

# Aleksandra Rubin-Starczewska

## Streszczenie

### Tytuł

Ocena zmian w mózgowiu pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni za pomocą zaawansowanych technik rezonansu magnetycznego.

### Wstęp

SMA (Spinal Muscular Atrophy) to genetyczna choroba neurodegeneracyjna charakteryzująca się postępującym uszkodzeniem motoneuronów alfa z zanikiem i osłabieniem mięśni szkieletowych. Jest spowodowana mutacjami w genie SMN1, które prowadzą do deficytu białka SMN (Survival of Motor Neuron).

Rosnąca liczba dowodów wskazuje, że SMA jest chorobą wielonarządową. Publikacje dostępne w literaturze, dotyczące badań histopatologicznych i radiologicznych, pokazują, że w SMA obok klasycznego uszkodzenia neuronu ruchowego, stwierdzane są także zmiany degeneracyjne mózgowia. Etiologia tych zmian jest prawdopodobnie złożona i nie jest do końca poznana, co podkreśla potrzebę dalszych badań w tej dziedzinie. Zmiany w OUN mogą mieć znaczący wpływ na funkcjonowanie pacjentów z SMA, w tym w kontekście zaburzeń czuciowych i funkcji poznawczych. Wolumetria rezonansu magnetycznego (MR), wykorzystująca zaawansowane techniki obrazowania, może przyczynić się do zrozumienia tych zmian na poziomie strukturalnym.

### Cele i założenia pracy

W ramach rozprawy doktorskiej przeprowadzono badanie mózgu pacjentów z SMA typu 2 i 3, wykorzystując zaawansowane techniki MR. Główna hipoteza zakłada istnienie specyficznych zmian strukturalnych mózgu u osób z SMA w porównaniu do zdrowej populacji. Celem pracy jest ocena przydatności technik wolumetrycznych MR, w tym morfometrii opartej na woksłach (Voxel-Based Morphometry - VBM) oraz morfometrii opartej na powierzchni (Surface-Based Morphometry - SBM), w obrazowaniu i analizie zmian neuroanatomicznych w mózgu chorych na SMA. Zakres badania obejmował:

Weryfikację postawionej hipotezy poprzez identyfikację zmian wolumetrycznych w mózgu pacjentów z SMA.

1. Dokładne zdefiniowanie obszarów mózgu podatnych na zmiany w przebiegu SMA.
2. Analizę korelacji między ilościowymi parametrami badania wolumetrycznego a klinicznym obrazem choroby oraz wynikami badań laboratoryjnych u pacjentów z SMA.
3. Ocena potencjalnego zastosowania wolumetrii jako narzędzia do diagnostyki, monitorowania skuteczności terapii oraz prognozowania przebiegu SMA.

## **Material i metody**

W Zakładzie Radiologii Ogólnej, Zabiegowej i Neuroradiologii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu w okresie od października 2021 do marca 2023 zostało przebadanych 27 pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni typu 2, 3a, 3b oraz 27 zdrowych ochotników włączonych do grupy kontrolnej, dobranych pod względem płci i wieku.

W grupie osób chorych i zdrowych zostały wykonane badanie MR mózgowia za pomocą aparatu MR Philips Ingenia o natężeniu pola magnetycznego 3 Tesli, z użyciem 32-kanałowej cewki dedykowanej do badania głowy i kręgosłupa. Protokół badania obejmował: obrazy T1 i T2-zależne w projekcji osiowej, strzałkowej i czołowej, obrazy 3D FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery sequence) w projekcji osiowej, DWI (diffusion-weighted imaging), SWI (susceptibility-weighted imaging). W badaniu zastosowano następujące parametry dla sekwencji 3D T1: czas repetycji/czas echa: 4 ms/8 ms; kąt odchylenia: 8°; liczba pobudzeń: 1; rozdzielczość: 1 mm x 1 mm, efektywna grubość warstwy: 1 mm bez przerw, 170 warstw, macierz: 250 cm x 250 cm; pole widzenia: 25 cm x 25 cm. Następnie wykonano zaawansowane techniki MR. W celu obliczenia objętości mózgu, wykorzystano sekwencję wolumetryczną 3D T1.

Do oceny funkcji motorycznych u pacjentów zastosowano rozszerzoną skalę Hammersmith (Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded, HFMSE). Dla osób niechodzących dodatkowo użyto testu CHOP INTEND (Children's Hospital Of Philadelphia Infant Test Of Neuromuscular Disorders). Funkcje poznawcze wszystkich pacjentów oceniano za pomocą testu MoCA (Montreal Cognitive Assessment Test).

## **Wyniki**

1. Analiza VBM wykazała statystycznie istotny spadek wolumetrii w lewym wzgórzu ( $p < 0,001$ ) w grupie chorych w porównaniu z grupą kontrolną.

2. Analiza SBM wykazała istotne statystycznie zmiany wolumetryczne w grupie pacjentów w porównaniu z grupą kontrolną, dotyczące głębokości bruzd i zakrętów oraz grubości kory mózgowej w takich lokalizacjach jak: lewa bruzda oczodołowa, prawa bruzda oczodołowa, zakręt czołowy środkowy prawy, zakręt skroniowy dolny prawy, bruzda skroniowa dolna lewa, lewy biegun potyliczny, lewy zakręt klinowy, prawa bruzda podoczodołowa.
3. Badanie wykazało istotne statystycznie różnice w strukturze mózgu pacjentów z SMA zależne od płci, wieku, ilości kopii genu SMN2, typu SMA oraz funkcji motorycznych ocenianych w skali HFMSE.

## **Wnioski**

1. Badania wolumetryczne mózgu metodami VBM i SBM potwierdziły hipotezę, że u pacjentów z SMA występują charakterystyczne zmiany strukturalne mózgowia w porównaniu do populacji osób zdrowych. Analiza VBM wskazuje na obecność zmian wolumetrycznych wyłącznie w lewym wzgórzu u pacjentów z SMA, co może wskazywać na wpływ lateralizacji półkulowej na uzyskane wyniki.
2. W analizie SBM u pacjentów z SMA zaobserwowano różnice w grubości kory oraz głębokości bruzd i zakrętów mózgowych w porównaniu z grupą kontrolną, szczególnie w lokalizacjach takich jak obie bruzdy oczodołowe, prawy zakręt czołowy środkowy, prawa bruzda podoczodołowa, lewy zakręt prosty, lewa dolna bruzda skroniowa, prawy dolny zakręt skroniowy oraz lewy biegun potyliczny. Zmiany statystycznie istotne zaobserwowano w lewej bruzdzie oczodołowej, podczas gdy w pozostałych lokalizacjach skorygowane wartości  $p$  nie przekraczały 0,4 dla głębokości i były niższe niż 0,1 dla grubości. Te wyniki wskazują na potrzebę przeprowadzenia dalszych badań z większą liczbą uczestników, aby osiągnąć istotność statystyczną.
3. Wyniki analizy SBM ujawniają odmienności strukturalne kory mózgowej u pacjentów z SMA w porównaniu z grupą kontrolną, które korelują z wiekiem, zależą od płci, typu SMA, liczby kopii genu SMN2 oraz sprawności ruchowej, mierzonej skalą HFMSE. Nie potwierdzono występowania istotnych zależności między wartością parametrów radiologicznych a nasileniem choroby opisanym za pomocą analizowanej cechy klinicznej.
4. Wolumetria MR jest wyjątkowo czułą metodą w wykrywaniu zmian strukturalnych mózgowia u pacjentów z SMA. Potwierdza to jej wartość jako użytecznego narzędzia w monitorowaniu postępu choroby oraz ocenie efektów leczenia.

## Summary

### Title

Evaluation of brain changes in patients with Spinal Muscular Atrophy using advanced magnetic resonance techniques.

### Introduction

Spinal Muscular Atrophy (SMA) is a genetic neurodegenerative disease characterized by the progressive damage of alpha motor neurons, leading to the atrophy and weakness of skeletal muscles. It is caused by mutations in the SMN1 gene, resulting in a deficiency of the SMN (Survival of Motor Neuron) protein.

An increasing body of evidence suggests that SMA is a multisystem disease. Publications available in the literature, including histopathological and radiological studies, indicate that in SMA, alongside the classical motor neuron damage, degenerative changes in the brain are also observed. The etiology of these changes is likely complex and not fully understood, highlighting the need for further research in this area. Changes in the central nervous system (CNS) can significantly affect the functioning of patients with SMA, including in the context of sensory disturbances and cognitive functions. Magnetic Resonance Imaging (MRI) volumetry, utilizing advanced imaging techniques, may contribute to understanding these changes at the structural level.

### Study objective

As part of this doctoral dissertation, a study of the brains of patients with SMA types 2 and 3 was conducted, utilizing advanced MR techniques. The primary hypothesis posits the existence of specific structural changes in the brains of individuals with SMA in comparison to a healthy population. The aim of the study is to evaluate the utility of MR volumetric techniques, including Voxel-Based Morphometry (VBM) and Surface-Based Morphometry (SBM), in imaging and analyzing neuroanatomical changes in the brains of patients with SMA. The scope of the study included:

1. Verification of the proposed hypothesis through the identification of volumetric changes in the brains of patients with SMA.
2. Precise definition of brain areas susceptible to changes in the course of SMA.
3. Analysis of the correlation between quantitative parameters of the volumetric study and the clinical picture of the disease, as well as laboratory test results in patients with SMA.

4. Assessment of the potential application of volumetry as a tool for diagnostics, monitoring the effectiveness of therapy, and predicting the course of SMA.

## **Material and methods**

At the Department of General, Interventional Radiology, and Neuroradiology of the University Hospital in Wrocław, between October 2021 and March 2023, 27 patients with Spinal Muscular Atrophy types 2, 3a, and 3b, as well as 27 healthy volunteers included in the control group matched by gender and age, were examined.

In both the patient and healthy groups, MRI scans of the brain were performed using a Philips Ingenia MR system with a magnetic field strength of 3 Tesla, utilizing a 32-channel coil dedicated to head and spine examinations. The study protocol included: axial, sagittal, and coronal T1 and T2-weighted images, 3D FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery sequence) images in the axial plane, DWI (diffusion-weighted imaging), and SWI (susceptibility-weighted imaging). The following parameters were used for the 3D T1 sequence: repetition time/echo time: 4 ms/8 ms; flip angle: 8°; number of excitations: 1; resolution: 1 mm x 1 mm, effective slice thickness: 1 mm without gaps, 170 slices, matrix: 250 cm x 250 cm; field of view: 25 cm x 25 cm. Advanced MR techniques were then employed. For brain volume calculation, a volumetric 3D T1 sequence was utilized.

To assess motor functions in patients, the extended Hammersmith scale (Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded, HFMSE) was used. For non-ambulatory individuals, the CHOP INTEND (Children's Hospital Of Philadelphia Infant Test Of Neuromuscular Disorders) test was additionally applied. Cognitive functions of all patients were evaluated using the MoCA (Montreal Cognitive Assessment Test).

## **Results**

1. VBM analysis showed a statistically significant decrease in volumetry in the left thalamus ( $p < 0.001$ ) in the patient group compared to the control group.
2. SBM analysis showed statistically significant volumetric changes in the patient group compared to the control group, involving the depth of sulci and gyri, and the thickness of the cerebral cortex in locations such as: the left orbital sulcus, right orbital sulcus, right middle frontal gyrus, right inferior temporal gyrus, left inferior temporal sulcus, left occipital pole, left cuneus, right suborbital sulcus.
3. The study showed significant statistical differences in brain structure in SMA patients depending on gender, age, genetics (number of copies of the SMN2 gene), SMA type, and motor functions assessed on the HFMSE.

## Conclusions

1. Volumetric brain studies using VBM and SBM methods confirmed the hypothesis that patients with SMA exhibit characteristic changes in the brain compared to the healthy population. VBM analysis indicates the presence of volumetric changes exclusively in the left thalamus of SMA patients, which may suggest the influence of cerebral hemisphere lateralization on the results obtained.
2. In the SBM analysis of SMA patients, differences were observed in the thickness of the cortex and the depth of sulci and gyri compared to the control group, especially in locations such as both orbital sulci, the middle right frontal gyrus, the right orbital sulcus, the left straight gyrus, the left inferior temporal sulcus, the right inferior temporal gyrus, and the left occipital pole. Statistically significant changes were observed in the left orbital sulcus, while in other locations, the adjusted p-values did not exceed 0.4 for depth and were lower than 0.1 for thickness. These results indicate the need for further studies with a larger number of participants to achieve statistical significance.
3. The results of the SBM analysis reveal structural differences in the cerebral cortex of SMA patients compared to the control group, which correlate with gender, age, type of SMA, the number of SMN2 gene copies, and motor function assessed by the HFMSE scale. The structural brain changes in this case do not depend on the severity of clinical features.
4. MR volumetry is an exceptionally sensitive method for detecting structural changes in the brain of patients with SMA. This confirms its value as a useful tool in monitoring disease progression and assessing treatment effects.