

## ЗНАЧАЈ МАГНЕТСКЕ РЕЗОНАНЦИЈЕ У ДИЈАГНОСТИЦИ И РАЗУМЕВАЊУ ПРИРОДЕ ПАТОЛОШКИХ ПРОМЕНА У МУЛТИПЛОЈ СКЛЕРОЗИ

Шарлота МЕСАРОШ, Јелена ДРУЛОВИЋ, Небојша СТОЈСАВЉЕВИЋ,  
Звонимир ЛЕВИЋ

Институт за неурологију Клиничког центра Србије, Београд

**КРАТАК САДРЖАЈ:** Мултипла склероза је хронично инфламационо и демиелинизационо обољење централног нервног система које одликује имунски посредовано мултифокусно оштећење мијелина. Конвенциона магнетска резонанција је суверен дијагностички метод у приказивању патолошких промена у мултиплој склерози. Велика сензитивност овог метода омогућава да се код 95 посто ових болесника на секвенцијама тзв. *T2-weighted (T2W)* и *proton density* региструју мултипле, фокусне хиперинтензивне зоне на предилекционим местима у централном нервном систему. Међутим, чињеница да се овакве промене на овај начин могу да открију и у другим обољењима централног нервног система наметнула је потребу за мерилима која би повећала специфичност налаза магнетске резонанције у мултиплој склерози. Хиперинтензивне зоне на секвенцији *T2W*, које нису хистопатолошки специфичне, врло слабо корелишу са степеном неуролошког дефицита код болесника од мултипле склерозе, за разлику од тзв. хроничних хипоинтензивних лезија („црне рупе“), које се виђају на секвенцији *T1W* и које представљају корелат губитка аксона. Чињеница да конвенциона магнетска резонанција није сензитивна за приказивање хистопатолошки доказаних промена, у наизглед нормалној белој маси мозга код болесника од мултипле склерозе, наметнула је потребу за развијањем допунских метода — преноса магнетизације (*magnetization transfer*) и магнетске резонантне спектроскопије. Ове нове технологије магнетске резонанције омогућиле су бољи увид у разјашњење природе промена у мозгу ових болесника. Наиме, оне су показале да губитак аксона, као корелат трајног неуролошког оштећења, није у вези само с фокусним хроничним хипоинтензивним лезијама на секвенцији *T1W*, већ је врло заступљен и у наизглед нормалној белој маси мозга болесника од мултипле склерозе.

**Кључне речи:** мултипла склероза, магнетска резонанција, пренос магнетизације, магнетска резонантна спектроскопија, губитак аксона. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

### УВОД

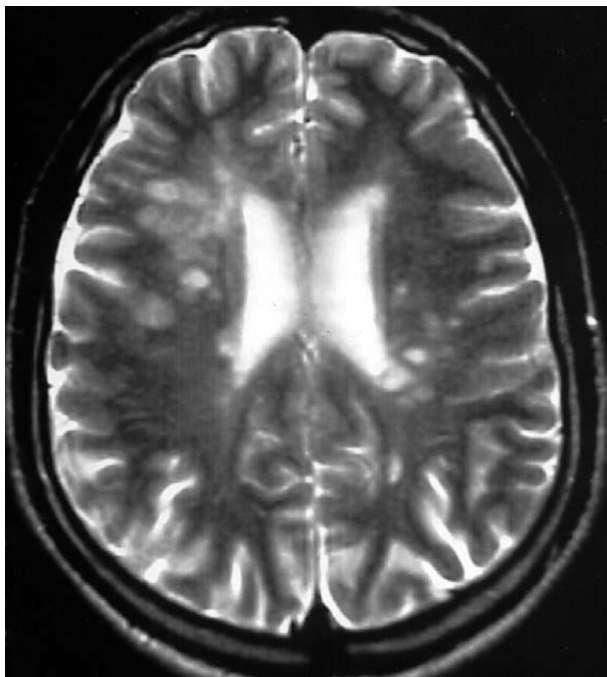
Мултипла склероза је хронично инфламационо и демиелинизационо обољење централног нервног система. Кључна патолошка својства мултипле склерозе су мултифокусне запаљењске промене и оштећење мијелина централног нервног система. Етиопатогенеза ове болести није коначно разјашњена, али бројни докази говоре у прилог претпоставци да је реч о *Th1* имунски посредованом обољењу, усмереном према аутоантигенима мијелина, олигодендроцитима, а могућно и немијелинским структурама.

Дијагностика је пре свега клиничка и подразумева поштовање два основна принципа – дисеминацију у времену и у простору. Испуњавањем ових услова поставља се дијагноза клинички сигурне мултипле склерозе. Међутим, актуелно су широко прихваћена мерила Позера (*Poser*) и сарадника [1], који осим клиничких укључују и тзв. „параклиничке“ елементе, који се односе на налазе савремених дијагностичких метода, пре свега магнетске резонанције, евоцираних потенцијала и олигоклоних имуноглобулина G у ликвору. Значајна улога магнетске резонанције у дијагностици мултипле склерозе одавно је дефинисана, а с развојем нових технологија магнетске резонанције знатно су се продубила сазнања о природи патолошких промена које настају у централном нервном систему током болести.

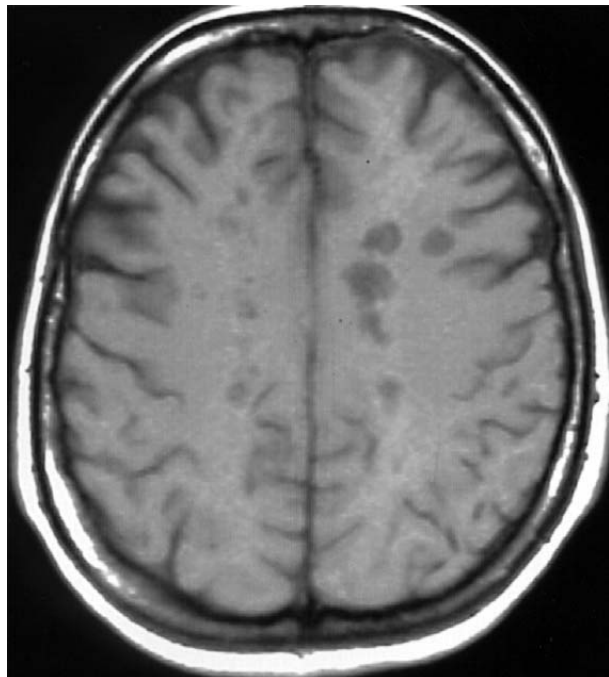
### Конвенциона магнејска резонанција

Магнетска резонанција је најсензитивнији неурорадиолошки поступак за откривање лезија у централном нервном систему код болесника од мултипле склерозе, који се у дијагностици ове болести користи од 1981. године [2]. Овим методом се код болесника од мултипле склерозе откривају зоне повишеног интензитета сигнала (хиперинтензивне зоне) на секвенцијама “*T2-weighted*” (*T2W*) (Слика 1) и “*proton density*” (*PD*), чија су предилекциона места: перивентрикулна бела маса (најчешће око тела латералних комора, тригонума и окципиталних рогова), корпус калозум, дубока бела маса (укључујући и кортико-супкортексни прелаз) и инфратенторијумски региони мозга (мождано стабло и церебелум). Према хистопатолошким налазима, 5 посто плакова демиелинизације је локализовано у кортексу, али је откривање кортексних плакова помоћу магнетске резонанције мозга још увек отежано. Узрок томе је мала величина ових промена и слаб контраст између њих и околне сиве масе [3].

Хиперинтензивне зоне на секвенцији *T2W* мозга могу варирати у величини од неколико милиметара до више од једног центиметра у пречнику [4]. Оне су обично кружног или елипсастиг облика, релативно добро ограничене, а могу садржавати и „хало“, који је мање хиперинтензиван, вероватно као последица



СЛИКА 1. Мултипле зоне повишеног интензитета сигнала, перивентрикулне и у дубокој белој маси на секвенцији  $T2W$  магнетске резонанције мозга код болесника од мултипле склерозе.



СЛИКА 2. Хроничне хипоинтензивне лезије ("black holes") на секвенцији  $T1W$  магнетске резонанције мозга код болесника од мултипле склерозе.

едема у акутној фази инфламације [5]. Осим тога, ове зоне могу бити и врло неправилног облика када је реч о конфлуентним лезијама, а ретке појединачне зоне могу бити толико велике да дају слику псевдотумора.

Око 10–20 посто хиперинтензивних зона секвенције  $T2W$  могу се видети на секвенцији  $T1$  као зоне сигнала ниског интензитета (хипоинтензивне лезије). У акутној фази болести ове су промене на секвенцији  $T1$  вероватно последица едема с деструкцијом ткива или без ње, и могу нестати после акутне фазе инфламације [6]. Много су значајније хроничне хипоинтензивне лезије  $T1$ , које представљају тзв. „црне рупе" (*black holes*), за које се сматра да су последица тешког оштећења ткива и губитка аксона [7, 8] (Слика 2).

Магнетска резонанција може да прикаже и промене у оптичким живцима, уколико се користи посебан поступак снимања (*fat-suppression sequences*) [9], што у рутинском раду није уобичајено, посебно с обзиром да је сензитивност визуелних евоцираних потенцијала у детекцији демиелинизације оптичких живаца једнака сензитивности магнетске резонанције [5].

Магнетска резонанција је суверен метод за откривање промена у кичменој моздини. На сагиталним снимцима, плакови демиелинизације се приказују као хиперинтензивне зоне на секвенцији  $T2W$  и обично су изгледа цигарете, док се на аксијалним снимцима уочава њихов афинитет ка дорзалним колумнама кичмене моздине (Слика 3). Промене се откривају у средњим цервикалним регионима, много чешће него у тораксним и лумбосакралним, и обично не захватају више од два сегмента кичмене моздине [10].

Код болесника с клинички сигурном мултиплом склерозом, магнетска резонанција приказује промене



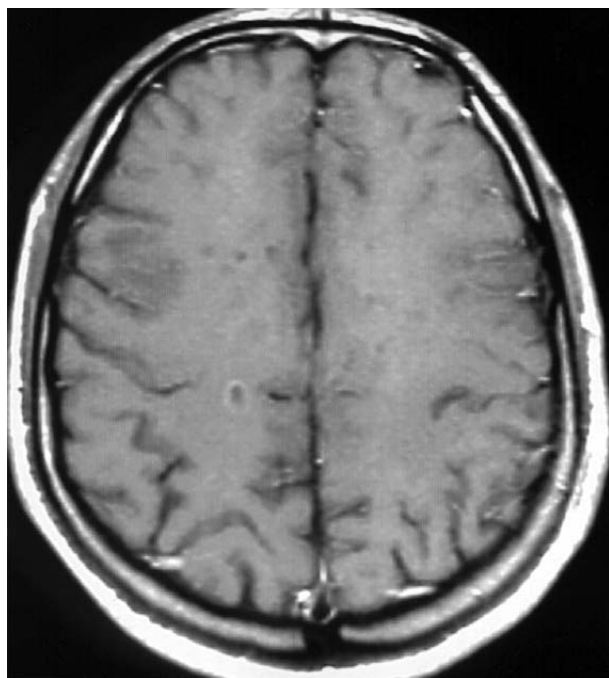
СЛИКА 3. Зона повишеног интензитета сигнала у вратном делу кичмене моздине на секвенцији  $T2W$  магнетске резонанције кичмене моздине болесника од мултипле склерозе.

не типичне за ову болест код 70–100 посто болесника, што указује на велику сензитивност овог метода [4, 11, 12], али је специфичност мала. Хиперинтензивне зоне на секвенцији  $T2W$  магнетске резонанције могу бити одраз демиелинизације, инфламације, едема, глиозе, чак и губитка аксона [13], што се виђа не само код болесника од мултипле склерозе већ и код других болести централног нервног система (не-

уросаркоидоза, дефицијенција витамина  $B_{12}$ , неуроборелиоза, системски лупус еритематодес, антифосфолипидни синдром, акутни дисеминовани енцефаломијелитис итд.), али се могу видети и код 20–30 посто здравих особа, старијих од 40 година [14, 15]. Ове чињенице су наметнуле потребу за утврђивањем прецизнијих мерила која би се користила за интерпретацију налаза магнетске резонанције мозга код болесника код којих се сумња на мултиплу склерозу. Према мерилима Петија (*Paty*) и сарадника [12], налаз магнетске резонанције мозга, који знатно говори у прилог дијагнози мултипле склерозе, подразумева да постоје или најмање четири лезије (веће од 3 mm у пречнику) (мерило Пети А) или најмање три лезије веће од 3 mm, од којих је једна перивентрикулна (мерило Пети В). Фазекаш (*Fazekas*) и сарадници [4] су предложили нешто строжа мерила која захтевају налаз најмање три лезије, што испуњавају два од следећа три мерила: а) лезије веће или једнаке 6 mm; б) перивентрикулна локализација; и с) инфратенторијална локализација промена.

Резултати неколико студија су показали да су већи број промена и већа захваћеност мозга на магнетској резонанцији код болесника с изолованим неуролошким синдромима, типичним за мултиплу склерозу, од великог прогностичког значаја за конверзију у клинички сигурну мултиплу склерозу [16]. За разлику од великог прогностичког значаја степена захваћености мозга променама у процентима могућег развоја клинички сигурне мултипле склерозе после првог изолованог симптома, корелација с клиничком сликом је врло слаба. Највећи број промена на магнетској резонанцији мозга остаје клинички „нем”, асимптомски. На овоме се заснива употреба магнетске резонанције у демонстрирању дисеминације у простору. Према досадашњим истраживањима, корелација између запремине промена на секвенцији T2W магнетске резонанције мозга и степена функционе онеспособљености болесника, израженог бодовима Курцкеове (*Kurtzke*) [17] проширене скале функционе онеспособљености, врло је слаба [18, 19]. Недавно је показано да бољу корелацију с бодовима Курцкеове проширене скале функционе онеспособљености показују хроничне хипоинтензивне лезије T1 („црне рупе”) [20, 21]. Иако је основно својство мултипле склерозе оштећен мијелин, новија истраживања указују да је губитак аксона веома изражен у овој болести и да врло добро корелише с коначним неуролошким оштећењем [22, 23]. У хроничним лезијама степен губитка аксона може да буде врло изражен и корелише са степеном хипоинтензивног сигнала на секвенцији T1W магнетске резонанције мозга тзв. „црних рупа” [7, 8], што указује да се губитак аксона *in vivo* може пратити секвенцијом T1 магнетске резонанције.

Осим што је као параклинички параметар корисна у доказивању дисеминације у простору, магнетска резонанција је врло корисна и за доказивање дисеминације у времену и за праћење активности болести. Показано је да је у откривању активности болести магнетска резонанција пет до десет пута осетљи-



СЛИКА 4. Активна промена која се пребојава контрастом по рубовима (интравенски апликован гадопентетат-димеглумин) на секвенцији T1W магнетске резонанције мозга код болесника од мултипле склерозе.

вија у поређењу с клиничким манифестацијама [24]. Серијским снимањем мозга магнетском резонанцијом код болесника од мултипле склерозе открива се врло динамичан процес појаве нових лезија и увећања већ постојећих. Одлика активних лезија је пребојавање контрастом (интравенски гадопентетат-димеглумин), које обично траје 2 до 6 недеља [25], а показатељ је оштећења крвно-мождане баријере и инфламације (Слика 4).

У односу на облик болести постоје разлике у налазима магнетске резонанције. Код ремитентног облика мултипле склерозе чест је налаз нових активних лезија [26], док се код болесника са секундарно прогресивним обликом чешће налазе велике конфлуентне хиперинтензивне зоне на секвенцији T2W [27]. Код болесника с бенигним обликом болести запремина промена на магнетској резонанцији мозга знатно је мања него код болесника с ремитентним [28] и секундарно прогресивним обликом болести [29]. Код болесника с примарно прогресивним обликом болести број и величина промена на магнетској резонанцији мозга много су мањи него код друга два облика болести, а серијским снимањем магнетском резонанцијом мозга број нових и активних промена код ових болесника знатно је мањи него код болесника са секундарно прогресивним обликом болести [30]. Учесталост „црних рупа” много је већа код болесника са секундарно прогресивним обликом него код ремитентног и примарно прогресивног облика болести [31].

У последњих неколико година пажња истраживача се усмерава ка испитивању тзв. дифузних промена које се могу видети у „наизглед нормалној белој маси” мозга код болесника од мултипле склерозе. По-

казано је да је релаксационо време  $T1$  и  $T2$  у наизглед нормалној белој маси мозга у мултиплој склерози продужено, што би указивало да у белој маси мозга ових болесника постоје дифузне промене које се теже откривају конвенционом магнетском резонанцијом [32]. Ове промене вероватно корелишу с процесом распрострањене глиозе, која може бити удружена с микроскопским променама, у којима се одиграва демиелинизација и инфилтрација ћелијама, у макроскопски наизглед нормалној белој маси мозга, што је описано у аутопсијским налазима мозга болесника од мултипле склерозе [33]. Још увек није јасно да ли дифузне промене у наизглед нормалној белој маси представљају реакцију ткива мозга на хронични инфламациони процес и дегенерацију аксона или одражавају дифузни процес који претходи појави манифестних лезија демиелинизације [34]. Значај ових дискретних промена у наизглед нормалној белој маси захтева евалуацију новим, савременим поступцима магнетске резонанције, чија је могућност дефинисања промена знатно већа него код конвенционе магнетске резонанције. Ту се, пре свега, мисли на магнетску резонантну спектроскопију (магнетска резонанција  $S$ ) и пренос магнетизације (*magnetization transfer*).

#### Пренос магнеџизације

Праћењем параметра, који се означава као однос преноса магнетизације или "*magnetisation transfer ratio*", показано је да се његова снижена величина, која указује на оштећење мијелина или мембране аксона, открива у тзв. „црним рупама” на секвенцији  $T1$  магнетске резонанције мозга, за које је раније потврђено да одражавају знатну деструкцију ткива с доминантним оштећењем аксона [8]. Снижена величина односа преноса магнетизације открива се и у активним плаковима у мозгу болесника од мултипле склерозе, што потврђује раније налазе да се губитак аксона одиграва већ у најранијим лезијама [8, 22]. Осим тога, показано је да бодови Курцкеове проширене скале функционе онеспособљености показују бољу корелацију с односом преноса магнетизације него с укупном запремином промена на секвенцији  $T2W$  магнетске резонанције мозга [20, 21].

Велика сензитивност метода преноса магнетизације произлази из студије Филипија (*Filippi*) и сарадника [35] којом је показано да се код болесника с клинички сигурном или лабораторијским доказима поткрепљеном дијагнозом мултипле склерозе и нормалним налазом на конвенционој магнетској резонанцији мозга региструју промене у наизглед нормалној белој маси мозга употребом преноса магнетизације. Употребом овог метода показано је да је величина односа преноса магнетизације знатно нижа у наизглед нормалној белој маси код болесника од мултипле склерозе него код контролних испитаника [36, 37]. Осим тога, показано је да дискретне микроскопске промене у наизглед нормалној белој маси, доказане снимањем преноса магнетизације, могу бити место настанка нових типичних фокусних хиперинтензивних лезија на секвенцији  $T2W$  магнетске резонан-

ције мозга [38]. Упоређивањем налаза преноса магнетизације у наизглед нормалној белој маси код болесника с ремитентним и секундарно прогресивним обликом болести, Филипи и сарадници [39] нису утврдили разлику у односу преноса магнетизације. Међутим, резултати недавно објављене студије показали су да су промене у наизглед нормалној белој маси израженије код болесника са секундарно прогресивним обликом мултипле склерозе него код болесника с ремитентним обликом болести, указујући да микроскопске промене у наизглед нормалној белој маси представљају веома битан део укупних бодова за оштећење мозга код болесника од мултипле склерозе [40].

#### Магнеџска резонантна спектроскопија

Значај магнетске резонантне спектроскопије посебно је велик у процени губитка аксона код болесника од мултипле склерозе. С обзиром да је ен-ацетил-аспартат метаболит који се налази искључиво у неуронима и аксонима, праћењем његових величина технологијом магнетске резонантне спектроскопије могу се добити значајне информације о губитку неуроаксона *in vivo* [41]. Осим што је пад нивоа ен-ацетил-аспартата откривен у активним лезијама које се пребојавају контрастом (мада тај процес може бити реверзибилан после повлачења инфламације и едема) и што указује на рано оштећење аксона [42], значајан је податак да је у хроничним лезијама ниво ен-ацетил-аспартата константно нижи него изван лезија, што указује на коначни губитак аксона [43]. Испитивањем метаболизма других супстанција у мозгу магнетском резонантном спектроскопијом могу се добити и подаци о различитим патолошким процесима у мозгу болесника од мултипле склерозе. Тако се сматра да је креатин, који се налази у готово свим ћелијама, али доминантно у астроцитима и олигодендроцитима, маркер глиозе, док би повишен ниво холина означавао процес актуелне демиелинизације или појаве инфламационих ћелија [13]. С друге стране, повишен ниво лактата би указивао на појаву макрофагних ћелија, а мобилни липиди на демиелинизацију. У активним лезијама код болесника од мултипле склерозе утврђен је повећан ниво лактата (инфилтрација макрофагних ћелија), мобилних липида (продукти разградње мијелина) и холина (демиелинизација), док је у хроничним лезијама редукован ниво холина.

Употребом магнетске резонантне спектроскопије добијени су подаци о нижим величинама односа ен-ацетил-аспартат/креатин у наизглед нормалној белој маси код болесника од мултипле склерозе него код контролне групе испитаника [44, 45]. Нижи ниво овог односа је последица нижег нивоа ен-ацетил-аспартата (који је праћен паралелно повишеним концентрацијама креатина) у наизглед нормалној белој маси и који указује да губитак аксона у белој маси није ограничен само на видљиве хипоинтензивне лезије на секвенцији  $T1$  конвенционе магнетске резонанције, већ је то много дифузнији процес него што се донедавно сматрало. Однос ен-ацетил-аспартат/кре-

атин у наизглед нормалној белој маси мозга нижи је код болесника са секундарно прогресивним [44] и примарно прогресивним [45] обликом болести у поређењу с болесницима с ремитентном мултиплом склерозом, што би указивало да код прва два облика болести постоји знатнији губитак аксона, с једне стране, и израженији процес глиозе, с друге стране. Поређењем болесника с примарно прогресивном и секундарно прогресивном мултиплом склерозом није уочена разлика у односима ен-ацетил-аспартат/креатин у наизглед нормалној белој маси [46]. Осим тога, лонгитудиналним праћењем концентрације ен-ацетил-аспартата утврђено је да је прогресивни пад нивоа ен-ацетил аспартата повезан с прогресијом клиничке онеспособности болесника од мултипле склерозе [44], као и да су бодови Курцкеове проширене скале функционе онеспособности боље корелисали с нивоом ен-ацетил-аспартата у наизглед нормалној белој маси него с оним који је детектован у фокусним хиперинтензивним променама на секвенцији  $T2W$  магнетске резонанције мозга.

Управо испитивања промена у мозгу употребом магнетске резонантне спектроскопије и преноса магнетизације довела су до знатног помака у разјашњењу патолошких процеса који се одвијају у мозгу особа оболелих од мултипле склерозе и допринела развоју новог концепта о значају губитка аксона у настанку функционе онеспособности ових болесника (тзв. аксонска хипотеза). Наведени подаци указују да је мултипла склероза болест с врло хетерогеним механизмима оштећења мозга и да инфламација и демиелинизација представљају само део укупног патолошког процеса, док је губитку аксона и његовој улози, која је доскора била потцењивана, сада дато на значају. Осим тога, очигледно је да се у мултиплој склерози патолошки процеси, укључујући губитак аксона, не одвијају само у фокусним регионима, већ да су много дифузније распрострањени.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Poser CM, Paty DW, McDonald WI. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983;13:227-31.
- Young IR, Hall AS. Nuclear magnetic resonance imaging of the brain in multiple sclerosis. *Lancet* 1981;14:1063-6.
- Kidd D, Barkhof F, McConnell R et al. Cortical lesions in multiple sclerosis. *Brain* 1999;122:17-26.
- Fazekas F, Offenbacher H, Fuchs S et al. Criteria for an increased specificity of MRI interpretation in elderly subjects with suspected multiple sclerosis. *Neurology* 1988;38:1822-5.
- Fazekas F, Barkhof F, Filippi M et al. The contribution of magnetic resonance imaging to the diagnosis of multiple sclerosis. *Neurology* 1999;53:448-56.
- van Waesberghe JH, van Walderveen MA, Castelijns JA et al. Patterns of lesion development in multiple sclerosis: longitudinal observations with T1-weighted spin-echo and magnetization transfer MR. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998;19:675-83.
- van Walderveen MA, Kamphorst W, Scheltens P et al. Histopathologic correlates of hypointense lesions on T1-weighted spin-echo MRI in multiple sclerosis. *Neurology* 1998;50:1282-8.
- van Waesberghe JH, Kamphorst W, De Groot CJA et al. Axonal loss in multiple sclerosis lesions: magnetic resonance imaging insights into substrates of disability. *Ann Neurol* 1999;46:747-54.
- Miller DH, MacManus DG, Bartlett PA et al. Detection of optic nerve lesions in optic neuritis using frequency selective fat saturation sequences. *Neuroradiology* 1993;35:156-8.
- Tartaglino LM, Friedman DP, Flanders AE et al. Multiple sclerosis in the spinal cord: MR appearance and correlation with clinical parameters. *Radiology* 1995;195:725-32.
- Perić V, Drulović J, Stojsavljević N i sar. Senzitivnost kriterijuma za interpretaciju *nalaza* magnetne rezonancije kod bolesnika od multiple skleroze. *Srp Arh Celok Lek* 1997;125:14-8.
- Paty DW, Oger JJE, Kastrukoff LF et al. MRI in the diagnosis of MS: A prospective study with comparison of clinical evaluation, evoked potentials, oligoclonal banding, and CT. *Neurology* 1988;38:180-5.
- Barkhof F, van Walderveen MA. Characterization of tissue damage in multiple sclerosis by nuclear magnetic resonance. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1999;354:1675-86.
- Grossman RI, McGowan JC. Perspectives on multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998;19:1251-65.
- Stojsavljević N, Lević Z, Drulović J, Dragutinović G. A 44-month clinical-brain MRI follow-up in a patient with B 12 deficiency. *Neurology* 1997;49:878-81.
- Filippi M, Horsfield MA, Morrissey SP et al. Quantitative brain MRI lesion load predicts the course of clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Neurology* 1994;44:635-41.
- Kurtzke JF. Rating neurological impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983;33:1444-52.
- Mammi S, Filippi M, Martinelli V et al. Correlation between brain MRI lesion volume and disability in patients with multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1996;94:93-6.
- Filippi M, Paty DW, Kappos L et al. Correlations between changes in disability and T2-weighted brain MRI activity in multiple sclerosis: a follow-up study. *Neurology* 1995;45:255-60.
- van Walderveen MA, Barkhof F, Hommes OR et al. Correlating MRI and clinical disease activity in multiple sclerosis: relevance of hypointense lesions on short-TR/short-TE (T1-weighted) spin-echo images. *Neurology* 1995;45:1684-90.
- Truyen L, van Waesberghe JH, van Walderveen MA et al. Accumulation of hypointense lesions ("black holes") on T1 spin-echo MRI correlates with disease progression in multiple sclerosis. *Neurology* 1996;47:1469-76.
- Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM et al. Axonal transection in the lesion of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1998;338:278-85.
- Lassmann H. The pathology of multiple sclerosis and its evolution. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1999;354:1635-40.
- Miller DH, Albert PS, Barkhof F et al. Guidelines for the use of magnetic resonance techniques in monitoring the treatment of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1996;39:6-16.
- Miller DH, Barkhof F, Nauta JJP. Gadolinium enhancement increases the sensitivity of MRI in detecting disease activity in multiple sclerosis. *Brain* 1993;116:1077-94.
- Thorpe JW, Kidd D, Moselny IF et al. Serial gadolinium-enhanced MRI of the brain and spinal cord in early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology* 1996;46:373-8.
- Thompson AJ, Kermod AG, Wicks D et al. Major differences in the dynamics of primary and secondary progressive multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1991;29:53-62.
- Kidd D, Thompson AJ, Kendall BE et al. Benign form of multiple sclerosis: MRI evidence for less frequent and less inflammatory disease activity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:1070-2.
- Filippi M, Campi A, Mammi S et al. Brain magnetic resonance imaging and multimodal evoked potentials in benign and secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;58:31-7.
- Thompson AJ, Poiman CH, Miller DH et al. Primary progressive multiple sclerosis. *Brain* 1997;120:1085-96.
- Lycklama A, Nijeholt GJ, van Walderveen AA, Castelijns JA et al. Brain and spinal cord abnormalities in multiple sclerosis. Correlation between MRI parameters, clinical subtypes and symptoms. *Brain* 1998;121:687-97.
- Miller DH, Johnson G, Tofts PS et al. Precise relaxation time measurements of normal appearing white matter in inflammatory central nervous system disease. *Magn Reson Med* 1989;11:331-6.
- Alien IV, McKeown SR. A histological, histochemical and biochemical study of the macroscopically normal white matter in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 1979;41:81-91.
- Lassmann H, Raine CS, Antel J, Proneas JW. Immunopathology of multiple sclerosis: Report on an international meeting held at the Institute of Neurology of the University of Vienna. *J Neuroimm* 1998;86:213-7.
- Filippi M, Rocca MA, Minicucci L et al. Magnetization transfer imaging of patients with definite MS and negative conventional MRI. *Neurology* 1999;52:845-8.
- Catalaa I, Grossman RI, Kolson DL et al. Multiple sclerosis: magnetization transfer histogram analysis of segmented normal-appearing white matter. *Radiology* 2000;216:351-5.
- Cercignani M, Iannucci G, Rocca MA et al. Pathologic damage in MS assessed by diffusion-weighted and magnetization transfer MRI. *Neurology* 2000;54:1139-44.
- Pike GB, De Stefano N, Narayanan S et al. Multiple sclerosis: magnetization transfer MR imaging of white matter before lesion appearance on T2-weighted images. *Radiology* 2000;215:824-30.

39. Filippi M, Campi A, Dousset V et al. A magnetization transfer imaging study of normal-appearing white matter in multiple sclerosis. *Neurology* 1995;45:478-82.
40. Tortorela C, Viti B, Bozzali M et al. A magnetization transfer histogram study of normal-appearing brain tissue in MS. *Neurology* 2000;54:186-93.
41. Nakano M, Ueda H, Li J et al. Measurement of regional N-acetyl aspartate after transient global ischemia in gerbils with and without ischemic tolerance: an index of neuronal survival. *Ann Neurol* 1998;44:334-40.
42. Narayanan PA, Doyle TJ, Lai D, Lowinsky JS. Serial proton magnetic resonance spectroscopic imaging, contrast-enhanced magnetic resonance imaging, and quantitative lesion volumetry in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1998;43:56-71.
43. van Walderveen MA, Barkhof F, Pouwels PJW et al. Neuronal damage in T1-hypointense multiple sclerosis lesions demonstrated in vivo using proton magnetic resonance spectroscopy. *Ann Neurol* 1999;46:79-87.
44. Fu L, Matthews PM, De Stefano N et al. Imaging axonal damage of normal-appearing white matter in multiple sclerosis. *Brain* 1998;121:103-13.
45. Suhy J, Rooney WD, Goodkina DE et al. IH MRSI comparison of white matter and lesions in primary progressive and relapsing-remitting MS. *Mult Scler* 2000;6:148-55.
46. Cucurella M, Rovira A, Rio J et al. Proton magnetic resonance spectroscopy in primary and secondary progressive multiple sclerosis. *NMR Biomed* 2000;13:57-63.

ŠARLOTA MESAROŠ  
 Institut za neurologiju  
 Klinički centar Srbije  
 11000 Beograd, Dr Subotića 6  
 Tel.: 3614-122/137  
 e-mail: sharlota@Eunet.yu

## ПИСМА УРЕДНИШТВУ

Уреднику *Српског архива*

Прочитао сам чланак „Успешно лечење примарне мијелофиброзе с тромбоцитозом у трудноћи применом алфа-интерферона” аутора Готић, Цветковић, Божановић, Чемерицић, који је објављен у часопису *Српски архив*, на стр. 304, у свесци новембар–децембар 2001. године, и чланак “*Primary myelofibrosis with thrombocytosis in pregnancy: a case report*”, аутора Божановић, Цветковић, Љубић, Дуканац, Ђирић, Готић, који је објављен у часопису *Prenat Neonat Med* 2000;5:189-92. Пажљивим читањем сам установио да је у питању приказ истог случаја.

Ова, најблаже дефинисано, „незгода” када је у питању чланак у *Српском архиву*, иде и на образ рецензента чланка Готић и сар., јер рецензент није научио да користи рачунар и погледа *MED-LINE*, што би му омогућило да не пушта у *Српски архив*, текст који је већ објављен у другом часопису.

У вези с тим, предложио бих главном уреднику да прочита чланак др Љ. Божиновић, који се налази на стр. 346 у броју новембар–децембар *Српског архива*, 2001.

А сада, о мојим примедбама на рад Готић и сар.

Једна мала примедба је на податак у раду „да не постоји раст претходника мегакариоцита у костној сржи (*CFU-Mk*)”. Када се погледа слика, па и текст, види се хиперплазија мегакариоцита у костној сржи, па чак и *CFU-Mk* у крвотоку. Пошто је питању изостанак *CFU-Mk* у костној сржи, како у чланку пише, може се посумњати у валидност резултата.

Моја основна замерка овом раду јесте препорука на стр. 307 да „младе жене које болују од примарне мијелофиброзе с тромбоцитозом, а желе трудноћу, треба пре трудноће да примају алфа-интерферон да би се том приликом установила оптимална доза тог лека, како би после тога трудноћа могла да се одржава алфа-интерфероном”. Очигледно је да је др Готић, читајући радове у којима се говори о изванредном дејству интерферона алфа у есенцијалној тромбоцитопенији (*Tefferi: Blood Rev* 1997, *Semin Thromb Hemost* 1997, *Am J Med* 2000), одлучила да примени и овај лек код особе коју је приказала у чланку. Потом је одлучила да изнесе предлог читаоцима *Српског архива* на стр. 307, који сам већ споменуо. Кад сам прочитао радове Теферија, имао сам на уму да је Тефери представник нове генерације хематолога, који у клиници Мејо (САД) има

изванредне услове за рад и, наравно, могућност за примену новооткривених лекова у многобројним мијелолипролиферативним обољењима. Читајући његове радове, запазио сам да тромбоцитопенија, као општепризнатом поступку у смањивању броја тромбоцита, даје врло скучен простор. Поведена тим радovima, др Готић, на стр. 306 свога чланка, каже „да је тромбоцитопенија ефикасна за брзо смањивање броја тромбоцита у акутним епизодама екстремне тромбоцитопеније, али су за дуготрајни ефекат потребни понављани поступци два пута неделно”. Да би ревидирала свој став, упутићу је на рад легендарног Скота Марфија (*Scott Murphy*), који у књизи *Blood - Its Principles and Practice*, на стр. 439, исказује другачије мишљење о месту тромбоцитопеније у есенцијалној тромбоцитопенији, па чак и мијелофибрози с тромбоцитозом. Дакле, из свега произлази да др Готић жели да, на стр. 307 свога чланка, упути свежу поруку медицинској јавности на основу искуства стеченог с једним болесником. Тејлор (*Taylor*) и сарадници, који су објавили у *Am J Obstet Gynecol* 1992. први случај успешног порођаја врло младе жене (23 год.) с идиопатском мијелофиброзом, али са смањеним бројем тромбоцита, не упуштају се у препоруке хематолозима и акушерима шта им је чинити ако наиђу на трудницу с идиопатском мијелофиброзом. То не чине ни Божановић и сар. у своме раду (публикованом у озбиљном часопису као што је *Prenat Neonat Med*), који сам већ споменуо у уводу мога дописа главном уреднику. То не чине ни Гадисер (*Gadisser*) и сарадници у своме раду “*Delivery of normal twins in patient with essential thrombocythemia treated with aspirin dipyridamol and thrombocytopenia*” (*Br J Haematol* 1991;79:665-99). Ако би се чак и прихватила препорука др Готић и сарадника, која је изнета у раду у *Српском архиву*, као идеја за пилотску студију, онда би потенцијални испитивач требало да добије дозволу Етичког комитета Клиничког центра Србије у Београду, а такође и да реши питање спонзора који би плаћао цену херојских доза алфа-интерферона, судећи по дозама које су примењене у објављеном чланку у *Српском архиву*.

Циљ овог мога дописа није на нивоу *AD HOMINEM*, већ искрена намера да укажем једном зрелом хематологу да треба да разликује стварно од могућег.

Зоран Роловић