen pitäisi teoreettisesti pienentyä, kun diffuusio on aiempaa vähemmän aksonin pitkittäisakselin mukaisesti suuntautunutta. Samalla vaurio saa aikaan paikallisen diffuusion lisääntymisen mm. tulehdusprosessin seurauksena, minkä pitäisi teoreettisesti näkyä ADC-arvojen suurentumisena. Aiempien tutkimusten perusteella on saatu viitteitä siitä, että MS-potilailla erityisesti FA-arvot, jotka siis kuvaavat veden diffuusion suuntautumisen suuruutta, pienenevät terveisiin verrokkeihin verrattuna ja taudin edetessä (Hesseltine ym. 2006, Agosta ym. 2007, Ohgiya 2007). Tämä muutos on erityisesti havaittavissa kaularangan posteriorisissa ja lateraalisissa osissa. Lisäksi muutoksia tapahtuu myös ADC-arvoissa, jotka kuvaavat siis diffuusion absoluuttista määrää. Tutkimustulokset ovat kuitenkin edelleen lähinnä viitteellisiä ja on vain vähän näyttöä siitä korreloivatko nämä tulokset potilaiden kliinisiin oireisiin.

Tässä tutkimuksessa havaittiin että oireiden keston ja EDSS-pisteiden välillä näyttäisi vallitsevan vähintään kohtalainen korrelaatio (Pearsonin korrelaatio 0,572; $p = 0,016$ ja Spearmanin järjestyskorrelaatio 0,46; $p = 0,063$). Tilastollinen otos on kuitenkin varsin pieni tämän kaltaisen korrelaation analysointiin, mutta tämä antaa viitteitä siitä,

että potilasaineisto on EDSS-pisteiden kehittymisen suhteen odotettavan kaltaista. FA- ja ADC-arvojen suhteen suoritettiin varianssianalyysit ja korrelaatioanalyysit, joiden avulla arvioitiin valittujen mittausalueiden (engl. region of interest, ROI) keskinäistä vertailukelpoisuutta ja saatujen tulosten koheesiota keskenään eri alueilla ja eri kaularangan mittaustasoilla. Kaularangasta mittaustulokset analysoitiin tasoilta C3–C4, C4–C5, C5–C6 ja C6–C7. Kaikilta tasoilta tehtiin mittaukset anteriorisilta alueilta, posteriorisilta ja lateraalisesti oikealta ja vasemmalta. Analyyseissä eri mittausalueiden ja selkäydintasojen välillä ei ollut variaation suhteen poikkeavuuksia ja mittaustulosten korrelaatio toisiinsa oli vahvaa erityisesti ylemmillä mittausalueilla. Ainoastaan C3–C4 ja C5–C6 -tasojen välillä oli lähes kaikilla mittausalueilla tilastollisesti toisistaan merkitsevästi poikkeavat varianssit. Tällä tuloksella voisi olla merkitystä laajemmassakin mitataavassa. Jos kranaalisemmilla tasoilla havaittaisiin alempia tasoja merkitsevästi poikkeavimpia tuloksia, voitaisiin ajatella, ettei EDSS-pisteytys olisi paras mahdollinen menetelmä kliinisten oireiden seurantaan. Tässä tapauksessa poikkeavuus oli kuitenkin vain variansseissa korrelaation säilyessä eikä poikkeavuutta havaittu enää merkitsevästi verrattaessa C6–C7 -tasoa kranaalisempiin tasoihin. On myös muistettava, että C5–C6 -taso on sekin varsin kranaalinen taso. Täten tässä tutkimuksessa alimpienkin mittaustasojen mahdolliset muutokset aiheuttaisivat fokaalisia oireita, jotka ilmenevät sekä ylä- että alaraajoissa.

Aiemmissa kaularangan diffuusioarvoja analysoineissa tutkimuksissa varianssianalyysissä on sen sijaan saatu jonkin verran ristiriitaisia viitteitä kranaalisimpien tasojen keskiarvojen poikkeamisesta kaudaalisemmista tasoista. Esimerkiksi Mamata ym. (2005) ilmoitti korkeampia keskiarvoja C2–C3 -tasolla verrattuna C4–C7 -tasoon 11 terveellä vapaaehtoisella. Wheeler-Kingshott ym. (2002) taas sai omassa tutkimuksessaan vastakkaisen tuloksen ja otannassaan havaitsi alemmilla spinaalitasoilla kohonneita FA- ja ADC-arvoja. Kumpikaan näistä tutkimuksista ei käsitellyt MS-potilaita, mutta saattaa kuvata mittausalueiden määrittämisen merkitystä ja diffuusiomodaliteetin valinnan merkitystä analysoinnissa. Tässä tutkimuksessa eri tasojen välillä ei siis pääsääntöisesti tasojen välillä havaittu eroja.

Tulosten analyysissä saatiin siis korkea korrelaatio eri mittausalueiden ja eri spinaalitasojen välillä erityisesti siten, että naapurispinaalitasojen tulokset ennustivat kohtalaisesti toistensa FA- ja ADC-arvoja. Esimerkiksi C3–C4 ja C4–C5 -tasojen välillä toisen tason FA-arvot selittävät korrelaation puolesta noin 35 %:a ($p < 0,001$) toisen tason FA-arvoista. ADC:n suhteen päästään kaikkien spinaalitasojen välillä vielä voimakkaampiin ja tilastollisesti merkitseviin korrelaatioihin. Esimerkiksi samojen edellä mainittujen tasojen välillä toisen tason ADC-arvo ennustaa naapuritason arvoa noin 66 %:sti ($p < 0,001$). Näiden tulosten perusteella ei ole siis osoitettavissa suurta merkitystä mittausalueen tai spinaalitason valinnalla oirekuvan kannalta valikoitumattomassa aineistossa. Korrelaatio sen sijaan näyttäisi säilyvän paremmin ylemmillä spinaalitasoilla. Tämä saattaa selittyä teknisillä seikoilla, koska analysoijan kannalta oli välillä subjektiivisesti vaikeaa löytää alemmilla spinaalitasoilla oikeita analyysialueita.

EDSS-pisteiden ja FA- ja ADC-arvojen välille ei tutkimuksessa pääsääntöisesti saatu tilastollisesti merkitsevää vähäistä suurempaa korrelaatiota. C5–C6 -tason vasemmalla lateraalaisella mittausalueella kuitenkin kohtalainen tilastollisesti merkitsevä negatiivinen korrelaatio havaittiin ($Pearson = -0,504$; $p = 0,039$; $Spearman = -0,475$; $p = 0,054$). Tämä tarkoittaa, että alhainen FA-arvo kyseisellä mittausalueella ennustaa noin 25 %:sti EDSS-pisteiden korkeutta. ADC:llä vastaavaa korrelaatiota ei havaittu. Tämä korrelaation puuttuminen ADC:n osalta vähentää tuloksen kliinistä merkittävyyttä, koska kokonaistuloksista oli huomattavissa voimakas ja tilastollisesti merkitsevä negatiivinen korrelaatio FA:n ja ADC:n välillä ($Pearson = -0,665$; $p < 0,001$; $Spearman = -0,749$; $p < 0,001$). Korkea FA, eli diffuusion suunta, ennustaa siis matalaa ADC:tä eli diffuusion suuruutta noin 44 – 56 %:sti. Näin ollen olisi odotettavissa, että havaittu korrelaatio EDSS-pisteiden ja FA:n ja ADC:n välillä olisi havaittavissa molemmissa analyyseissä.

Yhdistämällä kaikki mittausalueet ja spinaalitasot keskenään saatiin vielä suurennettua FA- ja ADC-kohortteja ja samalla vähennettyä mittausalueen eli ROI:n asettamisessa syntyvää satunnaisvirhettä. Tälläkään tavalla FA:lle ei saatu osoitettua korrelaatiota EDSS-pisteisiin, mutta sen sijaan ADC:n ja EDSS-pisteiden välille saatiin heikko negatiivinen ja tilastollisesti merkitsevä korrelaatio. Tämä tulos on ristiriitainen tilastollisen

oletuksen kanssa: Alentuvan FA-arvon pitäisi aikaansaada pikemminkin kohoavan ADC:n. ADC:n ja EDSS-pisteiden välillä pitäisi siis teoreettisesti olla positiivinen korrelaatio. FA- ja ADC-arvoja verrattiin vielä potilaiden taudin keston, mutta näistäkään analyyseistä vähäistä voimakkaampia tai tilastollisesti merkitseviä korrelaatioita ei systemaattisesti saatu.

Tämän tutkimuksen perusteella ei ole siis osoitettavissa vähäistä merkittävämpää korrelaatiota FA- ja ADC-arvojen ja EDSS-pisteiden tai oireiden keston välille. Sen sijaan selkeästi oli havaittavissa FA- ja ADC-arvojen keskinäinen voimakas korrelaatio ja erityisesti ADC-arvojen osalta eri spinaalitasojen ja mittausalueiden välinen voimakas koheesio. Tämä ADC-arvojen koheesio voimakkuus voi olla osasy, joka selittää joidenkin aiempien tutkimusten havaintoa siitä, että ADC vaikuttaa herkemmltä parametriltä diffuusioanalyysissä esimerkiksi kaularankatraumojen kuvantamisessa (mm. Shanmuganathan ym. 2008). Toisaalta odotettavissa olevan korrelaation suuruutta vähentää se, että potilaiden oireiden keston ja EDSS-pisteiden välinen korrelaatio on vain kohtalaista. On siis perusteltua kysyä voidaanko FA- ja ADC-arvojen ja EDSS-pisteiden välisestä korrelaatiosta odottaa suurempaa kuin selvän syy-yhteyden omaavien EDSS-pisteiden ja taudin keston välisestä korrelaatiosta. Toisaalta MS-taudin taudinkuva on hyvin yksilöllinen eivätkä kliiniset oireet yleensä etene lineaarisesti.

Tutkimuksen kannalta ongelmakohtana on myös itse arvojen määrittäminen. Vaikka satunnaisvirhettä pyrittiinkin vähentämään aktiivisesti, saattaa systemaattinen virhe olla erittäin aktiivinen tulosten heikentäjä tässä tutkimuksessa. Tämä johtuu siitä, että diffuusioanalyysi selkärangan alueella on erittäin herkkä virhelähteille, joista tärkein lienee aivo-selkäydinneste. Nesteen pääseminen mittausalueelle aiheuttaa aina harhaanjohtavia tuloksia FA:n laskiessa ja ADC:n noustessa vapaan nesteen diffuusion seurauksena. Nesteen aiheuttamat muutokset ovat siis samansuuntaisia kuin on odotettavissa teoreettisesti MS-vaurioalueella. Tätä pyrittiin tutkimuksessa vähentämään vertaamalla diffuusiokuvia natiivisarjoihin, mutta erityisesti alemmilla spinaalitasoilla selkäytimen tunnistaminen pieniresoluutioisesta kuvasta osoittautui usein vaikeaksi. Toisaalta eri mittausalueiden varianssit olivat samansuuntaisia, joka puhuu ainakaan suurta systemaattista virhettä vastaan. Tässä yhteydessä on mainittava myös selkäyti-

men harmaa aine, koska on oletettavaa, että ainakin joissakin mittauksissa myös harmaata ainetta pääsi mittausalueen sisään. Tämänkin pitäisi teoreettisesti alentaa FA-arvoja, mitä ei tuloksista ollut nähtävissä. On kuitenkin selvää, että tekniikan parantaminen erityisesti kuvausalueen resoluution suhteen mahdollistaa tarkemman ROI-alueiden asettelun ja siten mahdollistaa paremmin tutkimuspopulaatiota kuvaavien FA- ja ADC-arvojen laskemisen. Lisäksi on huomioitava, että tutkimuspopulaation riittävyyden esianalyysissä erityisesti ADC:n osalta otoksen riittävyys oli kyseenalaista. Tätä pyrittiin kompensoimaan eri mittausalueiden yhdistämisellä, mutta toisaalta näin toimimalla saatetaan luoda valheellista harhaa ja hukata tilastollisesti merkitseviä ja kliinisesti merkittäviä korrelaatioita. Suuremmilla otoksilla saatettaisiin siis saada samasta aineistosta selvempiä tuloksia. Vaikka tässä tutkimuksessa korrelaatiota ei saavutettukaan kliinisiin oireisiin, ei ole siis syytä poissulkea, ettei jatkotutkimuksissa tarkemmalla analytiikalla tällaista korrelaatiota olisi löydettävissä.

LÄHTEET

- Agosta F, Absinta M, Sormani MP ym. In Vivo Assessment of Cervical Cord Damage in MS Patients: A Longitudinal Diffusion Tensor MRI Study. *Brain* 2007;130:2211-9.
- Bammer R, Augustin M, Strasser-Fuchs S ym. Magnetic resonance diffusion tensor imaging for characterizing diffuse and focal white matter abnormalities in multiple sclerosis. *Magn Reson Med* 2000;44:583-91.
- Barkhof F, Filippi M, Miller DH ym. Comparison of Onset MRI Criteria at First Presentation to Predict Conversion to Clinically Definite Multiple Sclerosis. *Brain* 1997;120:2059-69.
- Barkhof F. The clinic-radiological paradox in multiple sclerosis revisited. *Curr Opin Neurol* 2002;15:239-45.
- Basser PJ, Mattiello J, Le Bihan D. MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophys J* 1994;66:259-67.
- Basser PJ, Pajevic S, Pierpaoli C, Duda J, Aldroubi A. In vitro fiber tractography using DT-MRI data. *Magn Reson Med* 2000;44:625-32.
- Beaulieu C. The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system – a technical review. *NMR Biomed* 2002;15:435-55.
- Bergers E, Bot JC, De Groot CJ ym. Axonal Damage in the Spinal Cord of MS Patients Occurs Largely Independent of T₂ MRI Lesions. *Neurology* 2002;59:1766-71.
- Bushong SC. Magnetic resonance imaging: Physical and biological principles. 3. painos. St. Louis: Mosby Inc 2003.
- Ciccarelli O, Werring DJ, Wheeler-Kingshott CA ym. Investigation of MS Normal-Appearing Brain Using Diffusion Tensor MRI with Clinical Correlations. *Neurology* 2001;56:926-33.
- Compston A, Coles A. Multiple Sclerosis. *Lancet* 2002;359:1221-31.
- Einstein A. Investigations on the theory of the Brownian movement. New York: Dover 1956.
- Filippi M, Iannucci G, Cercignani M, Assunta RM, Pratesi A, Comi G. A Quantitative Study of Water Diffusion in Multiple Sclerosis Lesions and Normal-Appearing White Matter Using Echo-Planar Imaging. *Arch Neurol* 2000;57:1017-21.
- Frank LR. Anisotropy in high angular resolution diffusion-weighted MRI. *Magn Reson Med* 2001;45:935-9.

Frank LR. Characterization of anisotropy in high angular resolution diffusion-weighted MRI. *Magn Reson Med* 2002;47:1083-99.

Hesseltine MS, Law M, Babb J ym. Diffusion Tensor Imaging in Multiple Sclerosis: Assessment of Regional Differences in the Axial Plane within Normal-Appearing Cervical Spinal Cord. *Am J Neuroradiol* 2006;27:1189-93.

Hiltunen J, Seppä M, Hari R. Diffuusiotensorikuvaus hermoratojen tutkimuksessa. *Duodecim* 2007;123(15):1851-8.

Hittmair K, Mallek R, Prayer D, Schindler EG, Kollegger H. Spinal Cord Lesions in Patients with Multiple Sclerosis: Comparison of MR Pulse Sequences. *Am J Neuroradiol* 1996;17:1555-65.

Ikuta F, Zimmerman HM. Distribution of Plaques in Seventy Autopsy Cases of Multiple Sclerosis in the United States. *Neurology* 1976;8:26-8.

Kidd D, Thorpe JW, Thompson AJ ym. Spinal Cord MRI Using Multi-Array Coils and Fast Spin-Echo. II. Findings in Multiple Sclerosis. *Neurology* 1993;43:2632-7.

Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983;33:1444-52.

Lovas G, Szilagyi N, Majtenyi K, Palkovits M, Komoly S. Axonal Changes in Chronic Demyelinated Cervical Spinal Cord Plaques. *Brain* 2000;123:308-17.

Lycklama A, Nijeholt GJ, Uitdehaag BM ym. Spinal Cord Magnetic Resonance Imaging in Suspected Multiple Sclerosis. *Eur Radiol* 2000;10:368-76.

Mamata H, Jolesz FA, Maier SA. Apparent diffusion coefficient and fractional anisotropy in spinal cord: age and cervical spondylosis-related changes. *J Magn Reson Imaging* 2005;22:38-43.

McDonald WI, Compston A, Edan G ym. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Ann Neurol* 2001;50:121-7.

Miller DH, Barkhof F, Frank JA ym. Measurement of atrophy in multiple sclerosis: pathological basis, methodological aspects and clinical relevance. *Brain* 2002;125:1676-95.

Mori S, Zhang J. Principles of diffusion tensor imaging and its applications to basic neuroscience research. *Neuron* 2006;51(5):527-39.

Mori S. Introduction to diffusion tensor imaging. 1. painos. Oxford: Elsevier 2007.

MS-taudin lääkehoito ja kuntoutus [verkkodokumentti]. Käypä hoito –suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Neurologinen Yhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2006 [päivitetty 3.7.2006].

www.kaypahoito.fi. tekstiviite: (MS-taudin lääkehoito ja kuntoutus: Käypä hoito – suositus 2006)

Mukherjee P, Berman JI, Chung SW, Hess CP, Henry RG. Diffusion tensor MR imaging and fiber tractography: Theoretic underpinnings. *Am J Neuroradiol* 2008;29:632-41.

Mustajoki P. Tietoa potilaalle: MS-tauti (muitteliskleroosi). Lääkärikirja Duodecim 2009.

Nusbaum AO, Tang CY, Wei T, Buchsbaum MS, Atlas SW. Whole-Brain Diffusion MR Histograms Differ Between MS Subtypes. *Neurology* 2000;54:1421-7.

Ohgiya Y, Oka M, Hiwatashi A ym. Diffusion Tensor MR Imaging of the Cervical Spinal Cord in Patients with Multiple Sclerosis. *Eur Radiol* 2007;17:2499-504.

Offenbacher H, Fazekas F, Schmidt R ym. Assessment of MRI Criteria for a Diagnosis of MS. *Neurology* 1993;43:905-9.

Polman CH, Reingold SC, Edan G ym. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2005 Revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol* 2005;58:840-6.

Poser CM, Paty DW, Scheinberg L ym. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983;13:227-31.

Rocca MA, Mastronardo G, Horsfield MA ym. Comparison of Three MR Sequences for the Detection of Cervical Cord Lesions in Multiple Sclerosis. *Am J Neuroradiol* 1999;20:1710-6.

Roosendaal SD, Geurts JGG, Vrenken H ym. Regional DTI Differences in Multiple Sclerosis Patients. *NeuroImage* 2009;44:1397-403.

Rovaris M, Gass A, Bammer R ym. Diffusion MRI in multiple sclerosis. *Neurology* 2005;65:1526-32.

Ruutiainen J. MS-tauti [verkkodokumentti]. MS-liiton internetsivut [siteerattu 5.8.2009]. www.ms-liitto.fi tekstiviite: (Ruutiainen 2009)

Schumacher GA, Beebe G, Kibler RF ym. Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: report by the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. *Ann Ny Acad Sci* 1965;122:552-68.

Shanmuanathan K, Gullapalli RP, Zhuo J ym. Diffusion tensor MR imaging in cervical spine trauma. *Am J Neuroradiol* 2008;29:655-59.

Stevenson VL, Moseley LF, Phatouros CC, MacManus D, Thompson AJ, Miller DH. Improved Imaging of the Spinal Cord in Multiple Sclerosis Using Three-Dimensional Fast Spin Echo. *Neuroradiology* 1998a;40:416-9.

Stevenson VL, Leary SM, Losseff NA ym. Spinal Cord Atrophy and Disability in MS. A Longitudinal Study. *Neurology* 1998b;51:234-8.

Thorpe W, Kidd D, Moseley IF ym. Spinal MRI in Patients with Suspected Multiple Sclerosis and Negative Brain MRI. *Brain* 1996;119:709-14.

Tuch DS, Reese TG, Wiegell MR ym. High angular resolution diffusion imaging reveals intravoxel white matter fiber heterogeneity. *Magn Reson Med* 2002;48:577-82.

Valsasina P, Rocca MA, Agosta F ym. Mean Diffusivity and Fractional Anisotropy Histogram Analysis of the Cervical Cord of MS Patients. *NeuroImage* 2005;26:822-8.

Werring DJ, Clark CA, Barker GJ, Thompson AJ, Miller DH. Diffusion tensor imaging of lesions and normal-appearing white matter in multiple sclerosis. *Neurology* 1999;52:1626-32.

Wheeler-Kingshott CAM, Hickman SJ, Parker GJM ym. Investigating cervical spinal cord structure using axial diffusion tensor imaging. *Neuroimage* 2002;16:93-102.

LIITTEET

EDSS-ASTEIKKO

EDSS-luokitus perustuu eri toiminnoista vastaavien kahdeksan keskushermoston alueen pisteytykseen. Jokainen osa-alue luokitellaan erikseen ja otetaan huomioon EDSS-pisteissä. Arvoilla 0-4 asteikon pääpaino on eri osa-alueiden pisteissä: oireiden leviäminen toiseen osa-alueeseen lisää pisteitä yhden tai useamman pykälän. Noin arvosta 4 lähtien EDSS-pisteissä määräävin tekijä on liikuntakyky. Funktionaaliset järjestelmät (functional systems, FS) ovat:

- pyramidirata – mm. tahdonalaiset liikkeet
- pikkuaivot – mm. liikkeiden yhteistoiminta ja tasapaino
- aivorunko – mm. silmän liikkeet, tuntoaisti, kasvojen liikkeet, nieleminen
- sensorinen – mm. tunto ja kipu
- virtsarakko ja suolisto
- näkö
- isoaiivot – mm. muisti, keskittyminen, mieliala
- muut – mikä tahansa muu MS-tautiin liittyvä neurologinen löydös esim. uupumus

EDSS	Kuvaus
0	Neurologinen status normaali
1	Toimintakyky ei huonontunut; neurologinen status lievästi poikkeava
2	Toiminnallinen osa-alue lievästi poikkeava
3	Pystyy kävelemään ilman apua, yhden toiminnallisen osa-alueen toimintakyky kohtalaisesti huonontunut
4	Kävelee ilman apua vähintään 500 metriä, yhden toiminnallisen osa-alueen toimintakyky vakavasti huonontunut
5	Kävelee ilman apua vähintään 200 metriä, taudin aiheuttama haitta estää kokopäivätyön
6	Tarvitsee apuvälineitä kävelläkseen 100 metriä pätkittäin tai yhtäjaksoisesti
7	Pystyy kävelemään apuvälineiden avulla enintään 5 metriä, pystyy liikkumaan pyörätuolilla ilman apua
8	Ei kykene liikkumaan yksin, tarvitsee apua siirtyäkseen pyörätuolin ja vuoteen välillä, kädet toimintakykyiset
9	Avuton ja vuoteenoma, kädet eivät toimintakykyiset, kykenee syömään ja puhumaan
10	Kuolema, peruskuolinsyy MS-tauti