



UNIwersytet
PRZYRODNICZY
WE WROCLAWIU

Dynamika zmian rdzenia kręgowego w obrazowaniu tensora dyfuzji (DTI) na modelu zwierzęcym

Rozprawa na stopień doktora nauk weterynaryjnych

Ilek. wet. Karolina Owsieńska-Schmidt

Katedra Chorób Wewnętrznych z Kliniką Koni, Psów i Kotów,

Wydział Medycyny Weterynaryjnej,

Uniwersytet Przyrodniczy we Wrocławiu

Promotorzy:

dr hab. Marcin Wrzosek, prof. UPWr, dipl. ECVN

Katedra Chorób Wewnętrznych z Kliniką Koni, Psów i Kotów,

Wydział Medycyny Weterynaryjnej, Uniwersytet Przyrodniczy we Wrocławiu

dr hab. Anna Zimny, prof. UMW

Katedra Radiologii, Zakład Radiologii Ogólnej, Zabiegowej i Neuroradiologii

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

Wrocław 2023

ProHum – Interdyscyplinarna Szkoła Doktorska – planowanie badań eksperymentalnych, tworzenie i optymalizacja zwierzęcych modeli doświadczalnych z umiejętnościami transferowania ich do badań klinicznych w medycynie człowieka

Umowa nr POWR.03.02.00-00-I008/17

Streszczenie pracy w języku polskim

Urazy rdzenia kręgowego stanowią poważny problem zarówno w medycynie weterynaryjnej, jak i człowieka. Głównym wyzwaniem jest trudność obiektywnej oceny stopnia uszkodzenia rdzenia przy użyciu standardowych metod diagnostycznych opartych na obrazach strukturalnych. W naszej pracy wykorzystaliśmy zaawansowaną technikę obrazowania rezonansem magnetycznym – tensor dyfuzji (ang. *diffusion tensor imaging* – DTI), która ma obiecujące zastosowanie w obiektywnej ocenie struktury rdzenia kręgowego na poziomie tkankowym.

Nadrzędnym celem pracy była ocena mikrostruktury rdzenia kręgowego przy użyciu techniki tensora dyfuzji na dwóch modelach zwierzęcych – modelu świni oraz modelu psa.

W pierwszej części pracy zdecydowaliśmy się zastosować tę metodę u zdrowych świń ze względu na ich szybki przyrost masy ciała oraz anatomiczne i fizjologiczne podobieństwo do człowieka. Ta część badania miała na celu weryfikację zmian parametrów uzyskanych za pomocą DTI w procesie wzrostu organizmu. Chcieliśmy również określić, czy wartości DTI zmieniają się na różnych poziomach przebiegu rdzenia kręgowego.

Modelem był zdrowy, rosnący i nieuszkodzony rdzeń kręgowy świni – zbadano 19 świń rasy polskiej białej w zakresie wagowym 24-120 kg (średnia 48 kg, mediana 48 kg) i w wieku od 2,5 do 11 miesięcy (średnia 5 miesięcy, mediana 5,5 miesiąca). Parametry DTI mierzono w trzech grupach wagowych: do 29 kg (n=5), 30-59 kg (n=6) i od 60 kg (n=8). Badanie DTI wykonano skanerem rezonansu magnetycznego o indukcji pola 1,5 Tesla (1,5T) (Philips, Ingenia). Analizę obrazu przeprowadzono przy użyciu programu Fiber Track (stacja robocza Philips, Ingenia), rysując ręcznie 9 obszarów zainteresowania (ang. *regions of interest* – ROIs), na przebiegu rdzenia kręgowego. Pomiary wykonywano w trzech odcinkach: szyjnym, piersiowo-

lędźwiowym i lędźwiowym rdzenia kręgowego, tj. dokładnie na wysokości przestrzeni międzykręgowych C4/C5, Th13/L1 i L4/L5 oraz w każdym przypadku jeden segment doczaszkowo i jeden doogonowo od wyżej wymienionych miejsc. Wartości parametrów DTI, anizotropii frakcjonowanej (ang. *fractional anisotropy* – FA) i rzeczywistego współczynnika dyfuzji (ang. *apparent diffusion coefficient* – ADC) uzyskano dla każdego ROIs, a następnie porównano.

Wykazano, że istnieje korelacja między wiekiem i przyrostem masy ciała, a zmianą parametrów FA i ADC. Co więcej, zauważono, że wraz ze wzrostem masy ciała i wieku, wartości FA rosną, a ADC maleją, podczas gdy wartości pomiarów FA i ADC nie różniły się istotnie między trzema odcinkami rdzenia kręgowego.

Uzyskano wyniki, które mogą być przydatne w określaniu wartości referencyjnych dla nieuszkodzonego, rosnącego rdzenia kręgowego zwierząt i ludzi. Otrzymane w procesie wzrostu świń wartości DTI pozwoliły nam zobrazować dynamikę modelu rosnącego rdzenia kręgowego, który może być stosowany zarówno w medycynie weterynaryjnej, jak i człowieka, do porównawczej, obiektywnej oceny mikrostruktury rdzenia kręgowego.

Druga część badania miała na celu ocenę parametrów DTI u psów ze zdiagnozowaną kompresją rdzenia kręgowego przed i po zabiegu chirurgicznej dekompresji.

Do badania zakwalifikowano 9 psów poddanych chirurgicznej dekompresji rdzenia kręgowego z powodu ekstruzji krążka międzykręgowego (ang. *intervertebral disc extrusion* – IVDE) (C2/C3, C3/C4, Th11/Th12, L2/L3, L3/L4, L4/L5). Badanie MRI wykonano skanerem rezonansu magnetycznego o indukcji pola 1,5T (Philips, Ingenia) bezpośrednio przed i 10-14 dni po operacji. Dwa parametry DTI: FA i ADC, zostały zmierzone poprzez manualne naniesienie ROIs (program Fiber Track, Philips, Ingenia) w trzech miejscach: miejscu kompresji (ROI2, ang. *spinal*

cord injury – SCI), jeden segment doczaszkowo (ROI1) i jeden segment doogonowo (ROI3) od uszkodzenia rdzenia kręgowego (SCI). Oceniono stan neurologiczny przed i po operacji.

U 8 z 9 psów stan neurologiczny po zabiegu uległ poprawie. W porównaniu z wartościami przedoperacyjnymi wartości ADC mierzone w miejscu SCI wzrosły ($p = 0,01$), a wartości FA zmniejszyły się ($p = 0,03$). Odwrotnie niż w miejscu SCI, doogonowo od niego wartości ADC obniżyły się pozabiegowo ($p = 0,04$). Jednocześnie wartości ADC w kierunku doczaszkowym od miejsca uszkodzenia, a także wartości FA na poziomie doczaszkowym i doogonowym od ogniska SCI nie różniły się znacząco.

Wyniki sugerują, że DTI jest wiarygodnym narzędziem do oceny stanu rdzenia kręgowego psów, a parametry ADC pozytywnie korelują z oceną stanu neurologicznego badanych zwierząt. Co za tym idzie, pomiary wartości DTI mogą zapewnić bardziej obiektywną ocenę stanu rdzenia kręgowego. Najbardziej obiecującym zastosowaniem DTI jest przedoperacyjna ocena rokowania, dotycząca powrotu pacjenta do zdrowia.

Streszczenie pracy w języku angielskim (abstract)

Spinal cord injuries are a great concern in veterinary and human medicine. The main problem in this field is the difficulty of evaluating the degree of damage objectively using standard structural imaging methods. In our work, we used an advanced magnetic imaging technique – diffusion tensor imaging (DTI) – that has promising applications for the objective assessment of the microstructure of the spinal cord.

The overall objective of the work was to assess spinal cord microstructure using DTI, in two animal models – the swine and dog model.

We decided to apply this method to healthy pigs as a model organism due to their rapid weight gain, anatomical and physiological similarity to humans. This part of the study aimed to verify the parameters obtained using DTI change during the growth process. We also wanted to identify if the DTI values change on the course of the spinal cord different levels.

The model was a healthy growing porcine spinal cord (19 pigs, Polish White, weight 24–120 kg, mean 48 kg, median 48 kg, age 2.5–11 months, mean 5 months, median 5.5 months). DTI parameters were measured in three weight groups: up to 29 kg (five pigs), 30–59 kg (six pigs), and from 60 kg up (eight pigs). DTI was performed with a 1.5 Tesla magnetic resonance scanner (Philips, Ingenia). Image post-processing was done using the Fiber Track package (Philips Ingenia workstation) by manually drawing the regions of interest (nine ROIs). The measurements were recorded for three sections: the cervical, thoracolumbar and lumbar segments of the spinal cord at the C4/C5, Th13/L1, and L4/L5 vertebrae levels. In each case, one segment was measured cranially and one caudally from the above-mentioned places. The

values of fractional anisotropy (FA) and apparent diffusion coefficient (ADC) were obtained for each ROIs and compared.

A correlation between age, weight gain, and change in FA and ADC parameters was shown. Moreover, it is noted that, with increasing weight and age, the FA parameter increases and ADC decreases, whereas the FA and ADC measurement values did not significantly change between the three sections of the spinal cord.

Obtained results could be useful in determining reference DTI values for the undamaged spinal cords of animals and growing humans. The obtained values related to porcine growth will allow us to achieve a model of the growing spinal cord that can be used in both veterinary and human medicine for the objective assessment of the spinal cord microstructure, as the reference point.

The second part of the study aimed to assess the DTI parameters in dogs with diagnosed spinal compression before and after surgical decompression.

Nine dogs qualified for the research underwent surgical decompression of the spinal cord due to intervertebral disc extrusion (IVDE) (C2/C3, C3/C4, Th11/Th12, L2/L3, L3/L4, L4/L5). MRI was performed with a 1.5 Tesla magnetic resonance scanner (Philips, Ingenia) directly before and 10-14 days after the surgery. Two DTI parameters: FA and ADC, were measured by manually drawing ROI in three places: compression sites (ROI2=SCI), one segment cranially (ROI1) and one segment caudally (ROI3) from the spinal cord injury (SCI). The neurological status before and after surgery was assessed.

In 8/9 dogs, the neurological condition improved. ADC values measured at the SCI increased ($p = 0.01$), and FA values decreased ($p = 0.03$) after the procedure compared to the pre-operative values. Conversely, caudally to SCI ADC values after surgery decreased ($p = 0.04$).

The ADC values cranially to the lesion site, as well as FA values at the cranial and caudal levels to SCI did not change significantly.

Findings suggest that DTI is a reliable tool for the canine spinal cord condition assessment, as ADC parameters positively correlated with a neurological assessment. DTI values measurements may provide a more objective spinal cord status assessment. The most promising application of DTI is the pre-operative assessment of the prognosis for recovery.