



UNIwersYTET MEDYCZNY
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

Wydział Lekarski Kształcenia Podyplomowego
Katedra Radiologii

lek. Ewelina Marciniwicz

**Ocena wartości badania wolumetrii rezonansu magnetycznego w
diagnostyce wybranych chorób infekcyjnych i demielinizacyjnych
mózgowia.**

PRACA DOKTORSKA

Promotor: dr hab. n. med. Joanna Bładowska, prof. nadzw.

WROCLAW

1. STRESZCZENIE

Rozprawa doktorska oparta o cykl publikacji.

Zanik mózgu jest typowym objawem starzenia się organizmu i zaniku komórek nerwowych. Według danych literaturowych postęp zaników korowo-podkorowych dokonuje się w przebiegu procesu starzenia się mózgu w tempie około 0,1 do 0,3% rocznie. W ostatnich latach dokonał się ogromny postęp w diagnostyce obrazowej. Szczególnie dynamiczny rozwój nastąpił w przypadku nowych, zaawansowanych technik rezonansu magnetycznego. Nową techniką ilościową, która budzi szczególne zainteresowanie neurologów jest wolumetria rezonansu magnetycznego. Pozwala ona na śledzenie i pomiar, w sposób obiektywny, zachodzących procesów przebudowy i reorganizacji tkanki mózgowej.

Pierwszy projekt badawczy poświęcony był ocenie i monitorowaniu wewnątrzczaszkowych parametrów wolumetrycznych mózgowia oraz ich korelacji z wykonanymi testami neuropsychologicznymi u pacjentów z przewlekłą infekcją wirusowego zapalenia wątroby typu C (HCV). Przez ponad 20 lat w leczeniu przewlekłego zakażenia HCV stosowany był interferon alfa, jednak skuteczność tej terapii zwykle nie przekraczała 50%. Dużym postępem w leczeniu tej choroby było wprowadzenie nowych leków w 2011 roku. Okazało się, że nowa bezinterferonowa terapia za pomocą tzw. DAA (Direct Acting Antivirals) osiąga niemal 100% skuteczność. Wpływ nowych leków na zmiany w mózgowiu nie jest określony i wymaga dalszych badań.

Podjęto próbę określenia wpływu nowej bezinterferonowej terapii na zmiany w mózgowiu w przebiegu tej infekcji. Jest to pionierski projekt w skali światowej, ponieważ do chwili obecnej brak jest danych w literaturze dotyczących zmian w mózgowiu, w tym ewentualnej regresji zmian zanikowych, po zastosowaniu terapii bezinterferonowej u pacjentów przewlekle zakażonych wirusem HCV.

Drugi projekt badawczy obejmuje analizę zmian wolumetrycznych mózgowia u chorych na Stwardnienie Rozsiane (SM). U osób chorych na SM zanik mózgowia przebiega w sposób bardziej nasilony w porównaniu do zdrowej populacji w tym samym wieku, tj. w tempie około 0,5 do 1% rocznie. Liczne doniesienia w literaturze potwierdzają przydatność

wykorzystania w praktyce klinicznej wolumetrii rezonansu magnetycznego w celu oceny progresji choroby oraz do prognozowania dalszego jej przebiegu. Ma to ogromne znaczenie dla pacjentów z SM, u których szybka diagnostyka i wdrożenie leczenia pozwala chociaż częściowo ograniczyć zaburzenia ruchowe i poznawcze a tym samym poprawić jakość życia. Konieczne wydaje się opracowanie technik służących do pomiarów skuteczności leczenia oraz oceny przebiegu choroby. Zauważalna jest silna potrzeba określenia czynnika predylekcyjnego dla dalszego przebiegu choroby. Oceniane do tej pory parametry kliniczne oraz zmiany demielinizacyjne nie dostarczają jednak szczególnie użytecznych informacji, które pozwalałyby na prognozowanie progresji stopnia niepełnosprawności. Deterioracja poznawcza wydaje się być bardziej związana ze składową neurodegeneracyjną procesu chorobowego, której wyrazem jest neuroatrofia, niż zapalną. Dlatego też prowadzenie badań obrazowych jednocześnie z wolumetryczną analizą długoterminowo może okazać się szczególnie przydatne dla monitorowania postępu choroby i efektów leczenia. Pozwalają one na śledzenie procesów przebudowy i reorganizacji tkanki mózgowej u osób z chorobą neurodegeneracyjną, a także analizę odpowiedzi na zastosowane leczenie.

Celem pracy doktorskiej była ocena przydatności technik wolumetrycznych dla monitorowania dynamiki zmian zanikowych mózgowia w przebiegu infekcji HCV oraz procesu demielinizacyjnego pod wpływem zastosowanego leczenia, a dokładnie:

1. Ocena zmian zanikowych mózgowia u pacjentów z przewlekłą infekcją HCV oraz próba określenia wpływu nowej bezinterferonowej terapii na zmiany wolumetryczne w mózgowiu po zakończeniu skutecznej terapii.
2. Określenie korelacji pomiędzy stopniem zaniku poszczególnych struktur mózgowia a postępem niepełnosprawności psychofizycznej pacjentów cierpiących na SM.

Cel ten zrealizowano poprzez przeprowadzenie dwóch projektów badawczych, z których każdy stanowił podstawę dla artykułu współtworzącego cykl [1,2].

W ramach pierwszego projektu badawczego poddano analizie stopień zaniku mózgowia 11 pacjentów (6 kobiet i 5 mężczyzn, średnia wieku 52 lata) przewlekle zakażonych HCV przed oraz po zakończonym leczeniu terapią bezinterferonową oraz 18 osób grupy kontrolnej (10 kobiet i 8 mężczyzn, średnia wieku 48 lat), zrekrutowanej głównie z personelu szpitalnego.

Wyniki parametrów wolumetrycznych skorelowano z przeprowadzonymi równocześnie testami psychologicznymi w celu oceny następstw klinicznych zmian w OUN.

W drugim projekcie badawczym ocenie poddano zmiany wolumetryczne Rezonansu Magnetycznego (MR) mózgowia 17 pacjentów z MS (12 kobiet i 5 mężczyzn, średnia wieku 52 lata) oraz 24 osób grupy kontrolnej (13 kobiet i 11 mężczyzn, średnia wieku 48 lat). U pacjentów z grupy badanej w celu klinicznej oceny niesprawności przeprowadzono ocenę stanu niepełnosprawności za pomocą skali Expanded Disability Status Scale (EDSS). Oceny dokonano w momencie wyjściowego badania MR oraz po około 2 latach obserwacji.

Uczestników obu badań przebadano aparatem MR o natężeniu pola magnetycznego 1.5T. Sekwencja BRAVO została dołączona do standardowych protokołów badań MR wykonywanych u pacjentów z HCV i stwardnieniem rozsianym. Na podstawie objętościowej sekwencji Bravo, w dedykowanym oprogramowaniu FreeSurfer dokonano segmentacji mózgowia na istotę białą i szarą, a następnie wyodrębniono poszczególne struktury podkorowe oraz zmierzono ich objętość.

W projekcie obejmującym pacjentów chorych na HCV, sześć miesięcy po zastosowaniu nowej bezinterferonowej terapii wykazano istotną statystycznie utratę objętości w: zakręcie obręczy ($p = 0,029$), zakrętach i bruzdach płata czołowego ($p = 0,034$), w przednim segmencie kory wyspy ($p = 0,01$) oraz w przednim segmencie bruzdy bocznej ($p=0,044$).

Wysunięto hipotezę, sugerującą, że zmiany te mogą odzwierciedlać tzw. pseudoatrofię korowo-podkorową spowodowaną zmniejszeniem obrzęku i zapalenia zależnego od przewlekłej infekcji HCV.

W badaniu dotyczącym stwardnienia rozsianego, metoda wolumetrii wykazała istotne statystycznie zmniejszenie objętości w 14 lokalizacjach w porównaniu do grupy kontrolnej, w tym, w obszarach strategicznych dla różnych funkcji poznawczych, takich jak: lewy obszar Broca po stronie lewej, część oczodołowa zakrętu czołowego dolnego, prawa kora somatosensoryczna ($p = 0,000538$), kora tylnej części zakrętu obręczy po stronie prawej ($p = 0,050$), kora oczodołowo-czołowa ($p = 0,003$), płat przyśrodkowy ($p = 0,007$), kora lewego zakrętu tylnego ($p = 0,047$).

Ponadto wykazano istotnie większy zanik w sześciu obszarach w obrębie istoty szarej w grupie osób z progresją choroby w porównaniu z chorymi bez cech progresji w czasie

dwuletniej obserwacji. Były to następujące obszary: lewa kora wyspy ($p=0.0050$), zakręt potyliczno-skroniowy przysrodkowy (zakręt wrzecionowaty) ($p= 0.0448$), prawa przednia część zakrętu obręczy ($p=0.0904$), część oczodołowa zakrętu czołowego dolnego ($p=0.0531$).

Wyniki badań własnych mogą wskazywać, że utrata istoty szarej w stwardnieniu rozsianym może być jednym z istotnych czynników odpowiedzialnych za postęp niepełnosprawności fizycznej i pogorszenie funkcji poznawczych w przebiegu choroby. Wykorzystanie wyniku skali EDSS wraz z pomiarami wolumetrycznymi zapewnia wiarygodną korelację między obrazem radiologicznym a stanem klinicznym oraz optymalną charakterystykę upośledzenia czynnościowego w SM.

Ostatnią publikacją w cyklu jest praca poglądowa, przedstawiająca obecną rolę technik wolumetrycznych w diagnostyce chorób demielinizacyjnych, ocenie efektywności leczenia i progresji klinicznej [3]. W artykule podsumowano dotychczasowe doniesienia literaturowe nt. zastosowania w praktyce wewnątrzczaszkowych parametrów wolumetrycznych, dokonano przeglądu dostępnych automatycznych oprogramowań służących do tego typu obliczeń, a także omówiono aktualne wyniki badań dotyczące dokładności wyników powyższych technik.

Wolumetria rezonansu magnetycznego wydaje się być obiecującą techniką neurobrazowania, która mogłaby dostarczać komplementarnej do klasycznych obrazów MR, ilościowej informacji o stanie istoty białej i szarej mózgowia, i tym samym być pomocna przy podejmowaniu decyzji dotyczących leczenia pacjentów ze schorzeniami Ośrodkowego Układu Nerwowego (OUN). Wyniki przeprowadzonej analizy mogą umożliwić wprowadzenie opisywanych technik do codziennej praktyki jako trafnego i rzetelnego narzędzia diagnostycznego służącego do oceny postępu choroby oraz rokowania w badanych jednostkach chorobowych.

2. ABSTRACT

Doctoral thesis based on a series of publications.

Brain loss is a typical symptom of ageing of the body and the loss of nerve cells. According to literature data, the progression of cortical and subcortical atrophy occurs in the course of ageing of the brain at a rate of about 0.1 to 0.3% per year. In recent years, huge progress has been made in diagnostics imaging. In particular, dynamic development has occurred in the case of new, advanced Magnetic Resonance techniques. The new quantitative technique that arouses special interest among neurologists is Magnetic Resonance volumetry. It allows measurement of the processes of remodelling and reorganisation of brain tissue. The first research project was devoted to the evaluation and monitoring of intracranial volumetric parameters of the brain and their correlation with the performed neuropsychological tests in patients with chronic viral type C virus infection (HCV). For over 20 years, interferon alpha has been used to treat chronic HCV infection, but the efficacy of this therapy usually does not exceed 50%. The introduction of new drugs in 2011 was a big advance in the treatment of this disease. It turned out that the new non-interferon therapy using so-called DAA (Direct Acting Antivirals) achieves almost 100% efficiency. The effect of new drugs on brain changes is not specified and requires further research.

We have made an effort to determine the influence of new non-interferon therapy on brain changes in the course of this infection. It is a pioneer project on a global scale, because up to now there has been no data available in the literature on brain changes, including the possible regression of atrophic changes, after the use of non-interferon therapy in patients chronically infected with HCV.

The second research project includes the analysis of volumetric brain changes in patients with Multiple Sclerosis (MS). In patients with MS, cerebral atrophy is more pronounced compared to healthy population of the same age - at a rate of around 0.5 to 1% per year. Numerous reports in the literature confirm the usefulness of using magnetic resonance volumes in clinical practice in order to assess the progression of the disease and to predict future disability. This is extremely important for patients with MS, where quick diagnosis and treatment implementation can at least partially reduce movement and cognitive

disorders and improve the quality of life. It seems necessary to develop techniques for measuring the effectiveness of treatment and disease progression. There is a strong need to determine the areas that have predilection for further disease deterioration. Clinical parameters and demyelinating lesions, however, do not provide enough information that would allow predicting the progression of disability. Cognitive deterioration seems to be more related to the neurodegenerative component of the disease process, which is manifested by neuroatrophy, rather than inflammation. Therefore, conducting imaging studies simultaneously with volumetric long-term analysis may be particularly useful for monitoring disease progression and treatment effects. They allow you to follow the processes of remodelling and reorganising brain tissue in people with neurodegenerative disease, as well as analysing the response to the treatment.

The aim of the doctoral thesis was to assess the usefulness of volumetric techniques for monitoring the dynamics of atrophic changes in the course of HCV infection and the demyelinating process under the influence of the applied treatment, namely:

1. Evaluation of atrophic changes in the brain in patients with chronic HCV infection and an attempt to determine the influence of new non-interferon therapy on volumetric changes in the brain after successful therapy.
2. Determination of the correlation between the degree of decay of individual brain structures and the progress of psychophysical disability in patients suffering from MS.

With regard to the aim, two research projects were conducted, each being the basis for one of the publications included in the series [1,2].

As part of the first experiment, cerebral atrophy was analysed in 11 patients (6 women and 5 men, mean age 52) chronically infected with HCV before and after treatment with non-interferon therapy and 18 controls (10 women and 8 men, mean age 48 years), recruited mainly from hospital staff. The results of volumetric parameters were correlated with simultaneous psychological tests to assess the consequences of clinical changes in the CNS.

In the second research project, volumetric changes in Magnetic Resonance (MR) of the brain were evaluated in 17 MS patients (12 women and 5 men, 52 years mean age) and 24 controls (13 women and 11 men, mean age 48 years). Patients in the study group were

assessed for disability using the Expanded Disability Status Scale (EDSS) . The assessment was made at the baseline MR examination and after about 2 years of follow-up.

The participants of both experiments were examined with the use of a 1.5 T MR device. The BRAVO sequence has been included in standard MR protocols performed in patients with HCV and multiple sclerosis. Based on the volumetric Bravo sequence, the dedicated FreeSurfer software segmented the brain into white and grey matter, and then separated individual subcortical structures and measured their volume.

In a project involving patients with HCV, six months after the new non-interferon therapy, HCV patients after treatment displayed significant volume loss in the subcallosal cingulate gyrus ($p = .029$), transverse frontopolar gyri and sulci ($p = .034$), anterior segment of the circular sulcus of the insula ($p = .01$) and horizontal ramus of the anterior segment of the lateral sulcus ($p = .044$) We suggested that these changes may reflect cortical and subcortical pseudoatrophy due to the decrease in edema and inflammation dependent on chronic HCV infection.

Compared with healthy controls, MS patients during the follow-up period displayed significant decrease in brain parenchymal volumes in several areas within grey matter, including strategic areas for various cognitive functions, such as: Broca's area (pars triangularis and pars opercularis), somatosensory area, primary motor area (anterior), somatosensory area, Left Insula Cortex.

Significantly higher volume loss was found in MS patients with progression compared to those with stable disease in several areas: Left Medial occipito-temporal sulcus and lingual sulcus ($p=0.044$), Left middle temporal gyrus ($p=0.024$), Right anterior part of the cingulate gyrus ($p=0.090$), Right Lateral Orbital Sulcus ($p=0.006938$), Opercular part of inferior frontal gyrus ($p=0.053178$) and Left Insula Cortex ($p=0.005000$)

The results of our research may indicate that the loss of grey matter in multiple sclerosis may be one of the important factors responsible for the progression of physical disability and deterioration of cognitive functions in the course of the disease. The use of the EDSS result together with volumetric measurements provides a reliable correlation between the radiological changes and the clinical condition. The last publication in the series is a

review paper presenting the current role of volumetric techniques in the diagnosis of demyelinating diseases, assessment of treatment effectiveness and clinical progression [3]. The article summarises current literature on the application of intracranial volumetric parameters in practice, review of available automatic software for this type of calculations, as well as current results of research on the accuracy of the results of the above techniques.

Magnetic resonance volumetry seems to be a promising advanced technique that could provide comprehensive and quantitative information about the state of white and grey matter and thus be helpful in making treatment decisions concerning patients with Central Nervous System (CNS) disorders. The results of the conducted analysis may enable the described techniques to be introduced into everyday practice as a valid and reliable diagnostic tool used to assess the disease's progression and prognosis of future disability.

The publications included in the series:

1. **Marciniewicz E**, Podgórski P, Pawłowski T, Małyszczak K, Fleischer-Stępniewska K, Knysz B, Waliszewska-Prosół M, Żelwetro A, Rymer W, Inglot M, Ejma M, Szaśiadek M, Bładowska J.: Evaluation of brain volume alterations in HCV-infected patients after interferon-free therapy: A pilot study. *J Neurol Sci* 2019; 399:36–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30769221>.
(IF 2.448, Pkt. MNiSW: 25)
2. **Marciniewicz E**, Pokryszko-Dragan A, Podgórski P, Małyszczak K, Zimny A, Kołtowska A, Budrewicz S, Szaśiadek M, Bładowska J. Quantitative magnetic resonance assessment of brain atrophy related to selected aspects of disability in patients with multiple sclerosis: preliminary results. *Pol. J. Radiol.* 2019; 84: e171-e178. <https://doi.org/10.5114/pjr.2019.84274>.
(Pkt. MNiSW: 15.0)
3. **Marciniewicz E**, Podgórski P, Szaśiadek M, Bładowska J.: The role of MR volumetry in brain atrophy assessment in multiple sclerosis: A review of the literature. *Adv Clin Exp Med* 2019; 28(7):0–0. Available from: <http://www.advances.umed.wroc.pl/advance-of-print/94137.pdf>.
(IF 1.262, Pkt. MNiSW: 15)

