



Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
Katedra Radiologii
Zakład Radiologii Ogólnej, Zabiegowej
i Neuroradiologii

lek. Jagoda Jacków-Nowicka

**„Ocena wpływu wybranych czynników epidemiologicznych
oraz nasilenia zmian naczyniopochodnych mózgowia
na wyniki pomiarów wolumetrycznych istoty szarej i białej
w badaniach rezonansu magnetycznego”**

PRACA DOKTORSKA

PROMOTOR: dr hab. n. med. Anna Zimny

Wrocław 2020r.

Najdroższym Rodzicom, Mężowi oraz Siostrze
dedykuję niniejszą pracę.

Szczególne podziękowania składam Pani dr hab.n.med. Annie Zimny
za pomoc, wsparcie i naukową opiekę w tworzeniu tej pracy.

1. Wstęp	6
1.1 Zanik mózgu	6
1.2. Metody oceny zaniku mózgu	10
2. Cele pracy doktorskiej	14
3. Materiał i metody	15
3.1. Materiał	15
3.2 Dane o czynnikach epidemiologicznych, naczyniopochodnych mózgu i funkcjach poznawczych.	16
3.3. Metodyka badań MR.....	21
3.3.1. Protokół badania MR.....	21
3.3.2. Metodyka analizy wolumetrycznej.....	21
3.3.4. Zastosowane metody statystyczne.....	25
4. Wyniki.....	27
4.1. Rozkład cech epidemiologicznych w grupie badanej	27
4.2. Część 1: Analiza wpływu badanych czynników na objętość poszczególnych szczegółowych obszarów mózgu	28
4.2.1. Wiek	29
4.2.2. Płeć	30
4.2.3. Cukrzyca	30
4.2.4. Nadciśnienie tętnicze	30
4.2.5. Hiperlipidemia	31
4.2.6. Palenie papierosów	32
4.2.7. Spożycie alkoholu.....	32
4.2.8. Kontakt z metalami ciężkimi	33
4.2.9. Waga (BMI)	33
4.2.10. Miejsce zamieszkania	35
4.2.11. Okołoskomorowe zmiany naczyniopochodne typu WMHs (FazP)	36
4.2.12. Podkorowe zmiany naczyniopochodne typu WMHs (FazS).....	37
4.2.13. Nasilone zmiany naczyniopochodne typu WMHs (high WMHs)	38
4.3. Część 2: Analiza wpływu badanych czynników na duże obszary mózgu	40
4.3.1. Całkowita objętość istoty szarej	40
4.3.2. Całkowita objętość istoty białej.....	42
4.3.3. Jądra podstawy.....	44
4.3.4. Pień Mózgu	45
4.3.5. Mózdzek	47
4.3.6. Układ komorowy	49
4.4. Część 3: Analiza zależności między pomiarami wolumetrycznymi a zaburzeniami funkcji poznawczych.....	51

5. Dyskusja	54
5.1. Omówienie materiału oraz metodyki badań	54
5.2. Omówienie wpływu badanych czynników na poszczególne szczegółowe obszary mózgu	55
5.3. Omówienie wpływu badanych czynników na duże obszary mózgu	61
5.4. Omówienie zależności pomiędzy pomiarami wolumetrycznymi a zaburzeniami funkcji poznawczych	62
6. Podsumowanie	64
7. Wnioski.....	66
8. Streszczenie	67
9. Summary	70
10. Bibliografia.....	73
11. Spis tabel.....	79
12. Spis rycin	81
13. Wykaz stosowanych oznaczeń i skrótów	83

1. Wstęp

1.1 Zanik mózgu

Zanik mózgowia jest fizjologicznym procesem, który postępuje u każdego zdrowego człowieka wraz z wiekiem. Początek szacuje się na czwartą dekadę życia, natomiast największa intensywność występuje w siódmej dekadzie życia [1, 2]. Ubytek tkanki mózgowia w tym procesie to około 5% jej masy na dekadę, począwszy od 40 r.ż.

Histologiczne podłoże obejmuje ubytek neuronów zarówno istoty szarej jak i białej, degenerację związaną z odkładaniem się żelaza, blaszek amyloidu i neurofibrilli oraz zmiany miażdżycowe w tętnicach. Dodatkowo obserwuje się akumulację lipofuscyny, neuromelaniny, a także zmniejszenie ilości neurotransmiterów takich jak dopamina i serotonina [3, 4]. Na poziomie molekularnym w procesie starzenia się mózgu dochodzi do dysregulacji gospodarki wapniowej, nieprawidłowego metabolizmu glukozy, dysfunkcji mitochondrialnej, nadmiernej produkcji wolnych rodników oraz uszkodzenia bariery krew-mózg [5, 6]. W patomechanizmie bierze się również pod uwagę zmiany w gospodarce hormonalnej w zakresie hormonów płciowych oraz hormonu wzrostu [7, 8].

Oprócz wieku do przyczyn zaniku mózgu zalicza się przewlekłe niedokrwienie, zaburzenia hormonalne, a także choroby współistniejące, czynniki środowiskowe oraz genetyczne. Potwierdza to m.in. badanie z 2017 opublikowane w JAMDA, w którym analizowano czynniki wpływające na przyspieszony zanik mózgu. Autor wykazał, iż są nimi: migotanie przedsionków, obecność genu APOEε 4, niewielka aktywność umysłowa oraz bierny tryb życia [9]. W innej pracy wykazano, iż istotny wpływ na przyspieszenie tempa procesu zaniku mózgu mogą mieć nieprawidłowo kontrolowane ciśnienie tętnicze krwi, występowanie cukrzycy, hiperhomocysteinemia oraz hipercholesterolemia [4].

W wielu pracach podkreśla się również protekcyjną rolę prozdrowotnego trybu życia, zrównoważonej diety, regularnej aktywności fizycznej, niskiego spożycia alkoholu lub jego brak, profilaktyki chorób sercowo-naczyniowych, które bezpośrednio wpływają na występowanie zmian niedokrwiennych w istocie białej, prowadząc do redukcji jej objętości [4].

Należy zaznaczyć, że piśmiennictwo dotyczące wpływu różnych czynników epidemiologicznych na zanik istoty szarej i białej mózgowia jest dość skąpe, a wyniki badań są niejednoznaczne.

Wyodrębnia się dwa główne rodzaje zaniku mózgu tj. zanik korowy, który dotyczy istoty szarej i polega na bezpośredniej utracie neuronów występujących w korze mózgowej oraz zanik podkorowy czyli istoty białej. Ten drugi proces spowodowany jest utratą osłonek mielinowych otaczających aksony, co prowadzi do ubytku objętości istoty białej [10, 11]. Dodatkowo zanik kory mózgowej przyczynia się do zaniku podkorowego w mechanizmie degeneracji wallerianowskiej, jako wtórny ubytek osłonek mielinowych do ubytku komórek istoty szarej. W rzeczywistości oba procesy zachodzą równolegle i najczęściej obserwowany jest zanik korowo-podkorowy w różnego stopnia nasileniu.

Zanik mózgu nie jest procesem jednolitym. Zmiany nie występują w takim samym stopniu we wszystkich regionach mózgu [12]. Najczęściej proces ten obejmuje płaty czołowe, zwłaszcza korę i okolicę przedczołową, a następnie prążkowie, płat skroniowy, robak mózdzku, półkule mózdzku oraz hipokamp [3, 13]. Co ciekawe istnieje predylekcja do płci, u kobiet dominuje zajęcie hipokampów oraz płatów ciemieniowych, z kolei u mężczyzn są to płaty czołowe i skroniowe [7, 14].

Badania neuroobrazowe tomografii komputerowej (TK) oraz rezonansu magnetycznego (MR) pozwalają na wgląd in vivo w zmiany strukturalne związane ze starzeniem się mózgu.

Typowymi objawami fizjologicznego starzenia się mózgu w obrazowaniu radiologicznym są (Ryc. 1):

1. Umiarkowane zmniejszenie objętości mózgu - polegające na poszerzeniu bruzd mózgu, które świadczy o zaniku korowym oraz poszerzenie układu komorowego jako wyraz zaniku podkorowego, widoczne zarówno w badaniu TK jak i MR.

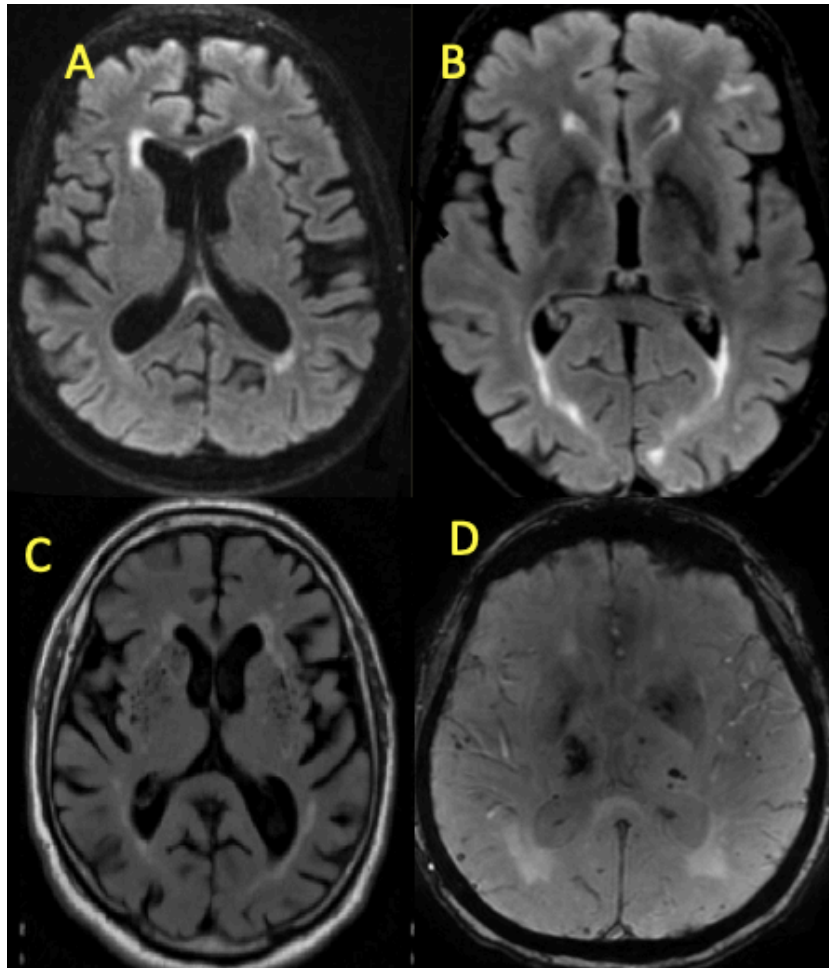
2. Poszerzenie przestrzeni okołonaczyniowych Virchowa-Robina - objaw najlepiej widoczny w badaniu MR.

3. Zmiany miażdżycowe w ścianach naczyń - polegające na ich wydłużeniu, krętym przebiegu oraz pogrubieniu i zwapnieniu ścian tętnic. Obserwuje się je zarówno w badaniu TK, jak i MR, choć do dokładniejszej oceny zwapnień służy badanie TK.

4. Zmiany naczyniopochodne w mózgu - w postaci pojedynczych, drobnych ognisk w istocie białej hiperintensywnych w obrazach T2/FLAIR (WMHs - White Matter Hyperintensities) o charakterze niedotlenieniowo-niedokrwiennym, jak również pojedyncze ogniska drobnych udarów lakunarnych oraz mikrokrwawień. Powyższe zmiany najlepiej obrazuje się w badaniu MR.

5. Akumulacja żelaza - widoczna jako obniżenie sygnału w obrazach T2/FLAIR, która dotyczy głównie jąder podstawy, takich jak gałki blade, skorupa oraz jądra zębate. Obserwuje się je w badaniu MR.

6. Zmiany typu „caps and bands” - czyli okołokomorowe zmiany w istocie białej związane z przewlekłą gliozą spowodowaną uszkodzeniem wyściółki komór oraz niedokrwieniem obszarów ostatniej łąki (terminal zone) unaczynionej przez długie perforatory, które są bardzo wrażliwe na spadek ciśnienia. Zmiany te są najlepiej widoczne w badaniu MR.



Rycina 1. Fizjologiczne starzenie się mózgu w badaniu MR w obrazach FLAIR (a-c) i SWI (d). Podwyższenie sygnału okołokomorowej istoty białej typu „caps and bands” (a, b), akumulacja żelaza w gałkach białych (b), poszerzenie przestrzeni okołonaczyniowych Virchowa-Robina (c), drobne mikrokrwawienia (d).

W procesie starzenia się mózgu można wyróżnić dwa główne rodzaje: starzenie fizjologiczne oraz patologiczne.

W prawidłowym tzw. fizjologicznym starzeniu się mózgu w literaturze anglojęzycznej wyodrębnia się:

1. „Successful aging” – (tzw. „pomyślne” starzenie się), które cechuje się brakiem zmian w badaniach neuroobrazowych.

2. „Usual aging” – (tzw. „powszechne” starzenie się) obserwowane jako niewielkie zmiany w badaniach neuroobrazowych z towarzyszącymi minimalnymi objawami klinicznymi.

Z kolei w patologicznym starzeniu się mózgu w badaniach neuroobrazowych obserwuje się jako nadmiernie nasilone zmiany w stosunku do wieku, które korelują z występowaniem objawów klinicznych m.in. z zaburzeniami funkcji poznawczych.

W przypadku, gdy zanik mózgowia postępuje ze znacznie większym nasileniem niż wynika to z wieku proces ten może być efektem choroby neurodegeneracyjnej. W obrębie tych chorób wyróżnia się choroby pierwotne lub wtórne. Do grupy chorób pierwotnych należą m.in.: choroba Alzheimera (AD), która stanowi najczęściej występujące schorzenie w tej grupie (ok. 60-80% przypadków), otępienie z ciałami Lewy’ego (DLB), otępienie czołowo-skroniowe (FTD), otępienie w przebiegu choroby Parkinsona, zanik wieloukładowy (MSA) czy postępujące porażenie nadjądrowe (PSP). W grupie wtórnych chorób neurodegeneracyjnych wyodrębniamy schorzenia o podłożu naczyniowym, w przebiegu niedotlenienia mózgu, pourazowe, toksyczne, w przebiegu zaburzeń niedoborowych i metabolicznych, a także spowodowane guzem mózgu, krwiakiem, w przebiegu neuroinfekcji lub pozapalne, a także niesklasyfikowane, gdzie indziej np. SM, wodogłowie normotensyjne, czy choroby autoimmunologiczne. Otępienie naczyniopochodne (VaD) jest drugą po AD najczęstszą przyczyną zmian neurodegeneracyjnych i odpowiada za ok 10-25% przypadków otępienia. Do chorób infekcyjnych przyspieszających neurodegenerację mózgu należą m.in.: zapalenie mózgu w szczególności w przebiegu AIDS, a także kiła z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego, neuroborelioza czy choroba Creutzfeldta-Jakoba o etiologii prionowej (CJD). Przyczyny wynikające z zaburzeń niedoborowych to kolejna duża grupa patologii, do której należą m.in.: niedobory witaminy B12 oraz kwasu foliowego, tiaminy (encefalopatia Wernickiego), następnie w przebiegu zaburzeń metabolicznych takich jak: niedoczynność i nadczynność tarczycy, hiperkalcemia oraz znacznie rzadziej występujące choroby metaboliczne m.in. choroba Niemann-Picka, choroba Krabbe’go, zespół Niestabilnego Chromosomu X etc.

Należy także podkreślić toksyczne działanie leków, alkoholu oraz innych szkodliwych substancji, które wpływają na wystąpienie otępienia [9,15].

Granica pomiędzy fizjologią, a patologią jest często nieostra, gdyż, podobne zmiany występują w obu procesach, różnica polega na ich nasileniu. Duże znaczenie ma także komponent genetyczny. Podkreśla się istotny wpływ czynników środowiskowych i genotypu na rozpoczęcie i dalszy przebieg chorób neurodegeneracyjnych [3].

1.2. Metody oceny zaniku mózgu

Techniki neuroobrazowe takie jak TK i MR umożliwiają *in vivo* ocenę stopnia zaniku mózgowia. Metody oceny zaniku w TK i MR dzieli się na jakościowe i ilościowe.

Metoda jakościowa to subiektywny sposób analizy zaniku opierający się na wizualnej ocenie struktur mózgu. Metoda ta jest ściśle zależna od doświadczenia oceniającego. Istnieją także pomocnicze narzędzia oceny wzrokowej w postaci specjalnie dedykowanych skal, do których należą m.in.: skala Scheltens'a oceniająca zanik w obrębie płata skroniowego (MTA – Mesial Temporal Atrophy), skala Pasquier'a oceniająca całkowity zanik mózgu (GCA – Global Cortical Atrophy), a także skala Koedam'a oceniająca zanik w okolicy ciemieniowej mózgu (PA - Posterior Atrophy). Są to metody o dość niskiej swoistości i czułości, jednak łatwo dostępne i powszechnie stosowane.

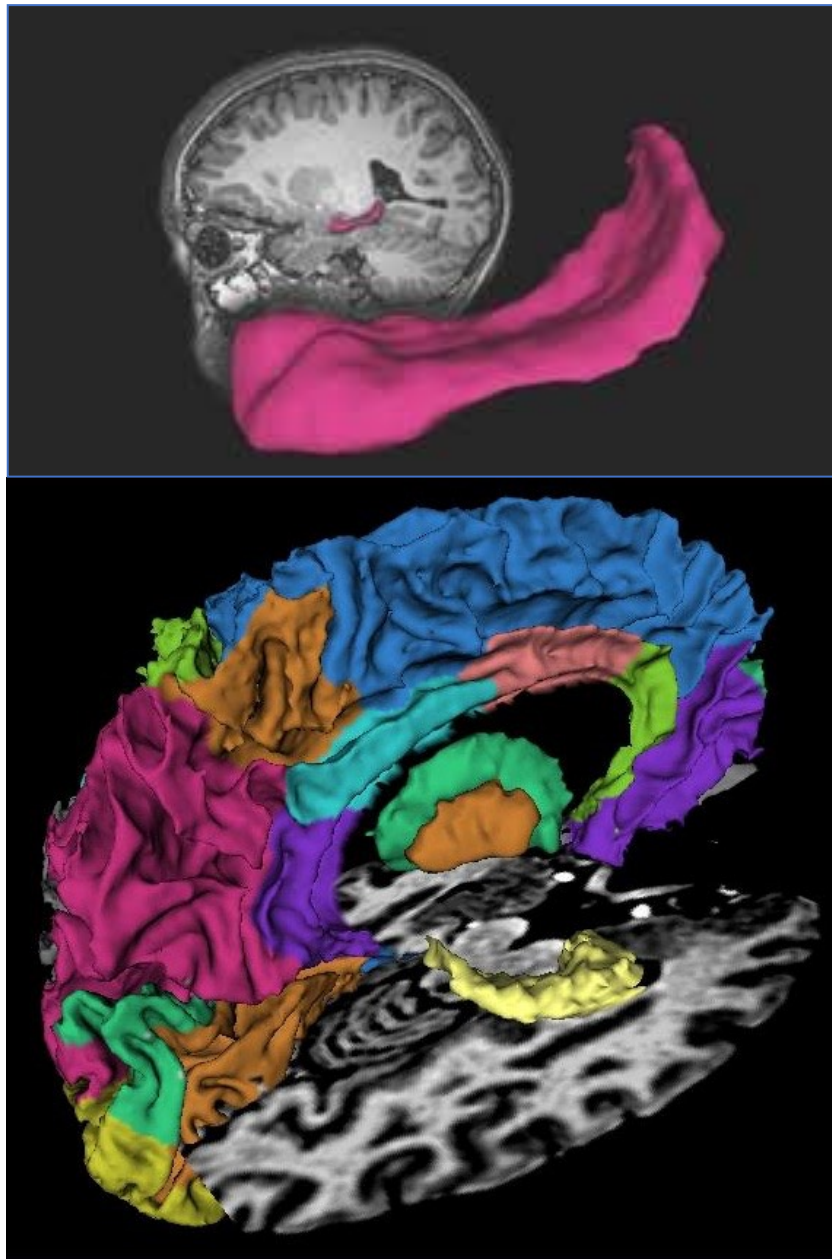
Do metod jakościowych, bardziej obiektywnych należą techniki planimetryczne i wolumetryczne. Pomiary planimetryczne czyli powierzchniowe opierają się na określeniu wielkości struktur w dwóch wymiarach (2D). Techniki te nie są powszechnie stosowane w codziennej praktyce klinicznej w celu określenia nasilenia procesu zaniku mózgu. Pomiary wolumetryczne (objętościowe) uzyskuje się natomiast na podstawie trzech wymiarów (3D). Pozwalają one na precyzyjne obliczenie objętości poszczególnych składowych mózgowia m.in. istoty szarej i białej, mózdzku, rdzenia przedłużonego, komór mózgowych, objętości płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR). Pomiary za pomocą powyższych metod ilościowych mogą być przeprowadzane w sposób półautomatyczny lub automatyczny.

Metody półautomatyczne wymagają ręcznego oznaczenia niektórych anatomicznych punktów orientacyjnych, po czym następuje automatyczna segmentacja obszarów zainteresowania (ROI) na podstawie zaznaczonych miejsc oraz granic intensywności sygnału w MR. W pełni zautomatyzowane metody nie wymagają manualnej interwencji badającego, program samoistnie wykorzystuje zaprogramowane szablony geometryczne w celu segmentacji mózgu [16]. Preferowaną metodą są automatyczne pomiary objętościowe, które zostały wykorzystane w niniejszej pracy.

Precyzyjne określenie objętości mózgowia i granic poszczególnych struktur wymaga obrazów MR o wysokiej rozdzielczości. Najczęściej do tego celu używa się aparatów o natężeniu pola 1,5 lub 3 Tesle. W związku ze zwiększoną rozdzielczością i lepszym kontrastem pomiędzy tkankami granice pomiędzy istotą szarą i białą oraz PMR są znacznie lepiej widoczne w aparatach o natężeniu 3 Tesli. Należy jednak podkreślić, że aparaty 1,5T są również wystarczające do wiarygodnej oceny objętości struktur mózgowych. Największą rolę odgrywa bowiem rodzaj sekwencji, a nie siła pola magnetycznego MR [16].

Do analiz wolumetrycznych najczęściej wykorzystuje się specjalnie dedykowane sekwencje MR tzw. wolumetryczne (3D), izotropowe, cienkowarstwowe (grubości 1 mm), najczęściej T1- lub T2-zależne. Obrazy T1-zależne cechuje największy kontrast pomiędzy istotą szarą i istotą białą oraz PMR, co przekłada się na dokładność obliczeń objętości drobnych struktur. Natomiast obrazy T2-zależne są preferowane do oznaczenia całkowitej objętości mózgowia. Dzięki wysokiej intensywności sygnału PMR możliwe jest określenie dokładnej granicy pomiędzy tkanką mózgu a przestrzeniami płynowymi.

W ostatniej dekadzie nastąpiło rozpowszechnienie zautomatyzowanych programów komputerowych umożliwiających precyzyjną segmentację mózgowia. Taka technika została również wykorzystana w niniejszej pracy doktorskiej. Dostępnych jest wiele pakietów oprogramowania do automatycznej, ilościowej analizy obrazów. Większość z nich opiera się na modyfikacjach matematycznych obliczeń, co zapewnia lepsze geometryczne odzwierciedlenie struktur mózgowych. Większość z tych pakietów można bezpłatnie pobrać ze stron internetowych instytucji, które je opracowały.



Rycina 2. Przykładowe obrazy wolumetryczne mózgowia - metoda automatyczna, segmentacja hipokampa, oprogramowanie Free Surfer (<https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>).

Obecnie do oceny analiz wolumetrycznych mózgowia najczęściej stosuje się następujące pakiety oprogramowania: FreeSurfer, FSL, BrainSuite.

Free Surfer - to bezpłatny dostępny pakiet oprogramowania dostępny na stronie internetowej (<https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>) opracowany przez Centrum Obrazowania Biomedycznego Athinoula A. Martinosa w szpitalu Massachusetts General Hospital. Pakiet ten służy do analizy danych z obrazowania metodą MR. Jest to ważne narzędzie w obrazowaniu czynnościowym mózgu, które ułatwia wizualizację obszarów funkcjonalnych kory mózgowej. Umożliwia także przeprowadzanie zarówno analizy objętościowej, jak i powierzchniowej. Oprogramowanie to nadaje się także do stworzenia topologicznych rekonstrukcji i geometrycznie dokładnych modeli istoty szarej i białej, powierzchni przestrzeni podpajęczynówkowej oraz pomiaru grubości warstwy korowej, jej powierzchni i pofałdowania. Pakiet umożliwia również automatyczną segmentację 35 obszarów podkorowych [16].

FSL (FMRIB Software Library) – jest to kolejny bezpłatny pakiet oprogramowania dostępny na stronie internetowej (<https://fsl.fmrib.ox.ac.uk>), opracowany na Uniwersytecie Oksfordzkim w Wielkiej Brytanii przez członków grupy analitycznej (FMRIB) zajmujących się funkcjonalnym badaniem MR (fMRI – functional MRI). Pierwsze wydanie FSL miało miejsce w 2000 roku i od tego czasu jest co roku aktualizowane. Biblioteka oprogramowania FMRIB to oprogramowanie umożliwiające analizę obrazów strukturalnych, dyfuzyjnych uzyskanych z badań DTI i funkcjonalnych uzyskanych z badań fMRI. FSL jest dostępny w wersji skomplikowanych plików binarnych, a także jako wersja komputerowa dla oprogramowania Apple i PC (Linux, Windows) [16].

BrainSuite - jest to kolekcja oprogramowania „open source” stworzona dzięki współpracy członków dwóch grup badawczych Uniwersytetu Kalifornijskiego oraz Uniwersytetu Północnej Kalifornii. Umożliwia ono w dużym stopniu zautomatyzowane przetwarzanie obrazów MR ludzkiego mózgu. Zaletą tego oprogramowania jest możliwość wyodrębniania i parametryzacji struktur mózgowych oraz wewnątrzczaszkowych przestrzeni płynowych, segmentacja i oznaczanie struktur istoty szarej i białej oraz analiza danych obrazowania dyfuzyjnego [brainsuite.org]. Oprogramowanie to zostało wykorzystane do obliczeń objętościowych w niniejszej pracy doktorskiej i zostanie szczegółowo przedstawione w kolejnych rozdziałach dysertacji.

Pomimo dokładności i precyzji pomiarów wolumetria mózgu oparta na badaniu MR nie jest rutynowo stosowane w warunkach codziennej praktyki klinicznej. Jest to związane z wymaganiem posiadania dodatkowego oprogramowania, niejednokrotnie kosztownego oraz czasochłonnej analizy danych. Obecnie techniki wolumetryczne stosowane są głównie w celach naukowych. Wyniki tych

pomiarów okazały się być niezwykle pomocnym narzędziem diagnostycznym oraz prognostycznym progresji wielu chorób, a także stworzyły podwaliny do lepszego zrozumienia patomechanizmów chorób takich jak AD, stwardnienie rozsiane (SM), choroba Parkinsona, padaczka, stwardnienie zanikowe boczne (ALS) i wielu innych.

2. Cele pracy doktorskiej

1. Pomiary wolumetryczne istoty szarej i białej w ponad stu lokalizacjach za pomocą oprogramowania BrainSuite v.17a na podstawie obrazów MR.
2. Korelacja wyników pomiarów wolumetrycznych z wybranymi czynnikami epidemiologicznymi takimi jak: wiek, płeć, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, waga, palenie papierosów, spożycie alkoholu, kontakt z metalami ciężkimi i miejsce zamieszkania.
3. Korelacja wyników pomiarów wolumetrycznych z nasileniem zmian naczyniopochodnych w mózgu.
4. Korelacja wyników pomiarów wolumetrycznych ze stopniem zaburzeń funkcji poznawczych, ocenianych za pomocą testu psychologicznego MOCA.

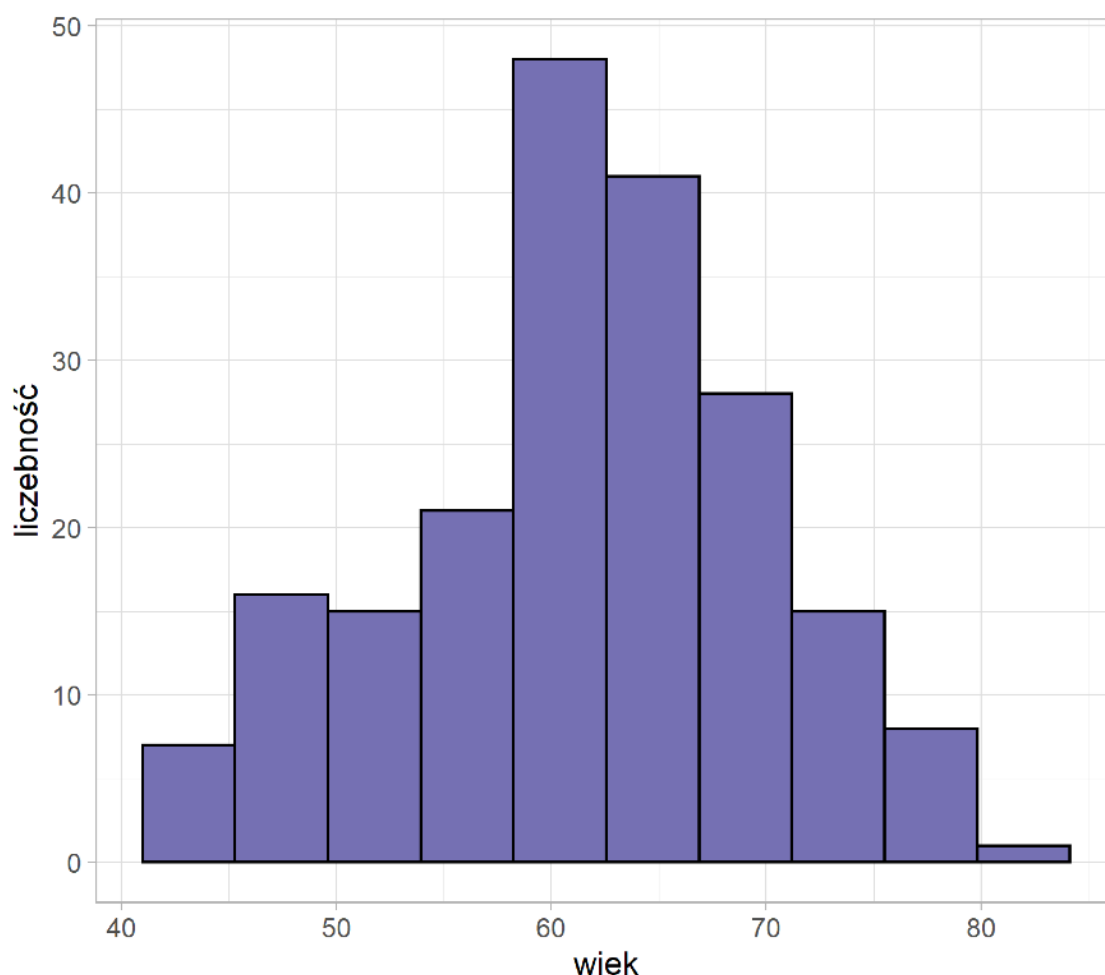
Spodziewane korzyści:

1. Pogłębienie wiedzy na temat etiologii oraz patomechanizmu zaniku poszczególnych struktur mózgu oraz jego wpływu na zaburzenia funkcji poznawczych w populacji mieszkańców Dolnego Śląska.
2. Próba określenia najważniejszych czynników ryzyka zaniku mózgu, a także grup największego ryzyka tj. osób najbardziej narażonych na zanik mózgowia i jego negatywny wpływ na funkcje poznawcze.
3. Znajomość czynników ryzyka oraz grup ryzyka daje możliwość opracowania metod prewencji pierwotnej spowolniających procesy zaniku mózgu, a tym samym redukujących ryzyko chorób neurodegeneracyjnych, zaburzeń funkcji poznawczych i otępienia, a co za tym idzie zwiększenie komfortu życia ludzi, zwłaszcza starszych i zmniejszenie kosztów związanych z ewentualnym ich leczeniem.

3. Materiał i metody

3.1. Materiał

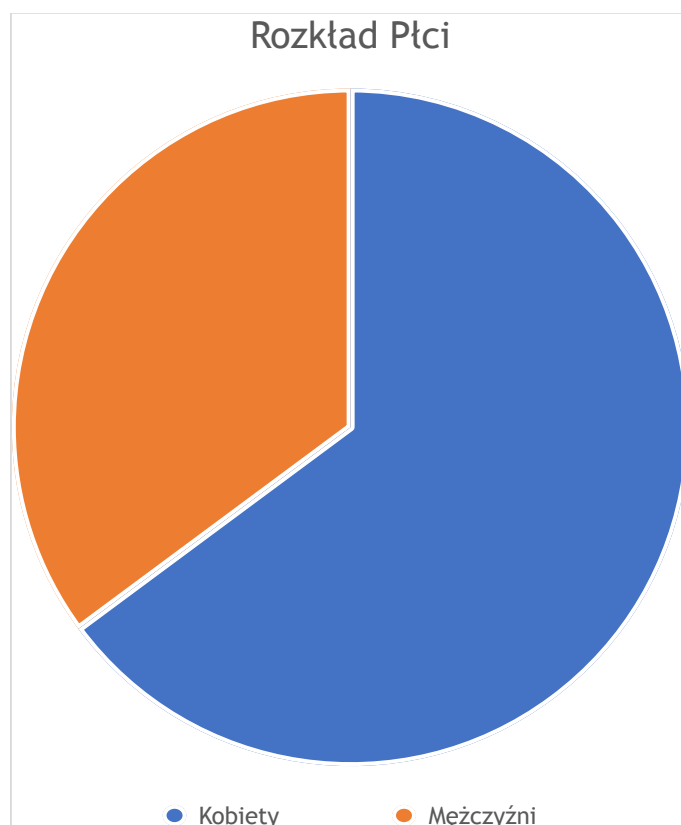
Materiał badawczy pracy stanowiła grupa 200 osób (ochotników) zrekrutowanych z większej kohorty dużego badania epidemiologicznego PURE MIND ¹ przeprowadzonego w tutejszej uczelni w latach 2016-2018. Wiek badanych wahał się od 42 do 80 lat, średni wiek wynosił 61,5 lat. Najliczniej reprezentowaną grupą były osoby w wieku 45-65 lat (126/200, 63% badanych), następnie grupa >65 r. ż. (66/200, 33% badanych). Najmniej liczna była grupa <45 r. ż. (6/200, 4% badanych) (Ryc. 3). Grupa kobiet stanowiła większość tj. 65,5% (131/200), natomiast grupa mężczyzn stanowiła 34,5% (69/200) (Ryc. 4).



Rycina 3. Rozkład wieku grupy badanej.

¹• Prospektywne kohortowe badanie PURE to międzynarodowy projekt, który w grupie badanej zawiera 140 000 osób, z 21 krajów (wysoko-, średnio- i niskorozwiniętych), analizujący wpływ różnych czynników epidemiologicznych na występowanie przewlekłych chorób cywilizacyjnych.

• PURE MIND to projekt badawczy, który skupia się na zmianach naczyniopochodnych mózgu oraz zaburzeniach funkcji poznawczych w populacji osób w wieku produkcyjnym w Polsce.



Rycina 4. Rozkład płci grupy badanej.

3.2 Dane o czynnikach epidemiologicznych, naczyniopochodnych mózgu i funkcjach poznawczych.

Ocena osób badanych składała się z kilku etapów. Odbyła się w ramach badania epidemiologicznego PURE MIND. Na początku każdy uczestnik wypełniał szczegółowy kwestionariusz dotyczący zamieszkania, aktualnego stanu zdrowia, przeszłości chorobowej, narażenia na różne czynniki środowiskowe, stylu życia itp. Następnym krokiem było pobranie próbek krwi w celu wykonania badań laboratoryjnych m.in. określenia stężenia cholesterolu całkowitego oraz glikemii. W kolejnym etapie ochotnicy byli poddawani testowi psychologicznemu MOCA. W ostatnim etapie każdy z uczestników miał wykonywane badanie MR mózgowia w Pracowni Rezonansu Magnetycznego Zakładu Radiologii Ogólnej, Zabiegowej i Neuroradiologii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu.

Z bazy PURE-MIND uzyskano liczne dane pacjentów m.in. dane epidemiologiczne o czynnikach ryzyka, informacje o typie i rodzaju zmian naczyniopochodnych w mózgu oraz o stanie funkcji poznawczych.

1. Dane o czynnikach epidemiologicznych obejmowały takie cechy jak: cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, waga, palenie papierosów, spożycie alkoholu, kontakt z metalami ciężkimi, miejsce zamieszkania (Tab. 1).

Tabela 1. Badane cechy epidemiologiczne.

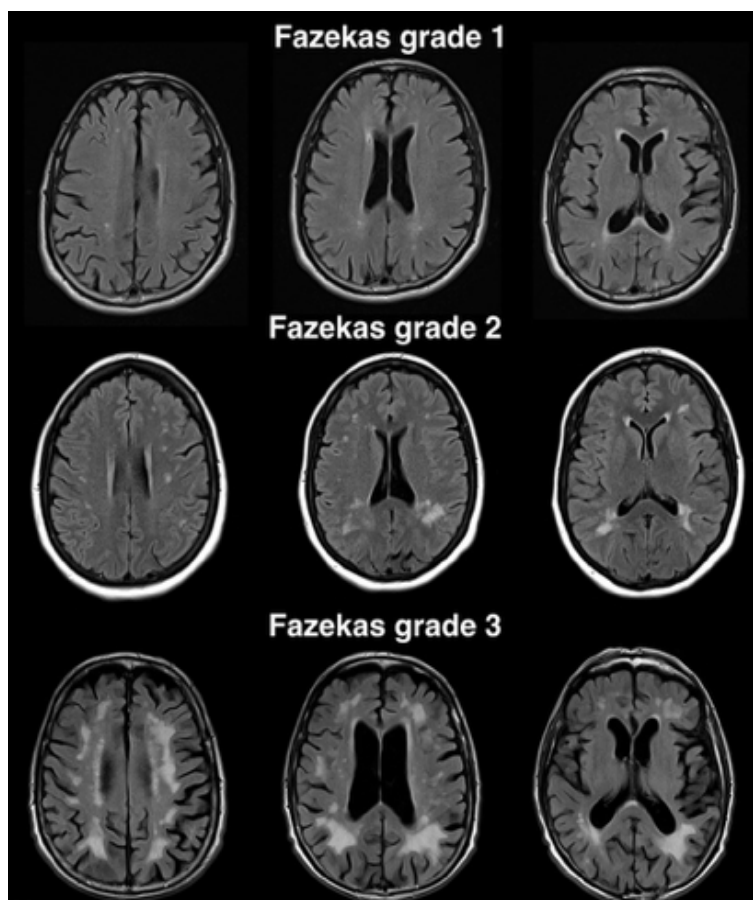
Cecha	Kryterium
cukrzyca	glikemia na czczo ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l) lub aktualnie leczona cukrzyca
nadciśnienie tętnicze	skurczowe ≥ 135 mmHg lub rozkurczowe ≥ 85 mmHg
hiperlipidemia	cholesterol całkowity ≥ 200 mg/dl
waga(BMI)	norma < 25 , nadwaga > 25 , otyłość > 30
palenie papierosów	<ul style="list-style-type: none"> • former – były palacz (przynajmniej 100 papierosów w ciągu życia), • current – palący aktualnie (codziennie lub prawie codziennie), • never – niepalący (nigdy lub mniej niż 100 papierosów w ciągu życia)
spożycie alkoholu	odpowiedź w kwestionariuszu: „tak” lub „nie”
kontakt z metalami ciężkimi	odpowiedź w kwestionariuszu: „tak” lub „nie”
miejsca zamieszkania	miasto/wieś

2. Dane o obecności i typie zmian naczyniopochodnych ocenianych w badaniu MR dotyczyły:

a. Obecności zmian typu WMHs (White Matter Hyperintensities) czyli drobnych hiperintensywnych zmian w istocie białej, które oceniano za pomocą skali Fazekasa na obrazach T2-zależnych i FLAIR, przyjmując za normę wartości 0-1, a za patologię wartości 2-3 (Tab. 2 i Ryc. 5). Zmiany oceniano oddzielnie dla lokalizacji okołokomorowej (periventricular - FazP) oraz podkorowej (subcortical – FazS), dodatkowo wyznaczono parametr high WMHs, gdy suma zmian typu FazP i FazS była ≥ 4 pkt.

Tabela 2. Opis punktacji skali Fazekasa.

Skala Fazekasa	0	1	2	3
Fazekas Subcortical (FazS) (zmiany zlokalizowane podkorowo)	Brak zmian	Punkcikowate zmiany	Nieznacznie zlewające się	Masywnie zlewające się
Fazekas Periventricular (FazP) (zmiany zlokalizowane okołokomorowo)	Brak zmian	Linijne drobne zmiany lub tzw. „czapeczki”	Nieznacznie zlewające się, tzw. Gładkie „hallo”	Masywnie zlewające, nieregularne zmiany, wnikaące do głębokiej istoty białej



Rycina 5. Wizualna skala oceny zmian w istocie białej wg Fazekasa (źródło Radiopaedia).

b. Obecności udarów lakunarnych, które oceniano wzrokowo na obrazach T2-zależnych i FLAIR.

c. Obecności mikrokrwawień, które oceniano na obrazach SWI.

3. Dane dotyczące funkcji poznawczych dotyczyły wyników testu psychologicznego o nazwie Montrealska Skala Oceny Funkcji Poznawczych (MOCA).

Montrealska Skala Oceny Funkcji Poznawczych MOCA to test zaprojektowany przez Z. Nasreddine'a jako przesiewowe narzędzie do wykrywania łagodnych zaburzeń poznawczych (MCI). Narzędzie to służy do oceny pamięci krótkotrwałej, funkcji wzrokowo-przestrzennych, wykonawczych, językowych, fluencji słownej, uwagi, nazywania, abstrahowania i orientacji allopsychicznej. Całość badania testem MOCA ma w założeniu trwać ok. 10 minut. Za prawidłowe wykonanie prób wykonawczych (testu łączenia punktów, kopii figury i zegara) badany łącznie otrzymuje 5 punktów, a za prawidłowe nazwanie trzech kolejnych zwierząt 3 punkty. Odtworzenie bez błędu 2 serii cyfr powoduje przyznanie kolejnych 2 punktów. Za prawidłowe wykonanie zadania uwagowego z klaskaniem otrzymuje się 2 punkty, a zgodne z kryteriami odejmowanie po 7 od określonej liczby – 2 punkty za bezbłędne. Łączna liczba punktów może maksymalnie wynieść 30 [17]. Wynik niższy niż 26 punktów interpretowany jest jako wskazujący na MCI. Wszystkie wersje językowe testu MOCA są dostępne na stronie www.mocatest.org (Ryc. 6).

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA)
WERSJA POLSKA

Nazwisko i imię: _____
Wykształcenie: _____
Płeć: K M

Data urodzenia: _____
Data badania: _____

WZROKO WO-PRZESTRZENNE

Skopiuj figurę

Narysuj zegar.
Ustaw wskazówki na 11:10 (pkt.)

OKRĄG [] CYFRY [] WSKAZÓWKI []

___/5

NAZYWANIE

[] [] []

___/3

PAMIĘĆ

Przeczytaj listę wyrazów, badany powinien je powtórzyć. Przeprowadź 2 próby. Poproś o powtórzenie wyrazów ponownie po 5 minutach.

	twarz	aksamit	kościół	stokrotka	czerwony
pierwsza próba					
długa próba					

Bez pkt.

UWAGA

Badany powinien ją odtworzyć w prawidłowej kolejności [] 2 1 8 5 4
Badany powinien ją odtworzyć w odwrotnej kolejności [] 7 4 2

Przeczytaj listę cyfr (w tempie 1 cyfra/sek.)

___/2

Przeczytaj ciąg liter. Badany powinien klasnąć za każdym razem, kiedy czytana jest litera A. Nie otrzymuje punktów, gdy popełni 2 lub więcej błędów.

[] FBACMNAAJKLBAFAKDEAAA JAM OFAAB

___/1

Proszę odejmować kolejno od 100 po 7 [] 93 [] 86 [] 79 [] 72 [] 65
4 lub 5 prawidłowych wyników – 3p; 2 lub 3 wyniki prawidłowe – 2p; 1 wynik prawidłowy – 1p; 0 – 0p.

___/3

JĘZYK

Powtórz zdania: *Wiem tylko, że to Jan ma dzisiaj pomagać.* []
Kot zawsze chował się pod kanapą, gdy psy były w pokoju. []

___/2

Fluencja / Wymień maksymalną liczbę słów z aczynających się na literę F. [] ____ (N ≥ 11 słów)

___/1

ABSTRAHOWANIE

Proszę podać w czym są do siebie podobne: [] pociąg – rower [] zegarek – linijka

___/2

ODROZCZONE PRZYPOMNIANIE

odtworzenie bez podpowiedzi	twarz []	aksamit []	kościół []	stokrotka []	czerwony []	punkcja wyłącznie za odtworzenie bez podpowiedzi
kategoria						
wybór z listy						

___/5

ORIENTACJA

[] data [] miesiąc [] rok [] dzień [] miejsce [] miasto

___/6

© Z. Nasreddine
www.mocatest.org

Norma ≥ 26/30

RAZEM ___/30
Do daj 1 pkt. jeżeli wykaże błąd w 12 lat

Badanie przeprowadziła: _____

Rycina 6. Arkusz testu MOCA w wersji polskiej (www.mocatest.org).

3.3. Metodyka badań MR

3.3.1. Protokół badania MR

Wszystkie osoby zrekrutowane w projekcie zostały przebadane w Pracowni Rezonansu Magnetycznego Zakładu Radiologii Ogólnej, Zabiegowej i Neuroradiologii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu z wykorzystaniem aparatu MR firmy GE Signa Hdx o natężeniu pola magnetycznego 1,5 Tesli z wykorzystaniem 16-kanalowej cewki HNS. Badanie MR mózgowia wykonane było bez podania dożylnego środka kontrastowego. Protokół badania obejmował następujące sekwencje (Tab. 3).

Tabela 3. Dane techniczne wykonanych sekwencji MR.

Sekwencja	TR (ms)	TE (ms)	TI (ms)	ET (Echo train length)	FOV (mm)	Grubość Warstwy (mm)	Matrix	NEX	Flip Angle
T2/PD	2720	88/8,8	-----	12	240x240	3,5	256x256	1	-----
FLAIR	8,8	145	2,200	-----	240x240	3,5	256x256	1	-----
DWI (SE/EPI)	1000	107	-----	-----	240x168	3,5	256x256	0,7	20
SWI 3D	73,9	47,4	-----	-----	240x168	3,5	256x256	0,7	20
3D T1 (FSPGR)	8,3	3,2	650	-----	240x240	1,0	256x256	1	12

Obrazy T2/PD, FLAIR, DWI i SWI posłużyły do oceny wzrokowej zmian naczyniopochodnych mózgowia, która została wykonana przez radiologa zatrudnionego w projekcie PURE-MIND.

3.3.2. Metodyka analizy wolumetrycznej

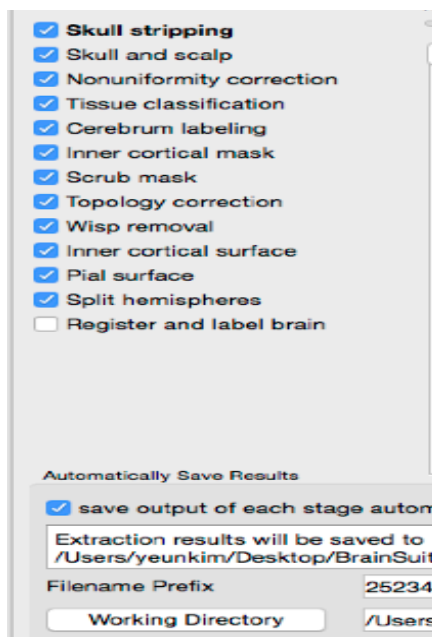
Analizę wolumetryczną przeprowadzono na podstawie obrazów 3D T1-zależnych o grubości warstwy 1,0 mm za pomocą komputerowego programu BrainSuite v.17a, dostępnego bezpłatnie online do prac naukowych. Pakiet instalacyjny BrainSuite16a1_win64.exe z oprogramowaniem v.17a, dedykowanym do systemu Windows, zainstalowany został na komputer marki DELL w pracowni naukowej „Brain Lab” w Zakładzie Radiologii, gdzie wykonano obliczenia. Pliki DICOM przenoszone były ze stacji roboczej GE ADW 4.6. do pracowni naukowej poprzez dysk zewnętrzny, a następnie za pomocą programu dcm.2nii.gui, dostępnego również bezpłatnie online, rozpakowane

i przekonwertowane na pliki wymagane do obliczeń. Po wczytaniu pliku 3D T1 wybierano okno dialogowe sekwencji segmentacji mózgowia (Ryc. 7-9).

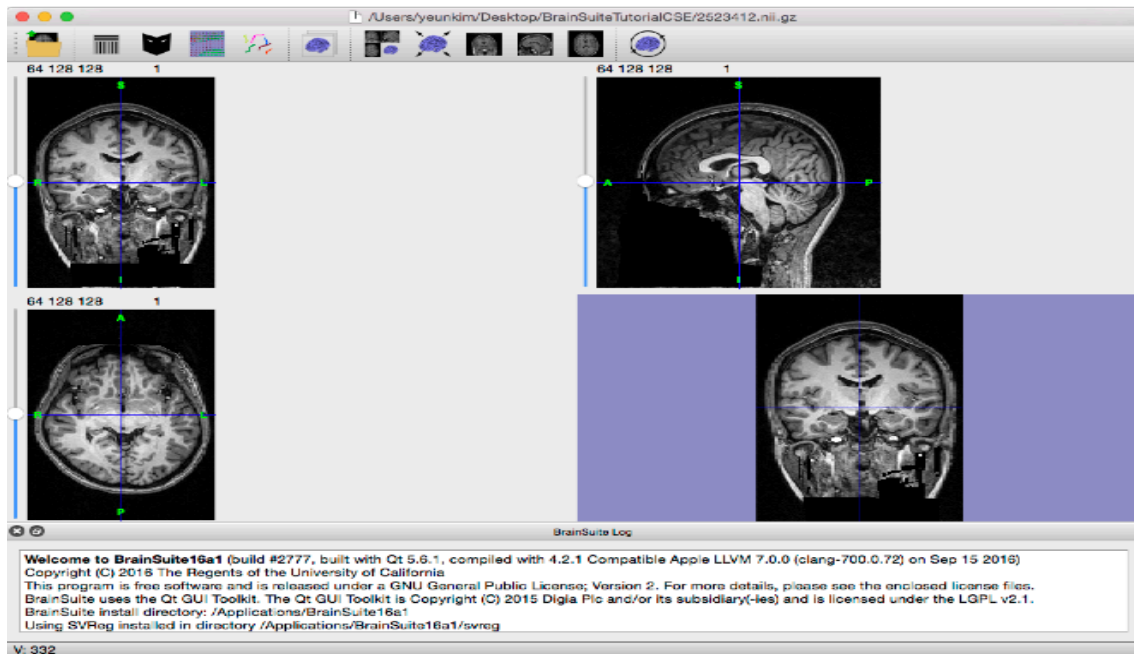
Program automatycznie na podstawie otrzymanego obrazu wykonywał poszczególne etapy przedstawione w tabeli (Tab. 4). Całkowity czas kompletnych obliczeń wolumetrycznych dla jednego badania MR mózgowia wynosił średnio 6 h.

Tabela 4. Etapy segmentacji.

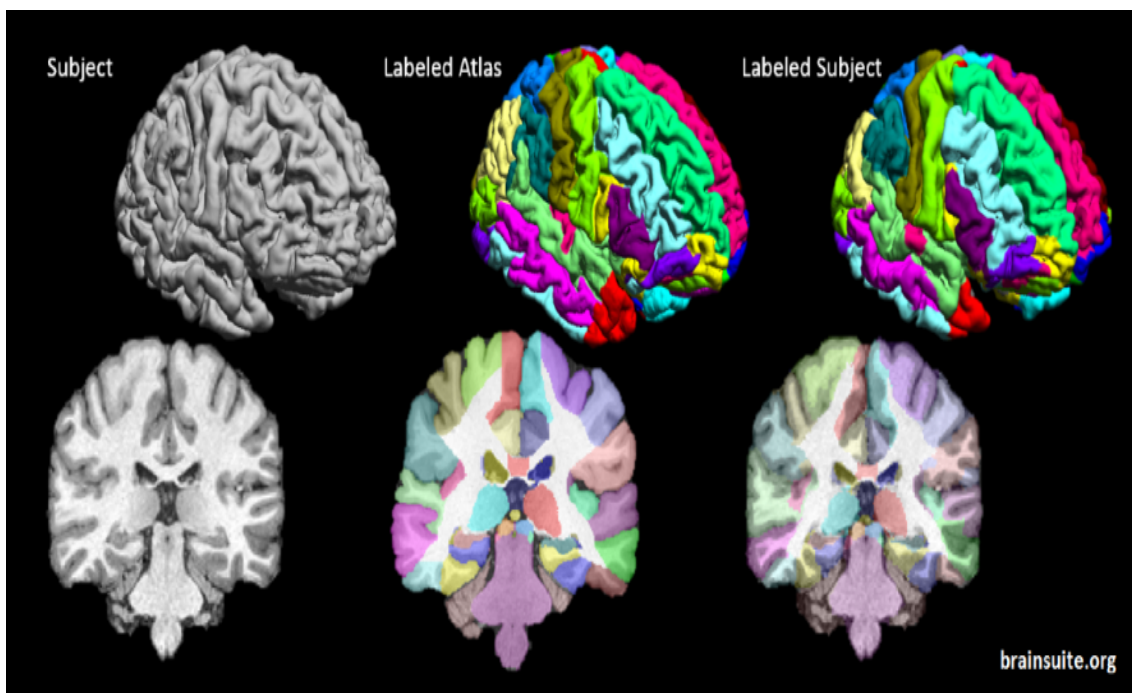
Etapy Ekstrakcji	
1.Skull Stripping	obrysowywanie czaszki
2.Skull and Scalp	oddzielanie kości od tkanek miękkich
3.Nonuniformity correction	wyrównywanie
4.Tissue Classification	klasyfikacja tkanek
5.Cerebrum labeling	oznaczanie mózgu
6. Inner cortical mask	wyznaczanie wewnętrznej powierzchni kory mózgowej
7.Scrub mask	oznaczanie kolejnych części mózgowia
8.Topology correction	korekcja topologii
9.Wisp removal	usuwanie źrenic
10.Pial surface	wyznaczanie powierzchni opony miękkiej
11.Split hemispheres	podział na dwie półkule mózgu
12.Register and label	końcowe oznaczanie i rejestr wyników



Rycina 7. Poszczególne etapy segmentacji – oryginalny obraz wyświetlony na monitorze komputera (oprogramowanie BrainSuite).



Rycina 8. Poszczególne etapy segmentacji mózgowia - oryginalny obraz wyświetlony na monitorze komputera (oprogramowanie BrainSuite).



Rycina 9. Poszczególne etapy segmentacji mózgowia - oryginalny obraz wyświetlony na monitorze komputera (oprogramowanie BrainSuite).

W wyniku analizy wolumetrycznej otrzymywano wyniki pomiarów dla następujących obszarów mózgowia:

- całego mózgowia wraz z wewnątrzczaszkowymi przestrzeniami płynowymi (background),
- istoty szarej (gm): 73 lokalizacje w obrębie każdej półkuli mózgu,
- istoty białej (wm): 73 lokalizacje w obrębie każdej półkuli mózgu,
- jąder głębokich mózgu: 12 lokalizacji w obrębie każdej półkuli mózgu (jądro ogoniaste - caudate nucleus, skorupa - putamen, gałka biała - globus pallidus, jądro półleżące - nucleus accumbens, przedmurze - claustrum, wzgórze - thalamus, jądra przodomózgowia - basal forebrain, jądra kolankowe boczne i przyśrodkowe - lateral and medial geniculate nucleus, wzgórki górne i dolne - superior and inferior colliculus, ciała suteczkowate - mamillary bodies),
- pnia mózgu (brainstem),
- mózdzku (cerebellum),
- układu komorowego: komora III (third ventricle), komora boczna (lateral ventricle).

Wszystkie wyniki otrzymano w postaci liczbowej jako objętość w mm³ osobno dla prawej (R) i lewej (L) półkuli mózgu w przypadku struktur występujących parzyście (Ryc. 10).

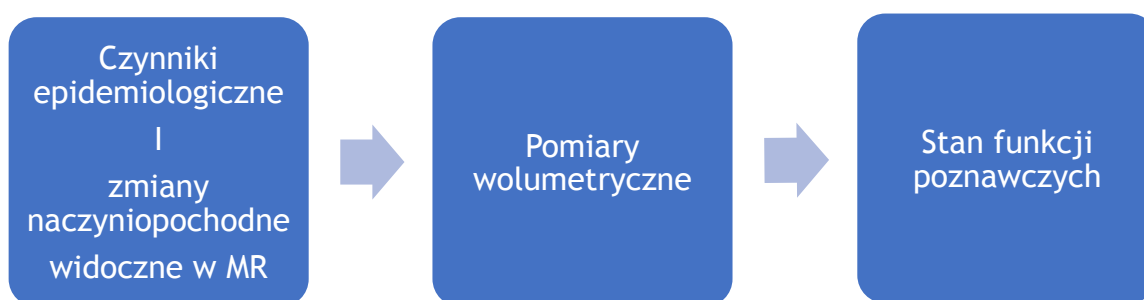
1.	2.	3.	4.
612	R. caudate nucleus	5049	4.43759775
613	L. caudate nucleus	5270	4.63183594
614	R. putamen	4445	3.90673828
615	L. putamen	4307	3.78544903
616	R. globus pallidus	1770	1.55566406
617	L. globus pallidus	1801	1.58291006
620	R. nucleus accumbens	221	0.194238275
621	L. nucleus accumbens	177	0.155566409
630	R. claustrum	565	0.496582031
631	L. claustrum	647	0.568652332
640	R. thalamus	7342	6.4529295
641	L. thalamus	7805	6.85986328
650	R. basal forebrain	1827	1.60576165
651	L. basal forebrain	1842	1.61894524
660	R. lateral geniculate nucleus	275	0.241699219
661	L. lateral geniculate nucleus	355	0.312011719
662	R. medial geniculate nucleus	149	0.130957022
663	L. medial geniculate nucleus	179	0.15732421
670	R. superior colliculus	185	0.162597656
671	L. superior colliculus	162	0.142382815
680	R. inferior colliculus	317	0.278613269
681	L. inferior colliculus	375	0.329589844
690	R. mamillary body	190	0.166992188
691	L. mamillary body	175	0.153808594
701	L. Ventricular System	11032	9.69609356
720	R. lateral ventricle	8154	7.16660118
740	third ventricle	2948	2.59101558
800	Brainstem	37592	33.0398445
900	Cerebellum	160539	141.098724
1120	R. superior frontal gyrus (gm)	46961	41.2743149
1121	L. superior frontal gyrus (gm)	43882	38.5681648
1130	R. middle frontal gyrus (gm)	22922	20.1462879

1. kolumna – numer porządkowy
2. kolumna - lokalizacja
3. kolumna -automatyczne oznaczenie liczbowe oprogramowania Brain Suite
4. kolumna- objętość (mm³)

Rycina 10. Przykładowy fragment otrzymanych wyników obliczeń uzyskanych za pomocą oprogramowania BrainSuite v.17a.

3.3.4. Zastosowane metody statystyczne

Ocena statystyczna miała na celu analizę zależności pomiędzy objętością poszczególnych struktur mózgowia a obecnością wybranych czynników epidemiologicznych (wiek, płeć, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, waga, spożycie alkoholu, palenie papierosów, kontakt z metalami ciężkimi, miejsce zamieszkania) oraz zmianami naczyniopochodnymi widocznymi w badaniu MR mózgowia. Końcowym etapem było odniesienie wyników analizy wolumetrycznej do wyników testu psychologicznego MOCA oceniającego funkcje poznawcze. Poniżej został przedstawiony ogólny schemat analiz przeprowadzonych w pracy doktorskiej (Ryc. 11).



Rycina 11. Ogólny schemat przedstawiający analizę przeprowadzoną w pracy doktorskiej.

Analizę statystyczną wyników przeprowadzono w 3 częściach. W części 1 szczegółowo analizowano niezależny wpływ każdego czynnika epidemiologicznego oraz zmian naczyniopochodnych w mózgu na objętość każdej badanej struktury mózgowia (146 lokalizacji w obrębie istoty szarej, 146 lokalizacji w obrębie istoty białej, 24 lokalizacje w obrębie jąder głębokich, mózdzku i pnia mózgu) oraz układu komorowego. W części 2 analizowano niezależny wpływ wszystkich czynników epidemiologicznych oraz zmian naczyniopochodnych w mózgu na łączną (całkowitą) objętość istoty szarej, istoty białej, jąder podstawy, pnia mózgu, mózdzku oraz układu komorowego. W tym celu, aby uzyskać łączną objętość istoty szarej zsumowano objętość wszystkich obszarów istoty szarej w zakresie półkul mózgu, aby uzyskać całkowitą objętość istoty białej zsumowano objętość wszystkich obszarów istoty białej w zakresie półkul mózgu, natomiast w celu uzyskania całkowitej objętości jąder podstawy zsumowano objętość wszystkich jąder podstawy. W części 3 analizowano zależność pomiędzy wynikami pomiarów wolumetrycznych, a wynikami testu psychologicznego MOCA.

Porównanie pomiarów wolumetrycznych poszczególnych obszarów mózgu pomiędzy grupami została wykonana przy pomocy testów Manna-Whitney'a (dla zmiennych jakościowych z dwiema

kategoriami jak np. płeć, zamieszkanie, cukrzyca), Kruskala-Wallisa (dla zmiennych jakościowych z trzema bądź więcej grupami np. palenie, BMI) lub współczynnika korelacji Spearmana (dla zmiennych ilościowych np. wiek). Za pomocą testu Wilcoxon analizowano zależność wpływu uzyskanych wyników testu MOCA. W niniejszej pracy analizowano niezależny wpływ poszczególnych czynników.

Obliczenia zostały wykonane przy pomocy pakietu R for windows (wersja 3.6.1). Za istotnie statyczne wyniki uznawano, gdy wartość p była $\leq 0,05$.

4. Wyniki

4.1. Rozkład cech epidemiologicznych w grupie badanej

Grupa badana niniejszej pracy doktorskiej liczyła 200 osób w wieku od 40 do 80 lat. 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 oceniane za pomocą skali Fazekasa występowały z częstotliwością 62% okołokomorowo (FazP), natomiast nieco częściej w lokalizacji podkorowej (FazS) 69,5%. Zmiany o znacznym nasileniu, które określał parametr high WMHs stwierdzone były jedynie u 4,5% badanych. Żadna z przebadanych osób nie miała wcześniej zdiagnozowanych zaburzeń funkcji poznawczych. Jednak u 34,5% stwierdzono objawy łagodnych zaburzeń funkcji poznawczych (MCI), a 65,5% badanych uzyskało prawidłowy wynik testu psychologicznego MOCA. Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli (Tab. 5).

Tabela 5. Rozkład cech epidemiologicznych w grupie badanej.

Cecha/parametr	Liczba osób (%)	
Cukrzyca	TAK	61/200 (30,5%)
	NIE	139/200 (69,5%)
Nadciśnienie tętnicze	TAK	105/200 (52,5%)
	NIE	95/200 (47,7%)
Hiperlipidemia	TAK	104/200 (52%)
	NIE	96/200 (48%)
Waga (BMI)	Prawidłowa	55/200 (27,5%)
	Nadwaga	78/200 (39%)
	Otyłość	67/200 (33,5%)
Palenie	Nigdy niepalący	77/200 (38,5%)
	Aktualnie palący	34/200 (17%)
	Palący w przeszłości	89/200 (44,5%)
Spożycie alkoholu	TAK	51/200 (25,5%)
	NIE	149/200 (74,5%)
Kontakt z metalami	TAK	28/200 (14%)
	NIE	172/200 (86%)
Miejsce zamieszkania	Miasto	164/200 (82%)
	Wieś	36/200 (18%)
WMHs	Okołokomorowe (FazP)	124/200 (62%)
	Podkorowe (FazS)	139/200 (69,5%)
	High WMHs.	9/200 (4,5%)
Udary lakunarne	TAK	0/200 (0%)
Mikrokrwawienia	TAK	0/200 (0%)
Wynik testu MOCA	< 26 pkt	69/200 (34,5%)
	> 26pkt	131/200 (65,5%)

4.2. Część 1: Analiza wpływu badanych czynników na objętość poszczególnych szczegółowych obszarów mózgu

Ocena zależności pomiędzy analizowanymi czynnikami epidemiologicznymi oraz zmianami naczyniopochodnymi w mózgu, a uzyskanymi wynikami pomiarów wolumetrycznych poszczególnych struktur mózgowia.

4.2.1. Wiek

Wykazano istotną statystycznie ($p < 0,05$) zależność pomiędzy wiekiem a zmniejszeniem objętości wielu struktur mózgowych (istota szara – 21 lokalizacji, istota biała – 35 lokalizacji, jądra podstawy – 9 lokalizacji, mózdzek) oraz zwiększeniem objętości układu komorowego (Tab. 6).

Tabela 6. Średnia objętość struktur mózgowych wykazujących istotnie statystycznie różnice w grupach wiekowych.

Lokalizacja	OBJĘTOŚĆ (mm ³) dla poszczególnych grup wiekowych			p	Lokalizacja	OBJĘTOŚĆ (mm ³) dla poszczególnych grup wiekowych			p
	<45 r.ż.	45-65 r.ż.	>65 r.ż.			<45 r.ż.	45-65 r.ż.	>65 r.ż.	
Right and Left Superior Frontal Gyrus (wm)	13,99	14,11	12,54	0,0001	Right Putamen	3,89	3,98	3,89	0,0092
Right and Left Middle Frontal Gyrus (wm)	6,07	6,06	5,09	0,0001	Right and Left Thalami	7,29	6,62	6,42	0,0001
Right Pars Opercularis (wm)	1,92	1,91	1,69	0,0001	Right and Left Lateral Geniculate Nucleus	0,28	0,26	0,25	0,0001
Right Pars Triangularis (wm)	4,16	4,15	3,66	0,0001	Right and Left Superior Colliculus	0,14	0,15	0,14	0,014
Right Pars Orbitalis (wm)	0,72	0,70	0,59	0,0001	Right and Left Mammillary Body	0,13	0,12	0,11	0,015
Right Transvers Frontal Gyrus (wm)	0,58	0,61	0,59	0,0001	Cerebellum	139,91	137,92	130,92	0,0001
Right Anterior Orbito-Frontal Gyrus (wm)	0,73	0,74	0,61	0,0001	Left Superior Frontal Gyrs (gm)	42,18	39,07	38,43	0,025
Right Lateral Orbito-Frontal Gyrus (wm)	0,88	0,89	0,75	0,0001	Right Middle Frontal Gyrus (gm)	19,29	19,29	19,15	0,027
Right and Left Cingulate Gyrus (wm)	5,96	5,72	4,48	0,0055	Left Pars Orbitals (gm)	3,20	2,35	2,22	0,0001
Right and Left Post-Central Gyrus (wm)	8,73	8,90	8,21	0,0011	Right Transvers Frontal Gyrus (gm)	3,52	3,55	3,24	0,011
Right and Left Supramarginal Gyrus (wm)	7,30	6,72	5,70	0,0001	Left Middle Orbito-Frontal Gyrus (gm)	2,89	2,87	2,58	0,0012
Right and Left Angular Gyrus (wm)	6,23	5,52	4,35	0,0001	Right and Left Anterior Orbito-Frontal Gyrus (gm)	3,18	3,08	2,94	0,038
Right and Left Superior Parietal Gyrus (wm)	5,74	5,16	4,57	0,0001	Left Posterior Orbito-Frontal Gyrus (gm)	5,06	4,92	4,69	0,0001
Right and Left Pre-Cuneus (wm)	5,72	5,16	4,96	0,0002	Left Lateral Orbito-Frontal Gyrus (gm)	3,05	2,83	2,40	0,0001
Right and Left Temporal Pole (wm)	2,51	2,49	2,15	0,0001	Left Post-Central Gyrus (gm)	22,98	19,12	19,33	0,042
Right Superior Temporal Gyrus (wm)	5,29	4,89	3,94	0,0001	Left Superior Parietal Gyrus (gm)	24,00	18,10	18,45	0,037
Right Middle Temporal Gyrus (wm)	5,72	5,14	3,95	0,0001	Left Temporal Pole (gm)	10,47	10,28	9,37	0,0014
Right Inferior Temporal Gyrus (wm)	4,02	3,85	3,08	0,0001	Left Superior Temporal Gyrus (gm)	15,02	13,36	12,60	0,0001
Right and Left Fusiforme Gyrus (wm)	5,82	5,46	5,31	0,026	Left Middle Temporal Gyrus (gm)	22,15	19,37	18,19	0,0001
Right and Left Superior Occipitale Gyrus (wm)	1,54	1,38	1,19	0,0001	Left Inferior temporal Gyrus (gm)	18,44	16,48	15,3	0,0001
Right and Left Middle Occipitale Gyrus (wm)	1,99	1,68	1,26	0,0001	Right and Left Fusiforme Gyrus (gm)	10,49	9,73	9,52	0,0078
Right Inferior Occipitale Gyrus (wm)	2,71	2,54	2,09	0,0001	Right and Left Middle Occipitale Gyrus (gm)	5,68	5,20	5,09	0,03
Right Insula (wm)	1,12	1,25	1,17	0,0022	Right and Left Lingual Gyrus (gm)	11,61	9,73	9,71	0,02
Ventricular System	6,32	7,32	9,69	0,0001					

4.2.2. Płeć

Analiza wykazała istotną zależność pomiędzy objętością wszystkich badanych struktur mózgowych a płcią. U kobiet zaobserwowano mniejszą objętość we wszystkich badanych okolicach mózgu.

4.2.3. Cukrzyca

Wykazano istotną statystycznie zależność pomiędzy występowaniem cukrzycy a zmniejszeniem objętości struktur mózgowych (istota szara – 2 lokalizacje, istota biała – 11 lokalizacji). Ponadto nie wykazano zależności pomiędzy występowaniem cukrzycy a zwiększeniem objętości układu komorowego (Tab. 7).

Tabela 7. Średnia objętość struktur mózgowych wykazujących istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami osób z cukrzycą i bez cukrzycy.

Lokalizacja	Bez cukrzycy (mm ³)	Cukrzyca (mm ³)	p
Left Middle Orbito-Frontal Gyrus (gm)	2,89	2,54	0,0057
Left Temporal Pole (gm)	10,4	9,3	0,0024
Right Superior Frontal Gyrus (wm)	13,95	12,82	0,0055
Right Middle Frontal Gyrus (wm)	5,9	5,6	0,004
Right Lateral Orbito-Frontal Gyrus (wm)	0,86	0,82	0,033
Right Paracentral Lobule (wm)	3,07	2,85	0,025
Left Cingulate gyrus (wm)	6,2	5,8	0,045
Right Post-Central Gyrus (wm)	8,92	8,14	0,0031
Right Angular Gyrus (wm)	5,40	4,7	0,017
Right Superior Temporal Gyrus (wm)	4,76	4,23	0,0327
Right Middle Temporal Gyrus (wm)	5,0	4,3	0,0033
Right Inferior Temporal Gyrus (wm)	3,73	3,4	0,012
Right Parahippocampal Gyrus (wm)	1,9	1,8	0,0293

4.2.4. Nadciśnienie tętnicze

Nie wykazano istotnej zależności pomiędzy występowaniem nadciśnienia tętniczego a objętością badanych struktur mózgowych w obrębie istoty szarej, istoty białej, jąder podstawy, pnia mózgu, mózdzku oraz układu komorowego.

4.2.5. Hiperlipidemia

Wykazano istotną statystycznie zależność pomiędzy występowaniem hiperlipidemii a zmniejszeniem objętości struktur mózgowych (istota szara - 3 lokalizacje, istota biała - 2 lokalizacje, jądra podstawy - 7 lokalizacji). Ponadto nie wykazano zależności pomiędzy występowaniem hiperlipidemii a zwiększeniem objętości układu komorowego (Tab. 8).

Tabela 8 Średnia objętość struktur mózgowych wykazujących istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami osób z hiperlipidemią i prawidłowym stężeniem cholesterolu.

Lokalizacja	Prawidłowe stężenie cholesterolu (mm ³)	Hiperlipidemia (mm ³)	p
Left Globus Pallidus	1,55	1,48	0,0096
Right Nucleus Accumbens	0,21	0,19	0,02
Left Nucleus Accumbens	0,17	0,16	0,04
Left Claustrum	0,60	0,57	0,019
Right Basal Forebrain	1,72	1,66	0,043
Left Basal Forebrain	1,72	1,65	0,023
Left Medial Geniculate Nucleus	0,15	0,14	0,046
Left Paracentral Lobule (gm)	5,56	5,22	0,018
Right Temporal Pole (gm)	15,31	14,57	0,0046
Right Hippocampus (gm)	2,99	2,86	0,038
Left Temporal Pole (wm)	3,03	2,75	0,0098
Left Amygdala (wm)	0,23	0,15	0,0037

4.2.6. Palenie papierosów

Wykazano istotną statystycznie zależność pomiędzy paleniem papierosów a zmniejszeniem objętości jedynie 2 struktur mózgowych (istota szara – 1 lokalizacja, istota biała – 1 lokalizacja). Ponadto nie wykazano zależności pomiędzy paleniem papierosów a zwiększeniem objętości układu komorowego (Tab. 9).

Tabela 9. Średnia objętość struktur mózgowych wykazujących istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami osób palących aktualnie (current), byłych palaczy (former) oraz nigdy niepalących (never).

Lokalizacja	Never (mm ³)	Current (mm ³)	Former (mm ³)	p
Left Pars Orbitals (gm)	2,29	2,56	2,26	0,033
Left Transverse Temporal Gyrus (gm)	1,81	1,73	1,88	0,016

4.2.7. Spożycie alkoholu

Wykazano istotną statystycznie zależność pomiędzy spożyciem alkoholu a zmniejszeniem objętości jedynie 4 struktur mózgowych (jądra podstawy– 3 lokalizacje, istota biała – 1 lokalizacja). Ponadto nie wykazano zależności pomiędzy spożyciem alkoholu a zwiększeniem objętości układu komorowego (Tab. 10).

Tabela 10. Średnia objętość struktur mózgowych wykazujących istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami osób spożywających alkohol i osób deklarujących brak spożycia.

Lokalizacja	Brak spożycia alkoholu (mm ³)	Spożycie alkoholu (mm ³)	p
Left Thalamus	6,85	6,66	0,017
Right and Left Lateral Geniculate Nuclei	0,27	0,25	0,0073
Left Middle Occipital Gyrus (wm)	3,34	3,16	0,049

4.2.8. Kontakt z metalami ciężkimi

Wykazano istotną statystycznie zależność pomiędzy narażeniem na kontakt z metalami ciężkimi a zmniejszeniem objętości jedynie 2 struktur mózgowych (istota szara – 2 lokalizacje). Ponadto nie wykazano zależności pomiędzy narażeniem na kontakt z metalami ciężkimi a zwiększeniem objętości układu komorowego (Tab. 11).

Tabela 11. Średnia objętość struktur mózgowych wykazujących istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami osób narażonych na kontakt z metalami i osób deklarujących brak kontaktu z metalami.

Lokalizacja	Brak kontaktu z metalami (mm ³)	Kontakt z metalami (mm ³)	p
Left Hippocampus (gm)	2,44	2,23	0,036
Left Inferior Occipital Gyrus (gm)	8,23	8,17	0,017

4.2.9. Waga (BMI)

Wykazano istotną statystycznie zależność pomiędzy wagą (podwyższona wartość BMI) a zmniejszeniem objętości struktur mózgowych (istota szara – 4 lokalizacje, istota biała – 11 lokalizacji, mózdzek). Ponadto nie wykazano zależności pomiędzy wagą a zwiększeniem objętości układu komorowego (Tab. 12).

Tabela 12. Średnia objętość struktur mózgowych wykazujących istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami osób z prawidłową masą ciała, z otyłością i nadwagą.

Lokalizacja	Prawidłowa waga (mm ³)	Otyłość (mm ³)	Nadwaga (mm ³)	p
Cerebellum	138,23	138,26	131,47	0,037
Left Gyrus Rectus (gm)	14,32	15,27	14,24	0,077
Left Temporal Pole (gm)	10,67	9,89	9,62	0,026
Left Hippocampus (gm)	1,07	1,09	1,04	0,0035
Left Lingual Gyrus (gm)	7,60	7,82	6,91	0,0016
Right Superior Frontal Gyrus (wm)	14,34	13,56	13,13	0,0033
Left Superior Frontal Gyrus (wm)	16,51	15,59	15,18	0,031
Right Middle Frontal Gyrus (wm)	6,08	5,64	5,59	0,0074
Right Pars Opercularis (wm)	1,94	1,82	1,79	0,021
Right Transvers Frontal Gyrus (wm)	0,63	0,60	0,59	0,026
Right Paracentral Lobule (wm)	3,17	2,89	2,98	0,016
Right Superior Temporal Gyrus(wm)	4,93	4,41	4,52	0,01
Right Middle Temporal Gyrus (wm)	5,25	4,45	4,70	0,0001
Right Superior Occipital Gyrus(wm)	1,39	1,20	1,38	0,0056
Right Middle Occipital Gyrus (wm)	1,67	1,44	1,54	0,0057
Right Inferior Occipital Gyrus(wm)	2,58	2,24	2,42	0,0025

4.2.10. Miejsce zamieszkania

Wykazano istotną statystycznie zależność pomiędzy miejscem zamieszkania a zmniejszeniem objętości struktur mózgowych (istota szara – 5 lokalizacji, istota biała – 17 lokalizacji, jądra podstawy – 4 lokalizacje). Ponadto nie wykazano zależność pomiędzy miejscem zamieszkania a objętością układu komorowego (Tab. 13).

Tabela 13. Średnia objętość struktur mózgowych wykazujących istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami osób zamieszkujących wieś i miasto.

Lokalizacja	Wieś (mm ³)	Miasto(mm ³)	p
Right and Left Lateral Geniculate Nucleus	0,27	0,25	0,037
Right Mamillary Body	0,14	0,11	0,015
Left Mamillary Body	0,15	0,12	0,021
Left Posterior Orbito-Frontal Gyrus (gm)	5,15	4,76	0,032
Left Angular Gyrus (gm)	12,46	11,69	0,029
Left Superior Parietal Gyrus (gm)	19,42	18,15	0,029
Left Superior Occipital Gyrus (gm)	3,04	2,73	0,034
Right Lingual Gyrus (gm)	10,32	9,67	9,67
Right Pars Opercularis (wm)	4,22	3,94	0,041
Right Pars Triangularis (wm)	4,22	3,94	0,041
Left Lateral Orbito-Frontal Gyrus (wm)	0,62	0,69	0,042
Left Paracentral Lobule (wm)	3,31	3,03	0,031
Right Supramarginal Gyrus (wm)	6,71	6,34	0,046
Left Supramarginal Gyrus (wm)	7,66	7,20	0,0075
Right Angular Gyrus (wm)	5,56	5,07	0,041
Left Angular Gyrus (wm)	4,08	3,62	0,0034
Right Superior Parietal Gyrus (wm)	5,56	4,86	0,0065
Left Superior Parietal Gyrus (wm)	6,07	7,49	0,0001
Right Pre-Cuneus (wm)	5,38	5,05	0,041
Left Pre-Cuneus (wm)	6,05	5,60	0,039
Right Temporal Lobe (wm)	2,57	2,34	0,032
Right Superior Temporal Gyrus (wm)	4,93	4,52	0,014
Right Middle Temporal Gyrus (wm)	5,12	4,69	0,048
Right Inferior Temporal Gyrus (wm)	3,91	3,53	0,017
Right Insula (wm)	1,28	1,21	0,02

4.2.11. Okołoskomorowe zmiany naczyniopochodne typu WMHs (FazP)

Wykazano istotną statystycznie zależność pomiędzy okołoskomorowymi zmianami naczyniopochodnymi typu WMHs (FazP) a zmniejszeniem objętości struktur mózgowych (istota szara – 6 lokalizacji, istota biała – 16 lokalizacji). Ponadto wykazano zależność pomiędzy okołoskomorowymi zmianami naczyniopochodnymi typu WMHs (FazP) a zwiększeniem objętości układu komorowego (Tab. 14).

Tabela 14. Średnia objętość wybranych struktur mózgowych w grupie osób ze zmianami naczyniopochodnymi typu WMHs zlokalizowanymi okołoskomorowo (FazP) w zakresie normy wiekowej i grupą osób z patologicznym nasileniem tych zmian.

Lokalizacja	FazP – norma (mm ³)	FazP – patologia(mm ³)	p
Right Middle Frontal Gyrus (gm)	17,89	17,37	0,034
Left Pars Triangularis (gm)	7,74	7,25	0,0013
Right Pre-cetral Gyrus (gm)	16,79	16,32	0,046
Left Transvers Frontal Gyrus (gm)	2,98	2,67	0,0001
Left Inferior Temporal Gyrus (gm)	16,73	15,80	0,0033
Right Superior Occipital Gyrus (gm)	4,02	3,79	0,032
Right Superior Frontal Gyrus (wm)	14,26	13,18	0,0001
Left Superior Frontal Gyrus (wm)	16,20	15,35	0,031
Right Middle Frontal Gyrus (wm)	1,33	1,08	0,0001
Right Pars Opercularis (wm)	1,93	1,79	0,0001
Right Pars Triangularis (wm)	4,15	3,89	0,002
Right Anterior Orbito-Frontal Gyrus (wm)	0,74	0,67	0,0036
Right Lateral Orbito-Frontal Gyrus (wm)	0,90	0,82	0,0001
Right Supramarginal Gyrus (wm)	6,70	6,23	0,0025
Right Angular Gyrus (wm)	5,48	4,96	0,0042
Left Angular Gyrus (wm)	3,91	3,57	0,0066
Right Temporal Lobe (wm)	2,53	2,29	0,0065
Right Superior Temporal Gyrus (wm)	4,94	4,38	0,0001
Right Inferior Temporal Gyrus (wm)	0,82	3,46	0,0025
Right Fusiforme Gyrus (wm)	4,11	3,82	0,011
Right Middle Occipital Gyrus (wm)	1,67	1,47	0,0005
Right Inferior Occipital Gyrus (wm)	2,51	2,33	0,021
Ventricular System	6,80	8,84	0,0001

4.2.12. Podkorowe zmiany naczyniopochodne typu WMHs (FazS)

Wykazano istotną statystycznie zależność pomiędzy podkorowymi zmianami naczyniopochodnymi typu WMHs (FazS) a zmniejszeniem objętości struktur mózgowych (istota szara – 15 lokalizacji, istota biała – 24 lokalizacji, jądra podstawy – 2 lokalizacje). Ponadto wykazano zależność pomiędzy podkorowymi zmianami naczyniopochodnymi typu WMHs (FazS) a zwiększeniem objętości układu komorowego (Tab. 15).

Tabela 15. Średnia objętość wybranych struktur mózgowych w grupie osób ze zmianami naczyniopochodnymi typu WMHs zlokalizowanymi podkorowo (FazS) w zakresie normy wiekowej i grupą osób z patologicznym nasileniem tych zmian.

Lokalizacja	FazS–norma (mm ³)	FazS – patologia (mm ³)	p
Right Mamillary Body	0,13	0,12	0,027
Left Mamillary Body	0,14	0,13	0,043
Left Superior Frontal Gyrus (gm)	31,66	30,26	0,033
Right Middle Frontal Gyrus (gm)	18,16	17,31	0,017
Left Pars Triangularis (gm)	7,78	7,27	0,0014
Left Pars Orbitalis (gm)	2,53	2,25	0,0033
Right Pre-Central Gyrus (gm)	17,16	16,22	0,002
Left Pre-Central Gyrus (gm)	15,08	14,44	0,0028
Right Middle Orbito-Frontal Gyrus (gm)	3,77	3,51	0,0055
Left Middle Orbito-Frontal Gyrus (gm)	2,95	2,70	0,0095
Left Posterior Orbito-Frontal Gyrus (gm)	5,07	4,73	0,016
Left Lateral Orbito-Frontal Gyrus (gm)	2,94	2,59	0,001
Right Superior Parietal Frontal Gyrus (gm)	17,89	16,98	0,046
Left Superior Parietal Frontal Gyrus (gm)	19,14	18,09	0,022
Left Temporal Pole (gm)	10,47	9,78	0,043
Left Superior Temporal Gyrus (gm)	13,64	12,96	0,015
Left Lingual Gyrus (gm)	7,92	9,19	0,0001
White Matter Cerebrum	189,19	181,83	0,037
Right Superior Frontal Gyrus (wm)	14,38	13,25	0,002
Left Superior Frontal Gyrus (wm)	16,41	14,35	0,032

Lokalizacja	FazS–norma (mm ³)	FazS – patologia (mm ³)	p
Right Middle Frontal Gyrus (wm)	6,15	5,56	0,0009
Right Pars Opercularis (wm)	1,95	1,79	0,0036
Right Pars Triangularis (wm)	4,18	3,89	0,015
Right Middle Orbito-Frontal Gyrus (wm)	1,23	1,14	0,025
Right Anterior Orbito-Frontal Gyrus (wm)	0,77	0,67	0,0002
Right Lateral Orbito-Frontal Gyrus (wm)	0,91	0,82	0,0001
Right Supramarginal Gyrus (wm)	6,73	6,26	0,017
Right Angular Gyrus (wm)	5,56	4,98	0,0056
Left Angular Gyrus (wm)	3,94	3,60	0,029
Right Superior Parietal Gyrus (wm)	5,36	4,82	0,004
Right Precuneus (wm)	5,35	5,01	0,045
Left Precuneus (wm)	6,07	5,50	0,0086
Right Temporal Pole (wm)	2,55	2,31	0,004
Right Superior Temporal Gyrus (wm)	4,92	4,45	0,0018
Right Middle Temporal Gyrus (wm)	5,18	4,58	0,0012
Right Inferior Temporal Gyrus (wm)	3,88	3,48	0,0019
Right Fusiforme Gyrus (wm)	4,24	3,79	0,0002
Left Parahippocampal Gyrus (wm)	2,04	2,83	0,0069
Right Amygdala (wm)	0,13	0,12	0,0016
Right Middle Occipital Gyrus (wm)	1,69	1,49	0,0008
Right Inferior Occipital Gyrus (wm)	2,54	2,33	0,01
Ventricular system	7,27	8,42	0,035

4.2.13. Nasilone zmiany naczyniopochodne typu WMHs (high WMHs)

Wykazano istotną statystycznie zależność pomiędzy nasilonymi zmianami naczyniopochodnymi typu WMHs (high WMHs) a zmniejszeniem objętości struktur mózgowych jedynie dla 3 lokalizacji (istota szara – 2 lokalizacje, istota biała – 1 lokalizacja). Ponadto wykazano zależność pomiędzy parametrem high WMHs a zwiększeniem objętości komory III (Tab. 16).

Tabela 16 Średnia objętość wybranych struktur mózgowych w grupie osób ze zmianami naczyniopochodnymi typu WMHs <4 i grupą osób ze zmianami WMHs ≥4.

Lokalizacja	WMHs < 4 (mm ³)	WMHs ≥ 4 (mm ³)	p
Left Transvers Frontal Gyrus (gm)	2,80	2,40	0,049
Left Middle Orbito-Frontal Gyrus (gm)	2,79	2,41	0,024
Right Precuneus (wm)	5,14	4,44	0,028
Third Ventricle	2,59	3,08	0,008

Tabela 17 przedstawia podsumowanie liczby lokalizacji w obrębie analizowanych poszczególnych obszarów mózgu, na które wpływały wszystkie badane czynniki.

Tabela 17. Podsumowanie liczby lokalizacji w obrębie analizowanych poszczególnych obszarów mózgu, na które wpływały wszystkie badane czynniki.

Czynnik	GM Liczba lokalizacji	WM Liczba lokalizacji	Jądra podstawy Liczba lokalizacji	Pień mózgu (+/-)	Mózdzek (+/-)	Układ komorowy (+/-)
Wiek	21	35	9	-	+	+
Płeć	146	146	24	+	+	+
Cukrzyca	2	11	0	-	-	+
Nadciśnienie tętnicze	0	0	0	-	-	-
Hiperlipidemia	3	2	7	-	-	-
Waga (BMI)	4	11	0	-	+	-
Palenie papierosów	2	0	0	-	-	-
Spożycie alkoholu	0	1	3	-	-	-
Kontakt z metalami	2	0	0	-	-	-
Miejsce zamieszkania	5	17	4	-	-	-
FazP	6	16	0	-	-	+
FazS	15	24	2	+	-	+
HighWMHs	2	1	0	-	-	+

„+” – wykazano związek, „-” - brak związku

GM- istota szara, **WM-** istota biała

4.3. Część 2: Analiza wpływu badanych czynników na duże obszary mózgu

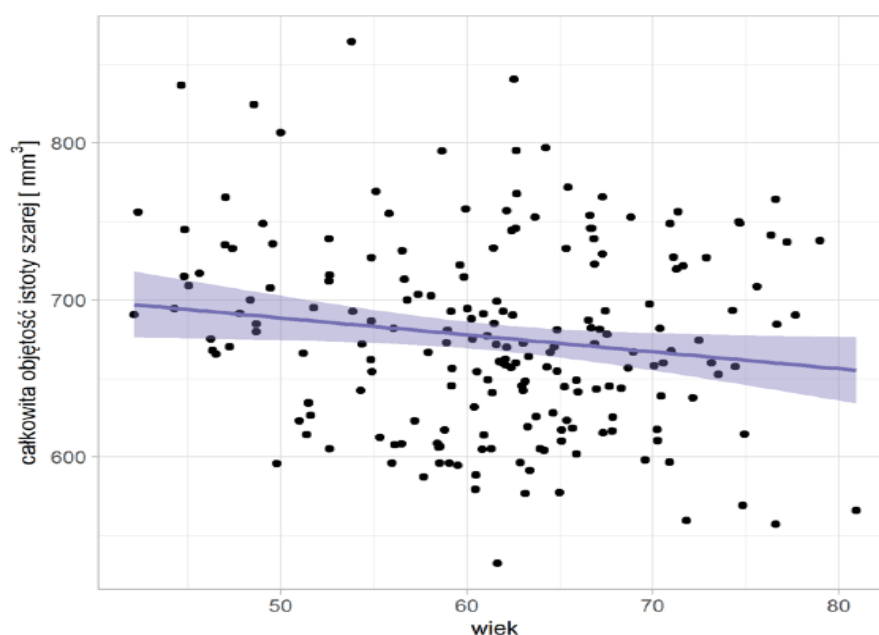
Ocena zależności pomiędzy analizowanymi czynnikami epidemiologicznymi oraz zmianami naczyniopochodnymi w mózgu a wynikami pomiarów wolumetrycznych dla głównych obszarów mózgowia takich jak: całkowita objętość istoty szarej mózgu, całkowita objętość istoty białej mózgu, jądra podstawy, pień mózgu, mózdzek oraz układ komorowy.

4.3.1. Całkowita objętość istoty szarej

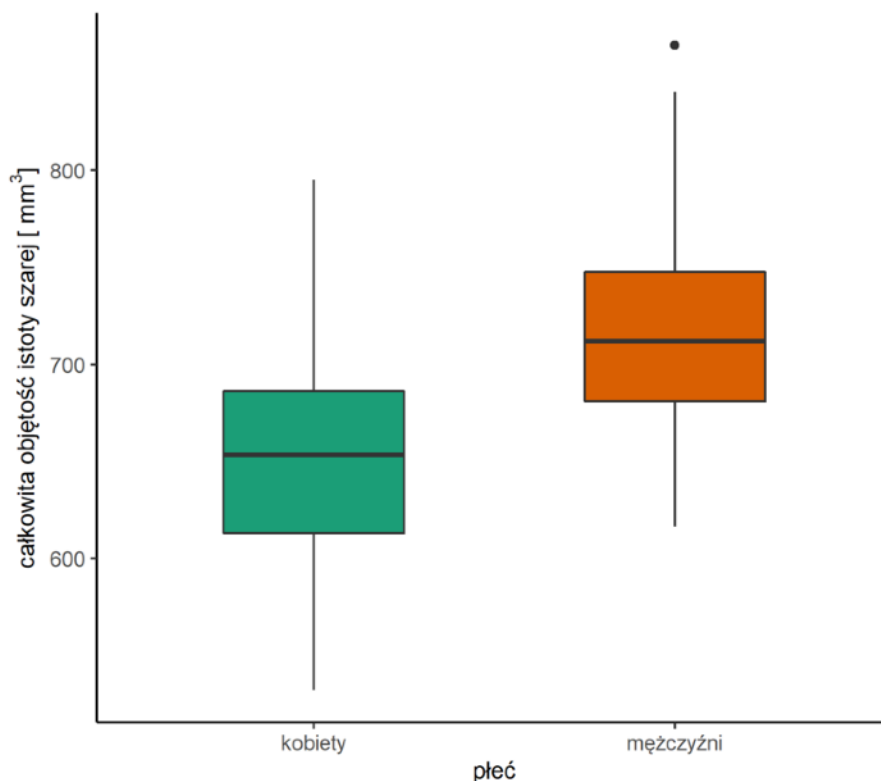
Analiza statystyczna wykazała, iż wpływ na całkowitą objętość istoty szarej miały takie czynniki jak: wiek, płeć, FazS. Istotnie statystycznie mniejsze wartości stwierdzono u osób starszych, kobiet oraz osób z nieprawidłowym wynikiem parametru FazS (Tab. 18, Ryc. 10-12).

Tabela 18. Czynniki mające istotny statystycznie wpływ na całkowitą objętość istoty szarej mózgu.

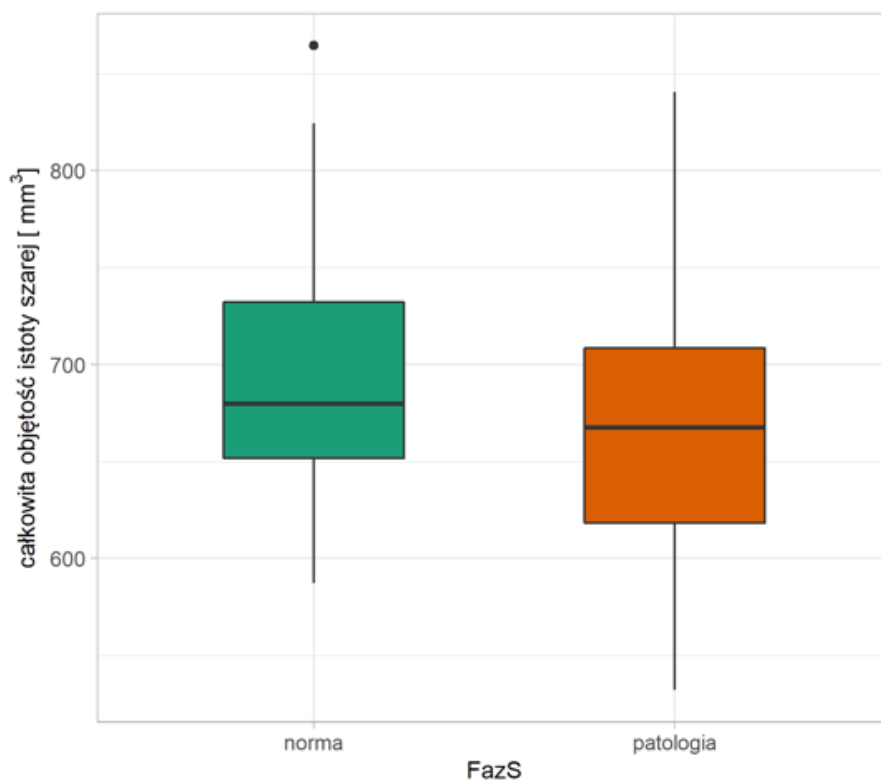
Czynniki		Objętość mm ³	Wartość p
Wiek	<45	739,6	0,035
	>45	673,7	
Płeć	K	653,7	0,0001
	M	717,8	
FazS	Norma	691,4	0,046
	Patologia	669,7	



Rycina 12. Wykres zależności między objętością istoty szarej mózgu a wiekiem.



Rycina 13. Wykresy pudełkowe przedstawiające różnice objętości istoty szarej pomiędzy kobietami a mężczyznami.



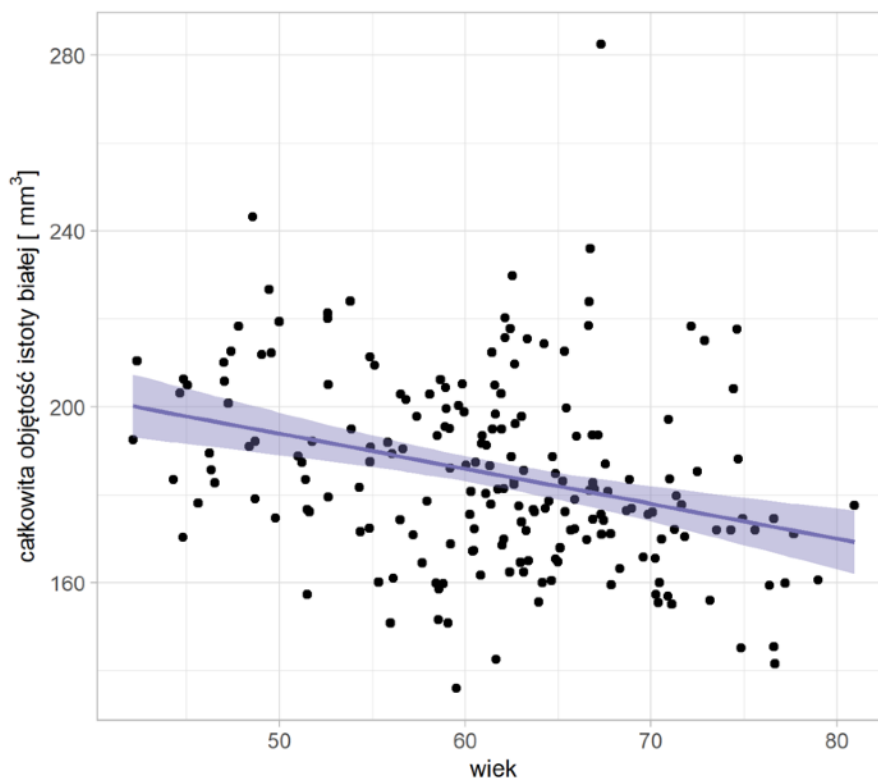
Rycina 14. Wykresy pudełkowe przedstawiające różnice objętości istoty szarej pomiędzy grupami z prawidłowym parametrem FazS oraz nieprawidłowym parametrem FazS.

4.3.2. Całkowita objętość istoty białej

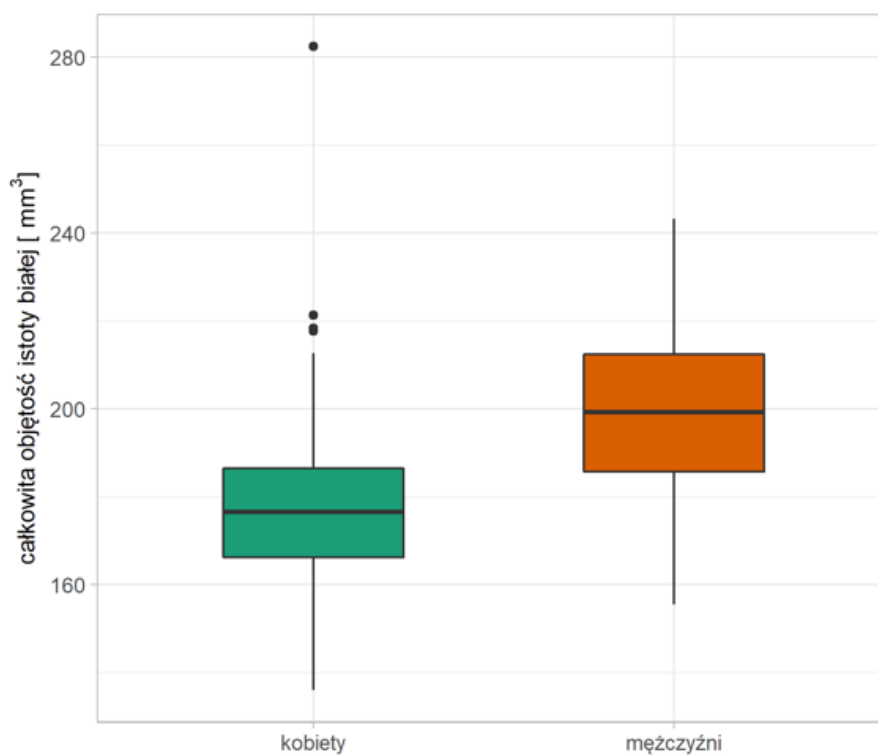
Analiza statystyczna wykazała, iż wpływ na całkowitą objętość istoty białej miały takie czynniki jak: wiek, płeć, miejsce zamieszkania, FazS. Istotnie niższe wartości stwierdzono dla kobiet, osób zamieszkujących miasto oraz osób z nieprawidłowym wynikiem parametru FazS (Tab. 19, Ryc. 13-16).

Tabela 19. Czynniki mające istotny statystycznie wpływ na całkowitą objętość istoty białej mózgu.

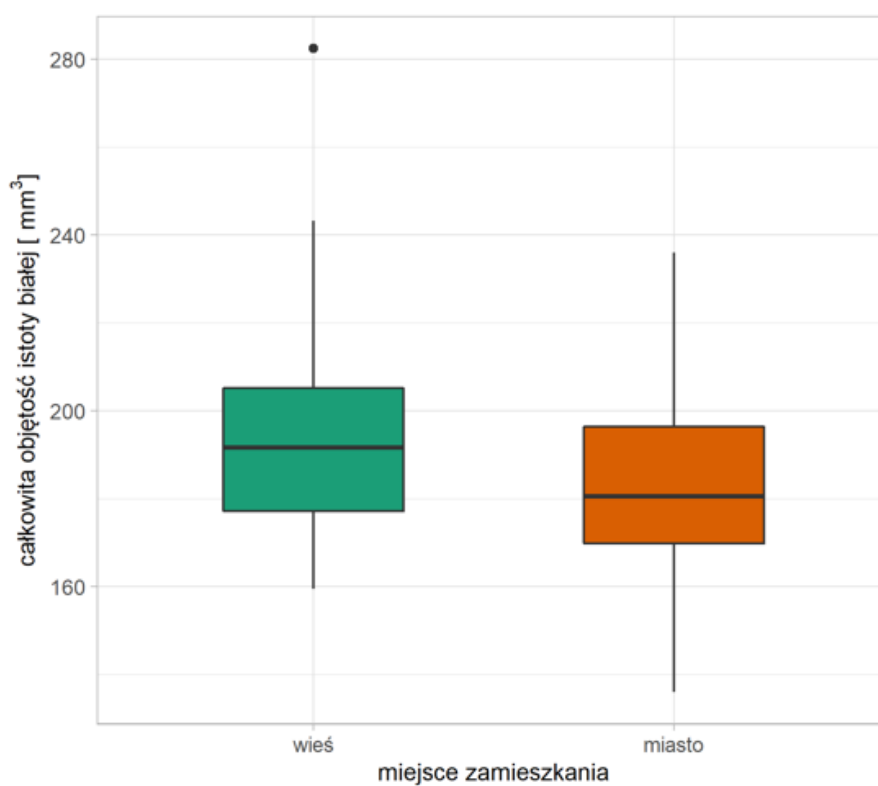
Czynniki		Objętość (mm ³)	Wartość p
Wiek	<45	194,4	0,0001
	>45	187,1	
Płeć	K	177,8	0,0001
	M	197,7	
Zamieszkanie	Miasto	182,8	0,016
	Wieś	193,5	
FazS	Norma	189,2	0,045
	Patologia	182,9	



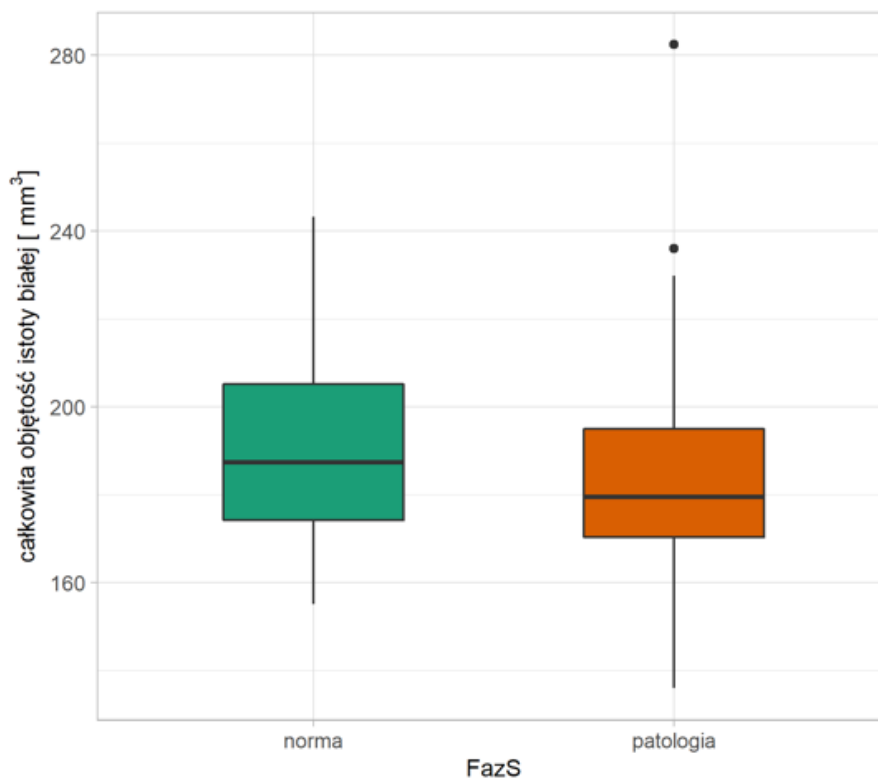
Rycina 15. Wykres zależności między objętością istoty białej mózgu a wiekiem.



Rycina 16. Wykresy pudełkowe przedstawiające różnice objętości istoty białej pomiędzy kobietami a mężczyznami.



Rycina 17. Wykresy pudełkowe przedstawiające różnice objętości istoty białej pomiędzy grupą zamieszkującą miasto a osobami zamieszkującymi wieś.



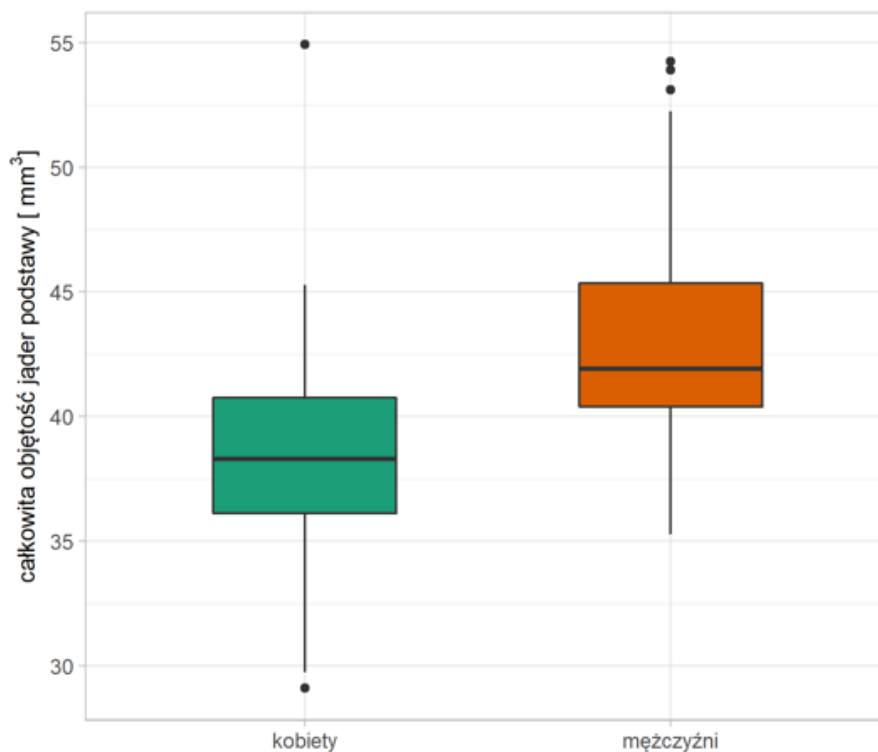
Rycina 18. Wykresy pudełkowe przedstawiające różnice objętości istoty białej pomiędzy grupami z prawidłowym (norma) i nieprawidłowym (patologia) parametrem FazS.

4.3.3. Jądra podstawy

Analiza statystyczna wykazała, iż wpływ na całkowitą objętość jąder podstawy miała jedynie płeć, przy czym istotnie niższe wartości stwierdzono dla kobiet (Tab. 20, Ryc. 17).

Tabela 20. Czynniki mający istotny statystycznie wpływ na całkowitą objętość jąder podstawy.

Czynniki	Objętość(mm ³)	Wartość p
Płeć K M	38,5 43,0	0,0001



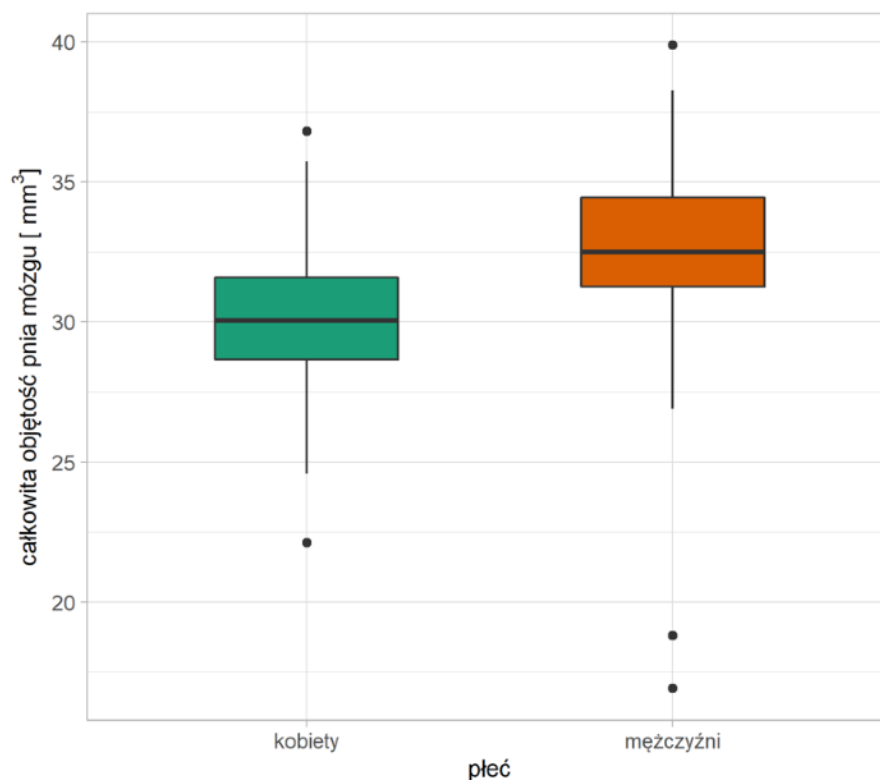
Rycina 19. Wykresy pudełkowe przedstawiające różnice objętości jąder podstawy pomiędzy kobietami a mężczyznami.

4.3.4. Pień Mózgu

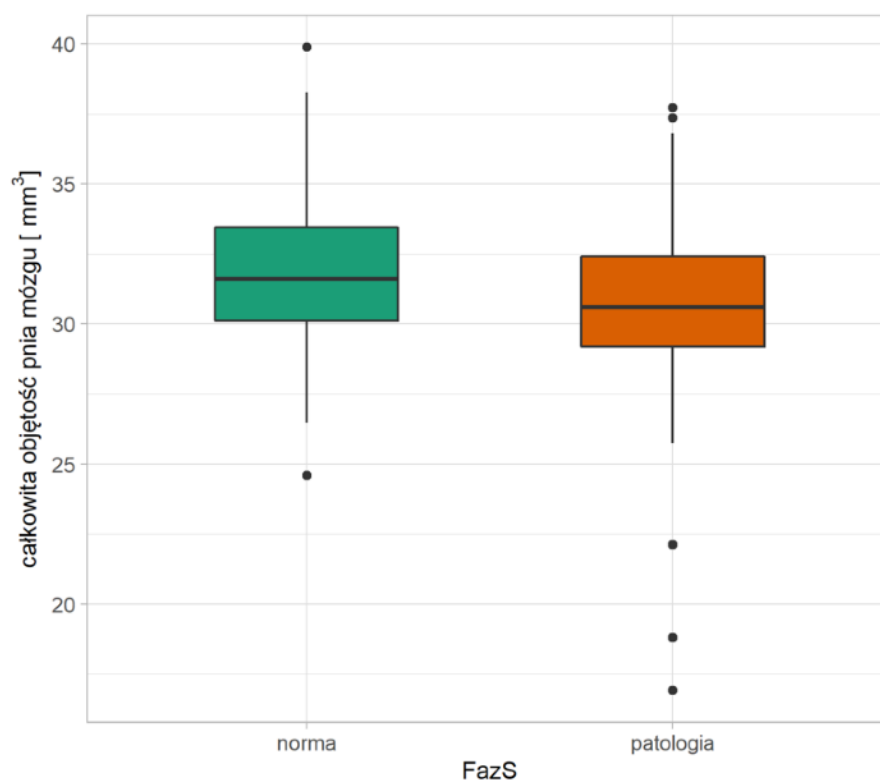
Analiza statystyczna wykazała, iż wpływ na całkowitą objętość pnia mózgu miały takie czynniki jak: płeć, FazS, przy czym istotnie niższe wartości stwierdzono dla kobiet oraz osób z nieprawidłowym wynikiem parametrów FazS (zmiany podkorowe w istocie białej) (Tab. 21, Ryc. 18-19).

Tabela 21. Czynniki mające istotny statystycznie wpływ na całkowitą objętość pnia mózgu.

Czynniki		Objętość mm ³	Wartość p
Płeć	K	30,1	0,0001
	M	32,5	
FazS	Norma	31,7	0,043
	Patologia	30,6	



Rycina 20. Wykresy pudełkowe przedstawiające różnice objętości pnia mózgu pomiędzy kobietami a mężczyznami.



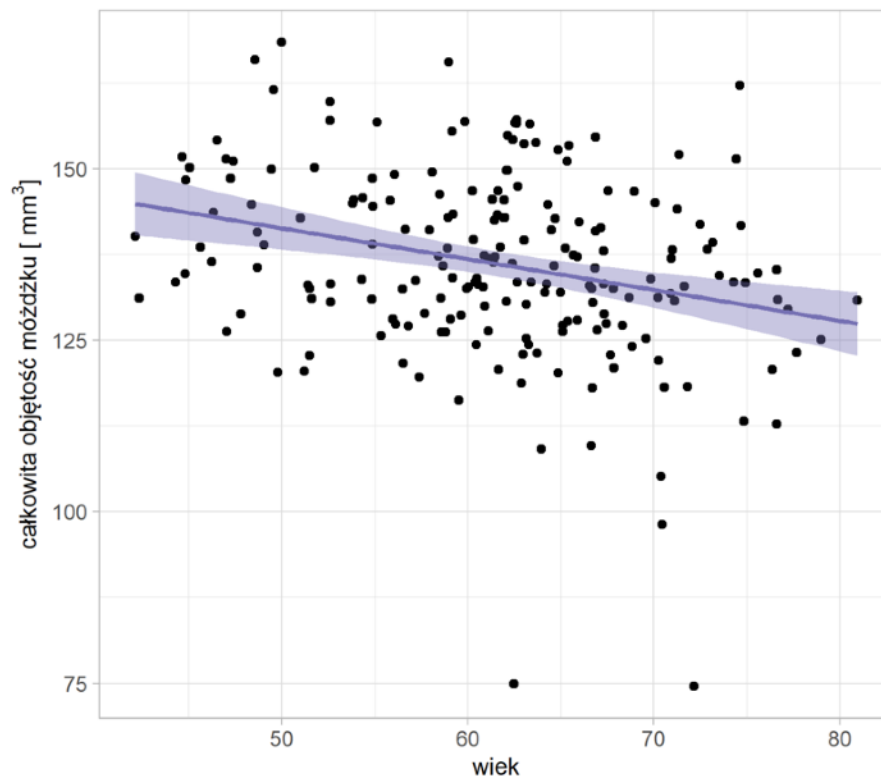
Rycina 21. Wykresy pudełkowe przedstawiające różnice objętości pnia mózgu pomiędzy grupami z prawidłowym (norma) i nieprawidłowym (patologia) parametrem FazS.

4.3.5. Mózdzek

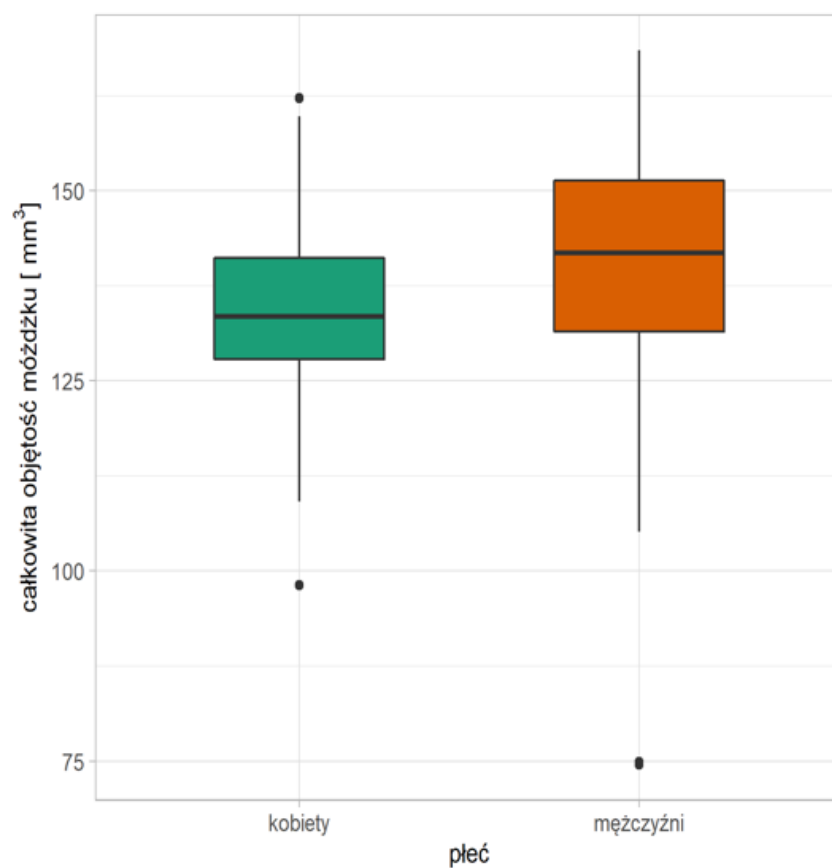
Analiza statystyczna wykazała, iż wpływ na całkowitą objętość mózdzku miały takie czynniki jak: wiek, płeć i waga. Istotnie niższe wartości stwierdzono u osób starszych, kobiet oraz osób z nadwagą (Tab. 22, Ryc. 20-22).

Tabela 22. Czynniki mające statystycznie istotny wpływ na całkowitą objętość mózdzku.

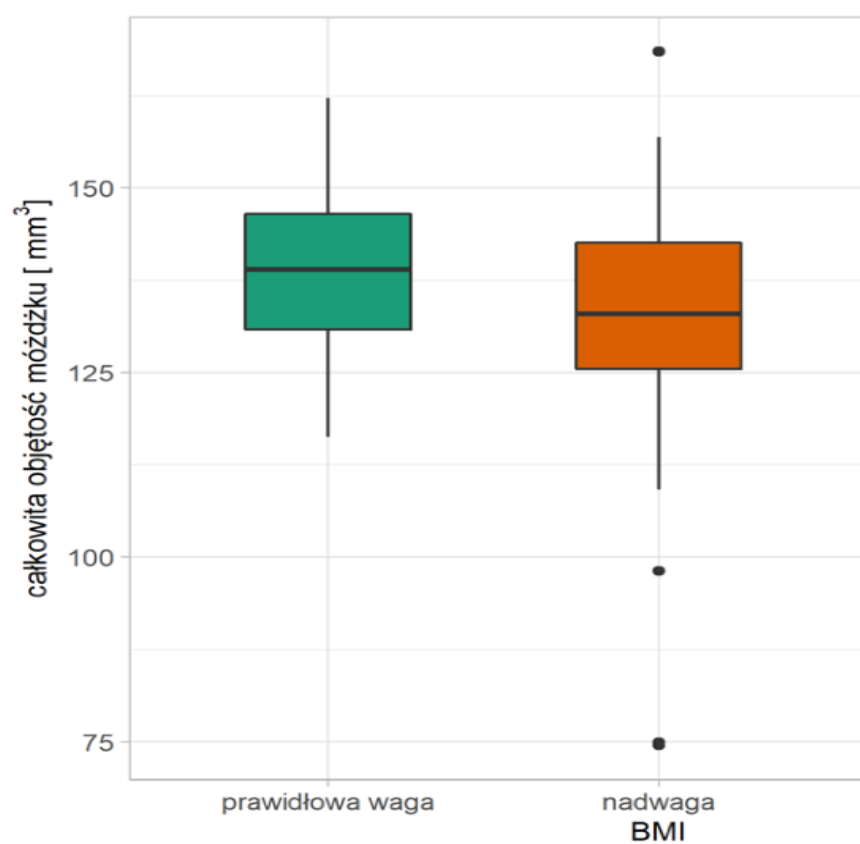
Czynniki		Objętość mm ³	Wartość p
Wiek	<45	139,9	0,0002
	>45	138,5	
Płeć	K	134,4	0,0007
	M	139,5	
Waga (BMI)	Norma	138,2	0,043
	Patologia	132,9	



Rycina 22. Wykres zależności między objętością mózdzku a wiekiem.



Rycina 23. Wykresy pudełkowe przedstawiające różnice objętości mózdzku pomiędzy kobietami a mężczyznami.



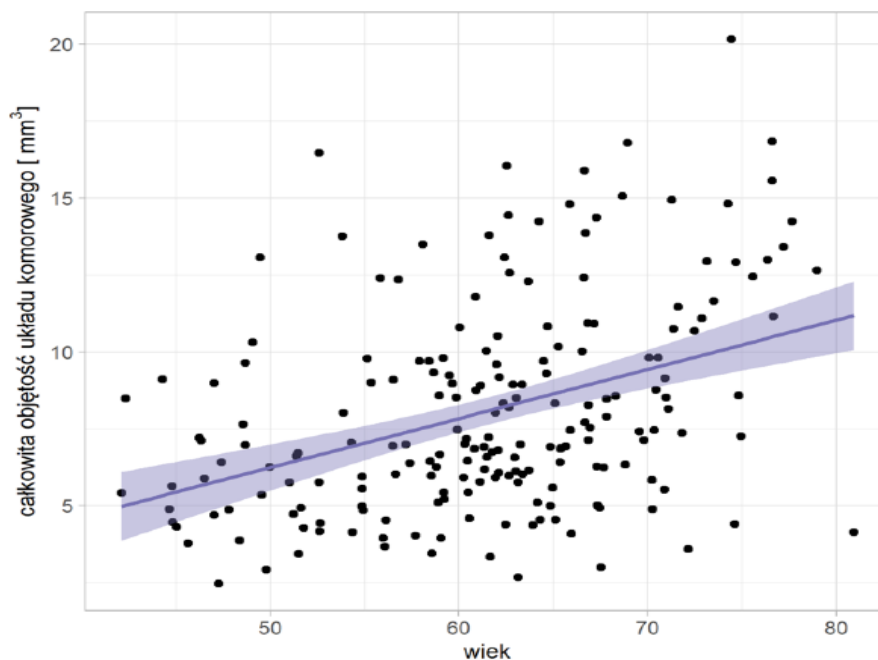
Rycina 24. Wykresy pudełkowe przedstawiające różnice objętość mózdzku pomiędzy grupą osób z prawidłową wagą a grupą osób z nadwagą.

4.3.6. Układ komorowy

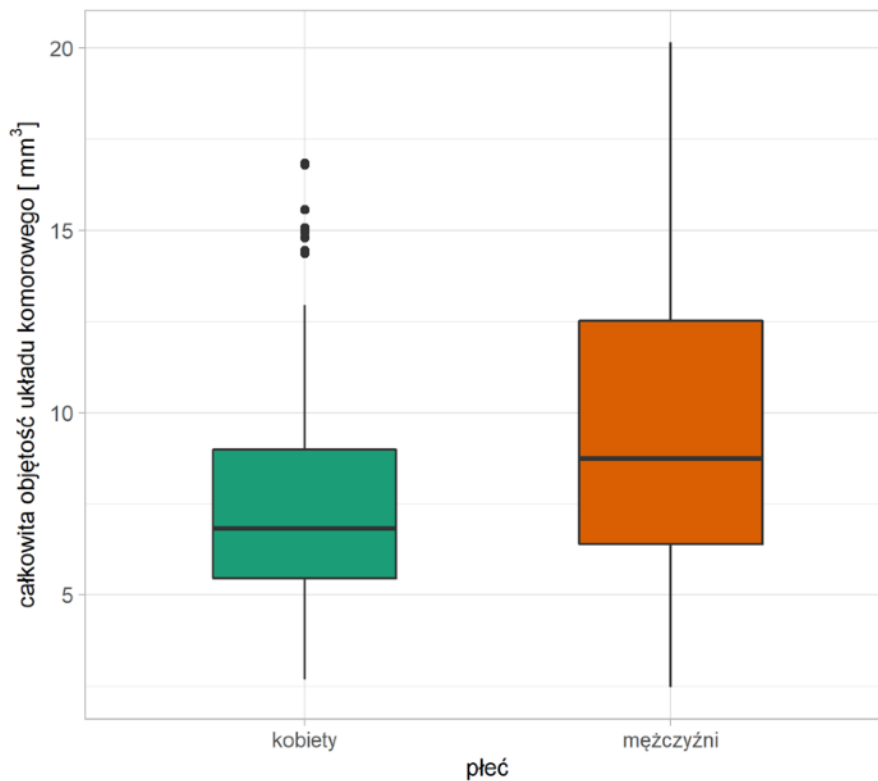
Analiza statystyczna wykazała, iż wpływ na całkowitą objętość układu komorowego miały takie czynniki jak: wiek, płeć, cukrzyca oraz FazP. Istotnie wyższe wartości stwierdzono u osób starszych, u mężczyzn, a także u osób z cukrzycą oraz z nieprawidłowym wynikiem parametrów FazP (Tab. 23, Ryc. 23-26).

Tabela 23. Czynniki mające istotny statystycznie wpływ na całkowitą objętość układu komorowego.

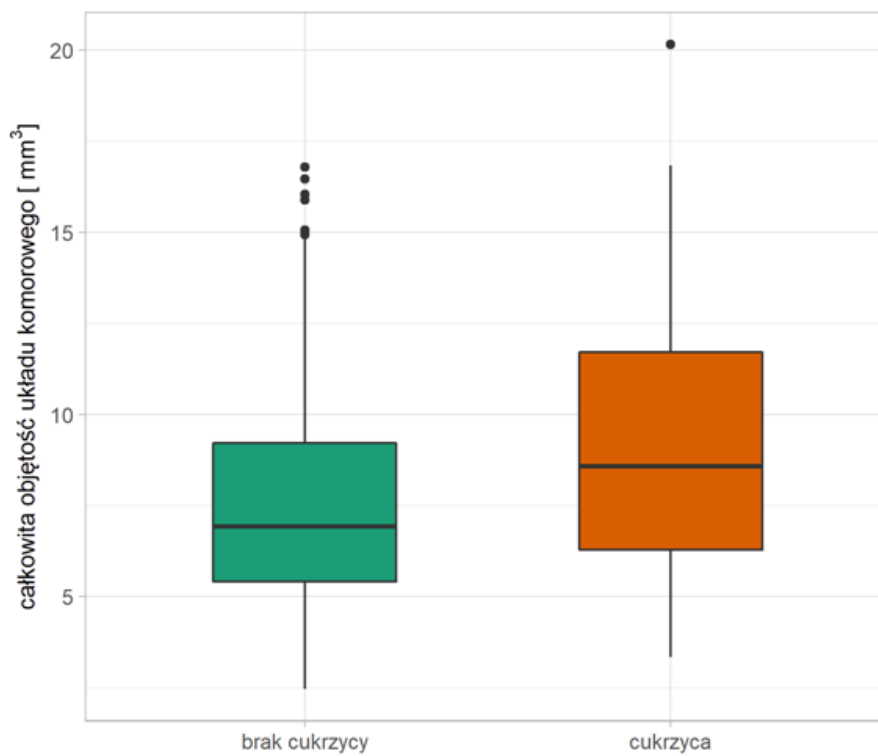
Czynniki		Objętość (mm ³)	Wartość p
Wiek	<45	6,3	0,0001
	>45	7,3	
Płeć	K	7,5	0,0018
	M	9,3	
Cukrzyca	„-”	7,6	0,0054
	„+”	9,1	
FazP	Norma	2,8	0,0001
	Patologia	3,5	



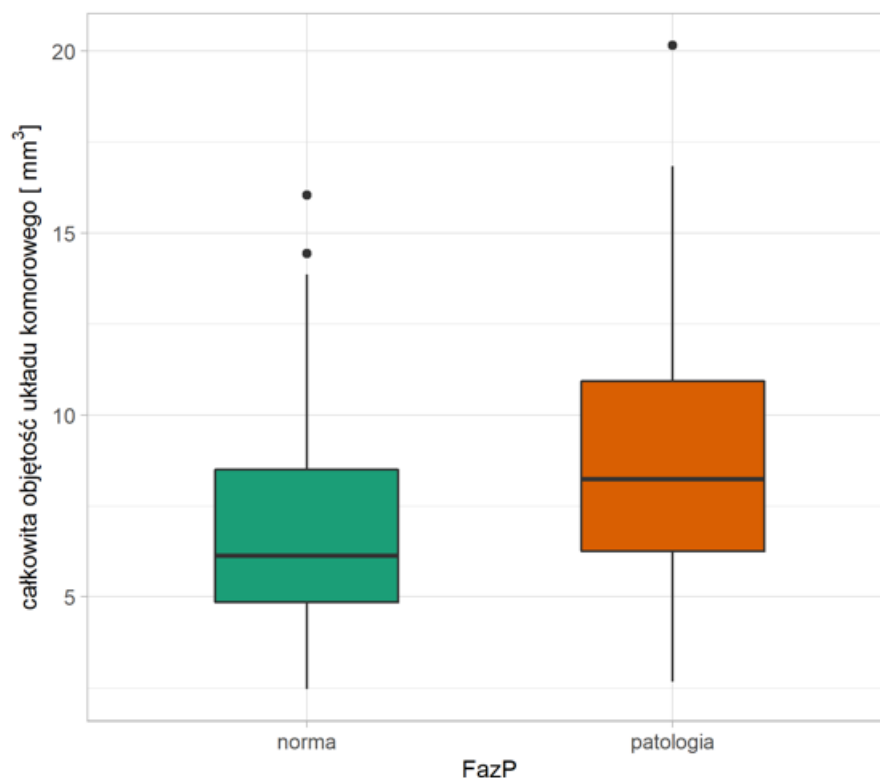
Rycina 25. Wykres zależności między objętością układu komorowego a wiekiem.



Rycina 26. Wykresy pudełkowe przedstawiające różnice objętość układu komorowego pomiędzy kobietami a mężczyznami.



Rycina 27. Wykresy pudełkowe przedstawiające różnice objętości układu komorowego pomiędzy grupą osób bez cukrzycy a grupą osób z cukrzycą.



Rycina 28. Wykresy pudełkowe przedstawiające różnice objętości układu komorowego pomiędzy grupami z prawidłowym (norma) i nieprawidłowym (patologia) parametrem FazP.

4.4. Część 3: Analiza zależności między pomiarami wolumetrycznymi a zaburzeniami funkcji poznawczych

Analizując duże obszary mózgu tj. całą istotę szarą, całą istotę białą, jądra podstawy, pień mózgu i mózdzek nie wykazano zależności z wynikami testu MOCA. Wykazano jedynie zależność pomiędzy zwiększeniem objętości układu komorowego a niższym wynikiem w teście MOCA (<26 pkt). Analiza poszczególnych mniejszych obszarów mózgu wykazała istotną zależność między zmniejszeniem objętości struktur mózgu (istota szara – 3 lokalizacje, istota biała – 6 lokalizacji, jądra podstawy – 2 lokalizacje) a występowaniem zaburzeń funkcji poznawczych (Tab. 24).

Tabela 24. Tabela przedstawia szczegółowe lokalizacje, których objętość wykazała istotną statystycznie zależność z wynikami testu psychologicznego.

Lokalizacja	MOCA > 26 (mm³)	MOCA < 26 (mm³)	p
Right Mamillary Body	0,12	0,11	0,024
Left Mamillary Body	0,13	0,12	0,028
Right Middle Frontal Gyrus (gm)	17,92	16,93	0,0083
Right Pars Orbitalis (gm)	2,25	2,05	0,0092
Left Lingual Gyrus (gm)	7,63	6,99	0,0061
Right Superior Frontal Gyrus (wm)	13,89	13,07	0,032
Right Middle Frontal Gyrus (wm)	5,92	5,42	0,0038
Right Middle Temporal Gyrus (wm)	4,90	4,51	0,037
Right Superior Occipital Gyrus (wm)	1,37	1,24	0,037
Right Middle Occipital Gyrus (wm)	1,62	1,42	0,00089
Right Inferior Occipital Gyrus (wm)	2,50	2,21	0,0064
Ventricular system	7,74	8,73	0,012

Dodatkowo określono czynniki epidemiologiczne oraz naczyniopochodne zmiany w mózgu mające istotny wpływ na objętości struktur mózgowych związanych z pogorszeniem funkcji poznawczych (Tab. 25). Wiek miał wpływ na największą liczbę lokalizacji (11). W dalszej kolejności była cukrzyca (7 lokalizacji), nadwaga (7 lokalizacji), otyłość (6 lokalizacji), a także zmiany naczyniopochodne typu FazS (7 lokalizacji) oraz typu FazP (6 lokalizacje). Najmniejszy wpływ zaobserwowano dla miejsca zamieszkania w mieście (2 lokalizacje).

Tabela 25. Czynniki epidemiologiczne oraz naczyniopochodne zmiany w mózgu mające wpływ na objętości struktur mózgowych związanych z MCI.

Lokalizacje o zmniejszonej objętości w MCI	Czynniki
Right and Left Mamillary Body	wiek, miasto, FazS
Right Middle Frontal Gyrus (gm)	wiek, cukrzyca, FazP, FazS
Right Pars Orbitalis (gm)	wiek
Left Lingual Gyrus (gm)	wiek, nadwaga
Right Superior Frontal Gyrus (wm)	wiek, cukrzyca, otyłość, nadwaga, FazP, FazS
Right Middle Frontal Gyrus (wm)	wiek, otyłość, nadwaga, FazP, FazS
Right Middle Temporal Gyrus (wm)	wiek, cukrzyca, nadwaga, otyłość, miasto, FazS
Right Superior Occipital Gyrus (wm)	wiek, cukrzyca, nadwaga, otyłość
Right Middle Occipital Gyrus (wm)	wiek, cukrzyca, nadwaga, otyłość, FazP, FazS
Right Inferior Occipital Gyrus (wm)	wiek, cukrzyca, nadwaga, otyłość, FazP, FazS
Ventricular system	wiek, cukrzyca, FazP

Czynnikiem mającym największy wpływ na zmniejszenie objętości struktur mózgowych związanych z wystąpieniem MCI miał wiek. W dalszej kolejności były nimi cukrzyca oraz nieprawidłowa masa ciała, częściej nadwaga niż otyłość. Zmiany naczyniopochodne zarówno zlokalizowane okołokomorowo (FazP) oraz podkorowo (FazS) także wykazywały zależność z lokalizacjami związanymi z MCI. Czynnikiem mającym najmniejszy wpływ było miejsce zamieszkania w aglomeracji miejskiej.

5. Dyskusja

5.1. Omówienie materiału oraz metodyki badań

Grupa badana niniejszej pracy doktorskiej liczyła 200 osób w wieku od 40 do 80 lat, 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 oceniane za pomocą skali Fazekasa występowały z częstotliwością 62% 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 (MCI), a 65,5% badanych uzyskało prawidłowy wynik testu psychologicznego MOCA.

Głównym celem pracy była ocena wolumetryczna mózgowia i jej korelacja z wieloma czynnikami epidemiologicznymi, zmianami naczyniopochodnymi widocznymi w badaniu MR oraz wynikami testu psychologicznego MOCA.

Badania wolumetryczne były przeprowadzone za pomocą oprogramowania Brainsuite v.17a, które pozwala na bardzo szczegółową segmentację mózgowia. W wyniku analiz uzyskano wyniki dla 146 lokalizacji w istocie szarej, 146 lokalizacji w istocie białej, 24 lokalizacji w zakresie jąder głębokich, a także dla pnia mózgu, mózdzku oraz układu komorowego. Niewątpliwie tak szczegółowa segmentacja jest dużym atutem tegoż oprogramowania. Kolejną zaletą jest jego bezpłatna dostępność oraz łatwość obsługi. Słabym punktem programu Brainsuite v.17a jest czas trwania pojedynczej analizy, która zajmuje nawet do 6-8 godzin. Program ten jest w stanie jednocześnie przeprowadzić obliczenia tylko dla jednej osoby. Jedynie płatne oprogramowania wolumetryczne umożliwiają w znacznie szybszy sposób dokonać obliczeń (kilkadziesiąt minut).

Inne dostępne oprogramowania opisane we wstępie niniejszej pracy takie jak FSL, SMP czy FreeSurfer są dalece bardziej skomplikowane oraz wymagają wiedzy z zakresu programistyki. Ich zaletą jest możliwość analizy nie tylko sekwencji strukturalnych, ale także innych technik zaawansowanych takich jak fMRI i DTI, czy badań nuklearnych takich jak SPECT, PET. Czas

procedury zajmuje również kilka godzin dla wersji dostępnych on-line. Ograniczeniem tych metod jest brak możliwości analizy tak dużej liczby poszczególnych rejonów mózgowia istoty szarej i białej jak w oprogramowaniu BrainSuite. Przykładowo program FreeSurfer umożliwia jedynie wyodrębnienie 35 obszarów istoty białej, natomiast dużym atutem tej metody jest możliwość wyodrębnienia obszarów funkcjonalnych kory mózgowej.

W dostępnym piśmiennictwie istnieją doniesienia na temat wykorzystania oprogramowania BrainSuite do segmentacji struktur mózgowych przed zabiegami z zakresu neurochirurgii stereotaktycznej, do tworzenia anatomicznych atlasów mózgowia, czy w badaniach u pacjentów z SM, a także z rzadkimi chorobami m.in. z zespołem Rasmussena [brainsuite.org, 68-79]. Natomiast brak jest publikacji dotyczących wpływu czynników epidemiologicznych i naczyniopochodnych w mózgu na objętość poszczególnych struktur mózgowych ocenianych przy użyciu tego oprogramowania.

5.2. Omówienie wpływu badanych czynników na poszczególne szczegółowe obszary mózgu

Celem pracy była ocena wpływu różnych czynników epidemiologicznych oraz zmian naczyniopochodnych widocznych w badaniu MR na objętość wysegmentowanych struktur mózgowych.

Szczegółowa analiza wpływu poszczególnych czynników na badane rejony mózgu uzyskane w wyniku segmentacji wykazała, iż wiek ma wpływ na objętość bardzo dużej liczby ocenianych lokalizacji znajdujących się m.in. w obu płatach czołowych, skroniowych, ciemieniowych, potylicznych, a także na jądra głębokie, mózdzek oraz układ komorowy. Jest on niezależnym czynnikiem odpowiadającym za zmniejszenie objętości mózgowia, co potwierdzają inne liczne doniesienia naukowe [2, 4, 15, 17-22]. Jak zostało opisane we wstępie zanik mózgowia jest fizjologicznym procesem, który postępuje u każdego zdrowego człowieka wraz z wiekiem. Początek szacuje się na 4. dekadę życia, natomiast największa intensywność występuje w 7. dekadzie życia [1, 2]. Ubytek tkanki mózgowia w tym procesie to około 5% jej masy na dekadę, począwszy od 40 r.ż.. Histologiczne podłoże obejmuje ubytek neuronów zarówno istoty szarej jak i białej, co prowadzi do zaniku korowo-podkorowego, degenerację związaną z odkładaniem się żelaza, blaszek amyloidu i neurofibrilli oraz zmiany miażdżycowe w tętnicach.

W niniejszej pracy wykazano różnicę objętości mierzonych struktur mózgowia w zależności od płci. Mężczyźni w porównaniu do kobiet wykazywali większą objętość w zakresie wszystkich

ocenianych struktur istoty szarej, istoty białej, jąder podstawy, pnia mózgu, mózdzku oraz układu komorowego. Jest to zgodne z innymi doniesieniami literaturowymi [9, 99]. W związku z ogólnie większą objętością całego ciała mężczyzny, także czaszka wraz z mózgiem wykazuje większą objętość. Szacuje się, iż objętość mózgu mężczyzn jest większa o ok. 8-13% w stosunku do kobiet. W związku z powyższym mniejsza objętość ocenianych struktur mózgu u kobiet nie świadczy o większym ich zaniku, a jedynie o mniejszej objętości ze względu na ogólnie mniejszy rozmiar mózgu niż u mężczyzn. Płci kobiecej nie można więc uznać za czynnik ryzyka zaniku mózgu.

Kolejnym badanym czynnikiem ryzyka było nadciśnienie tętnicze. Analiza statystyczna wykazała, iż nie miało ono wpływu na zmniejszenie objętości badanych struktur mózgowych. Doniesienia literaturowe nie są w tej kwestii jednoznaczne. Uważa się, iż podwyższone ciśnienie tętnicze krwi może wpłynąć na zanik mózgu poprzez zaburzenie integralności bariery krew-mózg. Powoduje to wtórnie zaburzenie odżywiania neuronów, co skutkuje ich apoptozą. Jednakże wiele jest kontrowersji na ten temat w związku z możliwością współdziałania innych współlistniejących czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych lub innych chorób m.in. cukrzycy [22-26].

W niniejszej pracy zaobserwowano wpływ cukrzycy na liczne badane struktury mózgu głównie w obrębie istoty białej (11 lokalizacji), a także istoty szarej (2 lokalizacje) zlokalizowane zwłaszcza w płatach czołowych, skroniowych i ciemieniowym. Przyczyny uszkodzenia mózgu, a tym samym przyspieszonego procesu jego zaniku u chorych na cukrzycę upatruje się w toksycznym działaniu podwyższonego stężenia glukozy bezpośrednio na komórki nerwowe, w uszkodzeniu naczyń mózgowych, a także w zaburzeniu procesów biochemicznych m.in. nieprawidłowo pobudzanych receptorów przez insulinę [27-31]. Mimo iż cukrzyca wpływała na zmniejszenie objętości znacznej liczby struktur mózgowych w dostępnym piśmiennictwie brak jest jednoznacznych dowodów naukowych na istotny wpływ zaburzeń glikemii na proces zaniku mózgu, a powyższe rozważania są na etapie hipotezy.

W niniejszej dysertacji wykazano zależność pomiędzy występowaniem hiperlipidemii a zmniejszeniem objętości jedynie kilku obszarów mózgu takich jak: jądra głębokie (7 lokalizacji), istota szara (3 lokalizacje), istota biała (2 lokalizacje), znajdujących się głównie w płatach skroniowych. Obserwacje na temat wpływu hiperlipidemii na organizm człowieka są liczne, natomiast w piśmiennictwie brak jest jednoznacznych danych dotyczących jej bezpośredniej zależności z procesem zaniku mózgu. Przyczyny mogą być związane z odkładaniem się w błonie wewnętrznej tętnic cząsteczek cholesterolu w wyniku czego dochodzi do uszkodzenia śródbłonna naczyniowego. Skutkuje to także obniżeniem poziomu wydzielanych prostacyklin, które zapobiegają przyleganiu płytek krwi, w związku z tym mogą tworzyć się zakrzepy i zwężenia, a

także dochodzić może do stwardnienia ścian naczyń. Powyższy patomechanizm dotyczy wszystkich naczyń tętniczych, również mózgowych. Procesy te prowadzą do wtórnego niedokrwienia komórek nerwowych i ich zaniku [46].

Nieprawidłowy (podwyższony) wskaźnik BMI wpływał na zmniejszenie objętości struktur mózgowych głównie istoty białej (11 lokalizacji) w obrębie płatów czołowych, skroniowych, w tym lewego hipokampa, oraz w płatach potylicznych. Jest to zgodne z doniesieniami literaturowymi, jako, że wraz ze wzrostem BMI obserwowano już zmniejszenie całkowitej objętości mózgowia [34]. W dostępnym piśmiennictwie brak jest szczegółowych analiz wpływu nieprawidłowego BMI na zanik poszczególnych struktur mózgowia. Nie jest do końca poznany mechanizm, w jakim otyłość wpływa na zmniejszenie objętość mózgu. Przyczyny upatrywane są m.in. w zespole metabolicznym, który współistnieje z otyłością. Do czynników należących do zespołu metabolicznego należą: wysoki poziom trójglicerydów, niski poziom cholesterolu HDL, nadciśnienie tętnicze, oporność na insulinę oraz stany zakrzepowe i zapalne. Czynniki te mogą wpływać na obniżenie perfuzji mózgowej i wytwarzanie β -amyloidu, wpływając w ten sposób na zwyrodnienie neuronów. Leptyna, peptyd związany z otyłością, wpływa również na odkładanie się β -amyloidu [34]. Tkanka mózgowa jest bardzo wrażliwa na niedotlenienie i niedokrwienie. Z kolei niedotlenienie jest nieodłączną konsekwencją wielu stanów spowodowanych lub zaostrzonych przez otyłość. Są nimi m.in. obturacyjny bezdech senny, choroba niedokrwienna serca, czy astma [4, 33, 34]. Mogą one prowadzić do przewlekłego niedotlenienia, które powoduje śmierć neuronów, a w konsekwencji pogorszenie funkcji poznawczych [35]. Niedotlenienie jest konsekwencją hipoperfuzji silnie związanej z dysfunkcją śródbłonna naczyniowego, powszechną u osób z nadciśnieniem, miażdżycą tętnic i chorobą niedokrwienną serca. Dysfunkcja śródbłonna w wyniku stresu oksydacyjnego może indukować uszkodzenie neuronów i inicjować zmiany neurodegeneracyjne [17, 41].

W niniejszej pracy nie wykazano istotnego wpływu na objętość mierzonych struktur mózgowych takich czynników jak: palenie papierosów, spożycie alkoholu i narażenie na kontakt z metalami. Zaobserwowano zmiany jedynie w pojedynczych lokalizacjach w mózgu.

Po przeanalizowaniu grupy palaczy w porównaniu do grupy osób niepalących wykazano różnicę objętości pojedynczych lokalizacji w istocie szarej płata czołowego i skroniowego. W piśmiennictwie istnieją doniesienia na temat wpływu długotrwałego palenia papierosów na uogólniony zanik mózgu. Wyodrębniono dwa mechanizmy: bezpośredni oraz pośredni. Pierwszy z nich polega na bezpośrednim cytotoksycznym działaniu substancji smolistych m.in. CO na komórki nerwowe oraz komórki gleju. Prowadzi to do ich apoptozy poprzez uszkodzenie błon komórkowych, a także wewnątrzkomórkowe gromadzenie się wapnia oraz sodu. Mechanizm pośredni polega na

obniżeniu stężenia naturalnych antyoksydantów m.in. witamin A, C, E, co powoduje, iż komórki nerwowe są bardziej narażone na występowanie stresu oksydacyjnego i uszkodzenie. Nałogowe palenie papierosów jest związane również z uogólnioną hipoksją z powodu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, która jest częstą chorobą wśród osób uzależnionych. Ponadto w tej grupie osób udowodniono także wpływ pogorszenia wydolności płuc na zanik podkorowy mózgu. Palenie papierosów związane jest z bardziej nasilonym występowaniem miażdżycy, co wtórnie prowadzi do niedokrwienia komórek nerwowych i ich zaniku [32]. W niniejszej pracy doktorskiej grupa paląca papierosy wykazywała zmniejszenie objętości struktur mózgowych jedynie w dwóch lokalizacjach znajdujących się w obrębie płata czołowego i skroniowego. Może być to związane ze stosunkowo niewielką liczbą osób aktywnie palących, jedynie 17% badanych deklaroowało aktualne uzależnienie od nikotyny.

Nie wykazano znacznej różnicy objętości badanych struktur w grupie osób spożywających alkohol w porównaniu z osobami deklarującymi abstynencję. Różnica obejmowała 4 lokalizacje w tym 3 w strukturach jąder głębokich m.in. we wzgórzu i 1 lokalizację w istocie białej lewego płata potylicznego. W piśmiennictwie istnieją doniesienia, iż alkohol to kolejny czynnik epidemiologiczny silnie wpływający na zanik mózgowia, zwłaszcza w zakresie mózdzku [34-37]. Badania prowadzone przez Kubota z 2001r. potwierdziły znaczne przyspieszenie fizjologicznego zaniku mózgowia wraz z wiekiem u osób spożywających znaczną ilość alkoholu tj. ok. 418,1 g/tydzień m.in. w zakresie płatów czołowych. Natomiast umiarkowane i niewielkie spożycie alkoholu poniżej 181,2 g/tydzień nie miały istotnego wpływu na objętość mózgu [33]. Ciekawe wnioski wysnuli badacze w innych pracach, które pokazują, że wpływ spożycia alkoholu na całkowity zanik mózgu przedstawia tzw. krzywa J lub U. Zarówno osoby całkowicie unikające alkoholu, jak i osoby znacznie nadużywające wykazują tendencję do zwiększonego zaniku mózgowia, co zwiększa ryzyko zaburzeń funkcji poznawczych (MCI), a także otępienia [34-37], natomiast małe dawki alkoholu nie mają wpływu na zanik i mogą nawet działać protekcyjnie. Należy podkreślić, że w niniejszej pracy doktorskiej spożycie alkoholu deklaroowało jedynie 25% badanych, więc analizowana grupa nie była bardzo liczna. W ankiecie nie było również szczegółowego pytania odnośnie ilości spożywanego alkoholu, więc nie można było przeprowadzić analizy zależności zaniku mózgu od ilości spożywanego alkoholu. W świetle powyższych danych z piśmiennictwa można wyciągnąć wniosek, że spożycie alkoholu w grupie ankietowanej było prawdopodobnie niezbyt duże, skoro zanik dotyczył jedynie 4 z kilkuset badanych obszarów mózgu.

Kontakt z metalami ciężkimi miał wpływ na objętość niewielkiej liczby analizowanych struktur mózgu (2 lokalizacje w obrębie istoty szarej płata potylicznego oraz lewy hipokamp).

Należy zauważyć, iż jedynie 14% osób deklarowało kontakt z metalami ciężkimi, a ankieta była bardzo ogólna i nie wyszczególniała żadnych konkretnych metali ciężkich. Mogło, więc to utrudnić pozytywną odpowiedź ankietowanych na to pytanie. Brak jest również doniesień naukowych na temat zależności między narażeniem na metale ciężkie a zmianami pomiarów wolumetrycznych mózgu.

Miejsce zamieszkania w aglomeracji miejskiej wpływało na zmniejszenie objętości w zakresie płatów czołowych, skroniowych, ciemieniowych i potylicznych (5 lokalizacjach istoty szarej, 17 lokalizacjach istoty białej oraz 4 lokalizacjach jąder głębokich). Piśmiennictwo opublikowane w 2018r., przedstawia wpływ drobnych cząstek pyłu zawieszonego śr. ok 2,5 μm (PM_{2,5}), który jest głównym składnikiem zanieczyszczeń w aglomeracjach miejskich, na zmniejszenie parametrów wolumetrycznych całkowitej objętości istoty szarej i białej. Potwierdzają to również wyniki uzyskane w niniejszej pracy. Cząsteczki te bezpośrednio uszkadzają oligodendrocyty, prowadząc do spadku objętości mieliny i tym samym zaniku podkorowego. W czasie długotrwałej ekspozycji dochodzi również do hemodynamicznych zaburzeń w przepływie krążenia mózgowego, co skutkuje zmianami niedotlenieniowo-niedokrwiennymi. Uważa się nawet, że krótkotrwała ekspozycja do 2 h może już spowodować dysfunkcje synaps [38].

Kolejną analizowaną grupą parametrów były zmiany naczyniopochodne widoczne w badaniach MR zarówno niedokrwiennie jak i krwotoczne. W badanej grupie osób brak było udarów niedokrwiennych, w tym drobnych udarów lakunarnych oraz mikrokrwawień. Stwierdzane były jedynie zmiany naczyniopochodne typu WMHs, których nasilenie zostało ocenione wg opisanej w rozdziale metody Fazekasa. Powyższe zmiany podzielone zostały na trzy grupy: zmiany zlokalizowane okołokomorowo FazP (Fazekas Periventricular), zmiany zlokalizowane podkorowo FazS (Fazekas Subcortical) oraz zmiany o dużym nasileniu typu High WMHs ≥ 4 (suma obu powyższych podgrup).

Zmiany typu FazP występowały u 62% badanych, natomiast 69,5% osób wykazywała zmiany o typie FazS. Najmniej liczną grupą była High WMHs i stanowiła jedynie 4,5%. Okołokomorowe zmiany naczyniopochodne (FazP) wpływały na zmniejszenie objętości w 6 lokalizacjach istoty szarej, 16 lokalizacjach istoty białej oraz na zwiększenie objętości układu komorowego. Podkorowe zmiany naczyniopochodne (FazS) wpływały na zmniejszenie objętości w 15 lokalizacjach istoty szarej, 24 lokalizacjach istoty białej, 2 lokalizacjach jąder głębokich oraz na zwiększenie objętości układu komorowego.

Po przeanalizowaniu wyników wpływu zmian naczyniopochodnych na poszczególne struktury mózgowe zauważono, iż podkorowe zmiany naczyniopochodne (FazS) powodowały zmniejszenie

objętości większej liczby badanych lokalizacji niż okołokomorowe zmiany naczyniopochodne (FazP).

Do ostatniej grupy należały zmiany naczyniopochodne o największym nasileniu tzw. High WMH ≥ 4 , które wpływały na zmniejszenie objętości jedynie w 4 lokalizacjach (istota szara płata czołowego, ciemieniowego oraz układ komorowy). Powyższe wyniki mogą być związane z niewielkim odsetkiem występowania tych zmian w grupie badanej. Zaobserwowane je tylko u 9 na 200 badanych (4,5%).

W piśmiennictwie istnieją liczne doniesienia o niepodważalnym wpływie zmian typu WMHs na zanik mózgu. WMHs są to zmiany niedotlenieniowo-niedokrwiennie, które powstają w wyniku tzw. choroby małych naczyń. Histologicznie prowadzi to do miejscowej gliozy i demielinizacji w obrębie istoty białej, co w badaniu MR widoczne jest jako hiperintensywne zmiany w obrazach T2/FLAIR. Uważa się, że istnieje kilka mechanizmów powstawania WMHs, a do najważniejszych należy bezpośrednio uszkodzenie osłonek mielinowych aksonów, oligodendrocytów, komórek gleju w wyniku uszkodzenia drobnych naczyń. Niedokrwienie podkorowych aksonów poprzez uszkodzenie synaps prowadzi także do zaniku komórek istoty szarej, natomiast w wyniku mikroangiopatii dochodzi do dysregulacji krążenia mózgowego, niedotleniania i utraty neuronów [42, 43]. Na podstawie wyników niniejszej pracy doktorskiej można wnioskować, iż naczyniopochodne zmiany podkorowe (FazS) mają większy wpływ na zanik mózgu niż zmiany zlokalizowane w okołokomorowej istocie białej (FazP). Jest to zgodne z doniesieniami literaturowymi, gdyż uszkodzenie drobnych naczyń tętniczych w lokalizacji podkorowej prowadzi do utraty osłonek mielinowych znajdujących się tam licznych włókien nerwowych, co prowadzi do ich wtórego uszkodzenia. Zmiany znajdujące się w okołokomorowej istocie białej wynikają z gliozy podwyściółkowej, do której dochodzi w wyniku wzrostu przepuszczalności śródbłonnków naczyniowych, a także wzrostu ciśnienia wewnątrzkomorowego. W tym miejscu jest stosunkowo niewiele neuronów w porównaniu z podkorową istotą białą, powoduje to tym samym znacznie mniejszy ubytek komórek nerwowych [42, 43].

5.3. Omówienie wpływu badanych czynników na duże obszary mózgu

Kolejna część analizy w niniejszym doktoracie miała na celu określenie niezależnego wpływu poszczególnych czynników na zanik głównych obszarów mózgowia takich jak: całkowita objętość istoty szarej, całkowita objętość istoty białej, całkowita objętość jąder podstawy, pień mózgu, mózdzek oraz układ komorowy. Należy podkreślić, że analiza ta przeprowadzana była inną metodą statystyczną niż w części 1, skupiającej się na badaniu wpływu czynników epidemiologicznych i naczyniopochodnych na poszczególne szczegółowe lokalizacje w mózgu.

Analiza wpływu badanych czynników na duże obszary mózgu wykazała, iż na zmniejszenie całkowitej objętości istoty szarej i białej największy niezależny wpływ miały takie czynniki jak: wiek, płeć oraz podkorowe zmiany naczyniopochodne (FazS), a na objętość całkowitej istoty białej dodatkowo zamieszkanie w aglomeracji miejskiej. Na objętość jąder podstawy niezależny wpływ miała jedynie płeć, której jak opisano powyżej, nie można uznać za rzeczywisty czynnik zaniku mózgu. Wynika on jedynie z mniejszej całkowitej objętości mózgowia u kobiet. Płeć i podkorowe zmiany naczyniopochodne (FazS) miały niezależny wpływ na zmniejszenie objętości pnia mózgu. Objętość mózdzku zależała od takich czynników jak wiek, płeć, waga, a objętość układu komorowego od wieku, płci, występowania cukrzycy oraz okołokomorowych zmian naczyniopochodnych (FazP).

Wyniki analizy wpływu czynników na duże obszary mózgu różnią się nieznacznie od analizy w części 1. i wyników w tabeli 17, co jest związane z wykorzystaniem innej metody statystycznej. Część z badanych czynników epidemiologicznych oraz zmian naczyniopochodnych w mózgu wpływała jedynie na objętość pojedynczych lokalizacji w mózgu (Tabela 17) i dlatego w zbiorczej analizie statystycznej niezależnego wpływu poszczególnych czynników przeprowadzonej w części 2 utraciła istotność statystyczną.

Najważniejszymi niezależnymi czynnikami wykazującymi zależność z objętością były wiek i płeć, których wpływ omówiony był już szeroko powyżej. Są to czynniki niezależne od człowieka, które nie podlegają możliwości modyfikacji.

Kolejnym co do częstości czynnikiem były podkorowe zmiany naczyniopochodne (FazS), które wpływały na zanik całkowitej objętości istoty szarej, istoty białej oraz pnia mózgu, następnie nieprawidłowa masa ciała BMI>25 (wpływ na zanik mózdzku) i w dalszej kolejności zamieszkanie w mieście (zanik istoty białej) oraz cukrzyca i okołokomorowe zmiany naczyniopochodne (FazP) wpływające na zwiększenie objętości układu komorowego czyli zanik podkorowy.

Patomechanizm wpływu poszczególnych czynników epidemiologicznych oraz zmian naczyniopochodnych na proces degeneracji i zaniku struktur mózgu był szeroko omówiony już w części 5.2. i w związku z tym zostanie pominięty w tej części.

5.4. Omówienie zależności pomiędzy pomiarami wolumetrycznymi a zaburzeniami funkcji poznawczych

Ostatnim etapem analizy w niniejszej dysertacji była ocena zależności między zanikiem poszczególnych struktur mózgu a występowaniem zaburzeń funkcji poznawczych. Do oceny psychologicznej użyto testu MOCA. Objawy łagodnych zaburzeń funkcji poznawczych (MCI) zdiagnozowano u osób, które uzyskały wynik < 26 pkt, za osoby zdrowe uznawano, gdy wynik był > 26 pkt.

Test ten jest bardzo efektywnym i uniwersalnym narzędziem przesiewowym do oceny zaburzeń funkcji poznawczych. Jest czułym narzędziem diagnostycznym i pozwala stwierdzić zaburzenia już we wczesnym stadium. Test MOCA używany jest zarówno w codziennej praktyce klinicznej, jak i w badaniach naukowych [17]. Należy podkreślić, że jest to bardzo czuły test. Nikt z grupy badanej nie podawał subiektywnych objawów zaburzeń funkcji poznawczych, a jednak zostały one stwierdzone u 34,5% osób. W tej grupie zaobserwowano istotne zmniejszenie objętości 11 obszarów mózgowia (3 - istoty szarej, 6 - istoty białej oraz 2 - jąder głębokich), które obejmowały m.in. płaty czołowe, skroniowe i płat potyliczny. Układ komorowy wykazywał zwiększenie objętości w grupie osób z objawami MCI.

W niniejszej pracy badana grupa Pacjentów wykazała zanik jedynie w kilku okolicach mózgu, które nie pokryły się z typowym wzorcem dla MCI konwertującym w chorobę Alzheimera. Może to wynikać z faktu, iż zdiagnozowane zaburzenia funkcji poznawczych wykryte za pomocą bardzo czułego testu, były bardzo dyskretne i nie spełniały kryterium rozpoznania MCI.

Także inni autorzy w swych publikacjach potwierdzają, iż u osób z MCI obserwuje się nadmierną utratę komórek nerwowych w specyficznych lokalizacjach m.in.: istocie szarej płatów skroniowych, hipokampie, korze węchowej, przedklinku, w porównaniu z lokalizacjami zajętej w procesie fizjologicznego zaniku mózgu, który dotyczy przede wszystkim istoty szarej płatów czołowych. Szczególnie jest to obserwowane u pacjentów z MCI, które poprzedza wystąpienie choroby Alzheimera [44, 45]. Na podstawie dostępnych doniesień literaturowych widać wyraźnie, że test MOCA wraz z oceną wolumetryczną obrazów MR może w przyszłości służyć jako bardzo

czułe narzędzie diagnostyczno-przesiewowym wczesnego, niemego klinicznie, stadium MCI. Wczesna diagnoza MCI może skutkować wdrożeniem właściwego leczenia i spowolnieniem postępu choroby lub zapobiegać konwersji do bardziej nasilonej postaci jaką jest otępienie.

Mając na uwadze poszukiwanie istotnych czynników ryzyka zaburzeń funkcji poznawczych ostatnim etapem badań niniejszej pracy było określenie, które z analizowanych czynników epidemiologicznych oraz naczyniopochodnych w mózgu miały istotny wpływ na zanik struktur mózgowia w grupie osób z objawami MCI. Okazało się, iż jest nim niewątpliwie wiek, co potwierdza powszechnie uznaną wiedzę, iż objętość mózgowia maleje wraz z wiekiem, a także, iż z wiekiem postępują procesy degeneracyjne mózgu, co przekłada się na zaburzenia funkcji poznawczych.

Kolejnym czynnikiem ryzyka okazała się nieprawidłowa masa ciała, zarówno nadwaga jak i otyłość. Wykazano jej wpływ na 7 z 11 lokalizacji ulegających zanikowi w grupie osób z objawami MCI. Wyniki innych doniesień dostępnych w piśmiennictwie na temat wpływu masy ciała na funkcje poznawcze nie są jednoznaczne. Na przykład w badaniu z 2017 r. Lipicki et al nie wykazał wpływu nieprawidłowego BMI na występowanie zaburzeń funkcji poznawczych ani otępienia [9]. Natomiast kilka wcześniejszych badań udowodniło wpływ wysokokalorycznej diety ubogiej w antyoksydanty jako istotnego czynnika ryzyka MCI [36, 37, 46, 47]. Interesujące są doniesienia, iż niskokaloryczna dieta może wydłużyć życie, a przyczynę upatruje się w redukcji procesów oksydacji, które prowadzą do utarty komórek nerwowych [36, 46, 47].

Ważnym czynnikiem wykazującym silny wpływ na zanik struktur mózgu w grupie osób z objawami MCI okazała się mieć cukrzyca (6 z 11 lokalizacji w obrębie płatów czołowych, skroniowych, potylicznych oraz układu komorowego).

Zmiany w istocie białej o typie WMHs zarówno okołokomorowe (FazP) jak i zlokalizowane podkorowo (FazS) okazały się również ważnymi czynnikami sprzyjającymi wystąpieniu zaniku w grupie osób z objawami MCI. Istniejące doniesienia literaturowe także wskazują, że wystąpienie zmian FazP zwłaszcza w okolicy rogów czołowych (forceps minor) i tzw. przedniej promienistości wzgórza (anterior thalamic radiation), gdzie przechodzą strategiczne włókna istoty białej mogą przyczyniać się do wystąpienia MCI oraz zaburzeń wzrokowo-motorycznych. Zmiany w podkorowej istocie białej FazS także odpowiadają za wystąpienie MCI, powodując wtórne ścięczenie istoty szarej kory mózgowej, która odpowiada bezpośrednio za prawidłowe funkcje kognitywne [48,49].

6. Podsumowanie

Podsumowując spośród analizowanych czynników największy wpływ na zmniejszenie objętości największej liczby struktur mózgowia miały: wiek (67 lokalizacji), płeć (319 lokalizacji), podkorowe zmiany naczyniopochodne typu FazS (41 lokalizacji), zamieszkanie w mieście (26 lokalizacji). Wpływ na zmniejszenie objętości znacznie mniejszej liczby obszarów mózgu miały kolejno nieprawidłowa masa ciała (16 lokalizacji), okołokomorowe zmiany naczyniopochodne typu FazP (23 lokalizacji), cukrzyca (13 lokalizacji), hiperlipidemia (12 lokalizacji), spożycie alkoholu (4 lokalizacje), nasilone zmiany naczyniopochodne typu High WMHs (3 lokalizacje), palenie (2 lokalizacje).

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 kategorie czynników ryzyka zaniku mózgu:

1. czynniki niemodyfikowalne takie jak wiek
2. czynniki bezpośrednio modyfikowalne takie jak: nadwaga i otyłość, cukrzyca, zamieszkanie w aglomeracji miejskiej,
3. czynniki pośrednio modyfikowalne takie jak: zmiany naczyniopochodne w mózgu typu WMHs zarówno podkorowe jak i okołokomorowe; zmniejszenie nasilenia tych zmian można osiągnąć pośrednio poprzez redukcję czynników ryzyka miażdżycy naczyń mózgowych.

Należy podkreślić, że widoczna silna korelacja pomiędzy płcią żeńską a mniejszą objętością wszystkich badanych struktur mózgu nie wynikała z większej tendencji do zaniku mózgu u kobiet, a jedynie z ogólnie mniejszych wymiarów mózgu w stosunku do mózgu mężczyzn. Płeć żeńska nie może więc być uznana za czynnik ryzyka szybszego zaniku mózgu.

Jednocześnie należy podkreślić, że czynnikami, które wydają się być najbardziej istotne ze względów klinicznych są te, które miały bezpośredni istotny wpływ na zanik struktur mózgowia w grupie pacjentów z objawami MCI. Okazały się nimi wiek jako najważniejszy czynnik, w dalszej kolejności zmiany naczyniopochodne typu WMHs zlokalizowane podkorowo (FazS) oraz okołokomorowo (FazP), wzrost BMI (nadwaga, otyłość) oraz cukrzyca.

W związku z tym wydaje się, że kluczowe powinno być przeciwdziałanie właśnie tym czynnikom ryzyka związanym z zanikiem mózgu prowadzącym do objawów MCI. Do czynników ochronnych mogących więc zapobiegać i/lub spowalniać procesy prowadzące do degeneracji mózgu i wystąpienia MCI należą dbanie o prawidłową masę ciała oraz profilaktyka cukrzycy i miażdżycy naczyń mózgowych. Zalecany jest więc wysiłek fizyczny zwłaszcza aerobowy, stosowanie zbilansowanej diety o prawidłowej kaloryczności, a także kontrola poziomu cholesterolu i glukozy we krwi [4].

7. Wnioski

1. Proces zaniku mózgu jest wieloczynnikowy i złożony oraz w różnym stopniu obejmuje poszczególne struktury mózgu.
2. Na nasilony zanik mózgu mają wpływ liczne analizowane czynniki epidemiologiczne takie jak: wiek, płeć, cukrzyca, BMI (nadwaga i otyłość), miejsce zamieszkania w mieście, jak również zmiany naczyniopochodne w istocie białej mózgu zlokalizowane podkorowo (FazS) oraz okołokomorowo (FazP).
3. Wiek jest niezależnym czynnikiem najsilniej wpływającym na zanik mózgu, nie podlega jednak możliwości modyfikacji, więc jest czynnikiem niemodyfikowalnym.
4. Wyodrębniono dwie grupy czynników modyfikowalnych wpływających na zanik mózgu tzw. czynniki bezpośrednio modyfikowalne takie jak podwyższony wskaźnik BMI, cukrzyca, miejsce zamieszkania w aglomeracji miejskiej, oraz czynniki pośrednio modyfikowalne, do których należą zmiany naczyniopochodne w istocie białej zlokalizowane podkorowo (FazS) oraz w mniejszym stopniu okołokomorowo (FazP).
5. Czynniki, które nie miały istotnego wpływu na zanik mózgu okazały się: nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, palenie papierosów, spożycie alkoholu oraz kontakt z metalami ciężkimi.
6. Czynniki mającymi największy wpływ na zanik struktur mózgu u osób z objawami MCI okazały się: wiek, zmiany naczyniopochodne w istocie białej zarówno podkorowe jak i okołokomorowe FazS i FazP, w mniejszym stopniu wzrost BMI (nadwaga, otyłość) oraz cukrzyca.
7. Wydaje się, że z klinicznego punktu widzenia najważniejsza powinna być więc prewencja zaniku prowadzącego do MCI czyli dbanie o prawidłową masę ciała, profilaktyka cukrzycy oraz miażdżycy naczyń mózgowych.

8. 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. cienkowarstwowe 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 (Montrealska 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.

9. 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.

10. Bibliografia

1. Svennerholm L, Bostroöm K, Jungbjer B. Changes in weight and compositions of major membrane components of human brain during the span of adult human life of Swedes. *Acta Neuropathol* 1997; 94:345–52.
2. Scahill R, Frost C, Jenkins R, et al. A longitudinal study of brain volume changes in normal ageing using serial registered magnetic resonance imaging. *Arch Neurol* 2003; 60:989–94.
3. Anderton B. Ageing of the brain. *Mech Ageing Dev* 2002; 123:811–17.
4. Peters R. Ageing and the brain. *Postgrad Med J* 2006; 82:84-88.
5. Toescu E, Verkhratsky A, Landfield P. Ca²⁺ regulation and gene expression in normal brain ageing. *Trends Neurosci* 2004; 27:614–20.
6. Melov S. Modeling mitochondrial function in ageing neurons. *Trends Neurosci* 2004; 27:601–6.
7. Compton J, Van Amelsoort T, Murphy D. HRT and its effect on normal ageing of the brain and dementia. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52:647–53.
8. Sytze van Dam P, Aleman A. Insulin-like growth factor-I, cognition and brain ageing. *Eur J Pharmacol* 2004; 490:87–95.
9. Lipnicki DM, Crawford J, Kochan NA et al. Risk Factors for Mild Cognitive Impairment, Dementia and Mortality: The Sydney Memory and Ageing Study. Sydney Memory and Ageing Study Team. *J Am Med Dir Assoc*. 2017 May 1; 18(5):388-395.
10. Bartzokis G, Cummings J, Sultzer D, et al. White matter structural integrity in healthy ageing adults and patients with Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2003; 60:393–8.
11. Tullberg M, Fletcher E, DeCarli C, et al. White matter lesions impair frontal lobe function regardless of their location. *Neurology* 2004; 63:246–53.
12. Trollor J, Valenzuela M. Brain aging in the new millennium. *Austr N Z J Psychiatry* 2001; 35:788–805.
13. Barnes C. Long-term potentiation and the ageing. *Philos Trans Royal Soc Lond B Biol Sci* 2003; 358:765–72.
14. Murphy D, DeCarli C, McIntosh A, et al. Sex differences in human brain morphometry and metabolism: an in vivo quantitative magnetic resonance imaging and positron emission tomography study on the effect of ageing. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53:585–94.
15. McKee AC, Cantu RC, Nowinski CJ et al. Chronic traumatic encephalopathy in athletes: progressive tauopathy after repetitive head injury. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology* 2009; 68: 709–35.

16. Keller S, Robert N. Measurement of brain volume using MRI: software, techniques, choices and prerequisites, *Journal of Anthropological Sciences* 2009; 87:127-51.
17. Magierska J, Magierski R, Fendler W et al. Clinical application of the Polish adaptation of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) test in screening for cognitive impairment. *Neurol Neurochir Pol.* 2012; 46(2):130-9.
18. Ueno M, Sakamoto H, Kanenishi K, Onodera M. Ultrastructural and permeability features of microvessels in the hippocampus, cerebellum and pons of senescence-accelerated mice (SAM). *Neurobiol Aging* 2001; 22: 469-78.
19. Grossman G, Babb R, Rabin J, Mannon M, Kolson L. Age-related total gray matter and white matter changes in normal adult brain. Part I: volumetric MR imaging analysis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002; 2: 1327-33.
20. Giorgio A, Watkins K, Douaud G. Changes in white matter microstructure during adolescence. *Neuroimage* 2008; 39:52-6.
21. Giorgio A, Watkins K, Chadwick M. Longitudinal changes in grey and white matter during adolescence. *Neuroimage* 2010; 49:94-103.
22. Artero S, Tiemeier H, Prins N. Neuroanatomical localisation and clinical correlates of white matter lesions in the elderly. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75:1304–8.
23. Petkov C, Wu C, Eberling J. Correlates of memory function in community-dwelling elderly: the importance of white matter hyperintensities. *J Int Neuropsychol Soc* 2004; 10:371–81.
24. Kuo H, Lipsitz H. Cerebral white matter changes and geriatric syndromes: is there a link? *J Gerontol* 2004; 59:818–26.
25. Anelloes L, Vlek M, Frank L, Visseren L. Blood Pressure and Progression of Cerebral Atrophy in Patients With Vascular Disease, *American Journal of Hypertension* 2009; 22:1183–1189.
26. Goldstein I, Bartzokis G, Guthrie D, et al. Ambulatory blood pressure and brain atrophy in the healthy elderly. *Neurology* 2002; 59:713–19.
27. Shepherd J, Blauw G, Murphy M, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002:1–8.
28. Budge M, Johnston C, Hogervorst E, et al. Plasma total homocysteine and cognitive performance in a volunteer elderly population. *Ann New York Acad Sci* 2000; 903:407–10.
29. Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, Brayne C, Scheltens P: Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol* 2006; 5:64–74.

30. Sastre A, Grimley Evan J. Effect of the treatment of type II diabetes mellitus on the development of cognitive impairment and dementia. *Cochrane Library*, Issue 2, Oxford 2003: Update Software.
31. Fontbonne A, Berr C, Ducimetiere P, et al. Changes in cognitive abilities over a 4 year period are unfavourably affected in elderly diabetic subjects: results of the epidemiology of vascular ageing study. *Diabetes Care* 2001; 24:366–70.
32. Durazzo TC, Meyerhoff DJ, Nixon SJ. Chronic cigarette smoking: implications for neurocognition and brain neurobiology. *Int J Environ Res Public Health*. 2010; 7(10):3760–3791.
33. Kubota M, Nakazaki S, Hirai S, et al. Alcohol consumption and frontal lobe shrinkage: study of 1432 non-alcoholic subjects. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71:104–106.
34. Fewlass DC, Noboa K, Pi-Sunyer FX, et al. Obesity-related leptin regulates Alzheimer's Abeta. *Faseb J* 2004; 18 (15):1870-78.
35. Mukamal K, Kuller L, Fitzpatrick A, et al. Prospective study of alcohol consumption and risk of dementia in older adults. *JAMA* 2003; 289:1405–13.
36. Mattson M, Chan S, Duan W. Modification of brain ageing and neurodegenerative disorders by genes, diet and behaviour. *Physiol Rev* 2002; 82:637–72.
37. Otsuka M, Yamaguchi K, Ueki A. Similarities and differences between Alzheimer's disease and vascular dementia from the viewpoint of nutrition. *Ann New York Acad Sci* 2002; 977:155–61.
38. De Prado Bert P, Henderson Mercader E. Effects of Air Pollution on the Brain: a Review of Studies Interfacing Environmental Epidemiology and Neuroimaging *Current Environmental Health Reports* 2018; 5:351–64.
39. Bruce D, Casey G, Grange V, et al. Cognitive impairment, physical disability and depressive symptoms in older diabetic patients: the Freemantle cognition in diabetes study. *Diabetes Res Clin Pract* 2003; 61:59–67.
40. Prins N, Den Heijer T, Hofman A, et al. Homocysteine and cognitive function in the elderly. *Neurology* 2002; 59:1375–80.
41. Ward M, Carlsson C, Trivedi M. The effect of body mass index on global brain volume in middle-aged adults: a cross sectional study. *BMC Neurology* 2005; 5:23.
42. Appelman A, Exalto L, Van der Graaf Y. White matter lesions and brain atrophy: more than shared risk factors? A systematic review. *Cerebrovasc. Dis.* 2009; 28:227-42.
43. Nitkunan A, Lanfranconi S, Charlton R, Barrick T. Brain Atrophy and Cerebral Small Vessel Disease A Prospective Follow-up Study. *Stroke* 201; 42:133–38.

44. Driscoll I, Davatzikos Y, An X. Longitudinal pattern of regional brain volume change differentiates normal aging from MCI. *Neurology* 2009; 72:1906-13.
45. Chandan M, Yong F, Christos D. Baseline and longitudinal patterns of brain atrophy in MCI patients, and their use in prediction of short-term conversion to AD: Results from ADNI. *Neuroimage* 2008; 44:1415-22.
46. Bartosz G: Druga twarz tlenu. *Medycyna pisana na nowo*, 3.7.4.2. Miazdzyca. Wyd. 2. Warszawa: Wydawnictwo Naukowe PWN, 2008, s. 250.
47. Bodles A, Barger S. Cytokines and the ageing brain - what we don't know might help us. *Trends Neurosci* 2004; 27:621–6.
48. Yueniwati Y, Wangsadjaja C, Yulidani I. The Role of Brain Magnetic Resonance Imaging (MRI) as an Early Detector of Cognitive Impairment. *J Neurosci Rural Pract* 2018; 9:350-53.
49. Biesbroek J, Weaver N, Hilal S, et al. Impact of strategically located white matter hyperintensities on cognition in memory clinic patients with small vessel disease. *PLoS One* 2016; 11:1-17.
50. Kado D, Karlamangla A, Huang M, et al. Homocysteine versus the vitamins folate, B6, and B12 as predictors of cognitive function and decline in older high-functioning adults: MacArthur studies of successful ageing. *Am J Med* 2005; 118:161–7.
51. Raz N. The ageing brain: structural changes and their implications for cognitive ageing. *New frontiers in cognitive ageing*. Oxford University Press, 2004; 115–34.
52. Jellinger K. Alzheimer disease and cerebrovascular pathology: an update. *J Neural Trans* 2002; 109:813–36.
53. Breteler M. Vascular involvement in cognitive decline and dementia. *Ann New York Acad Sci* 2000; 903:457–65.
54. Ellis R, Olichney J, Thal L, et al. Cerebral amyloid angiopathy in the brains of patients with Alzheimer's disease: the CERAD experience, part XV. *Neurology* 1996; 46:1592–6.
55. Jellinger K, Mitter-Ferstl E. The impact of cerebrovascular lesions in Alzheimer's disease. *J Neurol* 2003; 250:1050–5.
56. Lee J, Olichney J, Hansen L, et al. Small concomitant vascular lesions do not influence rates of cognitive decline in patients with Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 2000; 57:1474-9.
57. Stewart R. Cardiovascular factors in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65:143–7.
58. Rigaud S, Seux M, Staessen J, et al. Cerebral complications of hypertension. *J Hum Hypertens* 2000; 14:605–16.

59. Schmidt R, Schmidt H, Fazekas F. Vascular risk factors in dementia. *J Neurol* 2000; 247:81–7.
60. Xuereb J, Brayne C, Dufouil C, et al. Neuropathological findings in the very old. *Ann New York Acad Sci* 2000; 903:491–6.
61. Andreasen N, Rajarethinam R, Cizadlo T, et al. Automatic atlas-based volume estimation of human brain regions from MR images 1996.
62. Cardenas V, Du A, Hardin D, et al. Comparison of methods for measuring longitudinal brain change in cognitive impairment and dementia. *Neurobiol Aging* 2003; 24: 537-544.
63. Teipel S, Flatz W, Heinsen H, et al. Measurement of basal forebrain atrophy in Alzheimer's disease using MRI. *Brain* 2005; 128:2626–44.
64. Collins D, Holmes T, Peters T, Evans A. Automatic 3D model-based neuroanatomical segmentation. *Hum. Brain. Mapp.* 1995; 3:190-208.
65. Collins D, Neelin P, Peters T, Evans A. Automatic 3D intersubject registration of MR volumetric data in standardized Talairach space. *J Comput Assist Tomogr* 1994; 18:192-205.
66. Cook M, Fish D, Shorvon S, Straughan K, Stevens. Hippocampal volumetric and morphometric studies in frontal and temporal lobe epilepsy. *Brain* 1992; 115:1001-15.
67. Cowell P, Sluming V, Wilkinson I, et al. Effects of sex and age on regional prefrontal brain volume in two human cohorts. *Eur J Neurosci* 2007; 25:307-18.
68. Crum W, Scahill R, Fox N. Automated hippocampal segmentation by regional fluid registration of serial MRI: validation and application in Alzheimer's disease. *Neuroimage* 2001; 13:847-55.
69. Deichmann R, Schwarzbauer C, Turner R. Optimisation of the 3D MDEFT sequence for anatomical brain imaging: technical implications at 1.5 and 3 T. *Neuroimage* 2004; 2:757-767.
70. Doherty C, Fitzsimons M, Holohan T, et al. Accuracy and validity of stereology as a quantitative method for assessment of human temporal lobe volumes acquired by magnetic resonance imaging. *Magn. Reson. Imaging* 2000; 18:1017-25.
71. Duvernoy H. *The human hippocampus*. Springer-Verlag 1998.
72. Pakkenberg B, Roberts N. Comparison of MR imaging against physical sectioning to estimate the volume of human cerebral compartments. *Neuroimage* 2003; 18:505-16.
73. Keller S, Highley J, Garcia-Finana M, et al. Sulcal variability, stereological measurement and asymmetry of Broca's area on MR images. *J. Anat.* 2007; 211:534-55.
74. Keller S, Mackay C, Barrick T, et al. Voxel-based morphometric comparison of hippocampal and extrahippocampal abnormalities in patients with left and right hippocampal atrophy. *Neuroimage* 2002; 16:23-31.

75. Keller S, Roberts N. Voxel-based morphometry of temporal lobe epilepsy: An introduction and review of the literature. *Epilepsia* 2008; 49:741-57.
76. Thompson P, Hayashi K, De Zubicaray G, et al. Mapping hippocampal and ventricular change in Alzheimer disease. *Neuroimage* 2004; 22:1754-66.
77. Toga A, Mazziotta J. *Brain mapping: the methods*. Elsevier, 2002.
78. Tomaiuolo F, MacDonald J, Caramanos Z, et al. Morphology, morphometry and probability mapping of the pars opercularis of the inferior frontal gyrus: an in vivo MRI analysis. *Eur J Neurosci* 1999; 11:3033-46.
79. Watson C, Andermann F, Gloor P, et al. Anatomic basis of amygdaloid and hippocampal volume measurement by magnetic resonance imaging. *Neurology*, 1992; 42:1743-50.
80. Wilke M, Kassubek J, Ziyeh S. Automated detection of gray matter malformations using optimized voxel-based morphometry: a systematic approach. *Neuroimage* 2003; 20:330-43.
81. Woermann F, Barker G, Birnie K, et al. Regional changes in hippocampal T2 relaxation and volume: a quantitative magnetic resonance imaging study of hippocampal sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1998; 65:656-64.
82. Shen D, Moffat S, Resnick S, et al. Measuring size and shape of the hippocampus in MR images using a deformable shape model. *Neuroimage* 2002; 15:422-34.
83. Rosen H, Allison S, Schauer G, et al. Neuroanatomical correlates of behavioral disorders in dementia. *Brain* 2005; 128:2612–25.
84. Frisoni G, Fox N, Jack C Jr, et al. The clinical use of structural MRI in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol* 2010; 6:67–77.
85. Jack C Jr, Lowe V, Weigand S, et al. Serial PIB and MRI in normal, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: implications for sequence of pathological events in Alzheimer's disease. *Brain* 2009; 132:1355–65.
86. Amato M, Bartolozzi M, Zipoli V, et al. Neocortical volume decrease in relapsing-remitting MS patients with mild cognitive impairment. *Neurology* 2004; 63:89–93.
87. Morgen K, Sammer G, Courtney S, et al. Evidence for a direct association between cortical atrophy and cognitive impairment in relapsing-remitting MS. *NeuroImage* 2006; 30:891–98.
88. O'Sullivan M, Jouvent E, Saemann PG, et al. Measurement of brain atrophy in subcortical vascular disease: a comparison of different approaches and the impact of ischaemic lesions. *NeuroImage* 2008; 43:312–20.
89. Chard D, Jackson J, Miller D, et al. Reducing the impact of white matter lesions on automated measures of brain gray and white matter volumes. *J Magn Reson Imaging* 2010; 32:223–28.

90. Akhondi-Asl A, Jafari-Khouzani K, Elisevich K, et al. Hippocampal volumetry for lateralization of temporal lobe epilepsy: automated versus manual methods. *NeuroImage* 2010; 54:218–26.
91. Peters N, Holtmannspotter M, Opherk C, et al. Brain volume changes in CADASIL: a serial MRI study in pure subcortical ischemic vascular disease. *Neurology* 2006; 66:1517–22.
92. Nasreddine Z, Phillips N, Bédirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA): A brief screening tool for mild cognitive impairment. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2005; 53:695–99.
93. Neath I, Bireta T, Surprenant. The time-based word length effect and stimulus set specificity. *Psycholonomic Bulletin & Review* 2003; 10:430-3.
94. Neath I. *Human memory: An introduction of research, data, theory.* Hove: Psychology Press 1998.
95. Prins N, Scheltens P. White matter hyperintensities, cognitive impairment and dementia: an update. *Nat Rev Neurol* 2015; 11:157–65.
96. Biesbroek J, Kuijf H, van der Graaf Y, et al. Association between subcortical vascular lesion location and cognition: a voxel-based and tract-based lesion-symptom mapping study. *PLoS One* 2013; 8:e60541.
97. Smith E, Salat D, Jeng J, et al. Correlations between MRI white matter lesion location and executive function and episodic memory. *Neurology* 2011; 76:1492–99.
98. Nasreddine Z, Phillips N, Bédirian V, et al. The montreal cognitive assessment, MoCA: A brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc.* 2005; 53:695–99.
99. Ruigrok A, Salimi-Khorshidi G, Lai MC, et al. "A meta-analysis of sex differences in human brain structure". *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2014; 39:34–50.
100. Fei H, Fei-Fei Z, Quan W, et al. Prevalence and Risk Factors of Cerebral Small Vessel Disease in a Chinese Population-Based Sample *Journal of Stroke* 2018; 20:239-46.

11. Spis tabel

Tabela 1. Badane cechy epidemiologiczne.

Tabela 2. Opis punktacji skali Fazekasa.

Tabela 3. Dane techniczne wykonanych sekwencji MR.

Tabela 4. Etapy segmentacji.

Tabela 5. Cechy epidemiologiczne

Tabela 6. Średnia objętość struktur mózgowych wykazujących istotne statystycznie różnice w grupach wiekowych.

Tabela 7. Średnia objętość struktur mózgowych wykazujących istotne statystycznie różnice w grupie osób z cukrzycą i bez cukrzycy.

Tabela 8. Średnia objętość struktur mózgowych wykazujących istotne statystycznie różnice w grupie osób z hiperlipidemią i prawidłowym stężeniem cholesterolu.

Tabela 9. Średnia objętość struktur mózgowych wykazujących istotne statystycznie różnice w grupie osób palących aktualnie, byłych palaczy oraz nigdy niepalących.

Tabela 10. Średnia objętość struktur mózgowych wykazujących istotne statystycznie różnice w grupie osób spożywających alkohol i osób deklarujących brak spożycia.

Tabela 11. Średnia objętość struktur mózgowych wykazujących istotne statystycznie różnice w grupie osób narażonych na kontakt z metalami i osób deklarujących brak kontaktu z metalami.

Tabela 12. Średnia objętość struktur mózgowych wykazujących istotne statystycznie różnice w grupie osób z prawidłową masą ciała, z otyłością i nadwagą.

Tabela 13. Średnia objętość struktur mózgowych wykazujących istotne statystycznie różnice w grupie osób zamieszkujących wieś i miasto.

Tabela 14. Średnia objętość wybranych struktur mózgowych w grupie osób ze zmianami naczyniopochodnymi typu WMHs zlokalizowanymi okołokomorowo (FazP) w zakresie normy wiekowej i grupą osób z patologicznym nasileniem tych zmian.

Tabela 15. Średnia objętość wybranych struktur mózgowych w grupie osób ze zmianami naczyniopochodnymi typu WMHs zlokalizowanymi podkorowo (FazS) w zakresie normy wiekowej i grupą osób z patologicznym nasileniem tych zmian.

Tabela 16. Średnia objętość wybranych struktur mózgowych w grupie osób ze zmianami naczyniopochodnymi typu WMHs <4 i grupą osób ze zmianami WMHs >4.

Tabela 17. Podsumowanie liczby lokalizacji w obrębie analizowanych poszczególnych obszarów mózgu, na które wpływały wszystkie badane czynniki.

Tabela 18. Czynniki mające istotny statystycznie wpływ na całkowitą objętość istoty szarej mózgu.

Tabela 19. Czynniki mające istotny statystycznie wpływ na całkowitą objętość istoty białej mózgu.

Tabela 20. Czynniki mające istotny statystycznie wpływ na całkowitą objętość jąder podstawy.

Tabela 21. Czynniki mające istotny statystycznie wpływ na objętość pnia mózgu.

Tabela 22. Czynniki mające istotny statystycznie wpływ na całkowitą objętość mózdzku.

Tabela 23. Czynniki mające istotny statystycznie wpływ na objętość układu komorowego.

Tabela 24. Tabela przedstawia szczegółowe lokalizacje, których objętość wykazała istotną zależność z wynikami testu psychologicznego.

Tabela 25. Czynniki epidemiologiczne oraz naczyniopochodne zmiany w mózgu mające wpływ objętości struktur mózgowych związanych z MCI.

12. Spis rycin

Rycina 1. Fizjologiczne starzenie się mózgu w badaniu MR w obrazach FLAIR (a-c) i SWI (d). Podwyższenie sygnału okołokomorowej istoty białej typu „caps and bands” (a,b), akumulacja żelaza w gąłkach białych (b), poszerzenie przestrzeni okołonaczyniowych Virchowa-Robina (c), drobne mikrokrwawienia (d).

Rycina 2. Przykładowe obrazy wolumetryczne mózgowia - metoda automatyczna, segmentacja hipokampa, oprogramowanie Free Surfer [16].

Rycina 3. Rozkład wieku grupy badanej.

Rycina 4. Rozkład płci grupy badanej.

Rycina 5. Wizualna skala Fazekasa (źródło radiopaedia).

Rycina 6. Arkusz testu MOCA w wersji polskiej (www.mocatest.org)

Rycin 7. Poszczególne etapy segmentacji – oryginalny obraz wyświetlony na monitorze komputera (oprogramowanie BrainSuite).

Rycina 8. Poszczególne etapy segmentacji mózgowia- oryginalny obraz wyświetlony na monitorze komputera (oprogramowanie BrainSuite).

Rycina 9. Poszczególne etapy segmentacji mózgowia- oryginalny obraz wyświetlony na monitorze komputera (oprogramowanie BrainSuite).

Rycina 10. Przykładowy fragment otrzymanych wyniki obliczeń uzyskanych za pomocą oprogramowania BrainSuite v.17a.

Rycina 11. Ogólny schemat przedstawiający analizę przeprowadzoną w pracy doktorskiej.

Rycina 12. Wykres zależności między objętością istoty szarej mózgu a wiekiem.

Rycina 13. Wykresy pudełkowe przedstawiające różnice objętości istoty szarej pomiędzy kobietami a mężczyznami.

Rycina 14. Wykresy pudełkowe przedstawiające różnice objętości istoty szarej pomiędzy grupami z prawidłowym parametrem FazS oraz nieprawidłowym parametrem FazS.

Rycina 15. Wykres zależności między objętością istoty białej mózgu a wiekiem.

Rycina 16. Wykresy pudełkowe przedstawiające różnice objętości istoty białej pomiędzy kobietami a mężczyznami.

Rycina 17. Wykresy pudełkowe przedstawiające różnice objętości istoty białej pomiędzy grupą zamieszkującą miasto a osobami zamieszkującymi wieś.

Rycina 18. Wykresy pudełkowe przedstawiające różnice objętości istoty białej pomiędzy grupami z prawidłowym (norma) i nieprawidłowym (patologia) parametrem FazS.

Rycina 19. Wykresy pudełkowe przedstawiające różnice objętości jąder podstawy pomiędzy kobietami a mężczyznami.

Rycina 20. Wykresy pudełkowe przedstawiające różnice objętości pnia mózgu pomiędzy kobietami a mężczyznami.

Rycina 21. Wykresy pudełkowe przedstawiające różnice całkowitej objętości pnia mózgu pomiędzy grupami z prawidłowym (norma) i nieprawidłowym (patologia) parametrem FazS.

Rycina 22. Wykres zależności między objętością mózdzku a wiekiem.

Rycina 23. Wykresy pudełkowe przedstawiające różnice objętości mózdzku pomiędzy kobietami a mężczyznami.

Rycina 24. Wykresy pudełkowe przedstawiające różnice objętość mózdzku pomiędzy grupą osób z prawidłową wagą a grupą osób z nadwagą.

Rycina 25. Wykres zależności między objętością układu komorowego a wiekiem.

Rycina 26. Wykresy pudełkowe przedstawiające różnice objętość układu komorowego pomiędzy kobietami a mężczyznami.

Rycina 27. Wykresy pudełkowe przedstawiające różnice objętości układu komorowego pomiędzy grupą osób bez cukrzycy a grupą osób z cukrzycą.

Rycina 28. Wykresy pudełkowe przedstawiające różnice objętości układu komorowego pomiędzy grupami z prawidłowym (norma) i nieprawidłowym (patologia) parametrem FazP.

13. Wykaz stosowanych oznaczeń i skrótów

AD - (Alzheimer Disease) Choroba Alzheimera

BMI - (Body Mass Index) Wskaźnik masy ciała

CJD - (Creutzfeldt -Jakob Disease) Choroba Creutzfeldta -Jakoba

DLB - (Dementia with Lewy bodies) Otępienie z ciałami Lewy'ego

DTI - (Diffusion Tensor Imaging) Obrazowanie tensora dyfuzji rezonansu magnetycznego

DWI - (Diffusion -weightend Imaging) Obrazowanie dyfuzyjne rezonansu magnetycznego

FazP WMHs - Zmiany hiperintensywne w okołokomorowej istocie białej

FazS WMHs - Zmiany hiperintensywne w podkorowej istocie białej

FLAIR - (Fluid -Attenuated Inversion Recovery) Sekwencja T2-zależna w badaniu rezonansu magnetycznego z saturacją płynu mózgowo-rdzeniowego

fMRI - (Functional Magnetic Resonance Imaging) Badanie czynnościowe mózgu za pomocą rezonansu magnetycznego

FSL - (Functional Structural Software Library) Oprogramowanie dostępne on-line do pomiarów wolumetrycznych

FTD - (Frontotemporal Dementia) Otępienie czołowo-skroniowe

GCA - (Global Cortical Atrophy) Skala do oceny zaniku mózgu

GM - (Gray Matter) Istota szara mózgowia

MCI - (Mild Cognitive Impairment) Łagodne zaburzenia funkcji poznawczych

MOCA - (Montreal Cognitive Assessment) Montrealska Skala Oceny Funkcji Poznawczych

MR - (Magnetic Resonance) Rezonans Magnetyczny

MSA - (Multiple System Atrophy) Zanik wieloukładowy

MTA - (Medial Temporal lobe Atrophy) skala do oceny zaniku w obrębie środkowego płata skroniowego mózgu

PA - (Posterior Atrophy) skala do oceny zaniku w okolicy ciemieniowej mózgu

PET - (Positron Emission Tomography) Pozytonowa tomografia emisyjna

PD - (Proton Density) Obraz rezonansu magnetycznego gęstości protonowej

PMR - Płyn mózgowo-rdzeniowy

PSP - (Progressive Supranuclear Palsy) Postępujące porażenie nadjądrowe

ROI - (Region Of Interest) Punkt orientacyjny

SM - (Sclerosis Multiplex) Stwardnienie rozsiane

SPECT - (Single-photon Emission Computed Tomography) Tomografia emisyjna pojedynczego fotonu

SWI - (Susceptibility Weighted Imaging) Sekwencja podatności magnetycznej do oceny mikrokrwawień w obrazowaniu metodą rezonansu magnetycznego

TK - Tomografia Komputerowa

T2 - Sekwencja w obrazowaniu metodą rezonansu magnetycznego

WMHs - Zmiany hiperintensywne w istocie białej

WM - (White Matter) Istota biała mózgowia