

UNIWESTET MEDYCZNY W ŁODZI

WYDZIAŁ LEKARSKI

Zastosowanie technik DWI
i DTI w ocenie niezmięnionej istoty białej u chorych na
stwardnienie rozsiane
w odniesieniu do układu ruchu

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

lek. Nina Błasiak-Kołacińska

Łódź 2017

Promotor Prof. dr hab. med. Agata Majos

Pracę wykonano w Zakładzie Diagnostyki Obrazowej Centralnego Szpitala Klinicznego

Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

STRESZCZENIE

Wstęp. Stwardnienie rozsiane jest najczęstszą chorobą demielinizacyjną ośrodkowego układu nerwowego, powodującą trwale inwalidztwo u osób młodych, o niewyjaśnionej do końca etiopatogenezie. Istotą procesu chorobowego jest przewlekłe, wielogniskowe i wieloczynowe uszkodzenie mieliny, doprowadzające do destrukcji aksonalnej. Wyróżnia się kilka postaci choroby oraz wariantów klinicznych. Przebieg choroby jest bardzo zróżnicowany i zależy od stanu nasilenia objawów. Różnicowanie choroby powinno uwzględniać jednostki chorobowe o postępującym przewlekłym przebiegu, objawiające się jako ogniska hiperintensywne w badaniu RM. Do chwili obecnej nie ma skutecznej terapii prowadzącej do trwałego wyleczenia z choroby. Jest kilka skali do oceny klinicznej niepełnosprawności, najbardziej popularna jest skala EDSS. Podstawą rozpoznania SR są obecne techniki RM, które można podzielić na jakościowe i ilościowe. Do metod konwencjonalnych należą sekwencje: T1, T2-zależna, PD, FLAIR, DIR. Wśród metod ilościowych można wymienić: sekwencje dyfuzyjne DWI, DTI, SWI, MTLH-SRM, fRM, rsFRM oraz metody medycyny nuklearnej - PET-MR.

Cele i założenia pracy:

Cele główne:

1. Ocena wartości sekwencji dyfuzyjnych DWI oraz DTI w obrazowaniu struktur mózgowych układu ruchu u chorych na stwardnienie rozsiane.
2. Stwierdzenie zależności pomiędzy sekwencjami dyfuzyjnymi DWI oraz DTI a stanem klinicznym oraz wskaźnikami wolumetrycznymi struktur mózgowych układu ruchu w tej grupie chorych.

Cele szczegółowe:

1. Określenie wartości współczynników dyfuzyjności - DWI oraz DTI dla struktur układu ruchu u chorych na stwardnienie rozsiane w odniesieniu do zdrowych ochotników.
2. Ocena objętości struktur mózgowych w grupach chorych na SR względem osób zdrowych.
3. Określenie możliwych zależności pomiędzy parametrami DWI oraz DTI a wskaźnikami stanu neurologicznego dla ruchu.
4. Określenie możliwych zależności pomiędzy parametrami DWI oraz DTI a wielkością uogólnionego zaniku mózgowego, jak i stopniem atrofii struktur mózgowych należących do układu ruchu.

Material: Grupę badaną stanowiło 56 pacjentów z postacią RR-SR (39K, 17M) w wieku 19 do 70 lat. Średnia wieku wynosiła 39,7. 40 chorych z RR-SR poddanych terapii (26K, 14M) oznaczonych skrótem SR-1, 16 chorych bez leczenia (13K, 3M), których oznaczono skrótem SR-0, przed włączeniem do programu lekowego. Grupę kontrolą stanowiło 24 zdrowych ochotników

w wieku od 17 do 60 lat (13K, 11M). Czas trwania choroby w chwili badania wynosił od 2 do 296 miesięcy, średnia (87 ± 71). Wyniki uzyskane w skali EDSS wyniosły między 1 a 6,5; średnia 2,9 ($\pm 1,6$), mediana 2,8.

Metody: Przeprowadzono rutynowe sekwencje: T1-, T2-zależną, T1-zależną po podaniu środka kontrastującego, DWI, DTI dla 20 kierunków gradientów w skanerze 1,5 T (Avanto, Siemens, Germany). Dokonano pomiarów współczynników ADC, FA metodą automatyczną oraz manualną z użyciem ROI dla struktur anatomicznych reprezentujących układ ruchu przy użyciu programu NEURO 3D syngo RM B19. Analizy danych objętościowych dokonano przy użyciu programu FreeSurfer version 5.3.0. Przyjęty poziomu istotności dla weryfikacji hipotez statystycznych wynosił 0.05.

Wyniki: Analiza zmian demielinizacyjnych wykazała, że: zmiany T2L korelują z całkowitą skalą EDSS, objętością zmian T1: objętość zmian T1 koreluje ze skalą EDSS i czasem trwania choroby.

Analiza zmian wolumetrycznych wykazała, że: całkowite objętości BSV, BSNot V były istotnie niższe niż w grupie kontrolnej. Nie stwierdziłam korelacji pomiędzy atrofią mózgowia a czasem trwania choroby, EDSS, EDSS-PIR. Objętości CtxV, TWM V, SCorG V oraz TGV były niższe niż w grupie kontrolnej. Stwierdziłam dodatnią korelację pomiędzy TGV a skalą EDSS.

Analiza wskaźników dyfuzyjności DTT wykazała, że wartości współczynników były istotnie wyższe u chorych niż w grupie kontrolnej. Zaobserwowałam dodatnią korelację pomiędzy DTT-FA a objętością BSVNot V i STNot V. Stwierdziłam korelację pomiędzy DTT-CST EDSS.

W obszarach w zakresie CST analizowanych metodą ROI wartości ADC i FA były niższe poza obszarem SG. Nie stwierdziłam korelacji współczynników dyfuzyjności mierzonych metodą ROI ze skalą EDSS. Stwierdziłam korelacje tych parametrów z szerokością IS zakrętów. Nie stwierdzono korelacji pomiędzy czynnikami takimi jak wiek, płeć i skala EDSS.

Stwierdziłam istotnie statystycznie korelacje badanych parametrów z oceną w skali AI.

Analiza wskaźników wolumetrycznych dla układu ruchu poza CST ujawniła, że: szerokości IS zakrętów ZP, ZZ, PO były istotnie mniejsze w SR, szerokość IS tych ujemnie korelowała z objętością T1V oraz ADC i FA, objętość jąder ogoniastych oraz wzgórz, pnia mózgu były istotnie niższe niż u zdrowych. Parametr ADC korelował z objętością jąder. Stwierdziłam ujemną korelację FA z objętością wzgórz. Nie stwierdziłam korelacji parametrów dyfuzyjności względem objętości pnia. Objętości IB i IS mózdzku były niższe niż u zdrowych, stwierdzono również korelację tych parametrów ze skalą EDSS-mózdzek.

Podsumowanie

Niniejsza praca dowiodła użyteczności klinicznej sekwencji DWI, DTI w ocenie niezmięnionej istoty białej u chorych z SR w odniesieniu do układu ruchu. Wielokierunkowa analiza

zależności pomiędzy pomiarami dyfuzji rezonansu magnetycznego a stopniem niepełnosprawności motorycznej pomogła wyjaśnić istnienie paradoksu kliniczno-radiologicznego.

Warto rozważyć włączenie sekwencji DTI do rutynowego protokołu badania rezonansu magnetycznego u chorych na SR jako dopełnienie standardowo wykonywanych sekwencji. Może ona stanowić rzeczywiście pomocne narzędzie w rozpoznawaniu, ocenie stopnia progresji i monitorowaniu skuteczności leczenia, a także pozwolić na coraz lepsze rozumienie patomechanizmów prowadzących do powstania i rozwoju choroby.

Wnioski:

1. Chorzy na SR charakteryzują się istotnie większą liczbą ognisk hiperintensywnych w sekwencji T2, objętością ognisk hipointensywnych w sekwencji T1 oraz istotnie niższymi objętościami: mózgowia, całkowitej istoty szarej oraz struktur mózgowych należących do poszczególnych pięter OUN dla ruchu - poza mózdzkiem, w porównaniu do osób zdrowych.
2. Liczba ognisk hiperintensywnych w sekwencji T2 i objętość ognisk hipointensywnych w sekwencji T1 korelują ze stanem klinicznym ocenianym według całkowitej skali EDSS.
3. Objętości struktur mózgowych należących do poszczególnych pięter OUN dla ruchu różnicują chorych na SR zgodnie z oceną kliniczną według wskaźnika AI.
4. Wskaźniki dyfuzyjności ADC i FA prawidłowo wyglądającej istoty białej u chorych na SR obliczone zarówno metodą DTT-CST, jak i ROI są istotnie różne w porównaniu do osób zdrowych i dla metody DTT-CST korelują ze skalą EDSS.
5. Parametry dyfuzyjności ADC i FA prawidłowo wyglądającej istoty białej obliczone metodą DTT-CST różnicują chorych na SR zgodnie z oceną kliniczną według wskaźnika AI, natomiast obliczone metodą ROI tylko w odniesieniu do pierwszorzędowych ośrodków ruchowych.
6. Wskaźniki dyfuzyjności ADC i FA prawidłowo wyglądającej istoty białej obliczone metodą DTT-CST u nieleczonych u chorych korelują z objętością mózgowia, u chorych leczonych korelują w zakresie wskaźnika ADC.
7. Wskaźniki dyfuzyjności ADC i FA niezmienionej istoty białej obliczone metodą ROI dla pierwszorzędowych ośrodków ruchowych korelują z szerokością istoty szarej tych ośrodków, a dla mózdzku korelują z jej objętością, objętością istoty szarej oraz ze stanem klinicznym ocenionym według całkowitej skali EDSS.
8. Połączona analiza danych wolumetrycznych oraz dyfuzyjnych może być pomocna w lepszym zrozumieniu strukturalnych zależności podłoża zaburzeń motorycznych w SR.
9. Zaproponowano użyteczny klinicznie wskaźnik FA/ACD w ocenie zaburzeń dyfuzji prawidłowo wyglądającej istoty białej dla rutynowej praktyki radiologicznej.

Wniosek główny: sekwencje dyfuzyjne stanowią czułe narzędzie pozwalające na wykrycie procesów patologicznych zachodzących w strukturach OUN u chorych na SR wyraźnie wcześniej w porównaniu do klasycznych technik morfologicznych

SUMMARY

Admission. Multiple sclerosis is the most frequent demyelization disease of the central nervous system, leading to permanent disability with young people. Etiopathogenesis hasn't been completely researched yet. The essence of the disease is destruction of myelin as well as other parts central nervous system and disseminated lesions in space and in time., leading to axonal destruction. There are several forms of disease and clinical variation. The course of the disease is very diverse and it depends on the severity of the symptoms. Disease differentiation should include chronic disease units that appear as hyperintensive signal in the RM study. Until now, there is no effective treatment leading to a full recovery. There are several scales for clinical assessment of disability, the most common is the EDSS scale. The basis method of diagnosis SR are the RM techniques that can be divided into qualitative and quantitative. Conventional methods include sequences: T1, T2-dependent, PD, FLAIR, DIR. Among the quantitative methods there are DWI, DTI, SWI, MTI, H-SRM, fRM, rsfRM and nuclear medicine.

Aim of the study:

Main goals:

1. Evaluating DWI and DTI diffusion sequences for imaging of cerebral structures of the motor system in patients with multiple sclerosis.
2. The relationship between DWI and DTI diffusion sequences and the clinical condition and volumetric ratios of cerebral structures of the movement system in this group of patients.

Specific purposes include:

1. Determination the values of diffusivity coefficients - DWI and DTI for movement system structures in patients with multiple sclerosis in comparison with healthy volunteers.
2. Evaluate the volume of cerebral structures in the group of patients with MS relative to healthy subjects.
3. Determine the possible relationship between DWI and DTI parameters and neurological status indicators for motion.
4. Determine the possible relationship between DWI and DTI parameters and the magnitude of generalized cerebral atrophy as well as the degree of atrophy of the cerebral structures belonging to the movement system.

Material: The study group consisted of 56 patients with RR-SR (39K, 17M) aged 19 to 70 years. The average age was 39.7. 40 patients with RR-SR (26K, 14M) treated with SR-1, 16 without treatment (13K, 3M), marked SR-0, prior to inclusion in the drug program. The control group consisted of 24 healthy volunteers aged between 17 and 60 (13K, 11M). Duration of the disease during the study was 2 to 296 months, mean (87±71). The EDSS score ranged between 1 and 6.5; Mean 2.9 (±1.6), median 2.8.

Methods: Routine sequences were performed :T1-, T2-dependent, DWI, DTI for 20 gradient directions in a 1.5T scanner (Avanto, Simens, Germany). Measurement of ADC, FA were made :automatically and manually using the NEURO 3D syngo RM B19 program. Volumetric data analysis was done using FreeSurfer version 5.3.0. The assumed significance level for statistical hypothesis verification was 0.05.

Results: The demyelinating lesions showed that T2L lesions correlate with the total scale of EDSS, the volume of changes T1: the volume of changes T1 correlates with the EDSS scale and duration of illness.

Volumetric analysis showed that: the total volume of BSV, BSNot V was significantly lower than in the control group. I did not find correlation between cerebral atrophy and duration of disease, EDSS, EDSS-PIR. Volume of CtxV, TWM V, SCorG V and TGV were lower than control group. I have found a positive correlation between TGV and EDSS scale.

Analysis of DTT diffusivity indexes showed that the values of the coefficients were significantly higher in the patients than in the control group. I have observed a positive correlation between DTT-FA and volume of BSVNot V and STNot V. I find correlation between DTT-CST and EDSS.

In CST areas analyzed by ROI, the ADC and FA values were lower outside the SG area. I did not find the correlation coefficient of diffusion measured by the method ROI with EDSS scale. I have found correlations of these parameters with the IS curve width. There was no correlation between factors such as age, gender and EDSS scale.

I found statistically significant correlations of tested parameters with AI rating.

Volumetric analysis of outside of CST revealed that :the IS curves ZP, ZZ, PO were smaller in SR, the IS widths negatively correlated with T1V and ADC and FA volumes, caudate nuclei, thalamic and brainstem were significantly lower than healthy ones. The ADC parameter correlated with the volume of nuclei. I found a negative FA correlation with the volume of the thalamic. I have not found correlation of diffusivity parameters with brainstem volume. The volume of IB and IS of cerebellum was lower than in healthy subjects, correlations of these parameters were also reported with the EDSS scale.

Summary

This work has demonstrated the clinical utility of the DWI sequence, DTI in the assessment of unchanged white matter in patients with SR in relation to the motion system. The multidirectional analysis of the relationship between magnetic resonance imaging measurements and the degree of motor disability helped to explain the existence of clinical-radiological paradox.

It is worth considering the incorporation of DTI sequences into the routine MRI resuscitation protocol in patients with SR as a complement to standard sequences. It can indeed be a helpful tool in diagnosing, evaluating progression and monitoring the effectiveness of

treatment, and allowing for an ever-growing understanding of pathomechanisms leading to the onset and development of disease.

Conclusions:

1. The patients with SR are characterized by significantly more hyperintense numbers of lesion in the T2 sequence, the volume of hypointensive in the T1 sequence and significantly lower volumes: brain, total gray matter, and cerebral structures belonging to the individual CNS localizations for movement outside the cerebellum compared to healthy individuals.
2. The number of hyperintense lesions in the T2 sequence and the volume of hypointensive lesion in the T1 sequence correlate with the clinical status assessed by the total EDSS scale.
3. The volume of cerebral structures belonging to each CNS localization for movement differentiate the patients with SR according to the AI clinical score.
4. Diffusion index values of ADC and FA of normal appearing white matter in patients with SR calculated by both DTT-CST and ROI method are significantly different in comparison to healthy subjects and for DTT-CST is significant correlation with EDSS scale.
5. Parameters of diffusivity of ADC and FA of NAWM calculated by DTT-CST method differentiate patients with SR according to clinical score according to AI, but calculated by ROI method only for primary motor areas.
6. The DTT-CST diffusivity index of the NAWM in untreated patients correlates with cerebral volume in patients treated correlatively within the ADC range.
7. Diffusion indexes of ADC and FA of NAWM calculated by ROI method for primary motor areas correlate with the width of the gray matter of these areas, and for the cerebellum correlate with its volume, gray matter volume and clinical status assessed by the total EDSS scale.
8. Combined volumetric and diffusion data analysis can be helpful to better understand the structural dependence of the underlying motor disorders in SR.
9. A clinically useful FA / ACD indicator was proposed for assessing dysfunction of NAWM for routine radiological practice.

Main conclusion:

Diffusion sequences are a sensitive tool for detecting pathological processes in CNS structures in patients with SR significantly earlier than conventional morphological techniques.