

mgr Paweł Jakuszyk

Differentiating multiple sclerosis and aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorders – new insights from non-conventional magnetic resonance imaging

Streszczenie

Stwardnienie rozsiane (SM) i NMOSD (ang. neuromyelitis optica spectrum disorders) to odrębne autoimmunologiczne choroby zapalne ośrodkowego układu nerwowego (OUN) o różnych strategiach leczenia. Powodują nawracające zapalenia nerwów wzrokowych, rdzenia kręgowego i mózgu. NMOSD jest zazwyczaj związane z przeciwciałami przeciw akwaporynie-4 (AQP4-IgG) i prowadzi do uszkodzenia astrocytów, podczas gdy SM wynika z autoreaktywności komórek przeciwko mielinie, prowadząc do demielinizacji. Diagnoza opiera się głównie na konwencjonalnym obrazowaniu metodą rezonansu magnetycznego (ang. magnetic resonance imaging, MRI), lecz nakładające się cechy obrazowe znacznie ją utrudniają. Wykrycie AQP4-IgG jest złotym standardem diagnostycznym NMOSD, jednak dostępność tej metody jest ograniczona, a czułość testów zmienna, co może prowadzić do wyników fałszywie negatywnych. Poprawna diagnoza jest wyzwaniem, co podkreśla potrzebę nowych narzędzi diagnostycznych.

Zaawansowane techniki MRI, takie jak obrazowanie dyfuzyjne (ang. diffusion-weighted imaging), współczynnik relaksacji T1, badanie podatności magnetycznej (ang. quantitative susceptibility mapping) oraz wolumetria, umożliwiają ocenę zmian makro- i mikrostrukturalnych, nawet w obszarach wyglądających na nienaruszone na obrazowaniu konwencjonalnym. W pracy zbadano, czy te techniki mogą odróżnić rzutowo-remisyjne SM od NMOSD z AQP4-IgG (AQP4-NMOSD), analizując uszkodzenia w mózgu i szyjnym odcinku rdzenia kręgowego w porównaniu do grupy kontrolnej.

W mózgu oceniono indeks gęstości neurytów (ang. neurite density index, NDI) w włóknach istoty białej przechodzących przez zmiany oraz wolnych od zmian. Zbadano korę mózgową za pomocą współczynnika relaksacji T1, obecności zmian korowych oraz wolumetrii. Przeprowadzono także analizę wolumetrii istoty białej oraz głębokiej istoty szarej. Dodatkowo, w SM, zbadano związek między włóknami istoty białej wolnymi od zmian a zarówno zmianami korowymi, jak i zmianami z rąbkami paramagnetycznymi. W SM, NDI było obniżone w włóknach istoty białej przechodzących przez zmiany oraz wolnych od zmian, a

także zaobserwowano utratę objętości istoty białej. Natomiast w AQP4-NMOSD obniżone NDI zostało zaobserwowane tylko w włóknach przechodzących przez zmiany, bez atrofia istoty białej. Niższe współczynniki relaksacji T1 zaobserwowano w większości obszarów korowych w SM, ale tylko w nielicznych w AQP4-NMOSD. Żadna z chorób nie wykazała zmian objętości kory mózgowej, choć objętość głębokiej istoty szarej była obniżona w SM. Co istotne, w SM zaobserwowano negatywną korelację między liczbą zmian korowych a NDI w włóknach istoty białej wolnych od zmian, podczas gdy nie stwierdzono takiej zależności w przypadku zmian z rąbkiem paramagnetycznym.

Aby ocenić uszkodzenia w szarym rdzeniu kręgowym, zastosowano pomiar wolumetryczny (ang. cross-sectional area, CSA) i obrazowanie za pomocą tensora dyfuzji. Zaobserwowano spadek CSA u pacjentów z AQP4-NMOSD, ale nie u pacjentów z SM. Obie grupy wykazały tendencję do niższej anizotropii frakcyjnej w normalnie wyglądającej istocie białej. Nie stwierdzono różnic w średniej dyfuzyjności w istocie szarej, pomimo obecności stanu zapalnego rdzenia kręgowego w grupie AQP4-NMOSD (18/20 pacjentów z AQP4-NMOSD miało historię zapalenia rdzenia).

Praca ta ukazuje różne wzorce uszkodzeń OUN w SM i AQP4-NMOSD. SM wykazuje rozległą neurodegenerację, która dotyczy istoty białej, kory mózgowej i głębokiej istoty szarej. AQP4-NMOSD pokazuje uszkodzenia istoty białej, najprawdopodobniej wynikające z uszkodzenia aksonów przez zmiany w istocie białej. Dodatkowo AQP4-NMOSD charakteryzuje się rozległymi zmianami objętości szarego rdzenia kręgowego oraz potencjalnymi uszkodzeniami normalnie wyglądającej istoty białej wynikającymi z zapalenia rdzenia. Wyniki sugerują, że niekonwencjonalne techniki MRI mogą poprawić różnicowanie tych chorób, zwiększając dokładność diagnostyczną. Dalsza weryfikacja jest niezbędna przed wdrożeniem tych metryk do praktyki klinicznej.

Abstract

Multiple sclerosis (MS) and neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) are distinct autoimmune inflammatory diseases of the central nervous system (CNS), with largely distinct treatment strategies. Both conditions cause recurrent inflammation primarily affecting the optic nerve, spinal cord, and brain. NMOSD is typically associated with aquaporin-4 antibodies (AQP4-IgG) and targets astrocytes, whereas MS is driven by cell-mediated autoreactivity against myelin, leading to demyelination. Diagnosing MS and NMOSD relies heavily on conventional MRI, but overlapping imaging features often complicate differentiation. Although AQP4-IgG detection is the diagnostic gold standard for NMOSD, its availability is limited, and assay sensitivity varies, leading to potential false-negative results. Misdiagnosis remains a challenge, highlighting the need for new, accessible, non-invasive diagnostic tools.

Advanced, non-conventional MRI techniques, such as diffusion-weighted imaging, T1 relaxation rates, quantitative susceptibility mapping, and volumetry, offer deeper insights into CNS pathology by assessing both macro- and microstructural pathological processes, even in regions that appear normal on conventional imaging. This thesis investigates whether such techniques can distinguish relapsing-remitting MS from AQP4-IgG-positive NMOSD (AQP4-NMOSD) by assessing damage in the brain and cervical spinal cord compared to healthy controls.

In the brain, neurite density index (NDI) in white matter tracts was examined, differentiating between lesion-traversing and lesion-free fibres. The cerebral cortex was evaluated based on T1 relaxation rates, identification of cortical lesions, and volumetric analysis. Volumetric analyses were also performed for white matter and deep grey matter. Additionally, in MS, the study explored the relationship between lesion-free white matter fibres and both cortical lesions and paramagnetic rim lesions. In MS, NDI reductions were widespread across both lesion-traversing and lesion-free white matter fibres, along with white matter volume loss. In contrast, AQP4-NMOSD showed NDI reduction only in lesion-traversing fibers and no white matter atrophy. Lower T1 relaxation rates were observed in most cortical regions in MS, but only in a few regions in AQP4-NMOSD. Neither disease showed cortical atrophy, though deep grey matter volume was reduced in MS. Notably, MS exhibited a negative correlation between cortical lesion burden and NDI in lesion-free white matter fibres, whereas no association was observed with paramagnetic rim lesions.

To assess damage in the cervical spinal cord, cross-sectional area (CSA) and diffusion tensor imaging metrics were used. A significant decrease in CSA was observed in AQP4-NMOSD patients but not in MS patients. Both groups showed a trend toward lower fractional anisotropy in normal-appearing white matter, but no significant differences in grey matter mean diffusivity were found, despite the common presence of spinal cord inflammation in the AQP4-NMOSD group (18/20 AQP4-NMOSD patients had a history of transverse myelitis).

This thesis reveals distinct CNS damage patterns in MS and AQP4-NMOSD. MS exhibits widespread neurodegeneration affecting white matter and cortical/deep grey matter. In contrast, AQP4-NMOSD shows white matter damage most likely originating from axonal disruption by white matter lesions. Additionally, AQP4-NMOSD is marked by extensive cervical spinal cord volumetric changes and potential normal-appearing white matter damage arising from spinal cord attacks. These findings suggest that non-conventional MRI techniques could improve disease differentiation, enhancing diagnostic accuracy. Further validation is necessary before integrating these imaging metrics into clinical practice.