

Rola współczesnych metod obrazowania w rozpoznaniu i monitorowaniu otępienia

Jerzy Walecki¹, Agnieszka Pawłowska-Detko², Michał Adamczyk²

¹Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, CSK MSWiA w Warszawie

²Zakład Diagnostyki Radiologicznej, CSK MSWiA w Warszawie

STRESZCZENIE

Metody neuroobrazowe odgrywają coraz większą rolę w diagnostyce różnicowej otępienia. W niniejszym artykule zaprezentowano najnowsze metody obrazowania mózgowia, stosowane u pacjentów z zaburzeniami poznawczymi i otępieniem, oraz ich rolę w klasyfikacji chorych z tymi zaburzeniami. Do omówionych metod diagnostycznych należą: badania strukturalne za pomocą tomografii komputerowej i rezonansu magnetycznego, badania czynnościowe, dyfuzyjne i perfuzyjne metodą rezonansu magnetycznego, spektroskopia rezonansu magnetycznego, pozytronowa tomografia emisyjna oraz tomografia emisyjna pojedynczego fotonu.

Słowa kluczowe: metody obrazowania, zaburzenia poznawcze, otępienie, choroba Alzheimera

Wstęp

Metody neuroobrazowe odgrywają obecnie szczególnie ważną rolę w diagnostyce różnicowej otępienia. W minionych dekadach, zwłaszcza przed wprowadzeniem tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) i rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance*), rola neuroradiologa w diagnostyce demencji sprowadzała się do wykluczenia organicznych przyczyn zaburzeń poznawczych.

Dynamiczny rozwój technologiczny w ostatnich 25 latach i wprowadzenie nowych metod diagnostyki mózgu pozwoliły neuroradiologom włączyć się aktywnie w proces kompleksowego rozpoznawania i różnicowania otępienia.

Tak zwane „standardowe” badania strukturalne — CT i MRI — są od wielu lat częścią przyjętego schematu wstępnej diagnostyki pacjentów z deficytami funkcji poznawczych. Pozwalają one na wykluczenie organicznego podłoża demencji (zmiany naczyniopochodne, guzy, wodniaki, wodogłowie) oraz umożliwiają ocenę stopnia, lokalizacji i ewentualnej progresji zaniku mózgowia. Zastosowanie w MRI automatycznych i półautomatycznych metod segmentacji istoty białej i szarej oraz wprowadzenie zaawansowanego oprogramowania do obróbki danych pozwalają na precyzyjne pomiary wolumetryczne poszczególnych struktur mózgowia.

Rozwój nowych, zaawansowanych technik obrazowania, takich jak tomografia emisyjna pojedynczego fotonu (SPECT, *single-photon emission computed tomography*), pozytronowa tomografia emisyjna (PET, *positron emission tomography*), funkcjonalny rezonans magnetyczny (fMRI, *functional magnetic resonance imaging*) czy spektroskopia rezonansu magnetycznego (MRS, *magnetic resonance spectroscopy*), umożliwia nie tylko ocenę struktur mózgu, ale także śledzenie czynności poszczególnych jego obszarów, aktywności układów neuroprzebieżnikowych czy też lokalnych zaburzeń metabolicznych.

Z klinicznego punktu widzenia wielkie nadzieje wiąże się z poszukiwaniem obiektywnych, ra-

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Jerzy Walecki
 Zakład Radiologii CMKP, Centralny Szpital Kliniczny MSWiA
 ul. Wołoska 137, 02-507 Warszawa
 e-mail: rtg@cskmswia.pl; jerzywalecki@o2.pl
 Polski Przegląd Neurologiczny 2007, tom 3, 2, 69–89
 Wydawca: Wydawnictwo Via Medica
 Copyright © 2007 Via Medica

diologicznych wskaźników konwersji do otępienia u osób z grupy zwiększonego ryzyka rozwoju choroby Alzheimera (AD, *Alzheimer's disease*), na przykład nosiciele genów apolipoproteiny (APOE) czy też przypadki amnestycznego zespołu łagodnych zaburzeń poznawczych (aMCI, *amnesic mild cognitive impairment*).

Celem tego opracowania jest przedstawienie możliwości strukturalnej, czynnościowej i biochemicznej oceny mózgowia za pomocą współczesnych metod obrazowania oraz ich zastosowanie w diagnostyce pacjentów z otępieniem.

Ocena zaniku mózgowia w strukturalnych badaniach CT i MRI

W badaniach obrazowych (CT, MRI) zanik mózgowia charakteryzuje się zmniejszeniem objętości struktur (tkanek) mózgowia, co wiąże się z wtórnym poszerzeniem przylegających wewnątrzczaszkowych przestrzeni płynowych, to znaczy poszczególnych części układu komorowego lub przestrzeni podpajęczynówkowej (bruzd, zbiorników pajęczynówki). Mimo że zanik obserwuje się w większości chorób zwyrodnieniowych ośrodkowego układu nerwowego (OUN) przebiegających z demencją, nie jest on specyficzny tylko dla otępienia. W procesie fizjologicznego starzenia się mózgu, bez towarzyszących zaburzeń funkcji poznawczych, stwierdza się także różny stopień atrofii mózgowia [1]. Rolą neuroradiologa jest ustalenie, kiedy stopień ubytku tkanek mózgu przekracza normę przewidzianą dla wieku i czy jego lokalizacja może odpowiadać określonej jednostce chorobowej.

W wielu badaniach potwierdzono, że poszczególne choroby zwyrodnieniowe OUN przebiegające z otępieniem charakteryzują się odmiennym rozmieszczeniem topograficznym oraz typem (korowa, podkorowa lub korowo-podkorowa) atrofii mózgowia. Od wielu lat pojawiają się doniesienia [2–6], że już we wczesnych fazach AD widoczny jest zanik struktur układu limbicznego, zwłaszcza zlokalizowanych w przyśrodkowej części płata skroniowego (tj. hipokamp, kora śródwłochowa). Nowsze publikacje wykazują podobne zmiany u osób z aMCI — najczęściej jednak o mniejszym nasileniu [7, 8].

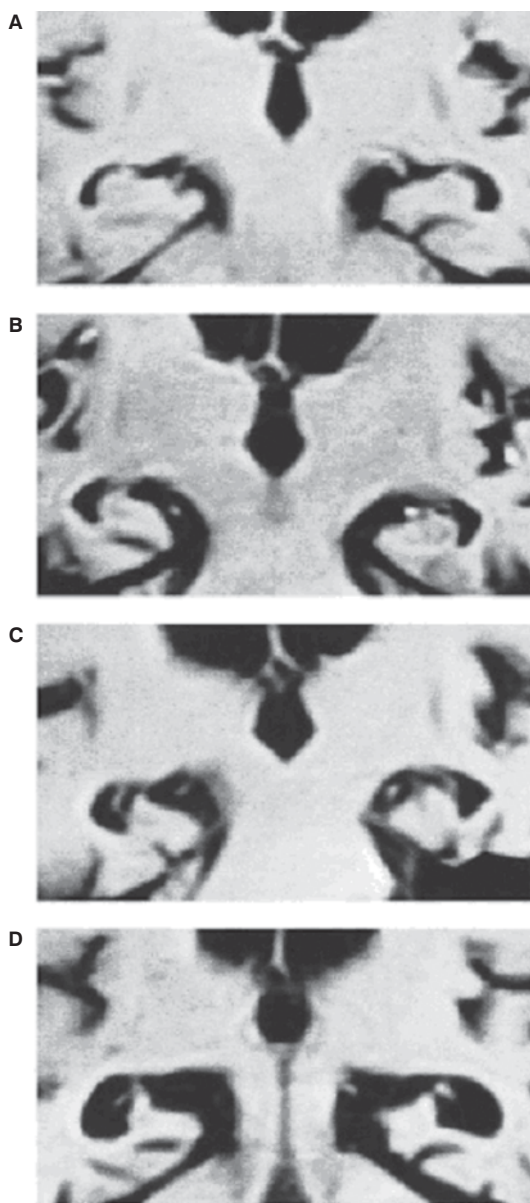
W odróżnieniu od pacjentów z AD, u osób z otępieniem z ciałami Lewy'ego (DLB, *dementia with Lewy bodies*) objętość hipokampa z reguły się nie zmniejsza [9]. Dla otępienia czołowo-skroniowego (FTD, *frontotemporal dementia*) charakterystyczny jest symetryczny zanik przednich części płatów czołowych i skroniowych [10]. Asymetryczna, naj-

częściej lewostronna, atrofia okolic skroniowych to morfologiczna cecha postępującej, niepełnej afazji, zaś jednostronny zanik przedniej części płata skroniowego charakteryzuje afazję semantyczną [11]. Chociaż w wymienionych jednostkach chorobowych zanik jest często stwierdzanym objawem, pomocnym przy stawianiu diagnozy, jego brak w badaniu obrazowym nie może wykluczyć rozpoznania choroby.

Liczne doniesienia potwierdzają zależność nasilenia objawów klinicznych (określanych w wynikach testów neuropsychologicznych) od stopnia atrofii u osób z zaburzeniami funkcji poznawczych i otępieniem [12, 13]. Pomiary objętości struktur strategicznych dla danego typu otępienia są bardzo ważne w prognozowaniu klinicznej progresji choroby, a także, u osób z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi (MCI, *mild cognitive impairment*), pozwalają oszacować ryzyko konwersji do otępienia [14, 15].

Atrofię ocenia się wieloma metodami, począwszy od subiektywnych skal opisowych, przez pomiary liniowe i planimetryczne, do skomplikowanych metod wolumetrycznych. Subiektywne określenie stopnia zaniku mózgu zależy od doświadczenia lekarza opisującego badanie. W praktyce tego typu ocena znajduje odbicie w codziennych opisach badań CT i MRI mózgowia, także u pacjentów kierowanych na badanie z przyczyn innych niż zaburzenia funkcji poznawczych. Zauważalne lokalne różnice w szerokości przymózgowej przestrzeni podpajęczynówkowej są interpretowane, w zależności od nasilenia, jako dyskretne, umiarkowane czy też znaczny **zanik korowy** danych okolic (np. płatów czołowych, okolic czołowo-skroniowych czy okolicy bruzd bocznych). Podobnie poszerzenie części lub całości układu komorowego (o ile nie towarzyszą mu objawy przesiąkania okołokomorowego czy blizny naczyniopochodne w przylegającej tkance mózgowej) interpretuje się jako **zanik podkorowy** (odpowiednio: odcinkowy lub uogólniony).

W opracowanej przez Scheltensa i wsp. [16] metodzie subiektywnej oceny stopnia zaniku struktur przyśrodkowej części płatów skroniowych (MTL, *medial temporal lobe*) u osób z chorobą Alzheimera wykorzystuje się przekroje czołowe badania MRI. Stopień atrofii ocenia się w skali od 0 do 4, biorąc pod uwagę szerokość rogu skroniowego, szczeliny naczyniówkowej i hipokampa. W klasyfikacji tej 0 odpowiada prawidłowemu obrazowi wymienionych struktur (brak cech zaniku), a 4 reprezentuje znaczny zanik (ryc. 1). Metoda ta,



Rycina 1. Subiektywna skala oceny zaniku struktur przyśrodkowych części płatów skroniowych według Scheltensa [16]: **A.** Minimalny zanik; **B.** Niewielki zanik; **C.** Umiarkowany zanik; **D.** Nasilony zanik

mimo że w dużej mierze zależy od doświadczenia lekarza opisującego badanie obrazowe, charakteryzuje się dość wysoką czułością i specyficznością (odpowiednio: 81% i 67%) oraz wykazuje korelację z wynikami testu *Mini-Mental State Examination* (MMSE) [17, 18].

Powszechnie stosowaną próbą obiektywizacji stopnia zaniku mózgowia są pomiary liniowe określonych struktur tkankowych bądź przestrzeni płynowych oraz ustalane na ich podstawie wskaźniki.

Do oceny stopnia zaniku korowego i/lub podkorowego u osób z demencją najczęściej wykorzystuje się następujące pomiary liniowe [19]:

- szerokość komory III, mierzona w najszerszym miejscu (badanie CT w płaszczyźnie poprzecznej, badanie MRI w płaszczyźnie poprzecznej lub czołowej); norma ≤ 7 mm;
- szerokość bocznej części szczeliny poprzecznej (jw.); norma ≤ 7 mm;
- wymiar międzyhakowy (jw.); norma < 30 mm;
- pomiar kątowy szerokości rogu skroniowego komory bocznej (badanie CT, płaszczyzna poprzeczna modyfikowana do długiej osi płata skroniowego);
- minimalna szerokość przyśrodkowej części płata skroniowego (płaszczyzny poprzeczne w CT i MRI); norma ≤ 7 mm;
- wskaźnik komorowo-czaszkowy Evansa, oznaczany na przekrojach CT lub MRI w projekcji osiowej w płaszczyźnie komór bocznych (stosunek maksymalnego poprzecznego wymiaru rogów przednich komór bocznych do maksymalnego, wewnętrznego poprzecznego wymiaru czaszki); norma $> 0,16-0,29$; średnio 0,23;
- wskaźnik czaszkowo-komorowy Schiersmanna, oznaczany w badaniu CT w projekcji osiowej lub w MRI w projekcji czołowej (stosunek zewnętrznego poprzecznego wymiaru czaszki do szerokości środkowej części komór bocznych); norma $> 3,5-4,0$.

Jednak wartość pojedynczych pomiarów liniowych w diagnostyce różnicowej otępienia jest kwestionowana w piśmiennictwie z racji niewystarczającej specyficzności oraz wpływu osobniczo zmiennych rozmiarów czaszki na uzyskane wyniki (nie dotyczy wymienionych wskaźników). Według aktualnych doniesień z piśmiennictwa w diagnostyce AD największą specyficzność, spośród wymienionych wymiarów, przypisuje się kątowej szerokości rogu skroniowego komory bocznej oraz minimalnej szerokości przyśrodkowej części płata skroniowego [20]. Początkowe, dość entuzjastyczne, wyniki dotyczące pomiarów odległości międzyhakowej [21, 22] zakwestionowano w kilku następujących badaniach [23–25].

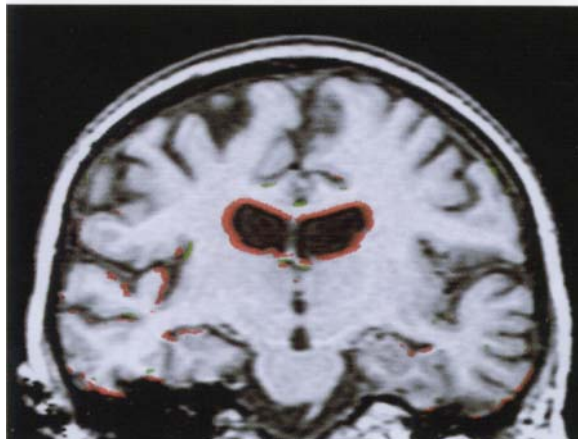
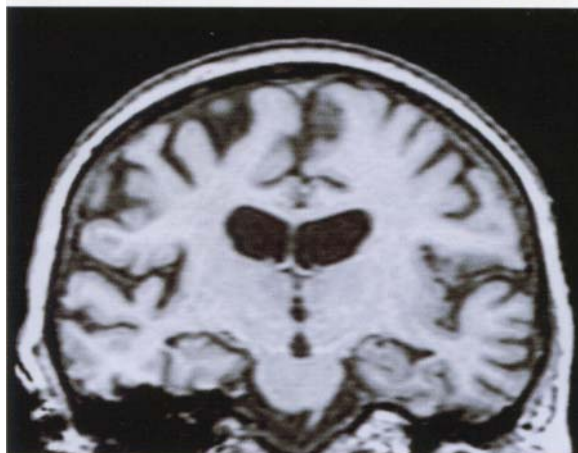
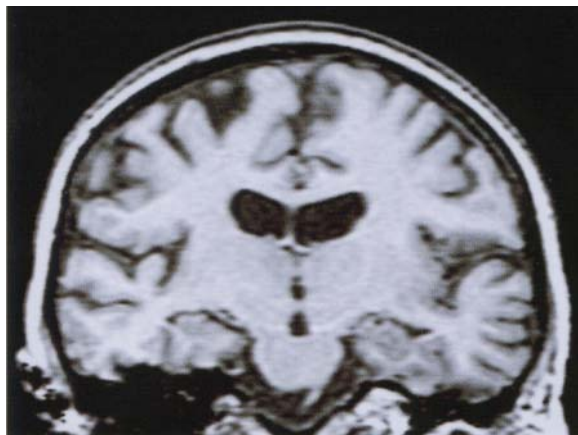
Obecnie rozwój oprogramowania służącego do obróbki danych uzyskanych w badaniu obrazowym (dotyczy głównie MRI o wysokiej rozdzielczości) pozwala na precyzyjne pomiary planimetryczne i wolumetryczne poszczególnych struktur mózgowia. Pomiary planimetryczne mogą się opierać na technice **segmentacji obszarów** wybranych do oceny — w metodzie tej wykorzystano różnice sygnału

między korą, strukturami podkorowymi a istotą białą. Do uzyskania tych obrazów wykorzystuje się obrazy MRI w sekwencji IR lub T2 w sekwencji FSE.

Automatycznie sumowane pomiary planimetryczne wybranych obszarów zainteresowania (ROI, *region of interest*) z poszczególnych warstw, po uwzględnieniu odległości między nimi, pozwalają oszacować objętość danej struktury mózgowia (dotyczy to zarówno tkanek, jak i przestrzeni płynowych). Uzyskane wartości najczęściej normalizuje się względem tak zwanej **całkowitej objętości wewnątrzczaszkowej** [26]. Obecne metody wolumetryczne to z reguły techniki półautomatyczne, w których pomiary z ręcznie zaznaczonych obszarów są automatycznie sumowane przez program według zadanego algorytmu. Wadą tych metod jest zależność od operatora — wymagają manualnego wyznaczenia granic ROI. Z tego względu w badaniach skomplikowanych przestrzennie struktur, jakimi są na przykład hipokamp czy kora śródwęczowa, wyniki uzyskane w poszczególnych ośrodkach badawczych mogą mieć niską powtarzalność, poza tym są to metody czasochłonne. Niemniej jednak obecnie umożliwiają one najdokładniejszą ocenę objętości tak ważnych w diagnostyce otępienia obszarów mózgowia, jak hipokamp, ciało migdałowate czy kora śródwęczowa, dlatego stosuje się je w większości badań klinicznych. Istnieją stosunkowo nieliczne doniesienia o próbach zastosowania w pełni automatycznych metod pomiarowych hipokampa [27].

Badania obrazowe umożliwiają także ocenę progresji zaniku w czasie trwania choroby (badania longitudinalne). Jack i wsp. [28] wykazali, że pacjenci z AD cechują się wyższym wskaźnikiem atrofii hipokampa (4–6% rocznie), w porównaniu ze zdrowymi osobami w starszym wieku (1–2% rocznie). Podobne zależności obserwowano także w korze śródwęczowej [29]. W nowszych doniesieniach [30] wykazano nawet, że u osób z AD roczny ubytek objętości jest większy w korze śródwęczowej niż w hipokampie, dlatego pomiary wolumetryczne tej struktury mogą być czułym wskaźnikiem deterioracji klinicznej u osób z AD. Natomiast zwiększony wskaźnik atrofii przyśrodkowych części płatów skroniowych u osób starszych bez deficytów poznawczych może być wskaźnikiem konwersji do MCI [31].

Szczególnie przydatne w ocenie progresji zaniku mózgu są metody umożliwiające porównanie kolejno wykonywanych badań MRI u danego pacjenta. Dzięki odpowiedniej obróbce zostają one precyzyjnie „nałożone” jedno na drugie, z nastę-



Rycina 2. Przykład porównania dwóch kolejnych badań rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*) pacjentki obciążonej rodzinnie chorobą Alzheimera, z zastosowaniem subtrakcji obu obrazów; kolorem czerwonym zaznaczono ubytek tkanki mózgowej zarejestrowany w okresie roku

pową subtrakcją wyjściowego obrazu. Pozwala to uwidocznić obszary (z reguły zaznaczane kolorem), w których doszło do zaniku w okresie między badaniami, oraz określić procentowy **ubytek mózgu** (ryc. 2). Metoda ta umożliwia detekcję nawet nie-

wielkiego zaniku mózgu, wynoszącego zaledwie 0,5% jego całkowitej objętości [32].

Techniki pozwalające na precyzyjną ocenę zmian wielkości hipokampa czy kory śródwęchowej stosuje się także w badaniach klinicznych leków, którym przypisuje się działanie hamujące proces zwyrodnieniowy w przebiegu AD. Spodziewanym morfologicznym wykładnikiem działania leku powinien być niższy roczny wskaźnik atrofii struktur strategicznych dla tej choroby.

Współczesna cyfrowa analiza planimetryczna umożliwia nie tylko ocenę pola powierzchni (wymiały), ale także intensywności sygnału w wybranym obszarze zainteresowania lub globalnie — w obrębie całego mózgowia. Porównywanie intensywności poszczególnych pikseli, tworzących obraz mózgowia w badaniu MRI, między różnymi grupami pacjentów (np. osoby wykazujące kliniczne cechy otępienia vs. zdrowe osoby starsze) leży u podstaw morfometrii bazującej na woksela (*VBM, voxel-based morphometry*). W technice tej dane z morfologicznego badania MRI są początkowo przekształcane do standardowej przestrzeni stereotaktycznej, w której następuje normalizacja całkowitej intensywności sygnału pikseli. Po takim procesie transformacji danych automatycznie przeprowadza się analizę porównawczą wartości intensywności sygnału poszczególnych pikseli w każdej anatomicznej strukturze mózgowia. W badaniach z wykorzystaniem techniki VBM [33] wykazano, że w AD, oprócz spodziewanego zaniku struktur dolno-przyśrodkowej części płatów skroniowych, stwierdza się istotny, symetryczny zanik w obszarze wysp i jąder ogoniastych.

Obrazowanie czynnościowe rezonansu magnetycznego

Obrazowanie czynnościowe rezonansu magnetycznego (fMRI), zwane także mapowaniem ośrodków korowych lub MRI zależnym od poziomu utlenowanej krwi (BOLD MRI, *blood oxygenation level-dependent MRI*), jest ważnym narzędziem umożliwiającym ocenę funkcji mózgu. Technika ta jest coraz szerzej wykorzystywana w neurologii, neurochirurgii i psychiatrii, wnosząc wiele nowych informacji dotyczących obszarów mózgu aktywnych podczas wykonywania określonych zadań, a także stopnia i kolejności aktywacji poszczególnych ośrodków u chorych, u których planuje się zabieg neurochirurgiczny, w zmianach pooperacyjnych, poudarowych, a także u pacjentów z zaburzeniami poznawczymi. Zaburzenia poznawcze, od MCI do różnych postaci demencji, to schorzenia, w któ-

rych badanie fMRI nabiera szczególnego znaczenia, między innymi dzięki możliwości kompleksowej oceny zmian strukturalnych mózgowia i jego funkcji. Dlatego technika ta wymaga szerszego omówienia.

W metodzie fMRI wykorzystuje się zjawisko lokalnego wzrostu przepływu krwi w aktywowanych regionach kory mózgowej i zmienne właściwości magnetyczne hemoglobiny, zależne od stopnia jej utlenowania. Wzrost przepływu mózgowego wiąże się ze zwiększonym dopływem tlenu w postaci oksyhemoglobiny. Stwierdzono jednak, że zużycie tlenu przez aktywne komórki nerwowe nie jest proporcjonalne do jego zwiększonej podaży. W aktywnym obszarze kory następuje więc zmiana stosunku oksyhemoglobiny do deoksyhemoglobiny, na korzyść tej pierwszej, wykazującej właściwości diamagnetyczne. **Deoksyhemoglobina — zredukowana forma hemoglobiny — jest paramagnetykiem, dlatego zmiana stosunku stężeń tych dwóch postaci hemoglobiny na korzyść diamagnetyku (oksyhemoglobiny) powoduje wydłużenie czasu T_2 i lokalny wzrost intensywności sygnału w obrębie T_2 -zależnym, co jest rejestrowane w MRI.**

Obrazowanie fMRI wymaga odpowiednio dużej rozdzielczości liniowej oraz czasowej, z tego też względu jest przeprowadzane w dwóch fazach. Pierwszą fazę stanowi badanie morfologiczne (strukturalne) wysokiej rozdzielczości. Następnie pacjent zostaje poddany stymulacji biernej lub czynnej, powodującej aktywację określonych obszarów kory mózgowej, pooddzielanej okresami spoczynku. Po zakończeniu tej części badania od uzyskanego obrazu czynnościowego w fazie stymulacji „odejmuje się” obraz o w fazie spoczynku — powstaje mapa ośrodków korowych zaangażowanych w rozwiązanie danego zadania, zwykle przedstawiana za pomocą skali barwnej nałożonej na morfologiczny obraz mózgowia. Poszczególnym kolorom przypisana jest określona intensywność rejestrowanego sygnału, zależna od stopnia wzbudzenia kory.

Badania naukowe przeprowadzane z użyciem fMRI zazwyczaj wykonuje się u dobrze współpracujących ochotników. Wyniki zadań ruchowych czy neuropsychologicznych są u nich nieporównywalnie lepsze niż u osób chorych, u których może wystąpić obniżenie percepcji, uwagi i pamięci. Z tych powodów paradygmaty badań funkcjonalnych wykorzystywane w praktyce klinicznej są odpowiednio zaprojektowane i uproszczone. Należy się ponadto liczyć z koniecznością powtarzania badań, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami poznawczymi.

Tabela 1. Lokalizacja mózgowych ośrodków funkcji poznawczych na podstawie funkcjonalnego rezonansu magnetycznego (fMRI, *functional magnetic resonance imaging*)

Wykonywana czynność	Obszary mózgowia ulegające aktywacji
Kojarzenie twarzy z nazwiskiem	Przyśrodkowa część płatów skroniowych (przednia część hipokampa, zakręt wrzecionowaty) Płat potyliczny (kora prążkowana — BA 17) Kora przedczołowa
Zapamiętywanie obrazów	Przyśrodkowa część płatów skroniowych (hipokamp, zakręt okołohipokampalny, kora węchowa)
Analiza wzrokowo-przestrzenna	Płat potyliczny (kora prążkowana — BA 17) Tylne części płatów ciemieniowych Wzgórze Jądra podkorowe
Liczenie	Dolne i środkowe płaty czołowe Górne zakręty czołowe — BA 9/6 Dodatkowa kora ruchowa — BA 4 (tylno-przyśrodkowa część płatów czołowych) L górny i środkowy płat skroniowy Zakręty wrzecionowate Górne i dolne płaciki ciemieniowe (dolna kora ciemieniowa — BA 40) Mózdzek

W badaniach czynności wyższych stosuje się wiele różnych paradygmatów, mających za zadanie uwidocznienie aktywacji mózgowych podczas wykonywania tych czynności [34]. Przykładowe funkcje poznawcze i testy stosowane do ich oceny to:

- pamięć świeża — zapamiętywanie obrazów, par słów, kojarzenie twarzy z nazwiskiem;
- analiza wzrokowo-przestrzenna — rozpoznawanie kąta ustawienia wskazówek na tarczy zegara, porównywanie przedmiotów widzianych z różnych stron;
- czynności arytmetyczne — dodawanie, odejmowanie, kontynuacja liczenia do przodu lub do tyłu.

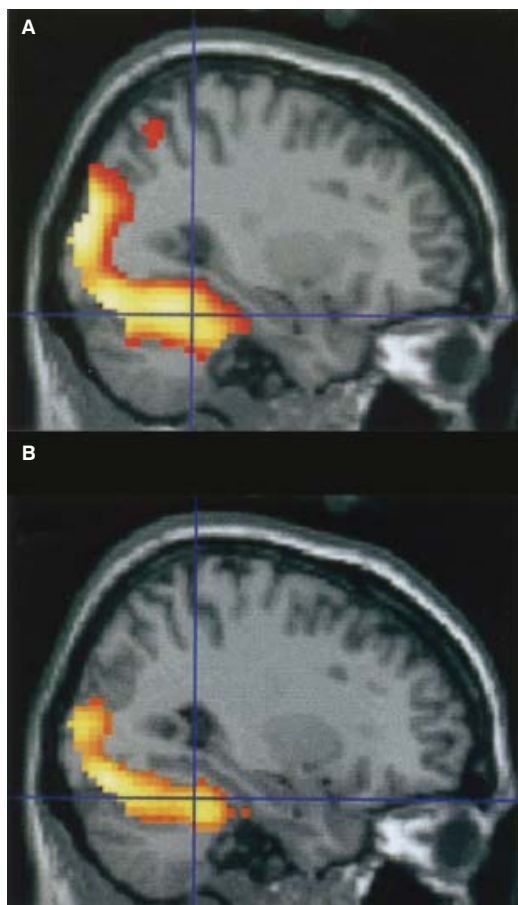
Obszary mózgowia ulegające aktywacji podczas powyższych testów wymieniono w tabeli 1.

W badaniu fMRI u pacjentów z łagodną postacią AD podczas wykonywania zadań angażujących pamięć stwierdzono aktywację większych obszarów mózgowia w porównaniu z osobami zdrowymi [35]. Co więcej, podobne zależności wykazano także u nosicieli genu APOE, stanowiących grupę zwiększonego ryzyka rozwoju AD [36, 37] oraz u chorych z aMCI [38]. Istnieją sugestie, że wyniki tych badań odzwierciedlają konieczność kompensacji istniejących deficytów pamięci przez angażowanie większych obszarów kory u pacjentów z zaburzeniami funkcji poznawczych, a także u osób genetycznie predysponowanych do rozwoju tych zaburzeń.

Jednocześnie inni badacze [39] donoszą o zmniejszonej aktywacji kory u osób z AD w porównaniu z grupą kontrolną w trakcie wykonywania zadań wymagających zapamiętywania nowych informacji wzrokowych (ryc. 3). Deficyty te wykazywały korelację ze stopniem atrofii obszarów płatów skroniowych.

Wyniki dotychczasowych badań za pomocą fMRI wskazują również na możliwość wczesnego wyodrębnienia z grupy pacjentów z MCI osób obciążonych zwiększonym ryzykiem rozwoju otępienia. Stwierdzono także, że zmiany w funkcjonowaniu mózgu można uwidocznić jeszcze przed wystąpieniem objawów klinicznych AD. Dotyczą one głównie zmniejszenia aktywności w obrębie przyśrodkowej części płatów skroniowych i kory przedczołowej oraz zwiększenia aktywności niektórych obszarów, na przykład przedklinka (tab. 2) [34]. Z pomocą fMRI próbuje się także różnicować AD z innymi schorzeniami, w których występuje otępienie, na przykład chorobą Parkinsona (PD, *Parkinson's disease*), otępieniem naczyniopochodnym (VaD, *vascular dementia*) czy czołowo-skroniowym [40].

Wymieniwszy poszczególne obszary o zwiększonej czy zmniejszonej aktywacji w zaburzeniach poznawczych, należy pamiętać, że wyłaniający się obraz wskazuje raczej na kluczową rolę zaburzeń interakcji między różnymi ośrodkami niż ich upośledzonej funkcji. Przy obrazowaniu czynności



Rycina 3. Badanie metodą funkcjonalnego rezonansu magnetycznego (fMRI, *functional magnetic resonance imaging*) — obszary aktywacji w rejonie zakrętu przyhipokampowego w trakcie zapamiętywania informacji: **A.** W grupie kontrolnej (bez zaburzeń poznawczych); **B.** W łagodnej chorobie Alzheimera

wyższych trzeba brać pod uwagę fakt, że kilka czynności wykonywanych jednocześnie lub następujących po sobie nie musi dać prostej sumy aktywacji. Ich efekt może być większy bądź mniejszy niż można by się spodziewać w wyniku prostego zsumowania poszczególnych aktywacji. Dlatego trzeba rozważać wpływ wielu czynników na uzyskane aktywacje.

Monitorowanie leczenia farmakologicznego za pomocą fMRI

Metodę fMRI można stosować do oceny wpływu leków na procesy poznawcze. Leki działające na OUN testowane są na zwierzętach laboratoryjnych za pomocą metod inwazyjnych. Technika fMRI umożliwia nieinwazyjne obrazowanie u ludzi zmian zachodzących w wyniku leczenia. Odnosi się to szczególnie do środków potencjalnie wpływających na terapię chorób i stanów, w których dochodzi do upośledzenia funkcji poznawczych, takich jak: MCI, AD, schizofrenia.

Za pomocą fMRI można ukazać wpływ stosowanych leków na aktywacje w obrębie OUN. Uważa się, że benzodiazepiny (wiążące się z receptorami kwasu gamma-aminomasłowego [GABA, *gamma aminobutyric acid*]) oraz antagoniści receptora muskarynowego (skopolamina) powodują upośledzenie pamięci. Dotyczy ono głównie zapamiętywania nowych informacji, z zaoszczędzeniem pamięci semantycznej i proceduralnej. W badaniach wśród osób zdrowych stwierdzono, że użycie tych leków zmniejsza zasięg i wielkość aktywacji nie-

Tabela 2. Obszary kory mózgowej o zmniejszonej i zwiększonej aktywności u pacjentów z chorobą Alzheimera w porównaniu z osobami zdrowymi

Zadanie	Aktywacja ↓	Aktywacja ↑
Kojarzenie twarzy z nazwiskiem	Przyśrodkowa część płatów skroniowych	Przedklinek (przyśrodkowa część płata ciemieniowego) Tylne zakręty obręczy Górne zakręty czołowe (BA 9)
Zapamiętywanie obrazów	Przyśrodkowa część płatów skroniowych	
Analiza wzrokowo-przestrzenna	Płaciki ciemieniowe górne	Kora potyliczno-skroniowa (brzuszną drogą wzrokową)
Odejmnowanie	L zakręt czołowy dolny L zakręt skroniowy górny Zakręty wrzecionowate	P zakręt czołowy dolny L zakręt skroniowy górny L płacik ciemieniowy dolny
Liczenie (dodawanie i odejmowanie)	L dolny zakręt czołowy Górne zakręty czołowe (BA 9/6) Dolna kora ciemieniowa (BA 40) Mózdzek	Przedklinek

których obszarów (zakręty wrzecionowate, hipokamp, dolna kora przedczołowa), natomiast wzrost aktywności pozostaje taki sam.

Odwrotny efekt (poprawa funkcji pamięciowych) teoretycznie powinny powodować inhibitory acetylocholinesterazy (AChE, *acetylcholinesterase*) podwyższające stężenie acetylocholiny (np. galantamina). Często stosuje się je u osób z AD i MCI oraz innymi schorzeniami przebiegającymi z upośledzeniem pamięci. W dotychczasowych badaniach z użyciem fMRI wykazano wpływ powyższego leczenia na aktywację mózgową. Zwiększenie aktywacji w obszarach kory pobudzanych podczas zapamiętywania występuje w trakcie długotrwałego przyjmowania leku, natomiast efekt ten nie występuje po przyjęciu pojedynczej dawki [41]. Może to wskazywać na zasadność długotrwałego podawania leków z tej grupy.

Na podstawie oceny stopnia aktywacji ośrodków mózgowych można badać przewidywaną reakcję na podawane leki. Teoretycznie fMRI może pomóc w identyfikacji osób odpowiadających pozytywnie na daną terapię.

Badanie perfuzji mózgu metodami CT i MRI

Obrazowanie perfuzji w CT (p-CT) i MRI (p-MRI) pozwala ocenić przepływ tkankowy krwi w mózgu. Ma ono coraz szersze zastosowanie w rozpoznawaniu, a zwłaszcza różnicowaniu typu demencji (np. AD vs. VaD) oraz monitorowaniu jej progresji.

Ocena perfuzji w CT polega na szybkim (4–10 ml/s) podaniu środka kontrastowego w bolusie (30–80 ml) i jednoczesnym, wielokrotnym skanowaniu kilku wybranych warstw. Otrzymywane kolorowe mapy dyfuzji pozwalają ocenić dynamikę napływu i wypływu środka kontrastowego. Następnie w wybranych obszarach obliczane są takie parametry, jak: miejscowa objętość krwi w mózgu (CBV, *cerebral blood volume*), przepływ krwi w mózgu (CBF, *cerebral blood flow*), średni czas przejścia (MTT, *mean transit time*) oraz czas osiągnięcia amplitudy (TTP, *time-to-peak*).

W MRI perfuzję można ocenić dwiema metodami: za pomocą znakowania spinów krwi tętniczej (obrazowania niespójnego ruchu w obrębie woksele) oraz z użyciem techniki opartej na zastosowaniu paramagnetycznych środków kontrastowych.

Obecnie metoda znakowanych spinów krwi tętniczej (*spin labelling*) jest zdecydowanie rzadziej stosowana, między innymi z powodu jej niskiej czułości i powtarzalności.

Wśród metod obrazowania perfuzji z zastosowaniem dożylnych paramagnetycznych środków kontrastowych można wyróżnić dwie grupy. Podstawą

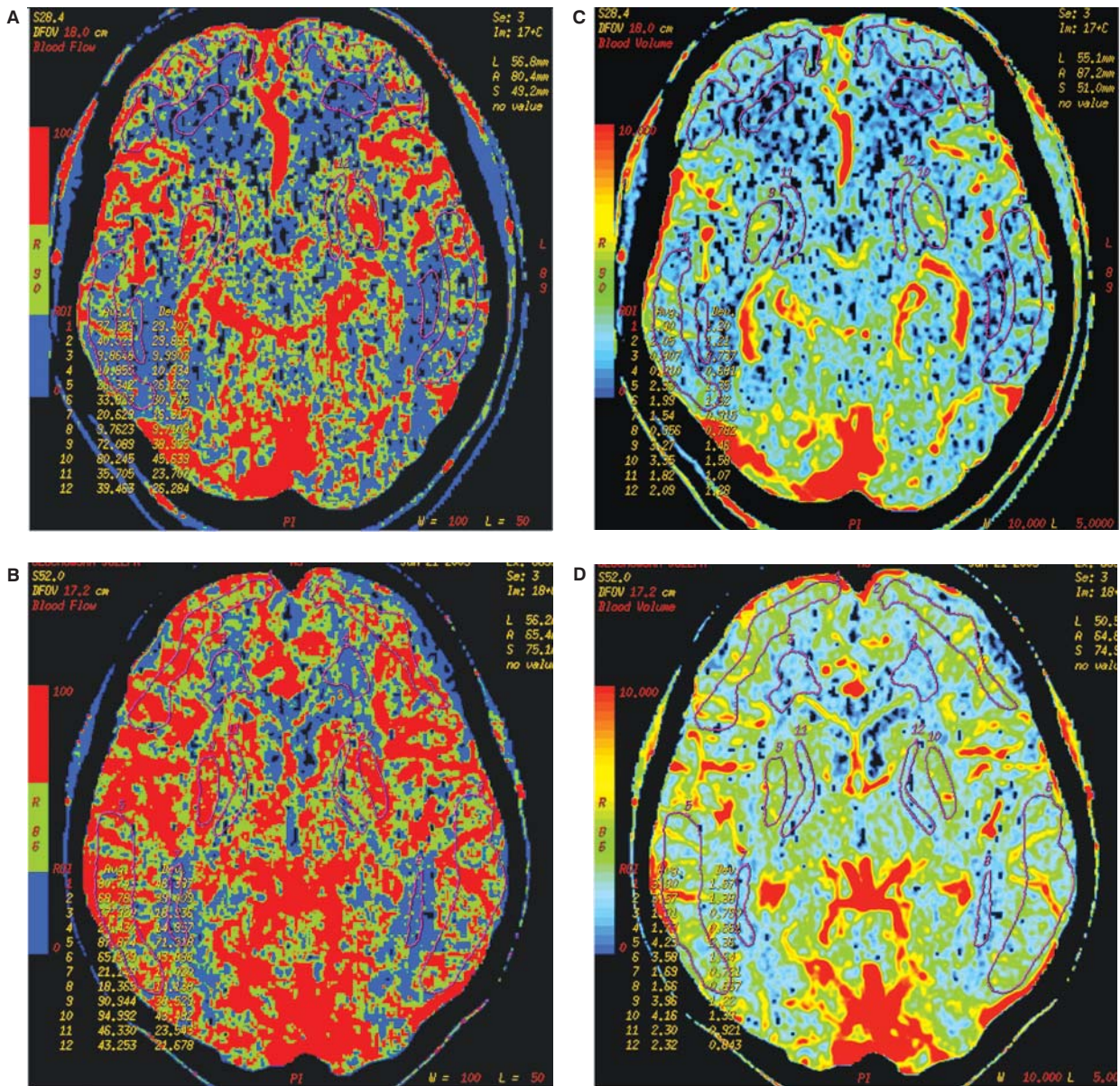
pierwszej z nich jest ocena zmiany czasu relaksacji podłużnej T_1 , natomiast w drugiej wykorzystuje się efekt zmiany podatności magnetycznej podczas pierwszego przejścia bolusa środka kontrastowego. Z fizycznego punktu widzenia tej ostatniej wykorzystuje się efekt zmiany sygnału związanej z niejednorodnością pola magnetycznego i jej wpływem na obrazy T_2 -zależne.

Z użyciem metod obrazowania perfuzyjnego można zróżnicować AD od demencji pochodzenia naczyniowego [42, 43]. Nie sprawdzają się one natomiast w diagnozowaniu demencji typu mieszanego. Obrazowanie perfuzyjne można także wykorzystywać do monitorowania postępu demencji, ponieważ stwierdzono, że CBV oraz CBF są proporcjonalne do wyników, które pacjent uzyskał w skali MMSE (ryc. 4).

Obrazowanie dyfuzji w MRI

Dyfuzja to proces polegający na przemieszczaniu się cząsteczek substancji rozpuszczonej w roztworze, jak również przemieszczaniu się cząsteczek samego roztworu (ośrodka), prowadzącym do wyrównania stężeń składników w mieszaninie (cieczy lub gazu). U podstaw zjawiska leży chaotyczny ruch cząsteczek roztworu zależny od energii cieplnej układu, określane mianem „beładnego ruchu cząsteczek”, jak również — historycznie nie do końca właściwie — „ruchami Browna”.

Pod względem dyfuzji w biostrukturach zazwyczaj spotyka się ośrodki anizotropowe. Wynika to przede wszystkim z faktu występowania wielu błon, zarówno komórkowych, jak i wewnątrzkomórkowych, ograniczających swobodną dyfuzję. W organizmie ludzkim występuje wiele różniących się od siebie ośrodków, które można jednak zaklasyfikować do jednego z trzech podstawowych przedziałów, takich jak: przestrzeń zewnątrzkomórkowa, przestrzeń wewnątrzkomórkowa, przestrzeń trzecia. Przestrzeń zewnątrzkomórkowa charakteryzuje się względną izotropią oraz względnie wysokim współczynnikiem dyfuzji, a to z uwagi na właściwości ośrodka podstawowego (płyn zewnątrzkomórkowy) oraz proporcjonalnie duże — w porównaniu z przemieszczeniami cząsteczek w wyniku beładnego ruchu cieplnego — odległości między barierami (w postaci błon komórkowych). Przestrzeń wewnątrzkomórkowa, ze względu na ośrodek (cytozol), a także występowanie wielu błon komórkowych i wewnątrzkomórkowych oraz ich uporządkowanie (organizacja przestrzenna w postaci „gęstego upakowania”), cechuje się anizotropią i względnie mniejszym, efektywnym współ-



Rycina 4. Badanie perfuzyjne u 2 pacjentów z chorobą Alzheimera ukazujące zależność przepływu krwi w mózgu (A, B) i objętość krwi w mózgu (C, D) od stopnia demencji (A, C — pacjent z wynikiem w skali MMSE = 9 pkt.; B, D — pacjent z wynikiem w skali MMSE = 20 pkt.)

czynnikiem dyfuzji (absolutny współczynnik dyfuzji ośrodka, skorygowany z uwagi na występujące bariery). Niektóre procesy mogą powodować zmniejszenie przestrzeni zewnątrzkomórkowej na rzecz przestrzeni wewnątrzkomórkowej, co skutkuje zmianą uśrednionych wartości współczynnika dyfuzji w obrębie woksela. Przestrzeń trzecia jest zazwyczaj izotropowa, a współczynnik dyfuzji zależy od składu ośrodka (np. treść surowicza, śluzowa, ropna itd.). W strukturach anizotropowych, do których należy biostruktura mózgu, do opisanego współczynnika dyfuzji (wysocze zróżnicowanego za-

leżnie od miejsca i kierunku), zamiast pojedynczej wartości skalarnej, stosuje się tensor dyfuzji. Tensor, będący obiektem matematycznym, niezależnym od wyboru układu współrzędnych, w uproszczeniu odpowiada pojęciu „wektora”. Umożliwia on przedstawienie wielkości fizycznej, której wartość zależy od kierunku. Zastosowanie tensora dyfuzji pozwala na przybliżony opis rozkładu wartości współczynnika dyfuzji z uwzględnieniem kierunku dyfuzji w przestrzeniach anizotropowych.

Uzupełnienie modelu teoretycznego, uwzględniającego wyłącznie dyfuzję, o występujące w bio-

strukturach zjawiska, między innymi takie, jak perfuzja i mikrokrążenie, wpływające na wielkość zmiany sygnału w sekwencji wykorzystującej gradienty kodowania dyfuzji, doprowadziło do sformułowania pojęcia „rzeczywistego współczynnika dyfuzji” (ADC, *apparent diffusion coefficient*) wyliczanego i przedstawianego w postaci map ADC.

Przyjęto zasadę, że w obrazach zależnych od dyfuzji (DWI, *diffusion-weighted imaging*) obszary o niskiej dyfuzji przedstawiane są jako jasne. Jednak w ich interpretacji zawsze należy brać pod uwagę wartość b sekwencji (b value). W przypadku niskich wartości b kontrast obrazu jest silnie zależny od czasu relaksacji poprzecznej T_2 . Objaw ten określa się mianem „przeświecania zależnego od T_2 ” (T_2 *shining*). Do konstruowania obrazów ADC wykorzystuje się dane wyliczone z pomiarów uzyskanych z zastosowaniem co najmniej dwóch sekwencji o różnych wartościach b . Kontrast w obrazach ADC jest proporcjonalny do dyfuzji — tkanki o małej dyfuzji przedstawiane są jako ciemne obszary, natomiast tkanki lub przestrzenie o dużej dyfuzji są kodowane jako jasne.

Jak już wcześniej wspomniano, w organizmach przeważają przestrzenie anizotropowe, w których wielokierunkowe zróżnicowanie dyfuzji wymaga bardziej złożonego opisu w postaci tensora dyfuzji. W celu wyliczenia tensora niezbędne jest dokonanie pomiarów dyfuzji co najmniej w sześciu różnych kierunkach. Obok pojęcia „współczynnika dyfuzji” wykorzystuje się także pojęcie „dyfuzyjności”, odpowiadające dyfuzji przypadającej na jednostkę czasu. Jedną z wielkości stosowanych do opisu tensora dyfuzji jest wielkość skalarna sumarycznej dyfuzji, określana mianem „trace” (D), a także pozostająca z nią w zależności wielkość średniej dyfuzyjności (MD, *mean diffusivity*). Obie te wartości reprezentują ogólną wartość dyfuzji w danym punkcie przestrzeni, ale nie zawierają żadnej informacji o jej zróżnicowaniu w zależności od kierunku.

Aby oddać stopień anizotropii badanej struktury, stosuje się pojęcie „anizotropii frakcjonowanej” (FA, *fractional anisotropy*) — wielkości skalarnej i osiągającej wartości z zakresu 0–1. Wartość 0 odpowiada strukturze izotropowej, zaś wartość 1 — strukturze, w której dyfuzja jest możliwa wyłącznie w jednym kierunku. Z uwagi na stopień organizacji istotę białą mózgowia cechuje wysoka wartość FA (najwyższa w ciele modzelowatym oraz drogach piramidowych) oraz względnie niska wartość MD. Istotę szarą charakteryzują względnie niskie wartości FA i MD. Z kolei dla płynu mózgo-

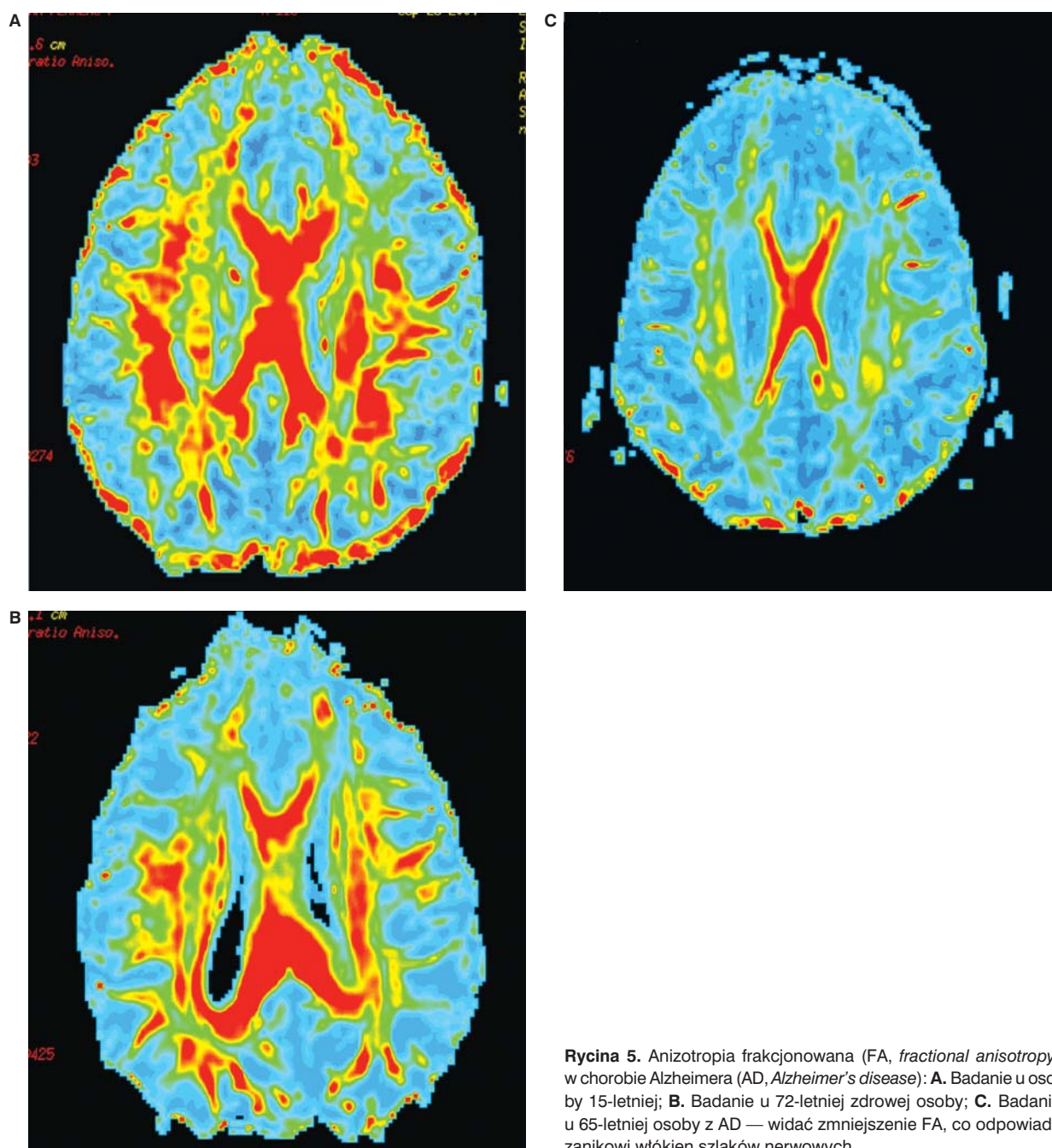
wo-rdzeniowego typowe są bardzo niskie (zbliżone do 0) wartości FA, a jednocześnie wysokie wartości MD. Inne proponowane wielkości to anizotropia względna (RA, *relative anisotropy*) oraz wskaźnik objętości (VR, *volume ratio*). Istnieją różne sposoby obrazowania rozkładu tensora dyfuzji (DTI, *diffusion tensor imaging*). Do najpopularniejszych należą obrazy MD w skali szarości, obrazy FA w skali szarości, obrazy FA kodowane kolorem oraz traktografia. Zgodnie z przyjętą zasadą w mapach FA w skali szarości obszary o dużej anizotropii są przedstawiane jako jasne, zaś ośrodki izotropowe — jako czarne. W mapach parametrycznych FA kodowanych kolorem kolor jest zdefiniowany przez kierunek maksymalnej składowej tensora dyfuzji (czerwony — prawo-lewo, zielony — przód-tył, niebieski — góra-dół), natomiast intensywność zależy od wielkości FA. W traktografii wykorzystuje się algorytm kreślenia toru włókien z wybranego punktu, opierając się na zasadzie ciągłości wokseli oraz doboru każdego kolejnego, zależnie od kierunku wyznaczonego przez dominującą składową, tensora dyfuzji w wokselu bieżącym. Należy pamiętać, że hipotetyczny przebieg włókien, wykreślony w traktografii, wynika z modelu matematycznego konstruowanego na podstawie tensora dyfuzji, uśredniony dla danego woksela, a nie z rzeczywistej ciągłości przebiegu włókien.

U osób z chorobą Alzheimera stwierdza się wzrost MD, który koreluje ze stopniem atrofii. Obserwuje się również obniżenie FA, co odpowiada zanikowi włókien szlaków nerwowych (ryc. 5).

Spektroskopia rezonansu magnetycznego

Spektroskopia rezonansu magnetycznego (MRS) jest metodą bezpośredniego badania występowania związków chemicznych *in vitro* i *in vivo*, w tym także tych, które powstały w procesach metabolicznych zachodzących w tkankach prawidłowych i patologicznych. Pozwala ona na ilościową lub ilościową ocenę biochemiczną niedokrwienia, procesów nowotworowych czy **degeneracyjnych**, w których dochodzi do kaskady procesów, takich jak: glikoliza beztlenowa, proliferacja tkanki glejowej, ekspresja aminokwasów.

Podstawowe znaczenie w MRS ma fakt, że prawidłowe tkanki charakteryzują się stałym obrazem widma protonowego, a zmiany stężenia poszczególnych metabolitów mogą być traktowane jako odzwierciedlenie określonych przemian biochemicznych. Liczne badania cytologiczne i histochemiczne pozwoliły ustalić związek niektórych substancji chemicznych ze ściśle określonymi struktu-

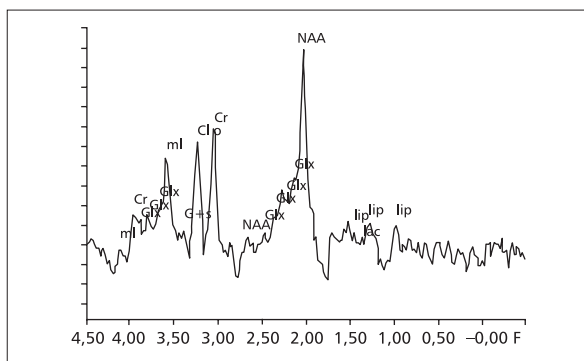


Rycina 5. Anizotropia frakcjonowana (FA, *fractional anisotropy*) w chorobie Alzheimera (AD, *Alzheimer's disease*): **A.** Badanie u osoby 15-letniej; **B.** Badanie u 72-letniej zdrowej osoby; **C.** Badanie u 65-letniej osoby z AD — widać zmniejszenie FA, co odpowiada zanikowi włókien szlaków nerwowych

rami wewnątrzkomórkowymi bądź procesami biochemicznymi — zarówno fizjologicznymi, jak i patologicznymi. Źródłem najsilniejszych sygnałów w widmie ^1H MRS prawidłowej tkanki mózgowej są N-acetyloasparginian (NAA, *N-acetyl aspartate*), kreatyna (Cr, *creatinine*) oraz cholina (Cho, *choline*).

Wynikiem badania spektroskopowego jest widmo rezonansowe badanej próbki przedstawione we współrzędnych (amplituda sygnału)/(przesunięcie chemiczne), składające się z pasm (szczytów) cha-

rakterystycznych dla poszczególnych metabolitów (ryc. 6). Widmo to powstaje w następstwie przekształcenia sygnału zaniku indukacji swobodnej (FID, *free induction decay*), czyli zaniku swobodnej precesji, zawierającego informacje o częstotliwości rezonansowej wszystkich jąder występujących w badanym związku. Sygnał FID jest przekształcany z funkcji amplituda sygnału–czas, w funkcję amplituda sygnału–częstość, czyli w widmo. Tego przekształcenia dokonuje się za pomocą transfor-



Rycina 6. Przykładowe prawidłowe widmo ^1H MRS z formacji hipokampa u zdrowej osoby

macji Fouriera i dlatego opisywany system rejestracji jest także nazywany „spektroskopią fourierowską”. Czas rejestracji jednego widma zazwyczaj nie przekracza kilku sekund. Pozwala to na wielokrotne powtarzanie rejestracji i sumowanie widm, co jest szczególnie ważne w przypadku małych stężeń substancji. Cechy widma MRS (profil), takie jak liczba linii rezonansowych, ich położenie, pole pod każdą z nich, zależą od budowy chemicznej badanego związku. Analiza widma może służyć do identyfikacji związków w badanej próbce i ich wzajemnych proporcji. Umożliwia to badanie zarówno prostych, jak i złożonych związków chemicznych oraz, w konsekwencji, także metabolizmu żywych komórek w stanach fizjologicznych i patologicznych. Opis widma na ogół wymaga zastosowania substancji wzorcowej (standard wewnętrzny). W badaniach MRS *in vivo* substancją taką jest fosfokreatyna, w MRS *in vitro* — związek chemiczny dający jeden, ostry, intensywny sygnał, którego kształt i przesunięcie chemiczne w niewielkim stopniu zależą od rozpuszczalnika, temperatury i stężenia (np. tetrametylosilan [TMS, *tetramethylsilane*] w ^1H MRS, 85-proc. roztwór wodny kwasu fosforowego w ^{31}P MRS).

Praktyczne wykorzystanie techniki MRS w warunkach *in vivo* dodatkowo wymaga zastosowania metody pozwalającej na rejestrowanie widma z wybranego przestrzennie obszaru, określanego jako „objętość zainteresowania” (VOI, *volume of interest*) lub „weksel”. Metoda lokalizacyjna określana jako „spektroskopia pojedynczego woksela” (SVS, *single voxel spectroscopy*) ma najszersze zastosowanie.

Metodą dającą dodatkowe możliwości jest obrazowanie przesunięcia chemicznego (CSI, *chemical shift imaging*) określane terminem „*multi voxel*”, która pozwala na jednoczesną rejestrację sygnałów

z wielu sąsiadujących wokseli. W CSI tworzy się mapę poszczególnych metabolitów przedstawiającą ich przestrzenne rozmieszczenie w badanej warstwie narządu. Sygnały z poszczególnych wokseli można przedstawić w postaci widm i poddać dalszej analizie, tak jak w SVS.

W widmie protonowym najsilniejszy sygnał pochodzi od protonów wody, której stężenie jest kilkusetkrotnie wyższe od stężenia pozostałych substancji. Linia wody w widmie dominuje tak bardzo, że sygnały pochodzące od innych substancji są praktycznie niewidoczne, dlatego jego eliminacja (lub wytłumienie) jest konieczna do prawidłowej rejestracji i interpretacji sygnałów pochodzących od protonów z innych cząsteczek. Omówione niżej związki chemiczne odgrywają kluczową rolę w diagnostyce MRS; część z nich można traktować jako wskaźniki zmian zwyrodnieniowych i starzenia się.

Rola **N-acetyloasparaginianów (NAA)** w mózgu nie została dotąd ostatecznie wyjaśniona. Sugeruje się, że biorą one udział w procesie syntezy białek neuronalnych, metabolizmie neuroprzekazników (aparginian, N-acetyloasparaginoglutaminian) oraz dostarczają grup acetylowych podczas syntezy związków tłuszczowych wchodzących w skład osłonki mielinowej, szczególnie podczas okresu rozwojowego odpowiadającego mielinizacji neuronów.

Ogólnie za wskaźnik neuronów uważa się NAA. Może on odgrywać rolę w końcowej, pozarybosomalnej syntezie neuropeptydów, które zawierają N-acetyloasparaginoglutaminian. Służy również jako organiczny anion w neuronach. Jego obecność twierdza się w zdrowej korze mózgowej oraz w guzach pochodzenia glejowego. Nie występuje w guzach nieektodermalnych, takich jak przerzuty, oponiaki, nerwiaki i struniaki, oraz w części rdzennej guzów glejowych, przerzutowych i złośliwych chłoniaków. Wykrywane w wielu badaniach pasma NAA obecne w obrębie oponiaka wskazują na artefakty wynikające z objęcia pomiarem zdrowej tkanki nerwowej.

W spektroskopii ^1H MRS możliwe jest także wystąpienie w sąsiedztwie piksu NAA małego pasma odpowiadającego N-acetyloaspartyloglutaminowi (NAAG, *N-acetyl-alpha-L-aspartyl-L-glutamate*), którego produktem rozpadu może być NAA. N-acetyloasparaginian jest obecny w milimolarnym stężeniu w tkance nerwowej, lecz jest go bardzo mało w tkankach innych niż nerwowa.

Kreatyna (Cr), po fosforylacji jako **fosfokreatyna (PCr, phosphocreatinine)**, pełni w komórkach

rolę „podręcznego magazynu energii”, będąc rezerwuarem wysokoenergetycznych grup fosforanowych i utrzymując prawidłowy stosunek ATP/ADP. Może także pełnić rolę dodatkowego nośnika energii między strukturami komórki wymagającymi jej dostarczenia a mitochondriami. Fosfokreatyna dostarcza wysokoenergetycznych fosforanów do neuronów i buforuje komórkowy trifosforan adenozynej i difosforan adenozynej.

W związku ze szczególną stabilnością stężenie Cr wykorzystuje się do obliczania stosunków z innymi metabolitami, co umożliwia obiektywną ocenę widma. Stężenie całkowitej kreatyny, w porównaniu z normalną tkanką, obniża się we wszystkich guzach mózgowia, lecz jest relatywnie wyższe w guzach neuroektodermalnych.

Rola całkowitej kreatyny w protonowej MRS jest do końca poznana.

Cholina (Cho) jest prekursorem dwóch ważnych związków — acetylocholino i fosfotydylcholino. Jest fosforylowana przez fosfotransferazę cholinową, po czym fosfocholina zostaje użyta do syntezy fosfatydylcholino. Cholinę, w dużym uproszczeniu, uważa się za wskaźnik produktów rozpadu mieliny.

Zmiany patologiczne powodujące zmiany piku Cho są odzwierciedlane przez duże wahania jego wysokości. Oprócz klasycznych relacji stężeń metabolitów w stosunku do kreatyny bierze się pod uwagę także stosunek Cho do NAA, w przypadkach wyraźnej zmiany piku Cr w warunkach patologicznych. Pík choliny dominuje w spektroskopii mózgu zdrowego noworodka. Stężenie fosfocholino osiąga wysokie wartości w rozwijającym się mózgu i maleje wraz z dojrzewaniem.

Inozytol (I) składa się z czterech substancji — fosfatydylinozytoli, inozytoli polifosforowego, inozytoli monofosforowego, mioinozytoli (mI, *myoinositol*). Znajduje się wyłącznie w astrocytach, dlatego zyskał miano „wskaźnika astrocytarnego”. Odpowiada za regulację osmozy i utrzymywanie prawidłowej objętości komórkowej.

Największą zawartość inozytoli stwierdzono w nerwiakach. Przyczyna wysokiej zawartości inozytoli w nerwiaku jest nieznana, lecz ten znaczący pik inozytoli w protonowej MRS powinien być użyteczny w diagnostyce różnicowej nerwiaków z oponiakami. Pásmo mI jest bardzo dobrze widoczne w spektroskopii zdrowego mózgu noworodka.

Glicyna (Gly, *glycine*) jest syntetyzowana w komórkach glejaków C6 przez wysokoaktywną hydrossymetylotransferazę seryny. Jej obecność stwierdza się w takich guzach neuroektodermalnych, jak:

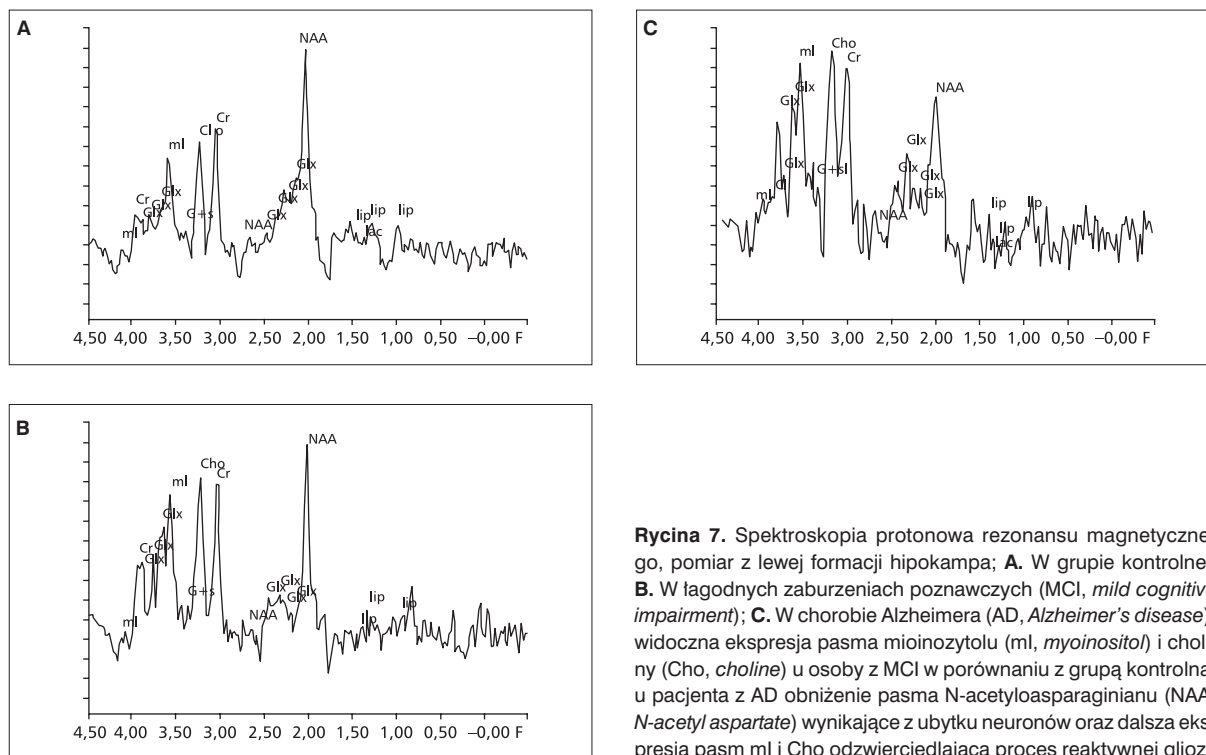
glioblastoma, medulloblastoma, ependymoma. W badaniach immunohistochemicznych z użyciem przeciwciał antyglicynowych wykazano, że glicyna rozmieszczona jest głównie w komórkach glejowych, a nie w proliferujących komórkach śródbłónka. Pásmo glicyny może służyć do diagnostyki różnicowej guzów glejowych z guzami przerzutowymi, ponieważ pojedynczy wysoki sygnał z grup α -CH₂ glicyny jest łatwo uzyskiwany przy użyciu ¹H MRS.

Stężenie **alaniny (Ala, *alanine*)** wzrasta w oponiakach, glejakach i gruczolakach przysadki. Aby odróżnić pik alaniny od pików mleczanów przy użyciu MRS *in vivo*, konieczne jest pole magnetyczne o natężeniu przynajmniej 1,5 T ze względu na łączne występowanie grupy β -CH₃ alaniny i grupy β -CH₃ mleczanów.

Pík **glutaminy, kwasu glutaminowego (Glx, *glutamic acid*)**, **kwasu gamma-aminomasłowego (GABA)** oraz **glukozy** zależy od protonów związanych z atomami C β i γ oraz od protonów związanych z atomem C α . Glutaminiany, których stężenie wyraźnie wzrasta w okresie nadostrym udaru, należą do aminokwasów ekscytotoksycznych i do grupy „zabójców” komórki nerwowej (fizjologicznie pełnią rolę neuroprzekaźnika). Jako produkt glikolizy beztlenowej szybko pojawiają się w komórkach pozbawionych utlenowania, a tym samym stanowią doskonały wskaźnik ogniskowego niedokrwienia i niedotlenienia. Zmiana stężenia Glx i glutaminianu obserwuje się również w chorobach zwyrodnieniowych, między innymi w AD. Zdania badaczy na temat ekspresji pasm Glx w różnych patologich są podzielone, co najpewniej wynika z faktu, że na intensywność sygnału wpływają między innymi brak wychwytu zwrotnego tych aminokwasów i zmniejszona liczba receptorów kwasu N-metylo-D-asparaginowego (NMDA, *N-methyl-D-aspartic acid*).

Lipidy (Lip) w spektroskopii ¹H MRS, w warunkach fizjologicznych, nie wykazują sygnału albo wykazują bardzo słaby sygnał. Natomiast w wielu procesach patologicznych, związanych z ostrą destrukcją mieliny lub ogniskami martwicy komórek, pojawiają się ruchome lipidy, które mogą być źródłem silniejszego sygnału.

Wiele doniesień potwierdza istnienie zaburzeń metabolicznych w strukturach układu limbicznego, czyli hipokampa czy tylnego zakrętu obręczy, u osób z AD oraz u pacjentów z MCI [44–48]. Opisano obniżenie pasma NAA, wynikające z ubytku neurocytów oraz ich dysfunkcji, a także ekspresję pasm Cho i mI, odzwierciedlające proces reaktywnej gliozy, stwierdzone nie tylko u pacjentów



Rycina 7. Spektroskopia protonowa rezonansu magnetycznego, pomiar z lewej formacji hipokampa; **A.** W grupie kontrolnej; **B.** W łagodnych zaburzeniach poznawczych (MCI, *mild cognitive impairment*); **C.** W chorobie Alzheimera (AD, *Alzheimer's disease*); widoczna ekspresja pasma mioinozytolu (ml, *myoinositol*) i cholicy (Cho, *choline*) u osoby z MCI w porównaniu z grupą kontrolną; u pacjenta z AD obniżenie pasma N-acetyloasparagianu (NAA, *N-acetyl aspartate*) wynikające z ubytku neuronów oraz dalsza ekspresja pasm ml i Cho odzwierciedlająca proces reaktywnej gliozy

z otępieniem typu alzheimerowskiego (DAT, *dementia Alzheimer's type*), ale także w fazie MCI poprzedzających demencję [49, 50]. W materiale własnym [51] autorzy wykazali podobne zaburzenia w obrębie formacji hipokampa u pacjentów z MCI, w porównaniu z grupą kontrolną (ryc. 7).

Doraiswamy i wsp. [52] oszacowali przydatność badania ^1H MRS u pacjentów z AD w prognozowaniu pogłębienia deficytów poznawczych w ciągu 12 miesięcy obserwacji. W badaniu wykazano odwrotną korelację wyjściowego stosunku stężeń NAA/Cr z różnicą w wynikach testu MMSE w odstępie 12 miesięcy oraz odwrotną korelację wyjściowego fsp ml/NAA z wynikiem MMSE stwierdzanym na początku obserwacji.

Przydatność spektroskopii rezonansu magnetycznego w różnicowaniu AD, VaD i subiektywnych zaburzeń poznawczych opisali Weiss i wsp. [53].

W ostatnim roku zwraca się uwagę na zaburzenia transmisji glutaminergicznej w AD, szczególnie na nadmierne pobudzenie receptorów NMDA, prowadzące do śmierci neuronów. Mechanizm ten towarzyszy wielu innym chorobom zwyrodnieniowym. Praktycznym potwierdzeniem tej teorii jest działanie memantyny, antagonisty receptora NMDA, która moduluje jego pracę, niwelując neurotoksyczne działanie glutaminianów. W wielu doniesieniach podkreśla się obniżenie stężeń Glx i gluta-

miny u chorych z AD [54]. W świetle powyższych ustaleń należy oczekiwać, że spektroskopia może być doskonałą metodą monitorowania odpowiedzi na leczenie memantyną u chorych z AD. Duże nadzieje wiąże się również z wprowadzeniem do praktyki klinicznej spektroskopii węglowej (^{13}C MRS). Prawdopodobnie tą metodą można będzie również potwierdzić teorię, że u podłoża AD leżą zaburzenia cyklu glutaminian–glutamina i upośledzenie neurotransmisji glutaminergicznej.

Pozytonowa tomografia emisyjna

W badaniu metodą pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) wykorzystuje się izotopy radioaktywne emitujące pozytrony, czyli dodatnio naładowane antyelektrony. Najczęściej wykorzystywane w technice PET izotopy to ^{15}O , ^{11}C , ^{13}N i ^{18}F . Są to pozytonowo-radioaktywne odpowiedniki pierwiastków, stanowiących zasadniczy budulec żywych organizmów (tlen, węgiel, azot). Ze względu na rozpowszechnienie wyżej wymienionych atomów w materiałach biologicznych ich promieniotwórcze izotopy mogą zostać wbudowane w praktycznie nieograniczoną liczbę związków chemicznych, które wykazują identyczne właściwości chemiczne oraz podlegają praktycznie takiej samej dystrybucji i przemianom w ustroju, jak odpowiadające im substancje nieradioaktywne. Jed-

na różnica polega na tym, że atomy promieniotwórcze, rozpadając się, wysyłają fotony gamma o charakterystycznej energii i w ten sposób „sygnalizują” swoją lokalizację w badanym narządzie, co stanowi podstawę do detekcji sygnału w badaniu PET.

Odpowiednio przygotowane znaczniki wykorzystuje się do wizualizacji i mierzenia nasilenia wielu procesów metabolicznych, a także do badań czynnościowych poszczególnych regionów mózgowia. Umożliwiają one również ocenę układów receptorowych i neuroprzekazników OUN.

Zmieniająca się po dożylnym podaniu znacznika intensywność promieniowania w tkankach, zależna od lokalnej szybkości wychwytu danego związku, zwykle przedstawiana jest w postaci wielobarwnej mapy, na której poszczególnym kolorom są przyporządkowane określone stężenia radioaktywnego wskaźnika.

Wraz z wiekiem zmniejsza się przepływ krwi oraz zużycie tlenu przez mózg, a stosunek metabolicznego zużycia tlenu i glukozy (OGI, *oxygen/glucose index*) nieznacznie się zwiększa. U osób z AD następuje wyraźne obniżenie metabolizmu glukozy w okolicach ciemieniowo-skroniowych, natomiast zmniejszenie zużycia tlenu w tych rejonach nie jest tak wyraźne. W rezultacie u pacjentów z AD stwierdza się znaczny wzrost OGI. Uważa się, że podstawę tych zaburzeń stanowi niewystarczający transport i utylizacja glukozy, związane z dysfunkcją mikrokrążenia, czego pośrednim skutkiem jest, także stwierdzana w AD, niewydolność układu cholinergicznego (glukoza stanowi substrat do syntezy acetylocholino). W otępieniu z ciałami Lewy’ego w badaniu PET dodatkowo występuje zmniejszony metabolizm w okolicach potylicznych, natomiast w otępieniu czołowo-skroniowym dominujące zaburzenia metabolizmu glukozy są zlokalizowane w przednich częściach płatów czołowych i skroniowych (ryc. 8).

Bohnen i wsp. [55] badali funkcję układu cholinergicznego w korze pacjentów z demencją parkinsonowską (PDD, *Parkinson’s disease with dementia*), chorobą Alzheimera oraz z chorobą Parkinsona bez demencji (PD), opierając się na wcześniejszych doniesieniach o zmniejszonej liczbie neuronów cholinergicznym w korze w chorych z PDD, w stopniu równym lub większym niż w AD. W badaniu wykazano, że średnia aktywność korowej AChE u osób z PDD była niższa niż w grupie kontrolnej, natomiast względnie zachowana u pacjentów z AD (z wyjątkiem bocznych części kory płatów skroniowych).

Wiele doniesień potwierdza użyteczność tomografii pozytronowej w prognozowaniu konwersji

MCI do otępienia oraz w szacowaniu ryzyka wystąpienia AD u osób z genetycznie zwiększonym prawdopodobieństwem rozwoju tej choroby. Chetelat i wsp. [56] badali przydatność PET w prognozowaniu konwersji MCI do DAT.

Pacjenci, u których w okresie 18-miesięcznej obserwacji potwierdzono klinicznie konwersję do DAT, w badaniu wyjściowym wykazywali znamienne niższy wychwyty 2-fluoro-2-dezoksyglukozy (FDG, *fluodeoxyglucose*) w tylnych obszarach skroniowo-ciemieniowych, w porównaniu z pozostałymi osobami z MCI, u których nie stwierdzono klinicznego pogorszenia w trakcie przeprowadzonej półtorarocznej obserwacji. Autorzy badania sugerują, że znamienne niższy metabolizm glukozy w tylnej części płatów skroniowych i ciemieniowych, stwierdzany w badaniu PET u osób z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi, może być czułym wskaźnikiem szybkiej progresji do otępienia typu alzheimerowskiego.

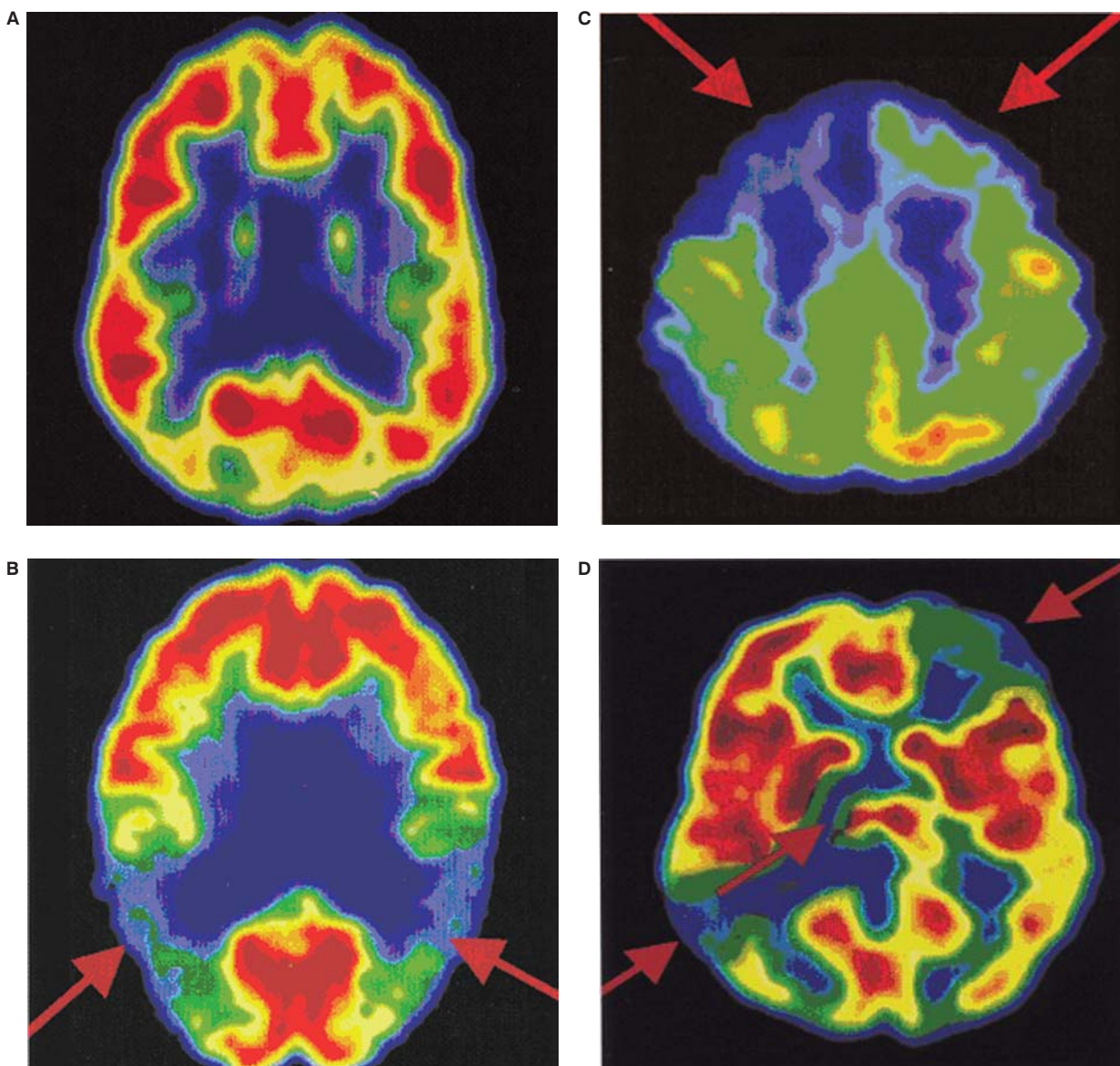
W podobnym badaniu Arnáiz i wsp. [57] stwierdzili znamienne niższy wychwyty glukozy w lewej okolicy skroniowo-ciemieniowej, powyżej poziomu jąder podstawy, u osób z MCI, u których obserwowano szybką konwersję do AD, w porównaniu z pozostałymi, u których stopień deficytów funkcji poznawczych pozostał stabilny.

Silverman i wsp. [58], badając dużą grupę pacjentów z MCI, wykazali, że badanie PET wykazuje czułość 95% i specyficzność 79% w prognozowaniu konwersji zaburzeń poznawczych do otępienia. Natomiast de Leon i wsp. [59] dodatkowo dowiedli przydatności PET w prognozowaniu wystąpienia MCI u osób starszych, niewykazujących zaburzeń poznawczych w chwili badania.

Badanie PET pomaga w ocenie podłoża istniejących zaburzeń poznawczych. Stwierdzono, że praktycznie u wszystkich osób z toczącym się procesem zwyrodnieniowym OUN obserwuje się nieprawidłowy wynik PET. Natomiast u pacjentów z dysfunkcją poznawczą, zależną na przykład od współistniejących zaburzeń psychiatrycznych bądź wywołanych niepożądanym działaniem leków, obraz w badaniu PET najczęściej jest prawidłowy [60, 61].

Tomografia emisyjna pojedynczego fotonu

Badanie tomografii emisyjnej pojedynczego fotonu (SPECT) umożliwia ocenę przepływu mózgowego w poszczególnych rejonach mózgowia. Wykonuje się je za pomocą podawanych dożylnie radiofarmaceutyków, znakowanych najczęściej technetem-99m, czyli heksametylo-izopropylenu-oksym (Tc-99m-HMPAO), lub dimerem etyleno-dicysteinowym (Tc-99m-ECO); rzadziej wykorzystuje



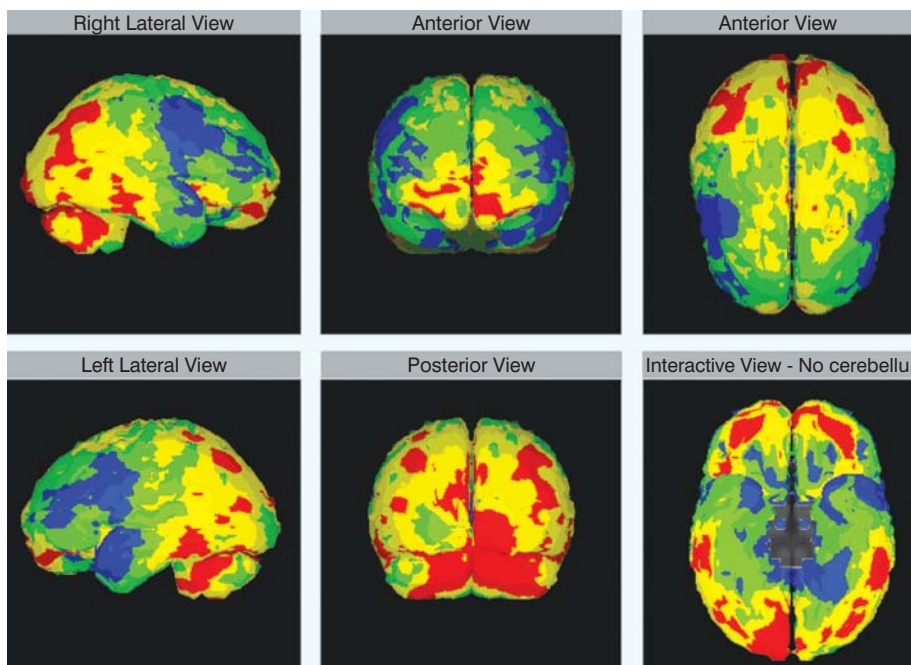
Rycina 8. Obraz perfuzji mózgowia w badaniu metodą pozytonowej tomografii emisyjnej w różnych typach demencji — obszary hipoperfuzji zaznaczono strzałkami: **A.** Obraz prawidłowy; **B.** Obraz w chorobie Alzheimera; **C.** Obraz w otępieniu czołowo-skroniowym; **D.** Obraz w otępieniu wielozawałowym

się znakowane jodem-123 pochodne amfetaminy lub ksenon-133. Radioznacznik przekracza barierę krew–mózg i gromadzi się w mózgu w ilości proporcjonalnej do wielkości lokalnego przepływu, emitując jednocześnie kwanty promieniowania gamma. Ocenę rozmieszczenia radioizotopu w mózgowiu wykonuje się za pomocą gamma-kamery, a uzyskany wynik (najczęściej w postaci skali barwnej) poddaje się analizie jakościowej, półilościowej lub ilościowej. Najczęściej stosowana analiza półilościowa obejmuje ocenę międzypółkulowej asymetrii perfuzji mózgowej (za znamienne uznaje się różnice gromadzenia radioznacznika przekracza-

jące 10%) oraz wewnątrzpółkulowych deficytów przepływów krwi (układem odniesienia jest zwykle perfuzja mózdkowa, kory wzrokowej lub też perfuzja mózgu jako całości).

Obecnie istnieją techniczne możliwości łączenia funkcji SPECT z CT lub MRI, z następową fuzją obrazów z obu tych badań, co pozwala na precyzyjną pod względem anatomicznym ocenę regionalnych zaburzeń przepływu mózgowego.

Poszczególne postaci otępienia charakteryzują się różnym nasileniem i lokalizacją hipoperfuzji mózgowia w badaniu SPECT. W chorobie Alzheimera stwierdza się zmniejszenie przepływu w tyl-

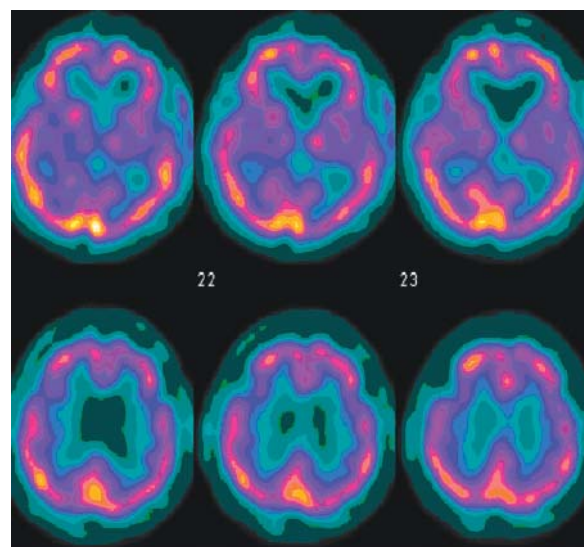


Rycina 9. Badanie metodą tomografii emisyjnej pojedynczego fotonu (SPECT, *single-photon emission-computed tomography*) u osoby z klinicznym podejrzeniem choroby Alzheimera; normalizowana mapa perfuzji kory mózgowej — obszary niebieskie odpowiadają wartościom znacząco niższej perfuzji w porównaniu z wartościami referencyjnymi (dla płci, wieku *etc.*); w badaniu widoczna hipoperfuzja okolic skroniowo-ciemiennych z częściowym zajęciem płatów czołowych

nej części płatów skroniowych i ciemiennych (ryc. 9 i 10). U osób z otępieniem czołowo-skroniowym występuje rozlane zmniejszenie perfuzji w płatach czołowych i lewym płacie skroniowym, natomiast w przypadku otępienia naczyniopochodnego stwierdza się plamiste ubytki perfuzji mózgowej, odpowiadające obszarom niedokrwienia (ryc. 11).

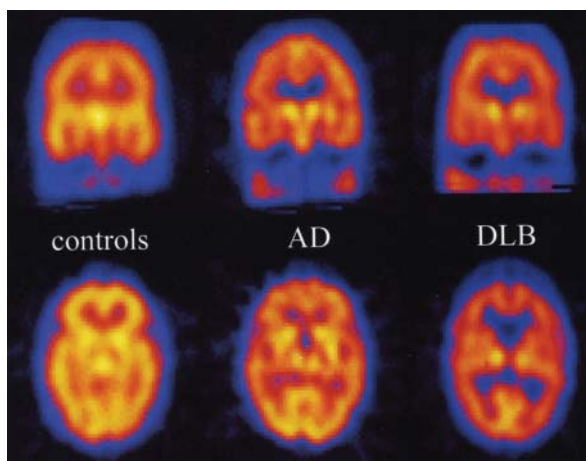
Liczne doniesienia potwierdzają możliwości szerokiego zastosowania SPECT w diagnostyce różnicowej otępienia. W badaniach Lobotesis i wsp. [62] wykazano, że zarówno u pacjentów z AD, jak i u osób z DLB, w badaniu SPECT obserwuje się hipoperfuzję okolic ciemiennowo-skroniowych, przy czym w DLB dodatkowo stwierdza się obniżenie przepływu w okolicach potylicznych, co może stanowić ważny objaw różnicujący obie te patologie. Różnicowanie AD i DLB za pomocą SPECT badali także Varma i wsp. [63].

Miller i wsp. [64] stwierdzili przydatność SPECT w diagnostyce różnicowej osób z AD i FTD, stwierdzając istotną hipoperfuzję przednich części płatów czołowych i skroniowych w otępieniu czołowo-skroniowym w porównaniu z otępieniem typu alzheimerowskiego. W badaniu tym potwierdzono także hipoperfuzję tylnej części okolic ciemiennowo-skroniowych w AD. Charpentier i wsp. [65], na podstawie łącznej oceny SPECT i wyników testu



Rycina 10. Badanie metodą tomografii emisyjnej pojedynczego fotonu (SPECT, *single-photon emission-computed tomography*) u tego samego pacjenta, co na rycinie 9 — przekroje poprzeczne; hipoperfuzja okolic skroniowo-ciemiennych

MMSE, prawidłowo zidentyfikowali 100% pacjentów FTD i 90% osób z AD w badanej grupie. W badaniu Bonte i wsp. [66] wykazano, że hipoperfuzja tylnej części zakrętu obręczy u pacjentów



Rycina 11. Badanie metodą tomografii emisyjnej pojedynczego fotonu (SPECT, *single-photon emission-computed tomography*) z użyciem Tc-99m-HMPAO w grupie kontrolnej (*controls*), u osoby z chorobą Alzheimera (AD, *Alzheimer's disease*) i u pacjenta z otępieniem z ciałami Lewy'ego (DLB, *dementia with Lewy bodies*); u pacjenta z AD w porównaniu z osobą z grupy kontrolnej widać uogólniony gorszy wychwyty radioznacznika (odzwierciedlający obniżony metabolizm i/lub hipoperfuzję), z objęciem płatów skroniowych; u osoby z DLB jeszcze niższy wychwyty radioznacznika stwierdzany także w okolicach potylicznych, które są względnie zachowane w AD

z AD ma istotną wartość diagnostyczną i różnicującą ten typ otępienia od FTD.

Jobst i wsp. [67] oceniali stopień atrofii MTL w badaniu tomograficznym oraz związaną z zanikiem hipoperfuzję płatów skroniowych w badaniu SPECT u osób z potwierdzoną histopatologicznie chorobą Alzheimera. Badanie to, przeprowadzone w dużej grupie osób, wykazało czułość 80% i specyficzność 93% przy zastosowaniu obu metod łącznie w ocenie zaniku MTL.

Defebvre i wsp. [68] oraz Steinling i wsp. [69] wykazali przydatność SPECT, stosowanej łącznie z wynikami testu MMSE, w różnicowaniu otępienia typu alzheimerowskiego, otępienia z ciałami Lewy'ego i demencji w przebiegu choroby Parkinsona, prawidłowo klasyfikując odpowiednio 80%, 90% i 95% pacjentów z poszczególnych grup.

Talbot i wsp. [70] oceniali różnice w lokalnym przepływie mózgowym u osób z AD, demencją semantyczną i nie płynną postępującą afazją. Na podstawie pomiarów regionalnego przepływu krwi w 31 ROI stwierdzili, że największą wartość różnicującą pacjentów z badanymi grup wykazuje łączna analiza 3 parametrów: średniego regionalnego przepływu krwi, przednio-tylnej i prawo-lewej asymetrii perfuzji w badaniu SPECT.

Czynnościowe badania mózgowia za pomocą SPECT, na przykład test z zastosowaniem acetazolamidu, umożliwiają ocenę autoregulacji naczyniowej dzięki badaniu tak zwanej rezerwy naczyniowej w ognisku upośledzonego ukrwienia. Wykorzystuje się je między innymi w diagnostyce pacjentów z VaD. W prawidłowych warunkach acetazolamid po podaniu *i.v.* powoduje wzrost przepływu mózgowego zależnego od rozszerzenia łożyska naczyniowego. W obszarach ostrego lub przewlekłego niedokrwienia nie obserwuje się poprawy perfuzji po podaniu leku, gdyż naczynia w tych rejonach są już maksymalnie poszerzone, tak więc podanie acetazolamidu pozwala na uwidocznienie obszarów hipoperfuzji niewidocznych lub słabo widocznych w badaniu wyjściowym.

Pavics i wsp. [71] wykazali przydatność tego testu w diagnostyce różnicowej AD i VaD, stwierdzając statystycznie istotnie większą rezerwę naczyniową w ogniskach hipoperfuzji u pacjentów z AD w porównaniu z osobami z VaD.

Tomografię emisyjną pojedynczego fotonu wykorzystuje się także w diagnostyce osób zagrożonych wystąpieniem AD. Celsis i wsp. [72] stwierdzili hipoperfuzję okolic ciemieniowo-skroniowych w badaniu SPECT z asymetrią prawo-lewą u osób z MCI, przy czym stwierdzone wartości lokalnego przepływu mózgowego były wyższe niż u pacjentów z AD, a niższe w porównaniu z grupą osób starszych bez zaburzeń funkcji poznawczych. Matchar i wsp. [73] wykazali korelację nasilenia deficytów poznawczych z upośledzeniem perfuzji w badaniu SPECT. Johnson i wsp. [74] potwierdzili regionalne zaburzenia przepływu mózgowego u osób z genem preseniliny 1, stanowiącym czynnik ryzyka rozwoju DAT.

Przydatność SPECT w monitorowaniu terapii inhibitorami AChE u osób z łagodną i umiarkowaną chorobą Alzheimera wykazano w badaniu Nobili i wsp. [75].

Wykorzystanie jodu-123 jako radioznacznika pozwala badać rozmieszczenie w mózgu receptorów dopaminowych (D_2), co stosuje się w diagnostyce różnicowej zespołów chorobowych przebiegających z ich dysfunkcją, między innymi w DLB oraz w PD. Walker i wsp. [76], używając jodobenzamidenu znakowanego jodem-123 (IBZM, *123I-io-dobenzamide*), stwierdzili u pacjentów z DLB znacznie niższy stosunek przepływów jądro ogoniaste-skórpa po stronie lewej w porównaniu z pacjentami z AD i osobami z grupy kontrolnej oraz między osobami z DLB i zdrowymi po stronie prawej. Autorzy wnioskują, że badanie SPECT

potwierdza dysfunkcję postsynaptycznych receptorów D_2 w prążkowiu w demencji z ciałami Lewy'ego.

Obrazowanie blaszek amyloidowych

Przełomem w diagnostyce łagodnych zaburzeń poznawczych oraz prognozowaniu konwersji MCI do choroby Alzheimera może się okazać rozwój metod umożliwiających przyżyciowe obrazowanie blaszek amyloidowych w mózgu. Obecnie istnieją doniesienia o pozytywnych wynikach takich badań u osób z AD [77, 78]. Opracowany do wykorzystania w badaniu PET specjalny znacznik (Pittsburgh Compound-B), wiążący się selektywnie z białkiem amyloidu, umożliwił przyżyciowe uwidocznienie obszarów mózgu z nasilonymi zmianami zwyrodnieniowymi u osób z AD, natomiast w grupie kontrolnej nie obserwowano zwiększonego gromadzenia znacznika.

Istnieją także próby zastosowania badania MRI do mikroobrazowania blaszek amyloidowych w mózgu osób z AD [79]. Stwierdzono, że w obrębie tych blaszek występuje znacząco większe niż w zdrowej tkance nerwowej nagromadzenie jonów metali powodujących skrócenie czasu relaksacji $T2^*$, co w rezultacie powoduje lokalne obniżenie intensywności sygnału w obrazach $T2^*$ -zależnych MRI. Z metodą wiążą się jednak znaczne ograniczenia, ponieważ ani skrócenie czasu $T2^*$, ani obecność jonów metali nie są specyficzne tylko dla blaszek amyloidowych. Ogniska osłabionego sygnału w obrazach MRI $T2^*$ -zależnych mogą występować zarówno w prawidłowym mózgowiu, jak i w różnych stanach patologicznych.

Wielkie nadzieje wiąże się z obrazowaniem molekularnym z zastosowaniem środków kontrastowych, selektywnie wiążących się z amyloidem [80]. W fazie doświadczalnej na zwierzętach są także badania, w których wykorzystuje się wysokopolewe aparaty MRI do obrazowania blaszek amyloidowych znakowanych przy użyciu superparamagnetyków, działających jako sonda molekularna wiążąca się z proteinami amyloidu [81].

Należy jednak pamiętać, że blaszki amyloidowe obecne są także u niektórych osób starszych bez zaburzeń funkcji poznawczych, dlatego przydatność kliniczna wymienionych metod będzie wymagać długoterminowych badań porównawczych, oceniających ich czułość i swoistość w monitorowaniu osób z MCI i AD.

PIŚMIENNICTWO

- Petrella J.R., Coleman R.E., Doraiswamy P.M. Neuroimaging and early diagnosis of Alzheimer disease: a look into the future. *Radiology* 2003; 226: 315–336.
- De Leon M.J., George A.E., Golomb J. i wsp. Frequency of hippocampal formation atrophy in normal aging and Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging*. 1997; 18 (1): 1–11.
- De Leon M.J., George A.E., Stylopoulos L.A. i wsp. Early marker for Alzheimer's disease: the atrophic hippocampus. *Lancet* 1989; 2 (8664): 672–673.
- De Leon M.J., Golomb J., George A.E. i wsp. The radiologic prediction of Alzheimer disease: the atrophic hippocampal formation. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 1993; 14 (4): 897–906.
- DeCarli C., Murphy D.G., McIntosh A.R. i wsp. Discriminant analysis of MRI measures as a method to determine the presence of dementia of the Alzheimer type. *Psychiatry Res.* 1995; 57 (2): 119–130.
- Bobinski M., de Leon M.J., Convit A. i wsp. MRI of entorhinal cortex in mild Alzheimer's disease [letter]. *Lancet* 1999; 353 (9146): 38–40.
- Du A.T., Schuff N., Amend D. i wsp. Magnetic resonance imaging of the entorhinal cortex and hippocampus in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2001; 71 (4): 441–447.
- Killiany R.J., Hyman B.T., Gomez-Isla T. i wsp. MRI measures of entorhinal cortex vs hippocampus in preclinical AD. *Neurology* 2002; 58 (8): 1188–1196.
- Barber R., Ballard C., McKeith I.G. i wsp. MRI volumetric study of dementia with Lewy bodies: a comparison with AD and vascular dementia. *Neurology* 2000; 54: 1304–1309.
- Neary D., Snowden J.S., Gustafson L. i wsp. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 1998; 51: 1546–1554.
- Galton C.J., Gomez-Anson B., Antoun N. i wsp. Temporal lobe rating scale: application to Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2001; 70: 165–173.
- Petersen R.C., Jack C.R. Jr, Xu Y.C. i wsp. Memory and MRI-based hippocampal volumes in aging and AD. *Neurology* 2000; 54 (3): 581–587.
- Jack C.R. Jr., Petersen R.C., Xu Y. i wsp. Rates of hippocampal atrophy correlate with change in clinical status in aging and AD. *Neurology* 2000; 55 (4): 484–489.
- Fox N.C., Scahill R.I., Crum W.R., Rossor M.N. Correlation between rates of brain atrophy and cognitive decline in AD [see comments]. *Neurology* 1999; 52 (8): 1687–1689.
- Visser P.J., Scheltens P., Verhey F.R. i wsp. Medial temporal lobe atrophy and memory dysfunction as predictors for dementia in subjects with mild cognitive impairment. *J. Neurol.* 1999; 246 (6): 477–485.
- Scheltens P., Leys D., Barkhof F. i wsp. Atrophy of medial temporal lobes on MRI in "probable" Alzheimer's disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1992; 55 (10): 967–972.
- Wahlund L.O., Julin P., Johansson S.E. i wsp. Visual rating and volumetry of the medial temporal lobe on magnetic resonance imaging in dementia: a comparative study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2000; 69: 630–635.
- Visser P.J., Verhey F.R., Hofman P.A. i wsp. Medial temporal lobe atrophy predicts Alzheimer's disease in patients with minor cognitive impairment. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2002; 72: 491–497.
- Walecki J., Pawłowska-Deitko A. Rola współczesnych metod obrazowania w diagnostyce i monitorowaniu otępienia. *Medycyna po Dyplomie* 2005; 17, 5 (supl.): 36–45.
- Frisoni G.B., Scheltens P., Galuzzi S. i wsp. Neuroimaging tools to rate regional atrophy, subcortical cerebrovascular disease, and regional cerebral blood flow and metabolism: consensus paper of the EADC. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2003; 74: 1371–1381.
- Dahlbeck S.W., McCluney K.W., Yeakley J.W. i wsp. The interuncal distance: a new MR measurement for the hippocampal atrophy of Alzheimer's disease. *Am. J. Neuroradiol.* 1991; 12: 931–932.
- Doraiswamy P.M., McDonald W.M., Patterson L. i wsp. Interuncal distance as a measure of hippocampal atrophy: normative data on axial MR imaging. *Am. J. Neuroradiol.* 1993; 14: 141–143.
- Howieson J., Kaye J.A., Holm L. i wsp. Interuncal distance: marker of aging and Alzheimer disease. *Am. J. Neuroradiol.* 1993; 14: 647–650.
- Early B., Escalona P.R., Boyko O.B. i wsp. Interuncal distance measurements in healthy volunteers and in patients with Alzheimer disease. *Am. J. Neuroradiol.* 1993; 14: 907–910.

25. Laakso M., Soininen H., Partanen K. i wsp. The interuncal distance in Alzheimer disease and age-associated memory impairment. *Am. J. Neuroradiol.* 1995; 16: 727–734.
26. Whitwell J.L., Crum W.R., Watt H.C. i wsp. Normalization of cerebral volumes by use of intracranial volume: implications for longitudinal quantitative MR imaging. *Am. J. Neuroradiol.* 2001; 22: 1483–1489.
27. Goshe K.M., Mortimer J.A., Smith C.D. i wsp. An automated technique for measuring hippocampal volumes from MR imaging studies. *Am. J. Neuroradiol.* 2001; 22: 1686–1689.
28. Jack C.R. Jr, Petersen R.C., Xu Y. i wsp. Rate of medial temporal lobe atrophy in typical aging and Alzheimer's disease. *Neurology* 1998; 51 (4): 993–999.
29. Du A.T., Schuff N., Zhu X.P. i wsp. Atrophy rates of entorhinal cortex in AD and normal aging. *Neurology* 2003; 60 (3): 481–486.
30. Du A., Schuff N., Kramer J. i wsp. Higher atrophy rate of entorhinal cortex than hippocampus in AD. *Neurology* 2004; 62 (3): 422–427.
31. Rusinek H., De Santi S., Frid D. i wsp. Regional brain atrophy rate predicts future cognitive decline: 6-year longitudinal MR imaging study of normal aging. *Radiol.* 2003; 229: 691–696.
32. Fox N.C., Scahill R.J., Crum W.R., Rossor M.N. Correlation between rates of brain atrophy and cognitive decline in AD [see comments]. *Neurology* 1999; 52 (8): 1687–1689.
33. Rombouts S.A., Barkhof F., Witter M.P. i wsp. Unbiased whole-brain analysis of gray matter loss in Alzheimer's disease. *Neurosci. Lett.* 2000; 285: 231–233.
34. Adamczyk M., Walecki J., Bekiesińska-Figatowska M. i wsp. Application of fMRI in the evaluation and prediction of progress to Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment. *Pol. J. Radiol.* 2006; 71 (2): 77–86.
35. Wagner A.D. Early detection of Alzheimer's disease: an fMRI marker for people at risk? *Nat. Neurosci.* 2000; 3 (10): 973–974.
36. Bookheimer S.Y., Strojwas M.H., Cohen M.S. i wsp. Patterns of brain activation in people at risk for Alzheimer's disease. *N. Eng. J. Med.* 2000; 343 (7): 450–456.
37. Smith C.D., Andersen A.H., Kryscio R.J. i wsp. Altered brain activation in cognitively intact individuals at high risk for Alzheimer's disease. *Neurology* 1999; 53 (7): 1391–1396.
38. Dickerson B.C., Salat D.H., Bates J.F. i wsp. Medial temporal lobe function and structure in mild cognitive impairment. *Ann. Neurol.* 2004; 56 (1): 27–35.
39. Rombouts S.A., Barkhoff F., Veltman D.J. i wsp. Functional MR imaging in Alzheimer's disease during memory encoding. *Am. J. Neuroradiol.* 2000; 21 (10): 1869–1875.
40. Rombouts S.A., van Swieten J.C., Pijnenburg Y.A., Goekoop R., Barkhof F., Scheltens P. Loss of frontal fMRI activation in early frontotemporal dementia compared to early AD. *Neurology* 2003; 60 (12): 1904–1908.
41. Goekoop R., Rombouts S.A., Jonker C. i wsp. Challenging the cholinergic system in mild cognitive impairment: a pharmacological fMRI study. *Neuroimage* 2004; 23 (4): 1450–1459.
42. Zimny A., Sasiadek M., Leszek J. i wsp. Does perfusion CT enable differentiating Alzheimer's disease from vascular dementia and mixed dementia? A preliminary report. *J. Neurol. Sci.* 2007; 257 (1–2): 114–120.
43. Streitparth F., Wieners G., Kamena A. i wsp. Diagnostic value of multislice perfusion CT in dementia patients. *Radiologie* 2006; Nov 29; [pub ahead of print].
44. Shonk T.K., Moats R.A., Gifford P. i wsp. Probable Alzheimer's disease: diagnosis with proton MR spectroscopy. *Radiol.* 1995; 195: 65–72.
45. Schuff N., Amend D., Ezekiel F. i wsp. Changes of hippocampal N-acetyl aspartate and volume in Alzheimer's disease. A proton MR spectroscopic imaging and MRI study. *Neurology* 1997; 49: 1513–1521.
46. Kantarci K., Jack C.R. Jr, Xu Y.C. i wsp. Regional metabolic patterns in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A 1H MRS study. *Neurology* 2000; 55 (2): 210–217.
47. Jessen F., Block W., Traber F. i wsp. Decrease of N-acetylaspartate in the MTL correlates with cognitive decline of AD patients. *Neurology* 2001; 57 (5): 930–932.
48. Catani M., Cherubini A., Howard R. i wsp. 1H-MR spectroscopy differentiates mild cognitive impairment from normal brain aging. *Neuroreport* 2001; 12 (11): 2315–2317.
49. Du A.T., Schuff N., Amend D. i wsp. Magnetic resonance imaging of the entorhinal cortex and hippocampus in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2001; 71 (4): 441–447.
50. Kantarci K., Smith G.E., Ivnik R.J. i wsp. 1H magnetic resonance spectroscopy, cognitive function, and apolipoprotein E genotype in normal aging, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 2002; 8: 934–942.
51. Pawłowska A., Walecki J., Gabryelewicz T. i wsp. Zmiany stężeń N-acetyloasparginianu, cholinyl i mioinozytolu w obrębie formacji hipokampa w grupie osób z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi (MCI) w spektroskopii protonowej rezonansu magnetycznego (1H MRS) — doniesienie wstępne. *Pol. J. Radiol.* 2004; 69 (2): 7–15.
52. Doraiswamy P.M., Charles H.C., Krishnan K.R. Prediction of cognitive decline in early Alzheimer's disease. *Lancet* 1998; 352 (9141): 1678.
53. Weiss U., Bacher R., Vonbank H. i wsp. Cognitive impairment: assessment with brain magnetic resonance imaging and proton magnetic resonance spectroscopy. *J. Clin. Psychiatry* 2003; 64 (3): 235–242.
54. Hattori N., Abe K., Sakoda S. i wsp. Proton MR spectroscopic study at 3 Tesla on glutamate/glutamine in Alzheimer disease. *Neuroreport* 2002; 13 (1): 183–186.
55. Bohnen N.I., Kaufer D.I., Ivano L.S. i wsp. Cortical cholinergic function is more severely affected in parkinsonian dementia than in Alzheimer disease: an in vivo positron emission tomographic study. *Arch. Neurol.* 2003; 60 (12): 1745–1748.
56. Chételat G., Desgranges B., de la Sayette V. i wsp. Mild cognitive impairment: can FDG-PET predict who is to rapidly convert to Alzheimer's disease? *Neurology* 2003; 60 (8): 1374–1377.
57. Arnáiz E., Jelic V., Almkvist O. i wsp. Impaired cerebral glucose metabolism and cognitive functioning predict deterioration in mild cognitive impairment. *Neuroreport* 2001; 12 (4): 851–855.
58. Silverman D.H., Truong C.T., Kim S.K. i wsp. Prognostic value of regional cerebral metabolism in patients undergoing dementia evaluation: comparison to a quantifying parameter of subsequent cognitive performance and to prognostic assessment without PET. *Mol. Genet. Metab.* 2003; 80: 350–355.
59. De Leon M.J., Convit A., Wolf O.T. i wsp. Prediction of cognitive decline in normal elderly subjects with 2-[(18F)fluoro-2-deoxy-D-glucose/positron-emission tomography (FDG/PET)]. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2001; 98 (19): 10 966–10 971.
60. Hoffman J.M., Welsh-Bohmer K.A., Hanson M. i wsp. FDG PET imaging in patients with pathologically verified dementia. *J. Nucl. Med.* 2000; 41 (11): 1920–1928.
61. Silverman D.H., Small G.W., Chang C.Y. i wsp. Positron emission tomography in evaluation of dementia: regional brain metabolism and long-term outcome. *JAMA* 2001; 286 (17): 2120–2127.
62. Lobotesis K., Fenwick J.D., Phipps A. i wsp. Occipital hypoperfusion on SPECT in dementia with Lewy bodies but not AD. *Neurology* 2001; 56: 643–649.
63. Varma A.R., Talbot P.R., Snowden J.S. i wsp. A 99mTc-HMPAO single-photon emission computed tomography study of Lewy body disease. *J. Neurol.* 1997; 244 (6): 349–359.
64. Miller B.L., Ikonte C., Ponton M. i wsp. A study of the Lund-Manchester research criteria for frontotemporal dementia: clinical and single-photon emission CT correlations. *Neurology* 1997; 48 (4): 937–942.
65. Charpentier P., Lavenu I., Defebvre L. i wsp. Alzheimer's disease and frontotemporal dementia are differentiated by discriminant analysis applied to (99m)Tc HmPAO SPECT data. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2000; 69 (5): 661–663.
66. Bonte F.J., Harris T.S., Roney C.A., Hyman L.S. Differential diagnosis between Alzheimer's and frontotemporal disease by the posterior cingulate sign. *J. Nucl. Med.* 2004; 45 (5): 771–774.
67. Jobst K.A., Hindley N.J., King E., Smith A.D. The diagnosis of Alzheimer's disease: a question of image? *J. Clin. Psychiatry* 1994; 55 (supl.): 22–31.
68. Defebvre L.J., Leduc V., Duhamel A. i wsp. Technetium HMPAO SPECT study in dementia with Lewy bodies, Alzheimer's disease and idiopathic Parkinson's disease. *J. Nucl. Med.* 1999; 40 (6): 956–962.
69. Steinfeld M., Defebvre L., Duhamel A. i wsp. Is there a typical pattern of brain SPECT imaging in Alzheimer's disease? *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2001; 12 (6): 371–378.
70. Talbot P.R., Snowden J.S., Lloyd J.J. i wsp. The contribution of single photon emission tomography to the clinical differentiation of degenerative cortical brain disorders. *J. Neurol.* 1995; 242 (9): 579–586.
71. Pavics L., Grunwald F., Reichmann K. i wsp. Regional cerebral blood flow single-photon emission tomography with 99mTc-HMPAO and the acetazolamide test in the evaluation of vascular and Alzheimer's dementia. *Eur. J. Nucl. Med.* 1999; 26 (3): 239–245.
72. Celsis P., Agneil A., Cardebat D. Age related cognitive decline: a clinical entity? A longitudinal study of cerebral blood flow and memory performance. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1997; 62: 601–608.
73. Matchar D.B., Kulasingam S.L., McCrory D.C. i wsp. Use of positron emission tomography and other neuroimaging techniques in the diagnosis and management of Alzheimer's disease and dementia. Prepared for the Agency for Healthcare Research and Quality. Task Order 7. 14 Dec 2001.
74. Johnson K.A., Lopera F., Jones K. i wsp. Presenilin-1-associated abnormalities in regional cerebral perfusion. *Neurology* 2001; 56 (11): 1545–1551.
75. Nobili F., Koulibaly M., Vitali P. i wsp. Brain perfusion follow-up in Alzheimer's patients during treatment with acetylcholinesterase inhibitors. *J. Nucl. Med.* 2002; 43 (8): 983–990.
76. Walker Z, Costa D.C., Janssen A.G. i wsp. Dementia with Lewy bodies: a study of post-synaptic dopaminergic receptors with iodine-123 iodo-

- benzamide single-photon emission tomography. *Eur. J. Nucl. Med.* 1997; 24 (6): 609–614.
77. Klunk W.E., Engler H., Nordberg A. i wsp. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann. Neurol.* 2004; 55: 306–319.
78. Shoghi-Jadid K., Small G.W., Agdeppa E.D. i wsp. Localization of neurofibrillary tangles and amyloid plaques in the brains of living patients with Alzheimer's disease. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* 2002; 10: 24–34.
79. Benveniste H., Einstein G., Kim K.R. i wsp. Detection of neuritic plaques in Alzheimer's disease by magnetic resonance microscopy. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1999; 96: 14 079–14 084
80. Poduslo J.F., Wengenack T.M., Curran G.L. i wsp. Molecular targeting of Alzheimer's amyloid plaques for contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Neurobiol. Dis.* 2002; 11: 315–329.
81. Wadghiri Y.Z., Sigurdsson E.M., Sadowski M. i wsp. Detection of Alzheimer's amyloid in transgenic mice using MR microimaging. *Magn. Reson. Med.* 2003; 50: 293–302.