

## **Rozprawa doktorska oparta o cykl publikacji.**

Obrazowanie tensora dyfuzji (diffusion tensor imaging, DTI) to nowoczesna technika rezonansu magnetycznego (MR) oparta na detekcji fizjologicznych, mikroskopijnych ruchów dyfuzyjnych cząsteczek wody w przestrzeni zewnątrzkomórkowej tkanek, tzw. ruchów Browna. Dwa główne parametry oceniane w badaniu DTI to wielkość dyfuzji wody w objętości tkanki, wyrażona w postaci rzeczywistego współczynnika dyfuzji (apparent diffusion coefficient, ADC) oraz stopień ukierunkowania ruchu cząsteczek wody czyli tzw. frakcjonowana anizotropia (fractional anisotropy, FA). Ze względu na uporządkowaną budowę tkanki nerwowej ośrodkowego układu nerwowego (OUN), charakteryzuje się wysoką wartością współczynnika FA oraz doskonale nadaje się do oceny zaburzeń dyfuzji metodą DTI.

Obrazowanie rezonansu magnetycznego jest radiologiczną metodą z wyboru dla oceny patologii OUN, w tym dwóch poddanych badaniu w niniejszej rozprawie doktorskiej jednostek chorobowych: zwyrodnieniowej mielopatii szyjnej (cervical spondylotic myelopathy, CSM) oraz stwardnienia rozsianego (multiple sclerosis, MS). Jednocześnie klasyczne obrazy MR cechuje umiarkowana czułość w wykrywaniu uszkodzenia tkanki nerwowej OUN, za czym przemawiają wyniki badań histopatologicznych oraz częste rozbieżności pomiędzy wynikami badań obrazowych a statusem klinicznym pacjentów. Sekwencja tensora dyfuzji, dostarczająca informację pochodzącą niemal z poziomu komórkowego, jest potencjalnie metodą pozwalającą na wykrycie zaburzeń niewidocznych w klasycznych obrazach MR.

Celem pracy doktorskiej była ocena przydatności techniki tensora dyfuzji w diagnostyce wybranych chorób zwyrodnieniowych i demielinizacyjnych OUN, a dokładnie:

1. W diagnostyce nieprawidłowości w szyjnym odcinku rdzenia kręgowego w przebiegu choroby zwyrodnieniowej kręgosłupa o różnym stopniu zaawansowania;
2. W diagnostyce uszkodzenia prawidłowo wyglądającej (w klasycznym badaniu MR) istoty białej mózgowia u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.

Cel ten zrealizowano poprzez przeprowadzenie dwóch projektów badawczych, z których każdy stanowił podstawę dla artykułu współtworzącego cykl [1,3].

W ramach pierwszego projektu badawczego oceniono konwencjonalne obrazy MR oraz skany DTI szyjnego odcinka kręgosłupa 132 pacjentów w różnym stadium choroby

zwyrodnieniowej oraz 25 osób grupy kontrolnej. Kryteriami włączenia do grupy pacjentów były kliniczne i radiologiczne objawy choroby zwyrodnieniowej kręgosłupa szyjnego.

W drugim projekcie badawczym, ocenie poddano konwencjonalne obrazy MR oraz skany DTI mózgowia 36 pacjentów z MS oraz 16 osób grupy kontrolnej. Do grupy badanej zostali włączeni pacjenci pozostający pod opieką Kliniki Neurologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, spełniający następujące kryteria: 1) klinicznie pewne MS według zmodyfikowanych kryteriów McDonalda z 2010r, 2) rzutowo-remisyjna postać choroby, 3) łagodna niepełnosprawność wg skali EDSS (Expanded Disability Status Scale  $\leq 3.5$ ).

Uczestników obu badań przebadano aparatem MR o natężeniu pola magnetycznego 1.5T. Sekwencja DTI została dołączona do standardowych protokołów badań MR wykonywanych u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową kręgosłupa szyjnego i stwardnieniem rozsianym. Pomiaru wartości współczynników FA i ADC dokonano metodą manualną, poprzez umieszczenie obszarów zainteresowania (region of interest, ROI) na wygenerowanych w dedykowanym oprogramowaniu stacji roboczej mapach FA i ADC, odpowiednio rdzenia kręgowego i mózgowia. U pacjentów z MS wartości współczynników zmierzono w obrębie prawidłowo wyglądającej istoty białej mózgowia, w wybranych drogach kojarzeniowych, spoidłowych i projekcyjnych.

Wyniki obu projektów badawczych potwierdzają dużą czułość metody DTI w wykrywaniu zmian w obrębie prawidłowo wyglądającej w klasycznych obrazach MR tkanki nerwowej OUN. W przypadku choroby zwyrodnieniowej kręgosłupa szyjnego, sekwencja DTI wykazała zaburzenia dyfuzji w obrębie rdzenia kręgowego już na bardzo wczesnym etapie zwężenia kanału kręgowego, pomimo braku widocznego ucisku oraz braku podwyższonego sygnału rdzenia w obrazach T2-zależnych. Istotnie statystycznie różnice w wartości parametrów FA i ADC wystąpiły już pomiędzy grupą kontrolną a grupą badaną reprezentującą najmniejszy stopień zaawansowania zmian zwyrodnieniowych, w której widoczny był jedynie ucisk worka oponowego ze zwężeniem przestrzeni podpajęczynówkowej ( $p < 0.001$ ).

W badaniu dotyczącym stwardnienia rozsianego, metoda DTI wykazała istotne statystycznie obniżenie wartości współczynnika FA w obrębie prawidłowo wyglądającej istoty białej mózgowia pacjentów w 6 z 14 badanych lokalizacji, a dokładnie : obustronnie w pęczkach podłużnych dolnych i czołowo-potylicznych dolnych ( $p < 0.001$ ) oraz w lewym konarze środkowym mózdzku i prawym pęczku podłużnym górnym ( $p < 0.05$ ). Znaczący statystycznie wzrost ADC w grupie pacjentów w porównaniu do grupy kontrolnej

zaobserwowano w odnodze tylnej prawej torebki wewnętrznej i prawym pęczku podłużnym górnym ( $p < 0.002$ ).

Ostatnią publikacją w cyklu jest praca pogładowa, przedstawiająca obecną rolę metody DTI w diagnostyce mielopatii szyjnej, będącej najpoważniejszym powikłaniem choroby zwyrodnieniowej kręgosłupa szyjnego [2]. W artykule zaprezentowano podstawy obrazowania DTI w obszarze rdzenia kręgowego, dokonano przeglądu technik akwizycji oraz różnych metod przetwarzania danych uzyskanych z badania DTI, a także omówiono aktualne wyniki badań dotyczące przydatności techniki tensora dyfuzji w diagnostyce zmian w rdzeniu kręgowym w przebiegu choroby zwyrodnieniowej kręgosłupa.

Obrazowanie tensora dyfuzji wydaje się obiecującą techniką neuroobrazowania, która mogłaby dostarczać komplementarnej do klasycznych obrazów MR, ilościowej informacji o stanie tkanki nerwowej rdzenia kręgowego i mózgowia, i tym samym być pomocna przy podejmowaniu decyzji dotyczących leczenia pacjentów ze schorzeniami OUN.

#### **Publikacje wchodzące w skład cyklu:**

1. Banaszek A., Bładowska J., Szewczyk P., Podgórski P., Sasiadek M. : Usefulness of diffusion tensor MR imaging in the assessment of intramedullary changes of the cervical spinal cord in different stages of degenerative spine disease. *Eur. Spine J.* 2014 Vol.23 no.7; s.1523-1530. (IF 2.066, Pkt. MNiSW: 30.0)
2. Banaszek A., Bładowska J., Podgórski P., Sasiadek M. : Role of Diffusion Tensor MR Imaging in Degenerative Cervical Spine Disease: a Review of the Literature. *Clin Neuroradiol.* 2015 Sep 30. [Epub ahead of print]. (IF 2.887, Pkt. MNiSW: 25)
3. Banaszek A., Bładowska J., Pokryszko-Dragan A., Podemski R., Sasiadek M. : Evaluation of the degradation of the selected projectile, commissural and association white matter tracts within normal appearing white matter in patients with multiple sclerosis using diffusion tensor MR imaging – a preliminary study. *Pol. J. Radiol.* 2015 Vol.80; s.457-463. (Pkt. MNiSW: 15.0)