

## 9. Streszczenie

Wstęp i cel pracy:

Otępienie jest jednym z najpoważniejszych problemów zdrowotno-społecznych współczesnego świata. Najczęstszą postacią otępienia jest choroba Alzheimera (AD), natomiast łagodne zaburzenia funkcji poznawczych (MCI) uważa się za etap poprzedzający otępienie. Hipokampy i tylna część zakrętu obręczy (PCG) to struktury mózgu kluczowe w patologii AD i MCI. Stanowią część układu limbicznego odpowiedzialnego za procesy pamięci i uczenia się. Coraz częściej w przypadku procesu degeneracyjnego AD mówi się również o znaczeniu uszkodzenia nie tylko kory mózgowej, ale również istoty białej mózgu.

Celem niniejszej pracy była ocena uszkodzenia hipokampów, tylnej części zakrętu obręczy oraz istoty białej u pacjentów z AD i MCI, poszukiwanie wzajemnych zależności pomiędzy tymi zmianami patologicznymi, jak również korelacja ich nasilenia ze stanem klinicznym pacjentów. W niniejszej pracy autorka postawiła następujące cele szczegółowe:

1. Ocena stopnia zaniku hipokampów u pacjentów z AD i MCI metodą wzrokową wg Scheltensa oraz za pomocą pomiarów planimetrycznych.
2. Ocena zaburzeń metabolicznych w PCG w badaniu spektroskopii MR.
3. Ocena uszkodzenia istoty białej w ocenie wzrokowej w skali Fazekasa oraz w spektroskopii MR.
4. Wzajemna korelacja zmian w hipokampach, PCG i istocie białej.
5. Korelacja zmian w hipokampach, PCG i istocie białej z wynikami testów psychologicznych MMSE i CDR u pacjentów z AD i MCI.

Materiał i metodyka:

Materiał badawczy stanowiło 37 chorych z AD (wiek śr. 73,1 lat, MMSE śr. 16,6 pkt, CDR śr. 1,36 pkt), 43 osoby z MCI (wiek śr. 67,6 lat, MMSE śr. 26,7 pkt, CDR śr. 0,72 pkt) oraz 22 osoby zdrowe jako grupa kontrolna (wiek śr. 69,5 lat, MMSE śr. 27,1 pkt, CDR śr. 0,25 pkt).

U wszystkich osób wykonano badanie MR głowy skanerem firmy GE (Signa Hdx, GE Medical System) o sile pola magnetycznego 1,5 Tesli. Protokół badania MR mózgowia obejmował sekwencje standardowe (obrazy T1, T2-zależne, FLAIR) oraz spektroskopię MR (metoda pojedynczego woksela SVS, sekwencja PRESS, TE=35 ms, TR=1500 ms, liczba akwizycji -128, NEX 8, czas akwizycji 3 min 43 s dla pojedynczego woksela). U każdego pacjenta umieszczano po dwa woksele (VOI-volume of interest) wielkości 2x2x2 cm (8 cm<sup>3</sup>):

jeden w korze tylnej części zakrętu obręczy (PCG), drugi w istocie białej lewego płata ciemieniowego (PWM).

Ocena hipokampów była przeprowadzana na podstawie analizy obrazów T2-zależnych w przekrojach czołowych metodą wzrokową Scheltensa oraz za pomocą pomiarów planimetrycznych (wskaźnik hipokampowy – HI oraz znormalizowany wskaźnik hipokampowy – nHI). Hiperintensywne zmiany w istocie białej (WMHs) oceniano na obrazach T2-zależnych i FLAIR w przekrojach poprzecznych za pomocą skali Fazekasa. W spektroskopii oceniano następujące stosunki metabolitów: NAA/Cr, Cho/Cr i mI/Cr, a także mI/NAA i mI/Cr.

Analizę statystyczną wykonano korzystając z testu chi-kwadrat, analizy wariancji (ANOVA) z następującym testem post hoc Scheffe'go, korelacji Pearsona, krzywych ROC i współczynnika Youdena.

Wyniki:

1. Zarówno ocena wzrokowa metodą Scheltensa, jak i pomiary planimetryczne wykazały największy zanik hipokampów w grupie pacjentów z AD i mniej zaawansowany zanik hipokampów również w grupie MCI.
2. Ocena widm spektroskopowych z obszaru kory PCG wykazała zaburzenia metaboliczne jedynie w grupie pacjentów z AD w postaci spadku poziomu NAA, podwyższenia poziomu mI, bez zmian poziomu Cho. U pacjentów z MCI nie stwierdzono zaburzeń metabolicznych w korze PCG.
3. Pomimo braku istotnych statystycznie różnic między badanymi grupami w nasileniu zmian naczyniowych typu WMHs, widoczna była przewaga tych zmian w istocie białej w grupach AD i MCI w porównaniu do GK. U pacjentów z AD dodatkowo wykazano również zaburzenia metaboliczne w istocie białej w postaci obniżonego poziomu NAA, podwyższonego poziomu mI, bez zaburzeń poziomu Cho. W grupie MCI nie wykazywano zaburzeń metabolicznych w istocie białej.
4. Metodami o najwyższej dokładności w różnicowaniu pacjentów z AD, MCI i GK okazała się ocena wizualna wg Scheltensa oraz proste pomiary planimetryczne wskaźnika HI.
5. Analiza korelacji pomiędzy zmianami patologicznymi w hipokampach, korze PCG oraz w istocie białej wykazała:
  - pozytywną korelację między zanikiem hipokampów i zaburzeniami metabolicznymi w korze PCG tylko w grupie MCI

- pozytywną korelację między nasileniem zaniku hipokampów a zmianami naczyniowymi typu WMHs w istocie białej zarówno w AD jak i MCI
- brak korelacji pomiędzy stopniem zaniku hipokampów a zaburzeniami metabolicznymi w istocie białej w AD i MCI
- brak korelacji pomiędzy zaburzeniami metabolicznymi w korze PCG a zmianami naczyniowymi typu WMHs w istocie białej zarówno w AD jak i MCI
- korelacje pomiędzy zaburzeniami metabolicznymi w korze PCG oraz w istocie białej w AD i MCI
- brak korelacji pomiędzy zaburzeniami metabolicznymi a zmianami naczyniowymi typu WMHs w istocie białej w AD i MCI

6. Tylko u pacjentów z AD wykazano pozytywną korelację pomiędzy nasileniem zaniku hipokampów oraz zaburzeń funkcji poznawczych mierzonych testami CDR i MMSE. W grupach AD i MCI nie wykazano żadnych istotnych korelacji pomiędzy zaburzeniami metabolicznymi w PCG, jak również uszkodzeniem istoty białej (zarówno metabolicznym jak i naczyniowym) a wynikami testów psychologicznych.

#### Dyskusja:

W grupie AD wykazano znacznego stopnia zmniejszenie objętości hipokampów oraz zaburzenia metaboliczne zarówno w korze PCG, jak i istocie białej pod postacią spadku NAA i wzrostu mI. Z kolei w grupie MCI również zaobserwowano zmniejszenie objętości hipokampów, choć o mniejszym nasileniu niż w AD, nie stwierdzono jednak w tej grupie istotnych odchyżeń od normy w składzie metabolicznym kory PCG i istoty białej. Wyniki te świadczą o tym, że zanik hipokampów jest wcześniej widoczny w badaniach obrazowych niż zaburzenia metaboliczne w PCG. Pojawiają się one później, w miarę postępu procesu degeneracyjnego rozpoczynającego się od hipokampów, a dopiero w dalszej kolejności rozprzestrzeniającego się na inne struktury układu limbicznego tj. PCG. Analizując czułość i swoistość poszczególnych parametrów największą wartość diagnostyczną w różnicowaniu AD od GK wykazano dla skali Scheltensa oraz prostych pomiarów planimetrycznych. Z kolei w różnicowaniu MCI od GK wykazano jedynie przydatność oceny w skali Scheltensa. W praktyce klinicznej wiedza ta może skutkować zaniechaniem wykonywania spektroskopii MR w przypadku diagnostyki pacjentów z MCI lub otępieniem, jako metody mało skutecznej.

Wyniki korelacji pomiędzy uszkodzeniem hipokampów i kory PCG sugerują jednoczesowe skorelowane uszkodzenie obu tych struktur na początku procesu degeneracyjnego typu alzheimerowskiego czyli w MCI. W późniejszym okresie choroby te dwa

procesy patologiczne trwają dalej i pogłębiają się, ale zmiany zachodzą nierównolegle tj. niezależnie od siebie, bez ewidentnej korelacji czasowej.

Kolejnym etapem pracy była ocena zmian w istocie białej u pacjentów z MCI i AD oraz korelacja tych zmian z uszkodzeniem hipokampów i kory PCG. W pracy dowiedziono uszkodzenie istoty białej, które było bardziej nasilone u pacjentów z AD niż w MCI. Wyniki świadczą o równoległym przebiegu zaniku hipokampów i nasilenia zmian naczyniowych typu WMHs poczynając od MCI do postaci AD. W pracy stwierdzono natomiast brak korelacji między zaburzeniami metabolicznymi w PCG i w istocie białej a zmianami naczyniowymi typu WMHs w istocie białej, przy jednoczesnym istnieniu korelacji pomiędzy zaburzeniami metabolicznymi w korze PCG i zaburzeniami metabolicznymi w istocie białej. Powyższe spostrzeżenia mogą prowadzić do kilku wniosków. Po pierwsze, iż proces patologiczny w mózgu w przebiegu AD obejmuje nie tylko korę, ale także rozległe istotę białą. Po drugie, że proces degeneracyjny hipokampów w patologii typu AD od początku od stadium MCI jest ściśle powiązany z patologią naczyniową istoty białej, natomiast zaburzenia metaboliczne zarówno w korze jak i w istocie białej są niezależne od patologii naczyniowej, co może sugerować inny mechanizm ich powstawania.

Ostatnim etapem pracy była ocena zależności między zmianami patologicznymi w korze i istocie białej a wynikami testów psychologicznych MMSE i CDR. Korelacje takie wykazano jedynie z nasileniem zaniku hipokampów w AD, co skutkuje pogorszeniem pamięci, procesów uczenia się i upośledzeniem funkcji wykonawczych, a co za tym idzie gorszymi wynikami w testach neuropsychologicznych. Wyniki pracy sugerują, że w AD zanik hipokampów stanowi najważniejszy czynnik liniowo wpływający na funkcje poznawcze badane w testach MMSE i CDR, istotniejszy niż zmiany w korze PCG, czy w istocie białej. W MCI natomiast to inne czynniki niż zanik hipokampów mogą mieć ważniejszy wpływ na wyniki testów MMSE i CDR.

Wnioski końcowe:

1. Zmiany patologiczne w zakresie hipokampów, kory PCG oraz istoty białej stanowią istotne elementy uszkodzenia mózgu u pacjentów z AD i MCI.
2. Zarówno w AD jak i MCI dochodzi do różnego nasilenia powyższych patologii.
3. Zmiany patologiczne w hipokampach, korze PCG oraz w istocie białej wykazują liczne wzajemne korelacje i zależności czasowe, odmienne w MCI i AD.
4. W AD i MCI istnieją odmienne zależności pomiędzy zmianami patologicznymi w mózgu a wynikami testów poznawczych.

## 10. Abstract

Background and aims:

Dementia is one of the most serious health and social problems of the modern world. The most common form of dementia is Alzheimer's Disease (AD) while Mild Cognitive Impairment (MCI) is a predementia state. Hippocampi and posterior cingulate gyrus (PCG) are the brain structures strongly involved in the pathology of AD and MCI. They are parts of the limbic system which is responsible for memory and learning processes. In AD not only degeneration of the cortex can be found, but also pathology of the white matter has been postulated recently.

The general aim of the work was to assess the degree of pathology within hippocampi, PCG and the white matter in patients with AD and MCI, to evaluate temporal associations between these processes as well as their correlations with the results of the clinical performance of the patients.

The minor aims were as follows:

1. Evaluation of the degree of hippocampal atrophy in AD and MCI using visual inspection according to the Scheltens scale as well as planimetric measurements.
2. Evaluation of metabolic alterations in PCG using MR spectroscopy.
3. Evaluation of the white matter pathology using Fazekas scale and MR spectroscopy.
4. Evaluation of correlations between pathology in hippocampi, PCG and the white matter.
5. Correlations between alterations in hippocampi, PCG or the white matter and the results of the neuropsychological tests such as MMSE and CDR in AD and MCI patients.

Material and methods:

Material consisted of 37 patients with AD (mean age: 73.1 yrs, mean MMSE: 16.6 points, mean CDR: 1.36 points), 43 subjects with MCI (mean age: 67.6 yrs, mean MMSE: 26.7 points, mean CDR: 0.72 points) and 22 healthy controls (mean age: 69.5 years, mean MMSE: 27.1 points, mean CDR: 0.25 points).

All subjects underwent brain MRI using a 1.5 Tesla scanner (GE, Signa Hdx). MR protocol included standard structural sequences (T1-, T2-weighted and FLAIR images) followed by MR spectroscopy (Single Voxel Spectroscopy, PRESS sequence, TE=35 ms, TR=1500 ms, number of acquisitions 128, NEX 8, acquisition time 3 min 43 s for one voxel). In each patient two 8 cm<sup>3</sup> voxels were placed: one in the cortex of the PCG and the second one in the white matter of the left parietal lobe (PWM).

Evaluation of the hippocampal atrophy was performed on coronal T2-weighted images using visual inspection with the Scheltens scale and planimetric measurements of the Hippocampal Index (HI) and normalized HI (nHI). White matter hyperintensities (WMHs) were evaluated on axial T2-weighted and FLAIR images using Fazekas scale. In MRS the following metabolite ratios were analyzed: NAA/Cr, Cho/Cr i mI/Cr, as well as mI/NAA and mI/Cr.

Statistical analysis was performed using chi-square test, analysis of variance (ANOVA) followed by a post hoc test of Scheffe, Pearson correlations, ROC curves and Youden coefficient.

#### Results:

1. Both visual inspection with Scheltens scale as well as planimetric measurements showed the highest rate of hippocampal atrophy in AD and less pronounced atrophy in MCI.
2. Only in patients with AD MRS results from PCG showed metabolic alterations such as decreased NAA level, increased mI level with no alterations in Cho levels. In subjects with MCI no metabolic changes in PCG were revealed.
3. Compared to controls, both AD and MCI patients showed a tendency to higher rate of WMHs, but without a statistical significance. Patients with AD also showed metabolic alterations such as decreased NAA level, increased mI level with no alterations in Cho levels within the white matter. In MCI no metabolic alterations were found within the white matter.
4. Methods with the highest accuracy in distinguishing between AD, MCI and controls were visual inspection using Scheltens scale and planimetric measurements of HI.
5. Analysis of correlations between pathology within hippocampi, PCG and the white matter showed:
  - positive correlations between hippocampal atrophy and metabolic alterations within PCG in MCI
  - positive correlations between hippocampal atrophy and the rate of WMHs in both AD and MCI
  - no correlations between hippocampal atrophy and metabolic alterations in the white matter in AD and MCI
  - no correlations between metabolic alterations in PCG and the rate of WMHs in both AD and MCI
  - positive correlations between metabolic alterations in PCG and the white matter in AD and MCI

- no correlations between metabolic alterations and the rate of WMHs within the white matter in AD and MCI

6. Only in AD patients positive correlation between the rate of hippocampal atrophy and cognitive impairment measured with CDR and MMSE tests was found. In AD and MCI there were no significant correlations between metabolic alterations in PCG, changes in the white matter and the results of the cognitive tests.

#### Discussion:

The study showed advanced hippocampal atrophy and metabolic alterations such as decreased NAA and increased mI levels in both PCG and the white matter in AD patients while the MCI subjects revealed less pronounced hippocampal atrophy without any metabolic changes within PCG or the white matter. These results prove that hippocampal atrophy is visible on MRI earlier than metabolic disturbances in PCG which appear later in the process of degeneration starting in the hippocampi and later spreading also onto other structures of the limbic system such as PCG. In the present study it was found that both visual inspection and planimetric measurements of hippocampal atrophy showed the highest accuracy in differentiating between AD, MCI and the control group. It means that in the clinical practice MRS can be avoided and not used routinely in the diagnosis of MCI or AD.

The results of correlation between changes in hippocampi and PCG suggest correlated damage of these two structures at the beginning of the degenerative process in MCI. In the later phase of degeneration these two pathological processes still progress but they are not directly correlated with each other.

Evaluation of the white matter changes in MCI and AD as well as their correlations with the damage of hippocampi and the cortex of PCG showed more advanced alterations within the white matter in AD compared to MCI. The results suggest parallel associations between hippocampal atrophy and the rate of WMHs in both MCI and AD. On the other hand, there were no correlations found between metabolic alterations within PCG or the white matter and the vascular lesions of WMH type. However, coexisting correlations between metabolic changes in PCG and the white matter were revealed. These results lead to several conclusions. First, the pathological process in AD involves not only the cortex but also the white matter. Secondly, hippocampal degeneration is tightly connected with vascular pathology of the white matter from the MCI stage till AD while the metabolic alterations in the cortex and the white matter are not associated with vascular pathology what may suggest their different pathomechanism.

The last part of the study was evaluation of relations between pathological changes in the cortex as well as in the white matter and the results of the cognitive tests such as MMSE and CDR. Such positive correlations were only found with hippocampal atrophy in AD patients. The results suggest that in AD hippocampal atrophy is the most important factor directly influencing cognitive function, more important than changes within cortex of PCG or the white matter. However, in MCI other factors than hippocampal atrophy seem to play a major role in cognitive dysfunction.

Final conclusions:

1. Pathological changes in hippocampi, PCG and the white matter are very important parts of brain damage in AD and MCI.
2. These pathologies are expressed differently in AD and MCI.
3. Pathological changes in hippocampi, PCG and the white matter show many correlations but different in AD and MCI.
4. In AD and MCI there are different correlations between the type of brain damage and cognitive dysfunction.