

Gdański Uniwersytet Medyczny

Wydział Nauk o Zdrowiu z Oddziałem Pielęgniarstwa  
i Instytutem Medycyny Morskiej i Tropikalnej

**mgr inż. Agnieszka Sabisz**

**Czy nadciśnienie tętnicze wpływa na starzenie się  
mózgu? - analiza na podstawie obrazowania metodą  
rezonansu magnetycznego.**

Praca przedstawiona:

Radzie Wydział Nauk o Zdrowiu z Oddziałem Pielęgniarstwa  
i Instytutem Medycyny Morskiej i Tropikalnej  
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Obszar wiedzy: obszar nauk medycznych i nauk o zdrowiu  
oraz nauk o kulturze fizycznej

Dziedzina: nauk o zdrowiu

Promotor: dr hab. Edyta Szurowska, prof. GUMed

dr hab. Jerzy Kwela, prof. UG

GDAŃSK 2015

## Spis treści

I. Wstęp.....	3
II. Podstawy obrazowania za pomocą jądrowego rezonansu magnetycznego.....	5
1 Podstawy neurobiologii.....	5
2 Podstawy obrazowania za pomocą tomografii jądrowego rezonansu magnetycznego.....	6
3 Podstawy obrazowania dyfuzji.....	8
4 Traktografia.....	18
5 Metody analizy obrazów radiologicznych.....	20
6 Zastosowanie kliniczne.....	22
7 Starzenie się mózgu w obrazach MR.....	23
8 Nadciśnienie tętnicze.....	24
III. Cel pracy.....	27
IV. Materiał i metoda.....	28
1 Materiał.....	28
2 Metoda.....	32
V. Wyniki.....	41
1 Ocena stopnia leukoarajozy.....	41
2 Analiza objętości istoty szarej, białej i całego mózgu na podstawie obrazów T1-zależnych.....	41
3 Voxel-based morphometry.....	46
4 Analiza objętości struktur podkorowych.....	46
5 Voxel-based relaxometry.....	49
6 Analiza statystyczna TBSS map dyfuzyjnych.....	50
7 Analiza wartości dyfuzyjnych w wybranych szlakach nerwowych.....	60
8 Dwuczynnikowa analiza wariancji parametrów dyfuzyjnych traktów nerwowych.....	65
VI. Omówienie wyników.....	74
1 Omówienie grupy badanej.....	74
2 Omówienie metodyki.....	75
3 Ocena stopnia leukoarajozy.....	76
4 Ocena parametrów makrostrukturalnych badania MRI.....	77
5 Ocena parametrów mikrostrukturalnych badania MRI.....	81
6 Ograniczenia.....	87
7 Wpływ na dyscyplinę.....	88
8 Podsumowanie.....	88
VII. Wnioski.....	91
VIII. Streszczenie.....	92
IX. Summary.....	93
X. Załączniki.....	96
1 Załącznik A.....	96
2 Załącznik B.....	97
3 Załącznik C.....	98
4 Załącznik D.....	100
5 Załącznik E.....	101
XI. Spis rysunków, tabel, i wykresów.....	102
XII. Bibliografia.....	107

# I. Wstęp

Nadciśnienie tętnicze (HTN), znane również jako wysokie lub podwyższone ciśnienie krwi, jest powszechnym problemem zdrowotnym. HTN jest przewlekłą chorobą układu naczyniowego, charakteryzującą się trwałym wzrostem ciśnienia skurczowego i ciśnienia rozkurczowego powyżej 140/90 mm Hg. Jest jednym z głównych czynników ryzyka chorób serca, udaru mózgu i niewydolności nerek oraz przedwczesnej umieralności i niepełnosprawności. Z powodu chorób układu krążenia rocznie umiera około 17 milionów ludzi na całym świecie, z czego połowę stanowią powikłania nadciśnienia. Nadciśnienie tętnicze jest odpowiedzialne, za co najmniej 50% zgonów z powodu udaru mózgu. [1]. Problem nadciśnienia i konsekwencji z nim związanych dotyczy również Polski.

Ze względu na wydłużenie życia, na całym świecie obserwuje się zwiększenie występowania zaburzeń poznawczych i demencji. Powszechnie uważa się, że starzenie się mózgu wyraża się zaburzeniami pamięci, emocji i zachowań społecznych. Za część tych objawów oprócz fizjologicznych zmian występujących z wiekiem odpowiadają choroby sercowo- naczyniowe [2]. Utrata funkcji poznawczych jest jednym z najbardziej przykrych objawów chorób naczyniowych i starzenia. Istnieje coraz więcej dowodów, że nadciśnienie jest istotnym naczyniopochodnym czynnikiem ryzyka rozwoju i progresji funkcji poznawczych oraz demencji. Związek pomiędzy starzeniem, nadciśnieniem oraz funkcjami poznawczymi jest złożony i do dziś nie w pełni zrozumiały.

Nowoczesne techniki neuroobrazowania tomografii jądrowego rezonansu magnetycznego (*Magnetic resonance imaging* – MRI) są coraz częściej stosowane do oceny struktur mózgowia. Techniki te dostarczają cennych informacji o podstawowej integralności tkanek i ich organizacji na poziomie makro i mikrostrukturalnym, przyczyniając się do poszerzenia wiedzy na temat najbardziej skomplikowanej części ludzkiego ciała, jakim jest mózg. Wszystkie pomiary za pomocą MRI odbywają się *in vivo* i w sposób nieinwazyjny, przez co dopełniają badania neuroanatomów, patologów i neurobiologów.

Choroby naczyniowe, takie jak nadciśnienie tętnicze, są domniemanymi czynnikami ryzyka choroby Alzheimera, demencji naczyniowej lub rozwinięcia się łagodnych zaburzeń poznawczych (*Mild cognitive impairment* – MCI), są również przedmiotem wielu badań ze względu na ich wysoką częstość występowania u osób starszych. Zrozumienie

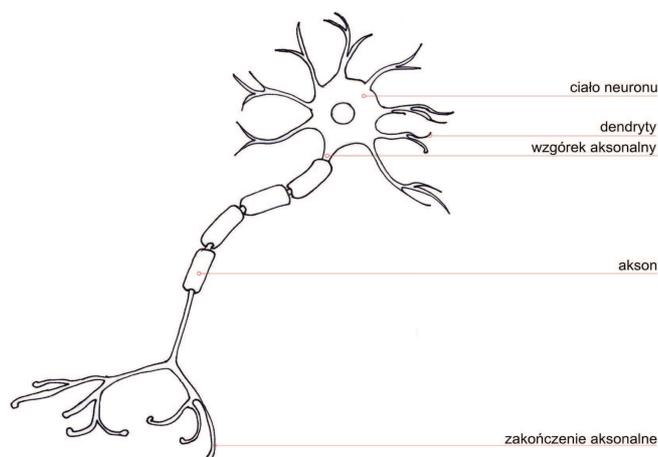
wzajemnych zależności między starzeniem się mózgu i chorobami naczyniowymi ma szczególne znaczenie w kontekście oceny ryzyka wystąpienia otępienia mózgu diagnostyki chorób neurodegeneracyjnych, ich prewencji, a także leczenia.

W ciągu ostatnich lat obserwuje się wzrost zainteresowania tą tematyką, chociaż, według najlepszej wiedzy doktorantki, nie ma szerokich opracowań omawiających zmiany w mikrostrukturze mózgu spowodowane przez nadciśnienie, do oceny których stosowano nowoczesne techniki MRI. Dotychczasowe badania nie dają odpowiedzi na pytania, czy nadciśnienie tętnicze jest prekursorem uszkodzeń mózgu, które występują podczas fizjologicznego starzenia się lub czy wywołuje zaburzenia inne niż te pojawiające się z czasem u osób bez żadnych chorób towarzyszących [3], [4]. Zadaniem niniejszej pracy doktorskiej jest ocena i oszacowanie związku pomiędzy chorobą nadciśnieniową i starzeniem mózgu za pomocą zaawansowanych metod neuroobrazowania MRI.

## II. Podstawy obrazowania za pomocą jądrowego rezonansu magnetycznego

### 1 Podstawy neurobiologii

Układ nerwowy zbudowany jest w głównej mierze z komórek nerwowych (neuronów). Komórki te mają różny kształt w zależności od lokalizacji, w jakiej się znajdują oraz funkcji jaką pełnią.



Rysunek 1: Schemat budowy komórki nerwowej.

Neurony składają się z kilku głównych części: dendrytów, ciała komórki nerwowej, aksonu (Rysunek 1). Dendryty dzielą się na coraz drobniejsze rozgałęzienia na kształt konarów drzewa. Całość tworzy drzewo dendryczne. Do ciała komórki i dendrytów dochodzą zakończenia innych neuronów. Poprzez oddziaływania pomiędzy nimi powstaje potencjał elektryczny hamujący lub pobudzający. Miejscem generowania potencjału czynnościowego jest wzgórek aksonu, natomiast akson przenosi ten potencjał dalej. Aksony mogą być otoczone osłonką mielinową lub jej pozbawione (włókna bezrdzenne). Mają zwykle jednakową średnicę na znacznej długości. Zakończenie aksonu rozgałęzia się w drzewko końcowe z kolbkami synaptycznymi, tworzące połączenia z następnymi neuronami. [5]

Komórkami wspierającymi neurony są komórki glejowe. Pełnią one funkcje podporowe dla komórek nerwowych. Odgrywają wiele ról w centralnym układzie nerwowym, między innymi: pomagają w transporcie substancji odżywczych, współtworzą

barierę krew-mózg, wpływają na przekazywanie sygnałów.

Rozkład komórek w mózgowiu nie jest jednolity, stąd podział na istotę szarą (GM) i białą (WM). Istota biała zbudowana jest głównie z włókien nerwowych z osłonką mielinową, a do nielicznych należą aksony bezrdzenne, komórek glejowych oraz ciał neuronów, które są rozlokowane w sposób nieuporządkowany. Istota szara zawiera głównie ciała komórek nerwowych i dendryty oraz włókna nerwowe bez osłonki mielinowej (z osłoną mielinową występują rzadko). [6]

Nerwy różnią się między sobą grubością, prędkością przewodzenia, funkcją oraz budową (mielinowe i bezmielinowe). W zależności od długości, neurony dzielimy na:

- długoaksonalne – głównie zbiegają do innych okolic ośrodkowego układu nerwowego,
- krótkoaksonalne – zaczynają się i kończą wzdłuż tego samego ośrodka.

Włókna nerwowe łączą się w pęczki tworzące szlaki (drogi) nerwowe. [7]

Neuroradiologia pozwala na zobrazowanie struktur centralnego układu nerwowego za pomocą metod nieinwazyjnych. Do jednych z najnowszych należy tomografia jądrowego rezonansu magnetycznego. Na sygnał prawidłowych struktur mózgu w tomografii jądrowego rezonansu magnetycznego wpływają: mielinizacja, objętość przestrzeni zewnątrzkomórkowej, ilość wody znajdującej się pozakomórkowo, gęstość i organizacja włókien aksonów.

## 2 Podstawy obrazowania za pomocą tomografii jądrowego rezonansu magnetycznego

Skanery MRI do obrazowania wykorzystują zjawisko magnetycznego rezonansu jądrowego, które polega na wzbudzeniu spinów jądrowych częstotliwością  $f_0$  (z zakresu częstotliwości radiowych – RF) w obecności zewnętrznego stałego pola magnetycznego. Relacja między częstotliwością rezonansową  $f_0$  a wartością indukcji stałego pola magnetycznego spełnia warunek Larmora (wzór (1))

$$\omega_0 = \gamma B_0 \quad (1)$$

$$\omega_0 = 2\pi f_0 \quad (2)$$

gdzie:

$\omega_0$  - prędkość kątowna precesji  $[\frac{rad}{s}]$ ,

$f_0$  - częstotliwość rezonansowa [MHz],

$\gamma$  - współczynnik żyromagnetyczny  $[\frac{MHz}{T}]$ , dla wodoru wynosi 42,6 Mhz/T,

$B_0$  - wartość indukcji pola magnetycznego [T].

Po wyłączeniu nadajnika RF energia pochłonięta przez jądra (w MRI są to jądra wodoru) jest wypromieniowana w postaci fali radiowej o tej samej częstotliwości  $f_0$ . Wielkość sygnału elektromagnetycznego zależy od gęstości jąder wodoru w próbce i niesie ze sobą informację o relaksacji magnetyzacji w płaszczyźnie podłużnej (T1) i poprzecznej (T2). [8]

Tomografia jądrowego rezonansu magnetycznego polega na obrazowaniu warstw tkanek w różnych płaszczyznach. Informację o wartości sygnału w różnych punktach przestrzeni uzyskujemy dzięki włączeniu pola magnetycznego gradientowego w cewkach X, Y, Z w odpowiednich momentach w czasie. Zmienne w przestrzeni pole magnetyczne dodane do stałego pola magnetycznego daje nam unikatową informację o położeniu. Tak przygotowany sygnał należy jeszcze przekształcić poprzez transformatę Fouriera, a następnie uzyskaną intensywność odebranego sygnału z tkanki w pojedynczym elemencie objętości obrazu (tzw. wokselu) zamienić na odcień szarości.

By uzyskać pełen obraz obszaru zainteresowania o założonym kontraście (T1-zależny, T2-zależny itp.) potrzebne jest wykonanie tak zwanej sekwencji, która charakteryzuje się ciągiem impulsów RF o określonej szerokości i amplitudzie, zharmonizowanych z pracą systemu gradientowego oraz zamianą systemu nadawczo-odbiorczego na transmisję lub odbiór w odpowiednich momentach w czasie. Wykonywanie sekwencji wiąże się z użyciem stałych czasowych takich jak np. czas repetycji (Repetition time - TR) i czas echa (Echo time - TE). Czas repetycji jest to czas pomiędzy kolejnymi impulsami pobudzającymi, a czas echa to czas pomiędzy impulsem pobudzającym i momentem odczytu.

W nowoczesnych skanerach MRI poza obrazowaniem strukturalnym opartym głównie na uzyskiwaniu przekrojów w czasach T1 i T2 - zależnych, wykorzystuje się sekwencje zależne od perfuzji krwi mózgowej (Perfusion weighted imaging – PWI), napływu protonów w naczyniach krwionośnych – angiografia MR, poziomu utlenowania krwi mózgowej (Blood oxygen level dependent contrast– BOLD), od podatności magnetycznej (Susceptibility weighted imaging – SWI), i inne. Rozwój tomografii

rezonansowej jest bardzo szybki, zarówno od strony technicznej, jak i przetwarzania sygnału (informatyczno-elektronicznego). Skutkuje to wprowadzaniem nowych sekwencji i aplikacji, służących poznawaniu coraz to głębszych struktur i funkcji mózgowia.

Jedną z metod, która w nieinwazyjny sposób jest w stanie pokazać nieprawidłowości w strukturze włókien nerwowych mózgu oraz zapewnić wgląd w mikrostrukturę istoty białej, jest obrazowanie dyfuzji. Za pomocą tej techniki możemy wizualizować anatomie połączeń pomiędzy różnymi częściami mózgu.

### 3 Podstawy obrazowania dyfuzji

Dyfuzja wg Encyklopedii Fizyki [9] jest to „proces w wyniku, którego ustala się równowaga rozkładu koncentracji, na skutek bezładnej wędrówki elementów układu. W opisie mikroskopowym dyfuzja wynika z ruchu cieplnego elementów układu (...). W opisie termodynamicznym wynika z działania sił związanych z niejednorodnościami koncentracji elementów układu.” Dyfuzja jest konsekwencją chaotycznych zderzeń elementów układu (cząsteczek, atomów) pomiędzy sobą lub z otaczającym je otoczeniem. Ośrodkiem może być ciało stałe, ciecz lub gaz.

Zjawiskiem zdominowanym przez dyfuzję są ruchy Browna. Pierwszy raz zaobserwowane przez Roberta Browna w 1827 r., a sformułowane w teorię ruchów Browna przez Alberta Einsteina w 1905r i Mariana Smoluchowskiego w 1906r we wzajemnie uzupełniających się pracach. W swoich pracach zauważyli, że ruchy Browna są związane z dyfuzją. Dostrzegli, że przepływ molekuł wzrastał wraz z gradientem koncentracji molekuł, i powiązali je z pierwszym prawem Ficka (wzór (3)). [6], [10]

$$J = -D \nabla n \quad (3)$$

gdzie:  $J$  – strumień dyfundującego składnika (substancji)  $\left(\frac{\text{mol}}{\text{m}^2 \text{s}}\right)$ ,

$n$  – koncentracja składnika  $\left(\frac{\text{mol}}{\text{m}^3}\right)$ ,

$D$  – współczynnik dyfuzji  $\left(\frac{\text{m}^2}{\text{s}}\right)$ .

Smoluchowski stwierdził, że ze względu na fluktuacje termiczne, koncentracja może się lokalnie różnić, choć patrząc na nią makroskopowo, będzie jednolita. Einstein w swojej

pracy z 1905r, a Smoluchowski w 1906 r. wyprowadzili wyrażenie na współczynnik dyfuzji cząstki, który, głównie zależy od otoczenia, co pokazuje poniższy wzór (4).

$$D = \frac{k_B T}{6\pi\eta R} \quad (4)$$

gdzie:  $k_B$  – stała Boltzmann

$T$  – temperatura,

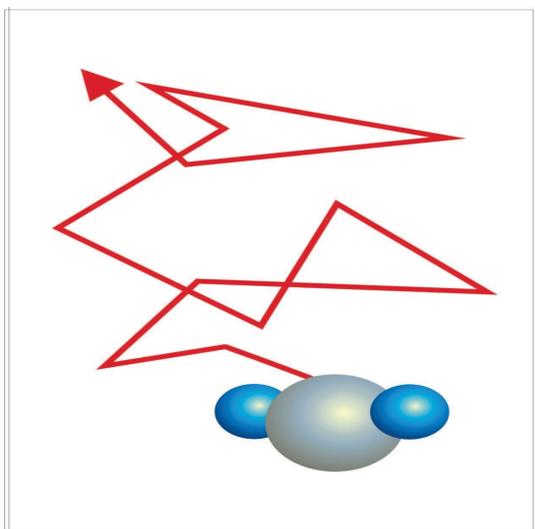
$\eta$  – lepkość ośrodka,

$R$  – promień cząstki.

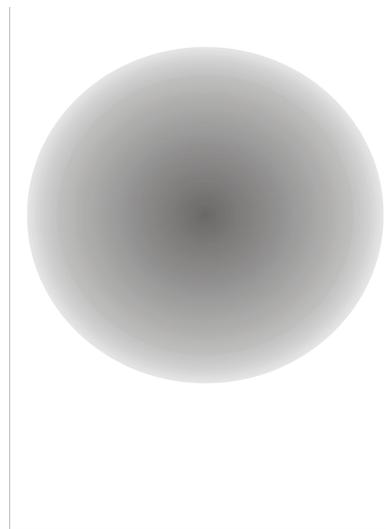
Po uwzględnieniu procesów stochastycznych i założeniu gaussowskiej natury rozchodzenia się molekuł w przyrodzie intensywność ruchów Browna została opisana za pomocą wyrażenia [11]:

$$\langle R^2 \rangle = 6Dt \quad (5)$$

Na podstawie wzoru (5) widać, że dystrybucja przesunięcia liniowego jest sferycznie symetryczna, a powierzchnia prawdopodobieństwa ma kształt sfery. Promień sfery równa się średniemu przesunięciu w czasie  $t$ .



Rysunek 2: Przesunięcie molekuly wody w czasie  $t$ .



Rysunek 3: Powierzchnia średniej drogi przebytej przez molekułę wody w czasie  $t$ .

Jeżeli ścieżka dyfundującej wody wygląda jak na rysunku (Rysunek 2), to dystrybucja przesunięcia wody przedstawia się jak na rysunku (Rysunek 3). Na tej podstawie krzywa rozkładu przesunięcia molekuł wody w przestrzeni

zwnątrzkomórkowej i zwnątrznacyniowej jest opisana wzorem (6). [12]

$$P(r|r_0, \tau_d) = \frac{1}{\sqrt{D(4\pi\tau_d)^3}} \exp\left(-\frac{(r-r_0)^T D^{-1}(r-r_0)}{4\tau_d}\right) \quad (6)$$

Tak dzieje się w sytuacji idealnej. Natomiast gdy dyfuzja jest hamowana w przestrzeni pozakomórkowej i ograniczana wewnątrz komórek to wzór (6) przyjmuje postać wzoru (7).

$$P(r|r_0, \tau_d) = \frac{1}{\sqrt{ADC(4\pi\tau_d)^3}} \exp\left(-\frac{(r-r_0)^T ADC^{-1}(r-r_0)}{4\tau_d}\right) \quad (7)$$

Makroskopowo ruch termiczny molekuł skutkuje strumieniem molekuł spowodowanym przez gradient koncentracji. Klasycznie współczynnik dyfuzji może być wyznaczony w doświadczeniu, polegającym na pomiarze koncentracji elementów układu w różnych momentach czasowych bazując na pierwszym prawie Ficka (wzór (3)). Przykładem może być samoistne rozprzestrzenianie się atramentu w szklance wody, co zostało schematycznie przedstawione na rysunku (Rysunek 4)



Rysunek 4: Schemat przedstawiający proces dyfuzji atramentu w wodzie pokazany w różnych momentach w czasie.

Pionierami pomiaru dyfuzji za pomocą jądrowego rezonansu magnetycznego byli Stejskal i Tanner, którzy w 1965 r. stworzyli sekwencję PGSE (*Pulsed gradient spin echo*) wrażliwą na dyfuzję molekuł wody [13]. Obrazowanie z wykorzystaniem tej techniki nazywamy obrazowaniem zależnym od dyfuzji (*Diffusion weighted imaging - DWI*), a kontrast uzyskany za pomocą tej sekwencji określamy jako zależny od dyfuzji. Intensywność sygnału wg autorów opisywała relacja:

$$I = I_0 e^{-\frac{TE}{T_2}} e^{-bD} = I_{01} e^{-bD} \quad (8)$$

gdzie  $b$  - nazywany jest współczynnikiem Stejskala-Tannera i jest wyznaczany za pomocą wzoru (9),

$TE$  – czas echa,

$T_2$  – czas relaksacji poprzecznej,

$D$  – współczynnik dyfuzji.

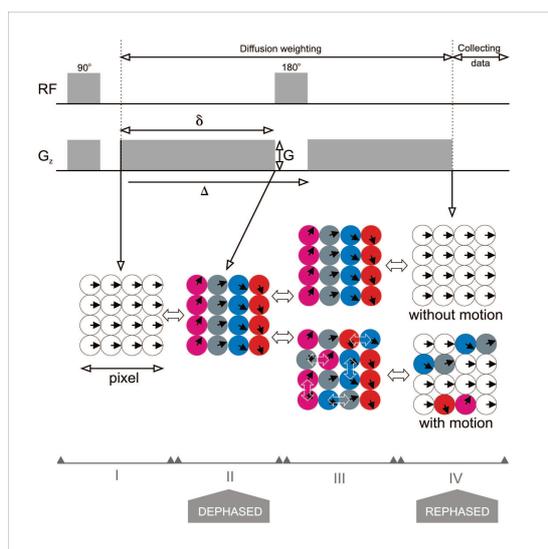
$$b = (\gamma G \delta)^2 \left( \Delta - \frac{\delta}{3} \right) \quad (9)$$

Gdzie :  $\gamma$  – współczynnik żyromagnetyczny jąder wodoru

$G$  – amplituda gradientów

$\delta$  – długość impulsu gradientu dyfuzyjnego

$\Delta$  – czas odstępu pomiędzy gradientami dyfuzyjnymi.

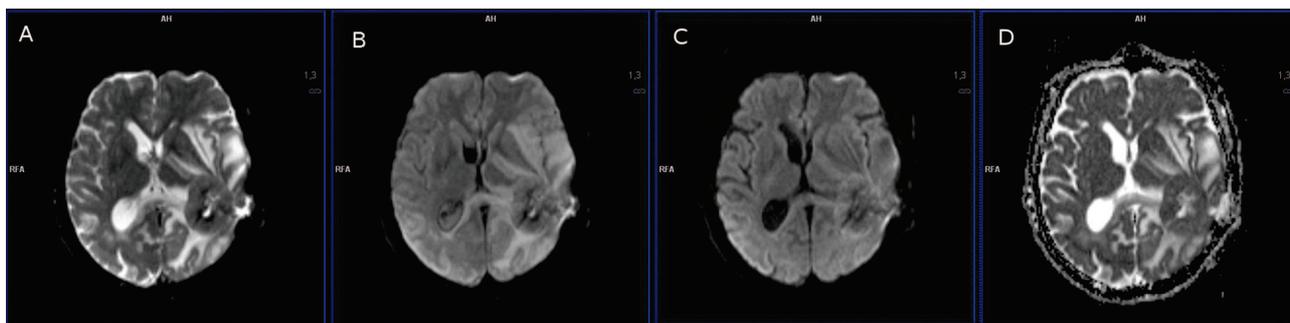


Rysunek 5: Schemat sekwencji pulsed gradient spin echo służącej do obrazowania zależnego od dyfuzji . Sekwencja ta zawiera dodatkowe dwa gradienty przedzielone impulsem 180°, powodujące wrażliwość sygnału na ruch molekuł wody. [na podstawie [14]]

Sekwencja PGSE (zawsze wykonywana z saturacją tłuszczu) polega na dołożeniu do sekwencji spin echo dodatkowych dwóch gradientów, zwanych dyfuzyjnymi, zwiększających czułość na ruch molekuł wody. Gradienty te muszą mieć taką samą amplitudę i długość. Gdy cząsteczka wody porusza się to w trakcie trwania gradientu pierwszego i drugiego będzie pod działaniem innej wartości pola magnetycznego i fazy nie zostaną zrównoważone (Rysunek 5). Uzyskany sygnał będzie więc niższy, a im dłużej trwa gradient dyfuzyjny oraz im większa jest jego amplituda, tym spadek sygnału

spowodowany ruchem molekuł wody jest większy.[14]

By wyznaczyć współczynnik dyfuzji  $D$ , należy zmierzyć sygnał dla różnych wartości współczynnika  $b$ . Aby zrobić to prawidłowo, powinno zmieniać się jedynie amplitudę gradientów, zachowując stały czas trwania impulsów gradientowych [6]. W praktyce klinicznej wartości  $b$  dla mózgu wahają się pomiędzy 0 a 1500 s/mm<sup>2</sup>, a najczęściej stosuje się trzy wartości  $b$  – 0, 500 i 1000 s/mm<sup>2</sup>.

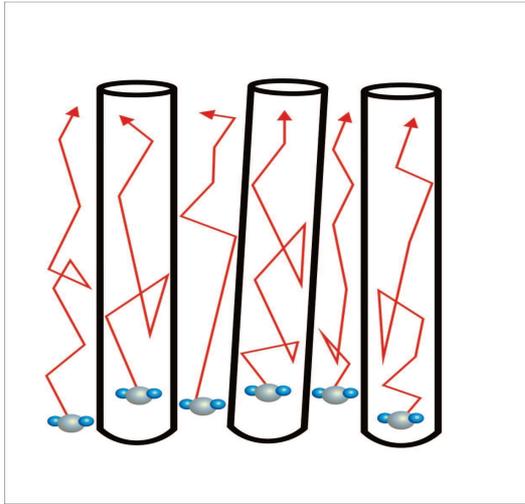


Rysunek 6: Obraz DWI dla A)  $b=0$  s/mm<sup>2</sup>, B)  $b=500$  s/mm<sup>2</sup>, C)  $b=1000$  s/mm<sup>2</sup>. D) Mapa ADC wyliczona na podstawie trzech obrazów DWI.

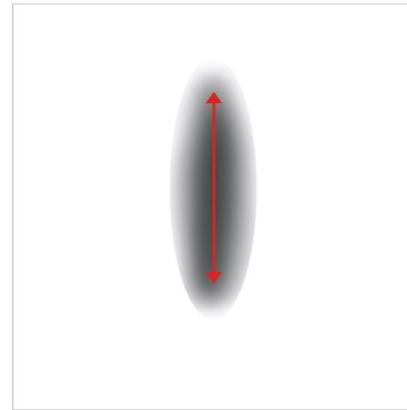
W tkankach biologicznych widać silną zależność dyfuzji od środowiska, w jakim się znajduje. Swobodna woda ma współczynnik dyfuzji wynoszący 3200 mm<sup>2</sup>/s [15], a woda zawarta w istocie szarej 800 mm<sup>2</sup>/s. Średni dystans, jaki pokonuje molekula wody wewnątrz tkanek, jest ograniczony przez naturalne bariery, które otaczają molekuly. Z tego powodu wprowadzono parametr pozornego współczynnika dyfuzji (*Apparent diffusion coefficient* – ADC). Obraz przedstawiający współczynniki ADC wyliczony na podstawie wzoru (10) przedstawia rysunek (Rysunek 6).

$$ADC = \frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}{3} \quad (10)$$

Struktura tkanek determinuje, który kierunek ruchu jest najbardziej prawdopodobny. Gdy cząsteczka wody na swojej drodze napotka na przeszkody w postaci dużych molekuł lub błon komórkowych to jej ruch zmienia się na bardziej uprzywilejowany. Różnica w wartości współczynnika dyfuzji wiąże się z wielkością otaczających komórek, ich gęstością, wielkością przestrzeni zewnątrzkomórkowej oraz sposobem ułożenia komórek [10] Dla przykładu zwróćmy uwagę na istotę białą, która składa się głównie z włókien nerwowych. Molekuly wody będą preferowały poruszanie się w kierunku równoległym do osi długiej włókien (Rysunek 7), gdyż na tej drodze spotkają mniej ograniczeń.



Rysunek 7: Przemieszczenie molekuł wody w istocie białej wzdłuż aksonów.



Rysunek 8: Powierzchnia średniej drogi przebytej przez molekułę wody wzdłuż włókien nerwowych w czasie  $t$ .

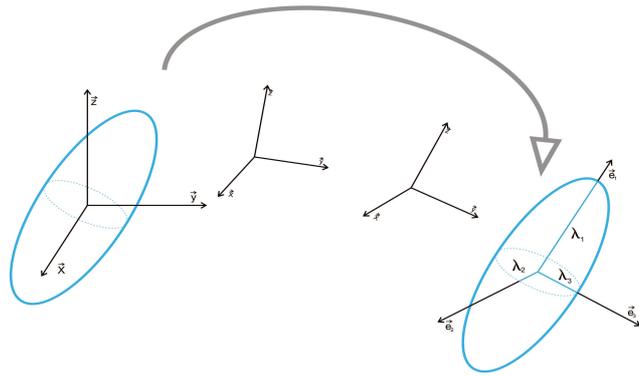
Ruch ukierunkowany, anizotropowy, w istocie białej jest spowodowany przez mielinę i membrany aksonów. Gdy dyfuzja jest anizotropowa, to jej ruch możemy opisać za pomocą tensora dyfuzji (11) lub po diagonalizacji za pomocą wartości własnych  $\lambda$  (wzór (12)).[16]

$$\mathbf{D} = \begin{pmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{pmatrix} \quad (11)$$

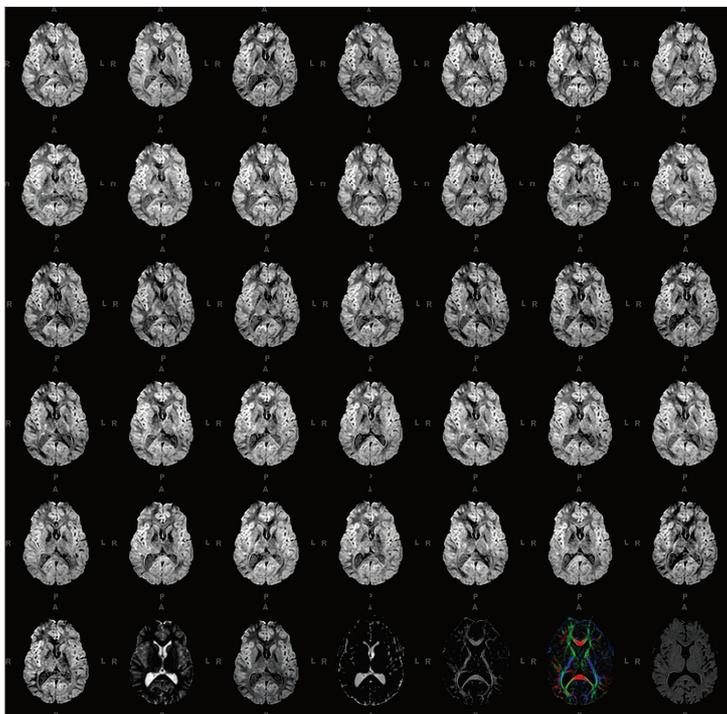
$$\mathbf{D} \vec{e}_i = \lambda_i \vec{e}_i \quad \text{gdzie } i \in \{1, 2, 3\} \quad (12)$$

i przedstawić w schematyczny sposób za pomocą elipsoidy (Rysunek 8):

W tym modelu sfera opisuje średnią drogę przebytą przez cząsteczki, gdy każdy kierunek ruchu jest jednakowo prawdopodobny (izotropowy). Gdy cząsteczka na swojej drodze napotyka przeszkody (np. ściany komórek, membrany, inne związki) to jej ruch odbywa się w sposób anizotropowy. Średnia droga przebyta przez cząsteczkę można opisać za pomocą elipsoidy. Elipsoida ta może przyjmować formę dysku, gdy dwa kierunki są preferowane lub kształt cygara, gdy jeden kierunek jest najbardziej prawdopodobny. Do opisu elipsoidy służą nam trzy wektory własne  $\vec{e}_1$ ,  $\vec{e}_2$ ,  $\vec{e}_3$  oraz trzy wartości własne  $\lambda_1$ ,  $\lambda_2$ ,  $\lambda_3$ . Pierwszy wektor własny,  $\vec{e}_1$ , to ten, którego wartość własna jest największa,  $\lambda_1$ . (zasada wprowadzona przez Bassera w 1994r [17], przedstawiona na Rysunku 9)



Rysunek 9: Schemat układu współrzędnych, jaki rozpatrujemy przy obrazowaniu tensora dyfuzji. Poprzez diagonalizację przechodzimy do układu współrzędnych gdzie  $e_1$  to pierwszy wektor własny, którego wartość własna  $\lambda_1$  jest największa.



Rysunek 10: Obrazy DTI dla 36 kierunków gradientów, obraz dla  $b=0$  s/mm<sup>2</sup>, a następnie mapy dyfuzyjne (w kolejności: Trace, MD, FA, RGB). (obraz z [107])

Obrazowanie tensora dyfuzji (*diffusion tensor imaging* – DTI) wymaga minimalnie sześciu obrazów pod różnymi kierunkami gradientów do wyznaczenia tensora, przy założeniu, że tensor jest symetryczny. Konieczne jest także uzyskanie co najmniej jednego obrazu nieważonego dyfuzją ( $b=0$  s/mm<sup>2</sup>) z tym samym czasem echa [18]. Rekonstrukcja obrazów w tensor odbywa się za pomocą metody najmniejszych kwadratów. Poniższy rysunek (Rysunek 10) przedstawia obrazy z sekwencji DTI wykonanej za pomocą 36

kierunków gradientów.

Na podstawie obrazowania tensora dyfuzji wprowadzono parametry: [18]

- Ślad tensora dyfuzji (*Trace*) - charakteryzuje rozmiar elipsoidy, niezależnie od orientacji i kształtu, mówi o średniej wartości współczynnika dyfuzji:

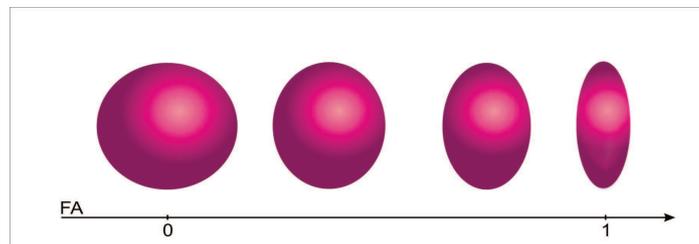
$$Trace(D) = \lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3 = 3 \langle \lambda \rangle \quad (13)$$

Jest istotny dla tkanek. Nie zależy od orientacji włókien czy kierunku gradientów.

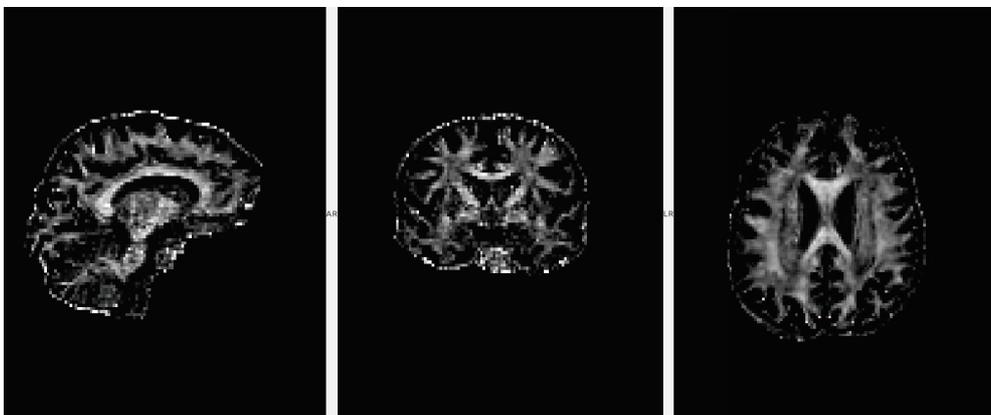
- Frakcjonowana anizotropia (*Fractional anisotropy – FA*), jest to parametr określający anizotropię dyfuzji, mówi o kształcie elipsoidy dyfuzji (Rysunek 11). Zależy od odchylenia wartości współczynnika dyfuzji.

$$FA = \sqrt{\frac{3 \text{Var}(\lambda)}{2(\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2)}} \quad (14)$$

Przyjmuje wartości z przedziału od 0 do 1. Im wartość wyższa, bliższa 1, tym silniejsza anizotropia.



Rysunek 11: Schemat przedstawiający jak zmienia się kształt sfery wraz ze zwiększaniem się wartości FA.



Rysunek 12: Mapa współczynników frakcjonowanej anizotropii FA głowy u osoby zdrowej.

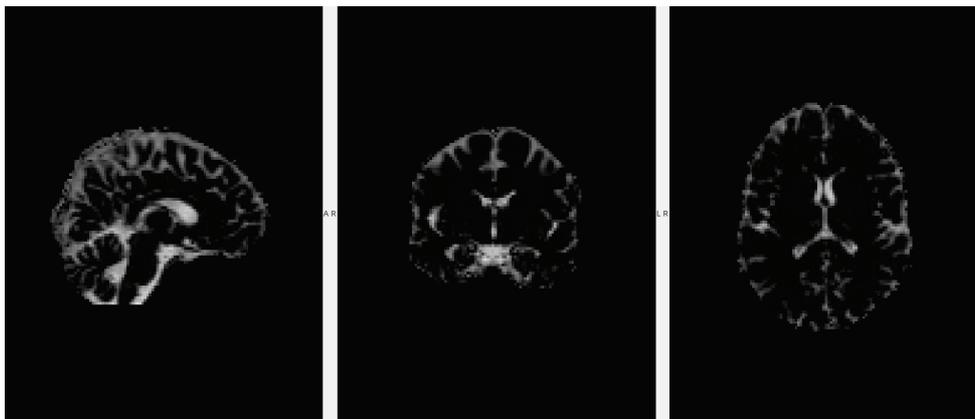
Do określenia kształtu elipsoidy dyfuzji służy również skośność (Sk):

Sk>0 to znaczy, że elipsoida jest wydłużona.

Sk<0 to znaczy, że elipsoida jest spłaszczona.

- Średnia dyfuzyjność (*Mean diffusivity* – MD), jest to parametr określający średni współczynnik dyfuzji.

$$MD = \frac{\text{Trace}(D)}{3} = \frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}{3} \quad (15)$$



Rysunek 13: Obraz współczynników średniej dyfuzyjności MD głowy u zdrowej osoby.

- Dyfuzyjność równoległa (*Axial diffusivity* – AD lub inaczej *parallel diffusivity*), odpowiada za ocenę urazów aksonalnych

$$AD = \lambda_1 \quad (16)$$

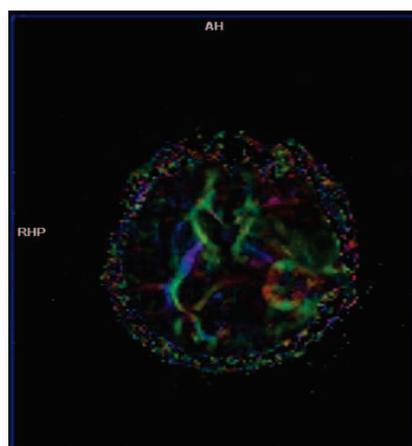
- Dyfuzyjność prostopadła (*Radial diffusivity* - RD lub *perpendicular diffusivity*), dyfuzyjność prostopadła: odpowiada za ocenę uszkodzeń mieliny, pozwala ocenić jej integralność.

$$RD = \frac{(\lambda_2 + \lambda_3)}{2} \quad (17)$$

Na podstawie tych parametrów można wykreślić mapy FA, MD, RD, AD oraz również mapę przedstawiającą kierunki biegu włókien za pomocą kolorów (mapa *FA color*). Mapa jest stworzona poprzez pomnożenie wartości FA przez pierwszy wektor własny.

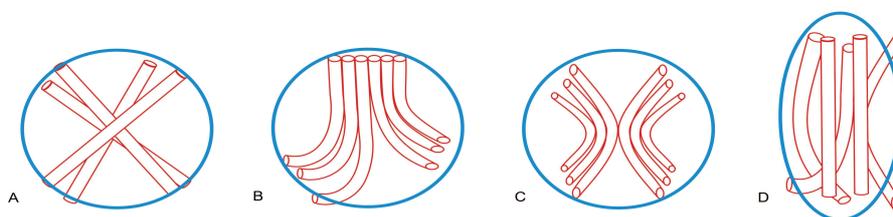
$$FA_{color} = FA \vec{e}_1 \quad (18)$$

Za pomocą kolorów można mapować kierunek ruchu cząsteczek wody, który odbywa się wzdłuż włókien nerwowych (Rysunek 14). Powszechnie przyjęty jest system kodowania kolorem, w którym kolor czerwony oznacza ruch prawo-lewo, kolor zielony – przód-tył, a kolor niebieski – góra-dół.



Rysunek 14: Obraz FA color głowy u osoby z oponiakiem anaplastycznym. Kolor czerwony oznacza kierunek prawo-lewo, kolor zielony – przód-tył, a kolor niebieski – góra-dół.

Obrazowanie tensora dyfuzji jest obarczone pewnymi ograniczeniami. Należy do nich uśrednienie wartości dyfuzji w jednym wokselu. Najczęściej jest to objętość 2 mm x 2 mm x 2 mm. Oznacza to, że uśredniamy informację o wielu pęczkach neuronów, które w tej objętości stykają się ze sobą, krzyżują itd. (Rysunek 15) [6], [19]. Choć włókna w wokselu mogą być silnie anizotropowe, to w sytuacji skrzyżowania średnia wartość FA w tym punkcie będzie bliższa 0 niż 1 ( Załącznik A).



Rysunek 15: Ułożenie neuronów w pojedynczym wokselu, które poprzez uśrednienie tensora dyfuzji powoduje utratę informacji o orientacji. Włókna: A) krzyżujące, B) typu V, C) całujące się (kissing) dają kształt tensora dyfuzji w postaci sfery, natomiast przy włóknach D) równoległych – kształt elipsy.

Z tego powodu rozpoczęto prace nad modelami dyfuzji, w których uwzględnia się krzyżowanie włókien nerwowych.

W tym celu wprowadzono obrazowanie dyfuzji z wyższą rozdzielczością kątową HARDI (*High Angular Resolution Diffusion Imaging*), która polega na zwiększeniu ilości pomiarów pod różnymi kątami wektora gradientów pola magnetycznego. Zastosowano modele matematyczne implementujące metodę HARDI w postaci np. *Q-ball*. Jest to metoda wyznaczająca rozkład przestrzenny dyfuzji (ODF — *Oriental Distribution Function*). Powierzchnia funkcji (przestrzeń ograniczona przez funkcję) przyjmuje kształt obliczony na podstawie przestrzennego rozkładu wektorów kierunkowych gradientów pola magnetycznego.[20]

Innymi modelami uwzględniającymi krzyżowanie się włókien są technika DSI (DSI — *Diffusion Spectrum Imaging*), model PAS-MRI, FORECAST i modele mieszane.

## 4 Traktografia

Tensor dyfuzji umożliwia uzyskanie nowych informacji o strukturze wody w tkankach: amplitudzie i orientacji przestrzennej dyfuzyjności wody wewnątrz tkanki. Znając kierunek i kształt elipsoidy, można połączyć ze sobą kolejne końce elipsoid i utworzyć szlak przedstawiający trajektorię włókien. W ten nieinwazyjny sposób powstaje trójwymiarowa rekonstrukcja traktów (czyli traktografia) włókien nerwowych istoty białej.

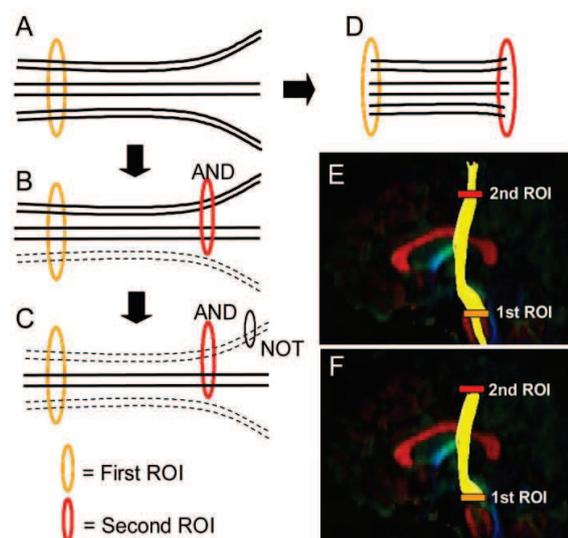
Algorytmy uzyskiwania obrazów traktografii włókien istoty białej można podzielić na dwa główne typy: traktografię deterministyczną i probabilistyczną.

Metoda deterministyczna pojawiła się po raz pierwszy w pracach Conturo w 1999 r. [21] i Mori w 1999r [22]. Algorytm ten zakłada, że główny wektor własny jest równoległy do dominującego kierunku ułożenia się włókien w wokselu i formuje styczną do krzywej wyznaczającej trakt istoty białej. Tworzenie ścieżki włókien nerwowych polega na propagacji pojedynczej krzywej w dwie strony, rozpoczynając od punktu początkowego, przesuając się w kierunku równoległym do  $\vec{e}_1$ . Algorytm deterministyczny zakłada pojedynczą orientację w każdym wokselu.

Budowanie traktów odbywa się według z góry określonych kryteriów i trwa do momentu osiągnięcia progu zatrzymującego. Dwa główne kryteria to: wartość współczynnika FA w wokselu oraz kąt odchylenia alfa pomiędzy dwoma kolejnymi

wektorami  $\vec{e}_1$ , na przykład alfa nie może być większe niż  $40^\circ$ , a FA mniejsze niż 0,15.

W ujęciu deterministycznym śledzenie traktów nerwowych polega na wybraniu co najmniej jednego punktu początkowego (*Seedpoint*), z którego rozpoczyna się traktografię i zazwyczaj wybiera obszar zainteresowania (*Region of interest* – ROI), obejmujący badany pęczek nerwów. Bardzo ważna w podejmowaniu decyzji o wyborze umiejscowienia ROI, jest wiedza anatomiczna. W traktach, w których możliwe jest pewne zdefiniowanie ROI, co do których użytkownik nie będzie miał wątpliwości, że zawiera inne pęczki nerwowe (np. środkowa część płata ciała modzelowatego), takie podejście jest właściwe. Jednakże z klasycznych badań neuroanatomii wiadomo, że istota biała składa się z różnych pęczków, które biegną wzdłuż, obok siebie lub się przecinają. Dlatego trudno jest zidentyfikować jeden ROI, za pomocą którego dałoby się wykreślić włókno zainteresowania. Rozwiązano ten problem poprzez określenie dodatkowych obszarów zainteresowania oraz zastosowanie operatorów logicznych (negacja, koniunkcja, alternatywa) do rekonstrukcji traktów [23]. Przykład pochodzący z pracy Wakana i in. na rysunku. (Rysunek 16)

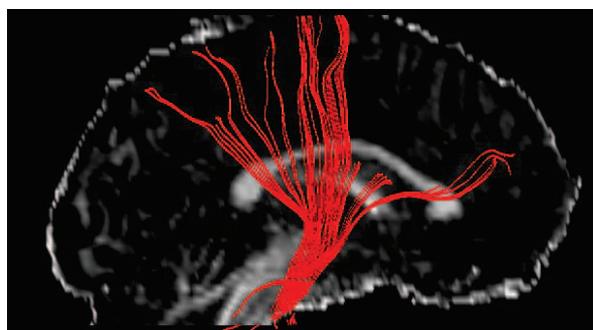


Rysunek 16: Schematyczny diagram przedstawiający typy ROI logicznych i kolejność rysowania, tak by uzyskać trakt, którym jesteśmy zainteresowani. Rysunek pochodzi z artykułu Wakana i wsp. [23].

Dwoma głównymi ograniczeniami tej metody są: brak możliwości wykreślenia rozgałęzień i, po drugie, brak pewności co do prawidłowego zrekonstruowania trajektorii, ponieważ oszacowane zawiera niepewność pomiaru, która nie jest jednolita w całym mózgu. [11]

Metoda probabilistyczna zakłada rozkład orientacji w wokselu zamiast

pojedynczego kierunku. Metoda uwzględnia niepewności pomiarów dyfuzji MR i propaguje włókna zgodnie z ich funkcją rozkładu prawdopodobieństwa. W podejściu probabilistycznym możemy uzyskać wiele ścieżek włókien wychodzących z punktu początkowego. Uzyskujemy obszar potencjalnych połączeń z regionem początkowym. Wiedza z anatomii jest niezmiernie ważna do podjęcia decyzji, które włókna z całego obszaru są istotne do ustalenia poziomu odcięcia. Produktem traktografii probabilistycznej jest mapa (Rysunek 18). Wartość w każdym wokselu jest związana z tym jakie jest prawdopodobieństwo, że woxsel jest zawarty w trakcie, pomiędzy dwoma ROI'ami. Algorytm ten jest użyteczny podczas wykreślenia włókien z regionów o niskiej wartości FA, na przykład w istocie szarej. [11], [24]



Rysunek 17: Przykład wyniku traktografii deterministycznej [109]



Rysunek 18: Przykład traktografii probabilistycznej. Im kolor bliższy żółtemu tym prawdopodobieństwo połączeń nerwowych większe [109].

## 5 Metody analizy obrazów radiologicznych

Obrazowanie za pomocą tomografii jądrowego rezonansu magnetycznego produkuje liczne dane w różnych wymiarach, począwszy od wartości skalarnych po tensory pola, które wymagają wielu różnych technik statystycznych w celu wykonywania analiz grupowych. Dane skalarne MRI (na przykład mapy anizotropii, współczynnika dyfuzji, mapy czasów relaksacji i prawdopodobieństwa w traktografii) rozpatruje się najczęściej poprzez: zestawienie histogramów, porównanie wartości w ROI lub analizę woxsel po wokselu.

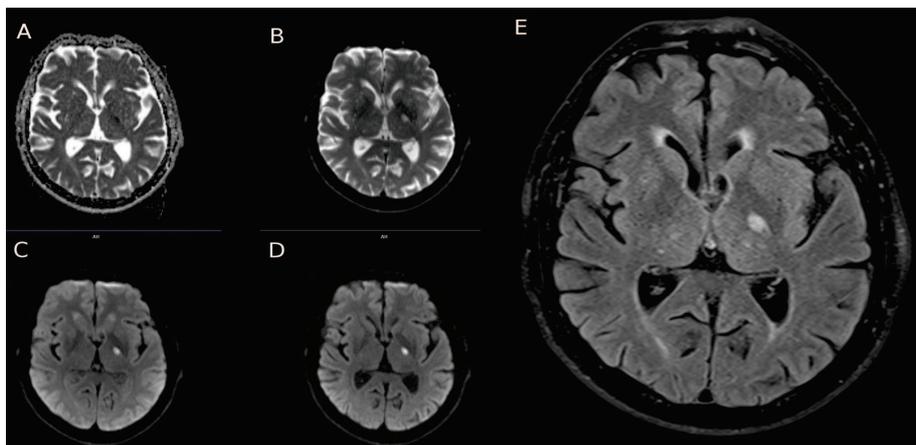
1. Porównanie histogramów — analiza histogramu nie wymaga żadnych założeń

- dotyczących anatomii lub cech patologicznych [25], [26], dzięki czemu nadaje się do chorób rozległych, rozlanych, takich jak stwardnienie rozsiane (*Multiple sclerosis — MS*) lub choroba małych naczyń mózgowych (*Cerebral small-vessel disease - CSVD*). Mózg jest rozpatrywany globalnie, a histogram przedstawia częstotliwości występowania różnych wartości skalarnych, na przykład wartości FA, co pozwala na wyciągnięcie tylko ogólnych wniosków. Może to być ograniczeniem tej metody, ponieważ często zmiany patologiczne mózgu są zlokalizowane.
2. Analiza regionów zainteresowania ROI — analiza ROI służy do testowania hipotez badawczych, dotyczących konkretnych regionów, w których istnieje podejrzenie choroby. Wszelkie istotne różnice, które są wykrywane, mogą być przypisane tylko do obszaru ROI. Potencjalną pułapką może być błąd w wyborze ROI, wymagający minimalizacji poprzez automatyzację procesu. Ponadto, ROI rysowane na obrazach DT może ucierpieć z powodu artefaktów lub zmniejszonej rozdzielczości, natomiast te rysowane na obrazach o wyższych rozdzielczościach muszą być dokładnie skorejestrowane do obrazów DT. Korejestracja pomiędzy osobami może być stosowana w celu zmniejszenia błędu standaryzacji ROI u każdej osoby. [27]
  3. Analiza na bazie wokseli (*voxel based*) - obrazy można też porównać na podstawie metody woksel-po-wokselu, by namierzyć różnice pomiędzy grupami bez przyjmowania wcześniejszych założeń dotyczących lokalizacji patologicznych cech. Analiza na podstawie wokseli jest mniej zależna od operatora i łatwiejsza do zautomatyzowania niż analizy ROI, ale może być wykonywana dopiero po osobniczej korejestracji mózgu. Ważne jest, aby zdawać sobie sprawę z ograniczeń tej metody przy interpretacji wyników, w szczególności w przypadku wykrycia istotnych statystycznie różnic w wokselaх lub klasterach, które nie mają rozsądnej anatomicznej korelacji. [27]
  4. Analiza traktografii – jest cały czas niedoskonała. Nie ma jednomyślności, co do najlepszych sposobów analizowania produktów analizy traktów. Jednym z bardziej obiecujących metod analizy jest zbadanie parametrów generowanych z obrazowania DTI, takich jak anizotropia wzdłuż przebiegu wybranego traktu włókien. Natomiast analizy na podstawie traktografii probabilistycznej służą do wygenerowania macierzy połączeń (*connectivity matrixes*) opisujących związki pomiędzy każdą parą wokseli. [28]

## 6 Zastosowanie kliniczne

Traktografia MR z wykorzystaniem tensora dyfuzji po raz pierwszy była wprowadzona do środowiska medycznego dekadę temu. Obecnie z powodzeniem jest wykorzystywana w diagnostyce neurologicznej i psychiatrycznej, ale najczęściej w codziennej praktyce jest stosowana do planowania neurochirurgicznych operacji guzów mózgu lub malformacji naczyniowych.

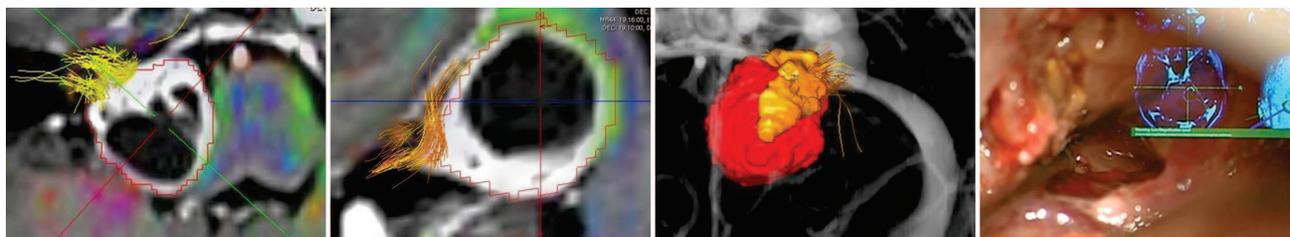
Wielu badaczy używa sekwencji DTI i map dyfuzyjnych do określania nieprawidłowości w istocie białej. Znane są próby stosowania tej techniki w chorobach demielinizacyjnych takich jak stwardnienie rozsiane czy neurodegeneracyjnych (np. choroba Parkinsona i choroba Alzheimera). Zastosowanie obrazowania dyfuzji, dzięki sekwencji DTI, w chorobie niedokrwiennej rozszerzyło się poza jego sprawdzoną rolę w wykrywaniu wczesnego niedokrwienia (Rysunek 19). Pierwsze zastosowania traktografii w udarze wykazały zaangażowanie dróg czuciowych w ostrym niedokrwieniu z silną korelacją do objawów klinicznych. Traktografia wykazała również reorganizację ścieżek językowych po udarze niedokrwinnym [29]. Wykreślanie ścieżek połączeń neuronalnych może też być z powodzeniem używane do oceny plastyczności mózgu po udarze [30].



Rysunek 19: Obraz zmian w udarze świeżym wyraźnie widocznych w sekwencji DWI (B - 0 s/mm<sup>2</sup>, C - 500 s/mm<sup>2</sup>, D - 1000 s/mm<sup>2</sup>) oraz na mapie ADC (A) w porównaniu z obrazem FLAIR (E).

Resekcja maksymalnej ilości tkanki nowotworowej, przy jednoczesnym zachowaniu funkcji mózgu w obrębie lub w sąsiedztwie guza jest podstawowym celem współczesnej onkologii neurochirurgicznej. Do niedawna mapowanie guza polegało na obrazowaniu za

pomocą sekwencji T1-zależnej w wysokiej rozdzielczości z kontrastem. Jednak ta metoda nie dostarczała żadnych informacji o drogach nerwowych istoty białej. Postęp w obrazowaniu tensora dyfuzji został wykorzystany do mapowania i wykreślenia trajektorii nerwów istoty białej sąsiadujących z guzem. Przykładowy obraz wykorzystywany do neuronawigacji operacji guza mózgu przedstawia rysunek (Rysunek 20), gdzie nowotwór i przylegające szlaki nerwowe zaznaczone są kolorem.



Rysunek 20: Wykorzystanie traktografii na potrzeby neuronawigacji. Nowotwór zaznaczony jest kolorem czerwonym, a kolorem żółtym wyrysowane są oplatające go nerwy – dzięki uprzejmości drTomasza Szmudy (Klinika Neurochirurgii UCK)

## 7 Starzenie się mózgu w obrazach MR

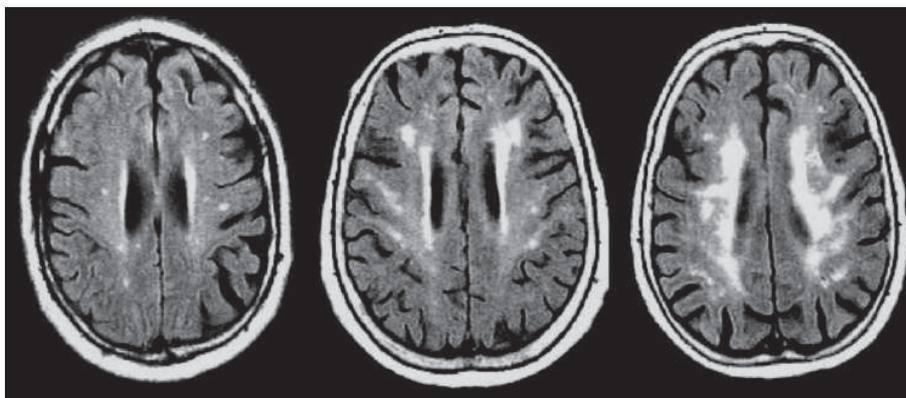
Dane pochodzące z tomografii jądrowego rezonansu magnetycznego zostały też szeroko zastosowane do poznania zmian zachodzących w mózgowiu wraz z wiekiem. W ocenie radiologicznej proces fizjologicznego starzenia się mózgu objawia się poprzez: atrofię korową, pojawienie się obszarów o podwyższonym sygnale w obrazach T<sub>2</sub>-zależnych i FLAIR (*White matter lesions* – WML lub *White matter hyperintensities* - WMH), gromadzenie żelaza w strukturach podkorowych, mikrokrwawienia, pojawienie się okołokomorowych „czapek” i „pasm”. [31]

Badania histopatologiczne wykazały, że starzenie się mózgu wiąże się z obniżeniem objętości mózgowej, degradacją mikrostruktury istoty białej [32], zwłaszcza w ciele modzelowatym [33]. W fizjologicznym starzeniu wykazano atrofię istoty białej, degradację mieliny i zanik aksonów [33]–[35].

Analiza zmian objętości istoty szarej w MRI pokazała największy spadek w płatach czołowych [36], a następnie w płatach skroniowych [37] z relatywnym oszczędzeniem pierwszorzędowych obszarów zmysłowych oraz płatów potylicznych. Uwidoczniono spadek objętości istoty białej związanej z wiekiem [38]. Równocześnie inne doświadczenie

wykazało przeciwny efekt [39].

Na podstawie obrazów T2-zależnych określa się stopień degradacji istoty białej poprzez ocenę obszarów o podwyższonym sygnale WMH (Rysunek 21). Są to ogniska pojawiające się najczęściej w okolicach komór i w mniejszym stopniu w istocie białej podkorowej. Najsilniejszym predyktorem występowania tych zmian jest wiek [40], nadciśnienie, choroba małych naczyń, hipercholesterolemia i inne [41]. WMH są związane z ryzykiem udaru, obniżeniem funkcji poznawczych, demencją i śmiercią. Często zmiany te są określane szerokim terminem leukoarajoza. Ich etiologia jest niejasna, ale uważa się, że są manifestacją choroby małych naczyń [42], [43].



Rysunek 21: Obrazy pokazujące różny stopień zaawansowanie (od niewielkich ognisk po lewej do zlewających się obszarów po prawej) zmian istoty białej w postaci obszarów o podwyższonym sygnale WMH [108].

Integralność istoty białej, mierzona poprzez obrazowanie tensora dyfuzji, jest również zakłócana poprzez proces fizjologicznego starzenia się mózgu. Na podstawie wielu badań można stwierdzić, że obniża się ona od 20 roku życia proporcjonalna do wieku [44], [45]. Im wiek bardziej zaawansowany, tym anizotropia istoty białej spada, a dyfuzyjność wzrasta. Zmiany związane z wiekiem są ułożone symetrycznie, wykazując zróżnicowanie regionalne, dzięki czemu można zauważyć typowy spadek anizotropii i wzrostu dyfuzyjności w kierunku przód – tył. Taki wzór zmian związanych z wiekiem jest jednakowy u kobiet i mężczyzn [46].

## 8 Nadciśnienie tętnicze

Prace nad zmianami w mózgowiu u osób z nadciśnieniem tętniczym na podstawie

badania MRI skupiają się nad oceną atrofii istoty szarej i struktur podkorowych oraz nad oceną obszarów hiperintensywnych (WMH) w istocie białej.

W dotychczasowych badaniach wykazano, że do obszarów szczególnie zagrożonych, ze względu na wysokie ciśnienie i ryzyko choroby małych naczyń, należą: kora przedczołowa [47], hipokamp [48], [49] oraz dolna kora skroniowa [50]. Nadciśnienie wpływa również na obszary mózgu, które są umiarkowanie wrażliwe na starzenie, na przykład dodatkowe obszary ruchowe [51], klinek [50] i wzgórze [52]. Niektóre badania wykazały, że regiony, które są na ogół odporne na starzenie, takie jak pierwotna kora wzrokowa, maleją u pacjentów z nadciśnieniem [53]. W pracy porównującej objętości istoty szarej u pacjentów z nadciśnieniem przed leczeniem i po roku od włączenia leczenia regulującego ciśnienie krwi nadal było widać spadek objętości istoty szarej [54].

Strassburger i wsp. [52] raportowali wzrost objętości płynu mózgowo-rdzeniowego pacjentów z nadciśnieniem, Jennings i wsp. [54] nie potwierdzili tych danych.

Stwierdzono także, że wiek, nadciśnienie, cukrzyca i choroby serca są ważnymi czynnikami związanymi z obecnością uszkodzeń istoty białej [55]. Różnice w mikrostrukturze istoty białej związanej wraz z wiekiem są modyfikowane przez ryzyko naczyniowe [56], a ciśnienie skurczowe krwi koreluje z objętością zmian hiperintensywnych istoty białej [53]. Predyktory echokardiograficzne takie jak indeks masy lewej komory (*left ventricular mass index* – LVMI) oraz grubość tylnej ściany serca (*posterior wall thickness* – PWT) są blisko związane z obecnością WMH [57]. Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym z WML mieli znacznie wyższe wartości długoterminowej zmienności ciśnienia skurczowego [58].

Czynniki ryzyka naczyniowego mają wpływ na zdolności poznawcze osób z nadciśnieniem tętniczym [59], [60]. Spadek zdolności poznawczych związanych z nadciśnieniem uważa się za spowodowany degeneracją aksonów lub demielinizacją [61].

Istnieje wiele mechanizmów, przez które nadciśnienie tętnicze może indukować utratę komórek nerwowych lub zmniejszenie ich wielkości. Jedną z ważnych mechanizmów jest hipoperfuzja wtórna do przebudowy naczyń, która obejmuje szereg zmian degeneracyjnych mikronaczyniowych, w tym miażdżycę tętnic, arteriosklerozę, przerost mięśni gładkich i zwężenia światła naczyń [62]. Przebudowa naczyń często wynika ze zwiększonego naprężenia ścian, indukowanego przez chronicznie podwyższone średnie ciśnienie tętnicze krwi, co prowadzi do hipoperfuzji, ogniskowego

niedokrwienia mózgu, obrzęku okołonaczyniowego czy też chwilowej utraty odruchów z pnia mózgu / rdzenia kręgowego [63]. Przebudowa naczyń może prowadzić do zmniejszenia regionalnego przepływu mózgowego (rCBF), zaburzeń metabolizmu neuronów, a następnie redukcji wielkości i liczby neuronów, co w konsekwencji może przejawiać się utratą objętości struktur mózgowych.

### III. Cel pracy

Głównym pytaniem badawczym jest określenie czy nadciśnienie tętnicze wpływa na starzenie się mózgu. Celem pracy doktorskiej jest ocena i oszacowanie zmian zachodzących w procesie starzenia się mózgu u osób z nadciśnieniem tętniczym w porównaniu z grupą kontrolną za pomocą zaawansowanych metod neuroobrazowania MRI.

Szczegółowe pytania badawcze to:

1. W zakresie, jakich parametrów makrostrukturalnych mózgu, ocenianych na podstawie badania MRI, osoby z nadciśnieniem tętniczym różnią się od grupy kontrolnej i czy wiek jest istotnym predyktorem zmienności wyników w tych grupach?
2. W zakresie, jakich parametrów mikrostrukturalnych mózgu, analizowanych na podstawie badania MRI, osoby z nadciśnieniem różnią się od osób zdrowych? Jaka jest lokalizacja tych zmian i czy wiek jest predyktorem zmienności wyników w tych grupach?
3. Czy konwencjonalne badanie MRI jest wystarczającą metodą do wykrycia zmian w mózgowiu w przebiegu nadciśnienia tętniczego w porównaniu do fizjologicznego starzenia?
4. Czy zaawansowane techniki obrazowania i analizy MRI wnoszą dodatkowe informacje o mózgowych procesach indukowanych nadciśnieniem tętniczym na poziomie mikrostrukturalnym?

## IV. Materiał i metoda

### 1 Materiał

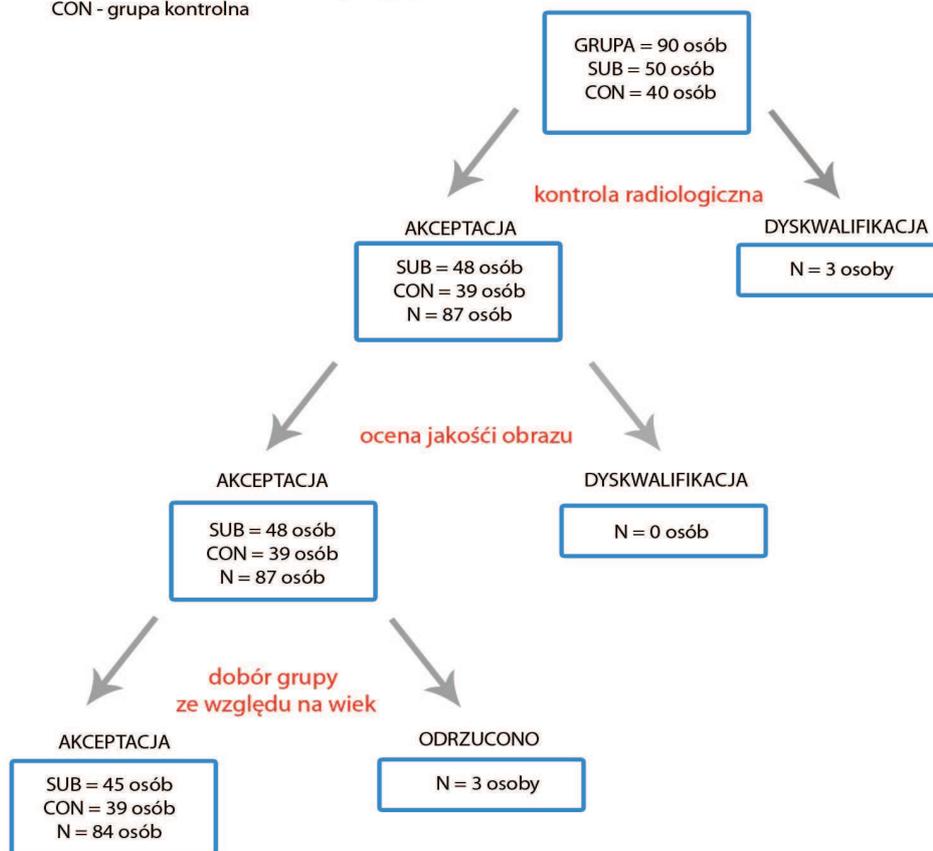
Materiał pracy obejmuje 90 osób: 50 chorych z nadciśnieniem tętniczym – grupa badana (SUB) i 40 osób z grupy kontrolnej (CON). Wszystkie osoby zostały zakwalifikowane do badania przez Zakład Nadciśnienia Tętniczego GUMed w ramach grantu Maestro – akronim: MÓZG: pt. „Nadciśnienie tętnicze a zaburzenia krążenia mózgowego: znaczenie aktywności połączeń neuroanatomicznych, układu współczulnego oraz czynników ryzyka sercowo-naczyniowego” — „Hypertension and cerebrovascular dysfunction: contribution of neuroanatomical connectivity, sympathetic nervous system and cardiovascular risk factors”, którego kierownikiem jest prof. dr hab. Krzysztof Narkiewicz (UMO-2011/02/A0NZ5/00329). Na podstawie ankiety ( Załącznik B) lekarz decydował o zakwalifikowaniu ochotnika do odpowiedniej grupy. Osoby, które w wywiadzie zgłaszały: chorobę wieńcową, zawał serca, pomostowanie aortalno-wieńcowe, niewydolność serca, choroby płuc i oskrzeli, choroby neurologiczne, choroby nerek, dyslipidemię, cukrzycę, klaustrofobię, uzależnienie, wszczepy metalowe; były wyłączone z badania. Kryterium włączenia do grupy badanej to nadciśnienie tętnicze bez innych chorób towarzyszących, kryterium włączenia do grupy kontrolnej- dobrostan psychiczny i fizyczny bez przebytych chorób w przeszłości.

U wszystkich chorych wykonano badanie MRI mózgowia w Pracowni Rezonansu Magnetycznego Zakładu Radiologii UCK. Badani wypełniali drugą ankietę dotyczącą przeciwwskazań do badania MRI ( Załącznik C). Przed badaniem drugi raz były weryfikowane dane dotyczące potencjalnych przeciwwskazań do tomografii magnetyczno – rezonansowej.

Z badania zostały zdyskwalifikowane 3 osoby ze względu na zmiany wykryte w MRI w mózgowiu o charakterze oponiaka, udaru i torbieli pajęczynówki, co zmniejszyło grupę do 87 osób. W niniejszej pracy obrazy analizowano na podstawie następujących sekwencji: T1- zależnej, multiechowej i DTI oraz ocenę morfologiczną istoty białej mózgu na podstawie obrazów FLAIR. Podczas doboru grup do każdej sekwencji brano pod uwagę jakość obrazów, artefakty ruchowe pacjenta, i inne artefakty itp. Schemat graficzny doboru pacjentów w poszczególnych grupach przedstawia rysunek (Rysunek 22-24).

## Analiza T1 - VBM oraz objętości mózgu

SUB - pacjenci z nadciśnieniem tętniczym;  
CON - grupa kontrolna



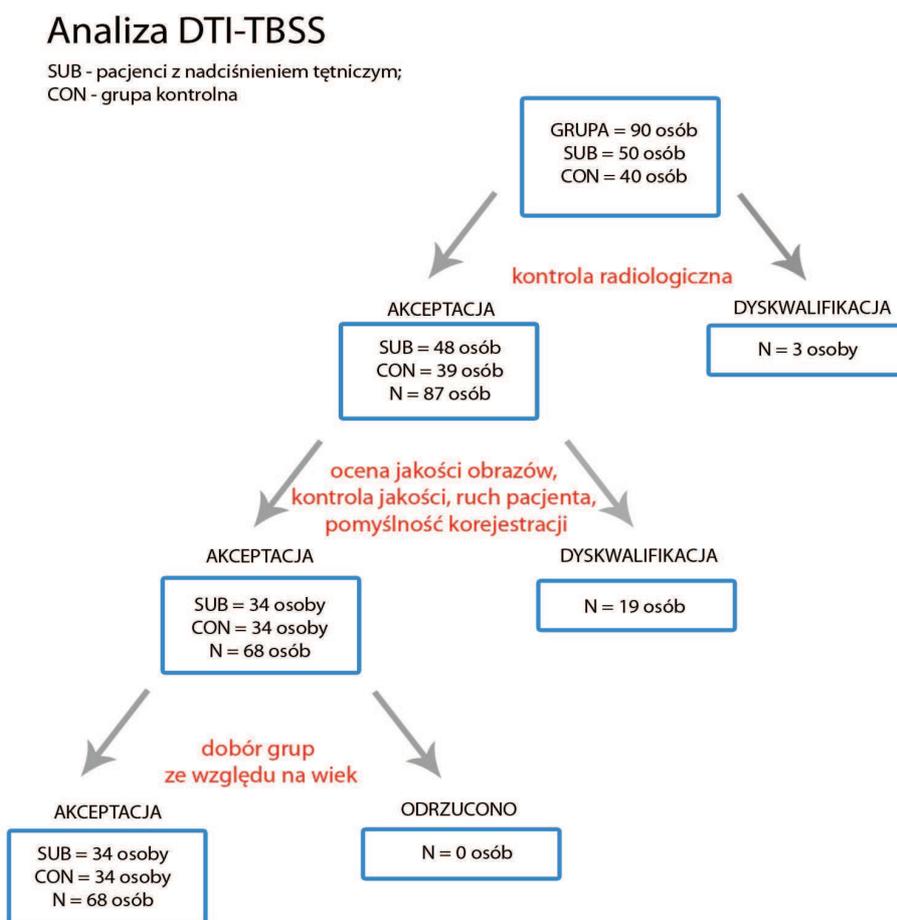
Rysunek 22: Schemat doboru grup do analiz na bazie sekwencji T1-zależnej.

Analiza obrazów T1- zależnych objęła całą grupę 87 osób (Rysunek 22). Po ocenie jakości obrazów nikt nie został zdyskwalifikowany. Grupy dobrano pod względem wieku. Z tego powodu odrzucono trzy najstarsze osoby spośród chorych na nadciśnienie tętnicze. W efekcie końcowym do analiz obrazów T1-zależnych w grupie kontrolnej wzięto pod uwagę 39 osób, a w grupie chorych 45 osób, razem 84 osoby. Średnia wieku w grupie kontrolnej to  $49,92 \pm 13,81$  lat (zakres wieku od 25 do 72 lat). Średnia wieku w grupie chorych na nadciśnienie tętnicze to  $53,38 \pm 10,85$  lat (zakres wieku od 23 do 67 lat), czas trwania choroby: średnia  $11,5 \pm 10,8$  lat (zakres od 0 do 40 lat). Średnie dobowe ciśnienie skurczowe w grupie kontrolnej wynosiło  $118 \pm 8$  mm Hg, w grupie badanej  $128 \pm 11$  mm Hg, średnie dobowe ciśnienie rozkurczowe w grupie kontrolnej wynosiło  $74 \pm 5$  mm Hg, w grupie badanej  $78 \pm 9$  mm Hg. Wiek porównano testem T dla prób niezależnych  $p=0,203$  – wynik wskazuje na brak różnic pomiędzy grupami.

Ocena istoty białej według skali Fazekasa została wykonana na grupie 84

pacjentów, dobranych w ten sam sposób co pacjenci do analiz z użyciem sekwencji T1-  
zależnej.

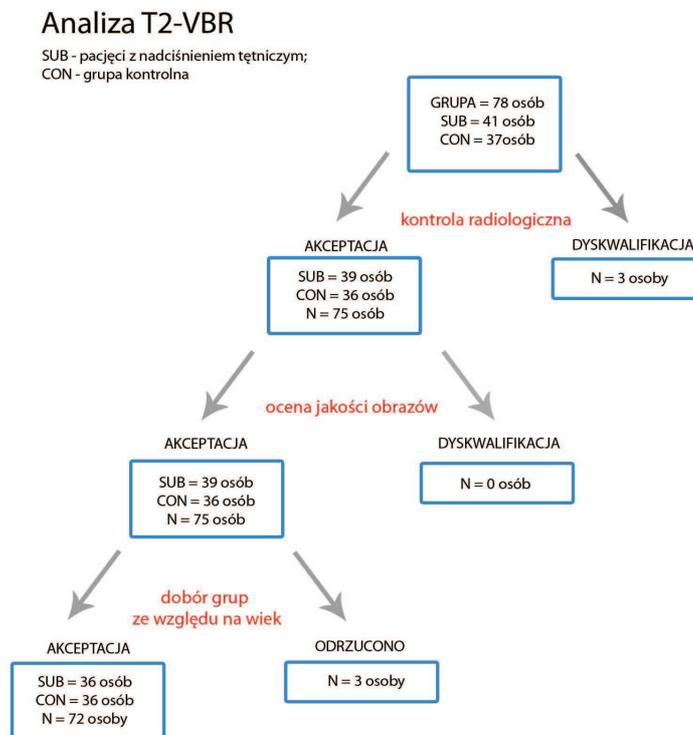
Kryteria jakości w badaniu DTI są wyższe. W ocenie obrazów bierze się pod uwagę ich jakość, ruch pacjenta, pomyślność korejstracji pomiędzy pacjentami, występowanie artefaktów itp. Z tych powodów zostało odrzucone 19 osób (artefakty – 4 osoby, zbyt duży ruch – 5 osób, problem z korejstracją – 10 osób). Do analizy wzięto pod uwagę 68 osób, ilość osób w grupach była jednakowa: CON – 34 osoby, SUB – 34 osoby (Rysunek 23). Średnia wieku w grupie osób zdrowych to  $52,5 \pm 12,6$  lat (zakres wieku od 27 do 72 lat), a średnia wieku wśród chorych z nadciśnieniem wynosiła  $56,2 \pm 12,6$  lat (zakres wieku od 35 do 75 lat), czas trwania choroby: średnia  $12,0 \pm 12,7$  lat (zakres od 0 do 52 lat). Wiek porównano testem T dla prób niezależnych, poziom istotności wynosił  $p=0,162$ , co znaczy, że grupy nie różnią się między sobą wiekiem.



Rysunek 23: Schemat doboru grup do analiz na bazie sekwencji DTI.

Sekwencja multiecho GraSE została dołączona w trakcie trwania projektu, dlatego

grupa, która miała ją wykonaną, była mniejsza. Całość obejmowała 75 osób, po ocenie jakości obrazów nikt nie został zdyskwalifikowany. Natomiast podczas doboru grup ze względu na wiek odrzucono 3 najstarsze osoby spośród chorych na nadciśnienie tętnicze. Schemat doboru przedstawia rysunek (Rysunek 24).



Rysunek 24: Schemat doboru grup do analiz na bazie sekwencji multiecho T2.

Przeprowadzone analizy obrazów T1 oraz DTI powtórzono również z podziałem na podgrupy wiekowe. Kategorie wiekowe wyglądały następująco:

1. grupa I – osoby do 39 roku życia
2. grupa II – osoby pomiędzy 40 a 59 rokiem życia
3. grupa III – osoby po 60 roku życia.

Przy obliczeniach z wykorzystaniem sekwencji T1-zależnej ilość osób w grupach przedstawiała się następująco: (N – ilość osób w grupie).

1. grupa I – wiek do 39 lat N = 13 (CON = 9, SUB = 4), średnia wieku CON=28,9, SUB=28,2, różnice wieku międzygrupowe testem T p=0,754
2. grupa II – wiek od 40 do 59 lat N = 45 (CON = 20, SUB = 25), średnia wieku CON=51,6, SUB=51,2, różnice wieku międzygrupowe p=0,822

3. grupa III – wiek od 60 lat N = 26 (CON =10, SUB = 16), średnia wieku CON=65,1, SUB=63,0, różnice wieku międzygrupowe p=0,095

Przy obliczeniach z wykorzystaniem sekwencji DTI ilość osób w grupach prezentowała się następująco: (N – ilość osób w grupie).

1. grupa I – wiek do 39 lat – N = 6 (CON = 5, SUB = 1) – za mała grupa do przeprowadzenia analiz
2. grupa II – wiek od 40 do 59 lat – N = 38 (CON = 19, SUB = 19), średnia wieku CON=52,2, SUB=51,2, różnice wieku międzygrupowe p=0,646
3. grupa III – wiek od 60 lat – N = 24 (CON = 10, SUB = 14), średnia wieku CON=65,1, SUB=64,7, różnice wieku międzygrupowe p=0,808

## 2 Metoda

Badania zostały przeprowadzone na skanerze MRI Philips Achieva 3.0T TX (Philips Healthcare, Best, Holandia) z użyciem 32 – kanałowej cewki głowowej.

Protokół badania obejmował obrazowanie T1- zależne 3D TFE, T2- zależne TSE, FLAIR, DTI, sekwencje multiecho GraSE, SWI, a także obrazowanie DWI przy b=0, 500, 1000 s/mm<sup>2</sup>. Sekwencje morfologiczne służyły do opisu ewentualnych patologii przez lekarza radiologii. Całkowity czas badania pacjentów w skanerze MRI wynosił ok. 40min.

Praca obejmuje analizy przeprowadzone na podstawie wolumetrycznej sekwencji T1 – zależnej TFE, multiecho GraSE, DTI oraz FLAIR. Parametry powyższych sekwencji zawiera poniższa tabela (Tabela 1)

Sekwencja FLAIR została użyta do jakościowej oceny stopnia leukoarajozji istoty białej według skali Fazekasa [64], [65]. Jest to czterostopniowa skala określająca zasięg zmian hiperintensywnych istoty białej przykomorowej i podkorowej, od 0 do 3, gdzie 0 oznacza brak zmian w istocie białek, 1 – pojedyncze zmiany, 2 – liczne zmiany hiperintensywne 3 – zlewające się obszary WMH. Ocena została wykonana przez dwóch niezależnych specjalistów radiologii, którzy nie mieli dostępu do żadnych danych klinicznych. Zgodność pomiędzy obserwatorami została oszacowana na podstawie współczynnika kappa Cohena. Do porównania różnic międzygrupowych pomiędzy

osobami zdrowymi a chorymi z nadciśnieniem posłużył test U Manna-Whitneya. Wszystkie analizy statystyczne zostały wykonane w programie SPSS.

Tabela 1: Parametry obrazowania sekwencji: T1 – zależnej TFE, multiecho GraSE, DTI oraz FLAIR użytych w badaniu mózgowia.

Parametry	T1 3D TFE	Multiecho GraSE	FLAIR	DTI
TR [ms]	8,1	3683	11000	6900
TE [ms]	3,7	40, 60, 80, 100, 120	125	65
TI [ms]	—	—	2800	—
Wielkość wokseli	1mm x 1,05mm x 1mm	1,2mm x 1,2mm x 2mm	1mm x 1mm x 4mm	2mm x 2mm x 2mm
Pole widzenia FOV	260mm x 252mm	230mm x 172mm	250mm x 250mm	230mm x 230mm
Rozdzielczość	260 × 240	192 × 142	250 × 250	116 × 112
Ilość warstw	160	60	34	70
Współczynnik b [s/mm <sup>2</sup> ]	—	—	—	0, 800
Ilość kierunków gradientów	—	—	—	32
Ilość powtórzeń	1	1	1	1
SENSE	2,5	1,5	1,5	2,3
Czas akwizycji	4min 32s	2min 42s	3min 40s	7min 39s
Płaszczyzna akwizycji	Strzałkowa	Poprzeczna, kąty do AC-PC	Poprzeczna, kąty do AC-PC	Poprzeczna bez kątów

Izotropowa sekwencja T1- zależna 3D TFE służyła do wyznaczenia objętości istoty szarej, całego mózgu, struktur podkorowych oraz do analizy morfometrycznej istoty szarej (*Voxel-based morphometry – VBM*).

VBM jest techniką służącą do oceny lokalnych zmian w strukturze morfologicznej mózgu, głównie istoty szarej. Metoda ta polega na mapowaniu koncentracji (gęstości) struktur mózgowia oraz na porównaniu wksel po wokselu pomiędzy grupami [66]. Najlepszą techniką normalizacji struktur mózgowia służącą do VBM jest metoda DARTEL. Ideą DARTEL jest zwiększenie dokładności wyrównania międzyosobniczego, poprzez modelowanie kształtu każdego mózgu używając bardzo wielu parametrów (trzech

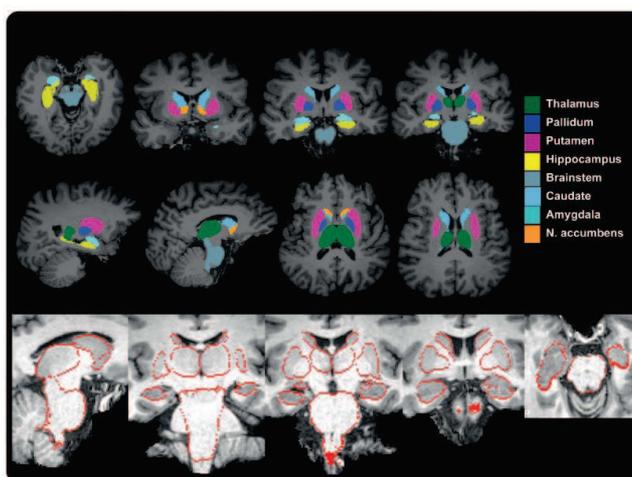
parametrów na każdy woksel). Metoda ta polega na zestrojeniu istoty szarej pomiędzy obrazkami jednocześnie z dopasowaniem istoty białej.

Wszystkie obrazy były w pierwszej kolejności zamieniane na format Nifti za pomocą konwertera MRIConvert [www.lcni.uoregon.edu]. Obrazy T1 wolumetryczne były analizowane w programie SPM12 [www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm] w środowisku Matlab [Mathworks Inc., Sherborn, MA, USA]. Przed rozpoczęciem prac, dane były dokładnie sprawdzone pod kątem jakości obrazów i ewentualnych artefaktów. W pierwszej kolejności obrazy T1-zależne były segmentowane na sześć różnych typów tkanek: istotę szarą, istotę białą, płyn mózgowo-rdzeniowy, kości, tkanki miękkie, powietrze. Powstałe obrazy zostały zapisane w przestrzeni początkowej (ojczystej) oraz przestrzeni przygotowanej do importowania przy normalizacji metodą DARTEL [67]. W kolejnym kroku zostało stworzonych sześć wzorców za pomocą obrazów istoty białej i szarej z użyciem transformacji DARTEL. Ostatni wzorec został wykorzystany do znormalizowania obrazów istoty szarej, które następnie zostały modulowane, tak by regionalna intensywność sygnału została zachowana, a w kolejnym kroku wygładzone (FWHM = 8 mm). Obrazy końcowe reprezentowały regionalne objętości istoty szarej. Analiza statystyczna polegała na porównaniu map objętości pomiędzy grupami przy użyciu testu T. Do analizy została włączona poprawka na wielkość całkowitej objętości wewnątrzczaszkowej oraz zostały wzięte pod uwagę predyktory: wieku, płci, czasu trwania choroby. W wyniku czego otrzymano statystyczne mapy parametryczne odpowiadające różnicom w koncentracji istoty szarej pomiędzy grupą kontrolną a osobami chorymi na nadciśnienie. Przy sprawdzaniu wyników została zastosowana poprawka na wielokrotne porównanie (*family-wise error* – FWE) oraz odcięcie dla  $p=0,05$ .

Objętości istoty szarej (GM), białej (WM) oraz całkowitej objętości mózgu (BRAIN) zostały policzone w programie SIENAX FSL [68]. Kolejność kroków wykonanych przez program była następująca: obrazy T1 zostały reorientowane do płaszczyzny standardowej FSL, z obrazów został wydobyty mózg (tkanki niemózgowe zostały usunięte) za pomocą narzędzia BET FSL [69] z opcją oszacowania centrum obrazu przy  $f=0,4$ , korejestrowane do płaszczyzny standardowej MNI-152, a na koniec dokonano segmentacji struktur mózgowych i obliczenia ilości wokseli pochodzących z danej części, biorąc pod uwagę poprawkę na normalizację mózgowia. Całkowita objętość mózgu (BRAIN) została wyliczona poprzez zsumowanie GM oraz WM. Statystyki opisowe oraz analizy międzygrupowe zostały wygenerowane w programie SPSS [SPSS, IBM Corporation].

Analiza statystyczna dotyczyła regresji liniowej z eliminacją wsteczną predyktorów zmienności parametrów morfologicznych oraz wieloczynnikowej analizy wariancji pomiędzy grupą badaną i kontrolną, oraz pomiędzy grupami wiekowymi. Do predyktorów zaliczono: wiek, czas trwania choroby, ciśnienie skurczowe dobowe, dzienne i nocne, ciśnienie rozkurczowe dobowe, dzienne i nocne, poziom potasu (K), poziom sodu (Na), poziom glukozy, cholesterolu, triglicerydów (TG), cholesterolu HDL i LDL, wskaźnik masy ciała BMI oraz wskaźnik dystrybucji tkanki tłuszczowej waist-hip ratio WHR, ciśnienie tętna (PP) dobowe, dzienne i nocne.

Objętości struktur podkorowych zostały wyliczone na podstawie sekwencji T1-zależnej 3D TFE przy użyciu programu FSL [Analysis Group, FMRIB, Oxford, UK]. W pierwszej kolejności obrazy T1 zostały reorientowane do płaszczyzny standardowej FSL. Po czym z obrazów został wydobyty mózg (tkanki niemózgowe zostały usunięte) za pomocą narzędzia BET FSL [69] z opcją oszacowania centrum obrazu. Próg intensywności został ustalony na 0,4. Następnie obrazy zostały wykorzystane do segmentacji struktur podkorowych z użyciem programu FIRST FSL [70]. Na podstawie otrzymanych danych, przy użyciu narzędzia FSLSTATS, zostały obliczone objętości następujących struktur podkorowych w prawej i lewej półkuli mózgu: jądra półleżącego, ciała migdałowatego, jądra ogoniastego, hipokampów, gałki bladej, skorupy i wzgórze (Rysunek 25). Otrzymane wyniki posłużyły do obliczenia statystyk opisowych dla grupy pacjentów i kontrolnej oraz analizy różnic wieloczynnikową ANOVA w programie SPSS.

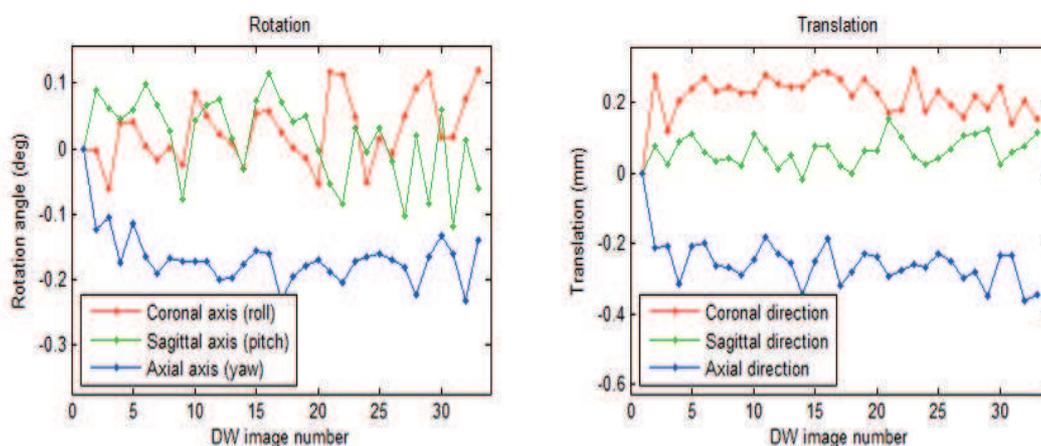


Rysunek 25: Oznaczenia struktur podkorowych na obrazie T1-zależnym segmentowanych za pomocą oprogramowania FSL FIRST. (obraz zaczerpnięty z [110])

Obrazy z sekwencji DTI posłużyły do analizy woksel po wokselu traktów istoty białej metodą TBSS (Tract based spatial statistic) oraz wyliczenia wartości FA, MD, RD, AD w

głównych traktach mózgowych.

Obrazy tensora dyfuzji były w pierwszej kolejności analizowane w programie ExploreDTI [71]. Dane zostały konwertowane do formatu \*.mat, a następnie estymowane do modelu tensorowego poprzez algorytm REKINDLE. Obrazy zostały poddane korekcje ruchu oraz dystorsji związanej z prądami wirowymi, również macierz B została obrócona [72]. Dane w każdym kroku były sprawdzane pod kątem obecności artefaktów, zostały skontrolowane reszty dopasowania do modelu oraz profil elementów odstających. Osoby, których ruch przekraczał 0,5 mm i 0,5°, występowały artefakty lub profil elementów odstających był większy niż 10%, zostały zdyskwalifikowane z dalszej analizy. Przykładowe wyniki kontroli jakości przedstawia poniższy rysunek (Rysunek 26). 9 osób spełniło te warunki i zostały odrzucone.



Rysunek 26: Przykład wykresu ruchu pacjenta (rotacyjnego i translacyjnego) względem pierwszego obrazu we wszystkich kierunkach w trakcie trwania sekwencji dyfuzyjnej.

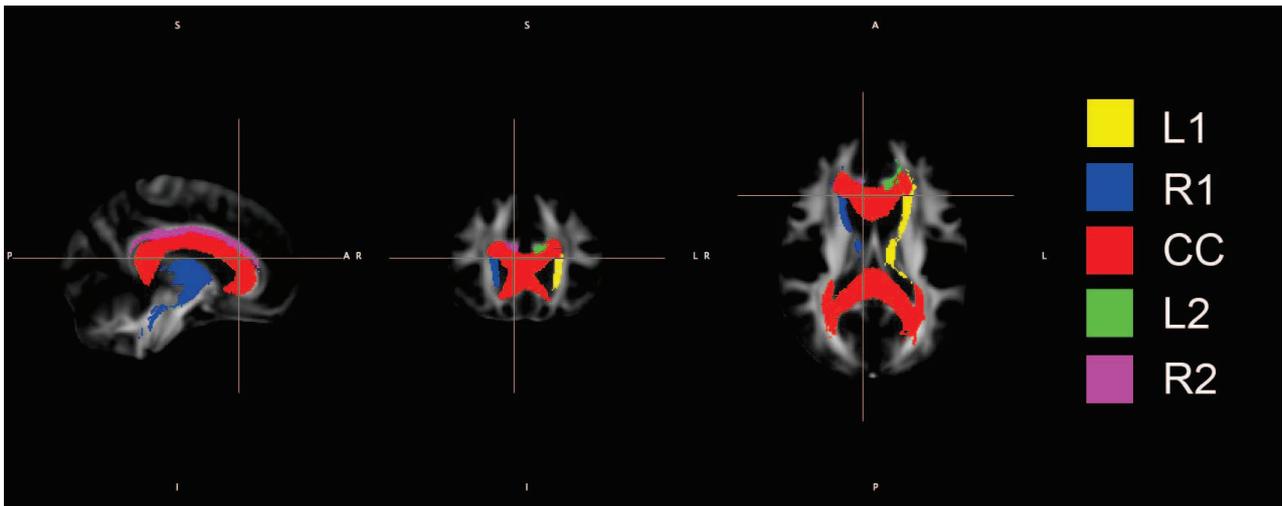
Następnie obrazy DTI wraz z tabelami gradientów i wartości b (po korekcjach) zostały wygenerowane i użyte w kolejnych analizach. W kolejnym kroku z obrazów zostały usunięte tkanki spoza mózgu za pomocą narzędzia BET FSL z opcją standardową ekstrakcji mózgu oraz przy użyciu progu intensywności 0,2. Tak przygotowane dane zostały wykorzystane do wygenerowania map dyfuzyjnych (FA, MD, RD, AD) w programie DTIFIT FSL [73]. Analiza statystyczna parametrów dyfuzyjnych w zakresie wokseli została wykonana przy użyciu metody TBSS (*Tracted Based Spatial Statistics*) [Smith 2006]. Podczas kolejnych kroków obrazy FA wszystkich pacjentów zostały wyrównane do obrazu standardowego FA o rozdzielczości 1 mm x 1 mm x 1 mm (FMRIB58\_FA), został stworzony uśredniony obraz FA ze wszystkich danych oraz średni szkielet, który reprezentuje centra wszystkich traktów wspólnych dla całej grupy. Wyrównane dane

każdej osoby zostały następnie rzutowane na tym szkielecie. Próg średniej wartości szkieletu został ustalony na 0,2. Uzyskane dane w tej formie mogły zostać użyte do analizy statystycznej na bazie wokseli. W modelu statystycznym ustalono dwa kontrasty: grupa kontrolna vs chorzy na nadciśnienie tętnicze oraz odwrotny, pacjenci versus kontrola. Analiza została wykonana z użyciem testu T przy 5000 permutacji i korekcją TFCE (*Threshold-free cluster enhancement*) [74]. Informacje o nieliniowych przekształceniach oraz o szkielecie FA zostały użyte do uśrednienia i tworzenia szkieletów na mapach MD, AD, RD. Wyniki międzygrupowej analizy statystycznej map dyfuzyjnych zostały naniesione w programie FSLVIEW na średni obraz FA i średni szkielet FA oraz sprawdzone czy zawierają różnice istotne statystycznie.

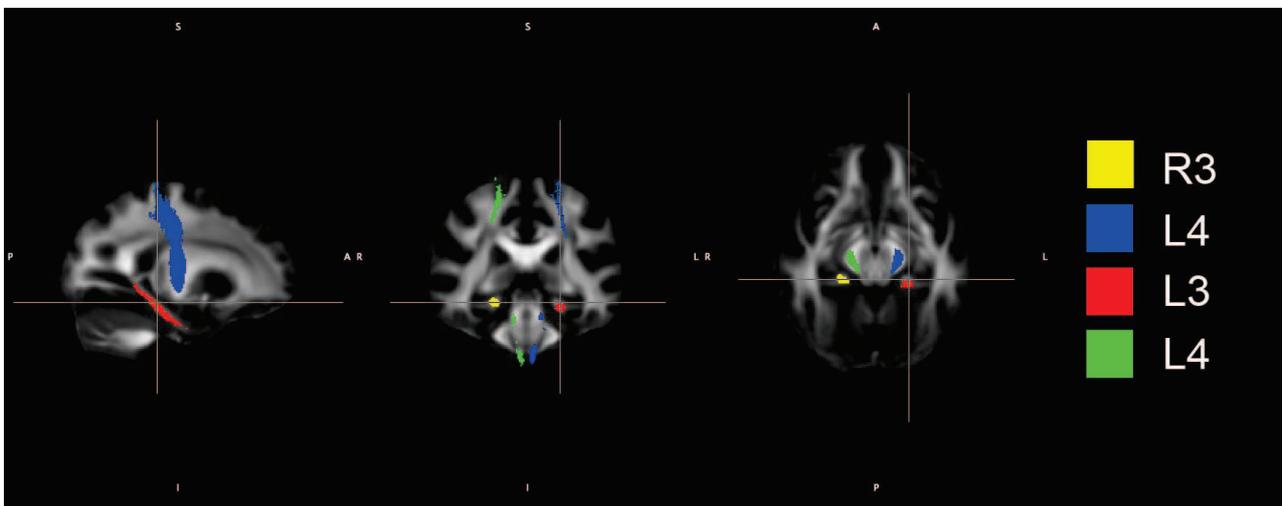
Do wykreślenia traktów nerwowych WM posłużyły maski probabilistyczne traktografii istoty białej Uniwersytetu Hopkinsa (*JHU white-matter tractography atlas*) zawartych w programie FSL [75]. Maski zostały przekształcone na obszary zero-jedynkowe, gdzie 0 oznaczało obszary spoza traktu, a 1 – obraz obejmował włókna zainteresowania. Tak przygotowane obszary zostały naniesione na obrazy FA, MD, RD, AD znormalizowane do obrazu standardowego (wzięte z poprzedniej analizy) oraz policzone średnie wartości w danym szlaku.

Otrzymane wyniki posłużyły do obliczenia statystyk opisowych oraz analizy międzygrupowej w programie SPSS [SPSS, IBM Corporation]. Analiza statystyczna dotyczyła regresji liniowej z eliminacją wsteczną predyktorów zmienności parametrów morfologicznych mikrostrukturalnych oraz wieloczynnikowej analizy wariancji pomiędzy grupą badaną i kontrolną, oraz pomiędzy grupami wiekowymi.

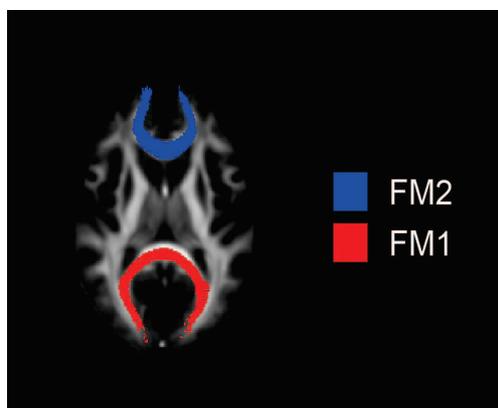
Maski ważnych traktów nerwowych istoty białej obejmowały poniżej wypisane trakty, które również zostały oznaczone na rysunkach (Rysunek 27-31).



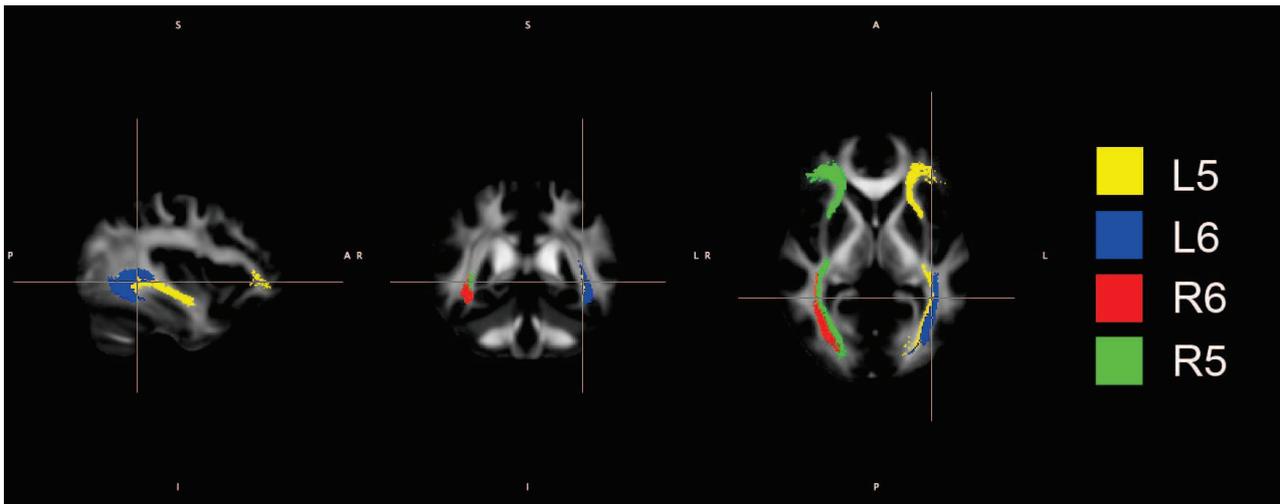
Rysunek 27: Maski traktów istoty białej wg atlasu Uniwersytetu Hopkinsa. (część 1)



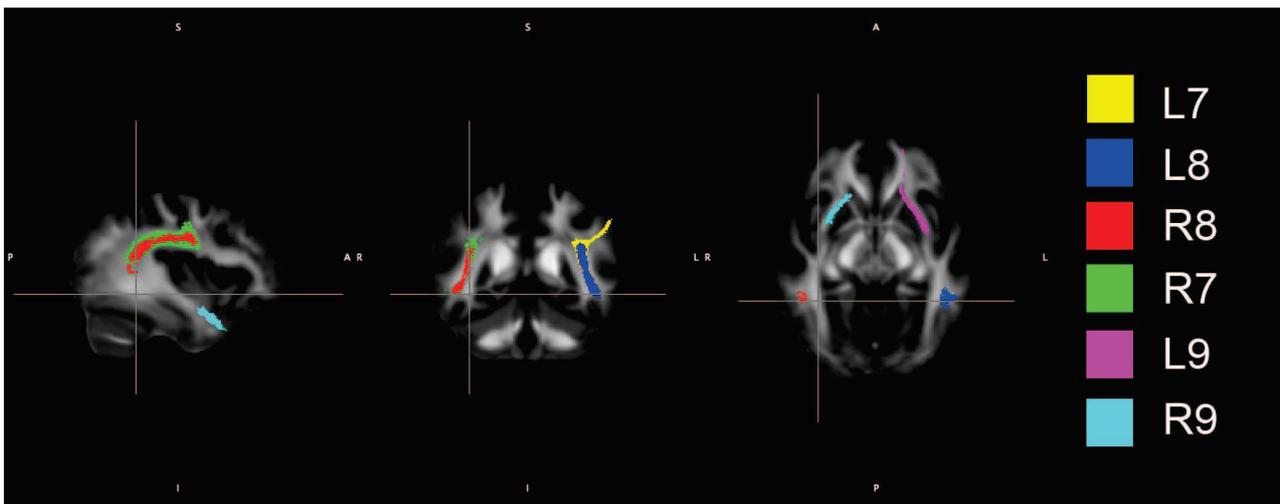
Rysunek 28: Maski traktów istoty białej wg atlasu Uniwersytetu Hopkinsa. (część 2)



Rysunek 29: Maski traktów istoty białej wg atlasu Uniwersytetu Hopkinsa. (część 3)



Rysunek 30: Maski traktów istoty białej wg atlasu Uniwersytetu Hopkinsa. (część 4)



Rysunek 31: Maski traktów istoty białej wg atlasu Uniwersytetu Hopkinsa. (część 5)

Oznaczenia traktów:

L1 – Anterior thalamic radiation L – przednia część promienistości wzgórza po stronie lewej

R1 – Anterior thalamic radiation R – przednia część promienistości wzgórza po stronie prawej

CC – Corpus callosum – ciało modzelowate

L2 – Cingulum (cingulate gyrus) L – zakręt obręczy po stronie lewej

R2 – Cingulum (cingulate gyrus) R – zakręt obręczy po stronie prawej

L3 – Cingulum (hippocampus) L – zakręt obręczy nieopodal hipokampa po stronie lewej

- R3 – Cingulum (hippocampus) R – zakręt obręczy nieopodal hipokampa po stronie prawej
- L4 – Corticospinal tract L – droga korowo-rdzeniowa po stronie lewej
- R4 – Corticospinal tract R – droga korowo-rdzeniowa po stronie prawej
- FM1 – Forceps major – kleszcze większe
- FM2 – Forceps minor – kleszcze mniejsze
- L5 – Inferior fronto-occipital fasciculus L – dolny pęczek czołowo-potyliczny lewy
- R5 – Inferior fronto-occipital fasciculus R – dolny pęczek czołowo-potyliczny prawy
- L6 – Inferior longitudinal fasciculus L – pęczek podłużny dolny po stronie lewej
- R6 – Inferior longitudinal fasciculus R – pęczek podłużny dolny po stronie prawej
- L7 – Superior longitudinal fasciculus L – pęczek podłużny górny po stronie lewej
- R7 – Superior longitudinal fasciculus R – pęczek podłużny górny po stronie prawej
- L8 – Superior longitudinal fasciculus (temporal part) L – pęczek podłużny górny (część skroniowa) po stronie lewej
- R8 – Superior longitudinal fasciculus (temporal part) R – pęczek podłużny górny (część skroniowa) po stronie prawej
- L9 – Uncinate fasciculus L – pęczek haczykowaty po stronie lewej
- R9 – Uncinate fasciculus R – pęczek haczykowaty po stronie prawej

Sekwencja Multiecho GraSE została wykorzystana do analizy relaksometrii na podstawie wokseli (*Voxel-based relaxometry* – VBR) Na podstawie akwizycji w pięciu czasach echa zostały stworzone mapy czasów relaksacji T2. W celu analizy statystycznej grupy pacjentów i kontrolnej obraz o echu TE=80ms został skorejestrowany do obrazu standardowego T2-ważonego w SPM12, a parametry korejestracji zostały przeniesione również na mapę T2. Następnie wszystkie mapy pacjentów zostały znormalizowane i wygładzone (FWHM=8mm). Kolejnym krokiem była analiza statystyczna, która polegała na porównaniu map czasu relaksacji T2 pomiędzy grupami przy użyciu testu t. Do analizy została włączona poprawka na wielkość całkowitej objętości wewnątrzczaszkowej oraz zostały wzięte pod uwagę predyktory: wieku, płci, czasu trwania choroby. Została zastosowana korekta na wielokrotne porównanie, a próg istotności statystycznej został ustawiony na  $p=0,05$ .

## V. Wyniki

### 1 Ocena stopnia leukoarazozy

W celu porównania stopnia leukoarazozy, czyli zmian hiperintensywnych w istocie białej okołokomorowej i podkorowej półkul mózgu, według skali Fazekasa obliczono testem U Manna-Whitneya różnice międzygrupowe pomiędzy pacjentami z nadciśnieniem tętniczym (SUB) a grupą kontrolną (CON) dla dwóch obserwatorów:

Obserwator I –  $p=0,373$  – wartość statystyki 792,5 – średnie w grupach: CON  $0,38\pm 0,59$ , SUB  $0,51\pm 0,66$

Obserwator II –  $p=0,501$  - wartość statystyki 813,5 – średnie w grupach: CON  $0,41\pm 0,64$ , SUB  $0,51\pm 0,70$

Obliczony współczynnik zgodności kappa wynosi  $\kappa=0,701$  ( $p<<0,001$ ) co wskazuje na wysoką zgodność pomiędzy obserwatorami. Częstość punktacji według skali Fazekasa pomiędzy obserwatorami rozkładała się jak w tabeli (Tabela 2).

*Tabela 2: Częstość występowania punktów (z przedziału od 0 do 3) według skali Fazekasa przyznanych przez dwóch niezależnych obserwatorów.*

Punkty	Obserwator I	Obserwator II
0	52	53
1	26	23
2	6	8
3	0	0

### 2 Analiza objętości istoty szarej, białej i całego mózgu na podstawie obrazów T1-zależnych

Średnie wartości objętości istoty białej (WM), istoty szarej (GM) oraz całkowitej objętości mózgowej (BRAIN) dla chorych na nadciśnienie tętnicze (SUB) i grupy kontrolnej (CON) przedstawia tabela (Tabela 3).

Tabela 3: Objętości istoty szarej (GM), istoty białej (WM) oraz całkowitej objętości mózgu (BRAIN) dla grupy kontrolnej (CON) i grupy badanej (SUB). Ostatnia kolumna zawiera poziom istotności p analizy międzygrupowej testem T pomiędzy kontrolą a pacjentami z nadciśnieniem tętniczym.

	CON		SUB		CON vs SUB
	V [cm <sup>3</sup> ]	SD <sub>v</sub> [cm <sup>3</sup> ]	V [cm <sup>3</sup> ]	SD <sub>v</sub> [cm <sup>3</sup> ]	Istotność – p
GM	787	49	758	50	<b>0,009</b>
WM	721	44	711	37	0,271
BRAIN	1508	81	1469	76	<b>0,027</b>

Różnice międzygrupowe w objętościach struktur mózgowych policzono testem T dla prób niezależnych pomiędzy grupą kontrolną (CON) oraz pacjentami z nadciśnieniem tętniczym (SUB). Wykazano różnicę znamioną statystycznie dla objętości istoty szarej ( $p < 0,01$ ) oraz dla objętości mózgu ( $p < 0,05$ ). Wartość istotności p przeprowadzonej analizy zostały przedstawione w powyższej tabeli (Tabela 3).

Ze względu na szeroki zakres wieku w grupach sprawdzono mieszanie się efektu nadciśnienia z innymi czynnikami. Za pomocą regresji liniowej z eliminacją wsteczną zostały poddane analizie objętości struktur mózgowych pod kątem różnych zmiennych wyjaśniających, takich jak: wiek, czas trwania choroby, ciśnienie skurczowe dobowe, dzienne i nocne, ciśnienie rozkurczowe dobowe, dzienne i nocne, poziom potasu (K), poziom sodu (Na), poziom glukozy, cholesterolu, triglicerydów (TG), cholesterol HDL i LDL, wskaźnik masy ciała BMI oraz wskaźnik dystrybucji tkanki tłuszczowej *waist-hip ratio* WHR, ciśnienie tętna (PP) dobowe, dzienne i nocne. Grupy CON i SUB zostały przeanalizowane osobno, a wynik przedstawia tabela (Tabela 4).

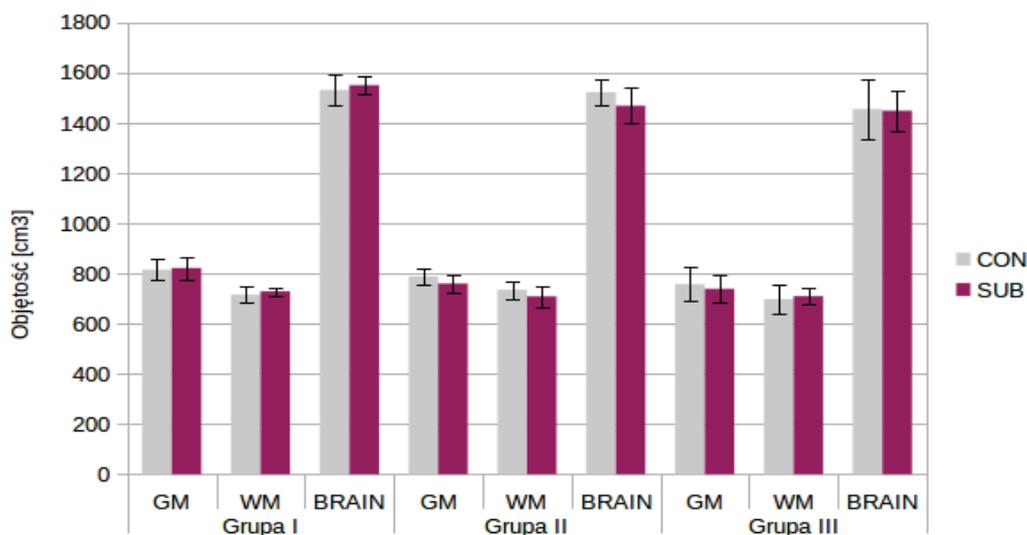
Tabela 4: Zmienne wyjaśniające uwzględnione w modelu liniowym dla objętości istoty szarej, białej i całego mózgu oraz istotności p wprowadzenia zmiennej do analizy. (wyniki znamienne statystycznie zostały wytłuszczone).

	Grupa	Predyktor	Beta modelu	Statystyka T	Istotność – p
Istota szara	CON	<b>wiek</b>	-0,352	-2,425	<b>0,021</b>
		TG	0,270	1,929	0,063
		<b>WHR</b>	-0,323	-2,239	<b>0,032</b>
	SUB	<b>wiek</b>	-0,468	-3,464	<b>0,001</b>
		WHR	-0,235	-1,235	0,090
Istota biała	CON	K	0,287	1,723	0,094
	SUB	<b>Na</b>	0,449	2,627	<b>0,012</b>
		<b>WHR</b>	-0,405	-2,415	<b>0,021</b>
		PP-dobowe	-2,170	-1,764	0,086
		PP-dzienne	2,229	1,794	0,081
Całe mózgowie	CON	<b>wiek</b>	-0,369	-2,207	<b>0,035</b>
		K	0,347	2,028	0,051
		TG	0,282	1,724	0,095
	SUB	<b>wiek</b>	-0,328	-2,339	<b>0,025</b>
		Na	0,294	2,010	0,052
		<b>WHR</b>	-0,331	-2,251	<b>0,030</b>

W istocie białej wykazano brak efektu związanego z wiekiem. Natomiast dla istoty szarej i całego mózgu ważną zmienną wyjaśniającą jest wiek (p od 0,001 do 0,035) oraz współczynnik WHR (p od 0,021 do 0,090).

Wyniki obliczonych objętości struktur mózgowych z podziałem na grupy wiekowe przedstawia wykres (Wykres 1) oraz tabela ( Załącznik D). Podział na grupy wiekowe wyglądał następująco:

- grupa I – wiek do 39 lat
- grupa II – wiek od 40 do 59 lat
- grupa III – wiek od 60 lat

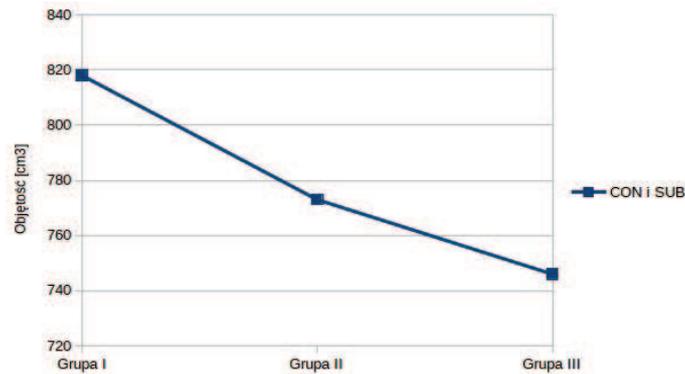


Wykres 1: Objętość istoty szarej (GM), istoty białej (WM) oraz całego mózgu (BRAIN) z podziałem na grupy wiekowe dla osób z nadciśnieniem (SUB) i osób zdrowych (CON).

Celem oceny profili zmienności objętości struktur mózgowych w zależności od wieku w grupie kontrolnej i badanej wykonano wieloczynnikową analizę wariancji.

- Dla istoty szarej:

Analiza wykazała brak interakcji między czynnikami ( $F=0,645$   $p>0,1$ ), co znaczy, że wiek i nadciśnienie wzajemnie na siebie nie wpływają, efekt główny związany z **wiek** ( $F=9,326$   $p<<0,001$ ) oraz brak efektu głównego związanego z nadciśnieniem ( $F=1,348$   $p>0,1$ ). Ze względu na brak interakcji pomiędzy czynnikami oraz brak efektu związanego z nadciśnieniem tętniczym przeprowadzono jednoczynnikową analizę wariancji razem dla grupy CON i SUB. Wszystkie różnice pomiędzy grupami wiekowymi wykazują istotność statystyczną (porównanie **grupy I z II –  $p=0,003$ , grupy I z III –  $p<0,001$ , grupy II z III –  $p=0,022$** ). Objętość struktur mózgowych maleje z wiekiem, co przedstawia wykres (Wykres 2).



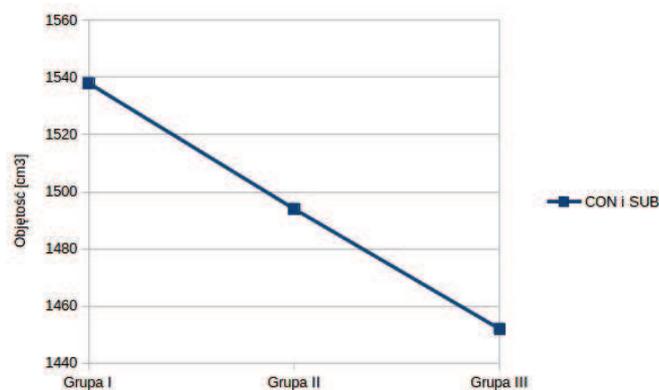
Wykres 2: Profil zmian objętości istoty szarej w grupach wiekowych przedstawiony razem dla grupy kontrolnej i badanej.

- Dla istoty białejj

Analiza wykazała brak związku między objętością a wiekiem i nadciśnieniem ( $p > 0,1$ ).

- Dla całego mózgu

Analiza wykazała brak interakcji między czynnikami ( $F=1,501$   $p > 0,1$ ), co znaczy, że wiek i nadciśnienie wzajemnie na siebie nie wpływają, efekt główny związany z **wiekem** ( $F=5,893$   $p=0,004$ ) oraz brak efektu głównego związanego z nadciśnieniem ( $F=0,519$   $p > 0,1$ ). Dlatego przeprowadzono jednoczynnikową analizę wariancji (czynnikiem – wiek) razem dla grupy CON i SUB. Różnice pomiędzy grupami wiekowymi I i III oraz II i III wykazują istotność statystyczną (porównanie grupy I z II –  $p=0,068$ , **grupy I z III –  $p=0,001$** , **grupy II z III –  $p=0,029$** ). Profil zmienności objętości jest malejący z wiekiem i przedstawia się jak na wykresie (Wykres 3).



Wykres 3: Profil zmian objętości mózgu w grupach wiekowych przedstawiony razem dla grupy kontrolnej i badanej.

### 3 Voxel-based morphometry

Voxel-based morphometry jest analizą morfometryczną gęstości istoty szarej. W statystyce drugiego rzędu (analizie różnic międzygrupowych) pomiędzy grupą pacjentów i kontrolną, uwzględniono predyktory w postaci wieku i płci oraz wykorzystano korektę na objętość wewnątrzczaszkową. Zastosowano poprawkę na wielokrotne porównanie, a poziom istotności  $p$  przyjęto na poziomie 0,05 ( $p < 0,05$ ). Przy takich warunkach żaden obszar kory mózgowej nie wykazał istotności statystycznej.

### 4 Analiza objętości struktur podkorowych

Statystyki opisowe (średnie i odchylenia standardowe) objętości struktur podkorowych u osób z grupy kontrolnej i badanej przedstawia tabela (Tabela 5).

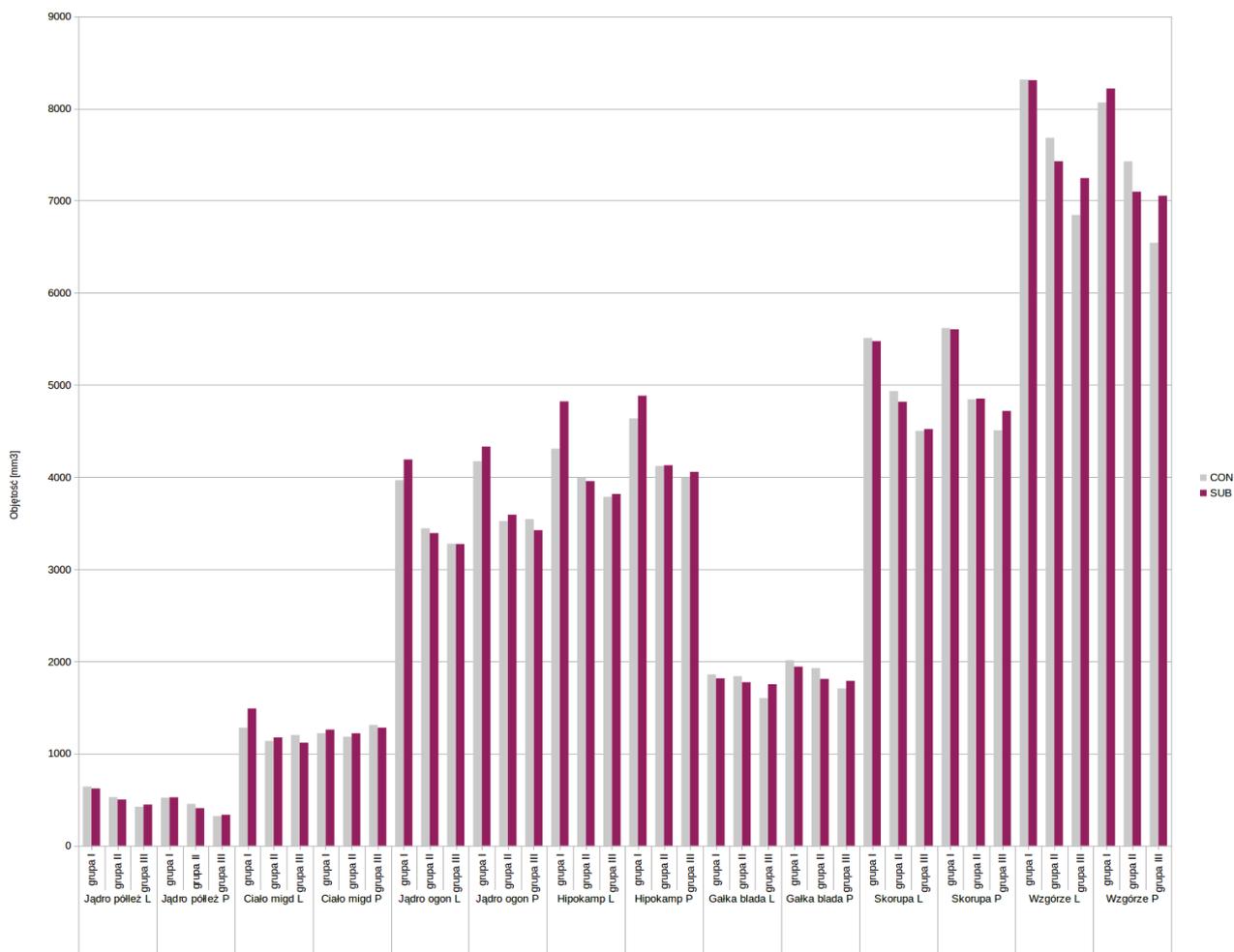
Tabela 5: Średnie wartości objętości struktur podkorowych ( $V$ ) oraz odchylenia standardowe ( $SD$ ) dla grupy kontrolnej (CON) i badanej (SUB) oraz wartości istotności  $p$  w porównaniu międzygrupowym.

	CON		SUB		CON vs SUB
	$V$ [ $\text{mm}^3$ ]	$SD_V$ [ $\text{mm}^3$ ]	$V$ [ $\text{mm}^3$ ]	$SDV$ [ $\text{mm}^3$ ]	Istotność – $p$
Jądro półleżące L	526	127	492	104	0,184
Jądro półleżące P	436	119	392	108	0,089
Ciało migdałowe L	1186	207	1183	276	0,952
Ciało migdałowe P	1224	250	1245	334	0,743
Jądro ogoniaste L	3522	506	3421	443	0,338
Jądro ogoniaste P	3679	526	3598	487	0,470
Hipokamp L	4013	493	3984	566	0,801
Hipokamp P	4207	538	4170	585	0,765
Gałka błada L	1783	344	1770	315	0,856
Gałka błada P	1890	366	1814	333	0,326
Skorupa L	4961	619	4771	640	0,171
Skorupa P	4937	651	4872	848	0,694
Wzgórze L	7614	850	7411	700	0,318
Wzgórze P	7348	885	7181	707	0,350

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie w analizie międzygrupowej pomiędzy grupami CON i SUB testem T. Wartości  $p$  przedstawia tabela (Tabela 5).

Ze względu na brak różnic międzygrupowych, wyliczono średnie wartości objętości

dla struktur podkorowych, z podziałem na grupy wiekowe, co przedstawia wykres (Wykres 4) i tabela ( Załącznik E).



Wykres 4: Objętość struktur podkorowych z podziałem na grupy wiekowe dla osób z nadciśnieniem tętniczym i kontroli.

Gdzie:

grupa I – wiek do 39 lat

grupa II – wiek od 40 do 59 lat

grupa III – wiek od 60 lat

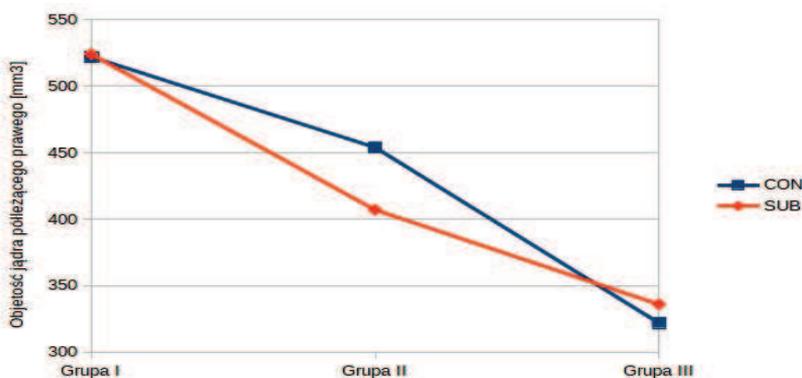
W celu sprawdzenia czy różnice pomiędzy czynnikami w strukturach podkorowych są związane z wiekiem, z chorobą i czy jest interakcja pomiędzy nimi, przeprowadzono wieloczynnikową analizę wariancji dla każdej struktury podkorowej, wprowadzając dwa czynniki: podział na grupy wiekowe oraz podział na grupę kontrolną i badaną. W tabeli (Tabela 6) przedstawiono wyniki interakcji między czynnikami oraz obecność efektów

głównych związanych z wiekiem i nadciśnieniem.

Tabela 6: Wyniki dwuczynnikowej analizy wariancji objętości struktur podkorowych z uwzględnieniem czynnika wieku i nadciśnienia. (wyniki znamienne statystycznie zostały wytłuszczone)

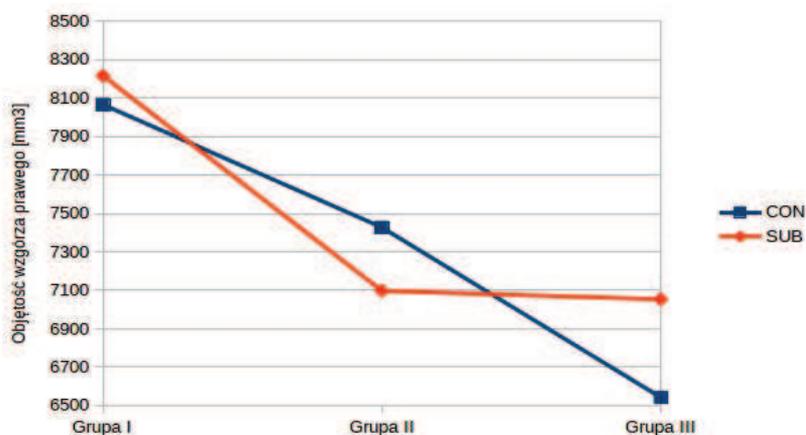
	Interakcja między czynnikami	Efekt główny związany z wiekiem	Efekt główny związany z nadciśnieniem
Jądro półleżące L	F=0,508 p>0,1	F=15,2 <b>p&lt;&lt;0,001</b>	F=0,086 p>0,1
Jądro półleżące P	F=0,865 p>0,1	F=17,093 <b>p&lt;&lt;0,001</b>	F=0,149 p>0,1
Ciało migdałowe L	F=1,461 p>0,1	F=4,371 <b>p&lt;&lt;0,001</b>	F=0,784 p>0,1
Ciało migdałowe P	F=0,778 p>0,1	p>0,1	p>0,1
Jądro ogoniaste L	F=0,501 p>0,1	F=15,253 <b>p&lt;&lt;0,001</b>	F=0,274 p>0,1
Jądro ogoniaste P	F=0,510 p>0,1	F=12,699 <b>p&lt;&lt;0,001</b>	F=0,093 p>0,1
Hipokamp L	F=1,406 p>0,1	F=9,414 <b>p&lt;&lt;0,001</b>	F=1,738 p>0,1
Hipokamp P	F=1,406 p>0,1	F=9,414 <b>p&lt;&lt;0,001</b>	F=1,738 p>0,1
Gałka biała L	F=0,900 p>0,1	p>0,1	p>0,1
Gałka biała P	F=0,664 p>0,1	p>0,1	p>0,1
Skorupa L	F=0,139 p>0,1	F=11,709 <b>p&lt;&lt;0,001</b>	F=0,102 p>0,1
Skorupa P	F=0,185 p>0,1	F=7,680 <b>p=0,001</b>	F=0,185 p>0,1
Wzgórze L	F=1,890 p>0,1	F=13,897 <b>p&lt;&lt;0,001</b>	F=0,070 p>0,1
Wzgórze P	<b>F=3,119 p=0,05</b>	F=15,020 <b>p&lt;&lt;0,001</b>	F=0,390 p>0,1

W strukturach podkorowych, w których wykazano efekt główny związany z wiekiem, profil krzywej objętości w funkcji wieku jest malejący. Na wykresie \_\_\_ [rys] przedstawiono taki profil na przykładzie jądra półleżącego po stronie prawej.



Wykres 5: Profil zmian objętości w grupie kontrolnej i pacjentów z nadciśnieniem związanej z wiekiem w jądrze półleżącym po stronie prawej.

Jedynie wzgórze po stronie prawej wykazało interakcję, dlatego w tym przypadku przeprowadzono osobną analizę dla każdego z czynników. Po pierwsze analizę czynnika związanego z chorobą w różnych grupach wiekowych za pomocą testu T porównując **grupę kontrolną z grupą badaną** osobno dla grupy I ( $p=0,769$ ), grupy II ( $p=0,132$ ) oraz **grupy III ( $p=0,014$ )**. Po drugie analizę czynnika związanego z grupą wiekową osobno dla grupy kontrolnej i chorych z nadciśnieniem tętniczym za pomocą jednoczynnikowej analizy wariancji, porównując grupę I z grupą II, grupę I z grupą III oraz grupę II z grupą III z podziałem na CON i SUB. Nie stwierdzono różnic jedynie w grupie z nadciśnieniem przy porównaniu grupy II z III ( $p>0,1$ ). Pozostałe kontrasty wykazały różnice znamienne statystycznie **dla grup wiekowych** na poziomie  $p$  od  $p<0,001$  do  $p=0,033$ . Wyniki przedstawia wykres (Wykres 6).



Wykres 6: Profil zmian objętości w grupie kontrolnej i pacjentów z nadciśnieniem związanej z wiekiem we wzgórzu po stronie prawej.

Wynik pokazuje, że w grupie kontrolnej wszystkie relacje są istotne i objętość wzgórza prawego spada wraz z wiekiem. Natomiast w grupie u osób z nadciśnieniem proces starzenia przebiega inaczej.

## 5 Voxel-based relaxometry

Voxel-based relaxometry jest analizą map czasów relaksacji T2. W statystyce drugiego rzędu (w analizie różnic międzygrupowych) uwzględniono predyktory w postaci wieku i płci oraz zastosowano poprawkę na objętość wewnątrzczaszkową. Zastosowano poprawkę na wielokrotne porównanie, a poziom istotności  $p$  przyjęto na poziomie 0,05

( $p < 0,05$ ). Przy takich warunkach żaden obszar struktur mózgowych nie wykazał istotności statystycznej. Nie stwierdza się zwiększonego gromadzenia żelaza w żadnej z grup.

## 6 Analiza statystyczna TBSS map dyfuzyjnych

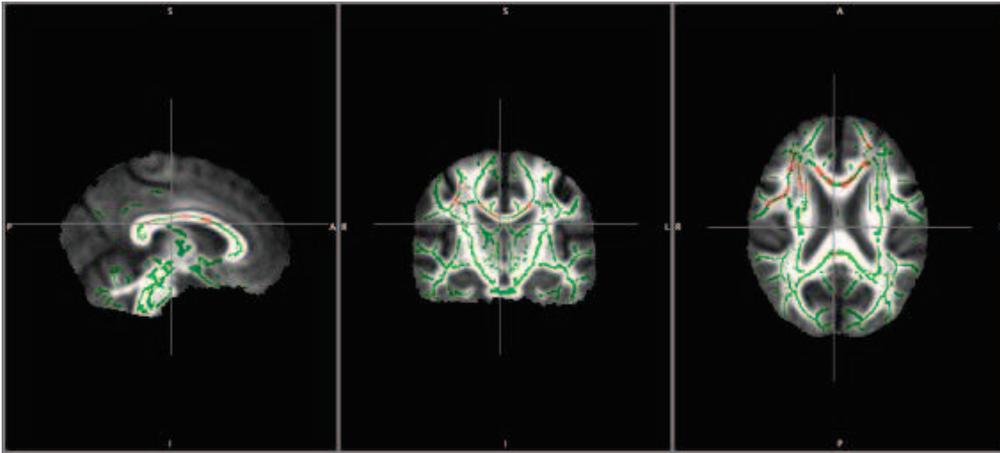
Analizę różnic międzygrupowych metodą TBSS wykonano dla map dyfuzyjnych FA, MD, AD, RD. Wyniki zostały poddane korekcie na wielokrotne porównanie, a poziom istotności przyjęto dla  $p < 0,05$ . Obszary zmian międzygrupowych zostały naniesione kolorem czerwonym na średni szkielet głównych traktów nerwowych. Tabela (Tabela 7) przedstawia poziomy istotności dla różnych kontrastów międzygrupowych oraz numer rysunku pokazującego wyniki istotne statystycznie.

*Tabela 7: Wynik analiz międzygrupowych pomiędzy grupą badaną (SUB) a grupą kontrolną (CON). Tabela przedstawia odnośniki do obrazów przedstawiających obszary istotne statystycznie na wskazanym poziomie.*

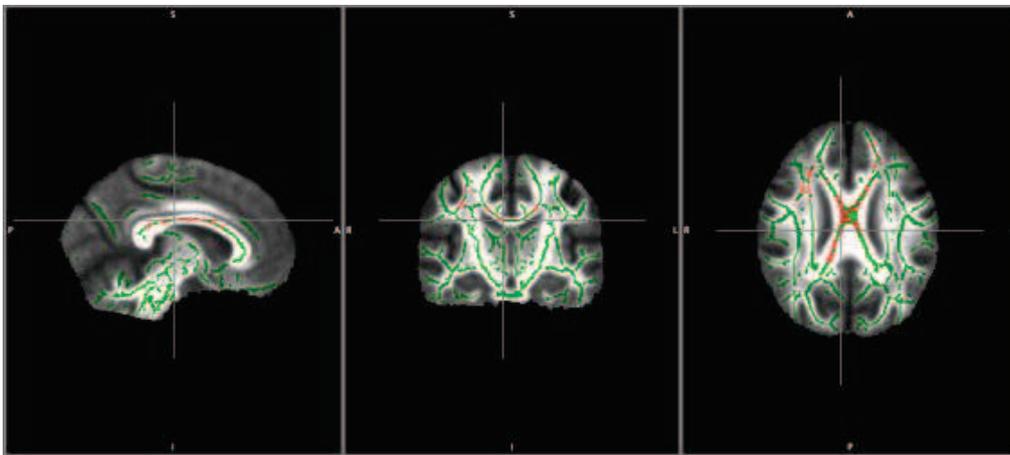
		Istotność — p	Rys przedstawiający wynik
MD	Con > Sub	0,1	—
	Sub > Con (Sub MD ↑)	<b>0,025</b>	Rysunek 32-34
AD	Con > Sub	0,1	—
	Sub > Con (Sub AD ↑)	<b>0,025</b>	Rysunek 35-38
RD	Con > Sub	0,1	—
	Sub > Con (Sub RD ↑)	<b>0,04</b>	Rysunek 39-41
FA	Con > Sub (Sub FA ↓)	0,1	—
	Sub > Con	0,1	—

### 1. Średnia dyfuzyjność – MD

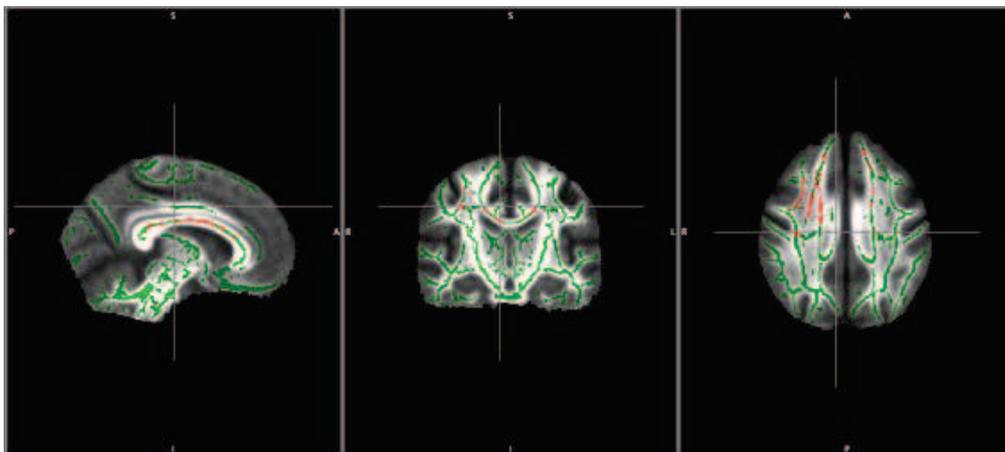
Poniższe obrazy (Rysunek 32-34) pokazują obszary o zwiększonej wartości MD u osób z nadciśnieniem tętniczym (obszary zaznaczone na czerwono) wzdłuż szkieletu głównych traktów nerwowych przy porównaniu grupy badanej z grupą kontrolną na poziomie  $p=0,025$ .



Rysunek 32: Obszary o zwiększonej wartości współczynnika średniej dyfuzyjności MD u osób z nadciśnieniem tętniczym. Obszary zaznaczone na czerwono przedstawiają woksele gdzie  $p$  jest na poziomie  $p < 0,025$ . Kolorem zielonym jest wykreślony szkielet głównych traktów nerwowych.



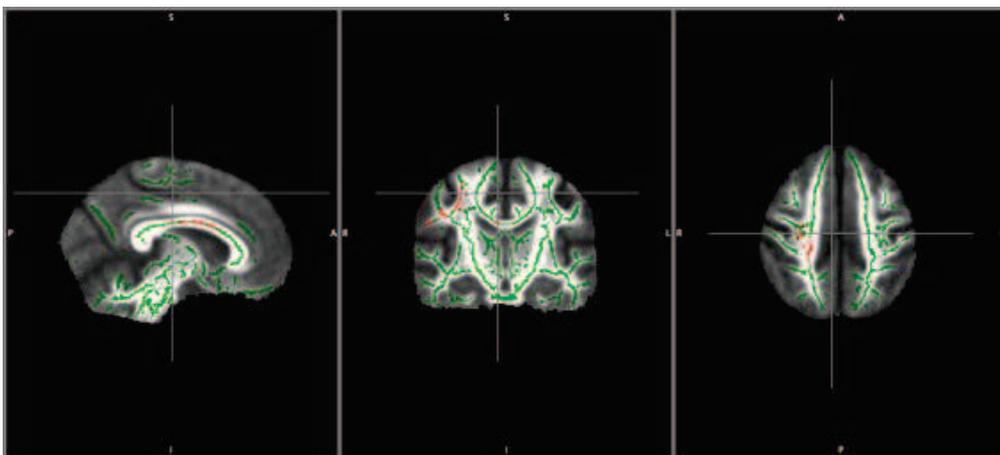
Rysunek 33: Obszary o zwiększonej wartości współczynnika średniej dyfuzyjności MD u osób z nadciśnieniem tętniczym. Obszary zaznaczone na czerwono przedstawiają woksele gdzie  $p$  jest na poziomie  $p < 0,025$ . Kolorem zielonym jest wykreślony szkielet głównych traktów nerwowych.



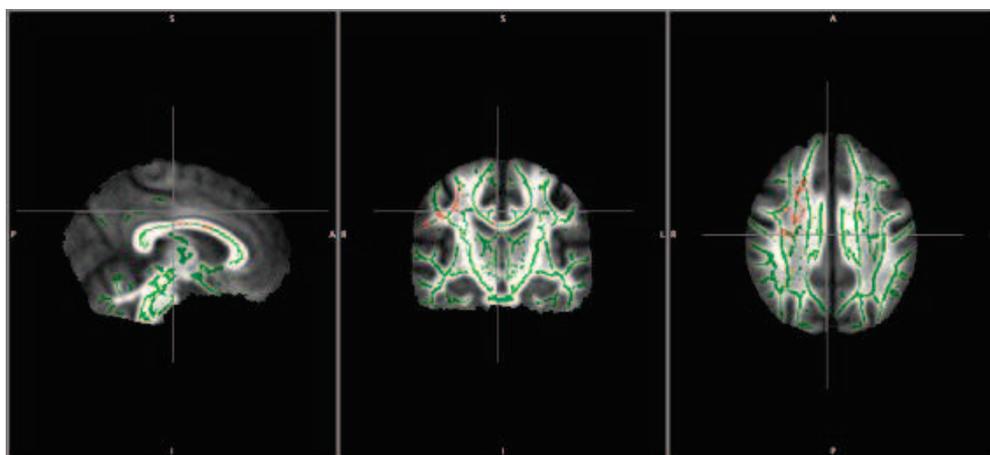
Rysunek 34: Obszary o zwiększonej wartości współczynnika średniej dyfuzyjności MD u osób z nadciśnieniem tętniczym. Obszary zaznaczone na czerwono przedstawiają woksele gdzie  $p$  jest na poziomie  $p < 0,025$ . Kolorem zielonym jest wykreślony szkielet głównych traktów nerwowych.

## 2. Dyfuzyjność równoległa – AD

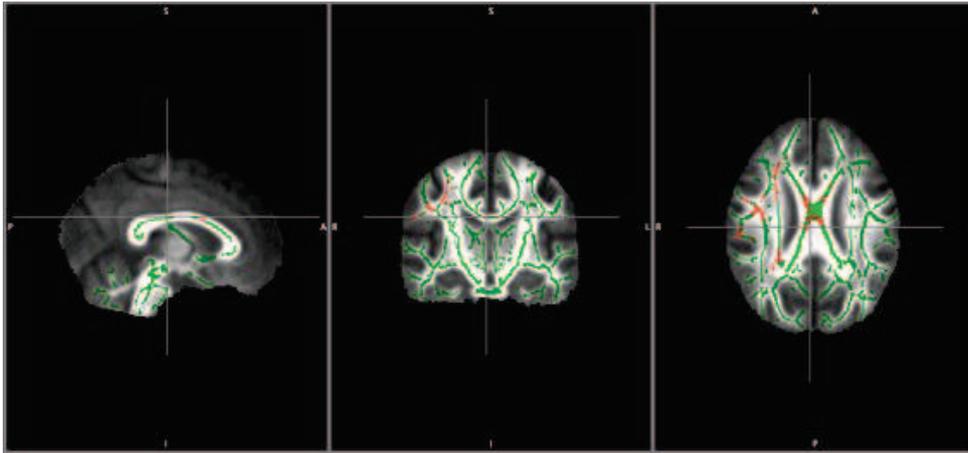
Poniższe obrazy (Rysunek 35-38) pokazują obszary o zwiększonej wartości AD (obszary zaznaczone na czerwono) u osób z nadciśnieniem tętniczym wzdłuż szkieletu głównych traktów nerwowych podczas analizy międzygrupowej pomiędzy CON i SUB na poziomie  $p=0,025$ .



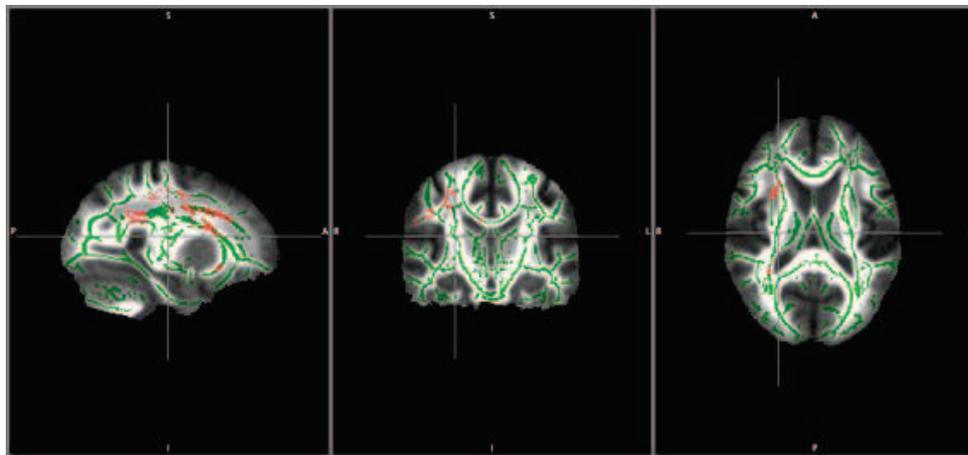
Rysunek 35: Obszary o zwiększonej wartości współczynnika dyfuzji równoległej AD u osób z nadciśnieniem tętniczym. Obszary zaznaczone na czerwono przedstawiają woksele gdzie  $p$  jest na poziomie  $p < 0,025$ .



Rysunek 36: Obszary o zwiększonej wartości współczynnika dyfuzji równoległej AD u osób z nadciśnieniem tętniczym. Obszary zaznaczone na czerwono przedstawiają woksele gdzie  $p$  jest na poziomie  $p < 0,025$ .



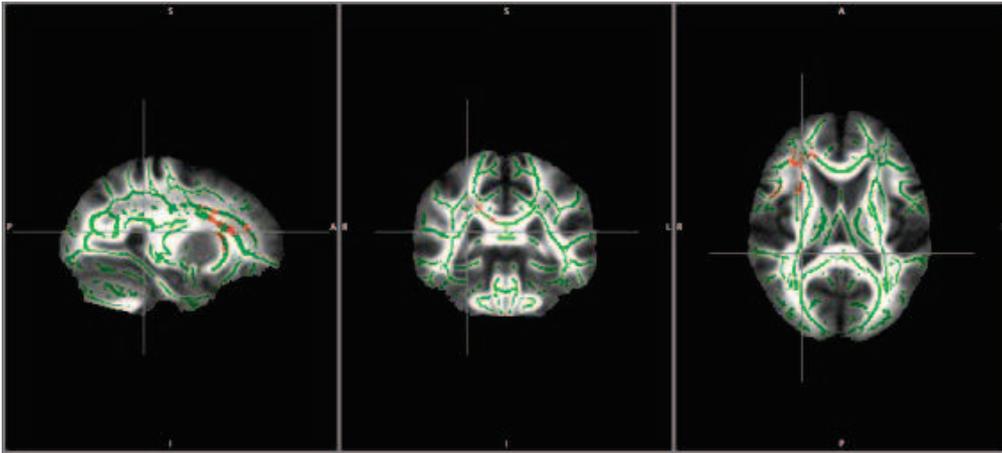
Rysunek 37: Obszary o zwiększonej wartości współczynnika dyfuzji równoległej AD u osób z nadciśnieniem tętniczym. Obszary zaznaczone na czerwono przedstawiają woksele gdzie  $p$  jest na poziomie  $p < 0,025$ .



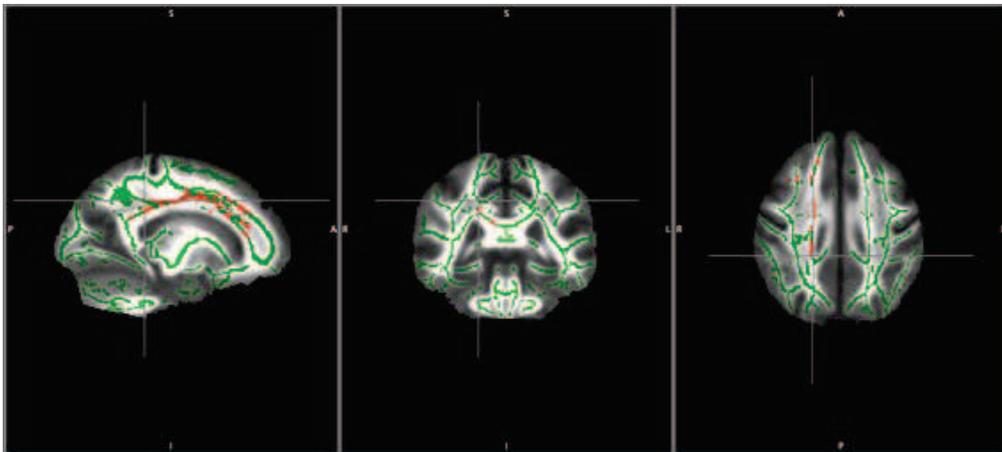
Rysunek 38: Obszary o zwiększonej wartości współczynnika dyfuzji równoległej AD u osób z nadciśnieniem tętniczym. Obszary zaznaczone na czerwono przedstawiają woksele gdzie  $p$  jest na poziomie  $p < 0,025$ .

### 3. Dyfuzyjność prostopadła – RD

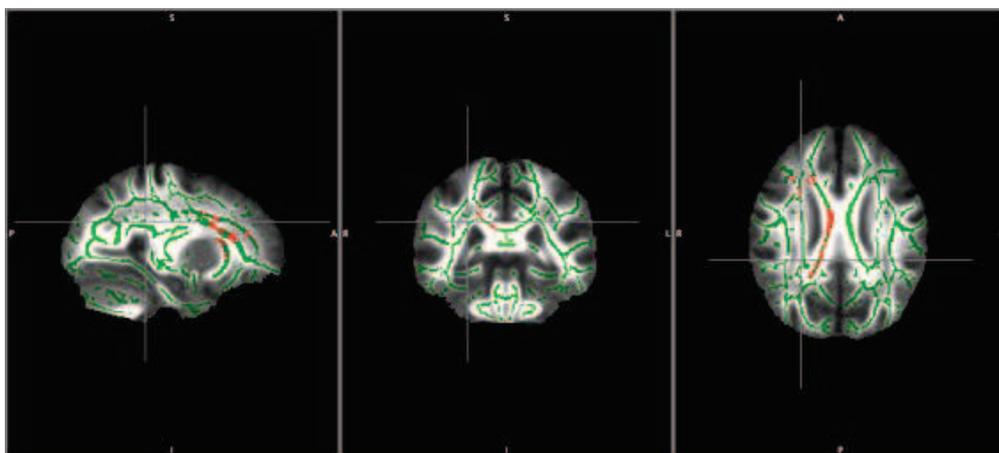
Poniższe obrazy (Rysunek 39-41) pokazują obszary o zwiększonej wartości RD u osób z nadciśnieniem tętniczym (obszary zaznaczone na czerwono) wzdłuż szkieletu głównych traktów nerwowych przy porównaniu grupy badanej z grupą kontrolną na poziomie  $p=0,04$ .



Rysunek 39: Obszary o zwiększonej wartości współczynnika dyfuzji prostopadłej RD u osób z nadciśnieniem tętniczym. Obszary zaznaczone na czerwono przedstawiają woksele gdzie  $p$  jest na poziomie  $p < 0,04$ .



Rysunek 40: Obszary o zwiększonej wartości współczynnika dyfuzji prostopadłej RD u osób z nadciśnieniem tętniczym. Obszary zaznaczone na czerwono przedstawiają woksele gdzie  $p$  jest na poziomie  $p < 0,04$ .



Rysunek 41: Obszary o zwiększonej wartości współczynnika dyfuzji prostopadłej RD u osób z nadciśnieniem tętniczym. Obszary zaznaczone na czerwono przedstawiają woksele gdzie  $p$  jest na poziomie  $p < 0,04$ .

#### 4. Współczynnik anizotropii frakcjonowanej – FA

Analiza TBSS wykazała obniżenie się wartości FA u chorych z nadciśnieniem tętniczym wzdłuż szlaków takich jak na mapach statystycznych MD, lecz na poziomie istotności  $p=0,1$ .

Metodę TBSS wykorzystano również do pokazania różnic międzygrupowych pomiędzy grupami CON i SUB z podziałem na wiek:

grupa I – wiek do 39lat – za mało liczna grupa do przeprowadzenia analiz

grupa II – wiek od 40 do 59 lat

grupa III – wiek od 60 lat

##### a) Grupa II

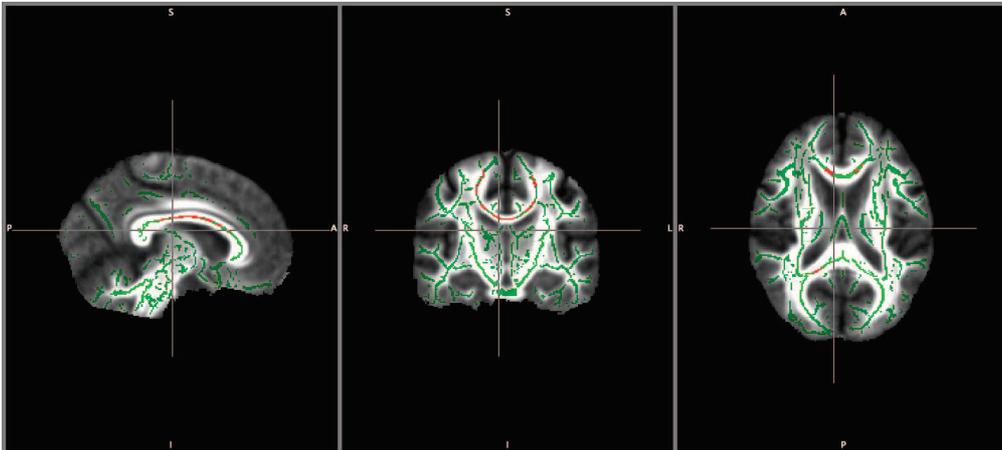
*Tabela 8: Wynik analiz międzygrupowych w grupie wiekowej między 40 a 59 rokiem życia pomiędzy grupą badaną (SUB) a grupą kontrolną (CON). Tabela przedstawia odnośniki do obrazów przedstawiających obszary istotne statystycznie na wskazanym poziomie.*

Grupa II		Istotność – p	Rys przedstawiający wynik
MD	Con > Sub	0,1	—
	Sub > Con (Sub MD ↑)	<b>0,025</b>	Rysunek 42-44
AD	Con > Sub	0,1	—
	Sub > Con (Sub AD ↑)	<b>0,01</b> <b>0,015</b>	Rysunek 45-47 Rysunek 48-51
RD	Con > Sub	0,1	—
	Sub > Con (Sub RD ↑)	0,06	—
FA	Con > Sub (Sub FA ↓)	0,1	—
	Sub > Con	0,1	—

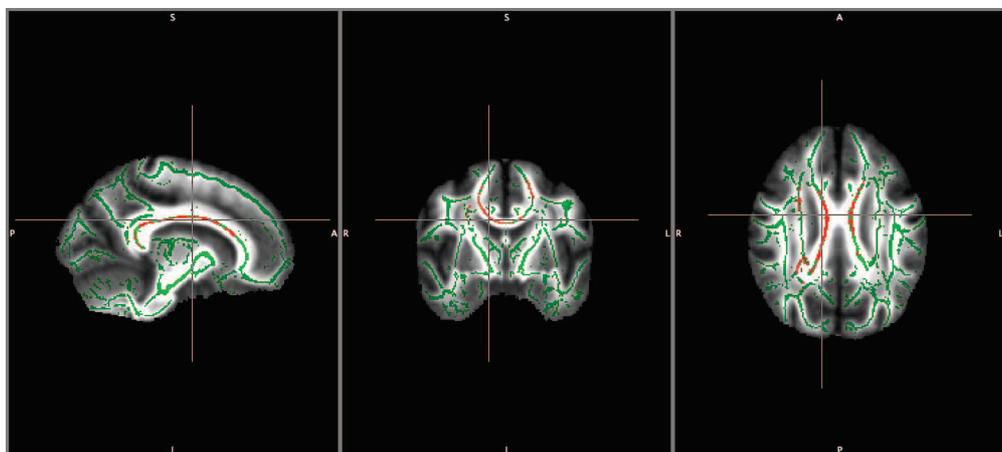
Wyniki różnic międzygrupowych zostały naniesione na średni szkielet głównych traktów nerwowych. Obszary zaznaczone kolorem czerwonym wskazują obszary, w których test wykazuje różnicę istotną statystycznie.

## 1. Średnia dyfuzyjność – MD

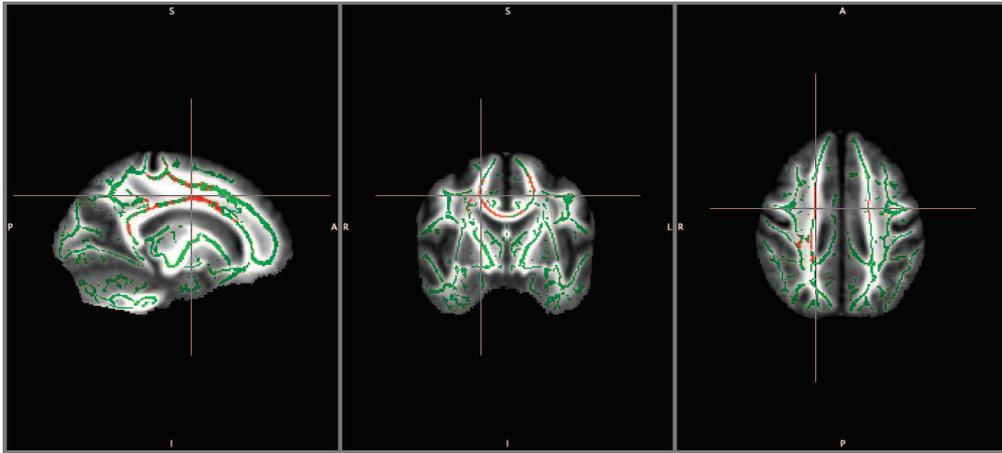
Poniższe obrazy (Rysunek 42-44) pokazują obszary o zwiększonej wartości MD u osób z nadciśnieniem tętniczym w grupie II (obszary zaznaczone na czerwono) wzdłuż szkieletu głównych traktów nerwowych przy porównaniu grupy badanej z grupą kontrolną na poziomie  $p=0,025$ .



Rysunek 42: Obszary o zwiększonej wartości współczynnika średniej dyfuzyjności MD u osób z nadciśnieniem tętniczym w grupie wiekowej 40-59 lat. Obszary zaznaczone na czerwono przedstawiają woksele gdzie  $p$  jest na poziomie  $p<0,025$ . Kolorem zielonym jest wykreślony szkielet głównych traktów nerwowych.



Rysunek 43: Obszary o zwiększonej wartości współczynnika średniej dyfuzyjności MD u osób z nadciśnieniem tętniczym w grupie wiekowej 40-59 lat. Obszary zaznaczone na czerwono przedstawiają woksele gdzie  $p$  jest na poziomie  $p<0,025$ . Kolorem zielonym jest wykreślony szkielet głównych traktów nerwowych.

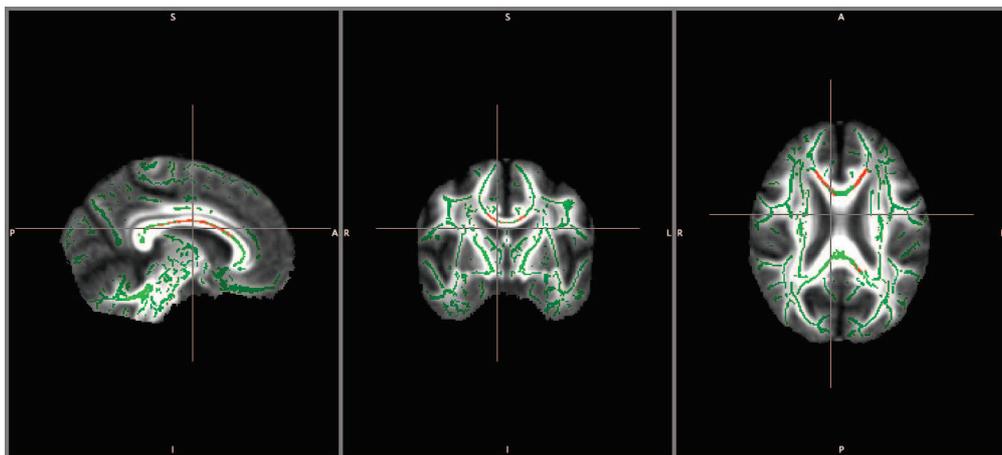


Rysunek 44: Obszary o zwiększonej wartości współczynnika średniej dyfuzyjności MD u osób z nadciśnieniem tętniczym w grupie wiekowej 40-59 lat. Obszary zaznaczone na czerwono przedstawiają woksele gdzie  $p$  jest na poziomie  $p < 0,025$ . Kolorem zielonym jest wykreślony szkielet głównych traktów nerwowych.

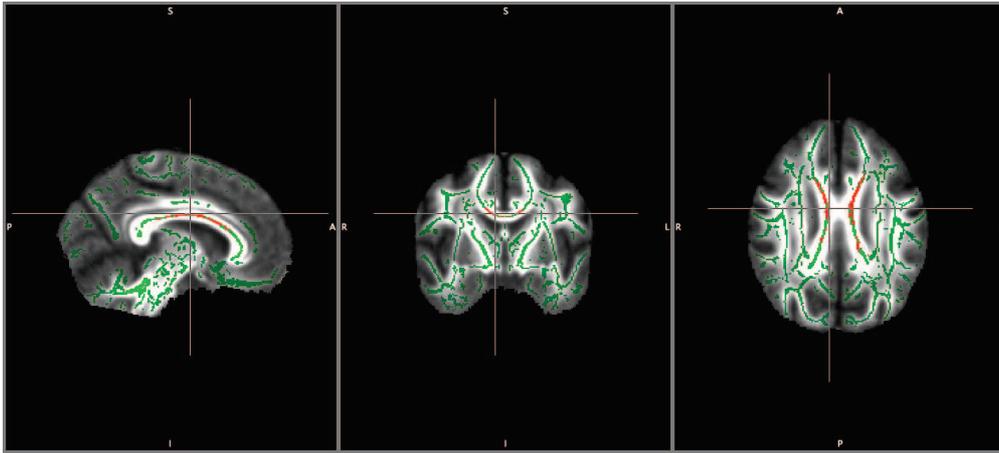
## 2. Dyfuzyjność równoległa – AD

Poniższe obrazy (Rysunek 45-51) pokazują obszary o zwiększonej wartości AD (obszary zaznaczone na czerwono) u osób z nadciśnieniem tętniczym w grupie II wzdłuż szkieletu głównych traktów nerwowych podczas analizy międzygrupowej pomiędzy CON i SUB na dwóch poziomach istotności:

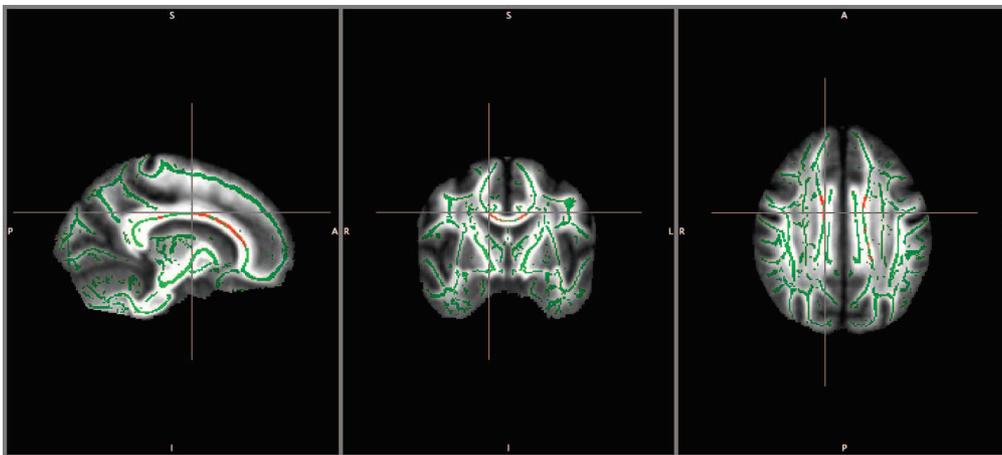
a)  $p=0,01$



Rysunek 45: Obszary o zwiększonej wartości współczynnika dyfuzji równoległej AD u osób z nadciśnieniem tętniczym w grupie wiekowej 40-59 lat. Obszary zaznaczone na czerwono przedstawiają woksele gdzie  $p$  jest na poziomie  $p < 0,01$ .

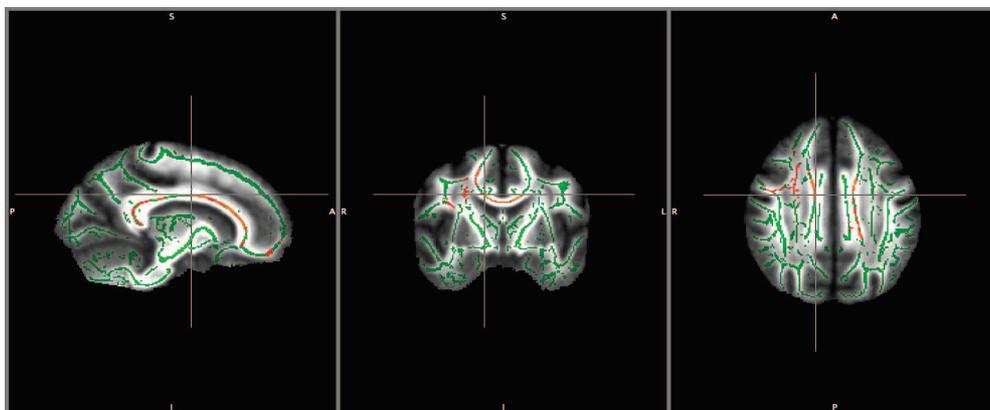


Rysunek 46: Obszary o zwiększonej wartości współczynnika dyfuzji równoległej AD u osób z nadciśnieniem tętniczym w grupie wiekowej 40-59lat. Obszary zaznaczone na czerwono przedstawiają woksele gdzie  $p$  jest na poziomie  $p < 0,01$ .

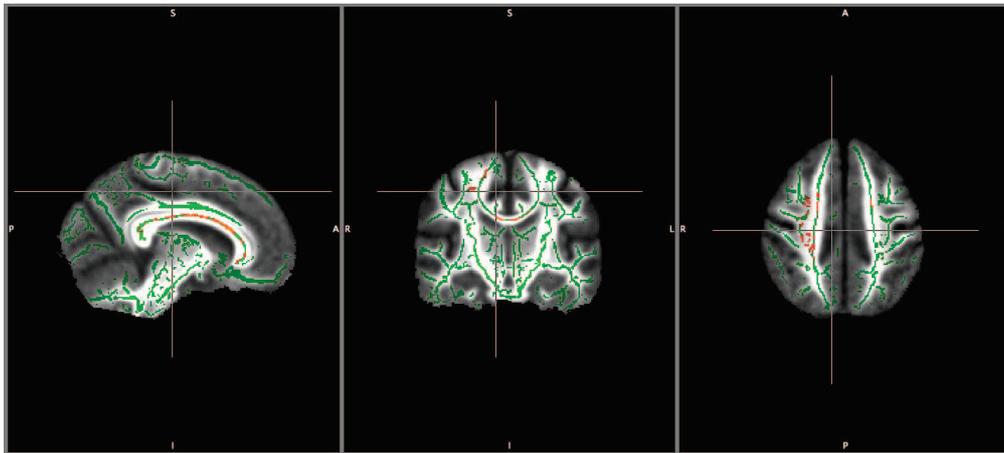


Rysunek 47: Obszary o zwiększonej wartości współczynnika dyfuzji równoległej AD u osób z nadciśnieniem tętniczym w grupie wiekowej 40-59lat. Obszary zaznaczone na czerwono przedstawiają woksele gdzie  $p$  jest na poziomie  $p < 0,01$ .

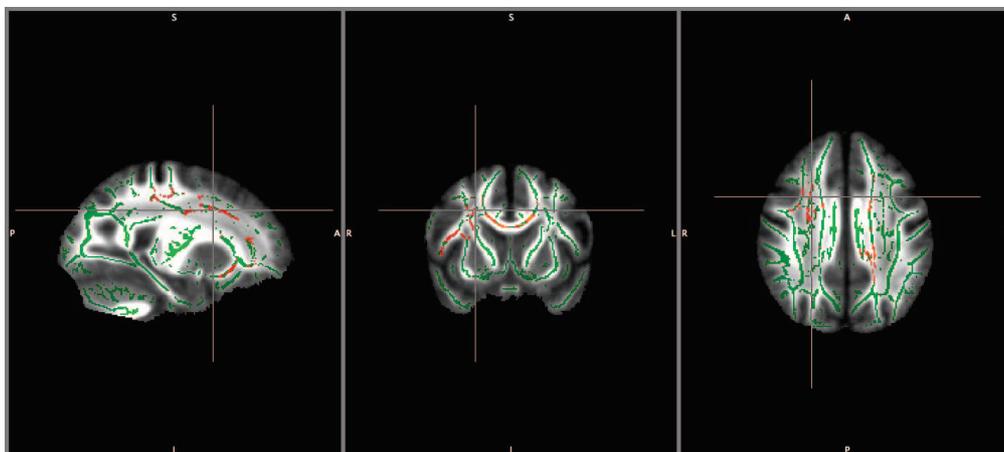
b)  $p=0,015$



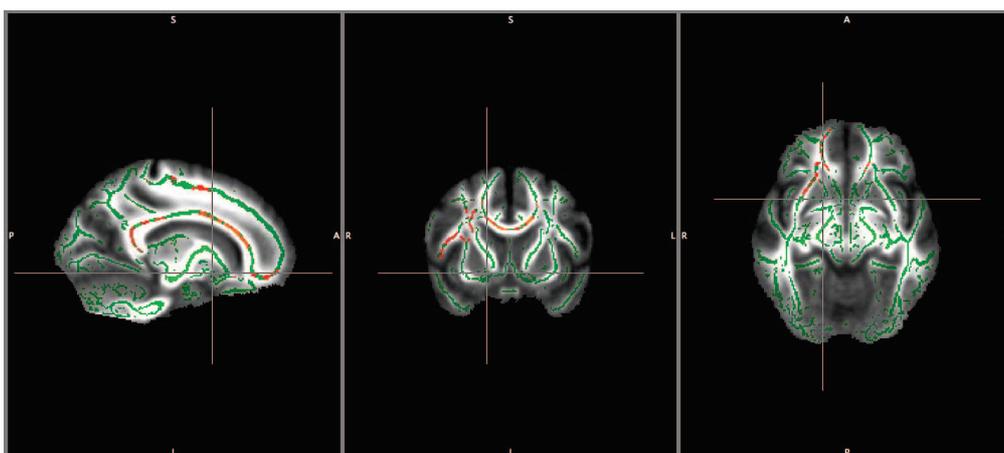
Rysunek 48: Obszary o zwiększonej wartości współczynnika dyfuzji równoległej AD u osób z nadciśnieniem tętniczym w grupie wiekowej 40-59lat. Obszary zaznaczone na czerwono przedstawiają woksele gdzie  $p$  jest na poziomie  $p < 0,015$ .



Rysunek 49: Obszary o zwiększonej wartości współczynnika dyfuzji równoległej AD u osób z nadciśnieniem tętniczym w grupie wiekowej 40-59lat. Obszary zaznaczone na czerwono przedstawiają woksele gdzie  $p$  jest na poziomie  $p < 0,015$ .



Rysunek 50: Obszary o zwiększonej wartości współczynnika dyfuzji równoległej AD u osób z nadciśnieniem tętniczym w grupie wiekowej 40-59lat. Obszary zaznaczone na czerwono przedstawiają woksele gdzie  $p$  jest na poziomie  $p < 0,015$ .



Rysunek 51: Obszary o zwiększonej wartości współczynnika dyfuzji równoległej AD u osób z nadciśnieniem tętniczym w grupie wiekowej 40-59lat. Obszary zaznaczone na czerwono przedstawiają woksele gdzie  $p$  jest na poziomie  $p < 0,015$ .

### 3. Dyfuzja prostopadła – RD

Analiza TBSS wykazała podwyższenie wartości RD u osób z nadciśnieniem w grupie II wzdłuż obszarów takich jak na mapach statystycznych MD, lecz na poziomie istotności  $p=0,06$ .

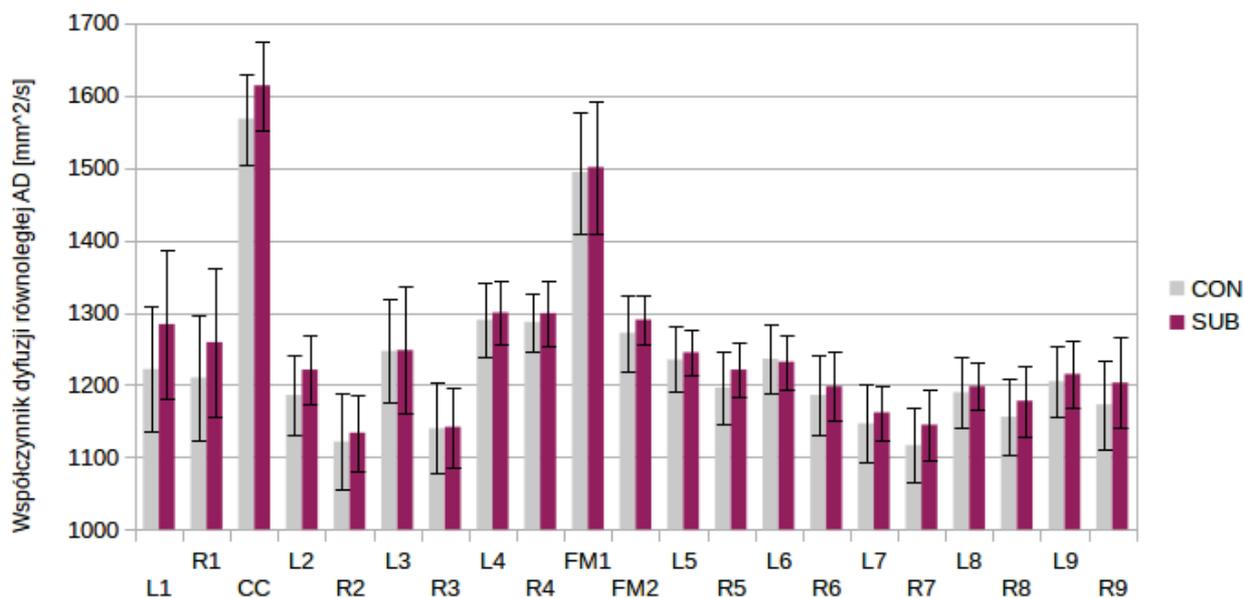
#### b) grupa III

W analizie TBSS w grupie III pomiędzy pacjentami z nadciśnieniem tętniczym i kontrolą nie wykazano różnic znamiennej statystycznie dla wszystkich parametrów dyfuzyjnych.

## 7 Analiza wartości dyfuzyjnych w wybranych szlakach nerwowych

### 1 AD

Wartości współczynnika dyfuzji równoległej AD przedstawia tabela (Tabela 9) oraz wykres (Wykres 7). Legenda do traktów znajduje się na stronie (39).



Wykres 7: Współczynnik dyfuzji równoległej dla traktów istoty białej w grupie kontrolnej (CON) i badanej (SUB).

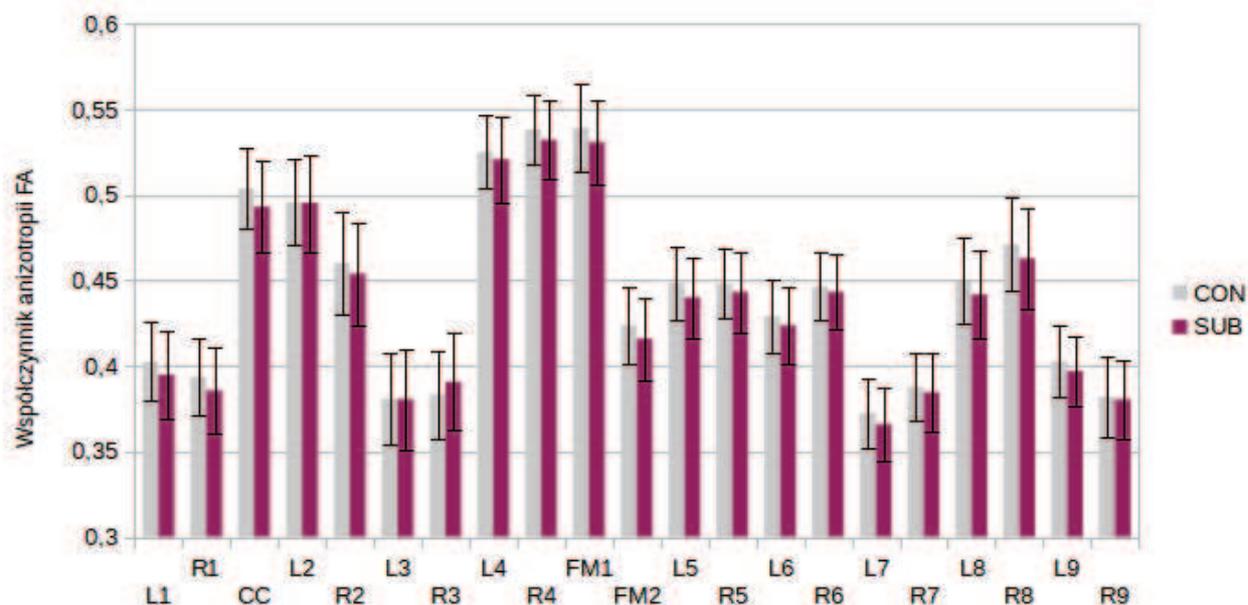
Tabela 9: Średnie wartości współczynnika dyfuzyjności równoległej AD oraz odchylenia standardowe (SD) dla grupy kontrolnej (CON) i badanej (SUB) oraz wartości istotności p w porównaniu międzygrupowym.

	CON		SUB		Istotność – p
	AD [mm <sup>2</sup> /s]	SD <sub>AD</sub> [mm <sup>2</sup> /s]	AD [mm <sup>2</sup> /s]	SD <sub>AD</sub> [mm <sup>2</sup> /s]	
L1	1222	85,8	1284	103,1	<b>0,009</b>
R1	1210	86	1259	101,8	<b>0,036</b>
CC	1568	62,6	1614	61,6	<b>0,004</b>
L2	1186	54	1221	47,3	<b>0,006</b>
R2	1122	66,7	1134	52,2	0,429
L3	1247	71,2	1248	87,2	0,998
R3	1140	62,5	1142	55,2	0,844
L4	1290	50,5	1300	42,8	0,404
R4	1287	40	1299	44,9	0,268
FM1	1494	83,8	1501	91,7	0,738
FM2	1272	52,9	1290	33,7	0,101
L5	1235	45	1245	30,6	0,289
R5	1196	49,5	1221	37,5	<b>0,025</b>
L6	1236	47,7	1232	37,2	0,684
R6	1186	55,1	1198	47,9	0,345
L7	1147	53,6	1162	37,8	0,2
R7	1117	50,8	1145	48,6	<b>0,025</b>
L8	1190	49,2	1198	33	0,436
R8	1156	52,7	1178	49	0,072
L9	1205	48,7	1215	47	0,403
R9	1173	61,8	1203	62,3	<b>0,047</b>

Porównanie wartości współczynnika dyfuzji równoległej AD pomiędzy grupą kontrolną i pacjentami z nadciśnieniem w traktach istoty białej policzone testem T przedstawia tabela (Tabela 9). Przyjęto, poziom istotności dla  $p < 0,05$ . Różnicę znamioną statystycznie wykazują trakty: przednia część promienistości wzgórza po stronie lewej (L1), przednia część promienistości wzgórza po stronie prawej (R2), ciało modzelowate (CC), zakręt obręczy po stronie lewej (L2), pęczek podłużny górny po stronie prawej (R7), pęczek haczykowaty po stronie prawej (R9).

## 2 FA

Wartości współczynnika anizotropii FA przedstawia tabela (Tabela 10) oraz wykres (Wykres 8). Legenda do traktów znajduje się na stronie (39).



Wykres 8: Współczynnik anizotropii frakcjonowanej dla traktów istoty białej w grupie kontrolnej (CON) i badanej (SUB).

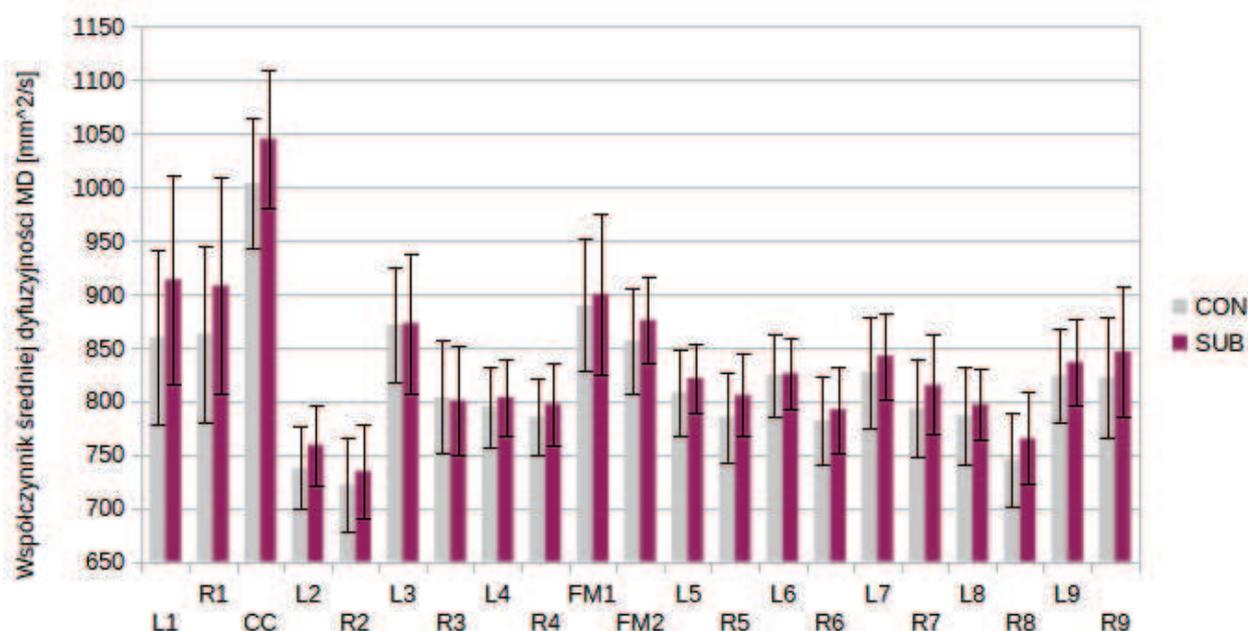
Tabela 10: Średnie wartości anizotropii frakcjonowanej FA oraz odchylenia standardowe (SD) dla grupy kontrolnej (CON) i badanej (SUB) oraz wartości istotności p w porównaniu międzygrupowym.

	CON		SUB		Istotność – p
	FA	SD <sub>FA</sub>	FA	SD <sub>FA</sub>	
L1	0,402	0,023	0,395	0,026	0,215
R1	0,394	0,022	0,386	0,025	0,171
CC	0,504	0,023	0,493	0,027	0,089
L2	0,496	0,025	0,495	0,028	0,933
R2	0,460	0,030	0,454	0,030	0,397
L3	0,381	0,027	0,381	0,030	0,974
R3	0,383	0,026	0,391	0,028	0,269
L4	0,525	0,021	0,521	0,025	0,450
R4	0,538	0,020	0,532	0,023	0,255
FM1	0,539	0,026	0,531	0,025	0,181
FM2	0,424	0,023	0,416	0,024	0,177
L5	0,448	0,022	0,440	0,024	0,135
R5	0,448	0,021	0,443	0,024	0,381
L6	0,429	0,021	0,424	0,022	0,303
R6	0,447	0,020	0,443	0,022	0,502
L7	0,372	0,020	0,366	0,021	0,190
R7	0,388	0,020	0,385	0,023	0,567
L8	0,450	0,025	0,442	0,025	0,195
R8	0,471	0,027	0,463	0,029	0,240
L9	0,403	0,021	0,397	0,021	0,266
R9	0,382	0,024	0,380	0,023	0,804

Porównanie wartości współczynnika anizotropii FA dla grupy kontrolnej i pacjentów z nadciśnieniem w traktach istoty białej policzone testem T przedstawia tabela (Tabela 10). Przyjęto, poziom istotności dla  $p < 0,05$ . Nie stwierdza się różnic znamienych statystycznie.

### 3 MD

Wartości współczynnika średniej dyfuzyjności MD przedstawia tabela (Tabela 11) oraz wykres (Wykres 9). Legenda do traktów znajduje się na stronie (39).



Wykres 9: Współczynniki średniej dyfuzyjności dla traktów istoty białej w grupie kontrolnej (CON) i badanej (SUB).

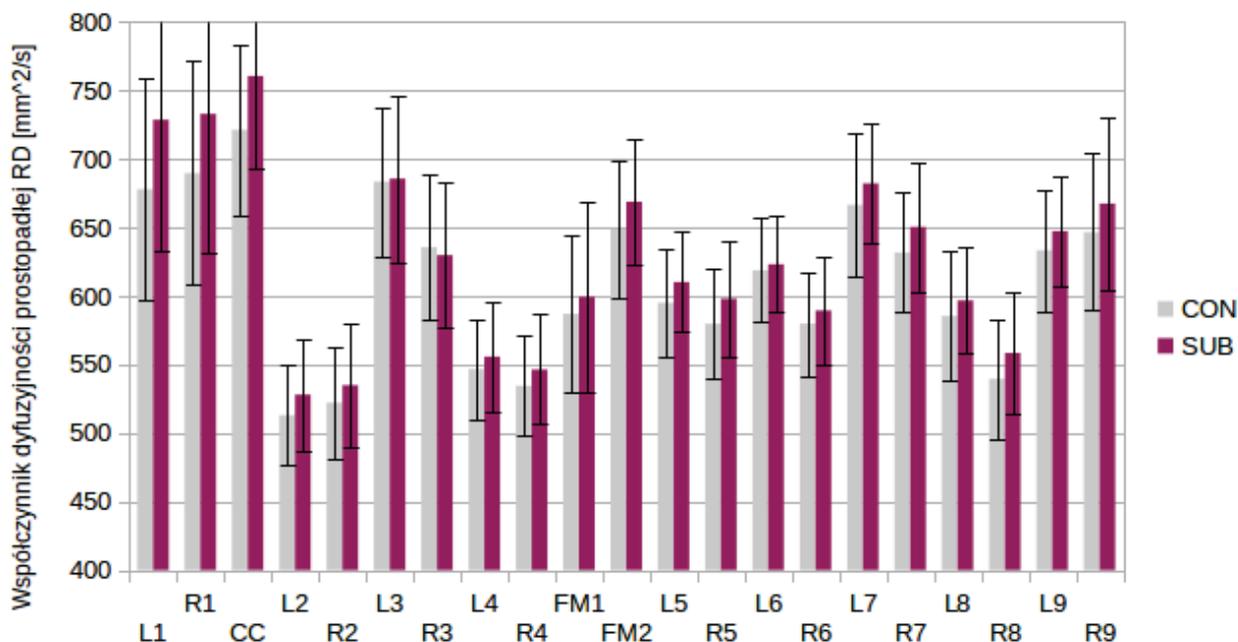
Tabela 11: Wartości współczynnika średniej dyfuzyjności MD oraz odchylenia standardowe (SD) dla grupy kontrolnej (CON) i badanej (SUB) oraz wartości istotności p w porównaniu międzygrupowym.

	CON		SUB		CON vs SUB
	MD [mm²/s]	SD <sub>MD</sub> [mm²/s]	MD [mm²/s]	SD <sub>MD</sub> [mm²/s]	Istotność – p
L1	859,47	81,69	913,74	97,36	<b>0,015</b>
R1	863,09	82,50	908,21	100,60	<b>0,047</b>
CC	1003,59	61,02	1044,88	64,18	<b>0,008</b>
L2	737,35	38,46	759,00	38,10	<b>0,023</b>
R2	722,12	43,57	734,56	43,65	0,244
L3	871,41	53,66	872,85	65,13	0,921
R3	803,65	52,77	800,74	51,03	0,818
L4	794,68	37,73	803,76	35,84	0,312
R4	785,44	35,30	797,26	38,28	0,190
FM1	889,35	61,76	900,06	74,66	0,522
FM2	856,47	49,79	875,82	39,69	0,081
L5	808,03	39,94	821,62	32,26	0,128
R5	785,24	42,17	805,71	38,90	<b>0,041</b>
L6	824,50	38,71	826,03	32,65	0,861
R6	781,91	41,73	792,24	39,92	0,301
L7	826,97	51,72	842,18	40,22	0,181
R7	793,53	45,02	815,15	46,43	0,056
L8	786,85	46,03	797,09	33,88	0,300
R8	745,06	43,55	765,06	42,86	0,061
L9	823,97	44,01	836,41	40,35	0,229
R9	822,09	57,20	846,09	61,46	0,100

Porównanie wartości współczynnika średniej dyfuzyjności MD dla grupy kontrolnej i pacjentów z nadciśnieniem w traktach istoty białej policzone testem T przedstawia tabela (Tabela 11). Przyjęto, poziom istotności dla  $p < 0,05$ . Różnicę zmienną statystycznie wykazują trakty: przednia część promienistości wzgórza po stronie lewej (L1), przednia część promienistości wzgórza po stronie prawej (R2), ciało modzelowate (CC), zakręt obręczy po stronie lewej (L2), dolny pęczek czołowo-potyliczny po stronie prawej (R5).

#### 4 RD

Wartości współczynnika dyfuzji prostopadłej RD przedstawia tabela (Tabela 12) oraz wykres (Wykres 10). Legenda do traktów znajduje się na stronie (39).



Wykres 10: Współczynnik dyfuzji prostopadłej dla traktów istoty białej w grupie kontrolnej (CON) i badanej (SUB).

Tabela 12: Średnie wartości współczynnika dyfuzyjności prostopadłej RD oraz odchylenia standardowe (SD) dla grupy kontrolnej (CON) i badanej (SUB) oraz wartości istotności p w porównaniu międzygrupowym.

	CON		SUB		CON vs SUB
	RD [mm <sup>2</sup> /s]	SD <sub>RD</sub> [mm <sup>2</sup> /s]	RD [mm <sup>2</sup> /s]	SD <sub>RD</sub> [mm <sup>2</sup> /s]	Istotność – p
L1	677,91	80,58	728,59	95,85	<b>0,021</b>
R1	689,56	81,59	732,82	100,67	0,056
CC	721,12	62,04	760,50	67,39	<b>0,015</b>
L2	513,15	36,84	528,12	40,74	0,117
R2	522,15	41,02	534,97	45,61	0,227
L3	683,41	54,27	685,62	61,01	0,875
R3	635,56	52,58	629,82	53,19	0,656
L4	546,74	36,54	555,71	40,04	0,338
R4	534,47	36,82	546,41	40,12	0,206
FM1	586,94	56,99	599,50	69,58	0,419
FM2	648,68	49,88	668,76	45,22	0,087
L5	594,97	39,51	610,24	36,37	0,102
R5	579,76	40,13	598,09	42,03	0,070
L6	618,76	38,02	623,15	35,23	0,624
R6	579,82	37,90	589,44	39,75	0,311
L7	666,50	51,71	682,15	43,59	0,182
R7	631,76	43,63	650,47	47,05	0,094
L8	585,50	47,08	596,88	39,01	0,282
R8	539,53	43,53	558,41	44,76	0,082
L9	633,32	44,20	647,26	40,42	0,179
R9	646,56	57,30	667,44	62,75	0,157

Porównanie wartości współczynnika dyfuzyjności prostopadłej RD dla grupy kontrolnej i pacjentów z nadciśnieniem w traktach istoty białej policzone testem T przedstawia tabela (Tabela 12). Przyjęto, poziom istotności dla  $p < 0,05$ . Różnicę zmienną statystycznie wykazują trakty: przednia część promienistości wzgórza po stronie lewej (L1) oraz ciało modzelowate (CC).

## 8 Dwuczynnikowa analiza wariancji parametrów dyfuzyjnych traktów nerwowych

W celu sprawdzenia profilu zmian i interakcji pomiędzy wartościami parametrów mikrostrukturalnych z wiekiem w grupie kontrolnej i wśród pacjentów z nadciśnieniem przeprowadzono wieloczynnikową analizę wariancji dla każdego z traktów, wprowadzając dwa czynniki: podział na grupy wiekowe oraz podział na grupę kontrolną i badaną. Analiza ma na celu sprawdzenie czy różnice pomiędzy parametrami dyfuzyjnymi w szlakach nerwowych są związane z wiekiem, z chorobą i czy jest interakcja pomiędzy nimi.

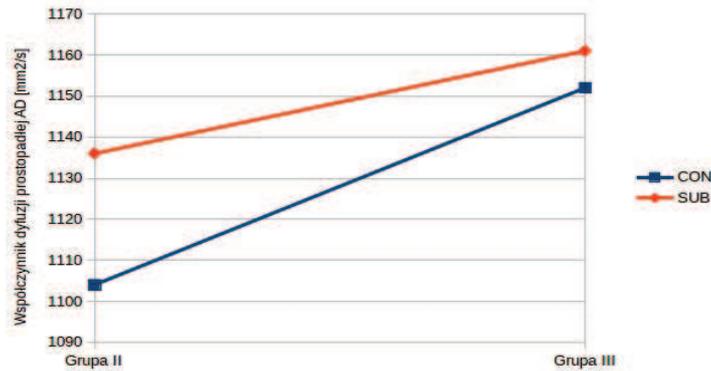
## 1 AD

W tabeli (Tabela 13) przedstawiono wyniki interakcji wartości AD między czynnikami oraz obecność efektów głównych związanych z wiekiem i nadciśnieniem.

*Tabela 13: Wyniki dwuczynnikowej analizy wariancji współczynnika dyfuzji równoległej AD z uwzględnieniem czynnika wieku i nadciśnienia. (wyniki znamienne statystycznie zostały wytłuszczone).*

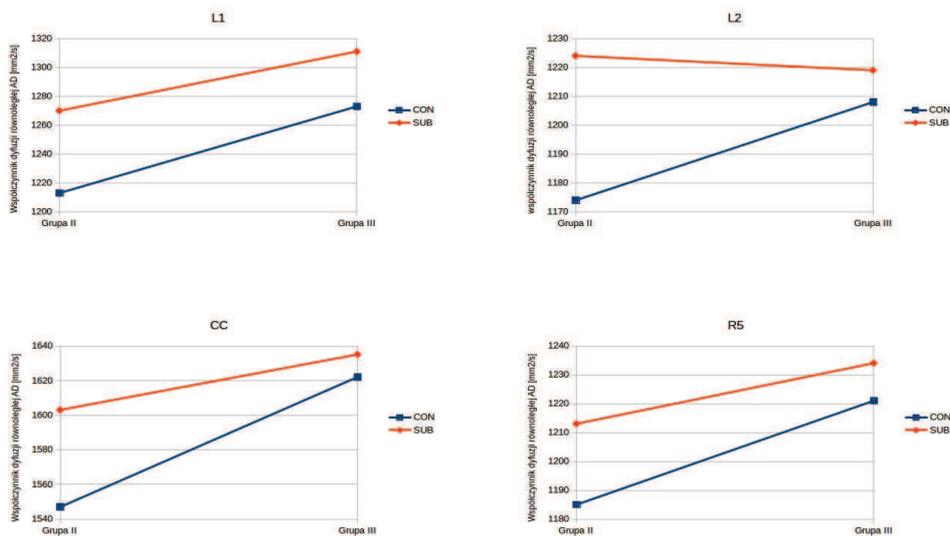
	Interakcja między czynnikami	Efekt główny związany z wiekiem	Efekt główny związany z nadciśnieniem
L1	F=0,142 p>0,1	F=4,042 <b>p=0,049</b>	<u>F=3,721 p=0,059</u>
R1	F=0,000 p>0,1	F=5,114 <b>p=0,027</b>	F=2,730 p>0,1
CC	F=2,176 p>0,1	F=12,923 <b>p=0,001</b>	F=5,297 <b>p=0,025</b>
L2	F=2,228 p>0,1	F=1,101 p>0,1	F=5,261 <b>p=0,025</b>
R2	p>0,1	p>0,1	p>0,1
L3	p>0,1	p>0,1	p>0,1
R3	F=3,535 p=0,065	F=9,745 <b>p=0,003</b>	F=0,153 p>0,1
L4	p>0,1	p>0,1	p>0,1
R4	p>0,1	p>0,1	p>0,1
FM1	p>0,1	p>0,1	p>0,1
FM2	F=2,926 p=0,092	F=5,942 <b>p=0,018</b>	F=0,153 p>0,1
L5	F=1,082 p>0,1	F=5,832 <b>p=0,019</b>	F=0,228 p>0,1
R5	F=0,544 p>0,1	F=7,296 <b>p=0,009</b>	<u>F=3,792 p=0,056</u>
L6	p>0,1	p>0,1	p>0,1
R6	p>0,1	p>0,1	p>0,1
L7	F=2,536 p>0,1	F=12,514 <b>p=0,001</b>	F=0,084 p>0,1
R7	F=0,976 p>0,1	F=9,171 <b>p=0,004</b>	F=3,013 p=0,088
L8	F=1,369 p>0,1	F=5,335 <b>p=0,024</b>	F=0,0 p>>0,1
R8	F=0,333 p>0,1	F=6,584 <b>p=0,013</b>	F=2,696 p>0,1
L9	F=2,435 p>0,1	F=4,342 <b>p=0,042</b>	F=0,019 p>0,1
R9	F=0,262 p>0,1	F=7,503 <b>p=0,008</b>	F=1,972 p>0,1

W traktach nerwowych, w których wykazano efekt główny związany z wiekiem (L1, R1, CC, R3, FM2, L5, R5, L7, R7, L8, R8, L9, R9), profil krzywej zmian współczynnika dyfuzji równoległej AD w funkcji wieku jest rosnący. Na wykresie (Wykres 11) przedstawiono taki profil na przykładzie R7.



Wykres 11: Profil zmian współczynnika dyfuzji prostopadłej w grupie kontrolnej i pacjentów z nadciśnieniem związanej z wiekiem w pęczku podłużnym górnym po stronie prawej (R7).

W dwuczynnikowej analizie wariancji wykazano też zależność od nadciśnienia tętniczego w traktach: L1, CC, L2, R5 (patrz Tabela 13). Dlatego ważne jest zwrócenie uwagi na wyniki różnic międzygrupowych grupy kontrolnej i badanej dla samego czynnika związanego z nadciśnieniem, które przedstawiono w tabeli (Tabela 9) (porównanie CON i SUB dla L1  $p=0,009$ , CC  $p=0,004$ , L2  $p=0,006$ , R5  $p=0,025$ ), a profile zmienności współczynników dyfuzji AD w grupach i ze względu na wiek przedstawia (Wykres 12). Dla grupy 40-59 lat porównanie CON i SUB w tych szlakach wykazało różnice statystycznie (dla L1  $p=0,027$ , CC  $p=0,003$ , L2  $p=0,005$ , R5  $p=0,041$ ). Dla grupy powyżej 60 lat w każdym z tych traktów  $p>0,1$ .



Wykres 12: Profil zmian współczynnika dyfuzji prostopadłej w grupie kontrolnej i pacjentów z nadciśnieniem związanej z wiekiem w przedniej części promienistości wzgórza o stronie lewej (L1), zakręcie obręczy po stronie lewej (L2), ciele modzelowatym (CC), dolnym pęczku czołowo-potylicznym po stronie prawej (R5).

## FA

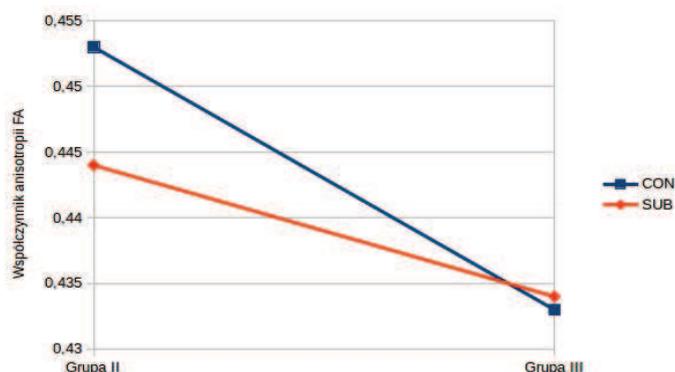
W tabeli (Tabela 14) przedstawiono wyniki interakcji wartości FA między czynnikami oraz obecność efektów głównych związanych z wiekiem i nadciśnieniem.

Tabela 14: Wyniki dwuczynnikowej analizy wariancji współczynnika anizotropii frakcjonowanej FA z uwzględnieniem czynnika wieku i nadciśnienia. (wyniki znamienne statystycznie zostały wytłuszczone).

	Interakcja między czynnikami	Efekt główny związany z wiekiem	Efekt główny związany z nadciśnieniem
L1	F=1,062 p>0,1	F=12,512 <b>p=0,001</b>	F=0,074 p>0,1
R1	F=1,691 p>0,1	F=15,825 <b>p&lt;0,001</b>	F=0,248 p>0,1)
CC	F=0,769 p>0,1	F=11,056 <b>p=0,002</b>	F=0,764 p>0,1)
L2	p>0,1	p>0,1	p>0,1
R2	p>0,1	p>0,1	p>0,1
L3	F=0,659 p>0,1	F=9,058 <b>p=0,004</b>	F=0,089 p>0,1
R3	p>0,1	p>0,1	p>0,1
L4	F=0,318 p>0,1	F=5,422 <b>p=0,023</b>	F=0,013 p>0,1
R4	F=1,750 p>0,1	F=5,134 <b>p=0,027</b>	F=0,067 p>0,1
FM1	F=2,382 p>0,1	F=17,434 <b>p&lt;0,001</b>	F=0,221 p>0,1
FM2	F=0,568 p>0,1	F=16,246 <b>p&lt;0,001</b>	F=0,150 p>0,1
L5	F=0,764 p>0,1	F=6,777 <b>p=0,012</b>	F=0,481 p>0,1
R5	F=1,551 p>0,1	F=6,298 <b>p=0,015</b>	F=0,009 p>0,1
L6	F=0,644 p>0,1	F=10,967 <b>p=0,002</b>	F=0,022 p>0,1
R6	F=0,166 p>0,1	F=7,242 <b>p=0,009</b>	F=0,019 p>0,1
L7	p>0,1	p>0,1	p>0,1
R7	F=3,104 p=0,083	F=3,987 <b>p=0,051</b>	F=0,137 p>0,1
L8	p>0,1	p>0,1	p>0,1
R8	<u>F=3,790 p=0,056</u>	F=0,258 p>0,1	F=0,091 p>0,1
L9	F=0,300 p>0,1	F=4,229 <b>p=0,044</b>	F=0,148 p>0,1
R9	F=1,152 p>0,1	F=5,780 <b>p=0,019</b>	F=0,002 p>0,1

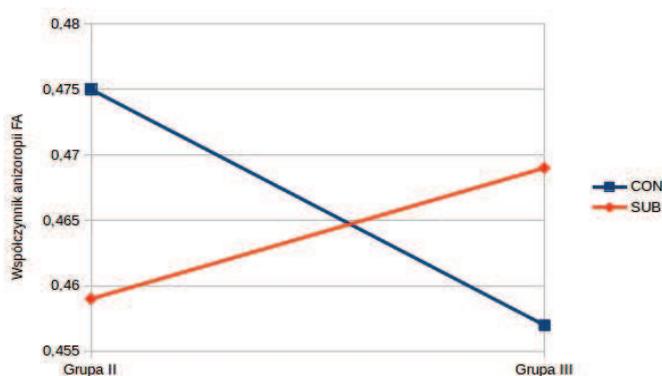
W traktach nerwowych, w których wykazano efekt główny związany z wiekiem (L1, R1, CC, L3, L4, R4, FM1, FM2, L5, R5, L6, R6, R7, L9, R9), profil krzywej zmian współczynnika anizotropii FA w funkcji wieku jest malejący. Na wykresie (Wykres 13)

przedstawiono taki profil na przykładzie L5.



Wykres 13: Profil zmian współczynnika anizotropii frakcjonowanej FA w grupie kontrolnej i pacjentów z nadciśnieniem związanym z wiekiem w dolnym pęczku czołowo-potylicznym po stronie lewej (L5).

W trakcie R8 należy zwrócić uwagę na tendencję interakcji. Dlatego przeprowadzono jednoczynnikową analizę wariancji osobno dla grupy kontrolnej i badanej, gdzie czynnikiem stałym była grupa wiekowa, która nie wykazała różnic istotnych statystycznie. Natomiast analiza testem T pomiędzy kontrolą a chorymi na nadciśnienie w zależności od grupy wiekowej pokazała: **dla grupy 40-59 lat** różnica pomiędzy wartościami FA w trakcie jest na poziomie **p=0,042**, dla grupy 60+ nie wykazuje istotności statystycznej. Profil zmienności współczynnika anizotropii wśród pacjentów z nadciśnieniem tętnicznym i grupie kontrolnej w zależności od wieku przedstawia wykres (Wykres 14).



Wykres 14: Profil zmian współczynnika anizotropii frakcjonowanej FA w grupie kontrolnej i pacjentów z nadciśnieniem związanym z wiekiem w pęczku podłużnym górnym (część skroniowa) po stronie prawej (R8).

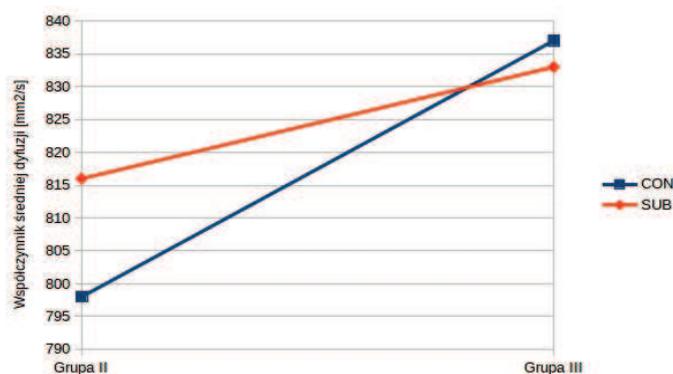
## 2 MD

W tabeli (Tabela 15) przedstawiono wyniki interakcji wartości MD między czynnikami oraz obecność efektów głównych związanych z wiekiem i nadciśnieniem.

Tabela 15: Wyniki dwuczynnikowej analizy wariancji współczynnika średniej dyfuzyjności MD z uwzględnieniem czynnika wieku i nadciśnienia. (wyniki znamienne statystycznie zostały wytłuszczone).

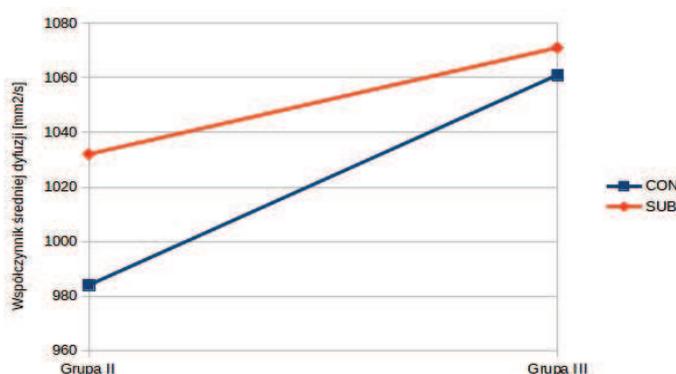
	Interakcja między czynnikami	Efekt główny związany z wiekiem	Efekt główny związany z nadciśnieniem
L1	F=0,230 p>0,1	F=6,562 <b>p=0,013</b>	F=2,801 p=0,1
R1	F=0,061 p>0,1	F=7,758 <b>p=0,008</b>	F=2,082 p>0,1
CC	F=1,739 p>0,1	F=15,658 <b>p&lt;0,001</b>	F=3,759 p=0,057
L2	F=1,218 p>0,1	F=3,123 p=0,082	F=2,832 p=0,098
R2	p>0,1	p>0,1	p>0,1
L3	F=0,326 p>0,1	F=5,387 <b>p=0,024</b>	F=0,0 p>0,1
R3	F=2,963 p=0,091	F=10,144 <b>p=0,002</b>	F=0,641 p>0,1)
L4	F=1,016 p>0,1	F=6,687 <b>p=0,012</b>	F=0,240 p>0,1
R4	F=0,859 p>0,1	F=4,948 <b>p=0,030</b>	F=0,682 p>0,1
FM1	p>0,1	p>0,1	p>0,1
FM2	F=1,185 p>0,1	F=12,647 <b>p=0,001</b>	F=0,773 p>0,1
L5	F=1,583 p>0,1	F=9,922 <b>p=0,003</b>	F=0,565 p>0,1
R5	F=0,813 p>0,1	F=8,661 <b>p=0,005</b>	F=1,983 p>0,1
L6	F=1,192 p>0,1	F=7,914 <b>p=0,007</b>	F=0,141 p>0,1
R6	F=0,353 p>0,1	F=5,634 <b>p=0,021</b>	F=0,313 p>0,1
L7	F=2,040 p>0,1	F=12,365 <b>p=0,001</b>	F=0,127 p>0,1
R7	F=2,097 p>0,1	F=10,233 <b>p=0,002</b>	F=1,359 p>0,1
L8	F=0,882 p>0,1	F=5,203 <b>p=0,026</b>	F=0,040 p>0,1
R8	F=2,123 p>0,1	F=4,010 <b>p=0,050</b>	F=1,708 p>0,1
L9	F=1,882 p>0,1	F=6,468 <b>p=0,014</b>	F=0,144 p>0,1
R9	F=0,538 p>0,1	F=10,062 <b>p=0,002</b>	F=1,064 p>0,1

W traktach nerwowych, w których wykazano efekt główny związany z wiekiem (L1, R1, CC, L3, R3, L4, R4, FM2, L5, R5, L6, R6, L7, R7, L8, R8, L9, R9), profil krzywej zmian współczynnika średniej dyfuzyjności MD w funkcji wieku jest rosnący. Na wykresie (Wykres 15) przedstawiono taki profil na przykładzie L5.



Wykres 15: Profil zmian współczynnika średniej dyfuzyjności MD w grupie kontrolnej i pacjentów z nadciśnieniem związanej z wiekiem w dolnym pęczku czołowo-potylicznym po stronie lewej (L5).

Wykazano też tendencję czynnika związanego z nadciśnieniem tętniczym we włóknach nerwowych ciała modzelowatego (CC). Dlatego ważne jest zwrócenie uwagi na wyniki różnic międzygrupowych grupy kontrolnej i badanej dla samego czynnika związanego z nadciśnieniem, które przedstawiono w tabeli (Tabela 11), gdzie różnica pomiędzy CON i SUB dla ciała modzelowatego wynosi **p=0,008**. Profil zmienności współczynnika dyfuzji MD w grupie badanej i kontrolnej w zależności od wieku przedstawia (Wykres 16). Analiza testem T pomiędzy grupą kontrolną i pacjentami z nadciśnieniem dla grupy 40-59 lat pokazała, że różnica pomiędzy wartościami MD w trakcie jest na poziomie **p=0,01**, a dla grupy 60+ nie wykazuje istotności statystycznej.



Wykres 16: Profil zmian współczynnika średniej dyfuzyjności MD w grupie kontrolnej i pacjentów z nadciśnieniem związanej z wiekiem w ciele modzelowatym (CC).

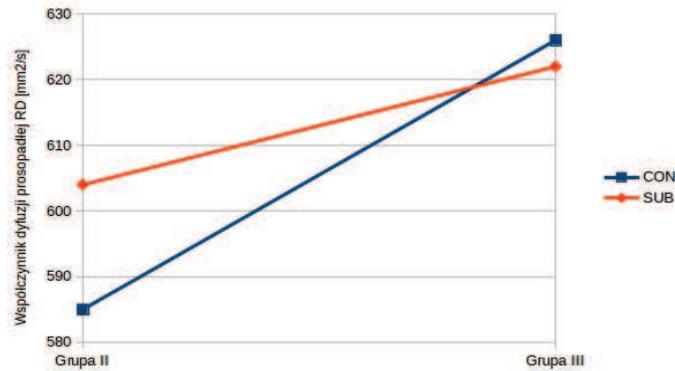
### 3 RD

W tabeli (Tabela 16) przedstawiono wyniki interakcji wartości RD między czynnikami oraz obecność efektów głównych związanych z wiekiem i nadciśnieniem.

Tabela 16: Wyniki dwuczynnikowej analizy wariancji współczynnika dyfuzji prostopadłej RD z uwzględnieniem czynnika wieku i nadciśnienia. (wyniki znamienne statystycznie zostały wytłuszczone).

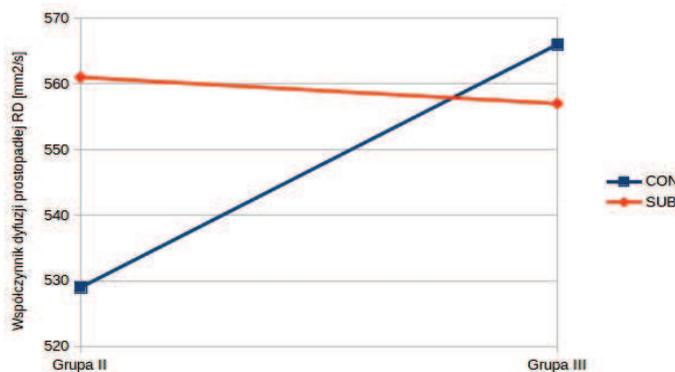
	Interakcja między czynnikami	Efekt główny związany z wiekiem	Efekt główny związany z nadciśnieniem
L1	F=0,295 p>0,1	F=7,989 <b>p=0,006</b>	F=2,287 p>0,1
R1	F=0,127 p>0,1	F=8,909 <b>p=0,004</b>	F=1,752 p>0,1
CC	F=1,427 p>0,1	F=15,978 <b>p&lt;0,001</b>	F=2,858 p=0,096
L2	F=0,405 p>0,1	F=3,758 p=0,057	F=0,959 p>0,1
R2	p>0,1	p>0,1	p>0,1
L3	F=0,990 p>0,1	F=10,236 <b>p=0,002</b>	F=0,009 p>0,1
R3	F=2,151 p>0,1	F=8,472 <b>p=0,005</b>	F=0,894 p>0,1
L4	F=0,469 p>0,1	F=7,441 <b>p=0,008</b>	F=0,110 p>0,1
R4	F=1,420 p>0,1	F=6,778 <b>p=0,012</b>	F=0,276 p>0,1
FM1	F=0,011 p>0,1	F=5,026 <b>p=0,029</b>	F=0,098 p>0,1
FM2	F=1,209 p>0,1	F=15,549 <b>p&lt;0,001</b>	F=0,667 p>0,1
L5	F=1,604 p>0,1	F=10,529 <b>p=0,002</b>	F=0,670 p>0,1
R5	F=0,913 p>0,1	F=8,476 <b>p=0,005</b>	F=1,081 p>0,1
L6	F=1,151 p>0,1	F=11,937 <b>p=0,001</b>	F=0,053 p>0,1
R6	F=0,222 p>0,1	F=7,038 <b>p=0,010</b>	F=0,181 p>0,1
L7	F=1,567 p>0,1	F=11,109 <b>p=0,002</b>	F=0,157 p>0,1
R7	F=2,670 p>0,1	F=9,862 <b>p=0,003</b>	F=0,668 p>0,1
L8	F=0,555 p>0,1	F=4,374 <b>p=0,043</b>	F=0,072 p>0,1
R8	<u>F=3,211 p=0,078</u>	F=2,167 p>0,1	F=1,018 p>0,1
L9	F=1,352 p>0,1	F=6,762 <b>p=0,012</b>	F=0,245 p>0,1)
R9	F=0,696 p>0,1	F=10,555 <b>p=0,002</b>	F=0,068 p>0,1

W traktach nerwowych, w których wykazano efekt główny związany z wiekiem (L1, R1, CC, L3, R3, L4, R4, FM1, FM2, L5, R5, L6, R6, L7, R7, L8, L9, R9), profil krzywej zmian współczynnika dyfuzyjności prostopadłej RD w funkcji wieku jest rosnący. Na wykresie (Wykres 17) przedstawiono taki profil na przykładzie L5.



Wykres 17: Profil zmian współczynnika dyfuzji prostopadłej RD w grupie kontrolnej i pacjentów z nadciśnieniem związanej z wiekiem w dolnym pęczku czołowo-potylicznym po stronie lewej (L5).

W trakcie R8 należy zwrócić uwagę na tendencję interakcji. Dlatego przeprowadzono jednoczynnikową analizę wariancji osobno dla grupy kontrolnej i chorych z nadciśnieniem, gdzie czynnikiem stałym była grupa wiekowa. Porównanie grupy 40-59lat z grupą 60+ lat dla grupy kontrolnej wykazała istotność statystyczną na poziomie **p=0,025**, a dla grupy z nadciśnieniem tętnicznym  $p>0,1$ . Natomiast analiza testem T pomiędzy grupą kontrolną a badaną w zależności od grupy wiekowej pokazała: **dla grupy 40-59 lat** różnica pomiędzy wartościami RD w trakcie jest na poziomie **p=0,017**, dla grupy 60+ nie wykazuje istotności statystycznej. Profil zmienności współczynnika dyfuzji prostopadłej w grupie z nadciśnieniem i kontrolnej w zależności od wieku przedstawia wykres (Wykres 18).



Wykres 18: Profil zmian dyfuzji prostopadłej RD w grupie kontrolnej i pacjentów z nadciśnieniem związanej z wiekiem w pęczku podłużnym górnym (część skroniowa) po stronie prawej (R8).

## VI. Omówienie wyników

Przedmiotem niniejszej rozprawy jest ocena związku między starzeniem się mózgu a nadciśnieniem tętniczym za pomocą zaawansowanych metod neuroobrazowania MRI. Nowoczesne techniki neuroradiologii tomografii jądrowego rezonansu magnetycznego mogą pomóc w ocenie wpływu nadciśnienia tętniczego na starzenie się mózgu. Parametry morfologiczne makro- i mikrostrukturalne badania MRI mogą pomóc w odpowiedzi na postawione w tytule pytanie „Czy nadciśnienie tętnicze przyspiesza starzenie się mózgu?”.

### 1 Omówienie grupy badanej

Kryteria doboru pacjentów wypracowane przez Zakład Nadciśnienia Tętniczego GUMed były jasno określone i umożliwiły wykluczenie pacjentów z innymi towarzyszącymi chorobami takimi jak cukrzyca czy hiperlipidemia, dzięki czemu grupa badana była bardzo spójna. W wielu pracach związanych ze starzeniem się mózgu lub badaniach nad pacjentami z nadciśnieniem cukrzyca i hiperlipidemia nie stanowiły kryterium wykluczającego [44], [60]. Jennings i wsp. w swoich pracach podkreślali ten problem [54]. Ostatnie badania pokazały, że cholesterol ma wpływ na mózg – gra ważną rolę w formowaniu synaps, funkcji receptorów, formowaniu mieliny i plastyczności synaps [76], ale wpływ na mózg jest niejasny i nie w pełni przebadany. Również pojawiają się prace dotyczące cukrzycy i jej niekorzystnego wpływu na mózg, co zostało podsumowane w pracy przeglądowej Del Bene [77].

Niniejsza praca oparta jest na wystarczająco dużej grupie 90 osób (grupa pacjentów z nadciśnieniem – 50 osób, grupa kontrolna – 40 osób). Z analizy wyłączono tylko trzech członków i to z powodu przypadkowych znalezisk. Dobór grupy kontrolnej i pacjentów z nadciśnieniem tętniczym do poszczególnych metod analizy obejmował skrupulatną kontrolę wieku i artefaktów, które zawsze towarzyszą obrazowaniu i których nie można wyeliminować. Po wyłączeniu osób, u których obrazy były niewystarczającej jakości, średnie wieku nie wykazywały różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami.

## 2 Omówienie metodyki

Zastosowana metodyka badania była bardzo rozbudowana. Praca obejmowała zarówno analizę objętości struktur mózgowia, jak i struktur podkorowych, a także analizę woxel po woxelu traktów istoty białej wraz z obliczeniem średnich wartości parametrów dyfuzyjnych. Mnogość analiz przyczyniła się do szerszego spojrzenia na rolę nadciśnienia w starzeniu się mózgu. Dzięki zastosowanemu podziałowi na grupy wiekowe, zmiany związane z nadciśnieniem tętniczym w miarę upływającego czasu, zostały dokładniej określone.

W pracach dotyczących starzenia się mózgu często spotyka się podział wiekowy, natomiast zmiany zachodzące u chorych z nadciśnieniem tętniczym rzadko analizowano w kontekście wieku. Nieliczne publikacje, w których brano pod uwagę czynnik wieku, oparte były na małych grupach [60] lub średni wiek chorych był zaawansowany (np. podział na dwie grupy: 56-69lat i 70-84lat) [52]. Doktorantka podzieliła uczestników badania na trzy grupy w wieku do 39 lat, od 40 do 59 lat oraz powyżej 60 lat, dokonując niewielkiej modyfikacji grup wiekowych zaproponowanej przez ekspertów WHO [78].

W dodatku wszystkie analizy zostały wykonane przy pomocy zautomatyzowanych programów (poza klasyfikacją WMH według skali Fazekasa). Dzięki temu wyeliminowano wpływ obserwatorów na wyliczane parametry. Taki rodzaj analizy jest bardziej obiektywny i powtarzalny.

Podczas analizy danych uzyskanych na podstawie obrazowania tensora dyfuzji ogromnie ważna jest jakość badania. Każdy niezauważony artefakt może mieć wpływ na wynik analizy [10], [20]. Mocną stroną tej pracy jest ocena jakości wykonanych obrazów w programie z dedykowaną aplikacją do kontroli jakości (ExploreDTI), przez co prawdopodobne wykluczenia nieco redukują grupę, ale końcowy wynik analizy jest pewniejszy.

W ilościowej traktografii MR oceniano nie tylko najpopularniejsze parametry, takie jak FA i MD (jak u Gons i wsp. [79]), ale wzięto pod uwagę także inne wskaźniki dyfuzyjne (RD, AD) wymagające zastosowania skomplikowanych technik matematycznych, przez co uzyskano szersze spojrzenie na mikrostrukturę istoty białej: na stan mieliny i aksonów.

Dotychczas pojawiło się tylko kilka prac z uwzględnieniem metody TBSS (np. [60],

[61]), która pozwala na odpowiednie dopasowanie do traktów istoty białej. Natomiast każda z nich została wykonana przy uwzględnieniu innych parametrów predykcyjnych (ciśnienie krwi, stopień ryzyka kardiologicznego) związane z chorobą naczyniową. Ponadto jak dotąd nikt nie przeprowadził analizy współczynników dyfuzyjnych dla głównych traktów nerwowych istoty białej oraz relaksometrii T2 u osób z nadciśnieniem tętniczym.

Przeprowadzone badania miały na celu ocenić główne morfologiczne objawy starzenia się mózgu, takie jak:

- obecność leukoarajozji (ocena ognisk hiperintensywnych w obrazach T2 zależnych tzw. WML za pomocą skali Fazekasa),
- obecność atrofii kory mózgowej (wolumetria istoty szarej)
- zanik istoty białej (wolumetria istoty białej)
- zanik struktur głębokich (wolumetria)
- poszerzanie się układu komorowego (pośrednio – całkowita objętość mózgu – wolumetria istoty białej i szarej)
- gromadzenie złogów żelaza (relaksometria T2),

które fizjologicznie zachodzą z wiekiem i związane są także z tzw. korzystnym starzeniem się mózgu. Przeprowadzenie tych analiz w obu grupach miało na celu porównanie, czy któraś z wyżej wymienionych cech nie jest bardziej eksponowana u chorych z nadciśnieniem.

### **3 Ocena stopnia leukoarajozji**

Konwencjonalne badanie MRI głowy polega na ocenie wzrokowej obrazów mózgowia. W tym celu wprowadzono skale, mające ujednoczyć osąd na temat stanu rozpatrywanych struktur. Obiektywizacja takiej oceny umożliwia analizę zgodności pomiędzy minimum dwoma niezależnymi radiologami. W tej pracy do oceny zmian istoty białej, a dokładniej obszarów hiperintensywnych w obrazach T2-zależnych, posłużyła skala Fazekasa. Zgodność między oceniającymi specjalistami, ślepyimi na dane kliniczne

pacjentów, przeprowadzona za pomocą testu Cohena, była wysoka ( $\kappa=0,701$ ), co świadczy o powtarzalności i skuteczności metody.

Różnica międzygrupowa, w ocenie dokonanej przez obserwatora I i II nie wykazała istotności statystycznej, co wskazuje na brak różnic morfologicznych istoty białej pomiędzy mózgiem osoby zdrowej i chorej na nadciśnienie tętnicze będących w tym samym wieku. Wynik ten świadczy o tym, że na podstawie skali Fazekasa nie jesteśmy w stanie odróżnić fizjologicznego starzenia się od mózgu modelowanego przez nadciśnienie tętnicze.

W wielu pracach został poruszony problem leukoarajozji w nadciśnieniu tętniczym [53], [79], [80], w niektórych również oceniano WML na podstawie skali Fazekasa [52], [81] ale nie ma między nimi zgodności. W badaniu Salerno i wsp. różnica w ocenie w skali Fazekasa pomiędzy osobami z nadciśnieniem a grupą kontrolną nie daje różnic znamienych statystycznie, podobnie jak w niniejszej rozprawie. Natomiast w pracy Strassburger i wsp. wynik jest istotny statystycznie. Osoby z nadciśnieniem tętniczym miały wyższą średnią liczbę punktów w skali Fazekasa niż grupa kontrolna (osoby z nadciśnieniem –  $1,28 \pm 0,82$ , a grupa kontrolna  $0,63 \pm 0,58$ ,  $p < 0,005$ ).

## 4 Ocena parametrów makrostrukturalnych badania MRI

Analiza parametrów makrostrukturalnych dotyczyła pomiaru objętości istoty szarej (GM), białej (WM), całkowitej objętości mózgu (BRAIN) oraz struktur podkorowych. Przy tym wzięto pod uwagę relację nadciśnienia i wieku. W tym opracowaniu grupa uczestników stanowiła 84 osoby (grupa pacjentów z nadciśnieniem – 45 osób, grupa kontrolna – 39 osób) w wieku od 23 do 72 lat.

W niniejszej pracy uwidoczniono istotne statystycznie różnice międzygrupowe, pomiędzy pacjentami z nadciśnieniem tętniczym a grupą kontrolną, w objętości istoty szarej oraz całkowitej objętości mózgowej. Objętość istoty białej nie wykazała efektu międzygrupowego.

Sprawdzono również w zakresie jakich objętości GM, WM, BRAIN osoby z nadciśnieniem tętniczym różnią się od grupy kontrolnej na podstawie regresji liniowej z eliminacją wsteczną w zależności od zmiennych wyjaśniających związanych z danymi

kardiologicznymi, wiekiem, wskaźnikami masy ciała itd. Dla objętości istoty szarej oraz dla całkowitej objętości mózgowej predyktorem okazał się m. in. wiek, natomiast dla objętości istoty białej, nie.

W pracy oceniano profile zmienności objętości istoty białej, szarej i całkowitej objętości mózgowej w zależności od czynnika wieku i czynnika związanego z chorobą. Wykazano, że dla GM i BRAIN efekt główny zmienności objętości dotyczy wieku. Profil zmiany objętości jest malejący z wiekiem pomiędzy wszystkimi grupami. Zatem wraz z wiekiem objętość istoty szarej i całego mózgu jest coraz mniejsza. Ponadto objętość istoty białej nie wykazała wpływu wieku. Kubatura WM jest parametrem niecharakterystycznym w opisie pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

Wyniki niniejszej rozprawy wskazują na brak zmian w objętości istoty szarej i białej oraz całego mózgowia u chorych z nadciśnieniem tętniczym. A prezentowane różnice w objętości wskazują na związek z wiekiem, a nie z chorobą. W kilku pracach [47], [49], [53] zanotowano związek atrofii istoty szarej i nadciśnienia w takich regionach jak: kora przedczołowa, hipokampy, dolna kora skroniowa i dolny płat ciemieniowy. Brak różnic w prezentowanej grupie może wynikać z faktu, że pacjenci byli prawidłowo leczeni i uzyskano kontrolę ciśnienia skurczowego i rozkurczowego. Mieli oni średnie ciśnienie skurczowe nieprzekraczające 140 mm Hg oraz rozkurczowe niższe niż 90 mm Hg.

Jennings i wsp. wskazują na związek objętości GM i ciśnienia skurczowego [54], co potwierdziłoby teorię, że w przypadku dobrej kontroli ciśnienia krwi nie pojawia się większa atrofia niż ta związana z wiekiem. Hipotezy te potwierdzają badania Gomeza i wsp. [58], który wykazał zależność pomiędzy leukoarazją i nadciśnieniem. Ponieważ w niniejszej pracy pacjenci w wyniku terapii lekowej mieli ciśnienie skurczowe i rozkurczowe na górnej granicy normy, nie stwierdzono u nich bardziej zaawansowanych zmian, niż w grupie kontrolnej. W naszym badaniu nie możemy potwierdzić zależności nadciśnienia i WML. Dobowe ciśnienie skurczowe w grupie badanej było niewiele wyższe od osób zdrowych. Regresja liniowa wykazała największą zależność między objętościami struktur mózgowych a wiekiem i wskaźnikiem *waist-to-hip ratio* (WHR).

Wskaźnik *waist-to-hip ratio* (WHR) mówi o otyłości brzusznej. Jest to stosunek obwodu talii i obwodu bioder. Podwyższenie tego wskaźnika świadczy o różnych zaburzeniach metabolicznych, takich jak obniżona tolerancja glukozy, zmniejszona wrażliwość na insulinę i niekorzystne profile lipidowe, które są czynnikami ryzyka cukrzycy

typu 2 i chorób układu krążenia [82]. W otyłości i cukrzycy typu 2 wzrasta ryzyko demencji przez postępującą atrofię mózgu. Podnosi się również podatność osób chorych na choroby neurodegeneracyjne takie jak na przykład choroba Alzheimera [83]. Wcześniejsze badania, głównie u osób w wieku poniżej 65 lat, wskazują, że zwiększona zawartość tłuszczu tkankowego jest skorelowana z zanikiem kory skroniowej, płata czołowego, skorupy, jądra ogoniastego, przedlinka, wzgórze i istoty białej [84]–[86].

Analiza morfometryczna VBM mówi nam o różnicach międzygrupowych w gęstości istoty szarej. W pracy nie wykazano różnic istotnych statystycznie na podstawie VBM przy uwzględnieniu zmiennych wyjaśniających związanych z wiekiem, długością trwania choroby, płcią. Wynik może sugerować brak zaniku istoty szarej z powodu choroby. Ta obserwacja potwierdza wcześniejsze wyniki, że objętość GM zależy głównie od wieku, a nie od nadciśnienia.

Dotychczas ukazała się jedna praca pokazująca wykorzystanie metody VBM pomiędzy pacjentami z nadciśnieniem i w grupie kontrolnej, gdzie zanotowany wynik VBM koreluje z ciśnieniem skurczowym [50]. Różnice pomiędzy wynikami doktorantki i Taki i wsp. prawdopodobnie wynikają z kilku czynników. Po pierwsze, o czym wspomniano, pacjenci wyrekrutowani do tego projektu byli prawidłowo leczeni. Po drugie, analiza wykonana przez Taki i wsp. została wykonana poprzez program SPM99 (rok produkcji tej wersji 1999), a nasze w SPM12 (rok produkcji 2014). Przez ten okres zaszły poważne zmiany w metodach analizy, w szczególności w tematyce normalizacji struktur mózgu, przez co nie można porównywać tych wyników. Także obecnie zwraca się większą uwagę na jakość obrazu i eliminację artefaktów.

W niniejszej pracy przeanalizowano również objętości następujących struktur podkorowych w obu półkulach mózgu: jądro półleżące, ciało migdałowate, jądro ogoniaste, hipokamp, gałkę bladą, skorupę, wzgórze. Wzięto pod uwagę dwa czynniki: podział na grupę kontrolną i badaną oraz wiek. Analiza miała na celu sprawdzenie czy któryś z czynników ma wpływ na zmiany objętości struktur podkorowych.

Wynik wskazuje, że zasadniczym efektem zmian objętości struktur podkorowych jest wiek. Dotyczy to następujących struktur: jądra półleżącego lewego i prawego, ciała migdałowatego lewego, jądra ogoniastego lewego i prawego, hipokampa lewego i

prawego, skorupy lewej i prawej oraz wzgórza lewego.

Jedynie wzgórze po stronie prawej wykazało inny charakter zmian objętości w grupie badanej i kontrolnej. Profil zaniku objętości w grupie kontrolnej jest malejący wraz z wiekiem. Tymczasem w grupie pacjentów z nadciśnieniem tętniczym profil zmian we wzgórzu prawym przebiega odmiennie. To znaczy, w analizie pomiędzy grupą 40 – 59, a 60+ nie wykazano wpływu wieku na zmiany objętości. Można sugerować, że na zmiany objętości we wzgórzu P mają prawdopodobnie wpływ jeszcze inne czynniki, które współwystępują z nadciśnieniem tętniczym.

W pracach analizujących wpływ nadciśnienia na objętość struktur podkorowych przewijają się dwie struktury: hipokamp [49] oraz wzgórze [52], [54]. W niniejszej pracy hipokamp wykazuje tylko zmiany związane z wiekiem. Również w pracach [87], [88] wykazywano wpływ starzenia się na objętość hipokampa. Jeśli chodzi o wzgórze, to pierwsze wyniki nad różnicą międzygrupową w tej strukturze zostały opublikowane przez Strassburgera i wsp. [52]. Jennings i wsp. [54] potwierdzili wpływ zaniku we wzgórzu u osób z nieleczonym nadciśnieniem, co więcej po roku u osób badanych pomimo wprowadzenia leczenia nadciśnienia, zanik w tej strukturze był bardzo wyraźny. Wydaje się, że ten wynik w szczególności zgadza się z naszym. Pacjenci w niniejszym badaniu mieli włączone leczenie obniżające ciśnienie krwi, a mimo to ich wzgórze prawe zanikało szybciej w grupie wiekowej 40-59 lat niż u osób bez choroby nadciśnieniowej. Natomiast, co ciekawe, po 60 roku życia zanik u osób w grupie kontrolnej postępował szybciej niż u tych z nadciśnieniem. Wzgórze anatomiczne ma skomplikowaną budowę. Ocena zaobserwowanych zmian wymaga dalszych badań. Wskazana by była sumaryczna analiza funkcjonalnego badania MRI i DTI, pod kątem połączenia przez szlaki nerwowe wzgórza i kory mózgowej.

Analiza relaksometrii mózgowia VBR daje pogląd na różnice międzygrupowe czasów relaksacji T2. Czas ten jest czuły na zmiany strukturalne tkanek mózgu takie jak na przykład mielinizacja [89] lub gromadzenie się w nich żelaza [90]. W tejże pracy wykazano brak różnicy w VBR pomiędzy pacjentami z nadciśnieniem tętniczym a grupą kontrolną przy uwzględnieniu zmiennych wyjaśniających w postaci wieku, płci. Dotychczas nikt nie sprawdził zależności zmian czasu relaksacji T2 u osób chorych na nadciśnienie tętnicze. Natomiast wzmożenie gromadzenia żelaza zwłaszcza w jądrze soczewkowatym

traktowana jest jako wyraz niekorzystnego starzenia. Demielinizacja następuje także w przebiegu procesów neurodegeneracyjnych. Nie zaobserwowano tej cechy u chorych z nadciśnieniem, co dodatkowo potwierdza, wątpliwy wpływ dobrze kontrolowanej choroby nadciśnieniowej na przyspieszenie procesów starzenia.

## 5 Ocena parametrów mikrostrukturalnych badania MRI

Od chwili wprowadzenia traktografii do praktyki klinicznej ta metoda była stosowana do oceny czy gęstość włókien nerwowych obniża się z wiekiem. Wstępne badania potwierdziły różnice w integralności pomiędzy zdrowymi 20 – i 40-latkami, które nasilały się wraz z późniejszym wiekiem badanych [44]. Dlatego analiza dobrostanu istoty białej – struktury zależnej od małych naczyń mózgowych (leukoarajozy występującej często w przebiegu choroby małych naczyń), wydawała się uzasadniona.

Ponadto w *Lancet Neurology* w 2012 roku [91] opublikowano badania, przeprowadzonego na dużej grupie chorych (579 osób), na podstawie którego uznano, że skurczowe ciśnienie krwi wpływa na integralność istoty białej u dorosłych. W badaniu tym przeprowadzono ciekawy podział: na osoby z prawidłowym ciśnieniem, stanem przednadciśnieniowym i nadciśnieniowym.

W cytowanej publikacji zaobserwowano zależność liniową pomiędzy wartością ciśnienia skurczowego a wykładnikami uszkodzenia istoty białej pod postacią obniżenia frakcjonowanej anizotropii i wzrostu średniej dyfuzyjności. Główne zmiany dotyczyły płatów czołowych i spoidła wielkiego mózgu.

Analiza parametrów mikrostrukturalnych dotyczyła wyznaczenia wartości współczynników dyfuzyjnych (FA, MD, RD, AD) istoty białej, pokazanie charakteru zmian oraz wskazania lokalizacji, w których te zmiany zachodzą. Przy tym wzięto pod uwagę relację nadciśnienia i wieku. Do oceny przyjęto grupę 68 osób (grupa pacjentów z nadciśnieniem – 34 osoby, grupa kontrolna – 34 osoby) w wieku od 27 do 75 lat.

Do wyznaczenia lokalizacji zmian integralności istoty białej posłużyła metoda TBSS (*Tract based spatial statistics*). Jest to metoda szeroko stosowana do analiz wksel po wkselu głównych traktów nerwowych na podstawie stworzonego szkieletu szlaków nerwowych. Przy porównaniu grupy z nadciśnieniem i grupy kontrolnej doktorantka

wykazała obszary podwyższenia wartości średniego współczynnika dyfuzji, współczynnika dyfuzji równoległej i prostopadłej. Dodatkowe pola zawierają takie struktury, jak ciało modzelowate – głównie pień oraz promienistości spoidła wielkiego, część płata czołowego – trakty projekcyjne i kojarzeniowe zawarte w płacie czołowym, co zostało przedstawione na obrazach (Rysunek 32-41).

Wykonano również analizę TBSS z podziałem na grupy wiekowe. W zakresie wieku 40-59 lat wykazano obszary, które wykazują podwyższone wartości średniej dyfuzji i dyfuzji równoległej oraz tendencję w dyfuzji prostopadłej. Lokalizacja wykazanych rejonów anatomicznych skupia się na płacie czołowym wzdłuż takich traktów jak: ciało modzelowate, głównie wzdłuż pnia, kleszczy mniejszych oraz promienistości spoidła wielkiego. W podobnych obszarach wykazał zaburzenia Maillard i wsp [91]. Różnice w wartości FA płatów czołowych sięgała 6,5%. Natomiast w niniejszej pracy w grupie powyżej sześćdziesiątego roku życia nie wykazano zmian istotnych statystycznie.

Jako ostatnią przeprowadzono analizę wartości współczynników dyfuzyjnych w 21 głównych szlakach nerwowych (Rysunek 27-31) istoty białej na podstawie atlasu Uniwersytetu Hopkinsa. Legenda do szlaków znajduje się na stronie (39). Dla każdego traktu wyliczono wartość średniej dyfuzyjności, dyfuzyjności równoległej, prostopadłej oraz współczynnika frakcjonowanej anizotropii. Porównano trakty pomiędzy grupą kontrolną i badaną za pomocą testu T. Różnice międzygrupowe wykazały:

- W analizie FA: ciało modzelowate (CC) – tendencja
- W analizie MD: przednia część promienistości wzgórza po stronie lewej (L1) i prawej (R1), ciało modzelowate (CC), zakręt obręczy po stronie lewej (L2), dolny pęczek czołowo-potyliczny prawy (R5), pęczek podłużny górny część skroniowa po stronie prawej (R8) – tendencja
- W analizie AD: przednia część promienistości wzgórza po stronie lewej (L1) i prawej (R1), ciało modzelowate (CC), zakręt obręczy po stronie lewej (L2), dolny pęczek czołowo-potyliczny prawy (R5), pęczek podłużny górny po stronie prawej (R7), pęczek podłużny górny część skroniowa po stronie prawej (R8) – tendencja, pęczek haczykowaty po stronie prawej (R9)
- W analizie RD: przednia część promienistości wzgórza po stronie lewej (L1), ciało

modzelowate (CC), dolny pęczek czołowo-potyliczny prawy (R5) – tendencja, pęczek podłużny górny część skroniowa po stronie prawej (R8) – tendencja.

Dodatkowo po uwzględnieniu również czynnika wieku okazało się, że niektóre trakty wykazują tylko zależność związaną z wiekiem, inne tylko z nadciśnieniem tętniczym, a jeszcze kolejne z jednym i drugim. W tabeli (Tabela 17) podsumowano wyniki wszystkich zależności między traktami i czynnikami dla różnych wskaźników dyfuzyjnych.

Tabela 17: Podsumowanie wyników dwuczynnikowej analizy wariacji z uwzględnieniem czynnika wieku i nadciśnienia.

	FA		MD		AD		RD	
	Efekt związany z wiekiem	Efekt związany z nadciśn.	Efekt związany z wiekiem	Efekt związany z nadciśn.	Efekt związany z wiekiem	Efekt związany z nadciśn.	Efekt związany z wiekiem	Efekt związany z nadciśn.
L1	+	-	+	-	+	+	+	-
R1	+	-	+	-	+	-	+	-
CC	+	-	+	+	+	+	+	-
L2	-	-	-	-	-	+	+	-
R2	-	-	-	-	-	-	-	-
L3	+	-	+	-	-	-	+	-
R3	-	-	+	-	+	-	+	-
L4	+	-	+	-	-	-	+	-
R4	+	-	+	-	-	-	+	-
FM1	+	-	-	-	-	-	+	-
FM2	+	-	+	-	+	-	+	-
L5	+	-	+	-	+	-	+	-
R5	+	-	+	-	+	+	+	-
L6	+	-	+	-	-	-	+	-
R6	+	-	+	-	-	-	+	-
L7	-	-	+	-	+	-	+	-
R7	+	-	+	-	+	-	+	-
L8	-	-	+	-	+	-	+	-
R8	-	+	+	-	+	-	+	+
L9	+	-	+	-	+	-	+	-
R9	+	-	+	-	+	-	+	-

Profil zmian współczynników dyfuzyjnych z wiekiem jest zbliżony i polega na obniżeniu wartości FA lub podwyższeniu wartości MD, RD, AD. Taki charakter starzenia wykazują wszystkie trakty, które w tabeli (Tabela 17) mają zaznaczony znak „+” w kolumnie „efekt związany z wiekiem”.

Ponadto kilka traktów wykazuje zależność związaną z nadciśnieniem tętniczym. W tabeli (Tabela 17) mają zaznaczony znak „+” w kolumnie „efekt związany z nadciśnieniem”. Dla współczynnika anizotropii frakcjonowanej jest to pęczek podłużny górny (część skroniowa) po stronie prawej (R8), dla współczynnika średniej dyfuzyjności jest to ciało modzelowate (CC), dla współczynnika dyfuzji równoległej jest to przednia część promienistości wzgórza po stronie lewej (L1), ciało modzelowate (CC), zakręt obręczy po stronie lewej (L2), dolny pęczek czołowo-potyliczny po stronie prawej (R5), dla współczynnika dyfuzji prostopadłej pęczek podłużny górny (część skroniowa) po stronie prawej (R8).

W ciele modzelowatym ogromny udział w zmianie wartości wszystkich współczynników dyfuzyjnych ma wiek, jednak parametry dyfuzyjne takie jak AD i MD wykazują istotność statystyczną różnic międzygrupowych związaną z nadciśnieniem zarówno w analizie TBSS, jak i porównania pomiędzy traktami. Wartości AD i MD ciała modzelowatego w grupie badanej są wyższe niż w grupie kontrolnej. Świadczy to o szybszym starzeniu się tej struktury u osób z nadciśnieniem tętniczym.

Ciało modzelowate jest tym regionem, które wykazuje silną relację z wiekiem. Zostało to potwierdzone również w badaniach związanych ze starzeniem się mózgu [45], [92] i własnych. Ponadto pokazano w tej pracy, że oprócz wieku, nadciśnienie ma również wpływ na zmiany w spidle wielkim. Wygląda to tak, jakby w grupie 40-59 u chorych z nadciśnieniem szybciej zachodziło starzenie. W grupie powyżej 60 roku życia wpływ nadciśnienia nie jest już taki wyraźny.

Używając analizy ROI, dotychczas w badaniach nad starzeniem wykazano ujemną korelację pomiędzy wiekiem a wartością FA w kolanie (genu) i płacie (splenium) ciała modzelowatego oraz obustronnie w czołowej i ciemieniowej istocie białej położonej przyspoidłowo [93], [94] i dodatnią korelację pomiędzy wiekiem a wartością dyfuzyjności w kolanie i płacie ciała modzelowatego. Obniżenie FA jest liniowe wraz z wiekiem, a wzrost dyfuzyjności może być liniowy lub kwadratowy [95]. Za pomocą ilościowej oceny dróg nerwowych (*Quantitative fiber tracking*) wykazano, że osoby starsze mają niższą wartość

FA i wyższą dyfuzyjność w stosunku do grupy młodszej w przedniej części ciała modelowatego. Dyfuzyjność poprzeczna i podłużna były też podwyższone w grupie starszej w obszarach przedczołowych i przedruchowych, a grupy różniły się zwłaszcza RD, co sugeruje degradację mieliny.

Ciało modelowate jest to obszar, który wykazuje obniżenie integralności na przykład w łagodnych zaburzeniach poznawczych (*Mild cognitive impairment* – MCI) i chorobie Alzheimera [96] lub demencji [97], a także u dzieci z alkoholowym zespołem płodowym [98]. Zatem zmiany we współczynnikach dyfuzyjnych mogą być markerami obniżenia funkcji poznawczych. W pracy Gons i wsp. [79] wykazano u chorych z nadciśnieniem relację pomiędzy parametrami DTI w CC a funkcjami poznawczymi, to znaczy obniżenie integralności mikrostruktury CC była związana z obniżeniem funkcji poznawczych. Autorzy wykazali, że w płacie ciała modelowatego dochodzi do obniżenia wartości FA, a w przedniej części pnia i w płacie CC jest podwyższona wartość MD u chorych względem grupy kontrolnej.

Z kolei przechodząc do pęczka podłużnego górnego (część skroniowa) po stronie prawej (R8) w dwuczynnikowej analizie wariancji wykazano tendencję do interakcji dla FA i RD. Po ocenie różnic międzygrupowych stwierdzono dla współczynnika anizotropii różnicę przy porównaniu grupy kontrolnej i badanej tylko w ramach grupy wiekowej 40-59 lat. Również dla współczynnika dyfuzji prostopadłej przy porównaniu grupy kontrolnej i z nadciśnieniem tylko w ramach grupy wiekowej 40-59 lat uzyskano istotność statystyczną. Ponadto dla RD w grupie kontrolnej zmiana wartości współczynnika z wiekiem również wykazuje istotność statystyczną, natomiast w grupie 60+ nie. Świadczy to o różnym sposobie starzenia się tego szlaku nerwowego wraz z wiekiem. Widać również przyspieszenie zmian współczynników dyfuzyjnych w grupie z nadciśnieniem. Również Kennedy i wsp. [56] wykazali różnicę istotną statystycznie związaną ze spadkiem wartości FA dla płata skroniowego.

Dla traktów: przednia część promienistości wzgórza po stronie lewej (L1), zakręt obręczy po stronie lewej (L2), i dolny pęczek czołowo-potyliczny po stronie prawej (R5) wykazano różnicę międzygrupową względem współczynnika dyfuzji równoległej AD. Profil zmian tego parametru w grupie pacjentów z nadciśnieniem jest wyższy niż w grupie kontrolnej.

Przednia część promienistości wzgórza po stronie lewej (L1) należy do szlaków

projekcyjnych. Wiąże wzgórze z korą płata czołowego i częścią przednią zakrętu obręczy, dlatego nazywa się je często konarami wzgórza [7]. Powiązanie to jest tak ścisłe, że wzgórze jest strukturą zależną od kory. W pracy pokazano wpływ nadciśnienia na parametry dyfuzyjne traktu L1 oraz objętość wzgórza prawego. Warto rozważyć dalsze badania nad tą częścią mózgowia i poszukać relacji w badaniu funkcjonalnym fMRI mózgu.

Zakręt obręczy po stronie lewej (L2) należy do włókien kojarzeniowych (asocjacyjnych) i jest częścią układu limbicznego. W analizie traktów ten pęczek nie wykazywał efektu związanego z wiekiem dla współczynnika dyfuzji równoległej, a jedynie związany z nadciśnieniem. Natomiast dla współczynnika dyfuzji prostopadłej tylko zależność związaną z wiekiem. Włókna obręczy odgrywają kluczową rolę, ponieważ łączą miejsca zaangażowane w kontrolę poznawczą. Metzler-Baddeley i wsp. [99] wykazali, że skuteczność kontroli poznawczej u osób starszych jest niezwykle wrażliwa na indywidualne różnice w mikrostrukturze obręczy. Również zwracają uwagę na to, że lewa przednia część włókien obręczy była szczególnie ważna dla kontroli wykonawczej obejmującej werbalne lub symboliczne zestawy zadań w badaniach fMRI.

Anatomia i funkcja dolnego pęczka czołowo-potylicznego pozostaje słabo poznana. Jest uważany za wielofunkcyjny szlak z każdym anatomicznym podkomponentem, przyczyniając się do przetwarzania mózgowego [100], a w szczególności do przetwarzania semantycznego [101]. Zaburzenia współczynników dyfuzyjnych w tym szlaku zostały też wykazane w grupie chorych na Alzheimera i MCI [102], [103].

W profilach zmienności wskaźników mikrostrukturalnych zwraca uwagę większa różnica pomiędzy grupą kontrolną a osobami z nadciśnieniem w grupie wiekowej 40-59lat. Sprawdzono, że trakty L1, CC, L2, R5, R8 wykazują różnice międzygrupowe w tym przedziale wiekowym. Również analiza TBSS pokazała obszary o zwiększonej dyfuzyjności AD i MD (oraz tendencję w RD) wśród osób w średnim wieku. Natomiast pośród osób po 60 roku życia żadna z powyższych zależności nie miała miejsca. Zależność z wiekiem przedstawia się tak, jakby wśród osób młodych chorujących, nadciśnienie tętnicze przyspieszało zmiany strukturalne. Ponadto później inne czynniki wpływające na zmiany strukturalne biorą górę, przez co parametry dyfuzyjne się zrównują. W badaniach Elias i wsp. [104] w trakcie 20 lat obserwacji na grupie wiekowej 19-46lat wykazali, że wyższe ciśnienie skurczowe i rozkurczowe wiążą się z pogorszeniem funkcji poznawczych. Suhr i wsp. [105] w projekcie NHANES III na grupie osób w wieku od 20 do

59 lat, potwierdzili ten niekorzystny wynik.

W pracy wykazano tylko tendencję do obniżania się FA w traktach istoty białej. Hannesdottir i wsp. [106] wykazali w swojej pracy, że nieleczone nadciśnienie daje niższe wartości FA niż leczone nadciśnienie. Wydaje się, że dzięki skutecznemu leczeniu naszych pacjentów wykazano tylko subtelne zmiany w FA. Należy jednak pamiętać o wszystkich innych zaburzeniach w parametrach dyfuzyjnych. Słuszne wydaje się stwierdzenie, że obniżenie ryzyka naczyniowego może być mimo to wystarczające, aby nasilić wpływ wieku w istocie białej mózgu.

## 6 Ograniczenia

Ograniczenia tej pracy wiążą się z:

- Problemem precyzyjnego określenia czasu trwania nadciśnienia. Jest to choroba, która zwłaszcza na początku przebiega bezobjawowo. Czas przyjęty do celów tej pracy liczymy od momentu diagnozy.
- Możliwością wpływu leków na obraz mózgu. Nie znany jest ich wpływ na funkcjonowanie mózgu.
- Bariernymi wykorzystywanych metod analitycznych.
- Oceną konwencjonalnego badania MRI, które zostało poddane subiektywnej diagnozie według skali opisowej. Określenie stopnia zajęcia przez obszary leukoarajozji zależy od indywidualnego doświadczenia obserwatora. W niniejszej rozprawie maksymalnie zminimalizowano subiektywizm obserwacji poprzez niezależną ocenę przez 2 radiologów.

Zaletą tej pracy jest:

- Użycie automatycznych, powtarzalnych metod analizy.
- Zastosowanie szerokiej i bardzo zaawansowanej metodyki badania, np. po raz pierwszy analizowano dyfuzyjność radialną i poprzeczną w wykreślonych traktach u chorych z nadciśnieniem.

- Wzięcie pod uwagę młodej grupy badanej, co w wielu dotychczasowych pracach zostało pominięte.

## 7 Wpływ na dyscyplinę

Wyniki projektu rzucają nowe światło na zmiany makro- i mikrostrukturalne mózgu u osób z nadciśnieniem tętniczym. Wykazują, że kontrolowane nadciśnienie tętnicze nie powoduje zmian wśród osób po 60 roku życia. Natomiast w grupie wiekowej 40-59 lat modeluje parametry dyfuzyjne, które mogą świadczyć o zaburzeniach funkcji poznawczych. Uzyskane rezultaty mogą znaleźć zastosowanie w praktyce klinicznej leczenia nadciśnienia tętniczego, ponieważ zwracają uwagę na wpływ dobrej kontroli ciśnienia skurczowego i rozkurczowego na obraz neuroradiologiczny mózgowia. Osiągnięte wyniki mogą stanowić dobry punkt wyjścia do dalszych, bardziej szczegółowych, badań w tej grupie chorych.

## 8 Podsumowanie

W niniejszej pracy nie wykazano jednoznacznie, by nadciśnienie tętnicze powodowało nasilenie czy przyspieszenie morfologicznych cech starzenia się mózgu. W grupie uczestników pacjenci mieli dobrze kontrolowane ciśnienie skurczowe i rozkurczowe, a ich zmiany makrostrukturalne, takie jak objętość istoty szarej i całego mózgu, wykazywały związek z wiekiem, a nie z chorobą. Również większość branych pod uwagę struktur podkorowych wskazywała na efekt zaniku objętości wynikający ze starzenia się.

Ciekawą relację z wiekiem i nadciśnieniem prezentuje wzgórze. Zaobserwowano zmiany objętości wzgórza prawego o różnych profilach zmienności w grupie kontrolnej i badanej oraz podwyższenie średniej wartości AD w promienistości wzgórza po stronie lewej. W „Neuroanatomii czynnościowej i klinicznej” [7] czytamy: „Połączenia między korą a wzgórzem są tak ścisłe, że uszkodzenie kory mózgu powoduje we wzgórzu ciężkie zmiany zwyrodnieniowe”. Fakt ten zastanawia i skłania do przyszanienia się w przyszłości tej strukturze przy większej grupie chorych oraz przy uzupełnieniu badaniem

funkcjonalnym MRI mózgu.

Rozpatrując zmiany w istocie białej mózgu, wzięto pod uwagę ocenę leukoarajozy, atrofie oraz zmiany integralności szlaków nerwowych. Na podstawie badanego materiału nie wykazano, by nadciśnienie tętnicze powodowało zwiększoną ilość ognisk hiperintensywnych. Objętość istoty białej nie objawiała zależności ani z wiekiem, ani z nadciśnieniem. Natomiast udowodniono w tej pracy wrażliwość parametrów dyfuzyjnych na chorobę. W traktach takich jak: przednia część promienistości wzgórza po stronie lewej (L1), ciało modzelowate (CC), zakręt obręczy po stronie lewej (L2), dolny pęczek czołowo-potyliczny po stronie prawej (R5), pęczek podłużny górny (część skroniowa) po stronie prawej (R8); nadciśnienie tętnicze powodowało zaburzenia w wartościach AD, RD, MD, FA, ale nie w każdym trakcie wszystkie współczynniki w tym samym stopniu. Większość z tych szlaków wykazywało podwyższenie wartości współczynnika dyfuzyjności równoległej AD.

Zakręt obręczy po stronie lewej (L2), dolny pęczek czołowo-potyliczny po stronie prawej (R5), pęczek podłużny górny (część skroniowa) po stronie prawej (R8) to trakty, które odpowiadają za wiele funkcji poznawczych. Odchylenia od normy w tych szlakach mogą powodować dysfunkcje poznawcze lub problem z codziennym działaniem w społeczeństwie. Zatem parametry mikrostrukturalne w tych traktach można by uznawać za markery zaburzeń poznawczych wspólnie z testami psychologicznymi i badaniem funkcyjnym MRI mózgu.

Zwraca również uwagę ciało modzelowate, które w niniejszym badaniu wykazuje charakter zależny zarówno silnie od wieku, jak i nadciśnienia. Współczynnik anizotropii frakcjonowanej w spidle wielkim maleje, a MD, AD i RD rośnie wraz z wiekiem, jak również zmiany zachodzą pod wpływem nadciśnienia, podwyższenie parametrów MD i AD. W innych badaniach wykazano między innymi relację ciała modzelowatego z wiekiem [45], chorobą Alzheimera [96], demencją [97]. Zatem nadciśnienie tętnicze może powodować ryzyko nie tylko szybszego starzenia się tej struktury, ale być może także wpływać na powstawanie chorób neurodegeneracyjnych.

Obniżenie integralności istoty białej związane z wiekiem jest obserwowane w wielu obszarach mózgu i wykazuje gradient przednio-tylny. Jednak ten wzór zmian jest modyfikowany przez ryzyko naczyniowe. Stopień nasilenia zmian wydaje się zależny od regulacji ciśnienia krwi. Wyniki zaprezentowane w tej pracy podkreślają znaczenie wkładu

ryzyka naczyniowego w poszerzeniu pojęcia „normalnego” lub „udanego” starzenia. Ponieważ ryzyko naczyniowe może być złagodzone poprzez zmiany stylu życia i leczenia, nasze wyniki sugerują, że wcześniejsze i bardziej agresywne działanie w łagodzeniu nadciśnienia tętniczego może zmniejszyć objawy mikro i makrostrukturalnych zmian w mózgu.

## VII. Wnioski

1. Prawidłowo leczone nadciśnienie tętnicze nie wpływa na przyspieszenie ani nasilenie makrostrukturalnych cech starzenia się mózgu.
2. Objętość istoty szarej, białej i całego mózgu oraz obecność leukoarajozy nie ma bezpośredniego związku z nadciśnieniem tętniczym. Wiek jest istotnym predyktorem zmniejszenia objętości istoty szarej i całego mózgu.
3. U chorych z nadciśnieniem tętniczym obserwuje się wcześniejsze występowanie zaburzeń mikrostruktury w następujących obszarach: promienistość lewego wzgórza, ciało modzelowate, zakręt obręczy po stronie lewej, prawy dolny pęczek czołowo-potyliczny, prawy pęczek podłużny górny (część skroniowa). Nadciśnienie przyspiesza pojawienie się tych zmian u chorych w wieku 40-59 lat, natomiast w grupie powyżej 60 roku życia zaburzenia mikrostruktury są podobne jak u osób zdrowych.
4. Konwencjonalne badanie MRI nie jest w stanie wykazać morfologicznych różnic w obrębie mózgowia pomiędzy chorymi z nadciśnieniem tętniczym a osobami zdrowymi w tym samym wieku.
5. Zaawansowane metody analizy obrazowania MRI umożliwiają ocenę zaburzeń indukowanych nadciśnieniem tętniczym w zakresie traktów nerwowych, natomiast najnowsze metody analizy obrazu wykazują różne profile zmian objętości prawego wzgórza spowodowane procesem fizjologicznego starzenia się i nadciśnieniem tętniczym.
6. Profile zmienności parametrów mikrostrukturalnych wraz z wiekiem są różne pomiędzy kontrolą a osobami z nadciśnieniem. Widać to zwłaszcza w grupie pomiędzy 40 a 59 rokiem życia. Starzenie przyspiesza w grupie 40-59 lat, po czym wyrównuje się między grupami po 60 roku życia.

## VIII. Streszczenie

Dotychczasowe prace wykazały, że nadciśnienie tętnicze i inne choroby naczyniowe są domniemanymi czynnikami ryzyka wystąpienia zaburzeń poznawczych. Związek pomiędzy nadciśnieniem, starzeniem, zmianami w strukturach mózgu i funkcjami poznawczymi jest jednak do dziś nie w pełni zrozumiały. Celem niniejszej pracy doktorskiej jest ocena i oszacowanie zmian zachodzących w procesie starzenia się mózgu u osób z nadciśnieniem tętniczym w porównaniu z grupą kontrolną za pomocą zaawansowanych metod neuroobrazowania MRI. W rozprawie, szczególny nacisk został położony na analizę objętości struktur mózgowych oraz parametrów dyfuzyjnych głównych traktów nerwowych istoty białej.

Materiał pracy obejmował 90 osób, w tym 50 osób stanowili pacjenci z nadciśnieniem tętniczym, 40 osób stanowiła grupa kontrolna. Kryterium włączenia do grupy badanej stanowiło nadciśnienie tętnicze bez chorób towarzyszących. Uczestników podzielono też na trzy grupy wiekowe (do 39 lat, od 40 do 59 lat, powyżej 60 roku życia).

W pracy wykorzystano zaawansowane metody analizy obrazów MRI, takie jak: segmentacja mózgowia, segmentacja struktur podkorowych, analiza stopnia leukoarajozji według skali Fazekasa, morfometria na bazie wokseli (VBM), relaksometria T2 na bazie wokseli, statystyczna przestrzenna analiza traktów nerwowych (TBSS), ilościowa traktografia parametrów dyfuzyjnych głównych szlaków istoty białej. Wpływ nadciśnienia i wieku na parametry mikro- i makrostrukturalne rozpatrywano przy użyciu dwuczynnikowej analizy wariancji.

Zmiany objętości istoty szarej i całego mózgu oraz większości struktur podkorowych dowiodły jedynie związku z wiekiem, a nie nadciśnieniem. Różnica międzygrupowa stopnia leukoarajozji według skali Fazekasa nie wykazała różnic znamiennych statystycznie. Ani morfometria, ani relaksometria nie wskazały na obszary różniące się pomiędzy grupą kontrolną i badaną. Tymczasem analiza przestrzenna traktów (TBSS) pokazała obszary o podwyższonych wartościach następujących parametrów: średniej dyfuzyjności, dyfuzji równoległej i prostopadłej. Pola te obejmowały ciało modzelowate oraz trakty płata czołowego. W analizie wartości współczynników dyfuzyjnych w 21 głównych szlakach nerwowych większość z nich wykazała zależność związaną z wiekiem. Natomiast trakty takie jak: przednia część promienistości wzgórza po stronie lewej, ciało

modzelowate, zakręt obręczy po stronie lewej, dolny pęczek czołowo-potyliczny po stronie prawej, pęczek podłużny górny (część skroniowa) po stronie prawej, wykazały efekt związany z nadciśnieniem w szczególności w grupie wiekowej 40-59lat.

W pracy wykazano, że prawidłowo leczone nadciśnienie tętnicze nie wpływa na przyspieszenie ani nasilenie makrostrukturalnych cech starzenia się mózgu. Ponadto dowiedziono, że objętość istoty szarej, białej i całego mózgu oraz obecność leukoarajozy nie ma bezpośredniego związku z nadciśnieniem tętniczym. Wiek jest istotnym predyktorem zmniejszenia objętości istoty szarej i całego mózgu. U chorych z nadciśnieniem tętniczym zauważono wcześniejsze występowanie zaburzeń mikrostruktury w traktach istoty białej. Nadciśnienie przyspieszyło pojawienie się tych zmian u chorych w wieku 40-59 lat, natomiast w grupie powyżej 60 roku życia zaburzenia mikrostruktury były podobne jak u osób zdrowych. Również w niniejszej pracy wykazano, że konwencjonalne badanie MRI nie jest w stanie wykazać morfologicznych różnic w obrębie mózgowia pomiędzy chorymi z nadciśnieniem tętniczym a osobami zdrowymi w tym samym wieku. Natomiast zaawansowane metody analizy obrazowania MRI umożliwiły ocenę zaburzeń indukowanych nadciśnieniem tętniczym w zakresie traktów nerwowych, a najnowsze metody analizy obrazu wykazały różne profile zmian objętości prawego wzgórza spowodowane procesem fizjologicznego starzenia się i nadciśnieniem tętniczym. Wyniki pracy stanowią wkład w zrozumienie relacji między wiekiem a nadciśnieniem tętniczym w szczególności u osób z kontrolą ciśnienia skurczowego i rozkurczowego.

## **IX. Summary**

Previous studies have shown, that hypertension and other cardiovascular diseases are major risk factors for cognitive impairment. The relationship between hypertension, aging, changes in brain structure and cognitive functions is still not fully understood. The aim of this doctoral thesis is to determine and evaluate changes in the aging process of the brain in patients with hypertension compared to healthy control group, using advanced neuroimaging methods based on Magnetic Resonance Imaging (MRI). A special emphasis will be put on the volume of the brain structure and diffusion parameters of the main white matter tracts.

The material of this study included 90 participants, 50 subjects were patients with hypertension and 40 subjects represented the control group. The inclusion criterion for the study group was a diagnosis of hypertension without comorbidities. The participants were divided into three age groups (up to 39 years, from 40 to 59 years and over 60 years old).

Advanced MRI analysis methods were used in this study. Those included brain segmentation, subcortical structures segmentation, analysis of leukoaraiosis based on Fazekas' scale, voxel based morphometry (VBM), voxel based T2 relaxometry (VBR), tract based spatial statistics (TBSS) and quantitative tractography of main white matter tracts based on diffusion parameters. The impact of hypertension and age on micro- and macrostructural parameters was evaluated with multivariate analysis of variance (MANOVA).

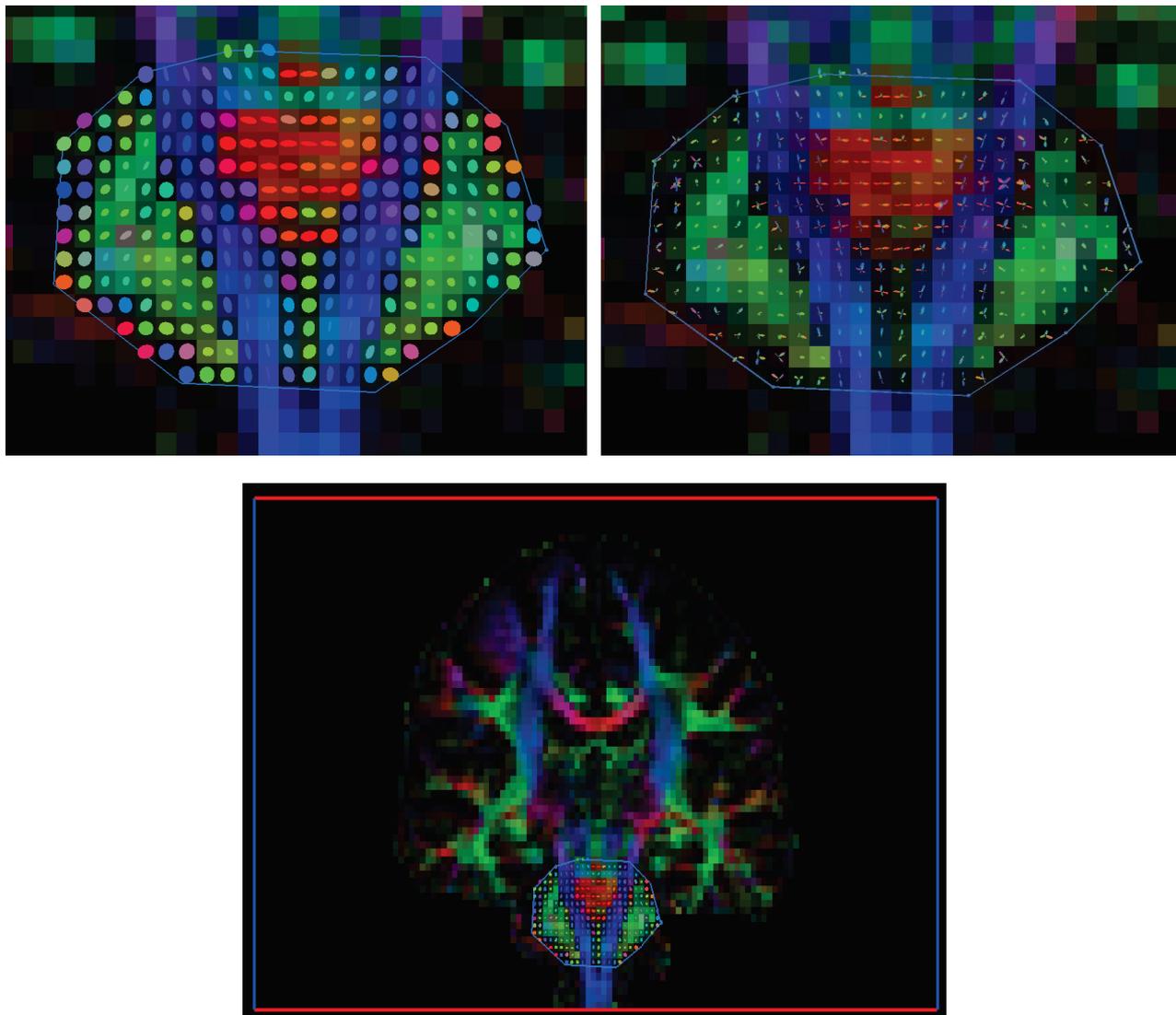
The results showed the relationship between the age and the grey matter volume, total brain volume and most of the subcortical structures volume. No such relationship was found for the hypertension per se. The differences between the groups in the degree of leukoaraiosis according to the Fazekas' scale were not statistically significant. Neither morphometry, nor relaxometry indicated any differing areas between the controls and the patients. However, the spatial analysis of tracts (TBSS) revealed a few areas with increased values of the following parameters: mean, axial and radial diffusivity. These areas included the corpus callosum and frontal lobe tracts. The analysis of diffusion coefficients of the 21 major nerve pathways, showed an age-related dependency in most of the cases. In contrast, tracts such as: left anterior thalamic radiation, corpus callosum, left cingulum (cingulate gyrus), right inferior fronto-occipital fasciculus, right superior longitudinal fasciculus (temporal part) presented a hypertension-related dependency but only in the middle aged group (between 40 and 59 years old).

It was shown that a well-treated hypertension does not affect the acceleration or severity of macrostructure of the aging brain. Furthermore the results proved that the volume of gray, white matter and whole brain and the presence of leukoaraiosis had no direct link with hypertension. Age is an important predictor of reducing the volume of gray matter and the whole brain. In patients with hypertension was noted earlier disturbances in microstructure of white matter tracts. Especially hypertension accelerated the appearance of these changes in patients aged 40-59 years, while in the group over 60 years old microstructure abnormalities were similar to those in healthy subjects. Also in this study we demonstrated that conventional MRI was not able to show morphological differences

within the brain between patients with hypertension and healthy controls of the same age. By contrast, advanced MRI analysis method enabled the evaluation of disturbances induced by hypertension in terms of nerve tracts, and the latest methods of image analysis showed different volume profiles of thalamus caused by the physiological process of aging and hypertension. Overall the results of the dissertation form a significant contribution to the understanding of the relationship between age and hypertension, in particular, in patients with controlled systolic and diastolic blood pressure.

# X. Załączniki

## 1 Załącznik A



Rysunek 52: Porównanie modelu tensora dyfuzji i modelu z krzyżującymi się włóknami na podstawie pnia mózgu.

## 2 Załącznik B

Projekt MÓZG			
Nazwisko:		Imię:	Grupa:
PESEL		Telefon	Wiek
Waga		Wzrost	Wykształcenie:
Nadciśnienie	TAK NIE	Klaustrofobia	TAK NIE
	od ilu lat	Leczenie z powodu depresji *	TAK NIE
Choroba wieńcowa	TAK NIE	Uzależnienia od leków, alkoholu narkotyków	TAK NIE
Zawał serca	TAK NIE	Poważna wada wzroku (np. brak widzenia na 1 oko)	TAK NIE
PCI lub CABG	TAK NIE	Dolegliwości zw. z kręgosłupem uniemożliwiające leżenie przez 1,5 h	TAK NIE
Niewydolność serca	TAK NIE	Uszkodzenie oka przez metal	TAK NIE
Choroby płuc i oskrzeli	TAK NIE	Wszczepione metalowe urządzenia czy materiały (stymulator, ortopedyczne, zastawki, szwy metalowe, inne)	TAK NIE
Choroby neurologiczne	0-brak, 1-TIA, 2-udar, 3-inne	Tatuaż, makijaż permanentny	TAK NIE
Omdlenie w wywiadzie	TAK NIE	Przebyte operacje:	
Choroby nerek	TAK NIE		
Dyslipidemia	TAK NIE	Hospitalizacje inne:	
Cukrzyca	TAK NIE		
Choroby tarczycy	TAK NIE	Uwagi:	
Ch. ukl. pokarm lub wątroby	TAK NIE		
Aktywność fizyczna	1-mała, 2-średnia, 3-duża	PRZYJMOWANE LEKI:	
Chrapanie w nocy	TAK NIE		
Palenie	0-nie, 1-tak, 2-w przeszłości		
Wywiad rodzinny	Nadciśnienie: TAK NIE Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych: TAK NIE		

Rysunek 53: Ankieta kwalifikacyjna do włączenia do projektu.

### 3 Załącznik C

#### *Ankieta pacjenta przed badaniem za pomocą tomografii rezonansu magnetycznego*

Uprzejmie prosimy o wypełnienie poniższego kwestionariusza drukowanymi literami.

Nazwisko \_\_\_\_\_ Imię \_\_\_\_\_  
 PESEL \_\_\_\_\_ Nr telefonu \_\_\_\_\_  
 Wzrost \_\_\_\_\_ Waga \_\_\_\_\_

	TAK	NIE
Czy był/a Pan/Pani kiedykolwiek poddany/a badaniu MR		
Czy jest Pani w ciąży?		
Czy cierpi Pan/Pani na jedną z wymienionych chorób: cukrzycę, astmę oskrzelową, padaczkę, nadciśnienie tętnicze, chorobę wieńcową? Właściwe zakreślić		
Czy jest Pan/Pani nosicielem wirusa HIV, WZW B, lub WZW C? Właściwe zakreślić		
Czy kiedykolwiek w przeszłości miał/a Pan/Pani: udar, napad padaczkowy, uraz głowy, migrenowe bóle głowy, atak paniki, atak klaustrofobii? Właściwe zakreślić		
Czy kiedykolwiek był Pan/Pani hospitalizowany/a z powodu chorób neurologicznych lub psychicznych?		
Czy w rodzinie Pana/Pani były jakieś przypadki chorób neurologicznych lub psychicznych? Jakie: .....		
Czy ma Pan/Pani lub kiedykolwiek miała/miał problem uzależnienia od alkoholu lub narkotyków?		
Czy zażywa Pan/Pani na stałe jakieś leki? Jakie: .....		
Czy ma Pan/Pani wadę wzroku? Jaką: .....		
Czy ma Pan/Pani wadę słuchu? Jaką: .....		
Czy ma Pan/Pani trudności w zakresie: koordynacji ruchowej, czytania (dysleksja, wolne tempo czytania, inne – jakie: .....) )		
Czy ma Pan/Pani dolegliwości związane z kręgosłupem lub inną częścią ciała, która uniemożliwia leżenie bez ruchu do 1,5 godziny?		
Czy cierpi Pan/Pani na klaustrofobię?		

	TAK	NIE
Czy Pan/Pani jest nosicielem, ma wszczepione lub stykał się:		
rozzrusznik serca		
klipsy na tętniaku, klipsy naczyniowe		
pompę insulinową		
inne urządzenia podające leki		
klamry stymulujące wzrost kości		

Rysunek 54: Ankieta obejmująca przeciwwskazania do badania MRI – strona 1

bio- lub neurostymulator		
wewnętrzny aparat słuchowy lub płytka kosteczek słuchowych		
wszczep ślimaka		
spirala Gianturko lub inna embolizująca		
sztuczna zastawka		
filtr żyły głównej		
proteza oczna		
odłamki metalowe, kule		
szwy metalowe		
tatuaż, makijaż		
proteza zębowa ruchoma, stała, kłamry zębowe		
zastawka komorowo-żylna, -otrzewnowa		
protezy kończyn metalowe		
metalowe wszczepy ortopedyczne (śruby, płytki, gwoździe itp.)		
praca zawodowa związana z odpryskami metalu		
przebyte zabiegi operacyjne		
uszkodzenie oka przez metal		
metalowe wkładki wewnętrzne (spirale)		
plomby w zębach (amalgamatowe, inne)		
inne metalowe wszczepy		

Nie ma doniesień, aby przeprowadzanie badania MRI powodowało działania niepożądane dla pacjenta. Pacjent ma prawo zrezygnować z badania w każdym momencie bez podania przyczyny.

Oświadczam, że przeczytałem/am i zrozumiałem/am całą zawartość tego formularza i miałem/am możliwość zadania pytań odnośnie zawartych w nim informacji.

.....  
(Data i podpis pacjenta/rodzica/opiekuna prawnego)

\* niewłaściwe skreślić

Rysunek 55: Ankieta obejmująca przeciwwskazania do badania MRI – strona 2

## 4 Załącznik D

Tabela 18: Objętości istoty szarej, białej i całkowita mózgu w zależności od grupy wiekowej dla pacjentów z nadciśnieniem i grupy kontrolnej.

		V [cm <sup>3</sup> ]	SD <sub>v</sub> [cm <sup>3</sup> ]		V [cm <sup>3</sup> ]	SD <sub>v</sub> [cm <sup>3</sup> ]		
Grupa I	CON	GM	816	41	SUB	GM	822	46
		WM	716	31		WM	729	15
		BRAIN	1532	63		BRAIN	1551	33
Grupa II		GM	788	33		GM	760	38
		WM	735	35		WM	709	42
		BRAIN	1523	53		BRAIN	1469	71
Grupa III		GM	758	66		GM	739	55
		WM	698	61		WM	710	33
		BRAIN	1456	119		BRAIN	1449	81

## 5 Załącznik E

Tabela 19: Objętości struktur podkorowych z podziałem na grupy wiekowe.

		V [mm <sup>3</sup> ]	SD <sub>v</sub> [mm <sup>3</sup> ]			V [mm <sup>3</sup> ]	SD <sub>v</sub> [mm <sup>3</sup> ]
Grupa I	Jądro półleżące L	641	98	CON	SUB	621	137
	Jądro półleżące P	522	97			525	165
	Ciało migdałowe L	1281	163			1489	415
	Ciało migdałowe P	1221	248			1260	497
	Jądro ogoniaste L	3967	493			4192	470
	Jądro ogoniaste P	4173	542			4332	593
	Hipokamp L	4309	517			4822	461
	Hipokamp P	4637	445			4884	771
	Gałka blada L	1859	234			1816	209
	Gałka blada P	2013	174			1943	228
	Skorupa L	5511	585			5476	1026
	Skorupa P	5618	480			5604	967
	Wzgórze L	8315	797			8308	737
	Wzgórze P	8066	892			8217	787
Grupa II	Jądro półleżące L	527	79	CON	SUB	501	80
	Jądro półleżące P	454	92			408	85
	Ciało migdałowe L	1137	229			1175	267
	Ciało migdałowe P	1182	237			1220	347
	Jądro ogoniaste L	3445	452			3393	329
	Jądro ogoniaste P	3524	450			3592	389
	Hipokamp L	3994	453			3957	573
	Hipokamp P	4121	541			4129	537
	Gałka blada L	1840	408			1774	364
	Gałka blada P	1927	444			1810	386
	Skorupa L	4934	468			4818	531
	Skorupa P	4845	454			4853	919
	Wzgórze L	7683	711			7428	724
	Wzgórze P	7427	748			7098	669
Grupa III	Jądro półleżące L	423	146	CON	SUB	447	107
	Jądro półleżące P	322	107			336	96
	Ciało migdałowe L	1201	181			1118	213
	Ciało migdałowe P	1311	280			1281	290
	Jądro ogoniaste L	3278	397			3274	422
	Jądro ogoniaste P	3545	401			3424	457
	Hipokamp L	3786	461			3817	395
	Hipokamp P	3993	425			4057	520
	Gałka blada L	1602	225			1753	265
	Gałka blada P	1706	260			1789	269
	Skorupa L	4502	562			4522	582
	Skorupa P	4508	682			4719	639
	Wzgórze L	6846	517			7246	500
	Wzgórze P	6543	419			7054	560

# XI. Spis rysunków, tabel, i wykresów

## Spis rysunków

Rysunek 1: Schemat budowy komórki nerwowej.....	5
Rysunek 2: Przemieszczenie molekuly wody w czasie t.....	9
Rysunek 3: Powierzchnia sredniej drogi przebytej przez molekule wody w czasie t.....	9
Rysunek 4: Schemat przedstawiajacy proces dyfuzji atramentu w wodzie pokazany w roznych momentach w czasie.....	10
Rysunek 5: Schemat sekwencji pulsed gradient spin echo sluzacej do obrazowania zalezego od dyfuzji . Sekwencja ta zawiera dodatkowe dwa gradienty przedzielone impulsem 180°, powodujace wzalozosc sygnalu na ruch molekul wody. [na podstawie [14]].....	11
Rysunek 6: Obraz DWI dla A) b=0 s/mm2, B) b=500 s/mm2, C) b=1000 s/mm2. D) Mapa ADC wyliczona na podstawie trzech obrazow DWI.....	12
Rysunek 7: Przemieszczenie molekul wody w istocie bialej wzdluz aksonow.....	13
Rysunek 8: Powierzchnia sredniej drogi przebytej przez molekule wody wzdluz wlokien nerwowych w czasie t.....	13
Rysunek 9: Schemat ukladu wspolrzędnych, jaki rozpatrujemy przy obrazowaniu tensora dyfuzji. Poprzez diagonalizacje przechodzimy do ukladu wspolrzędnych gdzie e1 to pierwszy wektor własny, ktorego wartosc własna $\lambda_1$ jest najwieksza.....	14
Rysunek 10: Obrazy DTI dla 36 kierunkow gradientow, obraz dla b=0 s/mm2, a nastepnie mapy dyfuzyjne (w kolejnosci: Trace, MD, FA, RGB). (obraz z [107]).....	14
Rysunek 11: Schemat przedstawiajacy jak zmienia sie ksztalt sfery wraz ze zwiekszaniem sie wartosci FA.....	15
Rysunek 12: Mapa wspolczynninkow frakcjonowanej anizotropii FA glowy u osoby zdrowej.....	15
Rysunek 13: Obraz wspolczynninkow sredniej dyfuzyjnosci MD glowy u zdrowej osoby.....	16
Rysunek 14: Obraz FA color glowy u osoby z oponiakiem anaplastycznym. Kolor czerwony oznacza kierunek prawo-lewo, kolor zielony – przod-tyl, a kolor niebieski – gora-dol.....	17
Rysunek 15: Ulozenie neuronow w pojedynczym wokselu, ktore poprzez usrednienie tensora dyfuzji powoduje utrate informacji o orientacji. Wlokna: A) krzyzujace, B) typu V, C) calujace sie (kissing) daja ksztalt tensora dyfuzji w postaci sfery, natomiast przy wloknach D) rownoleglych – ksztalt elipsy.....	17
Rysunek 16: Schematyczny diagram przedstawiajacy typy ROI logicznych i kolejnosć rysowania, tak by uzyskac trakt, ktorym jesteśmy zainteresowani. Rysunek pochodzi z artykulu Wakana i wsp. [23].....	19
Rysunek 17: Przyklad wyniku traktografii deterministycznej [109].....	20
Rysunek 18: Przyklad traktografii probabilistycznej. Im kolor blizszy zoltemu tym prawdopodobienstwo polaczen nerwowych wieksze[109].....	20
Rysunek 19: Obraz zmian w udarze swiezym wyraźnie widocznych w sekwencji DWI (B - 0 s/mm2, C - 500 s/mm2, D - 1000 s/mm2) oraz na mapie ADC (A) w porownaniu z obrazem FLAIR (E).....	22
Rysunek 20: Wykorzystanie traktografii na potrzeby neuronawigacji. Nowotwor zaznaczony jest kolorem czerwonym, a kolorem zolтым wyrysowane sa oplatajace go nerwy – dzieki uprzejmosci drTomasza Szmudy (Klinika Neurochirurgii UCK).....	23
Rysunek 21: Obrazy pokazujace rozny stopien zaawansowanie (od niewielkich ognisk po lewej do zlewajacych sie obszarow po prawej) zmian istoty bialej w postaci obszarow o podwyzszonym sygnale WMH [108].....	24
Rysunek 22: Schemat doboru grup do analiz na bazie sekwencji T1-zaleznej.....	29

Rysunek 23: Schemat doboru grup do analiz na bazie sekwencji DTI.....	30
Rysunek 24: Schemat doboru grup do analiz na bazie sekwencji multiecho T2.....	31
Rysunek 25: Oznaczenia struktur podkorowych na obrazie T1-zależnym segmentowanych za pomocą oprogramowania FSL FIRST. (obraz zaczerpnięty z [110]).....	35
Rysunek 26: Przykład wykresu ruchu pacjenta (rotacyjnego i translacyjnego) względem pierwszego obrazu we wszystkich kierunkach w trakcie trwania sekwencji dyfuzyjnej.....	36
Rysunek 27: Maski traktów istoty białej wg atlasu Uniwersytetu Hopkinsa. (część 1).....	38
Rysunek 28: Maski traktów istoty białej wg atlasu Uniwersytetu Hopkinsa. (część 2).....	38
Rysunek 29: Maski traktów istoty białej wg atlasu Uniwersytetu Hopkinsa. (część 3).....	38
Rysunek 30: Maski traktów istoty białej wg atlasu Uniwersytetu Hopkinsa. (część 4).....	39
Rysunek 31: Maski traktów istoty białej wg atlasu Uniwersytetu Hopkinsa. (część 5).....	39
Rysunek 32: Obszary o zwiększonej wartości współczynnika średniej dyfuzyjności MD u osób z nadciśnieniem tętniczym. Obszary zaznaczone na czerwono przedstawiają woksele gdzie p jest na poziomie $p < 0,025$ . Kolorem zielonym jest wykreślony szkielet głównych traktów nerwowych.....	51
Rysunek 33: Obszary o zwiększonej wartości współczynnika średniej dyfuzyjności MD u osób z nadciśnieniem tętniczym. Obszary zaznaczone na czerwono przedstawiają woksele gdzie p jest na poziomie $p < 0,025$ . Kolorem zielonym jest wykreślony szkielet głównych traktów nerwowych.....	51
Rysunek 34: Obszary o zwiększonej wartości współczynnika średniej dyfuzyjności MD u osób z nadciśnieniem tętniczym. Obszary zaznaczone na czerwono przedstawiają woksele gdzie p jest na poziomie $p < 0,025$ . Kolorem zielonym jest wykreślony szkielet głównych traktów nerwowych.....	51
Rysunek 35: Obszary o zwiększonej wartości współczynnika dyfuzji równoległej AD u osób z nadciśnieniem tętniczym. Obszary zaznaczone na czerwono przedstawiają woksele gdzie p jest na poziomie $p < 0,025$ .....	52
Rysunek 36: Obszary o zwiększonej wartości współczynnika dyfuzji równoległej AD u osób z nadciśnieniem tętniczym. Obszary zaznaczone na czerwono przedstawiają woksele gdzie p jest na poziomie $p < 0,025$ .....	52
Rysunek 37: Obszary o zwiększonej wartości współczynnika dyfuzji równoległej AD u osób z nadciśnieniem tętniczym. Obszary zaznaczone na czerwono przedstawiają woksele gdzie p jest na poziomie $p < 0,025$ .....	53
Rysunek 38: Obszary o zwiększonej wartości współczynnika dyfuzji równoległej AD u osób z nadciśnieniem tętniczym. Obszary zaznaczone na czerwono przedstawiają woksele gdzie p jest na poziomie $p < 0,025$ .....	53
Rysunek 39: Obszary o zwiększonej wartości współczynnika dyfuzji prostopadłej RD u osób z nadciśnieniem tętniczym. Obszary zaznaczone na czerwono przedstawiają woksele gdzie p jest na poziomie $p < 0,04$ .....	54
Rysunek 40: Obszary o zwiększonej wartości współczynnika dyfuzji prostopadłej RD u osób z nadciśnieniem tętniczym. Obszary zaznaczone na czerwono przedstawiają woksele gdzie p jest na poziomie $p < 0,04$ .....	54
Rysunek 41: Obszary o zwiększonej wartości współczynnika dyfuzji prostopadłej RD u osób z nadciśnieniem tętniczym. Obszary zaznaczone na czerwono przedstawiają woksele gdzie p jest na poziomie $p < 0,04$ .....	54
Rysunek 42: Obszary o zwiększonej wartości współczynnika średniej dyfuzyjności MD u osób z nadciśnieniem tętniczym w grupie wiekowej 40-59 lat. Obszary zaznaczone na czerwono przedstawiają woksele gdzie p jest na poziomie $p < 0,025$ . Kolorem zielonym jest wykreślony szkielet głównych traktów nerwowych.....	56
Rysunek 43: Obszary o zwiększonej wartości współczynnika średniej dyfuzyjności MD u osób z nadciśnieniem tętniczym w grupie wiekowej 40-59 lat. Obszary zaznaczone na czerwono przedstawiają woksele gdzie p jest na poziomie $p < 0,025$ . Kolorem zielonym jest wykreślony szkielet głównych traktów nerwowych.....	56
Rysunek 44: Obszary o zwiększonej wartości współczynnika średniej dyfuzyjności MD u osób z	

nadciśnieniem tętniczym w grupie wiekowej 40-59 lat. Obszary zaznaczone na czerwono przedstawiają woksele gdzie p jest na poziomie $p < 0,025$ . Kolorem zielonym jest wykreślony szkielet głównych traktów nerwowych.....	57
Rysunek 45: Obszary o zwiększonej wartości współczynnika dyfuzji równoległej AD u osób z nadciśnieniem tętniczym w grupie wiekowej 40-59lat. Obszary zaznaczone na czerwono przedstawiają woksele gdzie p jest na poziomie $p < 0,01$ .....	57
Rysunek 46: Obszary o zwiększonej wartości współczynnika dyfuzji równoległej AD u osób z nadciśnieniem tętniczym w grupie wiekowej 40-59lat. Obszary zaznaczone na czerwono przedstawiają woksele gdzie p jest na poziomie $p < 0,01$ .....	58
Rysunek 47: Obszary o zwiększonej wartości współczynnika dyfuzji równoległej AD u osób z nadciśnieniem tętniczym w grupie wiekowej 40-59lat. Obszary zaznaczone na czerwono przedstawiają woksele gdzie p jest na poziomie $p < 0,01$ .....	58
Rysunek 48: Obszary o zwiększonej wartości współczynnika dyfuzji równoległej AD u osób z nadciśnieniem tętniczym w grupie wiekowej 40-59lat. Obszary zaznaczone na czerwono przedstawiają woksele gdzie p jest na poziomie $p < 0,015$ .....	58
Rysunek 49: Obszary o zwiększonej wartości współczynnika dyfuzji równoległej AD u osób z nadciśnieniem tętniczym w grupie wiekowej 40-59lat. Obszary zaznaczone na czerwono przedstawiają woksele gdzie p jest na poziomie $p < 0,015$ .....	59
Rysunek 50: Obszary o zwiększonej wartości współczynnika dyfuzji równoległej AD u osób z nadciśnieniem tętniczym w grupie wiekowej 40-59lat. Obszary zaznaczone na czerwono przedstawiają woksele gdzie p jest na poziomie $p < 0,015$ .....	59
Rysunek 51: Obszary o zwiększonej wartości współczynnika dyfuzji równoległej AD u osób z nadciśnieniem tętniczym w grupie wiekowej 40-59lat. Obszary zaznaczone na czerwono przedstawiają woksele gdzie p jest na poziomie $p < 0,015$ .....	59
Rysunek 52: Porównanie modelu tensora dyfuzji i modelu z krzyżującymi się włóknami na podstawie pnia mózgu.....	96
Rysunek 53: Ankieta kwalifikacyjna do włączenia do projektu.....	97
Rysunek 54: Ankieta obejmująca przeciwwskazania do badania MRI – strona 1.....	98
Rysunek 55: Ankieta obejmująca przeciwwskazania do badania MRI – strona 2.....	99

## Spis tabel

Tabela 1: Parametry obrazowania sekwencji: T1 – zależnej TFE, multiecho GraSE, DTI oraz FLAIR użytych w badaniu mózgowia.....	33
Tabela 2: Częstość występowania punktów (z przedziału od 0 do 3) według skali Fazekasa przyznanych przez dwóch niezależnych obserwatorów.....	41
Tabela 3: Objętości istoty szarej (GM), istoty białej (WM) oraz całkowitej objętości mózgu (BRAIN) dla grupy kontrolnej (CON) i grupy badanej (SUB). Ostatnia kolumna zawiera poziom istotności p analizy międzygrupowej testem T pomiędzy kontrolą a pacjentami z nadciśnieniem tętniczym.....	42
Tabela 4: Zmienne wyjaśniające uwzględnione w modelu liniowym dla objętości istoty szarej, białej i całego mózgu oraz istotności p wprowadzenia zmiennej do analizy. (wyniki znamienne statystycznie zostały wyłuszczone).....	43
Tabela 5: Średnie wartości objętości struktur podkorowych (V) oraz odchylenia standardowe (SD) dla grupy kontrolnej (CON) i badanej (SUB) oraz wartości istotności p w porównaniu międzygrupowym.....	46
Tabela 6: Wyniki dwuczynnikowej analizy wariancji objętości struktur podkorowych z uwzględnieniem czynnika wieku i nadciśnienia. (wyniki znamienne statystycznie zostały wyłuszczone).....	48

Tabela 7: Wynik analiz międzygrupowych pomiędzy grupą badaną (SUB) a grupą kontrolną (CON). Tabela przedstawia odnośniki do obrazów przedstawiających obszary istotne statystycznie na wskazanym poziomie.....	50
Tabela 8: Wynik analiz międzygrupowych w grupie wiekowej między 40 a 59 rokiem życia pomiędzy grupą badaną (SUB) a grupą kontrolną (CON). Tabela przedstawia odnośniki do obrazów przedstawiających obszary istotne statystycznie na wskazanym poziomie.....	55
Tabela 9: Średnie wartości współczynnika dyfuzyjności równoległej AD oraz odchylenia standardowe (SD) dla grupy kontrolnej (CON) i badanej (SUB) oraz wartości istotności p w porównaniu międzygrupowym.....	61
Tabela 10: Średnie wartości anizotropii frakcjonowanej FA oraz odchylenia standardowe (SD) dla grupy kontrolnej (CON) i badanej (SUB) oraz wartości istotności p w porównaniu międzygrupowym.....	62
Tabela 11: Wartości współczynnika średniej dyfuzyjności MD oraz odchylenia standardowe (SD) dla grupy kontrolnej (CON) i badanej (SUB) oraz wartości istotności p w porównaniu międzygrupowym.....	63
Tabela 12: Średnie wartości współczynnika dyfuzyjności prostopadłej RD oraz odchylenia standardowe (SD) dla grupy kontrolnej (CON) i badanej (SUB) oraz wartości istotności p w porównaniu międzygrupowym.....	65
Tabela 13: Wyniki dwuczynnikowej analizy wariancji współczynnika dyfuzji równoległej AD z uwzględnieniem czynnika wieku i nadciśnienia. (wyniki znamienne statystycznie zostały wytłuszczone).....	66
Tabela 14: Wyniki dwuczynnikowej analizy wariancji współczynnika anizotropii frakcjonowanej FA z uwzględnieniem czynnika wieku i nadciśnienia. (wyniki znamienne statystycznie zostały wytłuszczone).....	68
Tabela 15: Wyniki dwuczynnikowej analizy wariancji współczynnika średniej dyfuzyjności MD z uwzględnieniem czynnika wieku i nadciśnienia. (wyniki znamienne statystycznie zostały wytłuszczone).....	70
Tabela 16: Wyniki dwuczynnikowej analizy wariancji współczynnika dyfuzji prostopadłej RD z uwzględnieniem czynnika wieku i nadciśnienia. (wyniki znamienne statystycznie zostały wytłuszczone).....	72
Tabela 17: Podsumowanie wyników dwuczynnikowej analizy wariancji z uwzględnieniem czynnika wieku i nadciśnienia.....	83
Tabela 18: Objętości istoty szarej, białej i całkowita mózgu w zależności od grupy wiekowej dla pacjentów z nadciśnieniem i grupy kontrolnej.....	100
Tabela 19: Objętości struktur podkorowych z podziałem na grupy wiekowe.....	101

## Spis wykresów

Wykres 1: Objętość istoty szarej (GM), istoty białej (WM) oraz całego mózgu (BRAIN) z podziałem na grupy wiekowe dla osób z nadciśnieniem (SUB) i osób zdrowych (CON).....	44
Wykres 2: Profil zmian objętości istoty szarej w grupach wiekowych przedstawiony razem dla grupy kontrolnej i badanej.....	45
Wykres 3: Profil zmian objętości mózgu w grupach wiekowych przedstawiony razem dla grupy kontrolnej i badanej.....	45
Wykres 4: Objętość struktur podkorowych z podziałem na grupy wiekowe dla osób z nadciśnieniem tętniczym i kontroli.....	47
Wykres 5: Profil zmian objętości w grupie kontrolnej i pacjentów z nadciśnieniem związanej z wiekiem w jądrze półkolumnowym po stronie prawej.....	48
Wykres 6: Profil zmian objętości w grupie kontrolnej i pacjentów z nadciśnieniem związanej z	

wiekami we wzgórzu po stronie prawej.....	49
Wykres 7: Współczynnik dyfuzji równoległej dla traktów istoty białej w grupie kontrolnej (CON) i badanej (SUB).....	60
Wykres 8: Współczynnik anizotropii frakcjonowanej dla traktów istoty białej w grupie kontrolnej (CON) i badanej (SUB).....	62
Wykres 9: Współczynnik średniej dyfuzyjności dla traktów istoty białej w grupie kontrolnej (CON) i badanej (SUB).....	63
Wykres 10: Współczynnik dyfuzji prostopadłej dla traktów istoty białej w grupie kontrolnej (CON) i badanej (SUB).....	64
Wykres 11: Profil zmian współczynnika dyfuzji prostopadłej w grupie kontrolnej i pacjentów z nadciśnieniem związanej z wiekiem w pęczku podłużnym górnym po stronie prawej (R7).....	67
Wykres 12: Profil zmian współczynnika dyfuzji prostopadłej w grupie kontrolnej i pacjentów z nadciśnieniem związanej z wiekiem w przedniej części promienistości wzgórza o stronie lewej (L1), zakręcie obręczy po stronie lewej (L2), ciele modzelowatym (CC), dolny pęczku czołowo-potylicznym po stronie prawej (R5).....	67
Wykres 13: Profil zmian współczynnika anizotropii frakcjonowanej FA w grupie kontrolnej i pacjentów z nadciśnieniem związanej z wiekiem w dolnym pęczku czołowo-potylicznym po stronie lewej (L5).....	69
Wykres 14: Profil zmian współczynnika anizotropii frakcjonowanej FA w grupie kontrolnej i pacjentów z nadciśnieniem związanej z wiekiem w pęczku podłużnym górnym (część skroniowa) po stronie prawej (R8).....	69
Wykres 15: Profil zmian współczynnika średniej dyfuzyjności MD w grupie kontrolnej i pacjentów z nadciśnieniem związanej z wiekiem w dolnym pęczku czołowo-potylicznym po stronie lewej (L5).....	71
Wykres 16: Profil zmian współczynnika średniej dyfuzyjności MD w grupie kontrolnej i pacjentów z nadciśnieniem związanej z wiekiem w ciele modzelowatym (CC).....	71
Wykres 17: Profil zmian współczynnika dyfuzji prostopadłej RD w grupie kontrolnej i pacjentów z nadciśnieniem związanej z wiekiem w dolnym pęczku czołowo-potylicznym po stronie lewej (L5). .....	73
Wykres 18: Profil zmian dyfuzji prostopadłej RD w grupie kontrolnej i pacjentów z nadciśnieniem związanej z wiekiem w pęczku podłużnym górnym (część skroniowa) po stronie prawej (R8).....	73

## XII. Bibliografia

- [1] „WHO | A global brief on hypertension”, WHO. [Online]. Dostępne na: [http://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/publications/global\\_brief\\_hypertension/en/](http://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/global_brief_hypertension/en/). [Udostępiono: 03-maj-2015].
- [2] D. Gąsecki, M. Kwarciany, W. Nyka, i K. Narkiewicz, „Hypertension, Brain Damage and Cognitive Decline”, *Curr. Hypertens. Rep.*, t. 15, nr 6, ss. 547–558, grudz. 2013.
- [3] C. Tzourio, C. Dufouil, P. Ducimetière, A. Alpérovitch, i for the E. S. Group, „Cognitive decline in individuals with high blood pressure A longitudinal study in the elderly”, *Neurology*, t. 53, nr 9, ss. 1948–1948, grudz. 1999.
- [4] E. Duron i O. Hanon, „Vascular risk factors, cognitve decline, and dementia”, *Vasc. Health Risk Manag.*, t. 4, nr 2, ss. 363–381, kwi. 2008.
- [5] J. Moryś, Red., *Materiały do zajęć z anatomii ośrodkowego układu nerwowego z elementami neurobiologii : dla studentów Wydziału Lekarskiego AMG*. Gdańsk : Akademia Medyczna, 1999.
- [6] J. Walecki, H. Skarżyński, i C. Szary, *Obrazowanie szlaków istoty białej mózgowia: od morfologii do patologii*. New York: International Scientific Literature, 2011.
- [7] O. Narkiewicz i J. Moryś, *Neuroanatomia czynnościowa i kliniczna: podręcznik dla studentów i lekarzy*. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2011.
- [8] R. A. de Graaf, *In Vivo NMR Spectroscopy*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2007.
- [9] B. Baranowski, *Encyklopedia fizyki. 1, A-K*. Warszawa : Państw. Wydaw. Naukowe, 1972.
- [10] D. K. Jones, Red., *Diffusion MRI: theory, methods, and application*. Oxford ; New York: Oxford University Press, 2010.
- [11] D. K. Jones, „Studying connections in the living human brain with diffusion MRI”, *Cortex J. Devoted Study Nerv. Syst. Behav.*, t. 44, nr 8, ss. 936–952, wrz. 2008.
- [12] J. Campbell, „Do’s and Don’ts of diffusion MRI acquisition. Workshop on MRI Diffusion, Quebec Bio-Imaging Network”. .
- [13] E. O. Stejskal i J. E. Tanner, „Spin Diffusion Measurements: Spin Echoes in the Presence of a Time-Dependent Field Gradient”, *J. Chem. Phys.*, t. 42, nr 1, ss. 288–292, sty. 1965.
- [14] S. Mori i J. Zhang, „Principles of Diffusion Tensor Imaging and Its Applications to Basic Neuroscience Research”, *Neuron*, t. 51, nr 5, ss. 527–539, wrz. 2006.
- [15] R. Krawczyk, J. Ryterski, R. Poniatońska, R. Bogusławska, i W. Sobczyk, „Dyfuzyjne badanie metodą rezonansu magnetycznego–podstawy fizyczne i zastosowania kliniczne”, *Postępy Psychiatr. Neurol.*, t. 14, nr 1, ss. 47–56, 2005.
- [16] G. Douaud, „Practical Analysis and Interpretation: DTI and tractography”. FMRIB, University of Oxford.
- [17] P. J. Basser, J. Mattiello, i D. LeBihan, „MR diffusion tensor spectroscopy and imaging.”, *Biophys. J.*, t. 66, nr 1, ss. 259–267, sty. 1994.
- [18] D. K. Jones i A. Leemans, „Diffusion tensor imaging”, *Methods Mol. Biol. Clifton NJ*, t. 711, ss. 127–144, 2011.
- [19] F. Dell’Acqua, „Diffusion Imaging Models 1: from DTI to HARDI models, Diffusion Course OHBM 2014”. .
- [20] J.-D. Tournier, S. Mori, i A. Leemans, „Diffusion tensor imaging and beyond”, *Magn. Reson. Med.*, t. 65, nr 6, ss. 1532–1556, Czerwiec 2011.
- [21] T. E. Conturo, N. F. Lori, T. S. Cull, E. Akbudak, A. Z. Snyder, J. S. Shimony, R. C. McKinstry, H. Burton, i M. E. Raichle, „Tracking neuronal fiber pathways in the living human brain”, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, t. 96, nr 18, ss. 10422–10427, sie. 1999.
- [22] S. Mori, B. J. Crain, V. P. Chacko, i P. C. M. Van Zijl, „Three-dimensional tracking of axonal projections in the brain by magnetic resonance imaging”, *Ann. Neurol.*, t. 45, nr 2, ss.

265–269, Luty 1999.

- [23] S. Wakana, A. Caprihan, M. M. Panzenboeck, J. H. Fallon, M. Perry, R. L. Gollub, K. Hua, J. Zhang, H. Jiang, P. Dubey, A. Blitz, P. van Zijl, i S. Mori, „Reproducibility of Quantitative Tractography Methods Applied to Cerebral White Matter”, *NeuroImage*, t. 36, nr 3, ss. 630–644, lip. 2007.
- [24] K. Yamada, K. Sakai, K. Akazawa, S. Yuen, i T. Nishimura, „MR tractography: a review of its clinical applications”, *Magn. Reson. Med. Sci. MRMS Off. J. Jpn. Soc. Magn. Reson. Med.*, t. 8, nr 4, ss. 165–174, 2009.
- [25] M. Cercignani, R. Bammer, M. P. Sormani, F. Fazekas, i M. Filippi, „Inter-sequence and inter-imaging unit variability of diffusion tensor MR imaging histogram-derived metrics of the brain in healthy volunteers”, *AJNR Am. J. Neuroradiol.*, t. 24, nr 4, ss. 638–643, kwi. 2003.
- [26] S. C. A. Steens, F. Admiraal-Behloul, J. A. Schaap, F. G. C. Hoogenraad, C. A. M. Wheeler-Kingshott, S. le Cessie, P. S. Tofts, i M. A. van Buchem, „Reproducibility of brain ADC histograms”, *Eur. Radiol.*, t. 14, nr 3, ss. 425–430, mar. 2004.
- [27] P. G. P. Nucifora, R. Verma, S.-K. Lee, i E. R. Melhem, „Diffusion-Tensor MR Imaging and Tractography: Exploring Brain Microstructure and Connectivity”, *Radiology*, t. 245, nr 2, ss. 367–384, Listopad 2007.
- [28] H. Johansen-Berg, T. E. J. Behrens, M. D. Robson, I. Drobnjak, M. F. S. Rushworth, J. M. Brady, S. M. Smith, D. J. Higham, i P. M. Matthews, „Changes in connectivity profiles define functionally distinct regions in human medial frontal cortex”, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, t. 101, nr 36, ss. 13335–13340, wrz. 2004.
- [29] K. Yamada, S. Mori, H. Nakamura, H. Ito, O. Kizu, K. Shiga, K. Yoshikawa, M. Makino, S. Yuen, T. Kubota, O. Tanaka, i T. Nishimura, „Fiber-tracking method reveals sensorimotor pathway involvement in stroke patients”, *Stroke J. Cereb. Circ.*, t. 34, nr 9, ss. E159–162, wrz. 2003.
- [30] J. Konishi, K. Yamada, O. Kizu, H. Ito, K. Sugimura, K. Yoshikawa, M. Nakagawa, i T. Nishimura, „MR tractography for the evaluation of functional recovery from lenticulostriate infarcts”, *Neurology*, t. 64, nr 1, ss. 108–113, sty. 2005.
- [31] M. Szaśiadek i A. Zimny, „Diagnostyka neuroobrazowa w chorobach otepiennych”, w *Choroby otepienne. Teoria i praktyka*, Wrocław : Wydaw. Continuo, 2011, ss. 403–420.
- [32] T. L. Kemper, „Neuroanatomical and neuropathological changes during aging and dementia”, w *Clinical neurology of aging (2nd ed.)*, M. L. Albert i J. E. Knoefel, Red. New York, NY, US: Oxford University Press, 1994, ss. 3–67.
- [33] L. Marnier, J. R. Nyengaard, Y. Tang, i B. Pakkenberg, „Marked loss of myelinated nerve fibers in the human brain with age”, *J. Comp. Neurol.*, t. 462, nr 2, ss. 144–152, lip. 2003.
- [34] W. Meier-Ruge, J. Ulrich, M. Brühlmann, i E. Meier, „Age-Related White Matter Atrophy in the Human Brain”, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, t. 673, nr 1, ss. 260–269, Grudzie 1992.
- [35] F. Aboitiz, E. Rodriguez, R. Olivares, i E. Zaidel, „Age-related changes in fibre composition of the human corpus... : NeuroReport”, *LWW*. [Online]. Dostępne na: [http://journals.lww.com/neuroreport/Fulltext/1996/07290/Age\\_related\\_changes\\_in\\_fibre\\_composition\\_of\\_the.13.aspx](http://journals.lww.com/neuroreport/Fulltext/1996/07290/Age_related_changes_in_fibre_composition_of_the.13.aspx). [Udostępniono: 22-kwi-2015].
- [36] J. S. Allen, J. Bruss, C. K. Brown, i H. Damasio, „Normal neuroanatomical variation due to age: the major lobes and a parcellation of the temporal region”, *Neurobiol. Aging*, t. 26, nr 9, ss. 1245–1260; discussion 1279–1282, paź. 2005.
- [37] E. V. Sullivan, L. Marsh, D. H. Mathalon, K. O. Lim, i A. Pfefferbaum, „Age-related decline in MRI volumes of temporal lobe gray matter but not hippocampus”, *Neurobiol. Aging*, t. 16, nr 4, ss. 591–606, sie. 1995.
- [38] S. M. Resnick, D. L. Pham, M. A. Kraut, A. B. Zonderman, i C. Davatzikos, „Longitudinal magnetic resonance imaging studies of older adults: a shrinking brain”, *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.*, t. 23, nr 8, ss. 3295–3301, kwi. 2003.

- [39] E. V. Sullivan, M. Rosenbloom, K. L. Serventi, i A. Pfefferbaum, „Effects of age and sex on volumes of the thalamus, pons, and cortex”, *Neurobiol. Aging*, t. 25, nr 2, ss. 185–192, luty 2004.
- [40] Y. Y. Xiong i V. Mok, „Age-Related White Matter Changes”, *J. Aging Res.*, t. 2011, ss. 1–13, 2011.
- [41] M. J. Firbank, R. M. Wiseman, E. J. Burton, B. K. Saxby, J. T. O’Brien, i G. A. Ford, „Brain atrophy and white matter hyperintensity change in older adults and relationship to blood pressure. Brain atrophy, WMH change and blood pressure”, *J. Neurol.*, t. 254, nr 6, ss. 713–721, cze. 2007.
- [42] S. Debette i H. S. Markus, „The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis”, *BMJ*, t. 341, nr jul26 1, ss. c3666–c3666, lip. 2010.
- [43] L. Pantoni, „Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges”, *Lancet Neurol.*, t. 9, nr 7, ss. 689–701, lip. 2010.
- [44] E. V. Sullivan, T. Rohlfing, i A. Pfefferbaum, „Longitudinal Study of Callosal Microstructure in the Normal Adult Aging Brain Using Quantitative DTI Fiber Tracking”, *Dev. Neuropsychol.*, t. 35, nr 3, ss. 233–256, maj 2010.
- [45] E. V. Sullivan, T. Rohlfing, i A. Pfefferbaum, „Quantitative fiber tracking of lateral and interhemispheric white matter systems in normal aging: relations to timed performance”, *Neurobiol. Aging*, t. 31, nr 3, ss. 464–481, mar. 2010.
- [46] E. V. Sullivan, E. Adalsteinsson, M. Hedehus, C. Ju, M. Moseley, K. O. Lim, i A. Pfefferbaum, „Equivalent disruption of regional white matter microstructure in ageing healthy men and women”, *Neuroreport*, t. 12, nr 1, ss. 99–104, sty. 2001.
- [47] N. Raz, K. M. Rodrigue, i E. M. Haacke, „Brain aging and its modifiers: insights from in vivo neuromorphometry and susceptibility weighted imaging”, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, t. 1097, ss. 84–93, luty 2007.
- [48] T. den Heijer, L. J. Launer, N. D. Prins, E. J. van Dijk, S. E. Vermeer, A. Hofman, P. J. Koudstaal, i M. M. B. Breteler, „Association between blood pressure, white matter lesions, and atrophy of the medial temporal lobe”, *Neurology*, t. 64, nr 2, ss. 263–267, sty. 2005.
- [49] N. Raz, U. Lindenberger, K. M. Rodrigue, K. M. Kennedy, D. Head, A. Williamson, C. Dahle, D. Gerstorf, i J. D. Acker, „Regional brain changes in aging healthy adults: general trends, individual differences and modifiers”, *Cereb. Cortex N. Y. N 1991*, t. 15, nr 11, ss. 1676–1689, lis. 2005.
- [50] Y. Taki, R. Goto, A. Evans, A. Zijdenbos, P. Neelin, J. Lerch, K. Sato, S. Ono, S. Kinomura, M. Nakagawa, M. Sugiura, J. Watanabe, R. Kawashima, i H. Fukuda, „Voxel-based morphometry of human brain with age and cerebrovascular risk factors”, *Neurobiol. Aging*, t. 25, nr 4, ss. 455–463, kwi. 2004.
- [51] X. Chen, W. Wen, K. J. Anstey, i P. S. Sachdev, „Effects of cerebrovascular risk factors on gray matter volume in adults aged 60–64 years: A voxel-based morphometric study”, *Psychiatry Res. Neuroimaging*, t. 147, nr 2–3, ss. 105–114, paź. 2006.
- [52] T. L. Strassburger, H.-C. Lee, E. M. Daly, J. Szczepanik, J. S. Krasuski, M. J. Mentis, J. A. Salerno, C. DeCarli, M. B. Schapiro, i G. E. Alexander, „Interactive Effects of Age and Hypertension on Volumes of Brain Structures”, *Stroke*, t. 28, nr 7, ss. 1410–1417, lip. 1997.
- [53] N. Raz, K. M. Rodrigue, K. M. Kennedy, i J. D. Acker, „Vascular health and longitudinal changes in brain and cognition in middle-aged and older adults”, *Neuropsychology*, t. 21, nr 2, ss. 149–157, mar. 2007.
- [54] J. R. Jennings, D. N. Mendelson, M. F. Muldoon, C. M. Ryan, P. J. Gianaros, N. Raz, i H. Aizenstein, „Regional grey matter shrinks in hypertensive individuals despite successful lowering of blood pressure”, *J. Hum. Hypertens.*, t. 26, nr 5, ss. 295–305, maj 2012.
- [55] L. Pantoni i J. H. Garcia, „The Significance of Cerebral White Matter Abnormalities 100

- Years After Binswanger's Report A Review", *Stroke*, t. 26, nr 7, ss. 1293–1301, lip. 1995.
- [56] K. M. Kennedy i N. Raz, „Pattern of normal age-related regional differences in white matter microstructure is modified by vascular risk”, *Brain Res.*, t. 1297, ss. 41–56, paź. 2009.
- [57] C. Sierra, A. de la Sierra, J. C. Paré, E. Gómez-Angelats, i A. Coca, „Correlation between silent cerebral white matter lesions and left ventricular mass and geometry in essential hypertension\*”, *Am. J. Hypertens.*, t. 15, nr 6, ss. 507–512, 2002.
- [58] E. Gomez-Angelats, A. Delasierra, C. Sierra, G. Parati, G. Mancina, i A. Coca, „Blood pressure variability and silent cerebral damage in essential hypertension”, *Am. J. Hypertens.*, t. 17, nr 8, ss. 696–700, sie. 2004.
- [59] Y.-F. Chuang, D. Eldreth, K. I. Erickson, V. Varma, G. Harris, L. P. Fried, G. W. Rebok, E. K. Tanner, i M. C. Carlson, „Cardiovascular risks and brain function: a functional magnetic resonance imaging study of executive function in older adults”, *Neurobiol. Aging*, t. 35, nr 6, ss. 1396–1403, cze. 2014.
- [60] C. J. Aine, L. Sanfratello, J. C. Adair, J. E. Knoefel, C. Qualls, S. L. Lundy, A. Caprihan, D. Stone, i J. M. Stephen, „Characterization of a normal control group: Are they healthy?”, *NeuroImage*, t. 84, ss. 796–809, Stycze 2014.
- [61] H. I. L. Jacobs, E. C. Leritz, V. J. Williams, M. P. J. Van Boxtel, W. van der Elst, J. Jolles, F. R. J. Verhey, R. E. McGlinchey, W. P. Milberg, i D. H. Salat, „Association between white matter microstructure, executive functions, and processing speed in older adults: The impact of vascular health”, *Hum. Brain Mapp.*, t. 34, nr 1, ss. 77–95, sty. 2013.
- [62] G. F. Mitchell, „Effects of central arterial aging on the structure and function of the peripheral vasculature: implications for end-organ damage”, *J. Appl. Physiol. Bethesda Md* 1985, t. 105, nr 5, ss. 1652–1660, lis. 2008.
- [63] T. A. Manolio, J. Olson, i W. T. Longstreth, „Hypertension and cognitive function: pathophysiologic effects of hypertension on the brain”, *Curr. Hypertens. Rep.*, t. 5, nr 3, ss. 255–261, cze. 2003.
- [64] F. Fazekas, R. Kleinert, H. Offenbacher, R. Schmidt, G. Kleinert, F. Payer, H. Radner, i H. Lechner, „Pathologic correlates of incidental MRI white matter signal hyperintensities”, *Neurology*, t. 43, nr 9, ss. 1683–1689, wrz. 1993.
- [65] F. Fazekas, J. B. Chawluk, A. Alavi, H. I. Hurtig, i R. A. Zimmerman, „MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging”, *AJR Am. J. Roentgenol.*, t. 149, nr 2, ss. 351–356, sie. 1987.
- [66] J. Ashburner i K. J. Friston, „Voxel-Based Morphometry—The Methods”, *NeuroImage*, t. 11, nr 6, ss. 805–821, Czerwiec 2000.
- [67] J. Ashburner, „VBM tutorial”, *Tech Rep Wellcome Trust Cent. Neuroimaging Lond. UK*, 2010.
- [68] S. M. Smith, Y. Zhang, M. Jenkinson, J. Chen, P. M. Matthews, A. Federico, i N. De Stefano, „Accurate, robust, and automated longitudinal and cross-sectional brain change analysis”, *NeuroImage*, t. 17, nr 1, ss. 479–489, wrz. 2002.
- [69] S. M. Smith, „Fast robust automated brain extraction”, *Hum. Brain Mapp.*, t. 17, nr 3, ss. 143–155, lis. 2002.
- [70] B. Patenaude, S. M. Smith, D. N. Kennedy, i M. Jenkinson, „A Bayesian model of shape and appearance for subcortical brain segmentation”, *Neuroimage*, t. 56, nr 3, ss. 907–922, 2011.
- [71] A. Leemans, B. Jeurissen, J. Sijbers, i D. K. Jones, „ExploreDTI: a graphical toolbox for processing, analyzing, and visualizing diffusion MR data”, w *17th Annual Meeting of Intl Soc Mag Reson Med*, 2009, s. 3537.
- [72] A. Leemans i D. K. Jones, „The B-matrix must be rotated when correcting for subject motion in DTI data”, *Magn. Reson. Med. Off. J. Soc. Magn. Reson. Med. Soc. Magn. Reson. Med.*, t. 61, nr 6, ss. 1336–1349, cze. 2009.
- [73] T. E. J. Behrens, M. W. Woolrich, M. Jenkinson, H. Johansen-Berg, R. G. Nunes, S. Clare, P.

- M. Matthews, J. M. Brady, i S. M. Smith, „Characterization and propagation of uncertainty in diffusion-weighted MR imaging”, *Magn. Reson. Med. Off. J. Soc. Magn. Reson. Med. Soc. Magn. Reson. Med.*, t. 50, nr 5, ss. 1077–1088, lis. 2003.
- [74] S. M. Smith i T. E. Nichols, „Threshold-free cluster enhancement: addressing problems of smoothing, threshold dependence and localisation in cluster inference”, *NeuroImage*, t. 44, nr 1, ss. 83–98, sty. 2009.
- [75] K. Oishi, K. Zilles, K. Amunts, A. Faria, H. Jiang, X. Li, K. Akhter, K. Hua, R. Woods, A. W. Toga, G. B. Pike, P. Rosa-Neto, A. Evans, J. Zhang, H. Huang, M. I. Miller, P. C. M. van Zijl, J. Mazziotta, i S. Mori, „Human Brain White Matter Atlas: Identification and Assignment of Common Anatomical Structures in Superficial White Matter”, *NeuroImage*, t. 43, nr 3, ss. 447–457, lis. 2008.
- [76] D. S. Darwish, D. Wang, G. W. Konat, i B. G. Schreurs, „Dietary cholesterol impairs memory and memory increases brain cholesterol and sulfatide levels”, *Behav. Neurosci.*, t. 124, nr 1, ss. 115–123, luty 2010.
- [77] A. Del Bene, L. Ciolli, L. Borgheresi, A. Poggesi, D. Inzitari, i L. Pantoni, „Is type 2 diabetes related to leukoaraiosis? an updated review”, *Acta Neurol. Scand.*, mar. 2015.
- [78] A. Zych, *Słownik gerontologii społecznej*. Warszawa: Wydawn. akad. „Żak”, 2001.
- [79] R. A. Gons, L. J. van Oudheusden, K. F. de Laat, A. G. van Norden, I. W. van Uden, D. G. Norris, M. P. Zwiers, E. van Dijk, i F.-E. de Leeuw, „Hypertension is related to the microstructure of the corpus callosum: the RUN DMC study”, *J. Alzheimers Dis.*, t. 32, nr 3, ss. 623–631, 2012.
- [80] E. J. van Dijk, M. M. B. Breteler, R. Schmidt, K. Berger, L.-G. Nilsson, M. Oudkerk, A. Pajak, S. Sans, M. de Ridder, C. Dufouil, R. Fuhrer, S. Giampaoli, L. J. Launer, A. Hofman, i CASCADE Consortium, „The association between blood pressure, hypertension, and cerebral white matter lesions: cardiovascular determinants of dementia study”, *Hypertension*, t. 44, nr 5, ss. 625–630, lis. 2004.
- [81] J. A. Salerno, D. G. Murphy, B. Horwitz, C. DeCarli, J. V. Haxby, S. I. Rapoport, i M. B. Schapiro, „Brain atrophy in hypertension. A volumetric magnetic resonance imaging study.”, *Hypertension*, t. 20, nr 3, ss. 340–348, wrz. 1992.
- [82] World Health Organization, *Waist circumference and waist-hip ratio: report of a WHO expert consultation, Geneva, 8-11 December 2008*. Geneva: World Health Organization, 2011.
- [83] C. A. Raji, A. J. Ho, N. Parikshak, J. T. Becker, O. L. Lopez, L. H. Kuller, X. Hua, A. D. Leow, A. W. Toga, i P. M. Thompson, „Brain Structure and Obesity”, *Hum. Brain Mapp.*, t. 31, nr 3, ss. 353–364, mar. 2010.
- [84] D. Gustafson, L. Lissner, C. Bengtsson, C. Björkelund, i I. Skoog, „A 24-year follow-up of body mass index and cerebral atrophy”, *Neurology*, t. 63, nr 10, ss. 1876–1881, lis. 2004.
- [85] N. Pannacciulli, A. Del Parigi, K. Chen, D. S. N. T. Le, E. M. Reiman, i P. A. Tataranni, „Brain abnormalities in human obesity: a voxel-based morphometric study”, *NeuroImage*, t. 31, nr 4, ss. 1419–1425, lip. 2006.
- [86] Y. Taki, S. Kinomura, K. Sato, K. Inoue, R. Goto, K. Okada, S. Uchida, R. Kawashima, i H. Fukuda, „Relationship between body mass index and gray matter volume in 1,428 healthy individuals”, *Obes. Silver Spring Md*, t. 16, nr 1, ss. 119–124, sty. 2008.
- [87] K. B. Walhovd, A. M. Fjell, I. Reinvang, A. Lundervold, A. M. Dale, D. E. Eilertsen, B. T. Quinn, D. Salat, N. Makris, i B. Fischl, „Effects of age on volumes of cortex, white matter and subcortical structures”, *Neurobiol. Aging*, t. 26, nr 9, ss. 1261–1270, Październik 2005.
- [88] N. Schuff, D. L. Amend, R. Knowlton, D. Norman, G. Fein, i M. W. Weiner, „Age-related metabolite changes and volume loss in the hippocampus by magnetic resonance spectroscopy and imaging”, *Neurobiol. Aging*, t. 20, nr 3, ss. 279–285, Maj 1999.
- [89] B. A. Holland, D. K. Haas, D. Norman, M. Brant-Zawadzki, i T. H. Newton, „MRI of normal brain maturation.”, *Am. J. Neuroradiol.*, t. 7, nr 2, ss. 201–208, mar. 1986.

- [90] K. M. Hasan, I. S. Walimuni, L. A. Kramer, i R. E. Frye, „Human brain atlas-based volumetry and relaxometry: Application to healthy development and natural aging”, *Magn. Reson. Med.*, t. 64, nr 5, ss. 1382–1389, Listopad 2010.
- [91] P. Maillard, S. Seshadri, A. Beiser, J. J. Himali, R. Au, E. Fletcher, O. Carmichael, P. A. Wolf, i C. DeCarli, „Effects of systolic blood pressure on white-matter integrity in young adults in the Framingham Heart Study: a cross-sectional study”, *Lancet Neurol.*, t. 11, nr 12, ss. 1039–1047, grudz. 2012.
- [92] C. Lebel, S. Caverhill-Godkewitsch, i C. Beaulieu, „Age-related regional variations of the corpus callosum identified by diffusion tensor tractography”, *NeuroImage*, t. 52, nr 1, ss. 20–31, Sierpiec 2010.
- [93] A. Pfefferbaum, E. V. Sullivan, G. E. Swan, i D. Carmelli, „Brain structure in men remains highly heritable in the seventh and eighth decades of life”, *Neurobiol. Aging*, t. 21, nr 1, ss. 63–74, luty 2000.
- [94] A. Pfefferbaum i E. V. Sullivan, „Increased brain white matter diffusivity in normal adult aging: relationship to anisotropy and partial voluming”, *Magn. Reson. Med. Off. J. Soc. Magn. Reson. Med. Soc. Magn. Reson. Med.*, t. 49, nr 5, ss. 953–961, maj 2003.
- [95] A. Pfefferbaum, M. J. Rosenbloom, E. Adalsteinsson, i E. V. Sullivan, „Diffusion tensor imaging with quantitative fibre tracking in HIV infection and alcoholism comorbidity: synergistic white matter damage”, *Brain J. Neurol.*, t. 130, nr Pt 1, ss. 48–64, sty. 2007.
- [96] M. Di Paola, G. Spalletta, i C. Caltagirone, „In vivo structural neuroanatomy of corpus callosum in Alzheimer’s disease and mild cognitive impairment using different MRI techniques: a review”, *J. Alzheimers Dis. JAD*, t. 20, nr 1, ss. 67–95, 2010.
- [97] M. Bozzali i A. Cherubini, „Diffusion tensor MRI to investigate dementias: a brief review”, *Magn. Reson. Imaging*, t. 25, nr 6, ss. 969–977, Lipiec 2007.
- [98] X. Ma, C. D. Coles, M. E. Lynch, S. M. LaConte, O. Zurkiya, D. Wang, i X. Hu, „Evaluation of Corpus Callosum Anisotropy in Young Adults With Fetal Alcohol Syndrome According to Diffusion Tensor Imaging”, *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, t. 29, nr 7, ss. 1214–1222, Lipiec 2005.
- [99] C. Metzler-Baddeley, D. K. Jones, J. Steventon, L. Westacott, J. P. Aggleton, i M. J. O’Sullivan, „Cingulum Microstructure Predicts Cognitive Control in Older Age and Mild Cognitive Impairment”, *J. Neurosci.*, t. 32, nr 49, ss. 17612–17619, grudz. 2012.
- [100] S. Sarubbo, A. D. Benedictis, I. L. Maldonado, G. Basso, i H. Duffau, „Frontal terminations for the inferior fronto-occipital fascicle: anatomical dissection, DTI study and functional considerations on a multi-component bundle”, *Brain Struct. Funct.*, t. 218, nr 1, ss. 21–37, grudz. 2011.
- [101] J. Martino, C. Brogna, S. G. Robles, F. Vergani, i H. Duffau, „Anatomic dissection of the inferior fronto-occipital fasciculus revisited in the lights of brain stimulation data”, *Cortex*, t. 46, nr 5, ss. 691–699, Maj 2010.
- [102] B. Bosch, E. M. Arenaza-Urquijo, L. Rami, R. Sala-Llonch, C. Junqué, C. Solé-Padullés, C. Peña-Gómez, N. Bargalló, J. L. Molinuevo, i D. Bartrés-Faz, „Multiple DTI index analysis in normal aging, amnesic MCI and AD. Relationship with neuropsychological performance”, *Neurobiol. Aging*, t. 33, nr 1, ss. 61–74, Stycze 2012.
- [103] M. Pievani, F. Agosta, E. Pagani, E. Canu, S. Sala, M. Absinta, C. Geroldi, R. Ganzola, G. B. Frisoni, i M. Filippi, „Assessment of white matter tract damage in mild cognitive impairment and Alzheimer’s disease”, *Hum. Brain Mapp.*, t. 31, nr 12, ss. 1862–1875, Grudzie 2010.
- [104] P. K. Elias, M. F. Elias, M. A. Robbins, i M. M. Budge, „Blood pressure-related cognitive decline: does age make a difference?”, *Hypertension*, t. 44, nr 5, ss. 631–636, lis. 2004.
- [105] J. A. Suhr, J. C. Stewart, i C. R. France, „The relationship between blood pressure and cognitive performance in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)”, *Psychosom. Med.*, t. 66, nr 3, ss. 291–297, cze. 2004.

- [106] K. Hannesdottir, A. Nitkunan, R. A. Charlton, T. R. Barrick, G. A. MacGregor, i H. S. Markus, „Cognitive impairment and white matter damage in hypertension: a pilot study”, *Acta Neurol. Scand.*, t. 119, nr 4, ss. 261–268, kwi. 2009.
- [107] T. a. G. M. Huisman, „Diffusion-weighted and diffusion tensor imaging of the brain, made easy”, *Cancer Imaging Off. Publ. Int. Cancer Imaging Soc.*, t. 10 Spec no A, ss. S163–171, 2010.
- [108] D. Inzitari, G. Pracucci, A. Poggesi, G. Carlucci, F. Barkhof, H. Chabriat, T. Erkinjuntti, F. Fazekas, J. M. Ferro, M. Hennerici, P. Langhorne, J. O’Brien, P. Scheltens, M. C. Visser, L.-O. Wahlund, G. Waldemar, A. Wallin, L. Pantoni, i LADIS Study Group, „Changes in white matter as determinant of global functional decline in older independent outpatients: three year follow-up of LADIS (leukoaraiosis and disability) study cohort”, *BMJ*, t. 339, s. b2477, 2009.
- [109] S. Sotiropoulos i S. Jbabdi, „Diffusion Tractography” . .
- [110] P. Bede, M. Elamin, S. Byrne, R. L. McLaughlin, K. Kenna, A. Vajda, N. Pender, D. G. Bradley, i O. Hardiman, „Basal ganglia involvement in amyotrophic lateral sclerosis”, *Neurology*, t. 81, nr 24, ss. 2107–2115, 2013.