

Streszczenie

Szacuje się, że 20% osób powyżej 65 roku życia ma zaburzenia funkcji poznawczych [1]. Monitorowanie starzenia się mózgu ma zatem kluczowe znaczenie dla wczesnego wykrywania i zapobiegania pogorszeniu funkcji poznawczych związanemu ze starzeniem się. Po pierwsze, może pomóc w identyfikacji osób zagrożonych rozwojem chorób neurologicznych związanych z wiekiem, takich jak choroba Alzheimera, umożliwiając wczesne podjęcie leczenia [2]. Może również dostarczyć cennych informacji na temat mechanizmów leżących u podstaw spadku zdolności poznawczych w pomyślnym starzeniu się, co może przełożyć się na opracowania skutecznych strategii wspierających pomyślne starzenie się. Wreszcie, może pomóc zrozumieć proces starzenia i czynniki wpływające na pomyślne i przedwczesne starzenie się [3]. W ostatnich latach wzrosło zainteresowanie wykorzystaniem zaawansowanych technik obrazowania rezonansu magnetycznego [MR], do monitorowania starzenia się mózgowia. W szczególności obiecującymi narzędziami do monitorowania zmian struktury i funkcji mózgu związanych z wiekiem okazały się pomiary wolumetryczne i powierzchniowe mózgowia w badaniu MR, a także funkcjonalny rezonans magnetyczny w stanie spoczynku [rs-fMRI]. Pomiary wolumetryczne mózgowia [wolumetria MR] mogą dostarczyć informacji o objętości różnych obszarów mózgowia, umożliwiając monitorowanie ewolucji zmian jego struktury. Ważne informacje można też uzyskać na podstawie miar powierzchni kory mózgowej, czyli miar stosowanych do pomiaru złożoności anatomii powierzchni mózgu [4] [5]. Wśród tych pomiarów są m. in. grubość kory i gyryfikacja [pofałdowanie kory mózgowej]. Niedawno wprowadzono także wymiar fraktalny jako nowy sposób ilościowego określania złożoności powierzchni korowej [6]. Z kolei funkcjonalny rezonans magnetyczny w stanie spoczynku [rs-fMRI] może ocenić zaburzenia łączności czynnościowej mózgowia, wykrywając, w jaki sposób zmienia się komunikacja różnych regionów mózgowia między sobą [7][8].

Celem niniejszej rozprawy doktorskiej było pogłębienie stanu wiedzy na temat oceny procesów starzenia za pomocą zaawansowanych technik rezonansu magnetycznego, a w szczególności:

1. Ocena trajektorii fizjologicznego starzenia się mózgowia u kobiet i mężczyzn z wykorzystaniem zarówno klasycznych miar wolumetrii MR takich jak objętość istoty białej i szarej oraz grubość kory mózgowej, jak również analizy kształtu przy pomocy miar powierzchniowych kory takich jak wymiar fraktalny, głębokość bruzd i indeks gyryfikacji.
2. Ocena różnic w przebiegu trajektorii fizjologicznego starzenia się między płcią żeńską i męską.
3. Ocena zmian czynnościowych w przebiegu fizjologicznego starzenia mózgowia na podstawie analizy sieci spoczynkowych w badaniu rs-fMRI.
4. Ocena czynników epidemiologicznych wpływających na starzenie się istoty białej i szarej mózgowia.

Cele te osiągnięto poprzez przeprowadzenie trzech projektów badawczych, których wyniki stanowiły podstawę prezentowanego cyklu publikacji.

1. W pierwszym projekcie badawczym wykorzystano 697 strukturalnych badań MR mózgowia zdrowych osób, opartych na sekwencji 3D-T1 wykonanych aparatem MR o indukcji pola magnetycznego 1.5 Tesli
2. W drugim projekcie badawczym wykorzystano 60 spoczynkowych badań rs-fMRI wraz z badaniami strukturalnymi 3D T1 zdrowych ochotniczek wykonanych aparatem MR o indukcji pola magnetycznego 3 Tesli.
3. W trzecim projekcie badawczym wykorzystano badania strukturalne mózgowia 554 osób oparte na sekwencji 3D-T1, wykonanych aparatem MR o indukcji pola magnetycznego 1.5 Tesli wraz z kompletem badań epidemiologicznych pochodzących z większej kohorty polskiej części badania Prospective Urban Rural Epidemiological (PURE).

Celem pierwszego projektu badawczego było zbadanie zmian w objętości mózgowia, kształcie kory mózgowej i złożoności powierzchni kory mózgowej podczas starzenia się u mężczyzn i kobiet przy użyciu nowatorskich technik przetwarzania obrazów strukturalnych rezonansu magnetycznego [MRI]. Parametry kory mózgowej, w tym grubość kory, głębokość bruzd mózgowych, wskaźnik gyryfikacji i wymiar fraktalny, mierzono w 150 lokalizacjach mózgowia za pomocą morfometrii powierzchniowej u 697 zdrowych uczestników w wieku od 38 do 80 lat [264 mężczyzn i 443 kobiet]. W badaniu do obliczeń wykorzystano oprogramowanie MATLAB oraz pakiety SPM12 oraz CAT12. W całej grupie stwierdzono stopniowe zmniejszanie się objętości istoty szarej [GM] i istoty białej [WM], a także wzrostu objętości płynu mózgowo-rdzeniowego [CSF]. Mężczyźni wykazywali znaczną utratę istoty białej i szarej oraz wzrost objętości płynu mózgowo-rdzeniowego po 55 roku życia, podczas gdy kobiety wykazywały znaczną utratę istoty szarej po 50 roku życia oraz znaczną utratę istoty białej i wzrost objętości płynu mózgowo-rdzeniowego dopiero po 60 roku życia. Stwierdzono, że grubość kory [CT] znacząco zmniejsza się wraz z wiekiem w 39% lokalizacji u kobiet i w 36% lokalizacji u mężczyzn, głębokość bruzd [SD] wzrasta w 13,5% lokalizacji u kobiet i w 1,3% lokalizacji u mężczyzn, indeks gyryfikacji [GI] zmniejszył się w 3,4% lokalizacji u kobiet i w 2,0% lokalizacji u mężczyzn, a wymiar fraktalny [FD] uległ zmianie w 2,7% lokalizacji u kobiet w porównaniu do 2,0% u mężczyzn. Ogólnie rzecz biorąc, badanie wskazuje, że mózgi mężczyzn i kobiet zaczynają się starzeć w podobnym wieku, ale kobiety doświadczają wcześniejszych i bardziej nasilonych zmian w kształcie i złożoności kory mózgowej, a równocześnie nieco dłużej zachowują objętość istoty białej.

Celem drugiego projektu badawczego było określenie, w jaki sposób starzenie wpływa na skoordynowaną aktywność ośmiu sieci stanu spoczynkowego w badaniu rs-fMRI u kobiet. Sześćdziesiąt zdrowych uczestniczek podzielono na dwie grupy wiekowe: młodsze kobiety w wieku 20-30 lat [n=30] i starsze kobiety w wieku 55-80 lat [n=30]. Za pomocą 3-Teslowego skanera MR dane rs-fMRI uczestniczek zbierano przez 15 minut. Do wstępnego przetwarzania i analizy danych wykorzystano oprogramowanie CONN w wersji 19c. Rozległa analiza sieci koncentrowała się na określonych regionach zainteresowania stanowiących elementy następujących sieci spoczynkowych: sieć istotności, sieci stanu spoczynkowego, grzbietowej sieci uwagi, sieci czołowo-ciemieniowej, sieci czuciowo-motorycznej, sieci wzrokowej i sieci mózdkowej. Wewnątrzsieciowa łączność funkcjonalna w stanie spoczynku [RSFC] u starszych

kobiet była znacznie większa w sieciach: wzrokowej, stanu spoczynkowego, istotności oraz czuciowo-ruchowej. Międzysieciowa łączność funkcjonalna było również znacznie wyższa u starszych kobiet w wielu sieciach, w tym między innymi pomiędzy sieciami sensomotoryczną i siecią istotności, siecią istotności i językową oraz pomiędzy siecią mózdkowa a siecią stanu spoczynkowego. Równocześnie wykazano istotnie niższe wartości RSFC u starszych kobiet pomiędzy siecią przednią mózdku a boczną sensomotoryczną, boczną sensomotoryczną i tylną mózdku oraz siecią istotności [zakręt nadbrzeżny] a siecią tylną mózdku. Na podstawie przeprowadzonego badania można wnioskować, że zwiększona RSFC między niektórymi sieciami mózgowymi, w tym siecią mózdkową, może być mechanizmem kompensacyjnym podczas procesu fizjologicznego starzenia się u kobiet. Jest to pierwsze badanie podkreślające znaczenie zwiększonej RSFC sieci mózdkowej u zdrowych, starzejących się kobiet.

Celem trzeciego projektu badawczego było określenie wpływu czynników ryzyka na objętość istoty szarej i białej oraz objętość hiperintensywnych zmian w istocie białej (WMHs) w procesie starzenia się. Grupa badana składała się z 554 osób (przedział wiekowy: 50–69 lat; K/M: 357/187) rekrutowanych z większej kohorty polskiej części badania Prospective Urban Rural Epidemiological (PURE). Uczestnicy wypełnili kwestionariusze dotyczące stylu życia oraz przeszli badanie fizykalne i psychologiczne (test MoCA), laboratoryjne badania krwi oraz badanie MR mózgowia. Na podstawie trójwymiarowej sekwencji T1-zależnej przeprowadzono pomiary objętościowe całkowitej istoty szarej (GM), całkowitej istoty białej (WM) i zmian hiperintensywnych w istocie białej (WMHs) przy użyciu MATLAB oraz Computational Anatomy Toolbox 12 (CAT12) i Statistical Parametric Mapping 12 (SPM12). Przed i po korekcie dla wielokrotnych porównań wpływ czynników ryzyka oceniono za pomocą analizy regresji wielokrotnej. Wiek był związany ze zmniejszeniem objętości istoty szarej GM i białej WM oraz zwiększeniem objętości zmian hiperintensywnych w istocie białej WMHs ($p < 0,001$). Mniejsze objętości GM były związane z większymi objętościami WMHs ($< 0,001$). Większa objętość WMHs była związana z nadciśnieniem tętniczym ($p = 0,01$) i w mniejszym stopniu hiperlipidemią ($p = 0,03$ tylko przed korektą). Cukrzyca, nieprawidłowy BMI, palenie tytoniu i spożywanie alkoholu nie miały wpływu na GM, WM i WMHs ($p > 0,05$). Żadna ze zmiennych nie miała wpływu na wynik MoCA. Zwyrodnienie istoty szarej jest silnie związane z akumulacją hiperintensywności istoty białej (WMHs), której można zapobiec utrzymując prawidłowe ciśnienie krwi i poziom cholesterolu.

Piśmiennictwo

1. Mitchell, A. J., & Shiri-Feshki, M. [2009]. Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia--meta-analysis of 41 robust inception cohort studies. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 119[4], 252-265. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2008.01326.x>
2. Sperling, R. A., Aisen, P. S., Beckett, L. A., Bennett, D. A., Craft, S., Fagan, A. M., ... & Phelps, C. H. [2011]. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia*, 7[3], 280-292. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.003>
3. Plassman, B. L., Williams Jr, J. W., Burke, J. R., Holsinger, T., & Benjamin, S. [2010]. Systematic review: factors associated with risk for and possible prevention of cognitive decline in later life. *Annals of Internal Medicine*, 153[3], 182-193. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-153-3-201008030-00258>
4. Fischl, B. [2012]. FreeSurfer. *Neuroimage*, 62[2], 774-781. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.01.021>
5. Winkler, A. M., Sabuncu, M. R., Yeo, B. T., Fischl, B., Greve, D. N., Kochunov, P., ... & Glahn, D. C. [2012]. Measuring and comparing brain cortical surface area and other areal quantities. *Neuroimage*, 61[4], 1428-1443. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.03.026>
6. Nicastro, N., Malpetti, M., Cope, T. E., Bevan-Jones, W. R., Mak, E., Passamonti, L., Rowe, J. B., & O'Brien, J. T. (2020). Cortical Complexity Analyses and Their Cognitive Correlate in Alzheimer's Disease and Frontotemporal Dementia. *Journal of Alzheimer's Disease*, 76(1), 331-340. <https://doi.org/10.3233/JAD-200246>

7. Tomasi, D., & Volkow, N. D. [2012]. Aging and functional brain networks. *Molecular psychiatry*, 17[5], 549-558. doi: <https://doi.org/10.1038/mp.2011.81>

8. Geerligs, L., Tsvetanov, K. A., Cam-Can, & Henson, R. N. (2017). Challenges in measuring individual differences in functional connectivity using fMRI: The case of healthy aging. *Human Brain Mapping*, 38(8), 4125-4156. <https://doi.org/10.1002/hbm.23653>

Abstract

It is estimated that 20% of older adults suffer from cognitive impairment [1]. Monitoring brain aging is crucial for the early detection and prevention of cognitive decline associated with aging. First, it can aid in the identification of individuals at risk for age-related neurological diseases such as Alzheimer's disease, allowing for early treatment[2]. It can also provide valuable insights into the mechanisms underlying cognitive decline in healthy aging, which could lead to the development of effective strategies to promote healthy aging. It can assist in comprehending the aging process and the factors that influence successful and premature aging[3]. In recent years, there has been a growing interest in the application of advanced magnetic resonance imaging [MR] techniques to monitor brain aging. In particular, volumetric and surface brain MR measurements, as well as resting-state functional magnetic resonance imaging [rs-fMRI], have proven to be useful for monitoring age-related changes in brain structure and function. Brain volumetric measurements can provide information about the volume of various brain regions, allowing the evolution of structural changes to be monitored. Important information can also be extracted from cortical surface measures, which assess the complexity of brain surface anatomy [4] [5]. Cortical thickness and gyrification are two of the main measures. The fractal dimension was recently introduced as a new way to quantify the cortical surface's complexity [6]. In addition, resting functional magnetic resonance imaging [rs-fMRI] can assess disruptions in the brain's functional connectivity, detecting how communication between different brain regions changes [7][8].

The aim of this doctoral dissertation was to deepen the state of knowledge on the assessment of brain aging processes using advanced magnetic resonance techniques, in particular:

1. Evaluation of the trajectory of physiological brain aging in women and men using both classic MR volumetric measures such as white and gray matter volume and cortical thickness, as well as shape analysis using cortical surface measures such as fractal dimension, sulcal depth and gyrification index .
2. Assessment of differences in the physiological aging trajectories between females and males.
3. Evaluation of functional changes in physiological aging of the brain based on the functional analysis of the resting state networks in the rs-fMRI study.
4. Evaluation of epidemiological factors affecting the aging process of the white and gray matter of the brain.

These goals were achieved by carrying out three research projects, the results of which formed the basis of the presented series of publications.

1. The first research project used 697 3D-T1 structural brain scans of healthy individuals, acquired with 1.5T MRI machine.
2. In the second research project, 60 resting rs-fMRI and structural 3D T1 brain scans of healthy female volunteers were acquired with 3T MRI machine.
3. The third research project used structural studies of the brain of 554 people based on the 3D-T1 sequence, acquired with 1.5T MRI machine, together with a set of

epidemiological studies from a larger cohort of the Polish part of the Prospective Urban Rural Epidemiological (PURE) study.

The objective of the first research project was to examine changes in brain volume, cortical shape, and surface complexity of the cerebral cortex during healthy aging in men and women using novel structural magnetic resonance imaging (MRI) imaging techniques. Using surface morphometry, cortical parameters, such as cortical thickness, cerebral sulcus depth, gyrification index, and fractal dimension, were measured at 150 brain locations in 697 healthy participants aged 38 to 80 [264 men and 447 women]. For calculations, MATLAB software with SPM12, and CAT12 packages were used. The volume of grey matter [GM] and white matter [WM] gradually decreased in the entire group, while the volume of cerebrospinal fluid [CSF] increased. Men demonstrated a significant loss of white and grey matter and an increase in CSF volume after age 55, whereas women demonstrated a significant loss of grey matter after age 50 and a significant loss of white matter and an increase in CSF volume only after age 60. The thickness of the cortex [CT] decreases significantly with age in 39% of locations in women and in 36% of locations in men. The depth of sulci [SD] increases in 13.5% of locations in women and in 1.3% of locations in men. Overall, the study indicates that men's and women's brains begin to age at similar ages, but women experience earlier and more significant changes in the shape and complexity of the cortex, while retaining white matter volume for a slightly longer period of time.

The second research project objective was to determine how ageing impacts the coordinated activity of eight resting-state networks in women using rs-fMRI. Sixty healthy participants were divided into two age groups: 20-30 year old women [n=30] and 55-80 year old women [n=30]. Using a 3-Tesla MR scanner, participants' rs-fMRI data were collected for 15 minutes. Version 19c of the CONN software was used for initial data processing and analysis. Extensive network analysis centered on the following resting networks: salience network, default mode network, dorsal attentional network,

frontoparietal network, sensorimotor network, visual network, and cerebellar network. Resting-state intra-network functional connectivity was significantly higher in the visual, default mode, salience, and sensory-motor networks in older women. Inter network connectivity was also significantly higher in older women between following networks: sensorimotor and salience network, the salience and language network, and the cerebellar and default mode network. RSFC values were significantly lower in older women group between following networks: anterior cerebellar and lateral sensorimotor network, lateral sensorimotor and posterior cerebellar network, as well as the salience network [supramarginal gyrus] and the posterior cerebellar network. Based on the study, it can be concluded that increased RSFC between certain brain networks, such as the cerebellar network, may be a compensatory mechanism during the physiological ageing process in women. This is the first study to emphasize the significance of an increased cerebellar network RSFC in healthy elderly women.

The objective of the third research project was to determine the effect of multiple risk factors, including age, diabetes, hypertension, hyperlipidemia, BMI, smoking, and alcohol, on the volume of grey and white matter and the volume of white matter hyperintensities (WMHs). 554 participants (age range: 50–69 years; F/M: 357/187) were recruited from a larger cohort of the Polish portion of the Prospective Urban Rural Epidemiological (PURE) study. In addition to completing lifestyle questionnaires, participants underwent a physical and psychological examination (MoCA test), laboratory blood tests, and a brain MRI. On the basis of the T1-weighted three-dimensional sequence, volumetric measurements of total grey matter (GM), total white matter (WM), and white matter hyperintense (WMHs) were performed using MATLAB with Computational Anatomy Toolbox 12 (CAT12) and Statistical Parametric Mapping 12 (SPM12). Multiple regression analysis was used to evaluate the impact of risk factors both prior to and following adjustment for multiple comparisons. Older age was associated with a decrease in the volume of GM gray matter and WM white matter, and an increase in the volume of hyperintense lesions in the WMHs white matter ($p < 0.001$). Smaller GM volumes were associated with larger WMHs volumes (<0.001). A larger

volume of WMHs was associated with hypertension ($p = 0.01$) and to a lesser extent with hyperlipidemia ($p = 0.03$ only before correction). Diabetes, abnormal BMI, smoking and alcohol consumption had no effect on GM, WM and WMHs ($p > 0.05$). None of the variables affected the MoCA score. Gray matter degeneration is strongly associated with the accumulation of white matter hyperintensity (WMHs), which can be prevented by maintaining normal blood pressure and cholesterol levels.