

## 1. Streszczenie

„Badania zmian w mózgowiu u pacjentów z pierwotnym zespołem Sjögrena za pomocą zaawansowanych technik rezonansu magnetycznego: korelacje radiologiczno-kliniczne.”

### **Wstęp**

Pierwotny zespół Sjögrena (PZS) należy do chorób autoimmunologicznych. W przebiegu PZS może dochodzić do zajęcia ośrodkowego układu nerwowego (OUN). W MR mózgowia zajęcie to opisywane jest jako niecharakterystyczne hiperintensywne ogniska okołokomorowe lub rozproszone w istocie białej. Etiologia zmian w OUN nie jest dokładnie poznana. Wieloraki charakter zmian powoduje, że dotychczasowe badania w tym temacie, nie są wystarczające.

### **Cele badań:**

1. Wykazanie zaburzenia integralności dróg istoty białej mózgowia pod postacią zmienionych wartości parametrów ilościowych mierzonych za pomocą badania tensora dyfuzji (ang. diffusion tensor imaging – DTI).
2. Określenie obszarów mózgowia wykazujących zaburzenie integralności dróg istoty białej pod postacią obniżenia parametru frakcjonowanej anizotropii (ang. fractional anisotropy – FA).
3. Określenie korelacji pomiarów ilościowych parametrów badania DTI z objawami klinicznymi i laboratoryjnymi PZS.
4. Określenie znaczenia badania DTI jako potencjalnego narzędzia do skringu oraz monitorowania leczenia neurologicznej postaci PZS.
5. Wykazanie użyteczności algorytmów sztucznej inteligencji w przetwarzaniu i prezentacji parametrów ilościowych w badaniu DTI.

### **Materiał i metoda:**

W Zakładzie Radiologii Ogólnej, Zabiegowej i Neuroradiologii, Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu w latach 2020 do 2022 przebadano 33 pacjentów z pierwotnym zespołem Sjögrena oraz grupę kontrolną zawierającą 26 zdrowych osób, dobranych pod względem wieku i płci.

W grupach pacjentów oraz osób zdrowych zostały wykonane badania MR mózgowia za pomocą aparatu MR Philips Ingenia o natężeniu pola magnetycznego 3 Tesli z użyciem 16-kanalowej cewki dedykowanej do badania głowy i kręgosłupa. Podstawowy protokół badania obejmował następujące sekwencje: obrazy T2-zależne w projekcji osiowej, strzałkowej i czołowej, obrazy FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery sequence) w projekcji osiowej, obrazy T1-zależne metodą SPGR 3D (BRAVO) oraz badanie dyfuzji MR (DWI - diffusion-weighted imaging). Następnie zostały wykonane zaawansowane techniki MR, m.in. badanie tensora dyfuzji (DTI).

Badanie DTI zostało przeprocesowane przez algorytm TractSeg, w wyniku czego powstała segmentacja 72 dróg istoty białej dla każdego badanego, a także uzyskano wartości ilościowe pod postacią parametru frakcjonowanej anizotropii (FA) będącego markerem integralności dróg istoty białej. Następnie przeprowadzono analizę statystyczną cech ilościowych względem grupy badanej i kontrolnej oraz parametrów klinicznych.

## **Wyniki**

Wykazano liczne obszary w mózgowiu z istotnym statystycznie obniżeniem ( $p < 0,05$ ) wartości parametru FA w grupie badanej względem grupy kontrolnej między innymi w drogach istoty białej mózdzku, promienistościach wzrokowych, drogach piramidowych, drogach czołowo-mostowych, pęczkach haczykowatych, w ciele modzelowatym. Takie same wyniki zaobserwowano w drogach wzgórzowo-korowych oraz prążkowiowo-korowych, głównie łączących obszary czołowe, ale także ciemieniowe i potyliczne.

Wykazano liczne istotne statystycznie ( $p < 0,05$ ) korelacje wartości parametru FA w zakresie poszczególnych dróg istoty białej z licznymi czynnikami klinicznymi i laboratoryjnymi takimi jak: poziom CRP, poziom limfocytów, wiekiem w chwili badania, poziomem hemoglobiny, wiekiem w chwili diagnozy PZS, obecnością krioglobulin, występowaniem nadciśnienia tętniczego, poziomem C4, występowaniem limfadenopatii, wynikiem ESSDAI w momencie badania MR, poziomem neutrofilii, dawką leczniczą hydroksychlorochiny, poziomem IgG, dawką witaminy D3 oraz obecnością SSA.

## **Wnioski**

1. Badanie DTI jest czułą zaawansowaną techniką MR, która pozwala wykryć zaburzenie integralności dróg istoty białej w mózgowiu u pacjentów z PZS. Wykazano liczne obszary

mózgowia z istotnym statystycznie obniżeniem wartości FA u chorych na PZS względem grupy kontrolnej ( $p < 0,05$ ).

2. Największe obniżenie wartości FA w grupie badanej stwierdzono w konarach mózdzku. Inne drogi z istotnym statystycznie obniżeniem FA ( $p < 0,05$ ) obejmowały: promienistości wzgórzowe przednie, duża grupa dróg wzgórzowo-korowych i prążkowiowo-korowych, drogi piramidowe, pęczki haczykowate, pęczki czołowo-potyliczne dolne i inne. Obniżenie FA wykazano także w drogach czołowo-mostowych, które anatomicznie i czynnościowo mają silne połączenie z konarami mózdzku (głównie z konarami górnymi mózdzku). Nowatorską obserwacją z niniejszej rozprawy jest wykazanie zmian w mikrostrukturze konarów mózdzku oraz w zakresie obu promienistości wzrokowych u chorych z PZS, co nie było raportowane dotąd w dostępnej literaturze.
3. Stwierdzono liczne powiązania i korelacje pomiędzy parametrami neuroradiologicznymi, a czynnikami reumatologicznymi. Wykazano zależność uszkodzenia w zakresie istoty białej OUN z niskimi wartościami CRP, z poziomem hemoglobiny, z obecnością krioglobulin. Nie wykazano związku obecności patologicznego poziomu czynnika RF z uszkodzeniem istoty białej OUN, formułując hipotezę możliwego wpływu układu interleukin. Wysunięto hipotezę o możliwym wpływie współistniejącego nadciśnienia tętniczego – w niewielkiej grupie osób z nadciśnieniem tętniczym zaobserwowano obniżenie FA. Wysunięto hipotezę o możliwym protekcyjnym wpływie leczenia hydroksychlorochiną. Pacjenci leczeni mniejszymi dawkami wykazywali obszary istoty białej z obniżonym FA. Całość obserwacji powiązań neuroradiologicznych i reumatologicznych, wymaga dalszych, usystematyzowanych badań, w celu potwierdzenia powyższych hipotez.
4. Badanie DTI mózgowia to badanie nie wymagające podania środka kontrastowego, które u osób z neurologicznymi objawami w przebiegu PZS (neuro-PZS) mogłoby być bardzo użytecznym narzędziem wykorzystywanym w skriningu oraz monitorowaniu nasilenia zajęcia dróg istoty białej. DTI mogłoby również posłużyć jako narzędzie decydujące o konieczności włączenia leczenia, monitorowania leczenia lub zmianę/intensyfikację leczenia.

5. Wykazano użyteczność automatycznych metod zbierania pomiarów w badaniu tensora dyfuzji MR. Zastosowanie w pełni konwolucyjnych sieci neuronowych (FCNN) TractSeg, pozwala na szybkie, a przede wszystkim powtarzalne zbieranie danych jakościowych i ilościowych. Co najważniejsze, metoda ta w minimalnym stopniu wymaga ingerencji wyspecjalizowanego radiologa. Największą przewagą metody TractSeg jest uzyskanie automatycznej, powtarzalnej segmentacji i analizy ilościowej 72 dróg istoty białej na podstawie badania DTI mózgowia w ok. 1 min.

## 2. Abstract

"Investigations of cerebral changes in patients with primary Sjögren's syndrome using advanced magnetic resonance imaging techniques: radiological and clinical correlations."

### **Introduction**

Primary Sjögren's syndrome (pSS) is an autoimmune disease. Central nervous system (CNS) involvement may occur in the course of pSS. Involvement of CNS is described as uncharacteristic hyperintense periventricular or diffuse white matter foci in MRI. The aetiology of the CNS lesions is not well understood. The multifocal nature of the lesions makes previous studies insufficient.

### **Objectives of the study**

1. To demonstrate impaired integrity of cerebral white matter in the form of altered values of quantitative parameters measured by diffusion tensor imaging (DTI).
2. To identify areas of the brain showing impaired integrity of white matter tracts in the form of decreased fractional anisotropy (FA) value.
3. To determine the correlation of quantitative measurements of DTI parameters with clinical and laboratory findings of pSS.
4. To determine the importance of DTI as a potential tool for screening and treatment monitoring of the neurological form of pSS.
5. To demonstrate the utility of artificial intelligence algorithms in the processing and presentation of quantitative parameters of DTI.

### **Materials and methods**

A study group containing 33 patients with primary Sjögren's syndrome and a control group containing 26 healthy patients were studied in the Department of General, Interventional and Neuroradiology Radiology, USK, Wrocław from 2018 to 2022.

In the patient groups, MR examinations of the brain were performed using a Philips Ingenia MR scanner with a magnetic field strength of 3 Tesla using a 16-channel coil dedicated to the head and spine. The basic examination protocol included the following sequences: T2-

weighted images in axial, sagittal and coronal projections, FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery sequence) images in axial projection, SPGR 3D (BRAVO) T1-weighted images and diffusion-weighted MR imaging (DWI). This was followed by advanced MR techniques such as DTI.

The DTI study was reprocessed by the TractSeg algorithm, resulting in a segmentation of 72 white matter tracts for each patient, as well as quantitative values (FA) determining the integrity of the white matter tracts. Then a statistical analysis of the quantitative features against the study and control groups and clinical parameters was performed.

## **Results**

Numerous areas with a statistically significant reduction ( $p < 0.05$ ) in FA parameter values in the study group relative to the control group were found in the cerebellar white matter tracts, optic radiations, corticospinal tracts, fronto-pontine tracts, uncinate fasciculi, corpus callosum, and many more. The same results were observed in thalamocortical and striatocortical pathways, mainly connecting frontal areas, but also parietal and occipital areas.

There were numerous statistically significant ( $p < 0.05$ ) correlations of FA values of particular white matter tracts with numerous rheumatological factors such as: CRP level, lymphocytes level, age at MRI examination, haemoglobin level, age at pSS diagnosis, presence of cryoglobulins, presence of hypertension, C4 level, presence of lymphadenopathy, ESSDAI score at the time of MRI examination, neutrophil level, treatment dose of hydroxychloroquine, IgG level, vitamin D3 dose and presence of SSA.

## **Conclusions**

1. DTI examination is a sensitive advanced MRI technique for detecting impaired integrity of cerebral white matter tracts in patients with pSS. Multiple areas of the brain with statistically significant reduction in FA values in patients with pSS relative to controls were demonstrated ( $p < 0.05$ ).
2. The greatest reduction in FA in the study group was found in the cerebellar peduncles. Other white matter tracts with statistically significant FA reduction ( $p < 0.05$ ) included: anterior thalamic radiations, a large group of thalamocortical and striatocortical tracts, corticospinal tracts, uncinate fasciculi, inferior frontal-occipital fasciculi and others. Decreased FA has also been demonstrated in fronto-pontine tracts, which anatomically

and functionally have a strong connection to the cerebellar peduncles (mainly the superior cerebellar peduncles). A novel observation from this dissertation is the demonstration of changes in the microstructure of the cerebellar peduncles and optic radiations, which has not been reported before in the available literature.

3. Numerous associations and correlations between neuroradiological findings and rheumatological factors have been demonstrated. The correlation of CNS white matter microstructural damage with low CRP values, with haemoglobin levels, with the presence of cryoglobulins has been reported. As in the available literature, the presence of pathological RF levels was not shown to be associated with CNS white matter damage, raising the hypothesis of a possible influence of the interleukin system. A hypothesis of a possible influence of concomitant hypertension was put forward; a reduction in FA was observed in a small group of hypertensive subjects. A hypothesis was put forward about a possible protective effect of hydroxychloroquine treatment. Patients on lower doses showed areas of white matter with reduced FA value. The whole observation of neuroradiological and rheumatological correlations, requires further structured studies to confirm the above hypotheses.
4. The DTI study of the brain is a non-contrast agent study, that in patients with neurological symptoms in the course of pSS (neuro-pSS), could be a very useful tool used in screening and monitoring the severity of white matter tracts involvement. DTI could also serve as a tool for deciding whether to include treatment, monitor treatment or change/intensify treatment.
5. The utility of automated methods of collecting measurements in the study of MR diffusion tensor is demonstrated. The use of TractSeg's fully convolutional neural networks (FCNN), allows for rapid and, above all, reproducible collection of qualitative and quantitative data. Most importantly, the method minimally requires the intervention of a specialized radiologist. The greatest advantage of the TractSeg method is that it achieves automatic, reproducible segmentation and quantitative analysis of 72 white matter tracts based on DTI examination of the brain in about 1 minute.