

lek. Katarzyna Sułkowska

Znaczenie pomiarów dyfuzji tkankowej metodą rezonansu magnetycznego w nerkach u pacjentów z ich niewydolnością lub po przeszczepieniu

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne

Promotor: prof. dr hab. Marek Gołębiowski

Promotor pomocniczy: dr n. med. Piotr Palczewski

I Zakład Radiologii Klinicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego



I Zakład Radiologii Klinicznej
[Signature]
prof. dr hab. Marek Gołębiowski

Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2021

dr n. med.
PIOTR PALCZEWSKI
Specjalista Radiologii
i diagnostyki obrazowej
[Signature]

Streszczenie w języku polskim

Obrazowanie dyfuzyjne rezonansu magnetycznego (DW-MRI – diffusion weighted magnetic resonance imaging) jest unikalną techniką pozwalającą na zobrazowanie przemieszczania się cząsteczek wody w tkance. Istnieją dwa podstawowe modele analizy otrzymanych przy pomocy DW-MRI danych. W modelu monoeksponencjalnym każde przemieszczenie się cząsteczek wody, czy to w przestrzeni zewnątrznaczyniowej (spowodowane ruchami Browna) czy wewnątrznaczyniowej (spowodowane różnicą gradientu ciśnień), jest ilościowo oceniane za pomocą jednego sumarycznego parametru – pozornego współczynnika dyfuzji (ang. apparent diffusion coefficient - ADC). Bardziej złożony model bieksponencjalny, zwany również obrazowaniem niekoherentnego ruchu cząsteczek wody w wokselu (ang. intravoxel incoherent motion – IVIM) pozwala na rozróżnienie pomiędzy rzeczywistą dyfuzją oraz pseudodyfuzją w skutek innych zjawisk niż ruchy Browna (głównie perfuzji). Do opisu tych dwóch oddzielnych komponentów służą trzy parametry: D - ilościowy parametr rzeczywistej dyfuzji, D^* - ilościowy parametr pseudodyfuzji oraz F_p (frakcja perfuzyjna) - parametr odzwierciedlający procent objętości woksela, w którym zachodzi pseudodyfuzja (zajęty przez naczynia kapilarne). Podstawą sekwencji dyfuzyjnych są odpowiednio dobrane gradienty pola magnetycznego, dzięki którym uzyskany sygnał jest odwrotnie proporcjonalny do stopnia przemieszczenia się cząsteczek wody w badanym obszarze. Wszystkie właściwości tych gradientów, które decydują w jakim stopniu obraz jest zależny od dyfuzji nazwane są zbiorczo „wartością b ”. W przedziale niskich wartości b na uzyskany obraz wpływa silnie pseudodyfuzja oraz w mniejszym stopniu dyfuzja, w przedziale wysokich wartości b głównie rzeczywista dyfuzja. W związku z tym protokół z niskimi wartościami b pozwala głównie na ocenę mikrokrążenia w badanej tkance, a z wysokimi - na ocenę jej struktury. Dzięki temu, że dane te można otrzymać bez konieczności podania środka kontrastowego, obrazowanie dyfuzyjne wydaje się atrakcyjną alternatywą dla pacjentów, u których możliwość zastosowania środków kontrastowych jest ograniczona przez upośledzoną funkcję nerek. Ponieważ obecnie nie ma ogólnie dostępnych metod obrazowych pozwalających na miarodajne monitorowanie postępu mięszzowych chorób nerek metoda ta mogłaby by tu znaleźć szczególne zastosowanie. W cyklu trzech artykułów przedstawiono wyniki oryginalnej, prospektywnej pracy badawczej oceniającej wyniki implementacji obrazowania dyfuzyjnego w grupie pacjentów z przewlekłą chorobą nerek oraz po przeszczepieniu nerki.

W pierwszej pracy pod tytułem “Diffusion-weighted MRI of kidneys in healthy volunteers and living kidney donors” do badania włączono ochotników i kandydatów na żywych dawców nerek w celu ustalenia referencyjnych wartości parametrów dyfuzyjnych w zdrowych nerkach. Ocenie poddano dwa protokoły dyfuzyjne reprezentujące różne

podejście do doboru wartości b: protokół 1 zawierał 16 wartości b rozmieszczonych równomiernie pomiędzy 0 a 750 (rosnąco co 50), natomiast protokół 2 zawierał 6 niskich wartości b (0, 10, 20, 40, 60, 150) i 4 wysokie (300, 500, 700, 900). Pomiaru parametrów dyfuzyjnych z danych otrzymanych za pomocą obu protokołów dokonało dwóch niezależnych obserwatorów. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy wartościami parametrów dyfuzyjnych zmierzonych przez obu obserwatorów. Zestawienie wyników z danymi z literatury potwierdziło istotną zależność wartości parametrów dyfuzyjnych od doboru wartości b. W celu miarodajnego porównania wyników uzyskanych w różnych ośrodkach wskazane jest dążenie do uniformizacji stosowanych protokołów dyfuzyjnych. Uzyskane wyniki wykorzystano w dalszych badaniach jako punkt odniesienia przy ocenie pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i po przeszczepieniu nerki.

W drugim artykule zatytułowanym "Intravoxel incoherent motion imaging in monitoring the function of kidney allograft" zbadano możliwości zastosowania DW-MRI w populacji pacjentów po przeszczepieniu nerki. Do badania włączono 30 biorców nerki, u których dwukrotnie wykonano badanie MR (3 miesiące oraz około roku po przeszczepieniu) z zastosowaniem tych samych protokołów co w populacji zdrowej. Na podstawie różnicy w eGFR pomiędzy pierwszym i drugim badaniem podzielono pacjentów na trzy grupy: z poprawą, pogorszeniem lub stabilną czynnością przeszczepu. Do analizy badań zastosowano mono- i bieksponecjalny model dyfuzji, co pozwoliło na obliczenie wszystkich parametrów dyfuzyjnych (ADC, D, D* i Fp). Głównym celem pracy była ocena rokowniczej wartości parametrów dyfuzyjnych w przewidywaniu czynności graftu. Zaobserwowano tendencję do niższych wartości Fp w wyjściowym badaniu u pacjentów, u których po roku, czynność nerki przeszczepionej pogorszyła się. Pomimo, że różnica pomiędzy Fp w badaniu wyjściowym i kontrolnym nie była istotna statystycznie, co przynajmniej częściowo wydaje się wynikać z wysokiej zmienności tego parametru, wydaje się, że zaobserwowany trend uzasadnia podjęcie dalszych badań nad dokładniejszymi metodami pomiaru Fp. Ponadto zaobserwowano, że protokół z 10 wartościami b (protokół 2) lepiej różnicował grupy pacjentów niż protokół z 16 wartościami b (protokół 1). W badaniu kontrolnym wszystkie wartości parametrów dyfuzyjnych obliczone na podstawie protokołu 2 obniżyły się u pacjentów z pogorszeniem funkcji graftu.

W trzeciej pracy pt. "Diffusion weighted magnetic resonance imaging in the assessment of renal function and parenchymal changes in chronic kidney disease: a preliminary study" przeanalizowano rolę DW-MRI jako nieinwazyjnego badania monitorującego postęp przewlekłej choroby nerek (PCHN) poprzez porównanie parametrów dyfuzyjnych z oceną histopatologiczną zaawansowania tej patologii. U 34 pacjentów z PCHN wykonano badanie MR z zastosowaniem protokołu 2 i obliczono parametry dyfuzyjne z modelu mono- i bieksponecjalnego. Każdy parametr dyfuzyjny skorelowano z oceną

histopatologiczną zmian w trzech kompartmentach: kłębuszkowym, naczyniowym oraz cewkowo-śródmiażdżowym. Spośród wszystkich parametrów dyfuzyjnych, parametr D korelował istotnie z największą liczbą parametrów histopatologicznych i najlepiej odzwierciedlał przewlekłe zmiany w danym kompartmentcie. W związku z tym mógłby służyć jako element monitorowania pacjentów z PCHN i wpłynąć na ograniczenie wykonywania biopsji do tych przypadków, w których zaobserwowano istotny spadek jego wartości.

Podsumowując, w cyklu trzech prac przedstawiono możliwości zastosowania obrazowania dyfuzyjnego u pacjentów z PCHN oraz po przeszczepieniu nerki, jak również przeanalizowano dwa protokoły dyfuzyjne, z których wybrano protokół lepiej różnicujący pacjentów pod względem wydolności nerki i nasilenia zmian mięsaszowych. Korelacja wyników obrazowania z oceną patomorfologiczną zaawansowania procesu chorobowego pozwala na rekomendację zastosowania opracowanego protokołu obrazowania DWI-MR rozlanych chorób nerek w codziennej praktyce klinicznej.