

lek. Emilia FRANKOWSKA

STRESZCZENIE

„Analiza objętości mózgowia ze szczególnym uwzględnieniem hipokampów u pacjentów z chorobą Cushinga z zastosowaniem izowolumetrycznych obrazów T1-zależnych wykonanych 3T systemem MR”

Wstęp

Hipokamp to struktura odgrywająca znaczącą rolę w procesach uczenia się i pamięci. W jego obrębie znajdują się liczne receptory dla glikokortykosteroidów (GKS), co czyni go szczególnie wrażliwym na zwiększone stężenia tych hormonów, wywołane zarówno endogenną nadprodukcją w przebiegu różnych chorób, pod wpływem stresu i w podeszłym wieku, jak i ich egzogenną podażą.

Dowiedziano, że wysokie stężenie GKS jest związane z atrofią i zaburzeniem funkcji hipokampów. Choroba Cushinga (ChC) spowodowana jest wydzielaniem hormonu adrenokortykotropowego (ACTH - ang. adrenocorticotropic hormone) przez gruczolak przysadki mózgowej. Zwiększone wydzielanie ACTH prowadzi do wzrostu stężenia kortyzolu i jego metabolitów we krwi.

Pacjenci z ChC poddani działaniu przewlekłej endogennej hiperkortyzolemii to niewątpliwie właściwa grupa do badania wpływu GKS na ośrodkowy układ nerwowy (OUN). Duże zainteresowanie zarówno wśród lekarzy klinicystów jak i radiologów budzą zmiany zachodzące w obrębie hipokampów. W piśmiennictwie dostępne są nieliczne prace oceniające objętość hipokampów u chorych z aktywną ChC metodami automatycznymi na podstawie badań MR wykonanych 3T systemem MR. Ich wyniki nie są jednoznaczne. Autor oczekuje, że wykonane badanie na najliczniejszej w skali światowej grupie chorych z aktywną ChC wniesie istotny wkład w ustalenie wpływu GKS na hipokampy.

Cel badania

Celem pracy była ocena radiologiczna objętości struktur mózgowia w grupie pacjentów z rozpoznąną chorobą Cushinga wykorzystująca izowolumetryczne obrazy T1-zależne wykonane aparatem rezonansu magnetycznego o natężeniu pola 3T. Szczegółowo oceniano objętość hipokampów i ich składowych anatomicznych oraz objętość istoty szarej i całego mózgowia.

Material i metoda

Przeprowadzono jednoośrodkowe prospektywne badanie, którego protokół uzyskał akceptację Komisji Bioetycznej przy Wojskowym Instytucie Medycznym w Warszawie. Wszyscy pacjenci zostali poinformowani o celu, sposobie badania i leczenia oraz wyrazili na nie pisemną zgodę.

Do grupy badanej włączono 36 pacjentów z rozpoznaną chorobą Cushinga. Rozpoznanie hiperkortyzolemii ACTH-zależnej ustalano na podstawie typowego obrazu klinicznego i przebiegu choroby oraz powszechnie przyjętych badań laboratoryjnych przeprowadzonych w macierzystym ośrodku. Chorzy w ramach standardowej oceny przed operacją gruczołka przysadki zostali poddani badaniu MR. W skład grupy kontrolnej weszło 26 pacjentów z podejrzeniem stwardnienia rozsianego, u których badanie MR głowy nie wykazało nieprawidłowości. Zebrany wywiad wykluczył przyjmowanie GKS.

Badania MR zostały wykonane na systemie 3T. W skład protokołu badań wchodziła trójwymiarowa T1-zależna sekwencja gradientowa w projekcji strzałkowej bez podania środka kontrastowego. Zastosowano następujące parametry obrazów 3D T1-zależnych: TR 6 ms, TE 2,4 ms, matryca 192x192, liczba wzbudzeń 1, FOV 24 cm, warstwa 1,0 mm, czas skanowania 3:24 min.

Ocena wolumetryczna struktur OUN wykonana została z wykorzystaniem wersji 6.0 programu FreeSurfer, który jest uznanym narzędziem służącym do automatycznej segmentacji mózgowia. Program dokonał analizy danych DICOM gradientowej izowolumetrycznej sekwencji T1-zależnej. Obliczenia zajmowały średnio 10 godzin dla pojedynczego pacjenta z wykorzystaniem systemu macOS High Sierra (procesor 2GHz Intel Core i5, pamięć RAM 8 GB). Dla potrzeb analiz statystycznych wykorzystano objętość mózgowia (bez układu komorowego), istoty szarej, hipokampów oraz poszczególnych składowych hipokampów.

Wyniki

Do analizy włączono 62 pacjentów, których podzielono na grupę badaną składającą się z 36 pacjentów (58,1%) grupę kontrolną, składającą się z 26 pacjentów (41,9%). Analizowane grupy nie różniły się pod względem płci i wieku.

Średnia objętość hipokampów w grupie badanej była mniejsza niż w grupie kontrolnej (po dopasowaniu pod względem płci i wieku $3322,2 \pm 261,1$ vs $3358,5 \pm 307,0$), jednak nie obserwowano istotnych statystycznie różnic ani w zakresie objętości całych hipokampów ani ich składowych.

Wykorzystując analizę „propensity score matching”, przeprowadzono analizę średniej

objętości hipokampów po skorygowaniu wieku i objętości mózgowia do średnich wartości obserwowanych w grupie kontrolnej. Zaobserwowano trend w kierunku niższych wartości średniej objętości hipokampów w grupie badanej w porównaniu do kontrolnej ($3168,0 \pm 598,6$ vs $3358,8 \pm 491,8$; $p=0,089$ dla testu jednostronnego).

Wykazano istotnie statystycznie mniejszą objętość istoty szarej w grupie badanej w porównaniu z kontrolną (592676 ± 39966 vs. 636559 ± 64380 ; $p=0,004$). Widoczny był również trend wskazujący na mniejszą, całkowitą objętość mózgowia w grupie badanej w stosunku do grupy kontrolnej (1054506 ± 75647 vs. 1101547 ± 113176 ; $p=0,073$).

Po dopasowaniu grup pod względem płci i wieku zarówno objętość istoty szarej oraz jak i objętość mózgowia były istotnie mniejsze w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną (odpowiednio: 584042 ± 34077 vs. 636559 ± 64380 $p < 0,001$; 1040559 ± 63885 vs. 1101547 ± 113176 $p=0,022$).

Analizie poddano również zależności pomiędzy parametrami klinicznymi a ocenionymi objętościami struktur mózgowia.

W analizie wykazano istotną statystycznie, ujemną korelację pomiędzy:

- ilości wolnego kortyzolu w moczu dobowym, a objętością pola CA3 prawego hipokampa ($r=-0,36$; $p=0,032$)
- czasem trwania objawów a objętością ogona prawego hipokampa ($r=-0,37$; $p=0,025$)
- czasem trwania objawów a średnią objętością ogona obu hipokampów ($r=-0,35$; $p=0,038$).

Wykazano trend w zakresie ujemnej korelacji pomiędzy:

- stężeniem wolnego kortyzolu w moczu dobowym a objętością: pola CA1 prawego hipokampa, prawego zakrętu zębatego, pola CA4 prawego hipokampa oraz objętością całego prawego hipokampa
- czasem trwania objawów choroby a objętością ogona lewego hipokampa
- wiekiem pacjentów a objętością istoty szarej.

Ponadto wykazano trend w zakresie dodatniej korelacji pomiędzy wiekiem pacjentów a stężeniem wolnego kortyzolu w moczu dobowym.

Chorzy z cukrzycą mieli mniejszą objętość istoty szarej (581574 ± 29925 vs. 605085 ± 46654 ; $p=0,078$). Na powyższe wyniki miała prawdopodobnie wpływ różnica wieku - chorzy z cukrzycą byli średnio o 13,8 lat starsi ($p=0,001$).

Wraz ze spadkiem objętości hipokampów w grupie badanej zaobserwowano wyższe stężenia ACTH we krwi i wolnego kortyzolu w moczu dobowym oraz dłuższy czas trwania choroby. Wyniki te nie osiągnęły istotności statystycznej.

Wnioski

1. Pomiary objętości struktur mózgowia wykonane na podstawie izowolumetrycznych obrazów T1-zależnych uzyskanych w badaniu MR o natężeniu pola magnetycznego 3T wykazały istotne zmniejszenie objętości istoty szarej i objętości całkowitej mózgowia przy zachowanej objętości całkowitej hipokampów u pacjentów z chorobą Cushinga w porównaniu z osobami zdrowymi.
2. Czas trwania hiperkortyzolemii jest istotnym statystycznie, niekorzystnym czynnikiem wpływającym na objętość ogona prawego hipokampa i średnią objętość ogonów obu hipokampów.
3. Wysokie nieprawidłowe stężenia wolnego kortyzolu w moczu dobowym wpływa na istotne statystycznie zmniejszenie objętości pola CA3 prawego hipokampa.
4. Diagnostyka różnicowa nietypowej dla wieku atrofii mózgu (redukcji objętości mózgu) powinna uwzględniać hiperkortyzolemię.

Abstract

Analysis of brain volume, with particular consideration to hippocampus, in Cushing's disease patients in 3T MRI study using isovolumetric T1-weighted images

Introduction

The hippocampus is a structure playing an important role in learning and memory. It is rich in glucocorticoid (GC) receptors and therefore particularly vulnerable to GC excess, caused by both endogenous overproduction (during the course of various illnesses, stress or age related) and by exogenous exposure.

It's proved that elevated GC levels are associated with hippocampal atrophy and functional deficits. Cushing's disease (CD) is caused by over-secretion of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) by a pituitary adenoma. Excess ACTH secretion leads to increased levels of cortisol and its metabolites.

CD patients are exposed to chronic endogenous hypercortisolism what undoubtedly makes them a model group to investigate impact of CS on central nervous system (CNS). Both clinicians and radiologists are very interested in hippocampal changes. A literature review revealed few articles that studied hippocampal volumes in active CD patients using automated methods based on 3T MR studies. The results are ambiguous. Author expects that this study

conducted on the largest number of active CD patients worldwide is going to be a relevant contribution to understanding of CS effects on hippocampus.

Objective

The aim of the study was radiologic volumetric brain evaluation in CS patients using isovolumetric T1-weighted images obtained in 3T MRI system. Volumes of hippocampus (and its components), gray matter and whole brain were assessed.

Materials and methods

Research Ethics Committee of Military Institute of Medicine in Warsaw approved the protocol of this single-center prospective study. Prior informed consent was obtained from all participants.

The study group consisted of 36 patients diagnosed with CD. ACTH-induced hypercortisolemia was established based on disease course, characteristic clinical picture and commonly recognized laboratory tests. Pituitary MRI was performed as a standard preoperative assessment. 26 control subjects were recruited among patients with suspected multiple sclerosis. Their head MRI revealed no abnormality. They had no history of GC exposure.

MRI studies were conducted on 3T scanner. The study protocol included pre-contrast 3D T1-weighted gradient sequence in sagittal plane. The following settings were used: TR 6 msec, TE 2,4 msec, matrix 192x192, excitations 1, FOV 24 cm, slice thickness 1,0 mm, scan time 3:24 min.

Volumetric assessment of CNS structures was performed using FreeSurfer 6.0 software. It allows automated brain segmentation using DICOM format of T1-weighted gradient isovolumetric sequence. Calculations took 10 hours on average per subject using macOS High Sierra system (2GHz Intel Core i5 procesor, RAM 8 GB). Volume of the whole brain, gray matter and hippocampus was gathered for the purpose of statistical analysis.

Results

Author analyzed 62 patients. They were divided into two groups: study group – 36 subjects (58,1%) and control group – 26 (41,9%). There were no differences in sex and age between groups.

Mean hippocampal volume in study group was smaller than in control group (after sex and age correction $3322,2 \pm 261,1$ vs $3358,5 \pm 307,0$), however no significant results were observed regarding both whole hippocampus and hippocampal components.

Mean hippocampal volume in study group was analyzed after adjustment for age and brain volume with controls using propensity score matching method. A trend toward smaller hippocampal volume in study group was observed (3168,0±598,6 vs 3358,8±491,8; p=0,089 for unilateral test).

Study showed significantly smaller gray matter volume in study group compared to control group (592676±39966 vs. 636559±64380; p=0,004) and trend towards smaller brain volume (1054506±75647 vs. 1101547±113176; p=0,073).

In groups adjusted for sex and age both gray matter volume and brain volume were significantly smaller in study group compared to controls (accordingly: 584042±34077 vs. 636559±64380 p<0,001; 1040559±63885 vs. 1101547±113176 p=0,022).

Correlations between clinical and volumetric brain data were also analyzed.

Analysis showed significant negative correlations:

- urinary free cortisol with right CA3 region volume (r=-0,36; p=0,032)
- duration of symptoms with right hippocampal tail volume (r=-0,37; p=0,025)
- duration of symptoms with bilateral hippocampal tail volume (r=-0,35; p=0,038).

Negative correlation trends were demonstrated:

- urinary free cortisol with volumes of: right CA1 region, right dentate gyrus, right CA4 region and mean right hippocampus
- duration of symptoms with left hippocampal tail volume
- age with gray matter volume.

There was also positive correlation trend between age of subjects and urinary free cortisol.

Study group patients with diabetes had smaller gray matter volume (581574±29925 vs. 605085±46654; p=0,078). The finding was probably influenced by age difference – diabetic patients were older (the mean difference was 13,8 years, p=0,001).

Higher levels of blood ACTH, urinary free cortisol and longer duration of symptoms were observed along with smaller hippocampal volumes in study group (not significant).

Conclusions

1. Volumetric brain measurements obtained with 3T MRI system using isovolumetric T1-weighted images showed significantly smaller brain volume and gray matter volume along with preserved hippocampal volume in Cushing's disease patients compared to healthy controls.
- 2.

3. Duration of hypercortisolemia has a significant negative impact on right hippocampal tail volume and both hippocampal tails volume.
4. High abnormal urinary free cortisol levels are correlated with significantly lower volume of right hippocampus CA3 region.
5. Differential diagnosis of atypical for age brain atrophy (reduction of brain volume) should include hypercortisolemia.