

Diagnostyka otępienia przy pomocy protonowej spektroskopii MR

DOI:

Katedra Radiologii Uniwersytet Jagielloński
Collegium Medicum
Zakład Diagnostyki Obrazowej
Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie
Kierownik Katedry Radiologii UJ CM:
Prof. dr hab. med. *Andrzej Urbanik*

Dodatkowe słowa kluczowe:
otępienie
choroba Alzheimera
otępienie naczyniopochodne
1HMRS

Additional key words:
dementia
Alzheimer's disease
vascular dementia
1HMRS

Cel: Celem pracy było określenie, przy pomocy protonowej spektroskopii MR (1HMRS), wyznaczników procesów degeneracyjnych w starzejącym się mózgu, ze szczególnym uwzględnieniem otępienia typu Alzheimera. **Materiał i metody:** Materiał stanowi 152 osób, które podzielono na cztery grupy: kontrolna Y (44 osoby, śr. wiek 64,6 lata) i 3 grupy chorych u których rozpoznano otępienie. Grupa A (47 chorych, śr. wiek 65,6) z otępieniem typu Alzheimera, Grupa N (46 chorych, śr. wiek 64,8) z otępieniem naczyniowo-pochodnym i grupa M (15 chorych, śr. wiek 65,3) zakwalifikowanych jako otępienie mieszane. **Badania obrazowe (MRI) i spektroskopowe (1HMRS)** wykonano przy pomocy systemu MR Signa Horizon 1,5 T (GEMS) z użyciem standardowej cewki objętościowej, głowowej. Stosowano metodę spektroskopii protonowej pojedynczego vokselu (SVS) lokując VOI w: okolicy czołowej [1], przykomorowej [2], ciemniowo-potylicznej [3] i hipokampie [4]. Dokonywano oceny jakościowej widma (ocena profilu) a także ilościowej obliczając względne stosunki stężeń (WSS) wybranych metabolitów (NAA, Cho, ml, Cr); stężenie Cr przyjęto jako standard wewnętrzny. Dokonano szczegółowej analizy wszystkich a następnie porównania w stosunku do grupy Y. **Wyniki:** Widma 1HMRS u chorych z otępieniem typu Alzheimera, wykazują charakterystyczne zmiany; wzrost WSS ml/Cr oraz spadki WSS NAA/Cr i NAA/ml; prawie wszędzie istotnie statystyczne. Wyraźnie widoczna jest także zmiana profilu widma: obniżenie piku NAA i uniesienie ml. W wynikach WSS pacjentów z otępieniem naczyniowo-pochodnym nie doszukano się charakterystycznych zmian zarówno w ocenie ilościowej jak i jakościowej widma. Można jednak stwierdzić, że pojawienie się pików Lip i Lac upoważnia do wnioskowania o naczyniowym charakterze otępienia. W przypadku otępienia o typie mieszanym, w analizie ilościowej nie stwierdzono charakterystycznych zmian. Jednak w analizie jakościowej, u pacjentów z tej grupy prawie zawsze po-

Objective: The objective of this study was to find the determinants of degenerative processes in the ageing brain, with the particular emphasis on Alzheimer-type dementia, using MR proton spectroscopy (1HMRS). **Material/Methods:** The sample consisted of 155 persons investigated who were divided into four groups: the control group Y (44 persons, the mean age of 64.6 years) and 3 groups of patients diagnosed with dementia. Group A (47 persons, the mean age of 65.6 years) with Alzheimer-type dementia, group N (46 patients, the mean age of 64.8 years) with vascular dementia and Group M (15 patients, the mean age of 65.3 years) with mixed type dementia. **Imaging (MRI) and spectroscopic (1HMRS) examinations** were performed using MR Signa Horizon 1.5 T system (GEMS) with the use of a standard volume head coil. A single voxel spectroscopy (SVS) was used, with VOI located in the following areas: frontal [1], paraventricular [2], parieto-occipital [3] and the hippocampus [4]). Qualitative analysis of the spectrum was made (the profile analysis) as well as quantitative analysis and the relative concentration ratios (RCR) were calculated for selected metabolites (NAA, Cho, ml, Cr); the Cr concentration was assumed as the internal standard. Detailed analysis of each group was made followed by the comparison with Group Y. **Results:** 1HMRS spectra in the patients with Alzheimer-type dementia reveal characteristic changes: the increase in ml/Cr RCR and the decrease in NAA/Cr and NAA/ml RCRs, which were statistically significant almost for all the locations. There is a clear change in the spectrum profile: the lowered NAA peak and elevated ml. In the RCRs of the patients with angiogenic dementia no characteristic changes were found either in the quantitative or qualitative spectrum analyses. On the other hand, the appearance of Lip and Lac peaks allows coming to the conclusion indicating the angiogenic character of dementia. In the case of mixed type dementia no characteristic changes were found in

Adres do korespondencji:
Katedra Radiologii UJ CM
31-501 Kraków, ul. Kopernika 19,
Tel.: 124247761; Fax: 124247391
e-mail: aurbanik@mp.pl

jawiał się uniesiony pik ml. Pojawienie się pików Lip i Lac, przy uniesionym piku ml, upoważnia do wnioskowania o mieszanym charakterze otępienia.

Wnioski: Na podstawie otrzymanych wyników można stwierdzić, że zarówno dane uzyskane z analizy WSS wybranych metabolitów (NAA, Cho, Cr, ml) jak i obrazy widm pozwalają na różnicowanie pacjentów z otępieniem o typie Alzheimerera.

Na początku XX wieku neurologia zajmowała się przede wszystkim takimi chorobami jak kiła układu nerwowego, gruźlicze zapalenie opon mózgowych, czy stwardnienie rozsiane. Jakby na marginesie zajmowano się jedynie dwoma zaburzeniami związanymi ze starością - udarem i chorobą Parkinsona. Na początku XXI wieku na czoło zaburzeń wieku podeszłego wysuwa się otępienie występujące, według różnych statystyk, u 10% osobników w wieku powyżej 65 lat, a sięgające nawet do 50% w grupie powyżej 80 lat. Spośród licznych stanów patologicznych, dla których wykładnikiem klinicznym jest otępienie, szczególnie znaczenie przypisuje się chorobie Alzheimerera (AD), a także otępieniu pochodzenia naczyniowego. Wraz z postaciami mieszanymi odpowiedzialne są one za 90% przypadków otępienia: otępienie AD za 70% (50-75% wg różnych statystyk), naczyniowe 10-20% [2,15]. W Polsce na chorobę Alzheimerera choruje około 250 tys. osób; na całym świecie jest ich około 15 mln. Szacuje się, że po 2000 r. na chorobę Alzheimerera zapada na świecie co drugi człowiek po 85. roku życia.

Otępienie to zespół objawów spowodowanych chorobą mózgu, zwykle przewlekłą i postępującą, charakteryzujący się obniżeniem sprawności intelektualnej, zmianami osobowości, zaburzeniami pamięci i orientacji, zmniejszeniem zdolności do koncepcyjnego myślenia a także częstych zmian afektu. Należy zwrócić uwagę, że następuje zachowanie świadomości. Ważnym elementem diagnostycznym jest czas trwania – nie można bowiem rozpoznać otępienia zbyt pochopnie a w wątpliwych przypadkach winno się oceniać stan kliniczny chorego co kilka tygodni. Rozpoznanie otępienia następuje metodami klinicznymi przy pomocy testów neuropsychologicznych i obserwacji zachowań pacjenta. Kolejnym krokiem jest ustalenie podłoża zespołu otępiennego. Proces ten jest również, w dalszym ciągu, postępowaniem klinicznym. W rozpoznaniu i ocenie otępienia stosuje się: krótkie kwestionariusze i skale (najczęściej test MMSE – *Mini Mental State Examination*), wielostopniowe zbiory testów (np. CAMDEX – *Cambridge Mental Disorders of the Elderly Examination*), skale oceniające zmiany zachowania i głębokość zaburzeń funkcjonowania chorego (najczęściej Skala Aktywności Codziennej – ADL i Skala Aktywności Złożonej Katza – IADL). Z kolei w ustalaniu podłoża procesu otępiennego stosuje się szereg klinicznych kryteriów rozpoznawczych wypracowanych przez różne zespoły: ICD-10, DSM-IV, NINCDS-ADRDA czy NINDS-AIREN [1].

the quantitative analysis. However, in the qualitative analysis in the patients in that group an elevated ml peak always occurred. The appearance of Lip and Lac peaks with elevated ml peak allows coming to the conclusion indicating the mixed character of dementia.

Conclusions: On the base of the results obtained it may be concluded that both the data of the analysis of the RCRs for selected metabolites (NAA, Cho, Cr, ml) and spectra allow the diagnosis of Alzheimer-type dementia.

Zastosowanie tomografii komputerowej (TK) a następnie metody rezonansu magnetycznego (MR) stworzyło możliwość przyżyciowej oceny morfologii mózgu. W przypadku otępienia, metody te pozwalają na wyłączenie zmian rozrostowych, udarowych czy pourazowych jako przyczyny zaburzeń pamięci czy intelektu. TK i MR pozwalają także na uwidocznienie zmian związanych ze starzeniem – drobnych rozsianych ognisk w istocie białej mózgu, leukoaraiosis, ognisk w obrębie ośrodków podkorowych układu pozapiramidowego, poszerzonych przestrzeni okołonaczyniowych (*Virchowa-Robina*) a także zaniku pólkul mózgowych. Zanik jest najbardziej charakterystyczną cechą inwolucji mózgu. Jak ustalono na podstawie badań autopsyjnych, masa mózgu zmniejsza się w okresie od 3 do 8 dekad życia o ok. 10%. W wielu pracach starano się wykazać związek zaniku z otępieniem a nawet znaleźć korelację między postacią zaniku a rozpoznaniem klinicznym. Poglądy na przydatność takiej oceny są rozbieżne, przy czym istnieje zgodność, że uogólniony zanik nie jest specyficzny dla otępienia będąc wynikiem fizjologicznego starzenia mózgu. Zwrócono jednak uwagę na wybiórczy i symetryczny charakter zaniku u pacjentów z otępieniem typu Alzheimerera,

dotyczący struktur limbicznych płata skroniowego – ciała migdałowatego i hipokampa. Wypracowano szereg metod oceny objętości hipokampa co przyczyniło się do wzrostu skuteczności diagnostycznej metod opartych na ocenie stopnia zaniku mózgu. Nakładanie się zmian w otępieniu o typie Alzheimerera na zmiany związane z fizjologicznym starzeniem a także postacię mieszane otępienia powodują, że nie można oprzeć się tylko na jednym objawie z zakresu techniki obrazowania, w dodatku pośrednim [3,7].

Mimo ogromnego postępu w obrazowaniu, nie udało się zdefiniować bezpośrednich, obiektywnych i pewnych objawów otępienia a tym bardziej takich, które umożliwiłyby określenie patogenety [24]. Rozpoznanie takie ma jednak podstawowe znaczenie dla podjęcia właściwej terapii a także dla monitorowania skuteczności. W chwili obecnej w chorobie Alzheimerera, pewne rozpoznanie możliwe jest jedynie wtedy, gdy na podstawie badania neurologicznego i neuropsychologicznego zostanie rozpoznane otępienie a jednocześnie w badaniu histopatologicznym (materiał pobrany w czasie biopsji albo sekcji) stwierdzona będzie obecność blaszek β -amyloidowych.

Taka sytuacja spowodowała koniecz-

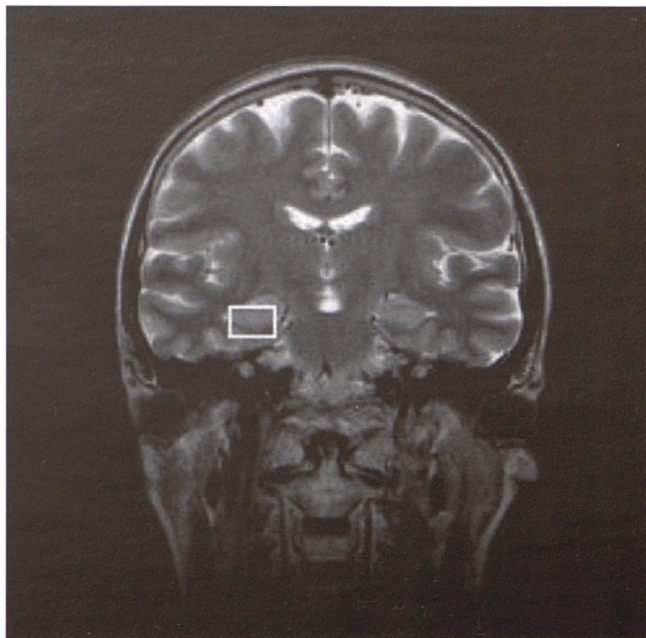
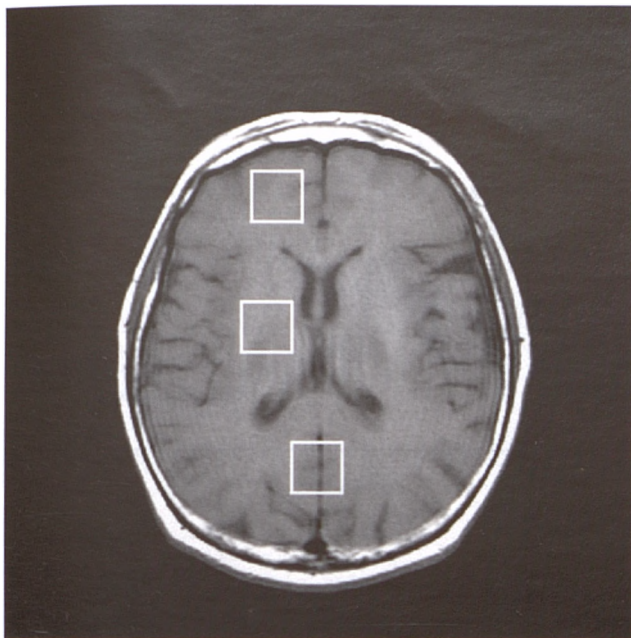
Tabela I

Średnie wartości wybranych metabolitów w badanych lokalizacjach w grupach Y, A, M i N.

The mean values for the selected metabolites in the locations investigated in Group Y, A, M and N.

WSS	lokalizacja	Y $\bar{x} \pm s$	A	wartość p	N $\bar{x} \pm s$	wartość p	M $\bar{x} \pm s$	Wartość p
NAA/Cr	1	2,18 ± 0,56	1,81 ± 0,64	0,016*	2,31 ± 1,19	0,554	1,85 ± 0,91	0,014*
	2	1,75 ± 0,27	1,74 ± 0,38	0,926	1,85 ± 0,33	0,187	1,98 ± 0,75	0,213
	3	1,90 ± 0,36	1,79 ± 0,27	0,132	2,04 ± 0,69	0,328	2,01 ± 0,86	0,914
	4	1,35 ± 0,63	1,23 ± 0,33	0,503	1,68 ± 0,83	0,179	1,74 ± 0,44	0,071
Cho/Cr	1	1,32 ± 0,67	1,29 ± 0,62	0,824	1,23 ± 0,61	0,526	1,37 ± 0,92	0,978
	2	0,91 ± 0,18	1,04 ± 0,34	0,050	1,07 ± 0,98	0,353	1,01 ± 0,56	0,533
	3	1,02 ± 0,25	1,01 ± 0,32	0,259	0,91 ± 0,53	0,287	0,89 ± 0,36	0,357
	4	0,73 ± 0,36	1,36 ± 1,10	0,038*	0,92 ± 0,38	0,113	0,80 ± 0,38	0,689
ml/Cr	1	1,05 ± 0,57	1,20 ± 0,88	0,405	0,93 ± 0,39	0,258	1,06 ± 0,62	0,807
	2	0,61 ± 0,19	0,80 ± 0,28	0,002**	0,88 ± 0,80	0,080	0,96 ± 0,81	0,062
	3	0,87 ± 0,29	1,04 ± 0,27	0,010**	0,85 ± 0,50	0,902	0,80 ± 0,25	0,498
	4	0,81 ± 0,33	1,28 ± 0,45	0,045*	0,89 ± 0,41	0,527	1,23 ± 0,65	0,142
NAA/ml	1	2,88 ± 1,18	1,97 ± 0,72	0,001***	2,96 ± 1,67	0,836	2,45 ± 1,76	0,130
	2	3,12 ± 1,05	2,53 ± 0,80	0,010**	3,19 ± 1,53	0,813	3,20 ± 2,29	0,213
	3	2,43 ± 0,65	2,03 ± 0,69	0,015*	3,12 ± 1,79	0,045*	2,67 ± 0,94	0,159
	4	1,66 ± 0,57	1,60 ± 0,98	0,086	2,24 ± 1,32	0,106	1,68 ± 0,80	0,789

*p<0,05; **p<0,01 ***p<0,001



Rycina 1
1HMR - VOI było lokalizowane w następujących obszarach mózgu.
1HMR - VOI was located in following areas of the brain.

ność poszukiwania innych metod [5], które w bezpośredni sposób pozwoliłyby określić stan metabolizmu mózgu. Jedną z możliwości przekroczenia barier jakie stwarza obrazowanie okazała się spektroskopia rezonansu magnetycznego [22].

Cel pracy

Celem pracy jest określenie, przy pomocy protonowej spektroskopii MR (1HMR), wyznaczników procesów degeneracyjnych w starzejącym się mózgu, ze szczególnym uwzględnieniem otępienia typu *Alzheimera*.

Materiał i metody

Materiał stanowi 152 osób, które podzielono na cztery grupy:

Grupa kontrolna Y, złożona z 44 osób (średnia wieku – lat) – bez zaburzeń intelektualnych i w badaniach klinicznych (typ starzenia korzystnego) z różnym stopniem wykształcenia – od podstawowego do wyższego; u wszystkich wyłączone urazy czaszkowo-mózgowe, uzależnienia od leków, alkoholu, zatrucia a także leczenie neurologiczne lub psychiatryczne.

Pozostałe grupy objęły chorych u których rozpoznano otępienie z zastosowaniem kryteriów DSM IV. Zawansowanie otępienia przedstawiono w skalach kategoryzujących: 7 punktowej Skali GDS Reinsberga, skali CDR (*Clinical Dementia Rating*) oraz 3 stopniowej ocenie według DSM IV.

Grupa A, 47 chorych (średnia wieku – 65,6 lat) u których postawiono rozpoznanie kliniczne prawdopodobnego otępienia typu *Alzheimera*; spełniało ono kryteria NINCDS-ADRDA.

Grupa N, 46 chorych (średnia wieku – 64,8 lat) z otępieniem naczyniowopochodnym u których na podstawie badań neurologicznych, neuropsychologicznych a także obrazowych (TK i MR), wykazano naczyniowy charakter procesu; spełnione zostały kryteria NINDS-AIREN. Do weryfikacji naczyniowopochodnych przyczyn otępienia wykorzystano „wskaźnik ischemiczny” *Hachinski*.

Grupa M, 15 chorych (średnia wieku – 65,3 lat) z prawdopodobną chorobą *Alzheimera* oraz zmianami naczyniowopochodnymi, których zakwalifikowano jako otępienie mieszane; zdecydował kliniczny obraz otępienia, wraz z wynikami testów neuropsychologicznych su-

gerujący otępienie typu *Alzheimera* u chorych ze stwierdzonymi obrazowymi zmianami naczyniopochodnymi w mózgowiu.

U wszystkich badanych osób wykonano badanie neuropsychologiczne, które obejmowało zestaw 6 testów pozwalających na ocenę czynności poznawczych: test MMSE, XXX, test fluencji słownej, test „100-7”, test łączenia punktów (wersja A i B) i krzywą uczenia się dziesięciu słów w pięciu próbach. Osoby te przebywały w obserwacji klinicznej przez 24 miesiące po wykonaniu diagnostyki MR. Dopiero po tym okresie ustalono ostateczne rozpoznanie kliniczne i włączono je do poszczególnych grup.

Badania obrazowe (MR) i spektroskopowe (1HMR) wykonano przy pomocy systemu MR Signa Horizon 1,5 T (GEMS) z użyciem standardowej cewki objętościowej, głowowej; różnica między oboma badaniami wynosiła maksymalnie 1 tydzień.

Pierwszym etapem w badaniu 1HMR było otrzymywanie obrazu lokalizacyjnego T1- zależnego w przekrojach poprzecznych i czołowych (lokalizacja VOI w hipokampie).

Następnie stosowano metodę spektroskopii protonowej pojedynczego woksela (SVS) a VOI o wymiarach 2x2x2 cm (w obrębie hipokampa umieszczano VOI o mniejszych wymiarach dostosowanych każdorazowo do wielkości tej struktury anatomicznej) umieszczano zawsze w okolicy czołowej [1], trykomorowej - rzut jąder podkorowych [2], ciemieniowo-potylicznej - tylny zakręt obręczy [3] i hipokampie [4] (rycina 1). Do lokalizacji VOI używano wyłącznie metody PRESS, a do wybiórczego tłumienia sygnału od cząsteczek rozpuszczalnika przed nieselektywnym wzbudzeniem całego zakresu częstotliwości, techniki CHESS.

Badania 1HMR wykonywano według sekwencji z następującymi stałymi parametrami:

Plane - Axial, Mode - 2D, Pulse Seq - Spin Echo, Psd Nam - probe-p, Probe - p CVs, scan model - 1.0, total number scans - 128

Scan Timing Screen: TE - 35ms, TR - 1500ms
Scanning Range Screen: FOV - 24cm, Slice Thickness - 20mm

Acquisition Timing Screen: Freq - 256, Phase - 160, NEX - 8.0, Phase FOV - 1.0, Freq Dir A / P, Total time - 3.42min

Dane przetwarzano używając firmowego programu S.A./GE (GEMS). Analizę przeprowadzano w kolejnych etapach. W pierwszym etapie była to ocena jakościowa - analiza profilu widm. W tym celu dokonywano analizy opisowej według stałego schematu z uwzględnieniem

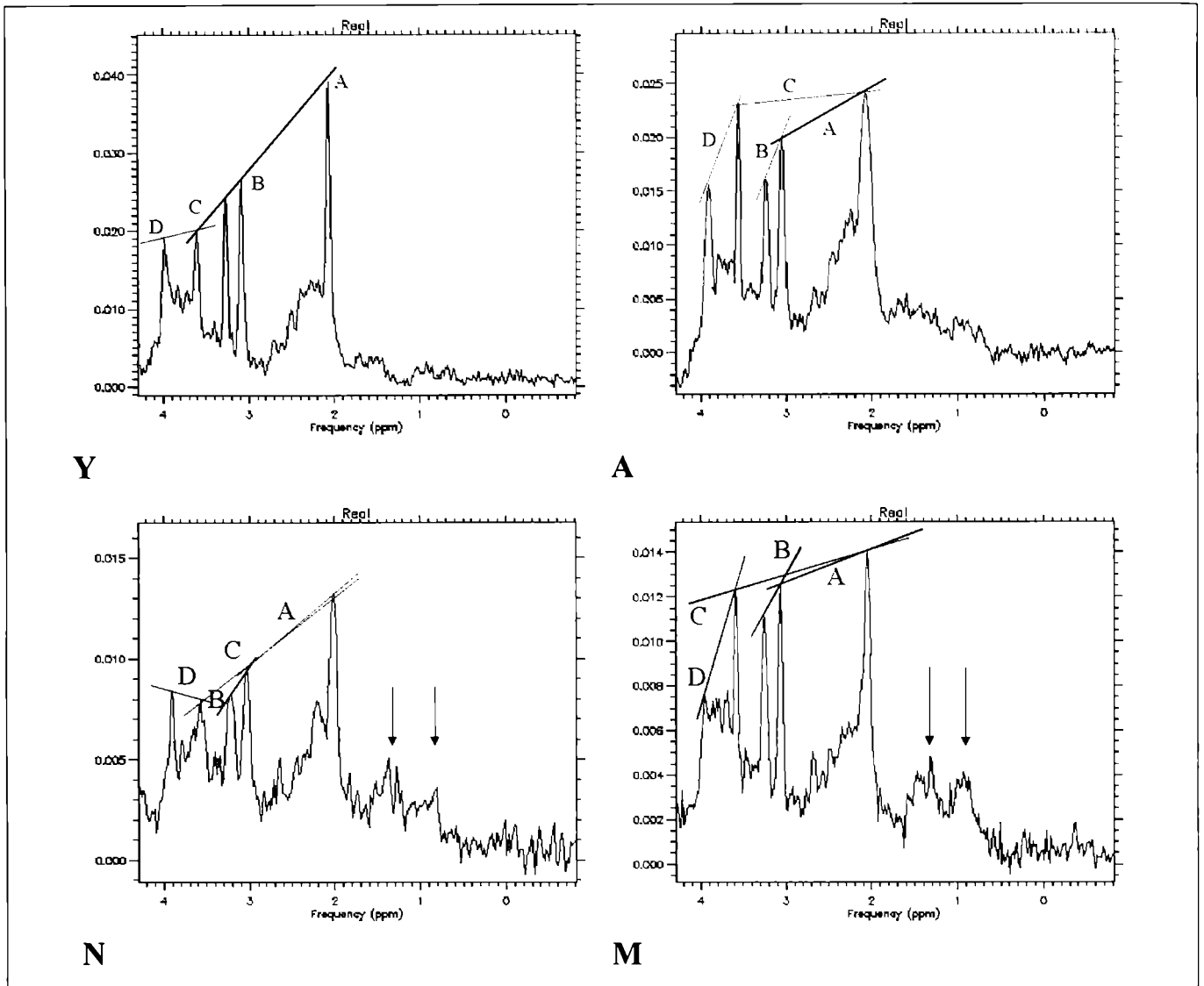
przebiegu czterech prostych (nachylenie do osi x). Kolejne proste przechodzące przez wybrane dwa pikie oznaczono odpowiednio: A (piki NAA-Cr), B (piki Cr-Cho), C (piki NAA-ml), D (piki ml-Cr).

W etapie ilościowym obliczano względne stosunki stężeń wybranych metabolitów (NAA, Cho, ml, Cr) przyjmując stężenie Cr jako standard wewnętrzny. Ocenę różnic WSS pomiędzy badanymi grupami przeprowadzono testem *t-Studenta* dla prób niezależnych lub testem nieparametrycznym *Mann-Whitneya*. We wszystkich testach statystycznych określano poziomy istotności: $p < 0,05$ (*), $p < 0,01$ (**), $p < 0,001$ (***)

Wyniki

Analizując wyniki obliczeń można stwierdzić, że widma 1HMR mózgu, u chorych z otępieniem typu *Alzheimera*, wykazują charakterystyczne zmiany w porównaniu z osobnikami z odpowiadającej wiekowi grupy kontrolnej (tabela 1). We wszystkich lokalizacjach stwierdza się spadek WSS NAA/Cr (statystycznie istotny w okolicy czołowej) i wzrost WSS ml/Cr (istotny statystycznie prawie we wszystkich lokalizacjach). Najbardziej wyrażony jest jednak spadek WSS NAA/ml, istotny statystycznie we wszystkich badanych lokalizacjach. Największa różnica w WSS analizowanych metabolitów występuje dla ml i dotyczy szczególnie lokalizacji 4 (hipokamp).

Oprócz oceny ilościowej, poddawano analizie jakościowej widma osobników grup Y i A. Na rycinie 2 przedstawiono typowe widma charakterystyczne dla obu w/wym grup z naniesionymi liniami A, B, C i D. Oba widma różnią się zdecydowanie. Dla grupy A: linia A ma wyraźnie poziomy przebieg co odpowiada obniżeniu piku NAA. Linia D przyjmuje wyraźnie stromy przebieg wskutek wzrostu stężenia ml. Następstwem jednoczesnego spadku stężenia NAA i wzrostu ml jest zbliżony do poziomego przebieg linii C. Linia B także zmienia przebieg na bardziej poziomy wskutek niewielkiego wzrostu stężenia Cho. W tym rodzaju analizie (jakościowa) stwierdzono, że najczęstszym „objawem” było uniesienie piku ml w



Rycina 2
Porównanie typowych widm osobnika starego zdrowego, oraz pacjentów z grup A, N i M.
 The comparison of 1HMRS spectra of healthy individuals in Group Y and patients in Group A, N and M.

widmie z lokalizacji VOI w hipokampie (rycina 3).

Widma 1HMRS mózgu, u pacjentów z otępieniem typu naczyniowego, w większości przypadków nie wykazują charakterystycznych zmian (tabela I) w porównaniu z osobnikami z odpowiadającej wiekowo grupie kontrolnej. Jednak w pewnym odsetku można stwierdzić pojawiające się piki Lac i Lip (w niniejszej pracy odpowiednio w 46,9 i 53%), których nie stwierdzono zarówno w widmach osobników kiedy starzenie przebiega fizjologicznie ale także brak ich jest u chorych z otępieniem typu *Alzheimer*a. Warto zwrócić uwagę, że w przeciwieństwie do otępienia typu AD, wartości WSS NAA/ml w tej grupie rosną nieznacznie. Profile widm z grupy N (rycina 2) różnią się nieznacznie w stosunku do profilu widm z grupy Y. W określonym wcześniej odsetku dodatkowo pojawiają się uniesione piki Lac i Lip (zaznaczono je na prezentowanym widmie).

Widma 1HMRS mózgu, u pacjentów z otępieniem typu mieszanego charakteryzują się znaczną zmiennością (tabela I). Brak w nich cech, które można określić jako typowe. Kiedy stwierdza się spadek WSS

NAA/Cr a także wzrost WSS ml/Cr (podobnie jak u chorych z otępieniem typu *Alzheimer*a) a dodatkowo pojawiają się piki Lac i Lip (podobnie jak w otępieniu typu naczyniopochodnego), wtedy obraz widma może sugerować otępienie o typie mieszanym. Podobnie trudno jest mówić o typowym profilu widma w ocenie jakościowej (rycina 2).

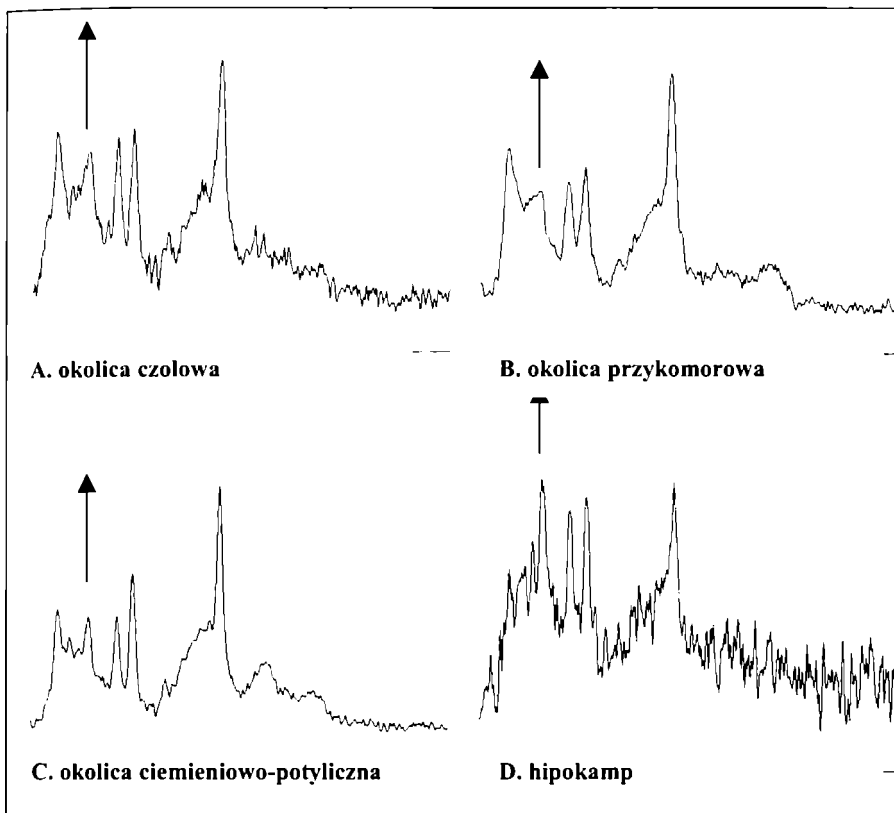
Dyskusja

Pierwsze doświadczenia z użyciem 1HMRS w diagnostyce otępienia pochodzą z roku 1993. W pracy Shino i wsp. porównano 7 chorych z rozpoznanym otępieniem o typie *Alzheimer*a z 26 osobową grupą kontrolną [25]. VOI o objętości 27 ml lokalizowano w rejonie wyspy. Stwierdzono spadek WSS NAA/Cr o 30% i niewielki, nieistotny statystycznie, wzrost WSS Cho/Cr. W okresie 1993-98, w literaturze światowej, ukazało się 11 ważnych artykułów [19] opisujących zmiany widma 1HMRS u pacjentów z otępieniem typu *Alzheimer*a.

Początkowo publikowane prace przedstawiały próbę określenia przy pomocy 1HMRS, otępienia o typie *Alzheimer*a w stosunku do grupy zdrowych pacjentów [13].

We wszystkich pracach potwierdzano spadek stężenia NAA i uznano to za podstawową cechę otępienia. W niektórych pracach zwracano uwagę na występowanie uniesionego piku Cho (bez cech istotności statystycznej). Nie stwierdzono przy tym korelacji pomiędzy wynikami 1HMRS a nasileniem zaniku mózgu u chorych, uwidocznionym w obrazowaniu MR, czego przyczyną upatrzono się w występowaniu reaktywnej gliozy. Autorzy zinterpretowali spadek sygnału NAA jako skutek utraty neuronów w istocie szarej i utraty lub uszkodzenia struktur axonalnych w istocie białej. Wyższy sygnał Cho tłumaczono jako wynik zmian w błonie komórkowej. Porównując osobników zdrowych młodych i starych nie stwierdzono różnic w widmach 1HMRS. Nie stwierdzono także różnic w zależności od płci. [16,21,26].

W związku ze stwierdzeniem wybiórczego zaniku hipokampa w otępieniu AD, N. Schuff [29] przeprowadził badania oceniające stężenia bezwzględne NAA, Cho i Cr a także objętość tej struktury. Stwierdzono, że w lokalizacji hipokampa zarówno spadek stężenia NAA jak i zanik były statystycznie



Rycina 3
Porównanie widm 1HMRS w czterech różnych lokalizacjach mózgu u tego samego pacjenta z podejrzeniem otępienia.
The comparison of 1HMRS spectra from four different localizations of the brain from the same patient diagnosed with dementia.

istotnie bardziej nasilone u chorych w stosunku do grupy kontrolnej i skorelowane ze sobą. Autorzy zasugerowali połączenie pomiaru stopnia atrofii hipokampa i oceny jego widma 1HMRS.

Miller B.C. i wsp [17] analizowali grupę pacjentów AD i 10 zdrowych osobników. VOI lokalizowano w okolicy potylicznej oraz ciemieniowej. W obu lokalizacjach stwierdzono spadek WSS NAA/Cr a także wzrost WSS mI/Cr, co po raz pierwszy odnotowano w literaturze. Nie stwierdzono statystycznie istotnego wzrostu WSS Cho/Cr. Od czasu pracy Millera, w coraz większej liczbie prac analizowano zachowanie się mI i przypisywać zaczęto temu metabolitowi ważną rolę w wykrywaniu i różnicowaniu otępienia [9]. Dodatkowo, relację między poziomem mI a oceną aktywności poznawczej zbadali A.M.Salvan i wsp. [27]. Stwierdzono korelację pomiędzy wzrostem wartości mI a spadkiem wartości testu MMSE. Nie stwierdzono takich korelacji w przypadku poziomu NAA i Cho. W odniesieniu do wszystkich metabolitów nie stwierdzono powiązania zmian poziomów ich stężeń w odniesieniu do wieku i okresu trwania choroby.

Jako bardzo ważna, oceniona została praca Shonk i wsp [28] w której przebadano 114 chorych z otępieniem (w tym 65 z otępieniem AD) i 32 osobową grupę kontrolną. Stwierdzono u chorych AD istotnie statystyczny spadek WSS NAA/Cr i NAA/mI a wzrost WSS mI/Cr, bez zmian w WSS Cho/Cr. U pacjentów z innymi rodzajami otępienia stwierdzono tylko statystycznie istot-

ny spadek NAA/Cr. Oceniono czułość metody na 83% a specyficzność 98% przy użyciu do oceny WSS mI/NAA w różnicowaniu chorych AD w porównaniu do zdrowych. Używając WSS mI/Cr do różnicowania otępienia AD od innych rodzajów osiągnięto odpowiednio czułość 82% i specyficzność 64%.

Reakcją na w/wym pracę był komentarz Resnick [23] kwestionujący takie optymistyczne wnioski ale wskazujący na 1HMRS jako nową możliwość wglądu w patogenezę choroby. Autorka uznała, że 1HMRS winna być stosowana jedynie w łączności z metodami klinicznymi i neuropsychologicznymi.

Możliwość różnicowania otępienia AD i fizjologicznego procesu starzenia ocenili włoski zespół pod kierunkiem Parnetti [20]. Zwrócono uwagę, że istotny statystycznie spadek WSS NAA/mI w istocie szarej pozwala na różnicowanie pomiędzy chorymi AD a zdrowymi starymi osobnikami.

W stosunku do ustalonych poglądów co do wyników 1HMRS u chorych z AD, ciekawa była praca w której Klunck i wsp. ocenili badania PMRS i 1HMRS 90 próbek uzyskanych od 19 chorych zmarłych a wcześniej cierpiących na otępienie typu *Alzheimer*. Stwierdzono wzrost stężeń mioinozytolu, asparagianinu, L-glutaminaianu, które to wzrosty oceniono jako mogące być specyficzne dla tego typu otępienia [14].

Jednocześnie z próbami znalezienia metabolicznych wyznaczników otępienia AD rozpoczęto poszukiwanie możliwości różnicowania otępienia naczyniopochodnego i typu *Alzheimer*. Podsumowanie tych badań

przyniosła praca Schuff i wsp., w której analizowali grupę 108 osób. Analizując uzyskane wyniki uznali, że na podstawie oceny poziomu stężenia NAA, możliwość różnicowania otępienia AD od naczyniopochodnego wynosi 79-89% [30].

Podsumowując wcześniejsze prace można stwierdzić, że w ich wyniku ustalono, że w przypadku pacjentów z otępieniem AD dominuje wzrost pików mI i spadek NAA oraz odpowiednio WSS mI/Cr i NAA/Cr. Mioinozytol znajduje się w wyłącznie w astrocytach określany jest jako marker astrocytarny a jego wzrost, w tym przypadku koreluje z wzrostem ilości gleju. Spadek stężenia N-acetyloasparagianinu, będącego markerem neuronalnym, odpowiada z kolei utracie neuronów [9, 12].

Należy przy tym zwrócić uwagę, że zgodnie z tym co podkreślają autorzy wielu, w tym nowszych opracowań zmiany metaboliczne w mózgach chorych z otępieniem nie są tylko prostym odzwierciedleniem spadku liczby neuronów jak również następowego wzrostu ilości komórek gleju. Nie są to także zmiany charakterystyczne wyłącznie dla otępienia typu *Alzheimer* bowiem mogą występować u osób bez klinicznych cech otępienia - chociażby w przypadku łagodnych zaburzeń poznawczych. Jednak w sytuacjach kiedy na podstawie objawów klinicznych rozpoznaje się otępienie, właśnie techniki 1HMRS z dużym prawdopodobieństwem pozwala różnicować pacjentów z AD [4, 6, 8, 10, 18].

W pewnym sensie rodzajem walidacji metody 1HMRS jest praca Kantarci i wsp. w której porównano próbki tkanki mózgowej pobrane od osób, które przed śmiercią cierpiały na AD a u których za życia wykonywano badanie 1HMRS. Potwierdzono wysoką przydatność 1HMRS a dodatkowo zwrócono uwagę, że może być metodą oceniającą progresję choroby [11].

W zestawieniu z najważniejszymi pracami jakie ukazały się w światowym piśmiennictwie, autor we własnej pracy porównał grupę 108 chorych z otępieniem ze ściśle wyselekcjonowaną 44 osobową grupą kontrolną (zdrowi, starzy osobnicy). Dodatkowo przeprowadził analizę widm 1HMRS pacjentów w zależności od rozpoznanego rodzaju otępienia. Autor stwierdził przydatność następujących parametrów które wykazywały istotne statystyczne zmiany: spadek NAA/Cr, wzrost mI/Cr a także spadek, stworzonego na potrzeby takiej oceny, wskaźnika NAA/mI. Wyniki własne upoważniają do traktowania powyższych metabolitów jako biomarkerów w otępieniu typu AD. Nie doszukano się przy tym istotnych statystycznie zmian w stężeniu innych metabolitów, w tym Cho.

Analizując wyniki WSS pacjentów z otępieniem naczyniowopochodnym nie doszukano się charakterystycznych zmian zarówno w ocenie ilościowej jak i jakościowej widma. Można jednak stwierdzić, że pojawienie się pików Lip i Lac upoważnia do wnioskowania o naczyniowym charakterze otępienia.

Pojawienie się pików Lip i Lac, przy uniesionym pików mI, upoważnia do wnioskowania o mieszanym charakterze otępienia.

W sumie własne wyniki w przedstawionej pracy potwierdzają uzyskane rezultaty czolowych zespołów badawczych i pozwalają na włączenie metody jako rutynowej w diagnostowaniu i różnicowaniu otępienia.

Wnioski

1. Na podstawie otrzymanych wyników można stwierdzić, że zarówno dane uzyskane z analizy WSS wybranych metabolitów (NAA, Cho, Cr, ml) jak i obrazy widm pozwalają na różnicowanie pacjentów z otępieniem o typie *Alzheimer*a.

2. Obecność w widmie 1HMRS mózgowia, pacjentów z otępieniem, pików Lac i Lip, przemawia za charakterem naczyniowo-pochodnym lub mieszanym procesem.

3. U tego samego pacjenta, zarówno w analizie ilościowej jak i jakościowej, w znacznym odsetku przypadków widoczne są różnice w ekspresji odchyleń od stanu prawidłowego w różnych lokalizacjach. Dlatego protokół badania 1HMRS winien obejmować pomiary z różnych VOI. Daje to podwójne korzyści. Po pierwsze zwiększa prawdopodobieństwo wykrycia patologii, zarówno poprzez znalezienie miejsca o największej ekspresji a po drugie pozwala na uzyskanie widma o maksymalnie korzystnym stosunku sygnału do szumu.

4. Otrzymane wyniki pozwalają uznać 1HMRS za wartościową metodę pomocniczą służącą do diagnostyki i różnicowania otępienia i włączyć ją jako element diagnostyki klinicznej. Metoda ta winna być stosowana wyłącznie w łączności z badaniami neuropsychologicznymi a także obrazowymi MR. Zespół wykonujący badania MRI i 1HMRS musi ściśle współpracować z klinicystami.

Piśmiennictwo

1. **Absher J.R., Cummings J.L.:** Cognitive and noncognitive aspects of dementia syndromes: an overview. In: *Dementia*. Burns A, Levy R. London Chapman & Hall 1994, 59.

2. **Barcikowska M., Kwieciński H.:** Choroba *Alzheimer*a: od b-amyloidu do bezradnego człowieka. *Psychiatria-Neurologia* 1997, 1, 1, 16.
3. **Brunetti A., Postiglione A., Tedeschi E. et al.:** Measurement of global brain atrophy in *Alzheimer*'s disease with unsupervised segmentation of spin-echo MRI studies. *MRI* 2000, 11, 260.
4. **Chantal S., Braun C.M., Bouchard R.W. et al.:** Similar 1H magnetic resonance spectroscopic metabolic pattern in the medial temporal lobes of patients with mild cognitive impairment and *Alzheimer* disease. *Brain Res.* 2004, 1003, 26.
5. **Demaerel Ph. (Ed):** Recent advances in diagnostic neuroradiology. *Clinical Magnetic Resonance Spectroscopy*. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 2001.
6. **Devanand D.P., Pradhaban G., Liu X., Khandji A. et al.:** Hippocampal and entorhinal atrophy in mild cognitive impairment: prediction of *Alzheimer* disease. *Neurology* 2007, 68, 828.
7. **Gołębiowski M.:** Ocena wielkości struktur płata skroniowego w tomografi komputerowej mózgu u chorych z otępieniem typu *Alzheimer*a - metodyka, wyniki, wartość diagnostyczna. *Wyd. AM, Warszawa* 1997.
8. **Jessen F., Gür O., Block W. et al.:** A multicenter 1H-MRS study of the medial temporal lobe in AD and MCI. *Neuroradiology* 2009, 72, 1735.
9. **Kantarci K.:** 1H Magnetic resonance spectroscopy in dementia. *Brit. J. Radiol.* 2007, 80, 146.
10. **Kantarci K., Jack C.R., Xu Y.C. et al.:** Regional metabolic patterns in mild cognitive impairment and *Alzheimer*'s disease A 1H MRS study. *Neurology* 2000, 55, 210.
11. **Kantarci K., Knopman D., Dickson D. et al.:** *Alzheimer* Disease: Postmortem Neuropathologic Correlates of Antemortem 1H MR Spectroscopy Metabolite Measurements. *Radiology* 2008, 248, 210.
12. **Kantarci K., Petersen R.C., Boeve B.F. et al.:** 1H MR spectroscopy in common dementias. *Brit. J. Radiol.* 2007, 80, 146.
13. **Kantarci K., Petersen R.C., Xu Y.C.:** 1H MRS in normal aging, pre-symptomatic and probable *Alzheimer*'s disease. *Proc. Intl. Soc. Magn. Reson. Med.* 1999, 7, 47.
14. **Klunk W.E., Xu C., Panchalingam K.:** Quantitative 1H and 31P MRS of PCA extracts of postmortem *Alzheimer*'s disease brain. *Neurobiol. Aging* 1996, 17, 349.
15. **Leszek J.:** *Choroba Alzheimer*a. *Wyd. Volumed, Wrocław*, 1998.
16. **Meyerhoff D.J., MacKay S., Constans J.M. et al.:** Axonal injury and membrane alterations in *Alzheimer*'s disease suggested by in vivo proton magnetic resonance spectroscopic imaging. *Ann. Neurol.* 1994, 36, 40.
17. **Miller B.L., Moats R.A., Shonk T. et al.:** *Alzheimer* disease: depiction of increased cerebral Myo-Inositol with proton MR spectroscopy. *Radiology* 1993, 187, 433.
18. **Mosconi L., Brys M., Glodzik-Sobanska L. et al.:** Early detection of *Alzheimer*'s disease using neuroimaging. *Exp. Gerontol.* 2007, 42, 129.
19. **Mukheri S.K.:** *Clinical applications of MR Spectroscopy*. Wiley-Liss, New York 1998
20. **Parnetti L., Tarducci R., Presciutti O. et al.:** Proton magnetic resonance spectroscopy can differentiate *Alzheimer*'s disease from normal aging. *Mech. Ageing* 1997, 97, 9.
21. **Pfefferbaum A.:** In vivo brain concentrations of N-acetyl compounds, creatine and choline in *Alzheimer* disease. *Arch. Gen. Psych.* 1999, 56, 185.
22. **Rai G.S., McConnell J.R.:** Brain proton spectroscopy in dementia: an aid to clinical diagnosis. *Lancet* 1999, 353, 1063.
23. **Resnick S.M., Coata P.T. Jr.:** Comments on Use Of H-1 MR Spectroscopy for Diagnosis of Probable *Alzheimer* Disease. *Radiology* 1995, 95, 14.
24. **Savoirdo M., Grisoli M.:** Imaging dementia. *Europ. Radiol.* 2001, 11, 484.
25. **Shiino A., Matsuda M., Morikawa S. et al.:** Proton magnetic spectroscopy with dementia. *Neurology* 1993, 39, 143.
26. **Tedeschi G., Bertolino A., Lundbom N. et al.:** Cortical and subcortical chemical pathology in *Alzheimer*'s disease as assessed by multislice proton magnetic resonance spectroscopic imaging. *Neurology* 1996, 47, 696.
27. **Salvan A.M., Ceccadi M., Confort-Gouny S. et al.:** Correlation between cognitive status and cerebral inositol in *Alzheimer*-type dementia. *J. Neurol.* 1998, 245, 686.
28. **Shonk T.K., Moats R.A., Gifford P. et al.:** Probable *Alzheimer* disease: diagnosis with proton MR spectroscopy. *Radiology* 1995, 195, 65.
29. **Schuff N., Amend D., Ezekiel F. et al.:** Changes of hippocampal N-acetyl aspartate and volume in *Alzheimer*'s disease. A proton MR spectroscopic imaging and MRI study. *Neurology* 1997, 49, 1513.
30. **Schuff N., Capizzano A.A., Du A.T. et al.:** Different pattern of N-acetylaspartate loss in subcortical ischemic vascular dementia and AD. *Neurology* 2003, 61, 358.