

اثر اینترفرون بتا یک - آ بر یافته های MRI مغزی در بیماران مولتیپل اسکلروزیس

دکتر علی پاشاپور: استادیار گروه اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی تبریز: نویسنده رابط

E-mail: Pashaneuro@yahoo.com

دکتر رضا منصوریزاده: متخصص بیماریهای اعصاب
دکتر محمد حسین دقیقی: استادیار گروه رادیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دریافت: ۸۳/۸/۱۷، پذیرش: ۸۴/۲/۲۸

چکیده

زمینه و اهداف: مولتیپل اسکلروزیس MS یک بیماری اتوایمیون و وابسته به T-cell با ضایعات سیستم عصبی مرکزی که با انفیلتراسیون تک هسته ای، ادم، دمیالینزاسیون و گاهاً ضایعات آکسونی مشخص می شود. MS یک بیماری مزمن است که نیاز به درمان طولانی مدت دارد. اینترفرون باعث کاهش علائم عصبی و پلاکها در تصاویر MRI می شود. هدف ما بررسی اثر اینترفرون بر پلاکهای موجود MRI در بیماران MS در مرکز پزشکی امام خمینی تبریز می باشد.

روش بررسی: در این مطالعه تعداد ۳۰ بیمار با معیارهای تشخیصی MS انتخاب گردید و از بیماران MRI پایه و معاینات عصبی بعمل آمد و سپس بیماران ۶ ماه تحت درمان با اینترفرون بتا یک - آ بصورت عضلانی هفته ای یک بار قرار گرفتند و در پایان دوباره از بیماران MRI و معاینات عصبی بعمل آمد و نتایج بالینی ابتدا و انتهای مطالعه مقایسه شدند و تغییرات موجود یادداشت گردید و اطلاعات بدست آمده با استفاده از تست های آماری تی زوج و کای دو آنالیز گردید. سطح معنی دار $p < 0.05$ در نظر گرفته شد.

یافته ها: از ۳۰ بیمار، ۲۲ نفر زن و ۸ نفر مرد بودند. میانگین سنی بیماران در زمان مطالعه $5/86 \pm 31/2$ سال بود. در ۱۳ مورد از بیماران کاهش علائم حرکتی، در ۵ مورد کاهش علائم حسی، در ۵ مورد کاهش علائم ساقه مغز و مخچه ای و در ۷ مورد کاهش علائم نخاعی مشاهده گردید. در ۱۷ مورد کاهش اندازه پلاک های سوپراتنتوریال، در ۱۴ مورد کاهش اندازه پلاک های مخچه و ساقه مغز و در ۴ مورد کاهش اندازه پلاک های نخاع مشاهده گردید. در سوپراتنتوریال ۴ مورد، مخچه و ساقه مغز ۱۰ مورد و نخاع ۲ مورد کاهش تعداد پلاک ها وجود داشت. در MRI اول تعداد پلاک ها به ترتیب در سوپرا تنتوریال ۳۰ مورد، در اینفرانتتوریال ۱۳ مورد و در نخاع ۱۳ مورد بود.

نتیجه گیری: اینترفرون یک داروی مفید در کاهش اندازه پلاک های MRI در بیماران مبتلا به MS است. همبستگی در کاهش علائم بیماری نیز تأثیر مفیدی دارد، این اثرات به علت اثرات ضد التهابی اینترفرون بتا یک - آ بر روی ضایعات MS است که منشاء التهابی دادند.

کلید واژه ها: اینترفرون، مولتیپل اسکلروزیس، دمیالینزان، طب تصویری

مقدمه

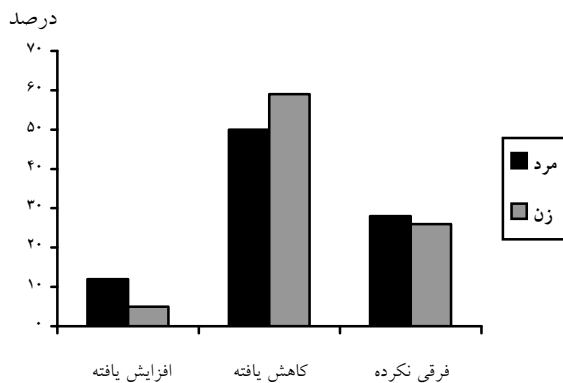
MS یک بیماری التهابی و دمیالینزان سیستم عصبی مرکزی است (۱). در این بیماران میزان ناتوانی با میزان آتروفی مغزی رابطه مستقیم داشته ولی با تعداد ضایعات یا پلاکهای موجود در MRI مغزی رابطه ای وجود ندارد (۲).

ضایعات MS با انفیلتراسیون منوسیت ها و لنفوسیت ها در نواحی آسیب دیده در نمونه های پاتولوژی مشخص می شود (۱). MRI بطور مشخص ضایعات MS را بصورت افزایش سیگنال در T₂ در نواحی متعدد مثل بافت سفید مغز، ساقه مغز، عصب بینایی و طناب نخاعی نشان می دهد. در موارد واضح این ضایعات در نواحی اطراف بطنی و کورپوس کالوزوم دیده می شوند (۳).

افزایش ایمونوگلوبین G در ماده مغزی نخاعی که با الگوی الیگو کلونال در الکتروفورز دیده می شود، اهمیت ایمنی هومورال را در MS مطرح می سازد. اینترفرونها جزئی از شبکه بهم پیچیده ستوکین ها هستند که اثرات تعدیل کننده سیستم ایمنی، اثرات ضد پرولیفراسیون سلولی و ضد ویروسی را دارند (۴).

پاسخ های کلینیکی مناسب در استفاده از عوامل تعدیل کننده ایمنی مثل INF-B-1a و INF-B-1b مطرح کننده دخالت سیستم ایمنی در ایجاد پلاک های MS است. درمانهای متعددی جهت کاهش التهاب و علائم عصبی در این بیماری توصیه شده است که یکی از آنها استفاده از اینترفرون ها است (۴). اینترفرون باعث کاهش علائم عصبی و پلاکها در تصاویر MRI می شود (۵). هدف ما از این

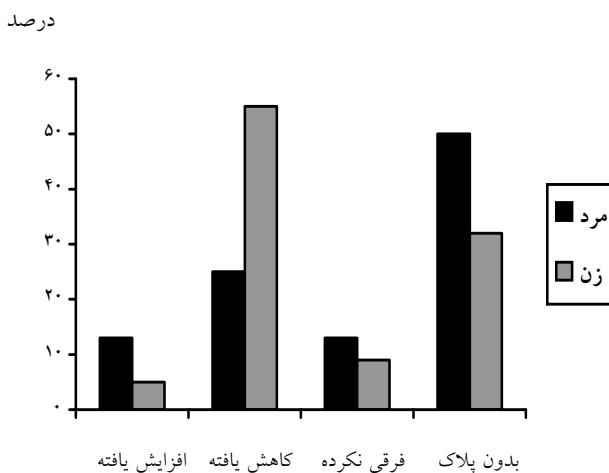
میانگین سنی بیماران $31/2 \pm 5/86$ سال و میانگین سنی مردان $31/88 \pm 10/3$ و زنان $30/95 \pm 7/18$ بود و تفاوت معنی داری در میانگین سنی مردان و زنان وجود ندارد ($p < 0/019$).



نمودار ۱: درصد تغییرات MRI از نظر اندازه پلاک در سوپراتتوریال به تفکیک جنس

میانگین مدت زمان شروع علائم در بیماران $2/12 \pm 4/77$ سال بود که این میانگین در مردان $2/23 \pm 3/75$ سال و در زنان $1/99 \pm 5/14$ سال بود و تفاوت معنی داری در میانگین مدت زمان شروع علائم بین دو گروه جنسی وجود ندارد ($p < 0/322$). میانگین سن شروع علائم در بیماران $6/02 \pm 26/43$ سال بود که این میانگین در مردان $9/98 \pm 28/13$ سال و در زنان $7/31 \pm 25/82$ سال بود. تغییرات MRI از نظر تعداد پلاک در سوپراتتوریال در ۴ مورد افزایش یافته، در ۴ مورد کاهش یافته و در ۲۲ مورد بدون تغییر بود (نمودار ۱). رابطه معنی داری بین جنس و تغییرات MRI از نظر تعداد نواحی درگیر در سوپرا توریال وجود ندارد ($p < 0/415$).

تغییرات MRI از نظر اندازه پلاک در سوپراتتوریال در ۲ مورد افزایش اندازه، در ۱۷ مورد کاهش اندازه و در ۱۱ مورد بدون تغییر در اندازه پلاک ها بودند (نمودار ۲).



مطالعه بررسی اثر اینترفرون بر پلاکهای MRI در بیماران MS در مرکز پزشکی امام خمینی تبریز بود تا ببینیم که آیا تعداد یا اندازه پلاکها می تواند بعنوان راهنمای تأثیر درمان مورد استفاده قرار گیرد.

مواد و روش ها

این مطالعه به روش کارآزمایی بالینی بر روی ۳۰ نفر از مبتلایان به MS که تحت درمان با اینترفرون بتا یک آ بصورت عضلانی هفته ای یک بار قرار گرفتند، انجام شد. جامعه مورد مطالعه کلیه بیماران مبتلا به MS که به درمانگاه اعصاب مرکز پزشکی امام خمینی مراجعه می کردند یا کلیه بیماران بستری در بخش اعصاب بیمارستان امام با تشخیص MS بوده است. معیارهای ورود بیماران به مطالعه عبارتند از:

وجود حداقل دو حمله متفاوت به فاصله حداقل یک ماه، وجود حداقل چهار ناحیه با سیگنال افزایش یافته در MRI به اندازه حداقل ۳ میلی متر یا سه ناحیه که حداقل یکی از آنها ناحیه اطراف بطنی باشد. همچنین وجود تغییرات خاص در مایع مغز نخاعی و تغییرات در نوع بالینی عود کننده و بهبود یابنده از بیماران مورد نظر طبق معیارهای بالا پس از انتخاب، MRI مغزی پایه از آنها بعمل آمد و نتایج MRI ثبت شده و بیماران تحت معاینه بالینی از لحاظ علائم حرکتی، علائم حسی، علائم مخچه و ساقه مغز، علائم نخائی و اسفنکتری و سایر علائم عصبی قرار گرفتند و نتایج حاصله در پرسشنامه مربوطه ثبت گردید. ما در این مطالعه به دلیل ملاحظات اخلاقی نتوانستیم از گروه کنترل استفاده کنیم و برای اثبات اثرات مثبت اینترفرون بر روی علائم بیماران از تجویز دارونما صرف نظر کردیم. زمان مطالعه یک سال از تاریخ ۱۳۸۲/۱/۱ تا ۱۳۸۲/۱۲/۲۹ بود.

بیماران به مدت ۶ ماه تحت درمان با اینترفرون قرار گرفتند و پس از مدت ۶ ماه از بیماران MRI مجدد بعمل آمد و با MRI اولیه مقایسه گردید و تغییرات موجود از نظر اندازه پلاک ها و تعداد نواحی درگیری یادداشت گردید و اطلاعات لازمه از قبیل سن، جنس، زمان شروع علائم و تغییرات علائم بالینی از لحاظ افزایش، کاهش و یا عدم تغییر علائم بالینی یادداشت گردید و تنها داروی مصرفی بیماران اینترفرون بتا یک آ Avonex بود و تمامی بیماران از نوع بالینی Relapsing-remitting (RRms) بودند. اطلاعات بدست آمده بوسیله نرم افزار SPSS و تست های تی زوج و کای دو آنالیز شد و نتایج بدست آمده بصورت درصد فراوانی و میانگین بیان شد. سطح معنی داری که $p < 0/05$ در نظر گرفته شد.

یافته ها:

از بین ۳۰ بیمار مورد بررسی ۲۲ مورد زن و ۸ مورد مرد بودند.

دارد و در مواردی که علائم حسی کاهش یافته بود، اندازه پلاک ها نیز کاهش یافته بودند ($p < 0/005$).

رابطه معنی داری بین تغییرات علائم حسی ۶ ماه بعد از مصرف دارو با تغییرات MRI از نظر تعداد نواحی درگیر در مخچه و ساقه وجود دارد و در مواردی که علائم حسی کاهش یافته بود تعداد نواحی درگیر نیز کاهش یافته بودند ($p < 0/004$).

میانگین تعداد نواحی دارای پلاک در ناحیه سوپراتنتوریال، قبل از شروع درمان ۲/۲۷ ناحیه و تعداد نواحی دارای پلاک در ناحیه سوپراتنتوریال بعد از درمان ۲/۱۳ ناحیه بود و تفاوت معنی داری در میانگین تعداد نواحی دارای پلاک در سوپراتنتوریال در قبل و بعد از درمان وجود ندارد ($p < 0/380$). میانگین تعداد نواحی دارای پلاک در ناحیه ساقه مغز و مخچه، قبل از شروع درمان ۱/۱۷ ناحیه و تعداد نواحی دارای پلاک در ناحیه ساقه مغز و مخچه بعد از درمان ۰/۸۷ ناحیه بود و میانگین تعداد نواحی دارای پلاک در ساقه مغز و مخچه، قبل از درمان بصورت معنی داری بیشتر از تعداد نواحی دارای پلاک بعد از درمان بود ($p < 0/005$).

میانگین تعداد نواحی دارای پلاک در ناحیه نخاع در قبل از شروع درمان ۰/۴۳ ناحیه و تعداد نواحی دارای پلاک در ناحیه نخاع بعد درمان ۰/۳۷ ناحیه بود و تفاوت معنی داری در میانگین تعداد نواحی دارای پلاک در نخاع، قبل و بعد از درمان وجود ندارد ($p < 0/161$). میانگین تعداد نواحی دارای پلاک در کل نواحی، قبل از شروع درمان ۳/۸۷ ناحیه و تعداد نواحی دارای پلاک در کل نواحی بعد درمان ۳/۳۷ ناحیه بود و میانگین تعداد نواحی دارای پلاک در کل نواحی، قبل از درمان بصورت معنی داری بیشتر از تعداد نواحی دارای پلاک بعد از درمان بود ($p < 0/026$).

بحث

MS یک بیماری عصبی است که طبق کتب رفرنس و مطالعات گذشته موجود در بین زنان شایعتر از مردان می باشد و نسبت ابتلای زن به مرد در حدود ۲/۲ به ۱ می باشد (۳). در مطالعه ما که بر روی ۳۰ بیمار مبتلا به MS انجام گرفت تعداد بیماران زن بیشتر از مردان بود و نسبت زنان به مردان می باشد که ۲/۷۵ به ۱ بیشتر از مطالعات و نتایج قبلی است که به علت کم بودن تعداد نمونه مورد در مطالعه ما می باشد.

در یک مطالعه چند مرکزی روی اثرات ایتترفرونها در RRMS به صورت مطالعه دو سوکور با دارونما صورت گرفت که شامل ۳۷۲ بیمار مبتلا بود که حداقل دو حمله در طی دو سال قبل از مطالعه را داشتند و بیماران به صورت تصادفی به ۲ گروه تقسیم شدند و تحت درمان با ایتترفرون و دارونما قرار گرفتند. بعد از ۲ سال افراد دریافت کننده دوز بالای ایتترفرون در مقایسه با ۲ گروه دیگر که تحت درمان با دوز پایین و دارونما قرار گرفته بودند، کاهش بیشتری در تعداد ضایعات و عود کلینیکی را نشان می دادند. بعلاوه تعداد ضایعات فعال در بیماران تحت درمان با دوز بالا در

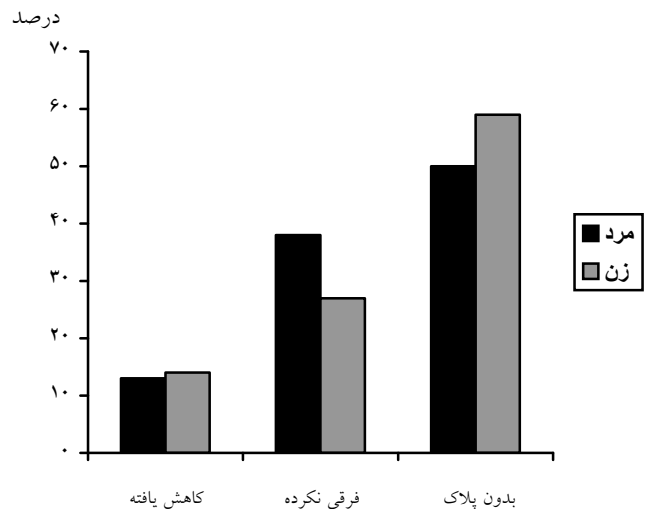
نمودار ۲: درصد تغییرات MRI از نظر اندازه پلاک در مخچه و ساقه مغز به تفکیک جنس

رابطه معنی داری بین جنس و تغییرات MRI از نظر اندازه پلاک ها در سوپراتنتوریال وجود ندارد ($p < 0/725$).

تغییرات MRI از نظر تعداد نواحی درگیر در مخچه و ساقه مغز در ۲ مورد افزایش، در ۱۰ مورد کاهش، در ۷ مورد بدون تغییر و ۱۱ مورد بدون درگیری بودند.

رابطه معنی داری بین جنس و تغییرات MRI از نظر تعداد در مخچه و ساقه وجود ندارد ($p < 0/672$).

تغییرات MRI از نظر اندازه پلاک در نواحی درگیر در مخچه و ساقه مغز در ۲ مورد افزایش اندازه پلاک ها، در ۱۴ مورد کاهش اندازه پلاک ها، در ۳ مورد بدون تغییر در اندازه و در ۱۱ مورد بدون تغییر در اندازه پلاک بودند (نمودار ۳).



نمودار ۳: درصد تغییرات MRI از نظر اندازه پلاک در نخاع به تفکیک جنس

رابطه معنی داری بین جنس و تغییرات MRI از نظر اندازه پلاک در مخچه و ساقه مغز وجود ندارد ($p < 0/326$).

تغییرات MRI از نظر تعداد نواحی درگیر در نخاع در ۲ مورد کاهش یافته. در ۱۱ مورد بدون تغییر و در ۱۷ مورد بدون ناحیه درگیر بودند. رابطه معنی داری بین جنس و تغییرات MRI از نظر تعداد در نخاع وجود ندارد ($p < 0/531$).

تغییرات MRI از نظر اندازه پلاک ها در نخاع در ۴ مورد کاهش اندازه، در ۹ مورد بدون تغییر در اندازه و در ۱۷ مورد بدون پلاک بودند (نمودار ۴).

رابطه معنی داری بین جنس و تغییرات MRI از نظر اندازه در نخاع وجود ندارد ($p < 0/716$). بین تغییرات علائم حسی ۶ ماه بعد از مصرف دارو با تغییرات MRI از نظر اندازه در مخچه و ساقه وجود

باعث بهبود وضعیت بالینی بیماران همانند مطالعات فوق شده است. همچنین رابطه معنی داری بین کاهش تعداد و اندازه پلاک های زیر چادری نیه ای با علائم حسی وجود داشت. همچنین این نتایج و نتایج مطالعه ما توسط مطالعه ای که توسط Waubant و همکارانش صورت گرفته تأیید شد که در مطالعه فوق بعد از یک دوره درمانی با اینترفرون Avonex کاهش معنی داری در تعداد و اندازه پلاک ها در MRI بیماران بوجود آمد (۱۱).

نتیجه گیری

MS یک بیماری سیستم عصبی است که در اثر التهاب و دمیالیزاسیون در سیستم عصبی مرکزی بوجود می آید و MRI یکی از بهترین روش های تشخیصی در این بیماری است که اطلاعات مفیدی در مورد تشخیص این بیماری از جمله تعداد نواحی و تعداد ضایعات درگیر و همچنین اندازه ضایعات دمیالیزان در اختیار ما قرار می دهد. یکی از درمانهایی که امروزه در بیماران مبتلا به MS مورد استفاده قرار می گیرد اینترفرونها هستند. در این مطالعه ما برآن شدیم که اثرات این دارو را بر روی بیماران بررسی و همچنین تأثیر و تغییرات موجود در MRI بیماران را بعد از یک دوره درمانی مورد بررسی قرار دهیم.

در مطالعه ما بعد از ۶ ماه درمان با اینترفرون هم علائم بالینی بیماران از نظر شدت و هم تعداد علائم بالینی کاهش یافت و همچنین اندازه پلاک های موجود در MRI کنترل نسبت به MRI اولیه بیماران کاهش پیدا کرد و اثر مفیدی روی تعداد پلاک های اینفراتنتوریال داشت بطوری که بیش از ۵۰٪ بیماران که دارای پلاک های زیر چادری نیه ای بودند کاهش تعداد پلاک ها مشهود بود. ولی در سایر محل ها تعداد پلاک ها تغییر چندانی حاصل نکرده بود. چون نمی توانستیم در این مطالعه بعلاوه رعایت مسائل اخلاقی و بعلاوه اینکه ما نمی توانیم بیماران را از دریافت اینترفرون محروم کنیم، گروه کنترل نداشتیم و نمی توانستیم اثرات اینترفرون را در مقایسه با دارونما بررسی کنیم. بنظر ما کاهش اندازه پلاک ها به علت اثر مفید اینترفرون در تعدیل اختلالات ایمنی در ضایعات MS می باشد که باعث کاهش ادم و انفیلتراسیون سلولهای التهابی در این پلاک ها است و رابطه معنی داری بین کاهش اندازه پلاک ها با بهبود کلینیکی بیماری وجود دارد.

مطالعات بیشتری در مورد مقایسه اثر اینترفرون با دوز بالا، با نوع هفته ای یک بار بر روی علائم کلینیکی و یافته های موجود در MRI پیشنهاد می شود.

مقایسه با ۲ گروه دیگر کمتر بود و در گروه دارونما بیشتر از دو گروه دیگر بود (۷).

در مطالعه ما چون بنابر مسائل اخلاقی و به علت اینکه ما نمی توانیم بیماران را از دریافت اینترفرون محروم کنیم تمامی بیماران تحت درمان با اینترفرون بودند که کاهش اندازه پلاک ها در MRI بیماران نسبت به MRI قبل از درمان مشاهده شد و همچنین شدت علائم بالینی بیماران نیز نسبت به قبل کاهش یافته بود.

در یک مطالعه چند مرکزی بصورت دو سوکور و تصادفی با گروه دارونما و کنترل بر روی ۵۶۰ بیمار مبتلا به MS صورت گرفت بیمارانی که تحت درمان با اینترفرون بودند در مقایسه با بیمارانی که تحت درمان با دارونما بودند تعداد عود کلینیکی حملات کمتری داشتند و تعداد پلاک های موجود در MRI نیز کاهش معنی داری وجود داشت (۸).

در مطالعه ما در طول ۶ ماه از ۳۰ بیمار مورد بررسی که بیماران تحت درمان بودند فقط در ۳ مورد عود و حمله کلینیکی داشتیم.

در یک مطالعه که توسط Gasperini و همکارانش در صورت گرفت بیان شد که در بیماران که مبتلا به MS و تحت درمان با اینترفرون، کاهش معنی دار در اندازه پلاک های موجود در MRI های کنترل ۶، ۱۲ و ۲۴ ماه بعد از درمان نسبت به MRI اول وجود داشت (۹).

در مطالعه ما نیز که بررسی در طی ۶ ماه صورت گرفته است، کاهش در اندازه پلاک های موجود در MRI انجام شده بعد از درمان نسبت به MRI اولی وجود دارد. پلاک ها در بیش از ۵۰٪ کاهش تعداد را نشان دادند که مشابه نتایج آقای McFarland و همکاران مطالعه می باشد (۱۰).

در این مطالعه که توسط McFarland و همکارانش بر روی ضایعات موجود در MRI بیماران صورت گرفته بود بیان شد که اینترفرون نه تنها باعث کاهش در شدت علائم بالینی بیماران ایجاد می شود، بلکه موجب کاهش در تعداد پلاک ها و کاهش در اندازه پلاک های موجود در MRI بیماران نیز می شود و همچنین در این مطالعه بیان شد که اطلاعاتی که توسط MRI از بیماران بدست می آید، با اندازه این ضایعات و بررسی پیش آگهی بیماران و تأثیر دارو بر روند درمانی مفید است (۱۰).

در مطالعه ما نیز در اکثر بیماران کاهش در شدت علائم بالینی بیماران بعد از ۶ ماه درمان با اینترفرون بوجود آمده بود و شدت علائم بالینی در بیماران کاهش پیدا کرده بود و فقط تنها در ۳ مورد از بیماران (۱۰٪) افزایش شدت علائم حرکتی، در ۱ مورد (۳۳٪) افزایش علائم حسی و در هیچ یک از بیماران افزایش علائم نخاعی و اسفنگتری مشاهده نشد. که ملاحظه می شود که اینترفرون

References

1. Anderson SA, Shukaliak QJ, Jordan EK, Arbab AS, Martin R, Mcfarland H, et al. Magnetic resonance imaging of labeled T-cell in a mouse model of multiple sclerosis. *Ann neurol.* 2004; **55**(5): 654-9
2. Paollilo A, Pozzilli C, Giugni E, Tomassini V, Gasperini C, Fiorelli M, et al. A6-year clinical and MRI follow up study of patients with relapsing remitting multiple sclerosis treated with interferon-beta. *Eur J Neurol.* 2002; **9**(6): 645-55
3. Lewis PR. *Merritts Neurology.* 10th ed. Lippicoll, Williams and Wilkins, Philadelphia, 2001; 786-790.
4. Kawanokuchi J, Mizunu T, Kato H, Mitsuma N, Suzumura A. Effects of interferon beta on microglial functions as inflammatory and antigen presenting cells in the central nervous system. *Neuropharmacology.* 2004; **46**(5): 734-42.
5. Iglese M, Van Waesberghe JH, Rovaris M, Beckmann K, Barkhof F, Hahn D, et al. the effect of interferon beta-1b on quantities derived from MT MRI in secondary progressive MS. *Neurology.* 2003, Mar, 11; **60**(5): 853-60.
6. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2001; **50**: 121-27.
7. Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP, Halper J, Likosky WH, Lublin FD, et al. Disease modifying therapies in multiple sclerosis. *Neurology* 2002; **58**: 169-76.
8. Li DK, Paty DW. Magnetic resonance imaging results of the PRISMS trial: A randomized double blind placebo controlled study of interferon beta-1a in relapsing remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 1999; **46**(2): 197-206 .
9. Gasperini C, Paollilo A, Giugni E, Galgani S, Bagnoto F, Mainero C, et al. MRI brain volum changes in relapsing remitting multiple sclerosis patients treated with interferon beta-1a. *Mult Scler.* 2002 ; **8**(2): 119-23.
10. Mc Farland HF, Stone LA, Calabresi PA, Maloni H, Bash CN, Frank JA. MRI studies of multiple sclerosis: implications for the natural history of the disease and for monitoring effectiveness of experimental therapies. *Mult Scler.* 1996 Nov; **2**(4): 198-205
11. Waubant E, Goodkin DE, Sloan R, Andersson PB. A pilot study of MRI activity before and during interferon beta-1a therapy. *Neurology* 1999; 11; **53**(4): 874-6.

