



UNIWERSYTET
MEDYCZNY
W ŁODZI

Mariusz Wachowski

Ocena procesów neuroplastyczności w badaniu
funkcjonalnego rezonansu magnetycznego u chorych na
stwardnienie rozsiane

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Promotor: prof. dr hab. n. med. Agata Majos

Zakład Diagnostyki i Terapii Radiologicznej i Izotopowej

Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Zakład Diagnostyki Obrazowej CSK Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Łódź, 2022

8. Streszczenie

Wprowadzenie

Stwardnienie rozsiane (ang. Sclerosis Multiplex, SM) stanowi najczęstszą nieurazową przyczynę niepełnosprawności ruchowej wśród młodych dorosłych. Kluczową rolę w postępie choroby odgrywają zaburzenia funkcji ruchowych. W związku z powyższym istotne jest poszukiwanie skutecznych strategii, które mogłyby wspomagać konwencjonalną terapię farmakologiczną. Do metod mających pozytywny wpływ na procesy neurobiologiczne mózgu oraz na poprawę sprawności funkcjonalnej u chorych na SM zalicza się rehabilitację ruchową w postaci treningu aerobowego.

Dynamiczny rozwój metod diagnostyki obrazowej, w tym m.in. funkcjonalnego rezonansu magnetycznego (ang. functional Magnetic Resonance Imaging, fMRI) i wolumetrii rezonansu magnetycznego (MRI), pozwala na dokładniejsze poznanie mechanizmów odpowiedzialnych za różnice w obrazie klinicznym pomiędzy osobami zdrowymi i chorymi na stwardnienie rozsiane. Badania fMRI dają wgląd w funkcjonowanie ośrodków korowych, natomiast wolumetria MRI umożliwia dokonywanie precyzyjnych pomiarów objętościowych struktur mózgowia. Ww. metody pozwalają także na ewaluację zmian neuroplastycznych będących efektem stosowanych metod terapeutycznych, stanowiąc cenne uzupełnienie klinicznej oceny stopnia niesprawności. W niniejszej pracy zweryfikowano wartość nowoczesnych metod rezonansu magnetycznego w ocenie chorych na SM poddawanych treningowi aerobowemu.

Cele pracy

Założeniem badania było określenie wpływu treningu aerobowego na parametry badań funkcjonalnego rezonansu magnetycznego – t-fMRI i rs-fMRI – oraz na parametry wolumetryczne MRI w grupie chorych na stwardnienie rozsiane.

Do realizacji założenia wyznaczono cele szczegółowe:

- 1) Ocena aktywności ośrodków korowych dla ruchu oraz spoczynkowej aktywności mózgu w grupie chorych na stwardnienie rozsiane w porównaniu z grupą osób bez organicznego uszkodzenia mózgu w oparciu o badania: t-fMRI oraz rs-fMRI

- 2) Ocena objętości struktur mózgowych w grupie chorych na stwardnienie rozsiane w porównaniu z grupą osób bez organicznego uszkodzenia mózgu
- 3) Ocena wpływu treningu aerobowego na ośrodki korowe dla ruchu u pacjentów chorych na SM w oparciu o badanie t-fMRI oraz na spoczynkową aktywność mózgu w oparciu o badanie rs-fMRI
- 4) Ocena korelacji pomiędzy zmianą stanu klinicznego a zmianą aktywacji ośrodków korowych dla ruchu w badaniach t-fMRI w grupie chorych na stwardnienie rozsiane poddawanych rehabilitacji aerobowej
- 5) Ocena wpływu treningu aerobowego na parametry wolumetryczne w grupie chorych na SM
- 6) Ocena korelacji pomiędzy wynikami badań t-fMRI a parametrami wolumetrycznymi mózgowia w grupie chorych na SM w porównaniu z osobami zdrowymi

Materiał i metody

Do badania zostało zakwalifikowanych 29 chorych na SM oraz 20 zdrowych ochotników. Uczestnicy zostali przydzieleni do jednej z trzech grup.

Do grupy SM BADAWCZEJ włączono 15 chorych na SM, którzy byli poddawani 4 tygodniowemu programowi rehabilitacji ruchowej - na ergometrze rowerowym poziomym Kettler SX1, prowadzonemu na Oddziale Rehabilitacji Neurologicznej w Szpitalu Miejskim im. dr Karola Jonschera. W związku z rezygnacją jednej pacjentki z udziału w badaniu, finalnej analizie poddano wyniki 14 chorych z tej grupy.

Do grupy SM KONTROLNEJ włączono 14 chorych na SM, którzy nie byli poddawani rehabilitacji ruchowej

Do grupy ZDROWYCH OCHOTNIKÓW włączono 20 osób

Celem uzyskania bardziej wiarygodnych porównań międzygrupowych pomiędzy wynikami chorych na SM oraz zdrowych ochotników do celów statystycznych utworzono ponadto zbiorczą grupę, określaną dalej mianem

GRUPY ZBIORCZEJ SM - w skład której wchodziły badania pierwszorazowe pacjentów zarówno z grupy SM BADAWCZEJ jak i SM KONTROLNEJ - tj. łącznie 28 badań.

U wszystkich chorych na stwardnienie rozsiane stopień niesprawności ruchowej oceniany był przez lekarza rehabilitacji lub lekarza neurologa przy pomocy skali EDSS. Ewaluacja kliniczna chorych na SM, podobnie jak badanie rezonansu magnetycznego, były przeprowadzona dwukrotnie: u wszystkich chorych w momencie włączenia do badania oraz po zakończeniu 4 tygodniowego programu rehabilitacji ruchowej w grupie SM - badawczej lub po okresie 4 tygodni bez aktywności fizycznej w przypadku grupy SM - kontrolnej. Osoby zakwalifikowane do grupy zdrowych ochotników były poddane jednokrotnemu badaniu MRI.

Badania rezonansu magnetycznego mózgowia zostały wykonane w Zakładzie Diagnostyki Obrazowej, SPZOZ Centralnego Szpitala Klinicznego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi przy użyciu 1,5 T aparatu Siemens Avanto Tim.

Obrazy morfologiczne mózgowia uzyskano dzięki zastosowaniu sekwencji T1-zależnej, celem oceny funkcjonalnej OUN przeprowadzono sekwencje: t-fMRI oraz rs-fMRI. Dokonywano oceny objętości struktur mózgowych, aktywacji ośrodków korowych dla ruchu - badając parametry Peak level i Cluster level oraz oceniano spoczynkową aktywność mózgu.

Wyniki

Zastosowany trening aerobowy skutkował poprawą stanu klinicznego w grupie SM badawczej. Wśród chorych z grupy SM kontrolnej nie stwierdzono różnic w stopniu niepełnosprawności pomiędzy pomiarami.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy chorymi na SM, a zdrowymi ochotnikami w aktywacji przeciwstronnych ośrodków korowych dla ruchu, zarówno w wartościach Cluster level jak i Peak level.

Zaobserwowano istotne statystycznie różnice w częstości występowania pobudzeń w obrębie ośrodków tożstronnych kory pierwszorzędowej (M1) oraz przedruchowej (PMA) pomiędzy chorymi na SM a zdrowymi ochotnikami. U chorych na SM zadanie ruchowe prowadziło do częstszej aktywacji ośrodków

tożstronnej kory M1 (co obserwowano u 39% badanej grupy) podczas gdy w grupie zdrowych ochotników takie pobudzenia wystąpiły jedynie u 10 % chorych. W przypadku tożstronnej kory PMA, aktywację obserwowano u 32% chorych na SM, natomiast pobudzeń w odpowiadającym regionie zainteresowania nie stwierdzono u żadnego zdrowego ochotnika.

W grupie SM badawczej zastosowany trening aerobowy skutkowało istotnym statystycznie obniżeniem wartości Cluster level (średnia wartość w bad.I - 72,42 vs średnia wartość w bad.II - 38,35) oraz Peak level (10,89 w badaniu I vs 7,64 w badaniu II) w przeciwstronnej korze pierwszorzędowej. W tej grupie chorych podobne obniżenie wartości Cluster level (średnia wartość w bad.I – 41,64 vs średnia wartość w bad.II – 9,5) oraz Peak level (7,7 w badaniu I vs 4,0 w badaniu II) zaobserwowano w przeciwstronnej korze przedruchowej. W grupie SM badawczej pod wpływem rehabilitacji ruchowej nastąpiło także zmniejszenie częstości występowania pobudzeń w przeciwstronnej korze dodatkowej (stwierdzane u 50 % chorych w badaniu 1 vs u 7 % chorych w badaniu drugim).

W grupie SM badawczej nie udało się wykazać korelacji pomiędzy wartościami EDSS a wartościami Peak level i Cluster level zarówno w pierwszym jak i w drugim badaniu. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w aktywności spoczynkowej mózgu pomiędzy grupą pacjentów chorych na stwardnienie rozsiane oraz grupą zdrowych ochotników w oparciu o wyniki badania rs-fMRI.

W badaniu drugim, w grupie SM badawczej zaobserwowano istotne zmniejszenie korelacji funkcjonalnej pomiędzy siecią SensoriMotor.Lateral I, a: Saliency.RPFC r oraz Saliency.SMG r., zaś takich zmian nie stwierdzono w grupie SM kontrolnej pomiędzy pierwszym i drugim badaniem.

Stwierdzono statystycznie istotne różnice pomiędzy grupą zdrowych ochotników a chorymi na SM w całkowitej objętości mózgowia (1197cm³ vs. 1150 cm³), objętościach: istoty szarej (517 cm³ vs. 481 cm³), mózdzku (150 cm³ vs. 136 cm³), wzgórza (16,3 cm³ vs. 12,6 cm³), skorupy (8,9 cm³ vs. 7,7 cm³), gałki bladej (4,57 cm³ vs. 3,57 cm³). Nie wykryto różnic istotnych statystycznie w objętościach istoty białej i jądra ogoniastego

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w parametrach

wolumetrycznych pomiędzy pierwszym i drugim badaniem - zarówno w grupie SM badawczej jak i SM kontrolnej.

Przeprowadzono analizy w poszukiwaniu korelacji pomiędzy objętościami ocenianych struktur mózgowia a wartościami Cluster level i Peak level w obrębie ośrodków kory ruchowej w obydwu badaniach. W grupie SM badawczej po rehabilitacji aerobowej zaobserwowano zanik korelacji pomiędzy wartościami Cluster level w przeciwstronnej korze przedruchowej a objętością wzgórza – takiej korelacji nie stwierdzono także w grupie zdrowych ochotników.

Wnioski

1) W badaniu t-fMRI nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w aktywności ośrodków przeciwstronnej kory ruchowej pomiędzy grupą pacjentów chorych na SM oraz grupą osób zdrowych.

2) W badaniu t-fMRI stwierdzono różnice w aktywności ośrodków tożstronnych kory ruchowej tj. w grupie chorych na SM zadanie ruchowe wymagało istotnie częstszej aktywacji pierwszo- i drugo- rzędowej kory ruchowej w porównaniu z grupą osób zdrowych.

3) W badaniu rs-fMRI nie wykazano różnic we wzorcach aktywności spoczynkowej w obrębie RSN pomiędzy grupą pacjentów chorych na SM oraz grupą osób zdrowych.

4) Stwierdzono różnice w całkowitej objętości mózgowia oraz całkowitej objętości istoty szarej, mózdzku, wzgórza, skorupy i gałki bladej pomiędzy grupą chorych na stwardnienie rozsiane a grupą osób zdrowych.

5) Trening aerobowy chorych na SM skutkowało zmniejszeniem aktywacji w przeciwstronnej korze pierwszorzędowej i przedruchowej oraz zmniejszeniem częstości występowania pobudzeń w przeciwstronnej korze dodatkowej.

6) Nie zaobserwowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy wielkością spadków wartości Cluster level i Peak level w obrębie przeciwstronnych

ośrodków kory pierwszorzędowej i przedruchowej pod wpływem zastosowanej terapii.

7) Trening aerobowy w grupie chorych na SM skutkował reorganizacją w obrębie sieci stanu spoczynku i zmianą łączności funkcjonalnej pomiędzy siecią sensomotoryczną oraz siecią istotności.

8) W grupie chorych na SM poddawanej rehabilitacji nie udało się wykazać związku pomiędzy poprawą stanu klinicznego a zmianą aktywacji ośrodków korowych w badaniu t-fMRI.

9) Czterotygodniowy protokół rehabilitacyjny oparty na treningu aerobowym nie prowadzi do istotnych statystycznie zmian w objętości mózgowia w grupie chorych na SM.

10) Trening aerobowy chorych na SM skutkował zanikiem korelacji pomiędzy wartościami Cluster level w przeciwstronnej korze przedruchowej a objętością wzgórz. Innych korelacji pomiędzy wynikami badań t-fMRI a parametrami wolumetrycznymi mózgowia nie wykazano.

8.1. Abstract

Introduction

Multiple sclerosis (MS) is the most common non-traumatic cause of motor dysfunction in young adults. The impairment of motor function plays a crucial role in the progression of the disease. Thus, the search for efficient strategies to support the conventional pharmacotherapy of MS becomes of utmost importance. Motor rehabilitation in the form of aerobic training is considered one of the methods having a positive impact on the neurobiological processes in the brain and contributing to the improvement of functioning in patients with MS.

Dynamic progress in diagnostic imaging methods, such as functional magnetic resonance imaging (fMRI) and magnetic resonance imaging (MRI) volumetry, enabled us to understand better the underlying mechanisms of differences in the clinical presentation of healthy persons and patients with MS. fMRI provides information about the functioning of cortical areas, whereas MRI volumetry allows for accurate volumetric measurements of cerebral structures. Both techniques mentioned above are also suitable for evaluating neuroplastic changes induced by therapy and hence, constitute a valuable addition to the clinical assessment of disability. In this study, we verified the value of the state-of-the-art MRI modalities in evaluating patients with MS participating in an aerobic training program.

Aims of the study

The study analyzed the effects of aerobic training on fMRI parameters, namely, t-fMRI and rs-fMRI, and volumetric MRI parameters in a group of patients with MS.

The detailed aims of the study were:

- 1) to evaluate the activity of the motor cortex and resting-state activity of the brain in a group of patients with MS and a control group of persons without organic brain damage, based on the results of t-fMRI and rs-fMRI;
- 2) to determine the volumes of brain structures in patients with MS and persons without organic brain damage;

3) to analyze the effects of aerobic training in patients with MS on the activity of the motor cortex determined on t-fMRI and resting-state activity of the brain determined using rs-fMRI;

4) to search for a correlation between the change in the clinical status of patients with MS subjected to an aerobic training rehabilitation program and changes in the activity of their motor cortex determined on t-fMRI;

5) to analyze the effects of aerobic training on volumetric MRI parameters in patients with MS;

6) to analyze correlations between the results of t-fMRI and volumetric brain parameters in patients with MS and healthy controls.

Material and methods

The study included 29 patients with MS and 20 healthy volunteers. Each participant of the study was assigned to one of the three groups.

The MS test group consisted of 15 patients with MS subjected to a four-week aerobic training with a horizontal bike ergometer, Kettler SX1, at the Neurological Rehabilitation Unit of Dr Karol Jonscher City Hospital. Given the withdrawal of one female patient from the study, the final analysis included the data of 14 patients from the MS test group.

The MS control group included 14 patients with MS who did not participate in the aerobic training program.

The group of healthy volunteers consisted of 20 persons.

In order to obtain more reliable intergroup comparisons between the results of MS patients and healthy volunteers, a collective group was also created for statistical purposes, hereinafter referred to as the MS collective group - which included the first-time MRI studies of patients from both the MS control and MS test groups – a total of 28 studies.

The degree of physical disability in all patients with MS was determined by a rehabilitation specialist or neurologist using the EDSS scale. The clinical

evaluation of patients with MS and MRI studies were carried out twice, at the enrollment and after completing the four-week rehabilitation program in the MS test group or after four weeks without any supervised physical activity in the MS control group. In healthy volunteers, MRI was carried out only once.

The MRI studies were conducted at the Diagnostic Imaging Unit of the Central Clinical Hospital, Medical University of Lodz, using a 1.5 T Siemens Avanto Tim scanner.

Brain morphology was analyzed based on T1-weighted images, whereas functional assessment of the central nervous system involved the analysis of t-fMRI and rs-fMRI data. The volumes of brain structures were determined, along with the activity of the motor cortex expressed as Peak level and Cluster level values and resting-state activity of the brain.

Results

The aerobic training contributed to the improvement of clinical status in the MS test group. Meanwhile, no examination-to-examination differences in the level of disability were observed in the MS control group.

Patients with MS and healthy volunteers did not differ significantly in terms of the activity of the contralateral motor cortex expressed by Cluster level and Peak level values.

Some significant differences were found in the frequency of activation within the ipsilateral primary motor cortex (M1) and premotor cortex (PMA) when patients with MS were compared with healthy volunteers. In patients with MS, involvement in a motor task more often resulted in the activation of ipsilateral M1 areas (39% of patients vs. 10% of volunteers). Additionally, the activation of ipsilateral PMA areas was observed in 32% of patients with MS and in none of the healthy volunteers.

In the MS test group, the aerobic training contributed to a significant decrease in mean Cluster level (72.42 on examination I vs. 38.35 on examination II) and Peak level values (10.89 on examination I vs. 7.64 on examination II) for contralateral primary motor cortex. Similarly, a decrease in mean Cluster level (41.64 on examination I vs. 9.5 on examination II) and Peak level values (7.7 on examination I vs. 4.0 on examination II) was observed in the contralateral

premotor cortex of patients from the MS test group. Participation in the aerobic training program was also associated with a decrease in the frequency of activation within the contralateral accessory cortex (50% of patients on examination I vs. 7% of patients on examination II).

No significant correlations between EDSS scores, Peak level and Cluster level values were found in the MS test group, either prior to or after the rehabilitation program.

Patients with MS did not differ significantly from healthy volunteers in terms of the resting-state activity of the brain determined on rs-fMRI.

While the second examination revealed a significant decrease in the functional correlations between SensoriMotor.Lateral I, Salience.RPFC r and Salience.SMG r networks in the MS test group, no significant examination-to-examination differences in the relationships of these networks were found in the MS control group.

Healthy volunteers and patients with MS were shown to differ significantly in terms of the total brain volume (1197cm³ vs. 1150 cm³) and the volumes of whole grey matter (517 cm³ vs. 481 cm³), cerebellum (150 cm³ vs. 136 cm³), thalamus (16.3 cm³ vs. 12.6 cm³), putamen (8.9 cm³ vs. 7.7 cm³) and globus pallidum (4.57 cm³ vs. 3.57 cm³). No statistically significant between-group differences were found in the volumes of white matter and caudate nucleus.

No significant differences were observed in the volumetric parameters recorded during the first and the second MRI examination, whether in the MS test group or the MS control group.

The results were analyzed for potential correlations between the volumetric parameters of the brain and Cluster level and Peak level values for the motor cortex on both examinations. Participation in the aerobic training program was associated with the loss of correlation between Cluster level values for contralateral premotor cortex and thalamic volume in MS test group. Importantly, this correlation was also not found in the group of healthy volunteers.

Conclusions

- 1) t-fMRI did not demonstrate significant differences in the activity of the contralateral motor cortex in patients with MS and healthy volunteers.
- 2) A significant difference in the activity of the ipsilateral motor cortex was observed on t-fMRI; specifically, in patients with MS, involvement in a motor task required the activation of the primary and secondary motor cortex significantly more often than in healthy volunteers.
- 3) rs-fMRI did not show significant differences in the patterns of resting-state activity within the RSN in patients with MS and healthy volunteers.
- 4) Patients with MS differed from healthy volunteers in terms of total brain volume and volumes of the whole grey matter, cerebellum, thalamus, putamen and globus pallidum.
- 5) In patients with MS, participation in the aerobic training program contributed to a decrease in the activation within the contralateral primary and premotor cortex, as well as to a decrease in the frequency of activation within the contralateral SMA
- 6) No statistically significant differences were observed between the levels of the decrease in Cluster level and Peak level values for contralateral primary and premotor cortex.
- 7) Aerobic training contributed to the reorganization within the resting state networks and resulted in changes between the sensorimotor network and salience network in patients with MS.
- 8) No significant correlation was found between the improvement of clinical status in patients with MS participating in the rehabilitation program and changes in the activity of their motor cortex areas determined on t-fMRI.
- 9) A four-week aerobic training program did not induce statistically significant changes in the cerebral volumes of patients with MS.

10) Participation in the aerobic training program was associated with the loss of correlation between Cluster level values for the contralateral premotor cortex and thalamic volume in patients with MS. No other correlations between the t-fMRI and volumetric parameters of the brain have been demonstrated.