

Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Katedra i Zakład Radiologii Ogólnej, Zabiegowej i Neuroradiologii



Michał Sobański

Badania zmian w mózgowiu u pacjentów z pierwotnym zespołem Sjögrena za pomocą zaawansowanych technik rezonansu magnetycznego: korelacje radiologiczno-kliniczne

Promotor

Prof. dr hab. n. med. Joanna Bładowska

Promotor pomocniczy

Dr hab. n. med. Agata Sebastian

Podziękowania:

Chciałbym serdecznie podziękować mojej żonie Martynie, za nieustanne wspieranie w trudnych momentach oraz utwierdzenie w wierze w sens i istotność poniższego doktoratu.

Podziękowania należą się doktor habilitowanej nauk medycznych Agacie Sebastian, która była niezmiernym wsparciem od strony klinicznej reumatologicznej oraz merytorycznej w pisaniu opracowań naukowych, oraz lekarz Justynie Korbeckiej, która wspierała mnie pod względem wiedzy neurologicznej.

Dziękuję Miłoszowi Gajowczykowi, który był niezbędnym wsparciem oraz przewodnikiem w naukach o sztucznej inteligencji.

Największe i najserdeczniejsze podziękowania kieruję do mojej promotorki profesor doktor habilitowanej nauk medycznych Joannie Bładowskiej, która jest niezwykle wspierającą mentorką i przewodniczką w świecie nauk radiologicznych.

Dziękuję moim rodzicom bez których nie byłbym w obecnym miejscu w życiu.

1. Spis treści

1. Spis treści.....	3
2. Wykaz używanych skrótów:.....	6
Skróty.....	6
Pozostałe skróty dotyczące dróg istoty białej.....	8
3. Wstęp.....	12
4. Cele i założenia pracy.....	16
5. Metody badania dróg istoty białej mózgowia	17
6. Badanie tensora dyfuzji – DTI.....	18
Dyfuzja biologiczna.....	18
Metody akwizycji i związane z nimi problemy.....	19
Protokół	20
Pomiary i ich interpretacja	21
Zastosowanie kliniczne badania DTI.....	23
Udar niedokrwienny.....	23
Zmiany demielinizacyjne	24
Procesy zapalne	24
Obrzęk wazogeny.....	25
Proces nowotworowy.....	25
Rola DTI w terapii chorób ośrodkowego układu nerwowego.....	25
Wykorzystanie badania DTI u chorych z PZS.....	27
7. Poszczególne drogi istoty białej.....	28
Pęczek łukowaty oraz pęczek podłużny górny (ang. arcuate fasciculus - AF, superior longitudinal fasciculus - SLF).....	28
Ciało modzelowate (ang. corpus callosum – CC).....	28
Interakcja pomiędzy półkulami mózgu.....	30
Starzenie się ciała modzelowatego.....	34
Spoidło przednie (ang. commissure anterior – CA)	34
Sklepienie (ang. fornix – FX)	36
Zakręt obręczy (ang. cingulum – CG).....	37
Droga korowo-rdzeniowa/droga piramidowa (ang. corticospinal tract – CST).....	38
Droga czołowo-mostowa (ang. fronto-pontine tract – FPT).....	40
Konary mózdzku	41
Konar środkowy mózdzku (ang. middle cerebellar peduncle – MCP)	41

Konar górny mózdzku (ang. superior cerebellar peduncle – SCP).....	41
Konar dolny mózdzku (ang. inferior cerebellar peduncle – ICP).....	43
Patologie konarów mózdzku	44
Promienistość wzrokowa (ang. optic radiation – OR).....	45
Pęczek haczykowaty (ang. uncinate fasciculus – UF).....	46
Potencjalna funkcja pęczka haczykowatego	47
Pęczek podłużny dolny (ang. inferior longitudinal fascicle – ILF)	48
Pęczek podłużny środkowy (ang. middle longitudinal fascicle – MLF)	49
Pęczek czołowo-potyliczny dolny (ang. inferior fronto-occipital fasciculus – IFOF)	51
Wzgórze: promienistości wzgórzowe i drogi wzgórzowo-korowe (ang. thalamic radiations and thalamo-cortical tracts)	52
Prążkowie: drogi prążkowiowo-korowe (ang. strato-cortical tracts).....	54
8. Materiał	56
9. Metodyka.....	58
Algorytm TractSeg ¹¹³	58
Wstęp.....	58
Opis metody	59
Konfiguracja treningu	62
Dane	62
Augmentacje.....	62
Przygotowanie segmentacji referencyjnych:	64
Obliczanie anizotropii frakcyjnej i średniej dyfuzyjności	66
10. Analiza statystyczna	69
11. Wyniki	70
Charakterystyka grupy badanej i kontrolnej.....	70
Charakterystyka wskaźników klinicznych momencie diagnozy PZS.....	70
Charakterystyka wskaźników klinicznych momencie badania MR	71
Wyniki pomiarów parametrów badania DTI.....	72
Korelacje pomiarów FA z parametrami klinicznymi.....	81
12. Dyskusja.....	85
Patomechanizm zmian w OUN w przebiegu PZS.....	85
Omówienie wyników własnych – korelacje neuroradiologiczne	86
Omówienie wyników własnych – korelacje neuroradiologiczno-reumatologiczne.....	93
Omówienie porównawcze wyników własnych z pracami nt. wykorzystania DTI u chorych z PZS.....	97
Algorytmy sztucznej inteligencji	99
13. Podsumowanie	103

14.	Wnioski	105
15.	Streszczenie	107
16.	Abstract	111
17.	Piśmiennictwo	114
18.	Spis tabel i rycin.....	129
	Tabele	129
	Ryciny.....	129

2. Wykaz używanych skrótów:

Skróty

ACR – *ang. American College of Rheumatology*

AD – *ang. axial diffusivity* – dyfuzja osiowa; również **AD** – *ang. Alzheimer's disease* – choroba Alzheimer'a

ADEM – *acute disseminated encephalomyelitis* – ostre rozsiane zapalenie mózgu i rdzenia

AI – *ang. artificial intelligence* – sztuczna inteligencja

b – wartość b

BA – *ang. Brodmann area* – pole Brodmann'a

bvFTD – *ang. behavioral variant of fronto-temporal demetia* – otępienie czołowo-skroniowe z zaburzeniami zachowania

CNS – *ang. central nervous system* – ośrodkowy układ nerwowy

CRP – *ang. C-reactive Protein* – białko C-reaktywne

CSD – *ang. constrained spherical deconvolution* – ograniczona sferyczna dekonwolucja

DL – *ang. deep learning* – model głębokiego uczenia

DLPFC – *ang. dorso-lateral prefrontal cortex* – przedczołowa kora grzbietowo-boczna

DTI – *ang. diffusion tensor imaging* – obrazowanie tensora dyfuzji

DWI – *ang. diffusion weighted imaging* – obrazowanie zależne od dyfuzji

EULAR - *ang. European League Against Rheumatism Classification Criteria*

ESSDAI – *ang. European League Against Rheumatism SS Disease Activity Index*

FA – *ang. fractional anisotropy* – frakcjonowana anizotropia; również **FA** – *ang. flip angle* – kąt obrotu

FCNN – *ang. fully convolutional neural networks* – w pełni konwolucyjne sieci neuronowe

FLAIR – *ang. fluid-attenuated inversion recovery sequence*

f – *ang. functional Magnetic Resonance Imaging* – badanie funkcjonalne rezonansu magnetycznego

fODF – *ang. fiber orientation distribution function* – funkcja dystrybucji orientacji włókien

FOV – *ang. field of view* – pole widzenia

FTD – *ang. fronto-temporal dementia* – otępienie czołowo-skroniowe

INF – interferon

L-dopa - lewodopa

M1 – *ang. primary motor area* – kora ruchowa pierwszorzędowa

MALT – *ang. mucosa associated lymphoid tissue lymphoma* – tkanka limfoidalna związana z błoną śluzową

MCI – *ang. mild cognitive impairment* – łagodne zaburzenia poznawcze

MD – *ang. mean diffusivity* – średnia dyfuzji

MFG – *ang. middle frontal gyrus* – zakręt czołowy środkowy

MRI – *ang. magnetic resonance imaging* – badanie rezonansu magnetycznego

MRS – *ang. magnetic resonance spectroscopy* – spektroskopia rezonansu magnetycznego

MSA-C – *ang. multisystemic atrophy, type cerebellar* – zanik wieloukładowy, typ mózdkowy

Neuro-PZS – neurologiczna komponenta pierwotnego zespołu Sjögrena

NMOSD – *ang. neuromyelitis optica spectrum disorders* – choroby ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia

OUN – ośrodkowy układ nerwowy

PML – *ang. progressive multifocal leukoencephalopathy* – postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa

IRIS – *ang. immune reconstitution inflammatory syndrome* – zespół rekonstrukcji immunologicznej

PMC – *ang. premotor cortex* – kora przedruchowa

PSP – *ang. progressive supranuclear palsy* – postępujące porażenie nadjądrowe

pSS – *ang. primary Sjögren syndrome* – pierwotny zespół Sjögrena

PWI – *ang. perfusion weighted imaging* – obrazowanie zależne od perfuzji

PZS – pierwotny zespół Sjögrena

RGB – *ang. red-green-blue maps* – mapy czerwony-zielony-niebieski

RD – *ang. radial diffusivity* – dyfuzja promieniowa

SD - *ang. semantic aphasia* – demencja semantyczna; również **SD** – *ang. standard deviation* – odchylenie standardowe

SS – *ang. Sjögren syndrome* – zespół Sjögrena

SMA – *ang. supplementary motor area* – pole ruchowe dodatkowe

SNR – *ang. signal to noise ratio* – stosunek sygnału do szumu

SPL – *ang. superior parietal lobule* – płacik ciemieniowy górny

S1 – *ang. primary somatosensory area* – kora czuciowa pierwszorzędowa

TE – *ang. time of elongation* – czas wydłużania

TR – *ang. time of relaxation* – czas relaksacji

Tr – *ang. trace* – droga

TS EPI – *ang. turbo spin echo-planar imaging*

WMHs – *ang. white matter hiperintensities* – ogniska hiperintensywne w istocie białej

ZS – zespół Sjögrena

Pozostałe skróty dotyczące dróg istoty białej

AF_left – pęczek łukowaty lewy (*ang. Arcuate fascicle left*)

AF_right – pęczek łukowaty prawy (*ang. Arcuate fascicle right*)

ATR_left – promienistość wzgórzowa przednia lewa (*ang. Anterior Thalamic Radiation left*)

ATR_right – promienistość wzgórzowa przednia prawa (*ang. Anterior Thalamic Radiation right*)

CA – spoidło przednie (*ang. Commissure Anterior*)

CC – ciało modzelowate, całość (*Corpus Callosum - all*)

CC_1 – dziób ciała modzelowatego (*ang. Rostrum*)

CC_2 – kolano ciała modzelowatego (*ang. Genu*)

CC_3 – część dziobowa trzonu ciała modzelowatego, część przedruchowa (*ang. Rostral body, premotor*)

CC_4 – śródtrzon część przednia, pierwszorzędowa ruchowa (*ang. Anterior midbody (Primary Motor)*)

CC_5 – śródtrzon część tylna, pierwszorzędowa somatosensoryczna (*ang. Posterior midbody (Primary Somatosensory)*)

CC_6 – cieśń (*ang. Isthmus*)

CC_7 – płat ciała modzelowatego (*ang. Splenium*)

CG_left – zakręt obręczy lewy (*ang. Cingulum left*)

CG_right – zakręt obręczy prawy (*ang. Cingulum right*)

CST_left – droga korowo-rdzeniowa/droga piramidowa lewa (*ang. Corticospinal tract left*)

CST_right – droga korowo-rdzeniowa/droga piramidowa prawa (*ang. Corticospinal tract right*)

MLF_left – pęczek podłużny środkowy lewy (*ang. Middle longitudinal fascicle left*)

MLF_right – pęczek podłużny środkowy prawy (*ang. Middle longitudinal fascicle right*)

FPT_left – droga czołowo-mostowa lewa (*ang. Fronto-pontine tract left*)

FPT_right – droga czołowo-mostowa prawa (*ang. Fronto-pontine tract right*)

FX_left – sklepienie lewe (*ang. Fornix left*)

FX_right – sklepienie prawe (*ang. Fornix right*)

ICP_left – konar dolny mózdzku lewy (*ang. Inferior cerebellar peduncle left*)

ICP_right – konar dolny mózdzku prawy (*ang. Inferior cerebellar peduncle right*)

IFO_left – pęczek czołowo-potyliczny dolny lewy (*ang. Inferior occipito-frontal fascicle left*)

IFO_right – pęczek czołowo-potyliczny dolny prawy (*ang. Inferior occipito-frontal fascicle right*)

ILF_left – pęczek podłużny dolny lewy (*ang. Inferior longitudinal fascicle left*)

ILF_right – pęczek podłużny dolny prawy (*ang. Inferior longitudinal fascicle right*)

MCP – konar środkowy mózdzku (*ang. Middle cerebellar peduncle*)

OR_left – promienistość wzrokowa lewa (*ang. Optic radiation left*)

OR_right – promienistość wzrokowa prawa (*ang. Optic radiation right*)

POPT_left – droga ciemieniowo-potyliczno-mostowa lewa (*ang. Parieto-occipito-pontine tract left*)

POPT_right – droga ciemieniowo-potyliczno-mostowa prawa (*ang. Parieto-occipito-pontine tract right*)

SCP_left – konar górny mózdzku lewy (*ang. Superior cerebellar peduncle left*)

SCP_right – konar górny mózdzku prawy (*ang. Superior cerebellar peduncle right*)

SLF_I_left – pęczek podłużny I lewy (*ang. Superior longitudinal fascicle I left*)

SLF_I_right – pęczek podłużny I prawy (*ang. Superior longitudinal fascicle I right*)

SLF_II_left – pęczek podłużny II lewy (*ang. Superior longitudinal fascicle II left*)

SLF_II_right – pęczek podłużny II prawy (*ang. Superior longitudinal fascicle II right*)

SLF_III_left – pęczek podłużny III lewy (*ang. Superior longitudinal fascicle III left*)

SLF_III_right – pęczek podłużny III prawy (*ang. Superior longitudinal fascicle III right*)

STR_left – promienistość wzgórzowa górna lewa (*ang. Superior Thalamic Radiation left*)

STR_right – promienistość wzgórzowa górna prawa (*ang. Superior Thalamic Radiation right*)

UF_left – pęczek haczykowaty lewy (*ang. Uncinate fascicle left*)

UF_right – pęczek haczykowaty prawy (*ang. Uncinate fascicle right*)

T_PREF_left – droga wzgórzowo-przedczołowa lewa (*ang. Thalamo-prefrontal left*)

T_PREF_right – droga wzgórzowo-przedczołowa prawa (*ang. Thalamo-prefrontal right*)

T_PREM_left – droga wzgórzowo-przedruchowa lewa (*ang. Thalamo-premotor left*)

T_PREM_right – droga wzgórzowo-przedruchowa prawa (*ang. Thalamo-premotor right*)

T_PREC_left – droga wzgórzowo-przedśrodkowa lewa (*ang. Thalamo-precentral left*)

T_PREC_right – droga wzgórzowo-przedśrodkowa prawa (*ang. Thalamo-precentral right*)

T_POSTC_left – droga wzgórzowo-zaśrodkowa lewa (*ang. Thalamo-postcentral left*)

T_POSTC_right – droga wzgórzowo-zaśrodkowa prawa (*ang. Thalamo-postcentral right*)

T_PAR_left – droga wzgórzowo-ciemieniowa lewa (*ang. Thalamo-parietal left*)

T_PAR_right – droga wzgórzowo-ciemieniowa prawa (*ang. Thalamo-parietal right*)

T_OCC_left – droga wzgórzowo-potyliczna lewa (*ang. Thalamo-occipital left*)

T_OCC_right – droga wzgórzowo-potyliczna prawa (*ang. Thalamo-occipital right*)

ST_FO_left – droga prążkowiowo-czołowo-oczodołowa lewa (*ang. Striato-fronto-orbital left*)

ST_FO_right – droga prążkowiowo-czołowo-oczodołowa prawa (*ang. Striato-fronto-orbital right*)

ST_PREF_left – droga prążkowiowo-przedczołowa lewa (*ang. Striato-prefrontal left*)

ST_PREF_right – droga prążkowiowo-przedczołowa prawa (*ang. Striato-prefrontal right*)

ST_PREM_left – droga prążkowiowo-przedruchowa lewa (*ang. Striato-premotor left*)

ST_PREM_right – droga prążkowiowo-przedruchowa prawa (*ang. Striato-premotor right*)

ST_PREC_left – droga prążkowiowo-przedśrodkowa lewa (*ang. Striato-precentral left*)

ST_PREC_right – droga prążkowiowo-przedśrodkowa prawa (*ang. Striato-precentral right*)

ST_POSTC_left – droga prążkowiowo-zaśrodkowa lewa (*ang. Striato-postcentral left*)

ST_POSTC_right – droga prążkowiowo-zaśrodkowa prawa (*ang. Striato-postcentral right*)

ST_PAR_left – droga prążkowiowo-ciemieniowa lewa (*ang. Striato-parietal left*)

ST_PAR_right – droga prążkowiowo-ciemieniowa prawa (*ang. Striato-parietal right*)

ST_OCC_left – droga prążkowiowo-potyliczna lewa (*ang. Striato-occipital left*)

ST_OCC_right – droga prążkowiowo-potyliczna prawa (*ang. Striato-occipital right*)

3. Wstęp

Zespół Sjögrena (Sjögren syndrome, ZS) jest drugą co do częstości po reumatoidalnym zapaleniu stawów układową chorobą tkanki łącznej.¹ Wyróżniamy dwie formy tej choroby: pierwotną i współtowarzyszącą (dawna nazwa wtórny ZS), kiedy choroba towarzyszy innej układowej chorobie tkanki łącznej. Pierwotny zespół Sjögrena (PZS) jest uważany za chorobę wieloczynnikową, w której podatne podłoże genetyczne wymaga czynnika środowiskowego, takiego jak na przykład infekcja wirusowa², aby zainicjować rozwój choroby. Wiele genów, w tym IRF5, STAT4 i IL12A, bierze udział w regulacji układu interferonu (IFN).^{3,4} Nieprawidłowa regulacja m.in. szlaków IFN i stymulowanych przez INF genów jest związana z objawami klinicznymi ZS.^{5,6}

PZS jest to bardzo heterogenny zespół kliniczny. Najczęściej chorują kobiety w średnim wieku (pomiędzy 30-50 rokiem życia), chociaż rozpoznania stawiane są również u mężczyzn i starszych dzieci. Drugi szczyt zachorowań przypada na wiek rozrodczy (ok. 30 rż). Szacuje się, iż częstość występowania (prevalence ratio) PZS wynosi 60 / 100 000 osób w populacji (95% CI: 43.69-77.94).⁷ Jednym z głównych objawów choroby jest suchość oczu i jamy ustnej, chociaż nie u wszystkich chorych musi występować. Szczególnie w młodszych grupach pacjentów objawy te mogą nie być znacznie nasilone. W przebiegu PZS może dochodzić do zajęcia większości narządów i układów w tym ślinianek, gruczołów łzowych, stawów, mięśni, szpiku, nerek, układu oddechowego czy centralnego lub obwodowego układu nerwowego. Ponadto chorzy skarżą się na objawy przewlekłego zmęczenia. Uwzględnienie dominujących zmian narządowych i fenotypu choroby jest kluczowe w aspekcie skutecznej terapii ukierunkowanej na zmiany narządowe.⁸

W diagnostyce PZS stosuje się obowiązujące od 2016 roku kryteria klasyfikacyjne ACR/EULAR (ang. American College of Rheumatology/ang. European League Against Rheumatism Classification Criteria).⁸ Kryteria te są trzystopniowe i obejmują kryteria wstępne, które chory musi spełnić, żeby móc zastosować główne kryteria klasyfikacyjne. W ostatnim punkcie chory nie może spełniać, żadnego kryterium wykluczenia. Do kryteriów wstępnych należy występowanie powyżej trzech miesięcy utrzymującego się objawu suchości jamy ustnej lub oczu lub występowanie zmian narządowych typowych dla PZS, które określa

kwestionariusz ESSDAI (ang. European League Against Rheumatism SS Disease Activity Index).

⁹ Kryteria klasyfikacyjne obejmują obecność przeciwciał anti-SSA (2 punkty), obecność nacieków limfocytarnych w gruczole ślinowym pobranym z wargi, odpowiadający focus score min. 1 (2 punkty), potwierdzenie w badaniu okulistycznym zaawansowanego zespołu suchego oka przynajmniej jednostronnie (test Schirmera ≤ 5 mm/5 min lub Ocular Staining Score ≥ 5 lub barwienie van Bijsterveld ≥ 4 – 1 punkt), zmniejszona produkcja śliny potwierdzona testem niestymulowanego wydzielania śliny (≤ 0.1 mL/min – 1 punkt). Do rozpoznania PZS wymagane jest uzyskanie minimum 4 punktów oraz wykluczenie sarkoidozy, amyloidozy. Kryteriów tych nie stosujemy również u chorych: po napromieniowaniu regionu głowy i szyi w przeszłości, z aktywnym zakażeniem HCV (potwierdzonym badaniem PCR), u chorych na AIDS, pacjentów z chorobą graft-versus-host disease oraz chorobą IgG4-zależną.

Jako kryterium wstępne rozpoznania PZS oraz do oceny aktywności narządowej stosuje się kwestionariusz ESSDAI, stworzony typowo dla tej jednostki chorobowej. Zawiera on 12 domen (ogólnoustrojową, limfadenopatię i chłoniaki, gruczołową – duże gruczoły ślinowe/gruczoły łzowe, stawową, skórnią, płucną, nerkową, mięśniową, domenę związaną z zajęciem obwodowego układu nerwowego i ośrodkowego układu nerwowego (OUN), domenę hematologiczną i biologiczną). Zajęcie OUN w przebiegu PZS obejmuje aktywne zmiany wyrażone jako zajęcie nerwów czaszkowych, zapalenie nerwu wzrokowego lub zmiany przypominające stwardnienie rozsiane z objawami zajęcia czuciowego i/lub ruchowego lub z udowodnionymi zaburzeniami poznawczymi, mózgowie zapalenie naczyń z incydem naczyniowym mózgu lub przejściowy napad niedokrwienny, napad padaczkowy, poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego, limfocytarne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych.^{8,10-16}

Na podstawie ESSDAI możemy wyróżnić trzy zasadnicze aktywności choroby: wysoką (>13 punktów), umiarkowaną (6-13 punktów) i niską (1-5 punktów).

Do oceny aktywności PZS stosuje się również oznaczenia serologiczne i laboratoryjne, w tym między innymi aktywność składowych dopełniacza C3 i C4 lub CH50, obecność krioglobulin i hipergammaglobulinemii (szczególnie IgG), nieprawidłowości w morfologii krwi (limfopenia, małopłytkowość, niedokrwistość autoimmunologiczna).⁸

Miano czynnika reumatoidalnego (ang. Rheumatoid Factor, RF) stanowi także ważny marker aktywności choroby, na tę chwilę nie obejmuje go jednak ESSDAI. Z praktyki klinicznej

wiemy, iż RF jest związany z ryzykiem rozwoju chłoniaków typu MALT (ang. mucosa associated lymphoid tissue) i ma lepszy profil zmienności z uwagi na krótszy okres półtrwania niż IgG.⁸

Kolejną skalą powszechnie wykorzystywaną w PZS, służącą ocenie ilościowej nasilenia objawów suchości, bólu i zmęczenia jest skala ESSPRI (ang. EULAR Sjögren's Syndrome Patient Reported Index).¹⁷

Częstość zajęcia OUN w przebiegu PZS jest rzadsza niż zajęcie obwodowego układu nerwowego. Prowadzi jednak do poważnych powikłań. Szacuje się, iż od 2 do 60% chorych może mieć objawy zajęcia OUN.^{13,18–20} Ta rozbieżność wynika z metodyki prowadzonych obserwacji. W ostatnich latach podejmuje się wiele starań, celem wyjaśnienia związku pomiędzy patogenezą PZS a zajęciem OUN i jego konsekwencjami w przebiegu choroby. Z uwagi na dostęp do rezonansu magnetycznego (ang. magnetic resonance, MR) mózgowia i jego coraz częstsze wykonywanie też z innych przyczyn, zagadnienie zmian typowych dla PZS w tym aspekcie staje się niezmiernie ważne. Biorąc pod uwagę rokowanie zajęcia OUN w PZS może przebiegać łagodnie i powodować jedynie niespecyficzne bóle głowy, jak i może powodować poważne powikłania z zagrożeniem życia włącznie. Zajęcie OUN może powodować opóźnienie rozpoznania PZS nawet o 24 miesiące.¹⁶

Patogeneza zmian w OUN nie jest do końca poznana. Podejrzewa się, iż może być to następstwo zapalenia naczyń związane z obecnością przeciwciał anty-SSA.²¹ W badaniach histopatologicznych mózgu u chorych z PZS wykazano zapalną i niedokrwienną waskulopatię limfocytarną małych naczyń.²² Inna koncepcja zmian w OUN zakłada bezpośrednie uszkodzenie OUN przez infiltrację komórek limfoidalnych, co powoduje miejscowy odczyn zapalny i w konsekwencji uszkodzenie osłonek mielinowych.¹¹ Możliwy jest też niekorzystny wpływ przeciwciał antyneuronalnych²³ lub niedokrwienie komórek nerwowych w wyniku zapalenia małych naczyń.^{24,25}

Należy podkreślić, że niewiele jest doniesień dotyczących zmian w OUN u pacjentów z PZS, ponadto patogeneza tych zaburzeń nie jest do końca poznana. Niezbadany jest związek nasilenia zmian w mózgowiu, zwłaszcza na poziomie komórkowym z zaawansowaniem i progresją choroby, co niewątpliwie jest bardzo istotnym aspektem w codziennej praktyce klinicznej oraz ma ogromne znaczenie w postępowaniu i opiece nad pacjentami z PZS. W związku z tym w niniejszej rozprawie podjęto się analizy zmian w mózgowiu u chorych z PZS na

poziomie niemalże komórkowym poprzez ocenę zaburzenia integralności dróg istoty białej w mózgowiu za pomocą badania tensora dyfuzji (DTI – ang. diffusion tensor imaging).

4. Cele i założenia pracy

Celem pracy jest ocena wartości zaawansowanej techniki badania MR, jaką jest DTI w obrazowaniu zmian w mózgowiu u chorych z PZS poprzez:

1. Wykazanie zaburzenia integralności istoty białej mózgowia pod postacią zmienionych wartości parametrów ilościowych mierzonych za pomocą badania DTI.
2. Określenie obszarów mózgowia wykazujących zaburzenie integralności dróg istoty białej pod postacią obniżenia parametru frakcjonowanej anizotropii (FA) (ang. fractional anisotropy).
3. Określenie korelacji pomiarów ilościowych parametrów badania DTI z objawami klinicznymi i laboratoryjnymi PZS.
4. Określenie znaczenia badania DTI jako potencjalnego narzędzia do skryningu oraz monitorowania leczenia neurologicznej postaci PZS.
5. Wykazanie użyteczności algorytmów sztucznej inteligencji w przetwarzaniu i prezentacji parametrów ilościowych w badaniu DTI.

5. Metody badania dróg istoty białej mózgowia

Pośmiertna resekcja dróg istoty białej

Pomimo nowych metod obrazowania istoty białej, pośmiertna sekcja mózgu jest ważną metodą oceny zmian w mózgowiu. Metoda ta polega na pośmiertnym usunięciu mózgu i unieruchomieniu go, następnie ostrożnie oddziela się istotę białą od szarej używając tępego narzędzia. Technika ta zaczęła się rozwijać we wczesnym XIX wieku, następnie była kontynuowana przez całe stulecie wykorzystując jednocześnie makroskopowe rozdzielanie istoty białej od szarej, jak również metody z zastosowaniem barwienia poszczególnych regionów mózgu. Metoda ta miała swoją kulminację na początku XX wieku, ale do dzisiaj jest stosowana. Pośmiertne rozdzielanie włókien istoty białej wniosło wielki wkład w zrozumienie ludzkiej neuroanatomii. Jednakże jej główne ograniczenie, to brak możliwości określenia dokładnego początku i końca włókien. W metodzie tej można dobrze oddzielić od siebie włókna poszczególnych dróg, jednak nie można być pewnym ich początków lub końców.^{26,27}

Histochemiczne barwienie dróg istoty białej

Metoda ta identyfikuje zabarwione włókna istoty białej w pośmiertnym mózgu, który jest pokrojony na kawałki. Technika ta miała swoje początki na końcu XIX wieku. Metoda ta może być połączona z obserwacją degeneracji wallerianowskich z barwieniem zdegenerowanej mieliny oraz z badaniem różnic w stopniu mielinizacji. Dodatkowo metody histochemiczne są najbardziej efektywne kiedy żyjący pacjent, uprzednio przyjmował specyficzne znaczniki, co jest wykluczone u ludzi. Metody te zależą od transportu aksonalnego poszczególnego znacznika. Dzięki temu możliwe jest zbadanie włókien dróg istoty białej łączących odległe regiony w mózgu. W metodzie tej istotnie zredukowana jest ilość źle zidentyfikowanych włókien istoty białej, które krzyżują daną drogę. Najbardziej obiecującą metodą naukową opartą o badania na zwierzętach jest wykorzystywanie radioznaczników. Metoda ta bardzo dobrze identyfikuje początek i koniec włókien jednak jest ograniczona tylko do użycia na zwierzętach.^{28,29}

6. Badanie tensora dyfuzji – DTI

DTI (ang. diffusion tensor imaging), czyli tensor dyfuzji jest jedną z zaawansowanych technik badania MR. Przeanalizowanie podstaw działania tej sekwencji pozwala na dokładne zrozumienie zdrowej, prawidłowo funkcjonującej mikrostruktury istoty białej mózgu, a następnie zaburzenia w jej mikrostrukturze w przebiegu różnych patologii. DTI reprezentuje mózgowie jako przestrzenną mapę, która charakteryzuje dyfuzję wody w systemie trójwymiarowym i opisuje jej funkcję w lokalizacji przestrzennej. Tensor dyfuzji określa siłę, stopień anizotropii oraz orientację dyfuzji anizotropowej. Wykorzystując tą wiedzę można określić wzory połączeń istoty białej, a dokładniej dyfuzję wody wzdłuż błony komórkowej aksonów.³⁰

Wiele procesów rozwojowych, jak i starzenia się mózgu oraz procesów patologicznych zachodzących w ośrodkowym układzie nerwowym ma wpływ na mikrostrukturalny skład oraz architekturę zajętych obszarów istoty białej, skutkując zaburzeniem dyfuzji wody wzdłuż włókien istoty białej, co określane jest jako zaburzenie integralności dróg istoty białej.^{31–41}

Dyfuzja biologiczna

Na potrzeby przedstawienia i rozważania wyników zawartych w tej pracy, niezbędne jest podstawowe zrozumienie podstaw biofizycznych zachodzących w tkankach. Tak więc, dyfuzja jest to fenomen losowego transportu, który określa transfer materiału (np. cząsteczek wody) z jednej lokalizacji przestrzennej do drugiej. Przy braku barier przesunięcie cząsteczki wody jest określone gaussowskim rozkładem prawdopodobieństwa – im dłużej czas dyfuzji, tym większy obszar rozproszenia cząsteczki wody w przestrzeni. Dla czystej wody w temperaturze 20 stopni Celsjusza współczynnik dyfuzji (ang. diffusion coefficient) wynosi $2.0 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. Dyfuzja wody w tkankach biologicznych zachodzi zarówno wewnątrz, na zewnątrz, wokół oraz przez struktury komórkowe. Swobodna dyfuzja wody musi wchodzić w interakcję z całymi komórkami lub ich częściami. Błony komórkowe nieco utrudniają dyfuzję wody, przez co ich dyfuzja ma kierunek bardziej kręty i utorowany (mniej rozproszony). W tkankach włóknistych, a do niej zaliczana jest istota biała mózgu, dyfuzja wody relatywnie nie ma przeszkód jeżeli chodzi o kierunek równoległy do włókien dróg istoty białej, w przeciwieństwie do dyfuzji wody w poprzek włókien, gdzie dyfuzja jest silnie ograniczona. W wyniku tego dyfuzja w tkankach

włóknistych jest anizotropowa.³⁰ Dyfuzję anizotropową można wyrazić za pomocą tensora dyfuzji przedstawionego jako model wielowymiarowego rozkładu normalnego, gdzie tensor dyfuzji to macierz kowariancyjna o wymiarach 3x3:

$$\mathbf{D} = \begin{pmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{pmatrix}$$

Metody akwizycji i związane z nimi problemy

Sama metoda akwizycji obrazów DTI to sekwencja echa spinowego z gradientem impulsów, z obrazowaniem echoplanarnym z pojedynczym ujęciem (ang. pulsed-gradient spin echo sequence, with single-shot, echo-planar imaging (EPI)). Najprostsza konfiguracja uzyskania sekwencji to użycie dwóch pulsów o wysokim gradiencie umieszczonych na obu stronach 180 stopnia pulsu refokusującego. Pierwszy puls defazuje magnetyzację wzdłuż próbki, drugi refazuje magnetyzację. Dalsze szczegółowe techniczne aspekty akwizycji DTI wykraczają poza temat tej rozprawy. Aczkolwiek, należy wspomnieć o ograniczeniach jakie posiada ta metoda. Trzeba pamiętać, że akwizycje badania DTI oparte na dużych gradientach są bardzo wrażliwe na ruch. Nawet mały ruch (w tym przypadku ruch głowy) może prowadzić do modulacji w zakresie fazy i amplitudzie w pozyskanych danych, co może skutkować artefaktem cienia (ang. „ghosting artifacts”) w rekonstruowanych danych. Dzięki sekwencjom DWI-EPI czas akwizycji jednego przekroju osiowego wynosi $\leq 100\text{ms}$, przez co efektywnie „zamraża” (ang. freezing) każdy ruch głowy, dzięki czemu artefakt ten jest ograniczony do minimum, aczkolwiek trzeba o nim pamiętać. Mimo głównej przewagi jakim jest krótki czas akwizycji, DWI-EPI posiada ograniczenia, które mogą być istotne. Po pierwsze, niejednorodności pola magnetycznego, jak i prądy wirowe mogą zniekształcać dane obrazowe, przez co dokładność przestrzenna obrazu może być zaburzona. Zniekształcenie pochodzące z gradientowo-dyfuzyjnych prądów wirowych, może prowadzić do niewspółosiowości (nienakładania się w sposób właściwy) obrazów DTI co prowadzi do błędów w wyliczonych mapach dyfuzji. Zniekształcenia pochodzące z prądów wirowych mogą być częściowo zniwelowane poprzez użycie bipolarnych schematów DTI. Dodatkowo w fazie postprocessingu retrospektywnie można poprawić te zniekształcenia poprzez algorytmy rejestracji obrazu. Następnym problemem jest zniekształcenie obrazu związane z anatomią mózgu, która powoduje nielinearność wzdłuż

kierunku kodowania fazy. Taki efekt najbardziej nasilony jest w rejonach sąsiadujących z granicami kość-powietrze, czyli okolice podstawy czaszki, okolice przedczołowe (okolice zatok czołowych) oraz część skalista kości skroniowej (w okolicy kanału słuchowego wewnętrznego i ucha środkowego). Stopień zniekształceń obrazu jest związany z lokalnymi zmianami pola magnetycznego, odstępem pomiędzy echem lub pasmem odczytu próbki badanej w kierunku kodowania fazy (ang. echo spacing or readout bandwidth of the sampling in the phase-encoding direction) czy kierunku kodowania fazy oraz pola widzenia (ang. field of view – FOV). Te zaburzenia są wprost proporcjonalne do siły pola magnetycznego i przy sile pola magnetycznego 3T mogą być dość nasilone.³⁰

Protokół

Wybór sekwencji jest tematem dość skomplikowanym, a spowodowane jest to szerokim zakresem parametrów pulsów, które mogą być ustawione w danej sekwencji. Jak wcześniej wspomniano obrazy DTI spinowo-echowe, single-shot EPI są najczęściej wykorzystywaną sekwencją pulsów w DTI. Optymalną wartością b dla mózgu jest zakres pomiędzy 700- 1300 mm^2/s , gdzie wartość 1000 mm^2/s jest najpowszechniej używana. Wartość b określa stopień zastosowanego obrazowania tensora dyfuzji, przez co wskazuje na zastosowaną amplitudę (G), czas stosowanych gradientów (δ) oraz czas pomiędzy sparowanymi gradientami (Δ). Wybór liczby kierunków kodowania zależy od dostępności serii kierunków kodowania, wymaganego czasu skanowania oraz maksymalnej liczby obrazów zawartych w serii. Pomiar dyfuzji anizotropowej zdają się być zależne od szumu, co może prowadzić do błędnego szacunku tych pomiarów. Dokładność pomiarów w DTI może być poprawiona poprzez zwiększenie kodowanych kierunków lub zwiększenie liczby uśrednień. Niestety powoduje to wydłużenie czasu skanowania. Oczywiście, stosunek sygnału do szumu (ang. signal-noise-ratio – SNR) może być ulepszony poprzez użycie większych wokseli, jednak spowoduje to częściowe uśrednienie sygnału z tkanek, co prowadzi do błędów w dopasowaniu obrazu do modelu tensora dyfuzji. Specyficzne parametry akwizycji obrazu zależą od aplikacji dostarczonej przez producenta aparatu MR. Dla większości z nich (które w praktyce klinicznej używane są do obrazowania udarów mózgu, badań przesiewowych, guzów mózgu) zostaje używana dość mała rozdzielczość przestrzenna z niewielką liczbą kierunków kodowania. Dla aplikacji wymagających dokładnego obrazowania, na przykład takich w których wymagana jest ocena ilościowa (np. w stwardnieniu rozsianym),⁴² porównuje się pomiary wartości liczbowych

między różnymi grupami neurologicznymi i psychiatrycznymi. Parametr FA (ang. fractional anisotropy) jest to wartość frakcjonowanej anizotropii, która wykazuje wartości od 0 do 1. FA określa stopień nasilenia dyfuzyjnych procesów anizotropowych, gdzie wartość FA = 0 to stan gdy dyfuzja jest izotropowa, to znaczy że dyfuzja zachodzi swobodnie w każdym kierunku. Wartość FA = 1 określa dyfuzję całkowicie anizotropową, czyli taką, która przebiega wzdłuż jakiejś przeszkody (np. wzdłuż włókien dróg istoty białej). MD (ang. mean diffusivity) to wartość średniej dyfuzji, która jest skalarną miarą całkowitej dyfuzji w obrębie woksela. W ocenie ilościowej bardzo małych dróg istoty białej czy szacowaniu przebiegu dróg istoty białej w traktografii DTI, wymagana jest wysoka rozdzielczość przestrzenna z wieloma kierunkami kodowania. Wysoka jakość DTI z objęciem całego mózgu z 2,5 mm rozdzielczością izotropową oraz 64 kierunkami kodowania może zostać uzyskana w ok. 15 minut na skanerach 1,5 T. Dane uzyskane za pomocą aparatu 3T, mogą wiązać się z około dwa razy mniejszym SNR.³⁰

Pomiary i ich interpretacja

Miarodajna ocena ilościowa obrazu, która jest wyrażona jako macierz dyfuzyjna 3x3 dla każdego woksela nie jest łatwym zadaniem, dlatego niezbędne jest uproszczenie danych. Robi się to poprzez przekształcenie danych wejściowych w prostsze mapy skalarne. W ten sposób uzyskuje się dwie wartości liczbowe drogę (ang. trace - Tr) oraz anizotropię tensora dyfuzji. Droga tensora dyfuzji to suma trzech diagonalnych wektorów dyfuzji, wykazujących jej nasilenie, a wartości są niezależne rotacyjnie. Średnia dyfuzji (ang. mean diffusivity – MD) jest często wykorzystywaną klinicznie oraz naukowo wartością i jest po prostu drogą dyfuzji podzieloną na 3 ($MD = Tr/3$), czyli wyraża średnią wartość trzech wektorów własnych dyfuzji. Stopień kierunku dyfuzji wyrażony jako funkcja DTI jest przedstawiany poprzez pomiary anizotropii dyfuzji. Najczęściej używanym pomiarem anizotropii niezależnym od rotacji jest frakcjonowana anizotropia (ang. fractional anisotropy – FA). Należy pamiętać, że FA nie określa w całości kształtu lub rozłożenia całego tensora dyfuzji. Wynika to z tego, że różne kombinacje wektorów własnych dyfuzji, mogą dawać taki sam wynik wartości FA. Jednakże, parametr FA jest najbardziej użyteczny i często wykorzystywany w wielu oprogramowanych klinicznych oraz okazuje się wystarczająco czuły w ocenie szerokiego spektrum zmian patologicznych.^{43–45}

Wartości rzadziej wykorzystywane w praktyce klinicznej i częściej używane w badaniach naukowych, to współczynniki takie jak dyfuzja promieniowa (ang. radial diffusivity – RD), która jest wrażliwa na zmiany w mielinie istoty białej mózgu. Drugim jest dyfuzja osiowa (ang. axial

diffusivity – AD), która jest specyficzna dla degeneracji aksonalnej. Choć te dwa współczynniki są rzadziej używane, warto pamiętać o ich istnieniu.⁴⁶

Ważnym pomiarem jest orientacja tensora dyfuzji określana przez główny wektor własny dyfuzji. Dla tensorów dyfuzji o wysokim stopniu anizotropii, główny wektor własny jest uważany jako równoległy do kierunku drogi istoty białej. Dane następnie są reprezentowane używając mapy kolorów czerwony-zielony-niebieski (ang. red-green-blue – RGB map). Następnie na podstawie mapy RGB generowany jest model 3D traktografii dróg istoty białej. Poszczególne wzory dróg istoty białej najczęściej są szacowane na podstawie regionów włączenia i wyłączenia, które są dosyć czasochłonne. Dużo nadziei pokładanych jest w algorytmach opartych na uczeniu maszynowym, które zostały opisane w dalszej części pracy. Wizualizacje dróg istoty białej, mogą być otrzymane dzięki metodom manualnym, półautomatycznym lub automatycznym, by następnie określić stosunek wybranej drogi lub wielu dróg istoty białej do danej patologii lub samą patologię w zakresie tej drogi lub wielu dróg.⁴⁷

DTI ma bardzo szerokie zastosowanie do oceny zaburzeń w zakresie dróg istoty białej, a to dlatego, że dyfuzja wody w zakresie istoty białej jest wysoce czuła na zmiany w mikrostrukturalnej architektonice błon komórkowych. Zwiększenie przestrzeni pomiędzy błonami komórkowymi podniesie względną dyfuzyjność (ang. apparent diffusivity), czyli ułatwi proces dyfuzji, natomiast mniejsze przestrzenie obniżą jej wartość. Trzeba jednak pamiętać, że pomiary tensora dyfuzji są skomplikowane i powinny być przeprowadzane z uważnością przez doświadczonych specjalistów. Większość publikacji skupia się na dyfuzji anizotropowej (najczęściej pomiar wartości parametru FA), co w niektórych przypadkach może być niewystarczające do opisanie zmian w tkance nerwowej. Dla przykładu, patologie dotyczące istoty białej mózgu często powodują obniżenie anizotropii, co może prowadzić do podwyższonej dyfuzji promieniowej (dyfuzji przebiegającej w poprzek włókien dróg istoty białej) oraz obniżonej dyfuzji osiowej (przebiegającej wzdłuż włókien), a także podwyższenie lub obniżenie obu parametrów. Dodanie pomiaru średniej dyfuzji (ang. mean diffusivity – MD) pomoże lepiej zrozumieć zmiany w tensorze dyfuzji. Niestety, interpretacja wyników dodatkowo jest skomplikowana poprzez to, że zarówno tensor dyfuzji i anizotropia są bardzo czułe na szerokie spektrum czynników, takich jak: szum obrazu, artefakty, częściowe uśrednianie danej jednostki przestrzennej w zakresie różnych tkanek (np. połączenie istoty

szarej, istoty białej oraz płynu mózgowo-rdzeniowego) oraz regiony krzyżowania się dróg istoty białej. Ostatnie ograniczenie niestety jest nie do pominięcia, ponieważ wiele istotnych obszarów mózgu posiada takie krzyżujące się włókna, (np. pęczek łukowaty, pęczek haczykowaty) przez co mają niższe wartości FA. Tak samo kątowe zagięcia włókien oraz relatywnie duża objętość krzyżujących się włókien może znacząco wpływać na wynik pomiarów anizotropii, bez obecnej patologii w tym zakresie.³⁰

Pomimo tych ograniczeń, metoda DTI z pewnością jest czułym narzędziem do oceny zmian na poziomie niemalże komórkowym w mózgowiu, zwłaszcza pozornie prawidłowo wyglądającym w konwencjonalnych obrazach badania MR. Dla przykładu, demielinizacja może powodować wzrost dyfuzji w poprzek włókien, z niewielkim wpływem na dyfuzję wzdłuż włókien. Zwiększona zawartość wody w obrzęku obniży średnią dyfuzję (MD), podczas gdy procesy zachodzące w procesie nowotworowym mogą podwyższać wartość MD. Odwrotnie w złożonych procesach, na przykład zachodzących podczas stwardnienia rozsianego, mogą mieć charakter nieprzewidywanej sumy demielinizacji, utraty aksonów, gliozy oraz zapalenia co może mieć różny wpływ na wartości uzyskane w tej metodzie.^{43,45,46}

Należy pamiętać, aby wyniki uzyskane w badaniu DTI interpretować w łączności z konwencjonalnym obrazem rezonansu magnetycznego, a także z innymi zaawansowanymi technikami MR (perfuzji i spektroskopii). Warto przytoczyć podstawowe procesy patologiczne oraz zmiany wykrywalne w badaniu DTI, które zachodzą w istocie białej mózgu, a są to: niedokrwienie, demielinizacja i dysmielinizacja, zapalenie, obrzęk i proces nowotworowy.

Zastosowanie kliniczne badania DTI

Udar niedokrwienny

Rozpoznanie ostrych zmian niedokrwiennych w mózgowiu możliwe jest głównie przez obrazowanie zależne od dyfuzji (ang. diffusion weighted imaging – DWI), które wykazuje obecność obrzęku cytotoksycznego jako obszaru restrykcji dyfuzji. Należy pamiętać, że ostre zmiany niedokrwiennie powodują zmiany w DTI. W ostrej fazie niedokrwienia (do 4 dni) następuje znaczące obniżenie MD, jako wyraz restrykcji dyfuzji w obszarze niedokrwienia. Po 5-7 dniach MD zaczyna się normalizować, by w fazie przewlekłej (po 2 tygodniach) typowo nastąpił znaczący wzrost MD, który jest charakterystyczny dla zmian malacyjnych. Wartość parametru FA zachowuje się odwrotnie – w fazie ostrej wrasta, aby przyjąć wartości niskie w

fazie przewlekłej. Wynika to z restrykcji dyfuzji w fazie ostrej oraz dążenia do dyfuzji izotropowej w fazie przewlekłej.^{48–50}

Zmiany demielinizacyjne

Organizacja istoty białej mózgu wzdłuż dróg istoty białej jest podstawą dyfuzji anizotropowej, gdzie mielina moduluje stopień anizotropii. Badania zajmujące się procesem mielinizacji w normalnym rozwoju i dojrzewaniu mózgu, ale również w badaniach nad demielinizacją w różnych patologich wskazują, że gdy aksony są mniej zmielinizowane wykazują zmniejszoną dyfuzję anizotropową. Podczas rozwoju mózgu i procesu mielinizacji dochodzi do obniżenia dyfuzji anizotropowej promieniowej (w poprzek włókien dróg istoty białej), co jest spójne z teorią rozwoju mieliny i dojrzewania mózgu (trzeba jednak pamiętać, że poza mielinizacją zachodzi wiele innych procesów podczas rozwoju mózgu). W modelach zwierzęcych (u myszy) badano aksony pozbawione mieliny, gdzie dyfuzja promieniowa znacznie wzrasta nie wpływając istotnie na dyfuzję osiową (wzdłuż włókien dróg). Odpowiednie badania potwierdziły podwyższoną dyfuzję promieniową, jeżeli chodzi o procesy dys- oraz demielinizacji. Niektóre z nich wskazywały na obniżenie dyfuzji osiowej, jednak wyniki te są mniej znaczące.^{51,52} Tak więc, badanie oraz pomiar dyfuzji osiowej i promieniowej, które nie są zazwyczaj używane w praktyce klinicznej, są najbardziej czułe, jeżeli chodzi o proces demielinizacji. Szereg badań w różnych schorzeniach, również wskazuje na wzrost dyfuzji promieniowej w rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego,⁵³ w czołowej okołokomorowej istocie białej w wczesnej fazie choroby Alzheimera,⁴⁰ w czołowej okołokomorowej istocie białej u chorych z wodogłowieciem,³² w pozostawionej po zabiegu kallozotomii części ciała modelowego,⁵⁴ w nadskroniowej istocie białej u pacjentów z padaczką skroniową,³⁷ w kolanie ciała modelowego u uzależnionych od kokainy.³⁶

Procesy zapalne

W literaturze nie ma wielu doniesień dotyczących badań DTI skupionych nad zmianami zapalnymi w zakresie OUN. Ogólnie rzecz biorąc, w przebiegu zmian zapalnych zwiększa się nagromadzenie wody w tkance mózgowej, co prowadzi do wzrostu MD i obniżenia FA. Niektóre badania wskazują na znaczny wzrost MD w ostrych zmianach w przebiegu stwardnienia rozsianego, przy czym przewlekłe lub podostre zmiany wykazują mniejszy stopień obniżenia

MD. Inne badania przeprowadzone przez Werring i wsp., wykazują, że zmiany demielinizacyjne w przebiegu stwardnienia rozsianego charakteryzują się podwyższeniem wartości MD, a dla opozycji zmiany wzmacniają się po podaniu środka kontrastowego (zmiany aktywne), wykazywały najwyższy spadek wartości FA.^{30,55}

Obrzęk wazogeny

Zmiany w przebiegu obrzęku wazogenego mają podobny wpływ na wyniki pomiarów w badaniach DTI do tych w przebiegu zapalenia. Jak można się spodziewać – pomiary MD są podwyższone, a anizotropia obniżona. Taki wzorzec wartości parametrów badania DTI jest ogólnym wskaźnikiem wielu patologii. Tak jak wcześniej sugerowano, ogranicza specyficzność pomiarów DTI.⁵⁶

Proces nowotworowy

Jednym z najważniejszych zastosowań badania DTI jest charakterystyka istoty białej u osób z guzami mózgu. Główną rolą badania DTI jest stworzenie traktografii krytycznych dróg istoty białej (odpowiedzialnych za funkcje ruchowe, procesy mówienia i widzenia) oraz orientacja przestrzenna względem guza lub ewentualna infiltracja danych dróg przez guz. Dzięki tej informacji, neurochirurg może odpowiednio zaplanować zabieg operacyjny w celu minimalnej ingerencji w istotne drogi, takie jak np. droga piramidowa. Badanie DTI ma także zastosowanie do charakterystyki tkanek, jednak z pewnymi ograniczeniami. Duża zmienność guzów mózgu, do tego otoczonych tkankami o dużej heterogeniczności (obrzęk, naciek, efekt masy) oraz nieodłączny czynnik niejednorodności dyfuzji anizotropowej w zdrowej istocie białej mózgu, znacznie obniża specyficzność pomiarów badania DTI. Zakłada się, że podwyższone zagęszczenie komórek guza obniża MD (wykazuje cechy restrykcji dyfuzji jako wyraz bogatokomórkowej budowy), a w obszarze rozpadu/martwicy guza wartość MD będzie znacznie podwyższona (FA zachowuje się odwrotnie).⁵⁷⁻⁵⁹

Rola DTI w terapii chorób ośrodkowego układu nerwowego

Wysoka czułość, lecz niska specyficzność pomiarów badania DTI, ma ograniczone zastosowanie w diagnostyce chorób układu nerwowego. Jednakże, może być bardzo przydatnym narzędziem do monitorowania terapii w zakresie schorzeń ośrodkowego układu

nerwowego. Przez to, że każdy pacjent ma swoje wartości referencyjne pomiarów, możliwa jest prospektywna ocena zmian w zakresie mikrostruktury mózgu. Ponadto specyficzność pomiarów w DTI znacznie zwiększa się, jeżeli znany jest rodzaj patologii mózgu lub przewidywalny jest efekt terapeutyczny danego leczenia. Niektóre z badania wykorzystywały pomiary w badaniu DTI w przewidywaniu ryzyka choroby i odpowiedzi na leczenie. Ocena obrazów konwencjonalnego badania MR mózgowia jest szczególnie trudna u noworodków i małych dzieci, a badanie DTI jest bardzo unikalnym dodatkiem, a przez to, że jest bardzo czułym badaniem, pozwala na wczesne wykrycie zmian urazowych lub nieprawidłowego rozwoju mózgu. Badania u wcześniaków z niską wagą urodzeniową wykazują, że wartość parametru FA w odnodze tylnej torebki wewnętrznej jest znacznie obniżona u wcześniaków z deficytami neurologicznymi.⁶⁰ Natomiast w pacjentów w wieku starczym, badanie DTI jest używane, aby wyodrębnić grupę ryzyka w której występuje częstsza zapadalność na chorobę Alzheimera czy depresję o późnym wieku występowania. U pacjentów z chorobą Alzheimera, z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi podwyższenie MD w hipokampach jest lepszym czynnikiem predykcyjnym progresji zaburzeń poznawczych, niż pomiar objętości hipokampów.⁶¹ Obniżona wartość FA w istocie białej w okolicy przedniej części zakrętu obręczy oraz grzbietowo-bocznej części dróg czołowych u pacjentów z depresją wieku starczego, okazuje się być silnym wskaźnikiem predykcyjnym dla słabej odpowiedzi na leczenie lekiem przeciwdepresyjnym – escitalopramem.⁶²

Pomiary DTI mają także wartość prognostyczną w odpowiedzi na leczenie u pacjentów ze zmianami w zakresie układu nerwowego wykrywanymi za pomocą konwencjonalnych technik badania MR. Pomiary MD w tzw. zdrowej istocie białej mózgu (ang. normal appearing white matter) u pacjentów z leukoarajozą, korelują z zaburzeniami poznawczymi (wskaźnikiem IQ oraz funkcjami wykonawczymi).³⁵ Podobnie u pacjentów z zespołem CADASIL (ang. cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy) wykazano, że podwyższone średnie MD uzyskane z histogramów wykonanych dla całego mózgowia jest najlepszym czynnikiem predykcyjnym progresji choroby.⁶³ U pacjentów z przewlekłymi zmianami niedokrwiennymi dowiedziono, że pomiary parametru FA w zakresie drogi piramidowej korelują z odzyskaniem sprawności ruchowej.⁶⁴

Wykorzystanie badania DTI u chorych z PZS

Zastosowanie badania DTI u chorych z PZS jest opisywane w niewielu opracowaniach naukowych. Dotychczas wykazano rozsiane, niespecyficzne obszary zaburzenia mikrostruktury dróg istoty białej. Jednym z problemów jest zróżnicowana metodologia, począwszy od badań wykorzystujących pojedynczy region zainteresowania, kończąc na metodach wzmocnień klasterowych. Następnym czynnikiem różnicującym badania jest wykorzystanie różnych atlasów dróg istoty białej, co utrudnia analizę porównawczą specyficznych regionów mózgu. Dostępne w literaturze prace rzadko kiedy korelują wyniki uzyskane w badaniu DTI z obrazem klinicznym pacjenta. Powstała jedna praca korelująca pomiary uzyskane w badaniu DTI z objawami depresji.⁶⁵ Ze względu na te wszystkie wymienione czynniki, wnioski płynące z tych badań są często są niejasne.^{39,65,66} Dlatego ważna jest dokładna całościowa, usystematyzowana analiza zmian w badaniu DTI oraz korelacja z licznymi parametrami klinicznymi.

7. Poszczególne drogi istoty białej

Pęczek łukowaty oraz pęczek podłużny górny (ang. arcuate fasciculus - AF, superior longitudinal fasciculus - SLF)

Określenia pęczek podłużny górny oraz pęczek łukowaty często były używane zamiennie. Obie te drogi biorą udział w funkcjach językowych, jednak mają inny przebieg oraz zakończenia korowe. Ponadto wykazano, że pęczek podłużny górny, może być podzielony na 3 komponenty: pęczek podłużny I, pęczek podłużny II, pęczek podłużny III (SLF I, SLF II, SLF III). SLF I zaczyna się w górnej i przyśrodkowej części kory ciemieniowej i kieruje się do grzbietowej i przyśrodkowej kory przedruchowej oraz przyległemu obszarowi kory przedczołowej. Włókna SLF II zaczynają się w ogonowej części dolnego płata ciemieniowego i kierują się do grzbietowej części kory przedruchowej oraz dolnej części obszaru przedczołowego. SLF III – jego włókna zaczynają się nosowej części płacika ciemieniowego dolnego oraz kończą się w brzusznej części kory przedruchowej i przedczołowej. Pęczek łukowaty łączy zakręt czołowy górny dolny z płatem skroniowym, a dokładniej ośrodek Broca (tylną część zakrętu czołowego dolnego zawierającego dwie okolice cytoarchitektury mózgu: ośrodki Boradmanna 44 i 45) z ośrodkiem Wernicke'go (w korze skroniowej tylnej górnej, zawierającej zakręt i bruzdę). Pęczek łukowaty jest częścią najbardziej aktualnego i znaczącego modelu neurobiologicznego drogi językowej. Według tego modelu droga językowa składa się z części grzbietowej i brzusznej. Część grzbietowa, którą jest pęczek łukowaty i SLF III odpowiada za kojarzenie słuchowe dźwięków mowy oraz kojarzenie ruchowe dźwięków mowy. Brzuszna część neurobiologicznego modelu drogi językowej jest mniej poznana, najprawdopodobniej przez to, że zawiera wiele możliwych włókien dróg istoty białej, między innymi pęczek haczykowaty, torebkę zewnętrzną oraz pęczek podłużny środkowy.⁶⁷

Ciało modzelowate (ang. corpus callosum – CC)

Ciało modzelowate uważane jest za największą drogę istoty białej mózgu. Jest to struktura mózgu, która łączy prawą i lewą półkulę mózgu. Zawiera liczne zmielinizowane włókna spoidłowe, łączące obie półkule, a także włókna łączące ośrodki w zakresie jednej półkuli.

Połączenia w obrębie jednej półkuli o charakterze włókien projekcyjnych łączą pomiędzy sobą obszary czołowe, ciemieniowe, potyliczne i skroniowe (połączenia korowo-korowe oraz korowo-podkorowe).⁶⁸

Biorąc pod uwagę podział anatomiczny oraz funkcjonalny ciała modzelowatego, dzielimy je na (idąc od przodu do tyłu i ku dołowi):

- Błazkę dziobową
- Dziób
- Kolano
- Pień
- Cieśń (nie zawsze wyraźnie odgraniczona)
- Płat

Pień podzielony jest jeszcze na 3 regiony funkcjonalne:

- Część dziobowa pnia ciała modzelowatego (przedruchowa)
- Część przednia pnia ciała modzelowatego (pierwotnie ruchowa)
- Część tylna pnia ciała modzelowatego (pierwotnie somatosensoryczna)

Podział obszarów połączeń przebiegających przez konkretny obszar ciała modzelowatego przedstawiony w Tab. 1.

Tab. 1 Podsumowanie podziału ciała modzelowatego i odpowiadające połączenia spoidłowe poszczególnych obszarów korowych

Podregion ciała modzelowatego	Obszary połączeń
Dziób	Kora czołowo-podstawna
Kolano	Kora przedczołowa oraz obszar hakowaty przedni
Cieśń	Zakręt przed- oraz zaśrodkowy, pierwotne obszary słuchowe
Płat	Kora ciemieniowa tylna, kora potyliczna, kora skroniowa przyśrodkowa

Interakcja pomiędzy półkulami mózgu

Ciało modzelowate zawiera około 200 milionów włókien łączących dwie półkule mózgu, których liczba nie zmienia się od momentu urodzenia. Jednakże mielinizacja włókien trwa w trakcie całego życia płodowego do okresu po zakończeniu dojrzewania płciowego. Wszystkie czynniki zarówno pozytywne jak i negatywne, wpływają na rozwojowe zmiany morfologiczne. Rozmiar ciała modzelowatego różni się pomiędzy poszczególnymi jednostkami (pacjentami), jednak nie ma ewidentnych dowodów na różnicę pomiędzy płciami.⁶⁹ Rozmiar oraz układ włókien wzdłuż ciała modzelowatego różni się względem topograficznej organizacji kory mózgu. Przednia część ciała modzelowatego zawiera największą grupę cienkich zmielinizowanych aksonów, które łączą korę przedczołową oraz wyższe ośrodki czuciowe. Gęstość włókien maleje idąc od dzioba do pnia ciała modzelowatego. Pień ciała modzelowatego zawiera aksony biegnące z płata ciemieniowego i skroniowego. Tylna część pnia ciała modzelowatego zawiera grube aksony biorące udział w przekazywaniu informacji z pierwszorzędowego i drugorzędowego obszaru słuchowego, gdzie środkowa część pnia ciała modzelowatego łączy ze sobą pierwszorzędowe i drugorzędowe obszary somatosensoryczne i ruchowe. Następnie gęstość włókien znów wzrasta w płacie ciała modzelowatego, które łączą okolice wzrokowe w płacie potylicznym. Obszar pomiędzy pniem oraz płatem ciała modzelowatego jest przewężony i nazywany cieśnią - w jego zakresie biegną włókna, które łączą ośrodki ruchowe, somatosensoryczne i pierwszorzędowe słuchowe. Połączenia aksonalne pomiędzy obszarami korowymi z przeciwległych półkul mózgu mogą być zarówno symetryczne jak i asymetryczne w zakresie różnych regionów mózgu. Wielkość pojedynczych włókien aksonalnych jest wprost proporcjonalna dla czasu przewodzenia między półkulami mózgu. Grube zmielinizowane włókna z dużymi polami przekroju, zapewniają szybszy czas przesyłania informacji somatosensorycznej, natomiast cienkie zmielinizowane włókna z mniejszym polem przekroju zapewniają wolniejsze przesyłanie informacji pomiędzy polami kojarzeniowymi.^{68,70}

Informacje mogą być procesowane w pojedynczej półkuli mózgu, bez konieczności integracji informacji z drugiej półkuli mózgu. Jednak przetwarzanie informacji w zakresie jednej półkuli często jest wolniejsze i mniej korzystne. Jeżeli przetwarzanie informacji w zakresie jednej półkuli, w porównaniu do przetwarzania informacji w zakresie dwóch półkul mózgu jest mniej opłacalne, nasuwa się pytanie - dlaczego i kiedy używamy przetwarzania informacji w

zakresie jednej półkuli mózgu? Aby zrozumieć istotną rolę ciała modzelowatego w tym procesie warto pochylić się nad pacjentami z częściowym lub całkowitym usunięciem ciała modzelowatego (po częściowej lub całkowitej kallozotomii). Badania u pacjentów z całkowitym lub częściowym usunięciem ciała modzelowatego zapewniły wgląd w proces lateralizacji mózgu oraz interakcje w zakresie jednej półkuli mózgu, poprzez blokadę transferu pomiędzy dwoma półkulami mózgu. Badania na temat funkcji ciała modzelowatego często opierają się na badaniu bodźców wzrokowych. Informacja wzrokowa krzyżuje się pomiędzy dwoma półkulami mózgu poprzez skrzyżowanie wzrokowe – proces ten zachodzi tak samo u pacjentów poddanych usunięciu ciała modzelowatego, jak i u zdrowych osób. Dzięki temu informacja wzrokowa obecna w lewym polu wzrokowym wchodzi do prawej półkuli mózgu, a informacja wchodząca do prawego pola wzrokowego jest projektowana na lewą stronę mózgu. U pacjentów po usunięciu ciała modzelowatego bodziec reprezentowany w każdej stronie mózgu nie może być współdzielony lub zintegrowany, przez co informacja pozostaje zlateralizowana. Poza informacją wzrokową, informacja stereognostyczna oraz somatosensoryczna także w dużej mierze zostaje zlateralizowana.^{68,70,71}

Rozważając proces kontroli ruchu, przerwanie w zakresie ciała modzelowatego nie prowadzi do kompletnej lateralizacji. Drogi ruchowe mogą mieć początek zarówno w ipsi- oraz kontralateralnej półkuli mózgu. Przerwanie w zakresie ciała modzelowatego upośledza tylko ipsilateralną kontrolę somatosensoryczną, która bierze udział w odruchach proksymalnych, które nie są zbyt silne. Natomiast połączenia kontralateralne, są bardzo silne i biorą udział zarówno w odruchach proksymalnych i dystalnych. Skoordynowany ruch ręki wymaga ruchów proksymalnych i dystalnych dla sięgania i chwytania. Ruchy te wymagają interakcji pomiędzy półkulami oraz nienaruszoną tylną częścią ciała modzelowatego. Pacjenci poddani usunięciu ciała modzelowatego mogą jednocześnie wykazywać ruchy antagonistyczne ręki, co prowadzi do konfliktu pomiędzy dwiema dłońmi. Efekt ten jest najbardziej widoczny zaraz po operacji, jego nasilenie maleje z upływem czasu. Pacjenci poddani usunięciu ciała modzelowatego, dostając sprzeczne bodźce z każdej izolowanej półkuli mózgu, mogą wykazywać inny ruch przestrzenny w przeciwstawnej ręce, jednak koordynacja skroniowa ruchu obu rąk pozostaje nienaruszona.^{68,70}

Następną cechą, która jest przedmiotem badań to lateralizacja mówienia i języka. Procesowanie języka jest ograniczone do lewej półkuli mózgu, następnie informacja ta jest

projektowana do prawej półkuli mózgu, co nie zachodzi u pacjentów po usunięciu ciała modzelowatego. Zatem informacja izolowana w prawej półkuli mózgu nie jest dostępna dla ośrodków mowy zlokalizowanych w lewej półkuli, co nastęca problemów takich jak upośledzenie nazywania obiektów trzymanyh w lewej ręce, projektowanyh do prawej półkuli mózgu.^{70,72}

Brak integracji pomiędzy półkulami mózgu powoduje powstanie dwóch odrębnych jednostek, które mogą przetworzyć informację pamięciową osobno. Pacjenci poddani usunięciu ciała modzelowatego mogą odizolować informację pamięciową per półkula mózgu, bez wpływu na sprzeczne informacje z drugiej półkuli, co potencjalnie może usprawnić proces zapamiętywania. Badania u osób z kallozotomią, umożliwiły prezentacje różnych bodźców ograniczonych dla danej półkuli mózgu, przez co można zbadać strategię procesowania informacji w zakresie tej samej półkuli mózgu.⁶⁸ Prawa półkula mózgu wykazuje wyższość w zakresie wielu funkcji percepcyjnych takich jak: przetwarzanie bodźców wzrokowo-przestrzennych, grupowanie percepcyjne, pamięć epizodyczną, złożone przetwarzanie słuchowe, amodalne dopełnienie konturów iluzorycznych, relacje przestrzenne, pozorną detekcję ruchu, parowanie przestrzenne, dyskryminacje obrazu lustrzanego. Lewa półkula mózgu jest wyspecjalizowana w funkcjach poznawczyh, inteligencji formułowaniu hipotez, pamięci semantycznej oraz w wielu aspektach mówienia i przetwarzania języka. W rzadkih przypadkach funkcja językowa jest bilateralna. Podstawowe procesowanie bodźców wzrokowych nie potrzebuje mechanizmów lateralizującyh, przez co może być przetwarzane przez jedną półkulę.^{70,72}

Szczególnie zlateralizowane procesy, które wymagają kooperacji pomiędzy półkulami mózgu, to przykładowo potrzeba transferu informacji czuciowej (np. dotyku) wchodzącej do prawej półkuli mózgu, która następnie musi przejść do lewej półkuli mózgu i połączyć się z obszarem odpowiadającym za proces mówienia (czyli proces nazwania przedmiotu dotykanego). Lateralizacja jest uważana za nadrzędną cechę w ewolucji, pozwalając każdej półkuli mózgu na przetwarzanie specyficznego typu informacji nie będąc pod wpływem półkuli przeciwnej. Jednocześnie ciało modzelowate jako łącznik obu półkul, pozwala na kooperację wyspecjalizowanyh obszarów korowych, w celu wytworzenia właściwej odpowiedzi na wiele zadań lub bodźców. Ten transfer pomiędzy półkulami mózgu oraz kooperacja mogą być zaburzone także u zdrowyh osób. Przykładem może być sytuacja, kiedy obciążenie pracą

wzrasta, szczególnie w zadania złożone. Wtedy kooperacja pomiędzy półkulami mózgu jest niezbędna. Z drugiej strony proste zadania mogą być procesowane w zakresie jednej półkuli mózgu. Transfer pomiędzy półkulami wymaga więcej czasu i energii, jednak może być bardziej korzystny niż przetwarzanie w zakresie jednej półkuli mózgu, szczególnie kiedy trudność zadania wzrasta. Wtedy ogólne zyski z przetwarzania w obrębie dwóch półkul mózgu, znacznie przewyższają straty w transferze. Badania z wykorzystaniem fMRI, także wykazywały większą aktywność bilateralną w złożonych zadaniach w porównaniu z prostymi zadaniami, które miały mniejszy udział procesów zlateralizowanych.^{72,73}

Stopień połączeń pomiędzy półkulami mózgu jest uważany za istotny czynnik w przekazywaniu i kooperacji bilateralnej. Pomiar rozmiaru włókien oraz ich gęstości nie jest ograniczony tylko do badania post mortem. Relatywnie nowe techniki obrazowania zyskały na znaczeniu, jednym z nich jest tensor dyfuzji (DTI).⁷³

Nadal jednak nie jest pewne, jak ciało modzelowate reguluje przesyłanie i komunikację pomiędzy półkulami mózgu. Prace zajmujące się badaniem ciała modzelowatego często stawiają sprzeczne hipotezy. Niektóre badania sugerują, że ciało modzelowate ma funkcję hamującą, a inne, że jest ośrodkiem wzmacniającym przekazywanie informacji pomiędzy dwoma półkulami. Od lat osiemdziesiątych temat funkcji ciała modzelowatego jest bardzo intensywnie badany i powstało wiele licznych prac potwierdzających i obalających teorie, jakoby ciało modzelowate miało mieć funkcję hamującą lub być ośrodkiem wzmacniającym przekazywanie impulsów nerwowych.⁷¹ Jednak, aby zrozumieć patologię w zakresie ciała modzelowatego, ważne jest zrozumienie jak działa system hamujący i pobudzający. Zależnie od tego, jako jaki system potraktujemy ciało modzelowate, różnice parametrów mierzonych w jego zakresie mogą być różnie interpretowane. Teoria hamująca zakłada, że ciało modzelowate blokuje przekazywanie impulsów z jednej półkuli do drugiej, wzmacniając lateralizację danej półkuli, przez co przetwarzanie informacji w zakresie jednej półkuli mózgu jest bardziej efektywne. Teoria o funkcji wzmacniającej przekazywanie informacji zakłada, że przekazywanie informacji pomiędzy dwoma półkulami pozwala na łączenie i przetwarzanie wysoko wyspecjalizowanych informacji. Za teorią wzmacniającą ciała modzelowatego przemawiają też przeprowadzenie usunięcia ciała modzelowatego u pacjentów z niekontrolowaną padaczką o nieznanym punkcie wyjścia, co zapobiega niekontrolowanej, chaotycznej fali padaczkorodnej. Drugim argumentem za teorią wzmacniającą ciała modzelowatego są pacjenci z agenezją ciała

modzelowatego, u których zauważa się trudności w przetwarzaniu wysoko wyspecjalizowanych informacji. Analiza obu grup pacjentów ma swoje ograniczenia. Po pierwsze pacjenci z ciężką, niekontrolowaną padaczką mogą mieć także inne objawy neurologiczne, co utrudnia ich miarodajną ocenę. Tak samo pacjenci z agenezją ciała modzelowatego na ogół mają mniejszy iloraz inteligencji, przez to trudno o właściwą ocenę kliniczną. Nie zważając czy przyjmujemy teorię inhibicji czy wzmacniania informacji pomiędzy półkulami mózgu, należy pamiętać, że ciało modzelowate jest dużą, niejednorodną strukturą zawierającą wiele krzyżujących się włókien. Dlatego można przyjąć, że ciało modzelowate może pełnić obie te funkcje.⁷¹

Starzenie się ciała modzelowatego

Zmiany w morfologii oraz mikrostrukturze ciała modzelowatego związane z wiekiem, mogą mieć wpływ na zachowanie pacjenta. Zmiany mikrostrukturalne pojawiają się w normalnie starzejącym się mózgu. Ciało modzelowate ma relatywnie długi okres rozwoju, który kończy się po okresie dojrzewania płciowego. Wraz z wiekiem wykazuje się spadek lateralizacji. Zadania mocno zlateralizowane dla młodych dorosłych mogą przekształcić się w zadania bilateralne u starszych. Procesowanie neuronalne w jednej półkuli mózgu jest zmniejszone, przez co wymagana jest współpraca obu półkul mózgu, aby rozwiązać zadanie. U starszych dorosłych wykazuje się związaną z wiekiem atrofię w przedniej i środkowej części ciała modzelowatego, gdzie tylna część zdaje się być nie podatna na związany z wiekiem zanik. To skutkuje słabszym czasem reakcji w zadaniach wymagających transferu informacji pomiędzy półkulami mózgu.^{68,74,75}

Spoidło przednie (ang. commissure anterior – CA)

Spoidło przednie filogenetycznie jest jednym z najstarszych połączeń spoidłowych w zakresie przodomózgowia. Położone ku przodowi od ciała modzelowatego oraz sklepienia, znajduje się w przednio-dolnej części gałki bladej, w sąsiedztwie pęczka haczykowatego oraz ku górze i ku przodowi od rogu skroniowego komory bocznej mózgu. Spoidło przednie przekracza linię pośrodkową tuż przed przednimi kolumnami sklepienia, ponad podstawą przodomózgowia i poniżej przyśrodkowej i brzusznej części odnogi przedniej torebki wewnętrznej. Spoidło przednie łączy okolice skroniowe, w szczególności ciała migdałowate. Składa się z dwóch części: odnogi przedniej oraz odnogi tylnej. Pierwsza z nich jest

odpowiedzialna za połączenie obszarów węchowych obu półkul mózgu, nazywane spoidłem węchowym. Druga część ma bardziej skomplikowaną anatomię oraz dzieli się na dwie części: część skroniową oraz część potyliczną. Odnoga tylna spoidła przedniego biegnie w kanale Gratiolet'a, gdzie ulega skręceniu - włókna górne zwracają się do płatów skroniowych, a włókna dolne docierają do płatów potylicznych. Obie części wydłużają się do podstawnej części gałki bladej, biegną pod kątem prostym w stosunku do promienistości wzrokowej i przyśrodkowo do pęczka haczykowatego. Niektóre z włókien łączą się z pęczkiem łukowatym oraz docierają do płata skroniowego, jednak większość z nich biegnie ku tyłowi i łączy się z pęczkiem podłużnym dolnym oraz prążkiem strzałkowym (ang. sagittal striatum). Z perspektywy topograficznej, spoidło przednie usytuowane jest ku przodowi od kolumn sklepienia, ku górze od skrzyżowania wzrokowego oraz lamina terminalis. Ku przodowi od spoidła przedniego leży obszar znany jako prążkowie brzuszne (na które składa się jądro półleżące oraz guzek węchowy), zlokalizowane tuż obok istoty dziurkowanej przedniej.⁷⁶

Funkcja oraz znaczenie kliniczne spoidła przedniego nie jest do końca poznane. Związane jest to z tym, że zmiany (ogniskowe i niedokrwienne) dotyczące spoidła przedniego, często jednocześnie dotyczą ciała modzelowatego. Tak samo w 50-60 procentach przypadków pacjentów z agenezją ciała modzelowatego współistnieje agenezja spoidła przedniego.⁷⁶ Klasyczny zespół dyskoneksji spoidła przedniego objawia się anosmią prawego nozdrza, gdzie pacjenci nie są w stanie nazwać zapachu z prawego nozdrza – wynika to z tego, że przy zachowanej prawej korze węchowej, informacja nie może być przekazana do ośrodków językowych w lewej półkuli mózgi, przez co nie może zajść „nazwanie” danego zapachu.⁷⁷ Uważa się, że przy całkowitej kallozotomii część informacji, która normalnie jest przekazywana pomiędzy półkulami przez ciało modzelowate, może być przekazywana przez spoidło przednie. Jednak nie całość informacji – przekazane mogą być tylko niektóre informacje słuchowe oraz wzrokowe, jednak nie mogą być przekazane informacje somatosensoryczna oraz językowe, gdyż uważa się, że w głównej mierze są przekazywane przez ciało modzelowate.⁷⁶⁻⁷⁸ Zaburzenia funkcji spoidła przedniego mogą być związane z upośledzeniem węchu, trudnościami w przetwarzaniu bodźców wzrokowych/wzrokowo-przestrzennych, gorszą pamięcią operacyjną. Znane są także przypadki w których sugeruje się zmiany w organizacji, wielkości oraz gęstości włókien aksonalnych w zakresie spoidła przedniego w takich schorzeniach jak schizofrenia,

choroba afektywna dwubiegunowa, upośledzenie językowe, zespół Downa czy większe ryzyko występowania napadów padaczkowych.⁷⁶

Sklepienie (ang. fornix – FX)

Sklepienie stanowi główną drogę efferentną hipokampa, łącząc strukturę hipokampa ze strukturami położonymi poza płatem skroniowym. Należy do kręgu Papez'a wraz z hipokampem, ciałami suteczkowatymi oraz zakrętem obręczy. Jako część układu limbicznego sklepienie jest niezbędne w formowaniu i utrwalaniu pamięci deklaratywnej. Strzępek hipokampa uważany jest jako początkowa część sklepienia, zlokalizowany jest wzdłuż rogu skroniowego komory bocznej, na powierzchni komorowej hipokampa, następnie staje się jedną z odnóg sklepienia. Obie odnogi biegną ku tyłowi od poduszki (jądro wzgórza), a następnie układają się łukowato w kierunku górno-przyśrodkowym. Na tym etapie odnogi krzyżują się tworząc spoidło sklepienia (czasami określane jako spoidło hipokampa). Spoidło sklepienia jest w przekroju poprzecznym trójkątną strukturą, z wierzchołkiem skierowanym do przodu oraz podstawą skierowaną do tyłu. W zakresie podstawy spoidła sklepienia około 20% włókien krzyżuje się i przechodzi na stronę przeciwną. Grzbietowa część spoidła sklepienia łączy korę podwzgórzową, śródwęchową i przyhipokampową obu półkul mózgu, jednak nie łączy się z właściwym hipokampem. Brzuszną część spoidła sklepienia, która łączy się z hipokampem, uważana jest za szczytkową. Obie odnogi łączą się w linii pośrodkowej tworząc trzon na poziomie połączenia przedsionka i trzonu komór bocznych, poniżej ciała modzelowatego. Trzon dalej biegnie wzdłuż górno-przyśrodkowej granicy wzgórza oraz poniżej dolnej granicy przegrody przeźroczystej. Na wysokości otworów Monro trzon sklepienia dzieli się tworząc dwie kolumny sklepienia. Większość włókien biegnie ku tyłowi od spoidła przedniego mózgu, następnie docierają do ciał suteczkowatych oraz do przedniej części wzgórza drogami suteczkowato-wzgórzowymi (droga Vicq d'Azyr). Włókna biegnące w tej drodze mają początek w podporze hipokampa. Pozostała część włókien biegnących w kolumnach sklepienia ku przodowi od spoidła przedniego mózgu, kończy się w jądrze przegrody, jądrach podstawy mózgu, w prążkowie brzusznej oraz w korze przedczołowej. Włókna te mają swój początek w warstwie komórek piramidowych hipokampa, a niektóre mają swój początek w korze śródwęchowej i podporze hipokampa. Przedspoidłowa część sklepienia zawiera także włókna projekcyjne z przegrody przeźroczystej, które docierają do hipokampa.

Dlatego też sklepienie ma zarówno włókna spoidłowe i projekcyjne. W badaniach opartych na technice DTI wykazano, że włókna związane z przednią częścią hipokampa były przeważnie zlokalizowane bocznie w stosunku do trzonu sklepienia, natomiast włókna związane z tylną częścią hipokampa biegną przyśrodkowo.⁷⁹

Uszkodzenie hipokampa oraz innych przyśrodkowych części płata skroniowego w tym sklepienia, skutkuje globalnym upośledzeniem pamięci deklaratywnej.⁸⁰ Cały proces utrwalania pamięci jest zależny od hipokampa, sklepienia oraz innych podstawowych części kręgu Papez'a. Pomiar ilościowy w zakresie włókien dróg istoty białej wykazały istotną odwrotną korelację pomiędzy frakcjonowaną anizotropią (FA), a pamięcią podręczną ($r=0,63$, $p<0,001$) oraz pomiędzy frakcjonowaną anizotropią (FA), a zadaniami polegającymi na rozwiązaniu problemów ($r=0,68$, $p<0,001$). Jednakże korelacje te mogą nie być specyficzne, ponieważ podobne obserwacje zostały powiązane z innymi drogami istoty białej, takimi jak kolano ciała modelowatego.⁸⁰ Konsekwencje uszkodzenia sklepienia mogą być zaobserwowane w przypadkach pooperacyjnych. U tych pacjentów zaobserwowano amnezję następczą.⁸¹ W badaniach nad zwierzętami zauważono istotną rolę sklepienia w formułowaniu pamięci przestrzennej (często używanej jako model pamięci epizodycznej), ale nie w rozpoznawaniu przedmiotów⁸². Badania nad makakami wykazały, że zmiany ogniskowe w zakresie sklepienia skutkują upośledzonym przyswajaniem pamięci wzrokowo-przestrzennej. Jednak nie dotyczy to umiejętności rozwiązywania problemów wzrokowo-przestrzennych po operacji, których pacjent nauczył się w okresie przedoperacyjnym. Zdaje się, że integralność kręgu Papeza jest bardziej istotna niż uszkodzenie poszczególnych komponentów osobno.⁸⁰ Przykładowo, podobne deficyty pamięci są zaobserwowane w uszkodzeniach wzgórza (np. w udarze), jak i w uszkodzeniach ciał suteczkowatych oraz jąder grzbietowo-przyśrodkowych wzgórza – obszarów rozległe zajętych u alkoholików w psychozie Korsakoff'a. Jednakże rozległość zajętych struktur jest ważna - im większy obszar uszkodzonego płata skroniowego, tym większe obserwowane są deficyty pamięci.⁸³

Zakręt obręczy (ang. cingulum – CG)

Zakręt obręczy jest uważany za główny element komunikacyjny w systemie limbicznym. Ta długodystansowa droga istoty białej przechodzi z obszarów czołowych poprzez ciemieniowe, potyliczne i skroniowe. Poza tym, że jest podstawowym elementem łączącym elementy układu

limbicznego, jest dużym elementem dróg asocjacyjnych, które mają znacząco różne funkcje. Ze względu na to, zakręt obręczy jest istotny w formowaniu wyższych funkcji mózgu, w tym w funkcji poznawczych.^{84,85}

Pod względem budowy, zakręt obręczy należy traktować jako obszar skrzyżowania dróg asocjacyjnych, a nie jako pojedynczy pęczek drogi istoty białej mózgu. Zakręt obręczy można podzielić na cztery regiony. Każdy z regionów bierze udział w innych czynnościach. Przednia część zakrętu obręczy bierze udział w odbieraniu bodźców zewnętrznych, regulacji autonomicznej oraz empatii emocjonalnej. Środkowa część zakrętu obręczy bierze udział w selekcjonowaniu odpowiedzi na bodźce w oparciu o motywację. Tylne części zakrętu obręczy bierze udział w orientacji czuciowej oraz przestrzennej. Kora zlokalizowana pomiędzy hipokampem i płatem ciemieniowym, za tylną częścią ciała modzelowatego (ang. retrosplenial cortex) odpowiada za wzrokowo-przestrzenną pamięć krótkotrwałą, orientację ciała w przestrzeni oraz orientację topograficzną.⁸⁵

Wewnątrz zakrętu obręczy biegną włókna istoty białej o różnej długości. Te najdłuższe mają swój początek w ciele migdałowatym, haku hipokampa oraz w zakręcie przyhipokampowym. Następnie biegną do okolicy podkolanowej ciała modzelowatego w płacie czołowym. Do „długich” włókien dróg istoty białej, dołącza bardzo duża ilość krótkich, regionalnych, asocjacyjnych włókien o kształcie litery „U” (ang. „U-shaped” fibers) łączących płaty skroniowe, potyliczne, ciemieniowe i czołowe.⁸⁵

[Droga korowo-rdzeniowa/droga piramidowa \(ang. corticospinal tract – CST\)](#)

Droga korowo-rdzeniowa, będąca składową układu piramidowego, to złożony system z wieloma funkcjami, które dzielą jedną funkcję - jak sama nazwa wskazuje przekazuje kontrolę korową do rdzenia kręgowego. W zakresie funkcji tej drogi zawarte są impulsy afferentne, odruchy rdzeniowe oraz aktywność neuronu ruchowego. Droga ruchowa jest najważniejsza w układzie piramidowym, ponieważ przekazuje odległe ruchy dobrowolne.⁸⁶

Droga piramidowa pierwotnie bierze swój początek z pól M1 i S1 (kora ruchowa pierwszorzędowa i kora ruchowa drugorzędowa), jak również z dodatkowej kory ruchowej (ang. supplementary motor area, SMA) oraz z brzusznej i grzbietowej części kory przedruchowej (ang. premotor cortex, PMC). Dodatek nowych technik nieinwazyjnych takich

jak badanie DTI, znacznie udoskonalili zrozumienie anatomii drogi piramidowej u zdrowych osób. Dzięki tej metodzie udało się ilościowo ocenić udział różnych obszarów korowych tworzących drogę piramidową. M1, S1, SMA oraz PMC mają udział odpowiednio 37%, 32%, 25% oraz 7% w aksonach drogi piramidowej. Trzeba pamiętać, że droga piramidowa ma swój początek także w odległych punktach poza pierwszorzędową korą ruchową.⁸⁷ Co potwierdza, że droga piramidowa ma także inne funkcje poza wyzwalaniem ruchu dobrowolnego.⁸⁶

Aksony drogi piramidowej po opuszczeniu kory mózgowej formują się w pęczki i biegną przez odnogę tylną torebki wewnętrznej oraz konary mózgu. Przed wejściem do pnia mózgu w lokalizacji przedniej (brzuszej) aksony utrzymują swoją pozycję brzusznią (tworząc piramidy), do momentu, gdy dotrą do ogonowej części rdzenia przedłużonego. Na granicy pomiędzy pniem mózgu, a rdzeniem kręgowym większość aksonów drogi piramidowej przechodzi na stronę przeciwną oraz zmienia swój bieg z pozycji brzusznej do grzbietowej, tworząc skrzyżowanie piramid. Następnie aksony kontynuują swój bieg w kontralateralnej partii rdzenia kręgowego. Występuje odstępstwo od tej reguły, gdyż część włókien aksonalnych nie krzyżuje się (ok. 10-25%). Ilość tych włókien jest zmienna osobniczo.⁸⁶ Skrzyżowane włókna drogi piramidowej w rdzeniu kręgowym biegną w sznurze bocznym kontralateralnym do półkuli mózgu z której biorą swój początek, tworząc drogę korowo-rdzeniową (piramidową) boczną. Nieskrzyżowane włókna biegną w sznurze brzuszonym (przednim) i grzbietowo-bocznym ipsilateralnego rdzenia kręgowego, tworząc drogę korowo-rdzeniową (piramidową) przednią, przechodzą na drugą stronę rdzenia kręgowego dopiero na wysokości motomeru odpowiadającego im nerwu. Droga piramidowa kończy się wnikając do istoty szarej rogu przedniego rdzenia kręgowego na poziomie odpowiedniego motomeru. Pomimo różnic w ilości oraz lokalizacji włókien w rdzeniu kręgowym, skrzyżowane i nieskrzyżowane włókna drogi piramidowej mają swój początek w tych samych obszarach kory mózgu. Skrzyżowane włókna odpowiadają głównie za precyzyjne ruchy dystalnych części kończyn. Nieskrzyżowane włókna zawierają włókna docierające do neuronów ruchowych zaopatrujących części bliższe kończyn oraz mięśnie tułowia odpowiadające za postawę ciała.⁸⁶

Klasyczne uszkodzenie drogi piramidowej to ostre zmiany niedokrwienne w danej półkuli mózgu (z unaczynienia tętnicy środkowej mózgu) skutkujące upośledzeniem poruszania (skurczem) mięśni po stronie przeciwnej. Poza tym szereg innych patologii takich jak stwardnienie rozsiane, stwardnienie zanikowe boczne i inne choroby ośrodkowego układu

nerwowego dotykając drogi piramidowej skutkuje w mniejszym lub większym stopniu upośledzeniem różnych rodzajów ruchu zamierzonego.⁸⁶

Droga czołowo-mostowa (ang. fronto-pontine tract – FPT)

Droga czołowo-mostowa to droga mająca swój początek w dość rozległym obszarze płata czołowego, a dokładniej z pola Brodmann'a 6, 8 oraz 9. Pole Brodmann'a (ang. Brodmann area 6 – BA6), jest zlokalizowane ku przodowi od pierwotnej kory ruchowej (pole Brodmann'a 4 – BA4) i składa się z kory przedruchowej oraz przyśrodkowej oraz dodatkowego pola ruchowego. Anatomicznie BA6 składa się z części zakrętu przedczołowego niezajętego przez BA4, przechodzi na ogonowe części zakrętu czołowego górnego i środkowego oraz rozprzestrzenia się od przyśrodkowej części zakrętu obręczy ku bokowi od zakrętu bocznego płata czołowego. Pole 8 Brodmann'a (BA8) zlokalizowane jest ku przodowi od BA6 i obejmuje obszar wokół skrzyżowania zakrętu czołowego środkowego i przedśrodkowego. Pole 9 Brodmann'a (BA9) zlokalizowane jest ku przodowi od B8 i częściowo zawiera się w grzbietowo-bocznej oraz przyśrodkowej korze przedczołowej.⁸⁸

Następnie włókna dróg istoty białej z wyżej opisanych obszarów płata czołowego schodzą się do odnogi przedniej torebki wewnętrznej, przechodzą przez kolano i dochodzą do odnogi tylnej torebki wewnętrznej biegnąc ku przodowi i nieco przyśrodkowo w stosunku do włókien drogi piramidowej, by dojść do jąder mostu (ang. pontine nuclei).⁸⁹⁻⁹¹

Główną funkcją FPT jest dostarczenie informacji z BA 6, 8 i 9 do jąder podstawy, aby następnie zasymilować je z danymi pochodzącymi z konarów mózdzku. Informacje pochodzące z płata czołowego odpowiadają za: planowanie i koordynowanie ruchów zamierzonych oraz naukę ruchów (BA6); planowanie aktywacji ruchu, ruchu powiek oraz ma związek z niepewnością ruchu (BA8); szeroko pojęte procesy związane z osobowością, pamięcią i procesami poznawczymi (BA9). W zakresie mostu informacje te łączone są z dodatkowymi informacjami płynącymi z mózdzku, tj. o zborności ruchu, napięcia mięśniowego, równowagi ruchu i postawy, co skutkuje prawidłowym egzekwowaniem ruchu, szczególnie ruchu zamierzonego i złożonego.^{88,92,93}

Konary mózdzku

Konar środkowy mózdzku (ang. middle cerebellar peduncle – MCP)

Konar środkowy mózdzku jest największą drogą afferentną mózdzku. Złożona jest ona z włókien mostowo-mózdzkowych biegnących z jąder mostu oraz z jądra siateczkowatego nakrywki mostu głównie z przeciwnej strony. Ta duża struktura istoty białej łączy most z mózdzkiem i dzieli się na dwie części: zbiornikową i śródmózdzkową (lub inaczej nazywaną promienistością konaru środkowego mózdzku). Część zbiornikowa konaru środkowego mózdzku zaczyna się bocznie do początku V nerwu czaszkowego po tej samej stronie i tworzy donosowe oraz boczne części konaru mózdzku. Nosowa część powierzchni konaru środkowego mózdzku biegnie w szczeliny mózdzkowo-śródmózgowej, gdzie tworzy boczną część ściany wewnętrznej szczeliny. Języczek oraz grzbietowa część lub inaczej powierzchnia zbiornikowa konarów górnych mózdzku tworzą odpowiednio tylną oraz górną ścianę części wewnętrznej szczeliny mózdzkowo-śródmózgowej. Boczna powierzchnia konaru środkowego mózgu biegnie pomiędzy dwoma odnogami szczeliny mózdzkowo-mostowej, które układają się w kształt litery „V”. Część śródmózdzkowa (promienistość konaru środkowego mózgu) ma swój początek w miejscu gdzie włókna mostowo-mózdzkowe są głębiej w relacji do płacików mózdzku, które ograniczają szczeliny mózdzkowo-śródmózgowe oraz mostowo-mózdzkowe. Konar środkowy mózdzku wchodzi do mózdzku w bocznej części dużej masy „konarowej” stworzonej z trzech konarów mózdzku.⁹³

Konar górny mózdzku (ang. superior cerebellar peduncle – SCP)

Konar górny mózdzku zawiera włókna efferentne z jądra zębatego, kulkowatego oraz czopowatego do jądra czerwienego po stronie przeciwnej. Ten odśrodkowy system istoty białej mózgu posiada część śródmózdzkową (lub inaczej nazywana jest promienistością konaru górnego mózdzku), część pośrednią oraz część śródnakrywkową. Część pośrednia tworzy powierzchnie zbiornikowe oraz komorowe górno-bocznej części sklepienia IV komory mózgu. Grzbietowa i zbiornikowa powierzchnia części pośredniej konaru zlokalizowana jest w szczeliny mózdzkowo-śródmózgowej. Tworzy podłużne wyniosłości biegnące do przyśrodkowych części konaru środkowego mózdzku, które następnie wchodzi do międzymózgowia poniżej wzgórka dolnego. Wewnętrzna (lub komorowa) powierzchnia części

pośredniej konaru górnego mózdzku tworzy boczne części komory IV mózgu w części górnej. Błona rdzeniowa górna (ang. superior medullary velum) jest cienką, półprzeźroczystą blaszką istoty białej, która rozciąga się pomiędzy konarami górnymi mózdzku i tworzy pośrodkową część komory IV mózgu w części górnej. Powierzchnie zbiornikowe konarów górnych i środkowego mózgu są oddzielone poprzez bruzdę międzykonarową, która jest płytkim rowkiem łączącym ku przodowi bruzdę mostowo-śródmózgową oraz ku górze bruzdę śródmózgową boczną. Na ogonowym końcu bruzdy międzykonarowej znajduje się zachyłek okołoramieniowy (ang. parabrachial recess), który jest wąską kieszonką stworzoną przez połączenie części zbiornikowych konarów górnych i środkowego mózdzku.⁹³

Rola konaru górnego mózdzku poznana jest głównie poprzez połączenie jądra zębatego z jądrem czerwienym w brzusznej części międzymózgowia. Rola jądra kulkowatego i czopowatego jest najslabiej poznana. Przypuszczalne funkcje jądra czopowatego to: kontrola w ruchach naprzemiennych, w ruchach złożonych, kontrola postawy oraz odczuwanie pragnienia. Przypuszczalne funkcje jądra kulkowatego to udział w powtarzalnych ruchach dystalnych części kończyn. Niewątpliwie oba te jądra mają w jakimś stopniu udział w kontroli ruchów zamierzonych i automatycznych.⁹⁴

Natomiast połączenie jądra zębatego z czerwienym jest lepiej zbadaną drogą. Pomijając skomplikowane połączenia jądra czerwienego, z jądrami oliwki, jądrami podstawy, korą mózgu i rdzeniem kręgowym, głównym zadaniem tej drogi jest kontrola ruchów precyzyjnych ręki. Poza tym droga ta bierze udział w czynnościach koordynowania ruchów złożonych z bodźcami, przykładowo: w ruchach sekwencyjnych palców rąk i języka, w rysowaniu/kopiuwaniu narysowanych linii, w skoordynowanych ruchach oko-ręka, a także w zamierzonych ruchach oka.⁹² Funkcje te nie ograniczają się tylko do motorycznych. Połączenie jądro zębate-jądro czerwienne bierze udział w procesach uczenia się motorycznego i wzrokowo-ruchowego. Następnymi są funkcje przetwarzania informacji czuciowych, a dokładniej szacowania wielkości przedmiotu, przez co możliwe jest dokładne koordynowanie ruchów palców.⁹² Jednak innymi funkcjami, najbardziej interesującymi pod względem tej pracy są funkcje poznawcze. Jądro zębate bierze udział w uczeniu się skomplikowanych zadań manualnych, w planowaniu wzrokowej nawigacji podczas poruszania się w labiryncie. Aktywność jądra zębatego modulowana jest przez czynniki poznawcze, takie jak obciążenie uwagi, umiejętność do utrzymania ważnej informacji w pamięci podręcznej oraz umiejętność

przeprowadzenia złożonej czynności. Jądro zębate przypuszczalnie bierze udział w obiegu informacji porównujących zamiar i oczekiwanie, w procesie konsekwencji aktu myślenia oraz rozważaniu stopnia wpływu myśli na rozbieżność we wszystkich obszarach: percepcji, akcji, języku i w procesach poznawczych.⁹² W badaniach na małpach, fMRI oraz DTI wykazano także połączenia jądra zębatego z korą przedczołową i ciemieniową, przez co mózdzek może mieć swój udział w procesach poznawczych i emocjonalnych.⁹⁵ Jądro czerwienne, poza najważniejszą funkcją scalania informacji o ruchach złożonych, najprawdopodobniej bierze udział w pośredniczeniu bólu neuropatycznego.⁹⁶

Konar dolny mózdzku (ang. inferior cerebellar peduncle – ICP)

Konar dolny mózdzku biegnie wzdłuż bocznej granicy komory IV mózgu i składa się z bocznej, afferentnej części, którą jest ciało powrózkowate (ang. restiform body) oraz przyśrodkowej części, pierwotnie efferentnej, którą jest ciało podpowrózkowate (ang. juxtarestiform body). Ciało powrózkowate jest złożone z dwóch głównych pęczków: drogi rdzeniowo-mózdkowej grzbietowej oraz włókien oliwkowo-mózdkowych, pochodzących z jądra oliwkowego dolnego po stronie przeciwnej. Dodatkowo ciało powrózkowate budują włókna z jądra klinowatego bocznego z tej samej strony oraz z jądra siateczkowate oraz włókna łukowate. Przyśrodkowa część konaru dolnego mózdzku (ciało podpowrózkowate) zbudowana jest z pęczka przedsionkowo-mózdkowego, zawierającego włókna zstępujące nerwu przedsionkowego, które kierują się do części przedsionkowej mózdzku. Konar dolny mózdzku może być także podzielony na trzy części idąc od strony ogonowej do nosowej, kolejno nazwane: częścią zbiornikową, komorową i śródmózdkową (lub promienistością konaru dolnego mózdzku). Część zbiornikowa leży pomiędzy dolno-boczną krawędzią komory IV mózgu, gdzie sieć naczyniówkowa jest przyczepiona do taśmy, a bruzdą zaoliwkową, skąd wychodzą nerwy językowo-gardłowe oraz nerwy błędne. Pomiedzy konarem dolnym mózdzku nie ma wyraźnego odgraniczenia względem bardziej ogonowo położonych guzków smukłych oraz klinowatych. Komorowa część konaru dolnego mózdzku zaczyna się w miejscu przyczepienia sieci naczyniówkowej do taśmy i biegnie w kierunku górnym i bocznym w dnie zachyłka bocznego. W części komorowej konaru dolnego mózdzku jądro ślimakowe grzbietowe tworzy wzniesienie (guzek słuchowy). Na tym poziomie różna ilość prążków rdzeniowych biegnie wzdłuż lub w poprzek konaru. Część komorowa tworzy ostry zakręt w kierunku

grzbietowym, by wnikać do istoty białej mózdzku na dolno-przyśrodkowej części „tworu konarowego” stworzonego przez wszystkie konary mózdzku.⁹³

Należy pamiętać, że promienistości wszystkich konarów przenikają się wzajemnie i często anatomiczne ich oddzielenie jest niemożliwe. Jednak główne założenia co do przebiegu promienistości są takie, że włókna pochodzące z górnych i dolnych konarów mózdzku tworzą brzuską część wspólnej objętości krzyżujących się konarów, natomiast włókna pochodzące z środkowego konaru biegną bardziej bocznie.⁹³

Patologie konarów mózdzku

Zmiany dotyczące konaru środkowego mózdzku objawiają się ataksją, hipotonią, dysmetrią po tej samej stronie, której dotyczy zmiana. Patologie w zakresie konaru dolnego mózdzku skutkują zaburzeniami w równowadze z ataksją tułowia, chwiejnym chodem, skłonnością do przewracania się na stronę w której zlokalizowana jest patologia. Obraz kliniczny zmian w konarze dolnym jest analogiczny do zmian w płacie kłaczkowo-grudkowym. Obraz kliniczny patologii w zakresie konaru górnego mózdzku jest podobny do objawów pochodzących z uszkodzenia jądra zębatego, czyli polegają na zaburzeniach w planowaniu, inicjacji i kontroli ruchów zamierzonych.⁹⁷

Zmiany patologiczne w zakresie konarów mózdzku dotyczą przede wszystkim zmian demielinizacyjnych – mózdzek i konary mózgu są zajęte u 50-80% pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.⁹⁸ Warto też pamiętać o procesie demielinizacji w innych rzadszych chorobach. Jedną z nich jest postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (ang. progressive multifocal leukoencephalopathy – PML), jeśli proces obejmuje tylny dół czaszki, konar środkowy mózgu zajęty jest w 64%-100%. Inną rzadszą chorobą jest rekonstrukcja systemu immunologicznego w wysoce aktywnej terapii antyretrowirusowej, która czasami skutkuje zmianami zapalnymi paraneoplastycznymi, prowadzącymi do demielinizacji, które znane są jako IRIS (ang. immune reconstitution inflammatory syndrome). Jeżeli dodatkowo obecny jest czynnik infekcyjny, mówimy wtedy o zespole PML-IRIS. Zmiany demielinizacyjne w zakresie konarów mózdzku mogą występować także w zespole osmotycznej demielinizacji. Wraz z zajęciem mostu tworzą wtedy objaw trójzębu (ang. trident sign). Zmiany w zakresie konarów mózdzku występują również w takich jednostkach neurodegeneracyjnych jak: choroba Wilsona czy zanik

wieloukładowy o typie mózdkowym (ang. multisystemic atrophy, type cerebellar MSA-C). Zmiany niedokrwienne z obszaru unaczynienia tętnicy mózdkowej przedniej dolnej dotyczą konary mózdku. Uogólnione procesy zapalne (np. ostre rozsiane zapalenie mózgu i rdzenia, ang. acute disseminated encephalomyelitis – ADEM) także dotyczą konarów mózdku.⁹⁸

Zaawansowane techniki MR mają zastosowanie w obrazowaniu zmian w konarach mózdku. Badanie DTI poza wykorzystaniem zaburzenia w restrykcji dyfuzji w przebiegu niedokrwienia czy obrzęku cytotoksycznego, może mieć zastosowanie w innych sytuacjach klinicznych. Niektóre zmiany toksyczne w fazie ostrej mogą powodować potencjalnie odwracalne zaburzenie w mikrostrukturze. Wczesna faza degeneracji wallerianowskiej oraz wczesne stadium chorób metabolicznych, takich jak choroba Wilsona może wykazywać zaburzenie w mikrostrukturze istoty białej. Należy też pamiętać, że nieprawidłowy obraz DTI może występować również w przebiegu obrzęku śródmielinowego, w ostrej fazie wakuolizacji istoty białej lub różnych typach toksycznego obrzęku zewnątrzkomórkowego. Pomiar parametru FA w konarach mózdku potwierdza zajęcie ich w procesie demielinizacyjnym w przebiegu SM, mimo braku podwyższenia sygnału w obrazach T2-zal. Obniżenie wartości FA w konarze środkowym mózdku u osób z SM w porównaniu z zdrową grupą kontrolną koreluje także ze stopniem deficytu neurologicznego u chorych.^{98,99} Obniżenie wartości FA we wczesnych zmianach w przebiegu degeneracji wallerianowskiej jest czynnikiem predykcyjnym deficytów neurologicznych. Badanie zmian za pomocą DTI w zakresie konaru środkowego mózdku wykorzystywane jest także do różnicowania MSA-C od innych chorób neurodegeneracyjnych dotyczących mózdek takich jak: inne degeneracyjne ataksje mózdkowe oraz zespoły Parkinsona o nietypowym przebiegu.⁹⁸

Promienistość wzrokowa (ang. optic radiation – OR)

Promienistość wzrokowa, nazywana także drogą kolankowato-ostrogową jest stworzona przez ostatni neuron drogi wzrokowej, na którą poza nią składają się: pręciki i czopki siatkówki, nerw wzrokowy oraz pasma wzrokowe. Promienistość wzrokowa ma swój początek w ciele kolankowatym bocznym, które zlokalizowane jest w tyłowzgórzu. Wychodząc ze wzgórza promienistość wzrokowa tworzy tasiemkowe pasmo, przebiega w części zasoczewkowej odnogi tylnej torebki wewnętrznej, aby dojść do zakrętu ostrogowego w płacie potyliczym, gdzie znajdują się kora wzrokowa (17 pole Brodmanna). Pod względem anatomicznym

promienistość wzrokowa dzieli się na trzy pęczki: pęczek przedni, środkowy i tylni. Pęczek przedni tworzy pętle w kierunku płata skroniowego (pętla Meyer'a), zakręca wokół rogu skroniowego komory bocznej mózgu, następnie zwraca się ku tyłowi i biegnie wzdłuż dolno-bocznej ściany przedsionka komory bocznej. Pęczek środkowy biegnie bocznie do ściany przedsionka komory bocznej i zakręca ku tyłowi od rogu potylicznego komory bocznej. Pęczek tylni biegnie bezpośrednio do tyłu, także wzdłuż bocznej ściany przedsionka komory bocznej oraz rogu potylicznego komory bocznej.¹⁰⁰

Zmiany patologiczne w zakresie promienistości wzrokowej prowadzą do różnych typów niedowidzenia połowiczego, często o różnym stopniu nasilenia. Spektrum objawów obejmuje: całkowite niedowidzenie połowicze, niedowidzenie połowicze z oszczędzeniem plamki żółtej, niedowidzenie kwadrantowe, połowicze defekty w polu widzenia oraz niecałkowite niedowidzenie połowicze.¹⁰¹ Klinicznie zaburzenia tego typu funkcji widzenia często są bagatelizowane, najprawdopodobniej dlatego, że niedowidzenie połowicze jest akceptowanym deficytem neurologicznym. Trzeba jednak pamiętać, że zaburzenia niedowidzenia połowiczego mogą być dużym deficytem, szczególnie w populacji młodej, a uniknięcie tego zaburzenia może znacznie poprawić jakość życia. W większości krajów niedowidzenie kwadrantowe nie jest przeciwwskazaniem do prowadzenia pojazdów, natomiast niedowidzenie połowicze często jest przeciwwskazaniem bezwzględnym.¹⁰²

Pęczek haczykowaty (ang. uncinat fasciculus – UF)

Pęczek haczykowaty jest drogą asocjacyjną łączącą płaty czołowy i skroniowy, mającą łukowaty kształt, która otacza szczelinę Sylwiusza. W celu ułatwienia opisywania pęczka haczykowatego dzielony jest na trzy części: segment grzbietowy/skroniowy, segment środkowy/wyspowy oraz segment brzuszny/czołowy. Segment skroniowy ma swój początek w haku hipokampa (35 pole Brodmann'a), w korze śródwęczowej i okołowęczowej płata skroniowego (28 i 34 pole Brodmann'a) oraz z pola skroniowego w zakresie płata skroniowego przedniego. Z tego obszaru pęczek przechodzi nad jądrem bocznym ciała migdałowatego, przez próg wyspy, a następnie biegnie tuż obok torebki zewnętrznej i torebki ostatniej. Na tym etapie pęczek haczykowaty przebiega pod pęczkiem czołowo-potylicznym dolnym (ang. inferior frontal occipital fasciculus – IFOF). Pęczek haczykowaty biegnąc dalej dochodzi do kory oczodołowo-czołowej (17 i 47 pole Brodmann'a), gdzie przybiera kształt wachlarzowaty o

orientacji horyzontalnej. Następnie dzieli się na dwie gałęzie – większa gałąź brzuszno-boczną oraz mniejsza gałąź przyśrodkową. Gałąź brzuszna kończy się w bocznej części kory oczodołowo-czołowej, mniejsza gałąź kończy się w polu czołowym (10 pole Brodmann'a).¹⁰³

Potencjalna funkcja pęczka haczykowatego

W literaturze wymienia się trzy główne funkcje pęczka haczykowatego: funkcje asocjacji oraz pamięci epizodycznej, funkcje językowe oraz funkcje socjalno-emocjonalne. Do rozważań na temat funkcji pęczka haczykowatego pomocna jest obszerna praca pogładowa opublikowana przez Von Der Heide R. J., i wsp. z 2013r.¹⁰³

W dotychczasowych badaniach nie ma bezspornych podstaw, by twierdzić, że pęczek haczykowaty ma znaczący udział w procesie tworzenia pamięci epizodycznej. Jakkolwiek kora w zakresie brzusznej części płata skroniowego przedniego bierze udział w szybkim kojarzeniu pomiędzy dwoma bodźcami wzrokowymi, jednak nie ma istotnych podstaw do twierdzenia, że połączenie z korą oczodołowo-czołową miałyby dodać cokolwiek do tego procesu. Poza tym, sklepienie jest uważane za główny ośrodek biorący udział w procesach pamięci epizodycznej.^{79–81} Pęczek haczykowaty może mieć swój wkład w procesy pamięciowe, dodając możliwość kojarzenia bodźców z różnymi typami nagród, brakiem nagród lub kar.¹⁰³

Teoria językowa, czyli następna z prawdopodobnych funkcji pęczka haczykowatego, także nie znajduje znaczącego potwierdzenia w dostępnej literaturze. Samo założenie anatomiczne, zdaje się potwierdzać ten fakt. Pęczek haczykowaty nie łączy specyficznych obszarów płata czołowego będących krytycznymi dla tworzenia mowy (tj. pole Broca/zakręt czołowy dolny z płatem skroniowym przednim), a łączy brzuszną i przyśrodkową część płata czołowego z płatem skroniowym przednim i strukturami okolicznymi. Pęczek haczykowaty odgrywa niewielką rolę w odbieraniu informacji semantycznych. Natomiast, jeżeli brać pod uwagę funkcję językową jako nierozłączny element ekspresji emocjonalnej, pęczek łukowaty jak najbardziej może w niej pośredniczyć.¹⁰³

Natomiast trzecia z teorii, czyli udział pęczka haczykowatego w funkcjach socjalno-emocjonalnych zdaje się mieć najwięcej dowodów w przeprowadzonych dotychczas badaniach. Głównym z dowodów jest anatomia – pęczek łukowaty łączy układ limbiczny i paralimbiczny. Kora oczodołowo-czołowa uznawana jest za ośrodek decyzji opartej na układ

nagroda-kara, płat skroniowy przedni uważany jest jako miejsce przechowywania oraz odzyskiwania pamięci socjalnej, pamięci o osobach, jest także przedstawiany jako model teorii umysłu.¹⁰³

Pęczek podłużny dolny (ang. inferior longitudinal fascicle – ILF)

Funkcje, a nawet sama obecność pęczka podłużnego dolnego do początku wieku XXI była kwestionowana.^{41,104} Jednakże droga ta została jednoznacznie oznaczona w badaniach traktografii DTI przeprowadzonych przez Catani i wsp. w roku 2003 i od tego czasu potwierdzana jest w kolejnych badaniach DTI.^{105,106} Wcześniejsze wątpliwości wynikły z tego, że ILF biegnie wzdłuż i w sąsiedztwie innych dróg istoty białej, takich jak: pęczek czołowo-potyliczny dolny, pęczek haczykowaty, promienistość wzrokowa oraz pęczek łukowaty.^{41,104} Sprawa jeszcze bardziej się komplikuje, gdyż ILF ma połączenia pośrednie i bezpośrednie z tymi drogami.¹⁰⁴

Pęczek podłużny dolny łączy korę potyliczną z przednim płatem skroniowym. Biegnie bocznie i nieco ku dołowi od promienistości wzrokowej. Następnie biegnie bocznie od drugiej co do wielkości drogi istoty białej, która łączy płaty potyliczny i skroniowy, czyli od pęczka czołowo-potylicznego dolnego. Pomiar wartości ilościowych w DTI takich jak: frakcjonowana anizotropia (FA), średnia dyfuzji (MD) oraz dyfuzja osiowa (AD) i promieniowa (RD) jednoznacznie (RD) wskazały na przeplatanie się ILF i IFOF oraz IFOF z pęczkiem haczykowatym.¹⁰⁷ Dodatkowo pęczek haczykowaty oraz ILF mają wspólną część w przednim płacie skroniowym, co pośrednio może mieć wpływ na przekaźnictwo w przetwarzaniu semantycznym oraz w procesach językowych.¹⁰⁴

Chociaż wszystkie funkcje pęczka podłużnego dolnego nie są do końca poznane, za główne zadanie tej drogi uważa się percepcję wizualną. Główne dowody potwierdzające tę funkcję jest „przerwanie” ILF w przebiegu niedokrwienia z unaczynienia tętnicy tylnej mózgu (lub części obu tętnic) oraz w przebiegu krwaka śródmózgowego okolicy skroniowo-potylicznej, które prowadzą do agnozji wzrokowej – czyli utraty zdolności do rozpoznawania obiektów.¹⁰⁴ Pacjenci poddani elektostymulacji śródoperacyjnej w zakresie ILF, także doświadczają przemijającej agnozji wzrokowej. Bardziej pośrednim dowodem na funkcję percepcji wzrokowej ILF, jest korelacja obniżonego FA w zakresie ILF u dzieci z zaburzeniami percepcji wzrokowej, co pośrednio wskazuje na zaburzenie mikrostruktury tej drogi istoty białej. Trzeba

jednak zaznaczyć, iż jednocześnie u tych dzieci wykazano istotne obniżenie wartości parametru FA w IFOF, co sugeruje, że ta droga istoty białej także ma wpływ na rozpoznawanie wizualne.¹⁰⁷

Poza funkcją percepcji wzrokowej, przypuszcza się, że ILF ma także w większym lub mniejszym stopniu funkcje w procesach przetwarzania leksykalnego i semantycznego, w pamięci wzrokowej, w procesach emocjonalnych (głównie emocjach związanych z bodźcami wzrokowymi), w funkcjach poznawczych i wielu innych. Ze względu na liczne połączenia w zakresie ILF, a także fakt, iż patologie mózgowia rzadko są ograniczone do jednego rejonu mózgu (w tym przypadku do ILF), analiza w zakresie innych funkcji niż funkcje percepcji wzrokowej wymaga dalszych badań.^{105–108}

[Pęczek podłużny środkowy \(ang. middle longitudinal fascicle – MLF\)](#)

Pęczek podłużny środkowy klasycznie jest określany jako droga asocjacyjna łącząca płaty skroniowe, ciemieniowe i potyliczne. Droga ta często była pomijana w badaniach, ze względu na trudności anatomiczne (głównie ze względu na dużą ilość sąsiadujących dróg istoty białej), co utrudniało zrozumienie jej funkcji. W obszernej pracy Latini F. i wsp., która opiera się na szerokim przeglądzie dotychczasowych prac opartych na badaniach na małpach oraz ludzkich badaniach DTI oraz na własnych badaniach opartych na traktografii DTI i pośmiertnej resekcji ludzkich mózgow, znakomicie podsumowuje i ustanawia konsensus w kwestii anatomii i funkcji pęczka podłużnego.¹⁰⁹

Rozważając anatomię MLF, przebieg włókien dróg istoty białej i morfologia tego pęczka są mniej kontrowersyjne, natomiast określenie zakończeń tej drogi sprawia najwięcej problemów. Pęczek podłużny środkowy składa się z dwóch warstw, które mają różne zakończenia korowe, przez co dzieli się na dwie części: przednią i tylną. Część tylna, bardziej powierzchowna, łączy tylne obszary zakrętu skroniowego górnego, przednią część zakrętu skroniowego poprzecznego oraz pole skroniowe z płacikiem ciemieniowym górnym oraz górną częścią kory potylicznej bocznej. Część przednia, o głębszym przebiegu łączy przednią część zakrętu skroniowego górnego oraz planum polare z płatem potylicznym, a dokładnie dolną i górną częścią kory potylicznej bocznej. W wielu badaniach wskazuje się połączenia z płacikiem ciemieniowym dolnym, jednak w najnowszych badaniach odrzucono taką możliwość.¹⁰⁹ Poprzednie błędne zaliczenie płacika ciemieniowego dolnego do jednego z korowych zakończeń MLF wynikało prawdopodobnie z kilku nakładających się problemów. Pierwszym z

nich jest to, że zarówno górny jak i dolny płacik ciemieniowy zaliczane są do tego samego pola cytoarchitektonicznego Brodmann'a 7. Następnym jest błędne zaliczenia pęczka łukowatego do włókien MLF, zarówno w badaniach DTI jak i dyssekcji neurochirurgicznej. Ostatnim jest zbyt mała rozdzielczość badań DTI i niedokładność tej metody, która została zweryfikowana przez DTI wysokorozdzielcze.¹⁰⁹

MLF leży w powierzchniowej części warstwy strzałkowej (ang. sagittal stratum), w której skład wchodzi także: pęczek podłużny dolny, pęczek czołowo-potyliczny dolny, promienistość wzrokowa, włókna ze spoidła przedniego oraz włókna z promienistości wzgórzowej tylnej. MLF na poziomie pogranicza skroniowego-potylicznego biegnie głębiej oraz w poprzek od pionowych części pęczka podłużnego górnego oraz pęczka łukowatego. W głębszej części MLF biegnie równolegle oraz nieco głębiej od ILF. Należy zaznaczyć, że w okolicy przedniego zakończenia, włókna MLF przeplatają się z włóknami AF, a w okolicy tylnego zakończenia, z IFOF oraz promienistością wzrokową.¹⁰⁹

Następną, największą kontrowersją dotyczącą pęczka podłużnego środkowego jest jego funkcja. Jak dotąd mimo danych z elektrostymulacji śródoperacyjnej oraz u osób po zabiegach neurochirurgicznych, nie ma bezpośrednich danych co do funkcji MLF. Bazując na dotychczasowych badaniach, MLF prawdopodobnie ma swój udział w funkcjach językowych oraz słuchowych. MLF może pośredniczyć w funkcji słuchowej, poprzez połączenie pierwszorzędowej i drugorzędowej kory słuchowej, które zlokalizowane są w zakresie zakrętu skroniowego górnego, a informacje słuchowe przekazywane są do płacika ciemieniowego górnego oraz górnej części kory potylicznej bocznej. Tylina część MLF może być odpowiedzialna za funkcje słuchowe „gdzie” i „co”, czyli droga ta mogłaby pośredniczyć w funkcjach słuchowych semantycznych. Połączenie pomiędzy polem skroniowym (ang. temporal pole – PT), a korą potyliczną boczną, może odpowiadać za dekodowanie kierunku lokalizacji bodźca dźwiękowego, co odgrywa główną rolę w wspieraniu odbierania ruszającego się dźwięku. Ponadto relacja MLF z promienistością słuchową oraz wspólne zakończenia AF, SLF oraz IFOF w okolicy ciemieniowo-potylicznej zdają się potwierdzać prawdopodobną rolę MLF w procesowaniu bodźców słuchowych. Połączenie pomiędzy pierwszorzędową oraz drugorzędową korą słuchową w zakręcie skroniowym górnym z drugorzędową korą wzrokową w płacie potylicznym wskazuje na to, że MLF pośredniczy także w procesie integracji słuchowo-wzorkowej.¹⁰⁹

Procesy chorobowe obejmujące MLF klasycznie objawiają się halucynacjami słuchowymi, dzieje się tak u pacjentów guzami zlokalizowanymi w okolicy zakrętu skroniowego górnego oraz u pacjentów chorych na schizofrenię z zaburzeniami mikrostruktury płatów skroniowych. Należy jednak pamiętać, że ze względu na bliskość i przeplatanie się innych dróg istoty białej (SLF, AF, IFOF), patologie w okolicy skroniowej także mogą dotyczyć tych dróg i razem mogą dawać spektrum rozległych objawów, w tym halucynacji słuchowych.¹⁰⁹

Pęczek czołowo-potyliczny dolny (ang. inferior fronto-occipital fasciculus – IFOF)

Pęczek czołowo-potyliczny dolny jest najdłuższą drogą asocjacyjną łączącą korę potyliczną, skroniowo-podstawną, płacik ciemieniowy górny z płatem czołowym. Pęczek pod względem anatomicznym i funkcjonalnym dzieli się na dwie warstwy: powierzchnną i głęboką. Podział ten widoczny jest na poziomie pogranicza czołowo-skroniowego oraz w zakresie płata czołowego. Po tym jak, jak krótkoodcinkowo tworzą wspólny wąski pień (ku tyłowi od progu wyspy oraz ku tyłowi i górze od pęczka łukowatego), rozchodzą się wachlarzowato w płacie czołowym, gdzie także widoczny jest podział na dwie warstwy.¹⁰⁶

Warstwa powierzchnna łączy korę potyliczną nadprążkowiową, płacik ciemieniowy górny (ang. superior parietal lobule – SPL), obszar Wernickego oraz obszar wrzecionowaty na pograniczu potyliczno-skroniowym z zakrętem czołowym dolnym, a dokładniej z częścią oczodołową i trójkątną tego zakrętu (łac. pars orbitalis, pars triangularis). Warstwa głęboka IFOF dzieli się na trzy części: tylną, środkową i przednią. Tylna część łączy korę potyliczną nadprążkowiową, płacik ciemieniowy górny oraz obszar wrzecionowaty na pograniczu potyliczno-skroniowym z przedczołową korą grzbietowo-boczną oraz z zakrętem czołowym środkowym (ang. dorso-lateral prefrontal cortex - DLPFC, middle frontal gyrus - MFG). Część środkowa łączy SPL z MFG i boczną częścią kory czołowej oczodołowej. Część przednia łączy korę potyliczną nadprążkowiową oraz obszar wrzecionowaty na pograniczu potyliczno-skroniowym z podstawną częścią kory czołowej oczodołowej.¹⁰⁶

Główną funkcją warstwy powierzchniowej IFOF jest bezpośredni udział w poznawczych procesach semantycznych, czyli zdolności do rozumienia i używania znaczeń słów i zdań. Droga ta ma znaczący aspekt w komunikacji językowej oraz w procesach myślenia abstrakcyjnego. Warstwa powierzchnna IFOF bierze udział zarówno w werbalnych i niewerbalnych semantycznych procesach poznawczych, gdzie zaznacza się większy udział IFOF po stronie

lewej.^{106,110} Fakt pełnionych wyżej wymienionych funkcji przez powierzchnią część IFOF, potwierdzają badania neurostymulacji śródoperacyjnej, któremu zostały poddane osobno zakręt czołowy dolny oraz IFOF, gdzie w obu przypadkach wywołano przejściową parafazję semantyczną (niezdolność do nazywania rzeczy).^{106,109,110}

Warstwa głęboka IFOF ma bardziej złożoną funkcję, ponieważ każda z jej podgrup odpowiada za różne procesy. Część tylna warstwy głębokiej IFOF odpowiada za semantyczne procesowania funkcji językowych, czyli za „rozumienie o czym mówimy”. Dokładniej, elektrostymulacja tego obszaru wywołuje zaburzenia w rozumieniu funkcji językowych oraz błędy w ocenie tych funkcji. Co więcej połączenie DLPFC i MFG z obszarami potylicznymi i podstawno-skroniowymi odpowiada za rozpoznawanie wzrokowe i konceptualizację. Część środkowa warstwy głębokiej IFOF dzięki włączeniu kory przedczołowej pozwala na integrację bodźców multimodalnych z planowaniem funkcji motorycznych. Przetwarzanie bodźców wzrokowych wraz z informacjami pochodzącymi z obszarów czuciowo-ruchowych jest niezbędne do percepcji ruchów złożonych, skupienia wzrokowego w kierunku obszaru zainteresowania oraz do planowania ruchów wpieranych wzrokowo. Część przednia warstwy głębokiej IFOF prawdopodobnie ma udział w procesach emocjonalnych i behawioralnych, poprzez procesowanie wzrokowych bodźców emocjonalnych oraz odbieranie informacji emocjonalnych.¹⁰⁶

Podsumowując pęczek czołowo-potyliczny dolny można określić mianem wielofunkcyjnego. Łączy odległe oraz rozproszone obszary mózgu: okolicę ciemieniową górną, nadprążkowiową potyliczną, podstawno-skroniową oraz czołową), przez co ma udział w wielu funkcjach językowych i nie tylko.

[Wzgórze: promienistości wzgórzowe i drogi wzgórzowo-korowe \(ang. thalamic radiations and thalamo-cortical tracts\)](#)

Wzgórze to struktura zbudowana z wielu jąder zlokalizowanych w międzymózgowiu. Międzymózgowie tworzy centralną część mózgu i jest otoczona przez półkule mózgu, tylko podstawna powierzchnia międzymózgowia jest wyeksponowana na zewnątrz. Wzgórze jest otoczone bocznie przez torebkę wewnętrzną oraz ograniczone od góry poprzez komory boczne i ciało modzelowate. Wzgórze składa się z 50-60 jąder wzgórza, stanowiących centrum przekąźnikowe bodźców ruchowych i czuciowych, by następnie skondensować te bodźce z

mechanizmami świadomości, uwagi oraz innymi mechanizmami neurokognitywnymi. Większość jąder wzgórza posiada włókna projekcyjne do jednego lub wielu dobrze zdefiniowanych obszarów korowych. Wyjątkiem jest jądro siatkowate oraz jądra śródblaszkowe, których projekcje są rozproszone i łączą się z wieloma obszarami korowymi, przez co są nazywane się niespecyficznymi jądrami wzgórzowymi. Niektóre jądra wzgórza mają projekcje zwrotne do prążkowiec. Co więcej, połączenia wzgórzowo-korowe, nie muszą być prostym połączeniem – wiele obszarów korowych otrzymuje połączenia z pojedynczego jądra wzgórzowego, a wysyła informację zwrotną do innych jąder wzgórzowych. Właśnie udział wzgórza w przekaźnictwie korowo-korowym, poprzez drogi wzgórzowe lub korowo-wzgórzowo-korowe wskazuje na jego znaczny wpływ na wyższe funkcje mózgu.^{111,112}

Przednia część wzgórza otrzymuje połączenia z ciała migdałowatego i ma swoje projekcje do zakrętu obręczy i kory przedczołowej, przez co bierze udział w przetwarzaniu informacji na temat funkcji poznawczych i emocyjnych.^{31,111}

Motoryczna część wzgórza może być określona jako część jąder wzgórza, które przesyłają informację z istoty czarnej, gałki bladej oraz mózdzku do kory przedczołowej, ruchowej dodatkowej, przedruchowej, ruchowej oraz somatosensorycznej. Mimo tego, że są to oddzielne drogi włókien istoty białej mózgu, trzeba mieć na uwadze, iż część tych włókien może się z sobą krzyżować i przeplatać. Wszystkie neurony ruchowe wzgórzowe stają się aktywne przed inicjacją ruchu. W zakresie tych jąder występuje „jednostka dobrowolności”, odpowiadająca za aktywność rytmiczną. Neurony te, biorą udział tylko w aktywacji ruchów zamierzonych przeciwnej kończyny, nie biorą udziału w ruchach pasywnych. Patologie w zakresie motorycznej części wzgórza, skutkują znacznym zaburzeniem lub całkowitą niezdolnością do uczenia się zadań motorycznych.¹¹¹

Kompleks poduszkowo-boczny, który ma połączenia z obszarem korowym ciemieniowo-potyliczno-skroniowym, ma udział w funkcjach wzrokowych i językowych, oraz w wybiórczej uważności wzrokowej. Patologie w tym obszarze zazwyczaj nie dają objawów klinicznych, lecz mogą mieć wpływ na wyższe funkcje wzrokowe i językowe, przez co są związane z halucynacjami.^{31,111}

Należy pamiętać, że procesy chorobowe rzadko są ograniczone do konkretnego obszaru wzgórza, czy dróg wzgórzowo-korowych, dlatego warto pamiętać o klasycznych objawach

występujących w patologii wzgórza. Schorzenia w zakresie wzgórza objawiają się asterixis (obustronne trzepotanie kończyn górnych, przy wystawieniu ich przed siebie i supinacji), dystonią oraz obustronnym blepharospazem (skurcz mięśni okrężnych oka). Klasyczny zespół wzgórzowy objawia się przeciwstronną niedoczulicą (lub przeczulicą), przeciwstronnym osłabieniem siły mięśniowej, ataksją oraz często uporczywym, spontanicznie pojawiającym się bólem.¹¹¹

Promienistość wzgórzowa przednia to projekcje ze wzgórza do zakrętu przedśrodkowego i częściowo zawiera się w drodze wzgórzowo przedczołowej. Droga wzgórzowo-przedczołowa ma większy zakres, ma projekcje do reszty płata czołowego, ku przodowi od zakrętu przedczołowego. Promienistość wzgórzowa górna ma głównie projekcje do kory zakrętu przedśrodkowego i zaśrodkowego, w niej częściowo zawierają się drogi wzgórzowo przedśrodkowe i zaśrodkowe.

Prążkowie: drogi prążkowiowo-korowe (ang. *strato-cortical tracts*)

Na prążkowie składają się jądro ogoniaste oraz skorupa, które zaliczane są do jąder podstawy. Prążkowie jest największym skupiskiem istoty szarej położonym w obrębie istoty białej mózgu. Jądro ogoniaste ma kształt komety i zakręca wzdłuż bocznej ściany komory bocznej mózgu. Składa się z dużej głowy, następnie przewęża się by stworzyć trzon jądra ogoniastego, kończąc się wąskim ogonem, który zakręca w kierunku rogu skroniowego komory bocznej i kończy się w okolicy ciała migdałowatego. Dolna część głowy jądra ogoniastego na wysokości jądra półleżącego łączy się z brzuszną częścią skorupy. Trzon i ogon jądra ogoniastego są dobrze odgraniczone przyśrodkowo przez komorę boczną, a bocznie przez torebkę wewnętrzną. Natomiast głowa jądra ogoniastego i skorupa połączone są wąskimi mostkami istoty szarej. Skorupa to struktura w kształcie muszli umieszczona przyśrodkowo w stosunku do kory wyspy oraz otoczona bocznie przez torebkę zewnętrzną.¹¹¹

Jądra podstawy są głównym ośrodkiem złożonego układu pozapiramidowego. Prążkowie uważane jest za centrum integracji ruchów automatycznych i niezależnych od woli, gdzie ruchy te stają się bardziej uporządkowane. Jądra podstawy przekazują swoje informacje przez układ piramidowy, ponieważ same nie mają łączności z rdzeniem kręgowym. Funkcja jąder podstawy nie jest ograniczona do funkcji motorycznych. Mają udział w wielu innych drogach neuronalnych, biorących udział w takich procesach jak: procesy emocjonalne, motywacyjne,

asocjacyjne czy poznawcze. Jądra podstawy oraz struktury z nimi łączące się (wzgórze i kora mózgu) biorą znaczący udział w przewidywaniu przyszłych zdarzeń, wzmacnianiu korzystnych zachowań oraz wygaszaniu niekorzystnych. Biorą także udział w zmianach systemów uważności, jak również w przestrzennej pamięci podręcznej.¹¹¹

Patologie w zakresie jąder podstawy nie ograniczają się do systemu ruchowego, ale także do poznawczego i emocjonalnego. Niektóre zaburzenia psychologiczne, zaburzenia nastroju oraz myśli jak: depresja, schizofrenia czy choroba obsesyjno-kompulsyjna związane są z zaburzeniami właśnie w zakresie jąder podstawy. Połączenia prążkowiowo-korowe, ale również prążkowiowo-wzgórzowo-korowe i wzgórzowo-korowe z pętlami okoruchowymi, przedczołowymi i zakrętem obręczy, pełnią istotną rolę w procesach uwagi, uczenia się oraz we wzmocnieniu reguł kierowanych zachowaniem.¹¹¹

8. Materiał

W Zakładzie Radiologii Ogólnej, Zabiegowej i Neuroradiologii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu w okresie od października 2020 do czerwca 2021 zostało przebadanych 33 pacjentów z pierwotnym zespołem Sjögrena oraz 26 zdrowych osób włączonych do grupy kontrolnej, dobranych względem płci i wieku do grupy badanej, zrekrutowanych głównie z personelu szpitalnego. Badanie otrzymało pozytywną opinię Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym we Wrocławiu. Numer opinii Komisji Bioetycznej KB – 578/2020.

Grupę badaną stanowili chorzy z Kliniki Reumatologii i Chorób Wewnętrznych spełniający kryteria klasyfikacyjne PZS wg ACR/EULAR z 2016.⁸

Kryteria włączenia do badania obejmowały:

- spełnienie kryteriów klasyfikacyjnych PZS
- brak występowania objawów zajęcia centralnego lub obwodowego układu nerwowego
- wiek ≥ 18 roku życia
- wyrażenie pisemnej zgody na badania

Kryteria wykluczenia stanowiły:

- współwystępowanie innej układowej choroby tkanki łącznej
- aktywna infekcja wirusowa lub bakteryjna
- rozpoznanie lub objawy jakiegokolwiek choroby neurologicznej.

Dane kliniczne zebrane w grupie badanej to: wiek w chwili badania, płeć, czas trwania choroby, wiek w momencie diagnozy PZS, występowanie suchości oczu, zajęcie układu stawowego, występowanie objawów skórnych, występowanie objawów płucnych oraz innych czynników reumatologicznych. Do oceny ilościowej nasilenia aktywności choroby zastosowano kwestionariusz ESSDAI, (12 domen, brak aktywności choroby/niska/umiarkowana lub wysoka aktywność choroby) a do oceny nasilenia objawów suchości skalę ESSPRI (0- brak objawów; 10

punktów maksymalne odczuwane przez chorego nasilenie objawu suchości, bólu lub zmęczenia).

W grupie badanej i kontrolnej zostały wykonane badanie MR mózgowia za pomocą aparatu MR Philips Ingenia o natężeniu pola magnetycznego 3 Tesli z użyciem 32-kanalowej cewki dedykowanej do badania głowy i kręgosłupa. Protokół badania obejmował następujące sekwencje: obrazy T2-zależne w projekcji osiowej, strzałkowej i czołowej, obrazy 3D FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery sequence) w projekcji osiowej, oraz badanie dyfuzji MR (DWI - diffusion-weighted imaging) oraz sekwencje T1 po podaniu gadolinowego środka kontrastowego. Następnie zostały wykonane zaawansowane techniki MR, m.in. badanie tensora dyfuzji (DTI).

Sekwencja DTI została wykonana przy użyciu sekwencji single shot TSE EPI (ang. turbo spin echo) EPI (ang. echo-planar imaging) w 12 kierunkach kodowania, $b=700$, $TE=59\text{ms}$ (ang. time of elongation – czas wydłużania), $TR=3000\text{ms}$ (ang. time of relaxation – czas relaksacji), $FA=90^\circ$ (ang. flip angle – kąt obrotu), macierz 140×140 , rozmiar woksela $2,5\text{mm}^3$, slice thickness= $2,5\text{mm}$ (grubość warstwy). Akwizycja w projekcji strzałkowej, $FOV=349\text{mm}^2$ (ang. field of view – pole widzenia).

9. Metodyka

Algorytm TractSeg¹¹³

Wstęp

Niniejszy rozdział zawiera opis metody pozyskania segmentacji struktur mózgu, która została zastosowana w kontekście przedstawionych w tej pracy wyników badawczych. Algorytm został odpowiednio dostosowany i wdrożony na podstawie dostępnych źródeł literaturowych. Metoda ta nie jest oryginalną własnością autora, a wszelkie źródła zostały zreferowane w rozdziale.

W praktyce klinicznej oraz badaniach naukowych istnieje potrzeba wizualizacji włókien istoty białej jako trójwymiarowej segmentacji, czasem określanej jako „wirtualna sekcja”. W celu wyodrębnienia dróg istoty białej ograniczonych do konkretnych lokalizacji mózgu, wykonuje się ręczną ekstrakcję obszarów zainteresowania (ang. ROI - regions of interest). Ta metoda jest bardzo czasochłonna, a jej główną wadą jest ograniczona możliwość powtarzalności wyników, głównie ze względu na subiektywną ocenę człowieka.^{114,115} Dlatego istnieje kilka innych metod automatycznej segmentacji dróg istoty białej. Te metody można podzielić na:

- **segmentacje oparte na regionach zainteresowania** (ang. ROI-based segmentations) – opierają się na wykorzystaniu informacji z wirtualnego atlasu anatomicznego, który jest nakładany na dane badanie w celu ekstrakcji pożądaných struktur w korze mózgu (parcelacja) lub istocie białej.^{116,117} Dzięki nim możliwe jest filtrowanie włókien istoty białej w celu eliminacji fałszywie pozytywnych sygnałów.¹¹⁸
- **segmentacje oparte na klastrach** (ang. cluster-based segmentation) – polegają na grupowaniu włókien istoty białej w klastry, które charakteryzują się spójnością anatomiczną lub przestrzenną.¹¹⁹ Następnie te klastry są przypisywane do odpowiednich dróg istoty białej.¹²⁰
- **segmentacje bezpośrednią** (ang. direct segmentation) – eliminuje konieczność tworzenia zbioru włókien do przefiltrowania i grupowania, ponieważ bezpośrednio generuje kompletną segmentację pęczków istoty białej na podstawie danych wejściowych. Metodami, które zaliczają się do tej grupy są między innymi:

dopasowywanie szablonów,¹²¹ optymalizacja pól losowych Markowa,¹²² segmentacja geometryczna oparta na przepływie,¹²³ ewolucja powierzchni¹²⁴, K najbliższych sąsiadów.¹²⁵

Metody wykorzystujące ROI i grupowanie składają się z wielu kroków, takich jak rejestracja atlasu, traktografia, parcelacja czy klasteryzacja. Powstałe metodologie są skomplikowane, kosztowne obliczeniowo oraz wymagają kalibracji. Co więcej, większość z nich opiera swoje działanie na dopasowaniu struktur z atlasu do widocznych struktur na badanych obrazach. Ten proces, znany jako rejestracja, jest sam w sobie wymagający i wymaga kontroli jakości. Może również wprowadzać błędy, które później propagują podczas kolejnych etapów przetwarzania. Tymczasem jakość segmentacji bezpośrednich jest bardzo ograniczona, co sprawia, że metody te nie spełniają wymagań na poziomie klinicznym, ani nie są przydatne w celach badawczych. W odpowiedzi na to, wzrosło zainteresowanie połączeniem technik opartych na regionach zainteresowania i klastrowaniu.

Opis metody

Algorytm TractSeg to metoda bezpośredniej segmentacji dróg istoty białej zaproponowana przez J. Wasserthal w 2018 roku.¹¹³ Wykorzystuje w pełni konwolucyjne sieci neuronowe (FCNN), które bezpośrednio segmentują pęczki istoty białej na podstawie funkcji rozkładu orientacji włókien (fODF).

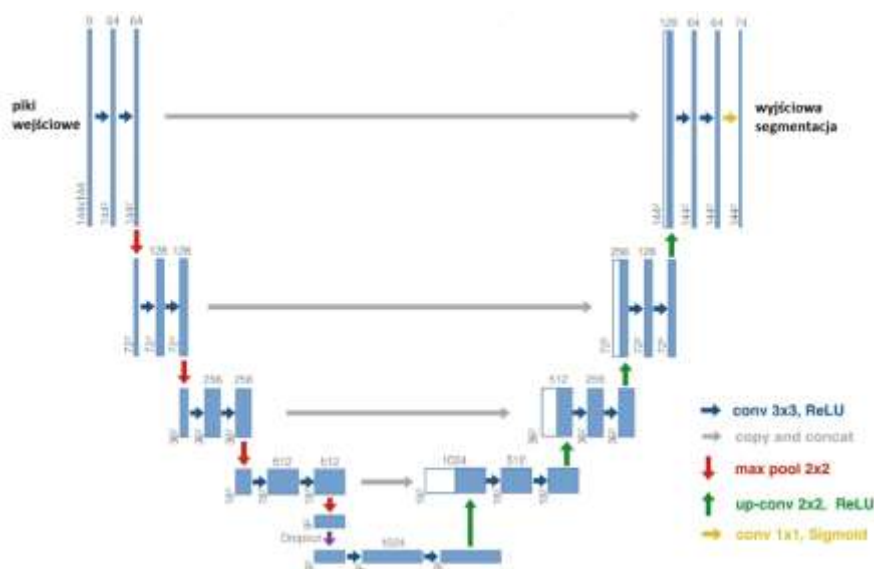
Przetwarzanie surowych skanów z dyfuzyjnego rezonansu magnetycznego niesie ze sobą pewne problemy. Pierwszym z nich jest rozmiar, seria wielu obrazów 3D, które dodatkowo muszą pozostać w dobrej rozdzielczości – to bardzo dużo jak na dane wejściowe do sztucznej sieci neuronowej. Kolejnym problemem jest akwizycja danych – aparaty rezonansu magnetycznego mogą być różnie skalibrowane, zwłaszcza jeśli pochodzą od więcej niż jednego producenta. Aby uniknąć tych problemów, reprezentacja danych została zmieniona na piki funkcji rozkładu orientacji włókien, które przechowują potrzebne informacje w bardziej skondensowany sposób oraz wykazują mniejszą wariancję pomiędzy badaniami z różnych aparatów.¹¹³

Takie podejście pozwala wydobyć trzy dominujące kierunki włókien (zwane również pikami) dla każdego z wokseli. Każdy kierunek jest opisywany przez trzy wartości, co daje serię dziewięciu obrazów 3D (9 to wielokrotnie mniej niż początkowo, gdy mieliśmy do czynienia z

surowymi danymi). Wspomniana transformacja danych odbywała się za pomocą Wielopowłokowej Wielotkankowej Ograniczonej Sferycznej Dekonwolucji (ang. multi-shell multi-tissue constrained spherical deconvolution (CSD)) oraz ekstrakcji pików. Pierwsza operacja odpowiadała za estymację funkcji rozkładu orientacji włókien (fODF), natomiast druga za wyciągnięcie dominujących cech. Jeśli woksel zawierał tylko jeden kierunek włókna (przykładowo woksele w ciele modzelowatym), wtedy drugi i trzeci pik był zadany przez wektory zerowe.¹¹³

Podstawą modelu jest architektura bazująca na modelu U-Net (

Ryc. 1),¹²⁶ która działa na zasadzie enkoder-dekoder – ekstrahuje cechy i generuje mapy prawdopodobieństwa. W tym wypadku są to mapy dróg istoty białej dla każdego z 72 pęczków.



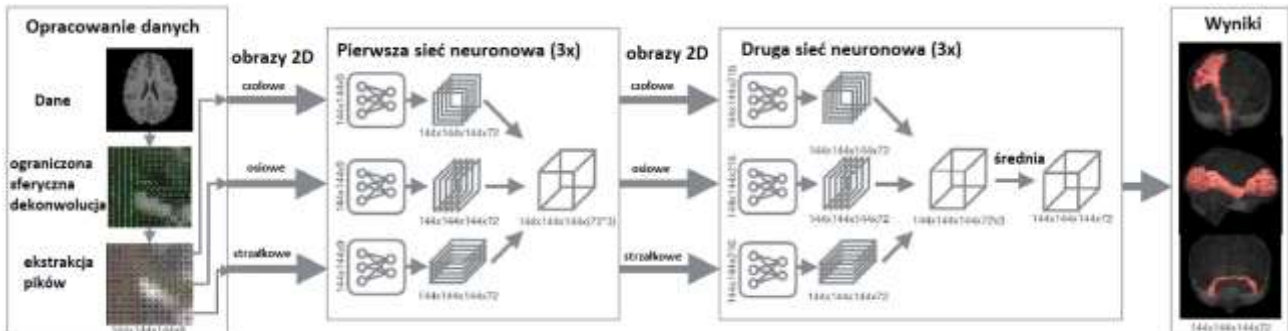
Ryc. 1 Główny blok użyty w architekturze TractSeg¹¹³. Niebieskie prostokąty reprezentują wielokanałowe mapy cech. Białe prostokąty pokazują mapy cech skopiowane bezpośrednio z danego poziomu enkodera do tego samego poziomu dekodera (omijające operacje, które znajdują się w blokach poniżej). Szary numer na szczycie każdego prostokąta mówi o liczbie kanałów. Natomiast rozmiary map są podane w lewym dolnym rogu każdego prostokąta. Operacje w zakresie sieci przedstawione są poprzez różne kolory strzałek.

(rycina na podstawie: Wasserthal J, Neher P, Maier-Hein KH. TractSeg - Fast and accurate white matter tract segmentation. Neuroimage. 2018;183:239-253. doi:10.1016/j.neuroimage.2018.07.070.)

Dane wejściowe do sztucznej sieci neuronowej to seria dziewięciu obrazów 2D o rozmiarze 144x144. Dane wyjściowe to wielokanałowy obraz (72 kanały), gdzie każdy kanał zawiera woksel z prawdopodobieństwem przynależności do danego pęczka istoty białej. Te prawdopodobieństwa konwertowane są do segmentacji binarnych przez progowanie na poziomie 0,5. Takie podejście pozwala na to, aby jeden woksel zawierał się w kilku pęczkach naraz (niektóre pęczki dzielą ze sobą pewne obszary lub są podzbiorem większych pęczków).

Aby uniknąć segmentacji o zbyt niskiej rozdzielczości dane wejściowe zostały powiększone o jeden woksel w każdą stronę za pomocą operacji padding SAME.¹²⁷

Architektura U-Net pozwala na segmentację obrazów 3D, jednak aby usprawnić wydajność pamięciową oraz pozwolić na procesowanie danych w oryginalnych



Ryc. 2 Schemat inferencji z użyciem modelu TractSeg.

(rycina na podstawie: Wasserthal J, Neher P, Maier-Hein KH. TractSeg - Fast and accurate white matter tract segmentation. Neuroimage. 2018;183:239-253. doi:10.1016/j.neuroimage.2018.07.070.)

rozdzielczościach model został wyuczony na obrazach 2D. Były to próbkowane losowo przekroje wyciągnięte dla jednej z trzech osi (osiowa, czołowa, strzałkowa). Wspomniana oś również była wybierana losowo. W ten sposób do modelu trafiło więcej informacji o przestrzeniach w jakiej znajdują się pęczki, ponieważ model uczył się we wszystkich trzech wymiarach.

Podczas inferencji segmentacje są robione trzykrotnie, dla każdej z orientacji, co daje obraz wyjściowy o wymiarach 144x144x144x72x3. Następnie dane są agregowane na dwóch ostatnich osiach do obrazu o wymiarach 144x144x144x216 (obraz 3D z 216 kanałami). Tak połączone predykcje z pierwszego modelu trafiają do drugiego modelu, który został wyuczony w ten sam sposób. Jedyną różnicą jest wymiar danych wejściowych, które mają trzy kanały dla każdego pęczka. Rolą tej sieci jest optymalne połączenie trzech map prawdopodobieństw jakie każdy woksel dostał przy predykcji dla każdej z orientacji za pomocą poprzedniego modelu (Ryc. 2).

Do treningu sieci neuronowej w roli funkcji kosztu zastosowano binarną entropię krzyżową:

$$loss(o, t) = -\frac{1}{n} \sum_{i=0}^n (t[i] \log(o[i]) + (1 - t[i]) \log(1 - o[i]))$$

gdzie:

- t – etykieta,
- o – predykcja,
- n – liczba klas.

Konfiguracja treningu

Funkcja aktywacji użyta wewnątrz sztucznej sieci neuronowej to ReLU (*ang. rectified linear units*). Na wyjściu modelu zastosowano funkcję aktywacji sigomoid, która normalizuje wartości wyjściowe i pozwala na segmentacje z wieloma etykietami na raz. Współczynnik uczenia wynosił 0,002, a użyty optymalizator to Adamax. Wielkość paczek wynosiła 56. Zastosowano również dropout z prawdopodobieństwem na poziomie 0,4.

Sieć była trenowana przez 500 epok, każda z epok posiadała 162 paczki. To znaczy, że przez całość procesu trenowania sieć widziała 4,536,000 obrazów 2D.

Dane

Proces uczenia i oceny algorytmu został przeprowadzony na zbiorze danych, który składał się z 105 badań obrazowych pacjentów zebranych w ramach projektu Human Connectome Project (HCP).¹²⁸

Dane miały rozdzielczość przestrzenną 145x174x145 i zostały przycięte do rozmiaru 144x144x144 bez straty elementów zawierających się w obszar mózgowia. Woksele były izotropowe i miały szerokość 1.25mm. Na jedno badanie składało się 288 obrazów 3D – 270 o kierunkach gradientowych z wartościami $b \in \{1000, 2000, 3000\}$ s/mm² oraz 18 z parametrem $b = 0$ s/mm². Dane zostały poddane procesowi minimalnego preprocesowania, na który składały się operacje takie jak: korekcja zniekształceń, korekcji ruchu, rejestracja do przestrzeni MNI oraz ekstrakcja mózgu¹²⁸.

Augmentacje

Aby usprawnić generalizację algorytmu TractSeg, zastosowano augmentacje, których parametry były losowo dobierana z przedziałów podanych poniżej:

- Rotacja przez kąt: $\varphi_x \sim U[-\pi/4, \pi/4]$, $\varphi_y \sim U[-\pi/4, \pi/4]$, $\varphi_z \sim U[-\pi/4, \pi/4]$

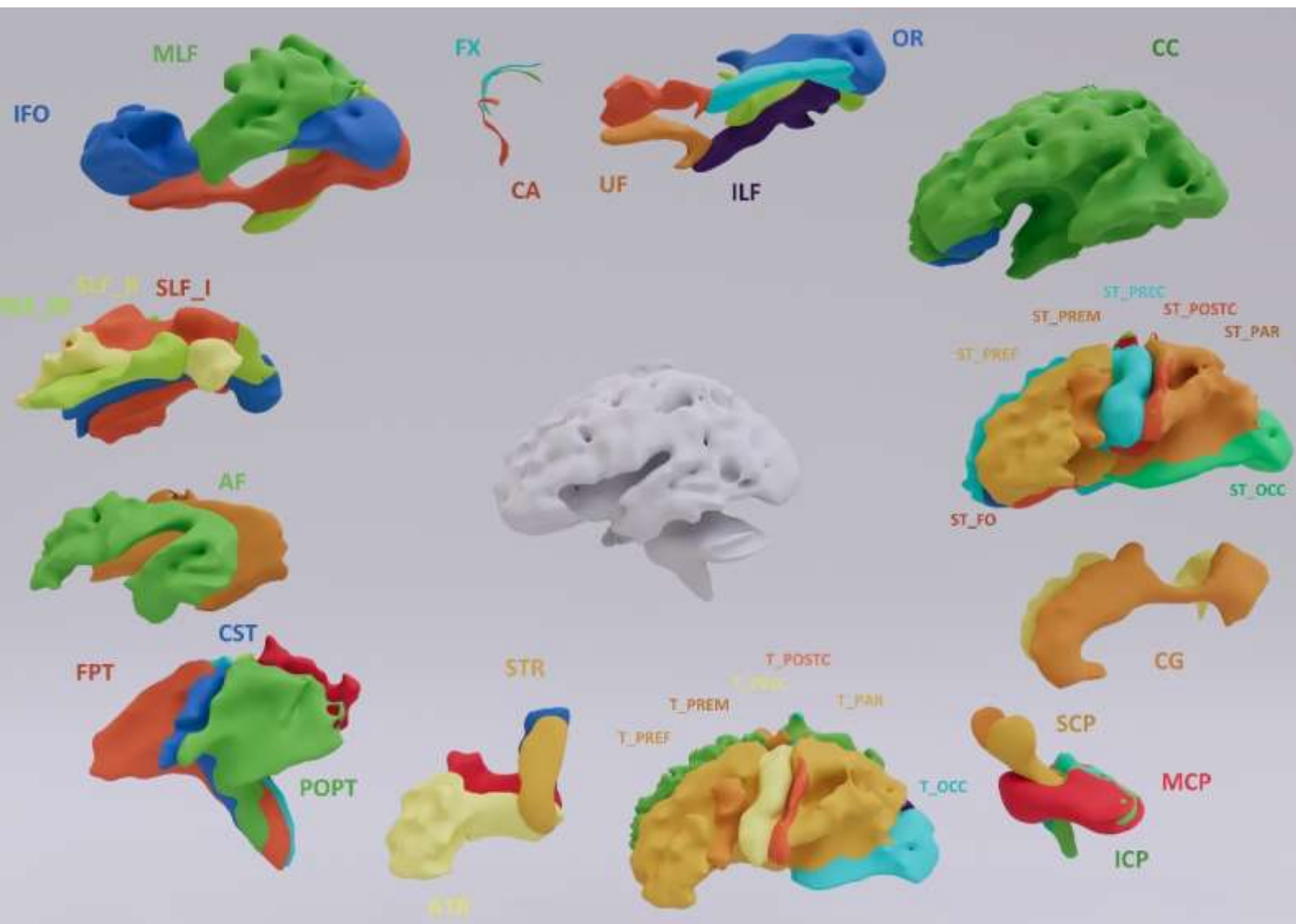
- Deformacja elastyczna – przemieszczenie wektora $d \sim U[-1, 1]$ było próbkowane dla każdego woksela, a następnie wygładzane przez filtr gaussowski z odchyleniem standardowym $\sigma \sim U[9, 11]$ i skalowane przez $\alpha \sim U[90, 120]$.
- Translacja $\sim (U[-10,10], U[-10,10])$.
- Zbliżenie (*ang. zoom*) z parametrem $\lambda \sim U[0.9, 1.5]$.
- Przeprobkowanie (*ang. resampling*) z parametrem $\lambda \sim U[0.9, 1.5]$.
- Szum gaussowski (*ang. gaussian noise*) z parametrami: $(\mu, \sigma) \sim (0, U[0.05])$
- Augumentacja kontrastu z parametrem $\beta \sim U[0.7, 1.3]$:

$$X_{augmented} = (X - avg(X))\beta + avg(X)$$

- Augumentacja jasności z parametrem $\gamma \sim U[0.7, 1.3]$:

$$X_{augmented} = X * \gamma$$

Przygotowanie segmentacji referencyjnych:



Ryc. 3 Przegląd wszystkich 72 dróg istoty białej mózgu (dla dróg które występują zarówno w lewej i prawej półkuli mózgu, na rycinie pokazana jest tylko droga dla prawej strony): pęczek łukowaty (ang. arcuate fascicle - AF); promienistość wzgórzowa przednia (ang. anterior thalamic radiation – ATR); spoidło przednie (ang. commissure anterior – CA); ciało modzelowate – dziób (CC 1), kolano (CC 2), ciało dzioba (CC 3), przedni trzon (CC 4), tylny trzon (CC 5), cieśń (CC 6), płat (CC 7) (ang. corpus callosum – rostrum, genu, rostral body, anterior midbody, posterior midbody, isthmus, splenium, cingulum); zakręt obręczy (ang. cingulum - CG); droga korowo-rdzeniowa/droga piramidowa (ang. corticospinal tract - CST); pęczek podłużny środkowy (ang. middle longitudinal fascicle - MLF); droga czołowo-mostowa (ang. fronto-pontine tract - FPT); sklepienie (ang. fornix - FX); konar dolny mózdzku (ang. inferior cerebellar peduncle - ICP), pęczek potyliczno-czołowy dolny (ang. inferior occipito-frontal fascicle - IFO); pęczek podłużny dolny (ang. inferior longitudinal fascicle - ILF); konar środkowy mózdzku (ang. inferior cerebellar peduncle - MCP); promienistość wzrokowa (ang. optic radiation – OR); droga ciemieniowo-potyliczno-mostowa (ang. parieto-occipital pontine tract – POPT); konar górny mózdzku (ang. superior cerebellar peduncle – SCP); pęczek podłużny górny I (ang. superior longitudinal fascicle I – SLF I); pęczek podłużny górny II (ang. superior longitudinal fascicle II – SLF II); pęczek podłużny górny III (ang. superior longitudinal fascicle III – SLF III); promienistość wzgórzowa górna (ang. superior thalamic radiation – STR); pęczek haczykowaty (ang. uncinate fascicle – UF); droga wzgórzowo-przedczołowa (ang. thalamo-prefrontal T_PREF); droga wzgórzowo-przedruchowa (ang. thalamo-premotor T_PREM); droga wzgórzowo-przedśrodkowa (ang. thalamo-precentral T_PREC); droga wzgórzowo-zaśrodkowa (ang. thalamo-postcentral T_POSTC); droga wzgórzowo-ciemieniowa (ang. thalamo-parietal - T_PAR); droga wzgórzowo-potyliczna (ang. thalamo-occipital - T_OCC); droga prążkowiowo-czołowo-oczodołowa (ang. striato-fronto-orbital – ST_FO); droga prążkowiowo-przedczołowa (ang. striato-prefrontal – ST_PREF); droga prążkowiowo-przedruchowa (ang. striato-premotor – ST_PREM); droga prążkowiowo-przedśrodkowa (ang. striato-precentral – ST_PREC); droga prążkowiowo-zaśrodkowa (ang. striato-postcentral – ST_POSTC); droga prążkowiowo-ciemieniowa (ang. striato-parietal – ST_PAR); droga prążkowiowo-potyliczna (ang. striato-occipital – ST_OCC);

Segmentacje binarne 72 głównych dróg istoty białej (Ryc. 3), które posłużyły jako etykiety do treningu sztucznej sieci neuronowej zostały wygenerowane przez Wasserthal i wsp., w sposób półautomatyczny opisany poniżej w pięciu krokach (Ryc. 4).

1 **Traktografia.**

Do obliczenia *Funkcji Dystrybucji Orientacji Włókien* (ang. fiber orientation distribution function – fODF) zastosowano *Wielopowłokową Wielotkankową Ograniczoną Sferyczną Dekonwolucję* (ang. multi-shell multi-tissue constrained spherical deconvolution – CSD). Następnie użyto *Anatomicznie Ograniczonej Traktografii Probabilistycznej (iFOD2)*¹²⁹ w celu wygenerowania 10 milionów włókien z minimalną długością 40 mm. Tak duża liczba włókien umożliwia rekonstrukcję trudnych pęczków takich jak spoidło przednie, czy też projekcje drogi korowo-rdzeniowej. Wyodrębnienie włókien które w całości biegną z kory w lewej półkuli mózgu przez spoidło przednie do kory prawej półkuli mózgu jest trudne w przypadku, gdy użyta jest zbyt mała ilość włókien. Natomiast duża ilość włókien, niesie ryzyko wyników fałszywie dodatnich (estymacja konektomu będzie zawierać włókna, które w rzeczywistości nie istnieją), dlatego kolejnym krokiem była filtracja i przycinanie z pomocą masek binarnych istoty białej oraz szarej.

2 **Wstępna ekstrakcja pęczków włókien nerwowych.**

Filtrowanie włókien na podstawie relacji między ich położeniem a anatomicznymi obszarami mózgu z użyciem TractQuerier¹¹⁷ i Freesurfer¹³⁰.

3 **Korekta pęczków włókien nerwowych.**

Wyniki uzyskane dzięki TractQuerier nadal zawierały istotną ilość włókien fałszywie dodatnich. Dalsza filtracja składała się z:

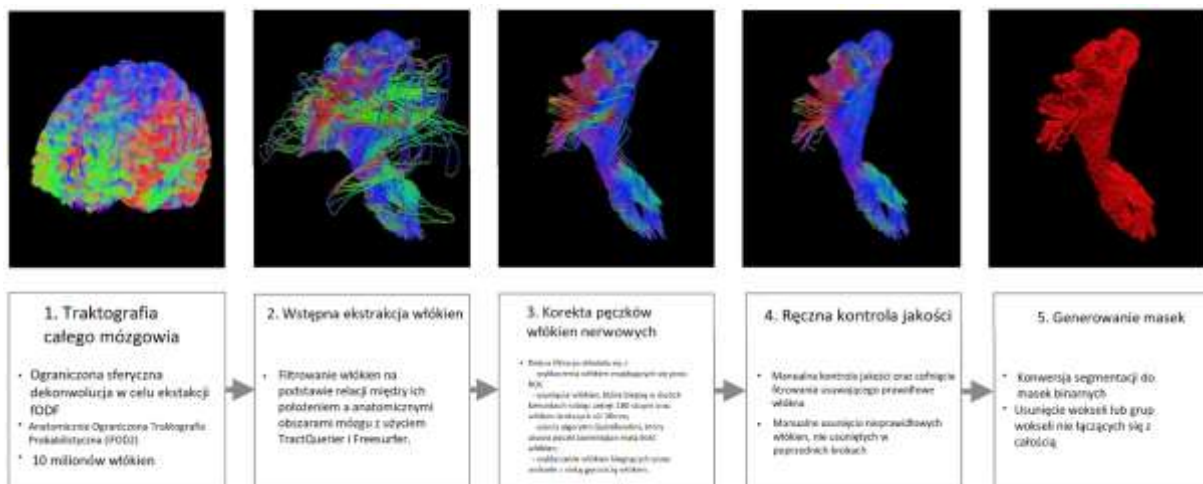
- wykluczenia włókien znajdujących się poza regionami zainteresowania,
- usunięcia włókien, które biegną w dwóch kierunkach robiąc zakręt 180 stopni oraz włókien krótszych niż 30mm,
- użycia algorytm QuickBundles¹³¹, który usuwa pęczki zawierające małą ilość włókien,
- wykluczenie włókien biegnących przez woksele z niską gęstością włókien.

4 Ręczna kontrola jakości.

Poprzednie kroki dla automatycznego udoskonalenia dróg czasem usuwały prawidłowe części dróg. Wyniki wszystkich etapów filtrowania zostały sprawdzone manualnie, po czym pominięto niektóre filtry, jeśli te usuwały za dużo włókien. Po tym procesie nadal pozostały pęczki o nieprawidłowej zawartości włókien, które musiały być przefiltrowane manualnie. Przykładem może być tu pęczek haczykowaty, który często zawierał włókna należące do spoidła przedniego¹¹³.

5 Generowanie masek.

Transformacja włókien istoty białej do masek binarnych oraz ekstrakcja 72 największych komponentów. Powstałe w ten sposób maski służą jako segmentacje referencyjne oraz są używane do trenowania i testowania zaproponowanego podejścia do segmentacji¹¹³.



Ryc. 4 Metodologia półautomatycznej segmentacji pęczków referencyjnych.

(rycina na podstawie: Wasserthal J, Neher P, Maier-Hein KH. TractSeg - Fast and accurate white matter tract segmentation. Neuroimage. 2018;183:239-253. doi:10.1016/j.neuroimage.2018.07.070.)

Obliczanie anizotropii frakcyjnej i średniej dyfuzyjności

Pomiary takie jak anizotropia frakcyjna i średnia dyfuzyjność zostały wyestymowane na podstawie skanów dyfuzyjnego rezonansu magnetycznego (dMRI) z pomocą modelu przedstawiającego dyfuzję zachodzącą w wokselu.¹³²

Zaproponowany przez Bassera i wsp. w 1994 sposób modelowania tensorów dyfuzji

znacząco przyczynił się do skuteczności dyfuzyjnego MRI w określaniu mikrostruktury istoty białej i jej biofizycznej charakterystyki poprzez lokalne właściwości dyfuzyjne.¹³²

Tensor dyfuzji modeluje sygnał dyfuzji jako:

$$\frac{S(\mathbf{g}, b)}{S_0} = e^{-b\mathbf{g}^T \mathbf{D} \mathbf{g}}$$

gdzie:

- \mathbf{g} – reprezentuje trójwymiarowy wektor jednostkowy oznaczający kierunek pomiaru,
- b – obejmuje parametry pomiaru, takie jak siła i czas trwania gradientu
- ważenia dyfuzji,
- $S(\mathbf{g}, b)$ – oznacza zmierzony sygnał ważony dyfuzją,
- S_0 – oznacza sygnał uzyskany bez ważenia dyfuzji,
- \mathbf{D} – dodatkowo określone sformułowanie kwadratowe, które zawiera sześć niewiadomych parametrów pochodzących z macierzy kowariancji:

$$\mathbf{D} = \begin{pmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{pmatrix}$$

Ta macierz reprezentuje kowariancję dyfuzyjności w trzech wymiarach.

Założenie iż dyfuzja wykazuje antypodalną symetrię pozwala zrównać elementy po przeciwnych stronach diagonalnej macierzy (przykładowo $D_{xy}=D_{yx}$). Zasada ta jest przyczyną obecności zaledwie sześciu niezależnych parametrów do estymacji.

Do obliczenia macierzy kowariancji D została użyta pythonowa biblioteka dipy. Pozwoliła ona również na pozyskanie wartości własnych $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$ macierzy D i wyliczenie na ich podstawie anizotropii frakcyjnej i średniej dyfuzyjności według poniższych wzorów:

$$FA = \sqrt{\frac{1}{2} \frac{(\lambda_1 - \lambda_2)^2 + (\lambda_1 - \lambda_3)^2 + (\lambda_2 - \lambda_3)^2}{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}}$$

$$MD = \frac{1}{3} \sum \lambda_i$$

10. Analiza statystyczna

Analiza statystyczna została przeprowadzona przy pomocy języka programowania *Python*.¹³⁴, a kod źródłowy znajduje się w ogólnodostępnym repozytorium GitHub.¹³³

Początkowo policzono średnie oraz odchylenia standardowe dla wartości FA dla każdej z dróg istoty białej grupy badanej oraz w kontrolnej. Następnie za pomocą korelacji Pearson'a, porównując grupę kontrolną i badaną obliczono wartości p w celu określenia czy występujące różnice pomiędzy średnimi wartościami FA w zakresie poszczególnych dróg istoty białej są statystycznie istotne. Kolejnym krokiem było wyliczenie współczynnika korelacji R, który wyrażany jest w zakresie od -1 do 1, gdzie wartości ujemne odpowiadają odwrotnej korelacji. Całość ma na celu wyróżnienie dróg z istotnie statystycznie różniącymi się średnimi wartościami FA grupy badanej względem kontrolnej, a następnie określenie korelacji średniej wartości FA z prawdopodobieństwem wystąpienia PZS.

Średnie wyniki FA w zakresie poszczególnych dróg istoty białej w grupie badanej zostały skorelowane za pomocą korelacji Pearson'a, z konkretnymi czynnikami klinicznymi i wynikami badań laboratoryjnych, otrzymując współczynnika korelacji R, wyrażony w zakresie od -1 do 1, gdzie wartości ujemne odpowiadają odwrotnej korelacji. Wartość p została wyliczona na podstawie testu dwustronnego, przy standardowym poziomie istotności $\alpha=0,05$.¹³⁴

11. Wyniki

Charakterystyka grupy badanej i kontrolnej

Analiza została przeprowadzona na grupie badanej składającej się z 33 pacjentów, których średni wiek w momencie badania MR wynosił $54 \pm 15,6$ lat. Najmłodszy pacjent miał 24 lata, najstarszy 83 lata. Większość grupy stanowiły kobiety $\sim 91\%$, mężczyźni stanowili $\sim 9\%$. Średni wiek w momencie rozpoznania PZS wynosił $48 \pm 15,7$ lat. Najmłodsza pacjentka w momencie rozpoznania PZS miała 19 lata, najstarsza 70 lata. Średni czas trwania choroby od momentu rozpoznania PZS do badania MR wynosił 6 ± 6 lat. Wskaźniki kliniczne były badane zarówno w momencie diagnozy PZS oraz w momencie badania MR.

Grupa kontrolna składała się z 26 pacjentów, których średni wiek w momencie badania MR wynosił $54 \pm 12,7$ lat. Najmłodsza pacjentka miała 26 lat, najstarsza 74 lata. Większość grupy stanowiły kobiety $\sim 96\%$, mężczyźni stanowili $\sim 4\%$. Wyniki zebrano w Tab. 2. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą badaną a kontrolną ($p=0,92$).

Tab. 2 Wiek pacjentów w chwili rozpoznania choroby oraz w momencie badania MR

	Średnia	SD	Mediana	Min.	Maks.
wiek grupy badanej w chwili badania	54	15,6	61	24	83
wiek w momencie rozpoznania	48	15,7	56	19	70
czas trwania choroby (lata)	6	6,4	4	0	26
wiek grupy kontrolnej w chwili badania	54	12,7	57,5	26	74

Charakterystyka wskaźników klinicznych momencie diagnozy PZS

Średni Focus score w grupie badanej wynosił średnio $3 \pm 3,2$ punktów. U 31 pacjentów ($\sim 94\%$) stwierdzono obecność p/ciał anti-SSA, u 24 pacjentów ($\sim 73\%$) stwierdzono obecność p/ciał anti-SSB, u 25 pacjentów ($\sim 76\%$) stwierdzono obecność czynnika reumatoidalnego – RF. U 4 pacjentów ($\sim 12\%$) stwierdzono obniżenie poziomu kompleksu białka C3, u 2 pacjentów ($\sim 6\%$) stwierdzono obniżenie poziomu kompleksu białka C4. Całość podsumowano w Tab. 3.

Tab. 3 Procentowy udział pacjentów z obecnością poszczególnych wskaźników immunologicznych.

	obecność p/ciał SSA	obecność p/ciał SSB	obecność RF	Obniżenie C3	Obniżenie C4
% pacjentów	94%	73%	76%	12%	6%

Wyjściowy (w momencie diagnozy PZS) wskaźnik nasilenia PZS wg. ESSDAI wynosił średnio $9,75 \pm 7,2$ punktów, minimalna ilość punktów 0, maksymalna 31 punktów, mediana 8 punktów (Tab. 4). Rozkład procentowy w zależności od zajętej domeny przedstawiał się następująco: niski stopień aktywności stwierdzono w domenie limfadenopatii u 8 pacjentów (24%), gruczołowej u 12 pacjentów (36%), stawowej u 12 pacjentów (36%), skórnej u 2 pacjentów (6%), płucnej u 6 pacjentów (18%); umiarkowaną aktywność PZS stwierdzono w domenie gruczołowej u 9 pacjentów (27%), stawowej u 7 pacjentów (21%), skórnej u 4 pacjentów (12%), płucnej u 3 pacjentów (9%). U 1 pacjenta (3%) stwierdzono wysoką aktywność w domenie skórnej. Żaden z pacjentów nie miał zajęcia ze strony ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego (Tab. 5).

Tab. 4 Charakterystyka punktacji wyjściowego (w momencie diagnozy) ESSDAI

	Średnia	SD	Mediana	Min.	Maks.
Wyjściowy (w momencie diagnozy PZS) ESSDAI	9,75	7,2	8	0	31

Tab. 5 Rozkład procentowy w zależności od zajętej domeny wg ESSDAI

	limfadenopatia	gruczołowa	stawowa	skórna	płucna	OUN
% pacjentów z zajęta domeną ESSDAI	24%	36%	36%	9%	9%	0%

Charakterystyka wskaźników klinicznych momencie badania MR

W momencie badania MR wskaźnik ESSDAI wynosił średnio $5,03 \pm 5,38$ punktów, minimalna ilość punktów 0, maksymalna 19 punktów, mediana 3 punkty. Nasilenie objawów suchości PZS zgłaszanych przez pacjentów wg. ESSPRI wynosił średnio $5,78 \pm 1,91$ punktów, minimalna ilość punktów 2, maksymalna 9 punktów, mediana 6 punktów. Wskaźnik ESSPRI dotyczący zmęczenia wynosił średnio $5,78 \pm 1,91$ punktów, minimalna ilość punktów 2, maksymalna 9 punktów, mediana 6 punktów. Wskaźnik ESSPRI dotyczący bólu wynosił średnio $1,89 \pm 2,32$

punktów, minimalna ilość punktów 0, maksymalna 7 punktów, mediana 0 punktów. Pozostałe parametry badane w trakcie badania MR zawarte są w Tab. 6.

Tab. 6 Charakterystyka czynników klinicznych w momencie badania MR

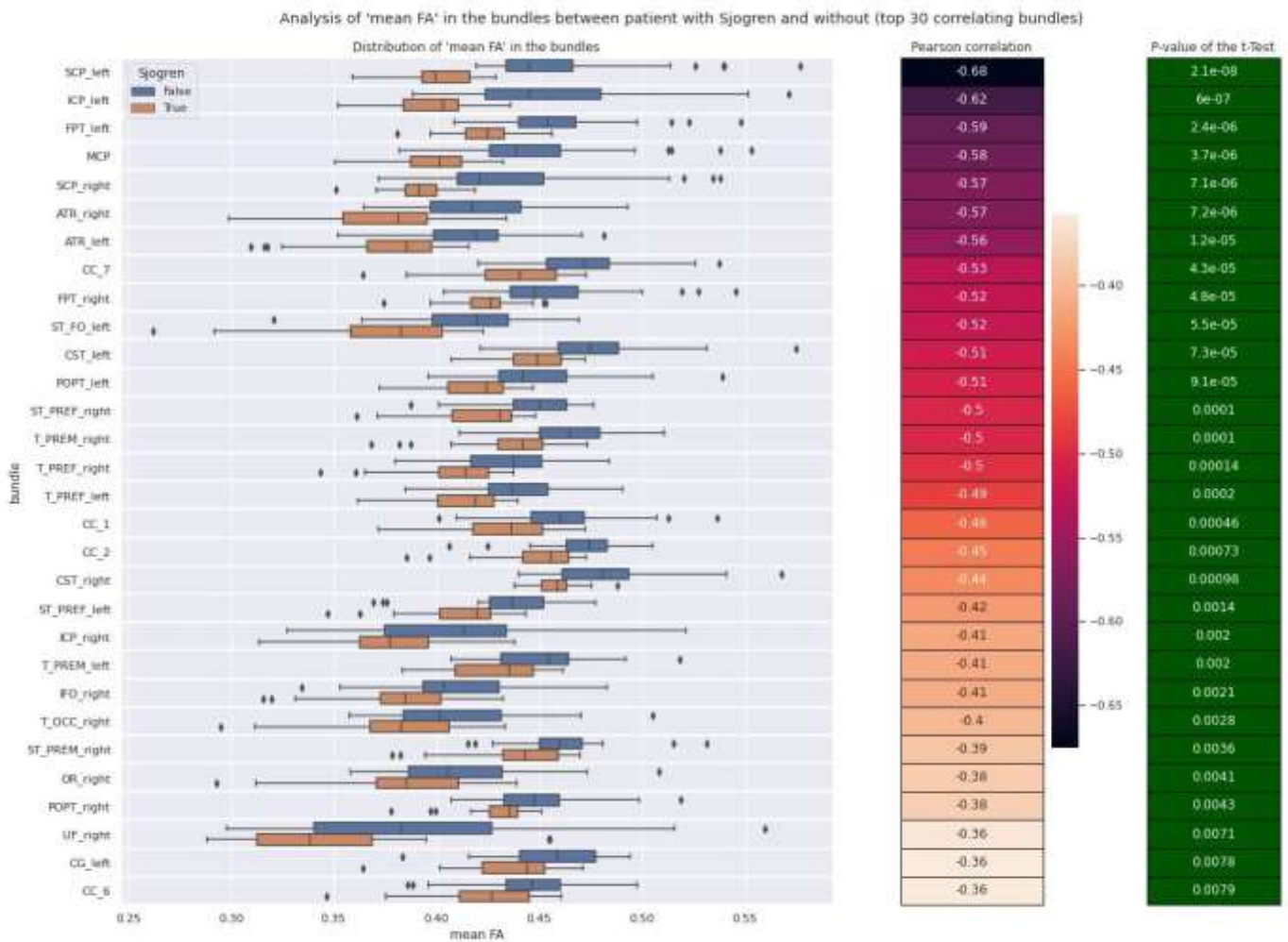
	ESSDAI	ESSPRI suchość	ESSPRI zmęczenie	ESSPRI ból	Hb	neutrofile	limfocyty	OB	CRP	RF	IgG	Γ- globuliny
średnia	5,03	5,79	5,27	1,88	12,36	2,98	1,22	27,09091	2,777273	45,6	14,55152	17,24242
SD	5,39	1,92	2,164069	2,31932	1,493789	1,679187	0,534297	20,8913	8,244549	56,66386	5,23306	6,208646
Maks.	19	9	8	7	15	8,1	2,3	92	49	213	24	29
Med.	3	6	5	0	13	2,5	1,1	25	1	19	13	14
Min.	0	2	1	0	10	0,3	0,4	2	0,15	5	7,5	11

Wyniki pomiarów parametrów badania DTI

Wygenerowane maski za pomocą algorytmu TractSeg, posłużyły do odczytania uogólnionych parametrów FA i MD oraz objętości dla każdej z 72 dróg istoty białej mózgu poszczególnego pacjenta z grupy badanej i kontrolnej. Następnie z wyników wyciągnięto średnią i odchylenie standardowe dla grupy badanej i kontrolnej. W następnym kroku, przy zastosowaniu testu-t wykazano różnicę istotną statystycznie ($p < 0,05$) pomiędzy grupą badaną oraz kontrolną w poszczególnych drogach istoty białej. Kolejno w grupie badanej, w zakresie danej drogi istoty białej skorelowano średnie wartości FA z prawdopodobieństwem wystąpienia PZS. Wyniki z najwyższymi korelacjami przedstawia wykres box-plot (Ryc. 5). Warto podkreślić, że mimo mniejszej korelacji wartości FA z prawdopodobieństwem wystąpienia PZS w pozostałych drogach istoty białej, wykazano drogi z istotną statystycznie różnicą względem grupy kontrolnej (Ryc. 6). Wszystkie wartości średnie oraz odchylenia standardowe zawarte **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**

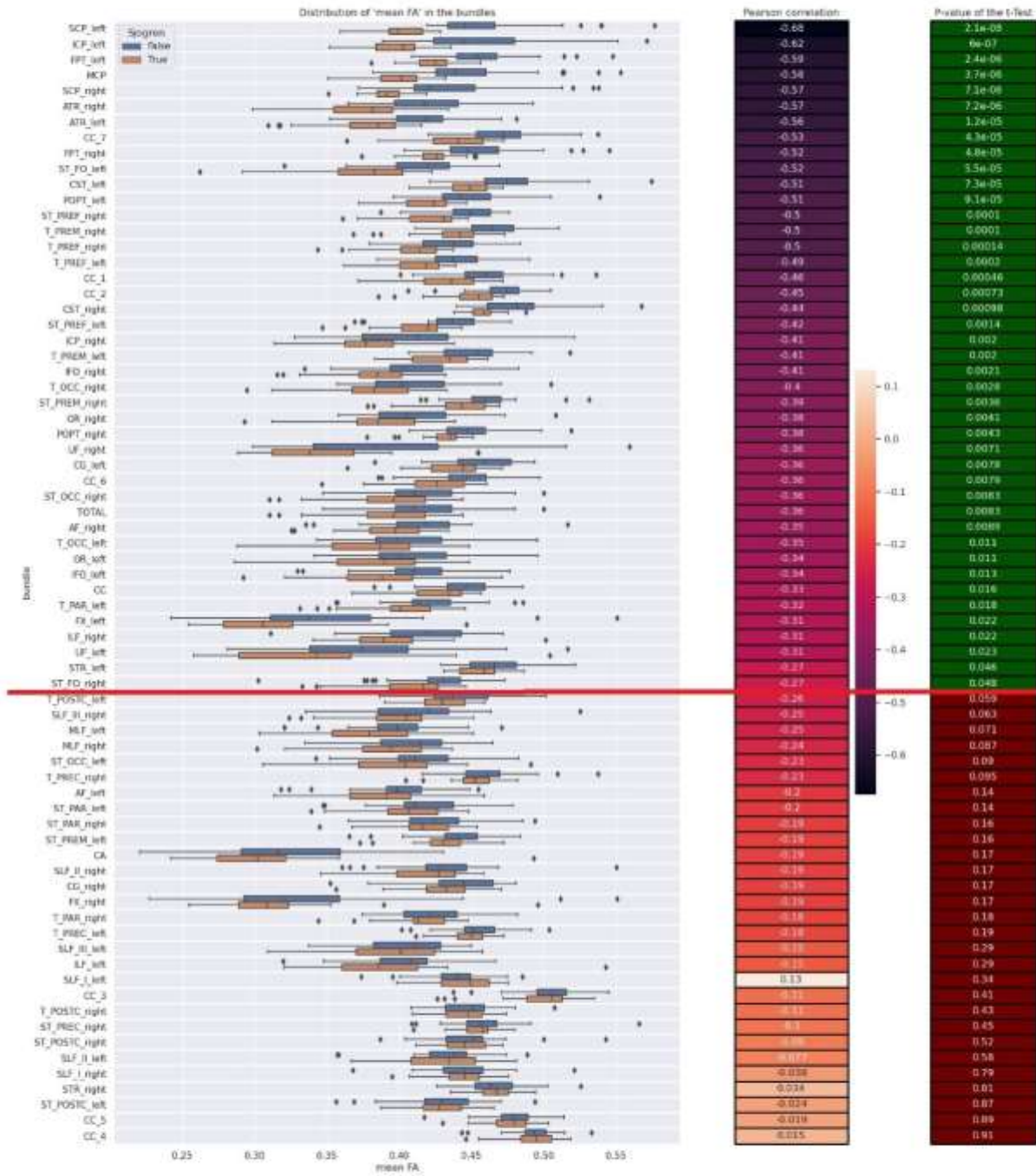
Biorąc pod uwagę zbiorczo wszystkie drogi istoty białej („TOTAL”) wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupą badaną i kontrolną. Wykazano liczne obszary z istotnym statystycznie obniżeniem wartości parametru FA w grupie badanej względem grupy kontrolnej (drogi wymienione w kolejności od największej istotnej statystycznie różnicy): lewy konar górny mózdzku, lewy konar dolny mózdzku, lewa droga czołowo-mostowa, konar środkowy mózdzku, prawy konar górny mózdzku, prawa promienistość wzgórzowa przednia, lewa promienistość wzgórzowa przednia, płat ciała modzelowatego, prawa droga czołowo-mostowa, lewa droga prążkowiowo-czołowo-oczodołowa, lewa droga korowo-mostowa (lewa

droga piramidowa), lewa droga ciemieniowo-potyliczno-mostowa, prawa droga prążkowiowo-przedczołowa, prawa droga wzgórzowo-przedruchowa, prawa droga wzgórzowo-przedczołowa, lewa droga wzgórzowo-przedczołowa, dziób ciała modzelowatego, kolano ciała modzelowatego, prawa droga korowo-rdzeniowa (prawa droga piramidowa), lewa droga prążkowiowo-przedczołowa, prawy konar dolny mózdzku, lewa droga wzgórzowo-przedruchowa, prawy pęczek czołowo-potyliczny dolny, prawa droga wzgórzowo-potyliczna, prawa droga prążkowiowo-przedruchowa, prawa promienistość wzrokowa, prawa droga ciemieniowo-potyliczno-mostowa, prawy pęczek haczykowaty, lewy zakręt obręczy, cieśń ciała modzelowatego, prawa droga prążkowiowo-potyliczna, prawy pęczek łukowaty, lewa droga wzgórzowo-potyliczna, lewa promienistość wzrokowa, lewy pęczek czołowo-potyliczny dolny, całość ciała modzelowatego, lewa droga wzgórzowo-ciemieniowa, lewe sklepienie, prawy pęczek podłużny dolny, lewy pęczek haczykowaty, lewa promienistość wzgórzowa górna, prawa droga prążkowiowo-czołowo-oczodołowa.



Ryc. 5 Graficzna prezentacja rozkładu wartości FA w postaci box-plotów dla 30 dróg z najwyższą korelacją wartości FA z prawdopodobieństwem wystąpienia choroby Sjögrena. W wierszu odpowiadającym danej drodze przedstawiono korelację Pearsona (r) oraz wartość p.

Analysis of 'mean FA' in the bundles between patient with Sjogren and without (top 72 correlating bundles)



Ryc. 6 przedstawia wszystkie drogi istoty białej. Nad czerwoną linią widoczne są drogi z istotną statystycznie różnicą pomiędzy grupą badaną a kontrolną. W wierszu odpowiadającym danej drodze przedstawiono korelację Pearsona (r) oraz wartość p.

Wartości średnie oraz odchylenia standardowe dróg istoty białej grupy badanej wykazujące największą korelacją średniej wartości względem występowania PZS przedstawia **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania..** Całość wyników dla grupy badanej i kontrolnej przedstawione są w **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.** oraz **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania..**

Tab. 7 Średnie oraz odchylenia standardowe wartości FA dla dróg istoty białej z największą korelacją. Wszystkie wartości zawarte w Tab. 8. Wszystkie wartości dla grupy kontrolnej zawarte w

Tab. 9.

Droga istoty białej	mean FA	FA - SD
ATR_left	0,375	0,032
ATR_right	0,376	0,032
CC_1	0,433	0,025
CC_2	0,448	0,024
CC_6	0,423	0,030
CC_7	0,436	0,029
CG_left	0,436	0,026
CST_left	0,448	0,016
CST_right	0,459	0,011
FPT_left	0,423	0,017
FPT_right	0,422	0,018
ICP_left	0,396	0,024
ICP_right	0,378	0,029
IFO_right	0,382	0,031
MCP	0,400	0,018
OR_right	0,381	0,038
POPT_left	0,417	0,021
POPT_right	0,431	0,018
SCP_left	0,401	0,020
SCP_right	0,390	0,014
ST_FO_left	0,373	0,041
ST_PREF_left	0,412	0,024
ST_PREF_right	0,420	0,025
ST_PREM_right	0,440	0,026
T_OCC_right	0,378	0,036
T_PREF_left	0,411	0,024
T_PREF_right	0,408	0,025
T_PREM_left	0,429	0,023
T_PREM_right	0,436	0,027
UF_right	0,346	0,046

Tab. 8 Średnie i odchylenia standardowe dla wartości FA, MD oraz objętości dróg istoty białej w grupie badanej

droga	objętość [cm ³] - średnia	objętość [cm ³] - SD	FA - średnia	FA - SD	MD - średnia	MD - SD
AF_left	44,12	5,02	0,38	0,04	0,00095177	0,0000713829413

AF_right	47,17	6,22	0,39	0,03	0,000932522	0,0000548891113
ATR_left	22,94	3,83	0,38	0,03	0,001032038	0,0000830616400
ATR_right	22,51	4,51	0,38	0,03	0,001015952	0,0000701158586
CA	4,31	1,77	0,31	0,05	0,001144819	0,0000943184915
CC	282,41	31,28	0,43	0,02	0,001032818	0,0000559276578
CC_1	9,48	2,30	0,43	0,02	0,001106399	0,0000801305267
CC_2	87,99	11,19	0,45	0,02	0,001030291	0,0000511045587
CC_3	19,76	4,45	0,50	0,03	0,001036531	0,0000636973936
CC_4	31,99	7,94	0,49	0,02	0,00098366	0,0000747337649
CC_5	33,00	6,25	0,48	0,02	0,001000293	0,0000657961547
CC_6	115,61	13,93	0,42	0,03	0,001086257	0,0000752212413
CC_7	33,31	6,54	0,44	0,03	0,001166287	0,0000887661653
CG_left	24,55	3,63	0,44	0,03	0,00089196	0,0000415883745
CG_right	17,42	2,79	0,43	0,02	0,000876225	0,0000397915025
CST_left	21,68	4,55	0,45	0,02	0,000962001	0,0000465494652
CST_right	20,51	4,58	0,46	0,01	0,000925702	0,0000344543585
FPT_left	39,59	5,87	0,42	0,02	0,001025572	0,0000584198726
FPT_right	35,21	5,12	0,42	0,02	0,001031524	0,0000635754150
FX_left	0,55	0,27	0,31	0,05	0,001793161	0,0002581207487
FX_right	0,54	0,27	0,31	0,05	0,001787151	0,0002232112609
ICP_left	11,51	1,94	0,40	0,02	0,00118635	0,0001158371112
ICP_right	8,19	1,72	0,38	0,03	0,001136344	0,0001102994587
IFO_left	34,49	4,66	0,39	0,04	0,001060229	0,0000883006912
IFO_right	34,15	4,30	0,38	0,03	0,001046889	0,0000617201353
ILF_left	14,31	2,26	0,39	0,05	0,001070074	0,0001074204883
ILF_right	12,83	2,05	0,39	0,04	0,001042146	0,0000835112423
MCP	31,25	4,60	0,40	0,02	0,001206101	0,0000661802248
MLF_left	43,24	5,24	0,38	0,04	0,001005907	0,0000778986594
MLF_right	42,34	5,12	0,39	0,04	0,000992706	0,0000633273109
OR_left	16,93	3,09	0,38	0,04	0,001118223	0,0001137272017
OR_right	14,26	1,97	0,38	0,04	0,001088685	0,0000894595030
POPT_left	41,10	4,80	0,42	0,02	0,001002373	0,0000579419598
POPT_right	38,86	4,74	0,43	0,02	0,000966809	0,0000484966784
SCP_left	14,48	2,74	0,40	0,02	0,001091702	0,0000676025357
SCP_right	12,61	2,71	0,39	0,01	0,001124227	0,0000565649016
SLF_III_left	12,61	2,17	0,39	0,04	0,00092212	0,0000649813462
SLF_III_right	15,92	2,48	0,40	0,03	0,000909662	0,0000525684929
SLF_II_left	19,90	3,19	0,43	0,03	0,000847263	0,0000518845889
SLF_II_right	29,22	3,86	0,42	0,03	0,000879593	0,0000509996630
SLF_I_left	22,96	3,24	0,44	0,02	0,000817655	0,0000419192789
SLF_I_right	29,68	3,72	0,44	0,02	0,000827304	0,0000416437309
STR_left	9,22	2,53	0,46	0,02	0,000863863	0,0000615677894
STR_right	11,65	2,03	0,47	0,01	0,000843607	0,0000473140661
ST_FO_left	8,05	2,02	0,37	0,04	0,000987527	0,0000763405390
ST_FO_right	6,28	1,84	0,41	0,03	0,000939053	0,0000687963891
ST_OCC_left	21,05	3,47	0,40	0,04	0,001058427	0,0000948848037

ST_OCC_right	19,26	2,33	0,39	0,04	0,001050535	0,0000771545469
ST_PAR_left	53,84	6,77	0,40	0,03	0,000964175	0,0000654561035
ST_PAR_right	57,52	6,59	0,42	0,03	0,000944108	0,0000505818781
ST_POSTC_left	21,88	3,06	0,43	0,02	0,00088872	0,0000484612581
ST_POSTC_right	21,86	3,57	0,44	0,02	0,000859558	0,0000418889530
ST_PREC_left	30,37	4,11	0,45	0,02	0,000858091	0,0000469161583
ST_PREC_right	28,49	4,61	0,45	0,01	0,000841897	0,0000440820220
ST_PREF_left	43,22	6,17	0,41	0,02	0,000920402	0,0000513529457
ST_PREF_right	42,29	6,32	0,42	0,03	0,000896801	0,0000492020062
ST_PREM_left	13,83	2,58	0,43	0,02	0,000871909	0,0000480014731
ST_PREM_right	11,16	2,57	0,44	0,03	0,000863621	0,0000492629075
TOTAL	410,31	43,17	0,39	0,04	0,001050535	0,0000771545469
T_OCC_left	18,22	3,29	0,38	0,04	0,001125545	0,0001142153804
T_OCC_right	15,55	2,13	0,38	0,04	0,001097038	0,0000868965380
T_PAR_left	48,89	6,36	0,40	0,03	0,000992805	0,0000834419017
T_PAR_right	43,36	5,76	0,41	0,02	0,00096405	0,0000614577092
T_POSTC_left	18,12	3,02	0,43	0,02	0,000917392	0,0000591684056
T_POSTC_right	16,81	3,11	0,44	0,02	0,000880095	0,0000484983507
T_PREC_left	26,51	4,20	0,45	0,02	0,000877442	0,0000613490609
T_PREC_right	24,39	4,32	0,45	0,02	0,000857255	0,0000525771361
T_PREF_left	43,94	5,94	0,41	0,02	0,000943867	0,0000636265490
T_PREF_right	40,72	6,04	0,41	0,03	0,000941204	0,0000552149047
T_PREM_left	16,29	2,90	0,43	0,02	0,000917262	0,0000710067362
T_PREM_right	12,89	2,59	0,44	0,03	0,000894688	0,0000517412317
UF_left	6,65	1,72	0,34	0,06	0,001042008	0,0000918216144
UF_right	7,80	2,13	0,35	0,05	0,001044179	0,0000856174205

Tab. 9 Średnie i odchylenia standardowe dla wartości FA, MD oraz objętości dróg istoty białej w grupie kontrolnej

Droga białej	istot	objętość [cm ³] - średnia	objętość [cm ³] - SD	FA - średnia	FA - SD	MD - średnia	MD - SD
AF_left		44,87	5,09	0,40	0,03	0,00095	0,00007326073303
AF_right		37,95	7,43	0,42	0,03	0,00091	0,00006153763473
ATR_left		22,24	5,12	0,42	0,03	0,00096	0,00009406920681
ATR_right		16,31	5,50	0,42	0,03	0,00095	0,00009165977454
CA		3,00	2,44	0,32	0,05	0,00112	0,00009008985841
CC		268,58	30,27	0,44	0,02	0,00103	0,00006356076092
CC_1		7,61	3,24	0,46	0,03	0,00108	0,00009769079226
CC_2		77,13	14,59	0,47	0,02	0,00102	0,00005872325505
CC_3		18,76	4,57	0,50	0,02	0,00103	0,00007039001400
CC_4		28,70	7,19	0,49	0,02	0,00103	0,00006621290062
CC_5		29,97	6,24	0,48	0,02	0,00104	0,00007047535662
CC_6		112,80	14,36	0,44	0,03	0,00107	0,00008247252523
CC_7		32,32	6,80	0,47	0,03	0,00111	0,00011084006751
CG_left		23,31	4,09	0,46	0,03	0,00086	0,00005261356932
CG_right		16,99	2,92	0,44	0,03	0,00086	0,00006336860425
CST_left		20,46	4,90	0,48	0,03	0,00091	0,00007036462802
CST_right		17,72	4,28	0,48	0,03	0,0009	0,00006071058430
FPT_left		36,34	7,21	0,46	0,03	0,00095	0,00007419741707
FPT_right		32,92	6,76	0,46	0,03	0,00097	0,00007806321563
FX_left		0,59	0,32	0,35	0,06	0,00177	0,00033155250461
FX_right		0,55	0,30	0,34	0,07	0,00173	0,00033725043066
ICP_left		11,58	2,01	0,45	0,04	0,00104	0,00015686336031
ICP_right		8,77	1,39	0,41	0,05	0,00104	0,00015499163725
IFO_left		34,80	5,07	0,41	0,03	0,00102	0,00008787195388
IFO_right		29,20	4,93	0,41	0,03	0,00102	0,00008159640100
ILF_left		13,06	2,38	0,40	0,04	0,00105	0,00007900729099
ILF_right		10,76	2,26	0,42	0,04	0,00103	0,00008703676309
MCP		32,84	4,25	0,45	0,04	0,00111	0,00012334939545
MLF_left		43,41	4,98	0,40	0,03	0,00098	0,00007356246196
MLF_right		38,58	5,29	0,41	0,03	0,00099	0,00007055150503
OR_left		17,04	3,24	0,41	0,04	0,00105	0,00010192964915
OR_right		14,26	2,27	0,41	0,04	0,00105	0,00009954129186
POPT_left		40,60	4,57	0,45	0,03	0,00095	0,00007583600118
POPT_right		37,12	4,76	0,45	0,03	0,00094	0,00006736269076
SCP_left		14,58	3,00	0,46	0,04	0,00096	0,00011177648765
SCP_right		12,93	2,61	0,44	0,04	0,00102	0,00012225905417
SLF_III_left		12,72	2,28	0,41	0,03	0,00091	0,00005913922926
SLF_III_right		12,81	2,92	0,41	0,04	0,0009	0,00006324524618
SLF_II_left		19,40	3,52	0,44	0,03	0,00085	0,00005530141633
SLF_II_right		24,69	5,37	0,43	0,04	0,00086	0,00006755791393
SLF_I_left		21,47	3,24	0,44	0,02	0,00083	0,00005219778436
SLF_I_right		26,23	4,73	0,45	0,03	0,00083	0,00005041634195

STR_left	9,47	2,60	0,47	0,02	0,00086	0,00005132164337
STR_right	11,13	2,25	0,46	0,02	0,00085	0,00004560338977
ST_FO_left	6,84	3,29	0,42	0,03	0,0009	0,00007264574802
ST_FO_right	4,09	2,99	0,42	0,04	0,0009	0,00006644509453
ST_OCC_left	21,09	3,36	0,42	0,03	0,00102	0,00008091708864
ST_OCC_right	19,02	2,64	0,42	0,03	0,00102	0,00007711375603
ST_PAR_left	54,88	6,37	0,42	0,03	0,00095	0,00006424632046
ST_PAR_right	54,44	7,27	0,43	0,03	0,00095	0,00006545215248
ST_POSTC_left	20,92	3,18	0,43	0,03	0,0009	0,00006081284804
ST_POSTC_right	19,97	2,58	0,45	0,03	0,00086	0,00005960683519
ST_PREC_left	28,93	4,41	0,45	0,02	0,00087	0,00005366225053
ST_PREC_right	25,45	4,17	0,46	0,03	0,00085	0,00005341246898
ST_PREF_left	40,34	8,32	0,44	0,03	0,00089	0,00007155358793
ST_PREF_right	34,74	8,31	0,45	0,02	0,00086	0,00004766720441
ST_PREM_left	14,13	2,84	0,44	0,02	0,00086	0,00005851455410
ST_PREM_right	10,25	2,89	0,46	0,02	0,00084	0,00004267711910
TOTAL	395,52	41,67	0,42	0,03	0,00102	0,00007711375603
T_OCC_left	18,40	3,44	0,41	0,04	0,00106	0,00010152426618
T_OCC_right	15,61	2,52	0,41	0,04	0,00105	0,00009956331674
T_PAR_left	49,42	5,95	0,42	0,03	0,00096	0,00007644025101
T_PAR_right	41,48	6,49	0,42	0,03	0,00096	0,00007348321078
T_POSTC_left	17,14	2,75	0,44	0,03	0,0009	0,00006839505469
T_POSTC_right	15,01	2,20	0,45	0,02	0,00088	0,00005748058237
T_PREC_left	25,10	4,16	0,45	0,02	0,00088	0,00006204144096
T_PREC_right	21,25	3,96	0,46	0,02	0,00085	0,00005390254197
T_PREF_left	40,64	7,89	0,44	0,02	0,0009	0,00006892282579
T_PREF_right	33,58	7,38	0,44	0,02	0,0009	0,00006244075858
T_PREM_left	16,28	2,84	0,45	0,03	0,00087	0,00007229565518
T_PREM_right	11,94	2,86	0,46	0,02	0,00085	0,00005852593152
UF_left	5,58	2,80	0,37	0,05	0,00099	0,00008865177627
UF_right	4,27	3,10	0,39	0,06	0,001	0,00008939276995

Korelacje pomiarów FA z parametrami klinicznymi

Wykazano istotną statystycznie, dodatnią korelację poziomu CRP z wartością FA (im niższy poziom CRP, tym niższa wartość parametru FA) w zakresie sklepienia obustronnie. Wykazano odwrotną korelację poziomu limfocytów z wartością FA (im wyższa ilość limfocytów, tym niższa wartość parametru FA) w zakresie: konaru środkowego mózdzku, lewego konaru dolnego mózdzku oraz lewego konaru górnego mózdzku. Wykazano istotną statystycznie, odwrotną korelację wieku w momencie badania MR z wartością FA (im starszy wiek, tym niższa wartość parametru FA) w zakresie: lewego pęczka podłużnego górnego III, prawej drogi wzgórzowo-przedruchowej, prawej promienistości wzgórzowej górnej, prawej drogi

wzgórzowo-przedczołowej, lewej drogi wzgórzowo-przedruchowej, lewej drogi wzgórzowo-przedczołowej, lewej drogi wzgórzowo-przedśrodkowej, prawej drogi wzgórzowo-ciemieniowej, lewej drogi prążkowiowo-czołowo-oczodołowej, lewej drogi prążkowiowo-czołowo-przedczołowej, prawej drogi wzgórzowo-ciemieniowej. Wykazano istotną statystycznie, dodatnią korelację poziomu hemoglobiny z wartością FA (im niższy poziom hemoglobiny, tym niższa wartość parametru FA) w zakresie: lewego konaru górnego mózdzku, prawej drodze czołowo-mostowej, lewym konarze dolnym mózdzku, lewej drodze czołowo-mostowej, prawego konaru górnego mózdzku, lewej drogi prążkowiowo-czołowo-oczodołowej, konaru środkowego mózdzku, lewej drogi wzgórzowo-zaśrodkowej, lewej drogi ciemieniowo-potyliczno-mostowej, lewej drogi korowo-rdzeniowej (lewej drogi piramidowej). Wykazano istotną statystycznie, odwrotną korelację wieku w momencie diagnozy PZS z wartością FA (im starszy wiek, tym niższa wartość parametru FA) w zakresie: lewego pęczka podłużnego górnego III, prawej drogi wzgórzowo-przedruchowej, lewej drogi prążkowiowo-czołowo-oczodołowej, lewej drogi wzgórzowo-przedczołowej, prawej promienistości wzgórzowej górnej, prawej promienistości wzgórzowej przedniej, lewej drogi wzgórzowo-przedruchowej, prawej drogi wzgórzowo-ciemieniowej, prawej drogi wzgórzowo-przedśrodkowej, lewej drogi wzgórzowo-przedśrodkowej. Wykazano istotną statystycznie, odwrotną korelację obecności krioglobulin z wartością FA (obecność krioglobulin wiązała się niższą wartością parametru FA) w zakresie: prawego pęczka podłużnego górnego I, prawej drogi prążkowiowo-przedśrodkowej, prawego pęczka podłużnego górnego II, prawej drogi prążkowiowo-ciemieniowej, prawej drogi wzgórzowo-przedśrodkowej, prawej drogi wzgórzowo-ciemieniowej, dzioba ciała modelowanego, całości ciała modelowanego, lewej drogi prążkowiowo-przedruchowej, prawego pęczka podłużnego środkowego. Wykazano istotną statystycznie, odwrotną korelację obecności nadciśnienia tętniczego z wartością FA (obecność nadciśnienia tętniczego wiązała się niższą wartością parametru FA) w zakresie: konara środkowego mózdzku, prawego konara górnego mózdzku, lewego pęczka podłużnego górnego I, dziobowej części trzonu ciała modelowanego. Wykazano istotną statystycznie, dodatnią korelację poziomu C4 w momencie diagnozy z wartością FA (im niższy poziom C4, tym niższa wartość parametru FA) w zakresie: lewego konara dolnego mózdzku, konara środkowego mózdzku, prawego konara górnego mózdzku, lewej drogi korowo-rdzeniowej (lewej drogi piramidowej), prawej drogi czołowo-mostowej. Wykazano istotną statystycznie, odwrotną korelację obecności limfadenopatii z wartością FA (obecność limfadenopatii wiązała się niższą

wartością parametru FA) w zakresie: dziobowej części trzonu ciała modzelowatego, prawego konara dolnego mózdzku. Wykazano istotną statystycznie, odwrotną korelację poziomu ESSDA w momencie badania MR z wartością FA (im większa wartości ESSDAI, tym mniejsza wartość parametru FA) w zakresie: prawego konara górnego mózdzku, lewej drogi prążkowiowo-przedruchowej. Wykazano istotną statystycznie, odwrotną korelację czasu trwania choroby z wartością FA (im dłuższy czas trwania choroby, tym mniejsza wartość parametru FA) w zakresie: lewego pęczka podłużnego górnego I, prawego sklepienia. Wykazano istotną statystycznie, odwrotną korelację nieprawidłowego poziomu RF z wartością FA (obecność nieprawidłowego poziomu RF wiązała się z mniejszą wartością parametru FA) w zakresie prawego konaru górnego mózdzku. Wykazano istotną statystycznie, dodatnią korelację poziomu neutrofilii z wartością FA (im niższy poziom neutrofilii, tym niższa wartość parametru FA) w zakresie lewego sklepienia. Wykazano istotną statystycznie, dodatnią korelację poziomu stosowanej dawki hydroksychlorochiny z wartością FA (im niższa dawka hydroksychlorochin, tym niższa wartość parametru FA) w zakresie lewej drogi korowo-rdzeniowej (lewej drogi piramidowej). Wykazano istotną statystycznie, dodatnią korelację poziomu IgG z wartością FA (im niższy poziom IgG, tym niższa wartość parametru FA) w zakresie konaru środkowego mózdzku. Wykazano istotną statystycznie, dodatnią korelację poziomu stosowanej dawki witaminy D3 z wartością FA (im niższa dawka witaminy D3, tym niższa wartość parametru FA) w zakresie konaru środkowego mózdzku. Wykazano istotną statystycznie, dodatnią korelację obecności SSA z wartością FA (obecność SSA wiązała się z niższą wartością parametru FA) w zakresie prawej drogi korowo-rdzeniowej (prawej drogi piramidowej). Wyniki przedstawione są na Ryc. 7.

DOP	0.76	0.68	0.31	0.27	0.26	0.23	0.22	0.22	0.22	0.21
	1.5e-05	0.0074	0.13	0.2	0.22	0.28	0.28	0.3	0.31	0.33
Infocycy	FX_left	FX_right	SLF_L_left	CC_7	FFC_left	SLF_L_left	FOC_left	POPT_left	OS_right	OST_left
	-0.71	-0.68	-0.35	-0.31	-0.29	-0.27	-0.26	-0.27	-0.27	-0.28
wiek w chwili badania	1.7e-05	0.0027	0.039	0.14	0.17	0.2	0.21	0.43	0.44	0.45
	MCP	ICP_left	SCP_left	SCP_right	ICP_right	FX_left	ATR_right	CC_3	T_PREC_right	ST_PREC_right
HR	-0.56	-0.65	-0.94	-0.94	-0.9	-0.79	-0.76	-0.58	-0.57	-0.57
	0.00051	0.00056	0.00002	0.00004	0.00019	0.0004	0.0017	0.0035	0.0057	0.0039
Age w momencie diagnozy PZS	SLF_L_left	T_PREM_right	STR_right	T_PREC_right	T_PREM_left	T_PREC_left	T_PMA_right	ST_FO_left	ST_PREC_right	T_PMA_left
	0.92	0.74	0.52	0.31	0.49	0.49	0.49	0.46	0.44	0.41
TF narzecz	0.8413	0.6963	0.606	0.611	0.615	0.615	0.624	0.625	0.61	0.604
	SCP_left	FFC_right	ICP_left	FFC_left	SCP_right	ST_PREC_right	MCP	T_POSTC_left	POPT_left	OST_left
składowe HgA1c	2.12	0.32	0.35	0.34	0.33	0.3	0.3	0.44	0.46	0.49
	0.0415	0.0441	0.0443	0.0448	0.0471	0.043	0.043	0.055	0.055	0.048
WT	SLF_L_left	T_PREM_right	ST_FO_left	T_PREC_right	STR_right	ATR_right	T_PREM_left	T_PMA_right	T_PREC_right	T_PREC_left
	-0.79	-0.64	-0.55	-0.56	-0.55	-0.55	-0.51	-0.55	-0.45	-0.43
Ciężar ciała	0.0026	0.0011	0.0044	0.0049	0.0056	0.0057	0.0062	0.01	0.014	0.016
	ST_PMA_left	CC_left	ST_POSTC_right	FFC_left	CC_2	CC_5	CC_8	FFC_right	ST_PMA_right	CC_6
WT	-0.79	-0.62	-0.53	-0.56	-0.69	-0.69	-0.61	-0.43	-0.43	-0.47
	0.0052	0.0093	0.011	0.014	0.014	0.018	0.02	0.03	0.03	0.02
CI wyjątkowe	SLF_L_right	ST_PREC_right	SLF_A_right	ST_PMA_right	T_PREC_right	T_PMA_right	CC_3	CC	ST_PREM_left	MUF_right
	-0.32	-0.46	-0.45	-0.46	-0.31	-0.36	-0.35	-0.3	-0.29	-0.28
Liczba leków	0.0093	0.018	0.027	0.028	0.079	0.081	0.13	0.16	0.17	0.18
	MCP	SCP_right	SLF_L_left	CC_3	SLF_R_left	CC_4	FX_right	ICP_left	ICP_right	SLF_L_right
Liczba leków	0.5	0.49	0.49	0.46	0.47	0.48	0.51	0.52	0.51	0.52
	0.013	0.023	0.018	0.018	0.021	0.026	0.034	0.12	0.13	0.13
Liczba leków	ICP_left	MCP	SCP_right	OST_left	FFC_right	FFC_left	SCP_left	ATR_right	OST_right	ST_PMA_left
	-0.48	-0.47	-0.56	-0.36	-0.36	-0.35	-0.35	-0.34	-0.32	-0.31
ISSDI bad MAI	0.014	0.021	0.064	0.085	0.088	0.095	0.096	0.1	0.13	0.14
	CC_3	ICP_right	MCP	AF_left	SLF_L_left	CC_4	OST_left	FFC_left	SCP_right	SCP_left
Ciężar ciała (miesiące)	-0.48	-0.45	-0.4	-0.36	-0.36	-0.36	-0.35	-0.34	-0.32	-0.32
	0.017	0.027	0.054	0.067	0.082	0.084	0.089	0.11	0.13	0.13
Liczba leków	SCP_right	ST_PREM_left	SLF_L_left	FFC_right	FFC_left	CC_7	ST_PREC_right	ST_PREC_left	CC_2	CC_4
	-0.48	-0.47	-0.37	-0.36	-0.32	-0.32	-0.31	-0.31	-0.3	-0.29
Liczba leków	0.014	0.041	0.073	0.08	0.12	0.13	0.14	0.15	0.15	0.16
	ST_L_left	FX_right	CC_4	ST_PREM_right	ST_PREC_left	ST_FO_right	SCP_right	ST_PMA_left	SLF_L_left	ST_POSTC_left
Liczba leków	-0.48	-0.4	-0.25	-0.31	-0.3	-0.29	-0.27	-0.26	-0.26	-0.25
	0.036	0.05	0.096	0.11	0.16	0.16	0.19	0.23	0.23	0.23
Liczba leków	SCP_right	ST_PREM_left	CC_4	ST_POSTC_right	CA	CC_left	CC_5	CC_3	T_PREM_left	T_POSTC_right
	0.62	0.38	0.33	-0.31	-0.37	0.28	0.26	0.25	0.23	0.23
Liczba leków	0.039	0.042	0.12	0.12	0.2	0.22	0.21	0.23	0.23	0.23
	FX_left	FX_right	MCP	SCP_left	T_PREC_left	CC_left	T_POSTC_left	CC_7	CC_8	OST_left
Liczba leków	0.62	0.38	0.38	0.33	0.31	0.31	0.3	0.26	0.24	0.24
	0.041	0.044	0.063	0.11	0.14	0.14	0.21	0.21	0.26	0.28
Liczba leków	OST_left	SCP_left	T_PREC_left	MCP	FX_left	ST_PREC_left	ICP_left	FX_right	STR_left	ST_PREM_right
	0.62	0.28	0.26	0.24	0.24	0.23	0.23	-0.21	0.23	0.21
Liczba leków	0.042	0.19	0.23	0.25	0.27	0.27	0.27	0.28	0.28	0.28
	MCP	SCP_left	CC_3	CA	T_PREC_left	ICP_left	SLF_L_left	ST_POSTC_right	T_PREM_right	ICP_right
Liczba leków	0.62	0.34	0.34	0.34	0.34	0.21	0.2	0.2	0.18	0.17
	0.041	0.1	0.1	0.22	0.25	0.32	0.33	0.36	0.4	0.42
Liczba leków	0.62	0.37	0.33	0.33	0.31	0.31	0.31	0.3	0.3	0.28
	0.048	0.071	0.12	0.13	0.14	0.15	0.15	0.16	0.16	0.16
Liczba leków	OST_right	ST_PREC_right	CC_7	T_PREC_right	OS_right	ST_POSTC_right	TOTAL	T_POSTC_right	POPT_right	CC_8
	0.62	0.37	0.33	0.33	0.31	0.31	0.31	0.3	0.3	0.28

Ryc. 7 Korelacje czynnika klinicznego z poszczególną drogą isoty białej, z istotnie statystyczną różnicą względem grupy kontrolnej. Górny wiersz przedstawia wartość korelacji (r) dolny wiersz przedstawia wartość p.

12. Dyskusja

Patomechanizm zmian w OUN w przebiegu PZS

Patomechanizm zmian zachodzących w OUN u chorych z PZS nie jest do końca poznany. Niektóre badania sugerują proces naczyniopochodny, prowadzący do obniżonej perfuzji, jako głównego podłoża zajęcia OUN.^{39,65,139} Pośmiertne badania neuropatologiczne wskazują na chorobę małych naczyń oraz zmiany niedokrwienne,¹² podczas gdy badania SPECT i PET wykazują hipoperfuzję oraz odpowiednio obniżenie metabolizmu glukozy.^{140,141} W badaniach DTI wykazano nieprawidłowe wartości parametrów FA oraz MD, co świadczy o zaburzeniu mikrostruktury włókien dróg istoty białej.^{10,15,19,39,65,66,139,142} Podłożem zaburzenia integralności dróg istoty białej obserwowanej w badaniu DTI może być degeneracja wallerianowska, która w późniejszej fazie powoduje degenerację, atrofię aksonów oraz wzrost zawartości wody w tkance istoty białej, co powoduje wzrost wartości MD oraz obniżenie FA.^{39,65} Mechanizmem nieprawidłowego obrazu w badaniu DTI może być także hipoperfuzja w przebiegu zapalenia w chorobie małych naczyń.¹² Inną przyczyną, która może odpowiadać za zmiany w mikrostrukturze istoty białej mózgu, może być dysregulacja w systemie cytokin, poprzez zwiększoną ekspresję cytokin lokalnych jak i ogólnoustrojowych, które mają wpływ na śródbłonek naczyń.^{39,65}

W literaturze obecność objawów neurologicznych z OUN u chorych z PZS szacuje się od 2% do 60%. Brak definicji neurologicznej formy PZS dotyczącej OUN, stwarza ryzyko „stronniczości” w zaliczaniu lub wykluczaniu danych objawów neurologicznych w spektrum zajęcia OUN u chorych z PZS. Następnym problemem jest występowanie wczesnych zaburzeń neurologicznych, takich jak na przykład – łagodne zaburzenia poznawcze (ang. mild cognitive impairment – MCI) – obserwowanych już równoległe w trakcie rozpoznania PZS.^{13,18–20} Dodatkowo objawy z OUN mogą wyprzedzać o wiele lat rozwinięcie się choroby podstawowej, co utrudnia właściwą diagnostykę schorzenia reumatologicznego i/lub neurologicznego.¹⁴² Główne, niespecyficzne objawy zgłaszane przez pacjentów to zmęczenie, dotyczące około 70% chorych. Chorzy zgłaszają także zaburzenia pamięci i koncentracji.³⁹ Objawy neurologiczne z obszaru OUN u chorych z PZS mogą obejmować także: zespoły parkinsonowskie, padaczkę, deficyty ruchowe i czuciowe, bóle głowy, poprzeczne zapalenie rdzenia, NMOSD, aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, choroby psychiatryczne (głównie MCI i

depresja).^{10,15,65,139,142} Zmiany opisywane w konwencjonalnym badaniu MR, jako niespecyficzne ogniska hiperintensywne w istocie białej w obrazach T2-zał. (tzw. white matter hyperintensities WMHs), są uważane za częstsze niż w populacji ogólnej, jednak ocena tych zmian jest ograniczona, ponieważ zmiany te występują o zróżnicowanym nasileniu w populacji ogólnej.^{39,65,139} Niektóre publikacje, takie jak Harboe E. i wsp., sugerują, że u chorych na PZS zmiany typu WMHs nie występują częściej niż w populacji ogólnej.¹⁴³

W związku z tym, jedynie zaawansowane techniki MR umożliwiają wgląd w zmiany w OUN niemalże na poziomie komórkowym. Jedną z nich jest badanie DTI, które charakteryzuje w sposób ilościowy mikrostrukturę oraz organizację dróg istoty białej, co określa się jako zaburzenie integralności dróg istoty białej. Wszelkie zaburzenia dotyczące błon komórkowych, organelli komórkowych i mieliny skutkują nieprawidłowościami w badaniu DTI, a co za tym idzie nieprawidłowymi wartościami FA i MD.

Omówienie wyników własnych – korelacje neuroradiologiczne

W niniejszej rozprawie skupiono się na analizie wartości FA, która obok MD, jest najczęściej stosowana w celu określenia mikrostruktury dróg istoty białej. Wykorzystanie FA z pominięciem analizy MD, wiąże się z tym, że wyliczenie wartości MD niesie ze sobą pewne ograniczenia i uproszczenia. Dla przypomnienia $MD = Tr/3$, gdzie Tr to droga tensora dyfuzji. Niestety dokładne określenie Tr wymaga kompletnego określenia kierunku tensora dyfuzji. Ogólnie rzecz biorąc, w praktyce klinicznej nie ma możliwości uzyskania konkretnego współczynnika dyfuzji w wyniku wyzwolenia pulsu o konkretnym gradiencie idealnie wzdłuż osi x, y i z. Aby uprościć ten cały proces, trzeba przyjąć, że dyfuzja przebiega wzdłuż osi x w sposób izotropowy lub wpływ pulsu o konkretnym gradiencie wzdłuż osi y i z są pomijalne. Natomiast wartość FA jest niezmiennym wskaźnikiem, który jest wypadkową kombinacji zdiagonalizowanych wektorów własnych tensora dyfuzji. Upraszczając wartość FA wykorzystuje tylko wartości wektorów własnych, bez konieczności obliczania wartości tensora dyfuzji, co za tym idzie można wartość tą obliczyć wprost z obrazów DTI. Wartość FA określa frakcję nasilenia dyfuzji, która może być przypisana do dyfuzji anizotropowej. Wartości FA wahają się pomiędzy 0 (dyfuzja izotropowa) do 1 (nieskończona anizotropia).^{30,144–147}

Otrzymane wartości parametru FA mogą się wydawać ogólnie zbyt niskie dla wszystkich dróg, jednak należy pamiętać, że są to wyniki uśrednione dla całej drogi istoty białej, a nie

ograniczone do jednego lub dwóch ROI. Poza tym wyniki nie odstają znacząco od innych metod segmentacji manualnej lub pół automatycznej, wykorzystujących oprogramowania do badań naukowych od różnych dostawców (np. DTI software, FiberTrak, DSI Studio, NodiciCE), gdzie wyniki dla poszczególnych dróg wahają się w zakresach wartości 0,3-0,7.^{120,121,135-138} W pracy Jason Y.D. i wsp.,¹³⁷ gdzie porównano w pełni automatyczną segmentację 18 dróg istoty białej z ręczną analizą opartą na ROI, w wyniku tego porównania wykazano silną korelację w granicach 0,9-0,99 pomiędzy segmentacją w manualną w całości przeprowadzoną przez doświadczonego radiologa, a segmentacją półautomatyczną.¹³⁷ Metoda TractSeg wykorzystana w tej dysertacji jest taka sama i powtarzalna dla wszystkich pacjentów z grupy badanej i kontrolnej, przez co korelacje i różnice istotnie statystycznie są jak najbardziej zasadne.

U pacjentów z PZS wykazano istotne statystycznie ($p < 0,05$) obustronne w promienistościach wzgórzowych przednich, obustronne w drogach wzgórzowo-przedczołowych, obustronne w drogach prążkowiowo-przedczołowych, obustronne w drogach prążkowiowo-czołowo-oczodołowych oraz w promienistości wzgórzowej górnej prawej. Możliwym podłożem tych zmian może być obniżenie mielinizacji, zmniejszenie gęstości oraz zaburzenie organizacji włókien dróg istoty białej.³¹ Nieprawidłowa struktura w zakresie tych włókien, może mieć znaczący wpływ na przekaźnictwo pomiędzy wzgórzem, a korą przedczołową i oczodołową. Funkcja tych dróg to między innymi asocjacja informacji z układu limbicznego, przez wzgórze do kory przedczołowej. Zaburzenie tego obiegu, może mieć negatywny wpływ na procesy emocjonalne oraz może skutkować zaburzeniami pamięci. Następnie negatywny wpływ na emocje, procesy poznawcze oraz pamięciowe mogą prowadzić do niepamięci następcej.^{31,76} Należy pamiętać, że zaburzenia pamięci mogą występować jako izolowany objaw, bez zaburzeń w sferze emocjonalnej. Drogi istoty białej, które mają swoje projekcje do kory przedczołowej i oczodołowej, biorą udział w funkcjach wyższych mózgu. Zaburzenie w tej strefie może skutkować zaburzeniami w procesach poznawczych, w procesach pamięciowych dotyczących wspomnień odległych, mogą negatywnie wpływać na przyzwyczajenia oraz skutkować zaburzeniami węchu. Patologie w tym zakresie, w swojej fazie ostrej mogą skutkować utratą zdolności przetwarzania pamięci oraz przyswajania wiadomości.⁷⁶

Istotnie statystycznie ($p < 0,02$) obniżenie wartości FA widoczne jest także w zakresie całego ciała modzelowatego, jednak największe, istotne spadki wartości FA zauważono w przedniej części (w dziobie – CC1 i w kolanie – CC2) oraz w płacie ciała modzelowatego (CC – 7). Warto podkreślić, że obniżenie wartości FA w przedniej części ciała modzelowatego jest istotnie większe w porównaniu do dobranej względem wieku grupy kontrolnej, przez co nie można wytłumaczyć tego zmianami proporcjonalnymi do wieku.⁷³ Dziób i kolano ciała modzelowatego odpowiadają za połączenie kory przedczołowej obu półkul mózgu, natomiast płat odpowiada głównie za połączenie kory potylicznej oraz częściowo skroniowej obu półkul mózgu.^{73,75} Zaburzenie obustronnego połączenia w przedniej części ciała modzelowatego może wpływać na upośledzenie funkcji poznawczych i emocjonalnych. Zaburzenia mikrostruktury w przedniej części ciała modzelowatego występuje u osób z dysleksją oraz u osób z zespołem Downa.⁷³ Ponadto różne rodzaje demencji związane są z atrofią w poszczególnych segmentach ciała modzelowatego. Pacjenci z Chorobą Alzheimera mają atroficzną tylną część trzonu, cieśń oraz płat. Przednie części ciała modzelowatego mają mniejszą objętość u pacjentów z otępieniem czołowo-skroniowym (ang. fronto-temporal dementia – FTD) i postępującym porażeniem nadjądrowym (progressive supranuclear palsy – PSP).⁷³

Podsumowując nieprawidłowe obniżenie wartości FA u chorych na PZS, w lokalizacjach wyżej wymienionych, może być predykatorem zmian neuropsychiatrycznych w przebiegu PZS. Płat ciała modzelowatego bierze udział głównie w przetwarzaniu bodźców wzrokowych. Zauważono, że u pacjentów po częściowej kallozotomii w zakresie części przedniej, płat ciała modzelowatego przejmuje przekaźnictwo motoryczne i sensoryczne.^{73,75} Zatem patologia w tym jednocześnie części przedniej i tylnej, może mieć ogólny negatywny wpływ na funkcjonowanie całości ciała modzelowatego.

Nowe, wcześniej nie wykazywane w badaniach DTI u pacjentów z PZS są obserwacje związane z istotnym statystycznie ($p < 0,002$) obniżeniem FA we wszystkich konarach mózdzku, z silną korelacją nieprawidłowych wartości FA z prawdopodobieństwem występowania choroby. Najwyższą korelację ($r = -0,68$, $p = 0,00000002$) stwierdzono dla lewego górnego konara mózdzku, najniższą ($r = -0,41$, $p = 0,002$) dla prawego dolnego konara mózdzku. Całość korelacji zawarta w **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.** Uszkodzenie mózdzku i jego konarów, kojarzy się głównie zaburzeniami w układzie ruchowym, takimi jak: chód na szerokiej podstawie, zaburzeniami koordynacji ruchów, ataksją. Po stronie uszkodzonej może wystąpić

zespół półkulowy (zaburzenie napięcia mięśni, odruchów oraz koordynacji ruchów dowolnych), hipotonia, odruch wahadłowy (patologiczne kołysanie się kończyny w przeciwną stronę po próbie wykonania odruchu), drżenie zamiarowe. W uszkodzeniu mózdzku można zaobserwować rozpad ruchu, które występuje podczas wykonywania ruchu złożonego, w którym bierze udział więcej niż jeden staw, co skutkuje niemożnością wykonania takiego ruchu. Zaburzeniu towarzyszy także rytm i melodia mowy, prowadząc do mowy skandowanej.⁹⁷ Natomiast rzadko wspomina się o udziale mózdzku w przetwarzaniu pamięci epizodycznej oraz w procesach poznawczych. Mózdzek poprzez jądra mostu ma połączenia zarówno z układem limbicznym, ale również, co bardziej rozwinięte u ludzi, połączenia z korą czołową i przedczołową.^{90,95,97} Połączenia te wchodzą częściowo w zakres dróg czołowo-mostowych. Co ciekawe, w obecnej pracy także wykazano znaczne, istotnie statystycznie ($p < 0,0005$) obniżone wartości FA w zakresie obu dróg czołowo-mostowych. Całość nasuwa hipotezę o możliwym predykcijnym charakterze patologicznych zmian w przebiegu przetwarzania informacji na drodze czołowo-mostowo-mózdkowej. Chociaż same procesy poznawczo-behawioralne kojarzone są z obiegiem informacji pomiędzy korą przedczołową – jądro czerwienne – konar górny mózdzku – jądro zębate,^{92,95,97} to procesy te także wykorzystują informacje z kory motorycznej i somatosensorycznej, przewodzonej przez konar środkowy i dolny mózdzku. Zaburzenie przetwarzania informacji na tych drogach głównie mogą skutkować zaburzeniami w procesach pamięci proceduralnej. Ten typ procesów pamięciowych polega na uczeniu się jak sprawnie i szybko wykonywać pewne skomplikowane czynności, jak na przykład gra na perkusji, która wymaga zwinnego i skoordynowanego ruchu palców rąk i stóp.^{95,97} Pacjenci z zaburzeniami w zakresie tego typu pamięci mogą mieć trudności w uczeniu się nowych, złożonych umiejętności, jak również mieć problem z odtwarzaniem umiejętności już nauczonych. Ponadto łączność mózdzku z korą przedczołową uważana jest jako istotny element biorący udział w procesach poznawczych i emocjonalnych.^{92,95,97} Monitorowanie zmian w mikrostrukturze istoty białej mózdzku może być bardzo pomocne w bardzo wczesnej fazie choroby, być istotną pomocą w diagnozie objawów z OUN u chorych z PZS, następnie wskaźnikiem monitorowania przebiegu choroby i skuteczności leczenia. Warto przytoczyć badania DTI nad mikrostrukturą istoty białej mózdzku u chorych na SM. Pacjenci bez zmian typowych dla SM w konwencjonalnym badaniu MR, jednak z obniżeniem wartości FA i podwyższeniem MD w zakresie istoty białej mózdzku, wykazywali istotną korelację ze stopniem niepełnosprawności oraz czasem trwania choroby.⁴² Ten fakt dodatkowo potwierdza

potencjalną korzyść wczesnego wykrywania zmian w mikrostrukturze istoty białej mózgu u chorych na PZS.

Kolejną ciekawą obserwacją w niniejszej rozprawie jest fakt istotnie statystycznego ($p < 0,02$) obniżenia wartości FA w obu promienistościach wzrokowych. Wedle wiedzy autora, zmiany w tych lokalizacjach również nie były wcześniej opisywane w dostępnej literaturze. Natomiast obniżenie FA w promienistościach wzrokowych stwierdzono w chorobach autoimmunologicznych ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia (ang. neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD))^{34,148}. Choroba ta sugerowana jest jako jedna ze spektrum chorób OUN u chorych z PZS.¹³⁹ Obniżenie FA najprawdopodobniej opiera się na wtórnej degeneracji wallerianowskiej. Zmiany te mogą powstawać wtórnie lub pierwotnie do zmian w lokalizacjach anatomicznych typowych dla NMOSD, w tym przypadku zajęcia nerwów wzrokowych.³⁴

Zanotowano istotnie statystycznie ($p < 0,05$) obniżenie FA w zakresie dróg wzgórzowo-potylicznych obustronnie, w drodze prążkowiowo-potylicznej prawej oraz obustronnie w drogach ciemieniowo-potyliczno-mostowych. Drogi te biorą udział w procesach przetwarzania wyższych funkcji wzrokowo-słuchowych. Patologie w tych obszarach mogą być związane z niektórymi zaburzeniami psychiatrycznymi jak: depresja, schizofrenia czy choroba obsesyjno-kompulsyjna.^{111,112} Depresja jest jedną z chorób psychicznych zaliczanych do spektrum chorób z OUN u chorych na PZS.⁶⁵

Następnym, bardzo istotnym faktem jest istotnie statystycznie ($p < 0,05$) obniżenie FA w obu pęczkach haczykowatych. Właśnie zaburzenia w zakresie głównie tych dróg, mogą skutkować zaburzeniami w procesach emocjonalnych. Obniżenie wartości FA w zakresie tych dróg raportowane jest w wielu zaburzeniach psychicznych oraz stanach z zaburzeniami zachowania. Jednym z dowodów są liczne badania nad populacją pacjentów z otępieniemczołowo-skroniowym (ang. fronto-temporal dementia – FTD), demencją semantyczną (ang. semantic aphasia – SD) oraz postępującą afazją bez płynności mowy (ang. progressive non-fluent aphasia – PNFA). Badania nad dużą grupą zaburzeń psychiatrycznych obejmujących wszystkie rodzaje FTD, SD oraz PNFA, wykazały, że jedynie w specyficznej odmianie FTD z zaburzeniami zachowania (ang. behavioral variant of fronto-temporal demetia – bvFTD) wykazano patologie w zakresie obu pęczków haczykowatych. Do tego stopień obniżenia FA korelował ze stopniem zaburzenia zachowania. W tych samych badaniach wykazano zanik istoty szarej, które łączy

pęczek haczykowaty.^{149,150} Badania nad grupą osób z umiarkowanymi zmianami pourazowymi mózgu, z objawami apatii, depresji, obniżonym libido i obniżonej ocenie własnej wykazały zaburzenia w mikrostrukturze lewego pęczka haczykowatego oraz lewego zakrętu obręczy.³⁸ Badania u dzieci po urazowym uszkodzeniu mózgu wykazały, iż pomiar wartości FA istotnie korelował z rozwojem funkcji poznawczych, szczególnie z zaburzeniami kontroli emocji rok po uszkodzeniu mózgu.¹⁵¹ Uszkodzenie pęczka haczykowatego jest sugerowane jako podłoże w szerokim spektrum zaburzeń związanych z zespołem Capgras'a¹⁵² oraz paramnezją reduplikacyjną, jednak często argument ten jest podważany.¹⁵³ Zespół Capgras'a jest to rzadkie zaburzenie psychiczne z grupy urojeniowych zespołów błędnej identyfikacji – chory z tym zaburzeniem psychicznym jest przekonany, że osoba bliska jest podmieniona na obcą, wyglądającą identycznie. Zaburzenie to występuje w schizofrenii, w niektórych typach otępienia oraz w zmianach pourazowych. Paramnezja reduplikacyjna jest to urojenowe przekonanie, że lokalizacja w której przebywa chory jest powielona lub przemieszczona w dwa lub więcej lokalizacji. Patologie w zakresie pęczka haczykowatego skutkują tymi zespołami, niestety często w opracowaniach zmiany są rozsiane w całym mózgowiu, a doniesienia z jednoogniskowych zmian są niejednoznaczne. Sama dyssekcja pęczka haczykowatego nie musi prowadzić do objawów podobnych do zespołu Capgras'a. Czasami, aby wywołać ten zespół, potrzebna jest ablacja ciał komórek nerwowych w początkowej lub końcowej części pęczka. Tak czy inaczej uszkodzenie pęczka haczykowatego może dawać objawy podobne do tych w przebiegu zespołu Capgras'a.¹⁵² Szeroki wachlarz schorzeń psychiatrycznych i zaburzenia emocjonalnego przypisywany jest patologiom w zakresie pęczka haczykowatego, który może mieć swój udział w patogenezie objawów u chorych z PZS. Jednak bezspornym jest fakt, że zaburzenia psychiatryczne są częstsze u chorych z PZS.^{10,15,19,139,142} Pacjenci z PZS częściej mają problem z odróżnianiem emocji od odczuć somatosensorycznych, problem z odróżnianiem emocji oraz mają zaburzone funkcje poznawcze w konkretnych przeżyciach.¹⁵ Podkreśla się również zaburzenia korowo-podkorowe w okolicy czołowo-skroniowej, co dodatkowo podkreśla możliwe zaburzenia w mikrostrukturze pęczka haczykowatego.¹⁵

Kolejnymi drogami w których zaobserwowano istotnie statystycznie ($p < 0,03$) obniżenie FA to: obustronnie pęczki czołowo-potyliczne dolne, pęczek podłużny dolny prawy oraz pęczek łukowaty prawy. Zaburzenie mikrostruktury tych dróg istoty białej może mieć wpływ na procesy językowe.^{41,104,106,110,154} Co prawda pęczek podłużny dolny głównie ma udział w

procesach związanych z bodźcami wzrokowymi, co nie zmienia faktu, że jest niezbędny w procesie nazywania widzianych przedmiotów.^{41,104} Zaburzenie szeroko pojętego procesu mówienia u chorych z PZS, może mieć udział w wielu chorobach dotyczących OUN. Zaburzenia w których występuje zaburzenie funkcji językowych to na przykład MCI, depresja. Obniżenie wartości FA w tych trzech drogach istoty białej, może wskazywać zarówno na zaburzenia somatosensoryczne związane z procesem mówienia i rozumieniem mowy, ale również na zaburzenia motoryczne, co może być związane z procesami tworzenia mowy.

Zaobserwowano istotnie statystycznie obniżenie FA w obu drogach piramidowych (CST) ($p < 0,001$), co najprawdopodobniej skutkuje deficytami neurologicznymi. Zaburzenia mikrostruktury CST i jednocześnie dróg prążkowiowo-korowych mogą skutkować zespołami parkinsonowskimi u chorych z PZS. Głównie są to zespoły parkinsonowskie nietypowe, z symetrycznym, sztywnym, akinetycznym drżeniem oraz zaburzeniami równowagi, bez typowego, asymetrycznego drżenia.^{10,139} Pacjenci z zespołami parkinsonowskimi w przebiegu neuro-PZS rzadko odpowiadają na leczenie L-dopą. Trzeba mieć na uwadze, że zespoły parkinsonowskie w przebiegu PZS są słabo poznane, dlatego potrzebne są dalsze badania w tej dziedzinie.

Jednym z argumentów przemawiającym za potrzebą skriningu i monitorowania zmian w mózgowiu u chorób z PZS jest możliwość leczenia.¹⁵⁵ Sugeruje się możliwość leczenia chorób OUN u pacjentów bez zmian w konwencjonalnym badaniu MR, podobnie jest na przykład u chorych z SM ze zmianami mikrostrukturalnymi obserwowanymi w DTI.⁴² Jeżeli chodzi o neuro-PZS, pierwszym krokiem jest uważna obserwacja takich pacjentów. U pacjentów, szczególnie z lekkimi i umiarkowanymi objawami z OUN wskazane jest podejście wyczekujące i baczna obserwacja kliniczna. U pacjentów z objawami postępującymi, prowadzącymi do deficytów neurologicznych wymagana jest bardziej agresywna terapia. Najczęściej stosowanymi lekami są doustne lub dożylnie pulsje glikokortykosteroidów oraz cyklofosfamidu. Dużą nadzieję pokłada się także w lekach biologicznych, lecz ich zastosowanie jest często kwestionowane.¹⁵⁵ Jednak właśnie zastosowanie badania DTI, mogłoby wykrywać zmiany na poziomie mikrostruktury istoty białej już w stadium przedklinicznym i pozwolić na wyodrębnienie grupy chorych z większym prawdopodobieństwem zajęcia OUN. W dalszych krokach metoda ta mogłaby służyć monitorowaniu postępów terapii, potrzebie zintensyfikowania lub zmienienia metody leczenia.

Omówienie wyników własnych – korelacje neuroradiologiczno-reumatologiczne

Wykazano istotnie statystycznie ($p < 0,005$) wysoką dodatnią korelację ($r = 0,76$ dla strony prawej, $r = 0,64$ dla strony lewej) poziomu CRP (ang. C-reactive Protein) z wartością FA w obu sklepieniach. Im niższy był poziom CRP, tym obserwowano niższe wartości FA w obu sklepieniach. CRP jest uważane za jeden z najważniejszych markerów stanu zapalnego. Białko to wytwarzane jest w dużych ilościach przez hepatocyty, głównie w odpowiedzi na prozapalną interleukinę-6 (IL-6).¹⁵⁶ CRP jest wykorzystywane jako czuły dyskryminator infekcji bakteryjnych od wirusowych. Zazwyczaj w infekcjach bakteryjnych notuje się wyższe stężenia CRP. Marker ten jest również uwzględniony w kryteriach klasyfikacyjnych chorób reumatycznych m.in. polimialgii czy reumatoidalnym zapaleniu stawów.^{157,158} Wydaje się jednak, że CRP jest niewiarygodnym markerem stanu zapalnego w układowych chorobach tkanki łącznej związanych z typem I sygnatury genowej dla interferonu. Do takich chorób należy toczeń rumieniowaty układowy, miopatie zapalne czy PZS.^{159,160} W tych przypadkach poziomy CRP mogą być niewielkie mimo obecności rozległego stanu zapalnego, jak udowodniono poprzez podwyższony poziom IL-6 w krążeniu.^{161,162} Ponadto stężenie IL-6 (a co za tym idzie CRP) może być również istotnie obniżone u pacjentów otrzymujących kinazy Janusowe, tocilizumab czy duże dawki glikokortykosteroidów. Z drugiej strony na podstawie kilku prospektywnych badań epidemiologicznych udowodniono, że CRP stanowi jeden z najsilniejszych predyktorów chorób sercowo-naczyniowych w populacji ogólnej, niezależnie od współistnienia innych czynników w tym metabolicznych i palenia papierosów.¹⁶³ W badaniu własnym zmiany wartości FA były bardziej nasilone u chorych z niższymi stężeniami CRP. W całej jednak analizowanej grupie chorych średnia wartość CRP mieściła się w granicach normy laboratoryjnej (średnia dla całej grupy badanej wynosiła około 2,8 mg/dl), żaden z pacjentów nie przekraczał wartości 5mg/dl. W pierwszym momencie biorąc pod uwagę dane przedstawione powyżej, można odnieść wrażenie, iż wyniki własne nie są poprawne. Należy jednak spojrzeć na CRP jako cząsteczkę rozpoznającą i biorącą udział w regulacji układu odpornościowego. CRP ma możliwość łączenia się z różnymi ligandami, takimi jak fosforylocholina, biorąc udział w opsonizacji profagocytotycznej.¹⁶⁴ Ponadto pośredniczy w interakcjach z receptorami immunoglobulin (receptory Fc) i wyzwała klasyczną aktywację dopełniacza.^{165,166} Podobnie jak IgG, CRP (i inne pentraksyny) mogą wiązać się bezpośrednio do wszystkich receptorów Fc, potencjalnie aktywując fagocyty i ułatwiając eliminację

niepotrzebnych komórek poprzez fagocytozę.¹⁶⁷ Niskie powinowactwo Fc RIIa (CD32) okazało się głównym funkcjonalnym receptorem CRP.^{167,168} Jednak w przeciwieństwie do IgG, interakcja CRP-FcγRIIa zależy od polimorfizmu w aminokwasie 131allelu r receptora.¹⁶⁹ Z modeli w toczeniu rumieniowatym układowym podejrzewa się, że CRP ma też pewną funkcję ochroną, modulując produkcję interferonu alfa.¹⁷⁰ Polimorfizmy genu CRP powiązano z różnicami w podstawowych poziomach CRP oraz ryzykiem rozwoju SLE i/lub incydentów sercowo-naczyniowych.^{171–174} Jeden z tych polimorfizmów, rs1205, badano w kontekście IL-6 i IFN-alfa w SLE, dokumentując niższe poziomy CRP u pacjentów z aktywacją IFN i/lub polimorfizmem rs1205 obniżającym CRP. Tak więc względny brak odpowiedzi CRP obserwowany w infekcjach wirusowych i autoimmunologicznych wywołanych przez IFN typu I choroby można przypisać zależnej od IFN regulacji w dół transkrypcji CRP, a także polimorfizmowi genu CRP, który występuje powszechnie wśród pacjentów ze SLE.^{175,176} PZS jest również układową chorobą tkanki łącznej, w której INF odgrywa zasadnicze znaczenie w patomechanizmie.¹⁷⁷ Stąd w chwili obecnej CRP jest uważane za niewiarygodny marker do monitorowania aktywności choroby w PZS.¹⁷⁸ W kontekście możliwej teorii odwrotnej regulacji CRP również w PZS, podobnie jak w SLE, możemy podejrzewać, że bardziej nasilone zmiany wartości FA są związane z większą aktywacją interferonu alfa w tej grupie chorych, co mogłoby tłumaczyć dodatnią korelację wartości FA z poziomem CRP. Wymaga to jednak dalszych, dobrze zaplanowanych pod tym kątem badań.

W grupie badanej obserwowano mniejsze wartości hemoglobiny u chorych, u których stwierdzono niższe FA (najwyższa korelacja dla lewego górnego konaru mózdzku $r=0,62$, $p<0,002$), co może być związane z aktywnością PZS, ponieważ hemoglobina jest jednym z parametrów uwzględnionych w ocenie aktywności (domena hematologiczna),¹⁷⁹ pomimo, że w naszej grupie chorych średnie wartości hemoglobiny mieściły się w granicach normy (średnia ok. 12,36g/dl, odchylenie standardowe ok. 1,49). Możliwe, iż ma to swoje odbicie w wartościach ferrytyny i wpływie żelaza na funkcję mitochondriów zlokalizowanych w dużej ilości w neuronach. Ograniczeniem jednak niniejszej pracy był brak oznaczenia gospodarki żelazowej. Do innych biomarkerów używanych do oceny aktywności PZS należą: składowa C4 dopełniacza, stężenie neutrofilii i limfocytów oraz stężenie IgG w surowicy.¹⁸⁰ W grupie badanej stwierdzono obniżoną wartość neutrofilii u chorych, u których obserwowano zmiany w drogach istoty białej obu sklepień, będącego najważniejszym połączeniem śródlimbicznym.

Jest to zespół dróg wstępujących i zstępujących, z których większość prowadzi do ciała suteczkowatego podwzgórza. Sklepienie rozpoczyna się w obrębie tzw. strzępka hipokampa (łac. fimbria hippocampi) a kończy wnikając do podwzgórza i łącząc się z ciałami suteczkowatymi. Część włókien biegnie łącząc hipokamp z jądrami przegrody. W przypadku chorych z PZS jest to interesujące spostrzeżenie, ponieważ zmiany w wartościach FA lokalizują się w obszarach odpowiedzialnych za zapamiętywanie, którego zaburzenia obserwuje się w tej grupie chorych.¹⁸¹ Podejrzewa się, że mechanizmem leżącym u podstaw uszkodzenia OUN w przebiegu PZS jest waskulopatia małych naczyń o podłożu immunologicznym, rzadziej prawdziwe zapalenie małych naczyń.¹⁸² Teorię tą potwierdzono na podstawie badania płynu mózgowo-rdzeniowego (limfocytoza, zwiększony indeks IgG, podwyższony poziom białka i/lub prążki oligoklonalne w elektroforezie),^{183,184} obserwacji aktywacji szlaku końcowego dopełniacza w badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego,¹⁸⁵ badania histopatologicznego mózgu u chorych z PZS (zapalna i niedokrwienna waskulopatia limfocytarna małych naczyń)¹⁸⁶ oraz zmian w angiografii CUN.¹⁸⁷ U pacjentów z nieprawidłowymi wynikami angiografii występowała silna korelacja z przeciwciałami anti-SSA, co jest odmienne do wyników zaobserwowanych w badaniu własnym, gdzie wartości FA były wyższe w przypadku obecności przeciwciał anti-SSA. Możliwe, że przeciwciała te odgrywają jednak jakąś rolę chroniącą, lub może nie mają bezpośredniego wpływu na tkankę mózgową, a w tworzeniu kompleksów immunologicznych uczestniczą inne mechanizmy w tym związane z dopełniaczem i RF.

Czynnik reumatoidalny (ang. rheumatoid factor – RF) jest drugim najczęściej wykrywanym markerem u pacjentów z PZS, po przeciwciałach przeciwjądrowych. Notuje się go u większości chorych (40–60%). Pacjenci z obecnością czynnika reumatoidalnego wykazują większą częstość zajęcia pozagruczołowego i aktywność immunologiczną.¹⁸⁸ RF koreluje z mianem przeciwciał specyficznych anti SSA i anti SSB oraz aktywnością choroby.^{189,190} W badaniu przedstawionym przez Coates i wsp., zaobserwowano zwiększoną liczbę WMHs w konwencjonalnym badaniu MRI u chorych na PZS w porównaniu z grupą kontrolną. Zmiany te zlokalizowane były w głębokich warstwach istoty białej i podkorowych istoty białej.¹⁹¹ W analizie własnej wyniki przedstawiają się bardzo podobnie. Nie zauważono zależności pomiędzy wartością FA a RF, oprócz jednej drogi w istocie białej – w prawym konarze górnym mózdzku ($r=-0,43$, $p<0,04$). Co ciekawe jest to część odpowiedzialna za przetwarzanie poznawczo-behawioralne, która może odgrywać rolę w odczuwaniu zmęczenia przez chorych

na PZS. Samo zmęczenie jest jednym z najczęściej zgłaszanych objawów PZS i stanowi duże wyzwanie terapeutyczne w tej chorobie.¹⁹² W metaanalizie podsumowującej częstość występowania zaburzeń poznawczych w PZS, w większości objawy obejmowały „mgłę” mózgową (ang. „brain fog”) lub łagodne zaburzenia poznawcze. Czasami występowało otępienie. Związek między PZS a demencjami zwyrodnieniowymi, takimi jak choroba Alzheimera (AD), jest kwestią kontrowersyjną, nawet jeśli niektórzy badacze postawili hipotezę, że PZS może być czynnikiem ryzyka AD. Często jednak w badaniach brakowało określenia stopnia ciężkości PZS, dokładnych danych dotyczących chorób współistniejących i typu demencji.¹⁹³ Ten przegląd systematyczny potwierdził, że dokładne badania funkcji poznawczych w PZS są rzadkie, przeprowadzane głównie na małych grupach chorych i często sprzeczne. W opinii autora badanie funkcji poznawczych powinny być rutynowo wprowadzone u wszystkich chorych, szczególnie tych, u których stwierdzany jest RF w patologicznym mianie. Ograniczeniem tej pracy było niezaplanowanie wyjściowej oceny psychologicznej i korelacji jej ze zmianami w wartościach FA, co wymaga naszych dalszych badań w kolejnych projektach naukowych.

W analizowanej grupie obserwowano obecność krioglobulin u chorych z niższymi wartościami FA, co potwierdza fakt, iż jest to jeden z najistotniejszych markerów aktywności klinicznej PZS. Krioglobuliny korelują zarówno z ryzykiem rozwoju chłoniaków, zapaleniem naczyń i kłębuszkowym zapaleniem nerek w przebiegu PZS,^{194,195} jak również z uszkodzeniem struktur mózgowia, jak wykazano w niniejszym badaniu. Marker ten powinien być wykonywany zawsze przy rozpoznaniu PZS, oraz później podczas wizyt monitorujących aktywność choroby. Tym bardziej, iż krioglobuliny są związane w PZS z wczesną śmiertelnością w przebiegu zapalenia małych naczyń.¹⁹⁶

Oczywiście wpływ na obniżenie FA mogą mieć również choroby współistniejące. Nadciśnienie tętnicze (NT) stwierdziliśmy u 5 chorych z PZS. W tej grupie chorych FA miało istotnie statystycznie niższą wartość niż u chorych bez NT. W każdym przypadku jednak wartości ciśnienia tętniczego były unormowane dzięki zastosowaniu leków hipotensyjnych. Należy dokonywać oceny ciśnień podczas wizyt monitorujących u chorych z PZS, biorąc pod uwagę możliwość podwójnie niekorzystnego wpływu obu chorób na tkankę mózgową.

Zgodnie z przypuszczeniami, zaobserwowano obniżenie wartości FA u chorych z większą aktywnością PZS wyrażoną w ESSDAI, kwestionariuszu będącym sumaryczną oceną

składowych klinicznych i laboratoryjnych w PZS. Z punktu praktycznej oceny klinicznej wykazano obniżenie FA u chorych, u których podczas rozpoznania choroby stwierdzana była limfadenopatia. W badaniu przedstawionym przez Stergiou i wsp. wykazano związek limfadenopatii z obecnością przeciwciał antiSSA lub antiSSB, limfopenią, większym focus score, objawową plamicą i zajęciem obwodowego układu nerwowego,¹⁹⁷ co potwierdza tezę, że limfadenopatia wiąże się z większą aktywnością PZS. A u chorych, u których stwierdza się powiększenie węzłów chłonnych należy brać pod uwagę możliwość zajęcia CUN.

W leczeniu PZS większość pacjentów stosowała hydroksychlorochinę w dawce od 200 do 400 mg na dobę. Po dokonaniu analizy okazało się, że chorzy otrzymujące niższe dawki hydroksychlorochiny mieli obniżenie wartości FA w drodze piramidowej, odpowiedzialnej za przewodzenie impulsów potrzebnych do powstawania i kontrolowania ruchów dowolnych. W piśmiennictwie można znaleźć opisy przypadków uszkodzenia dróg piramidowych.^{15,139,198} Opisane wyniki własne dowodzą najprawdopodobniej ochronnego wpływu hydroksychlorochiny i jej wpływu na stabilizację procesu autoimmunizacyjnego w PZS w zakresie mózgowia. Ponadto wskazują na to iż proces mikrouszkodzenia struktur mózgowych dokonuje się wcześniej, gdy chorzy jeszcze nie mają w pełni rozwiniętych objawów deficytu neurologicznego. W przyszłości warto przeprowadzić dobrze zaplanowane badania oceniające ten aspekt choroby.

[Omówienie porównawcze wyników własnych z pracami nt. wykorzystania DTI u chorych z PZS](#)

W badaniach Segal B.M. i wsp. wykazano istotną statystycznie różnicę pomiarów FA i MD w zakresie istoty białej w podstawnej części płatów czołowych mierzonych za pomocą pojedynczego woksela (ang. single-voxel method). Wartość FA była niższa, a wartość MD wyższa u pacjentów z PZS z objawami z OUN, od pacjentów bez objawów z zakresu OUN oraz od grupy kontrolnej.³⁹ Pacjenci bez objawów z OUN także mieli istotnie niższe wartości FA oraz wyższe wartości MD od grupy kontrolnej. Niestety dość mały region zainteresowania w pracy Segal B.M. i wsp. nieco ogranicza odniesienie wyników z obecną rozprawą. Jednak region ten jest zakończeniem wielu dróg istoty białej w których występowało istotne statystycznie obniżenie wartości FA, mianowicie, w promienistościach wzgórzowych przednich obustronnie, w obu drogach prążkowiowo-czołowo-oczodołowych, w drogach prążkowiowo-

przedczołowych obustronnie, w drogach wzgórzowo-przedczołowych obustronnie, w pęczkach czołowo-potylicznych dolnych obustronnie, w pęczkach haczykowatych obustronnie, w pęczku podłużnym dolnym prawym.

W pracy Tzarouchi L.C. i wsp., zastosowano analizę wzmocnień klastrów pomiędzy grupą badaną składającą się z chorych na PZS, a zdrową grupą kontrolną. Dodatkowo chorzy z PZS zostali podzieleni na tych z objawami z OUN oraz bez objawów z OUN. Etykietowanie danych było oparte na atlasie International Consortium for Brain Mapping DTI-81. W wyniku takiego zabiegu uzyskano mapę wokselową slice per slice ukazującą poszczególne woksele z istotnie obniżoną wartością FA. Głównymi wnioskami z badania przeprowadzonego w pracy Tzarouchi L.C. i wsp. były rozproszone obszary obniżonych wartości FA u pacjentów z PZS w porównaniu z grupą kontrolną. Główne drogi istoty białej, w których odnotowano obszary z obniżeniem FA to: drogach korowo-rdzeniowych (piramidowych), pęczkach podłużnych górnych, promienistościach wzgórzowych przednich, pęczkach czołowo-potylicznych dolnych, pęczkach haczykowatych i pęczkach podłużnych dolnych.⁶⁶ Obserwacje te częściowo pokrywają się z obserwacjami własnymi, mianowicie w niniejszej pracy również wykazano istotnie statystycznie obniżenie wartości FA w obu drogach piramidowych, w promienistościach wzgórzowych przednich, w pęczkach czołowo-potylicznych dolnych, pęczkach haczykowatych, pęczku podłużnym dolnym prawym.

Andrianopoulo A. i wsp. badali zależność depresji ze zmianami mikrostrukturalnymi dróg istoty białej. Metodologia pracy była analogiczna do pracy Tzarouchi L.C. et. al,⁶⁶ aczkolwiek bazowano na atlasie International Consortium for Brain Mapping DTI-152. Wykazano istotne statystycznie różnice w pomiarach wartości FA i MD pomiędzy pacjentami chorymi na PZS i depresję, a pacjentami chorymi na PZS bez depresji, oraz istotną statystycznie różnicę w pomiarach FA i MD pomiędzy pacjentami chorymi na PZS i depresję a grupą kontrolną. Istotna statystycznie różnica pomiędzy chorymi na PZS bez depresji a kontrolą występowała jedynie w pomiarach AD (ang. axial diffusivity – dyfuzja promieniowa). Obszary z istotną różnicą pomiarów wartości FA u pacjentów z PZS i depresją w porównaniu z grupą kontrolną obejmowały: promienistość wzgórzową przednią, drogę piramidową, zakręt obręczy, forceps minor i major, pęczek czołowo-potyliczny dolny, pęczek haczykowaty, pęczek podłużny dolny i górny. Bardzo zbliżone różnice występowały pomiędzy chorymi na PZS i depresję, a chorymi na PZS bez depresji.⁶⁵ Obserwacje te w całości pokrywają się z obecną dysertacją.

Algorytmy sztucznej inteligencji

Mówiąc o sztucznej inteligencji (ang. artificial intelligence – AI), często myślimy o ostatnich 20-30 latach. Jednak zainteresowania tym tematem sięgają lat 40 i 50 wieku XX, a historia AI miała swoje wznoszenia i upadki. Pierwsze algorytmy polegały na prostych zależnościach matematycznych, jednakże już pod koniec lat 50, tworzono sztuczne sieci neuronowe, które miały możliwość uczenia się na danych binarnych. Nastąpiło wtedy duże zainteresowanie ze stron dużych firm informatycznych (IBM – International Business Machines), jak również prywatnych inwestorów oraz rządów. Niestety sieci te zostały szybko skonfrontowane przez naukowców. Otóż nie radziły sobie z więcej niż jedną daną wejściową, do tego wymagały nieustannego nadzoru człowieka. To doprowadziło do zaniechania badań nad algorytmami AI oraz ich finansowania w drugiej połowie lat 70. Początek lat 80 to następny rozkwit AI, a mianowicie spopularyzowanie propagacji wstecznej. Wymagało to dużo mocy obliczeniowej, co początkowo spopularyzowało mniej skomplikowane algorytmy wykorzystujące wektorowe uczenie maszynowe oraz implementację nieliniowych jąder. Jednak w początkach lat 90 zrozumiano, że algorytmy te nie są skalowalne, ze względu na zbyt małą moc obliczeniową ówczesnych komputerów.¹⁹⁹ Następny rozkwit nadszedł w połowie lat 90., z momentem wynalezieniem mikroprocesora. Wtedy właśnie powstawały algorytmy AI, które dotarły do szerszego grona ludzi i zapisały się w historii. W 1997r. IBM stworzył superkomputer Deep Blue, który pokonał arcymistrza szachowego Garii'ego Kasparov'a.¹⁹⁹ To rozbudziło ciekawość szerszej publiki i nastąpił rozwój sztucznej inteligencji jaką znamy dzisiaj. Następnie IBM w 2007 stworzył superkomputer Watson, który 2011 wygrał amerykański teleturniej *Jeopardy!* (polski odpowiednik – *Va banque*), a następnie Apple w 2011 stworzyło asystenta głosowego Siri, a 3 lata później Amazon zaprezentował swojego odpowiednika Alexa.²⁰⁰

Rozważając historię AI w medycynie, sięga ona niemal samych początków istnienia samej sztucznej inteligencji. Pierwsze wzmianki o udziale AI w medycynie sięgają początku lat 70. XX wieku. Wtedy zostały stworzone badania nad wykorzystaniem komputerów w medycynie oraz tworzone systemy komputerowe dzielące pomiędzy sobą informacje w czasie rzeczywistym (The Research Resource on Computers in Biomedicine, 1971r., Rutgers University; Stanford University Medical Experimental–Artificial Intelligence in Medicine (SUMEX-AIM), 1973r.). Te przedsięwzięcia doprowadziły do pierwszej konferencji AI w

medycynie w Rutgers, USA w roku 1975, sponsorowanej przez narodowy instytut zdrowia w USA (ang. National Institute of Health – NIH). Następnie powstawał program do wykrywania i postępowania diagnostyczno-leczniczego w jaskrze wykorzystujący model CASNET (1976r.) Równolegle na początku lat 70 XX wieku powstawały algorytmy, wykorzystujące jako dane wkładowe objawy pacjenta i wyniki badań laboratoryjnych, w celu zaproponowania potencjalnego patogenu etiologicznego zakażenia oraz rekomendowanego leczenia antybiotykiem (EMYCIN, INTERNIST-1). W 1986r. stworzono Dxplain, czyli system wspierania decyzji diagnostycznej, który polega na propozycji diagnostyki różnicowej na podstawie wpisanych objawów pacjenta. Dodatkowo algorytm proponował odniesienia do literatury. Początkowo Dxplain posiadał informacje na temat ok. 500 chorób. Aktualnie algorytm posiada informację na temat ok. 2400 chorób.²⁰⁰ Do października 2022 FDA Stanów Zjednoczonych (ang. United States Food and Drug Administration – US FDA) zaakceptowała ponad 500 urządzeń medycznych wykorzystujących algorytmy AI.²⁰¹

Nawiązując do niniejszej pracy, jak można było się spodziewać, rozwój AI rozkwitł również w sferze obrazowania medycznego, a także neuroobrazowania. Początki wykorzystania algorytmów sztucznej inteligencji w neuroobrazowaniu określa się na połowę lat 90. XX wieku, kiedy nastąpiła rewolucja mapowania za pomocą statystyki parametrycznej oraz w zakresie analizy na podstawie woksela.²⁰² Metody te pozwoliły na stworzenie map przestrzennych określających struktury i parametry funkcjonalne mózgowia. Niestety metody te ograniczały się do grup, które pierwotnie analizowały, przez co ich zastosowanie ograniczało się do konkretnych, wyselekcjonowanych grup pacjentów. Metody te chociaż dobrze radziły sobie w patologiach ograniczonych przestrzennie (zmian ogniskowych – guzów, dobrze ograniczonych zmian niedokrwiennych), jednak miały mniejsze zastosowanie w zmianach rozproszonych w mózgowiu. Dodatkowym ograniczeniem tych metod, jest odniesienie wszelkich zmian wykrytych u pojedynczego pacjenta, do ściśle określonej i dobranej populacji.²⁰³ Na podstawie takich algorytmów, normalizowanych względem przykładowej populacji zdrowych osób (na podstawie atlasów International Consortium for Brain Mapping DTI-81 oraz DTI-152), zostały przeprowadzone analizy badań DTI mózgowia u chorych z PZS przez Tzarouchi L.C. i wsp. oraz Andrianopoulo A. i wsp.^{65,66}

W konsekwencji, na początku XXI wieku, nastąpiła rewolucja w wykorzystaniu algorytmów uczenia maszynowego w neuroobrazowaniu, co umożliwiło stworzenie struktur

przestrzennych i funkcjonalnych wykrywanych u pojedynczego pacjenta. Podstawowe algorytmy uczenia maszynowego opierały się na metodach wektorów nośnych (ang. support vector machines – SVM) oraz lasach losowych (ang. random forests). Dzięki tym algorytmom udało się uzyskać dobrą generalizację danych oraz usunięcie szumu z obrazu, jednak prowadziło to do zbyt dużego uśrednienia danych. Problem ten można usprawnić wykorzystując silne klasyfikatory, co prowadzi do stworzenia modeli uczenia głębokiego (ang. deep learning – DL), które są wykorzystywane do dnia dzisiejszego. Modele DL mogą uczyć się złożonych cech w porządku hierarchicznym, tym samym eliminując potrzebę zakładania odpowiednich funkcji z góry. Co więcej modele DL, w momencie kiedy posiadają dużą ilość danych treningowych, unikają ryzyka niedopasowania danych oraz zbyt dużej generalizacji.^{203,204}

Obrazy MR mogą być użyte do uzyskania segmentacji, by następnie służyć jako określenie granic w przestrzeni (masek) w celu analizy ilościowej badania MRI (w przypadku tej pracy jest to badanie DTI). Jak wcześniej wspomniano, segmentacje te można uzyskać poprzez manualną segmentację. Jednak jest to proces bardzo kosztowny, żmudny i czasochłonny, w dodatku niesie ryzyko niedokładnej segmentacji, szczególnie bardzo złożonych struktur, które wynikają z błędów ludzkich. Tak więc, zachodzi potrzeba uzyskania segmentacji w sposób automatyczny, który jest szybki, możliwy do uogólnienia, w wyniku którego uzyskujemy dokładne wyniki. Jedne z pierwszych, „tradycyjnych” automatycznych segmentacji bazujących na atlasach, takich jak FreeSurfer,²⁰⁵ FSL (ang. fast structured logic)²⁰⁶ i SPM (ang. sequential pattern mining),²⁰⁷ wykorzystują tradycyjne algorytmy, które polegają na przypisaniu etykiety do poszczególnych segmentacji odpowiadających konkretnej strukturze w badaniu MR. Niestety metody te generalizują się niezbyt dobrze, do tego wymagają dużo mocy obliczeniowej oraz posiadają trudne warunki optymalizacji.

Podjęcie do uczenia modeli oparte na danych, takie jak głębokie sieci neuronowe, są potężnymi metodami automatycznej segmentacji wielowymiarowych obrazów i wyodrębniania cech funkcjonalnych do analizy ilościowej mózgu. Odbywa się to poprzez uczenie modelu na ręcznie adnotowanych danych. Jedną z metod jest wykorzystanie w pełni konwolucyjnych sieci neuronowych (FCNN), które zostały wykorzystane w niniejszej pracy za pomocą algorytmu TractSeg.¹¹³ Mimo tego, że trening sieci oraz optymalizacja procesu są dość czasochłonne, to proces tworzenia predykcji (czyli segmentacji=masek) przebiega szybko.²⁰³

Całość procesu szczegółowo opisany został w niniejszej pracy w rozdziale dotyczącym algorytmu TractSeg (Algorytm TractSeg¹¹³). W niniejszej rozprawie segmentacja wszystkich 72 dróg istoty białej trwała zaledwie około jednej minuty dla badania DTI jednego pacjenta. Zysk czasu otrzymany z tak krótkiej, automatycznej i przede wszystkim powtarzalnej segmentacji, znacznie przewyższa „stratę” czasu, który trzeba włożyć w początkowych etapach treningu modelu FCNN i optymalizacji samego procesu. Według wiedzy autora, nie ukazała się żadna publikacja analizująca parametry ilościowe wszystkich 72 dróg istoty białej za pomocą algorytmu TractSeg w konkretnej jednostce chorobowej, z następczą analizą korelacji istotnie statystycznego obniżenia wartości parametru FA w grupie badanej z prawdopodobieństwem wystąpienia choroby oraz korelacjami FA z poszczególnymi czynnikami klinicznymi. W literaturze występują pojedyncze doniesienia o wykorzystaniu FCNN, a w szczególności algorytmu TractSeg w badaniu DTI. W grupie pacjentów z toczniem rumieniowatym wykorzystano algorytm TractSeg w celu określenia wpływu protokołu badania MR oraz wartości indukcji magnetycznej na różnice w wartościach ilościowych mierzonych za pomocą DTI.²⁰⁸ Inne prace badały użyteczność segmentacji CST u pacjentów ze zmianami ogniskowymi mózgu.^{204,209} Natomiast inne prace opierają się na porównywaniu algorytmu TractSeg z innymi algorytmami.^{210,211}

13. Podsumowanie

Istotnym aspektem niniejszej pracy jest jej innowacyjność pod wieloma względami oraz na wielu jej etapach.. Począwszy od pochylenia się nad badaniem zajęcia ośrodkowego układu nerwowego u pacjentów z pierwotnym zespołem Sjögrena. Temat ten nadal nie jest jasno zaadresowany, pojęcie neuro-PZS w literaturze nie istnieje, a poniższa praca oraz dostępna literatura bez wątpliwości wskazują na to, że zajęcie ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu PZS bezspornie występuje, jakkolwiek nie jest do końca zbadane i opisane.^{10,15,19,20,39,65,66,139–142,155,182}

Kolejnym nowatorskim aspektem pracy jest cała metodyka, która wykorzystuje całkowicie automatyczną segmentację 72 dróg istoty białej mózgu, wykorzystując w pełni konwolucyjne sieci neuronowe (ang. fully convolutional neural networks – FCNN), co diametralnie skraca czas i ogranicza zaangażowanie doświadczonego neuroradiologa, a pozwala osiągnąć w pełni powtarzalne wyniki jakościowe i ilościowe, które niezwłocznie mogą być wykorzystane do dalszej analizy. Należy zwrócić uwagę, że wcześniej etap ten wymagał ręcznej segmentacji/pomiarów za pomocą tzw. ROI (ang. region of interest), co często wiązało się z błędem czynnika ludzkiego.^{113,203,212} Metoda zaproponowana w poniżej pracy wykorzystuje najnowocześniejsze metody automatycznej segmentacji. Wykorzystanie FCNN w neuroobrazowaniu w literaturze określa się na 2017 rok, algorytm TractSeg powstał w 2018 roku, podczas gdy badania DTI u chorych z PZS dostępne w literaturze (prace Tzarouchi L.C. i wsp. oraz Andrianopoulo A. i wsp.) bazują na rozwiązaniach z połowy lat 90.^{113,212,213} Nie ma w literaturze doniesień dotyczących analizy zmian w mózgowiu u chorych z PZS, opartej na metodzie FCNN. Niewątpliwie niniejsza dysertacja jest pod tym względem pierwszą na świecie.

Następną innowacyjnością jest wykazanie nowych, według wiedzy autora nie opisywanych dotąd w literaturze, obszarów wykazujących zaburzenia mikrostruktury istoty białej w zakresie wszystkich konarów mózdzku oraz łączących się z nimi funkcjonalnie dróg czołowo-potylicznych oraz w obu promienistościach wzrokowych. Wykazane przez autora zaburzenia integralności dróg istoty białej w zakresie konarów mózdzku i dróg czołowo-mostowych mogą skutkować przede wszystkim upośledzeniem procesów pamięci proceduralnej oraz procesów emocjonalnych i poznawczych, co obserwuje się u pacjentów z

PZS.^{10,13,65,92,96,97,181,198,214} Natomiast zaburzenie integralności dróg istoty białej w zakresie promienistości wzrokowych, może być czynnikiem predykcyjnym i wyprzedzającym zmiany zapalne w nerwach wzrokowych w NMOSD (ang. neuromyelitis optica spectrum disorders), który jest zaliczany do spektrum chorób w neuro-PZS.^{34,148,198,214} Zdecydowanie konieczne są dalsze badania dotyczące zmian w ośrodkowym układzie nerwowym u pacjentów z PZS.

14. Wnioski

Na podstawie otrzymanych wyników sformułowano następujące wnioski:

1. Badanie DTI jest czułą zaawansowaną techniką MR, która pozwala wykryć zaburzenie integralności dróg istoty białej w mózgowiu u pacjentów z PZS. Wykazano liczne obszary mózgowia z istotnym statystycznie obniżeniem wartości FA u chorych na PZS względem grupy kontrolnej ($p < 0,05$).
2. Największe obniżenie wartości FA w grupie badanej stwierdzono w konarach mózdzku. Inne drogi z istotnym statystycznie obniżeniem FA ($p < 0,05$) obejmowały: promienistości wzgórzowe przednie, duża grupa dróg wzgórzowo-korowych i prążkowiowo-korowych, drogi piramidowe, pęczki haczykowate, pęczki czołowo-potyliczne dolne i inne. Obniżenie FA wykazano także w drogach czołowo-mostowych, które anatomicznie i czynnościowo mają silne połączenie z konarami mózdzku (głównie z konarami górnymi mózdzku). Nowatorską obserwacją z niniejszej rozprawy jest wykazanie zmian w mikrostrukturze konarów mózdzku oraz w zakresie obu promienistości wzrokowych u chorych z PZS, co nie było raportowane dotąd w dostępnej literaturze.
3. Stwierdzono liczne powiązania i korelacje pomiędzy parametrami neuroradiologicznymi, a czynnikami reumatologicznymi. Wykazano zależność uszkodzenia w zakresie istoty białej OUN z niskimi wartościami CRP, z poziomem hemoglobiny, z obecnością krioglobulin. Nie wykazano związku obecności patologicznego poziomu czynnika RF z uszkodzeniem istoty białej OUN, formułując hipotezę możliwego wpływu układu interleukin. Wysunięto hipotezę o możliwym wpływie współistniejącego nadciśnienia tętniczego – w niewielkiej grupie osób z nadciśnieniem tętniczym zaobserwowano obniżenie FA. Wysunięto hipotezę o możliwym protekcyjnym wpływie leczenia hydroksychlorochiną. Pacjenci leczeni mniejszymi dawkami wykazywali obszary istoty białej z obniżonym FA. Całość obserwacji powiązań neuroradiologicznych i reumatologicznych, wymaga dalszych, usystematyzowanych badań, w celu potwierdzenia powyższych hipotez.

4. Badanie DTI mózgowia to badanie nie wymagające podania środka kontrastowego, które u osób z neuro-PZS mogłoby być bardzo użytecznym narzędziem wykorzystywanym w skryningu oraz monitorowaniu nasilenia zajęcia dróg istoty białej. DTI mogłoby również posłużyć jako narzędzie decydujące o konieczności włączenia leczenia, monitorowania leczenia lub zmianę/intensyfikację leczenia.
5. Wykazano użyteczność automatycznych metod zbierania pomiarów w badaniu tensora dyfuzji MR. Zastosowanie w pełni konwolucyjnych sieci neuronowych (FCNN) TractSeg, pozwala na szybkie, a przede wszystkim powtarzalne zbieranie danych jakościowych i ilościowych. Co najważniejsze, metoda ta w minimalnym stopniu wymaga ingerencji wyspecjalizowanego radiologa. Największą przewagą metody TractSeg jest uzyskanie automatycznej, powtarzalnej segmentacji i analizy ilościowej 72 dróg istoty białej na podstawie badania DTI mózgowia w ok. 1 min.

15. Streszczenie

„Badanie zmian w mózgowiu pacjentów z pierwotnym zespołem Sjögrena za pomocą zaawansowanych technik rezonansu magnetycznego: korelacje radiologiczno-kliniczne.”

Wstęp

Pierwotny zespół Sjögrena (PZS) należy do chorób autoimmunologicznych. W przebiegu PZS może dochodzić do zajęcia ośrodkowego układu nerwowego (OUN). W MR mózgowia zajęcie to opisywane jest jako niecharakterystyczne hiperintensywne ogniska okołokomorowe lub rozproszone w istocie białej. Etiologia zmian w OUN nie jest dokładnie poznana. Wieloraki charakter zmian powoduje, że dotychczasowe badania w tym temacie, nie są wystarczające.

Cele badań:

1. Wykazanie zaburzenia integralności dróg istoty białej mózgowia pod postacią zmienionych wartości parametrów ilościowych mierzonych za pomocą badania tensora dyfuzji (ang. diffusion tensor imaging – DTI).
2. Określenie obszarów mózgowia wykazujących zaburzenie integralności dróg istoty białej pod postacią obniżenia parametru frakcjonowanej anizotropii (ang. fractional anisotropy – FA).
3. Określenie korelacji pomiarów ilościowych parametrów badania DTI z objawami klinicznymi i laboratoryjnymi PZS.
4. Określenie znaczenia badania DTI jako potencjalnego narzędzia do skringu oraz monitorowania leczenia neurologicznej postaci PZS.
5. Wykazanie użyteczności algorytmów sztucznej inteligencji w przetwarzaniu i prezentacji parametrów ilościowych w badaniu DTI.

Materiał i metoda:

W Zakładzie Radiologii Ogólnej, Zabiegowej i Neuroradiologii, Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu w latach 2020 do 2022 przebadano 33 pacjentów z pierwotnym zespołem Sjögrena oraz grupę kontrolną zawierającą 26 zdrowych osób, dobranych pod względem wieku i płci.

W grupach pacjentów oraz osób zdrowych zostały wykonane badania MR mózgowia za pomocą aparatu MR Philips Ingenia o natężeniu pola magnetycznego 3 Tesli z użyciem 16-kanalowej cewki dedykowanej do badania głowy i kręgosłupa. Podstawowy protokół badania obejmował następujące sekwencje: obrazy T2-zależne w projekcji osiowej, strzałkowej i czołowej, obrazy FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery sequence) w projekcji osiowej, obrazy T1-zależne metodą SPGR 3D (BRAVO) oraz badanie dyfuzji MR (DWI - diffusion-weighted imaging). Następnie zostały wykonane zaawansowane techniki MR, m.in. badanie tensora dyfuzji (DTI).

Badanie DTI zostało przetworzone przez algorytm TractSeg, w wyniku czego powstała segmentacja 72 dróg istoty białej dla każdego badanego, a także uzyskano wartości ilościowe pod postacią parametru frakcjonowanej anizotropii (FA) będącego markerem integralności dróg istoty białej. Następnie przeprowadzono analizę statystyczną cech ilościowych względem grupy badanej i kontrolnej oraz parametrów klinicznych.

Wyniki

Wykazano liczne obszary w mózgowiu z istotnym statystycznie obniżeniem ($p < 0,05$) wartości parametru FA w grupie badanej względem grupy kontrolnej między innymi w drogach istoty białej mózdzku, promienistościach wzrokowych, drogach piramidowych, drogach czołowo-mostowych, pęczkach haczykowatych, w ciele modzelowatym. Takie same wyniki zaobserwowano w drogach wzgórzowo-korowych oraz prążkowiowo-korowych, głównie łączących obszary czołowe, ale także ciemieniowe i potyliczne.

Wykazano liczne istotne statystycznie ($p < 0,05$) korelacje wartości parametru FA w zakresie poszczególnych dróg istoty białej z licznymi czynnikami klinicznymi i laboratoryjnymi takimi jak: poziom CRP, poziom limfocytów, wiekiem w chwili badania, poziomem hemoglobiny, wiekiem w chwili diagnozy PZS, obecnością krioglobulin, występowaniem nadciśnienia tętniczego, poziomem C4, występowaniem limfadenopatii, wynikiem ESSDAI w momencie badania MR, poziomem neutrofilii, dawką leczniczą hydroksychlorochiny, poziomem IgG, dawką witaminy D3 oraz obecnością SSA.

Wnioski

1. Badanie DTI jest czułą zaawansowaną techniką MR, która pozwala wykryć zaburzenie integralności dróg istoty białej w mózgowiu u pacjentów z PZS. Wykazano liczne obszary

mózgowia z istotnym statystycznie obniżeniem wartości FA u chorych na PZS względem grupy kontrolnej ($p < 0,05$).

2. Największe obniżenie wartości FA w grupie badanej stwierdzono w konarach mózdzku. Inne drogi z istotnym statystycznie obniżeniem FA ($p < 0,05$) obejmowały: promienistości wzgórzowe przednie, duża grupa dróg wzgórzowo-korowych i prążkowiowo-korowych, drogi piramidowe, pęczki haczykowate, pęczki czołowo-potyliczne dolne i inne. Obniżenie FA wykazano także w drogach czołowo-mostowych, które anatomicznie i czynnościowo mają silne połączenie z konarami mózdzku (głównie z konarami górnymi mózdzku). Nowatorską obserwacją z niniejszej rozprawy jest wykazanie zmian w mikrostrukturze konarów mózdzku oraz w zakresie obu promienistości wzrokowych u chorych z PZS, co nie było raportowane dotąd w dostępnej literaturze.
3. Stwierdzono liczne powiązania i korelacje pomiędzy parametrami neuroradiologicznymi, a czynnikami reumatologicznymi. Wykazano zależność uszkodzenia w zakresie istoty białej OUN z niskimi wartościami CRP, z poziomem hemoglobiny, z obecnością krioglobulin. Nie wykazano związku obecności patologicznego poziomu czynnika RF z uszkodzeniem istoty białej OUN, formułując hipotezę możliwego wpływu układu interleukin. Wysunięto hipotezę o możliwym wpływie współistniejącego nadciśnienia tętniczego – w niewielkiej grupie osób z nadciśnieniem tętniczym zaobserwowano obniżenie FA. Wysunięto hipotezę o możliwym protekcyjnym wpływie leczenia hydroksychlorochiną. Pacjenci leczeni mniejszymi dawkami wykazywali obszary istoty białej z obniżonym FA. Całość obserwacji powiązań neuroradiologicznych i reumatologicznych, wymaga dalszych, usystematyzowanych badań, w celu potwierdzenia powyższych hipotez.
4. Badanie DTI mózgowia to badanie nie wymagające podania środka kontrastowego, które u osób z neurologicznymi objawami w przebiegu PZS (neuro-PZS) mogłoby być bardzo użytecznym narzędziem wykorzystywanym w skriningu oraz monitorowaniu nasilenia zajęcia dróg istoty białej. DTI mogłoby również posłużyć jako narzędzie decydujące o konieczności włączenia leczenia, monitorowania leczenia lub zmianę/intensyfikację leczenia.

5. Wykazano użyteczność automatycznych metod zbierania pomiarów w badaniu tensora dyfuzji MR. Zastosowanie w pełni konwolucyjnych sieci neuronowych (FCNN) TractSeg, pozwala na szybkie, a przede wszystkim powtarzalne zbieranie danych jakościowych i ilościowych. Co najważniejsze, metoda ta w minimalnym stopniu wymaga ingerencji wyspecjalizowanego radiologa. Największą przewagą metody TractSeg jest uzyskanie automatycznej, powtarzalnej segmentacji i analizy ilościowej 72 dróg istoty białej na podstawie badania DTI mózgowia w ok. 1 min.

16. Abstract

"Investigation of cerebral changes in patients with primary Sjögren's syndrome using advanced magnetic resonance imaging techniques: radiological and clinical correlations."

Introduction

Primary Sjögren's syndrome (pSS) is an autoimmune disease. Central nervous system (CNS) involvement may occur in the course of pSS. Involvement of CNS is described as uncharacteristic hyperintense periventricular or diffuse white matter foci in MRI. The aetiology of the CNS lesions is not well understood. The multifocal nature of the lesions makes previous studies insufficient.

Objectives of the study

1. To demonstrate impaired integrity of cerebral white matter in the form of altered values of quantitative parameters measured by diffusion tensor imaging (DTI).
2. To identify areas of the brain showing impaired integrity of white matter tracts in the form of decreased fractional anisotropy (FA) value.
3. To determine the correlation of quantitative measurements of DTI parameters with clinical and laboratory findings of pSS.
4. To determine the importance of DTI as a potential tool for screening and treatment monitoring of the neurological form of pSS.
5. To demonstrate the utility of artificial intelligence algorithms in the processing and presentation of quantitative parameters of DTI.

Materials and methods

A study group containing 33 patients with primary Sjögren's syndrome and a control group containing 26 healthy patients were studied in the Department of General, Interventional and Neuroradiology Radiology, USK, Wrocław from 2018 to 2022.

In the patient groups, MR examinations of the brain were performed using a Philips Ingenia MR scanner with a magnetic field strength of 3 Tesla using a 16-channel coil dedicated to the head and spine. The basic examination protocol included the following sequences: T2-

weighted images in axial, sagittal and coronal projections, FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery sequence) images in axial projection, SPGR 3D (BRAVO) T1-weighted images and diffusion-weighted MR imaging (DWI). This was followed by advanced MR techniques such as DTI.

The DTI study was reprocessed by the TractSeg algorithm, resulting in a segmentation of 72 white matter tracts for each patient, as well as quantitative values (FA) determining the integrity of the white matter tracts. Then a statistical analysis of the quantitative features against the study and control groups and clinical parameters was performed.

Results

Numerous areas with a statistically significant reduction ($p < 0.05$) in FA parameter values in the study group relative to the control group were found in the cerebellar white matter tracts, optic radiations, corticospinal tracts, fronto-pontine tracts, uncinate fasciculi, corpus callosum, and many more. The same results were observed in thalamocortical and striatocortical pathways, mainly connecting frontal areas, but also parietal and occipital areas.

There were numerous statistically significant ($p < 0.05$) correlations of FA values of particular white matter tracts with numerous rheumatological factors such as: CRP level, lymphocytes level, age at MRI examination, haemoglobin level, age at pSS diagnosis, presence of cryoglobulins, presence of hypertension, C4 level, presence of lymphadenopathy, ESSDAI score at the time of MRI examination, neutrophil level, treatment dose of hydroxychloroquine, IgG level, vitamin D3 dose and presence of SSA.

Conclusions

1. DTI examination is a sensitive advanced MRI technique for detecting impaired integrity of cerebral white matter tracts in patients with pSS. Multiple areas of the brain with statistically significant reduction in FA values in patients with pSS relative to controls were demonstrated ($p < 0.05$).
2. The greatest reduction in FA in the study group was found in the cerebellar peduncles. Other white matter tracts with statistically significant FA reduction ($p < 0.05$) included: anterior thalamic radiations, a large group of thalamocortical and striatocortical tracts, corticospinal tracts, uncinate fasciculi, inferior frontal-occipital fasciculi and others. Decreased FA has also been demonstrated in fronto-pontine tracts, which anatomically

and functionally have a strong connection to the cerebellar peduncles (mainly the superior cerebellar peduncles). A novel observation from this dissertation is the demonstration of changes in the microstructure of the cerebellar peduncles and optic radiations, which has not been reported before in the available literature.

3. Numerous associations and correlations between neuroradiological findings and rheumatological factors have been demonstrated. The correlation of CNS white matter microstructural damage with low CRP values, with haemoglobin levels, with the presence of cryoglobulins has been reported. As in the available literature, the presence of pathological RF levels was not shown to be associated with CNS white matter damage, raising the hypothesis of a possible influence of the interleukin system. A hypothesis of a possible influence of concomitant hypertension was put forward; a reduction in FA was observed in a small group of hypertensive subjects. A hypothesis was put forward about a possible protective effect of hydroxychloroquine treatment. Patients on lower doses showed areas of white matter with reduced FA value. The whole observation of neuroradiological and rheumatological correlations, requires further structured studies to confirm the above hypotheses.
4. The DTI study of the brain is a non-contrast agent study, that in patients with neurological symptoms in the course of pSS (neuro-pSS), could be a very useful tool used in screening and monitoring the severity of white matter tracts involvement. DTI could also serve as a tool for deciding whether to include treatment, monitor treatment or change/intensify treatment.
5. The utility of automated methods of collecting measurements in the study of MR diffusion tensor is demonstrated. The use of TractSeg's fully convolutional neural networks (FCNN), allows for rapid and, above all, reproducible collection of qualitative and quantitative data. Most importantly, the method minimally requires the intervention of a specialized radiologist. The greatest advantage of the TractSeg method is that it achieves automatic, reproducible segmentation and quantitative analysis of 72 white matter tracts based on DTI examination of the brain in about 1 minute.

17. Piśmiennictwo

1. Helmick CG, Felson DT, Lawrence RC, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part I. *Arthritis Rheum.* 2008;58(1):15-25. doi:10.1002/art.23177
2. Nakamura H, Shimizu T, Kawakami A. Role of Viral Infections in the Pathogenesis of Sjögren's Syndrome: Different Characteristics of Epstein-Barr Virus and HTLV-1. *J Clin Med.* 2020;9(5):1459. doi:10.3390/jcm9051459
3. Lessard CJ, Li H, Adrianto I, et al. Variants at multiple loci implicated in both innate and adaptive immune responses are associated with Sjögren's syndrome. *Nat Genet.* 2013;45(11):1284-1292. doi:10.1038/ng.2792
4. Song IW, Chen HC, Lin YF, et al. Identification of susceptibility gene associated with female primary Sjögren's syndrome in Han Chinese by genome-wide association study. *Hum Genet.* 2016;135(11):1287-1294. doi:10.1007/s00439-016-1716-0
5. Li H, Ice JA, Lessard CJ, Sivils KL. Interferons in Sjögren's Syndrome: Genes, Mechanisms, and Effects. *Front Immunol.* 2013;4:290. doi:10.3389/fimmu.2013.00290
6. Marketos N, Cinoku I, Rapti A, Mavragani CP. *Type I Interferon Signature in Sjögren's Syndrome: Pathophysiological and Clinical Implications.* Vol 37.; 2019.
7. Chen X, Wu H, Wei W. Advances in the diagnosis and treatment of Sjogren's syndrome. *Clin Rheumatol.* 2018;37(7):1743-1749. doi:10.1007/s10067-018-4153-8
8. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for Primary Sjögren's Syndrome: A Consensus and Data-Driven Methodology Involving Three International Patient Cohorts. *Arthritis and Rheumatology.* 2017;69(1):35-45. doi:10.1002/art.39859
9. Seror R, Bowman SJ, Brito-Zeron P, et al. EULAR Sjögren's syndrome disease activity index (ESSDAI): a user guide. *RMD Open.* 2015;1(1):e000022-e000022. doi:10.1136/rmdopen-2014-000022
10. Tobón GJ, Pers JO, Devauchelle-Pensec V, Youinou P. Neurological Disorders in Primary Sjögren's Syndrome. *Autoimmune Dis.* 2012;2012:645967. doi:10.1155/2012/645967
11. Tobón GJ, Pers JO, Devauchelle-Pensec V, Youinou P. Neurological Disorders in Primary Sjögren's Syndrome. *Autoimmune Dis.* 2012;2012:645967. doi:10.1155/2012/645967
12. Alexander EL. NEUROLOGIC DISEASE IN SJOGREN'S SYNDROME: MONONUCLEAR INFLAMMATORY VASCULOPATHY AFFECTING CENTRAL/PERIPHERAL NERVOUS SYSTEM AND MUSCLE. *Rheumatic Disease Clinics of North America.* 1993;19(4):869-908. doi:10.1016/s0889-857x(21)00211-8
13. ANDONOPOULOS AP, LAGOS G, DROSOS AA, MOUTSOPOULOS HM. THE SPECTRUM OF NEUROLOGICAL INVOLVEMENT IN SJÖGREN'S SYNDROME. *Rheumatology.* 1990;29(1):21-24. doi:10.1093/rheumatology/29.1.21

14. Carvajal Alegria G, Guellec D, Devauchelle-Pensec V, Saraux A. Is there specific neurological disorders of primary Sjögren's syndrome? *Joint Bone Spine*. Published online 2015. doi:10.1016/j.jbspin.2014.04.002
15. Morreale M, Marchione P, Giacomini P, et al. Neurological involvement in primary Sjögren syndrome: A focus on central nervous system. *PLoS One*. 2014;9(1). doi:10.1371/journal.pone.0084605
16. Posso-Osorio I, Naranjo-Escobar J, Loaiza DM, Polo M, Echeverri A, Tobón GJ. Neurological Involvement as the Initial Manifestation in Primary Sjögren's Syndrome - A Case Report. *Curr Rheumatol Rev*. 2019;15(3):254-258. doi:10.2174/1573397114666180731101142
17. Seror R, Ravaud P, Mariette X, et al. EULAR Sjögren's Syndrome Patient Reported Index (ESSPRI): development of a consensus patient index for primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(6):968-972. doi:10.1136/ard.2010.143743
18. Moutsopoulos HM, Sarmas JH, Talal N. IS CENTRAL NERVOUS SYSTEM INVOLVEMENT A SYSTEMIC MANIFESTATION OF PRIMARY SJOGREN'S SYNDROME? *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 1993;19(4):909-912. doi:10.1016/s0889-857x(21)00212-x
19. Segal B, Carpenter A, Walk D. Involvement of Nervous System Pathways in Primary Sjögren's Syndrome. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2008;34(4):885-906. doi:10.1016/j.rdc.2008.08.001
20. Le Guern V, Belin C, Henegar C, et al. Cognitive function and ^{99m}Tc-ECD brain SPECT are significantly correlated in patients with primary Sjögren syndrome: a case-control study. *Ann Rheum Dis*. 2009;69(01):132-137. doi:10.1136/ard.2008.090811
21. Alexander GE, Provost TT, Stevens MB, Alexander EL. Sjogren syndrome: Central nervous system manifestations. *Neurology*. 1981;31(11):1391-1391. doi:10.1212/wnl.31.11.1391
22. Sakakibara R, Hirano S, Asahina M, et al. Primary Sjogren's syndrome presenting with generalized autonomic failure. *Eur J Neurol*. 2004;11(9):635-638. doi:10.1111/j.1468-1331.2004.00846.x
23. Alexander EL, Ranzenbach MR, Kumar AJ, et al. Anti-Ro(SS-A) autoantibodies in central nervous system disease associated with Sjogren's syndrome (CNS-SS): Clinical, neuroimaging, and angiographic correlates. *Neurology*. 1994;44(5):899-899. doi:10.1212/wnl.44.5.899
24. Molina R, Provost TT, Alexander EL. Peripheral inflammatory vascular disease in Sjögren's syndrome. Association with nervous system complications. *Arthritis & Rheumatism*. 1985;28(12):1341-1347. doi:10.1002/art.1780281205
25. Alexander EL, Provost TT, Sanders ME, Frank MM, Joiner KA. Serum complement activation in central nervous system disease in sjögren's syndrome. *Am J Med*. 1988;85(4):513-518. doi:10.1016/s0002-9343(88)80087-1
26. Yaşargil MG, Türe U, Yaşargil DCH. Impact of temporal lobe surgery. *J Neurosurg*. 2004;101(5):725-738. doi:10.3171/jns.2004.101.5.0725
27. Curran EJ. A new association fiber tract in the cerebrum with remarks on the fiber tract dissection method of studying the brain. *Journal of Comparative Neurology and Psychology*. 1909;19(6):645-656. doi:10.1002/cne.920190603

28. Lanciego JL, Luquin MR, Guillén J, Giménez-Amaya JM. Multiple neuroanatomical tracing in primates. *Brain Research Protocols*. 1998;2(4):323-332. doi:10.1016/s1385-299x(98)00007-5
29. Yeterian EH, Pandya DN, Tomaiuolo F, Petrides M. The cortical connectivity of the prefrontal cortex in the monkey brain. *Cortex*. 2012;48(1):58-81. doi:10.1016/j.cortex.2011.03.004
30. Alexander AL, Eun Lee J, Lazar M, Field AS. *Diffusion Tensor Imaging of the Brain*.
31. Mamah D, Conturo TE, Harms MP, et al. Anterior thalamic radiation integrity in schizophrenia: A diffusion-tensor imaging study. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2010;183(2):144-150. doi:10.1016/j.psychres.2010.04.013
32. Assaf BAY, Ben-Sira L, Constantini S, Chang LC. *Initial Experience Diffusion Tensor Imaging in Hydrocephalus*. Vol 27.; 2023. <http://www.ajnr.org/content/27/8/>
33. Costallat BL, Ferreira DM, Lapa AT, Rittner L, Costallat LTL, Appenzeller S. Brain diffusion tensor MRI in systematic lupus erythematosus: A systematic review. *Autoimmun Rev*. 2018;17(1):36-43. doi:10.1016/j.autrev.2017.11.008
34. Jeantroux J, Kremer S, Lin XZ, et al. Diffusion tensor imaging of normal-appearing white matter in neuromyelitis optica. *Journal of Neuroradiology*. 2012;39(5):295-300. doi:10.1016/j.neurad.2011.10.003
35. O'Sullivan M, Morris RG, Huckstep B, Jones DK, Williams SCR, Markus HS. Diffusion tensor MRI correlates with executive dysfunction in patients with ischaemic leukoaraiosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(3):441-447. doi:10.1136/jnnp.2003.014910
36. Moeller FG, Hasan KM, Steinberg JL, et al. Diffusion tensor imaging eigenvalues: Preliminary evidence for altered myelin in cocaine dependence. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2007;154(3):253-258. doi:10.1016/j.psychres.2006.11.004
37. Gross DW, Concha L, Beaulieu C. Extratemporal White Matter Abnormalities in Mesial Temporal Lobe Epilepsy Demonstrated with Diffusion Tensor Imaging. *Epilepsia*. 2006;47(8):1360-1363. doi:<https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00603.x>
38. Zappalà G, Thiebaut de Schotten M, Eslinger PJ. Traumatic brain injury and the frontal lobes: What can we gain with diffusion tensor imaging? *Cortex*. 2012;48(2):156-165. doi:10.1016/j.cortex.2011.06.020
39. Segal BM, Mueller BA, Zhu X, et al. Disruption of brain white matter microstructure in primary Sjögren's syndrome: Evidence from diffusion tensor imaging. *Rheumatology*. 2010;49(8):1530-1539. doi:10.1093/rheumatology/keq070
40. Choi SJ, Lim KO, Monteiro I, Reisberg B. Diffusion Tensor Imaging of Frontal White Matter Microstructure in Early Alzheimer's Disease: A Preliminary Study. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2005;18(1):12-19. doi:10.1177/0891988704271763
41. Ortibus E, Verhoeven J, Sunaert S, Casteels I, de Cock P, Lagae L. Integrity of the inferior longitudinal fasciculus and impaired object recognition in children: A diffusion tensor imaging study. *Dev Med Child Neurol*. 2012;54(1):38-43. doi:10.1111/j.1469-8749.2011.04147.x
42. Deppe M, Tabelow K, Krämer J, et al. Evidence for early, non-lesional cerebellar damage in patients with multiple sclerosis: DTI measures correlate with disability, atrophy, and disease duration. *Multiple Sclerosis*. 2016;22(1):73-84. doi:10.1177/1352458515579439

43. Basser PJ, Pierpaoli C. Microstructural and Physiological Features of Tissues Elucidated by Quantitative-Diffusion-Tensor MRI. *J Magn Reson B*. 1996;111(3):209-219. doi:10.1006/jmrb.1996.0086
44. Koay CG, Chang LC, Carew JD, Pierpaoli C, Basser PJ. A unifying theoretical and algorithmic framework for least squares methods of estimation in diffusion tensor imaging. *Journal of Magnetic Resonance*. 2006;182(1):115-125. doi:10.1016/j.jmr.2006.06.020
45. Alexander AL, Hasan K, Kindlmann G, Parker DL, Tsuruda JS. A geometric analysis of diffusion tensor measurements of the human brain. *Magn Reson Med*. 2000;44(2):283-291. doi:10.1002/1522-2594(200008)44:2<283::aid-mrm16>3.0.co;2-v
46. Song SK, Sun SW, Ramsbottom MJ, Chang C, Russell J, Cross AH. Dysmyelination Revealed through MRI as Increased Radial (but Unchanged Axial) Diffusion of Water. *Neuroimage*. 2002;17(3):1429-1436. doi:10.1006/nimg.2002.1267
47. Stieltjes B, Kaufmann WE, van Zijl PCM, et al. Diffusion Tensor Imaging and Axonal Tracking in the Human Brainstem. *Neuroimage*. 2001;14(3):723-735. doi:10.1006/nimg.2001.0861
48. Sorensen AG, Wu O, Copen WA, et al. Human Acute Cerebral Ischemia: Detection of Changes in Water Diffusion Anisotropy by Using MR Imaging. *Radiology*. 1999;212(3):785-792. doi:10.1148/radiology.212.3.r99se24785
49. Liu Y, D'Arceuil HE, Westmoreland S, et al. Serial Diffusion Tensor MRI After Transient and Permanent Cerebral Ischemia in Nonhuman Primates. *Stroke*. 2007;38(1):138-145. doi:10.1161/01.str.0000252127.07428.9c
50. van Gelderen P, de Vleeschouwer MHM, DesPres D, Pekar J, van Zijl PCM, Moonen CTW. Water diffusion and acute stroke. *Magn Reson Med*. 1994;31(2):154-163. doi:10.1002/mrm.1910310209
51. Tyszka JM, Readhead C, Bearer EL, Pautler RG, Jacobs RE. Statistical diffusion tensor histology reveals regional dysmyelination effects in the shiverer mouse mutant. *Neuroimage*. 2006;29(4):1058-1065. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.08.037
52. Song SK, Yoshino J, Le TQ, et al. Demyelination increases radial diffusivity in corpus callosum of mouse brain. *Neuroimage*. 2005;26(1):132-140. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.01.028
53. Henry RG, Oh J, Nelson SJ, Pelletier D. Directional diffusion in relapsing-remitting multiple sclerosis: A possible in vivo signature of Wallerian degeneration. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2003;18(4):420-426. doi:10.1002/jmri.10379
54. Concha L, Gross DW, Wheatley BM, Beaulieu C. Diffusion tensor imaging of time-dependent axonal and myelin degradation after corpus callosotomy in epilepsy patients. *Neuroimage*. 2006;32(3):1090-1099. doi:10.1016/J.NEUROIMAGE.2006.04.187
55. Werring DJ, Clark CA, Barker GJ, Thompson AJ, Miller DH. Diffusion tensor imaging of lesions and normal-appearing white matter in multiple sclerosis. *Neurology*. 1999;52(8):1626-1626. doi:10.1212/wnl.52.8.1626
56. Wu YC, Field AS, Chung MK, Badie B, Alexander AL. Quantitative analysis of diffusion tensor orientation: Theoretical framework. *Magn Reson Med*. 2004;52(5):1146-1155. doi:10.1002/mrm.20254

57. Tsuchiya K, Fujikawa A, Nakajima M, Honya K. Differentiation between solitary brain metastasis and high-grade glioma by diffusion tensor imaging. *Br J Radiol.* 2005;78(930):533-537. doi:10.1259/bjr/68749637
58. Beppu T, Inoue T, Shibata Y, et al. Fractional anisotropy value by diffusion tensor magnetic resonance imaging as a predictor of cell density and proliferation activity of glioblastomas. *Surg Neurol.* 2005;63(1):56-61. doi:10.1016/j.surneu.2004.02.034
59. Tropine A, Vucurevic G, Delani P, et al. Contribution of diffusion tensor imaging to delineation of gliomas and glioblastomas. *Journal of Magnetic Resonance Imaging.* 2004;20(6):905-912. doi:10.1002/jmri.20217
60. Yung A, Poon G, Qiu DQ, et al. White matter volume and anisotropy in preterm children: A pilot study of neurocognitive correlates. *Pediatr Res.* 2007;61(6):732-736. doi:10.1203/pdr.0b013e31805365db
61. Müller MJ, Greverus D, Weibrich C, et al. Diagnostic utility of hippocampal size and mean diffusivity in amnesic MCI. *Neurobiol Aging.* 2007;28(3):398-403. doi:10.1016/J.NEUROBIOLAGING.2006.01.009
62. Frontal White Matter Microstructure and Treatment Response of Late-Life Depression A Preliminary Study.
63. Holtmannspötter M, Peters N, Opherck C, et al. Diffusion magnetic resonance histograms as a surrogate marker and predictor of disease progression in CADASIL a two-year follow-up study. *Stroke.* 2005;36(12):2559-2565. doi:10.1161/01.STR.0000189696.70989.a4
64. Stinear CM, Barber PA, Smale PR, Coxon JP, Fleming MK, Byblow WD. Functional potential in chronic stroke patients depends on corticospinal tract integrity. *Brain.* 2007;130(1):170-180. doi:10.1093/brain/awl333
65. Andrianopoulou A, Zikou AK, Astrakas LG, et al. Functional connectivity and microstructural changes of the brain in primary Sjögren syndrome: the relationship with depression. *Acta radiol.* 2020;61(12):1684-1694. doi:10.1177/0284185120909982
66. Tzarouchi LC, Zikou AK, Tsifetaki N, et al. White matter water diffusion changes in primary Sjögren syndrome. *American Journal of Neuroradiology.* 2014;35(4):680-685. doi:10.3174/ajnr.A3756
67. Petrides M, Pandya DN. Efferent association pathways originating in the caudal prefrontal cortex in the macaque monkey. *Journal of Comparative Neurology.* 2006;498(2):227-251. doi:10.1002/cne.21048
68. van der Knaap LJ, van der Ham IJM. How does the corpus callosum mediate interhemispheric transfer? A review. *Behavioural Brain Research.* 2011;223(1):211-221. doi:10.1016/j.bbr.2011.04.018
69. BISHOP KM, WAHLSTEN D. Sex Differences in the Human Corpus Callosum: Myth or Reality? *Neurosci Biobehav Rev.* 1997;21(5):581-601. doi:https://doi.org/10.1016/S0149-7634(96)00049-8
70. Putnam MC, Wig GS, Grafton ST, Kelley WM, Gazzaniga MS. Structural organization of the corpus callosum predicts the extent and impact of cortical activity in the nondominant hemisphere. *Journal of Neuroscience.* 2008;28(11):2912-2918. doi:10.1523/JNEUROSCI.2295-07.2008

71. Bloom JS, Hynd GW. The role of the corpus callosum in interhemispheric transfer of information: Excitation or inhibition? *Neuropsychol Rev.* 2005;15(2):59-71. doi:10.1007/s11065-005-6252-y
72. Welcome SE, Chiarello C. *How Dynamic Is Interhemispheric Interaction? Effects of Task Switching on the across-Hemisphere Advantage.*
73. Fabri M. Functional topography of the corpus callosum investigated by DTI and fMRI. *World J Radiol.* 2014;6(12):895. doi:10.4329/wjr.v6.i12.895
74. Fabri M. Functional topography of the corpus callosum investigated by DTI and fMRI. *World J Radiol.* 2014;6(12):895. doi:10.4329/wjr.v6.i12.895
75. Zarei M, Johansen-Berg H, Smith S, Ciccarelli O, Thompson AJ, Matthews PM. Functional anatomy of interhemispheric cortical connections in the human brain. *J Anat.* 2006;209(3):311-320. doi:10.1111/j.1469-7580.2006.00615.x
76. Fenlon LR, Suarez R, Lynton Z, Richards LJ. The evolution, formation and connectivity of the anterior commissure. *Semin Cell Dev Biol.* 2021;118:50-59. doi:10.1016/j.semcdb.2021.04.009
77. Gerrish AC, Thomas AG, Dineen RA. Brain white matter tracts: Functional anatomy and clinical relevance. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI.* 2014;35(5):432-444. doi:10.1053/j.sult.2014.06.003
78. Lavrador JP, Ferreira V, Lourenço M, et al. White-matter commissures: a clinically focused anatomical review. *Surgical and Radiologic Anatomy.* 2019;41(6):613-624. doi:10.1007/s00276-019-02218-7
79. Christiansen K, Metzler-Baddeley C, Parker GD, et al. Topographic separation of fornical fibers associated with the anterior and posterior hippocampus in the human brain: An MRI-diffusion study. *Brain Behav.* 2017;7(1). doi:10.1002/brb3.604
80. Thomas AG, Koumellis P, Dineen RA. The fornix in health and disease: An imaging review. *Radiographics.* 2011;31(4):1107-1121. doi:10.1148/rg.314105729
81. GAFFAN D, GAFFAN EA. AMNESIA IN MAN FOLLOWING TRANSECTION OF THE FORNIX. *Brain.* 1991;114(6):2611-2618. doi:10.1093/brain/114.6.2611
82. Buckley MJ, Wilson CRE, Gaffan D. Fornix transection impairs visuospatial memory acquisition more than retrieval. *Behavioral Neuroscience.* 2008;122(1):44-53. doi:10.1037/0735-7044.122.1.44
83. Ronthal M. Textbook of Clinical Neurology, 2nd Edition. *Neurology.* 2004;62(12):2338-2338. doi:10.1212/wnl.62.12.2338
84. Bubb EJ, Metzler-Baddeley C, Aggleton JP. The cingulum bundle: Anatomy, function, and dysfunction. *Neurosci Biobehav Rev.* 2018;92:104-127. doi:10.1016/j.neubiorev.2018.05.008
85. Maldonado IL, Parente de Matos V, Castro Cuesta TA, Herbet G, Destrieux C. The human cingulum: From the limbic tract to the connectionist paradigm. *Neuropsychologia.* 2020;144. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2020.107487
86. Welniarz Q, Dusart I, Roze E. The corticospinal tract: Evolution, development, and human disorders. *Dev Neurobiol.* 2017;77(7):810-829. doi:10.1002/dneu.22455

87. Seo JP, Jang SH. Different characteristics of the corticospinal tract according to the cerebral origin: DTI study. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2013;34(7):1359-1363. doi:10.3174/ajnr.A3389
88. Strotzer M. One century of brain mapping using Brodmann areas. *Clin Neuroradiol*. 2009;19(3):179-186. doi:10.1007/s00062-009-9002-3
89. Karbasforoushan H, Tian R, Baker J. There is a topographic organization in human cortico-pontine connectivity. *Brain Commun*. 2022;4(2). doi:10.1093/braincomms/fcac047
90. Jang SH, Chang PH, Kim YK, Seo JP. Anatomical location of the frontopontine fibers in the internal capsule in the human brain: A diffusion tensor tractography study. *Neuroreport*. 2014;25(2):117-121. doi:10.1097/WNR.000000000000076
91. Meola A, Yeh FC, Fellows-Mayle W, Weed J, Fernandez-Miranda JC. Human Connectome-Based Tractographic Atlas of the Brainstem Connections and Surgical Approaches. *Neurosurgery*. 2016;79(3):437-454. doi:10.1227/NEU.0000000000001224
92. Habas C. Functional imaging of the deep cerebellar nuclei: A review. *Cerebellum*. 2010;9(1):22-28. doi:10.1007/s12311-009-0119-3
93. Perrini P, Tiezzi G, Castagna M, Vannozzi R. Three-dimensional microsurgical anatomy of cerebellar peduncles. *Neurosurg Rev*. 2013;36(2):215-225. doi:10.1007/s10143-012-0417-y
94. Habas C. Functional imaging of the deep cerebellar nuclei: A review. *Cerebellum*. 2010;9(1):22-28. doi:10.1007/s12311-009-0119-3
95. Jissendi P, Baudry S, Balériaux D. Diffusion tensor imaging (DTI) and tractography of the cerebellar projections to prefrontal and posterior parietal cortices: A study at 3T. *Journal of Neuroradiology*. 2008;35(1):42-50. doi:10.1016/j.neurad.2007.11.001
96. Basile GA, Quartu M, Bertino S, et al. Red nucleus structure and function: from anatomy to clinical neurosciences. *Brain Struct Funct*. 2021;226(1):69-91. doi:10.1007/s00429-020-02171-x
97. Janusz Moryś JN. *MÓZG CZŁOWIEKA. ANATOMIA CZYNNOŚCIOWA MÓZGOWIA. TOM 2*. Vol 2. 8th ed.; 2021.
98. Morales H, Tomsick T. Middle cerebellar peduncles: Magnetic resonance imaging and pathophysiologic correlate. *World J Radiol*. 2015;7(12):438. doi:10.4329/wjr.v7.i12.438
99. Deppe M, Tabelow K, Krämer J, et al. Evidence for early, non-lesional cerebellar damage in patients with multiple sclerosis: DTI measures correlate with disability, atrophy, and disease duration. *Multiple Sclerosis*. 2016;22(1):73-84. doi:10.1177/1352458515579439
100. Duffau H. White Matter Pathways in the Human. In: *Neurobiology of Language*. Elsevier Inc.; 2015:129-137. doi:10.1016/B978-0-12-407794-2.00011-0
101. Zhang X, Kedar ; S, Lynn ; M J, Newman ; N J, Biousse V. *Homonymous Hemianopias Clinical-Anatomic Correlations in 904 Cases*. Vol 66.; 2006. www.neurology.org
102. Gras-Combe G, Moritz-Gasser S, Herbet G, Duffau H. Intraoperative subcortical electrical mapping of optic radiations in awake surgery for glioma involving visual pathways: Clinical article. *J Neurosurg*. 2012;117(3):466-473. doi:10.3171/2012.6.JNS111981

103. Von Der Heide RJ, Skipper LM, Klobusicky E, Olson IR. Dissecting the uncinate fasciculus: Disorders, controversies and a hypothesis. *Brain*. 2013;136(6):1692-1707. doi:10.1093/brain/awt094
104. Herbet G, Zemmoura I, Duffau H. Functional Anatomy of the Inferior Longitudinal Fasciculus: From Historical Reports to Current Hypotheses. *Front Neuroanat*. 2018;12. doi:10.3389/fnana.2018.00077
105. Catani M, Jones DK, Donato R, Ffytche DH. Occipito-temporal connections in the human brain. *Brain*. 2003;126(9):2093-2107. doi:10.1093/brain/awg203
106. Sarubbo S, De Benedictis A, Maldonado IL, Basso G, Duffau H. Frontal terminations for the inferior fronto-occipital fascicle: Anatomical dissection, DTI study and functional considerations on a multi-component bundle. *Brain Struct Funct*. 2013;218(1):21-37. doi:10.1007/s00429-011-0372-3
107. Wahl M, Li YO, Ng J, et al. Microstructural correlations of white matter tracts in the human brain. *Neuroimage*. 2010;51(2):531-541. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.02.072
108. Catani M, Jones DK, Donato R, ffytche DH. Occipito-temporal connections in the human brain. *Brain*. 2003;126(9):2093-2107. doi:10.1093/brain/awg203
109. Latini F, Trevisi G, Fahlström M, et al. New Insights Into the Anatomy, Connectivity and Clinical Implications of the Middle Longitudinal Fasciculus. *Front Neuroanat*. 2021;14. doi:10.3389/fnana.2020.610324
110. Herbet G, Moritz-Gasser S, Duffau H. Direct evidence for the contributive role of the right inferior fronto-occipital fasciculus in non-verbal semantic cognition. *Brain Struct Funct*. 2017;222(4):1597-1610. doi:10.1007/s00429-016-1294-x
111. Herrero MT, Barcia C, Navarro JM. Functional anatomy of thalamus and basal ganglia. *Child's Nervous System*. 2002;18(8):386-404. doi:10.1007/s00381-002-0604-1
112. Guillery RW. *Anatomical Evidence Concerning the Role of the Thalamus in Corticocortical Communication: A Brief Review*. Vol 187.; 1995.
113. Wasserthal J, Neher P, Maier-Hein KH. TractSeg - Fast and accurate white matter tract segmentation. *Neuroimage*. 2018;183:239-253. doi:10.1016/j.neuroimage.2018.07.070
114. Thiebaut de Schotten M, ffytche DH, Bizzi A, et al. Atlasing location, asymmetry and inter-subject variability of white matter tracts in the human brain with MR diffusion tractography. *Neuroimage*. 2011;54(1):49-59. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.07.055
115. Wang R, Benner T, Sorensen AG, Wedeen VJ. *Diffusion Toolkit: A Software Package for Diffusion Imaging Data Processing and Tractography*. <http://www.fmrib.ox.ac.uk/>.
116. Yendiki A, Panneck P, Srinivasan P, et al. Automated probabilistic reconstruction of white-matter pathways in health and disease using an atlas of the underlying anatomy. *Front Neuroinform*. 2011;5. doi:10.3389/fninf.2011.00023
117. Wassermann D, Makris N, Rathi Y, et al. The white matter query language: a novel approach for describing human white matter anatomy. *Brain Struct Funct*. 2016;221(9):4705-4721. doi:10.1007/s00429-015-1179-4

118. Cook PA, Zhang H, Avants BB, et al. *LNCS 3749 - An Automated Approach to Connectivity-Based Partitioning of Brain Structures.*; 2005.
119. Siless V, Chang K, Fischl B, Yendiki A. AnatomicCuts: Hierarchical clustering of tractography streamlines based on anatomical similarity. *Neuroimage*. 2018;166:32-45. doi:10.1016/j.neuroimage.2017.10.058
120. O'Donnell LJ, Suter Y, Rigolo L, et al. Automated white matter fiber tract identification in patients with brain tumors. *Neuroimage Clin*. 2017;13:138-153. doi:10.1016/j.nicl.2016.11.023
121. Eckstein I, Shattuck DW, Stein JL, et al. Active fibers: Matching deformable tract templates to diffusion tensor images. *Neuroimage*. 2009;47:T82-T89. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.01.065
122. Bazin PL, Ye C, Bogovic JA, et al. Direct segmentation of the major white matter tracts in diffusion tensor images. *Neuroimage*. 2011;58(2):458-468. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.06.020
123. Guo W, Chen Y, Zeng Q. A geometric flow-based approach for diffusion tensor image segmentation. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci*. 2008;366(1874):2279-2292. doi:10.1098/rsta.2008.0042
124. Lenglet C, Rousson M, Deriche R. DTI segmentation by statistical surface evolution. *IEEE Trans Med Imaging*. 2006;25(6):685-700. doi:10.1109/tmi.2006.873299
125. Ratnarajah N, Qiu A. Multi-label segmentation of white matter structures: Application to neonatal brains. *Neuroimage*. 2014;102:913-922. doi:10.1016/j.neuroimage.2014.08.001
126. Ronneberger O, Fischer P, Brox T. U-Net: Convolutional Networks for Biomedical Image Segmentation. Published online May 18, 2015. <http://arxiv.org/abs/1505.04597>
127. Dumoulin V, Visin F. A guide to convolution arithmetic for deep learning. Published online March 23, 2016. <http://arxiv.org/abs/1603.07285>
128. Glasser MF, Sotiropoulos SN, Wilson JA, et al. The minimal preprocessing pipelines for the Human Connectome Project. *Neuroimage*. 2013;80:105-124. doi:10.1016/j.neuroimage.2013.04.127
129. Improved probabilistic streamlines tractography by 2nd order integration over fibre orientation distributions.
130. Fischl B. FreeSurfer. *Neuroimage*. 2012;62(2):774-781. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.01.021
131. Garyfallidis E, Brett M, Correia MM, Williams GB, Nimmo-Smith I. QuickBundles, a Method for Tractography Simplification. *Front Neurosci*. 2012;6. doi:10.3389/fnins.2012.00175
132. Basser PJ, Mattiello J, LeBihan D. MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophys J*. 1994;66(1):259-267. doi:10.1016/S0006-3495(94)80775-1
133. Rygiel P. <https://github.com/PatRyg99/Sjogren-Tractography>.
134. Kumar A. <https://vitalflux.com/pearson-correlation-coefficient-statistical-significance/>.
135. Christidi F, Karavasilis E, Samiotis K, Bisdas S, Papanikolaou N. Fiber tracking: A qualitative and quantitative comparison between four different software tools on the reconstruction of major white matter tracts. *Eur J Radiol Open*. 2016;3:153-161. doi:10.1016/j.ejro.2016.06.002

136. Yeatman JD, Dougherty RF, Myall NJ, Wandell BA, Feldman HM. Tract Profiles of White Matter Properties: Automating Fiber-Tract Quantification. *PLoS One*. 2012;7(11). doi:10.1371/journal.pone.0049790
137. Yeatman JD, Dougherty RF, Myall NJ, Wandell BA, Feldman HM. Tract Profiles of White Matter Properties: Automating Fiber-Tract Quantification. *PLoS One*. 2012;7(11). doi:10.1371/journal.pone.0049790
138. Danielian LE, Iwata NK, Thomasson DM, Floeter MK. Reliability of fiber tracking measurements in diffusion tensor imaging for longitudinal study. *Neuroimage*. 2010;49(2):1572-1580. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.08.062
139. Moreira I, Teixeira F, Martins Silva A, Vasconcelos C, Farinha F, Santos E. Frequent involvement of central nervous system in primary Sjögren syndrome. *Rheumatol Int*. 2015;35(2):289-294. doi:10.1007/s00296-014-3097-9
140. Huang WS, Chiu PY, Kao A, Tsai CH, Lee CC. Detecting abnormal regional cerebral blood flow in patients with primary Sjögren's syndrome by technetium-99m ethyl cysteinate dimer single photon emission computed tomography of the brain? a preliminary report. *Rheumatol Int*. 2003;23(4):174-177. doi:10.1007/s00296-002-0272-1
141. Kao CH, Ho YJ, Lan JL, Changlai SP, Chieng PU. *Regional Cerebral Blood Flow and Glucose Metabolism in Sjögren's Syndrome*.
142. Massara A, Bonazza S, Castellino G, et al. Central nervous system involvement in Sjögren's syndrome: unusual, but not unremarkable--clinical, serological characteristics and outcomes in a large cohort of Italian patients. *Rheumatology*. 2010;49(8):1540-1549. doi:10.1093/rheumatology/keq111
143. Harboe E, Beyer MK, Greve OJ, et al. Cerebral white matter hyperintensities are not increased in patients with primary Sjögren's syndrome. *Eur J Neurol*. Published online 2009. doi:10.1111/j.1468-1331.2009.02537.x
144. Westin CF, Maier SE, Mamata H, Nabavi A, Jolesz FA, Kikinis R. *P Processing and Visualization for Diffusion Tensor MRI*. Vol 6.; 2002. www.elsevier.com/locate/media
145. Basser PJ, Pierpaoli C. *Microstructural and Physiological Features of Tissues Elucidated by Quantitative-Diffusion-Tensor MRI*. Vol 111.; 1996.
146. Le Bihan D, Mangin JF, Poupon C, et al. *Diffusion Tensor Imaging: Concepts and Applications*.; 2001.
147. Ranzenberger LR ST. Diffusion Tensor Imaging. *StatPearls [Internet]*. Published online 2023.
148. Pache F, Zimmermann H, Finke C, et al. Brain parenchymal damage in neuromyelitis optica spectrum disorder – A multimodal MRI study. *Eur Radiol*. 2016;26(12):4413-4422. doi:10.1007/s00330-016-4282-x
149. Hornberger M, Geng J, Hodges JR. Convergent grey and white matter evidence of orbitofrontal cortex changes related to disinhibition in behavioural variant frontotemporal dementia. *Brain*. 2011;134(9):2502-2512. doi:10.1093/brain/awr173

150. Mahoney C, Rossor MN, Fox NC, Warren JD. 019 Profiles of white matter degeneration in frontotemporal dementia. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2012;83(3):e1.182-e1. doi:10.1136/jnnp-2011-301993.61
151. Johnson CP, Juranek J, Kramer LA, Prasad MR, Swank PR, Ewing-Cobbs L. Predicting behavioral deficits in pediatric traumatic brain injury through uncinate fasciculus integrity. *J Int Neuropsychol Soc*. 2011;17(4):663-673. doi:10.1017/S1355617711000464
152. Edelstyn NMJ, Oyebode F, Barrett K. The Delusions of Capgras and Intermetamorphosis in a Patient with Right-Hemisphere White-Matter Pathology. *Psychopathology*. 2001;34(6):299-304. doi:10.1159/000049328
153. Politis M, Loane C. Reduplicative Paramnesia: A Review. *Psychopathology*. 2012;45(6):337-343. doi:10.1159/000337748
154. Dick AS, Tremblay P. Beyond the arcuate fasciculus: Consensus and controversy in the connectonal anatomy of language. *Brain*. 2012;135(12):3529-3550. doi:10.1093/brain/aws222
155. Ozgocmen S, Gur A. *Treatment of Central Nervous System Involvement Associated with Primary Sjögren's Syndrome*. Vol 14.; 2008.
156. Black S, Kushner I, Samols D. C-reactive Protein. *Journal of Biological Chemistry*. 2004;279(47):48487-48490. doi:10.1074/jbc.r400025200
157. Panush RS. 2012 Provisional classification criteria for polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. *Yearbook of Medicine*. 2012;2012:21. doi:10.1016/j.ymed.2012.09.009
158. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(9):1580-1588. doi:10.1136/ard.2010.138461
159. Bianchi M, Kozyrev S V, Notarnicola A, et al. Contribution of Rare Genetic Variation to Disease Susceptibility in a Large Scandinavian Myositis Cohort. *Arthritis & Rheumatology*. 2022;74(2):342-352. doi:https://doi.org/10.1002/art.41929
160. Witas R, Gupta S, Nguyen CQ. Contributions of Major Cell Populations to Sjögren's Syndrome. *J Clin Med*. 2020;9(9):3057. doi:10.3390/jcm9093057
161. Gabay C, Roux-Lombard P, de Moerloose P, Dayer JM, Vischer T, Guerne PA. Absence of correlation between interleukin 6 and C-reactive protein blood levels in systemic lupus erythematosus compared with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1993;20(5):815—821. <http://europepmc.org/abstract/MED/8336307>
162. Gaitonde S, Samols D, Kushner I. C-reactive protein and systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*. 2008;59(12):1814-1820. doi:10.1002/art.24316
163. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of Myocardial Damage and Inflammation in Relation to Long-Term Mortality in Unstable Coronary Artery Disease. *New England Journal of Medicine*. 2000;343(16):1139-1147. doi:10.1056/nejm200010193431602
164. Ganrot PO, Kindmark CO. C-reactive Protein - A Phagocytosis-promoting Factor. *Scand J Clin Lab Invest*. 1969;24(3):215-219. doi:10.3109/00365516909080155

165. Lu J, Marnell LL, Marjon KD, Mold C, Du Clos TW, Sun PD. Structural recognition and functional activation of Fcγ₂R by innate pentraxins. *Nature*. 2008;456(7224):989-992. doi:10.1038/nature07468
166. Mortensen RF, Osmand AP, Lint TF, Gewurz H. Interaction of C-Reactive Protein with Lymphocytes and Monocytes: Complement-Dependent Adherence and Phagocytosis. *The Journal of Immunology*. 1976;117(3):774-781. doi:10.4049/jimmunol.117.3.774
167. Lu J, Mold C, Du Clos TW, Sun PD. Pentraxins and Fc Receptor-Mediated Immune Responses. *Front Immunol*. 2018;9:2607. doi:10.3389/fimmu.2018.02607
168. Manolov DE, Röcker C, Hombach V, Nienhaus GU, Torzewski J. Ultrasensitive Confocal Fluorescence Microscopy of C-Reactive Protein Interacting With Fcγ₂R. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24(12):2372-2377. doi:10.1161/01.atv.0000147407.17137.02
169. Mold C, Du Clos TW. C-Reactive Protein Increases Cytokine Responses to *Streptococcus pneumoniae* through Interactions with Fcγ Receptors. *The Journal of Immunology*. 2006;176(12):7598-7604. doi:10.4049/jimmunol.176.12.7598
170. Båve U, Magnusson M, Eloranta ML, Perers A, Alm G V, Rönnblom L. Fcγ₂R Is Expressed on Natural IFN-α-Producing Cells (Plasmacytoid Dendritic Cells) and Is Required for the IFN-α Production Induced by Apoptotic Cells Combined with Lupus IgG. *The Journal of Immunology*. 2003;171(6):3296-3302. doi:10.4049/jimmunol.171.6.3296
171. Russell AI, Cunninghame Graham DS, Shepherd C, et al. Polymorphism at the C-reactive protein locus influences gene expression and predisposes to systemic lupus erythematosus. *Hum Mol Genet*. 2004;13(1):137-147. doi:10.1093/hmg/ddh021
172. Hage FG, Szalai AJ. C-Reactive Protein Gene Polymorphisms, C-Reactive Protein Blood Levels, and Cardiovascular Disease Risk. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(12):1115-1122. doi:10.1016/j.jacc.2007.06.012
173. Szalai AJ, Alarcón GS, Calvo-Alén J, et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US Cohort (LUMINA). XXX: association between C-reactive protein (CRP) gene polymorphisms and vascular events. *Rheumatology*. 2005;44(7):864-868. doi:10.1093/rheumatology/keh613
174. Szalai AJ, Wu J, Lange EM, et al. Single-nucleotide polymorphisms in the C-reactive protein (CRP) gene promoter that affect transcription factor binding, alter transcriptional activity, and associate with differences in baseline serum CRP level. *J Mol Med*. 2005;83(6):440-447. doi:10.1007/s00109-005-0658-0
175. Enocsson H, Sjöwall C, Kastbom A, et al. Association of Serum C-Reactive Protein Levels With Lupus Disease Activity in the Absence of Measurable Interferon-α and a C-Reactive Protein Gene Variant. *Arthritis & Rheumatology*. 2014;66(6):1568-1573. doi:10.1002/art.38408
176. Enocsson H, Gullstrand B, Eloranta ML, et al. C-Reactive Protein Levels in Systemic Lupus Erythematosus Are Modulated by the Interferon Gene Signature and CRP Gene Polymorphism rs1205. *Front Immunol*. 2021;11:622326. doi:10.3389/fimmu.2020.622326
177. Sebastian A, Madej M, Gajdanowicz P, et al. Interferon Gamma Targeted Therapy: Is It Justified in Primary Sjögren's Syndrome? *J Clin Med*. 2022;11(18):5405. doi:10.3390/jcm11185405
178. Rönnblom L, Eloranta ML. The interferon signature in autoimmune diseases. *Curr Opin Rheumatol*. 2013;25(2). <https://journals.lww.com/co->

rheumatology/Fulltext/2013/03000/The_interferon_signature_in_autoimmune_diseases.16.a spx

179. Ben-Eli H, Solomon A, Aframian DJ, et al. Serological and hematological characteristics of Sjogren's syndrome and dry eye syndrome patients using a novel immune serology technique. *PLoS One*. 2020;15(12):e0244712-e0244712. doi:10.1371/journal.pone.0244712
180. Seror R, Bowman SJ, Brito-Zeron P, et al. EULAR Sjögren's syndrome disease activity index (ESSDAI): a user guide. *RMD Open*. 2015;1(1):e000022-e000022. doi:10.1136/rmdopen-2014-000022
181. Margaretten M. Neurologic Manifestations of Primary Sjögren Syndrome. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2017;43(4):519-529. doi:10.1016/j.rdc.2017.06.002
182. Alexander EL. NEUROLOGIC DISEASE IN SJOGREN'S SYNDROME: MONONUCLEAR INFLAMMATORY VASCULOPATHY AFFECTING CENTRAL/PERIPHERAL NERVOUS SYSTEM AND MUSCLE. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 1993;19(4):869-908. doi:10.1016/s0889-857x(21)00211-8
183. Alexander EL, Lijewski JE, Jerdan MS, Alexander GE. Evidence of an immunopathogenic basis for central nervous system disease in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis & Rheumatism*. 1986;29(10):1223-1231. doi:10.1002/art.1780291007
184. Alexander EL. Immunopathologic mechanisms of inflammatory vascular disease in primary Sjögren's syndrome--a model. *Scand J Rheumatol Suppl* . 1986;Supplement, 61:280-285. Accessed August 4, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3473645/>
185. Sanders ME, Alexander EL, Koski CL, Frank MM, Joiner KA. Detection of activated terminal complement (C5b-9) in cerebrospinal fluid from patients with central nervous system involvement of primary Sjogren's syndrome or systemic lupus erythematosus. *The Journal of Immunology*. 1987;138(7):2095-2099. doi:10.4049/jimmunol.138.7.2095
186. Sakakibara R, Hirano S, Asahina M, et al. Primary Sjogren's syndrome presenting with generalized autonomic failure. *Eur J Neurol*. 2004;11(9):635-638. doi:10.1111/j.1468-1331.2004.00846.x
187. Alexander EL, Ranzenbach MR, Kumar AJ, et al. Anti-Ro(SS-A) autoantibodies in central nervous system disease associated with Sjogren's syndrome (CNS-SS): Clinical, neuroimaging, and angiographic correlates. *Neurology*. 1994;44(5):899-899. doi:10.1212/wnl.44.5.899
188. Bowman SJ. Primary Sjögren's syndrome. *Lupus*. 2018;27(1_suppl):32-35. doi:10.1177/0961203318801673
189. Maślińska M, Mańczak M, Kwiatkowska B, Ramsperger V, Shen L, Suresh L. IgA immunoglobulin isotype of rheumatoid factor in primary Sjögren's syndrome. *Rheumatol Int*. 2021;41(3):643-649. doi:10.1007/s00296-020-04782-3
190. Nocturne G, Virone A, Ng WF, et al. Rheumatoid Factor and Disease Activity Are Independent Predictors of Lymphoma in Primary Sjögren's Syndrome. *Arthritis & Rheumatology*. 2016;68(4):977-985. doi:10.1002/art.39518
191. Coates T, Slavotinek JP, Rischmueller M, et al. Cerebral white matter lesions in primary Sjögren's syndrome: a controlled study. *J Rheumatol*. 1999;26(6):1301—1305. <http://europepmc.org/abstract/MED/10381047>

192. van Leeuwen N, Bossema ER, Knoop H, et al. Psychological profiles in patients with Sjogren's syndrome related to fatigue: a cluster analysis. *Rheumatology*. 2014;54(5):776-783. doi:10.1093/rheumatology/keu387
193. Manzo C, Martinez-Suarez E, Kechida M, Isetta M, Serra-Mestres J. Cognitive Function in Primary Sjögren's Syndrome: A Systematic Review. *Brain Sci*. 2019;9(4):85. doi:10.3390/brainsci9040085
194. Feist E, Hermann KGA, Dankof A. Vaskulopathien bei Sjögren-Syndrom. *Z Rheumatol*. 2009;68(4):305-311. doi:10.1007/s00393-008-0400-8
195. Retamozo S, Brito-Zerón P, Ramos-Casals M. Prognostic markers of lymphoma development in primary Sjögren syndrome. *Lupus*. 2019;28(8):923-936. doi:10.1177/0961203319857132
196. MOHAMMED K, POPE J, LE RICHE N, et al. Association of Severe Inflammatory Polyarthritits in Primary Sjögren's Syndrome: Clinical, Serologic, and HLA Analysis. *J Rheumatol*. 2009;36(9):1937-1942. doi:10.3899/jrheum.080234
197. Stergiou IE, Chatzis LG, Pezoulas VC, et al. The clinical phenotype of primary Sjögren's syndrome patients with lymphadenopathy. *Clin Exp Rheumatol*. Published online 2022. doi:10.55563/clinexprheumatol/263xbc
198. Delalande S, De Seze J, Fauchais AL, et al. Neurologic manifestations in primary Sjögren syndrome: A study of 82 patients. *Medicine*. 2004;83(5):280-291. doi:10.1097/01.md.0000141099.53742.16
199. Muthukrishnan N, Maleki F, Ovens K, Reinhold C, Forghani B, Forghani R. Brief History of Artificial Intelligence. *Neuroimaging Clin N Am*. 2020;30(4):393-399. doi:10.1016/j.nic.2020.07.004
200. Kaul V, Enslin S, Gross SA. History of artificial intelligence in medicine. *Gastrointest Endosc*. 2020;92(4):807-812. doi:10.1016/j.gie.2020.06.040
201. Hanson Ch. FDA Announces First-Ever AI/ML Medical Device Draft Guidance.
202. Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ, Poline JP, Frith CD, Frackowiak RSJ. Statistical parametric maps in functional imaging: A general linear approach. *Hum Brain Mapp*. 1994;2(4):189-210. doi:10.1002/hbm.460020402
203. Davatzikos C. Machine learning in neuroimaging: Progress and challenges. *Neuroimage*. 2019;197:652-656. doi:10.1016/j.neuroimage.2018.10.003
204. Kamnitsas K, Bai W, Ferrante E, et al. *Ensembles of Multiple Models and Architectures for Robust Brain Tumour Segmentation*.
205. Fischl B, Salat DH, Busa E, et al. Whole Brain Segmentation. *Neuron*. 2002;33(3):341-355. doi:10.1016/s0896-6273(02)00569-x
206. Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, et al. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *Neuroimage*. 2004;23:S208-S219. doi:10.1016/j.neuroimage.2004.07.051
207. Penny W, Friston K, Ashburner J, Kiebel S, Nichols T. *Statistical Parametric Mapping: The Analysis of Functional Brain Images*.; 2007. doi:10.1016/B978-0-12-372560-8.X5000-1

208. Kornaropoulos EN, Winzeck S, Rumetshofer T, et al. Sensitivity of Diffusion MRI to White Matter Pathology: Influence of Diffusion Protocol, Magnetic Field Strength, and Processing Pipeline in Systemic Lupus Erythematosus. *Front Neurol.* 2022;13. doi:10.3389/fneur.2022.837385
209. Moshe YH, Ben Bashat D, Hananis Z, Teicher M, Artzi M. Utilizing the TractSeg Tool for Automatic Corticospinal Tract Segmentation in Patients With Brain Pathology. *Technol Cancer Res Treat.* 2022;21:15330338221131388-15330338221131388. doi:10.1177/15330338221131387
210. Kebiri H, Gholipour A, Cuadra MB, Karimi D. Direct segmentation of brain white matter tracts in diffusion MRI. Published online July 5, 2023. <http://arxiv.org/abs/2307.02223>
211. Tallus J, Mohammadian M, Kurki T, Roine T, Posti JP, Tenovuo O. A comparison of diffusion tensor imaging tractography and constrained spherical deconvolution with automatic segmentation in traumatic brain injury. *Neuroimage Clin.* 2023;37:103284. doi:10.1016/j.nicl.2022.103284
212. Ghazi MM, Nielsen M. FAST-AID Brain: Fast and Accurate Segmentation Tool using Artificial Intelligence Developed for Brain. Published online August 30, 2022. <http://arxiv.org/abs/2208.14360>
213. Akkus Z, Galimzianova A, Hoogi A, Rubin DL, Erickson BJ. Deep Learning for Brain MRI Segmentation: State of the Art and Future Directions. *J Digit Imaging.* 2017;30(4):449-459. doi:10.1007/s10278-017-9983-4
214. Perzyńska-Mazan J, Maślińska M, Gasik R. Neurological manifestations of primary sjögren's syndrome. *Reumatologia.* 2018;56(2):99-105. doi:10.5114/reum.2018.75521

18. Spis tabel i rycin

Tabele

Tab. 1 Podsumowanie podziału ciała modelowego i odpowiadające połączenia spoidłowe poszczególnych obszarów korowych	29
Tab. 2 Wiek pacjentów w chwili rozpoznania choroby oraz w momencie badania MR	70
Tab. 3 Procentowy udział pacjentów z obecnością poszczególnych wskaźników immunologicznych.....	71
Tab. 4 Charakterystyka punktacji wyjściowego (w momencie diagnozy) ESSDAI	71
Tab. 5 Rozkład procentowy w zależności od zajętej domeny wg ESSDAI	71
Tab. 6 Charakterystyka czynników klinicznych w momencie badania MR	72
Tab. 7 Średnie oraz odchylenia standardowe wartości FA dla dróg istoty białej z największą korelacją. Wszystkie wartości zawarte w Tab. 8. Wszystkie wartości dla grupy kontrolnej zawarte w Tab. 9.....	76
Tab. 8 Średnie i odchylenia standardowe dla wartości FA, MD oraz objętości dróg istoty białej w grupie badanej.....	77
Tab. 9 Średnie i odchylenia standardowe dla wartości FA, MD oraz objętości dróg istoty białej w grupie kontrolnej	80

Ryciny

Ryc. 1 Główny blok użyty w architekturze TractSeg ¹¹³ . Niebieskie prostokąty reprezentują wielokanałowe mapy cech. Białe prostokąty pokazują mapy cech skopiowane bezpośrednio z danego poziomu enkodera do tego samego poziomu dekodera (omijające operacje, które znajdują się w blokach poniżej). Szary numer na szczycie każdego prostokąta mówi o liczbie kanałów. Natomiast rozmiary map są podane w lewym dolnym rogu każdego prostokąta. Operacje w zakresie sieci przedstawione są poprzez różne kolory strzałek.....	60
Ryc. 2 Schemat inferencji z użyciem modelu TractSeg.	61
Ryc. 3 Przegląd wszystkich 72 dróg istoty białej mózgu (dla dróg które występują zarówno w lewej i prawej półkuli mózgu, na rycinie pokazana jest tylko droga dla prawej strony): pęczek łukowaty (ang. arcuate fascicle - AF); promienistość wzgórzowa przednia (ang. anterior	

thalamic radiation – ATR); spoidło przednie (ang. commissure anterior – CA); ciało modzelowate – dziób (CC 1), kolano (CC 2), ciało dzioba (CC 3), przedni trzon (CC 4), tylny trzon (CC 5), cieśń (CC 6), płat (CC 7) (ang. corpus callosum – rostrum, genu, rostral body, anterior midbody, posteriori midbody, isthmus, splenium, cingulum); zakręt obręczy (ang. cingulum - CG); droga korowo-rdzeniowa/droga piramidowa (ang. corticospinal tract - CST); pęczek podłużny środkowy (ang. middle longitudinal fascicle - MLF); droga czołowo-mostowa (ang. fronto-pontine tract - FPT); sklepienie (ang. fornix - FX); konar dolny mózdzku (ang. inferior cerebellar peduncle - ICP), pęczek potyliczno-czołowy dolny (ang. inferior occipito-frontal fascicle - IFO);); pęczek podłużny dolny (ang. inferior longitudinal fascicle - ILF); konar środkowy mózdzku (ang. inferior cerebellar peduncle - MCP); promienistość wzrokowa (ang. optic radiation – OR); droga ciemieniowo-potyliczno-mostowa (ang. parieto-occipital pontine tract – POPT); konar górny mózdzku (ang. superior cerebellar peduncle – SCP); pęczek podłużny górny I (ang. superior longitudinal fascicle I – SLF I); pęczek podłużny górny II (ang. superior longitudinal fascicle II – SLF II); pęczek podłużny górny III (ang. superior longitudinal fascicle III – SLF III); promienistość wzgórzowa górna (ang. superior thalamic radiation – STR); pęczek haczykowaty (ang. uncinate fascicle – UF); droga wzgórzowo-przedczołowa (ang. thalamo-prefrontal T_PREF); droga wzgórzowo-przedruchowa (ang. thalamo-premotor T_PREM); droga wzgórzowo-przedśrodkowa (ang. thalamo-precentral T_PREC); droga wzgórzowo-zaśrodkowa (ang. thalamo-postcentral T_POSTC); droga wzgórzowo-ciemieniowa (ang. thalamo-parietal - T_PAR); droga wzgórzowo-potyliczna (ang. thalamo-occipital - T_OCC); droga prążkowiowo-czołowo-oczodołowa (ang. striato-fronto-orbital – ST_FO); droga prążkowiowo-przedczołowa (ang. striato-prefrontal – ST_PREF); droga prążkowiowo-przedruchowa (ang. striato-premotor – ST_PREM); droga prążkowiowo-przedśrodkowa (ang. striato-precentral – ST_PREC); droga prążkowiowo-zaśrodkowa (ang. striato-postcentral – ST_POSTC); droga prążkowiowo-ciemieniowa (ang. striato-parietal – ST_PAR); droga prążkowiowo-potyliczna (ang. striato-occipital – ST_OCC); 64

Ryc. 4 Metodologia półautomatycznej segmentacji pęczków referencyjnych..... 66

Ryc. 5 Graficzna prezentacja rozkładu wartości FA w postaci box-plotów dla 30 dróg z najwyższą korelacją wartości FA z prawdopodobieństwem wystąpienia choroby Sjögrena. W wierszu odpowiadającym danej drodze przedstawiono korelację Pearsona (r) oraz wartość p.74

Ryc. 6 przedstawia wszystkie drogi istoty białej. Nad czerwoną linią widoczne są drogi z istotną statystycznie różnicą pomiędzy grupą badaną a kontrolną. W wierszu odpowiadającym danej drodze przedstawiono korelację Pearsona (r) oraz wartość p. 75

Ryc. 7 Korelacje czynnika klinicznego z poszczególną drogą istoty białej, z istotnie statystyczną różnicą względem grupy kontrolnej. Górny wiersz przedstawia wartość korelacji (r) dolny wiersz przedstawia wartość p..... 84