

Streszczenie

Zanik korowo-podkorowy jest to proces, w wyniku którego następuje utrata komórek mózgowych, zarówno istoty szarej jak i białej. Jest to typowy objaw starzenia się organizmu, dlatego głównym czynnikiem mającym na niego wpływ jest wiek. W niektórych przypadkach degeneracja mózgowia może przebiegać w sposób nadmierny do wieku, co może prowadzić do wystąpienia łagodnych zaburzeń funkcji poznawczych (MCI) i chorób otępiennych m.in. takich jak choroba Alzheimera.

W piśmiennictwie istnieją pojedyncze doniesienia, iż oprócz wieku na stopień zaniku korowo-podkorowego mózgowia mogą mieć wpływ również inne czynniki np. poziom hemoglobiny glikowanej (HbA1c), wskaźnik masy ciała (BMI), a także nadmierne spożycie alkoholu. Należy podkreślić, że piśmiennictwo dotyczące wpływu różnych czynników epidemiologicznych na zanik istoty szarej i białej mózgowia jest dość skąpe, a wyniki badań są niejednoznaczne.

W badaniach neuroobrazowych istnieje kilka sposobów oceny uogólnionego i miejscowego zaniku mózgu w badaniach tomografii komputerowej (TK) i rezonansu magnetycznego (MR). Należą do nich subiektywne metody opierające się na wizualnej ocenie wielkości poszczególnych struktur mózgu. Do technik obiektywnych należą półautomatyczne lub automatyczne metody oceny planimetrycznej lub wolumetrycznej mózgu. Techniki wolumetryczne za pomocą odpowiedniego oprogramowania komputerowego pozwalają precyzyjnie obliczyć objętość poszczególnych struktur istoty szarej i białej. Do analiz wolumetrycznych najczęściej wykorzystuje się specjalnie dedykowane sekwencje MR tzw. izotropowe np. cienkowsarstwowe obrazy T1-zależne (3DT1 o grubości warstwy 1,0 mm).

Celem niniejszej pracy była ocena wpływu wybranych czynników epidemiologicznych takich jak: wiek, płeć, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, palenie papierosów, kontakt z metalami ciężkimi, miejsce zamieszkania (miasto/wieś) oraz nasilenia zmian naczyniopochodnych w mózgu na pomiary wolumetryczne mózgowia oraz ocena ich wpływu na zaburzenia funkcji poznawczych.

Materiał badawczy stanowiła grupa 200 pacjentów zrekrutowanych z kohorty dużego badania epidemiologicznego PURE MIND, przeprowadzonego w tutejszej uczelni w latach 2016-2018. Uczestnicy tego projektu zostali przebadani w Pracowni Rezonansu Magnetycznego Zakładu Radiologii Ogólnej, Zabiegowej i Neuroradiologii Uniwersyteckiego Szpitala

Klinicznego we Wrocławiu z wykorzystaniem aparatu MR firmy GE o natężeniu pola magnetycznego 1,5T. Pomiary wolumetryczne były wykonywane na podstawie obrazów 3D T1-zależnych o grubości warstwy 1,0 mm za pomocą komputerowego programu BrainSuite v.17a, dostępnego bezpłatnie on-line do prac naukowych. Program ten jest w pełni zautomatyzowany, pozwala na obliczenie objętości struktur mózgowia w kilkuset lokalizacjach.

Uzyskane wyniki wolumetryczne zostały skorelowane z wybranymi czynnikami epidemiologicznymi takimi jak: wiek, płeć, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, palenie papierosów, kontakt z metalami ciężkimi, miejsce zamieszkania (miasto/wieś), a także ze zmianami naczyniopochodnymi w mózgu widocznymi w badaniu MR. Zmiany naczyniopochodne obejmowały zmiany hiperintensywne w istocie białej (WMHs – white matter hyperintensities) oceniane w skali Fazekasa w lokalizacji okołokomorowej (FazP) i podkorowej (FazS) oraz parametr High WMHs (gdy suma FazS i FazP \geq 4). Na końcu wyniki pomiarów wolumetrycznych zostały odniesione do wyników testu psychologicznego MOCA (Montrealaska Skala Oceny Funkcji Poznawczych). Informacje o czynnikach epidemiologicznych, obecności i typie zmian naczyniopochodnych oraz wynikach testu MOCA uzyskane zostały z bazy PURE-MIND.

Dominowała grupa pomiędzy 45 a 65 r.ż. (63%) zamieszkująca miasto (82%). Wśród badanej grupy kobiety stanowiły większość (63%). W analizowanej grupie nadciśnienie tętnicze oraz hiperlipidemia występowały z podobną częstością ok. 50%, natomiast cukrzyca zdiagnozowana była u 30%. Prawidłową masę ciała (BMI < 25) miało 27,5% osób. Zaledwie 17% badanych nigdy nie paliło papierosów, natomiast ok. 26% deklarowało brak spożycia alkoholu. Kontakt z metalami ciężkimi miało 14% badanych. Zmiany naczyniopochodne typu WMHs występowały u 62% osób okołokomorowo (FazP), natomiast nieco częściej w lokalizacji podkorowej (FazS) 69,5%. Zmiany o znacznym nasileniu, które określał parametr high WMHs stwierdzane były jedynie u 4,5% badanych. Żadna z przebadanych osób nie miała wcześniej zdiagnozowanych zaburzeń funkcji poznawczych. Jednak u 34,5% rozpoznano objawy łagodnych zaburzeń funkcji poznawczych.

Podsumowując spośród analizowanych czynników największy wpływ na zmniejszenie objętości największej liczby struktur mózgowia miały: wiek, płeć, podkorowe zmiany naczyniopochodne typu FazS, zamieszkanie w mieście. Wpływ na zmniejszenie objętości znacznie mniejszej liczby obszarów mózgu miały kolejno nieprawidłowa masa ciała,

okołokomorowe zmiany naczyniopochodne typu FazP, cukrzyca, hiperlipidemia, spożycie alkoholu, nasilone zmiany naczyniopochodne typu High WMHs, palenie papierosów.

Jednocześnie należy podkreślić, że płeć miała wpływ na objętość wszystkich badanych obszarów, co jest związane z mniejszą objętością mózgu kobiet w stosunku do mężczyzn, a nie z większym zanikiem tych struktur. Płeć żeńska nie może więc być uznana za czynnik ryzyka szybszego zaniku mózgu.

Z kolei analizując duże obszary mózgu pod kątem niezależnego wpływu poszczególnych czynników na ich zanik, po wyłączeniu płci z grupy czynników ryzyka wykazano, że na zanik całej istoty szarej i białej wpływ miały wiek oraz podkorowe zmiany naczyniopochodne typu FazS, a na zanik istoty białej dodatkowo również zamieszkanie w aglomeracji miejskiej. Na zmniejszenie objętości jąder podstawy nie miały wpływu żadne czynniki poza płcią. Na zanik pnia mózgu miały wpływ jedynie podkorowe zmiany naczyniopochodne typu FazS. Na zanik mózdzku natomiast wpływ miały wiek oraz wzrost BMI (nadwaga), a na układ komorowy wiek, cukrzyca, a także okołokomorowe zmiany naczyniopochodne typu FazP.

Należy również podkreślić, że czynnikami, które nie miały istotnego wpływu na zanik mózgu okazały się: nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, palenie papierosów, spożycie alkoholu oraz kontakt z metalami ciężkimi.

Na podstawie wyników niniejszej dysertacji można wyodrębnić 3 grupy czynników ryzyka zaniku mózgu:

1. niemodyfikowalne, do których należy wiek,
2. bezpośrednio modyfikowalne takie jak: podwyższony wskaźnik BMI (nadwaga, otyłość), cukrzyca, miejsce zamieszkania w aglomeracji miejskiej,
3. pośrednio modyfikowalne takie jak: podkorowe zmiany naczyniopochodne typu FazS oraz w mniejszym stopniu okołokomorowe typu FazP.

Wydaje się, że z klinicznego punktu widzenia najważniejsza powinna być więc prewencja zaniku prowadzącego do objawów MCI czyli dbanie o prawidłową masę ciała, profilaktyka cukrzycy oraz miażdżycy naczyń mózgowych. W związku z tym zalecany jest regularny wysiłek fizyczny zwłaszcza aerobowy, stosowanie zbilansowanej diety o prawidłowej kaloryczności, a także kontrola poziomu cholesterolu i glukozy we krwi.

Summary

"Assessment of the impact of selected epidemiological factors and the severity of brain vascular lesions on the results of gray and white matter volumetric measurements in magnetic resonance imaging."

Brain atrophy is a process that results in the loss of brain cells, both gray and white matter. This is a typical sign of aging, which is why age is the main factor affecting it. In some cases, brain degeneration can be excessive to age, which can lead to mild cognitive impairment (MCI) and dementia, including such as Alzheimer's disease.

There are only single reports in the literature focusing on other factors than age which may also affect the degree of cerebral atrophy such as glycosylated hemoglobin (HbA1c), body mass index (BMI), and excessive alcohol consumption. It should be emphasized that the literature on the impact of various epidemiological factors on the reduction of the gray and white matter volumes is quite scarce and the results of several studies are inconclusive.

In neuroimaging, there are several methods to assess generalized and local brain atrophy using computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MR). These include subjective methods based on a visual assessment of the size of individual brain structures as well as objective techniques including semi-automatic or automatic methods for planimetric or volumetric measurements. Volumetric techniques using the appropriate computer software allow to precisely calculate the volume of individual gray and white matter structures. For volumetric analyzes, specially dedicated MR sequences are most often used such as for example isotropic thin-sliced T1-weighted images (3DT1 with a slice thickness of 1.0 mm).

The aim of this study was to assess the impact of selected epidemiological factors such as age, sex, diabetes, hypertension, hyperlipidemia, smoking, contact with heavy metals, place of residence (town/village) and the severity of vascular lesions in the brain on volumetric brain measurements and the assessment of their impact on cognitive impairment.

The research material consisted of a group of 200 subjects recruited from the cohort of the large epidemiological PURE MIND study carried out at the local university in years 2016-2018. The participants of this project were examined in the Magnetic Resonance Laboratory of the Department of General and Interventional Radiology and Neuroradiology at the University Hospital in Wroclaw using a 1.5 Tesla MR scanner. Volumetric measurements were performed

on the basis of 3D T1-weighted images with a slice thickness of 1.0 mm using a computer program BrainSuite v.17a, available free of charge for scientific works. This program is fully automated and allows to calculate the volume of brain structures in several hundreds locations.

The obtained volumetric results were correlated with selected epidemiological factors such as: age, sex, diabetes, hypertension, hyperlipidemia, smoking, contact with heavy metals, place of residence (city/village), as well as with vascular lesions in the brain visible in MR. Vascular changes included white matter hyperintensities (WMHs) evaluated based on the Fazekas scale in the periventricular (FazP) and subcortical (FazS) locations as well as a parameter of High WMHs (when the sum of FazS and FazP ≥ 4). Finally, the volumetric measurements were referenced to the MOCA (Montreal Cognitive Assessment Scale) psychological test results. Information on epidemiological factors, the presence and type of vascular lesions and the results of the MOCA test were obtained from the PURE-MIND database.

The study group was dominated by people between 45 and 65 years of age (63%), living in the city (82%). Among this group women constituted the majority (63%). In the analyzed group hypertension and hyperlipidemia occurred at a similar frequency of about 50%, while diabetes was diagnosed in 30%. Approximately 27.5% had normal body weight (BMI <25). Only 17% of the subjects never smoked, around 26% declared no alcohol consumption and 14% of respondents had contact with heavy metals. In 62% of the subjects WMHs vascular lesions occurred in the periventricular location (FazP), while in 69.5% in the subcortical region (FazS). Significant changes determined by the high WMHs parameter were found only in 4.5% of respondents. None of the examined persons had previously been diagnosed with a cognitive impairment. However, 34.5% were diagnosed with symptoms of mild cognitive impairment (MCI) with MOCA test.

To summarize among the analyzed epidemiological factors, the greatest impact on the reduction of the volume of the largest number of brain structures had: age, sex, subcortical vascular lesions (FazS) and living in the urban agglomeration. Abnormal body weight, periventricular vascular lesions (FazP), diabetes mellitus, hyperlipidemia, alcohol consumption, HighWMHs vascular lesion, and cigarette smoking had the effect of reducing the volume of significantly fewer brain areas.

It should be emphasized that gender had an impact on the volume of all studied areas, which is associated with a smaller brain volume of women compared to men, and not with a

greater atrophy of these structures. Therefore, female sex cannot be considered a risk factor for faster brain atrophy.

In turn, analyzing large areas of the brain for the independent impact of individual factors on their atrophy, after excluding sex from the group of risk factors, it was shown that the loss of total gray and total white matter was affected by age and subcortical vascular lesions (FazS) and the loss of total white matter in addition, living in an urban area. The reduction in basal ganglia volume was not influenced by any factors other than sex. The brainstem atrophy was affected only by subcortical vascular lesions (FazS). On the other hand, cerebellar atrophy was affected by age and an increase with BMI (overweight), and the ventricular system by age, diabetes, as well as periventricular vascular lesions (FazP).

It should also be emphasized that factors that did not have a significant impact on brain atrophy were: hypertension, hyperlipidemia, smoking, alcohol consumption and contact with heavy metals.

Based on the results of this dissertation, three groups of risk factors for brain atrophy can be identified:

1. not modifiable such as age,
2. directly modifiable such as: increased BMI (overweight, obesity), diabetes, place of residence in the urban agglomeration,
3. partially modifiable such as: subcortical (FazS) and to a lesser extent periventricular (FazP) white matter hyperintensities.

It seems that from the clinical point of view, the most important should be the prevention of the brain atrophy leading to symptoms of MCI, i.e. caring for normal body weight, prevention of diabetes and cerebral atherosclerosis. Therefore, regular physical exertion, especially aerobic exercise, a balanced diet with proper calories, as well as cholesterol and blood glucose control are recommended.