

**RAUDAN AIHEUTTAMAT MAGNEETTIKUVAN  
KONTRASTIN MUUTOKSET SYVÄSSÄ HARMAASSA  
AINEESSA JA NIIDEN YHTEYS EDSS-LUOKITUKSEEN PPMS-  
JA KEO-POTILAILLA**

Jani Laaksonen

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Tampereen yliopisto

Lääketieteen yksikkö

Ohjaajat: Prasun Dastidar LT, Maija Rossi TkT

Toukokuu 2014

---

Tampereen yliopisto

Lääketieteen laitos

JANI LAAKSONEN: RAUDAN AIHEUTTAMAT MAGNEETTIVAN KONTRASTIN MUUTOKSET SYVÄSSÄ HARMAASSA AINEESSA JA NIIDEN YHTEYS EDSS-LUOKITUKSEEN PPMS- JA KEO-POTILAILLA

Kirjallinen työ, 38 s.

Ohjaajat: Prasun Dastidar ja Maija Rossi

Toukokuu 2014

Avainsanat: MS-tauti, PPMS, KEO, rauta, EDSS, magneettikuvaus

---

Tutkimuksessa selvitettiin raudan aiheuttamien syvän harmaan aineen kontrastimuutoksien yhteyttä EDSS- eli Extended Disability Status Scale –luokitukseen ja oireiden kestoon PPMS- (primaarisesti progressiivinen MS-tauti) ja KEO-potilailla (kliinisesti eriytynyt oireyhtymä).

Tutkimusaineistona oli 44 potilasta (KEO, n = 24 ja PPMS, n = 20), joista oli kolme T2-painotteista FLAIR-magneettikuvaa kahden vuoden välein. Magneettikuvista mitattiin signaali-intensiteettiä kuvaavat harmaasävyarvot syvän harmaan aineen rakenteista ja corpus callosumin genusta kontrastin laskemiseksi.

Ainoastaan KEO-potilailla matalat kontrastiarvot vasemmissa talamuksissa ja oikeissa red nucleuksissa ennustivat EDSS-luokituksen muuttumista. Rautapitoisuusmuutosten yhteyttä EDSS-luokitukseen tutkittiin myös kontrastin ja EDSS-luokitusten välisellä korrelaatiolla. Koko aineistossa kontrastiarvot korreloivat EDSS-luokituksen kanssa lähes kaikissa rakenteissa, mutta tutkimuksessamme PPMS- ja KEO-potilaat olivat iältään hyvin erilaisia. Korrelaatioiden merkitsevyydet hävisivätkin kaikista rakenteista ikävakiointin jälkeen. Oireiden kestolla oli iästä riippumaton yhteys kontrasteihin osassa rakenteissa.

Tutkimuksessa ei ollut terveitä verrokkeja. Lisätutkimuksilla, joissa verrattaisiin kontrastin muutosten astetta terveisiin verrokeihin, saataisiin etenkin PPMS-potilailla lisää tietoa raudan aiheuttamien syvän harmaan aineen muutosten vaikutuksesta EDSS-luokitukseen.

# SISÄLLYSLUETTELO

<b>1 JOHDANTO .....</b>	<b>1</b>
1.1 MS-TAUTI.....	1
1.1.1 MS-tauti Suomessa .....	1
1.1.2 MS-taudin patogeneesi.....	1
1.1.3 MS-taudin oireet.....	2
1.1.4 MS-taudin luokittelu.....	2
1.1.5 MS-taudin diagnostiikka .....	3
1.1.6 EDSS-luokitus.....	4
1.2 MAGNEETTIVANTAMINEN ELI MRI .....	5
1.3 AIVOJEN LISÄÄNTYNYT RAUTAPITOISUUS .....	6
1.3.1 Lisääntyneen rautapitoisuuden aiheuttamat MRI-muutokset.....	6
1.3.2 Lisääntynyt rautapitoisuus MS-taudissa.....	7
1.3.3 Rautapitoisuuslöydösten vaikutus EDSS-luokitukseen .....	7
<b>2 TUTKIMUKSEN TAVOITE .....</b>	<b>8</b>
<b>3 TUTKIMUSAINEISTO JA MENETELMÄT .....</b>	<b>9</b>
3.1 TUTKIMUSAINEISTO .....	9
3.1.1 Ikä .....	9
3.1.2 Sukupuoli.....	10
3.1.3 Oireiden kesto.....	10
3.1.4 EDSS-luokitus.....	10
3.2 MAGNEETTIVUVIEN PROSESSOINTI JA ANALYSOINTI .....	11
3.3 KONTRASTI .....	12
3.4 TILASTOLLISET MENETELMÄT.....	13
3.5 IKÄVAKIOINTI .....	13
<b>4 TULOKSET .....</b>	<b>14</b>
4.1 KONTRASTI KEO- JA PPMS-POTILAILLA.....	14
4.2 KONTRASTI JA SUKUPUOLI .....	15
4.3 KONTRASTI JA KEO-POTILAIDEN MUUTTUNUT TAUTILUOKKA .....	17
4.4 KONTRASTI JA MUUTTUNUT EDSS-LUOKITUS .....	18
4.3.1 Kontrasti ja muuttunut EDSS-luokitus koko aineistossa.....	18
4.3.2 Kontrasti ja muuttunut EDSS-luokitus KEO-potilailla .....	19
4.3.3 Kontrasti ja muuttunut EDSS-luokitus PPMS-potilailla .....	20
4.4 KONTRASTI JA EDSS-LUOKITUS .....	21

4.4.1 Kontrastin ja EDSS-luokituksen välinen korrelaatio koko aineistossa.....	21
4.4.1 Kontrastin ja EDSS-luokituksen välinen korrelaatio KEO-potilailla.....	22
4.4.2 Kontrastin ja EDSS-luokituksen välinen korrelaatio PPMS-potilailla.....	26
4.5 OIREIDEN KESTO JA KONTRASTI.....	30
4.5.1 Oireiden keston ja kontrastin välinen korrelaatio koko aineistossa.....	30
4.5.2 Oireiden keston ja kontrastin välinen korrelaatio KEO-potilailla .....	31
4.5.3 Oireiden keston ja kontrastin välinen korrelaatio PPMS-potilailla .....	32
<b>5 POHDINTA.....</b>	<b>33</b>
<b>LÄHTEET .....</b>	<b>36</b>

# 1 JOHDANTO

## 1.1 MS-Tauti

### 1.1.1 MS-tauti Suomessa

MS-tauti eli multippeliskleroosi on yleisin nuorten invalidisoiva keskushermoston sairaus ja myös yleisin demyelinaatiosairaus Suomessa. MS-tautia sairastaa Suomessa noin 7000 henkilöä ja sen keskimääräinen esiintyvyys on runsaat 100/100 000 asukasta. Se on naisilla kaksi kertaa yleisempi kuin miehillä ja diagnosoidaan keskimäärin 30-vuotiaana. (Tienari 2010)

Suomi on MS-taudin osalta korkean riskin maa, mutta MS-taudin esiintyvyydessä ja ilmaantuvuudessa on alueellista vaihtelua. Esiintyvyys ja ilmaantuvuus on erityisen suurta Seinäjoen alueella (Sumelahti ym. 2003). Keski-Suomessa MS-taudin ilmaantuvuus vuosina 1994-1998 oli 9.2/100 000. RRMS-potilaiden osuus MS-potilaista on noin 80% ja PPMS-potilaiden osuus 20%, paitsi Seinäjoella, jossa PPMS:n osuus on suurempi (Sarasoja ym. 2004).

### 1.1.2 MS-taudin patogeneesi

MS-taudissa keskushermostoon kertyy tulehduksesta johtuvia muutoksia sekä rappeutumismuutoksia, kuten aksonikatoa, demyelinisaatiota sekä myeliinia muodostavien oligodendrosyyttien katoa. Taudin alkuvaiheessa esiintyy toistuvia tulehdusjaksoja ja niihin liittyviä pahenemisvaiheita, tulehdusmuutoksia ja aksonivaurioita. Keskushermostossa aktivoituneet CD4+-auttaja-T-solut lisääntyvät, aktivoivat mikroglia-soluja sekä tuottavat sytokiineja ja kemokiineja, houkutellen samalla paikalle lisää tulehdussoluja. CD8+-sytotoksiset solut, B-solujen tuottamat vasta-aineet, niiden aktivoima komplementtijärjestelmä, makrofagit ja mikroglia-solut aiheuttavat vaurioita myeliiniin ja oligodendrosyytteihin. Alkuvaiheessa aivojen plastisuus ja remyelinisaatio korjaavat aiheutuneita muutoksia. Taudin edetessä palautuminen jää osittaiseksi, kun tulehdus on jatkuvaa ja demyelinisaatio pysyvää. Lopulta tulehdusjaksojen osuus harvenee, jolloin myöskään pahenemisvaiheita ei esiinny. Sen sijaan toimintakyky huononee tasaisesti ja pysyvästi kroonisesta aksonivauriosta, aivoatrofiasta ja gliosisista johtuen. (Elovaara ja Soilu-Hänninen 2006)

### **1.1.3 MS-taudin oireet**

MS-taudin kliiniset oireet ovat varsin vaihtelevia ja monimuotoisia. Suurimmalla osalla tauti alkaa yhteen keskushermoston osaan viittaavilla oireilla, kuten näköhermotulehdukseen viittaavilla näköhäiriöillä tai silmän seudun kivulla, ylemmän motoneuronin vaurioon viittaavalla lihasheikkoudella, klonuksella tai spastisuudella tai selkäytimen vaurioon viittaavilla etenkin alaraajojen tuntohäiriöillä. Muita MS-tautiin liittyviä oireita on uupumus eli fatiikki, koordinaation ja tasapainon häiriöt, kolmoishermostoheräisy, raajojen ja vartalon kivulloset krampit ja neuralgiat, virtsarakon ja suoliston toimintahäiriöt, seksuaalisten toimintojen häiriöt, kognitiivisen tason lasku sekä masennus. (Ruutiainen ja Tienari 2011)

### **1.1.4 MS-taudin luokittelu**

MS-tauti voidaan jakaa kliinisen kuvan perusteella kahteen päätyyppiin, jotka ovat relapsoiva ja remittoiva MS-tauti eli RRMS sekä primaarisesti progressiivinen MS-tauti eli PPMS. RRMS kehittyy noin puolella potilaista kymmenen vuoden kuluessa SPMS:ksi eli sekundaarisesti progressiiviseksi MS-taudiksi. (Ruutiainen ja Tienari 2011)

Relapsoiva ja remittoiva tauti eli RRMS on yleisin tautityyppi, ja sille on tyypillistä selkeät akuutit taudin pahenemisvaiheet, joita seuraa neurologisen toimintakyvyn osittainen tai kokonainen palautuminen ja vakaat jaksot pahenemisvaiheiden välillä. SPMS eli sekundaarisesti progressiivinen tauti on relapsoivan ja remittoivan taudin jälkeen kehittyvä tautityyppi, jolle on tyypillistä taudin eteneminen myös pahenemisvaiheiden välillä, mikäli niitä esiintyy. Primaarisesti progressiivisessa taudissa eli PPMS:ssä tauti etenee alusta alkaen ilman pahenemisvaiheita, mutta taudin etenemisessä voi olla myös vakaita jaksoja ja osittaista ohimenevää toimintakyvyn parantumista. Harvinaisempi tautityyppi on progressiivisesti relapsoiva tauti eli PRMS, jossa tauti etenee alusta alkaen, mutta jossa on lisäksi selkeitä akuutteja taudin pahenemisvaiheita ja neurologisen toimintakyvyn osittaista tai kokonaista palautumista. (Lublin ja Reingold 1996)

KEO- eli kliinisesti eriytynyt oireyhtymä –potilaille (englanniksi CIS eli clinically isolated syndrome) on vain oirejakso ja magneettikuvaustutkimuksessa todetaan vain yksi leesio (Polman ym. 2011). Kyseessä ei siis ole MS-tauti, vaan sen esivaihe, joka saattaa edetä varsinaiseksi MS-taudiksi.

### 1.1.5 MS-taudin diagnostiikka

MS-taudin diagnostiikka tehdään vuonna 2010 uudistettujen McDonaldin kriteerien mukaisesti (Polman ym. 2011). McDonaldin kriteereissä MS-tautiin on neljä vaihtoehtoa, joista mikä tahansa riittää diagnoosiin.

#### Taulukko 1. MS-taudin diagnostiset kriteerit (Polman ym. 2011)

1. Vähintään kaksi oirejaksoa ja vähintään kaksi kliinistä löydöstä leesioista. Yksikin kliininen löydös riittää, jos lisäksi luotettava tieto aiemmasta MS-tautiin sopivasta oirejaksosta.
2. Vähintään kaksi oirejaksoa ja yksi kliininen löydös leesioista ja lisäksi DIS eli hajapesäkkeisyys tilassa, jonka osoittaa joko:  
Magneettikuvassa vähintään yksi T2 muutos vähintään kahdessa neljästä MS-taudille tyypillisestä (periventrikulaarinen, jukstakortikaalinen, infratentoriaalinen, selkäydin) alueesta keskushermostossa  
TAI  
Uusi uuteen kliiniseen löydökseen viittaava oirejakso
3. Yksi oirejakso ja vähintään kaksi kliinistä löydöstä leesioista ja lisäksi DIT eli hajapesäkkeisyys ajassa, jonka osoittaa joko:  
Magneettikuvassa samanaikainen oireisiin liittymätön gadolinium-tehostuva ja tehostumaton muutos  
TAI  
Seurantakuvaussessa uusi T2 tai gadolinium-tehostuva muutos  
TAI  
Uusi oirejakso
4. Yksi oirejakso ja yksi kliininen löydös leesioista ja lisäksi tulee osoittaa DIS ja DIT eli hajapesäkkeisyys sekä tilassa että ajassa edellä mainituilla tavoilla. Jos on vain yksi oirejakso ja yksi leesiolöydös, kyseessä on KEO eli kliinisesti eriytynyt oireyhtymä.

PPMS-diagnoosiin tarvitaan vähintään vuoden ajan kestänyt taudin eteneminen (määritettynä joko retrospektiivisesti tai prospektiivisesti) ja lisäksi vähintään kaksi kolmesta taulukon 2 kriteeristä.

#### Taulukko 2. Primaarisesti progressiivisen MS-taudin diagnostiset kriteerit (Polman ym. 2011)

1. Aivoissa vähintään yksi tilalliseen hajapesäkkeisyyteen viittaava T2 muutos vähintään yhdellä MS-taudille tyypillisellä (periventrikulaarinen, jukstakortikaalinen, infratentoriaalinen) alueella.
2. Selkäytimessä vähintään kaksi tilalliseen hajapesäkkeisyyteen viittaavaa T2 muutosta.
3. Positiivinen selkäydinnestelöydös (isoelektrisella fokuosoinnilla oligoklonaalisiin juosteisiin viittaavia löydöksiä ja/tai kohonnut IgG-indeksi).

### 1.1.6 EDSS-luokitus

EDSS-luokitus (Kurtzke 1983) kuvaa lääkärin arvioimana MS-taudin aiheuttamaa toimintakyvyn heikkenemää. EDSS-luokitus on epälineaarinen 0.5 pisteen välein etenevä asteikko, jossa arvo 0 kuvastaa normaalia toimintakykyä ja arvo 10 MS-taudista johtuvaa kuolemaa. Asteikossa arvioidaan fyysistä liikkumiskykyä, apuvälineiden tarvetta sekä toimintakyvyn heikkenemää erilaisissa hermostollisissa toiminnallisissa järjestelmissä, joihin luokituksessa kuuluu motoriset ja sensoriset toiminnot, pikkuaivot, aivorunko, virtsaaminen ja suolen toiminta, näkö ja henkinen toimintakyky. Arvon 0-3.5 EDSS-luokituksessa saava potilas on täysin liikkumiskykyinen ilman apuvälineitä ja arvot 4.0-9.5 kuvaavat liikkumiskyvyn heikentymisen eri asteita.

Taulukko 3. EDSS-luokitus (Kurtzke 1983, Ruutiainen ja Tienari 2011)

0	Normaali neurologinen tutkimus
1.0-3.5	Vähäisiä tai kohtalaisia neurologisia löydöksiä, kävelyky normaali
4.0	Kävelee apuvälineittä ja levähtämättä vähintään 500 metriä yhtäjaksoisesti
4.5	Kävelee apuvälineittä ja levähtämättä vähintään 300 metriä yhtäjaksoisesti
5.0	Kävelee apuvälineittä ja levähtämättä vähintään 200 metriä yhtäjaksoisesti
5.5	Kävelee apuvälineittä ja levähtämättä vähintään 100 metriä yhtäjaksoisesti
6.0	Kävelee yhtä tukikeppiä käyttäen välillä levähtäen tai levähtämättä 100 metriä yhtäjaksoisesti
6.5	Kävelee kahta tukisauvaa käyttäen levähtämättä vähintään 20 metriä yhtäjaksoisesti
7.0	Kävelee korkeintaan viisi metriä käyttäen apuvälinettä, käyttää pyörätuolia
7.5	Kävelee korkeintaan pari askelta, saattaa tarvita apua pyörätuolista siirtyessä
8.0	Pystyy istumaan pyörätuolissa, yläraajojen toimintakyky kohtalainen
8.5	Vuodepotilas, yläraajojen toiminta rajoittunut
9.0	Autettava vuodepotilas, kommunikointi ja nieleminen onnistuu
9.5	Täysin autettava vuodepotilas, kommunikaatio ja nieleminen vaikeutunut
10.0	MS-tautiin liittyvä kuolema



MS-potilailla EDSS-arvot 4-5 vuotta taudin alkamisen jälkeen ennustavat taudin etenemistä pidemmällä aikavälillä (5 vuotta) melko tehokkaasti (Hughes ym. 2012). Lyhyellä aikavälillä (2 vuotta) EDSS:n ja vähemmän käytetyn, mutta laajemman MSFC-mittarin ennustearvot PPMS-potilailla eivät ole kovin merkittäviä, mutta EDSS-luokituksen muutokset ennustavat taudin etenemistä hieman paremmin kuin MSFC (Kragt ym. 2008).

## 1.2 Magneettikuvantaminen eli MRI

Magneettikuvantaminen perustuu vetyatomien ydinten magneettisiin ominaisuuksiin. Atomin ytimen magneettiset ominaisuudet riippuvat sen protonien ja neutronien lukumäärästä. Jos atomin ytimen protonien ja neutronien lukumäärä on pariton, kuten vain yhden protonin ytimessään sisältävillä vetyatomeilla, atomilla on silloin magneettinen liikemäärämomentti eli spin. Ihmisessä muun muassa vesimolekyyleissä olevat vetyatomit toimivat ikään kuin pieninä magneetteina, jotka ovat normaalisti satunnaisesti järjestäytyneitä, jolloin niiden nettomagnetitoima on nolla. Joutuessaan ulkoiseen magneettikenttään yksittäinen ydin alkaa pyöriä hyrrämäisesti eli presessoida niin sanotulla Larmor-taajuudella  $\nu$ , joka riippuu ulkoisen magneettikentän magneettivuon tiheydestä  $B_0$  sekä kyseisen atomin ytimen gyromagneettisesta suhteesta  $\gamma$ . (Soimakallio ym. 2005)

Suuri joukko vety-ytimiä muodostaa ulkoisessa magneettikentässä kentän suuntaisen nettomagnetitoiman, jonka suuruus riippuu kentän voimakkuudesta. Magneettikuvantamisessa sähkömagneettisen lähetinkelan avulla annetaan kuitenkin Larmor-taajuudella lyhytkestoisia RF-pulsseja, joiden säteilyn Larmor-taajuudella presessoivat ytimet voivat absorboida, jolloin RF-pulssi saa aikaan nettomagnetitoiman virittymistä ja siten myös kääntymistä pois alkuperäisestä  $\beta_0$ -kentän suunnasta. Sopivan kestoisella ja tehoisella pulssilla nettomagnetitoima saadaan käännettyä kohtisuoraan  $B_0$ -kentän suuntaan nähden. Kun nettomagnetitoima alkaa RF-pulssin loputtua palautua kohti tasapainotilaa, muuttuva magneettikenttä saa sähkömagneettisen induktion vuoksi aikaan vastaanotinkelassa havaittavan vaihtovirtasignaalin. Tämän signaalin voimakkuus riippuu signaalia tuottavien ydinten määrästä eli kohteen protonitiheydestä. Hyvin yleisesti käytetyssä spinkaikusekvenssissä annetaan virityspulssin lisäksi toinen refokusointipulssi, josta saadaan spinkaiuksi kutsuttu havaittava vaihtovirtasignaali. (Soimakallio ym. 2005)

Nettomagnetitoiman relaksoituminen alkuperäiseen tasapainotilaan voidaan jakaa pitkittäiseen ja poikittaiseen relaksaatioon. Pitkittäisessä ulkoisen magneettikentän suuntaisessa relaksaatioissa

nettomagnetoituma palaa takaisin alkuperäisen magneettikentän akselin suuntaan relaksaatioajassa  $T_1$ . Poikittainen ulkoista magneettikenttää nähden kohtisuoraan oleva magnetoituma häviää relaksaatioajassa  $T_2$ . Nämä relaksaatioajat vaihtelevat eri kudoksissa, mikä johtuu vety-ytimien erilaisista molekulaarisista vuorovaikutuksista. Lisäksi hyödynnetään myös erilaisia kuvaussekvenssejä. Viritys ja refokusointipulssien aikaparametreja muuttamalla voidaan säätää kuvissa näkyvää kudosten välistä kontrastia. FLAIR- eli fluid attenuated inversion recovery – sekvenssissä aivokammiot näkyvät mustina. Magneettikuvien kontrasti muodostuu valitun kuvaussekvenssin lisäksi eroista eri kudosten kompleksisuudessa eli erilaisista protonitiheyksistä ja relaksaatioajoista. (Soimakallio ym. 2005)

### **1.3 Aivojen lisääntynyt rautapitoisuus**

Iän myötä useisiin alueihin aivoissa kertyy ferromuotoista rautaa (Hallgren ja Sourander 1958). Lisääntyneisiin rautapitoisuuksiin liittyviä MRI-muutoksia aivoissa voidaan todeta myös useissa neurodegeneratiivisissa sairauksissa, kuten Parkinsonin taudissa, Alzheimerin taudissa ja MS-taudissa (Brass ym. 2006). Raudan kuvantamista ei ole vielä hyödynnetty neurodegeneratiivisten tautien yhteydessä kliinisesti eikä raudan kertymisen fysiologista merkitystä vielä täysin tunnettu, mutta magneettikuvissa todettavia raudan muutoksia pidetään potentiaalisena markkerina tautien diagnostiikkaan ja seurantaan (Schenck ja Zimmerman 2004).

#### **1.3.1 Lisääntyneen rautapitoisuuden aiheuttamat MRI-muutokset**

Histokemiallisesti todettu aivojen lisääntynyt rautapitoisuus, vähentynyt poikittainen  $T_2$ -relaksaatioaika ja magneettikuvissa havaittava heikentynyt signaali-intensiteetti eli  $T_2$ -hypointensiteetti korreloivat keskenään. Rauta on ainoa hivenmetalli, jonka määrä voisi sekä lisääntyä huomattavasti että lyhentää  $T_2$ -relaksaatioaikaa niillä alueilla, joissa MRI-muutoksia havaitaan. Korkean rautapitoisuuden alueilla ferromuotoinen rauta voi aiheuttaa paikallista magneettisen susceptibiliteetin heterogeenisuutta ja protonien poikittaisen relaksaatioajan lyhentymistä, joka voidaan havaita signaali-intensiteetin vähentymisenä  $T_2$ -painotteisessa magneettikuvassa tarpeeksi korkeilla kenttävoimakkuuksilla. (Drayer ym. 1986)

Kvantitatiivissa MRI-tekniikoissa voidaan hyödyntää  $T_2$ -relaksaatioajan tai spinikaikusekvenssin avulla mitatun vastaavan  $T_2^*$ -ajan käänteislukuja eli  $R_2=1/T_2$  ja  $R_2^*=1/T_2^*$  sekä näiden erotusta  $R_2'=1/T_2'$ . Kun rautakertymä kasvattaa poikittaisia relaksaatioaikoja, niiden käänteisluvut eli

relaxation ratet kasvavat. (Brass ym. 2006). Rautakertymiä voidaan havaita myös SWI- eli susceptibility weighted imaging -tekniikalla, jossa paikallisia susceptibiliteetin muutoksia aiheuttavat rautakertymät havaitaan faasimuutoksina (Haacke ym. 2009). Walsh ym. (2013) tutkimuksessa verrattiin neljällä eri magneettikuvausmenetelmällä (T2-painotteinen, R2-kartoitus, R2\*-kartoitus sekä SWI) todetun harmaan aineen muutosten yhteyttä ruumiinavauksen jälkeisissä värjäyksissä todettuihin rautamääriin. Kaikilla menetelmillä todetuilla harmaan aineen MRI-muutoksilla oli merkittävät ja vahvat korrelaatiot rautapitoisuuksiin, vaikkakin R2\*-kartoitus – menetelmällä korrelaatio oli voimakkain.

### **1.3.2 Lisääntynyt rautapitoisuus MS-taudissa**

Lisääntyneisiin rautapitoisuuksiin viittaavia muutoksia MS-potilailla on havaittu eri kuvantamismenetelmillä ja eri tutkimuksissa talamuksessa, putamenissa, nucleus caudatessa (Bakshi ym. 2000, Habib ym. 2012, Hammond ym. 2008, Khalil ym. 2011) ja globus palliduksessa (Ge ym. 2007, Hammond ym. 2008, Zhang ym. 2007).

Erään kiistellyn teorian mukaan MS-taudissa raudan lisääntyneet pitoisuudet aivoissa liittyvät muutoksiin aivojen laskimoverenkierron hemodynamiikassa eli krooniseen keskushermoston laskimovirtauksen vajaavuuteen (CCSVI:hin), jossa laskimovirtaus heikentyy stenoottisten muutosten vuoksi ja lisääntynyt laskimopaluu voisi johtaa raudan kertymiseen laskimoita ympäröiviin kudoksiin (Singh ja Zamboni 2009, Zivadinov ym. 2010). Toisaalta rautakertymien taustalla voisi olla myös raudan pitoisuuden säätelyn häiriytyminen. Eräessä tutkimuksessa MS-potilailla todettiin veressä huomattavasti terveitä kontrolleja suurempia pitoisuuksia raudan soluunotosta vastaavia transferriniinireseptoreja, vaikka veren rautapitoisuudet olivat normaaleja (Abo-Krysha ja Rashed 2008). Ylimääräinen rauta syvässä harmaassa aineessa voisi johtaa raudan katalysoimien reaktioiden vuoksi vapaiden radikaalien muodostumiseen ja siten lipidien, proteiinien ja nukleiinihappojen vaurioihin (Williams ym. 2012).

### **1.3.3 Rautapitoisuuslöydösten vaikutus EDSS-luokitukseen**

MRI-muutosten korrelaatiosta MS-taudin neurodegeneratiivisia muutoksia kuvaaviin EDSS- eli Extended Disability Status Scale -luokitukseen on monimuotoisia tuloksia. T2-hypointensiteetin on havaittu korreloivan heikosti, mutta tilastollisesti merkitsevästi EDSS-luokituksen ja taudin keston kanssa RRMS- ja SPMS-potilailla (Bakshi ym. 2000). T2-hypointensiteetti 3 T

kenttävoimakkuudella korreloi merkitsevästi RRMS-potilaiden EDSS-luokituksen kanssa, mutta 1,5 T kenttävoimakkuudella korrelaatio ei ollut merkitsevä (Zhang ym. 2007). Korkeakenttäisessä 7 T kvantitatiivisessa tutkimuksessa rautalöydökset ja EDSS-luokitus eivät korreloineet keskenään (Hammond ym. 2008). T2-hypointensiteetti caudatessa ja paheneva hypointensiteetti putamenissa ja talamuksessa liittyi EDSS-luokituksella mitattuun taudin kliiniseen progressioon aineistossa, jossa suurin osa potilaista oli RRMS- ja SPMS-potilaita ja lisäksi 6 PPMS-potilasta (Neema ym. 2009). Lebel ym. SWI-menetelmää käyttäneessä tutkimuksessa RRMS-potilailla lisääntyneen rautapitoisuuden todettiin liittyvän taudin kestoon ja EDSS-luokitukseen (Zivadinnov ym. 2010). Toisaalta tuoreemmassa SWI-menetelmää käyttäneessä tutkimuksessa RRMS ja SPMS -potilailla rautapitoisuuslöydökset eivät korreloineet EDSS-luokituksen kanssa (Habib ym. 2012). Lebel ym. (2012) tutkimuksessa MRI-muutokset RRMS-potilailla (etenkin R2\*-menetelmällä mitattuna) korreloivat EDSS-luokituksen kanssa tilastollisesti merkitsevästi talamuksessa ja red nucleuksissa. Chen ym. (2012) tutkimuksessa ESWAN-menetelmällä (enhanced T2-weighted angiography) mitattuna RRMS-potilaiden rautapitoisuus oli lisääntynyt tilastollisesti merkitsevästi vain substantia nigroissa eikä syvän harmaan aineen rautapitoisuuslöydökset korreloineet tilastollisesti merkitsevästi EDSS-luokituksen kanssa missään rakenteessa.

KEO-potilailla on havaittu terveisiin kontrolleihin verrattuna rautakertymiin viittaavaa T2-hypointensiteettia vain vasemmassa nucleus caudatessa, ja silloinkaan T2-hypointensiteetti ei liittynyt taudin etenemiseen (Ceccarelli ym. 2010). KEO- ja RRMS-potilaiden rautakertymiin liittyvät muutokset R2\*-relaksometriaan perustuvissa tutkimuksissa eivät korreloineet EDSS-luokituksen kanssa (Khalil ym. 2009, Khalil ym. 2011). Näistä tuoreemmassa tutkimuksessa KEO-potilailla oli rautakertymiin liittyviä MRI-muutoksia jopa terveitä kontrolleja vähemmän (Khalil ym. 2011).

## **2 TUTKIMUKSEN TAVOITE**

Tutkimuksen tavoitteena oli selvittää mahdollisten rautakertymien aiheuttamaa T2-painotteisten FLAIR-magneettikuvien (fluid attenuated inversion recovery) signaalintiheyden muutosta 1,5 T kenttävoimakkuudella KEO- ja PPMS-potilaiden aivojen syvässä harmaassa aineessa talamuksessa, putamenissa, globus palliduksessa ja nucleus caudatessa ajan kuluessa, sekä raudan aiheuttamien signaalintiheyden muutoksien yhteyttä taudin kliiniseen etenemiseen eli EDSS-luokitukseen ja

oireiden keston. Sekä KEO- että PPMS-potilailla on tutkittu raudan aiheuttamia magneettikuvan muutoksia ja niiden vaikutusta EDSS-luokitukseen hyvin vähän.

## **3 TUTKIMUSAINEISTO JA MENETELMÄT**

### **3.1 Tutkimusaineisto**

Tutkimusaineisto oli osa TAYS:n Kuvantamiskeskuksen kehitysyksikön MS-tutkimuksen potilasaineistoa. Tutkimusaineistossa oli 44 potilasta (KEO, n = 24 ja PPMS, n = 20), joista kustakin oli tutkimukseen T2-painotteiset FLAIR-magneettikuvat kolmelta kuvauskerralta. Yhdeksän KEO-potilaan tautiluokka muuttui tutkimuksen aikana RRMS:ksi. Ensimmäiset kuvauskerrat olivat vuosilta 2006-2008 ja seuraavat kuvauskerrat kahden vuoden välein ensimmäisestä kuvauskerrasta. Potilaat on kuvattu TAYS:ssa samalla 1,5 T Siemens Avanto -laitteella. Potilaista on tiedossa ikä, sukupuoli, oireiden kesto ja MS-taudin neurologisia löydöksiä kuvaavat EDSS-luokitukset.

#### **3.1.1 Ikä**

Tutkittavien ikä ensimmäisellä kuvauskerralla oli keskimäärin 45,47 (SD 14,302). Keskimääräinen ikä KEO- ja PPMS-potilailla erosi tilastollisesti merkitsevästi ( $p < 0,001$ ).

Taulukko 4. Tutkimusaineiston ikä

	Keskimääräinen ikä	SD	Nuorin potilas	Vanhin potilas
KEO (N = 24)	34,71	8,69	20	52
PPMS (N = 20)	57,30	8,97	38	73
Kaikki (N = 44)	45,47	14,30	20	73

### 3.1.2 Sukupuoli

Koko aineistossa (N = 44) naisia oli 33 (75 %) ja miehiä 11 (25 %). Tutkittavista KEO-potilaista (N = 24) oli naisia 21 (87,5 %) ja miehiä 3 (12,5 %). PPMS-potilaista (N = 20) naisia oli 8 (40 %) ja miehiä 12 (60 %).

### 3.1.3 Oireiden kesto

Tutkittavien oireiden kesto ensimmäisellä kuvauskerralla oli keskimäärin 10,43 vuotta (SD 11,93 vuotta). Keskimääräinen oireiden kesto KEO- ja PPMS-potilailla erosi tilastollisesti merkitsevästi ( $p < 0,001$ ).

Taulukko 5. Tutkimusaineiston potilaiden keskimääräinen oireiden kesto ensimmäisellä kuvauskerralla

	Keskimääräinen oireiden kesto (vuotta)	SD (vuotta)	Min (vuotta)	Max (vuotta)
KEO (N = 24)	2,59	2,52	0,50	8,90
PPMS (N = 20)	20,24	11,82	1,20	47,20
Kaikki (N = 44)	10,43	11,93	0,50	47,20

### 3.1.4 EDSS-luokitus

EDSS-luokitus puuttui toiselta kuvauskerralta kuudelta potilaalta ja viimeiseltä kuvauskerralta 17 potilaalta. Keskimääräinen EDSS-luokitus KEO- ja PPMS-potilailla erosi tilastollisesti merkitsevästi ( $p < 0,001$ ).

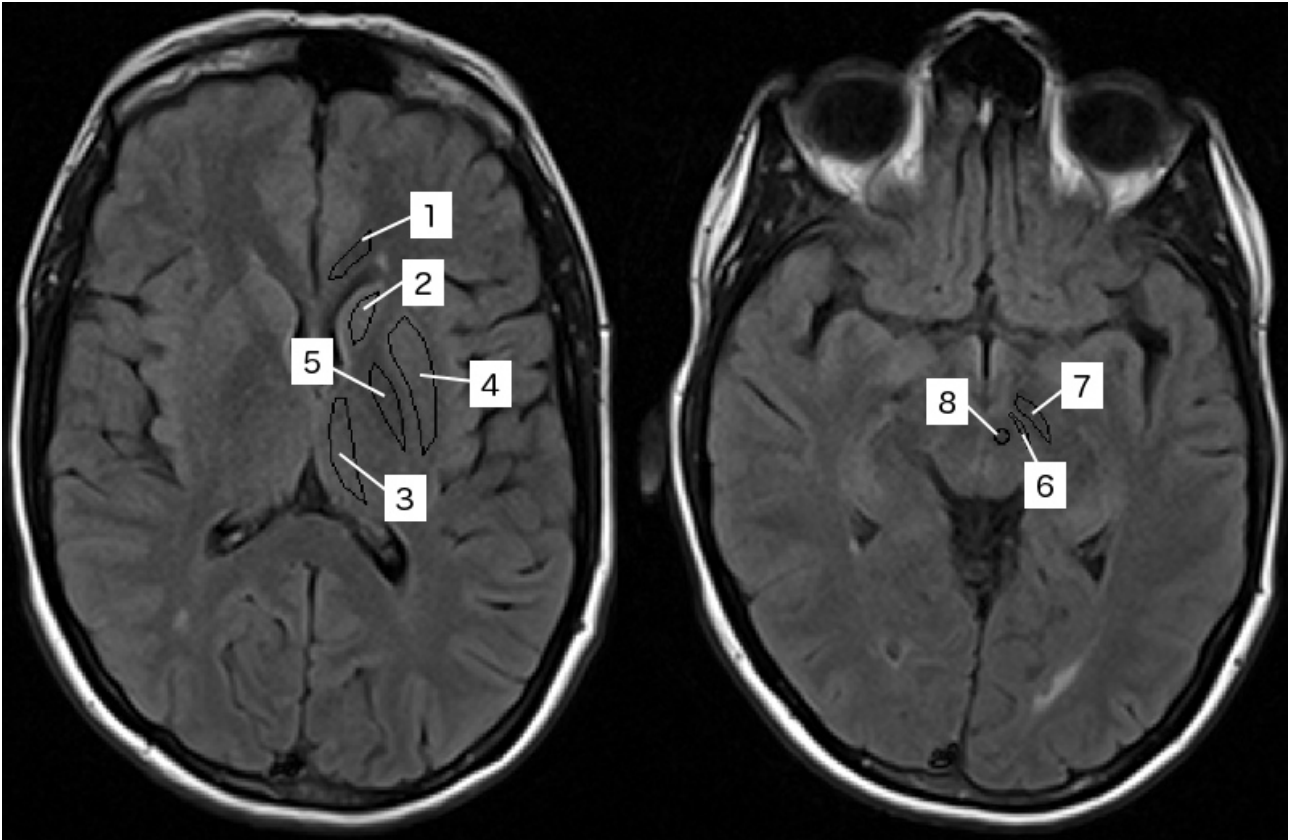
Taulukko 6. Tutkimusaineiston potilaiden keskimääräinen EDSS-luokitus kaikilta kolmelta kuvauskerralta

	EDSS	SD	Min	Max
KEO (N = 67)	0,27	0,55	0,00	2,50
PPMS (N = 51)	5,15	1,87	1,00	8,00
Kaikki (N = 118)	2,38	2,75	0,00	8,00

EDSS-luokitus muuttui tutkimuksen aikana 16 potilaalla (36,4%:lla potilaista). Niillä potilailla, joilla EDSS muuttui, se muuttui keskimäärin 1,06 (SD 0,66) luokitusta, pienin muutos 0,5 ja suurin 3,00 luokitusta. KEO-potilailla EDSS muuttui 6 potilaalla. Niillä KEO-potilailla, joilla EDSS muuttui, se muuttui keskimäärin 1,00 (SD 0,32) luokitusta, pienin muutos 0,50 ja suurin 1,50 luokitusta. PPMS-potilailla EDSS muuttui 10 potilaalla. Niillä PPMS-potilailla, joilla EDSS muuttui, se muuttui keskimäärin 1,10 (SD 0,81) luokitusta, pienin muutos 0,50 ja suurin 3,00 luokitusta.

### 3.2 Magneettikuvien prosessointi ja analysointi

Magneettikuvien analysointiin käytettiin vapaan lähdekoodin java-pohjaista kuvien prosessointiin ja analysointiin suunnitellun ImageJ-sovelluksen versiota 1.45. Sovelluksella voidaan valita kuvista tarkasteltava alue ja laskea alueen keskimääräistä signaalintihelyttä kuvastava harmaasävyarvo. Nämä arvot mitattiin ja kirjattiin kunkin potilaan jokaiselta kuvantamiskerralta talamuksesta, putamenista, globus palliduksesta, substantia nigra pars compactasta sekä pars reticulatasta, corpus callosumin genusta ja nucleus caudatesta. Pienten rakenteiden kohdalla, kuten substantia nigran rakenteissa, kirjattiin signaali-intensiteetin mediaani-arvo keskiarvon sijaan, jotta tarkasteltavan alueen rajaamisessa tapahtuvan mahdollisen virheen aiheuttama muutos jäisi pienemmäksi.



Kuva 1. Esimerkki ROI-alueiden valinnasta ImageJ-sovelluksessa. 1 = corpus callosumin genu, 2 = nucleus caudate, 3 = thalamus, 4 = globus pallidus, 5 = putamen, 6 = substantia nigra pars compacta, 7 = substantia nigra pars reticulata ja 8 = red nucleus

Kaikki tarkasteltavat alueet eli ROI:t (region of interest) valittiin ImageJ-sovelluksessa T2-painotteisten FLAIR-kuvien aksiaalileikkeistä saman tutkijan toimesta käyttäen sovelluksen manuaalista valintatyökalua. Valitut alueet ja leiketaset tallennettiin ja ohjelman laskemat signaali-intensiteettiä kuvaavat arvot kirjattiin ylös.

### 3.3 Kontrasti

Rakenteiden signaalintihedden vertailemisessa eri potilaiden ja eri kuvauskertojen välillä hyödynnettiin ns. Michelsonin kontrastia:

$$c = \frac{I_a - I_b}{I_a + I_b},$$

jossa  $I_a$  ja  $I_b$  ovat kahden eri rakenteen signaali-intensiteetit. Käytimme tutkimuksessa vertailurakenteena corpus callosumin genua, jonka signaali-intensiteetin oletimme pysyvän melko vakiona kuvauskertojen välillä. Yllä olevalla kaavalla saatiin laskettua eri kuvauskertojen ja eri



potilaiden väliseen vertailuun kelpaava kontrastiarvo kullekin rakenteelle siten, että  $I_a$  on tarkasteltavan rakenteen signaali-intensiteetti ja  $I_b$  saman potilaan ja saman kuvauskerran genu of corpus callosumin signaali-intensiteetti. Samalla tavalla määritellyn kontrastin avulla tapahtuvaa vertailua eri potilaiden välillä signaali-intensiteetin sijaan on käytetty myös aiemmassa tutkimuksessa (Rossi ym. 2010).

### **3.4 Tilastolliset menetelmät**

Tilastollisessa tarkastelussa käytettiin IBM SPSS Statistics 19.0 -ohjelmaa. Kahden ryhmän välisen eroavuuden tilastollista merkitsevyyden laskemiseen käytettiin Studentin t-testiä ja jakauman normaalisuus testattiin Kolmogorov-Smirnovin testillä. Korrelaatio kahden ryhmän välillä laskettiin Pearsonin tai Spearmanin korrelaatiokertoimen avulla. Tilastollisen merkitsevyyden rajana käytettiin arvoa  $p = 0,05$ .

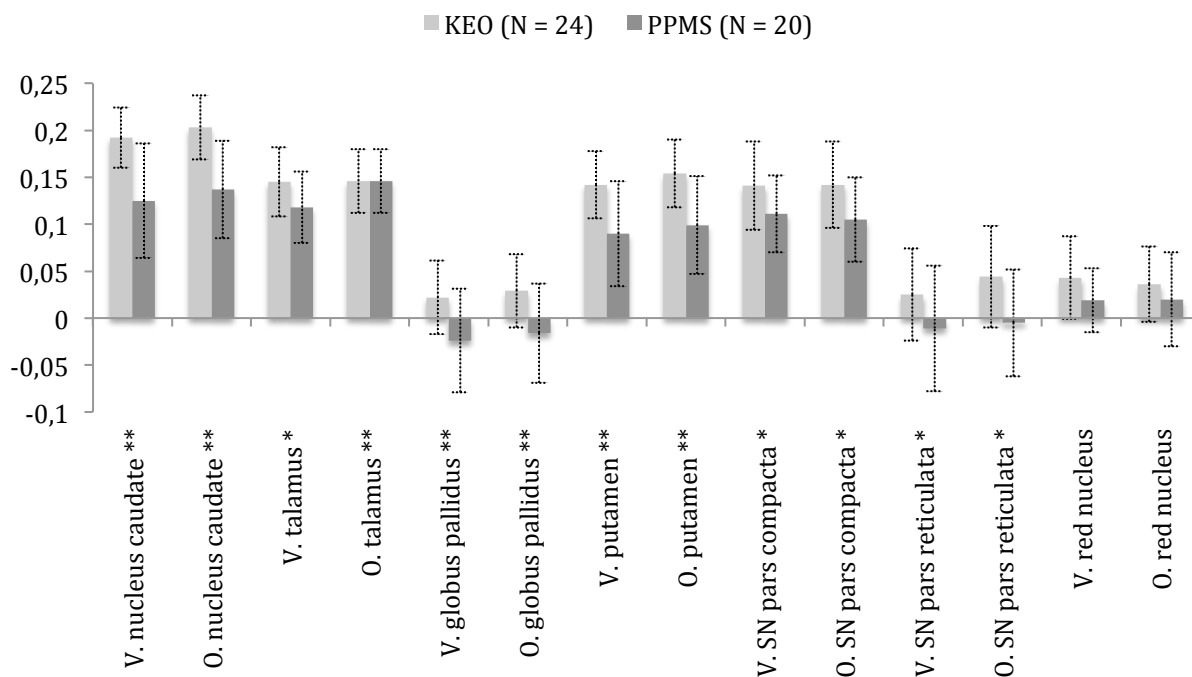
### **3.5 Ikävakiointi**

Jotta pystyisimme arvioimaan iän vaikutusta tuloksiimme, teimme kontrastiarvoille myös laskennallisen ikävakiointin. Ikävakiointi toteutettiin laskemalla taulukkolaskentaohjelmalla iän ja kontrastin välinen riippuvuus kyseisellä kuvauskerralla ja kyseisessä rakenteessa aineistossamme iän ja kontrastin välisen lineaarisen regressiosuoran kulmakertoimen avulla. Ikävakioidut kontrastiarvot saatiin lisäämällä näiden kulmakertoimien arvojen ja potilaiden iän tulot alkuperäisiin kontrastiarvoihin.

## 4 TULOKSET

### 4.1 Kontrasti KEO- ja PPMS-potilailla

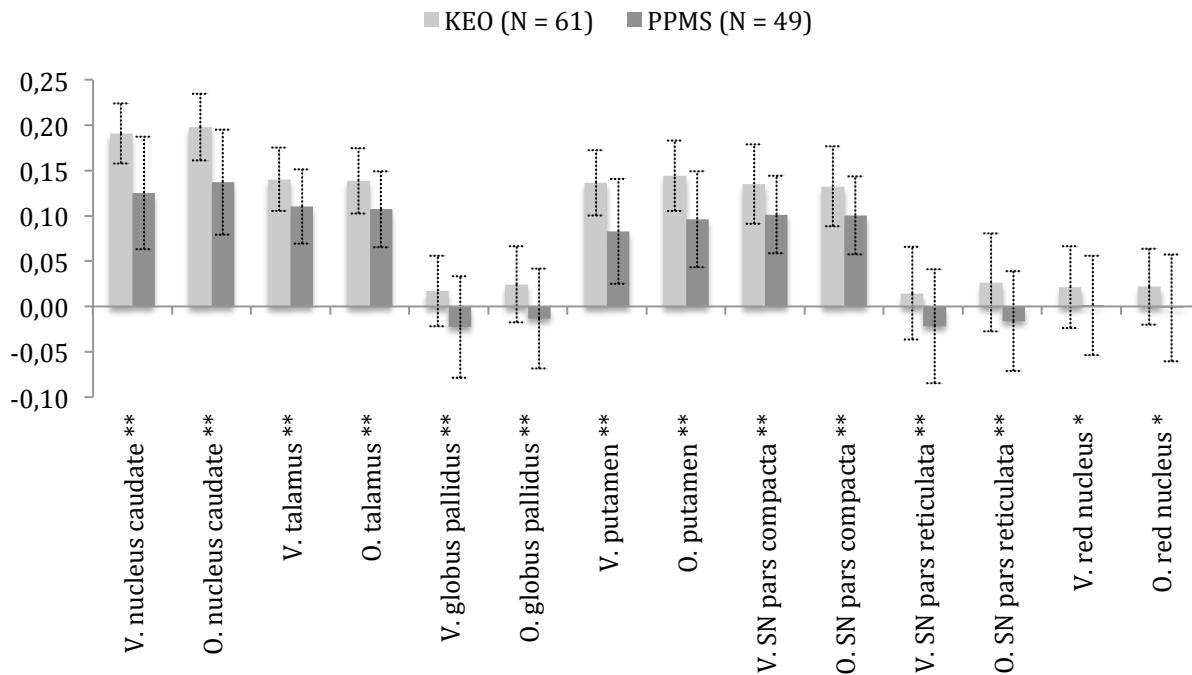
Tutkimuksen alussa eli ensimmäisellä kuvauskerralla kontrastit ryhmien välillä erosivat tilastollisesti merkitsevästi kaikissa rakenteissa paitsi red nucleuksissa. PPMS-potilaiden keskimääräiset kontrastit olivat kaikissa rakenteissa matalampia kuin KEO-potilailla. Ikävakiointin jälkeen kaikki tilastolliset merkitsevyydet hävisivät.



Kuva 2. Keskimääräinen kontrasti KEO- ja PPMS-potilailla ensimmäisellä kuvauskerralla

Tilastollisesti merkitsevät erot \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,005$

Keskimääräinen kontrasti kaikilta kolmelta kuvauskerralta laskettuna erosi KEO- ja PPMS-potilaiden välillä tilastollisesti merkitsevästi kaikissa rakenteissa. Kaikissa rakenteissa keskimääräiset kontrastit PPMS-potilailla olivat myös matalampia kuin KEO-potilailla. Tilastolliset merkitsevyydet hävisivät kuitenkin ikävakiointin jälkeen.



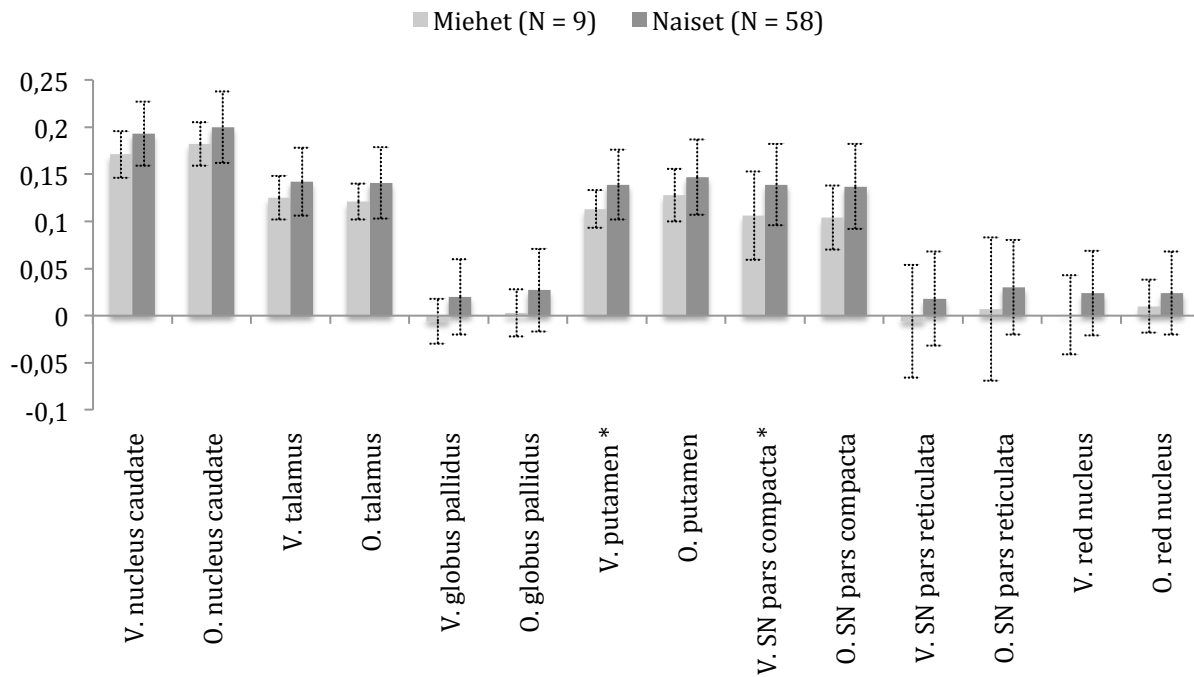
Kuva 3. Keskimääräinen kontrasti KEO- ja PPMS-potilailla kaikilta kolmelta kuvauskerralta

Tilastollisesti merkitsevät erot \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,005$

## 4.2 Kontrasti ja sukupuoli

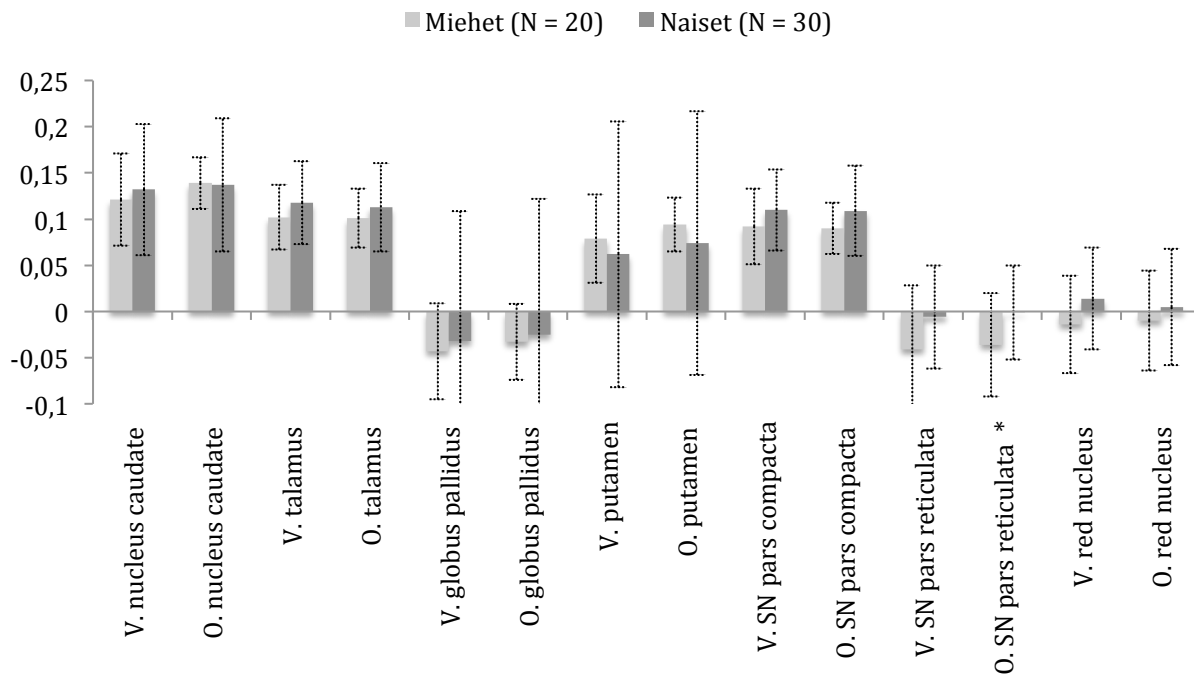
KEO-potilailla kontrasti oli naisilla korkeampi kuin miehillä kaikissa rakenteissa, mutta ero oli tilastollisesti merkitsevä vain vasemmissa putameneissa ja vasemmissa substantia nigra pars compactoissa. Ikävakiointin jälkeen tilastollisesti merkitsevät erot hävisivät. KEO-potilailla miesten pieni lukumäärän vuoksi ( $N = 3$ ) vertailu ei ole kuitenkaan kovin mielekästä.

PPMS-potilailla kontrasteissa oli enemmän vaihtelua sukupuolien välillä, mutta ainoa tilastollisesti merkitsevä ero oli oikeissa substantia nigra pars reticulatoissa, joissa kontrasti oli miehillä matalampi. Merkitsevyys säilyi myös ikävakiointin jälkeen.



Kuva 4. KEO-potilaiden keskimääräinen kontrasti sukupuolittain kaikilta kolmelta kuvauskerralta

Tilastollisesti merkitsevät erot \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,005$

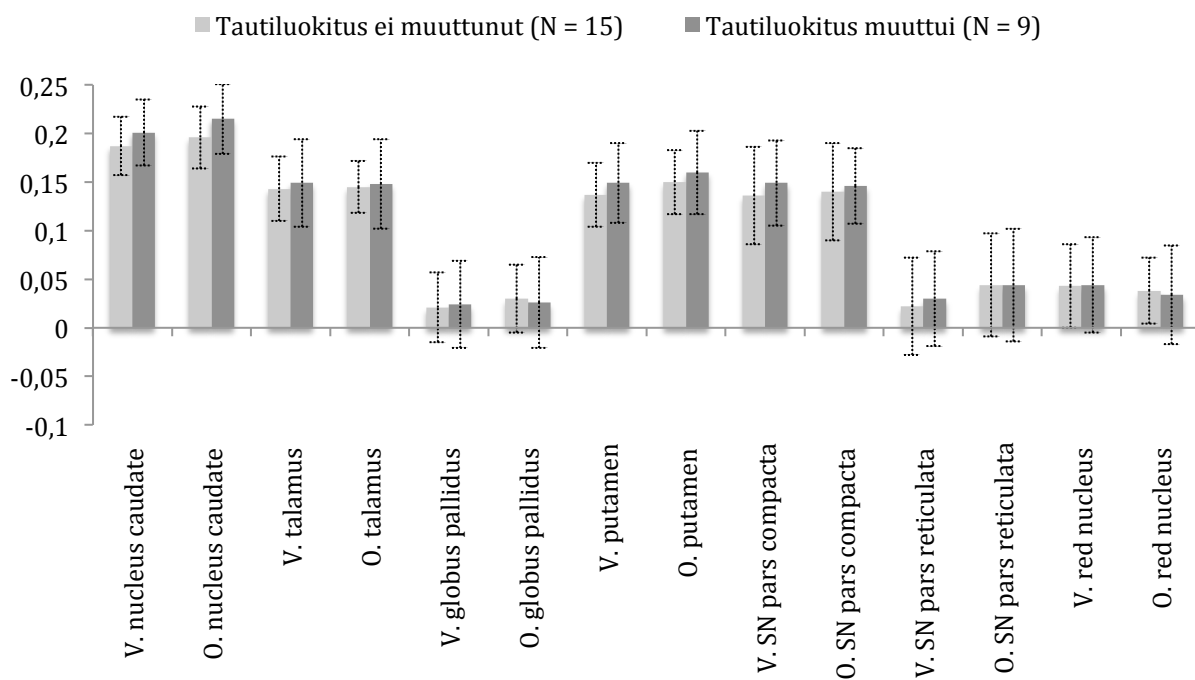


Kuva 5. PPMS-potilaiden keskimääräinen kontrasti sukupuolittain kaikilta kolmelta kuvauskerralta

Tilastollisesti merkitsevät erot \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,005$

### 4.3 Kontrasti ja KEO-potilaiden muuttunut tautiluokka

Yhdeksän KEO-potilaan MS-tautiluokka muuttui tutkimuksen aikana RRMS:ksi. Verrattaessa eri rakenteiden keskimääräistä kontrastia niiden KEO-potilaiden välillä, joiden tautiluokka muuttui ja joiden tautiluokka pysyi samana, kontrastit olivat tutkimuksen alussa keskimäärin matalammat myöhemmin tautiluokkaa muuttaneilla KEO-potilailla ainoastaan oikeissa globus palliduksissa ja oikeissa red nucleuksissa. Erot eivät kuitenkaan olleet tilastollisesti merkitseviä missään rakenteissa.



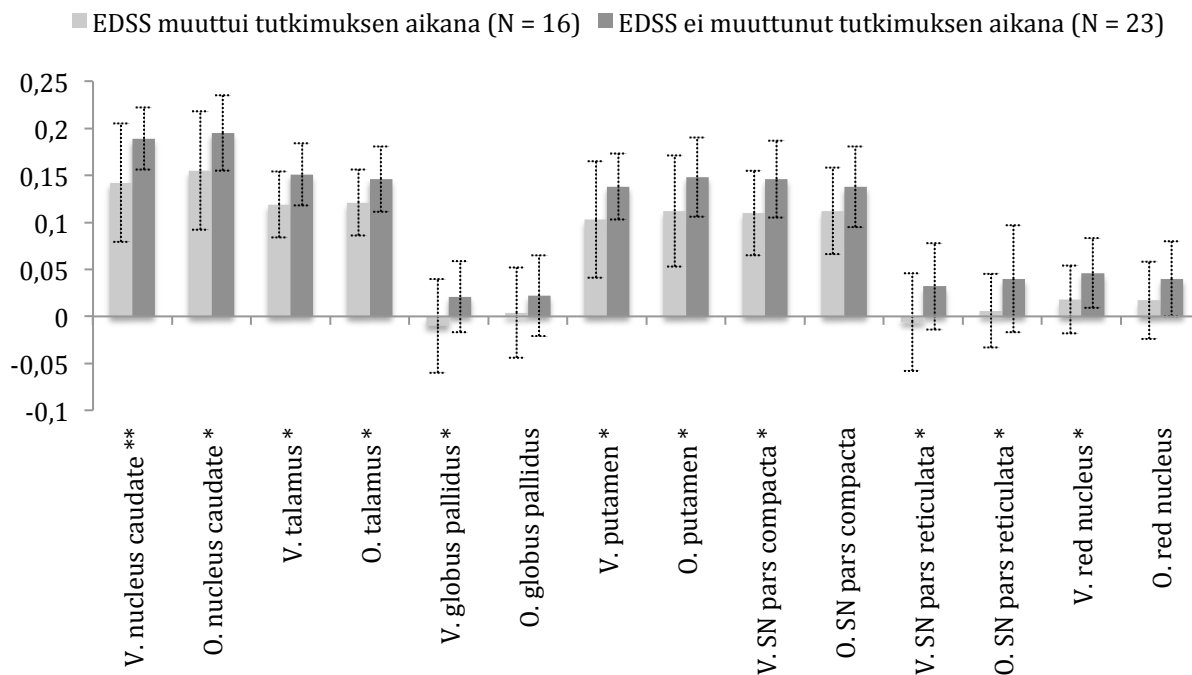
Kuva 6. Keskimääräinen kontrasti tutkimuksen alussa KEO-potilailla sen mukaan, muuttuiko tautiluokitus tutkimuksen aikana

## 4.4 Kontrasti ja muuttunut EDSS-luokitus

EDSS-luokitus muuttui 16 potilaalla tutkimuksen aikana, joista 6 oli KEO-potilaita ja 10 PPMS-potilaita.

### 4.3.1 Kontrasti ja muuttunut EDSS-luokitus koko aineistossa

Keskimääräinen kontrasti tutkimuksen alussa erosi tilastollisesti merkitsevästi niiden tutkittavien välillä, joilla EDSS-luokitus muuttui tutkimuksen aikana, ja niiden välillä, joilla se ei muuttunut, kaikissa rakenteissa paitsi oikeissa globus palliduksissa, oikeissa substantia nigra pars compactoissa sekä oikeissa red nucleuksissa. Niissä rakenteissa, joissa erot olivat merkitseviä, kontrasti oli keskimäärin matalampi niillä, joiden EDSS-luokitus muuttui. Ikävakiointin jälkeen tilastolliset merkitsevyydet hävisivät.

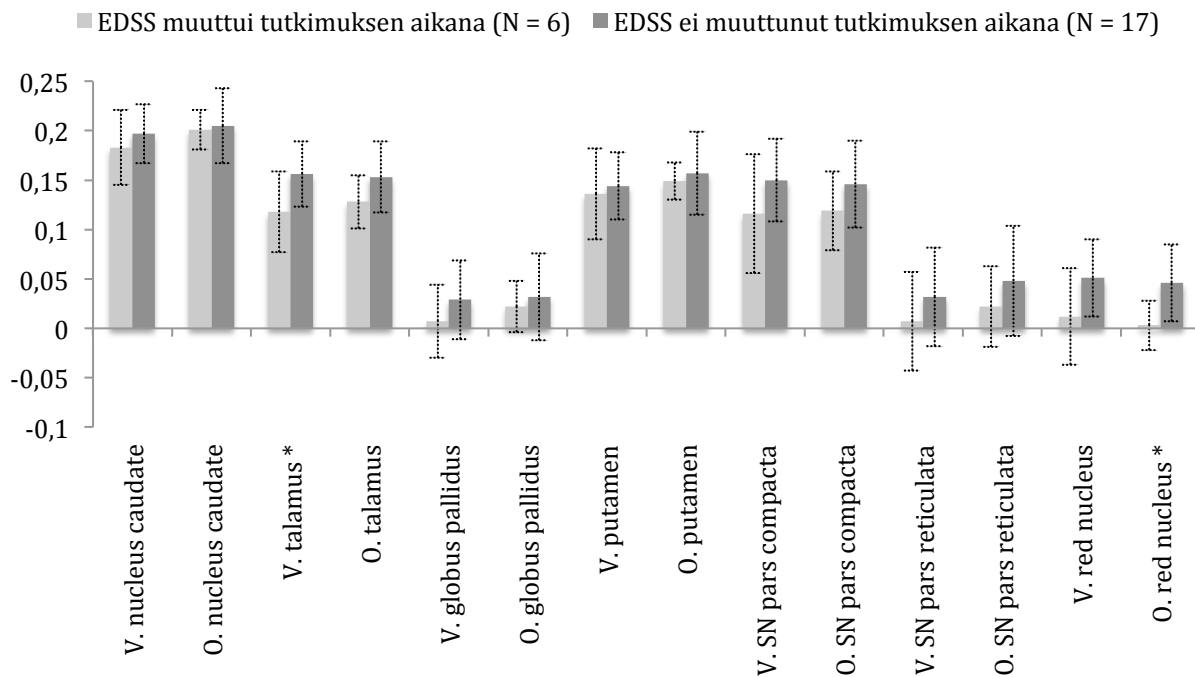


Kuva 7. Keskimääräinen kontrasti koko aineistossa tutkimuksen alussa sen mukaan, muuttuiko EDSS-luokitus tutkimuksen aikana.

Tilastollisesti merkitsevät erot \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,005$

### 4.3.2 Kontrasti ja muuttunut EDSS-luokitus KEO-potilailla

KEO-potilailla keskimääräinen kontrasti tutkimuksen alussa erosi tilastollisesti merkitsevästi niiden potilaiden välillä, joilla EDSS-luokitus muuttui ja joilla se ei muuttunut, vain vasemmassa talamuksessa ja oikeassa red nucleuksessa. Molemmissa rakenteissa keskimääräinen kontrasti oli matalampi niillä, joilla EDSS-luokitus muuttui. Ikävakioidin jälkeen tilastollinen merkitsevyys säilyi vain oikeissa red nucleuksissa.

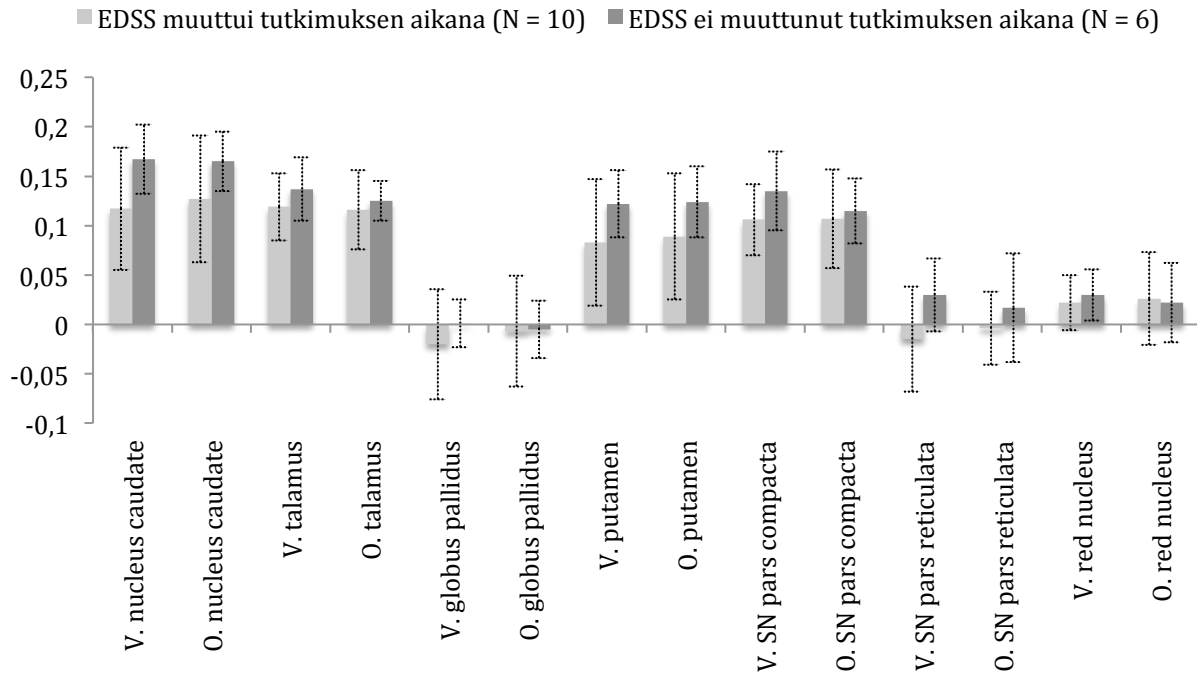


Kuva 8. Keskimääräinen kontrasti KEO-potilailla tutkimuksen alussa sen mukaan, muuttuiko EDSS-luokitus tutkimuksen aikana

Tilastollisesti merkitsevät erot \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,005$

### 4.3.3 Kontrasti ja muuttunut EDSS-luokitus PPMS-potilailla

Tutkimuksen alussa keskimääräinen kontrasti niillä PPMS-potilailla, joilla EDSS-luokitus muuttui tutkimuksen aikana ja niillä, joilla se ei muuttunut, ei eronnut tilastollisesti merkitsevästi missään rakenteessa.



Kuva 9. Keskimääräinen kontrasti PPMS-potilailla tutkimuksen alussa sen mukaan, muuttuiko EDSS-luokitus tutkimuksen aikana



## 4.4 Kontrasti ja EDSS-luokitus

### 4.4.1 Kontrastin ja EDSS-luokituksen välinen korrelaatio koko aineistossa

Koko aineistossa korrelaatio kontrastin ja EDSS-luokituksen välillä oli vahvasti negatiivinen nucleus caudateissa ja putameneissa, kohtalaisesti negatiivinen talamuksissa, globus palliduksissa ja substantia nigra rakenteissa sekä heikosti negatiivinen oikeissa red nucleuksissa. Ikävakiointin jälkeen tilastolliset merkitsevyydet hävisivät.

Taulukko 7. Kontrastin ja EDSS-luokituksen välinen korrelaatio koko aineistossa (N = 107)

Rakenne	Pearsonin korrelaatio (kontrasti ja EDSS)	P	Pearsonin korrelaatio (ikävakioitu kontrasti ja EDSS)	P
Vasen nucleus caudate	-0,523**	< 0,001	-0,114	0,244
Oikea nucleus caudate	-0,510**	< 0,001	-0,101	0,302
Vasen talamus	-0,316**	0,001	-0,099	0,309
Oikea talamus	-0,337**	< 0,001	-0,131	0,180
Vasen globus pallidus	-0,303**	0,002	-0,061	0,535
Oikea globus pallidus	-0,307**	0,001	-0,063	0,518
Vasen putamen	-0,453**	< 0,001	-0,072	0,463
Oikea putamen	-0,427**	< 0,001	-0,059	0,549
Vasen SN pars compacta	-0,317**	0,001	-0,120	0,220
Oikea SN pars compacta	-0,339**	< 0,001	-0,077	0,430
Vasen SN pars reticulata	-0,300**	0,002	-0,109	0,265
Oikea SN pars reticulata	-0,330**	0,001	-0,079	0,416
Vasen red nucleus	-0,166	0,087	-0,018	0,851
Oikea red nucleus	-0,241*	0,013	-0,105	0,280

Tilastollisesti merkitsevät tulokset \* p < 0,05, \*\* p < 0,005

#### 4.4.1 Kontrastin ja EDSS-luokituksen välinen korrelaatio KEO-potilailla

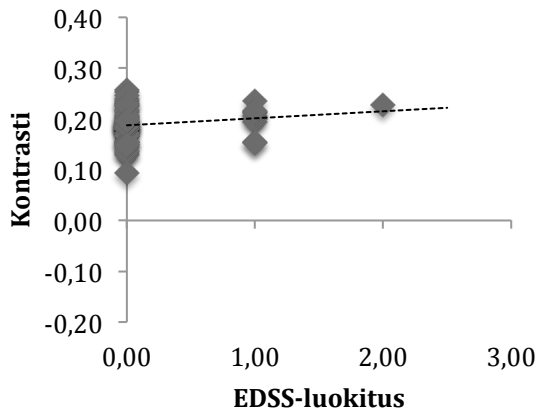
Yksittäisillä kuvauskerroilla keskimääräiset kontrastit ja EDSS-luokitukset eivät korreloineet tilastollisesti merkitsevästi missään rakenteessa. Koko aineistossa ja ainoastaan ikävakioidun jälkeen oikeissa nucleus caudateissa oli tilastollisesti merkitsevä kohtalainen positiivinen korrelaatio ja vasemmissa nucleus caudateissa ja putameneissa heikko positiivinen korrelaatio.

Taulukko 8. Kontrastin sekä ikävakioidun kontrastin ja EDSS-luokituksen välinen korrelaatio KEO-potilailla koko aineistossa (N = 60)

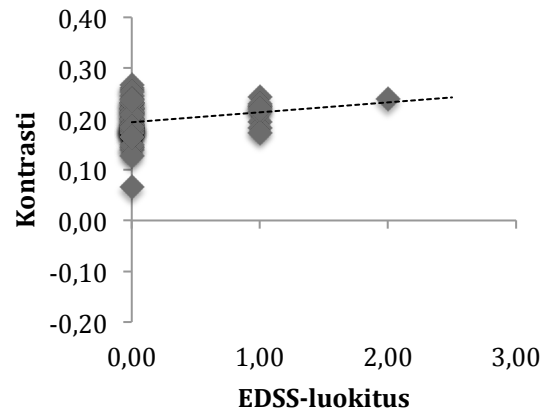
Rakenne	Spearmanin korrelaatio (kontrasti ja EDSS)	P	Spearmanin korrelaatio (ikävakioitu kontrasti ja EDSS)	P
Vasen nucleus caudate	0,207	0,113	0,292*	0,024
Oikea nucleus caudate	0,236	0,070	0,349*	0,006
Vasen talamus	0,082	0,536	0,129	0,327
Oikea talamus	0,088	0,502	0,065	0,622
Vasen globus pallidus	0,067	0,611	0,132	0,313
Oikea globus pallidus	0,118	0,368	0,167	0,202
Vasen putamen	0,169	0,196	0,275*	0,033
Oikea putamen	0,176	0,179	0,218	0,095
Vasen SN pars compacta	0,093	0,480	0,139	0,291
Oikea SN pars compacta	0,093	0,481	0,134	0,306
Vasen SN pars reticulata	0,032	0,809	0,070	0,593
Oikea SN pars reticulata	0,028	0,831	0,063	0,634
Vasen red nucleus	-0,041	0,757	-0,035	0,788
Oikea red nucleus	-0,174	0,183	-0,118	0,368

Tilastollisesti merkitsevät tulokset \* p < 0,05, \*\* p < 0,005

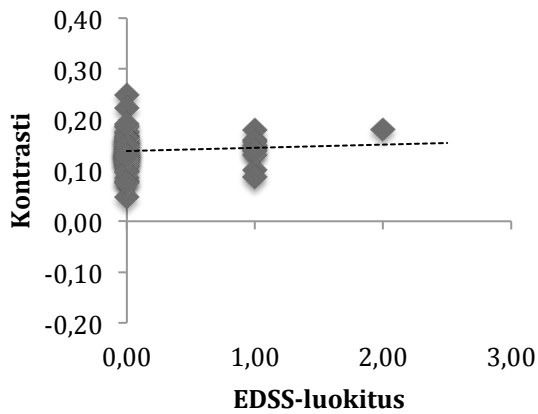
### V. nucleus caudate



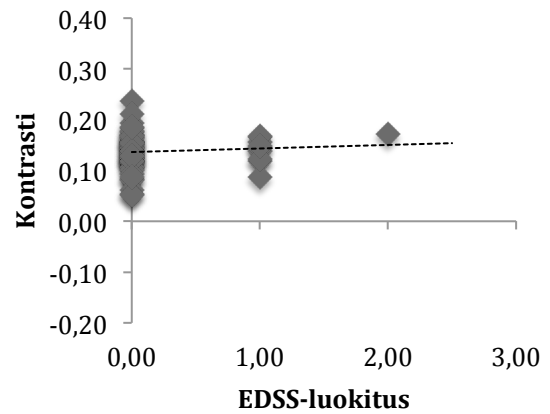
### O. nucleus caudate



### V. thalamus

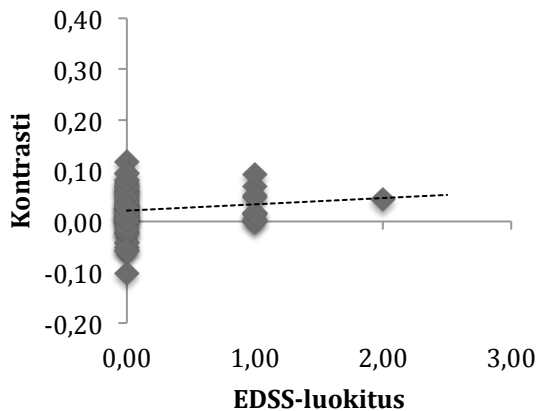


### O. thalamus

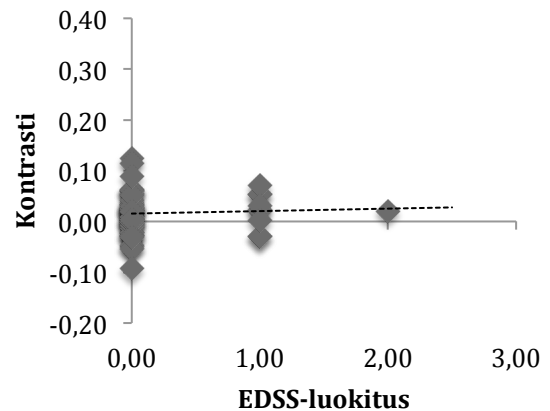


Kuvat 10-13. Kontrastin ja EDSS-luokituksen hajontakaavio sekä lineaarinen regressiosuora nucleus caudateissa ja thalamuksissa KEO-potilailla kaikilta kuvauskerroilta

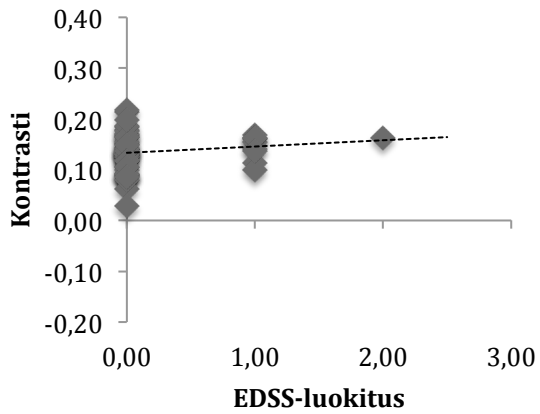
### O. globus pallidus



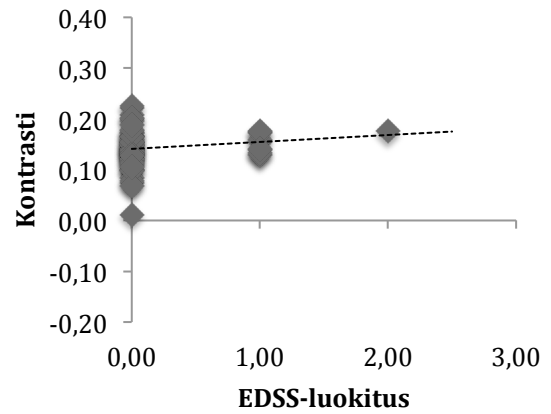
### V. globus pallidus



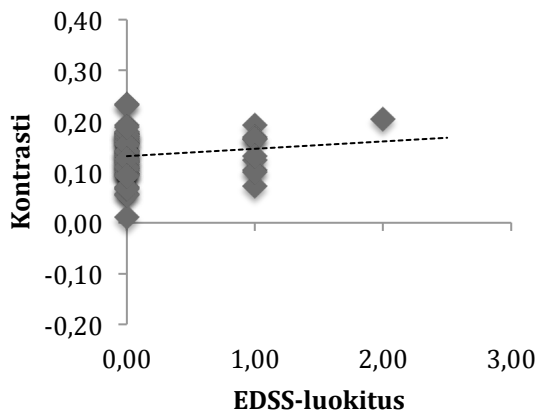
### V. putamen



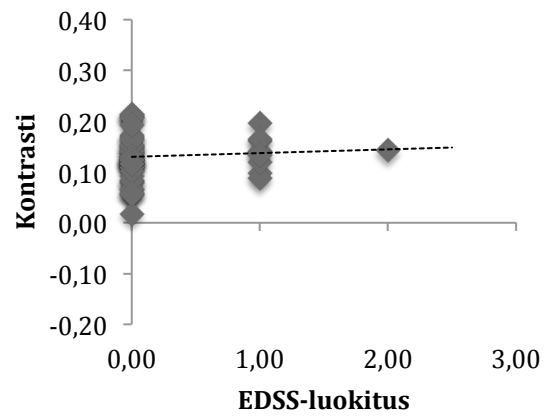
### O. putamen



### V. SN pars compacta

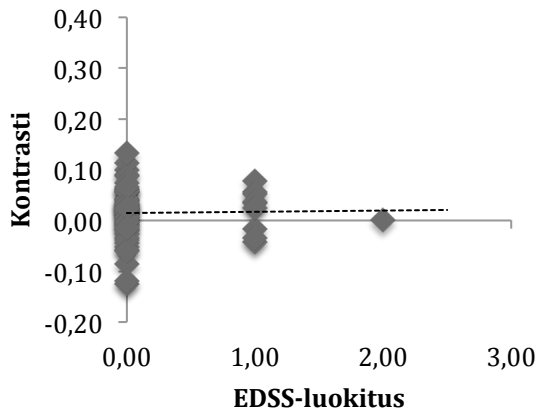


### O. SN pars compacta

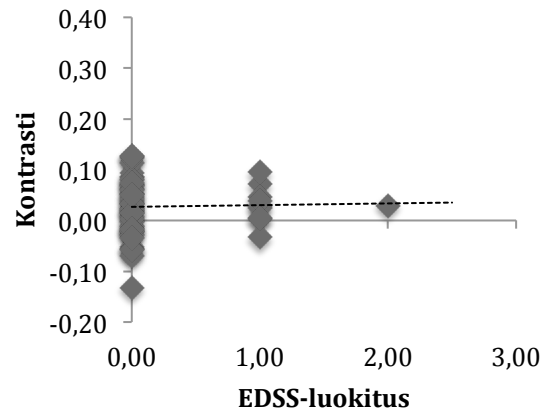


Kuvat 14-19. Kontrastin ja EDSS-luokituksen hajontakaavio sekä lineaarinen regressiosuora globus palliduksissa, putameneissa ja SN pars compactoissa KEO-potilailla koko aineistossa

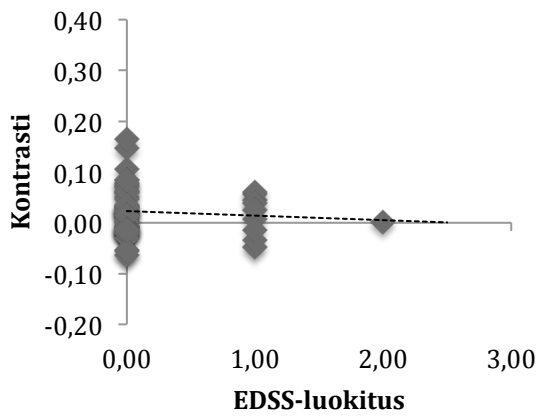
### V. SN pars reticulata



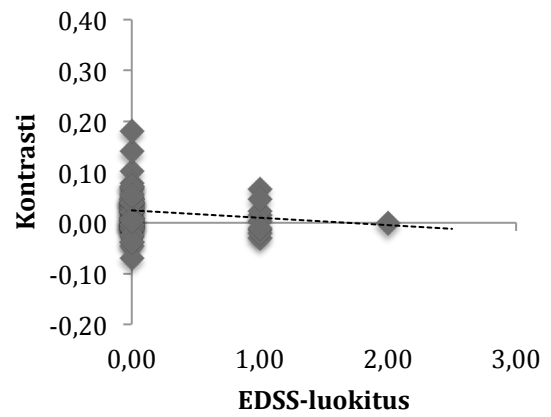
### O. SN pars reticulata



### V. red nucleus



### O. red nucleus



Kuvat 20–23. Kontrastin ja EDSS-luokituksen hajontakaavio sekä lineaarinen regressiosuora red nucleuksissa KEO-potilailla kaikilta kuvauskerroilta

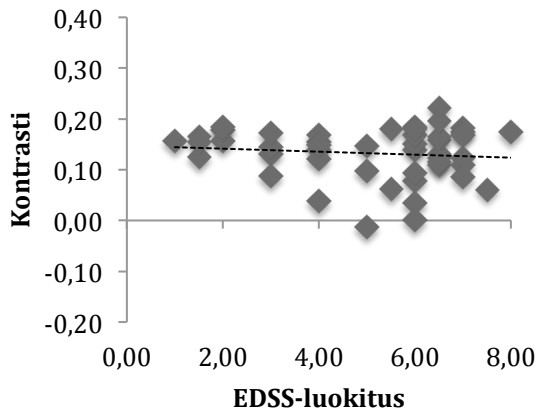
#### 4.4.2 Kontrastin ja EDSS-luokituksen välinen korrelaatio PPMS-potilailla

Yksittäisillä kuvauskerroilla keskimääräiset kontrastit ja EDSS-luokitukset eivät korreloineet tilastollisesti merkitsevästi missään rakenteessa. Tilastollisesti merkitseviä korrelaatioita ei ollut ikävakioidun jälkeen. Myöskään kaikilta kuvauskerroilta laskettu keskimääräinen kontrasti ja EDSS-luokitus eivät korreloineet PPMS-potilailla keskenään tilastollisesti merkitsevästi missään rakenteessa. Tilastollisesti merkitseviä korrelaatioita ei ollut myöskään ikävakioidun jälkeen.

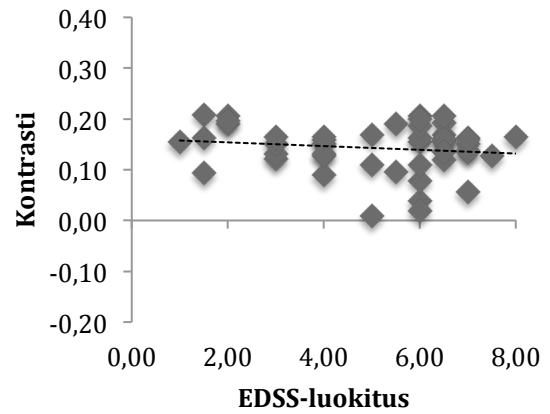
Taulukko 9. Kontrastin sekä ikävakioidun kontrastin ja EDSS-luokituksen välinen korrelaatio PPMS-potilailla koko aineistossa (N = 47)

Rakenne	Pearsonin korrelaatio (kontrasti ja EDSS)	p	Pearsonin korrelaatio (ikävakioidun kontrasti ja EDSS)	p
Vasen nucleus caudate	-0,111	0,459	-0,071	0,633
Oikea nucleus caudate	-0,148	0,322	-0,107	0,474
Vasen talamus	-0,095	0,525	-0,066	0,662
Oikea talamus	-0,146	0,328	-0,105	0,482
Vasen globus pallidus	0,021	0,890	0,043	0,774
Oikea globus pallidus	-0,062	0,678	-0,038	0,800
Vasen putamen	-0,125	0,402	-0,084	0,574
Oikea putamen	-0,146	0,329	-0,103	0,490
Vasen SN pars compacta	-0,170	0,253	-0,143	0,338
Oikea SN pars compacta	-0,210	0,157	-0,172	0,249
Vasen SN pars reticulata	-0,176	0,238	-0,147	0,325
Oikea SN pars reticulata	-0,072	0,629	-0,042	0,778
Vasen red nucleus	-0,091	0,541	-0,071	0,637
Oikea red nucleus	-0,149	0,319	-0,135	0,364

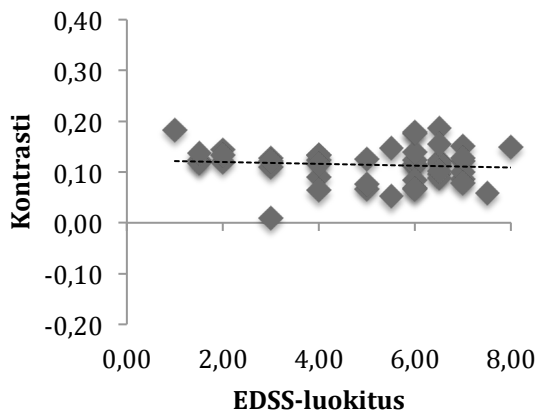
### V. nucleus caudate



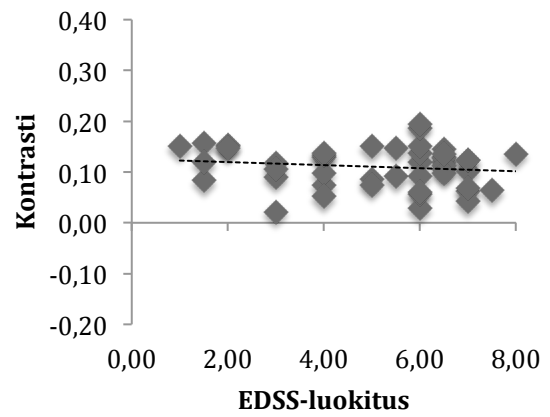
### O. nucleus caudate



### V. talamus

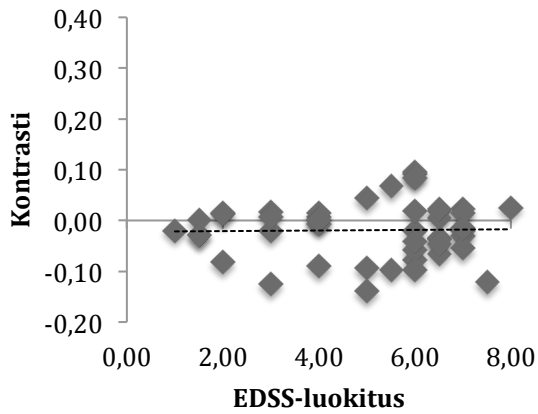


### O. talamus

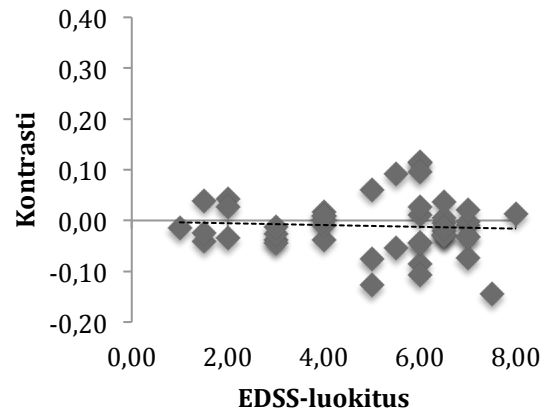


Kuvat 24–27. Kontrastin ja EDSS-luokituksen hajontakaavio sekä lineaarinen regressiosuora nucleus caudateissa ja talamuksissa PPMS-potilailla kaikilta kuvauskerroilta

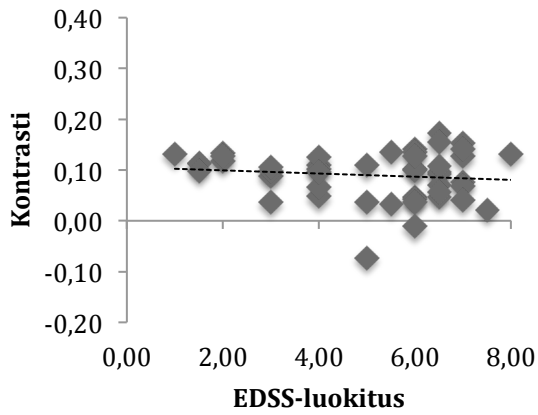
### V. globus pallidus



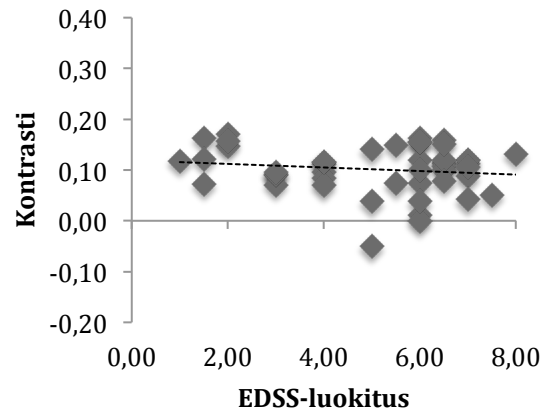
### O. globus pallidus



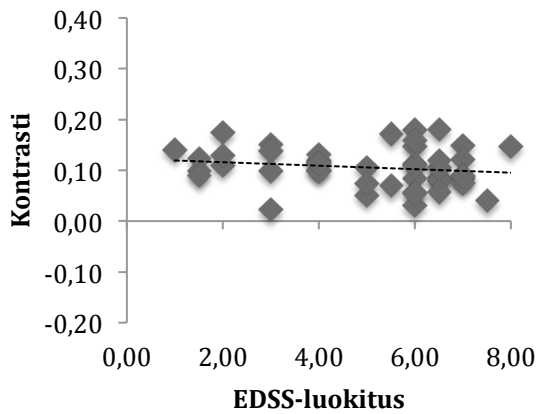
### V. putamen



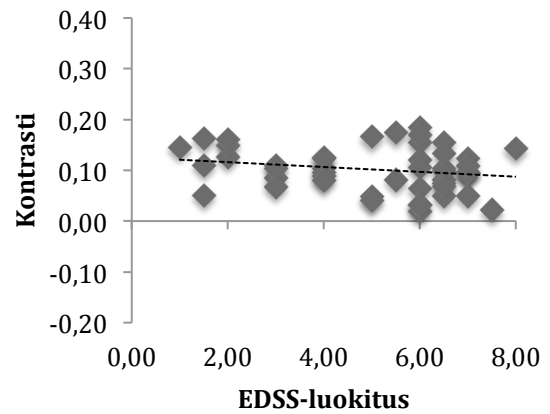
### O. putamen



### V. SN pars compacta



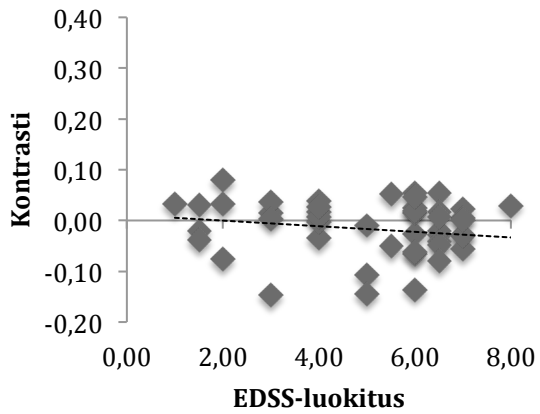
### O. SN pars compacta



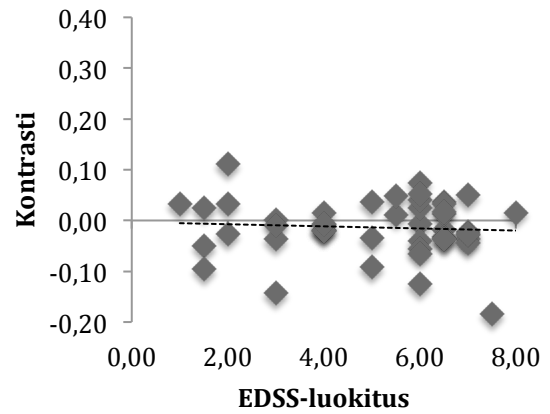
Kuvat 28–33. Kontrastin ja EDSS-luokituksen hajontakaavio sekä lineaarinen regressiosuora globus palliduksissa, putameneissa ja SN pars compactoissa PPMS-potilaille koko aineistossa



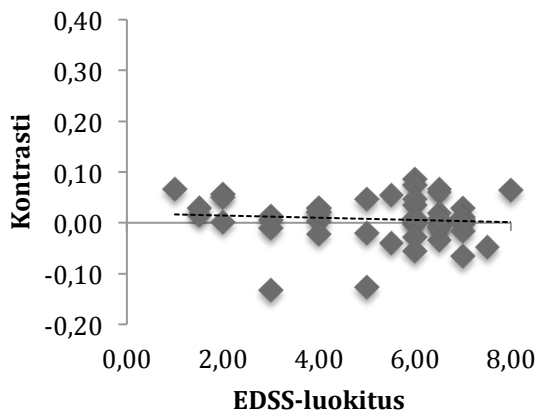
### V. SN pars reticulata



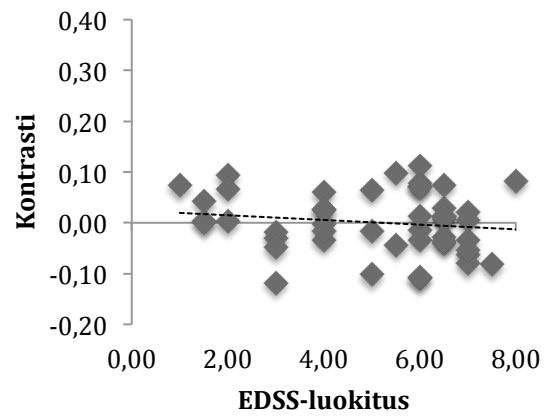
### O. SN pars reticulata



### V. red nucleus



### O. red nucleus



Kuvat 34-37. Kontrastin ja EDSS-luokituksen hajontakaavio sekä lineaarinen regressiosuora SN pars reticulatoissa ja red nucleuksissa PPMS-potilailla kaikilta kuvauskerroilta

## 4.5 Oireiden kesto ja kontrasti

### 4.5.1 Oireiden keston ja kontrastin välinen korrelaatio koko aineistossa

Yksittäisillä kuvauskerroilla korrelaatiot olivat merkitseviä ja vahvasti negatiivisia nucleus caudateissa, putameneissa sekä pääosin talamuksissa. Koko aineistossa kaikki korrelaatiot olivat merkitseviä. Ikävakioidin jälkeen merkitsevyydet säilyivät talamuksissa, nucleus caudateissa ja putameneissa.

Taulukko 10. Oireiden keston ja kontrastin välinen korrelaatio koko aineistossa

Rakenne	Pearsonin korrelaatio (1. kuvauskerralla) N = 40	Pearsonin korrelaatio (2. kuvauskerralla) N = 34	Pearsonin korrelaatio (3. kuvauskerralla) N = 25	Pearsonin korrelaatio (kaikki kuvauskerrat) N = 99
Vasen nucleus caudate	-0,540**	-0,658**	-0,631**	-0,602**
Oikea nucleus caudate	-0,602**	-0,606**	-0,623**	-0,612**
Vasen talamus	-0,290	-0,403*	-0,527*	-0,413**
Oikea talamus	-0,356*	-0,375*	-0,460*	-0,418**
Vasen globus pallidus	-0,288	-0,290	-0,360	-0,324**
Oikea globus pallidus	-0,336*	-0,294	-0,309	-0,333**
Vasen putamen	-0,520**	-0,646**	-0,578**	-0,583**
Oikea putamen	-0,585**	-0,556**	-0,580**	-0,584**
Vasen SN pars compacta	-0,283	-0,319	-0,402*	-0,353**
Oikea SN pars compacta	-0,345	-0,294	-0,333	-0,346**
Vasen SN pars reticulata	-0,218	-0,307	-0,393	-0,320**
Oikea SN pars reticulata	-0,292	-0,307	-0,214	-0,307**
Vasen red nucleus	-0,163	0,001	-0,553**	-0,280*
Oikea red nucleus	-0,097	-0,219	-0,425*	-0,279*

Tilastollisesti merkitsevät tulokset \* p < 0,05, \*\* p < 0,005

#### 4.5.2 Oireiden keston ja kontrastin välinen korrelaatio KEO-potilailla

Oireiden kesto ja kontrasti korreloivat KEO-potilailla tilastollisesti merkitsevästi vain oikeissa putameneissa ( $r = -0,353$ ,  $p = 0,012$ ), silloinkin ainoastaan tarkasteltaessa kaikkia kuvauskertoja. Tilastollinen merkitsevyys säilyi myös ikävakioidin jälkeen.

Taulukko 11. Oireiden keston ja kontrastin välinen korrelaatio KEO-potilailla

Rakenne	Pearsonin korrelaatio (1. kuvauskerralla) N = 20	Pearsonin korrelaatio (2. kuvauskerralla) N = 19	Pearsonin korrelaatio (3. kuvauskerralla) N = 25	Pearsonin korrelaatio (kaikki kuvauskerrat) N = 50
Vasen nucleus caudate	-0,070	0,218	-0,249	-0,094
Oikea nucleus caudate	-0,205	0,169	-0,400	-0,255
Vasen talamus	0,032	0,147	-0,258	-0,075
Oikea talamus	-0,015	0,098	-0,182	-0,184
Vasen globus pallidus	-0,030	0,107	-0,261	-0,157
Oikea globus pallidus	-0,203	0,063	-0,144	-0,225
Vasen putamen	-0,063	0,038	-0,282	-0,200
Oikea putamen	-0,251	0,020	-0,307	-0,353*
Vasen SN pars compacta	-0,101	0,115	0,194	-0,082
Oikea SN pars compacta	-0,237	0,139	-0,197	-0,218
Vasen SN pars reticulata	0,195	-0,073	-0,078	-0,066
Oikea SN pars reticulata	0,058	0,072	-0,183	-0,132
Vasen red nucleus	0,196	0,125	-0,084	-0,099
Oikea red nucleus	-0,026	0,042	-0,084	-0,158

Tilastollisesti merkitsevät tulokset \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,005$

### 4.5.3 Oireiden keston ja kontrastin välinen korrelaatio PPMS-potilailla

Yksittäisillä kuvauskerroilla oli vaihtelua, mutta koko aineistossa oireiden kesto ja kontrasti korreloivat vahvasti negatiivisesti nucleus caudateissa ja putameneissa, kohtalaisesti negatiivisesti talamuksissa ja heikosti negatiivisesti vasemmissa red nucleuksissa. Ikävakiointin jälkeen tilastollisesti merkitsevät korrelaatiot säilyivät nucleus caudateissa, talamuksissa ja putameneissa.

Taulukko 12. Oireiden keston ja kontrastin välinen korrelaatio PPMS-potilailla

Rakenne	Pearsonin korrelaatio (1. kuvauskerralla) N = 20	Pearsonin korrelaatio (2. kuvauskerralla) N = 16	Pearsonin korrelaatio (3. kuvauskerralla) N = 14	Pearsonin korrelaatio (kaikki kuvauskerrat) N = 49
Vasen nucleus caudate	-0,238	-0,591*	-0,546*	-0,431**
Oikea nucleus caudate	-0,345	-0,445	-0,620*	-0,464**
Vasen talamus	-0,163	-0,336	-0,532	-0,361*
Oikea talamus	-0,183	-0,271	-0,586*	-0,368*
Vasen globus pallidus	0,044	-0,165	-0,318	-0,131
Oikea globus pallidus	-0,032	-0,245	-0,324	-0,180
Vasen putamen	-0,359	-0,603*	-0,524	-0,476**
Oikea putamen	-0,423	-0,474	-0,645*	-0,507**
Vasen SN pars compacta	-0,188	-0,183	-0,402	-0,281
Oikea SN pars compacta	-0,199	-0,123	-0,480	-0,267
Vasen SN pars reticulata	-0,120	-0,220	-0,370	-0,244
Oikea SN pars reticulata	-0,120	-0,186	-0,021	-0,145
Vasen red nucleus	-0,086	-0,025	-0,571*	-0,290*
Oikea red nucleus	-0,057	-0,229	-0,419	-0,264

Tilastollisesti merkitsevät tulokset \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,005$

## 5 POHDINTA

Tutkimuksen tavoitteena oli tutkia raudan aiheuttamien syvän harmaan aineen kontrastin muutosten yhteyttä MS-taudin etenemiseen EDSS-luokituksen ja oireiden keston avulla mitattuna T2-painotteisissa FLAIR-magneettikuvissa. Tutkimusaineistona oli 44 potilasta (KEO, n = 24 ja PPMS, n = 20), joista otettiin magneettikuvat yhteensä kolme kertaa kahden vuoden välein.

Syvän harmaan aineen signaalimuutokset eivät olleet yhteydessä KEO-potilaiden taudin konkreettiseen etenemiseen eli muuttumiseen varsinaiseksi MS-taudissa aiemmassa tutkimuksessa (Ceccarelli ym. 2010). Tässä tutkimuksessa yhdeksän KEO-potilaan tautiluokka muuttui RRMS:ksi tutkimuksen aikana, mutta näilläkään potilailla kontrastiarvot tutkimuksen alussa eivät eronneet tilastollisesti merkitsevästi muiden KEO-potilaiden kontrasteista missään tutkituista rakenteista. KEO-potilailla syvän harmaan aineen tumakkeiden rautapitoisuudella ei siis vaikuttaisi olevan yhteyttä taudin etenemiseen varsinaiseksi MS-taudiksi.

Kontrastin yhteyttä taudin etenemiseen EDSS-luokituksen avulla mitattuna tutkittiin vertailemalla keskimääräisiä kontrasteja tutkimuksen alussa niillä potilailla, joilla EDSS-luokitus muuttui ja joilla se ei muuttunut. Aiemmassa tutkimuksessa, jossa oli mukana sekä KEO- että PPMS-potilaita, ainoastaan nucleus caudaten matala signaali-intensiteetti tutkimuksen alussa oli yhteydessä EDSS-luokituksella mitattuun taudin etenemiseen, mutta toisaalta tutkimuksessa yhteyttä ei oltu tarkasteltu taudin alaryhmillä erikseen lainkaan, vaan ainoastaan koko aineistossa (Neema ym. 2009). Tässä tutkimuksessa niillä potilailla, joilla EDSS-luokitus muuttui tutkimuksen aikana, kontrastit koko aineistossa olivat tutkimuksen alussa muita matalampia lähes kaikissa rakenteissa, mutta erojen tilastolliset merkitsevyydet hävisivät ikävakiointin jälkeen. Alaryhmien sisäinen vertailu antaa kontrastin yhteydestä taudin etenemiseen kuitenkin todellisemman kuvan kuin yhteyden tarkastelu koko aineistossa, sillä ainakin tutkimuksessamme KEO-potilaat olivat tilastollisesti merkitsevästi nuorempia kuin PPMS-potilaat ja lisäksi keskimääräiset kontrastit kaikissa tutkituissa rakenteissa olivat korkeampia KEO-potilailla kuin PPMS-potilailla. Tästä syystä koko aineistossa korrelaatiot voivat selittyä ryhmien välisillä eroilla. Alaryhmittäin tarkasteltuna KEO-potilailla muita matalampi kontrasti tutkimuksen alussa oli yhteydessä EDSS-luokituksen kasvuun vasemmissa talamuksissa ja oikeissa red nucleuksissa. Ikävakiointin jälkeen erot ryhmien välillä säilyivät vain oikeissa red nucleuksissa. PPMS-potilailla tilastollisesti merkitseviä eroja ryhmien välillä ei ollut. Aiemman tutkimuksen tulosta nucleus caudaten matalan signaali-intensiteetin yhteydestä taudin etenemiseen

EDSS-luokituksen avulla mitattuna ei siis saatu tässä tutkimuksessa vahvistettua KEO- eikä PPMS-potilailla. Raudan aiheuttamilla muutoksilla ei siis vaikuttaisi olevan kovin luotettavaa ennustearvoa taudin etenemisen kannalta ainakaan PPMS-potilailla.

Rautapitoisuusmuutosten yhteyttä EDSS-luokitukseen tutkittiin myös kontrastiarvojen ja EDSS-luokitusten välisen korrelaation avulla. Kahdessa aiemmassa tutkimuksessa KEO-potilailla rautapitoisuuslöydökset eivät korreloineet EDSS-luokitusten kanssa (Ceccarelli ym. 2010, Khalil ym. 2009). Khalil ym. (2011) tutkimuksessa koko kohortissa löydökset korreloivat EDSS-luokituksen kanssa, mutta korrelaatioita ei oltu laskettu erikseen RRMS-potilaille ja KEO-potilaille. Vastaavasti myös tässä tutkimuksessa koko aineistossa kontrastiarvot korreloivat EDSS-luokituksen kanssa lähes kaikissa rakenteissa, mutta korrelaatiot voivat selittyä KEO- ja PPMS-ryhmien eroilla, sillä ryhmät ovat esimerkiksi keskimääräiseltä iältään hyvin erilaisia. Korrelaatioiden merkitsevyydet hävisivätkin kaikista rakenteista ikävakioidinnin jälkeen. KEO- ja PPMS-potilailla erikseen tarkasteltuna merkitseviä korrelaatioita ei ollut missään rakenteissa.

Lisäksi tutkittiin myös oireiden keston ja kontrastiarvojen muutoksien yhteyttä. Bakshi ym. (2000) tutkimuksessa RRMS ja SPMS -potilailla raudan aiheuttamat T2-painotteiset muutokset olivat yhteydessä taudin kestoon talamuksessa, putamenissa ja nucleus caudatessa. Kvantitatiivista MFC-kuvantamismenetelmää (magnetic field correlation) käyttäneessä tutkimuksessa RRMS-potilailla oireiden kesto oli yhteydessä raudan aiheuttamiin muutoksiin vain globus palliduksessa (Ge ym. 2007). R2\*-kartoitusta -tekniikalla tehdyissä tutkimuksissa raudan aiheuttamat muutokset KEO- ja RRMS-potilailla olivat yhteydessä taudin kestoon putameneissa, globus palliduksissa ja nucleus caudateissa (Khalil ym. 2009, Khalil ym. 2011). Tässä tutkimuksessa koko aineistossa oireiden kesto ja kontrasti korreloivat kaikissa rakenteissa tilastollisesti merkitsevästi. Korrelaatiot olivat vahvasti negatiiviset talamuksissa, nucleus caudateissa ja putameneissa ja kohtalaisesti negatiiviset globus palliduksissa ja substantia nigra rakenteissa. Ikävakioidinnin jälkeen tilastollinen merkitsevyys säilyi nucleus caudateissa, talamuksissa ja putameneissa. PPMS-potilailla oireiden kesto ja kontrasti olivat ikävakioidinninkin jälkeen yhteydessä toisiinsa nucleus caudateissa, talamuksissa ja putameneissa. KEO-potilailla ainoa merkitsevä korrelaatio oli oikeissa putameneissa. Oireiden kestolla vaikuttaisi siis olevan iästä riippumatonta vaikutusta kontrastiarvoihin ainakin osassa syvän harmaan aineen tumakkeista.

Tämän tutkimuksen eräänä heikkouksena on terveiden kontrollien puute. Tällöin olisimme voineet laskea potilaiden T2-hypointensiteetin asteen samanikäisiin terveisiin kontrolleihin ja tarkastella hypointensiteetin yhteyttä EDSS-luokitukseen ja taudin etenemiseen paljaiden kontrastiarvojen tarkastelemisen sijaan. Toisaalta aiemmassa tutkimuksessa KEO-potilaiden signaali-intensiteetti erosi tilastollisesti merkitsevästi terveistä kontrolleista ainoastaan vasemmassa nucleus caudatessa (Ceccarelli ym. 2010). Myös magneettikuvien analysoinnissa ROI-alueiden määrittämiseen käsin liittyy aina inhimillisten virheiden mahdollisuus. Lisäksi korkeampi kenttävoimakkuus ja T2-painotteisen kuvantamisen sijaan uudemmat kuvantamistekniikat, etenkin R2\*-kartoitus, olisivat voineet olla rautapitoisuuden määrittelemisessä herkempiä (Ropele ym. 2011, Walsh ym. 2013). T2-painotteisen kuvantamisen ja 1,5T kenttävoimakkuuden etuna on kuitenkin parempi saatavuus.

Magneettikuvien tekstuurianalyysin avulla lasketut arvot syvän harmaan aineen tumakkeissa korreloivat eräässä tutkimuksessa EDSS-luokituksen kanssa (Tozer ym. 2009). Tekstuurianalyysia on tutkittu viime aikoina vaihtoehtoisena menetelmänä lähestyä MS-taudin kuvantamista. Epäselvää vielä on, mitä patologisia prosesseja matemaattiset tekstuurianalyysillä saadut arvot harmaasta aineesta kertovat, ja olisiko kenties raudan kertymisellä osuutta asiaan.

Raudan aiheuttamia muutoksia PPMS-potilaille ja niiden yhteyttä EDSS-luokitukseen on tutkittu hyvin vähän. PPMS-potilaita on ollut mukana vain yhdessä aiemmassa tutkimuksessa (Neema ym. 2009) ja siinäkin vain kuusi kappaletta. Tutkimuksemme tulosten pohjalta lisääntyneellä rautapitoisuudella ja siten matalammilla kontrastiarvoilla ei näyttäisi olevan yhteyttä EDSS-luokituksen avulla mitattuun taudin etenemiseen PPMS-potilaille, eikä kontrastiarvot myöskään näytä ennustavan taudin etenemistä. Jatkotutkimuksilla, joissa voitaisiin verrata PPMS-potilaiden syvän harmaan aineen rakenteiden kontrastiarvoja terveisiin verrokkeihin, saataisiin tarkempaa tietoa.

# LÄHTEET

Abo-Krysha N ja Rashed L. The role of iron dysregulation in the pathogenesis of multiple sclerosis: an Egyptian study. *Mult Scler* 2008;14:602-8.

Bakshi R, Shaikh ZA ja Janardhan V. MRI T2 shortening ('black T2') in multiple sclerosis: frequency, location, and clinical correlation. *Neuroreport* 2000;11:15-21.

Brass SD, Chen NK, Mulkern RV ja Bakshi R. Magnetic resonance imaging of iron deposition in neurological disorders. *Top Magn Reson Imaging* 2006;17:31-40.

Ceccarelli A, Rocca MA, Neema M, ym. Deep gray matter T2 hypointensity is present in patients with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Mult Scler [verkkolehti]* 2010;16:39-44:Jan.

Chen X, Zeng C, Luo T, ym. Iron deposition of the deep grey matter in patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optica: a control quantitative study by 3D-enhanced susceptibility-weighted angiography (ESWAN). *Eur J Radiol [verkkolehti]* 2012;81:e633-9:Apr [siteerattu 20120314].

Drayer B, Burger P, Darwin R, Riederer S, Herfkens R ja Johnson GA. MRI of brain iron. *AJR Am J Roentgenol* 1986;147:103-10.

Elovaara I ja Soilu-Hänninen M. Nykykäsitys multipeliskleroosin patogeneesista. *Duodecim* 2006;122:2239-47.

Ge Y, Jensen JH, Lu H, ym. Quantitative assessment of iron accumulation in the deep gray matter of multiple sclerosis by magnetic field correlation imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007;28:1639-44.

Haacke ME, Makki M, Ge Y, ym. Characterizing iron deposition in multiple sclerosis lesions using susceptibility weighted imaging. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2009;29:537-44.

Habib CA, Liu M, Bawany N, ym. Assessing abnormal iron content in the deep gray matter of patients with multiple sclerosis versus healthy controls. *AJNR Am J Neuroradiol [verkkolehti]* 2012;33:252-8:Feb.

Hallgren B ja Sourander P. THE EFFECT OF AGE ON THE NON-HAEMIN IRON IN THE HUMAN BRAIN. *J Neurochem* 1958;3:41-51.

Hammond KE, Metcalf M, Carvajal L, ym. Quantitative in vivo magnetic resonance imaging of multiple sclerosis at 7 Tesla with sensitivity to iron. *Ann Neurol* 2008;64:707-13.

Hughes S, Spelman T, Trojano M, ym. The Kurtzke EDSS rank stability increases 4 years after the onset of multiple sclerosis: results from the MSBase Registry. *J Neurol Neurosurg Psychiatry [verkkolehti]* 2012;83:305-10:Mar [siteerattu 20120210].



- Khalil M, Enzinger C, Langkammer C, ym. Quantitative assessment of brain iron by R(2)\* relaxometry in patients with clinically isolated syndrome and relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2009;15:1048-54.
- Khalil M, Langkammer C, Ropele S, ym. Determinants of brain iron in multiple sclerosis: a quantitative 3T MRI study. *Neurology [verkkolehti]* 2011;77:1691-7:Nov 1.
- Kragt JJ, Thompson AJ, Montalban X, ym. Responsiveness and predictive value of EDSS and MSFC in primary progressive MS. *Neurology [verkkolehti]* 2008;70:1084-91:Mar 25 [siteerattu 20080325].
- Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983;33:1444-52.
- Lebel RM, Eissa A, Seres P, Blevins G ja Wilman AH. Quantitative high-field imaging of sub-cortical gray matter in multiple sclerosis. *Mult Scler [verkkolehti]* 2012;18:433-41:Apr [siteerattu 20120404].
- Lublin FD ja Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology* 1996;46:907-11.
- Neema M, Arora A, Healy BC, ym. Deep gray matter involvement on brain MRI scans is associated with clinical progression in multiple sclerosis. *J Neuroimaging [verkkolehti]* 2009;19:3-8:Jan.
- Polman CH, Reingold SC, Banwell B, ym. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol [verkkolehti]* 2011;69:292-302:Feb.
- Ropele S, de Graaf W, Khalil M, ym. MRI assessment of iron deposition in multiple sclerosis. *J Magn Reson Imaging [verkkolehti]* 2011;34:13-21:Jul.
- Rossi M, Ruottinen H, Elovaara I, ym. Brain iron deposition and sequence characteristics in Parkinsonism: comparison of SWI, T2\* maps, T2-weighted-, and FLAIR-SPACE. *Invest Radiol [verkkolehti]* 2010;45:795-802:Dec [siteerattu 20110801].
- Ruutiainen J ja Tienari P. MS-tauti ja muut demyelinisaatiosairaudet. Kirjassa: Soinila S, Kaste M ja Somer H, toim. *Neurologia: Duodecim* 2011, s. s379-94.
- Sarasoja T, Wikstrom J, Paltamaa J, Hakama M ja Sumelahti ML. Occurrence of multiple sclerosis in central Finland: a regional and temporal comparison during 30 years. *Acta Neurol Scand* 2004;110:331-6.
- Schenck JF ja Zimmerman EA. High-field magnetic resonance imaging of brain iron: birth of a biomarker?. *NMR Biomed* 2004;17:433-45.
- Singh AV ja Zamboni P. Anomalous venous blood flow and iron deposition in multiple sclerosis. *J Cereb Blood Flow Metab [verkkolehti]* 2009;29:1867-78:Dec.

Soimakallio S, Kivisaari L, Manninen H, Svedström E ja Tervonen O, toim. Radiologia: WSOY 2005.

Sumelahti ML, Tienari PJ, Hakama M ja Wikstrom J. Multiple sclerosis in Finland: incidence trends and differences in relapsing remitting and primary progressive disease courses. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:25-8.

Tienari P. Multipeliskleroosi (MS-tauti). *Duodecim* 2010;126:2525-7.

Tozer DJ, Marongiu G, Swanton JK, Thompson AJ ja Miller DH. Texture analysis of magnetization transfer maps from patients with clinically isolated syndrome and multiple sclerosis. *J Magn Reson Imaging* 2009;30:506-13.

Walsh AJ, Lebel RM, Eissa A, ym. Multiple Sclerosis: Validation of MR Imaging for Quantification and Detection of Iron. *Radiology [verkkolehti]* 2013;267:531-42:May [siteerattu 20130423].

Williams R, Buchheit CL, Berman NE ja LeVine SM. Pathogenic implications of iron accumulation in multiple sclerosis. *J Neurochem [verkkolehti]* 2012;120:7-25:Jan [siteerattu 20111215].

Zhang Y, Zabad RK, Wei X, Metz LM, Hill MD ja Mitchell JR. Deep grey matter "black T2" on 3 tesla magnetic resonance imaging correlates with disability in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2007;13:880-3.

Zivadinov R, Schirda C, Dwyer MG, ym. Chronic cerebrospinal venous insufficiency and iron deposition on susceptibility-weighted imaging in patients with multiple sclerosis: a pilot case-control study. *Int Angiol [verkkolehti]* 2010;29:158-75:Apr.