

Uniwersytet Medyczny

im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Zakład Radiologii Ogólnej, Zabiegowej i Neuroradiologii



Aleksandra Rubin-Starczewska

**Ocena zmian w mózgowiu pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni
za pomocą zaawansowanych technik rezonansu magnetycznego**

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Promotor rozprawy: prof. dr hab. n. med. Joanna Bładowska

Drugi promotor: dr hab. n. med. Magdalena Koszewicz, prof. uczelni

Wrocław 2024

Serdecznie dziękuję Pani prof. dr. hab. n. med. Joannie Bładowskiej za okazane mi zaufanie, wielkie serce oraz nieocenioną pomoc i wsparcie na każdym etapie tworzenia niniejszej pracy.

Wyrazy wdzięczności kieruję również do Pani dr. hab. n. med. Magdaleny Koszewicz, prof. uczelni, za cenne spostrzeżenia merytoryczne, poświęcony czas i życzliwość.

Dziękuję Mężowi i Rodzinie.

Moim najdroższym Rodzicom dedykuję niniejszą pracę.

SPIS TREŚCI

Spis skrótów	9
Wstęp.....	13
1. Rdzeniowy zanik mięśni (Spinal Muscular Atrophy - SMA)	15
1.1. Definicja SMA.....	15
1.2. Podłoże genetyczne i molekularne SMA	16
1.3. Diagnostyka SMA	18
1.4. Klasyfikacja SMA	19
1.5. Rdzeniowy zanik mięśni (SMA): co już wiemy ?	22
2. Wolumetria MR	28
2.1. Morfometria oparta na wokselał, VBM (Voxel-Based Morphometry)	29
2.2. Morfometria powierzchniowa, SBM (Surface-Based Morphometry)	33
2.3. Komplementarność metod VBM i SBM	35
3. Cele i założenia pracy	36
4. Materiał i metody	37
4.1. Materiał	37
4.1.1. Opis metodologii analizy statystycznej – charakterystyka grupy badanej i kontrolnej	38
4.1.2. Charakterystyka grupy kontrolnej	43
4.2. Metody.....	43
4.2.1. Opis metodologii VBM	43
4.2.2. Opis metodologii SBM.....	44
5. Wyniki	47
5.1. Wyniki analizy VBM	47
5.2. Wyniki analizy SBM.....	49
5.3. Korelacje radiologiczno-kliniczne	59
5.3.1. Zależności między parametrami radiologicznymi a cechami kategorialnymi (wiek i płeć)	59
5.3.2. Zależności między parametrami radiologicznymi a liczbą kopii genu SMN2... ..	61
5.3.3. Zależności między parametrami radiologicznymi a typem SMA	62
5.3.4. Zależności między parametrami radiologicznymi a poziomem HFMSE.....	65

5.3.5. Zależności między parametrami radiologicznymi a obecną zdolnością do chodzenia	67
5.3.6. Zależności między parametrami radiologicznymi a występowaniem skoliozy	67
5.3.7. Zależności między parametrami radiologicznymi a zmiennymi ilościowymi ..	68
6. Dyskusja	71
6.1. Omówienie wyników własnych VBM.....	71
6.2. Omówienie wyników własnych VBM w kontekście dostępnych doniesień naukowych	74
6.3. Omówienie wyników własnych SBM	77
6.4. Omówienie korelacji radiologiczno-klinicznych	78
6.4.1. Zależność parametrów radiologicznych od płci pacjentów z SMA	78
6.4.2. Zależność parametrów radiologicznych od wieku pacjentów z SMA	78
6.4.3. Zależność parametrów radiologicznych od liczby kopii genu SMN2	79
6.4.4. Zależność parametrów radiologicznych od typu SMA.....	79
6.4.5. Zależność parametrów radiologicznych od funkcji motorycznych ocenianych w skali HFMSE.....	80
6.5. Komplementarność metod VBM i SBM w analizie strukturalnej mózgu u pacjentów z SMA.....	80
6.6. Zestawienie wyników VBM i SBM.....	80
7. Ocena projektu badawczego: zalety i ograniczenia	82
8. Wnioski.....	83
9. Streszczenie	84
10. Summary	88
11. Spis tabel	91
12. Spis rycin.....	92
13. Bibliografia	93

SPIS SKRÓTÓW

AD	ang. Alzheimer's Disease – choroba Alzheimera
AI	ang. Artificial Intelligence – sztuczna inteligencja
AMAP	ang. Adaptive Maximum A Posteriori – adaptacyjne maksimum a posteriori
AMD	ang. Age-Related Macular Degeneration - zwyrodnienie plamki żółtej
ANOVA	ang. Analysis Of Variance – analiza wariancji
ASD	ang. Atrial Septal Defect – ubytek w przegrodzie międzyprzedsionkowej
CAT	ang. Manual Computational Anatomy Toolbox - ręczny zestaw narzędzi do anatomii obliczeniowej
CERES	ang. CEREBellum Segmentation - segmentacja mózdku INTEND test – ang. Children's Hospital Of Philadelphia Infant Test Of Neuro-
CHOP	muscular Disorders – test w kierunku chorób nerwowo-mięśniowych u niemowląt szpitala dziecięcego w Filadelfii
CK	ang. Creatine Kinase - kinaza kreatynowa
CSF	ang. Cerebrospinal Fluid - płyn mózgowo-rdzeniowy
CT	ang. Cortical Thickness – grubość kory mózgowej
CT	ang. Computer Tomography - tomografia komputerowa ang. Diffeomorphic Anatomic Registration Through Exponentiated Lie Algebra Al-
DARTEL	gorithm – dyfeomorficzna rejestracja anatomiczna za pomocą wykładanego algorytmu algebry Liego
DCST	ang. Dorsal Spinocerebellar Tract - droga rdzeniowo-mózdkowa tylna
DICOM	ang. Digital Imaging and Communications in Medicine - cyfrowe obrazy i komunikacja w medycynie
DNA	ang. Deoxyribonucleic Acid - kwas deoksyrybonukleinowy
DRG	ang. Dorsal Root Ganglia - zwoje korzeni grzbietowych
DTI	ang. Diffusion Tensor Imaging – obrazowanie tensorem dyfuzji
DWI	ang. Diffusion-Weighted Imaging - obrazowanie zależne od dyfuzji
EMG	ang. Electromyography – elektromiografia
FD	ang. Fractal Dimension – wymiar fraktalny
FDR	ang. False Discovery Rate – wskaźnik fałszywych odkryć
FSL	ang. FMRIB Software Library - biblioteka oprogramowania funkcjonalnego rezonansu magnetycznego mózgu
FWE	ang. Family-Wise Error – błąd rodzinny
fMR	ang. Functional Magnetic Resonance Imaging - funkcjonalny rezonans magnetyczny
FTD	ang. Frontotemporal Dementia - otępienie czołowo-skroniowe
GI	ang. Gyrfication Index – współczynnik gyryfikacji
GM	ang. Grey Matter - istota szara mózgu
HFMSE	ang. Hammersmith Functional Motor Scale - Expanded - rozszerzona skala sprawności motorycznej Hammersmith

ITS	ang. Isolated Thalamic Stroke – izolowany udar wzgórza
M	ang. Mean – średnia
MD	ang. Mean Difference - różnica średnich
MDD	ang. Major Depressive Disorder – główne zaburzenia depresyjne
MLPA	ang. Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification - amplifikacja sondy zależnej od ligacji
MN	ang. Motoneuron – motoneuron/neuron ruchowy
MoCa	ang. Montreal Cognitive Assessment - montrealaska skala oceny funkcji poznawczych
MR	ang. Magnetic Resonance - badanie rezonansu magnetycznego
mRNA	ang. Messenger RNA - RNA matrycowy
NCALD	ang. Neurocalcin Delta - neurokalcyna delta
NGS	ang. Next Generation Sequencing - sekwencjonowanie nowej generacji
NifTI	ang. Neuroimaging Informatics Technology Initiative - inicjatywa technologii informatycznych obrazowania neurologicznego
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
qPCR	ang. Quantitative Polymerase Chain Reaction - ilościowa reakcja łańcuchowa polimerazy
PD	ang. Parkinson Disease – choroba Parkinsona
pFDR	ang. Positive False Discovery Rate - współczynnik fałszywych odkryć pozytywnych
pFWE	ang. Corrected P-value For Family-Wise Error - skorygowana wartość p dla błędu rodzinnego
PLS3	ang. Plastin 3 - plastyna 3
RBM	ang. Region- or Label-Based Morphometry – morfometria oparta na wybranych obszarach
RNA	ang. Ribonucleic Acid – kwas rybonukleinowy
ROI	ang. Region Of Interest – obszar zainteresowania
SANLM	ang. Spatial Adaptive Non-Local Means - przestrzenne adaptacyjne metody średnich nie-lokalnych
SBM	ang. Surface-Based Morphometry – morfometria powierzchniowa
SD	ang. Standard Deviation - odchylenie standardowe
SD	ang. Sulcal Depth – głębokość bruzd
SM	ang. Multiple Sclerosis - stwardnienie rozsiane
SMA	ang. Spinal Muscular Atrophy - rdzeniowy zanik mięśni
SMN	ang. Survival Motor Neuron - białko przeżycia motoneuronów
SMN1 /SMNT	ang. Survival Motoneuron Gene 1/ Telomeric SMN – gen przeżycia motoneuronów alfa1/ telomerowy
SMN2 /SMNC	ang. Survival Motoneuron Gene 2/ Centromeric SMN – gen przeżycia motoneuronów alfa2/ centromerowy SMN
snRNP	ang. Small Nuclear Ribonucleoproteins - małe jądrowe nukleoproteiny
SPM	ang. Statistical Parametric Mapping – statystyczne mapowanie parametryczne

SWI	ang. Susceptibility-Weighted Imaging – badanie podatności magnetycznej
T2-zal	ang. T2-Weighted Images - obrazy T2 zależne
TIV	ang. Total Intracranial Volume - całkowita objętość przestrzeni wewnątrzczaszkowej
VBM	ang. Voxel Based Morphometry - morfometria oparta na wokselach
WHD	ang. Werdnig–Hoffmann Disease - choroba Werdniga-Hoffmanna
4HNE	ang. 4-Hydroxy-2-Nonenal - 4-hydroksy-2-nonenal
8OHdG	ang. 8-Hydroxy-2'-Deoxyguanosine – 8-hydroksy-2'-deoksyguanozyna

Badanie za pomocą rezonansu magnetycznego (Magnetic Resonance, MR) jest nieocenionym narzędziem w procesie wstępnej diagnostyki wielu jednostek chorobowych, a także monitorowania postępu choroby i odpowiedzi na leczenie (1).

Zaawansowane techniki MR, takie jak wolumetria MR, pozwalają na wgląd w ośrodkowy układ nerwowy (OUN) na poziomie niemal komórkowym oraz na nieinwazyjną ocenę nie tylko anatomii, ale i funkcji mózgu. W ostatnich latach nastąpił dynamiczny rozwój sztucznej inteligencji (Artificial Intelligence, AI) w dziedzinie medycznego obrazowania. Zaawansowane algorytmy uczenia maszynowego, zwłaszcza głębokie sieci neuronowe, są coraz częściej wykorzystywane do automatycznej segmentacji struktur nerwowych oraz pomiaru ich objętości, przynosząc korzyści w postaci szybszej, bardziej precyzyjnej i bardziej efektywnej analizy obrazów. Techniki wolumetryczne MR umożliwiają ocenę zmiany objętości mózgu z dokładnością do 3 ml (2). Ta precyzyjna informacja ilościowa umożliwia ocenę aktywności niektórych chorób neurologicznych i zmian po leczeniu (1),(3),(4).

Wolumetria MR ze względu na wysoką czułość i swoistość, stała się klinicznie istotnym elementem oceny niektórych chorób otępiennych i neurodegeneracyjnych, takich jak choroba Alzheimera (Alzheimer's Disease, AD), otępienie czołowo-skroniowe (Frontotemporal Dementia, FTD), choroba Parkinsona (Parkinson Disease, PD), jak również padaczka czy stwardnienie rozsiane (Multiple Sclerosis, MS) (1),(3),(4),(5),(6),(7). Ponadto, liczne badania wykorzystujące morfometrię opartą na wkselach (Voxel Based Morphometry, VBM) oraz morfometrię powierzchniową (Surface Based Morphometry, SBM) potwierdzają występowanie zmian strukturalnych w OUN o charakterystycznym wzorcu dystrybucji w różnych jednostkach psychiatrycznych, w tym zaburzeniach depresyjnych, schizofrenii, zaburzeniach lękowych i zespole stresu pourazowego (8),(9),(10),(11),(12).

Proksymalny rdzeniowy zanik mięśni (Spinal Muscular Atrophy, SMA) jest rzadką, genetyczną chorobą neurodegeneracyjną, w której na skutek mutacji genu SMN1 oraz deficytu białka przeżycia motoneuronów (Survival Motor Neuron, SMN), dochodzi do degeneracji i zaniku neuronów ruchowych w rogach przednich rdzenia kręgowego i pnia mózgu, zaniku mięśni, a w ciężkich przypadkach niewydolności oddechowej i śmierci w pierwszych miesiącach lub latach życia. Choroba znana jest od 1891 roku, a jej genetyczne podłoże zostało

rozpoznane pod koniec XX wieku (13). Mimo, iż w przeszłości postulowano, że SMA jest chorobą wyłącznie neuronu ruchowego, obecnie wiadomo, że SMA to choroba wielonarządowa, która wiąże się ze zmianami w ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym (14), a jej fenotyp wykracza daleko poza układ nerwowo-mięśniowy (15).

Pomimo interdyscyplinarnych badań oraz wielu osiągnięć naukowych związanych ze zrozumieniem funkcji białka SMN i patogenezą SMA, choroba ta wciąż nie jest do końca poznana. Stale weryfikowane są dotychczasowe odkrycia, a potrzeba dalszych badań jest oczywista, szczególnie w świetle przełomowych osiągnięć terapeutycznych ostatniej dekady (16).

Do tej pory opublikowano niewiele prac naukowych dotyczących metod neuroobrazowania u pacjentów z SMA. Ocena badań obrazowych najczęściej dotyczy pojedynczych przypadków najcięższych postaci SMA (typy 0 i 1). Najobszerniejszą analizę, realizowaną na grupie 25 pacjentów z SMA typu 3 i 4, przeprowadzili Querin i in. (17) oraz de Borja i in. (14). Autorzy dokonali szczegółowej oceny mózgowia i rdzenia kręgowego przy użyciu zaawansowanych technik MR, takich jak wolumetria i traktografia. Ponadto przeprowadzili szczegółową analizę mózdzku przy wykorzystaniu algorytmów CERES MR (14). Analizy zawarte w niniejszej rozprawie wskazują, że brakuje publikacji dotyczących wyników innych badań radiologicznych przeprowadzonych na większej grupie pacjentów.

Rozważając potencjalne korzyści wynikające z przeprowadzenia nowych badań, warto zwrócić uwagę na wolumetrię MR. Metody wolumetryczne MR mogą przyczynić się do głębszego zrozumienia SMA, umożliwiając dokładne obserwacje zmian strukturalnych mózgowia, w tym określonych wzorców zaniku lub anomalii. Takie informacje mogą okazać się kluczowe dla opracowania nowych strategii terapeutycznych i diagnostycznych, prowadząc do lepszego dostosowania leczenia do indywidualnych potrzeb pacjentów z SMA.

1. RDZENIOWY ZANIK MIĘŚNI (SPINAL MUSCULAR ATROPHY - SMA)

1.1. Definicja SMA

Rdzeniowy zanik mięśni to heterogenna grupa ciężkich, postępujących, neurodegeneracyjnych zaburzeń genetycznych, które, w zależności od przynależności etnicznej, dotyczą około 1:6 000/1: 10 000 urodzeń rocznie (18),(19),(20),(21), z częstością nosicielstwa wynoszącą około 1:40/1:60 (22),(23). SMA jest najczęstszą chorobą neurodegeneracyjną wieku dziecięcego (20) i zajmuje drugie miejsce po mukowiscydozie jako częsta, skracająca życie choroba autosomalna recesywna (24),(25). Zgodnie z definicją podaną przez Ministerstwo Zdrowia (która jest spójna z obowiązującą w Unii Europejskiej), SMA klasyfikowany jest jako choroba rzadka, czyli schorzenie o podłożu najczęściej genetycznym, którego częstość występowania wynosi nie więcej niż 5 na 10 000 osób, a przebieg choroby jest ciężki i przewlekły (26). Proksymalny rdzeniowy zanik mięśni SMA charakteryzuje się osłabieniem i zanikiem mięśni wynikającym z postępującej degeneracji i nieodwracalnej utraty komórek ruchowych rogów przednich rdzenia kręgowego (tj. dolnych neuronów ruchowych/motoneuronów alfa) oraz jąder pnia mózgu. Początek objawów klinicznych może wystąpić począwszy od okresu prenatalnego aż po wiek dorosły (27).

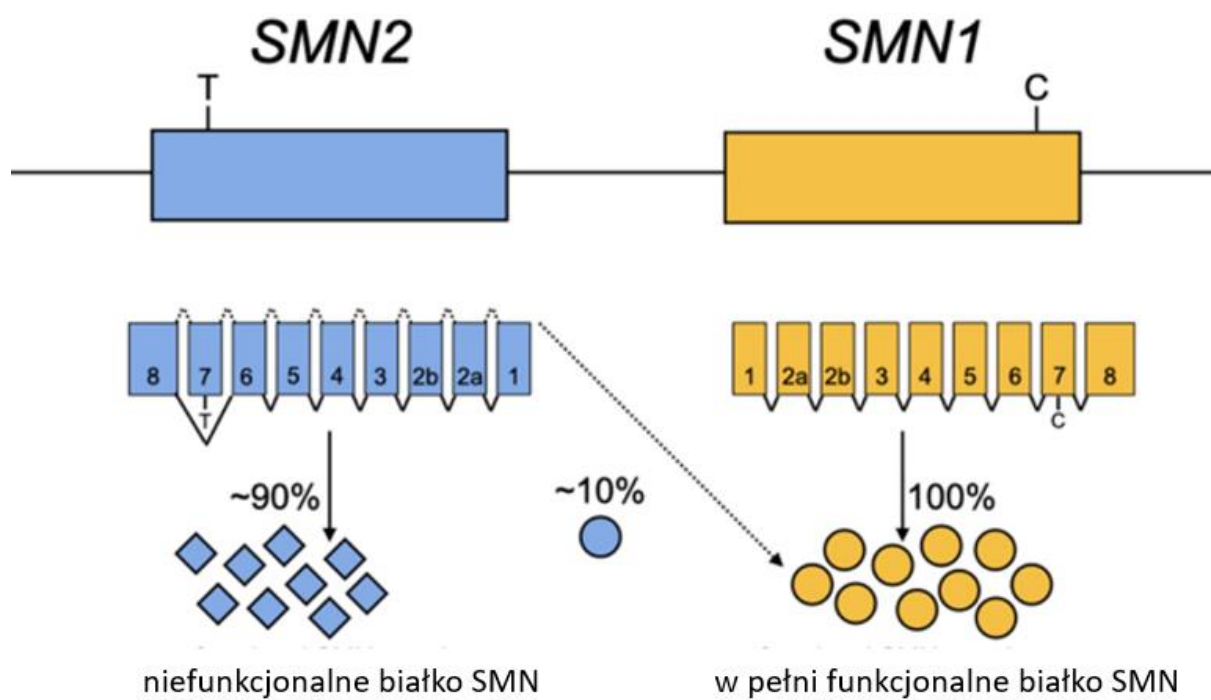
Postępująca degeneracja neuronów ruchowych w rdzeniu kręgowym zaburza stymulację nerwową mięśni poprzecznie prążkowanych, prowadzi do ich odnerwienia, osłabienia i zaniku, w efekcie do wtórnych przykurczów stawowych, deformacji układu kostno-szkieletowego, zwłaszcza kręgosłupa, które dodatkowo upośledzają sprawność ruchową chorego. W ciężkich przypadkach współistnieją objawy zespołu opuszkowego (16),(25),(28). W przebiegu SMA dochodzi nie tylko do upośledzenia sprawności fizycznej, ale także często do zaburzeń oddychania i połykania (29),(30). U chorych z najcięższymi postaciami SMA mogą występować zaburzenia funkcji poznawczych, zwłaszcza w zakresie uwagi i funkcji wykonawczych (31). U pacjentów z przewlekłymi postaciami SMA rozwój funkcji poznawczych jest prawidłowy (32),(33).

1.2. Podłoże genetyczne i molekularne SMA

W około 95% przypadków SMA spowodowany jest bialleliczną delecją eksonu 7 genu SMN1 (Survival of Motoneuron) leżącego w locus SMA na długim ramieniu chromosomu 5 (5q13) (34). W pozostałych 5% przypadków SMA wykazano występowanie mutacji o charakterze substytucji lub małych delecji, położonych w różnych częściach genu, zaburzających jego prawidłową ekspresję (35). W prawidłowych warunkach produktem ekspresji genu jest białko SMN zwane białkiem przeżycia motoneuronu.

Gen SMN w ludzkim genomie występuje w co najmniej dwóch kopiach: SMN1 (SMNT, telomerowy) i SMN2 (SMNC, centromerowy). Obie kopie cechuje wysoki procent homologii. Ich sekwencja kodująca różni się jedynie podstawieniem nukleotydu C (cytozyna) w miejscu T (tymina) w eksonie 7 (19). Delecje w obrębie kopii centromerowej SMN2 nie są patogene i występują u około 5% - 10% zdrowej populacji (36),(37).

Większość kopii mRNA powstałych z genu SMN2 pozbawiona jest eksonu 7. Podczas gdy transkrypty pochodzące z genu SMN1 wytwarzają pełnej długości i funkcjonalne białko SMN, prawie 90% transkryptów pochodzących z SMN2 generuje skrócone i niestabilne białko, które ulega szybkiemu rozkładowi. Gen SMN2 produkuje również niewielką ilość (około 10%) pełnej długości SMN (38),(39) (rycina 1), co czyni go najsilniejszym modyfikatorem przebiegu klinicznego SMA. Zwiększona liczba kopii genu SMN2 (w wyniku duplikacji lub konwersji) bezpośrednio wpływa na ilość funkcjonalnego białka SMN w tkankach, a tym samym na ciężkość choroby (38). Mimo, że większa liczba kopii genu SMN2 jest zwykle skorelowana z łagodniejszym fenotypem, to jednak w praktyce klinicznej zależność ta nie jest jednoznaczna. Uważa się, że kopie genu SMN2 nie są funkcjonalnie równoważne, dlatego przewidywanie fenotypu klinicznego na podstawie jedynie liczby kopii SMN2 nie jest zalecane (40).



Rycina 1. Schemat budowy genów SMN1 i SMN2 kodujących białka SMN (Survival Motor Neuron)

Źródło: (41),(42).

U zdrowych, SMN1 produkuje 100% aktywnego białka SMN. SMN2 dostarcza tylko 10% funkcjonalnego białka, a reszta to warianty pozbawione eksonu 7, ulegające szybkiej degradacji przez system ubikwityna-proteasom. W SMA, z delecją homozygotyczną SMN1, SMN2 jest jedynym źródłem SMN, lecz jego działanie jest znacznie mniej efektywne niż SMN1.

SMA dziedziczny się w sposób autosomalny recesywny. U około 2% chorych występuje wariant SMN1 de novo na jednym allele; w takich przypadkach tylko jeden z rodziców jest nosicielem wariantu SMN1 (27).

Badanie nosicielstwa u krewnych z grupy ryzyka oraz badania prenatalne w przypadku ciąży o podwyższonym ryzyku są możliwe, jeśli rozpoznanie SMA zostało potwierdzone molekularnymi badaniami genetycznymi u chorego członka rodziny (27).

Od 2022 roku badania przesiewowe noworodków w kierunku SMA są przeprowadzane na terenie całej Polski. Polska jest jednym z pierwszych krajów na świecie, w którym takimi badaniami objęta jest cała populacja.

1.3. Diagnostyka SMA

Złotym standardem w diagnostyce SMA są badania genetyczne. Bialleliczna delecja eksonu 7 w genie SMN1 na chromosomie 5 potwierdza diagnozę i nie są wymagane wówczas dalsze badania. Do analiz ilościowych genów SMN1 i SMN2 stosuje się techniki takie jak amplifikacja sondy zależnej od ligacji (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification, MLPA), ilościowa reakcja łańcuchowej polimerazy (quantitative Polymerase Chain Reaction, qPCR) lub sekwencjonowanie nowej generacji (Next Generation Sequencing, NGS) (43),(44). Wiedza na temat liczby kopii genu SMN1 jest kluczowa do identyfikacji heterozygotycznych delecji, natomiast liczba kopii genu SMN2 ma istotne znaczenie prognostyczne i jest niezbędna do ustalenia odpowiedniego postępowania terapeutycznego (43).

Badania elektrofizjologiczne – elektromiografia (EMG) i elektroneurografia (ENG), w łączności z obrazem klinicznym, były podstawowym narzędziem diagnostycznym w SMA do momentu wprowadzenia badań genetycznych i przesiewu noworodkowego. Obecnie ocena elektrofizjologiczna pozostaje szczególnie przydatna w diagnostyce przypadków niejednoznacznych klinicznie, dotyczących późnych, łagodnych postaci SMA. U chorych z uszkodzeniem neuronu ruchowego, przy prawidłowym badaniu neurograficznym, zapis EMG jest neurogeny i wskazujący na uszkodzenie komórek rogu przedniego rdzenia kręgowego. Stwierdza się obecność czynności spoczynkowej w postaci fibrylacji i dodatnich fal ostrych, świadczących o ostrym odnerwieniu mięśni, co spotykane jest zwłaszcza w typie 1 choroby, oraz fascykulacji w postaciach o łagodniejszym przebiegu. Potencjały jednostek ruchowych mają znacznie zwiększone parametry, zwiększona jest także ich desynchronizacja w przebiegu procesów denervacji i reinerwacji. Występują potencjały satelitarne, będące wynikiem remodelowania jednostek ruchowych. Zapis wysiłkowy EMG jest ubogi lub prosty (45),(46).

Gdy wyniki powyższych badań wskazują na rozpoznanie SMA, należy określić liczbę kopii genu SMN1. W przypadku istnienia tylko jednej kopii SMN1 wykonuje się pełne sekwencjonowanie genu, aby wykluczyć współistnienia mutacji punktowych, które prowadzą do przedwczesnego przerwania produkcji białka SMN (40).

1.4. Klasyfikacja SMA

Czas ujawnienia się SMA oraz nasilenie objawów klinicznych charakteryzują się dużą zmiennością (35). Historycznie chorobę dzieli się na trzy główne typy, w zależności od wieku wystąpienia pierwszych objawów i maksymalnego stanu ruchowego, jaki pacjent jest w stanie osiągnąć bez leczenia farmakologicznego. Niektórzy autorzy wyróżniają pięć typów schorzenia (41),(47), co przedstawiono w tabeli 1.

SMA typ 1 (choroba Werdniga-Hoffmanna) to najczęstsza, ostra postać niemowlęca, manifestująca się już w pierwszych dniach lub miesiącach życia. Charakterystyczne jest proksymalne, symetryczne osłabienie mięśni i zahamowanie rozwoju motorycznego, często z regresją wcześniej osiągniętych funkcji ruchowych. Do typowych objawów należą osłabienie lub brak odruchów ścięgnistych, ciężka hipotonia, zaburzenia połykania, ssania i odkrztuszania, rytmiczne drżenia palców. Objawy zespołu opuszkowego i zaburzenia oddychania prowadzą do niewydolności oddechowej i zgonu przed ukończeniem drugiego roku życia (40),(48),(49).

SMA typ 2 (choroba Dubowitza) - pierwsze objawy pojawiają się między 6 a 18 miesiącem życia. Pacjenci osiągają zdolność samodzielnego siedzenia bez wsparcia, lecz nie są w stanie stać ani chodzić samodzielnie. Z czasem może dochodzić do regresji zdolności motorycznych i problemów z oddychaniem (43). Często obserwuje się ciężką skoliozę oraz postępujące osłabienie mięśni oddechowych, co może prowadzić do restrykcyjnej choroby płuc, która u tych chorych wiąże się z dużą śmiertelnością (27). Oczekiwana długość życia jest skrócona, jednak większość pacjentów dożywa okresu dojrzewania lub wczesnej dorosłości.

SMA typ 3 (choroba Kugelberga-Welander) - pierwsze objawy pojawiają się po 18 miesiącu życia. Chory potrafi siedzieć i chodzić samodzielnie. Trudności dotyczą biegania, wstawania, wchodzenia po schodach. Zdecydowana większość chorych traci część zdolności motorycznych w drugiej dekadzie życia (jeśli objawy choroby pojawiły się przed 3 rokiem życia - SMA podtyp 3a) lub trzeciej dekadzie (jeśli objawy pojawiły się po 3 roku życia - SMA podtyp 3b) (50). W typie SMA 3 spotyka się dużą różnorodność objawów, stąd pacjenci często błędnie diagnozowani są w kierunku innych schorzeń nerwowo-mięśniowych (51). Z czasem mogą pojawić się: skolioza, przykurcze stawów, infekcje dróg oddechowych. Stosunkowo rzadko dochodzi do zajęcia mięśni oddechowych. Oczekiwana długość życia pacjentów leczonych wyłącznie terapiami wspomagającymi zwykle nie różni się od średniej w populacji ogólnej (27).

W aktualnych klasyfikacjach wyróżnia się typ SMA 0 oraz SMA 4, których ilościowy udział w ogólnej populacji chorych jest niewielki (tabela 1). Na **SMA 0** wskazywać mogą niepokojące objawy w okresie prenatalnym obserwowane przez matkę, przede wszystkim pod postacią osłabionych ruchów płodu. Zaraz po urodzeniu noworodek wymaga specjalistycznej opieki z powodu uogólnionej hipotonii i znacznego, uogólnionego osłabienia mięśni, problemów ze ssaniem i połykaniem oraz niewydolności oddechowej. Przebieg choroby jest ostry a rokowanie bardzo złe (52). W typie **SMA 4** pierwsze objawy pojawiają się w wieku dorosłym, najczęściej w trzeciej dekadzie życia. Z czasem może dochodzić do powolnego i nieliniowo postępującego osłabienia mięśni, głównie proksymalnych, z nieznaczną regresją zdolności motorycznych (51).

Ogólną charakterystykę tradycyjnie rozpoznawanych typów SMA, zdefiniowanych przed erą leczenia, przedstawia tabela 1.

Tabela 1. Klasyfikacja i charakterystyka typów SMA

TYP SMA	UDZIAŁ W POPULACJI CHORYCH NA SMA	WIEK POJAWIENIA SIĘ PIERWSZYCH OBJAWÓW	KAMIENIE MIŁOWE	SZACOWANA DŁUGOŚĆ ŻYCIA BEZ LECZENIA	IŁOŚĆ KOPII GENU SMN2	OBJAWY KLINICZNE
0	do ~ 1%	okres prenatalny/ niemowlęcy	nie kontroluje główki, leży	< 1miesiąca	1 w ~ 100% przypadków	osłabienie wewnątrzmacicznych ruchów płodu, po urodzeniu uogólniona wiotkość mięśni z brakiem odruchów głębokich, hipotonia, trudności w ssaniu i połykaniu, artrogrypoza, wrodzone wady serca (głównie ubytki w przegrodzie międzyprzedsionkowej – atrial septal defects, ASD), niewydolność oddechowa
1 Werdniga-Hoffmana	~ 60%	< 6 miesięcy	może kontrolować główkę, nie siada samodzielnie	< 2 lata	1 lub 2 w ~ 80% przypadków	ciężka hipotonia, dominuje osłabienie mięśni proksymalnych, brak lub osłabienie odruchów głębokich, fasykulacje mięśni języka, trudności w ssaniu i połykaniu, przykurcze stawów, niewydolność oddechowa
2 Dubowitza	~ 20% - 27% *	6 - 18 miesięcy	siedzi bez podparcia, nie chodzi	długość życia krótsza niż w populacji ogólnej	3 w > 75% przypadków	opóźnienie rozwoju ruchowego z utratą zdolności motorycznych, dominuje osłabienie mięśni proksymalnych, z czasem zajęcie mięśni osiowych, ciężka skolioza, przykurcze stawów, osłabienie lub brak odruchów głębokich, fasykulacje mięśni języka, posturalne drżenie palców
3 Kubelberga-Welander	~ 12% - 20% *	> 18 miesięcy	siedzi samodzielnie, chodzi **	długość życia jak w populacji ogólnej	3 lub 4 w ~ 95% przypadków	nieprawidłowy kołyszący chód, dominuje osłabienie mięśni proksymalnych (szczególnie kończyn dolnych), z czasem często utrata zdolności motorycznych (chodu), zmęczenie, posturalne drżenie palców
3a		18 miesięcy – 3 lata				
3b		> 3 lata				
4	~ 1% - 5% *	druga i trzecia dekada życia	siedzi i chodzi samodzielnie	długość życia jak w populacji ogólnej	4 i więcej w > 90 % przypadków	osłabienie mięśni (głównie proksymalnych) z arefleksją lub zespół dwuobrczowy, drżenie palców, nie obserwuje się całkowitej utraty zdolności motorycznych

Źródło: Opracowanie własne na podstawie (40),(41),(46),(48),(49),(51).

ASD – ang. atrial septal defects – ubytki w przegrodzie międzyprzedsionkowej, *w zależności od źródła literaturowego, ** z czasem często dochodzi do utraty części zdolności motorycznych.

1.5. Rdzeniowy zanik mięśni (SMA): co już wiemy ?

Od czasu pierwszych doniesień z 1995 roku dotyczących mutacji w genie SMN1 jako przyczyny SMA, poczyniono ogromne postępy w zrozumieniu funkcji białka SMN. W organizmie człowieka SMN jest wszechobecnym, wielofunkcyjnym białkiem. Odgrywa ważną rolę na wielu etapach metabolizmu RNA (m.in. transkrypcji, biogenezie małych jądrowych nukleoprotein snRNP, translacji, transportu mRNA itd.) (19), bierze udział między innymi w transporcie komórkowym, utrzymaniu prawidłowej struktury cytoszkieletu, aksonogenezie, autofagii, homeostazie białek poprzez wpływ na szlaki ubikwityny czy homeostazie mitochondriów (53),(54),(55). Różne domeny białka SMN oddziałują z różnymi białkami, co tworzy złożoną kaskadę zależności między związkami. Tak szeroki zakres funkcji SMN utrudnia określenie dokładnego mechanizmu, w którym niedobór białka powoduje kliniczne objawy SMA. Nie jest również jasne, dlaczego neurony ruchowe są szczególnie wrażliwe na deficyt białka SMN (42). O złożoności choroby pośrednio świadczą jej potencjalne modyfikatory. Zalicza się do nich, między innymi, ilość kopii genu SMN2, neurokalcynę delta NCALD – negatywny regulator endocytozy zależny od jonów wapnia (Ca^{2+}), którego redukcja u osób z 4 kopiami SMN2 chroni przed wystąpieniem objawów SMA (19),(56), oraz plastynę 3 (PLS3) – kolejny ochronny modyfikator SMA (19). W modelach zwierzęcych zidentyfikowano także inne modyfikatory niezależne od białka SMN, które jednak wydają się w sposób umiarkowany wpływać na stopień nasilenia choroby (19).

W oparciu o liczne badania przeprowadzone w grupach chorych z SMA i na modelach zwierzęcych wykazano wielokierunkowe działanie białka SMN i uznano SMA za chorobę wielonarządową. W większości komórek i tkanek poza układem nerwowym, poziomy białka SMN obniżone do wartości poniżej 20% standardowego poziomu referencyjnego mają bezpośredni wpływ na szlaki metaboliczne, które są specyficzne dla danej komórki lub tkanki (19). Osłabienie i zanik mięśni szkieletowych w SMA wynikają przede wszystkim z zaburzeń ich unerwienia przez motoneurony. Jednakże najnowsze badania wskazują, że niski poziom białka SMN prowadzi również do bezpośredniego ciężkiego uszkodzenia włókien mięśniowych oraz złącza nerwowo-mięśniowego. Te uszkodzenia okazują się być odwracalne po terapeutycznym uzupełnieniu poziomu białka SMN (57). Już we wczesnym okresie rozwoju SMA, a nawet w fazie prenatalnej, dochodzi do zmian w wielu narządach (58). Badania przeprowadzone przez Yeo i in. (15) ujawniają złożony charakter choroby wskazując, że nie ogranicza się ona jedynie do

zaburzeń motoneuronów ruchowych i mięśni szkieletowych. SMA objawia się jako choroba wielonarządowa, wpływając również na serce, nerki, wątrobę, trzustkę, śledzionę, kości, tkankę łączną oraz układ odpornościowy.

Aktywacja mięśni szkieletowych w odpowiedzi na uwolnienie acetylocholin w złączy nerwowo-mięśniowym, wywołane pobudzeniem neuronów ruchowych, stanowi podstawę lokomocji wszystkich ssaków. Skomplikowane mechanizmy sprzężenia zwrotnego i kontroli, zarówno z ośrodkowego układu nerwowego, jak i z narządów zmysłów oraz receptorów na obwodzie, dostarczają niezbędnych bodźców, które regulują aktywność neuronów ruchowych i mięśni. Aktywność motoneuronów alfa wydaje się podlegać złożonym procesom regulacyjnym z udziałem OUN oraz obwodowych neuronów czuciowych. Badania u pacjentów z SMA wykazały nieprawidłowości w wielu częściach układu czuciowo-ruchowego (sensory-motor circuit) (16). W badaniach histopatologicznych wielokrotnie opisywano zmiany degeneracyjne (chromatolizę i neuronofagię) w neuronach zwojów korzeni grzbietowych (dorsal root ganglia, DRG) (59),(60). DRG pełnią ważną rolę w przekazywaniu bodźców czuciowych z obwodu do OUN. Bodźce czuciowe z receptorów obwodowych są przekazywane drogą aferentną do neuronów czuciowych w DRG, a następnie kierowane do różnych obszarów mózgu. U pacjentów z SMA, głównie tych z typem 1, obserwuje się zmiany degeneracyjne w kolumnie Clarke'a, czyli w jądrze grzbietowym rdzenia kręgowego (59),(60),(61) znajdującym się między poziomami C7 a L3-L4. Ta grupa neuronów pośrednich odgrywa kluczową rolę jako centrum przekaźnikowe dla bodźców proprioceptywnych (62). Informacje czuciowe z wrzecion mięśniowych i ścięgien są przewodzone przez aksony w DRG i docierają do neuronów w rdzeniu kręgowym, w tym do neuronów kolumny Clarke'a. Stąd informacja jest przekazywana do kory mózdzku przez drogę rdzeniowo-mózdkową grzbietową (DCST), która przekazuje informacje proprioceptywne z kończyn dolnych i tułowia (63).

W badaniach histopatologicznych przeprowadzanych pośmiertnie zarówno u ludzi z SMA, jak i w modelach mysich tej choroby (64), zaobserwowano nieprawidłowości w OUN, charakteryzujące się powtarzalnym wzorcem dystrybucji. W kilku badaniach autopsyjnych przeprowadzonych głównie u pacjentów z typem 1 SMA, opisano zmiany nie tylko w obwodowym układzie nerwowym i mięśniach, ale również w określonych obszarach mózgu. Zmiany zwyrodnieniowe, takie jak utrata neuronów i chromatoliza, obserwowano z różną częstością w poszczególnych regionach: najczęściej we wzgórzach, w dalszej kolejności w jądrach

podstawy mózgu, nerwach czaszkowych, korze ruchowej i mózdzku (59),(60),(65). Podobnie, zmiany w niektórych obszarach mózgu wykazano również w badaniach obrazowych, takich jak MR, u pacjentów z SMA typu 3 i 4 (17). Mimo tych ustaleń, uszkodzenie OUN w przebiegu SMA pozostaje słabo udokumentowane i zrozumiane. Rozbieżności między obrazami MR a rzeczywistym stopniem niepełnosprawności u pacjentów z SMA typu 2-4 są często obserwowane (66). Zmiany widoczne w MR u tych pacjentów zwykle nie różnią się znacząco od tych spotykanych w ogólnej populacji, najczęściej obejmując te związane z wiekiem lub incydentalne, o ograniczonym znaczeniu klinicznym. Doświadczenie ośrodka klinicznego, w którym prowadzono badania w ramach niniejszej rozprawy doktorskiej, potwierdza tę obserwację.

W ramach pracy doktorskiej przeprowadzono systematyczny przegląd literatury dotyczącej badań mózgu pacjentów z SMA, obejmujący analizę wyników uzyskanych za pomocą metod histopatologicznych oraz technik obrazowych, takich jak tomografia komputerowa (Computer Tomography, CT) i MR. Wiele doniesień naukowych opublikowanych przed odkryciem genetycznej przyczyny SMA dotyczyło przypadków zdiagnozowanych jedynie na podstawie objawów klinicznych. Po 1995 roku większość badań koncentruje się na pacjentach z genetycznie potwierdzoną formą choroby. Wybrane publikacje zostały zebrane w tabeli 2.

Tabela 2. Przegląd wybranych publikacji dotyczących zmian w mózgowiu i rdzeniu kręgowym u pacjentów z SMA

autor i rok publikacji	Typ SMA	No.	rodzaj badania	wyniki badań	wnioski autorów
Marshal i in. (67), 1975	1/9 SMA0 5/9 SMA1 2/9 SMA2 1/9 SMA3*	9	<ul style="list-style-type: none"> • badanie autopsyjne - mózg - rdzeń kręgowy 	<p>9/9 - ciężkie zwyrodnienie rogu przedniego rdzenia kręgowego i motoneuronów n. XII</p> <p>Zmiany degeneracyjne układu czuciowego, bardziej nasilone z wiekiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> - utrata mieliny w sznurach tylnych rdzenia kręgowego (najbardziej nasilona w odcinku lędźwiowym) - zmiany degeneracyjne w zwojach czuciowych rdzenia kręgowego (najbardziej nasilone w odcinku lędźwiowym) 	<ul style="list-style-type: none"> - wydaje się możliwe, że zwyrodnienie neuronów czuciowych występuje w WHD częściej niż wcześniej przypuszczano, ale jest mniej nasilone i rozwija się wolniej niż zwyrodnienie neuronów ruchowych
K.Shishikura i in. (61), 1983	SMA 1	5	<ul style="list-style-type: none"> • badanie autopsyjne - mózg - rdzeń kręgowy 	<ul style="list-style-type: none"> - ciężkie zwyrodnienie rogu przedniego rdzenia kręgowego i motoneuronów n. V, VII, X, XII - zmiany degeneracyjne wzgórz (głównie części bocznej) - zmiany degeneracyjne kolumny Clarke'a (2/5) 	<ul style="list-style-type: none"> - SMA należy traktować jako chorobę wieloukładową - już na wczesnym etapie choroby może dochodzić do zmian degeneracyjnych w obrębie części ruchowej i czuciowej układu nerwowego
T.Towfigi i in. (59), 1985	SMA 1	4	<ul style="list-style-type: none"> • badanie autopsyjne - mózg - rdzeń kręgowy 	<ul style="list-style-type: none"> - wielogniskowa chromatoliza w DRG, kolumnie Clarke'a oraz we wzgórzach (głównie części bocznej) 	<ul style="list-style-type: none"> - w cięższych przypadkach SMA obserwuje się wielogniskowe zmiany degeneracyjne układu ruchowo-czuciowego
Lippa i in. (60), 1988	SMA 1	2	<ul style="list-style-type: none"> • badanie autopsyjne i immunocytochemiczne - mózg - rdzeń kręgowy 	<ul style="list-style-type: none"> - chromatoliza w rogach (1/2) brzusznych i przednich (1/2) rdzenia kręgowego, w kolumnie Clarke'a (2/2), w motoneuronach n. V (1/2), VII i XII (2/2) oraz w DRG (1/2) - 2/2 chromatoliza I neuronofagia we wzgórzach (głównie w częściach brzuszno-tylnych) - 2/2 we wszystkich badanych obszarach chromatolityczne neurony wykazały dodatnie barwienie immunocytochemiczne pod kątem obecności fosforylowanych neurofilamentów w perykarionie 	<ul style="list-style-type: none"> - badania potwierdzają koncepcje WHD jako choroby wieloukładowej - akumulacja fosforylowanych neurofilamentów w obrębie neuronów sugeruje, że regulacja fosforylacji neurofilamentów może odgrywać rolę w patogenezie WHD

autor i rok publikacji	Typ SMA	No.	rodzaj badania	wyniki badań	wnioski autorów
P.Patel i in. (65), 1991	SMA 1	8	<ul style="list-style-type: none"> • CT - mózg 	<ul style="list-style-type: none"> - 7/8 uogólniony zanik mózgu, głównie płata czołowego - 3/8 łagodne poszerzenie komór bocznych przy prawidłowych komorach III i IV 	<ul style="list-style-type: none"> - zmiany w CT mogą wynikać z powtarzających się epizodów niedotlenienia - zmiany w CT były widoczne w pierwszym miesiącu życia, co pozwala przypuszczać, że mogły wystąpić już w okresie prenatalnym
C.Hsu i in. (68), 1998	SMA 1	2	<ul style="list-style-type: none"> • MR - mózg - rdzeń kręgowy (odcinek szyjny) 	<p>PRZYPADK 1 (badanie po utracie funkcji życiowych i re-suscytacji w 8 miesiącu życia): uogólniony zanik kory mózgowej, łagodne poszerzenie komór mózgu, w obrazach T2-zał wyższy sygnał w obrębie gałki bladej</p> <p>PRZYPADK 2 - w obrazach T2-zał hiperintensywny sygnał w rogach przednich rdzenia kręgowego (odcinek szyjny) - tzw. owl's eye</p>	<ul style="list-style-type: none"> - hiperintensywny sygnał w obrazach T2-zał w rogach przednich rdzenia kręgowego (w odcinku szyjnym) może odpowiadać zmianom degeneracyjnym neuronów ruchowych
M.Hayashi i in. (69), 2002	SMA 1	5	<ul style="list-style-type: none"> • badanie autopsyjne i immunohistochemiczne - mózg 	<ul style="list-style-type: none"> - u 3/5 stwierdzono obecność 4HNE w pniu mózgu i rdzeniu kręgowym - u 2/5 8 stwierdzono obecność 8OHdG we wzgórzach (głównie w części bocznej), zakręcie przedśrodkowym mózgu i warstwie ziarnistej kory mózdzku 	<ul style="list-style-type: none"> - wystąpienie stresu oksydacyjnego i/lub zaburzonego transportu glutaminianu mogą mieć związek z procesami neurodegeneracyjnymi w przebiegu SMA
Y.Ito i in. (70), 2004	SMA 1	1	<ul style="list-style-type: none"> • MR - mózg 	<p>W obrazach T2-zał i FLAIR:</p> <ul style="list-style-type: none"> - zmiany hiperintensywne w przednio-bocznych częściach obu wzgórz i wokół rogów tylnych komór bocznych 	<ul style="list-style-type: none"> - zmiany obserwowane we wzgórzach mogą odpowiadać utrwalonym zmianom degeneracyjnym
P.Kang i in. (66), 2006	SMA 3	2	<ul style="list-style-type: none"> • MR - mózg 	<ul style="list-style-type: none"> - 2/2 prawidłowy obraz MR mózgowia 	<ul style="list-style-type: none"> - w standardowych sekwencjach MR obraz mózgowia bez istotnych zmian
B.N.Harding i in. (4); 2015	SMA 1	5	<ul style="list-style-type: none"> • badanie autopsyjne - mózg - rdzeń kręgowy 	<ul style="list-style-type: none"> - zmiany degeneracyjne w rogach przednich rdzenia kręgowego na całej jego długości - zmiany degeneracyjne w obrębie wzgórz I jąder podstawy - chromatoliza w zakresie kory ruchowej (głównie komórek piramidowych) i jąder nerwów III, VI, X, XII 	<ul style="list-style-type: none"> - fenotyp SMA może obejmować obszary OUN inne niż tylko opuszkowo-rdzeniowe neurony ruchowe

autor i rok publikacji	Typ SMA	No.	rodzaj badania	wyniki badań	wnioski autorów
R.Mendonca i in. (71); 2019	SMA 0	3	<ul style="list-style-type: none"> MR - mózg 	<p>Rozlane i postępujące nieprawidłowości widoczne w badaniu MR, zwykle nie obserwowane u pacjentów z SMA.</p> <ul style="list-style-type: none"> pierwsze MR (przed 2 miesiącem życia): <ul style="list-style-type: none"> - zanik nadnamiotowy z przewagą podkorową, wąskie ciało modzelowate, poszerzenie bruzd i komór mózgu - prawidłowa intensywność sygnału i morfologia wzgórz, jąder podstawy, mózdzku, prawidłowy wzór mielinizacji WM kontrolne MR (kolejno po 11 miesiącach, 1 roku, 3 latach): <ul style="list-style-type: none"> - wyraźna progresja nadnamiotowego zaniku mózgu z przewagą podkorową i zanikiem hipokampa - 2/3 w obrazach T2-zal i FLAIR hiperintensywny sygnał w skorupach i wzgórzach (w częściach bocznych) - 1/3 wyraźne poszerzenie komór mózgowych - 1/3 zanik jądra ogoniastego 	<ul style="list-style-type: none"> - najcięższe przypadki SMA należy rozpatrywać w kontekście choroby wielonarządowej - opisane przypadki wspierają hipotezę, że białko SMN ulega ekspresji w całym OUN (9) <p>Objawy kliniczne wykraczające poza fenotyp nerwowo-mięśniowy: wrodzone wady serca, dysautonomia z bradykardią, artrogrypoza, martwica naczyń, zajęcie mięśni twarzoczaszki (11)</p>
G.Querin i in. (72); 2019	SMA 3, 4	25	<ul style="list-style-type: none"> wolumetria MR - mózg - rdzeń kręgowy 	<ul style="list-style-type: none"> - zwiększona gęstość istoty szarej w korze ruchowej - selektywne obszary (pomiędzy poziomami kręgów C2-C6) zwyrodnienia istoty szarej w rdzeniu kręgowym, z zachowaną integralnością istoty białej 	<ul style="list-style-type: none"> - zwiększona gęstość istoty szarej w korze ruchowej może oznaczać reorganizację adaptacyjną kory mózgowej
F.de Borba i in. (14) 2020	SMA 3, 4	25	<ul style="list-style-type: none"> analiza strukturalna (algorytm CERES MR) i wolumetryczna mózdzku 	<ul style="list-style-type: none"> - istotnie mniejsze objętości zrazików VIII (po prawej), IX i X mózdzku - zanik istoty szarej zrazika IX <p>Nie zaobserwowano znaczącej korelacji między objawami klinicznymi a zmianami w mózdzku</p>	<ul style="list-style-type: none"> - zmiany strukturalne w mózdzku u dorosłych pacjentów z SMA sugerują, że choroba nie ogranicza się do motoneuronów rdzenia kręgowego - zmiany degeneracyjne widoczne w zaawansowanych technikach MR nie zawsze znajdują odzwierciedlenie w obrazie klinicznym pacjentów

No. – liczba uczestników badania, SMA - rdzeniowy zanik mięśni, WHD - choroba Werdniga-Hoffmana, DRG - zwoje korzeni grzbietowych rdzenia, WM - istota biała mózgu; T2-zal - obrazy T2 zależne; FLAIR - fluid-attenuated inversion recovery, 4HNE-4-hydroxy-2-nonenal-modified protein - białkowy produkt utleniania lipidów błonowych (73),(74), 8OHdG-8-hydroxy-2'-deoxyguanosine - marker uszkodzenia oksydacyjnego kwasu deoksyrybonukleinowego (DNA), OUN - ośrodkowy układ nerwowy, GM - istota szara mózgu, *typy SMA przypisane przez autorkę niniejszej pracy, w oparciu o informacje zawarte w artykule i zgodnie z aktualnie obowiązującymi kryteriami klasyfikacji SMA (43), (67).

2. WOLUMETRIA MR

Ludzki mózg znajduje się w stanie ciągłych zmian i adaptacji, co jest wynikiem procesów rozwojowych, starzenia się, a także zmian chorobowych (75). Analiza zmian strukturalnych OUN jest możliwa dzięki zaawansowanym technikom MR. W latach 80 i 90 nastąpił rozwój trójwymiarowych sekwencji MR (3D), które, dzięki zastosowaniu algorytmów AI, umożliwiają dokładne badanie struktury mózgu, włączając jego powierzchnię. Metody te pozwalają na identyfikację typowych wzorców anatomicznych, jak zakręty, bruzdy czy obszary o zmiennej grubości kory (76),(77),(78), a także na wykrywanie zmian morfologicznych związanych z dojrzewaniem i starzeniem się (79). Techniki te umożliwiają również ocenę plastyczności mózgu, czyli jego zdolności do adaptacji (80).

Patologiczne zmiany w mózgu, które prowadzą do utraty komórek, wywołują atrofię tkanki mózgowej. Tę atrofię można skutecznie ocenić za pomocą strukturalnego MR. Dzięki ilościowym pomiarom wolumetrycznym MR, możliwe jest dokładne i powtarzalne monitorowanie dystrybucji utraty tkanki nerwowej w mózgu, nawet jeśli nie są widoczne wyraźne patologie w standardowych sekwencjach MR. Specyficzne wzorce atrofii mózgowej są często związane z konkretnymi chorobami neurodegeneracyjnymi, stanowiąc kluczowy element w ich diagnostyce. Tradycyjne metody analizy zaniku mózgu w badaniach MR, takie jak wizualna ocena przez doświadczonych radiologów oraz manualne pomiary interesujących struktur (analiza ROI - ang. region of interest analysis), są stopniowo zastępowane przez zautomatyzowane, zaawansowane techniki MR. Te nowoczesne podejścia umożliwiają obiektywną ocenę atrofii w dużych grupach pacjentów, eliminując potrzebę czasochłonnych ręcznych pomiarów i subiektywnej oceny wizualnej (81).

2.1. Morfometria oparta na woksela, VBM (Voxel-Based Morphometry)

Współczesne techniki planimetryczne w cyfrowej analizie obrazu umożliwiają precyzyjną ocenę nie tylko wymiarów i powierzchni wybranego regionu mózgu, ale także analizę intensywności sygnału w danym obszarze zainteresowania, jak i globalnie, obejmującą całą strukturę mózgowia. Porównywanie intensywności poszczególnych pikseli, które tworzą obraz mózgowia w badaniach MR, między różnymi grupami osób (na przykład chorymi a zdrowymi) stanowi podstawę morfometrii bazującej na woksela.

VBM to metoda analizy, która umożliwia porównywanie objętości całych struktur, takich jak cały mózg, między dwiema grupami badawczymi, aby zidentyfikować różnice objętościowe. Proces ten prowadzi do stworzenia mapy wokseli, na której zaznaczone są statystycznie istotne różnice strukturalne. W tej technice dane z morfologicznego badania MR są najpierw transformowane do standardowej przestrzeni stereotaktycznej, gdzie następuje normalizacja całkowitej intensywności sygnału wokseli. Po takiej transformacji danych automatycznie przeprowadza się analizę porównawczą intensywności sygnału poszczególnych wokseli w każdej anatomicznej strukturze mózgowej (1).

VBM to obiektywna, w pełni zautomatyzowana, dokładna i powtarzalna metoda, która umożliwia oszacowanie lokalnej ilości określonej tkanki (75). VBM służy do oceny regionalnej gęstości tkanki mózgowej i ma na celu wykrycie istotnych statystycznie różnic w jej rozkładzie pomiędzy porównywanymi grupami. W kontekście VBM, termin gęstość odnosi się do względnej ilości tkanki w danym obszarze, co różni się od tradycyjnego rozumienia gęstości jako liczby komórek na jednostkę objętości, np. w neuropilu (82). VBM nie odnosi się bezpośrednio do anatomii; traktuje obrazy jako ciągłe pomiary skalarne i rejestruje lokalne różnice w odpowiedniej skali przestrzennej (83).

Metoda VBM składa się z trzech głównych etapów przetwarzania obrazu: (1) klasyfikacji tkanek, która umożliwia precyzyjne określenie rodzaju tkanki w każdym wokselu, (2) normalizacji przestrzennej, umożliwiającej porównywanie odpowiednich wokseli w różnych mózgach poprzez dopasowanie ich do wspólnego układu odniesienia, oraz (3) wygładzania przestrzennego, które przygotowuje dane do analizy statystycznej. Dzięki temu, jeśli wiadomo, że dany woxel reprezentuje tę samą tkankę i znajduje się w analogicznym miejscu anatomicznym u różnych osób, możliwe staje się ilościowe porównanie i analiza. Należy pamiętać, że

każdy mózg jest unikalny, co sprawia, że wzory bruzd i zakrętów mogą się znacząco różnić między osobami, a niektóre struktury mogą być obecne lub nieobecne. Te indywidualne różnice sprawiają, że normalizacja przestrzenna ma swoje ograniczenia, które zależą od precyzji użytej metody dopasowania. Wspomniane ograniczenia, jak również te wynikające z zastosowania testów parametrycznych i założeń o rozkładzie normalnym, można zminimalizować za pomocą algorytmów wykorzystujących funkcje Gaussa, co jest znane jako wygładzanie przestrzenne. Po wygładzeniu i normalizacji, segmenty tkanki poddawane są analizie statystycznej, która umożliwia mapowanie zmian w mózgu w czasie oraz identyfikację różnic między mózgami w badanych grupach (75), rycina 2. Metody statystyczne, takie jak analiza t-testu, ANOVA i modele mieszane, są powszechnie stosowane w badaniach wolumetrycznych do identyfikacji istotnych różnic.

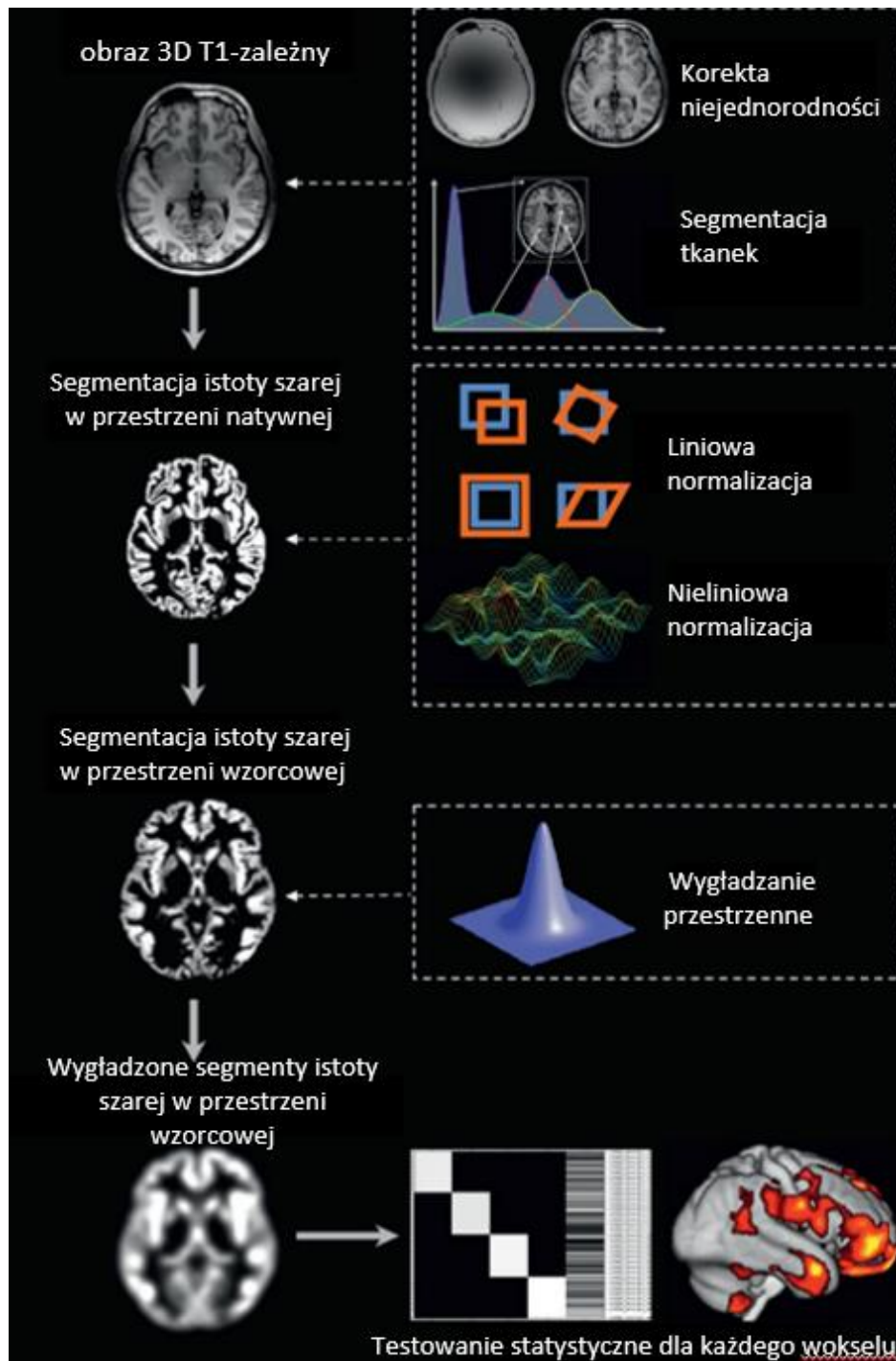
Pierwszym etapem VBM jest pozyskanie obrazów MR wysokiej rozdzielczości (najczęściej obrazy T1-zależne), które są poddawane procesom przetwarzania wstępnego (takim jak korekcja ruchu, normalizacja przestrzenna, usuwanie artefaktów) w celu zapewnienia jednolitych i jakościowych danych wejściowych. Kolejny etap to segmentacja obrazów MR na struktury anatomiczne mózgowia (84). Do tego celu mogą być wykorzystywane automatyczne narzędzia, takie jak SPM (Statistical Parametric Mapping) czy FSL (FMRIB's Software Library) (9). Następnie wyniki segmentacji są normalizowane do wspólnej przestrzeni referencyjnej. Trójwymiarowe obrazy mózgu są dzielone na woksele, które przypisywane są konkretnej kategorii anatomicznej na podstawie segmentacji. Kolejnym krokiem jest modulacja, gdzie wartości intensywności sygnału w poszczególnych wokselaх są dostosowywane na podstawie różnic w objętości struktury mózgowej. Ten etap pozwala na uwzględnienie rozmiarów struktur w analizie. Analiza statystyczna przeprowadzona jest dla każdego woksela, w celu znalezienia obszarów mózgu, gdzie istnieją istotne statystycznie różnice między grupą badaną a kontrolną. Wyniki statystyczne są korygowane, aby uwzględnić potencjalne błędy wynikające z przeprowadzenia wielu testów. Ostateczny wynik prezentowany jest w postaci trójwymiarowych map mózgu, z zaznaczeniem obszarów, w których występują statystycznie istotne różnice między grupami (9),(76),(81),(85).

Należy podkreślić, że ze względu na statystyczny charakter VBM, siła metody tkwi w analizach grupowych. Metoda ta nie została zoptymalizowana ani zatwierdzona do stosowania u pojedynczych pacjentów. VBM może dostarczyć bardzo ważnych informacji na temat

obszarów zaniku, np. mózgowia, w różnych grupach badawczych, natomiast aktualnie nie jest źródłem wiarygodnych informacji do diagnozy pojedynczego pacjenta (81).

Wyróżniamy trzy podejścia do VBM: standardowe, zoptymalizowane i DARTEL (Diffeomorphic Anatomic Registration Through Exponentiated Lie Algebra Algorithm). Każde z nich zostało szczegółowo opisane w literaturze. Różnica pomiędzy DARTEL a dwoma pierwszymi podejściami (które mają już głównie znaczenie historyczne) polega na tym, że przy użyciu DARTEL stosowane są dodatkowe zautomatyzowane algorytmy, dzięki którym w większym stopniu zmniejsza się liczba błędnych rejestracji i niespójności pomiędzy szablonem a pojedynczymi obrazami, a to z kolei zwiększa wiarygodność badań (7),(86),(87),(88),(89).

Kolejnym istotnym elementem jest miara całkowitej objętości przestrzeni wewnątrzczaszkowej, czyli tzw. TIV (Total Intracranial Volume). Pomiar TIV jest kluczowy w badaniach morfometrycznych mózgu, zwłaszcza w kontekście analizy objętościowej, ponieważ pozwala uwzględnić różnice w wielkości czaszki między osobami. W praktyce TIV jest często wykorzystywana do standaryzacji wyników analizy morfometrycznej, zarówno w VBM, jak i w SBM, co pomaga w redukcji wpływu naturalnych różnic w wielkości czaszki między osobami (90).



Rycina 2. VBM (Voxel-Based Morphometry) work-flow

Źródło: opracowane na podstawie (75).

Analiza VBM opiera się na wykorzystaniu strukturalnych obrazów mózgu o wysokiej rozdzielczości. W pierwszym etapie, obrazy T1-zależne są korygowane pod kątem niejednorodności pola magnetycznego i klasyfikowane na różne typy tkanek, takie jak istota szara (Gray Matter – GM), istota biała (White Matter - WM) i płyn mózgowodrdzeniowy (Cerebrospinal Fluid – CSF). Następnie segmenty istoty szarej są poddawane normalizacji przestrzennej, w celu dopasowania do wspólnego szablonu. Kolejnym krokiem jest wygładzanie znormalizowanych segmentów GM za pomocą filtrów opartych na modelach Gaussa. Wygładzone, znormalizowane segmenty istoty szarej są wprowadzane do modelu statystycznego (75), który generuje mapę z zaznaczonymi obszarami GM, w których wykazano istotne statystycznie różnice wolumetryczne między porównywanymi grupami.

2.2. Morfometria powierzchniowa, SBM (Surface-Based Morphometry)

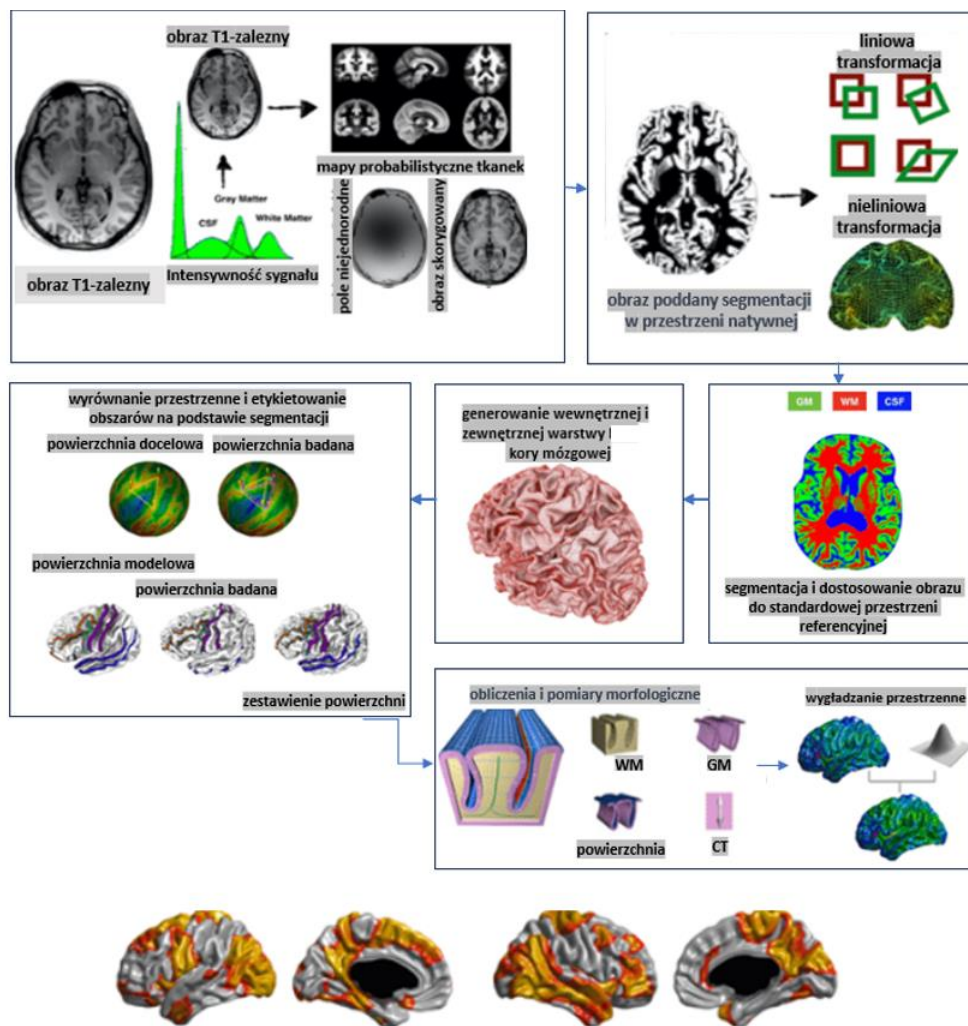
Morfometria powierzchniowa SBM to kolejny kierunek w analizie wolumetrycznej, który rozwijał się równolegle do VBM. SBM skupia się na analizie powierzchni mózgu zamiast trójwymiarowych objętości. SBM dostarcza wiele informacji do analizy strukturalnej mózgu, które mogą nie zostać wychwycone za pomocą VBM. Charakterystyka korowa SBM obejmuje nie tylko grubość kory (Cortical Thickness, CT), ale także gyryfikację (Gyrification Index, GI), głębokość bruzd (Sulcal Depth, SD) i wymiar fraktalny (Fractal Dimension, FD). Badania pokazują, że ilościowe zmiany w wymienionych cechach są związane między innymi z dysfunkcjami poznawczymi oraz zmianami patologicznymi w różnych zaburzeniach neuropsychiatrycznych i neurologicznych (91),(92),(93).

SBM to technika analizy mózgu, która koncentruje się na trójwymiarowych modelach powierzchni mózgu, uzyskanych, podobnie jak w metodzie VBM, na podstawie wysokiej rozdzielczości obrazów MR. Mimo, że nie istnieje jedna standardowa metodyka SBM, ponieważ (podobnie jak w VBM) różne badania mogą korzystać z różnych narzędzi i podejść, to ogólnie rzecz biorąc, proces ten obejmuje standardowe etapy: korektę niejednorodności sygnału jako etap wstępnego przetwarzania, segmentację tkanki, normalizację przestrzenną, wygładzanie znormalizowanego obrazu, analizę statystyczną (9) oraz tworzenie trójwymiarowych modeli struktur korowych i podkorowych mózgu.

Pierwszym etapem SBM jest pozyskanie wysokiej rozdzielczości obrazów MR mózgu, najczęściej obrazów T1-zależnych, które dostarczają informacji o anatomicznej strukturze mózgu. Następnie dane MR są poddawane serii przekształceń w celu poprawy jakości i jednolitości. Procesy te mogą obejmować korekcję ruchu, normalizację przestrzenną oraz usuwanie artefaktów. Kolejny etap polega na podziale obrazów na różne struktury anatomiczne. Programy do automatycznej segmentacji, takie jak FreeSurfer czy FSL, są używane do identyfikacji kory mózgowej i istoty białej. Na podstawie wyników segmentacji tworzone są trójwymiarowe modele powierzchni mózgu, które reprezentują zewnętrzną strukturę mózgu, w tym fałdy kory mózgowej. Kolejny etap to analiza morfometryczna, która obejmuje takie parametry jak grubość i powierzchnia kory mózgowej, kształt fałdów i wymiar fraktalny (9),(94). Aby umożliwić porównanie między różnymi osobami lub grupami, wyniki analizy są normalizowane do wspólnej przestrzeni referencyjnej a następnie poddawane analizom statystycznym. Ostatecznie

wyniki prezentowane są w formie wizualizacji, takich jak modele mózgu 3D lub wykresy, co ułatwia zrozumienie obserwowanych zmian morfometrycznych (9).

Dokładność i wiarygodność wyników otrzymanych za pomocą metody SBM mogą być zależne od wielu czynników, takich jak jakość danych MR, dokładność segmentacji czy użyte metody analizy(9). W literaturze opisano liczne narzędzia i podejścia wykorzystywane w badaniach neuroanatomicznych z użyciem SBM, których wybór często zależy od konkretnych celów badawczych, dostępności danych oraz wiedzy i doświadczenia analityka.



Rycina 3. SBM (Surface-Based Morphometry) work-flow

Źródło: Opracowanie na podstawie (95).

Analiza SBM opiera się na wykorzystaniu strukturalnych obrazów mózgu o wysokiej rozdzielczości. Etapy przetwarzania obejmują liniowe lub nieliniowe dopasowanie wolumetryczne danych MR wszystkich pacjentów do standardowego szablonu anatomicznego, korektę niejednorodności intensywności, oraz klasyfikację i segmentację obrazu na istotę szarą (GM), istotę białą (WM) i płyn mózgowo-rdzeniowy (CSF). Następne etapy pozwalają na utworzenie parametrycznych modeli mózgu na podstawie SBM poprzez ekstrakcję modeli powierzchni kory mózgowej z każdego zestawu danych obrazowych oraz nieliniowe dopasowanie cech kory mózgowej w tych modelach, aby dostosować indywidualne dane do analizy grupowej. Zmienne morfometryczne, takie jak objętość, powierzchnia lub grubość kory, są wygładzane przed przeprowadzeniem grupowej analizy statystycznej.

2.3. Komplementarność metod VBM i SBM

Goto i in. (9) przeprowadzili przegląd literatury, porównując dwie metody wolumetryczne: VBM i SBM, aby ocenić, czy ich jednoczesne zastosowanie przynosi dodatkowe korzyści. W przypadku niektórych chorób, takich jak zaburzenia depresyjne (Major Depressive Disorder, MDD), schizofrenia czy zwyrodnienie plamki żółtej (Age-related Macular Degeneration, AMD) (11),(96),(97), skuteczność VBM była większa niż SBM w wykrywaniu zmian strukturalnych istoty szarej, podczas gdy SBM wykazywała lepszą skuteczność w porównaniu z VBM w innych chorobach, w tym w chorobie Parkinsona (98) i autyzmie (99). Oznacza to, że skuteczność wybranej metody będzie zależęć od charakterystyki badanej grupy. W kontekście oceny zmian morfologicznych mózgu, należy pamiętać, że choć SBM może być pierwszym wyborem w wykrywaniu różnic grupowych, to morfometria VBM może ujawnić dodatkowe obszary istotnych zmian, i odwrotnie. Każda z wymienionych metod wyróżnia się unikalną zdolnością do identyfikacji różnych aspektów zmian neuroanatomicznych. W związku z tym, synergiczne wykorzystanie VBM i SBM może znacząco podnieść precyzję i kompleksowość analizy zmian w korze mózgowej i istocie szarej. Taka integracyjna strategia analizy może przyczynić się do głębszego zrozumienia zarówno fizjologicznych, jak i patologicznych procesów neurobiologicznych zachodzących w mózgu (9). Dodatkowo, obie metody mogą być integrowane z innymi modalnościami obrazowania, takimi jak funkcjonalne badanie MR (fMR), aby lepiej zrozumieć związek między strukturą mózgu a jego funkcją (9),(10).

Metody SBM i VBM umożliwiają badanie różnic w strukturze mózgu między płciami i w różnych grupach wiekowych, co pozwala na lepsze zrozumienie ewolucji struktury mózgu w kontekście rozwoju i procesów starzenia się (90),(100). Są one również używane do badania związków między morfologią mózgu a danymi behawioralnymi lub klinicznymi oraz w badaniach longitudinalnych, aby ocenić procesy rozwojowe, degeneracyjne lub efekty leczenia. Tym samym, obie metody mogą potencjalnie służyć jako obrazowy biomarker, czyli obiektywny i mierzalny wskaźnik wskazujący na obecność choroby, a także na progresję lub regresję zmian.

3. CELE I ZAŁOŻENIA PRACY

W ramach rozprawy doktorskiej przeprowadzono badania mózgu pacjentów z SMA typu 2 i 3, wykorzystując zaawansowane techniki MR. Główna hipoteza zakłada istnienie specyficznych zmian strukturalnych w mózgu u osób z SMA w porównaniu do zdrowej populacji. Celem pracy jest ocena przydatności technik wolumetrycznych MR, w tym morfometrii opartej na wokselach (Voxel-Based Morphometry, VBM) oraz morfometrii opartej na powierzchni (Surface-Based Morphometry, SBM), w obrazowaniu i analizie zmian neuroanatomicznych w mózgu u chorych na SMA. Zakres badania obejmował:

1. Weryfikację postawionej hipotezy poprzez identyfikację zmian wolumetrycznych w mózgu pacjentów z SMA.
2. Dokładne zdefiniowanie obszarów mózgu podatnych na zmiany w przebiegu SMA.
3. Analizę korelacji między ilościowymi parametrami badania wolumetrycznego a klinicznym obrazem choroby oraz wynikami badań laboratoryjnych u pacjentów z SMA.
4. Ocenę zastosowania wolumetrii jako potencjalnego narzędzia do diagnostyki, monitorowania skuteczności terapii oraz prognozowania przebiegu klinicznego SMA.

Niniejsza praca może przyczynić się do głębszego zrozumienia zmian neurologicznych w SMA i ich wpływu na rozwój choroby, a także może poszerzyć zakres wykorzystania nowoczesnych technologii obrazowania w praktyce klinicznej.

4. MATERIAŁ I METODY

4.1. Materiał

W Zakładzie Radiologii Ogólnej, Zabiegowej i Neuroradiologii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu w okresie od października 2021 roku do marca 2023 roku przeprowadzono badania MR u 27 pacjentów z SMA typu 2, 3a oraz 3b. Dla celów porównawczych, włączono do badań grupę 27 zdrowych ochotników, dobranych pod względem płci i wieku (tabela 3). Projekt badania został zatwierdzony przez Komisję Bioetyczną Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, z pozytywną opinią numer KB-70/2021 z dnia 08.02.2021 roku.

Grupa badana składała się z 27 pacjentów (w tym 15 kobiet i 12 mężczyzn), hospitalizowanych w Klinice Neurologii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu. Wszyscy uczestnicy mieli genetycznie potwierdzone SMA typu 5q, z mutacją w genie SMN1. U każdego z pacjentów przeprowadzono ocenę liczby kopii genu SMN2. Średni wiek w tej grupie wynosił około 39,8 lat, z zakresem od 23 do 60 lat. Na podstawie wieku pojawienia się pierwszych objawów i najwyższego poziomu osiągniętej funkcji motorycznej, u 4 pacjentów zdiagnozowano SMA typu 2, natomiast u pozostałych 23 – SMA typu 3 (w tym u 12 pacjentów podtyp 3a i u 11 pacjentów podtyp 3b).

Do klinicznej oceny funkcji motorycznych wykorzystano rozszerzoną funkcjonalną skalę motoryczną Hammersmith (Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded, HFMSE) dla wszystkich pacjentów, a dodatkowo test CHOP-INTEND (Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders) u pacjentów, którzy nie chodzą. Szczegółową charakterystykę grupy badanej przedstawiono w tabeli 4. Wszyscy pacjenci zostali zbadani pod kątem funkcji poznawczych za pomocą testu MoCA (Montreal Cognitive Assessment).

Kryteria kwalifikacji do badania obejmowały:

- genetycznie potwierdzone rozpoznanie SMA,
- wiek pacjenta równy lub wyższy niż 18 lat,
- pisemną zgodę na udział w badaniu,
- brak współistniejących chorób OUN.

Kryteria wykluczenia z badania obejmowały:

- klaustrofobię uniemożliwiającą przebywanie w skanerze MR,
- niemożność utrzymania stabilnej pozycji podczas badania MR z powodu znacznych deformacji ciała,
- obecność aktywnej infekcji wirusowej lub bakteryjnej,
- rozpoznanie lub objawy chorób neurologicznych innych niż SMA,
- uraz głowy w przeszłości,
- obecność w ciele urządzeń lub ciał obcych niekompatybilnych z MR lub mogących powodować artefakty w obrazowaniu.

4.1.1. Opis metodologii analizy statystycznej – charakterystyka grupy badanej i kontrolnej

Analizę statystyczną przeprowadzono przy użyciu programu statystycznego R (wersja 4.1.2). Do scharakteryzowania grupy badanej i kontrolnej oraz podgrup w zależności od typu SMA w grupie badanej wykorzystano średnią i odchylenie standardowe dla zmiennych numerycznych oraz liczbę obserwacji i procentowy udział dla zmiennych kategorycznych. Do porównania wieku i płci między grupami badaną i kontrolną zastosowano odpowiednio test t-Studenta i test chi-kwadrat Pearsona.

4.1.1.1. Charakterystyka grupy badanej i kontrolnej pod względem wieku i płci

W grupie badanej zakres wieku wynosił od 23,00 do 60,00 lat, ze średnią wynoszącą $39,78 \pm 9,30$ lat. W grupie kontrolnej zakres wieku wynosił od 27,00 do 61,00 lat, ze średnią $39,70 \pm 9,49$ lat. Analiza statystyczna nie wykazała istotnej różnicy w wieku między grupami ($p = 0,977$). Rozkład płci był taki sam w obu grupach: kobiety stanowiły 55,6%, a mężczyźni 44,4%, bez istotnych różnic w rozkładzie płci ($p > 0,999$), co przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 3. Charakterystyka grupy badanej i kontrolnej w zakresie wieku i płci

Zmienna	Grupa badana (n = 27)		Grupa kontrolna (n = 27)		MD (95% CI)	Statystyka testowa	p
	M ± SD / n (%)	Zakres	M ± SD / n (%)	Zakres			
Wiek (lata)	39,78 ± 9,30	23,00 - 60,00	39,70 ± 9,49	27,00 - 61,00	0,08 (-5,06;5,21)	t = 0,03, df = 52	0,977
Płeć							
Żeńska	15 (55,6)	-	15 (55,6)	-	-	χ ² = 0,00	> 0,999 ¹
Męska	12 (44,4)	-	12 (44,4)	-	-		

M – średnia, SD – odchylenie standardowe, MD – różnica średnich (grupa badana vs. grupa kontrolna). Porównanie zostało wykonane za pomocą testów t-Studenta i chi-kwadrat Pearsona¹.

4.1.1.2. Szczegółowa charakterystyka grupy badanej w podziale na podtypy SMA

Grupę badaną tworzyli pacjenci z podtypami SMA: 2 (n = 4), 3a (n = 12) i 3b (n = 11). Średni wiek w tych podgrupach wynosił odpowiednio: dla SMA 2 – 34,47 lat (SD = 3,20), dla SMA 3a – 36,10 lat (SD = 11,98) i dla SMA 3b – 39,56 lat (SD = 7,61). Wśród pacjentów z SMA 2 były dwie kobiety, w grupie SMA 3a – siedem kobiet, a w SMA 3b – sześć. Pozostałymi uczestnikami byli mężczyźni.

4.1.1.2.a. Grupa SMA typ 2 (n = 4)

Pierwsze objawy w tej grupie pojawiły się średnio w wieku 0,75 ± 0,54 lat, a diagnoza została postawiona średnio w wieku 2,00 lat. Wszyscy pacjenci mieli 3 kopie genu SMN2. Przed progresją objawów wszyscy pacjenci siedzieli bez wsparcia, żaden z nich nie chodził. Obecnie trzech pacjentów może siedzieć samodzielnie, jeden pacjent jest osobą leżącą. Średnia wartość HFMSE w tej grupie wynosiła 1,00 ± 1,15, przy czym u wszystkich była mniejsza niż 10. Średnia wartość skali CHOP-INTEND wynosiła 13,25 ± 11,56. Poziom kinazy kreatynowej wynosił średnio 45,25 ± 22,08 IU/l i mieścił się w granicach normy dla wszystkich pacjentów. Wszyscy pacjenci mieli zaawansowaną skoliozę. Dwie osoby miały niedowagę. Dodatkowo, u trzech różnych pacjentów zdiagnozowano kamicę nerkową, kamicę żółciową oraz przewlekłą niewydolność oddechową.

4.1.1.2.b. Grupa SMA typ 3a (n = 12)

Pierwsze objawy w tej grupie pojawiły się średnio w wieku 2,18 ± 0,69 lat, a diagnozę postawiono średnio w wieku 8,08 ± 14,56 lat. Połowa pacjentów (50,0%, n = 6) miała 3 kopie genu SMN2, a pozostali (50,0%, n = 6) - 4 kopie. Przed progresją objawów wszyscy pacjenci

siedzieli i chodzili samodzielnie. Obecnie trzech pacjentów chodzi samodzielnie, a dziewięcioro to osoby siedzące. Średnia wartość HFMSE w tej grupie wynosiła $15,17 \pm 13,86$, przy czym u siedmiu osób (58,3%) była mniejsza niż 10. Średnia wartość skali CHOP-INTEND wynosiła $37,11 \pm 11,41$. Średni poziom kinazy kreatynowej wynosił $207,25 \pm 307,27$ IU/l i u większości pacjentów (75,0%, n = 9) mieścił się w normie. U dwóch osób poziom kinazy kreatynowej wynosił między 171 a 855 IU/l (16,7%), a u jednej osoby mieścił się w przedziale 855 do 1710 IU/l (8,3%). Czterech pacjentów miało zaawansowaną skoliozę (33,3%), jeden umiarkowaną skoliozę (8,3%). Pięcioro pacjentów (41,7%) było po leczeniu operacyjnym skoliozy. Cukrzyca typu 2, zaburzenia rytmu serca, niedowaga i nadwaga wystąpiły u dwóch osób. U trzech różnych pacjentów zdiagnozowano kamicy żółciową, przewlekłą niewydolność oddechową i nadciśnienie tętnicze.

4.1.1.2.c. Grupa SMA typ 3b (n = 11)

Pierwsze objawy w tej grupie pojawiły się średnio w wieku $10,55 \pm 5,68$ lat, a diagnoza została postawiona średnio w wieku $20,00 \pm 12,46$ lat. Liczba kopii genu SMN2 wynosiła 3 u sześciu pacjentów (54,5%), a pozostałych pięciu (45,5%) miało 4 kopie. Przed progresją objawów wszyscy pacjenci siedzieli i chodzili samodzielnie. Dziewięcioro pacjentów zachowało zdolność samodzielnego chodzenia. Dwójka pacjentów to obecnie osoby siedzące. Średnia wartość HFMSE w tej grupie wynosiła $37,55 \pm 16,44$, z jedną osobą (9,1%) mającą wartość HFMSE mniejszą niż 10. Średnia wartość skali CHOP-INTEND wynosiła $45,50 \pm 0,71$. Średni poziom kinazy kreatynowej wynosił $652,45 \pm 803,91$ IU/l, z czwórką pacjentów (36,4%) w granicach normy, czwórką w zakresie 171–855 IU/l (36,4%), dwójką w przedziale 855–1710 IU/l (18,2%), i jedną osobą z wartością powyżej 1710 IU/l. Dwoje pacjentów miało zaawansowaną skoliozę (18,2%). Dwie osoby miały nadwagę i nadciśnienie tętnicze (18,2%). U dwóch różnych osób zdiagnozowano kamicy nerkową i kamicy żółciową. Jeden pacjent miał niedowagę.

Szczegółową charakterystykę grupy badanej, z podziałem na podtypy SMA, przedstawiono w tabeli 4.

Tabela 4. Szczegółowa charakterystyka grupy badanej w podziale na podtypy SMA

Zmienna	SMA typu 2 (n = 4)		SMA typu 3a (n = 12)		SMA typu 3b (n = 11)	
	M ± SD / n (%)	Zakres	M ± SD / n (%)	Zakres	M ± SD / n (%)	Zakres
Wiek, lata	34,47 ± 3,20	31,78 - 39,00	36,10 ± 11,98	19,35 - 56,45	39,56 ± 7,61	25,07 - 52,37
Płeć						
Żeńska	2 (50,0)	-	7 (58,3)	-	6 (54,5)	-
Męska	2 (50,0)	-	5 (41,7)	-	5 (45,5)	-
Liczba kopii genu SMN2						
3	4 (100,0)	-	6 (50,0)	-	6 (54,5)	-
4	0 (0,0)	-	6 (50,0)	-	5 (45,5)	-
Pierwsze objawy, lata	0,75 ± 0,54	0,20 - 1,50	2,18 ± 0,69	1,00 - 3,00	10,55 ± 5,68	4,00 - 22,00
Wiek rozpoznania, lata	2,00 ± 0,00	2,00 - 2,00	8,08 ± 14,56	2,00 - 54,00	20,00 ± 12,46	5,00 - 44,00
CHOP-INTEND*	13,25 ± 11,56	1,00 - 27,00	37,11 ± 11,41	17,00 - 51,00	45,50 ± 0,71	45,00 - 46,00
HFMSE	1,00 ± 1,15	0,00 - 2,00	15,17 ± 13,86	3,00 - 47,00	37,55 ± 16,44	8,00 - 61,00
HFMSE						
≤10	4 (100,0)	-	7 (58,3)	-	1 (9,1)	-
>10	0 (0,0)	-	5 (41,7)	-	10 (90,9)	-
Kamienie milowe						
Siedział/-a	4 (100,0)	-	12 (100,0)	-	11 (100,0)	-
Chodził/-a	0 (0,0)	-	12 (100,0)	-	11 (100,0)	-
Obecnie						
Siedzi	3 (75,0)	-	9 (75,0)	-	2 (18,2)	-
Chodzi	0 (0,0)	-	3 (25,0)	-	9 (81,8)	-
Tylko leży	1 (25,0)	-	0 (0,0)	-	0 (0,0)	-
Kinaza kreatynowa (IU/l)	45,25 ± 22,08	14,00 - 66,00	207,25 ± 307,27	19,00 - 1157,00	652,45 ± 803,91	58,00 - 2860,00
<171	4 (100,0)	-	9 (75,0)	-	4 (36,4)	-
171-855	0 (0,0)	-	2 (16,7)	-	4 (36,4)	-
855-1710	0 (0,0)	-	1 (8,3)	-	2 (18,2)	-
>1710	0 (0,0)	-	0 (0,0)	-	1 (9,1)	-
Choroby współistniejące						
Zaawansowana skolioza	4 (100,0)	-	4 (33,3)	-	2 (18,2)	-
Umiarkowana skolioza	0 (0,0)	-	1 (8,3)	-	0 (0,0)	-
Operacja skoliozy	0 (0,0)	-	5 (41,7)	-	0 (0,0)	-
Kamica nerkowa	1 (25,0)	-	0 (0,0)	-	1 (9,1)	-

Zmienna	SMA typu 2 (n = 4)		SMA typu 3a (n = 12)		SMA typu 3b (n = 11)	
	M ± SD / n (%)	Zakres	M ± SD / n (%)	Zakres	M ± SD / n (%)	Zakres
Kamica żółciowa/cholecystektomia w przeszłości	1 (25,0)	-	1 (8,3)	-	1 (9,1)	-
Przewlekła niewydolność oddechowa	1 (25,0)	-	1 (8,3)	-	0 (0,0)	-
Nadciśnienie tętnicze	0 (0,0)	-	1 (8,3)	-	2 (18,2)	-
Cukrzyca typu II/insulinooporność	0 (0,0)	-	2 (16,7)	-	0 (0,0)	-
Zaburzenia rytmu serca	0 (0,0)	-	2 (16,7)	-	0 (0,0)	-
Nadwaga/otyłość (BMI>25 kg/m ²)	0 (0,0)	-	2 (16,7)	-	2 (18,2)	-
Niedowaga (BMI<18,5 kg/m ²)	2 (50,0)	-	2 (16,7)	-	1 (9,1)	-

M – średnia, SD – odchylenie standardowe.

* Tylko dla pacjentów niechodzących (n = 4 dla SMA 2, n = 9 dla SMA 3a, n = 2 dla SMA 3b).

4.1.2. Charakterystyka grupy kontrolnej

Grupę kontrolną stanowiło 27 zdrowych ochotników, w tym 15 kobiet i 12 mężczyzn. Średni wiek w tej grupie wynosił 39,7 lat (zakres od 27 do 61 lat). Każdy z ochotników został szczegółowo poinformowany o procedurze badania i wyraził na nie pisemną zgodę. W trakcie kwalifikacji zdrowi ochotnicy musieli spełnić następujące kryteria: wiek 18 lat lub więcej, wyrażenie pisemnej zgody na udział w badaniu, brak przewlekłych chorób oraz urazów OUN w wywiadzie. Kryteria wykluczające obejmowały: klaustrofobię, aktywną infekcję wirusową lub bakteryjną, obecność w ciele urządzeń lub ciał obcych niekompatybilnych z MR lub mogących powodować artefakty w obrazowaniu.

4.2. Metody

W grupie badanej i kontrolnej wykonano badanie MR mózgu za pomocą aparatu MR Ingenia firmy Philips (Best, Holandia) o natężeniu pola magnetycznego 3 Tesli, wykorzystując 32-kanałową cewkę dedykowaną do badań głowy i kręgosłupa. Protokół badania obejmował następujące sekwencje: obrazy T1- i T2-zależne w projekcjach osiowej, strzałkowej i czołowej, obrazy 3D FLAIR (Fluid-Attenuated Inversion Recovery Sequence) w projekcji osiowej, DWI (Diffusion-Weighted Imaging) oraz SWI (Susceptibility-Weighted Imaging). Dla sekwencji 3D T1 zastosowano następujące parametry: czas repetycji/czas echa – 4 ms/8 ms; kąt odchylenia – 8°; liczba pobudzeń – 1; rozdzielczość – 1 mm x 1 mm; efektywna grubość warstwy – 1 mm bez przerw, 170 warstw; macierz – 250 cm x 250 cm; pole widzenia – 25 cm x 25 cm. Następnie wykonano zaawansowane techniki MR. Trójwymiarową sekwencję wolumetryczną T1 wykorzystano do obliczenia objętości mózgu.

4.2.1. Opis metodologii VBM

Jako wstępny krok, surowe skany DICOM zostały ocenione i przekonwertowane do formatu NifTI za pomocą oprogramowania MrICron. Analizy VBM wykonano przy użyciu Toolboxa do Anatomii Obliczeniowej 12 (CAT12, Grupa Obrazowania Strukturalnego Mózgu, Uniwersytet Jena) i oprogramowania do Statystycznego Mapowania Parametrycznego 12 (SPM12), korzystając z ich domyślnych ustawień. Wszystkie 3D T1-zależne skany MR zostały znormalizowane, najpierw przez afiniczną rejestrację, a następnie przez nieliniową rejestrację, korektę niejednorodności pola magnetycznego i segmentację na istotę szarą (Gray Matter, GM), istotę

białą (White Matter, WM) i płyn mózgowo-rdzeniowy (Cerebrospinal Fluid, CSF) (101). Technika DARTEL została zastosowana do normalizacji segmentowanych skanów do przestrzeni MNI. Następnie przeprowadzono modulację, umożliwiając porównanie ilości tkanki, skorygowanej o zmienne związane z wielkością mózgu indywidualnych pacjentów (102). Segmentowane obrazy GM i WM zostały użyte do identyfikacji morfologicznych nieprawidłowości w GM i WM u pacjentów z SMA. Wszystkie segmentowane, modulowane i znormalizowane obrazy GM i WM zostały wygładzone przy użyciu algorytmu gaussowskiego o FWHM 8 mm. Analizę przeprowadzono za pomocą narzędzia CAT12-SPM12, wykorzystując elastyczny faktor. Narzędzie CAT12 niezależnie obliczyło całkowitą objętość GM, WM, CSF oraz TIV na podstawie sprofilowanych obrazów. W przypadku morfologicznych nieprawidłowości GM i WM, wartości p mniejsze niż 0,05 po korekcie na błąd rodzinny (FWE) zostały uznane za istotne, z progiem obszaru ustawionym na 100 wokseli.

Aby zbadać różnice w objętości GM między grupą badaną a kontrolną, zdefiniowano wektor kontrastu dla dwustronnego testu t , uwzględniając różnice w intensywności GM. Analiza statystyczna została przeprowadzona przy użyciu oprogramowania SPM12, generując obrazy kontrastowe, które reprezentują grupowe różnice w objętości GM na poziomie wokseli. Zastosowano dwustronny test t do identyfikacji regionów o statystycznie istotnych różnicach, z korektą na wielokrotne porównania za pomocą metod takich jak FWE i współczynnik fałszywych odkryć (FDR), aby zminimalizować ryzyko fałszywie dodatnich wyników. Dodatkowe analizy kontrolne potencjalnych zmiennych zakłócających zostały przeprowadzone, uwzględniając w modelu statystycznym wiek, płeć i TIV jako kowarianty. Zastosowano rygorystyczne procedury kontroli jakości, aby zapewnić dokładność i ważność wyników.

4.2.2. Opis metodologii SBM

Przetwarzanie danych obejmowało dwie fazy: przetwarzanie objętościowe przy użyciu narzędzi CAT12 i SPM12 z zastosowaniem podejścia RBM (Region-Based Morphometry). Wstępne kroki przetwarzania danych obejmowały użycie filtra odszumiającego (SANLM) (103); dane zostały następnie poddane korekcji artefaktów i zharmonizowane za pomocą transformacji afinicznej a następnie poddawane standardowej procedurze zunifikowanej segmentacji dostępnej w pakiecie SPM (101). Kolejne kroki przetwarzania danych obejmowały usunięcie struktur kostnych i ekstrakcję mózgowia, podział na lewą i prawą półkulę, obszary

podkorowe i mózdzek. Aby rozwiązać problem intensywności GM, przeprowadzono lokalną transformację intensywności wszystkich klas tkanek. Ostateczne kroki obejmowały adaptacyjną segmentację maksymalną a posteriori (AMAP) (104), która następnie była dopracowywana poprzez zastosowanie estymacji objętości częściowej (105). Jako ostatni domyślny krok, segmenty tkanek były normalizowane przestrzennie do wspólnego przestrzennego odniesienia przy użyciu metody DARTEL (87). Przetwarzanie oparte na powierzchni obejmowało wszystkie wcześniej wymienione kroki oraz zarejestrowanie powierzchni korowej obu półkul do szablonu FreeSurfer. Jako ostatni krok, przeprowadzono obliczenia miar opartych na obszarze zainteresowania (ROI) dla wskaźników opartych na woksela i powierzchni. W celu zapewnienia jakości, zastosowano dwuetapowy proces. Po pierwsze, przed przetwarzaniem w CAT12, sprawdzono ogólną jakość danych, a zestawy z artefaktami były odrzucane. Po drugie, środki kontroli jakości włączone w przetwarzanie CAT12 były używane do identyfikacji wadliwych danych po segmentacji. Wszystkie dane użyte w ostatecznej analizie uzyskały wynik w zakresie kwartyli CAT12 od 84 do 96%. Te dane były dalej analizowane pod kątem obecności nowo wprowadzonych artefaktów. Pomiar objętościowy obejmował analizę objętości całkowitej GM, WM i CSF, podczas gdy parametry powierzchni korowej, takie jak CT, SD, GI i FD, były oceniane w 150 lokalizacjach atlasu korowego opracowanego przez Destrieux (h.aparc.a2009s.annot) (105).

4.2.2.1. Analiza statystyczna SBM

Analizę przeprowadzono na dwóch grupach badawczych, z których każda składała się z 27 osób ($n = 27$). Weryfikowano różnice między grupami dla pięciu parametrów radiologicznych, każdy w 150 lokalizacjach. Analiza porównawcza miała na celu znalezienie parametrów i lokalizacji, które różnicowały grupy w sposób statystycznie istotny. Wśród analizowanych parametrów istoty szarej mózgu znalazły się: głębokość bruzd, wymiar fraktalny, gyryfikacja i grubość kory.

Do charakterystyki poziomów parametrów radiologicznych w analizie porównawczej wykorzystano średnią i odchylenie standardowe w przypadku zmiennych o rozkładach zbieżnych z rozkładem normalnym lub medianę i przedział międzykwartylowy, czyli kwartył pierwszy i kwartył trzeci, w przypadku braku zbieżności z rozkładem normalnym. Zbieżność z rozkładem normalnym była sprawdzana za pomocą testu Shapiro-Wilka, a następnie weryfikowana za pomocą współczynnika skośności i kurtozy. Rozkład zmiennej uznawano za normalny, gdy

wynik testu Shapiro-Wilka nie wykazywał istotnych statystycznie odchyień od rozkładu normalnego ($p > 0,05$), oraz gdy współczynniki skośności i kurtozy wskazywały na kształt rozkładu zbliżony do normalnego. Współczynnik skośności i kurtoza świadczyły o kształcie rozkładu zbliżonym do kształtu rozkładu normalnego, jeśli wartość współczynnika skośności zawierała się w przedziale od -1 do 1 i jednocześnie kurtoza zawierała się w przedziale od 2 do 4. Homogeniczność wariancji była weryfikowana za pomocą testu Levene'a.

Porównanie poziomów parametrów radiologicznych między grupą badaną a grupą kontrolną nastąpiło za pomocą: (1) testu t-Studenta w przypadku, gdy rozkłady parametru w obu grupach były zbieżne z rozkładem normalnym oraz wariancje charakteryzowały się homogenicznością, (2) testu t-Welcha w przypadku, gdy rozkłady parametru w obu grupach były zbieżne z rozkładem normalnym, a wariancje nie charakteryzowały się homogenicznością, (3) testu U Manna-Whitneya, jeśli warunek o normalności rozkładów nie został spełniony.

Z uwagi na wysoką liczbę porównań zastosowano dodatkową korektę dla porównań wielokrotnych, wykorzystując metodę Benjamini-Hochenberga. Jako wielkość różnicy podano różnicę średnich lub median z 95% przedziałem ufności.

We wszystkich analizach statystycznych zakładano $\alpha = 0,05$.

4.2.2.2. Analiza statystyczna korelacji radiologiczno-klinicznych

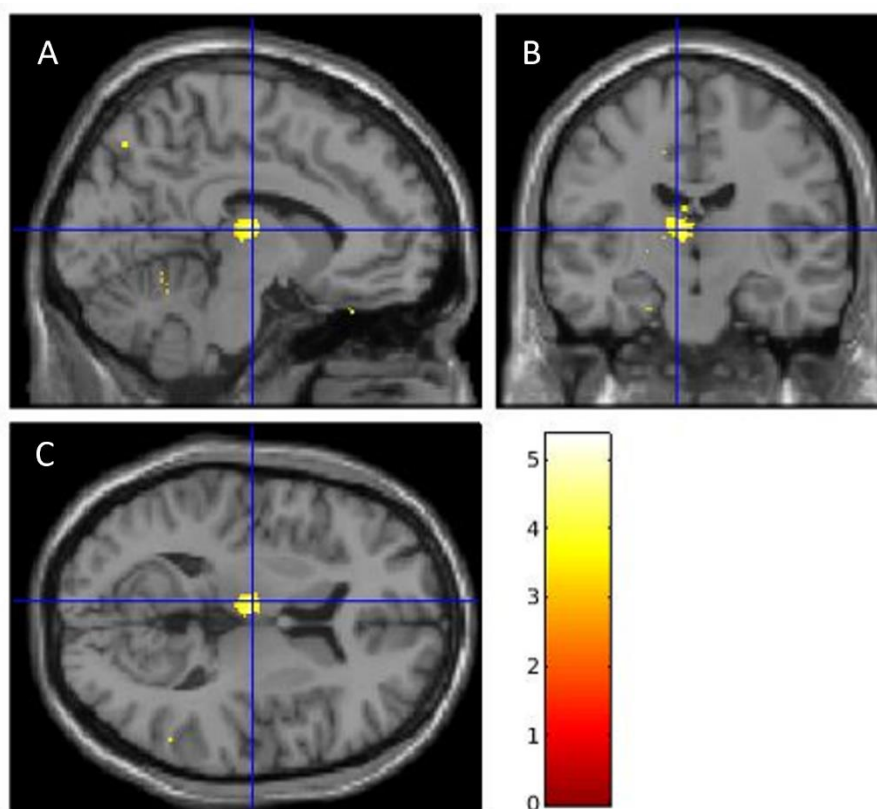
Porównanie poziomów parametrów radiologicznych w zależności od podgrup w obrębie grupy badanej zostało przeprowadzone przy użyciu: (1) testu t-Studenta w przypadku, gdy rozkłady parametru w dwóch grupach były zbieżne z rozkładem normalnym oraz wariancje charakteryzowały się homogenicznością; (2) testu t-Welcha w przypadku, gdy rozkłady parametru w dwóch grupach były zbieżne z rozkładem normalnym, a wariancje nie charakteryzowały się homogenicznością; (3) analizy Anova w przypadku typów SMA, ponieważ grupa badana została podzielona na trzy podgrupy, a rozkłady parametru w każdej z podgrup były zbieżne z rozkładem normalnym.

Jako wielkość różnicy podano różnicę średnich z 95% przedziałem ufności.

5. WYNIKI

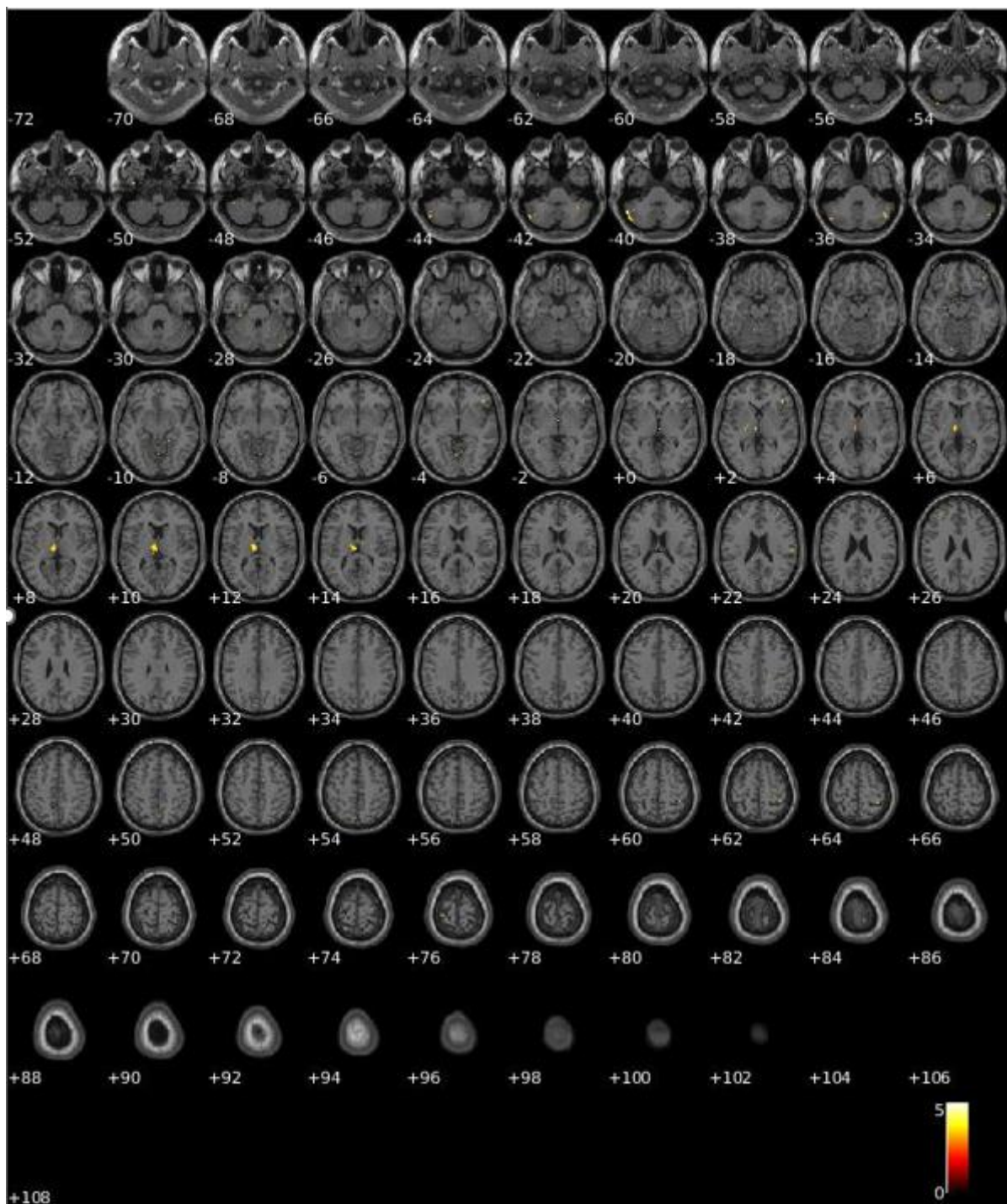
5.1. Wyniki analizy VBM

Analizę przeprowadzono na dwóch grupach badawczych, z których każda liczyła 27 osób. Analiza metodą VBM wykazała istotny statystycznie spadek objętości istoty szarej w lewym wzgórzu między grupą pacjentów z SMA a zdrową grupą kontrolną ($P_{\text{FWE}} < 0,001$, $P_{\text{FDR}} < 0,001$). Ten wynik sugeruje, że objętość istoty szarej w lewym wzgórzu u pacjentów z SMA była istotnie mniejsza w porównaniu z grupą kontrolną. Wyniki analizy VBM przedstawiają ryciny 4 i 5.



Rycina 4. Różnice w intensywności istoty szarej mózgu między grupą badaną a kontrolną, zlokalizowane w lewym wzgórzu, zilustrowane za pomocą analizy VBM

Prezentowane są trzy przekroje: A - strzałkowy, B - czołowy, C - poprzeczny, ukazujące obszar istotnych różnic. Żółte obszary wskazują na statystycznie istotne różnice w tkance, z centrum różnicy wolumetrycznej oznaczonym przecięciem linii niebieskich. Skala barw po prawej stronie obrazuje intensywność zmian.



Rycina 5. Wyniki analizy VBM

Wyniki analizy VBM wykazały istotne statystycznie zmiany wolumetryczne w lewym wzgórzu w grupie pacjentów z SMA w porównaniu z grupą kontrolną osób zdrowych. W grupie pacjentów wykazano statystycznie wysoce istotny ($p < 0,001$) spadek gęstości istoty szarej w zakresie wokseli w omawianym obszarze.

5.2. Wyniki analizy SBM

W analizie SBM dla głębokości bruzd mózgowych zidentyfikowano istotną statystycznie różnicę w lokalizacji **lewej bruzdy oczodołowej** (IS_orbital-H_Shaped) ($p < 0,001$, p skorygowane = 0,012). Ustalono, że głębokość w tej lokalizacji w grupie badanej była o ponad 1 mm większa niż w grupie kontrolnej, MD = 1,04, CI₉₅ [0,56;1,53]. Na podstawie testów korygujących dla porównań wielokrotnych nie stwierdzono innych lokalizacji, w których różnica między grupą badaną a kontrolną miałaby charakter statystycznie istotny, tabela 5.

Ustalono, że skorygowaną istotnością poniżej 0,25 charakteryzowały się lokalizacje **zakrętu prostego po stronie lewej** (IG_rectus) i **prawej bruzdy oczodołowej** (rS_orbital-H_Shaped) ($p = 0,003$, p skorygowane = 0,225 i $p = 0,005$, p skorygowane = 0,226, odpowiednio). W grupie badanej głębokość zakrętu prostego po stronie lewej była o 0.47 mm niższa niż w grupie kontrolnej. Z kolei w lokalizacji prawej bruzdy oczodołowej głębokość w grupie badanej była o 0.66 mm wyższa niż w grupie kontrolnej. Pozostałymi lokalizacjami, dla których obserwowano wynik nie wyższy niż p skorygowane równe 0,4, były: **zakręt czołowy środkowy prawy** (rG_front_middle) ($p = 0,010$, p skorygowane = 0,386), **zakręt skroniowy dolny prawy** (rG_temporal_inf) ($p = 0,019$, p skorygowane = 0,400), **prawa bruzda podoczodołowa** (rS_suborbital) ($p = 0,016$, p skorygowane = 0,400) i **bruzda skroniowa dolna lewa** (IS_temporal_inf) ($p = 0,016$, p skorygowane = 0,400). Głębokość zakrętu czołowego środkowego prawego była o 0.36 mm wyższa w grupie badanej, głębokość zakrętu skroniowego dolnego prawego była o 0.39 mm niższa w grupie badanej, głębokość prawej bruzdy podoczodołowej była o 0.66 mm wyższa w grupie badanej, a głębokość bruzdy skroniowej dolnej lewej była o 0.76 mm niższa w grupie badanej, tabela 5. Wymienione lokalizacje charakteryzujące się skorygowaną wartością p nie wyższą niż 0,4, co wskazuje na możliwość osiągnięcia istotności statystycznej (z wartością p poniżej 0,05) w badaniu z większą liczbą pacjentów. W związku z tym, wymienione obszary zasługują na szczegółową analizę w przyszłych badaniach. Różnica w rozkładach głębokości bruzd kory mózgowej dla wyżej wymienionych lokalizacji została przedstawiona na rycinie 6.

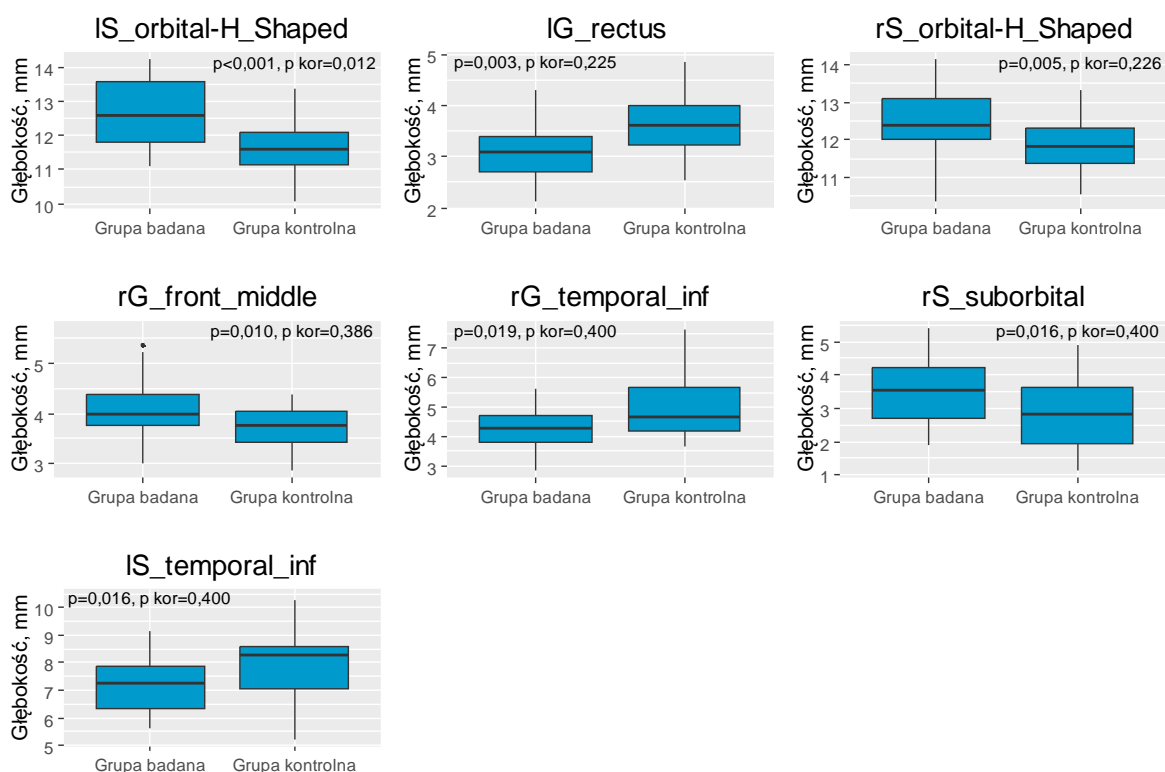
Tabela 5. Porównanie głębokości (mm) kory mózgowej między grupą badaną a kontrolną

Zmienne	Grupa badana (n = 27)	Grupa kontrolna (n = 27)	MD (95% CI)	p	p'
lUnknown	11,01 ± 1,02	10,99 ± 0,83	0,02 (-0,48;0,53)	0,932	0,967
rUnknown	11,14 ± 0,97	11,08 ± 0,88	0,07 (-0,44;0,57)	0,790	0,962
lG_anS_frontomargin	5,88 ± 0,79	5,84 ± 0,58	0,04 (-0,34;0,42)	0,833	0,962
rG_anS_frontomargin	4,64 ± 0,61	4,62 ± 0,56	0,02 (-0,30;0,34)	0,905	0,962
lG_anS_occipital_inf	3,99 (3,75;4,53)	4,25 (3,80;4,76)	-0,27 (-0,49;0,30)	0,583	0,962
rG_anS_occipital_inf	4,31 ± 1,19	4,63 ± 0,91	-0,33 (-0,90;0,25)	0,262	0,962
lG_anS_paracentral	3,36 ± 0,43	3,42 ± 0,45	-0,06 (-0,30;0,18)	0,632	0,962
rG_anS_paracentral	2,97 ± 0,44	3,26 ± 0,45	-0,28 (-0,53;-0,04)	0,025	0,474
lG_anS_subcentral	9,64 (8,75;10,38)	9,93 (9,28;10,49)	-0,28 (-0,89;0,37)	0,409	0,962
rG_anS_subcentral	10,73 ± 1,17	10,81 ± 1,05	-0,08 (-0,68;0,53)	0,800	0,962
lG_anS_transv_frontopol	2,82 ± 0,42	2,72 ± 0,57	0,10 (-0,17;0,37)	0,464	0,962
rG_anS_transv_frontopol	2,93 ± 0,52	2,85 ± 0,36	0,07 (-0,17;0,32)	0,557	0,962
lG_anS_cingul-Ant	6,79 ± 0,71	6,86 ± 0,87	-0,07 (-0,50;0,37)	0,759	0,962
rG_anS_cingul-Ant	6,57 ± 0,40	6,50 ± 0,69	0,07 (-0,23;0,38)	0,638	0,962
lG_anS_cingul-Mid-Ant	6,35 ± 0,86	6,34 ± 0,83	0,01 (-0,45;0,47)	0,954	0,967
rG_anS_cingul-Mid-Ant	6,36 ± 0,72	6,31 ± 0,50	0,05 (-0,29;0,39)	0,757	0,962
lG_anS_cingul-Mid-Post	6,86 ± 0,85	6,90 ± 0,70	-0,05 (-0,47;0,38)	0,820	0,962
rG_anS_cingul-Mid-Post	6,48 ± 0,73	6,62 ± 0,58	-0,14 (-0,50;0,22)	0,431	0,962
lG_cingul-Post-dorsal	3,52 ± 0,65	3,58 ± 0,69	-0,05 (-0,42;0,31)	0,769	0,962
rG_cingul-Post-dorsal	3,20 ± 0,69	3,15 ± 0,48	0,04 (-0,28;0,36)	0,801	0,962
lG_cingul-Post-ventral	10,66 ± 1,98	10,83 ± 2,11	-0,17 (-1,29;0,94)	0,756	0,962
rG_cingul-Post-ventral	9,40 (8,81;10,18)	9,82 (9,24;10,52)	-0,42 (-0,98;0,47)	0,302	0,962
lG_cuneus	4,02 ± 0,70	4,13 ± 0,80	-0,10 (-0,52;0,31)	0,613	0,962
rG_cuneus	3,97 ± 0,68	4,02 ± 0,62	-0,04 (-0,40;0,31)	0,801	0,962
lG_front_inf-Opercular	10,76 ± 1,35	10,68 ± 1,52	0,08 (-0,71;0,86)	0,841	0,962
rG_front_inf-Opercular	12,09 ± 1,39	11,39 ± 1,55	0,70 (-0,10;1,50)	0,086	0,808
lG_front_inf-Orbital	9,07 ± 1,27	8,44 ± 0,99	0,63 (0,01;1,25)	0,048	0,682
rG_front_inf-Orbital	6,77 (5,35;8,05)	6,33 (4,84;7,23)	0,44 (-0,29;1,39)	0,168	0,808
lG_front_inf-Triangul	4,42 (4,22;4,78)	4,80 (4,40;5,49)	-0,38 (-0,82;0,09)	0,116	0,808
rG_front_inf-Triangul	3,41 ± 0,67	3,56 ± 0,61	-0,15 (-0,50;0,20)	0,402	0,962
lG_front_middle	4,16 ± 0,53	4,03 ± 0,44	0,13 (-0,14;0,40)	0,340	0,962
rG_front_middle	4,11 ± 0,58	3,75 ± 0,39	0,36 (0,09;0,63)	0,010	0,386
lG_front_sup	3,37 ± 0,33	3,36 ± 0,35	0,01 (-0,17;0,20)	0,873	0,962
rG_front_sup	3,11 ± 0,34	3,22 ± 0,27	-0,12 (-0,28;0,05)	0,168	0,808
lG_ins_lg_anS_cent_ins	24,51 ± 1,78	24,27 ± 1,18	0,24 (-0,58;1,07)	0,556	0,962
rG_ins_lg_anS_cent_ins	23,93 ± 1,96	23,26 ± 1,59	0,67 (-0,31;1,64)	0,175	0,808
lG_insular_short	22,32 ± 1,73	21,99 ± 1,09	0,34 (-0,45;1,13)	0,397	0,962
rG_insular_short	21,56 (20,59;22,60)	21,29 (20,67;22,01)	0,26 (-0,34;1,24)	0,344	0,962
lG_occipital_middle	3,24 ± 0,63	3,21 ± 0,63	0,03 (-0,31;0,38)	0,855	0,962
rG_occipital_middle	3,00 ± 0,44	3,22 ± 0,70	-0,22 (-0,54;0,09)	0,162	0,808
lG_occipital_sup	4,19 (3,46;4,62)	3,85 (3,46;4,24)	0,34 (-0,36;0,66)	0,559	0,962
rG_occipital_sup	4,28 ± 0,83	4,56 ± 0,80	-0,28 (-0,72;0,17)	0,216	0,852
lG_oc-temp_lat-fusifor	10,64 ± 1,39	10,96 ± 2,03	-0,33 (-1,27;0,62)	0,493	0,962
rG_oc-temp_lat-fusifor	10,34 ± 1,83	11,12 ± 1,87	-0,77 (-1,78;0,24)	0,130	0,808
lG_oc-temp_med-Lingual	8,42 ± 1,17	8,67 ± 1,20	-0,24 (-0,89;0,40)	0,452	0,962
rG_oc-temp_med-Lingual	8,19 (7,62;8,96)	8,55 (8,03;9,16)	-0,36 (-0,92;0,21)	0,184	0,808
lG_oc-temp_med-Parahip	11,03 ± 1,20	11,13 ± 1,45	-0,09 (-0,82;0,64)	0,802	0,962
rG_oc-temp_med-Parahip	10,32 ± 1,40	10,27 ± 1,54	0,05 (-0,75;0,85)	0,901	0,962
lG_orbital	9,29 ± 0,80	8,96 ± 0,73	0,33 (-0,09;0,74)	0,126	0,808
rG_orbital	9,34 ± 1,18	9,06 ± 0,82	0,28 (-0,28;0,83)	0,317	0,962
lG_pariet_inf-Angular	4,08 ± 0,62	4,11 ± 0,52	-0,03 (-0,35;0,28)	0,823	0,962
rG_pariet_inf-Angular	3,88 ± 0,60	4,05 ± 0,66	-0,16 (-0,51;0,18)	0,345	0,962
lG_pariet_inf-Supramar	6,60 (6,10;7,00)	6,34 (6,25;7,00)	0,26 (-0,29;0,51)	0,784	0,962

Zmienne	Grupa badana (n = 27)	Grupa kontrolna (n = 27)	MD (95% CI)	p	p'
rG_pariet_inf-Supramar	6,29 ± 0,77	6,18 ± 0,69	0,11 (-0,29;0,51)	0,587	0,962
lG_parietal_sup	4,69 ± 0,59	4,91 ± 0,81	-0,21 (-0,60;0,17)	0,274	0,962
rG_parietal_sup	4,80 ± 0,63	4,96 ± 0,80	-0,16 (-0,55;0,23)	0,421	0,962
lG_postcentral	3,73 ± 0,61	3,98 ± 0,54	-0,25 (-0,56;0,06)	0,114	0,808
rG_postcentral	3,70 ± 0,57	3,62 ± 0,46	0,07 (-0,21;0,35)	0,613	0,962
lG_precentral	4,50 ± 0,63	4,79 ± 0,83	-0,29 (-0,69;0,11)	0,153	0,808
rG_precentral	4,12 ± 0,65	4,46 ± 0,69	-0,34 (-0,71;0,02)	0,066	0,808
lG_precuneus	4,38 (3,94;4,95)	4,34 (3,91;4,61)	0,04 (-0,33;0,49)	0,693	0,962
rG_precuneus	3,70 ± 0,74	3,69 ± 0,45	0,01 (-0,32;0,35)	0,949	0,967
lG_rectus	3,14 ± 0,54	3,61 ± 0,57	-0,47 (-0,78;-0,17)	0,003	0,225***
rG_rectus	3,53 ± 0,91	3,70 ± 1,03	-0,17 (-0,70;0,36)	0,527	0,962
lG_subcallosal	4,12 ± 1,13	3,61 ± 0,99	0,51 (-0,07;1,09)	0,081	0,808
rG_subcallosal	4,48 ± 1,26	4,65 ± 1,58	-0,16 (-0,94;0,62)	0,677	0,962
lG_temp_sup-G_T_transv	21,12 ± 2,29	21,04 ± 1,78	0,08 (-1,04;1,20)	0,893	0,962
rG_temp_sup-G_T_transv	20,38 ± 1,96	20,09 ± 1,53	0,29 (-0,68;1,25)	0,553	0,962
lG_temp_sup-Lateral	5,16 (4,43;5,83)	5,38 (4,96;5,82)	-0,22 (-0,74;0,27)	0,400	0,962
rG_temp_sup-Lateral	4,93 ± 0,80	5,23 ± 0,81	-0,29 (-0,73;0,15)	0,189	0,808
lG_temp_sup-Plan_polar	14,35 ± 1,18	14,43 ± 1,02	-0,08 (-0,68;0,53)	0,802	0,962
rG_temp_sup-Plan_polar	13,40 ± 1,13	13,45 ± 1,01	-0,04 (-0,63;0,54)	0,881	0,962
lG_temp_sup-Plan_tempo	8,79 (7,94;9,99)	8,35 (7,93;8,86)	0,43 (-0,30;0,95)	0,271	0,962
rG_temp_sup-Plan_tempo	8,81 ± 0,94	8,90 ± 1,10	-0,09 (-0,65;0,47)	0,742	0,962
lG_temporal_inf	4,99 ± 1,05	5,37 ± 0,99	-0,38 (-0,94;0,18)	0,181	0,808
rG_temporal_inf	4,30 (3,81;4,72)	4,69 (4,20;5,65)	-0,39 (-0,94;-0,08)	0,019	0,400
lG_temporal_middle	3,37 ± 0,49	3,38 ± 0,36	-0,01 (-0,25;0,22)	0,901	0,962
rG_temporal_middle	3,32 ± 0,34	3,37 ± 0,37	-0,05 (-0,24;0,15)	0,625	0,962
lLat_Fis-ant-Horizont	14,67 ± 1,30	14,38 ± 1,16	0,30 (-0,37;0,97)	0,378	0,962
rLat_Fis-ant-Horizont	14,07 ± 1,21	14,02 ± 1,39	0,05 (-0,66;0,76)	0,882	0,962
lLat_Fis-ant-Vertical	14,19 ± 1,78	14,51 ± 2,07	-0,33 (-1,38;0,73)	0,537	0,962
rLat_Fis-ant-Vertical	12,59 (11,47;14,37)	13,00 (11,75;13,58)	-0,42 (-0,95;1,06)	0,945	0,967
lLat_Fis-post	25,70 ± 1,73	25,16 ± 1,44	0,53 (-0,34;1,40)	0,226	0,869
rLat_Fis-post	26,40 (25,09;27,32)	26,23 (25,24;26,64)	0,17 (-0,52;1,06)	0,400	0,962
lPole_occipital	2,87 ± 0,27	2,88 ± 0,38	-0,01 (-0,19;0,17)	0,925	0,967
rPole_occipital	3,21 ± 0,32	3,23 ± 0,23	-0,02 (-0,17;0,14)	0,824	0,962
lPole_temporal	3,97 ± 0,43	3,91 ± 0,50	0,06 (-0,19;0,32)	0,633	0,962
rPole_temporal	3,65 (3,50;4,00)	3,73 (3,27;3,97)	-0,08 (-0,26;0,33)	0,891	0,962
lS_calcarine	15,63 ± 1,81	15,64 ± 1,30	-0,01 (-0,87;0,85)	0,980	0,980
rS_calcarine	15,96 ± 1,50	15,81 ± 1,50	0,15 (-0,67;0,97)	0,713	0,962
lS_central	13,41 ± 0,98	13,62 ± 0,93	-0,21 (-0,73;0,31)	0,421	0,962
rS_central	13,64 ± 0,69	13,69 ± 0,74	-0,05 (-0,44;0,34)	0,799	0,962
lS_cingul-Marginalis	11,10 ± 1,42	11,15 ± 1,33	-0,05 (-0,80;0,70)	0,898	0,962
rS_cingul-Marginalis	10,60 ± 1,22	10,54 ± 1,29	0,06 (-0,63;0,75)	0,863	0,962
lS_circular_insula_ant	22,19 ± 1,32	21,71 ± 0,97	0,48 (-0,15;1,11)	0,134	0,808
rS_circular_insula_ant	22,14 ± 1,51	21,53 ± 1,23	0,61 (-0,14;1,36)	0,111	0,808
lS_circular_insula_inf	22,67 ± 1,71	22,61 ± 1,21	0,06 (-0,75;0,87)	0,881	0,962
rS_circular_insula_inf	21,12 ± 1,62	21,16 ± 1,40	-0,04 (-0,86;0,79)	0,928	0,967
lS_circular_insula_sup	25,03 ± 1,40	24,98 ± 1,27	0,05 (-0,68;0,78)	0,895	0,962
rS_circular_insula_sup	25,36 ± 1,54	25,02 ± 1,47	0,34 (-0,48;1,16)	0,410	0,962
lS_collat_transv_ant	12,13 ± 1,41	12,19 ± 1,64	-0,05 (-0,89;0,79)	0,903	0,962
rS_collat_transv_ant	11,00 ± 1,61	10,87 ± 1,84	0,13 (-0,82;1,07)	0,788	0,962
lS_collat_transv_post	12,53 ± 1,55	12,64 ± 1,83	-0,11 (-1,04;0,82)	0,813	0,962
rS_collat_transv_post	11,14 ± 2,16	11,39 ± 1,81	-0,24 (-1,33;0,84)	0,654	0,962
lS_front_inf	12,00 ± 1,26	11,37 ± 1,35	0,63 (-0,08;1,34)	0,082	0,808
rS_front_inf	11,33 ± 1,05	10,88 ± 1,28	0,46 (-0,18;1,10)	0,158	0,808

Zmienne	Grupa badana (n = 27)	Grupa kontrolna (n = 27)	MD (95% CI)	p	p'
IS_front_middle	9,03 ± 1,34	9,05 ± 1,14	-0,02 (-0,70;0,66)	0,947	0,967
rS_front_middle	8,99 ± 1,29	8,56 ± 1,23	0,43 (-0,25;1,12)	0,211	0,852
IS_front_sup	10,54 ± 1,46	10,34 ± 1,12	0,20 (-0,51;0,91)	0,583	0,962
rS_front_sup	9,45 ± 1,17	9,49 ± 1,31	-0,04 (-0,72;0,63)	0,896	0,962
IS_interm_prim-Jensen	6,33 ± 3,14	5,86 ± 2,48	0,46 (-1,08;2,01)	0,551	0,962
rS_interm_prim-Jensen	9,54 ± 2,04	9,98 ± 2,15	-0,44 (-1,58;0,71)	0,448	0,962
IS_intrapariet_anP_trans	14,15 ± 1,56	13,84 ± 1,47	0,31 (-0,52;1,14)	0,453	0,962
rS_intrapariet_anP_trans	12,87 ± 1,84	12,80 ± 1,28	0,07 (-0,79;0,94)	0,868	0,962
IS_oc_middle_anLunatus	7,23 (6,76;7,62)	7,22 (6,20;7,63)	0,01 (-0,40;0,85)	0,680	0,962
rS_oc_middle_anLunatus	7,23 ± 1,55	7,01 ± 1,34	0,22 (-0,57;1,01)	0,575	0,962
IS_oc_sup_antransversal	10,69 ± 1,23	10,49 ± 1,40	0,19 (-0,52;0,91)	0,589	0,962
rS_oc_sup_antransversal	10,37 ± 1,52	10,31 ± 1,30	0,06 (-0,71;0,83)	0,883	0,962
IS_occipital_ant	9,70 ± 2,19	10,44 ± 1,52	-0,74 (-1,78;0,29)	0,154	0,808
rS_occipital_ant	10,16 ± 2,72	10,41 ± 2,80	-0,25 (-1,76;1,26)	0,743	0,962
IS_oc-temp_lat	10,72 ± 2,34	10,98 ± 2,56	-0,26 (-1,60;1,08)	0,698	0,962
rS_oc-temp_lat	9,90 ± 1,69	10,48 ± 2,28	-0,58 (-1,67;0,52)	0,294	0,962
IS_oc-temp_meanLingual	18,73 ± 1,43	19,01 ± 2,03	-0,28 (-1,24;0,68)	0,564	0,962
rS_oc-temp_meanLingual	17,39 ± 1,65	18,04 ± 1,86	-0,65 (-1,61;0,31)	0,180	0,808
IS_orbital_lateral	5,14 ± 1,31	5,48 ± 1,29	-0,34 (-1,05;0,37)	0,347	0,962
rS_orbital_lateral	5,44 ± 1,25	4,83 ± 1,38	0,61 (-0,11;1,33)	0,094	0,808
IS_orbital_med-olfact	9,65 (8,68;10,15)	9,19 (8,53;9,84)	0,46 (-0,30;0,92)	0,327	0,962
rS_orbital_med-olfact	10,06 ± 0,90	9,91 ± 0,70	0,14 (-0,29;0,58)	0,511	0,962
IS_orbital-H_Shaped	12,69 ± 0,97	11,64 ± 0,80	1,04 (0,56;1,53)	< 0,001	0,012*
rS_orbital-H_Shaped	12,48 ± 0,92	11,82 ± 0,70	0,66 (0,21;1,11)	0,005	0,226***
IS_parieto_occipital	14,47 ± 1,67	14,13 ± 1,86	0,33 (-0,63;1,30)	0,493	0,962
rS_parieto_occipital	14,97 ± 1,63	14,62 ± 1,39	0,35 (-0,48;1,17)	0,401	0,962
IS_pericallosal	4,84 ± 0,78	4,75 ± 0,80	0,09 (-0,35;0,52)	0,692	0,962
rS_pericallosal	5,46 ± 0,74	5,17 ± 0,61	0,28 (-0,09;0,65)	0,134	0,808
IS_postcentral	13,04 ± 1,82	13,28 ± 1,53	-0,24 (-1,16;0,67)	0,596	0,962
rS_postcentral	13,35 ± 1,60	13,34 ± 1,40	0,01 (-0,81;0,83)	0,978	0,980
IS_precentral-inf-part	13,28 ± 0,90	13,04 ± 1,22	0,24 (-0,34;0,83)	0,407	0,962
rS_precentral-inf-part	13,58 ± 1,05	13,12 ± 1,08	0,46 (-0,12;1,05)	0,115	0,808
IS_precentral-sup-part	12,47 ± 1,40	12,39 ± 1,18	0,07 (-0,63;0,78)	0,834	0,962
rS_precentral-sup-part	11,51 ± 1,29	11,85 ± 1,04	-0,34 (-0,98;0,30)	0,287	0,962
IS_suborbital	4,49 ± 0,88	4,00 ± 0,90	0,50 (0,01;0,98)	0,046	0,682
rS_suborbital	3,55 ± 0,92	2,89 ± 1,02	0,66 (0,13;1,19)	0,016	0,400
IS_subparietal	7,68 (7,33;8,37)	8,36 (7,61;9,34)	-0,68 (-1,31;0,00)	0,050	0,682
rS_subparietal	6,67 ± 0,99	6,95 ± 1,03	-0,29 (-0,84;0,27)	0,303	0,962
IS_temporal_inf	7,19 ± 1,02	7,94 ± 1,21	-0,76 (-1,37;-0,15)	0,016	0,400
rS_temporal_inf	7,32 ± 1,36	7,73 ± 1,50	-0,41 (-1,19;0,37)	0,293	0,962
IS_temporal_sup	11,76 ± 1,23	12,15 ± 1,00	-0,39 (-1,00;0,22)	0,208	0,852
rS_temporal_sup	12,76 ± 0,98	12,73 ± 1,08	0,04 (-0,53;0,60)	0,893	0,962
IS_temporal_transverse	18,73 ± 2,29	18,63 ± 1,63	0,10 (-0,98;1,19)	0,847	0,962
rS_temporal_transverse	17,21 ± 1,53	17,46 ± 1,34	-0,26 (-1,04;0,53)	0,517	0,962

Dane przedstawiono jako średnią ± odchylenie standardowe lub medianę (przedział międzykwartylowy), w zależności od normalności rozkładu. MD – różnica średnich lub median (grupa badana vs. grupa kontrolna), CI – przedział ufności. Wartość p została obliczona za pomocą testów t-Studenta, t-Welcha lub U Manna-Whitneya, w zależności od spełnienia warunków normalności rozkładów i homogeniczności wariancji. Do obliczenia wartości p' została wykorzystana korekta Benjamini-Hochberga dla porównań wielokrotnych (* p' < 0,05, ** p' < 0,1, *** p' < 0,25).



Rycina 6. Wykresy typu pudełko-wąsy (tzw. boxplot) przedstawiające różnicę w rozkładach głębokości (mm) bruzd mózgowych między grupą badaną a kontrolną w wybranych lokalizacjach*

*IS_orbital-H_Shaped - lewa bruzda oczodołowa, IG_rectus – zakręt prosty lewy, rS_orbital-H_Shaped - prawa bruzda oczodołowa, rG_front_middle – zakręt czołowy środkowy prawy, rG_temporal_inf – zakręt skroniowy dolny prawy, rS_suborbital – bruzda podoczodołowa prawa, IS_temporal_inf - bruzda skroniowa dolna lewa.

Analiza grubości kory mózgowej nie ujawniła żadnych regionów z istotnymi statystycznie różnicami między grupą badaną a kontrolną, biorąc pod uwagę wartości p po korekcie, tabela 6.

Ustalono, że skorygowaną istotnością niższą niż 0,1 charakteryzowały się lokalizacje **lewego zakrętu klinowego (IG_cuneus)** oraz **lewego bieguna potylicznego (IPole_occipital)** ($p = 0,001$, p skorygowane = 0,082 i $p < 0,001$, p skorygowane = 0,065, odpowiednio). Analiza wykazała, że w grupie badanej średnia grubość kory mózgowej w regionie lewego zakrętu klinowego oraz lewego bieguna potylicznego była większa o 0.10 mm w porównaniu do grupy kontrolnej, tabela 6. Obserwowane lokalizacje, z wartościami p skorygowanymi poniżej 0,1, wskazują na potencjalną statystyczną istotność, którą można osiągnąć w badaniach z większą próbą pacjentów. Dlatego zaleca się, aby przyszłe badania skupiły się na tych obszarach dla uzyskania bardziej definitywnych wyników. Różnica w rozkładach grubości kory dla wymienionych lokalizacji została przedstawiona na rycinie 7.

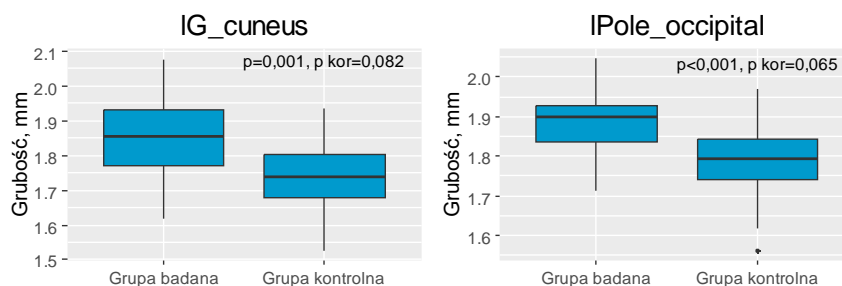
Tabela 6. Porównanie grubości (mm) kory mózgowej między grupą badaną a kontrolną

Zmienna	Grupa badana (n = 27)	Grupa kontrolna (n = 27)	MD (95% CI)	p	p'
lUnknown	1,64 ± 0,12	1,69 ± 0,11	-0,05 (-0,12;0,01)	0,098	0,817
rUnknown	1,57 ± 0,10	1,55 ± 0,10	0,02 (-0,04;0,07)	0,477	0,920
lG_anS_frontomargin	2,34 ± 0,13	2,33 ± 0,10	0,01 (-0,05;0,07)	0,746	0,929
rG_anS_frontomargin	2,36 ± 0,12	2,36 ± 0,11	0,00 (-0,06;0,06)	0,978	0,991
lG_anS_occipital_inf	2,28 ± 0,15	2,23 ± 0,16	0,05 (-0,04;0,13)	0,273	0,907
rG_anS_occipital_inf	2,36 ± 0,17	2,33 ± 0,17	0,03 (-0,06;0,12)	0,504	0,920
lG_anS_paracentral	2,27 ± 0,19	2,32 ± 0,11	-0,05 (-0,13;0,03)	0,221	0,868
rG_anS_paracentral	2,25 ± 0,16	2,25 ± 0,10	0,00 (-0,08;0,07)	0,947	0,987
lG_anS_subcentral	2,58 ± 0,15	2,59 ± 0,12	0,00 (-0,08;0,07)	0,903	0,979
rG_anS_subcentral	2,57 ± 0,15	2,57 ± 0,12	0,00 (-0,08;0,08)	0,991	0,997
lG_anS_transv_frontopol	2,52 ± 0,15	2,53 ± 0,13	-0,01 (-0,09;0,07)	0,772	0,934
rG_anS_transv_frontopol	2,50 ± 0,17	2,55 ± 0,10	-0,05 (-0,13;0,02)	0,180	0,868
lG_anS_cingul-Ant	2,56 ± 0,13	2,57 ± 0,15	0,00 (-0,08;0,07)	0,923	0,987
rG_anS_cingul-Ant	2,60 ± 0,15	2,51 ± 0,15	0,08 (0,00;0,17)	0,046	0,631
lG_anS_cingul-Mid-Ant	2,70 ± 0,21	2,74 ± 0,10	-0,04 (-0,13;0,05)	0,361	0,920
rG_anS_cingul-Mid-Ant	2,74 ± 0,15	2,72 ± 0,11	0,03 (-0,05;0,10)	0,468	0,920
lG_anS_cingul-Mid-Post	2,53 ± 0,14	2,56 ± 0,12	-0,03 (-0,10;0,04)	0,431	0,920
rG_anS_cingul-Mid-Post	2,60 ± 0,13	2,62 ± 0,12	-0,02 (-0,08;0,05)	0,662	0,920
lG_cingul-Post-dorsal	2,44 ± 0,16	2,45 ± 0,17	-0,01 (-0,10;0,09)	0,906	0,979
rG_cingul-Post-dorsal	2,52 ± 0,17	2,49 ± 0,20	0,03 (-0,07;0,13)	0,528	0,920
lG_cingul-Post-ventral	2,11 ± 0,25	1,95 ± 0,29	0,16 (0,02;0,31)	0,030	0,624
rG_cingul-Post-ventral	2,25 ± 0,20	2,18 ± 0,26	0,06 (-0,06;0,19)	0,324	0,920
lG_cuneus	1,85 ± 0,12	1,75 ± 0,10	0,10 (0,04;0,16)	0,001	0,082*
rG_cuneus	1,86 ± 0,14	1,80 ± 0,12	0,06 (-0,01;0,13)	0,117	0,868
lG_front_inf-Opercular	2,71 (2,61;2,83)	2,75 (2,71;2,81)	-0,04 (-0,11;0,03)	0,249	0,874
rG_front_inf-Opercular	2,74 (2,63;2,85)	2,80 (2,72;2,86)	-0,06 (-0,12;0,04)	0,208	0,868
lG_front_inf-Orbital	2,66 ± 0,21	2,63 ± 0,21	0,03 (-0,09;0,14)	0,661	0,920
rG_front_inf-Orbital	2,53 ± 0,28	2,58 ± 0,24	-0,06 (-0,20;0,09)	0,429	0,920
lG_front_inf-Triangul	2,58 ± 0,17	2,62 ± 0,14	-0,04 (-0,13;0,04)	0,344	0,920
rG_front_inf-Triangul	2,55 (2,47;2,68)	2,59 (2,50;2,70)	-0,04 (-0,11;0,06)	0,481	0,920
lG_front_middle	2,67 ± 0,13	2,66 ± 0,09	0,01 (-0,05;0,08)	0,631	0,920
rG_front_middle	2,64 ± 0,14	2,65 ± 0,12	-0,01 (-0,09;0,06)	0,694	0,929
lG_front_sup	2,83 ± 0,17	2,83 ± 0,12	0,00 (-0,08;0,08)	0,961	0,988
rG_front_sup	2,84 ± 0,17	2,83 ± 0,10	0,01 (-0,07;0,08)	0,802	0,955
lG_ins_lg_anS_cent_ins	2,91 ± 0,31	2,88 ± 0,23	0,03 (-0,12;0,18)	0,675	0,927
rG_ins_lg_anS_cent_ins	2,82 ± 0,27	2,87 ± 0,33	-0,05 (-0,21;0,12)	0,570	0,920
lG_insular_short	3,11 ± 0,35	3,10 ± 0,31	0,01 (-0,17;0,19)	0,907	0,979
rG_insular_short	3,02 ± 0,32	2,98 ± 0,37	0,04 (-0,15;0,23)	0,655	0,920
lG_occipital_middle	2,41 ± 0,09	2,38 ± 0,10	0,03 (-0,02;0,08)	0,223	0,868
rG_occipital_middle	2,45 ± 0,13	2,39 ± 0,08	0,06 (0,00;0,12)	0,041	0,624
lG_occipital_sup	2,15 ± 0,12	2,08 ± 0,10	0,07 (0,01;0,13)	0,028	0,624
rG_occipital_sup	2,18 ± 0,14	2,15 ± 0,12	0,03 (-0,04;0,10)	0,372	0,920
lG_oc-temp_lat-fusifor	2,48 ± 0,12	2,52 ± 0,12	-0,04 (-0,11;0,02)	0,175	0,868
rG_oc-temp_lat-fusifor	2,51 ± 0,09	2,49 ± 0,12	0,02 (-0,04;0,08)	0,487	0,920
lG_oc-temp_med-Lingual	1,92 ± 0,13	1,86 ± 0,09	0,05 (-0,01;0,12)	0,083	0,779
rG_oc-temp_med-Lingual	1,96 ± 0,13	1,89 ± 0,10	0,07 (0,00;0,13)	0,042	0,624
lG_oc-temp_med-Parahip	2,78 ± 0,16	2,76 ± 0,16	0,03 (-0,06;0,11)	0,543	0,920
rG_oc-temp_med-Parahip	2,78 ± 0,20	2,71 ± 0,25	0,07 (-0,05;0,20)	0,250	0,874
lG_orbital	2,66 (2,57;2,85)	2,67 (2,60;2,75)	-0,01 (-0,10;0,06)	0,607	0,920
rG_orbital	2,68 ± 0,18	2,65 ± 0,11	0,03 (-0,05;0,11)	0,493	0,920
lG_pariet_inf-Angular	2,58 ± 0,12	2,55 ± 0,08	0,02 (-0,03;0,08)	0,379	0,920

Zmienna	Grupa badana (n = 27)	Grupa kontrolna (n = 27)	MD (95% CI)	p	p'
rG_pariet_inf-Angular	2,53 (2,46;2,65)	2,54 (2,50;2,59)	-0,01 (-0,06;0,07)	0,864	0,979
lG_pariet_inf-Supramar	2,65 ± 0,11	2,63 ± 0,10	0,02 (-0,04;0,08)	0,484	0,920
rG_pariet_inf-Supramar	2,66 ± 0,12	2,62 ± 0,09	0,03 (-0,02;0,09)	0,241	0,874
lG_parietal_sup	2,41 ± 0,11	2,38 ± 0,08	0,04 (-0,01;0,09)	0,148	0,868
rG_parietal_sup	2,43 ± 0,13	2,37 ± 0,08	0,06 (0,00;0,12)	0,041	0,624
lG_postcentral	2,23 ± 0,15	2,15 ± 0,12	0,08 (0,01;0,16)	0,030	0,624
rG_postcentral	2,22 ± 0,15	2,17 ± 0,11	0,05 (-0,02;0,12)	0,176	0,868
lG_precentral	2,60 (2,48;2,69)	2,64 (2,51;2,75)	-0,04 (-0,12;0,03)	0,162	0,868
rG_precentral	2,60 ± 0,17	2,63 ± 0,12	-0,03 (-0,11;0,05)	0,483	0,920
lG_precuneus	2,48 ± 0,13	2,44 ± 0,13	0,03 (-0,04;0,11)	0,332	0,920
rG_precuneus	2,47 ± 0,14	2,45 ± 0,09	0,02 (-0,04;0,09)	0,457	0,920
lG_rectus	2,36 ± 0,10	2,30 ± 0,14	0,05 (-0,01;0,12)	0,123	0,868
rG_rectus	2,22 (2,16;2,43)	2,30 (2,18;2,43)	-0,08 (-0,12;0,07)	0,655	0,920
lG_subcallosal	2,48 ± 0,39	2,50 ± 0,39	-0,03 (-0,24;0,19)	0,802	0,955
rG_subcallosal	2,62 ± 0,36	2,62 ± 0,39	0,00 (-0,21;0,21)	0,999	0,999
lG_temp_sup-G_T_transv	2,35 ± 0,21	2,45 ± 0,16	-0,10 (-0,20;0,01)	0,065	0,779
rG_temp_sup-G_T_transv	2,52 ± 0,18	2,50 ± 0,21	0,02 (-0,09;0,12)	0,733	0,929
lG_temp_sup-Lateral	2,62 ± 0,25	2,67 ± 0,20	-0,06 (-0,18;0,07)	0,359	0,920
rG_temp_sup-Lateral	2,82 (2,70;2,86)	2,85 (2,70;2,97)	-0,03 (-0,18;0,02)	0,162	0,868
lG_temp_sup-Plan_polar	2,84 ± 0,33	3,01 ± 0,39	-0,17 (-0,37;0,03)	0,088	0,780
rG_temp_sup-Plan_polar	2,86 (2,72;3,15)	3,07 (2,91;3,18)	-0,21 (-0,31;0,07)	0,202	0,868
lG_temp_sup-Plan_tempo	2,56 ± 0,15	2,54 ± 0,13	0,02 (-0,06;0,10)	0,647	0,920
rG_temp_sup-Plan_tempo	2,59 ± 0,15	2,57 ± 0,12	0,02 (-0,05;0,09)	0,594	0,920
lG_temporal_inf	2,61 ± 0,14	2,61 ± 0,12	0,00 (-0,07;0,07)	0,978	0,991
rG_temporal_inf	2,64 ± 0,15	2,62 ± 0,13	0,02 (-0,06;0,10)	0,607	0,920
lG_temporal_middle	2,79 ± 0,14	2,82 ± 0,12	-0,02 (-0,10;0,05)	0,514	0,920
rG_temporal_middle	2,86 ± 0,16	2,87 ± 0,10	-0,01 (-0,09;0,06)	0,691	0,929
lLat_Fis-ant-Horizont	2,48 ± 0,26	2,43 ± 0,27	0,05 (-0,09;0,20)	0,450	0,920
rLat_Fis-ant-Horizont	2,56 ± 0,22	2,54 ± 0,21	0,02 (-0,09;0,14)	0,680	0,927
lLat_Fis-ant-Vertical	2,60 ± 0,13	2,61 ± 0,14	0,00 (-0,08;0,07)	0,902	0,979
rLat_Fis-ant-Vertical	2,50 ± 0,22	2,60 ± 0,20	-0,10 (-0,22;0,01)	0,079	0,779
lLat_Fis-post	2,37 ± 0,15	2,42 ± 0,10	-0,04 (-0,11;0,03)	0,226	0,868
rLat_Fis-post	2,55 (2,48;2,63)	2,56 (2,49;2,67)	-0,02 (-0,11;0,06)	0,548	0,920
lPole_occipital	1,88 ± 0,09	1,78 ± 0,10	0,10 (0,05;0,15)	< 0,001	0,065*
rPole_occipital	1,89 ± 0,15	1,80 ± 0,09	0,09 (0,02;0,16)	0,012	0,614
lPole_temporal	3,05 ± 0,18	3,16 ± 0,24	-0,11 (-0,22;0,01)	0,070	0,779
rPole_temporal	3,03 ± 0,18	3,08 ± 0,18	-0,05 (-0,15;0,04)	0,278	0,907
lS_calcarine	1,92 ± 0,14	1,87 ± 0,13	0,05 (-0,02;0,13)	0,152	0,868
rS_calcarine	1,90 ± 0,12	1,91 ± 0,16	0,00 (-0,08;0,07)	0,941	0,987
lS_central	1,93 ± 0,18	1,98 ± 0,14	-0,04 (-0,13;0,05)	0,357	0,920
rS_central	1,94 ± 0,16	2,00 ± 0,14	-0,06 (-0,14;0,03)	0,176	0,868
lS_cingul-Marginalis	2,38 ± 0,13	2,40 ± 0,12	-0,02 (-0,09;0,05)	0,562	0,920
rS_cingul-Marginalis	2,37 ± 0,12	2,39 ± 0,08	-0,02 (-0,08;0,04)	0,443	0,920
lS_circular_insula_ant	2,99 ± 0,28	2,92 ± 0,23	0,08 (-0,06;0,22)	0,265	0,903
rS_circular_insula_ant	2,87 ± 0,18	2,78 ± 0,19	0,09 (-0,01;0,19)	0,075	0,779
lS_circular_insula_inf	2,80 ± 0,24	2,88 ± 0,23	-0,09 (-0,22;0,04)	0,192	0,868
rS_circular_insula_inf	2,80 (2,64;2,93)	2,87 (2,68;2,96)	-0,07 (-0,14;0,10)	0,619	0,920
lS_circular_insula_sup	2,77 ± 0,11	2,79 ± 0,09	-0,01 (-0,07;0,04)	0,593	0,920
rS_circular_insula_sup	2,77 ± 0,14	2,80 ± 0,12	-0,02 (-0,10;0,05)	0,483	0,920
lS_collat_transv_ant	2,58 ± 0,12	2,56 ± 0,17	0,02 (-0,06;0,10)	0,609	0,920
rS_collat_transv_ant	2,63 ± 0,18	2,50 ± 0,22	0,13 (0,02;0,24)	0,018	0,624
lS_collat_transv_post	2,04 ± 0,15	2,03 ± 0,16	0,02 (-0,07;0,10)	0,700	0,929
rS_collat_transv_post	2,09 ± 0,16	2,10 ± 0,10	-0,01 (-0,08;0,06)	0,747	0,929

Zmienna	Grupa badana (n = 27)	Grupa kontrolna (n = 27)	MD (95% CI)	p	p'
IS_front_inf	2,38 ± 0,12	2,40 ± 0,11	-0,01 (-0,08;0,05)	0,654	0,920
rS_front_inf	2,38 ± 0,11	2,38 ± 0,09	-0,01 (-0,06;0,05)	0,771	0,934
IS_front_middle	2,41 ± 0,11	2,40 ± 0,12	0,00 (-0,06;0,07)	0,904	0,979
rS_front_middle	2,41 ± 0,15	2,38 ± 0,08	0,03 (-0,04;0,10)	0,342	0,920
IS_front_sup	2,55 (2,47;2,65)	2,58 (2,49;2,65)	-0,03 (-0,06;0,08)	0,945	0,987
rS_front_sup	2,60 ± 0,13	2,58 ± 0,08	0,02 (-0,04;0,08)	0,437	0,920
IS_interm_prim-Jensen	2,48 ± 0,22	2,44 ± 0,21	0,04 (-0,08;0,16)	0,491	0,920
rS_interm_prim-Jensen	2,41 ± 0,14	2,40 ± 0,12	0,01 (-0,06;0,08)	0,880	0,979
IS_intrapariet_anP_trans	2,26 ± 0,11	2,25 ± 0,09	0,00 (-0,05;0,06)	0,887	0,979
rS_intrapariet_anP_trans	2,24 ± 0,12	2,23 ± 0,10	0,01 (-0,05;0,07)	0,730	0,929
IS_oc_middle_anLunatus	2,07 ± 0,12	2,04 ± 0,14	0,03 (-0,04;0,10)	0,412	0,920
rS_oc_middle_anLunatus	2,12 ± 0,15	2,08 ± 0,14	0,04 (-0,04;0,11)	0,379	0,920
IS_oc_sup_antransversal	2,17 ± 0,14	2,13 ± 0,11	0,04 (-0,03;0,11)	0,248	0,874
rS_oc_sup_antransversal	2,18 ± 0,12	2,15 ± 0,10	0,03 (-0,04;0,09)	0,410	0,920
IS_occipital_ant	2,22 ± 0,15	2,23 ± 0,13	-0,01 (-0,09;0,07)	0,823	0,972
rS_occipital_ant	2,27 ± 0,15	2,27 ± 0,16	0,00 (-0,08;0,09)	0,954	0,987
IS_oc-temp_lat	2,34 ± 0,17	2,40 ± 0,12	-0,06 (-0,14;0,02)	0,160	0,868
rS_oc-temp_lat	2,37 ± 0,18	2,40 ± 0,12	-0,03 (-0,11;0,06)	0,538	0,920
IS_oc-temp_meanLingual	2,31 ± 0,12	2,30 ± 0,13	0,01 (-0,06;0,08)	0,756	0,929
rS_oc-temp_meanLingual	2,28 ± 0,14	2,32 ± 0,15	-0,04 (-0,12;0,04)	0,324	0,920
IS_orbital_lateral	2,38 ± 0,20	2,31 ± 0,16	0,06 (-0,04;0,16)	0,207	0,868
rS_orbital_lateral	2,35 ± 0,22	2,37 ± 0,18	-0,02 (-0,13;0,09)	0,736	0,929
IS_orbital_med-olfact	2,19 ± 0,18	2,24 ± 0,20	-0,05 (-0,16;0,05)	0,288	0,919
rS_orbital_med-olfact	2,25 ± 0,19	2,23 ± 0,18	0,02 (-0,09;0,12)	0,746	0,929
IS_orbital-H_Shaped	2,61 ± 0,16	2,59 ± 0,11	0,02 (-0,06;0,09)	0,644	0,920
rS_orbital-H_Shaped	2,60 ± 0,15	2,61 ± 0,12	-0,01 (-0,08;0,07)	0,871	0,979
IS_parieto_occipital	2,28 (2,22;2,40)	2,25 (2,17;2,29)	0,03 (-0,02;0,12)	0,173	0,868
rS_parieto_occipital	2,27 ± 0,10	2,27 ± 0,09	0,00 (-0,05;0,05)	0,901	0,979
IS_pericallosal	1,55 (1,46;1,60)	1,52 (1,47;1,61)	0,04 (-0,06;0,08)	0,864	0,979
rS_pericallosal	1,55 (1,48;1,61)	1,52 (1,46;1,64)	0,03 (-0,05;0,07)	0,755	0,929
IS_postcentral	2,24 ± 0,13	2,25 ± 0,10	-0,01 (-0,07;0,05)	0,744	0,929
rS_postcentral	2,22 ± 0,12	2,21 ± 0,10	0,02 (-0,05;0,08)	0,593	0,920
IS_precentral-inf-part	2,54 ± 0,11	2,57 ± 0,13	-0,02 (-0,09;0,04)	0,523	0,920
rS_precentral-inf-part	2,56 ± 0,13	2,54 ± 0,12	0,02 (-0,05;0,09)	0,553	0,920
IS_precentral-sup-part	2,50 ± 0,13	2,52 ± 0,15	-0,02 (-0,10;0,06)	0,645	0,920
rS_precentral-sup-part	2,50 ± 0,14	2,52 ± 0,11	-0,02 (-0,09;0,05)	0,618	0,920
IS_suborbital	2,20 (2,13;2,37)	2,22 (2,06;2,37)	-0,02 (-0,08;0,13)	0,492	0,920
rS_suborbital	2,19 (2,04;2,31)	2,22 (2,08;2,36)	-0,03 (-0,21;0,04)	0,184	0,868
IS_subparietal	2,34 ± 0,14	2,31 ± 0,13	0,02 (-0,05;0,10)	0,536	0,920
rS_subparietal	2,37 ± 0,14	2,35 ± 0,16	0,02 (-0,06;0,11)	0,536	0,920
IS_temporal_inf	2,40 ± 0,15	2,35 ± 0,15	0,05 (-0,03;0,13)	0,220	0,868
rS_temporal_inf	2,40 ± 0,20	2,36 ± 0,16	0,04 (-0,06;0,13)	0,446	0,920
IS_temporal_sup	2,46 ± 0,13	2,46 ± 0,09	0,00 (-0,06;0,06)	0,953	0,987
rS_temporal_sup	2,52 ± 0,11	2,54 ± 0,09	-0,02 (-0,07;0,04)	0,489	0,920
IS_temporal_transverse	2,20 ± 0,21	2,16 ± 0,18	0,03 (-0,08;0,14)	0,573	0,920
rS_temporal_transverse	2,31 ± 0,19	2,32 ± 0,20	-0,01 (-0,11;0,10)	0,885	0,979

Dane przedstawiono jako średnią ± odchylenie standardowe lub medianę (przedział międzykwartylowy), w zależności od normalności rozkładu. MD – różnica średnich lub median (grupa badana vs. grupa kontrolna), CI – przedział ufności. Wartość p została obliczona za pomocą testów t-Studenta, t-Welcha lub U Manna-Whitneya, w zależności od spełnienia warunków normalności rozkładów i homogeniczności wariancji. Do obliczenia wartości p' została wykorzystana korekta Benjamini-Hochberga dla porównań wielokrotnych (*p' < 0,05, ** p' < 0,1, *** p' < 0,25).

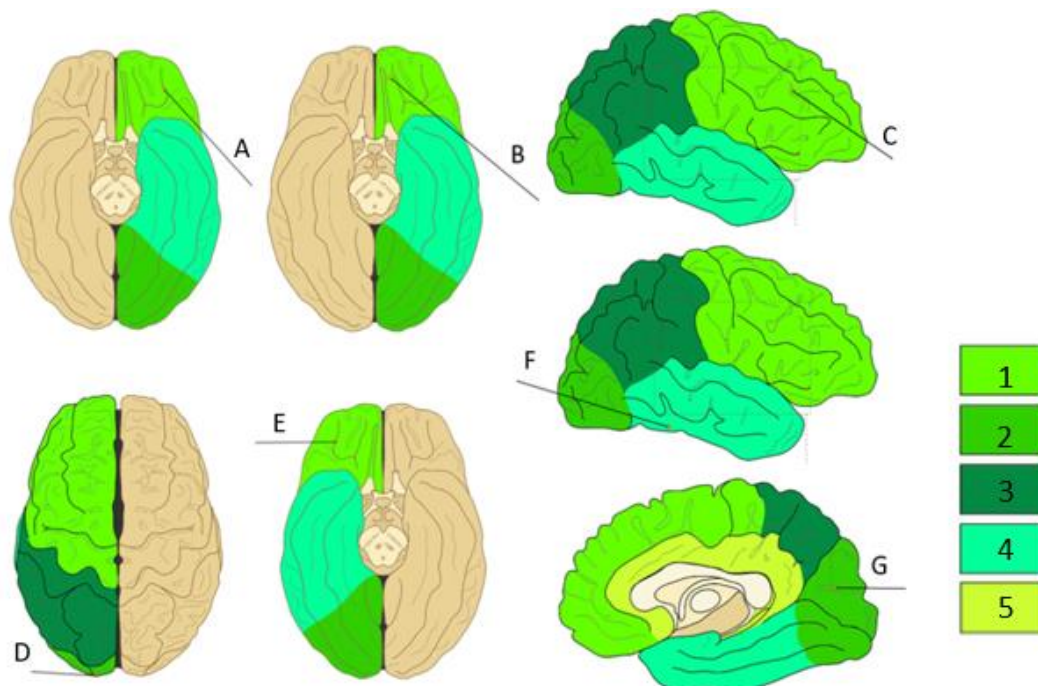


Rycina 7. Wykresy typu pudełko-wąsy (tzw. boxplot) przedstawiające różnicę w rozkładach grubości (mm) kory mózgowej między grupą badaną a kontrolną w wybranych lokalizacjach*

* IG_cuneus – lewy zakręt klinowy, IPole_occipital – lewy biegun potyliczny.

W przypadku pozostałych parametrów, takich jak FD i GI, nie zaobserwowano obszarów, które osiągnęły skorygowany poziom istotności nie wyższy niż 0,4.

Rycina 8 ilustruje obszary mózgu, w których, dzięki zastosowaniu analizy SBM zaobserwowano istotne różnice wolumetryczne między pacjentami z SMA a grupą kontrolną.

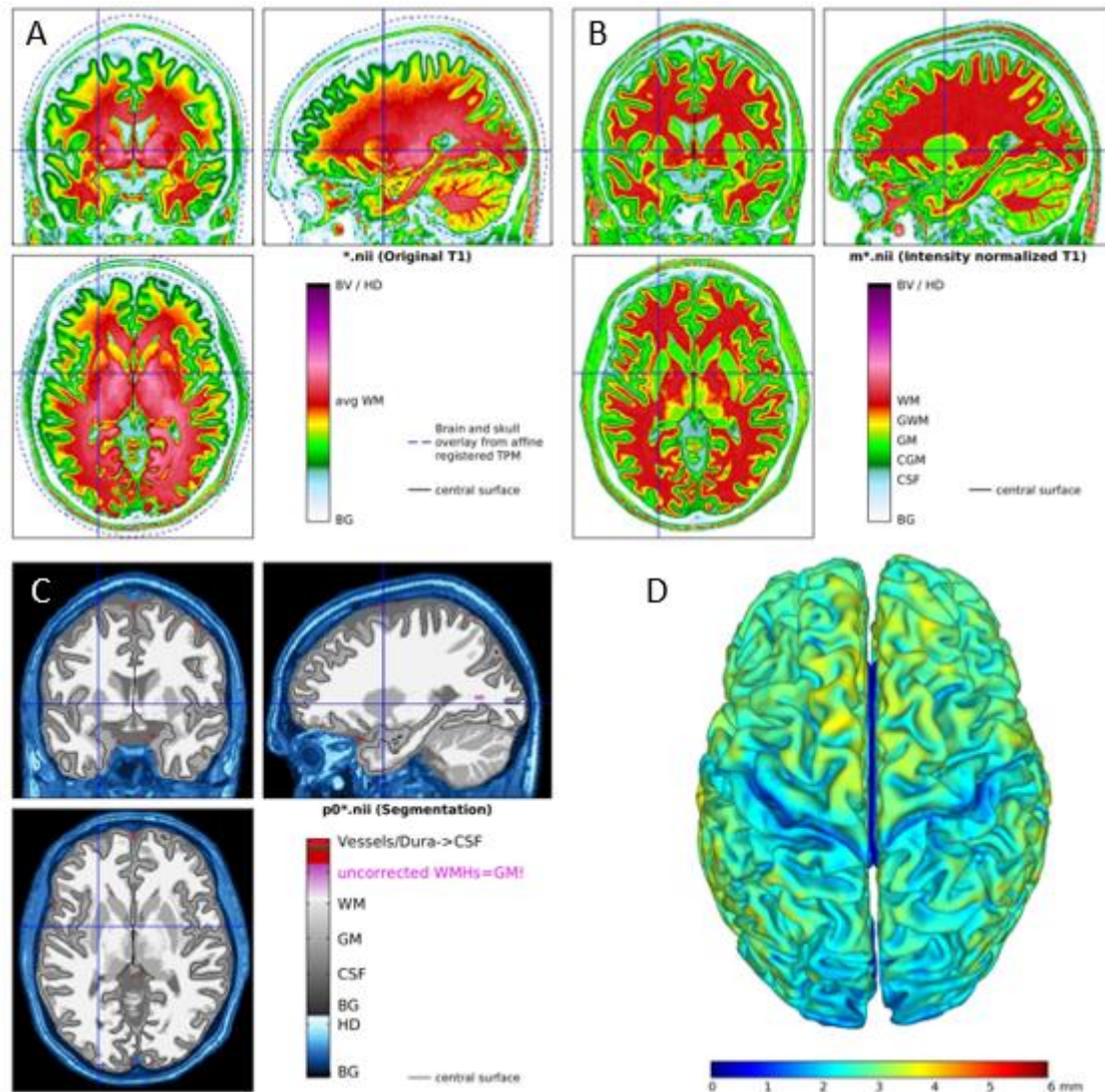


Rycina 8. Ilustracja obszarów mózgu, w których analiza morfometryczna oparta na powierzchni (SBM) wykazała różnice wolumetryczne między grupą pacjentów z SMA a grupą kontrolną*

Źródło: opracowane na podstawie (106)

*Zidentyfikowane obszary to: lewa bruzda oczodołowa (A), lewy zakręt prosty (B), prawy środkowy zakręt czołowy (C), lewy biegun potyliczny (D), prawa bruzda oczodołowa (E), prawy dolny zakręt skroniowy (F) oraz lewy klin (G). Dodatkowo, zmiany wolumetryczne stwierdzono również w bruzdzie podoczodołowej prawej (nie pokazano). Istotnie statystycznie różnice zostały zaobserwowane w lewej bruzdzie oczodołowej. Ponumerowane obszary wskazują: 1 – płat czołowy, 2 – płat potyliczny, 3 – płat ciemieniowy, 4 – płat skroniowy, 5 – płat limbiczny.

Rycina 9 prezentuje przykładową wizualizację wyników analizy SBM dla wybranego uczestnika badania. Uzyskane dane zapewniają szczegółowy wgląd w strukturę mózgu pacjenta, umożliwiając kompleksową analizę różnych aspektów jego morfologii. Wyniki SBM dostarczają informacji o bezwzględnej i względnej objętości GM, WM oraz CSF, a także o TIV i grubości kory mózgowej dla każdego badanego indywidualnie.



Rycina 9. Wyniki morfometrii powierzchniowej mózgu (SBM) z segmentacją tkanki mózgowej

*Panele ilustrują intensywność istoty białej (WM) i szarej (GM) przed korektą (panel A) i po korekcie (panel B), prezentowane na trzech standardowych płaszczyznach obrazowania: osiowej, czołowej i strzałkowej. Na mapach, ciepłe kolory (czerwień i żółć) wskazują na obszary o wyższej gęstości tkanki, podczas gdy chłodne kolory (od zieleni do błękitu) reprezentują obszary o niższej gęstości. Panel C przedstawia segmentację mózgu, różnicując WM, GM i płyn mózgowo-rdzeniowy (CSF). Panel D to trójwymiarowa wizualizacja powierzchni mózgu, z nanięsioną mapą ciepłą, która obrazuje różnice w głębokości lub grubości kory mózgowej.

5.3. Korelacje radiologiczno-kliniczne

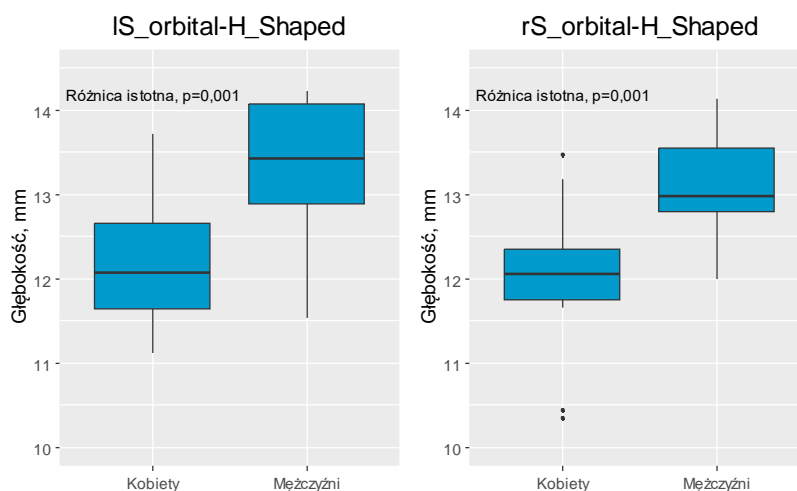
5.3.1. Zależności między parametrami radiologicznymi a cechami kategorialnymi (wiek i płeć)

W grupie badanej głębokość w lokalizacjach **lewej bruzdy oczodołowej** (IS_orbital-H_Shaped) i **prawej bruzdy oczodołowej** (rS_orbital-H_Shaped) zależała istotnie od płci. W przypadku kobiet notowano niższą o 1.12 mm i 1.08 mm głębokość; MD = -1,12 CI₉₅ [-1,76;-0,47], p = 0,001 i MD = -1,08 CI₉₅ [-1,68;-0,48], p = 0,001, odpowiednio. Różnice w rozkładach w zależności od płci dla tych lokalizacji przedstawiono na rycinie 10. Dla pozostałych lokalizacji nie obserwowano istotnych różnic pomiędzy kobietami a mężczyznami, tabela 7.

Tabela 7. Zależności między wybranymi parametrami radiologicznymi a płcią pacjentów z SMA

Zmienne	Kobiety (n = 15)	Mężczyźni (n = 12)	MD (95% CI)	p
IS_orbital-H_Shaped (głębokość, mm)	12,19 ± 0,77	13,31 ± 0,85	-1,12 (-1,76;-0,47)	0,001
rS_orbital-H_Shaped (głębokość, mm)	12,00 ± 0,82	13,08 ± 0,66	-1,08 (-1,68;-0,48)	0,001
rG_fronmiddle (głębokość, mm)	3,94 ± 0,57	4,31 ± 0,54	-0,38 (-0,82;0,07)	0,094
rS_suborbital (głębokość, mm)	3,37 ± 1,02	3,76 ± 0,76	-0,39 (-1,12;0,34)	0,280
IG_rectus (głębokość, mm)	3,21 ± 0,65	3,06 ± 0,37	0,15 (-0,29;0,58)	0,493
IS_temporal_inf (głębokość, mm)	7,13 ± 1,09	7,26 ± 0,98	-0,13 (-0,96;0,70)	0,752
rG_temporal_inf (głębokość, mm)	4,28 ± 0,78	4,35 ± 0,49	-0,07 (-0,61;0,46)	0,777
lPole_occipital (grubość, mm)	1,87 ± 0,10	1,90 ± 0,08	-0,03 (-0,10;0,04)	0,345
IG_cuneus (grubość, mm)	1,82 ± 0,11	1,89 ± 0,13	-0,07 (-0,16;0,02)	0,120

Dane przedstawiono jako średnią ± odchylenie standardowe. MD – różnica średnich (kobiety vs. mężczyźni), CI – przedział ufności. Wartość p została obliczona za pomocą testu t-Studenta.



Rycina 10. Wykresy typu pudełko-wąsy (tzw. boxplot) przedstawiające różnicę w rozkładach głębokości (mm) bruzd między kobietami a mężczyznami w wybranych lokalizacjach*

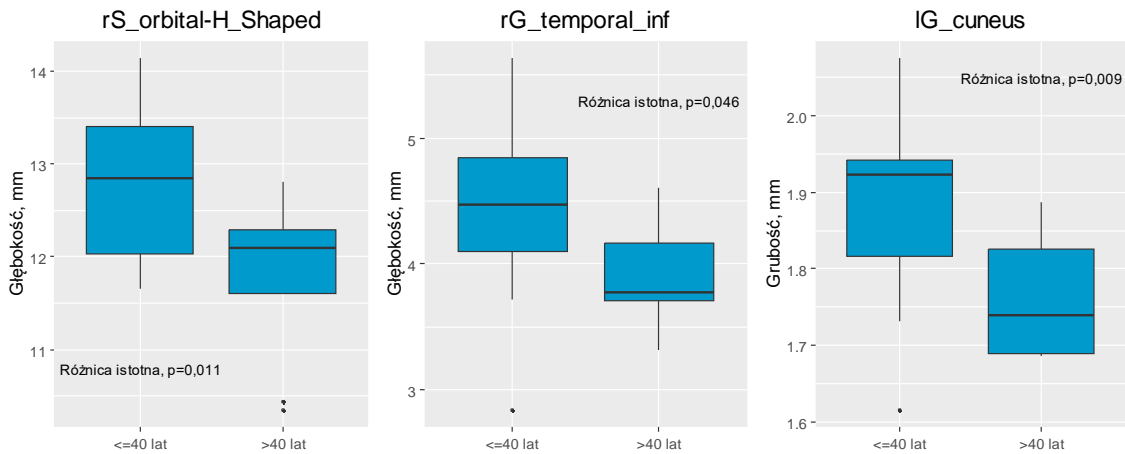
* rS_orbital-H_Shaped - prawa bruzda oczodołowa, IS_orbital-H_Shaped – lewa bruzda oczodołowa.

W grupie badanej głębokość w lokalizacjach **prawej bruzdy oczodołowej** (rS_orbital-H_Shaped) i **zakrętu skroniowego dolnego** (rG_temporal_inf) oraz grubość w lokalizacji **lewego zakrętu klinowego** (IG_cuneus) zależały istotnie od przedziału wiekowego. W przypadku pacjentów poniżej 40 lat notowano wyższą o głębokość/grubość, MD = 0,96 CI₉₅ [0,24;1,67], p = 0,011, MD = 0,55 CI₉₅ [0,01;1,08], p = 0,046 i MD = 0,13 CI₉₅ [0,03;0,22], p = 0,009, odpowiednio. Różnice w rozkładach w zależności od przedziału wiekowego dla tych lokalizacji przedstawiono na rycinie 11. Dla pozostałych lokalizacji nie obserwowano istotnych różnic w zależności od przedziału wiekowego, tabela 8.

Tabela 8. Zależności między wybranymi parametrami radiologicznymi a wiekiem pacjentów z SMA

Zmienne	≤40 lat (n = 19)	>40 lat (n = 8)	MD (95% CI)	P
IS_orbital-H_Shaped (głębokość, mm)	12,83 ± 0,95	12,35 ± 1,02	0,48 (-0,36;1,32)	0,254
rS_orbital-H_Shaped (głębokość, mm)	12,76 ± 0,79	11,81 ± 0,91	0,96 (0,24;1,67)	0,011
rG_fronmiddle (głębokość, mm)	4,05 ± 0,50	4,24 ± 0,76	-0,19 (-0,70;0,32)	0,443
rS_suborbital (głębokość, mm)	3,64 ± 0,98	3,34 ± 0,78	0,30 (-0,50;1,10)	0,451
IG_rectus (głębokość, mm)	3,23 ± 0,54	2,94 ± 0,53	0,29 (-0,18;0,75)	0,213
IS_temporal_inf (głębokość, mm)	7,36 ± 1,05	6,76 ± 0,87	0,60 (-0,27;1,47)	0,169
rG_temporal_inf (głębokość, mm)	4,47 ± 0,67	3,92 ± 0,44	0,55 (0,01;1,08)	0,046
IPole_occipital (grubość, mm)	1,89 ± 0,10	1,85 ± 0,07	0,04 (-0,04;0,12)	0,320
IG_cuneus (grubość, mm)	1,89 ± 0,11	1,76 ± 0,08	0,13 (0,03;0,22)	0,009

Dane przedstawiono jako średnią ± odchylenie standardowe. MD – różnica średnich (≤40 lat vs. >40 lat), CI – przedział ufności. Wartość p została obliczona za pomocą testu t-Studenta.



Rycina 11. Wykresy typu pudełko-wąsy (tzw. boxplot) przedstawiające różnicę w rozkładach głębokości (mm) bruzd/grubości (mm) kory mózgowej między pacjentami w wieku ≤40 lat i >40 lat w wybranych lokalizacjach*

*rS_orbital-H_Shaped - bruzda oczodołowa prawa, rG_temporal_inf - zakręt skroniowy dolny prawy, IG_cuneus - zakręt klinowy lewy.

5.3.2. Zależności między parametrami radiologicznymi a liczbą kopii genu SMN2

Do analizy zależności między parametrami radiologicznymi a liczbą kopii genu SMN2 jako osobną podgrupę włączono również osoby z grupy kontrolnej. Analiza Anova wskazała wynik istotny w przypadku: lewej bruzdy oczodołowej, prawej bruzdy oczodołowej, zakrętu czołowego środkowego prawego, prawej bruzdy podoczodołowej, zakrętu prostego po stronie lewej, zakrętu skroniowego dolnego prawego, lewego bieguna potylicznego i lewego zakrętu klinowego; $p < 0,05$ w każdym przypadku. Jednak test porównań wielokrotnych Tukeya nie wykazał istnienia istotnych statystycznie różnic między analizowanymi podgrupami w przypadku prawej bruzdy podoczodołowej, $p_{adj} > 0,05$ (gdzie p_{adj} – wartość skorelowanego p) dla każdej pary porównań. Istotne statystycznie zależności zostały potwierdzone przez test porównań wielokrotnych Tukeya dla:

- **lewej bruzdy oczodołowej** IS_orbital-H_Shaped (głębokość) – ustalono, że istniała istotna różnica między grupą kontrolną a podgrupą z 3 kopiami genu SMN2 oraz między grupą kontrolną a podgrupą z 4 kopiami genu SMN2
- **prawej bruzdy oczodołowej** rS_orbital-H_Shaped (głębokość) – ustalono, że istniała istotna różnica między grupą kontrolną a podgrupą z 4 kopiami genu SMN2
- **zakrętu środkowego prawego** rG_front_middle (głębokość) – ustalono, że istniała istotna różnica między grupą kontrolną a podgrupą z 4 kopiami genu SMN2

- **zakrętu prostego po stronie lewej** IG_rectus (głębokość) - ustalono, że istniała istotna różnica między grupą kontrolną a podgrupą z 3 kopiami genu SMN2
- **zakrętu skroniowego dolnego** rG_temporal_inf (głębokość) – ustalono, że istniała istotna różnica między grupą kontrolną a podgrupą z 3 kopiami genu SMN2
- **lewego bieguna potylicznego** IPole_occipital (grubość) – ustalono, że istniała istotna różnica między grupą kontrolną a podgrupą z 3 kopiami genu SMN2 oraz między grupą kontrolną a podgrupą z 4 kopiami genu SMN2
- **lewego zakrętu klinowego** IG_cuneus (grubość) – ustalono, że istniała istotna różnica między grupą kontrolną a podgrupą z 4 kopiami genu SMN2.

Powyższe wyniki przedstawiono w tabeli 9.

Tabela 9. Zależności między wybranymi parametrami radiologicznymi a liczbą kopii genu SMN2

Zmienne	3 kopie genu SMN2 (n = 16)	4 kopie genu SMN2 (n = 11)	Kontrolna (n = 27)	p
IS_orbital-H_Shaped (głębokość, mm)	12,54 ± 1,00 ^a	12,90 ± 0,94 ^b	11,64 ± 0,80 ^{ab}	< 0,001
rS_orbital-H_Shaped (głębokość, mm)	12,35 ± 1,03	12,68 ± 0,73 ^c	11,82 ± 0,70 ^c	0,011
rG_fronmiddle (głębokość, mm)	4,03 ± 0,50	4,22 ± 0,69 ^d	3,75 ± 0,39 ^d	0,024
rS_suborbital (głębokość, mm)	3,43 ± 1,06	3,71 ± 0,67	2,89 ± 1,02	0,043
IG_rectus (głębokość, mm)	3,04 ± 0,51 ^e	3,29 ± 0,58	3,61 ± 0,57 ^e	0,006
IS_temporal_inf (głębokość, mm)	7,24 ± 1,10	7,10 ± 0,95	7,94 ± 1,21	0,054
rG_temporal_inf (głębokość, mm)	4,21 ± 0,68 ^f	4,45 ± 0,63	4,92 ± 0,95 ^f	0,025
IPole_occipital (grubość, mm)	1,87 ± 0,09 ^g	1,90 ± 0,10 ^h	1,78 ± 0,10 ^{gh}	0,002
IG_cuneus (grubość, mm)	1,83 ± 0,13	1,88 ± 0,11 ⁱ	1,75 ± 0,10 ⁱ	0,002

Dane przedstawiono jako średnią ± odchylenie standardowe. Wartość p została obliczona za pomocą analizy Anova. a-i – pary istotnie różne na podstawie testu porównań wielokrotnych Tukeya (a: p adj = 0,007, b: p adj = 0,001, c: p adj = 0,014, d: p adj = 0,027, e: p adj = 0,005, f: p adj = 0,024, g: p adj = 0,018, h: p adj = 0,004, i: p adj = 0,003), p.adj – wartość skorelowanego p.

5.3.3. Zależności między parametrami radiologicznymi a typem SMA

Do analizy zależności między parametrami radiologicznymi a typem SMA włączono również osoby z grupy kontrolnej. Analiza Anova wskazała wynik istotny statystycznie w przypadku: lewej bruzdy oczodołowej, prawej bruzdy oczodołowej, zakrętu prostego po stronie lewej, zakrętu skroniowego dolnego, lewego bieguna potylicznego i lewego zakrętu klinowego; p < 0,05 w każdym przypadku. Jednak test porównań wielokrotnych Tukeya nie wykazał istnienia istotnych różnic między żadną z par według typów SMA ani między typami SMA

a grupą kontrolną dla prawej bruzdy oczodołowej, zakrętu prostego po stronie lewej i zakrętu skroniowego dolnego; $p_{adj} > 0,05$ (gdzie p_{adj} – wartość skorelowanego p) w każdym przypadku. Istotne zależności zostały potwierdzone przez test porównań wielokrotnych Tukeya dla:

- **lewej bruzdy oczodołowej** IS_orbital-H_Shaped (głębokość) – ustalono, że istniała istotna różnica między grupą kontrolną a każdym z analizowanych typów SMA
- **lewego bieguna potylicznego** IPole_occipital (grubość) – ustalono, że istniała istotna różnica między grupą kontrolną a typem SMA 3a
- **lewego zakrętu klinowego** IG_cuneus (grubość) – ustalono, że istniała istotna różnica między grupą kontrolną a typem SMA 3a.

Powyższe wyniki przedstawiono w tabeli 10.

Tabela 10. Zależności między wybranymi parametrami radiologicznymi a typem SMA

Zmienne	SMA 2 (n = 4)	SMA 3a (n = 12)	SMA 3b (n = 11)	Kontrolna (n = 27)	p
IS_orbital-H_Shaped (głębokość, mm)	13,12 ± 1,12 ^a	12,56 ± 0,89 ^b	12,67 ± 1,06 ^c	11,64 ± 0,80 ^{abc}	0,001
rS_orbital-H_Shaped (głębokość, mm)	12,88 ± 0,45	12,56 ± 0,62	12,25 ± 1,26	11,82 ± 0,70	0,020
rG_fronmiddle (głębokość, mm)	4,15 ± 0,51	4,15 ± 0,57	4,05 ± 0,66	3,75 ± 0,39	0,082
rS_suborbital (głębokość, mm)	3,93 ± 1,30	3,54 ± 1,03	3,42 ± 0,66	2,89 ± 1,02	0,090
IG_rectus (głębokość, mm)	3,06 ± 0,28	3,14 ± 0,55	3,18 ± 0,63	3,61 ± 0,57	0,032
IS_temporal_inf (głębokość, mm)	6,61 ± 0,78	7,41 ± 0,97	7,16 ± 1,15	7,94 ± 1,21	0,066
rG_temporal_inf (głębokość, mm)	3,80 ± 0,67	4,47 ± 0,60	4,32 ± 0,67	4,92 ± 0,95	0,032
lPole_occipital (grubość, mm)	1,88 ± 0,07	1,91 ± 0,08 ^d	1,85 ± 0,10	1,78 ± 0,10 ^d	0,002
IG_cuneus (grubość, mm)	1,88 ± 0,12	1,88 ± 0,13 ^e	1,81 ± 0,11	1,75 ± 0,10 ^e	0,005

Dane przedstawiono jako średnią ± odchylenie standardowe. Wartość p została obliczona za pomocą analizy Anova. a-e – pary istotnie różne na podstawie testu porównań wielokrotnych Tukeya (a: p adj = 0,018, b: p adj = 0,025, c: p adj = 0,013, d: p adj = 0,002, e: p adj = 0,007), p adj – wartość skorelowanego p.

5.3.4. Zależności między parametrami radiologicznymi a poziomem HFMSE

Do analizy zależności między parametrami radiologicznymi a poziomem HFMSE jako osobną podgrupę włączono również osoby z grupy kontrolnej. Analiza Anova wskazała wynik istotny w przypadku parametrów: lewej bruzdy oczodołowej, prawej bruzdy oczodołowej, zakrętu czołowego środkowego prawego, zakrętu prostego po stronie lewej, bruzdy skroniowej dolnej lewej, prawego zakrętu skroniowego dolnego, lewego bieguna potylicznego i lewego zakrętu klinowego; $p < 0,05$ w każdym przypadku. Jednak test porównań wielokrotnych Tukeya nie wykazał istnienia istotnych różnic między analizowanymi podgrupami w przypadku zakrętu czołowego środkowego prawego; $p_{adj} > 0,05$ (gdzie p_{adj} – wartość skorelowanego p) dla każdej z analizowanych par podgrup. Istotne statystycznie zależności zostały potwierdzone przez test porównań wielokrotnych Tukeya dla:

- **lewej bruzdy oczodołowej** IS_orbital-H_Shaped (głębokość) – ustalono, że istniała istotna różnica między grupą kontrolną a podgrupą z poziomem HFMSE ≤ 10 oraz między grupą kontrolną a podgrupą z poziomem HFMSE > 10
- **prawej bruzdy oczodołowej** rS_orbital-H_Shaped (głębokość) – ustalono, że istniała istotna różnica między grupą kontrolną a podgrupą z poziomem HFMSE ≤ 10
- **zakrętu prostego po stronie lewej** IG_rectus (głębokość) - ustalono, że istniała istotna różnica między grupą kontrolną a podgrupą z poziomem HFMSE > 10
- **lewej bruzdy skroniowej dolnej** IS_temporal_inf (głębokość) – ustalono, że istniała istotna różnica między grupą kontrolną a podgrupą z poziomem HFMSE ≤ 10
- **prawego zakrętu skroniowego dolnego** rG_temporal_inf (głębokość) – ustalono, że istniała istotna różnica między grupą kontrolną a podgrupą z poziomem HFMSE ≤ 10
- **lewego bieguna potylicznego** lPole_occipital (grubość) – ustalono, że istniała istotna różnica między grupą kontrolną a podgrupą z poziomem HFMSE ≤ 10 oraz między grupą kontrolną a podgrupą z poziomem HFMSE > 10
- **lewego zakrętu klinowego** IG_cuneus (grubość) – ustalono, że istniała istotna różnica między grupą kontrolną a podgrupą z poziomem HFMSE ≤ 10 .

Powyższe wyniki przedstawiono w tabeli 11.

Tabela 11. Zależności między wybranymi parametrami radiologicznymi a poziomem sprawności motorycznej ocenianej w skali HFMSE

Zmienne	Pacjenci z HFMSE ≤10 (n = 12)	Pacjenci z HFMSE >10 (n = 15)	Kontrolna (n = 27)	p
IS_orbital-H_Shaped (głębokość, mm)	12,62 ± 1,00 ^a	12,74 ± 0,98 ^b	11,64 ± 0,80 ^{ab}	< 0,001
rS_orbital-H_Shaped (głębokość, mm)	12,60 ± 0,91 ^c	12,39 ± 0,95	11,82 ± 0,70 ^c	0,015
rG_fronmiddle (głębokość, mm)	4,14 ± 0,61	4,08 ± 0,58	3,75 ± 0,39	0,036
rS_suborbital (głębokość, mm)	3,62 ± 1,19	3,49 ± 0,67	2,89 ± 1,02	0,053
IG_rectus (głębokość, mm)	3,19 ± 0,50	3,10 ± 0,58 ^d	3,61 ± 0,57 ^d	0,012
IS_temporal_inf (głębokość, mm)	6,89 ± 1,05 ^e	7,42 ± 0,97	7,94 ± 1,21 ^e	0,028
rG_temporal_inf (głębokość, mm)	4,07 ± 0,65 ^f	4,50 ± 0,61	4,92 ± 0,95 ^f	0,012
IPole_occipital (grubość, mm)	1,88 ± 0,07 ^g	1,88 ± 0,10 ^h	1,78 ± 0,10 ^{gh}	0,002
IG_cuneus (grubość, mm)	1,88 ± 0,13 ⁱ	1,83 ± 0,10	1,75 ± 0,10 ⁱ	0,003

Dane przedstawiono jako średnią ± odchylenie standardowe. Wartość p została obliczona za pomocą analizy Anova. a-i – pary istotnie różne na podstawie testu porównań wielokrotnych Tukeya (a: p adj = 0,008, b: p adj = 0,001, c: p adj = 0,023, d: p adj = 0,018, e: p adj = 0,024, f: p adj = 0,011, g: p adj = 0,013, h: p adj = 0,008, i: p adj = 0,004), p adj – wartość skorelowanego p.

Należy zaznaczyć, że w podrozdziałach 5.3.2. , 5.3.3. oraz 5.3.4. analizowano różnice w wartościach parametrów radiologicznych w podziale na podgrupy grupy badanej opisujące stopień nasilenia danej cechy klinicznej oraz na grupę kontrolną. Na podstawie tzw. porównań wielokrotnych weryfikowano czy istniały istotne różnice między utworzonymi w ten sposób grupami dla każdej możliwej pary grup. Wszystkie istotne statystycznie wyniki uzyskane w rezultacie porównań wielokrotnych występowały między grupą kontrolną a jedną podgrupą grupy badanej lub między grupą kontrolną a kilkoma podgrupami z grupy badanej. Każda z istotnych różnic potwierdzała, że istniała istotna zależność między przynależnością do grupy kontrolnej vs. przynależnością do danej podgrupy grupy badanej a wartością parametru radiologicznego. Nie potwierdzono istotnych statystycznie różnic w wartościach parametrów radiologicznych między podgrupami grupy badanej, a więc nie potwierdzono występowania istotnych zależności między wartością parametrów radiologicznych a stopniem nasilenia choroby wyrażonym za pomocą analizowanej cechy klinicznej.

5.3.5. Zależności między parametrami radiologicznymi a obecną zdolnością do chodzenia

W grupie badanej nie stwierdzono istotnych statystycznie korelacji między analizowanymi parametrami radiologicznymi a obecną zdolnością pacjentów do chodzenia ($p > 0,05$), tabela 12.

Tabela 12. Zależności między wybranymi parametrami radiologicznymi a obecną zdolnością do chodzenia u pacjentów z SMA

Zmienne	Pacjenci chodzący (n = 12)	Pacjenci niechodzący (n = 15)	MD (95% CI)	p
IS_orbital-H_Shaped (głębokość, mm)	12,86 ± 0,97	12,55 ± 0,99	0,31 (-0,47;1,10)	0,417
rS_orbital-H_Shaped (głębokość, mm)	12,43 ± 1,04	12,52 ± 0,85	-0,10 (-0,85;0,65)	0,790
rG_fronmiddle (głębokość, mm)	4,09 ± 0,63	4,12 ± 0,56	-0,03 (-0,50;0,44)	0,902
rS_suborbital (głębokość, mm)	3,38 ± 0,54	3,68 ± 1,14	-0,30 (-0,99;0,39)	0,381 ¹
IG_rectus (głębokość, mm)	3,09 ± 0,62	3,18 ± 0,48	-0,09 (-0,53;0,35)	0,683
IS_temporal_inf (głębokość, mm)	7,20 ± 0,92	7,17 ± 1,13	0,02 (-0,81;0,86)	0,951
rG_temporal_inf (głębokość, mm)	4,40 ± 0,65	4,23 ± 0,68	0,17 (-0,36;0,70)	0,512
IPole_occipital (grubość, mm)	1,87 ± 0,11	1,89 ± 0,07	-0,01 (-0,08;0,06)	0,759
IG_cuneus (grubość, mm)	1,82 ± 0,11	1,87 ± 0,12	-0,05 (-0,14;0,05)	0,320

Dane przedstawiono jako średnią ± odchylenie standardowe. MD – różnica średnich (chodzący vs. niechodzący), CI – przedział ufności. Wartość p została obliczona za pomocą testu t-Studenta lub t-Welcha¹, w zależności od spełnienia warunku o homogeniczności wariancji.

5.3.6. Zależności między parametrami radiologicznymi a występowaniem skoliozy

W grupie badanej nie stwierdzono istotnych statystycznie korelacji między analizowanymi parametrami radiologicznymi a występowaniem skoliozy ($p > 0,05$), tabela 13.

Tabela 13. Zależności między wybranymi parametrami radiologicznymi a występowaniem skoliozy w grupie pacjentów z SMA

Zmienne	Skolioza (n = 11)	Brak skoliozy (n = 16)	MD (95% CI)	p
IS_orbital-H_Shaped (głębokość, mm)	12,28 ± 0,97	12,97 ± 0,90	-0,69 (-1,44;0,06)	0,068
rS_orbital-H_Shaped (głębokość, mm)	12,36 ± 0,87	12,56 ± 0,98	-0,20 (-0,95;0,56)	0,591
rG_fronmiddle (głębokość, mm)	4,20 ± 0,63	4,04 ± 0,56	0,16 (-0,32;0,63)	0,501
rS_suborbital (głębokość, mm)	3,64 ± 1,29	3,48 ± 0,58	0,15 (-0,75;1,05)	0,717 ¹
IG_rectus (głębokość, mm)	3,30 ± 0,49	3,03 ± 0,56	0,27 (-0,16;0,70)	0,212
IS_temporal_inf (głębokość, mm)	7,10 ± 1,09	7,25 ± 1,01	-0,15 (-0,99;0,69)	0,714
rG_temporal_inf (głębokość, mm)	4,08 ± 0,66	4,47 ± 0,62	-0,39 (-0,90;0,13)	0,135
IPole_occipital (grubość, mm)	1,88 ± 0,08	1,88 ± 0,10	0,00 (-0,07;0,08)	0,942
IG_cuneus (grubość, mm)	1,86 ± 0,10	1,85 ± 0,13	0,01 (-0,09;0,11)	0,853

Dane przedstawiono jako średnią ± odchylenie standardowe. MD – różnica średnich (skolioza vs. brak skoliozy), CI – przedział ufności. Wartość p została obliczona za pomocą testu t-Studenta lub t-Welcha¹, w zależności od spełnienia warunku o homogeniczności wariancji.

5.3.7. Zależności między parametrami radiologicznymi a zmiennymi ilościowymi

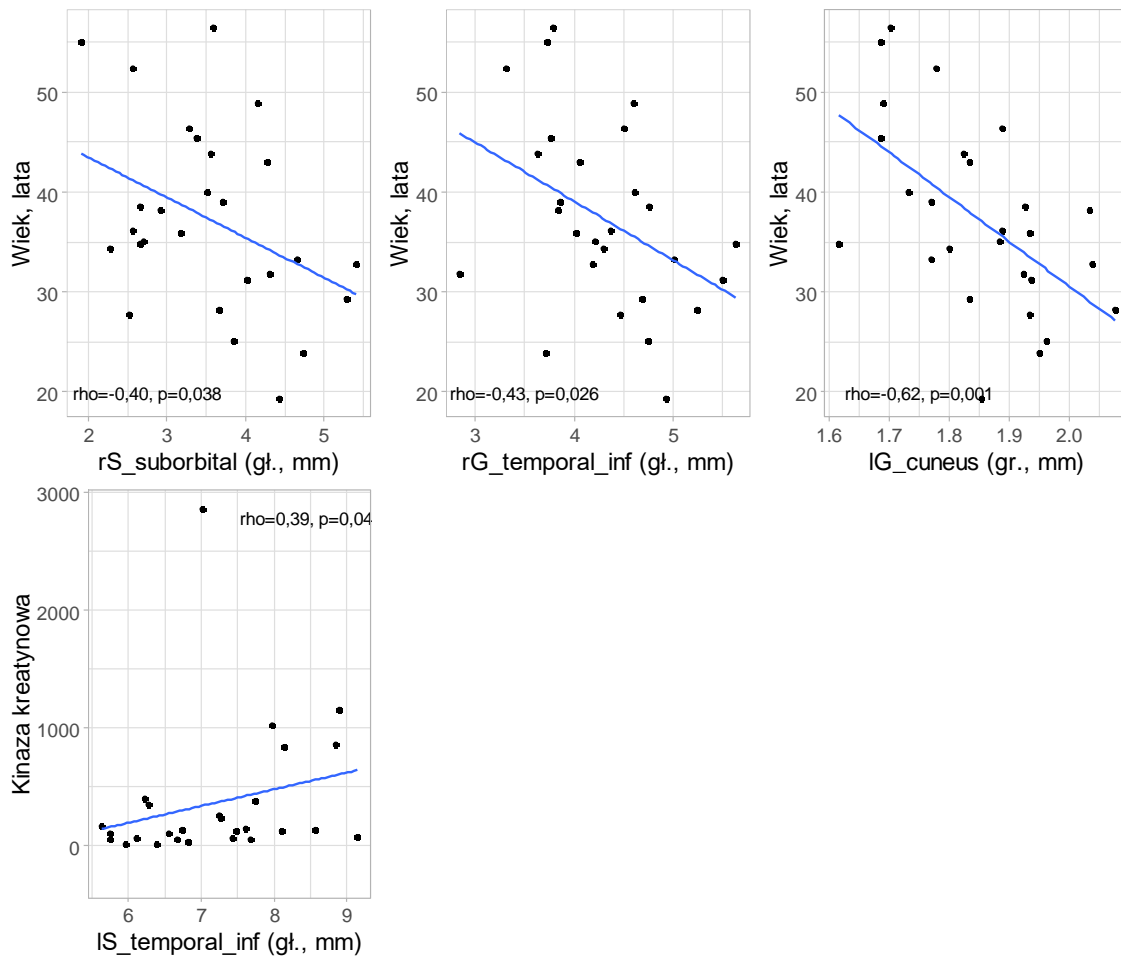
Analizowane były również zależności między parametrami radiologicznymi a wybranymi zmiennymi ilościowymi w grupie pacjentów z SMA, takimi jak wiek, BMI, wiek pojawienia się pierwszych objawów choroby, poziom kreatyniny, poziom kinazy kreatynowej, poziom sprawności motorycznej ocenianej w skali HFMSE i CHOP-INTEND (u pacjentów niechodzących). W celu weryfikacji tych zależności zastosowano analizę korelacji metodą Spearmana (z uwagi na rozbieżność części zmiennych z rozkładem normalnym). Ustalono, że w grupie pacjentów występowała ujemna korelacja o umiarkowanej sile między wiekiem a: głębokością w lokalizacjach **prawej bruzdy podczołowej** (rS_suborbital) i **zakrętu skroniowego dolnego prawego** (rG_temporal_inf) oraz grubością w lokalizacji **lewego zakrętu klinowego** (IG_cuneus) ($p = 0,038$, $p = 0,026$ i $p = 0,001$, odpowiednio). Współczynniki korelacji były równe $\rho = -0,40$, $\rho = -0,43$ i $\rho = -0,62$, odpowiednio, i oznaczały, że u pacjentów starszych można było się spodziewać niższych wartości wymienionych parametrów a siła tej zależności była umiarkowana (nieco wyższa dla grubości w lokalizacji lewego zakrętu klinowego). Ponadto występowała istotna zależność o dodatnim kierunku między poziomem kinazy kreatynowej a głębokością w lokalizacji **bruzdy skroniowej dolnej lewej** (IS_temporal_inf), $p = 0,046$. Współczynnik korelacji był równy $\rho = 0,39$ i świadczył o tym, że wraz ze wzrostem kinazy kreatynowej można było się spodziewać pomiarów o wyższej głębokości w tej lokalizacji, tabela 14. Omówione korelacje zostały przedstawione w sposób wizualny na rycinie 12.

Tabela 14. Zależności między wybranymi parametrami radiologicznymi a wybranymi cechami ilościowymi u pacjentów z SMA

Zmienne	Wiek, lata		BMI, kg/m ²		Pierwsze objawy, lata		HFMSE		Chop-Intend*		Kreatynina		Kinaza kreatynowa	
	rho	p	rho	p	rho	p	rho	p	rho	p	rho	p	rho	p
Głębokość, mm														
IS_orbital-H_Shaped	-0,03	0,863	-0,17	0,384	-0,03	0,890	-0,03	0,889	-0,38	0,164	0,07	0,739	0,18	0,375
rS_orbital-H_Shaped	-0,32	0,110	-0,11	0,597	-0,18	0,382	-0,18	0,376	-0,17	0,557	-0,13	0,505	0,12	0,557
rG_fronmiddle	0,29	0,136	-0,13	0,518	-0,04	0,843	-0,02	0,902	-0,09	0,760	-0,04	0,842	0,18	0,374
rS_suborbital	-0,40	0,038	0,26	0,190	-0,14	0,487	-0,04	0,859	-0,06	0,824	0,19	0,351	-0,18	0,361
IG_rectus	-0,21	0,280	0,05	0,804	0,10	0,606	0,00	0,992	0,24	0,385	0,13	0,530	0,05	0,809
IS_temporal_inf	-0,07	0,711	-0,26	0,184	-0,09	0,669	0,19	0,334	0,22	0,437	0,09	0,642	0,39	0,046
rG_temporal_inf	-0,43	0,026	0,21	0,297	0,00	0,982	0,37	0,059	0,45	0,094	0,21	0,303	0,31	0,117
Grubość, mm														
lPole_occipital	-0,37	0,059	0,03	0,866	-0,30	0,130	-0,05	0,802	0,06	0,819	-0,20	0,308	0,04	0,832
IG_cuneus	-0,62	0,001	0,11	0,580	-0,23	0,245	-0,14	0,491	0,08	0,770	-0,23	0,244	-0,11	0,569

rho – współczynnik korelacji Spearmana.

* Tylko dla pacjentów niechodzących.



Rycina 12. Wykresy przedstawiające relacje między głębokością (mm) bruzd/grubością (mm) kory mózgowej w wybranych lokalizacjach a wiekiem lub poziomem kinazy kreatynowej (IU/l) dla par parametrów z istotnym wynikiem analizy korelacji (gł. – głębokość, gr. – grubość)*

* rS_suborbital - bruzda podczołowa prawa, rG_temporal_inf - zakręt skroniowy dolny prawy, IS_temporal_inf - bruzda skroniowa dolna lewa, IG_cuneus - zakręt klinowy lewy.

6. DYSKUSJA

6.1. Omówienie wyników własnych VBM

W kontekście naukowych dyskusji dotyczących zmian w OUN u chorych z SMA, istnieje zauważalna luka w literaturze odnosząca się do wykorzystania zaawansowanych metod MR. Można przypuszczać, że nowatorskie badania w tej specyficznej dziedzinie mogą znacząco przyczynić się do lepszego zrozumienia tej rzadkiej choroby, jej patogenezы oraz skomplikowanych procesów zachodzących na poziomie molekularnym i strukturalnym.

W rozprawie doktorskiej podjęto próbę zbadania mózgowia pacjentów z typem 2 i 3 SMA za pomocą wolumetrii MR, stawiając hipotezę, że chorzy na SMA wykazują charakterystyczne zmiany w mózgowiu w porównaniu do osób zdrowych. Wykonano zarówno VBM jak i SBM, uwzględniając ich komplementarność. Łączne stosowanie powyższych metod wydaje się przynosić większe korzyści niż wykonywanie każdej z nich z osobna (88).

Analiza VBM wykazała istotną statystycznie niższą objętość lewego wzgórza w grupie chorych z SMA w porównaniu z grupą kontrolną.

Wzgórze, będące parzystą strukturą istoty szarej umiejscowioną w międzymózgowiu, charakteryzuje się wyraźnie zdefiniowanymi granicami anatomicznymi, co przyczynia się do niewielkiego ryzyka niedokładności pomiarów wolumetrycznych tej struktury.

Wzgórze odgrywa kluczową rolę w funkcjonowaniu całego mózgu dzięki swoim rozbudowanym połączeniom zarówno z korą mózgową, jak i strukturami podkorowymi. Jego centralna lokalizacja sprawia, że może być szczególnie podatne na wpływ różnorodnych zmian patologicznych, które mogą występować nawet w odległych częściach ciała (107). Wzgórze, pełniąc funkcję głównego centrum przekaźnikowego dla sygnałów ruchowych i czuciowych, odgrywa kluczową rolę w integracji tych informacji, wpływając jednocześnie na funkcje takie jak świadomość i uwaga. Ta złożona struktura składa się z około 50-60 jąder, z których każde jest specyficznie połączone z określonymi regionami kory mózgowej. Wyjątek stanowią tzw. jądra niespecyficzne, np. jądro siatkowate i jądra śródblaszkowe, charakteryzujące się bardziej rozproszonymi połączeniami korowymi. Niektóre jądra wzgórzowe są zaangażowane w obustronne połączenia z prążkowiem, a połączenia wzgórzowo-korowe często wykazują charakter dwukierunkowy, co pozwala na komunikację zwrotną pomiędzy określonymi obszarami

korowymi a jądrami wzgórzowymi (108). Taki proces projekcji korowej umożliwia wzmocnienie istotnych sygnałów i jednocześnie tłumienie tych niepożądanych. Topograficzne rozmieszczenie sygnałów wejściowych i wyjściowych ze wzgórza ma charakter przeważnie przeciwny, co oznacza, że jeśli jądro wzgórza odbiera sygnał czuciowy lub ruchowy z jednej strony ciała, przekazuje ono informacje/odpowiedzi do drugiej strony ciała/kontralateralnej kory mózgowej, i odwrotnie. Ta skrzyżowana organizacja jest kluczowa dla sposobu, w jaki mózg przetwarza informacje. Wpływa ona zarówno na percepcję czuciową, jak i kontrolę ruchową. Umożliwia efektywną koordynację i integrację działania obu stron ciała oraz przetwarzanie informacji pochodzących z różnych źródeł sensorycznych (108),(109).

Część przednia wzgórza, otrzymująca sygnały z ciała migdałowatego, ma znaczenie w przetwarzaniu informacji związanych z funkcjami poznawczymi i emocjami, wysyłając projekcje do zakrętu obręczy i kory przedczołowej (109). Obszar motoryczny wzgórza odgrywa kluczową rolę w kontroli ruchów dobrowolnych, przekazując dane z istoty czarnej, gałki bladej i mózdzku do różnych rejonów kory ruchowej. Zaburzenia w tym obszarze mogą prowadzić do trudności w nauce nowych zadań motorycznych. Kompleks poduszkowo-boczny wzgórza, połączony z obszarem korowym ciemieniowo-potyliczno-skroniowym, jest zaangażowany w procesy wzrokowe, językowe oraz selektywną uwagę wzrokową. Patologie w tym obszarze zazwyczaj nie dają objawów klinicznych, ale mogą wpływać na wyższe funkcje wzrokowe i językowe oraz mieć związek z występowaniem halucynacji (109),(110),(111),(112). Promienistość wzgórzowa przednia zawiera projekcje ze wzgórza do zakrętu przedśrodkowego i częściowo wchodzi w skład drogi wzgórzowo-przedczołowej, podczas gdy promienistość wzgórzowa górna ma głównie projekcje do kory zakrętu przedśrodkowego i zaśrodkowego (108),(109).

Klinicznie objawy związane z patologią wzgórza - ze względu na zwykle rozległe uszkodzenie tej struktury - obejmują zaburzenia o różnych modalnościach. Typowy zespół wzgórzowy charakteryzuje się głównie kontralateralną niedoczulicą lub przeczulicą, osłabieniem siły mięśniowej, ataksją, a także często występującym spontanicznym, dokuczliwym bólem. Ponadto mogą pojawić się dodatkowe objawy, takie jak dystonia – w tym blefarospazm, czyli obustronny skurcz mięśni okrężnych oka – oraz asterixis, objawiające się obustronnym trzępotaniem kończyn górnych przy utrzymaniu określonej pozycji (109),(110),(111).

W przeprowadzonym badaniu statystycznie istotny spadek wolumetrii dotyczył wyłącznie lewego wzgórza. Wszyscy uczestnicy projektu badawczego byli praworęczni i pod tym

względem stanowili homogenną grupę, w której dominującą półkulą jest lewa półkula mózgu. Lateralizacja jest główną cechą organizacji i funkcji poznawczych ludzkiego mózgu. Jak zauważa Katrin Amunts z Research Center Jülich w Niemczech, asymetria strukturalna mózgu odnosi się nie tylko do cech makroskopowych, takich jak objętość, kształt i wielkość bruzd, zakrętów, dróg istoty białej, płatów mózgowych i półkul, ale również do jego mikrostruktury. Dotyczy to na przykład liczby i gęstości komórek nerwowych w określonych obszarach, powierzchni, objętości i grubości kory mózgowej, a także asymetrii związanej z nierównomierną ekspresją genów i dystrybucją białek (113).

Najbardziej znanym przykładem lateralizacji mózgu jest dominacja lewej półkuli w realizacji funkcji językowych u większości osób praworęcznych. Lateralizacja może dotyczyć również innych funkcji, takich jak przetwarzanie przestrzenne czy umiejętności kreatywne, które często mogą być związane z prawą półkulą mózgu. Badania przeprowadzone przez Yoshizaki i in. (114), analizujące wpływ ręczności na stosowanie strategii poznawczych w sytuacjach konfliktowych, wskazują na większą wrażliwość osób leworęcznych na kontekst sytuacyjny. Z kolei osoby praworęczne wydają się utrzymywać większą niezależność od tych czynników.

Funkcjonalna asymetria wzgórza w zdrowym mózgu i w kontekście jego uszkodzenia jest złożonym zagadnieniem. Przykładem badań w tej dziedzinie jest analiza izolowanych udarów wzgórza (Isolated Thalamic Stroke, ITS), która pokazuje, że lokalizacja, rozmiar i strona uszkodzenia wzgórza mogą determinować różnorodność objawów. Większość pacjentów z ITS miało zmiany w lewym wzgórzu, co wiązało się z objawami takimi jak afazja wzgórzowa, zaburzenia kognitywne i zachowania, zaniedbanie i deficyty pamięci. Natomiast, udary wzgórza po prawej stronie nie wykazały takiej jednoznacznej symptomatologii. Schaller-Paule i in. (115) zwrócili uwagę na powiązanie asymetrii funkcjonalnej i strukturalnej wzgórza z różnymi funkcjami mózgowymi. Przednia część lewego wzgórza pełni kluczową rolę w procesach związanych z mową, komunikacją i pamięcią. Z kolei przednia część prawego wzgórza odgrywa istotną rolę, między innymi, w przetwarzaniu informacji wzrokowo-przestrzennych.

Analizując przedstawione przypadki, można wysunąć tezę o istnieniu asymetrii wzgórza zarówno pod względem strukturalnym, jak i funkcjonalnym. Pojawia się więc hipoteza, że u praworęcznych pacjentów z SMA może dochodzić do zwiększonego zaangażowania lewego wzgórza w realizację skomplikowanych funkcji mózgowych. W przebiegu choroby podstawowej stwierdzane zmiany wolumetryczne w tej grupie chorych będą więc silniej wyrażone

właśnie w półkuli dominującej. Są to oczywiście założenia wymagające pogłębionej i wielokierunkowej analizy.

6.2. Omówienie wyników własnych VBM w kontekście dostępnych doniesień naukowych

Od wielu dekad prowadzone są badania post mortem mózgów osób z klinicznie rozpoznany SMA, szczególnie tych z wczesnym i ciężkim początkiem (WHD). W literaturze najczęściej opisywane zmiany, takie jak chromatoliza i neuronofagia, obserwowano głównie we wzgórzach, a następnie w jądrach podstawy mózgu, nerwach czaszkowych, korze ruchowej i mózdzku (51),(59),(60),(61). W większości przypadków neurony wykazywały chromatolizę, charakteryzującą się obrzękiem cytoplazmy oraz zanikaniem ziaren Nissla. Chromatoliza, będąca wewnętrznym procesem degeneracyjnym w neuronie, wiąże się z rozpadem struktur wewnętrznych, przede wszystkim ziaren Nissla, które są kluczowe w produkcji białek neuroprzebieżnikowych i enzymów niezbędnych do funkcjonowania neuronów (116). Neuronofagia, często obserwowana w stanach patologicznych, takich jak infekcje, urazy czy procesy neurodegeneracyjne, jest częścią odpowiedzi immunologicznej organizmu na uszkodzenie neuronów.

Wcześniejsze badania wzgórza w WHD wielokrotnie ujawniały zmiany zwyrodnieniowe w ich obrębie. Gruner i in. (61) opisali zmniejszenie populacji neuronów i neuronofagię w jądrach brzuszno-tylnych wzgórza w 9 z 9 przypadków typowej postaci WHD. Norman i Kay (61) opisali dwa przypadki WHD z obecną degeneracją wzgórz (głównie jąder brzuszno-bocznych), hipoplazją mózdzku i upośledzeniem umysłowym. Nieves i Castello (61) zgłosili przypadek 9-miesięcznego dziecka, u którego stwierdzono rozległą degenerację neuronów wzgórza, a także degenerację prążkowania, mózdzku i mostu. Shishikura i in. (61) opisali rozległą degenerację neuronów wzgórza (głównie w formacjach bocznych) we wszystkich badanych przypadkach (4/4) (61). Towfigi i in. (59) oraz Lippa i in. (60) również opisali chromatolizę i neuronofagię wzgórz, głównie w częściach bocznych i brzuszno-tylnych w WHD. Ponadto Lippa i in. (60) zwrócili uwagę na dodatkowe nieprawidłowości dotyczące neurofilamentów w obrębie chromatolitycznych neuronów wzgórza. Neurofilamenty, w normalnych warunkach produkowane w perikarionie, ulegają fosforylacji podczas transportu wzdłuż aksonu. Autorzy zaobserwowali gromadzenie się fosforylowanych neurofilamentów w perikarionie neuronalnym. To wskazuje

na zaburzenia dotyczące wolnego transportu aksonalnego lub regulacji fosforylacji neurofilamentów, co z kolei może odgrywać rolę w patogenezie WHD.

Opisywane nieprawidłowości w zakresie OUN, szczególnie te obserwowane we wzgórzach, mogą być interpretowane jako wczesne objawy WHD. Istnieje również możliwość, że są to epifenomeny spowodowane np. niedotlenieniem lub niedożywieniem. Szczególnie znaczący w kontekście tych obserwacji jest przypadek siedmioletniej dziewczynki z genetycznie potwierdzonym SMA typu I. Badanie MR mózgu ujawniło hiperintensywne obszary w obrazach T2-zależnych/FLAIR w przednio-bocznych częściach obu wzgórz. Mimo podłączenia do respiratora od 7 miesiąca życia, nie odnotowano u pacjentki ani ostrych, ani przewlekłych epizodów hipoksji. Autorzy wysunęli hipotezę, że zmiany w obrębie wzgórz obserwowane w badaniu MR mogą odzwierciedlać utrwalone zmiany degeneracyjne w tej lokalizacji. Opisany przypadek stanowi pierwszą radiologiczną obserwację zmian we wzgórzach u pacjenta z SMA (70).

Hayashi i in. (69) przeprowadzili badanie immunohistochemiczne, skupiając się na ekspresji substancji związanych ze stresem oksydacyjnym oraz transporterów glutaminianu, które mogą zapobiegać neurotoksyczności glutaminianu, w pięciu przypadkach SMA typu 1. W dwóch z pięciu przypadków jądra neuronów i komórek glejowych w zakręcie przedśrodkowym, wzgórzu oraz korze mózdzku wykazywały immunoreaktywność na 8-hydrokso-2'-deoksyguanozynę - jeden z najczęściej stosowanych markerów uszkodzenia DNA spowodowanego stresem oksydacyjnym. W 3 z 5 przypadkach SMA typu 1 zaobserwowano zmniejszenie immunoreaktywności na transporter aminokwasów pobudzających-1 (GLAST) w jądrze brzuszno-bocznym wzgórza. W tych lokalizacjach nie stwierdzono ani utraty neuronów, ani glejozy w rutynowych badaniach histochemicznych. Te dane sugerują, że stres oksydacyjny i zaburzenia transportu glutaminianu mogą częściowo odgrywać rolę w utajonej degeneracji wzgórza w SMA typu 1 (69).

Odkrycia dotyczące wzgórza w niniejszej pracy potwierdzają obserwacje degeneracyjnych zmian w tej lokalizacji, często opisywane w literaturze. Jest to druga praca radiologiczna, która potwierdza zmiany we wzgórzu, ale pierwsza wykazująca te zmiany za pomocą wolumetrii, zwłaszcza w dominującej półkuli mózgowej. Badanie dostarcza dowodów na obecność zmian przyżyciowych we wzgórzu u pacjentów z SMA, otwierając nowe perspektywy w rozumieniu zmian degeneracyjnych w przebiegu tej rzadkiej choroby.

Doniesienia naukowe na temat poziomu ekspresji genu SMN1 w OUN, a co za tym idzie, lokalnego zapotrzebowania na białko SMN w ludzkim mózgu, są bardzo ograniczone. Bataglia i in. (117), wykorzystując techniki immunocytochemiczne i hybrydyzację in situ, jako pierwsi stworzyli neuroanatomiczne mapy transkryptów i białka SMN w OUN człowieka, małp oraz szczurów. Ich badanie wykazało, że gen SMN ulega ekspresji w różnym stopniu w zależności od obszaru mózgu. Silna ekspresja białka SMN we wzgórzach została potwierdzona jedynie w populacji szczurów.

W ramach pracy doktorskiej dokonano analizy opublikowanych badań MR przeprowadzonych na pacjentach z SMA, koncentrując się na przypadkach, z których wykluczono dodatkowe czynniki mogące wpływać na obraz mózgowia. Do takich czynników zaliczono niską ocenę w skali Apgar przy narodzinach, dysplazję korową, niedożywienie, a także udokumentowane epizody hipoksji wynikające z niewydolności oddechowej. Omówione wyniki badań wolumetrycznych różnią się od wcześniej opisywanych w literaturze. W grupie badanej nie stwierdzono ani wzrostu objętości kory ruchowej, ani zmniejszenia objętości istoty szarej w mózdzku u pacjentów z SMA typu 2 i 3. Badania przeprowadzone przez Querin i in. (17) ujawniły zwiększenie objętości kory ruchowej w SMA typu 4 w porównaniu z typem 3, szczególnie przy dłuższym czasie trwania choroby, co sugerowało możliwość reorganizacji istoty szarej jako mechanizmu kompensacyjnego. Z kolei Borba i in. (14), stosując algorytmy CERES MR, zaobserwowali degenerację istoty szarej mózdzku u dorosłych chorych z SMA, co również nie znalazło potwierdzenia w naszych badaniach.

Podsumowując, w oparciu o interdyscyplinarne badania nad SMA, można przypuszczać, że zmiany degeneracyjne w OUN, w tym we wzgórzach, mają złożony charakter. Zarówno poziom ekspresji genu SMN, lokalne obniżenie stężenia białka SMN (w stosunku do zapotrzebowania tkankowego), ale także stres oksydacyjny oraz zaburzenia fosforylacji neurofilamentów, mogą odgrywać rolę w patogenezie tych zmian. Obwód sensoryczno-motoryczny w przebiegu SMA jest prawdopodobnie uszkodzony na różnych poziomach, zarówno w części ośrodkowej, jak i obwodowej (16). Wzgórze, jako struktura integrująca sygnały czuciowe i ruchowe, stanowi nieodłączną, centralną część tego obwodu.

6.3. Omówienie wyników własnych SBM

Równolegle do analizy VBM przeprowadzono szczegółową analizę wolumetryczną metodą SBM. Jest to pionierskie badanie, które wykorzystuje metodę SBM do oceny zmian strukturalnych mózgowia u pacjentów z SMA.

Analiza SBM uwzględnia parametry takie jak wymiar fraktalny, grubość kory mózgowej, głębokość bruzd oraz stopień pofałdowania mózgu (gyrifikację). Badanie wykazało zwiększoną głębokość bruzd w różnych regionach mózgu w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną, szczególnie dla lewej bruzdy oczodołowej, gdzie zaobserwowano statystycznie większą głębokość u chorych na SMA. Podobne zmiany, jednak bez istotności statystycznej, zaobserwowano również w prawej bruzdzie oczodołowej, prawym zakręcie czołowym środkowym oraz prawej bruzdzie podoczodołowej. W innych regionach mózgu, takich jak lewy zakręt prosty, lewa dolna bruzda skroniowa i prawy dolny zakręt skroniowy, u pacjentów z SMA odnotowano zmniejszoną głębokość bruzd w porównaniu z grupą kontrolną. Dodatkowo, w dwóch specyficznych lokalizacjach – lewym biegunie potylicznym i lewym zakręcie klinowym – zaobserwowano zwiększoną grubość kory mózgowej u pacjentów z SMA w porównaniu z grupą kontrolną. Mimo, że różnice w głębokości bruzd i grubości kory mózgowej w wymienionych lokalizacjach nie osiągnęły istotności statystycznej, skorygowane wartości p dla tych lokalizacji nie przekroczyły 0,4 dla głębokości i były niższe niż 0,1 dla grubości, co wskazuje na potencjalną możliwość osiągnięcia istotności statystycznej w badaniach z większą liczbą uczestników. Obserwowane wartości p dla wymienionych lokalizacji były zauważalnie niższe niż w przypadku pozostałych analizowanych lokalizacji.

Interpretacja różnic w głębokości bruzd oraz grubości kory mózgowej u chorych z SMA w porównaniu z osobami zdrowymi, wymaga rozważenia szeregu czynników i powinna być dokonywana w odniesieniu do innych parametrów strukturalnych i funkcjonalnych mózgu. Analiza grubości kory mózgowej jest kluczowa do oceny zmian, które mogą obejmować ścieńczenie spowodowane utratą i degradacją neuronów oraz potencjalny przerost, na przykład wynikający z procesów kompensacyjnych. Te obserwacje podkreślają plastyczność mózgu i jego zdolność do reorganizacji (79). Badania naukowe wskazują, że głębokość bruzd mózgowych może wzrastać z wiekiem i być powiązana ze spadkiem zdolności poznawczych oraz aktywności fizycznej (118).

W literaturze znajduje się wiele przykładów zmian morfometrycznych mózgu, które, jak wykazały badania SBM, mogą korelować z nasileniem symptomów psychotycznych u pacjentów psychiatrycznych lub z zaburzeniami funkcji poznawczych (119). Inne badania sugerują możliwość występowania drobnych zaburzeń poznawczych u osób z SMA, zwłaszcza w przypadku cięższych form choroby (120). W naszym badaniu wszyscy pacjenci z SMA przeszli ocenę funkcji poznawczych testem MoCa, który nie wykazał istotnych odchyień. Brak było również historii zaburzeń psychiatrycznych.

Analiza SBM nie wykazała różnic w gyryfikacji ani wymiarze fraktalnym kory mózgowej między chorymi z SMA a grupą osób zdrowych. Gyryfikacja, prawdopodobnie zdeterminowana genetycznie i przez czynniki rozwojowe (84), oraz wymiar fraktalny, odzwierciedlający złożoność fałdowania kory mózgowej (121), nie różniły się istotnie między badanymi grupami. Wcześniejsze badania łączyły wymiar fraktalny z IQ i poziomem edukacją (122), jednak w niniejszym badaniu nie skupiono się na analizie tych zależności.

6.4. Omówienie korelacji radiologiczno-klinicznych

6.4.1. Zależność parametrów radiologicznych od płci pacjentów z SMA

W badanej grupie pacjentów z SMA zaobserwowano, że głębokość **lewej i prawej bruzdy oczodołowej** była mniejsza u kobiet niż u mężczyzn. Ta wyraźna różnica w głębokości bruzd oczodołowych pomiędzy płciami sugeruje istnienie zróżnicowania płciowego w strukturze mózgu u osób dotkniętych SMA. Ponieważ bruzdy oczodołowe są ściśle związane z funkcjami poznawczymi, takimi jak przetwarzanie emocji i podejmowanie decyzji, różnice te mogą implikować odmienne mechanizmy regulacji tych funkcji w zależności od płci. Brak podobnych różnic płciowych w innych regionach mózgu wskazuje, że te konkretnie obszary mogą być wyjątkowo podatne na wpływy związane z płcią u pacjentów z SMA.

6.4.2. Zależność parametrów radiologicznych od wieku pacjentów z SMA

Analiza wykazała, że u pacjentów z SMA głębokość **prawej bruzdy oczodołowej** oraz **prawego zakrętu skroniowego dolnego**, a także grubość kory w **lewym zakręcie klinowym**, wykazywały istotne zależności od wieku pacjentów. W grupie osób poniżej 40 roku życia stwierdzono głębsze bruzdy i grubszą korę w tych obszarach. Mniejsza głębokość bruzd u starszych pacjentów z SMA jest trudna do interpretacji, ponieważ zazwyczaj w procesie starzenia

lub w wyniku zmian patologicznych w OUN obserwuje się pogłębienie bruzd. Obserwowany spadek grubości kory w regionie lewego zakrętu klinowego u starszych pacjentów może być skutkiem procesów neurodegeneracyjnych związanych z wiekiem. Lewy zakręt klinowy, położony w tylnej części płata potylicznego mózgu, odgrywa kluczowe role w przetwarzaniu wzrokowym. Zmniejszenie grubości kory może być związane z utratą neuronów, zmniejszeniem gęstości dendrytycznej lub redukcją połączeń synaptycznych i może być nasilone w przebiegu SMA.

6.4.3. Zależność parametrów radiologicznych od liczby kopii genu SMN2

Stwierdzono istotne różnice między grupą kontrolną a pacjentami z SMA mającymi 3 lub 4 kopie genu SMN2 a głębokością bruzd/grubością kory mózgowej w określonych obszarach mózgu. Różnice te dotyczyły **lewej bruzdy oczodołowej** oraz **lewego bieguna potylicznego** u pacjentów z 3 i 4 kopiami SMN2, **prawej bruzdy oczodołowej**, **prawego zakrętu środkowego** oraz **lewego zakrętu klinowego** u pacjentów z 4 kopiami SMN2. Ponadto, u pacjentów z 3 kopiami SMN2 wykazano różnice w **lewym zakręcie prostym** i **lewej dolnej bruzdzie skroniowej**.

Opisane wyniki wskazują, że w przebiegu SMA różne obszary mózgu mogą wykazywać zmiany zależne od liczby kopii genu SMN2. Różnice te mogą odzwierciedlać bezpośredni wpływ defektu genetycznego, jak również wtórne zmiany adaptacyjne. Różnice wolumetryczne mogą więc być związane nie tylko z procesem neurodegeneracyjnym, ale także z mechanizmami kompensacyjnymi mózgu.

6.4.4. Zależność parametrów radiologicznych od typu SMA

Wykazano istotną statystycznie różnicę między grupą kontrolną a każdym z analizowanych typów SMA w lokalizacji **lewej bruzdy oczodołowej** oraz typem SMA 3a w lokalizacji **lewego bieguna potylicznego i lewego zakrętu klinowego**. Istotne różnice między grupą kontrolną a wszystkimi analizowanymi typami SMA w lokalizacji lewej bruzdy oczodołowej sugerują, że SMA może wywierać znaczący wpływ na obszary mózgu zaangażowane w przetwarzanie emocji, decyzji oraz innych funkcji poznawczych niezależnie od typu choroby. Lewy biegun potyliczny i lewy zakręt klinowy są natomiast związane z przetwarzaniem wzrokowym

i integracją sensoryczną i w tych lokalizacjach wykazano różnice u pacjentów z typem 3a czyli w łagodniejszej postaci choroby.

6.4.5. Zależność parametrów radiologicznych od funkcji motorycznych ocenianych w skali HFMSE

Wykazano istotne różnice statystyczne w parametrach radiologicznych mózgu między pacjentami z SMA a grupą kontrolną, które były zależne od wyników w skali HFMSE. Różnice dotyczyły zarówno podgrup z poziomem HFMSE ≤ 10 , jak i > 10 , w różnych lokalizacjach, takich jak **lewa bruzda oczodołowa, prawa bruzda oczodołowa, lewy zakręt prosty, lewa dolna bruzda skroniowa, prawy dolny zakręt skroniowy, lewy biegun potyliczny oraz lewy zakręt klinowy**. Te wyniki podkreślają znaczący wpływ sprawności motorycznej na strukturę mózgu u pacjentów z SMA. Różnice związane z poziomem niepełnosprawności dostarczają istotnych informacji na temat reprezentacji ograniczeń ruchowych w neuroanatomicznej strukturze mózgu, co ma kluczowe znaczenie dla zrozumienia kompleksowego wpływu SMA na układ nerwowy.

6.5. Komplementarność metod VBM i SBM w analizie strukturalnej mózgu u pacjentów z SMA

Wyniki przeprowadzonych badań pokazują, że metody VBM i SBM efektywnie uzupełniają się wzajemnie, oferując kompleksowe spojrzenie na strukturę mózgu. SBM skupia się na analizie powierzchniowej morfologii mózgu, podczas gdy VBM zajmuje się zmianami na poziomie wokseli, umożliwiając szczegółową analizę objętościową. Ich komplementarność zapewnia wszechstronne badanie zmian strukturalnych OUN, co jest szczególnie istotne dla lepszego rozumienia procesów neuropatologicznych w SMA.

6.6. Zestawienie wyników VBM i SBM

W badaniach nad SMA istotne wydaje się uwzględnienie związków między wzgórzem a specyficznymi regionami korowymi wykazującymi zmiany strukturalne w analizie SBM. Interesujące są zwłaszcza obszary takie jak lewy biegun potyliczny i lewy zakręt klinowy, które posiadają bezpośrednie połączenia z ciałami kolankowatymi bocznymi wzgórza, kluczowymi dla przetwarzania bodźców wzrokowych. Równie ważny jest zakręt czołowy środkowy prawy,

będący integralną częścią kory motorycznej z bezpośrednimi połączeniami do wzgórza, odpowiedzialnymi za przetwarzanie bodźców czuciowo-ruchowych. Obszary takie jak zakręt skroniowy dolny prawy i bruzda skroniowa dolna lewa mają swoje połączenia ze wzgórzem i wpływają na funkcje językowe oraz percepcję dźwięków. Bezpośrednie połączenia bruzd oczodołowych ze wzgórzem nie są typowo opisywane. Takie połączenia mogą mieć znaczenie w odniesieniu do funkcji poznawczych i emocjonalnych. Dodatkowo, zakręt czołowy prosty, będący częścią płata czołowego, może mieć pośrednie funkcjonalne połączenia ze wzgórzem, istotne w procesach przetwarzania emocjonalnego i funkcji wykonawczych.

Otrzymane wyniki nie były dotąd publikowane w literaturze. Mają one charakter wstępny i wymagają dalszych, rozszerzonych badań, które pozwolą lepiej zrozumieć mechanizmy i skutki procesu degeneracyjnego w SMA. Warto zwrócić uwagę na techniki takie jak traktografia MR, czyli obrazowanie tensora dyfuzji (Diffusion Tensor Imaging, DTI), oraz funkcjonalne obrazowanie rezonansem magnetycznym (fMR) w stanie spoczynku, które mogą dostarczyć komplementarnych danych do już opisanego obrazowania strukturalnego. DTI umożliwia szczegółową analizę dróg istoty białej, dostarczając informacji o strukturalnych połączeniach między obszarami mózgu, podczas gdy fMR rejestruje zmiany funkcjonalne spowodowane aktywnością neuronalną. Tak kompleksowa ocena może znacząco przyczynić się do zrozumienia mechanizmów SMA i w przyszłości pomóc w opracowaniu nowych strategii leczniczych.

Wyniki niniejszej analizy pokazują, że wolumetria jest metodą czułą na zmiany strukturalne w OUN u pacjentów z SMA, co wskazuje na jej potencjalne zastosowanie w monitorowaniu skuteczności terapii. Możliwości zastosowania wolumetrii MR w tym zakresie zostaną ocenione w niedalekiej przyszłości, dzięki planowanemu kontrolnemu badaniu MR mózgu u pacjentów z SMA po roku leczenia w ramach programu lekowego B102, realizowanego w Klinice Neurologii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu.

Od kilku lat programy lekowe dedykowane pacjentom z SMA są prowadzone na całym świecie. Rosnąca liczba ośrodków klinicznych dysponujących obszernymi bazami danych pacjentów stwarza możliwości do przeprowadzenia dalszych, szeroko zakrojonych badań nad naturą tej rzadkiej choroby.

7. OCENA PROJEKTU BADAWCZEGO: ZALETY I OGRANICZENIA

Niniejsza rozprawa doktorska stanowi nowatorskie osiągnięcie, gdyż jest pierwszym badaniem, które łączy w sobie analizę VBM i SBM w ocenie zmian strukturalnym mózgowia u pacjentów z SMA. Jest to, według aktualnej wiedzy, pierwsza publikacja prezentująca wyniki morfometrycznej analizy mózgu u pacjentów z SMA z wykorzystaniem metody SBM.

Jednym z istotnych atutów rozprawy jest stosunkowo duża liczba badanych pacjentów. Chociaż 27 uczestników może wydawać się małą grupą, należy podkreślić, że SMA to choroba rzadka, z niską częstością występowania wynoszącą około 1:7000 osób w Polsce. Ponadto, zgodnie z wiedzą autorki, jest to pierwsza publikacja dotycząca zmian radiologicznych w OUN u pacjentów z SMA przeprowadzona na aż tak licznej grupie, co podkreśla jej pionierski charakter i znaczenie dla dalszych badań w tej dziedzinie.

Zaletą przeprowadzonego badania jest zastosowanie rygorystycznych i metodycznie zwalidowanych technik obrazowania radiologicznego. W analizie wykorzystano zaawansowane techniki wolumetrii VBM z użyciem podejścia DARTEL i korekty TIV, zapewniając wysoką dokładność pomiarów. Dodatkowo wykorzystanie w analizie statystycznej testów porównań wielokrotnych Tukeya oraz Benjamini-Hochenberga zapewnia dokładność i wiarygodność wyników. Te metody obrazowania i techniki statystyczne umożliwiają rzetelną i szczegółową analizę danych, co stanowi istotny wkład w ocenę i interpretację wyników badania.

Dodatkowo pacjenci z grupy badanej zostali opisani pod względem genetycznym i klinicznym w sposób ujednolicony.

Analizując metodologię opartą na analizach statystycznych i porównaniach grupowych, zwrócono uwagę na kluczowe znaczenie dużej liczebności grupy badanej. Chociaż obecna liczba pacjentów jest znacząca w świetle ogólnej populacji osób z SMA, z metodycznego punktu widzenia powiększenie zbioru danych mogłoby dostarczyć bardziej wartościowych informacji do dalszych analiz.

8. WNIOSKI

Rdzeniowy zanik mięśni jest schorzeniem wielosystemowym, wymagającym interdyscyplinarnego podejścia w diagnostyce i terapii. Niniejsza praca doktorska przynosi następujące kluczowe wnioski:

1. Badania wolumetryczne mózgu metodami VBM i SBM potwierdziły hipotezę, że u pacjentów z SMA występują istotne zmiany strukturalne w mózgu w porównaniu do populacji osób zdrowych. Analiza VBM wskazuje na obecność zmian wolumetrycznych wyłącznie w lewym wzgórzu u pacjentów z SMA, co może wskazywać na wpływ lateralizacji półkulowej na uzyskane wyniki.
2. W analizie SBM u pacjentów z SMA zaobserwowano różnice w grubości kory oraz głębokości bruzd i zakrętów mózgowych w porównaniu z grupą kontrolną, szczególnie w lokalizacjach takich jak obie bruzdy oczodołowe, prawy zakręt czołowy środkowy, prawa bruzda podoczodołowa, lewy zakręt prosty, lewa dolna bruzda skroniowa, prawy dolny zakręt skroniowy oraz lewy biegun potyliczny. Zmiany statystycznie istotne zaobserwowano w lewej bruzdzie oczodołowej, podczas gdy w pozostałych lokalizacjach skorygowane wartości p nie przekraczały 0,4 dla głębokości i były niższe niż 0,1 dla grubości. Te wyniki wskazują na potrzebę przeprowadzenia dalszych badań z większą liczbą uczestników, aby osiągnąć istotność statystyczną.
3. Brak jest istotnych zależności między wartościami parametrów radiologicznych w poszczególnych grupach chorych, co może sugerować złożoność mechanizmów wpływających na kliniczny obraz SMA.
4. Wolumetria MR jest wyjątkowo czułą metodą w wykrywaniu zmian strukturalnych mózgowia u pacjentów z SMA. Potwierdza to jej wartość jako użytecznego narzędzia w monitorowaniu postępu choroby oraz ocenie efektów leczenia.

9. STRESZCZENIE

Tytuł

Ocena zmian w mózgowiu pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni za pomocą zaawansowanych technik rezonansu magnetycznego.

Wstęp

SMA (Spinal Muscular Atrophy) to genetyczna choroba neurodegeneracyjna charakteryzująca się postępującym uszkodzeniem motoneuronów alfa z zanikiem i osłabieniem mięśni szkieletowych. Choroba ta jest spowodowana mutacjami w genie SMN1, które prowadzą do deficytu białka SMN (Survival of Motor Neuron).

Rosnąca liczba dowodów wskazuje, że SMA jest chorobą wielonarządową. W literaturze dotyczącej badań histopatologicznych i radiologicznych w SMA, obok klasycznego uszkodzenia neuronu ruchowego, wielokrotnie opisywano również zmiany degeneracyjne w obrębie mózgowia. Etiologia tych zmian jest prawdopodobnie złożona i nie jest do końca poznana, co podkreśla potrzebę dalszych badań w tej dziedzinie. Zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) mogą mieć znaczący wpływ na funkcjonowanie pacjentów z SMA, w tym w kontekście zaburzeń czuciowych i funkcji poznawczych. Wolumetria rezonansu magnetycznego (MR), wykorzystująca zaawansowane techniki obrazowania, może przyczynić się do zrozumienia tych zmian na poziomie strukturalnym.

Cele i założenia pracy

W ramach rozprawy doktorskiej przeprowadzono badanie mózgu pacjentów z SMA typu 2 i 3, wykorzystując zaawansowane techniki MR. Główna hipoteza zakłada istnienie specyficznych zmian strukturalnych mózgu u osób z SMA w porównaniu do zdrowej populacji. Celem pracy jest ocena przydatności technik wolumetrycznych MR, w tym morfometrii opartej na wokselach (Voxel-Based Morphometry, VBM) oraz morfometrii opartej na powierzchni (Surface-Based Morphometry, SBM), w obrazowaniu i analizie zmian neuroanatomicznych w mózgu chorych na SMA. Zakres badania obejmował:

1. Weryfikację postawionej hipotezy poprzez identyfikację zmian wolumetrycznych w mózgu pacjentów z SMA.
2. Dokładne zdefiniowanie obszarów mózgu podatnych na zmiany w przebiegu SMA.

3. Analizę korelacji między ilościowymi parametrami badania wolumetrycznego a klinicznym obrazem choroby oraz wynikami badań laboratoryjnych u pacjentów z SMA.
4. Ocena potencjalnego zastosowania wolumetrii jako narzędzia do diagnostyki, monitorowania skuteczności terapii oraz prognozowania przebiegu SMA.

Materiał i metody

W Zakładzie Radiologii Ogólnej, Zabiegowej i Neuroradiologii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu w okresie od października 2021 do marca 2023 zostało przebadanych 27 pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni typu 2, 3a, 3b oraz 27 zdrowych ochotników włączonych do grupy kontrolnej, dobranych pod względem płci i wieku.

W grupie osób chorych i zdrowych 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: obrazy T1 i T2-zależne w projekcji osiowej, strzałkowej i czołowej, obrazy 3D FLAIR (Fluid-Attenuated Inversion Recovery Sequence) w projekcji osiowej, DWI (Diffusion-Weighted Imaging), SWI (Susceptibility-Weighted Imaging). W badaniu zastosowano następujące parametry dla sekwencji 3D T1: czas repetycji/czas echa: 4 ms/8 ms; kąt odchylenia: 8°; liczba pobudzeń: 1; rozdzielczość: 1 mm x 1 mm, efektywna grubość warstwy: 1 mm bez przerw, 170 warstw, macierz: 250 cm x 250 cm; pole widzenia: 25 cm x 25 cm.

Następnie wykonano zaawansowane techniki MR. W celu obliczenia objętości mózgu, wykorzystano sekwencję wolumetryczną 3D T1.

Do oceny funkcji motorycznych u pacjentów zastosowano rozszerzoną skalę Hammersmith (Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded, HFMSE). Dla osób niechojących dodatkowo użyto testu CHOP-INTEND (Children's Hospital Of Philadelphia Infant Test Of Neuromuscular Disorders). Funkcje poznawcze wszystkich pacjentów oceniano za pomocą testu MoCA (Montreal Cognitive Assessment Test).

Wyniki

1. Analiza VBM wykazała statystycznie istotny spadek wolumetrii w lewym wzgórzu ($p < 0,001$) w grupie chorych w porównaniu z grupą kontrolną.
2. Analiza SBM wykazała istotne statystycznie zmiany wolumetryczne w grupie pacjentów w porównaniu z grupą kontrolną, dotyczące głębokości bruzd i zakrętów oraz grubości kory mózgowej w takich lokalizacjach jak: lewa bruzda oczodołowa, prawa bruzda oczodołowa, zakręt czołowy środkowy prawy, zakręt skroniowy dolny prawy, bruzda skroniowa dolna lewa, lewy biegun potyliczny, lewy zakręt klinowy, prawa bruzda podoczodołowa.
3. Badanie wykazało istotne statystycznie różnice w strukturze mózgu pacjentów z SMA zależne od płci, wieku, ilości kopii genu SMN2, typu SMA oraz funkcji motorycznych ocenianych w skali HFMSE.

Wnioski

1. Badania wolumetryczne mózgu metodami VBM i SBM potwierdziły hipotezę, że u pacjentów z SMA występują charakterystyczne zmiany strukturalne mózgowia w porównaniu do populacji osób zdrowych. Analiza VBM wskazuje na obecność zmian wolumetrycznych wyłącznie w lewym wzgórzu u pacjentów z SMA, co może wskazywać na wpływ lateralizacji półkulowej na uzyskane wyniki.
2. W analizie SBM u pacjentów z SMA zaobserwowano różnice w grubości kory oraz głębokości bruzd i zakrętów mózgowych w porównaniu z grupą kontrolną, szczególnie w lokalizacjach takich jak obie bruzdy oczodołowe, prawy zakręt czołowy środkowy, prawa bruzda podoczodołowa, lewy zakręt prosty, lewa dolna bruzda skroniowa, prawy dolny zakręt skroniowy oraz lewy biegun potyliczny. Zmiany statystycznie istotne zaobserwowano w lewej bruzdzie oczodołowej, podczas gdy w pozostałych lokalizacjach skorygowane wartości p nie przekraczały 0,4 dla głębokości i były niższe niż 0,1 dla grubości. Te obserwacje wskazują na potrzebę przeprowadzenia dalszych badań z większą liczbą uczestników, aby osiągnąć istotność statystyczną.
3. Brak jest istotnych zależności między wartościami parametrów radiologicznych w poszczególnych grupach chorych, co może sugerować złożoność mechanizmów wpływających na kliniczny obraz SMA.

4. Wolumetria MR jest wyjątkowo czułą metodą w wykrywaniu zmian strukturalnych mózgowia u pacjentów z SMA. Potwierdza to jej wartość jako użytecznego narzędzia w monitorowaniu postępu choroby oraz ocenie efektów leczenia.

10. SUMMARY

Title

Evaluation of brain changes in patients with Spinal Muscular Atrophy using advanced magnetic resonance techniques.

Introduction

Spinal Muscular Atrophy (SMA) is a genetic neurodegenerative disease characterized by the progressive damage of alpha motor neurons, leading to the atrophy and weakness of skeletal muscles. The disease is caused by mutations in the SMN1 gene, resulting in a deficiency of the SMN (Survival of Motor Neuron) protein.

An increasing body of evidence suggests that SMA is a multi-organ disease. In the literature on histopathological and radiological studies in SMA, besides the classical motor neuron damage, degenerative changes in the brain have also been repeatedly described. The etiology of these changes is likely complex and not fully understood, underscoring the need for further research in this area. Changes in the central nervous system (CNS) may significantly affect the functioning of patients with SMA, including in the context of sensory disorders and cognitive functions. Volumetric magnetic resonance imaging (MRI), utilizing advanced imaging techniques, may contribute to understanding these changes at the structural level.

Study objective

As part of this doctoral dissertation, a study of the brains of patients with SMA types 2 and 3 was conducted, utilizing advanced MR techniques. The primary hypothesis posits the existence of specific structural changes in the brains of individuals with SMA in comparison to a healthy population. The aim of the study is to evaluate the utility of MR volumetric techniques, including Voxel-Based Morphometry (VBM) and Surface-Based Morphometry (SBM), in imaging and analyzing neuroanatomical changes in the brains of patients with SMA. The scope of the study included:

1. Verification of the proposed hypothesis through the identification of volumetric changes in the brains of patients with SMA.
2. Precise definition of brain areas susceptible to changes in the course of SMA.

3. Analysis of the correlation between quantitative parameters of the volumetric study and the clinical picture of the disease, as well as laboratory test results in patients with SMA.
4. Assessment of the potential application of volumetry as a tool for diagnostics, monitoring the effectiveness of therapy, and predicting the course of SMA.

Material and methods

At the Department of General, Interventional Radiology, and Neuroradiology of the University Hospital in Wrocław, between October 2021 and March 2023, 27 patients with Spinal Muscular Atrophy types 2, 3a, and 3b, as well as 27 healthy volunteers included in the control group matched by gender and age, were examined.

In both the patient and healthy groups, MRI scans of the brain were performed using a Philips Ingenia MR system with a magnetic field strength of 3 Tesla, utilizing a 32-channel coil dedicated to head and spine examinations. The study protocol included: axial, sagittal, and coronal T1 and T2-weighted images, 3D FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery sequence) images in the axial plane, DWI (diffusion-weighted imaging), and SWI (susceptibility-weighted imaging). The following parameters were used for the 3D T1 sequence: repetition time/echo time: 4 ms/8 ms; flip angle: 8°; number of excitations: 1; resolution: 1 mm x 1 mm, effective slice thickness: 1 mm without gaps, 170 slices, matrix: 250 cm x 250 cm; field of view: 25 cm x 25 cm. Advanced MR techniques were then employed. For brain volume calculation, a volumetric 3D T1 sequence was utilized.

To assess motor functions in patients, the extended Hammersmith scale (Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded, HFMSE) was used. For non-ambulatory individuals, the CHOP-INTEND (Children's Hospital Of Philadelphia Infant Test Of Neuromuscular Disorders) test was additionally applied. Cognitive functions of all patients were evaluated using the MoCA (Montreal Cognitive Assessment Test).

Results

1. VBM analysis showed a statistically significant decrease in volumetry in the left thalamus ($p < 0.001$) in the patient group compared to the control group.
2. SBM analysis showed statistically significant volumetric changes in the patient group compared to the control group, involving the depth of sulci and gyri, and the thickness

of the cerebral cortex in locations such as: the left orbital sulcus, right orbital sulcus, right middle frontal gyrus, right inferior temporal gyrus, left inferior temporal sulcus, left occipital pole, left cuneus, right suborbital sulcus.

3. The study showed significant statistical differences in brain structure in SMA patients depending on gender, age, genetics (number of copies of the SMN2 gene), SMA type, and motor functions assessed on the HFMSE.

Conclusions

This doctoral thesis brings the following key conclusions:

1. Volumetric brain studies using VBM and SBM methods confirmed the hypothesis that patients with SMA exhibit characteristic changes in the brain compared to the healthy population. VBM analysis indicates the presence of volumetric changes exclusively in the left thalamus of SMA patients, which may suggest the influence of cerebral hemisphere lateralization on the results obtained.
2. In the SBM analysis of SMA patients, differences were observed in the thickness of the cortex and the depth of sulci and gyri compared to the control group, especially in locations such as both orbital sulci, the middle right frontal gyrus, the right orbital sulcus, the left straight gyrus, the left inferior temporal sulcus, the right inferior temporal gyrus, and the left occipital pole. Statistically significant changes were observed in the left orbital sulcus, while in other locations, the adjusted p-values did not exceed 0.4 for depth and were lower than 0.1 for thickness. These results indicate the need for further studies with a larger number of participants to achieve statistical significance.
3. There are no significant dependencies between the values of radiological parameters in individual groups of patients, which may suggest the complexity of mechanisms influencing the clinical picture of SMA
4. MR volumetry is an exceptionally sensitive method for detecting structural changes in the brain of patients with SMA. This confirms its value as a useful tool in monitoring disease progression and assessing treatment effects

11. SPIS TABEL

Tabela 1. Klasyfikacja i charakterystyka typów SMA	21
Tabela 2. Przegląd wybranych publikacji dotyczących zmian w mózgowiu i rdzeniu kręgowym u pacjentów z SMA.....	25
Tabela 3. Charakterystyka grupy badanej i kontrolnej w zakresie wieku i płci	39
Tabela 4. Szczegółowa charakterystyka grupy badanej w podziale na podtypy SMA.....	41
Tabela 5. Porównanie głębokości (mm) kory mózgowej między grupą badaną a kontrolną ..	50
Tabela 6. Porównanie grubości (mm) kory mózgowej między grupą badaną a kontrolną	54
Tabela 7. Zależności między wybranymi parametrami radiologicznymi a płcią pacjentów z SMA.....	59
Tabela 8. Zależności między wybranymi parametrami radiologicznymi a wiekiem pacjentów z SMA.....	60
Tabela 9. Zależności między wybranymi parametrami radiologicznymi a liczbą kopii genu SMN2	62
Tabela 10. Zależności między wybranymi parametrami radiologicznymi a typem SMA.....	64
Tabela 11. Zależności między wybranymi parametrami radiologicznymi a poziomem sprawności motorycznej ocenianej w skali HFMSE.....	66
Tabela 12. Zależności między wybranymi parametrami radiologicznymi a obecną zdolnością do chodzenia u pacjentów z SMA	67
Tabela 13. Zależności między wybranymi parametrami radiologicznymi a występowaniem skoliozy w grupie pacjentów z SMA	67
Tabela 14. Zależności między wybranymi parametrami radiologicznymi a wybranymi cechami ilościowymi u pacjentów z SMA	69

12. SPIS RYCIN

Rycina 1. Schemat budowy genów SMN1 i SMN2 kodujących białka SMN (Survival Motor Neuron)	17
Rycina 2. VBM (Voxel-Based Morphometry) work-flow	32
Rycina 3. SBM (Surface-Based Morphometry) work-flow	34
Rycina 4. Różnice w intensywności istoty szarej mózgu między grupą badaną a kontrolną, zlokalizowane w lewym wzgórzu, zilustrowane za pomocą analizy VBM	47
Rycina 5. Wyniki analizy VBM	48
Rycina 6. Wykresy typu pudełko-wąsy (tzw. boxplot) przedstawiające różnicę w rozkładach głębokości (mm) bruzd mózgowych między grupą badaną a kontrolną w wybranych lokalizacjach*	53
Rycina 7. Wykresy typu pudełko-wąsy (tzw. boxplot) przedstawiające różnicę w rozkładach grubości (mm) kory mózgowej między grupą badaną a kontrolną w wybranych lokalizacjach*	57
Rycina 8. Ilustracja obszarów mózgu, w których analiza morfometryczna oparta na powierzchni (SBM) wykazała różnice wolumetryczne między grupą pacjentów z SMA a grupą kontrolną*	57
Rycina 9. Wyniki morfometrii powierzchniowej mózgu (SBM) z segmentacją tkanki mózgowej	58
Rycina 10. Wykresy typu pudełko-wąsy (tzw. boxplot) przedstawiające różnicę w rozkładach głębokości (mm) bruzd między kobietami a mężczyznami w wybranych lokalizacjach*	60
Rycina 11. Wykresy typu pudełko-wąsy (tzw. boxplot) przedstawiające różnicę w rozkładach głębokości (mm) bruzd/grubości (mm) kory mózgowej między pacjentami w wieku ≤ 40 lat i > 40 lat w wybranych lokalizacjach*	61
Rycina 12. Wykresy przedstawiające relacje między głębokością (mm) bruzd/grubością (mm) kory mózgowej w wybranych lokalizacjach a wiekiem lub poziomem kinazy kreatynowej (IU/l) dla par parametrów z istotnym wynikiem analizy korelacji (gł. – głębokość, gr. – grubość)*	70

13. BIBLIOGRAFIA

1. Walecki J, Pawłowska-Detko A, Adamczyk M. Rola współczesnych metod obrazowania w rozpoznaniu i monitorowaniu otępienia. *Polski Przegląd Neurologiczny* (2007) 3:69–89.
2. Marciniewicz E, Podgórski P, Sasiadek M, Bładowska J. The role of MR volumetry in brain atrophy assessment in multiple sclerosis: A review of the literature. *Advances in Clinical and Experimental Medicine* (2019) 28:989–999. doi: 10.17219/acem/94137
3. Chetelat G, Baron JC. Early diagnosis of Alzheimer’s disease: Contribution of structural neuroimaging. *Neuroimage* (2003) 18:525–541. doi: 10.1016/S1053-8119(02)00026-5
4. Fox NC, Freeborough PA. Brain atrophy progression measured from registered serial MRI: Validation and application to Alzheimer’s disease. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* (1997) 7:1069–1075. doi: 10.1002/jmri.1880070620
5. Giorgio A, De Stefano N. Clinical use of brain volumetry. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* (2013) 37:1–14. doi: 10.1002/jmri.23671
6. Rocca MA, Battaglini M, Benedict RHB, De Stefano N, Geurts JJG, Henry RG, Horsfield MA, Jenkinson M, Pagani E, Filippi M. Brain MRI atrophy quantification in MS. *Neurology* (2017) 88:403–413. doi: 10.1212/WNL.0000000000003542
7. Colloby SJ, Elder GJ, Rabee R, O’Brien JT, Taylor JP. Structural grey matter changes in the substantia innominata in Alzheimer’s disease and dementia with Lewy bodies: a DARTEL-VBM study. *Int J Geriatr Psychiatry* (2017) 32:615–623. doi: 10.1002/gps.4500
8. Serra-Blasco M, Radua J, Soriano-Mas C, Gómez-Benlloch A, Porta-Casteràs D, Carulla-Roig M, Albajes-Eizagirre A, Arnone D, Klauser P, Canales-Rodríguez EJ, et al. Structural brain correlates in major depression, anxiety disorders and post-traumatic stress disorder: A voxel-based morphometry meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* (2021) 129:269–281. doi: 10.1016/j.neubiorev.2021.07.002
9. Goto M, Abe O, Hagiwara A, Fujita S, Kamagata K, Hori M, Aoki S, Osada T, Konishi S, Masutani Y, et al. Advantages of Using Both Voxel-and Surface-based Morphometry in Cortical Morphology Analysis: A Review of Various Applications. *Magnetic Resonance in Medical Sciences* (2022) 21:41–57. doi: 10.2463/mrms.rev.2021-0096
10. Singh S, Modi S, Goyal S, Kaur P, Singh N, Bhatia T, Deshpande SN, Khushu S. Functional and structural abnormalities associated with empathy in patients with schizophrenia: An fMRI and VBM study. *J Biosci* (2015) 40:355–364. doi: 10.1007/s12038-015-9509-5
11. Grieve SM, Korgaonkar MS, Koslow SH, Gordon E, Williams LM. Widespread reductions in gray matter volume in depression. *Neuroimage Clin* (2013) 3:332–339. doi: 10.1016/j.nicl.2013.08.016
12. Xu L, Groth KM, Pearlson G, Schretlen DJ, Calhoun VD. Source-based morphometry: The use of independent component analysis to identify gray matter differences with application to schizophrenia. *Hum Brain Mapp* (2009) 30:711–724. doi: 10.1002/hbm.20540

13. Rao E, Weiss B, Fukami M, Rump A, Niesler B, Mertz A, Sugarman EA, Nagan N, Zhu H, Akmaev VR, et al. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell* (1995) 20:155–165. doi: 10.1016/0092-8674(95)90460-3
14. de Borba FC, Querin G, França MC, Pradat PF. Cerebellar degeneration in adult spinal muscular atrophy patients. *J Neurol* (2020) 267:2625–2631. doi: 10.1007/s00415-020-09875-4
15. Yeo CJJ, Darras BT. Overturning the Paradigm of Spinal Muscular Atrophy as Just a Motor Neuron Disease. *Pediatr Neurol* (2020) 109:12–19. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2020.01.003
16. Shorrock HK, Gillingwater TH, Groen EJN. Molecular mechanisms underlying sensory-motor circuit dysfunction in SMA. *Front Mol Neurosci* (2019) 12:1–8. doi: 10.3389/fnmol.2019.00059
17. Querin G, El Mendili MM, Lenglet T, Behin A, Stojkovic T, Salachas F, Devos D, Le Forestier N, del Mar Amador M, Debs R, et al. The spinal and cerebral profile of adult spinal-muscular atrophy: A multimodal imaging study. *Neuroimage Clin* (2019) 21:101618. doi: 10.1016/j.nicl.2018.101618
18. Wirth B, Karakaya M, Kye MJ, Mendoza-Ferreira N. Twenty-Five Years of Spinal Muscular Atrophy Research: From Phenotype to Genotype to Therapy, and What Comes Next. *Annu Rev Genomics Hum Genet* (2020) 21:231–261. doi: 10.1146/annurev-genom-102319-103602
19. Wirth B. Spinal Muscular Atrophy: In the Challenge Lies a Solution. *Trends Neurosci* (2021) 44:306–322. doi: 10.1016/j.tins.2020.11.009
20. Sugarman EA, Nagan N, Zhu H, Akmaev VR, Zhou Z, Rohlfes EM, Flynn K, Hendrickson BC, Scholl T, Sirko-Osadsa DA, et al. Pan-ethnic carrier screening and prenatal diagnosis for spinal muscular atrophy: Clinical laboratory analysis of >72 400 specimens. *European Journal of Human Genetics* (2012) 20:27–32. doi: 10.1038/ejhg.2011.134
21. Groen EJN, Talbot K, Gillingwater TH. Advances in therapy for spinal muscular atrophy: Promises and challenges. *Nat Rev Neurol* (2018) 14:214–224. doi: 10.1038/nrneurol.2018.4
22. Prior TW. Carrier screening for spinal muscular atrophy. *Genetics in Medicine* (2008) 10:840–842. doi: 10.1097/GIM.0b013e318188d069
23. Verhaart IEC, Robertson A, Wilson IJ, Aartsma-Rus A, Cameron S, Jones CC, Cook SF, Lochmüller H. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy - A literature review. *Orphanet J Rare Dis* (2017) 12:1–15. doi: 10.1186/s13023-017-0671-8
24. Lefebvre S, Bürglen L, Reboullet S, Clermont O, Burlet P, Viollet L, Benichou B, Cruaud C, Millasseau P, Zeviani M, et al. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell* (1995) 80:155–165. doi: 10.1016/0092-8674(95)90460-3

25. Keinath, Melissa C. Prior DE, Prior TW. Spinal muscular atrophy: Mutations, testing, and clinical rele Keinath, Melissa C. Prior, Devivance. *Application of Clinical Genetics* (2021) 14:11–25.
26. Czech M, Baran-Kooiker A, Atikeler K, Demirtshyan M, Gaitova K, Holownia-Voloskova M, Turcu-Stiolica A, Kooiker C, Piniashko O, Konstandyan N, et al. A Review of Rare Disease Policies and Orphan Drug Reimbursement Systems in 12 Eurasian Countries. *Front Public Health* (2020) 7:1–17. doi: 10.3389/fpubh.2019.00416
27. Prior TW, Leach ME, Finanger E. Spinal Muscular Atrophy Summary GeneReview Scope. *GeneReviews* (2020)1–30.
28. Arnold WD, Kassar D, Kissel JT. Spinal muscular atrophy: Diagnosis and management in a new therapeutic era. *Muscle Nerve* (2015) 51:157–167. doi: 10.1002/mus.24497
29. Messina S, Sframeli M. New treatments in spinal muscular atrophy: Positive results and new challenges. *J Clin Med* (2020) 9:1–16. doi: 10.3390/jcm9072222
30. Majchrzak-Celińska A, Warych A, Szoszkiewicz M. Spinal muscular atrophy - onasemnogene abeparvovec and other therapeutic options. *Farm Pol* (2020) 76:10–17. doi: 10.32383/farmpol/118343
31. Polido GJ, Barbosa AF, Morimoto CH, Caromano FA, Favero FM, Zanoteli E, Reed UC, Voos MC. Matching pairs difficulty in children with spinal muscular atrophy type I. *Neuromuscular Disorders* (2017) 27:419–427. doi: 10.1016/j.nmd.2017.01.017
32. Polido GJ, Miranda MMV De, Junior NC, Mendonça RDH, Caromano FA, Reed UC, Zanoteli E, Voos MC. Cognitive performance of children with spinal muscular atrophy: A systematic review. *Dementia e Neuropsychologia* (2019) 13:436–443. doi: 10.1590/1980-57642018dn13-040011
33. Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, Wirth B, Montes J, Main M, Mazzone ES, Vitale M, Snyder B, Quijano-roy S, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy : Part 1 : Recommendations for diagnosis , rehabilitation , orthopedic and nutritional care. (2018) 28:103–115. doi: 10.1016/j.nmd.2017.11.005
34. Liss J, Bruszczyńska A, Łukaszuk K. Preimplantation genetic diagnosis in prevention of genetic diseases - diagnostic of spinal muscular atrophy (SMA) | Diagnostyka preimplantacyjna w zapobieganiu chorobom o podłożu genetycznym - diagnostyka rdzeniowego zaniku mięśni (SMA - spinal mu. *Ginek Pol* (2010) 81:918–921.
35. Szczerba A, Żarowski M, Biologii Z, Medyczny U. Molekularne podłoże i terapia rdzeniowego zaniku mięśni Molecular basis and therapy of spinal muscular atrophy. (2018)39–46. doi: 10.20966/chn.2018.55.429
36. A. Nash L, K. Burns J, Warman Chardon J, Kothary R, J. Parks R. Spinal Muscular Atrophy: More than a Disease of Motor Neurons? *Current Molecular Medicine* (2017) 16:779–792. doi: 10.2174/1566524016666161128113338
37. Hamilton G, Gillingwater TH. Spinal muscular atrophy: Going beyond the motor neuron. *Trends in Molecular Medicine* (2013) 19:40–50. doi: 10.1016/j.molmed.2012.11.002

38. Shababi M, Lorson CL, Rudnik-Schöneborn SS. Spinal muscular atrophy: A motor neuron disorder or a multi-organ disease? *J Anat* (2014) 224:15–28. doi: 10.1111/joa.12083
39. Wadman RI, van der Pol WL, Bosboom WMJ, Asselman FL, van den Berg LH, Iannaccone ST, Vrancken AFJE. Drug treatment for spinal muscular atrophy type I. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2019) 2019: doi: 10.1002/14651858.CD006281.pub5
40. Wang CH, Finkel RS, Bertini ES, Schroth M, Simonds A, Wong B, Aloysius A, Morrison L, Main M, Crawford TO, et al. Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. *J Child Neurol* (2007) 22:1027–1049. doi: 10.1177/0883073807305788
41. Keinath MC, Prior DE, Prior TW. Spinal muscular atrophy: Mutations, testing, and clinical relevance. *Application of Clinical Genetics* (2021) 14:11–25. doi: 10.2147/TACG.S239603
42. Nakevska Z, Yokota T. Challenges and future perspective of antisense therapy for spinal muscular atrophy: A review. *Eur J Cell Biol* (2023) 102:151326. doi: 10.1016/j.ejcb.2023.151326
43. Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, Wirth B, Montes J, Main M, Mazzone E, Vitale M, Snyder B, Quijano-Roy S, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscular Disorders* (2018) 28:103–115. doi: 10.1016/j.nmd.2017.11.005
44. Feldkötter M, Schwarzer V, Wirth R, Wienker TF, Wirth B. Quantitative analyses of SMN1 and SMN2 based on real-time lightcycler PCR: Fast and highly reliable carrier testing and prediction of severity of spinal muscular atrophy. *Am J Hum Genet* (2002) 70:358–368. doi: 10.1086/338627
45. del Olmo M, Domingo R. EMG characterization and processing in production engineering. *Materials* (2020) 13:1–28. doi: 10.3390/ma13245815
46. Krocicka S, Steczkowska M, Kaciński M. Neurofizjologiczna ocena mięśni i nerwów obwodowych u dzieci z rozpoznaniem molekularnie rdzeniowym zanikiem mięśni. *Neurologia Dziecięca* (2009) 18:27–34.
47. Grędowska E, Modrzejewska S, Mazurkiewicz-Betdzińska M. Nusinersen w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni. *Child Neurology* (2019) 28:17–21. doi: 10.20966/chn.2019.56.436
48. Prior TW, Leach ME, Finanger E. Spinal Muscular Atrophy Summary GeneReview Scope. *GeneReviews* (2020)1–30.
49. Farrar MA, Park SB, Vucic S, Carey KA, Turner BJ, Gillingwater TH, Swoboda KJ, Kiernan MC. Emerging therapies and challenges in spinal muscular atrophy. *Ann Neurol* (2017) 81:355–368. doi: 10.1002/ana.24864
50. Wadman RI, Stam M, Gijzen M, Lemmink HH, Snoeck IN, Wijngaarde CA, Braun KPJ, Schoenmakers MAGC, Van Den Berg LH, Dooijes D, et al. Association of motor milestones, SMN2 copy and outcome in spinal muscular atrophy types 0–4. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (2017) 88:364–367. doi: 10.1136/jnnp-2016-314292

51. Chen TH. New and developing therapies in spinal muscular atrophy: From genotype to phenotype to treatment and where do we stand? *Int J Mol Sci* (2020) 21: doi: 10.3390/ijms21093297
52. Grotto S, Cuisset JM, Marret S, Drunat S, Faure P, Audebert-Bellanger S, Desguerre I, Flurin V, Grebille AG, Guerrot AM, et al. Type 0 Spinal Muscular Atrophy: Further Delineation of Prenatal and Postnatal Features in 16 Patients. *J Neuromuscul Dis* (2016) 3:487–495. doi: 10.3233/JND-160177
53. Chaytow H, Huang YT, Gillingwater TH, Faller KME. The role of survival motor neuron protein (SMN) in protein homeostasis. *Cellular and Molecular Life Sciences* (2018) 75:3877–3894. doi: 10.1007/s00018-018-2849-1
54. Boido M, Vercelli A. Neuromuscular junctions as key contributors and therapeutic targets in spinal muscular atrophy. *Front Neuroanat* (2016) 10:1–10. doi: 10.3389/fnana.2016.00006
55. Singh RN, Howell MD, Ottesen EW, Singh NN. Diverse role of survival motor neuron protein. *Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech* (2017) 1860:299–315. doi: 10.1016/j.bbagr.2016.12.008
56. Riessland M, Kaczmarek A, Schneider S, Swoboda KJ, Löhr H, Bradler C, Grysko V, Dimitriadi M, Hosseinibarkooie S, Torres-Benito L, et al. Neurocalcin Delta Suppression Protects against Spinal Muscular Atrophy in Humans and across Species by Restoring Impaired Endocytosis. *Am J Hum Genet* (2017) 100:297–315. doi: 10.1016/j.ajhg.2017.01.005
57. Kim JK, Jha NN, Feng Z, Faleiro MR, Chiriboga CA, Wei-Lapierre L, Dirksen RT, Ko CP, Monani UR. Muscle-specific SMN reduction reveals motor neuron-independent disease in spinal muscular atrophy models. *Journal of Clinical Investigation* (2020) 130:1271–1287. doi: 10.1172/JCI131989
58. Motyl AAL, Faller KME, Groen EJN, Kline RA, Eaton SL, Ledahawsky LM, Chaytow H, Lamont DJ, Wishart TM, Huang YT, et al. Pre-natal manifestation of systemic developmental abnormalities in spinal muscular atrophy. *Hum Mol Genet* (2020) 29:2674–2683. doi: 10.1093/hmg/ddaa146
59. Towfighi J, Young RSK, Ward RM. Is Werdnig-Hoffmann disease a pure lower motor neuron disorder? *Acta Neuropathol* (1985) 65:270–280. doi: 10.1007/BF00687008
60. Lippa CF, Smith TW. Chromatolytic neurons in Werdnig-Hoffmann disease contain phosphorylated neurofilaments. *Acta Neuropathol* (1988) 77:91–94. doi: 10.1007/BF00688247
61. Shishikura K, Hara M, Sasaki Y, Misugi K. A neuropathologic study of Werdnig-Hoffmann disease with special reference to the thalamus and posterior roots. *Acta Neuropathol* (1983) 60:99–106. doi: 10.1007/BF00685353
62. Hantman AW, Jessell TM. Clarke's Column Neurons as the Focus of a Corticospinal Collateral Circuit. *Nature neuroscience* (2010) 13:1233–1239. doi: <https://doi.org/10.1038/nn.2637>

63. Baek M, Menon V, Jessell TM, Hantman AW, Dasen JS. Molecular Logic of Spinocerebellar Tract Neuron Diversity and Connectivity. *Cell Rep* (2019) 27:2620-2635.e4. doi: 10.1016/j.celrep.2019.04.113
64. Wishart TM, Huang JPW, Murray LM, Lamont DJ, Mutsaers CA, Ross J, Geldsetzer P, Ansorge O, Talbot K, Parson SH, et al. SMN deficiency disrupts brain development in a mouse model of severe spinal muscular atrophy. *Human Molecular Genetics* (2010) 19:4216–4228. doi: 10.1093/hmg/ddq340
65. Patel P, Kolawole T, Malabarey T, Mahdi A. Brain atrophy in Werdnig-Hoffmann disease. *Acta Neurol Scand* (1991) 84:426–428. doi: 10.1111/j.1600-0404.1991.tb04982.x
66. Kang PB, Krishnamoorthy KS, Jones RM, Shapiro FD, Darras BT. Atypical presentations of spinal muscular atrophy type III (Kugelberg-Welander disease). *Neuromuscular Disorders* (2006) 16:492–494. doi: 10.1016/j.nmd.2006.05.004
67. Marshall A, Duchen LW. Sensory system involvement in infantile spinal muscular atrophy. *J Neurol Sci* (1975) 26:349–359. doi: 10.1016/0022-510X(75)90207-5
68. Hsu CF, Chen CY, Yuh YS, Chen YH, Hsu YT, Zimmerman RA. MR findings of Werdnig-Hoffmann disease in two infants. *American Journal of Neuroradiology* (1998) 19:550–552.
69. Hayashi M, Araki S, Arai N, Kumada S, Itoh M, Tamagawa K, Oda M, Morimatsu Y. Oxidative stress and disturbed glutamate transport in spinal muscular atrophy. *Brain Dev* (2002) 24:770–775. doi: 10.1016/S0387-7604(02)00103-1
70. Ito Y, Kumada S, Uchiyama A, Saito K, Osawa M, Yagishita A, Kurata K, Hayashi M. Thalamic lesions in a long-surviving child with spinal muscular atrophy type I: MRI and EEG findings. *Brain Dev* (2004) 26:53–56. doi: 10.1016/S0387-7604(03)00075-5
71. Mendonça RH, Rocha AJ, Lozano-Arango A, Diaz AB, Castiglioni C, Silva AMS, Reed UC, Kulikowski L, Paramonov I, Cuscó I, et al. Severe brain involvement in 5q spinal muscular atrophy type 0. *Ann Neurol* (2019) 86:458–462. doi: 10.1002/ana.25549
72. Querin G, Mendili M El, Lenglet T, Behin A, Stojkovic T, Salachas F, Devos D, Le N, Amador M, Debs R, et al. NeuroImage : Clinical The spinal and cerebral profile of adult spinal-muscular atrophy : A multimodal imaging study. *Neuroimage Clin* (2019) 21:101618. doi: 10.1016/j.nicl.2018.101618
73. Sayre LM, Zelasko DA, Harris LR, Perry G, Salomon RG, Smith MA. 4-Hydroxynonenal-Derived Advanced Lipid Peroxidation End Products Are Increased in Alzheimer ' s Disease. (1997)
74. Yoritaka A, Hattori N, Uchida K, Tanaka M, Stadtmani ER. Immunohistochemical detection of 4-hydroxynonenal protein adducts in Parkinson disease. (1996) 93:2696–2701. doi: 10.1073/pnas.93.7.2696
75. Kurth F, Luders E, Angeles L. Voxel-Based Morphometry. *Brain Mapping: An Encyclopedic Reference* (2015) 1:345–349.

76. Hutton C, De Vita E, Ashburner J, Deichmann R, Turner R. Voxel-based cortical thickness measurements in MRI. *Neuroimage* (2008) 40:1701–1710. doi: 10.1016/j.neuroimage.2008.01.027
77. Geyer S, Schormann T, Mohlberg H, Zilles K. Areas 3a, 3b, and 1 of human primary somatosensory cortex. 2. Spatial normalization to standard anatomical space. *Neuroimage* (2000) 11:684–696. doi: 10.1006/nimg.2000.0548
78. Geyer S, Schormann T, Mohlberg H, Zilles K. Areas 3a, 3b, and 1 of Human Primary Somatosensory Cortex. *Neuroimage* (1999) 11:684–696. doi: 10.1006/nimg.2000.0548
79. Podgórski P, Bładowska J, Sasiadek M, Zimny A. Novel Volumetric and Surface-Based Magnetic Resonance Indices of the Aging Brain – Does Male and Female Brain Age in the Same Way? *Front Neurol* (2021) 12: doi: 10.3389/fneur.2021.645729
80. Maguire EA, Gadian DG, Johnsrude IS, Good CD, Ashburner J, Frackowiak RSJ, Frith CD. Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* (2000) 97:4398–4403. doi: 10.1073/pnas.070039597
81. Whitwell JL. Voxel-based morphometry: An automated technique for assessing structural changes in the brain. *Journal of Neuroscience* (2009) 29:9661–9664. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2160-09.2009
82. Ashburner J, Friston KJ. Voxel Based Morphometry. *Encyclopedia of Neuroscience* (2009)471–477. doi: 10.1016/B978-008045046-9.00306-5
83. Ashburner JFKJ. Voxel Based Morphometry. *Functional Imaging* (2008) 10:28–32.
84. Mechelli A, Price C, Friston K, Ashburner J. Voxel-Based Morphometry of the Human Brain: Methods and Applications. *Curr Med Imaging Rev* (2005) 1:105–113. doi: 10.2174/1573405054038726
85. Ashburner J, Friston KJ. Voxel-based morphometry - The methods. *Neuroimage* (2000) 11:805–821. doi: 10.1006/nimg.2000.0582
86. Mechelli A, Price C, Friston K, Ashburner J. Voxel-Based Morphometry of the Human Brain: Methods and Applications. *Curr Med Imaging Rev* (2005) 1:105–113. doi: 10.2174/1573405054038726
87. Ashburner J. A fast diffeomorphic image registration algorithm. *Neuroimage* (2007) 38:95–113. doi: 10.1016/j.neuroimage.2007.07.007
88. Seyedi S, Jafari R, Talaei A, Naseri S, Momennezhad M, Moghaddam MD, Akbari-Lalimi H. Comparing VBM and ROI analyses for detection of gray matter abnormalities in patients with bipolar disorder using MRI. *Middle East Current Psychiatry* (2020) 27: doi: 10.1186/s43045-020-00076-3
89. Klein A, Andersson J, Ardekani BA, Ashburner J, Avants B, Chiang MC, Christensen GE, Collins DL, Gee J, Hellier P, et al. Evaluation of 14 nonlinear deformation algorithms applied to human brain MRI registration. *Neuroimage* (2009) 46:786–802. doi: 10.1016/j.neuroimage.2008.12.037

90. Peelle JE, Cusack R, Henson RNA. Adjusting for global effects in voxel-based morphometry: Gray matter decline in normal aging. *Neuroimage* (2012) 60:1503–1516. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.12.086
91. Li Z, Zhang J, Wang F, Yang Y, Hu J, Li Q, Tian M, Li T, Huang B, Liu H, et al. Surface-based morphometry study of the brain in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Ann Transl Med* (2020) 8:1150–1150. doi: 10.21037/atm-20-5845
92. Spalthoff R, Gaser C, Nenadić I. Altered gyrification in schizophrenia and its relation to other morphometric markers. *Schizophr Res* (2018) 202:195–202. doi: 10.1016/j.schres.2018.07.014
93. Li M, Hua K, Li S, Li C, Zhan W, Wen H, Ma X, Tian J, Jiang G. Cortical morphology of chronic users of codeine-containing cough syrups: association with sulcal depth, gyrification, and cortical thickness. *Eur Radiol* (2019) 29:5901–5909. doi: 10.1007/s00330-019-06165-0
94. Fischl B, Sereno MI, Dale AM. Cortical surface-based analysis. I. Segmentation and Surface Reconstruction. *Neuroimage* (1999) 9:195–207.
95. Martínez, Kenia & Colom R. *Imaging the intelligence of humans*. (2020). doi: 10.13140/RG.2.2.20051.60967
96. Prins D, Plank T, Baseler HA, Gouws AD, Beer A, Morland AB, Greenlee MW, Cornelissen FW. Surface-based analyses of anatomical properties of the visual cortex in macular degeneration. *PLoS One* (2016) 11:1–14. doi: 10.1371/journal.pone.0146684
97. Giuliani NR, Calhoun VD, Pearlson GD, Francis A, Buchanan RW. Voxel-based morphometry versus region of interest: A comparison of two methods for analyzing gray matter differences in schizophrenia. *Schizophr Res* (2005) 74:135–147. doi: 10.1016/j.schres.2004.08.019
98. Pereira JB, Ibarretxe-Bilbao N, Marti MJ, Compta Y, Junqué C, Bargallo N, Tolosa E. Assessment of cortical degeneration in patients with Parkinson’s disease by voxel-based morphometry, cortical folding, and cortical thickness. *Hum Brain Mapp* (2012) 33:2521–2534. doi: 10.1002/hbm.21378
99. Hyde KL, Samson F, Evans AC, Mottron L. Neuroanatomical differences in brain areas implicated in perceptual and other core features of autism revealed by cortical thickness analysis and voxel-based morphometry. *Hum Brain Mapp* (2010) 31:556–566. doi: 10.1002/hbm.20887
100. Podgórski P, Bładowska J, Sasiadek M, Zimny A. Novel Volumetric and Surface-Based Magnetic Resonance Indices of the Aging Brain – Does Male and Female Brain Age in the Same Way? *Front Neurol* (2021) 12:1–14. doi: 10.3389/fneur.2021.645729
101. Ashburner J, Friston KJ. Unified segmentation. *Neuroimage* (2005) 26:839–851. doi: 10.1016/j.neuroimage.2005.02.018
102. Cousijn J, Wiers RW, Ridderinkhof KR, Van den Brink W, Veltman DJ, Goudriaan AE. Grey matter alterations associated with cannabis use: Results of a VBM study in heavy cannabis users and healthy controls. *Neuroimage* (2012) 59:3845–3851. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.09.046

103. Manjón J V., Coupé P, Martí-Bonmatí L, Collins DL, Robles M. Adaptive non-local means denoising of MR images with spatially varying noise levels. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* (2010) 31:192–203. doi: 10.1002/jmri.22003
104. Rajapakse JC, Giedd JN, Rapoport JL. Statistical approach to segmentation of single-channel cerebral mr images. *IEEE Trans Med Imaging* (1997) 16:176–186. doi: 10.1109/42.563663
105. Tohka J, Zijdenbos A, Evans A. Fast and robust parameter estimation for statistical partial volume models in brain MRI. *Neuroimage* (2004) 23:84–97. doi: 10.1016/j.neuroimage.2004.05.007
106. e-Anatomy - The anatomy of imaging. <https://www.imaaios.com/en/e-anatomy> [Accessed January 15, 2024]
107. Amin M, Ontaneda D. Thalamic Injury and Cognition in Multiple Sclerosis. (2021) 11:1–6. doi: 10.3389/fneur.2020.623914
108. Guillery RW. Anatomical evidence concerning the role of the thalamus in corticocortical communication: a brief review. *J Anat* (1995) 187 (Pt 3:583–92.
109. Herrero MT, Barcia C, Navarro JM. Functional anatomy of thalamus and basal ganglia. *Child's Nervous System* (2002) 18:386–404. doi: 10.1007/s00381-002-0604-1
110. Schmahmann JD. Vascular syndromes of the thalamus. *Stroke* (2003) 34:2264–2278. doi: 10.1161/01.STR.0000087786.38997.9E
111. Mai JK, Majtanik M. Toward a common terminology for the Thalamus. *Front Neuroanat* (2019) 12:1–23. doi: 10.3389/fnana.2018.00114
112. Homman-Ludiye J, Bourne JA. The medial pulvinar: function, origin and association with neurodevelopmental disorders. *J Anat* (2019) 235:507–520. doi: 10.1111/joa.12932
113. Ocklenburg S, Güntürkün O. Structural Hemispheric Asymmetries. *The Lateralized Brain* (2018)239–262. doi: 10.1016/b978-0-12-803452-1.00009-6
114. Yoshizaki K, Watanabe Y. Left- and Right-Handers May Unintentionally Apply Different Cognitive Strategies in Response to Situational Demands: Study Using the Block-Wise Proportion Congruency Effect. *J Behav Brain Sci* (2022) 12:10–21. doi: 10.4236/jbbs.2022.121002
115. Schaller-Paule MA, Oeckel AM, Schüre JR, Keil F, Hattingen E, Foerch C, Rauch M. Isolated thalamic stroke – analysis of clinical characteristics and asymmetry of lesion distribution in a retrospective cohort study. *Neurol Res Pract* (2021) 3: doi: 10.1186/s42466-021-00148-7
116. Riancho J, Ruiz-Soto M, Villagrà NT, Berciano J, Berciano MT, Lafarga M. Compensatory motor neuron response to chromatolysis in the murine hSOD1G93A model of amyotrophic lateral sclerosis. *Front Cell Neurosci* (2014) 8:1–13. doi: 10.3389/fncel.2014.00346
117. Battaglia G, Princivalle A, Forti F, Lizier C, Zeviani M. Expression of the SMN gene, the spinal muscular atrophy determining gene, in the mammalian central nervous system. *Hum Mol Genet* (1997) 6:1961–1971. doi: 10.1093/hmg/6.11.1961

118. Madan CR. Robust estimation of sulcal morphology. *Brain Inform* (2019) 6:1–11. doi: 10.1186/s40708-019-0098-1
119. Wei Q, Yan W, Zhang R, Yang X, Xie S. Aberrant cortical surface and cognition function in drug-naive first-episode schizophrenia. *Ann Gen Psychiatry* (2022) 21:1–10. doi: 10.1186/s12991-022-00381-7
120. Kizina K, Akkaya Y, Jokisch D, Stolte B, Totzeck A, Munoz-Rosales J, Thimm A, Bolz S, Brakemeier S, Pul R, et al. Cognitive impairment in adult patients with 5q-associated spinal muscular atrophy. *Brain Sci* (2021) 11: doi: 10.3390/brainsci11091184
121. Ziukelis ET, Mak E, Dounavi ME, Su L, T O'Brien J. Fractal dimension of the brain in neurodegenerative disease and dementia: A systematic review. *Ageing Res Rev* (2022) 79: doi: 10.1016/j.arr.2022.101651
122. Yotter RA, Nenadic I, Ziegler G, Thompson PM, Gaser C. Local cortical surface complexity maps from spherical harmonic reconstructions. *Neuroimage* (2011) 56:961–973. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.02.007