

Streszczenie

Wstęp i cel pracy:

W związku ze starzeniem się populacji wczesna diagnostyka chorób otępiennych stanowi istotny problem współczesnej medycyny. Najczęściej występującą przyczyną otępienia jest AD, natomiast aMCI stanowi stadium poprzedzające chorobę z dużym ryzykiem konwersji do AD. Badania wykazują, że zmiany w mózgu u osób z AD występują wiele lat wcześniej przed manifestacją pierwszych objawów klinicznych. Szczególne miejsce pośród metod diagnostycznych zajmują techniki neuroobrazowe przy użyciu MR umożliwiające ocenę nie tylko morfologii mózgu, ale również m.in. mikrokrążenia mózgowego (techniki perfuzyjne MR) oraz badania PET, najczęściej wykonywane ze znacznikiem FDG, chociaż ze względu na wysoki koszt badania FDG-PET dostęp do tej techniki jest ograniczony.

Celem niniejszej pracy była ocena wzorca zaburzeń perfuzyjnych w wybranych obszarach mózgu i porównanie wyników badania perfuzyjnego MR techniką T2*DSC z wynikami badań FDG-PET u osób z AD i MCI, co pozwoliłoby na określenie roli badania perfuzyjnego MR w stosunku do badania FDG-PET.

Cele szczegółowe pracy doktorskiej:

1. Określenie wzorca zaburzeń perfuzji mózgowej w badaniu perfuzyjnym MR u pacjentów z AD i MCI.
2. Określenie wzorca zaburzeń metabolizmu glukozy w badaniu FDG-PET u pacjentów z AD i MCI.
3. Korelacja wyników badania perfuzyjnego MR i badania FDG-PET ze stopniem nasilenia zaburzeń klinicznych w AD i MCI.
4. Określenie korelacji pomiędzy wynikami badania perfuzyjnego MR i FDG-PET w diagnostyce AD i MCI.

Material i metodyka:

Materiał badawczy stanowiła grupa 66 pacjentów: 27 z rozpoznaniem AD (wiek śr. 70,33 lat, MMSE śr. 18,67 pkt), 39 z rozpoznaniem aMCI (wiek śr. 66,6 lat, MMSE śr. 18,67 pkt). Dodatkowo przebadano 16-osobową grupę kontrolną (GK) (wiek śr. 65 lat, MMSE śr. 27,1 pkt).

Badania rezonansu magnetycznego mózgowia zostały wykonane aparatem MR firmy GE o natężeniu pola magnetycznego 1,5 Tesli w protokole obejmującym standardowe badanie strukturalne oraz badanie perfuzyjne metodą DSC (Dynamic Susceptibility Contrast Enhanced) przy użyciu szybkich echo planarnych (EPI) sekwencji gradientowych T2*, z podaniem środka kontrastowego gadobutrolu. Uzyskane obrazy dynamiczne były przetwarzane na parametryczne mapy perfuzyjne przy użyciu oprogramowania Functool (GE, ADW 4.6), gdzie na podstawie danych z pierwszego przejścia środka kontrastowego przez łożysko mikrokążenia utworzono mapy objętości krwi mózgowej (CBV). Wartości liczbowe parametru CBV uzyskiwano obrysowując ręcznie korę mózgową w płatach czołowych, ciemieniowych, skroniowych, potylicznych oraz przedniej i tylnej części zakrętu obręczy każdej półkuli mózgu, a następnie znormalizowano je do średniej wartości CBV kory obu półkul mózdzku w celu uzyskania wyniku rCBV.

Badanie PET wykonano przy użyciu skanera PET/CT GE Discovery STE16 z zastosowaniem znacznika radioaktywnego [¹⁸F] fluorodeoksyglukozy (¹⁸F-FDG), a uzyskane dane zostały opracowane przy użyciu oprogramowania CORTEX ID, które porównało je z normatywnymi bazami danych i znormalizowało do średniego poboru glukozy przez mózdzek. Aktywność metaboliczna i wartości z-score w licznych regionach mózgu zostały ustalone automatycznie.

Następnie porównano wyniki badania perfuzyjnego MR tj. parametrów: rCBV oraz z-score rCBV do wartości z-score metabolizmu glukozy badania FDG-PET metodą ANOVA i przy pomocy testu post hoc Scheffe'go oraz dokonano analizy korelacji wyników przy użyciu współczynnika korelacji Pearsona. Dokładność, czułość i swoistość badania perfuzyjnego MR oraz badania PET określono metodą ROC.

Wyniki:

W badaniu perfuzyjnym MR u pacjentów z AD w stosunku do GK wykazane zostało obniżenie parametru rCBV w korze mózgowej we wszystkich badanych lokalizacjach, natomiast przy pomocy parametru z-score istotną hipoperfuzję wykazano w okolicach ciemieniowych, potylicznych, skroniowych i czołowych oraz korze PCG. W grupie MCI w porównaniu do GK wykazano istotne statystycznie obniżenie parametru rCBV w korze obu płatów ciemieniowych, obu płatów skroniowych, w PCG po stronie lewej i w korze prawego płata potylicznego, natomiast

przy pomocy parametru z-score w prawej okolicy ciemieniowej oraz w płatach potylicznych. W grupie AD w porównaniu do MCI wykazano istotnie statystycznie niższe wartości rCBV i wyższe wyniki z-score rCBV we wszystkich badanych lokalizacjach mózgu.

W badaniu FDG-PET w grupie AD wykazano istotny hipometabolizm glukozy we wszystkich mierzonych lokalizacjach kory mózgowej, natomiast w grupie MCI w korze obu okolic ciemieniowych, skroniowych i PCG po stronie lewej. Największe upośledzenie metabolizmu glukozy u pacjentów z AD i MCI wykazano w okolicach ciemieniowych, skroniowych i PCG po stronie lewej. W porównaniu do MCI pacjenci z AD wykazywali istotnie wyższe upośledzenie metabolizmu glukozy we wszystkich badanych lokalizacjach.

W grupie pacjentów z AD oraz po utworzeniu grupy zbiorczej (AD + MCI) zaobserwowano liczne istotne statystycznie korelacje pomiędzy wynikami badania perfuzyjnego MR a wynikami badania FDG-PET, natomiast w grupie osób z MCI wykazano tylko pojedynczą korelację pomiędzy tymi wynikami (to jest w zakresie L PCG).

Korelacja obu metod z testem psychologicznym MMSE występowała jedynie po utworzeniu grupy zbiorczej (AD + MCI).

Analiza dokładności powyższych technik w różnicowaniu AD od MCI i GK wykazała nieznacznie większą dokładność badania perfuzyjnego MR, natomiast w odróżnianiu MCI od GK zdecydowanie większą dokładnością cechowało się badanie FDG-PET.

Dyskusja:

Pomiary perfuzji mózgowej u osób z AD wiążą się z faktem, iż w patogenezie AD istotne znaczenie ma hipoteza naczyniowa. Z kolei poziom metabolizmu glukozy i jakość mikrokrążenia mózgowego są ze sobą powiązane. W pierwszej kolejności w niniejszej pracy autorka podjęła próbę ustaleniu wzorca hipoperfuzji w badaniu MR i hipometabolizmu glukozy w badaniu FDG-PET. W badaniu perfuzyjnym MR u pacjentów z AD w stosunku do GK wykazane zostało obniżenie parametru rCBV w korze mózgowej we wszystkich badanych lokalizacjach, co ma prawdopodobnie związek z faktem, że w zaawansowanej postaci AD neurodegeneracja obejmuje cały mózg. Przy pomocy parametru z-score najbardziej istotną hipoperfuzję wykazano w okolicach ciemieniowych, potylicznych, skroniowych i czołowych oraz w korze PCG, co jest w dużej mierze zgodne z wzorem degeneracji alzheimerowskiej i licznymi publikacjami. W grupie MCI w porównaniu do GK wykazano istotne statystycznie obniżenie parametru rCBV w korze

obu płatów ciemieniowych, obu płatów skroniowych, w PCG po stronie lewej i w korze prawego płata potylicznego, natomiast przy pomocy parametru z-score w prawej okolicy ciemieniowej, co również jest zgodne z przyjętym wzorcem wczesnych zaburzeń w przebiegu patologii AD. W grupie MCI w badaniu perfuzyjnym MR wykazano istotnie mniejsze zaburzenia perfuzji niż w AD, co potwierdza teorię, że hipoperfuzja jest markerem uszkodzenia neuronów i staje się zauważalna w późniejszym przebiegu AD, kiedy następuje już istotna neurodegeneracja.

W badaniu FDG-PET największe upośledzenie metabolizmu glukozy u pacjentów z AD oraz MCI wykazano w okolicach ciemieniowych, skroniowych i lewym PCG, co także jest zgodne z przyjętym powszechnie wzorcem uszkodzenia metabolicznego w przebiegu degeneracji alzheimerowskiej oraz danymi w dostępnym piśmiennictwie.

Wyniki analizy dokładności różnicowania AD od GK i AD od MCI są wysokie, zbliżone do siebie i nie odbiegają istotnie od wyników licznych publikacji. Zwraca natomiast uwagę, iż w różnicowaniu MCI od GK ewidentnie większą dokładnością cechuje się badanie FDG-PET, co może wynikać z faktu, iż najwcześniejszym objawem neurodegeneracji jest hipometabolizm glukozy.

W następnym etapie zestawiono wyniki badań perfuzyjnych MR i badań FDG-PET w celu odnalezienia pomiędzy nimi korelacji. W pojedynczych doniesieniach porównujących wyniki badań perfuzyjnych MR DSC do wyników badań FDG-PET w AD wykazano hipoperfuzję mózgu oraz hipometabolizm glukozy w zbliżonych lokalizacjach. Także w niniejszej pracy doktorskiej w grupie pacjentów z AD oraz po utworzeniu grupy zbiorczej (AD + MCI) zaobserwowano liczne istotne statystycznie korelacje pomiędzy wynikami badania perfuzji i metabolizmu glukozy. Niestety w grupie osób z MCI istotne statystycznie korelacje były tylko pojedyncze, co wskazuje na wyższość metody FDG-PET w rozpoznawaniu MCI.

Korelacja obu metod z testem psychologicznym MMSE występuje jedynie po utworzeniu grupy zbiorczej, co sugeruje, że metabolizm glukozy oraz perfuzja mózgową nie są jedynymi czynnikami wpływającymi na poziom zaburzeń neuropoznawczych.

Wnioski końcowe:

1. W przebiegu MCI i AD wzorzec hipoperfuzji mózgowej oceniany w badaniu perfuzyjnym MR techniką DSC T2* w znacznym stopniu pokrywa się ze wzorcem hipometabolizmu glukozy stwierdzanym w badaniu FDG-PET i jest typowy dla wzorca uszkodzenia mózgu w degeneracji alzheimerowskiej.
2. W przypadkach podejrzenia AD badanie perfuzyjne MR mogłoby stanowić metodę konkurencyjną dla badania FDG-PET, natomiast w diagnostyce MCI większą wiarygodności skuteczność wykazuje badanie FDG-PET.

Abstract

Background and aims:

Due to aging of the population early diagnosis of dementia is an important problem in modern medicine. The most common cause of dementia is Alzheimer's Disease (AD), while amnesic mild cognitive impairment (aMCI) is considered a prodromal condition with a high risk of conversion to AD. Many studies show that brain alterations in AD occur many years before the first clinical manifestations. Among neuroimaging methods used in dementia MRI plays an important role not only in the assessment of brain morphology but also other parameters for example cerebral microcirculation (using MR perfusion techniques) as well as PET studies, most often performed with the FDG tracer, although access to the latter technique is limited due to the high cost.

The aim of this doctoral dissertation was to evaluate the pattern of perfusion alterations in the selected brain areas based on the T2*DSC MR perfusion study and to compare these results with the results of the FDG-PET examination in AD and MCI patients, which could allow to establish the role of MR perfusion in relation to FDG-PET imaging.

The major aims were as follows:

1. To establish the pattern of cerebral hypoperfusion in AD and MCI patients using T2*DSC MR perfusion study
2. To establish the pattern of cerebral glucose hypometabolism in AD and MCI patients using FDG-PET imaging
3. To correlate MR perfusion and FDG-PET results with the severity of cognitive impairment in AD and MCI
4. To evaluate the correlation between the MR perfusion and FDG-PET results in the diagnosis of AD and MCI

Material and methods:

The research material consisted of 66 patients: 27 with AD (mean age 70.33 yrs, mean MMSE 18.67 points), 39 diagnosed with aMCI (mean age 66.6 yrs, mean MMSE 18.67 points).

In addition a control group of 16 subjects (mean age 65 years, mean MMSE 27.1 points) was recruited.

All MR examinations of the brain were performed with a 1.5 Tesla MR scanner using standard structural protocol followed by DSC (Dynamic Susceptibility Contrast Enhanced) MR perfusion using fast echo planar (EPI) gradient T2*-weighted sequences, with the injection of gadobutrol contrast agent at a rate of 5ml/s. The dynamic images were postprocessed into parametric perfusion maps using Functool software (GE, ADW 4.6). Maps of Cerebral Blood Volume (CBV) were computed on a pixel-wise basis from the first-pass data from the capillary bed. CBV values were obtained using manually placed Regions of Interest (ROIs) within the cerebral cortex in the frontal, parietal, temporal, occipital lobes, as well as in the anterior and posterior parts of the cingulate cortex of each brain hemisphere. All CBV values were normalized to the mean CBV value of the cerebellar cortex in order to obtain the relative CBV (rCBV).

PET images were performed using a GE Discovery STE16 PET/CT scanner with [^{18}F] fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG) as a radiotracer. The obtained data were processed using CORTEX ID application which compared them to the normative database and normalized to the mean FDG uptake of the cerebellum. Metabolic activity and z-score values in numerous brain regions were determined automatically.

The perfusion MRI results: rCBV and z-score rCBV were compared to the z-score of the FDG-PET using analysis of variance (ANOVA), Scheffe's post hoc test and Pearson's correlation coefficient analysis. ROC analysis was performed in order to assess accuracy, sensitivity and specificity of the MR perfusion and PET imaging.

Results:

Magnetic resonance perfusion study in AD patients, compared to the control group, showed decreased rCBV values within all examined cortical localizations, while the z-score parameter demonstrated significant hypoperfusion within the parietal, occipital, temporal, frontal and PCG cortices. Compared to controls, MCI patients showed a significant decrease of rCBV values within the cortex of both parietal lobes, both temporal lobes, PCG on the left side and right occipital lobe, while using the z-score parameter significant hypoperfusion was found within the right parietal and both occipital lobes. The AD group, compared to the MCI group, showed significantly lower rCBV values and higher rCBV z-scores within all examined areas of the brain cortex.

The FDG-PET study in the AD group showed significant glucose hypometabolism within all measured areas of the cerebral cortex, while in the MCI group within the cortex of both parietal regions, both temporal regions and in left PCG. The greatest impairment of glucose metabolism in patients with AD, as well as in patients with MCI, was demonstrated in the parietal, temporal and left PCG regions. AD patients compared to MCI patients showed significantly higher impairment of glucose metabolism in all examined locations.

In the groups of AD patients alone and in the combined group of AD and MCI (AD + MCI) there were numerous statistically significant correlations found between the MR perfusion and FDG-PET results. In the MCI group only a single correlation between these two techniques was shown (i.e. left PCG).

The significant correlation of both methods with the MMSE psychological test was revealed only in the combined group (AD + MCI).

Analysis of the accuracy of both imaging techniques in differentiating AD from MCI and control group showed a slightly higher accuracy of MR perfusion, while FDG-PET examination was definitely more accurate in distinguishing MCI from controls.

Discussion:

Measurements of cerebral perfusion in AD are associated with the important role of the vascular hypothesis in the pathogenesis of AD. On the other hand, the level of glucose metabolism is interrelated with the quality of cerebral microcirculation. In the first place the author attempted to determine patterns of cerebral hypoperfusion using MR perfusion and glucose hypometabolism in the FDG-PET examination.

MR perfusion studies in AD patients, compared to the control group, showed decreased rCBV values in all examined cortical localizations probably due to the advanced stage of AD neurodegeneration process involving the entire brain. The z-score parameter showed the most significant hypoperfusion within the parietal, occipital, temporal, frontal and PCG cortices, which is largely consistent with the typical pattern of Alzheimer's degeneration reported in numerous publications. In the MCI group, compared to controls, significantly decreased rCBV values were found within the cortex of both parietal lobes, temporal lobes, PCG on the left side and right occipital lobe, while using the z-score parameter significant hypoperfusion was detected in the right parietal cortex, which is also consistent with the pattern of early alterations in the course

of AD pathology. In the MCI group perfusion alterations were less severe than in the AD group, which confirms the theory that hypoperfusion is a marker of neuronal damage and becomes noticeable in the later course of AD, when significant neurodegeneration already occurs.

The FDG-PET study in AD and MCI patients showed the greatest impairment of glucose metabolism in the parietal, temporal and left PCG regions, which is also in accordance with the commonly accepted metabolic pattern in the course of AD and with available previous reports.

Both techniques revealed comparable high accuracy in differentiating AD from MCI and AD from controls and did not differ significantly from the results of numerous publications. However FDG-PET was found to be more accurate in the differentiation of MCI from the control group, which may be related to the fact that glucose hypometabolism is the earliest sign of neurodegeneration.

The next part of the study was evaluation of correlations between the MR perfusion and FDG-PET results. Single reports comparing the results of DSC MR perfusion to the results of FDG-PET in AD showed brain hypoperfusion and glucose hypometabolism at similar locations. Also in this doctoral dissertation in the AD group and in the combined group (AD + MCI) there were numerous statistically significant correlations observed between the MR perfusion and FDG-PET results. Unfortunately, in the MCI group there was only a single statistically significant correlation, what indicates the superiority of the FDG-PET method in diagnosing MCI.

The correlation of both methods with the MMSE psychological test was found only in the combined group (AD + MCI), which suggests that glucose metabolism and cerebral perfusion are not the only factors affecting the level of neurocognitive disorders.

Final conclusions:

1. In aMCI and AD patients the pattern of cerebral hypoperfusion assessed in the DSC T2* MR perfusion is largely similar to the pattern of glucose hypometabolism in the FDG-PET and both follow the typical pattern of brain damage in the course of AD pathology.
2. In cases of suspected AD, the DSC T2*MR perfusion study may be a competitive method to the FDG-PET imaging, while in the diagnosis of MCI the FDG-PET imaging shows greater reliability and effectiveness than MR perfusion.