

**ZAKŁAD RADIOLOGII OGÓLNEJ, ZABIEGOWEJ I NEURORADIOLOGII
UNIwersytecki Szpital Kliniczny we Wrocławiu**

lek. ALEKSANDRA WABIK

**Ocena korelacji wyników badania perfuzyjnego MR i FDG-PET mózgu
u pacjentów z chorobą Alzheimera i z łagodnymi zaburzeniami funkcji
poznawczych**

ROZPRAWA DOKTORSKA

Promotor: dr hab. n. med. ANNA ZIMNY

Katedra Radiologii UM we Wrocławiu

WROCLAW 2020

Serdeczne podziękowania dla mojej promotorki dr hab. n. med. Anny Zimny za ukierunkowanie, profesjonalizm, poświęcony mi czas i wszelką pomoc naukową podczas pisania niniejszej pracy.

Osobne podziękowania moim najbliższym za wsparcie i wyrozumiałość.

SPIS TREŚCI

strona

Wykaz najczęściej używanych skrótów, terminów i symboli	7
1.Wstęp	10
1.1. Otępienie - epidemiologia, definicja, kryteria rozpoznania i przyczyny.....	10
1.2. Choroba Alzheimera (AD).....	12
1.2.1. Epidemiologia.....	12
1.2.2. Czynniki ryzyka, etiologia i neuropatologia.....	12
1.2.3. Przebieg kliniczny i kryteria diagnostyczne.....	15
1.2.4. Leczenie.....	18
1.3. Łagodne zaburzenia funkcji poznawczych (MCI).....	18
1.3.1. Epidemiologia i rozpoznanie.....	18
1.3.2. Leczenie.....	20
1.4. Diagnostyka otępienia jako zadanie interdyscyplinarne.....	20
1.4.1. Testy neuropsychologiczne.....	20
1.4.2. Badania laboratoryjne.....	21
1.4.3. Badanie genetyczne.....	21
1.4.4. Badania neuroobrazowe.....	22
1.4.4.1. Obrazowanie strukturalne w TK i MR.....	22
1.4.4.2. Obrazowanie czynnościowe w TK i MR	23
1.4.4.2.1. Techniki MR zależne od dyfuzji wody - DWI i DTI.....	24
1.4.4.2.2. Rezonans funkcjonalny – fMRI	24
1.4.4.2.3. Spektroskopia MR (MRS)	25
1.4.4.2.4. Techniki perfuzyjne.....	26
1.4.4.2.4.1. pTK (badanie perfuzyjne TK).....	26
1.4.4.2.4.2. DCE- MRI (Dynamic Contrast Enhanced Magnetic Resonance Imaging).....	28

1.4.4.2.4.3. DSC MRI (Dynamic Susceptibility Contrast Magnetic Resonance Imaging)	28
1.4.4.2.4.4. ASL MRI (Arterial Spin Labeling Magnetic Resonance Imaging)	32
1.4.5. Znaczenie technik neuroobrazowych z zakresu medycyny nuklearnej	33
1.4.5.1. SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography)	
Tomografia Emisyjna Pojedynczego Fotonu.....	33
1.4.5.2. PET (Positron Emission Tomography) Pozytonowa Tomografia Emisyjna	34
2. Założenia i cel pracy	36
3. Materiał	37
3.1. Charakterystyka podgrup pacjentów z AD i MCI oraz GK	37
3.2. Porównanie grup AD, MCI i GK	38
4. Metodyka	41
4.1. Metodyka badania MR	41
4.1.2. Obrazowanie perfuzyjne rezonansu magnetycznego – akwizycja obrazu	41
4.1.3. Metodyka analizy badań MR – postprocessing	41
4.2. Metodyka badania FDG-PET	45
4.3. Testy psychologiczne	48
4.4. Analiza statystyczna danych	49
5. Wyniki	50
5.1. Porównanie wyników badania perfuzyjnego MR pomiędzy grupami AD, MCI i GK	50
5.1.1. Porównanie średnich wartości rCBV pomiędzy grupami AD, MCI i GK	50
5.1.2. Porównanie średnich wartości z-score rCBV pomiędzy grupami AD i MCI	52
5.2. Porównanie wyników badania FDG-PET pomiędzy grupami AD, MCI i GK	54
5.3. Analiza czułości, swoistości i dokładności analizowanych parametrów	55
5.3.1. Analiza czułości, swoistości i dokładności parametru perfuzyjnego rCBV	55
5.3.2. Analiza czułości, swoistości i dokładności parametru z-score rCBV	57

5.3.3. Analiza czułości, swoistości i dokładności wyniku parametru z-score PET.....	58
5.4. Analiza korelacji wybranych parametrów	61
5.4.1. Analiza korelacji parametrów z-score rCBV i z-score PET osobno dla grup AD i MCI oraz łącznie dla wszystkich pacjentów (AD + MCI).....	61
5.4.2. Analiza korelacji parametrów rCBV i z-score PET osobno dla grup AD i MCI oraz w całej grupie pacjentów (AD + MCI).....	74
5.5. Analiza korelacji wyników badania perfuzyjnego MR oraz badania FDG-PET z wynikami testów psychologicznych osobno w grupach AD i MCI i łącznie dla wszystkich pacjentów (AD + MCI).....	77
6. Omówienie i dyskusja.....	80
6.1. Omówienie materiału.....	80
6.2. Omówienie metodyki.....	81
6.2.1. Omówienie metodyki badania MR.....	81
6.2.1.1. Omówienie akwizycji danych.....	82
6.2.1.2. Omówienie metodyki analizy badań obrazowych - oceny parametru perfuzji rCBV...	83
6.2.2. Omówienie metodyki badania PET.....	85
6.2.3. Omówienie metodyki testów neuropsychologicznych MMSE.....	86
6.3. Omówienie wyników badań.....	87
6.3.1. Omówienie wyników badania perfuzyjnego MR pomiędzy grupami AD, MCI i GK.. ...	87
6.3.2. Omówienie wyników badania FDG-PET w grupach AD i MCI.....	92
6.3.3. Omówienie analizy czułości, swoistości i dokładności badania MR i FDG-PET.....	94
6.3.4. Omówienie wyników korelacji.....	97
6.3.4.1. Ocena korelacji wyników badania perfuzyjnego MR i badania FDG-PET.....	97
6.3.4.2. Ocena korelacji wyników badania perfuzyjnego MR oraz badań FDG-PET z wynikami testów psychologicznych.....	101
7. Podsumowanie i wnioski końcowe.....	104

8. Piśmiennictwo.....	106
9. Streszczenie.....	122
10. Abstract.....	127
11. Spis tabel i rycin	131

Wykaz najczęściej używanych skrótów, terminów i symboli

A β	amyloid beta
ACG	przednia część zakrętu obręczy (Anterior Cingulate Gyrus)
AD	choroba Alzheimera (Alzheimer's Disease)
ADC	rzeczywisty współczynnik dyfuzji (Apparent Diffusion Coefficient)
AIF	napływ krwi tętniczej (Arterial Input Flow)
aMCI	postać amnestyczna MCI
ANOVA	analiza wariancji, grupa analiz, służących do badania wpływu czynników zmiennych niezależnych na zmienną zależną
APoE	apolipoproteina E
ASL MRI	obrazowanie perfuzyjne rezonansu magnetycznego metodą znakowania spinów krwi tętniczej (Arterial Spin Labeling Magnetic Resonance Imaging)
CAA	mózgowa angiopatia amyloidowa (Cerebral Amyloid Angiopathy)
CBF	parametr przepływu krwi (Cerebral Blood Flow)
CBV	parametr objętości krwi (Cerebral Blood Volume)
CDR	test psychologiczny (Clinical Dementia Rating)
CMRglc	wskaźnik mózgowego metabolizmu glukozy (Cerebral Metabolic Rate of glucose)
DCE-MRI	obrazowanie perfuzyjne rezonansu magnetycznego z dynamicznym wzmocnieniem kontrastowym (Dynamic Contrast Enhanced Magnetic Resonance Imaging)
DLB	otępienie z ciałami Lewy'ego (Dementia with Lewy Bodies)
DSC MRI	obrazowanie perfuzyjne rezonansu magnetycznego z dynamiczną podatnością środka kontrastowego (Dynamic Susceptibility Contrast Magnetic Resonance Imaging)
DSM V	klasyfikacja zaburzeń psychicznych Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5 th edition)
DTI	obrazowanie tensora dyfuzji (Diffusion Tensor Imaging)

DWI	obrazowanie zależne od dyfuzji (Diffusion Weighted Imaging)
EOAD	choroba Alzheimera o wczesnym początku (Early Onset Alzheimer's Disease)
EPI	obrazowanie echoplanarne (Echo Planar Imaging)
FA	współczynnik anizotropii (Fractional Anisotropy)
FDA	Agencji Żywności i Leków (Food and Drugs Administration)
FDG	18 fluorodeoksyglukoza
fMRI	badanie czynnościowe rezonansu magnetycznego (Functional Magnetic Resonance Imaging)
FOV	pole zbierania danych (Field of View)
FTLD	zwyrodnienie czołowo-skroniowe (Frontotemporal Lobar Degeneration)
GE	echo gradientowe (Gradient Echo)
GK	grupa kontrolna
HDL	lipoproteina wysokiej gęstości (High Density Lipoprotein)
ICD 10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, rewizja 10. (International Classification of Diseases and Related Health Problems, 10 th revision)
krzywa ROC	wyznaczana przez dwa współczynniki: czułość oraz swoistość (Receiver Operating Characteristic)
LOAD	choroba Alzheimera o późnym początku (Late Onset Alzheimer's Disease)
MCI	łagodne zaburzenia funkcji poznawczych (Mild Cognitive Impairment)
MMSE	Krótką Skala Oceny Stanu Psychicznego (Mini-Mental State Examination)
MR	rezonans magnetyczny (Magnetic Resonance)
MTA	zanik przyśrodkowej części płata skroniowego (Mesial Temporal Atrophy)
MTT	średni czas przejścia (Mean Transit Time)

NIA-ADCs	Narodowy Instytut Badań Starzenia – Stowarzyszenie Alzheimerowskie (National Institute on Aging Alzheimer’s Disease Center)
NINCDS-ADRDA	kryteria rozpoznania dla AD opracowane przez National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer’s Disease and Related Disorders Association
PCG	tylna część zakrętu obręczy (Posterior Cingulate Gyrus)
PMR	płyn mózgowo rdzeniowy
PET	pozytonowa tomografia emisyjna (Positron Emission Tomography)
PIB PET	Pittsburgh compound B Positron Emission Tomography
ROI	obszar zainteresowania (Region of Interest)
SE	echo spinowe (Spin Echo)
SNR	stosunek sygnału do szumu (Signal to Noise Ratio)
SPECT	tomografia emisyjna pojedynczego fotonu (Single Photon Emission Computed Tomography)
SUV	wystandaryzowany wskaźnik wychwytu (Standardized Uptake Value)
SVS	spektroskopia pojedynczego woksela (Single Voxel Spectroscopy)
TE	czas echa (Echo Time)
TK	tomografia komputerowa
TR	czas repetycji, powtórzeń (Repetition Time)
TTP	czas do piku (Time to Peak)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WMH	zmiany hiperintensywne w istocie białej (White Matter Hyperintensities)
VaD	otępienie naczyniopochodne (Vascular Dementia)
VBM	morfometria woksela (Voxel Based Morphometry)

1. Wstęp

1.1. Otępienie – epidemiologia, definicja, kryteria rozpoznania i przyczyny

W związku ze starzejącym się społeczeństwem otępienie staje się coraz większym problemem współczesnego świata. Szacuje się, że około 50 milionów ludzi cierpi z powodu demencji, a każdego roku przybywa około 10 milionów nowych przypadków [1]. Według WHO demencja dotyczy od 5 do 8% populacji powyżej 60 roku życia. W Polsce liczbę osób z otępieniem szacuje się na 300-500 000 [2].

Według Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych wersja 10 (ICD -10 z 1996r.) zespół otępienny jest zespołem objawów wywołanym chorobą mózgu zwykle przewlekłą lub o postępującym przebiegu, charakteryzującym się klinicznie licznymi zaburzeniami wyższych funkcji korowych takich jak: pamięć, myślenie, orientacja, rozumienie, liczenie, zdolność uczenia się, język i ocena. Ponadto zaburzeniom funkcji poznawczych często towarzyszą, lub nawet je poprzedzają, zaburzenia emocjonalne, zaburzenia zachowania i motywacji.

Podstawą procesu diagnostycznego jest stwierdzenie zespołu objawów spełniających kryteria otępienia a następnie określenie jego przyczyny [4]. Kryteria otępienia są określone w klasyfikacjach klinicznych DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) i ICD (International Classification of Diseases and Related Health Problems), przy czym w Polsce obowiązuje aktualnie ICD 10. Według tej klasyfikacji, aby rozpoznać otępienie należy stwierdzić:

- Zaburzenia pamięci, w pierwszej kolejności pamięci świeżej, w bardziej zaawansowanych przypadkach także pamięci długotrwałej
- Upośledzenie innych funkcji poznawczych takich jak dokonywanie osądu, myślenia, planowania i przetwarzania informacji
- Brak zaburzeń świadomości, szczególnie przed wystąpieniem upośledzenia funkcji poznawczych
- Obniżoną kontrolę emocji i motywacji oraz zmiany w interakcjach społecznych
- Obecność objawów co najmniej przez pół roku i najlepiej potwierdzonych w testach neuropsychologicznych.

Powyższe deficyty mogą występować w trzech stopniach ciężkości: łagodnym, kiedy upośledzają codzienną aktywność życiową pacjenta, ale pozostaje on samodzielny, średnio zaawansowanym, kiedy jest zdany na pomoc opiekuna w czynnościach dnia codziennego oraz ciężkim, kiedy zmiany te powodują jego nieobecność i są zachowane jedynie strzępki pamięci długotrwałej.

Każda dysfunkcja czy uszkodzenie mózgu może prowadzić do otępienia, a przyczyn otępienia jest co najmniej kilkadziesiąt. Stosując podział dychotomiczny, należałoby wyróżnić otępienie o nieustalonej etiologii lub o znanej przyczynie. Zaliczają się do nich tzw. pierwotne zespoły otępienne np. chorobę Alzheimera (AD) i wtórne zespoły otępienne np. naczyniopochodne czy toksyczne (Tab. 1).

Tabela 1. Najczęstsze choroby układu nerwowego prowadzące do otępienia (według Bidzana 2000)[5]

Choroby zwyrodnieniowe mózgu	Nabyte choroby mózgu	Inne potencjalnie odwracalne choroby mózgu
*choroba Alzheimera *FTD *choroba Parkinsona *choroba Huntingtona * DLB	*otępienie naczyniopochodne *uszkodzenie mózgu w następstwie urazu *guzy mózgu *wodogłowie normotensyjne *podostra encefalopatia gąbczasta (ch. Creutzfeldta Jakoba)	*zaburzenia metaboliczne np. niedoczynność tarczycy, zespół Cushinga *zaburzenia toksyczne np. otępienie alkoholowe *otępienie w przebiegu infekcji np. HIV, kiła

Za najczęstszą przyczynę otępienia uznaje się choroby zwyrodnieniowe mózgu. W grupie osób po 65 r.ż. AD odpowiada za 54% przypadków, natomiast drugą co do częstości występowania postacią jest otępienie z ciałami Lewy’ego (DLB). Kolejną najczęstszą grupą etiologiczną wywołującą otępienia są choroby naczyń mózgowych tzw. otępienie naczyniopochodne (VAD), które odpowiadają za 16% wszystkich zachorowań [5-8]. Należy wspomnieć, że choroby zwyrodnieniowe, w tym AD lub DLB, często współwystępują ze zmianami naczyniopochodnymi z mózgu, dlatego relatywnie rzadko można spotkać czystą formę choroby otępiennej, najczęściej występują zespoły mieszane (tzw. mixed dementia).

1.2. Choroba Alzheimera (AD)

1.2.1. Epidemiologia

Szacuje się, że na świecie na AD cierpi ok. 35 milionów osób, a w samych tylko Stanach Zjednoczonych ok. 5,3 milionów Amerykanów. Wyniki badań epidemiologicznych z krajów rozwiniętych wskazują, że AD występuje u 5-7% osób po 65. roku życia, a jej rozpowszechnienie podwaja się od 65 r.ż. co 4,5 lat. W związku ze starzeniem się społeczeństwa przewiduje się kilkukrotny wzrost tej liczby w połowie wieku [13, 16]. Połowa przypadków AD zawiera czystą formę, a w pozostałych współuczestniczą inne patologie, głównie naczyniowe i jest to forma mieszana otępienia, która przeważa w najstarszej grupie powyżej 90 r.ż. [2]. Około 90% przypadków AD to postaci sporadyczne o tzw. późnym początku (LOAD – Late Onset AD), w których objawy pojawiają się powyżej 65 r.ż. Jedynie 1-5% to postaci dziedziczne o wczesnym początku (EOAD – Early Onset AD) z objawami rozpoczynającymi się przed 65 r.ż. [18].

1.2.2. Czynniki ryzyka, etiologia i neuropatologia

Choroba Alzheimera rozwija się jako wynik wielu czynników ryzyka, do których należą [13]:

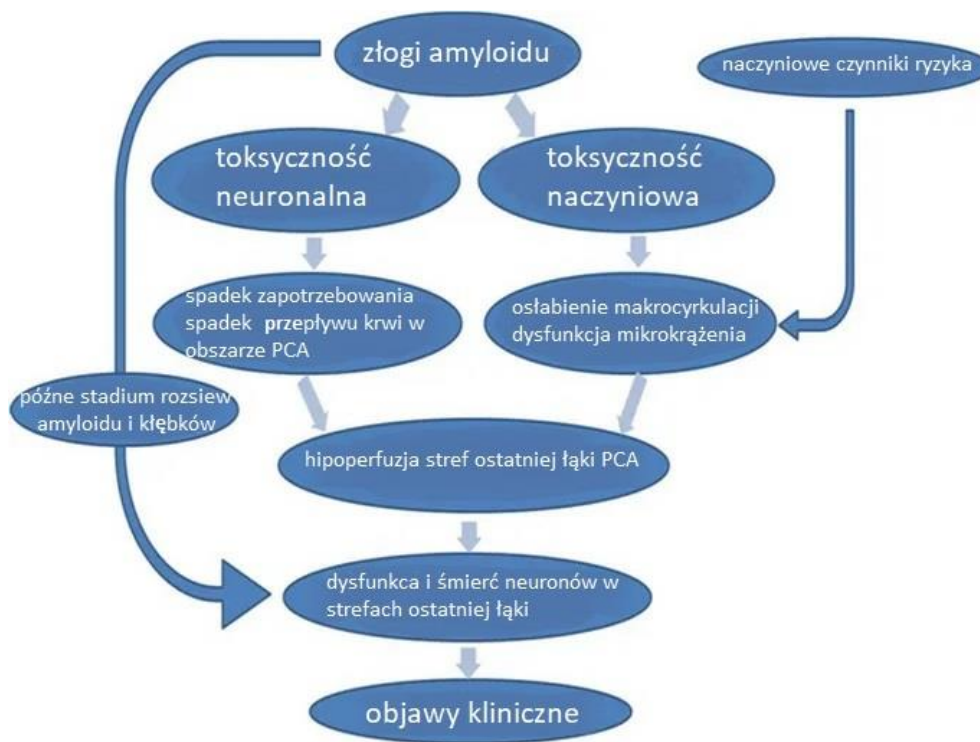
- Wiek - najważniejszy czynnik ryzyka, większość zachorowań notuje się powyżej 65 r.ż.
- Izoforma E4 genu apolipoproteiny E (APOE) - przy czym izoforma E2 ma działanie ochronne
- Dodatni wywiad rodzinny - osoby z AD w rodzinie
- Łagodne zaburzenia funkcji poznawczych (MCI) - szczególnie z zaburzeniami pamięci tzw. postać amnestyczna MCI (aMCI)
- Czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych: np. otyłość, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze
- Mała tzw. rezerwa poznawcza - związana z niższym poziomem wykształcenia oraz z mniejszym zaangażowaniem w życie społeczne [90]
- Urazy mózgu.

Z kolei postać dziedziczna (EOAD) związana jest z obecnością czynników genetycznych takich jak mutacje chromosomu 21 związane z genem białka prekursorowego amyloidu beta ($A\beta$) oraz mutacje w zakresie presenilin 1 i 2. W postaci sporadycznej należy podkreślić znaczenie genu

APOE dla białka uczestniczącego w transporcie cholesterolu we krwi. Znane są trzy izoformy genu APOE: E2, E3 oraz E4. Posiadacze dwóch genów izoformy E4 mają 8-12 krotnie większe ryzyko zachorowania na LOAD [13].

Główną przyczyną zmian zwyrodnieniowych neuronów prowadzącą do AD wyjaśnia tak zwana hipoteza kaskady amyloidowej, w której występują patologiczne białko A β oraz hiperfosforylowane białko tau. Amyloid β tworzy zewnątrzneuronalne płytki starcze w korze mózgowej, jest neurotoksyczny oraz powoduje pogrubienie ścian naczyń (angiopatia amyloidowa). Z kolei kłębki neurofibrylarne zbudowane z hiperfosforylowanego białka tau powodują zaburzenie transportu aksonalnego i ubytek neuronów. W konsekwencji dochodzi do utraty neuronów, degeneracji synaps, spadku substancji neuroprzekaźnikowych i zmniejszenia połączeń cholinergiczných [19].

Spośród wielu dotychczasowych hipotez tłumaczących etiologię AD istotną rolę odgrywa hipoteza naczyniowa. Panuje pogląd, że hipotezy amyloidowa i naczyniowa wzajemnie się uzupełniają [20, 21, 86]. Według Roy et al. starzenie się i naczyniowe czynniki ryzyka powodują obniżony przepływ krwi przez mózg, a z kolei przewlekła hipoperfuzja mózgu wywołuje zmiany neurodegeneracyjne typowe dla AD (Ryc. 1). Według Huang et al. złogi amyloidu w korze przyśrodkowej części płata skroniowego i w ścianach naczyń pojawiające się już we wczesnym stadium AD działają naczyniotoksycznie (powodują dysfunkcją endothelium). Prowadzi to do hipoperfuzji najwrażliwszych obszarów „ostatniej łąki” w zakresie unaczynienia tętnicy tylnej mózgu (PCA), w szczególności dolnej części płatów skroniowych i tylnej części płatów ciemieniowych, co nasila procesy neurodegeneracyjne i objawy neurologiczne. Dlatego uważa się, że naczyniowe czynniki ryzyka takie jak np. wysoki poziom hs-CRP (high sensitivity C - reactive protein) lub niski poziom cholesterolu HDL współdziałają i dodatkowo nasilają hipoperfuzję oraz niedotlenienie mózgu prowadzące do degeneracji neuronów.



Rycina 1. Hipoteza hipoperfuzji i degeneracji mózgu w AD [86]

W ocenie makroskopowej mózg osób zmarłych z AD wykazuje uogólniony zanik widoczny szczególnie w korze płatów skroniowych, czołowych i ciemieniowych. Najwięcej zmian neuropatologicznych (płytki starcze i kłębki neurofibrylarne) występuje w tylnych częściach płatów skroniowych, dolnych częściach płatów ciemieniowych i układzie limbicznym z relatywnym zaoszczędzeniem pierwotnej kory ruchowej i czuciowej [75, 94]. Hipokampy oraz tylna część zakrętu obręczy (PCG - Posterior Cingulate Gyrus) należące do układu limbicznego to obszary mózgu najwcześniej ulegające zmianom w AD. Stanowią one element tzw. kręgu Papeza odpowiedzialnego w dużej mierze za pamięć. Narodowy Instytut Badań Starzenia-Stowarzyszenie Alzheimerowskie (NIA-ADCs - National Institute on Aging Alzheimer Disease Center) w 2012 roku stworzył kryteria oceny mózgu osób z podejrzeniem AD według protokołu „ABC” [14]. Zaleca on stopniowanie zmian neuropatologicznych bazując na trzech cechach:

- A. Amyloid β - według metody Thal et al. w punktacji A0 do A3
- B. Kłębki neurofibrylarne - kryteria stopniowania opisane przez Braak i Braak
- C. Płytki neuronalne - złogi $A\beta$ w centrum grupy dystroficznych neuronów - kryteria CERAD (Consortium to Establish a Registry for AD) w punktacji od C0 do C3

Występowanie kłębków neurofibrylarnych i płytek neuronalnych koreluje ze stopniem nasilenia klinicznego AD. Poza tym często współwystępują patologie typowe dla chorób współodpowiedzialnych za upośledzenie funkcji poznawczych np. naczyniopochodne uszkodzenie mózgu [14]. Ponadto typowo w mózgu osób z AD występują cechy angiopatii amyloidowej (CAP - Cerebral Amyloid Angiopathy). Należy podkreślić, że ocena zmian klinicznych i metody diagnostyczne nie dają stuprocentowego rozpoznania AD, które jest możliwe dopiero w pośmiertnym badaniu histopatologicznym mózgu.

1.2.3. Przebieg kliniczny i kryteria diagnostyczne

Odkładanie A β w mózgu osób z AD zaczyna się nawet 20 lat przed wystąpieniem objawów [13]. Na początku pomimo zmian w tkance mózgowej osoby są zdolne funkcjonować normalnie. Pierwsze zaburzenia funkcji poznawczych pojawiają się, kiedy mózg nie jest już w stanie kompensować uszkodzenia komórek nerwowych. Stopniowo pojawiają się kolejne objawy takie jak: coraz większa utrata pamięci, dezorientacja, co do czasu i miejsca, a w późniejszym czasie zaburzenia podstawowych czynności życiowych, takich jak np. połykanie. Zwykle pierwszym objawem klinicznym AD jest pogorszenie zdolności zapamiętywania nowych informacji, ponieważ pierwszymi neuronami ulegającymi uszkodzeniu są neurony zlokalizowane w częściach mózgu odpowiedzialnych za pamięć świeżą. Kiedy uszkodzeniu ulegają neurony innych części mózgu chory doświadcza innych zaburzeń. Najczęstsze kliniczne objawy AD:

- Utrata pamięci, która utrudnia życie codzienne
- Trudności w planowaniu i rozwiązywaniu problemów
- Trudności w wykonywaniu znanych wcześniej zadań w domu, w pracy, w czasie wolnym
- Dezorientacja, co do czasu i miejsca
- Trudności w rozumieniu obrazów i relacji przestrzennych
- Nowe problemy z wymową lub pisaniem słów
- Gubienie przedmiotów
- Obniżona zdolność osądzania
- Wycofanie z pracy i relacji towarzyskich
- Zmiany nastroju i osobowości z apatią i depresją

W późnym stadium AD chorzy potrzebują pomocy w podstawowych czynnościach życia codziennego takich jak kąpanie, ubieranie się, jedzenie, tracą zdolności do komunikacji, nie potrafią rozpoznać bliskich osób. W końcu stają się przywiązani do łóżka i zdani na całodobową opiekę. Unieruchomienie czyni ich podatnymi na infekcje, przede wszystkim zapalenie płuc, które jest najczęstszą przyczyną śmierci w tej grupie. Choroba może trwać od 2 do 20 lat, w zależności od osoby, średnio 10 lat [21].

Kryteria rozpoznawcze AD według klasyfikacji ICD-10 (wydanie polskie 1997r.)

1. Spełnione kryteria zespołu otępiennego
2. Podstępny początek z powolnym pogarszaniem się stanu pacjenta
3. Objawy kliniczne i wyniki innych badań wykluczają możliwość wystąpienia otępienia, jako rezultatu innych chorób mózgu lub chorób układowych
4. Nieobecność nagłego udarowego początku lub objawów ogniskowego uszkodzenia o.u.n.

Kryteria uzupełniające, wykorzystywane w badaniach klinicznych, to DSM-IV (American Psychiatric Association z 2000r) i NINDS-ADRDA opracowane przez Narodowy Instytut Chorób Neurologicznych i Udarów wraz ze Stowarzyszeniem Choroby Alzheimera i Chorób Pokrewnych (National Institute of Neurological Disorders and Stroke - Alzheimer's Disease and Related Disorders Association) z 1984r. uaktualnione w 2007r. zwane kryteriami naukowymi (Tab. 2).

Tabela 2. Naukowe kryteria rozpoznawania AD wg NINCDS-ADRDA 2007r. – wersja skrócona [9, 10]

<p>Prawdopodobna AD - stwierdza się, gdy występują cechy wymienione poniżej jako podstawowe w panelu A plus jedna lub więcej cech wymienionych jako wspomagające z grup B, C, D i E</p>
<p>Kryteria podstawowe</p> <p>A. Obecność zaburzeń pamięci epizodycznej stopniowo postępujące, trwające dłużej niż 6 miesięcy, potwierdzone za pomocą testów psychologicznych, izolowane lub z zaburzeniami innych funkcji poznawczych</p>
<p>Cechy wspomagające</p> <p>B. Stwierdzenie zaniku przyśrodkowych części płata skroniowego – zmniejszenie objętości hipokampa, kory śródwęczowej, jąder migdałowych udokumentowane w badaniu MR w ocenie ilościowej na podstawie wizualnej skali punktowej lub oceny wolumetrycznej</p> <p>C. Stwierdzenie nieprawidłowych stężeń biomarkerów w PMR: Aβ 42, białka tau</p> <p>D. Stwierdzenie swoistego wzorca w obrazowaniu czynnościowym w badaniu FDG-PET lub PIB-PET</p> <p>E. Wykazanie w rodzinie obecności mutacji dziedzicznej autosomalnie dominująco</p>
<p>Kryteria wyłączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • W wywiadzie: nagły początek, pojawienie się zaburzeń równowagi, drgawek, zaburzeń zachowania • W badaniu klinicznym występują: deficyty ogniskowe, objawy pozapiramidowe • Obecne inne choroby z zaburzeniami pamięci np. duża depresja, choroba naczyniowa mózgu
<p>Kryteria pewnej AD</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stwierdzenie w biopsji przyżyciowej lub w badaniu autopsyjnym cech typowych dla AD spełniających kryteria instytutu Regana • Stwierdzenie jednocześnie dowodów klinicznych i genetycznych (mutacje chromosomów 1, 14, 21)

1.2.4. Leczenie

Choroba Alzheimera ma charakter złożony i nie istnieje jeszcze leczenie, które wpłynęłoby na jej zatrzymanie, a jedynie takie, które spowalnia progresję objawów [21, 22]. Aktualnie w leczeniu farmakologicznym stosuje się dwie grupy leków. W początkowym i średnio zaawansowanym stadium choroby są to inhibitory acetylocholinesterazy: takryna, galantamina, rivastygmina, donezepil, zaś u pacjentów z umiarkowanym i znacznym nasileniem objawów poleca się stosowanie memantyny - niekompetycyjnego blokera receptora NMDA, który umożliwia prawidłowe funkcjonowanie komórek nerwowych. Memantyna ochrania przed toksycznym działaniem glutaminianu, który jest neurotransmiterem pobudzającym. Niestety w wyniku zastosowanego leczenia spodziewana poprawa wystąpi jedynie u części pacjentów (30%), u pozostałych można oczekiwać czasowego spowolnienia narastania deficytu poznawczego (30%), zaś u niektórych chorych nie obserwuje się poprawy. Dodatkowo w leczeniu AD można stosować: ekstrakty z Ginko biloba, witaminę E i selegilinę oraz w zależności od objawów leki przeciwpsychotyczne, przeciwpadaczkowe, nootropowe i przeciwdepresyjne. [23-27] Należy zwrócić uwagę na wagę leczenia nefarmakologicznego takiego jak: terapia pamięciowa, gimnastyka, muzykoterapia, unikanie bezczynności, wsparcie rodzin i opiekunów osób chorych.

1.3. Łagodne zaburzenia funkcji poznawczych (MCI - mild cognitive impairment)

Łagodne zaburzenia funkcji poznawczych to termin diagnostyczny zarezerwowany dla osób, które prezentują subiektywne i obiektywne objawy pogorszenia pamięci lub innych funkcji poznawczych i których aktywność życiowa jest przy tym generalnie zachowana [3, 28]. Jest to stan pomiędzy normą a otępieniem, który cechują zaburzenia bardziej nasilone niż wynikające jedynie z fizjologicznego starzenia się mózgu.

1.3.1. Epidemiologia i rozpoznanie

Częstość występowania MCI w przedziale wiekowym 60-64 r.ż. układa się na poziomie 6,7% i wzrasta stopniowo tak, że w przedziale 80-84r.ż. wynosi już 25,2% [29]. Badania wykazują, że 10–20% ludzi w wieku powyżej 65 lat cierpi na MCI. U około połowy z tych, którzy z powodu

MCI samodzielnie zgłosili się do lekarza w ciągu 3-4 lat rozwija się otępienie. Natomiast spośród osób z MCI wychwyconych w badaniach przesiewowych w AD przechodzi jedynie 10% przypadków [13].

W zależności od objawów można wyróżnić różne postacie MCI. Postać, w której na pierwszy plan wysuwają się zaburzenia pamięci to tzw. postać amnestyczna MCI (aMCI) i jest ona często stadium poprzedzającym AD. Kiedy zaburzeniu ulega inna funkcja poznawcza np. język, zdolności wzrokowo-przestrzenne lub funkcje wykonawcze, ale bez udziału zaburzeń pamięci taką postać MCI określa się, jako nieamnestyczną (naMCI). Ponadto obie postacie można zakwalifikować w zależności od tego, czy upośledzona jest jedna funkcja poznawcza tzw. postać wybiórcza MCI (one domain MCI) czy kilka funkcji poznawczych tzw. postać uogólniona MCI (multiple domain MCI) [30]. Tabela 3 przedstawia poszczególne postacie MCI z uwzględnieniem etiologii.

Tabela 3. Klasyfikacja typów klinicznych MCI z uwzględnieniem etiologii [30]

Postać	Etiologia		
	Degeneracyjna	Naczyniowa	Psychiatryczna
aMCI wybiórcza	AD		Depresja
aMCI uogólniona	AD	VaD	Depresja
naMCI uogólniona	DLB	VaD	
naMCI wybiórcza	FTLD DLB		

Największe ryzyko konwersji do AD wiąże się z postacią aMCI. Badania wykazują, że w ciągu roku odsetek ten wynosi ok. 10-15%. Część osób z MCI pozostaje klinicznie na stałym poziomie, a niektórzy, szczególnie z naMCI wykazują nawet poprawę [31-33]. Rozpoznanie aMCI wymaga spełnienia następujących kryteriów [3, 34]:

1. Skargi na upośledzenie pamięci zwykle potwierdzone przez informatora,
2. Obiektywnie stwierdzone pogorszenie pamięci w stosunku do wieku,
3. Zasadniczo zachowane globalne funkcjonowanie poznawcze,
4. Brak istotnych zaburzeń codziennej aktywności życiowej,
5. Brak otępienia.

1.3.2. Leczenie

Według ostatnich zaleceń Agencji Żywności i Leków (FDA) nie ma potwierdzonych dowodów na skuteczność leczenia farmakologicznego lub suplementami diety w kontekście poprawy funkcji poznawczych u osób z MCI. Natomiast badania wykazują korzystny wpływ ćwiczeń fizycznych, a także treningu poznawczego. Zaleca się także identyfikację modyfikowalnych czynników ryzyka oraz monitorowanie zmian w czasie.

1.4. Diagnostyka otępienia jako zadanie interdyscyplinarne

Diagnostyka różnicowa zespołów otępiennych jest procesem długotrwałym i skomplikowanym z powodu dużej liczby i różnorodności chorób warunkujących otępienie. W trakcie tej diagnostyki istotną rolę odgrywają wywiad z pacjentem i bliskimi osobami, wykonanie badań psychiatrycznych, neurologicznych, laboratoryjnych i neuroobrazowych oraz testów neuropsychologicznych.

1.4.1. Testy neuropsychologiczne

Testy neuropsychologiczne wykorzystywane są w różnicowaniu symptomów otępienia od objawów związanych z procesem fizjologicznego starzenia się mózgu, w diagnostyce różnicowej chorób otępiennych, a także w monitorowaniu przebiegu zmian funkcji poznawczych w czasie. Istnieje bardzo wiele różnych testów stosowanych w ocenie funkcji poznawczych m.in.: Krótka Skala Oceny Stanu Psychicznego (MMSE - Mini Mental State Examination), Skala Klinicznej Oceny Stopnia Otępienia (CDR - Clinical Dementia Rating), Test Ryzowania Zegara (CDT - Clock Drawing Test), Test Sprawdź Swoją Pamięć (TYM - Test Your Memory), DemTect (Dementia Toolkit for Effective Communication), Test Fluencji Słownej (FAS test), Zdolności Samodzielnego Wykonywania Czynności Dnia Codziennego (IADL - Instrumental Activities of Daily Living), Geriatryczna Skala Depresji (GDS - Geriatric Depression Scale), Skala Globalnej Deterioracji (GDS - Global Deterioration Scale), Montrealska Skala Oceny Funkcji Poznawczych (MoCA - Montreal Cognitive Assessment), Krótki Test Stanu Psychicznego (STNS - Short Test of Mental Status) .

Do najczęściej stosowanych szybkich testów przesiewowych należą m.in.:

MMSE (Krótka Skala Oceny Stanu Psychicznego) – jest to proste narzędzie przesiewowe. Ocenia orientację w czasie i w miejscu, zapamiętywanie, uwagę i liczenie, funkcje językowe i prakcję

konstrukcyjną. Uzyskanie przez osobę badaną wyniku poniżej wartości odcięcia skłania do podjęcia dalszych badań diagnostycznych w celu potwierdzenia otępienia. Na wynik MMSE ma wpływ także wiek i wykształcenie osoby badanej.

CDT (Test Rysowania Zegara) - polega na wykreśleniu przez pacjenta tarczy zegara z zaznaczeniem godzin oraz wskazówek. Jest użyteczny w przesiewowym rozpoznawaniu zaburzeń związanych z wczesnym etapem AD.

CDR (Skala Klinicznej Oceny Stopnia Otępienia) – bada pamięć, zdolność orientacji, dokonywania oceny i rozwiązywania problemów, wykonywania obowiązków domowych, realizacji zainteresowań i funkcji społecznych oraz dbania o siebie.

1.4.2. Badania laboratoryjne

W diagnostyce przyczyn otępienia przeprowadza się szczegółowe badania laboratoryjne z oznaczaniem składu morfologicznego krwi z rozmazem, OB, ocenę składu chemicznego krwi z szczególnym uwzględnieniem stężenia cholesterolu (lipidogram) i trójglicerydów, poziomu witaminy B12 i kwasu foliowego, próby czynnościowe wątroby i aktywność aminotransferaz, a także próby czynnościowe nerek, badanie moczu na obecność ewentualnych związków toksycznych, stężenie hormonów tarczycy (T3,T4,TSH), odczyny swoiste w kierunku kiły i ewentualnie HIV [5,35]. Analiza PMR (płynu mózgowo-rdzeniowego) może być przydatna w wykrywaniu zakaźnych przyczyn otępienia np.: kiły ośrodkowego układu nerwowego, zakażenia HIV/AIDS, neuroboreliozy lub zespołów paranowotworowych [36]. Przy podejrzeniu AD według kryteriów NIA istotne jest oznaczenie biomarkerów w PMR. Pierwszym z nich jest poziom A β , który w przypadku AD jest obniżony na skutek nadmiernego jego odkładania w obrębie neuronów. Obniżony poziom A β w PMR może występować także i w innych chorobach jak depresja lub choroba Parkinsona. Swoistość rozpoznania AD podnosi oznaczenie poziomu kolejnego biomarkera PMR to jest białka tau, które wykazuje 2-3 krotny wzrost i odzwierciedla ilość objętych zwyrodnieniem neuronów.

1.4.3. Badania genetyczne

Poradnictwo genetyczne stosuje się jedynie u osób z podejrzeniem postaci rodzinnej AD (EOAD) w poszukiwaniu mutacji w zakresie chromosomu 21, gdzie lokalizuje się gen białka prekursorowego A β – APP (amyloid precursor protein) oraz w zakresie chromosomów 14 i 1,

gdzie lokalizują się geny dla presenilin 1 i 2. Nie rekomenduje się wykonywania badań genetycznych dla określenia izoformy APOE, ani innych rzadszych genów, które podnoszą ryzyko zachorowania na postać sporadyczną (LOAD), gdyż nie miałyby to aktualnie znaczenia praktycznego.

1.4.4. Badania neuroobrazowe

U pacjentów z objawami MCI lub otępienia istotne jest przeprowadzenie badań obrazowych mózgu. Najważniejsze cele diagnostyki obrazowej w przypadku otępienia to ocena zaniku i morfologii mózgu oraz wykluczenie potencjalnie odwracalnych przyczyn chorób otępiennych. Możemy wyróżnić dwie główne grupy metod diagnostyki neuroobrazowej: badania strukturalne (podstawowe badania TK i MR) oraz badania czynnościowe, tj. spektroskopia (MRS), techniki perfuzyjne MR i TK, rezonans czynnościowy (fMRI), obrazowanie tensora dyfuzji (DTI) a także metody z zakresu medycyny nuklearnej (SPECT i PET). Pozwalają one ocenić takie parametry jak: stan mikrokrążenia mózgowego, aktywność kory mózgowej, skład biochemiczny i metabolizm mózgu oraz integralność istoty białej, dzięki czemu umożliwiają wczesną diagnostykę, w tym przewidywanie konwersji MCI do otępienia, a także monitorowanie przebiegu choroby i leczenia.

1.4.4.1. Obrazowanie strukturalne w TK i MR

Ze względu na lepszą rozdzielczość przestrzenną oraz możliwość zastosowania dodatkowych sekwencji u pacjentów z otępieniem preferowane jest badanie MR a nie TK. [67]. Badania te pozwalają przede wszystkim wykluczyć obecność zmian anatomicznych do których należą: krwiaki podtwardówkowe, zmiany naczyniopochodne, wodogłowie normotensyjne a także guzy mózgu. Zmiany naczyniopochodne są efektem patologii naczyń różnego kalibru i widoczne są jako udary niedokrwienne, zmiany hiperintensywne w istocie białej (WMHs – White Matter Hyperintensities) oraz ogniska mikro- i makrokrwawień. Szczególnie istotne są ogniska mikrokrwawień jako efekt CAA spotykanej u ok. 20-30% pacjentów z AD.

Następnym ważnym zadaniem diagnostyki obrazowej jest ocena stopnia i dystrybucji zaniku struktur mózgu, gdyż w chorobach otępiennych zanik ten jest nasilony nieadekwatnie do wieku. Widoczne w badaniach poszerzenie układu komorowego odzwierciedla zanik podkorowy, natomiast poszerzenie przymózgowych przestrzeni płynowych sugeruje zanik korowy. Zanik

korowy można oceniać według skali GCA (Global Cortical Atrophy) i w późnym stadium otępienia nasilony zanik dotyczy całego mózgu. W przypadku LOAD w pierwszej kolejności dochodzi do zaniku w przyśrodkowych częściach płatów skroniowych, głównie kory śródwęczowej i hipokampa, ale też kory płata ciemieniowego, tylnej części zakrętu obręczy (PCG) a najpóźniej kory płatów czołowych. W diagnostyce AD stosowana jest najpowszechniej wizualna ocena zaniku przyśrodkowych części płatów skroniowych (MTA - Mesial Temporal Atrophy) wg pięciostopniowej skali Scheltensa, w której należy ocenić: szerokość rogu skroniowego komory bocznej, szerokość szczeliny naczyniówkowej i wielkość hipokampa [40, 41]. W przypadku podejrzenia EOAD należy zwrócić uwagę na zanik PCG oraz płatów ciemieniowych, w tym przedklinka, co można ocenić w czterostopniowej skali Koedam [39]. Podobny jak AD wzór zaniku o słabszym nasileniu obserwowany jest w postaciach MCI ulegających konwersji do AD. Ocena zaniku mózgu możliwa jest także dzięki zastosowaniu pomiarowych metod wolumetrycznych, które wymagają cienkowarstwowego skanowania z rekonstrukcjami 3D. Uzyskane w ten sposób obrazy poddawane są postprocessingowi. Najczęściej stosowane są metody półautomatyczne wymagające ręcznego zaznaczenia obszarów zainteresowania, które poddawane są następnie analizie objętościowej. Istnieją też techniki pozwalające na automatyczne obliczenie objętości struktur mózgu tzw. morfometria wokselowa (VBM – Voxel Based Morphometry), w której uzyskiwana jest trójwymiarowa mapa będąca wskaźnikiem zaniku struktur mózgu [46]. Wyniki wielu badań wykazują, że utrata objętości mózgu, w zależności od zaawansowania otępienia, wynosi przeciętnie 1,5-2% rocznie, przy czym w fizjologicznym starzeniu spadek objętości wynosi ok. 0,5 % na rok [35].

1.4.4.2. Obrazowanie czynnościowe w TK i MR

Oprócz zmian strukturalnych dzięki zastosowaniu zaawansowanych technik badanie MR pozwala na ocenę mikrokrażenia mózgowego w badaniu perfuzyjnym (PWI - Perfusion Weighted Imaging), stanu dróg istoty białej w badaniu tensora dyfuzji (DTI - Diffusion Tensor Imaging), funkcji kory mózgowej w badaniu czynnościowym (fMRI - functional Magnetic Resonance Imaging) oraz składu metabolicznego w spektroskopii MR (MRS - Magnetic Resonance Spectroscopy).

1.4.4.2.1. Techniki zależne od dyfuzji wody - DWI i DTI

Metody DWI (Diffusion Weighted Imaging) i DTI zależą od dyfuzji wody zewnątrzkomórkowej i są stosowane w ocenie mikrostruktury istoty szarej i białej, a także w ocenie integralności dróg istoty białej. W powyższych technikach stosuje się parametry liczbowe: współczynnik dyfuzji (ADC – Apparent Diffusion Coefficient), a w DTI także inne parametry m.in. współczynnik anizotropii (FA – Fractional Anisotropy) oraz średnią dyfuzyjność (MD – Mean Diffusivity).

Wzrost współczynnika ADC w AD i MCI sugeruje zwiększenie przestrzeni międzykomórkowej spowodowane uszkodzeniem błon komórkowych i utratą neuronów [44, 45, 47]. U pacjentów z AD podwyższone wartości ADC wykazano w istocie białej okolicy ciemieniowej, potylicznej, w PCG oraz w obrębie hipokampów [47, 48, 69, 72]. U pacjentów z MCI wyższe wartości ADC zwykle przepowiadały konwersje do AD [44]. Ponadto liczne badania metodą DTI wykazały wyraźne obniżenie współczynnika FA u pacjentów z AD i MCI świadczące o uszkodzeniu dróg istoty białej. W literaturze można odnaleźć informacje o typowym dla AD i MCI obniżeniu współczynnika FA przede wszystkim w drogach kojarzeniowych [50, 51].

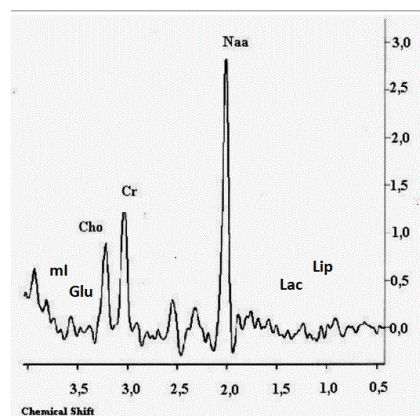
1.4.4.2.2 Rezonans funkcjonalny – fMRI

Funkcjonalny rezonans magnetyczny to technika pozwalająca na ocenę aktywności kory mózgowej. Stosuje się stymulację konkretnych obszarów kory mózgowej, a następnie detekcję zwiększonego napływu utlenowanej krwi. Badania fMRI wykonuje się w trakcie wykonywania zadań przez pacjenta (task fMRI) oraz w trakcie spoczynku (resting state fMRI).

W licznych badaniach fMRI w AD wykazano zaburzenia aktywności kory w takich lokalizacjach mózgu jak: przedklinek, PCG, przyśrodkowe części kory przedczołowej i hipokampy [52]. W przypadku pacjentów z MCI i łagodnymi postaciami AD wyniki przeprowadzonych badań w trakcie wykonywania zadań wymagających zaangażowania pamięci wykazały większą aktywację kory mózgowej niż u ludzi zdrowych. Jest to tłumaczone efektem kompensacji pozostałych deficytów pamięci [53, 60]. Co ciekawe, w trakcie poleceń wymagających zapamiętania nowych informacji wzrokowych zauważono spadek aktywności kory mózgowej [55]. Omawiana technika MR w niektórych doniesieniach wykazała także zmniejszoną łączność hipokampów z innymi obszarami mózgu oraz zaburzenia połączeń PCG z pozostałymi elementami układu limbicznego [57-60].

1.4.4.2.3. Spektroskopia MR (MRS)

Technika ta pozwala na analizę składu biochemicznego tkanek *in vivo*. Największe zastosowanie w medycynie wykazuje spektroskopia protonowa (^1H MRS). Podstawą dla tej techniki jest zjawisko zmiany częstotliwości rezonansowej jąder wodoru przez otaczające je wiązania chemiczne, co zostało nazwane „przesunięciem chemicznym”. Wynikiem badania MRS są wykresy widm chemicznych składające się z pików charakterystycznych dla poszczególnych związków. Wartość przesunięcia chemicznego pozwala na identyfikację związku, a pole pod krzywą widma oznacza jego stężenie (Ryc. 2).



Rycina 2. Przykładowe widmo spektroskopowe z zaznaczonymi najważniejszymi metabolitami.

Rejestracja widma następuje z wybranego woksela, przy czym woxel może być pojedynczy (SVS – single voxel spectroscopy) lub może być ich wiele (MVS- Multi Voxel Spectroscopy). W chorobach degeneracyjnych mózgu znajduje zastosowanie technika SVS. Najważniejszymi analizowanymi metabolitami są: cholina (Cho), N-acetyloasparaginian (NAA), mioinozytol (mI), kwas glutaminowy (Glx), kreatyna (Cr) oraz lipidy i mleczały. Obniżenie poziomu NAA odpowiada ubytkowi neuronów, które występuje w chorobach neurodegeneracyjnych. Wzrost pasma Cho i mI świadczy o procesie reaktywnej gliozy w mózgu. Ponadto w chorobach zwyrodnieniowych jest obserwowane obniżenie koncentracji Glu [85]. W AD obniżenie NAA koreluje ze wzrostem depozytów A β oraz ubytkiem gęstości neuronów i jest markerem nasilenia otępienia [62, 63]. Wyniki MRS z PCG pacjentów z MCI wskazują, że poziom NAA/Cr ulega stopniowemu obniżaniu w czasie progresji do AD natomiast powtarzane badania MRS u pacjentów z AD wykazały stopniowy spadek NAA, NAA/Cr i NAA/mI w trakcie trwania choroby [64, 65]. Zaburzenia metaboliczne w AD są uogólnione, obejmują płaty ciemieniowe, przyśrodkowe i boczne części płatów skroniowych oraz płaty czołowe.

1.4.4.2.4. Techniki perfuzyjne

Techniki perfuzyjne pozwalają na ocenę przepływu krwi przez mikrokrążenie mózgowe i są źródłem informacji o hemodynamicznym stanie tkanki. Perfuzja jest podstawową biologiczną funkcją, w której przepływ krwi odpowiada za dostarczenie tlenu i składników odżywczych komórkom. Ważne jest, aby odróżniać perfuzję, jako mikrocyrkulację tkankową od przepływu krwi w zakresie gałęzi dużych naczyń. Wskaźniki perfuzji zmieniają się w przypadku wystąpienia zmian patologicznych lub zagrożenia takimi zmianami i mogą wyprzedzić w czasie zmiany strukturalne widoczne w konwencjonalnym badaniu MR. Badania perfuzyjne mogą być wykonywane zarówno w TK jak i w MR. W przypadku TK wymagają zawsze dożylnego podania jodowego środka kontrastowego, natomiast w MR mogą być przeprowadzone z lub bez podania gadolinowego środka kontrastowego. Do badań perfuzyjnych MR z podaniem środka kontrastowego zalicza się techniki DSC-MRI (Dynamic Susceptibility Contrast MRI) oraz DCE-MRI (Dynamic Contrast Enhanced MRI), natomiast bez podania środka kontrastowego technikę ASL MRI (Arterial Spin Labeling MRI) [79, 80].

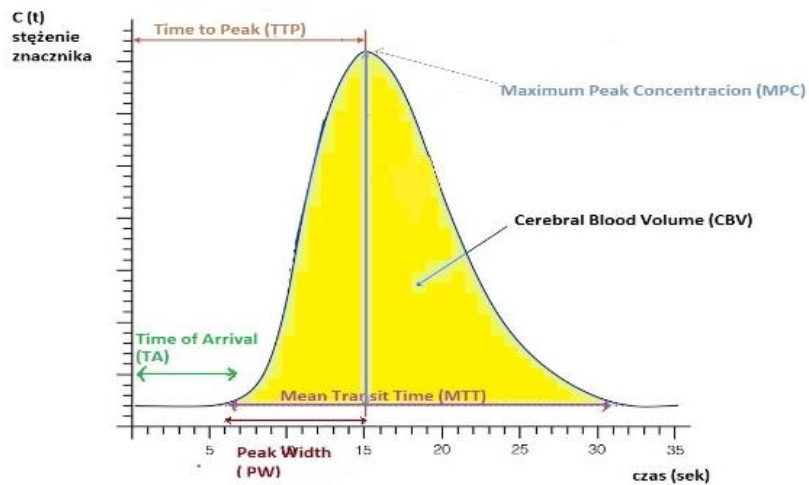
1.4.4.2.4.1. pTK (badanie perfuzyjne TK)

Badanie perfuzyjne TK zawsze wykonuje się z użyciem jodowego środka kontrastowego, a skanowanie następuje w trakcie jego pierwszego przejścia przez krążenie mózgowe. Wynikiem badania pTK są barwne mapy perfuzyjne oraz krzywe zmiany gęstości środka kontrastowego w czasie tzw. krzywe perfuzyjne (Ryc. 3), które służą do obliczenia parametrów perfuzyjnych takich jak: CBF (przepływu krwi mózgowej), CBV (objętości krwi mózgowej) oraz MTT (średniego czasu przejścia) lub innych rzadziej używanych.

- **CBV (Cerebral Blood Volume)** – to całkowita objętość krwi w łożysku naczyniowym w danym obszarze mózgu najczęściej wyrażona w mililitrach krwi na 100g tkanki mózgowej (ml/100g). Wartość CBV stanowi pole pod krzywą koncentracji znacznika w czasie.
- **CBF (Cerebral Blood Flow)** – to przepływ krwi przez tkankę mózgu, czyli objętość krwi płynącej przez sieć włosniczek w danym obszarze mózgu w jednostce czasu, wyrażona najczęściej w mililitrach krwi na minutę na 100g tkanki mózgu (ml/min/100g).
- **MTT (Mean Transit Time)** – czyli określany w sekundach średni czas przepływu krwi przez tkankę mózgu od tętnicy zaopatrującej do żyły odprowadzającej krew, przy

twierdzeniu $MTT=CBV/CBF$.

- **TA** (Time of Arrival) - czas od dożylnego podania do pojawienia się środka kontrastowego w badanym obszarze.
- **TTP** (Time to Peak) - czas osiągnięcia amplitudy, czyli czas potrzebny do osiągnięcia maks. stężenia kontrastu w badanym obszarze.
- **MPC** (Maximum Peak Concentration) - maksymalne stężenie znacznika w badanym obszarze.
- **PW** (Peak Width) - szerokość w połowie maximum.



Rycina 3. Krzywa stężenia środka kontrastowego w czasie z oznaczeniem parametrów perfuzji.

Jak dotąd badanie pTK nie znalazło zastosowania w diagnostyce otępień w praktyce klinicznej, ale istnieją doniesienia naukowe dotyczące wykorzystywania tej metody do różnicowania zespołów otępiennych w tym AD. W badaniach tych wykazano obniżone wartości CBV i wydłużenie MTT w różnych rejonach kory oraz jąder podkorowych mózgu w zależności od stadium AD, jak również korelację wyników pTK z wynikami testów psychologicznych [69, 70, 72].

1.4.4.2.4.2. DCE-MRI (Dynamic Contrast Enhanced Magnetic Resonance Imaging)

Jest to metoda rezonansu magnetycznego, w której wykonywane jest dynamiczne skanowanie w obrazach T1-zależnych w trakcie przejścia środka kontrastowego przez tkankę. Skanowanie odbywa się przed, w trakcie oraz po dożylnym podaniu bolusa gadolinowego środka kontrastowego, który skraca czas relaksacji T1 powodując regionalny wzrost sygnału. Intensywność sygnału zależy od: wewnątrznaczyniowego stężenia gadolinu (tzw. prawdziwej perfuzji) i akumulacji gadolinu w przestrzeni zewnątrznaczyniowej (tzw. przepuszczalności), dlatego czasem ta technika jest nazywana permeability MRI. Wynikiem badania jest krzywa perfuzyjna pozwalająca ocenić właściwości hemodynamiczne badanej tkanki. W badaniu DCE-MRI ocenia się wartości głównie takich parametrów jak:

- K trans - wskaźnik przepuszczalności naczyń dla środka kontrastowego
- V_e – (fractional volume of extravascular-extracellular space) - frakcyjna objętość przestrzeni pozanaczyniowej-pozakomórkowej
- V_p - (fractional volume of the plasma space) - frakcyjna objętość osocza [79, 80]

Przeprowadzone tą techniką badania u pacjentów we wczesnym stadium AD wykazały uogólnione uszkodzenie bariery krew mózg i zwiększoną przepuszczalność naczyń w istocie szarej i białej [92]. Ponadto u ludzi zdrowych wykazano wzmożoną przepuszczalność bariery krew-mózg w okolicach hipokampów w porównaniu z innymi regionami mózgu, co czyni je bardziej wrażliwymi na uszkodzenia [93].

1.4.4.2.4.3. DSC MRI (Dynamic Susceptibility Contrast Magnetic Resonance Imaging)

Jest to jak dotąd najpowszechniejsza technika perfuzyjna z dożylnym podaniem paramagnetycznego środka kontrastowego zawierającego chelaty gadolinu. Metoda wykorzystuje indukowaną utratę sygnału wywołaną przez niedyfundujący środek kontrastowy, który zniekształca pole magnetyczne i skraca czas relaksacji T2/T2* wokół naczyń w badanym wokselu. Jest znana także jako MR ze śledzeniem bolusa (bolus tracking), ponieważ wymaga szybkiego obrazowania w celu uwidocznienia jego pierwszego przejścia [73, 79].

Podstawy fizyczne i techniczne

W opisywanej metodzie stosuje się podanie dożylnie środka kontrastowego i seryjne szybkie pomiary utraty sygnału, rejestrowane w trakcie pierwszego przejścia środka kontrastowego przez łożysko włosniczkowe mózgowia. W tym przypadku znacznik teoretycznie pozostaje w przestrzeni wewnątrznaczyniowej, a ten podział powoduje silną, mikroskopową podatność gradientową, która przekracza rozmiar naczynia. Czas relaksacji T_2/T_2^* jest zmieniony przez zdefazowanie zewnątrznaczyniowych spinów utworzonych przez gradient podatności i dlatego spada w przedziale zewnątrznaczyniowym. Istnieje przybliżona liniowa zależność pomiędzy stężeniem środka kontrastowego w tkance, a zmianą czasu relaksacji T_2 . Technika DSC zwykle bazuje na sekwencjach T_2 -zależnych echa spinowego (SE) lub gradientowych T_2^* -zależnych (GE) w dynamicznej akwizycji 2D lub 3D [79, 81]. Zaletą akwizycji GE jest rosnący stosunek kontrastu do szumu (CNR). Sygnał przy SE może być bardziej reprezentatywny dla perfuzji przez naczynia włosniczkowe. Ponieważ jednak obrazy T_2 -zależne echa spinowego wymagają większej dawki środka kontrastowego, szersze zastosowanie znajduje technika T_2^* [79].

W technice DSC MRI bolus gadolinowego środka kontrastowego podawany jest w szybkiej iniekcji dożylniej trwającej kilka sekund (prędkość ok 3-5ml/s). Po ok. 10-15 sekundach bolus osiąga mózg powodując spadek sygnału na około 20 sekund lub dłużej. Ażeby dokładnie zarejestrować zmiany sygnału w trakcie tego pasażu, obrazy muszą być uzyskiwane szybciej niż czas jaki zajmuje bolusowi przejście przez tkankę. Dokładne przeskanowanie całego mózgowia sekwencjami T_2^* -zależnymi wymaga szybkich akwizycji takich jak obrazowanie echoplanarne (Echo Planar Imaging - EPI) [79, 80]. Model używany do ujęcia ilościowego perfuzji bazuje na zasadach fizycznych kinetyki znacznika niedyfuzyjnego i polega na założeniu, że środek kontrastowy pozostaje wewnątrznaczyniowo. Czasowy przebieg zmian intensywności sygnału MR dla woksela reprezentuje hemodynamikę środka kontrastowego i jest przedstawiony w postaci tzw. krzywej perfuzyjnej. Serie obrazów są wykonywane przed, w trakcie i po iniekcji kontrastu. W trakcie przechodzenia przez mikrokrążenie bolus środka kontrastowego powoduje spadek sygnału MR na obrazach T_2/T_2^* zależnych (Ryc. 4).

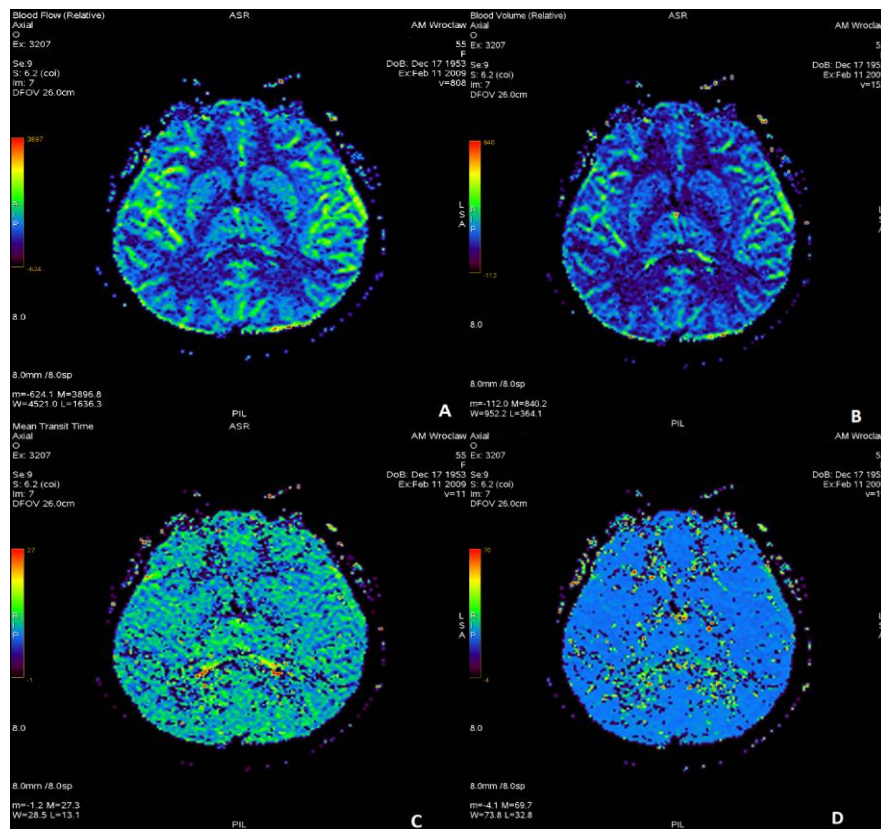


Rycina 4. Krzywa perfuzyjna przedstawiająca zależność intensywności sygnału od czasu w trakcie przejścia środka kontrastowego w badaniu DSC MR.

W przebiegu krzywej perfuzyjnej można wyróżnić trzy stadia: linia bazowa, pierwszy pasaż bolusa środka kontrastowego oraz okres recyrkulacji. Ostatecznie w trakcie okresu recyrkulacji, który częściowo nakłada się z pierwszym pasażem, sygnał DSC MRI znowu spada, chociaż powoli i w małym stopniu, z powodu ponownego przejścia środka kontrastowego. Po tym czasie teoretycznie sygnał powraca do linii bazowej. Krzywa intensywności sygnału w czasie jest konwertowana do krzywej stężenia środka kontrastowego w czasie. Oryginalny model zakłada, że bariera krew-mózg jest nienaruszona, przepływ krwi jest stabilny w trakcie pomiaru, środek kontrastowy nie ulega recyrkulacji (co może być usunięte przez funkcje zmiennej gamma), a także brak jest opóźnień i rozproszenia bolusa, które w rzeczywistości może wystąpić np. przy zwężeniu tętnicy szyjnej. Po zmierzeniu napływu krwi tętniczej (AIF - Arterial Input Flow) i analizie dekonwolucyjnej można wyliczyć ilościowe wskaźniki hemodynamiczne takie jak: CBV, CBF, MTT, TTP których znaczenie jest analogiczne do opisanych już przy omówieniu badania pTK. Absolutne CBV może być wyliczone, jeśli nie występuje recyrkulacja środka kontrastowego ani jego przepuszczalność w naczyniach włosowatych (permeability).

W związku, z czym, po pierwsze może być oceniona jedynie w trakcie pierwszego pasażu środka kontrastowego, po drugie bardzo problematycznym staje się różnorodność przepuszczalności. Z powyższych powodów i złożoności napływu krwi tętniczej stosuje się względną wartość objętości krwi w mózgu - rCBV (relative CBV), którą wylicza się, jako iloraz

CBV z obszaru badanego do CBV z kontralateralnej zdrowej części mózgu. W takim wypadku rCBV nie posiada jednostki miary, gdyż jest wynikiem ilorazu. Ażeby uzyskać wartość liczbową CBF należy wyliczyć zaopatrzenie tętnicze tkanki (zależne od AIF) i retencję znacznika w tkance. AIF jest w praktyce ustalane na podstawie przepływu krwi w dużych naczyniach, takich jak tętnica środkowa mózgu lub tętnica szyjna wewnętrzna. Dlatego w większości przypadków stosuje się względną wartość CBF tj. rCBF (relative CBF), jako stosunek CBF z tkanki badanej do CBF w zdrowej części mózgu [82-84]. Wartości powyższych parametrów mogą być użyte w celu utworzenia kolorowych map perfuzji mózgowej, gdzie poszczególne kolory są przypisane do określonych wartości (Ryc. 5) [84].



Rycina 5. Kolorowe mapy poszczególnych parametrów perfuzyjnych: (A) – mapa CBF, (B) – mapa CBV, (C) – mapa MTT, (D) – mapa TTP.

Zastosowanie kliniczne

W związku ze znacznym rozwojem metod medycyny nuklearnej badania perfuzyjne DSC MRI nie znalazły jak dotąd szerokiego zastosowania w diagnostyce otępień. Jednak istnieją doniesienia literaturowe, w których przedstawione wyniki badań perfuzyjnych MR są porównywalne do wyników uzyskanych w badaniach SPECT i PET. W doniesieniach dotyczących badań DSC MRI u pacjentów z AD wykazano istotne obniżenie wartości CBV obustronnie w okolicach skroniowo-ciemieniowych z relatywnym zaoszczędzeniem obszarów kory czuciowo-motorycznej oraz hipokampów [75, 94-96]. W kilku pracach wykazano korelację wyników perfuzyjnych z wynikami testów neuropsychologicznych. W aMCI hipoperfuzję stwierdzano przede wszystkim w obszarze PCG [68, 71]. Można założyć, że badania DSC MRI mogłyby stanowić alternatywę dla badań mikrokrążenia i metabolizmu mózgowego przy użyciu technik medycyny nuklearnej.

1.4.4.2.4.4. ASL MRI (Arterial Spin Labeling Magnetic Resonance Imaging)

Jest to technika perfuzyjna wprowadzona przez Detre i wsp. w 1992 roku, która nie wymaga podania dożylnego środka kontrastowego i w ostatnich latach coraz częściej wypiera pozostałe techniki perfuzyjne. Opiera się na pomiarze znakowanych protonów wody (spinów) wewnątrz napływającej krwi tętniczej [74, 83]. W tej metodzie przyjmuje się, że znacznik dyfunduje swobodnie z przestrzeni wewnątrznaczyniowej do zewnątrznaczyniowej. Znakowanie spinów polega na poddaniu ich działaniu odpowiednio dobranych impulsów częstotliwości radiowej 90° lub 180° i wykonuje się je przed ich napływem do objętości pomiarowej najczęściej na poziomie szyi. Powstałe w tej technice zmiany intensywności sygnału ocenia się w obrazach T1-zależnych, zaś pełną informację o stanie mikrokrążenia mózgowego można uzyskać po subtrakcji obrazów sprzed i po napływie znakowanych spinów. Napływająca krew może być znakowana w sposób ciągły tzw. technika CASL (Continuous Arterial Spin Labeling) lub pulsacyjny tzw. metoda PALS (Pulsed Arterial Spin Labeling). Technika pulsacji ciągłej dostarcza więcej sygnału w porównaniu z metodą pulsacji przerywanej, ale jej efektem ubocznym jest większa ilość oznakowanych molekuł, co obniża bezpieczeństwo badania i wydłuża czas akwizycji. Znakowanie spinów może odbywać się na poziomie tętnicy szyjnej wewnętrznej i tętnic kręgowych, ale też na poziomie koła tętniczego Willisa. Jedna i druga metoda ma wady i zalety np. znakowanie spinów na poziomie tętnicy szyjnej wewnętrznej grozi większą utratą sygnału

i namagnesowania spinów w drodze do miejsca detekcji. Przy znakowaniu spinów na poziomie koła tętniczego Willisa następują trudności w ocenie podstawnych części płatów skroniowych i czołowych. W ramach ulepszenia metody opracowano kolejne techniki pulsacji przerywanej takie jak: STAR (Signal Targeting with Alternating Radiofrequency), EPISTAR (Echo Planar Imaging and Targeting with Alternating Radiofrequency), FAIR (Flow-Sensitive Alternating Inversion Recovery), PCASL (Pseudocontinuous Arterial Spin Labeling), czy VS-AS (Velocity Selective ASL). Metody CASL i FAIR pozwalają na obliczenie absolutnej wartości parametru przepływu krwi mózgowej CBF [83]. Pomimo dużej zalety jaką jest brak obciążenia środkiem kontrastowym w tej technice pozostaje problem wydłużonej akwizycji, szczególnie istotny u pacjentów niewspółpracujących (np. z zaawansowanym otępieniem) i niski stosunek sygnału do szumu (SNR), dlatego zalecane jest skanowanie przy pomocy aparatów MR o natężeniu pola 3 Tesli [80, 82]. Prowadzone są liczne badania na temat zastosowania metody ASL u pacjentów z AD. Wykazują one hipoperfuzję ze spadkiem CBF w korze kojarzeniowej skroniowo-ciemieniowej, PCG, a w bardziej zaawansowanych postaciach AD także w zakrętach czołowych. Wyniki korelują z wynikami badań medycyny nuklearnej SPECT i PET [77, 78, 86, 89, 91]. Wykazano, że spadek parametru CBF w okolicach ciemiениowych i skroniowych w stadium przedklinicznym AD oraz w MCI postępuje w czasie trwania choroby [87, 88, 90].

1.4.5. Znaczenie technik neuroobrazowych z zakresu medycyny nuklearnej

1.4.5.1. SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) Tomografia Emisyjna Pojedynczego Fotonu

SPECT jest metodą oceniającą przepływ krwi przez mikrokrążenie mózgowe z zastosowaniem podawanych dożylnie radioaktywnych izotopów emitujących promieniowanie gamma takich jak: tal - 201, technet - 99m, jod - 131, jod - 123, ksenon - 133. Rozmieszczenie izotopów w mózgowiu obrazowane jest za pomocą gamma kamery, a wynikiem badania jest barwna mapa rozmieszczenia znacznika [98, 102]. W ocenie perfuzji mózgowej wykorzystuje się SPECT z takimi znacznikami jak 99m Tc - ECD lub 99m Tc- HMPAO [78, 86, 95]. W badaniach SPECT u pacjentów z AD wykazano upośledzenie perfuzji w obrębie płatów skroniowych i ciemiениowych, w późniejszym etapie czołowych z relatywnym zaoszczędzeniem pierwotnej kory ruchowej i czuciowej [100].

1.4.5.2. PET (Positron Emission Tomography) Pozytonowa Tomografia Emisyjna

PET jest techniką obrazową, w której rejestruje się promieniowanie powstające podczas anihilacji pozytonów (antyelektronów). Skutkiem takiej anihilacji jest powstanie dwóch fotonów gamma o charakterystycznej energii 511 keV i rozchodzących się pod kątem 180°. Powstałe kwanty gamma są następnie rejestrowane przez dwa z wielu detektorów ustawionych pod różnymi kątami w stosunku do ciała pacjenta, najczęściej w postaci pierścienia, w wyniku czego można określić dokładne miejsce powstania pozytonów. Stanowi to istotę detekcji sygnału [101]. Źródłem pozytonów jest substancja zawierająca powstałe w cyklotronach izotopy promieniotwórcze ulegająca rozpadowi beta plus, o krótkim czasie połowicznego rozpadu. Są to izotopy takich pierwiastków jak: ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F . Są one sprzężane ze związkami chemicznymi będącymi budulcem żywego organizmu np. glukozą, wodą, amoniakiem. Powstałe radioaktywne związki chemiczne ulegają w organizmie stosownym przemianom biochemicznym, co umożliwia ich śledzenie i obrazowanie procesów metabolicznych [101, 102, 116,].

W badaniu wykorzystuje się fakt, że określonym zmianom chorobowym towarzyszy zmiana metabolizmu niektórych związków chemicznych, np. cukrów, dlatego często wykorzystuje się deoksyglukozę znakowaną izotopem ^{18}F (^{18}F -FDG). Koncentracja ^{18}F -FDG w odpowiednich obszarach mózgu odzwierciedla jego stan metaboliczny. Informacje te rejestrowane w postaci cyfrowej na dysku komputera pozwalają na konstrukcję obrazów będących przekrojami ciała pacjenta. Większość aparatów PET jest sprzężona z aparatem TK, ale istnieją też maszyny PET-MR. Wynikiem badania PET jest wielobarwna mapa danego narządu, w której poszczególnym barwom przyporządkowane jest odpowiednie stężenie znacznika.

W diagnostyce otępień znalazły zastosowanie techniki pomiaru przepływu krwi i metabolizmu glukozy oraz gęstości receptorów w danych obszarach mózgu. Badanie PET u pacjentów z AD wykazuje zmniejszenie wskaźnika mózgowego metabolizmu glukozy (CMR glc - Cerebral Metabolic Rate of glucose) w tak zwanym specyficznym „wzorce metabolicznym AD” (AD metabolic pattern), mianowicie w okolicach kory kojarzeniowej ciemieniowo-skroniowej, PCG, przedklinku, w przyśrodkowych częściach płatów skroniowych, szczególnie w korze śródwchowej i hipokampie [104-107, 110, 116]. Dopiero w dalszym przebiegu choroby zmiany występują w obrębie kory czołowej z zaoszczędzeniem pierwotnej kory czuciowej i ruchowej. Natomiast w MCI obniżony metabolizm stwierdza się głównie w PCG, i w mniejszym stopniu, w okolicach skroniowo-ciemieniowych, co może być czułym

wskaźnikiem rokowniczym konwersji do AD [109-112, 152]. Obniżony metabolizm glukozy stwierdza się u bezobjawowych nosicieli genu APOE4 i przez niektórych uważany jest za najwcześniej dającą się wykryć anomalię u osób z ryzykiem wystąpienia AD [111-114]. Badania PET umożliwiają także wgląd w stan zapalny i aktywację mikrogleju oraz w układ neuroprzekaźników. Znaczniki z analogami acetylocholiny pozwalają zbadać zmniejszenie aktywności acetylocholinoesterazy u pacjentów z aMCI i AD oraz śledzić progresję choroby i monitorować przebieg leczenia [110, 111, 152].

Nowoczesne techniki PET przy użyciu różnych specyficznych radiofarmaceutyków elektywnie wiążących się z patologicznymi białkami pozwalają na ich obrazowanie *in vivo*. Pierwszym znacznikiem A β jest związek chemiczny określany, jako ¹¹C-Pittsburgh compound B (¹¹C- PiB), kolejnym ¹⁸F-AV-45 (¹⁸F-florbetapir) [115, 117, 119]. Pojawiły się także znaczniki wiążące jednocześnie A β i białko tau w zakresie zwyrodnienia włóknikowatego (¹⁸F-DDNP) oraz najnowsze wiążące wybiórczo białko tau ¹⁸F-AV-1451 (¹⁸F-flortaucipir) [110, 118, 130].

Dzięki powyższym technikom wykazano, że zwiększona akumulacja A β w mózgu występuje już u bezobjawowych osób z podwyższonym ryzykiem wystąpienia AD (nosicieli APOE4) oraz u pacjentów z aMCI, którzy ulegają konwersji do AD. Pozwala to podzielić pacjentów na tzw. A β pozytywnych lub negatywnych [16, 110]. Dzięki badaniom PET wykazano, że w przebiegu AD poziom A β nie ulega istotnym zmianom (osiąga płatou), w przeciwieństwie do poziomu białka tau. Podwyższenie poziomu białka tau w badaniu PET koreluje ze stopniem zaniku istoty szarej i obniżeniem metabolizmu glukozy [118]. Jego nasilenie i rozkład w różnych rejonach mózgu zależy od różnorodności i przewagi objawów klinicznych np., gdy przeważają zaburzenia pamięci kłębki neurofibrylarne zajmują przyśrodkowe części płatów skroniowych [113]. Pomimo wielu bardzo istotnych korzyści, jakie badania PET wnoszą do diagnostyki i monitorowania chorób otępiennych jak dotąd wysoki koszt znacznie ogranicza dostępność tych metod w codziennej praktyce klinicznej.

2. Założenia i cele 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.

W związku z ciągłym rozwojem możliwości terapeutycznych różnicowanie chorób otępiennych na wczesnym etapie może mieć istotne znaczenie dla ich przebiegu. Szczególne miejsce wśród metod diagnostycznych zajmują zaawansowane techniki neuroobrazowe przy użyciu MR, które umożliwiają ocenę nie tylko morfologii mózgu, ale również m.in. mikrokrążenia mózgowego (techniki perfuzyjne MR) oraz badania PET, najczęściej wykonywane ze znacznikiem FDG. W nielicznych pracach na temat zastosowania badań perfuzyjnych MR wykonanych techniką DSC w otępieniu wykazano hipoperfuzję obszarów mózgu w lokalizacjach bardzo zbliżonych do tych, w których stwierdza się hipometabolizm glukozy w badaniach FDG-PET tj. w korze płatów skroniowych, ciemieniowych oraz w tylnej części zakrętu obręczy (PCG). Ze względu na wysoki koszt badania FDG-PET dostęp do tej techniki jest istotnie 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 pozwoli 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

3. Materiał

Materiał badawczy stanowiła grupa 66 pacjentów: 27 z rozpoznaniem AD, 39 z rozpoznaniem aMCI. Dodatkowo przebadano 16-osobową grupę kontrolną (GK). Pacjentów rekrutowano z Poradni Zdrowia Psychicznego przy Katedrze i Klinice Psychiatrii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu w latach 2009-2012. Rozpoznanie kliniczne u pacjentów z AD i MCI stawiano na podstawie przyjętych kryteriów klinicznych. Każdy pacjent poddawany był badaniu psychiatrycznemu oraz licznym testom laboratoryjnym i psychologicznym takim jak: MMSE (Mini – Mental State Examination), CDR (Clinical Dementia Rating), Test Rysowania Zegara, TYM (Test Your Memory), DEMTEC (Dementia Toolkit for Effective Communication), GDS (Geriatric Depression Scale), IADL (Instrumental Activities of Daily Living), FAST (Functional Assessment Staging Tool). Powyższe badania wykonane były w ramach grantu NCBiR nr IT1 13422.

3.1. Charakterystyka podgrup pacjentów z AD i MCI oraz GK

Charakterystyka podgrupy z rozpoznaniem AD

Grupę pacjentów z AD stanowiło 27 chorych (17 kobiet, 10 mężczyzn) w wieku od 54 do 85 lat (śr. 70,33 lat). Rozpoznając AD stosowano klasyfikację ICD-10 oraz DSM-IV wzbogacone o kryteria NINCDS-ADRA [10]. Pacjenci z AD w teście MMSE uzyskali od 8,8 do 26,2 pkt (śr. 18,67 pkt)

Charakterystyka podgrupy z rozpoznaniem MCI

Grupę pacjentów z MCI stanowiło 39 chorych (19 kobiet, 20 mężczyzn) w wieku od 40 do 82 lat (śr. 66,6 lat). MCI zostało rozpoznane na podstawie wywiadu oraz w oparciu o aktualnie obowiązujące kryteria [3]. U wszystkich pacjentów rozpoznano postać aMCI. Pacjenci z MCI w teście MMSE uzyskali od 23,1 do 30 punktów (śr. 26,2 pkt)

Charakterystyka grupy kontrolnej GK

Do grupy kontrolnej włączono 16 osób (12 kobiet i 4 mężczyzn) w wieku od 53 do 78 lat (śr. 65 lat). Grupę kontrolną stanowili pracownicy szpitala oraz członkowie rodzin lub

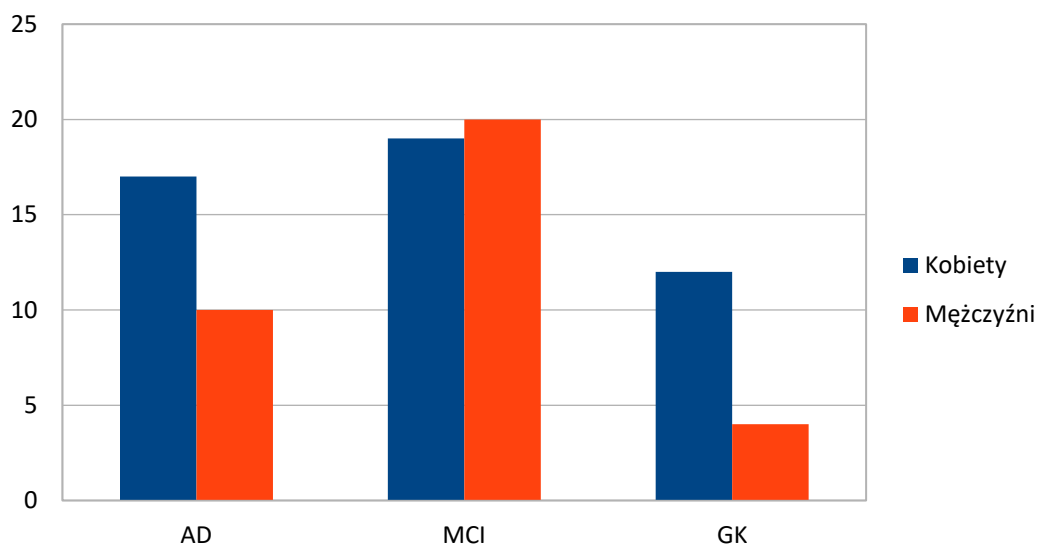
opiekunowie pacjentów włączonych do badania. Kryteria włączenia do grupy kontrolnej stanowiły: negatywny wywiad w kierunku choroby psychiatrycznej lub innej choroby ośrodkowego układu nerwowego (w tym przewlekłych bólów głowy, urazu), choroby alkoholowej i innych chorób przewlekłych oraz brak czynników ryzyka chorób naczyniowych, prawidłowy wynik testów psychologicznych MMSE i CDR oraz prawidłowy wynik podstawowego badania MR mózgowia. Osoby z GK w teście MMSE osiągnęły wyniki od 25,8 pkt do 28,6 pkt (śr. 27,1 pkt).

3.2. Porównanie grup AD, MCI i GK

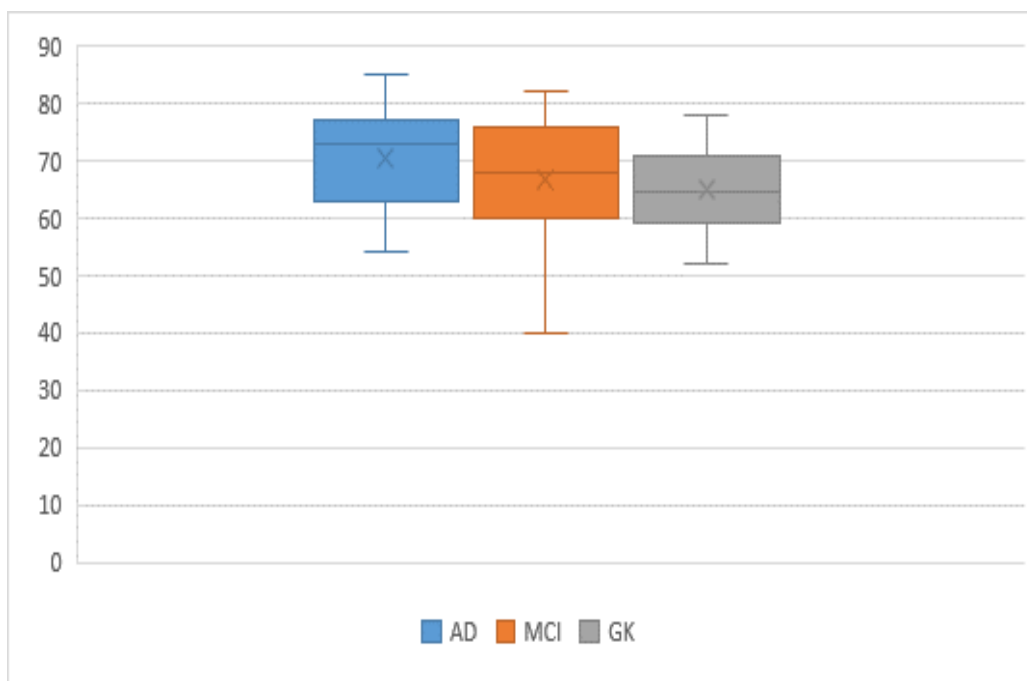
Nie wykazano istotnych statycznie różnic w zakresie wieku oraz rozkładu płci pomiędzy grupami AD, MCI i GK ($p > 0,05$) (Tab. 4, Ryc. 6, 7). Grupy różniły się między sobą wynikami testów psychologicznych MMSE.

Tabela 4. Ogólna charakterystyka grup pacjentów i GK

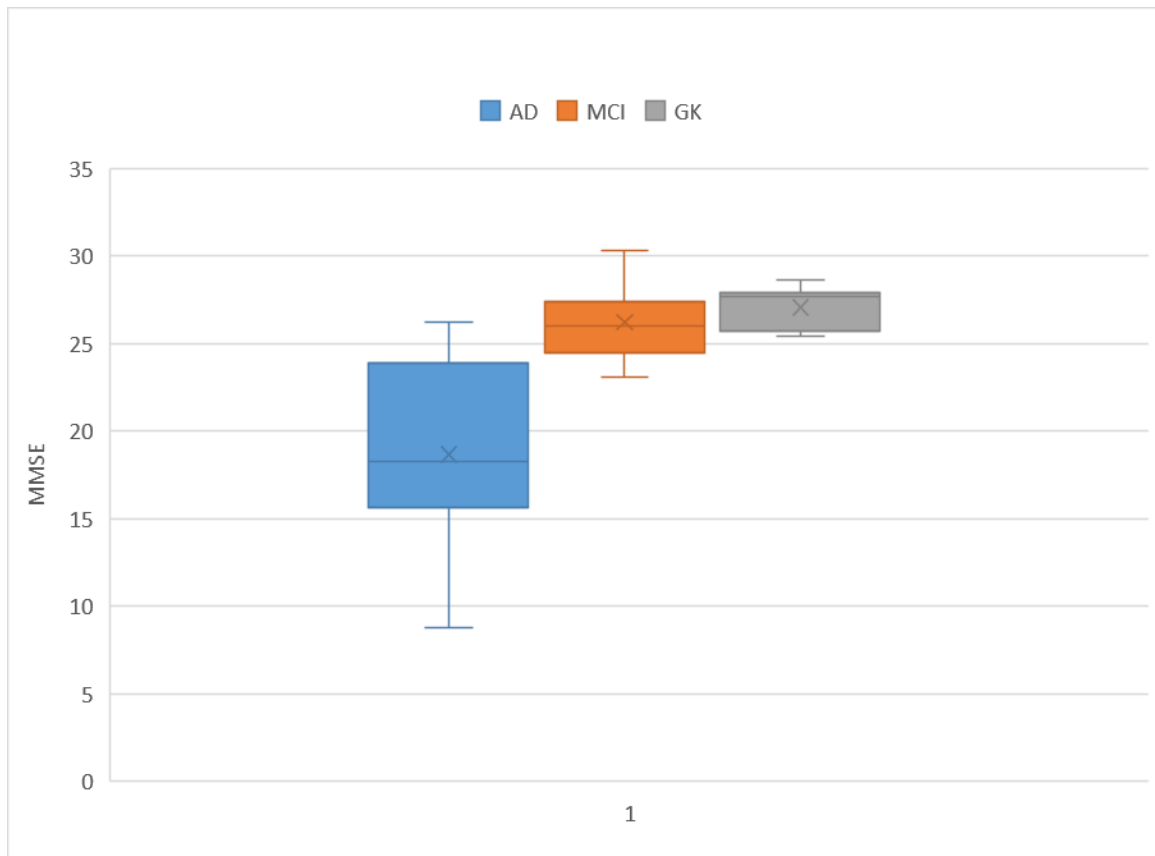
Cecha	AD	MCI	GK
Liczba	27	39	16
Wiek (lata)	70,33 ± 8,68	66,59 ± 10,2	65 ± 8,38
Płeć (męska/żeńską)	10/17	20/19	4/12
MMSE (punkty)	18,67 ± 5	26,2 ± 1,87	27,1 ± 1,2



Rycina 6. Wykresy kolumnowe przedstawiające rozkład płci w poszczególnych badanych grupach.



Rycina 7. Wykresy pudełkowe przedstawiające rozkład wieku w poszczególnych badanych grupach.



Rycina 8. Wykresy pudełkowe przedstawiające wyniki testu MMSE w poszczególnych badanych grupach.

4. Metodyka

4.1. Metodyka badania MR

Badania rezonansu magnetycznego mózgowia zostały wykonane aparatem MR firmy GE (Signa Hdx, GE Medical System) o natężeniu pola magnetycznego 1,5 Tesli przy użyciu 16-kanałowej cewki HNS (Head, Neck and Spine) w latach 2009-2012 w pracowni Rezonansu Magnetycznego w Zakładzie Radiologii Ogólnej, Zabiegowej i Neuroradiologii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego przy ul. Borowskiej 213. Protokół badania MR mózgowia obejmował badanie standardowe (strukturalne) oraz badanie perfuzyjne. Badanie strukturalne obejmowało obrazy: T1-zależne, T2-zależne, FLAIR, SWI, DWI-EPI w płaszczyznach poprzecznych i obrazy T2-zależne w płaszczyznach czołowych i strzałkowych.

4.1.2. Badanie perfuzyjne rezonansu magnetycznego - akwizycja obrazu

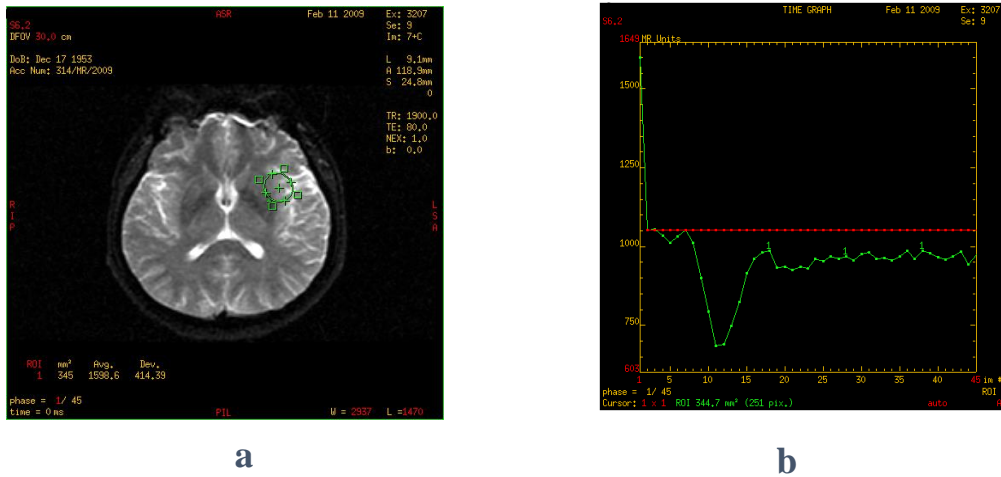
Badanie perfuzyjne zostało wykonane metodą DSC (Dynamic Susceptibility Contrast Enhanced) przy użyciu szybkich echo planarnych (EPI) sekwencji gradientowych T2* z zastosowaniem następujących parametrów: TR = 1,900 ms, TE = 80 ms, FOV = 30 cm, matrix = 192×128, grubość warstwy = 8 mm bez przerw, NEX-1,0. 10 sekund po rozpoczęciu akwizycji podawano bolus o stężeniu 1,0 mol/l środka kontrastowego gadobutrolu (Gadowist, Schering, Berlin, Germany) w dawce 0,1 ml/kg masy ciała. Środek kontrastowy wstrzykiwano przez wenflon z kaniulą 20G założony do żyły odpromieniowej. Podanie kontrastu było przeprowadzone przy użyciu automatycznego wstrzykiwacza (Medrad) z prędkością 5 ml/s po którym następowało podanie bolusa soli fizjologicznej w ilości 20 ml i również z prędkością 5 ml/s. Całość badania perfuzyjnego trwała 1 minutę 26 sekund i w tym czasie wykonywano zestaw obrazów przed, w trakcie i po iniekcji środka kontrastowego. W trakcie całego badania MR pacjent był proszony o trzymanie oczu zamkniętych. W wykonanych badaniach nie zastosowano znieczulenia ani sedacji.

4.1.3. Metodyka analizy badań MR - postprocessing

Obrazy dynamiczne były przetwarzane na parametryczne mapy perfuzyjne przy użyciu oprogramowania Functool (GE, ADW 4.6). Oprogramowanie to wymaga kilkustopniowego przejścia od surowych obrazów dynamicznych do barwnej mapy. Mapy objętości krwi mózgowej

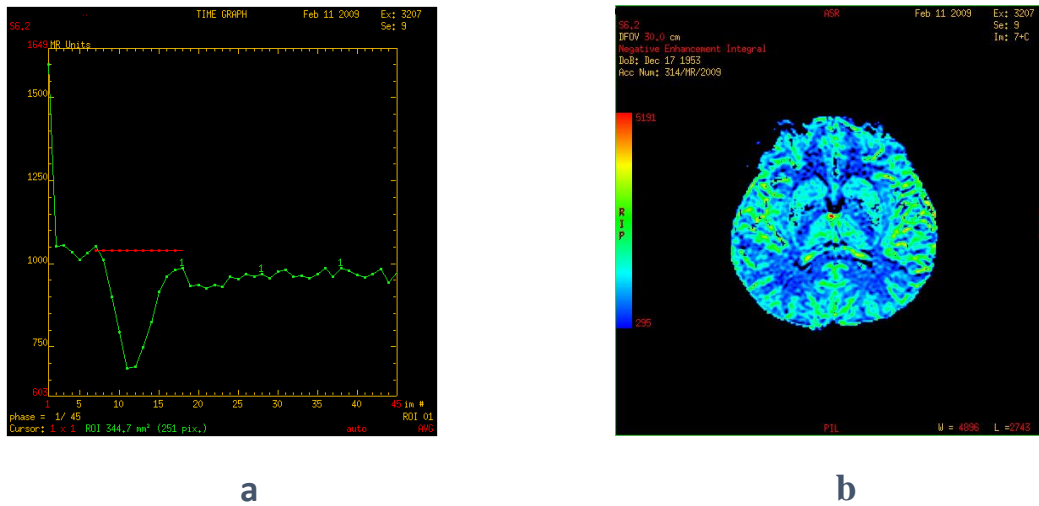
(CBV) zostały przeliczone na piksele z danych uzyskanych na podstawie pierwszego przejścia środka kontrastowego według metody Belliveau et al. [120]

Etap 1 – polegał na wyznaczeniu obszaru zainteresowania (ROI) w obszarze szczeliny Sylwiusza w celu określenia pierwszego przejścia środka kontrastowego przez zdrowe naczynie średniego kalibru (Ryc. 9).



Rycina 9. (a) ustawienie ROI w obrębie szczeliny Sylwiusza, (b) krzywa perfuzyjna

Etap 2 – polegał na określeniu na krzywej perfuzyjnej zakresu zbieranych danych do utworzenia mapy perfuzyjnej dla parametru CBV, czyli tylko z pierwszego przejścia środka kontrastowego przez łożysko mikrokrążenia (Ryc. 10).

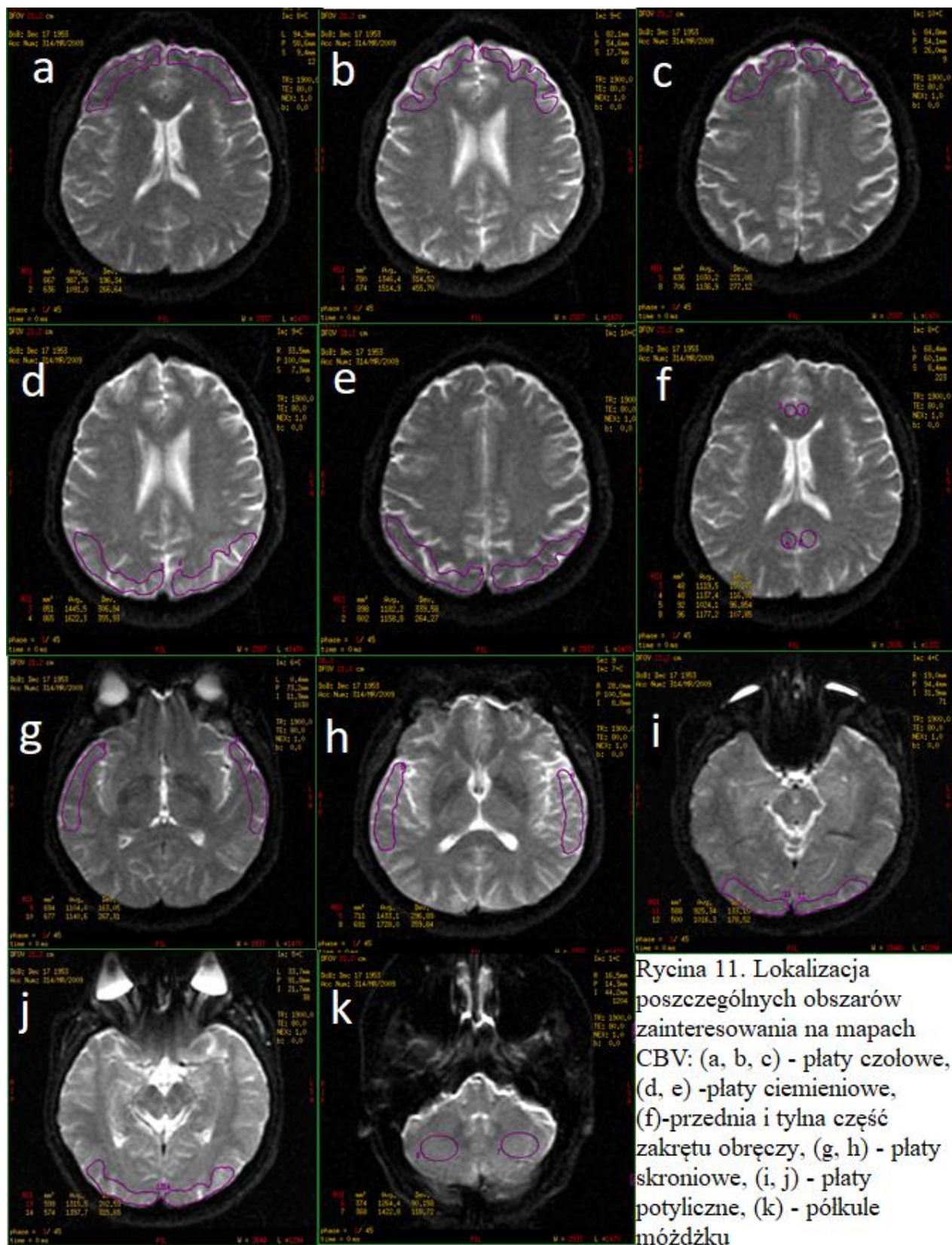


Rycina 10. (a) określenie czasu pierwszego przejścia środka kontrastowego przez mikrokrążenie mózgowe (czerwona linia), (b) mapa perfuzyjna dla parametru CBV.

Wartości liczbowe parametru CBV uzyskiwano obrysowując ręcznie korę mózgową w wybranym płacie mózgu tworząc ROI o przekroju pomiędzy 500 a 900 mm², oprócz zakrętów obręczy, gdzie ze względów anatomicznych ROIs były mniejsze tzn. ok 100-200mm². Kolejno wyznaczono ROIs w następujących okolicach kory mózgowej, oddzielnie dla każdej półkuli mózgu w:

- płatach czołowych (na trzech sąsiadujących warstwach)
- płatach ciemieniowych (na dwóch sąsiadujących warstwach)
- płatach skroniowych (na dwóch sąsiadujących warstwach)
- płatach potylicznych (na dwóch sąsiadujących warstwach)
- przedniej i tylnej części zakrętu obręczy.

Wartości parametru CBV uzyskane z kilku ROIs w płatach czołowych, ciemieniowych, skroniowych i potylicznych były matematycznie uśrednione do jednej wartości, oddzielnie dla prawej i lewej półkuli mózgu. Wszystkie średnie wartości CBV z przedstawionych powyżej okolic mózgu zostały znormalizowane do średniej wartości CBV kory obu półkul mózdzku, uzyskując wynik rCBV. Kora mózdzku została wybrana jako okolica referencyjna, ponieważ zgodnie z doniesieniami z piśmiennictwa jest okolicą najmniej podatną na zmiany w przebiegu AD [110]. Wielkość ROI w mózdzku wynosiła ok. 300-400 mm² (Ryc.11).



Rycina 11. Lokalizacja poszczególnych obszarów zainteresowania na mapach CBV: (a, b, c) - płaty czołowe, (d, e) - płaty ciemieniowe, (f) - przednia i tylna część zakrętu obręczy, (g, h) - płaty skroniowe, (i, j) - płaty potyliczne, (k) - półkule mózdzku

4.2. Metodyka badania FDG-PET

Badania PET zostały przeprowadzone u każdego pacjenta w czasie do 3 tygodnie po badaniu MR w pracowni PET-CT Euromedic przy ul. Borowskiej 213 we Wrocławiu.

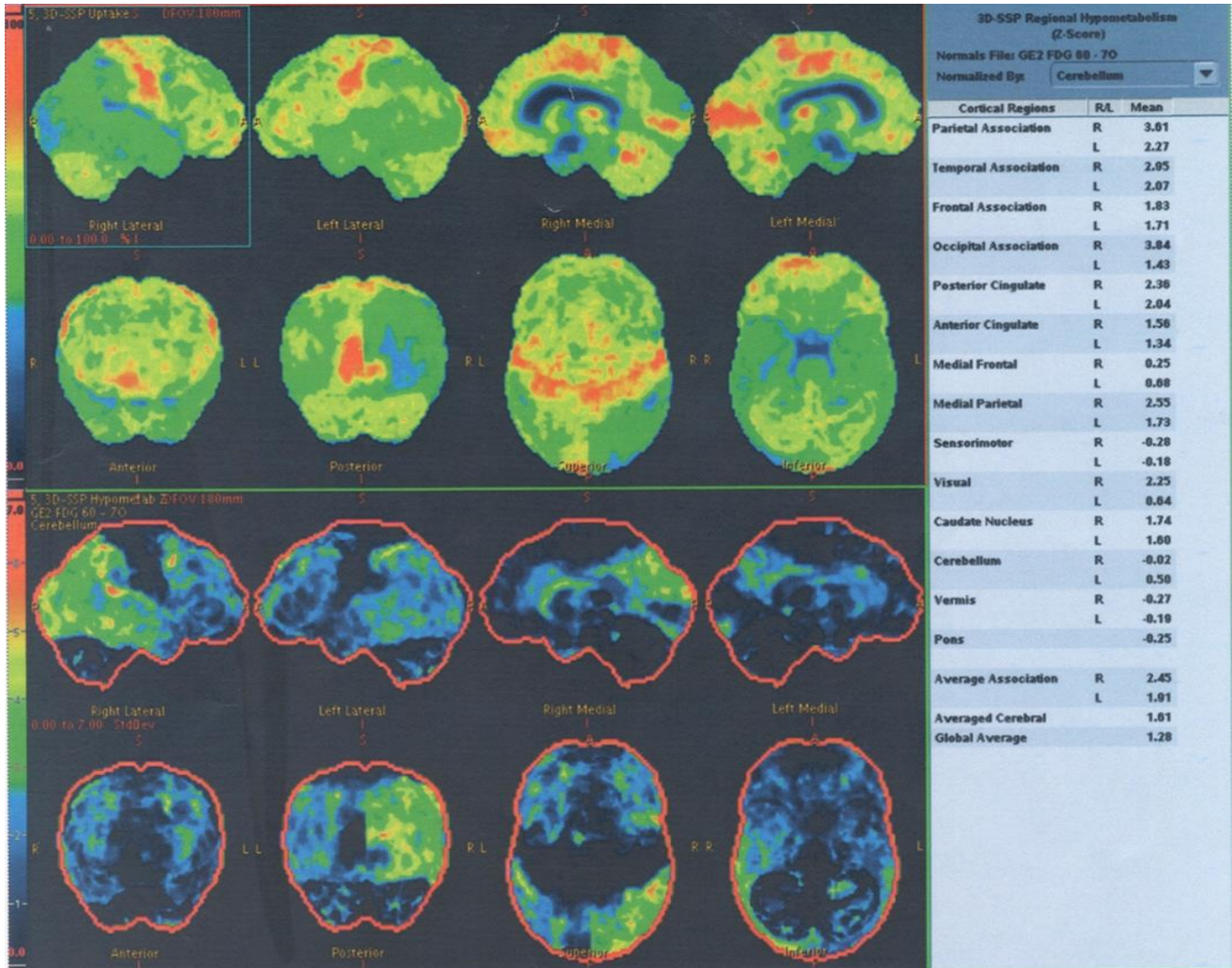
Obrazy PET uzyskano przy użyciu skanera PET/CT GE Discovery STE16 z zastosowaniem znacznika radioaktywnego [^{18}F] fluorodeoksyglukozy (^{18}F -FDG) tzw. FDG-PET. Wszyscy uczestnicy byli na czczo przynajmniej 6 godzin przed badaniem. Skanowanie było wykonywane 30 min po dożylniej iniekcji FDG w dawce 5 MBq/kg i trwało 8 min. Po podaniu FDG pacjenci pozostawali w stanie spoczynku w zaciemnionym pokoju w celu uniknięcia stymulowania zewnętrznymi bodźcami. Rozdzielczość przestrzenna detektora wynosiła 5,6 mm, zaś dane zostały pokazane na matrycy 128x128 pikseli. Uzyskane dane zostały poddane transformacji z zastosowaniem wielokrotnych rekonstrukcji. Osłabienie i korekcja rozproszenia zostały wykonane jednocześnie przy pomiarach transmisji przez tomograf komputerowy.

Obrazy PET-CT były następnie transferowane na stację roboczą (GE Healthcare) i opracowywane przy użyciu komercyjnego oprogramowania CORTEX ID. Skany były przestrzennie normalizowane do przestrzeni stereotaktycznej bazując na atlasie Talarich i Tournoux [121]. Następnie obrazy mózgowia przechodziły korekcję rozmiaru do standardowego wg atlasu 3D oraz korekcję wariantów anatomicznych w celu obniżenia indywidualnej zmienności. Wszystkie dane zostały znormalizowane do średniego poboru glukozy przez mózdzek, gdzie zużycie glukozy pozostaje najmniej zaburzone w procesach ośrodkowych [122]. Skany wszystkich pacjentów zostały porównane z normatywnymi ze względu na wiek, referencyjnymi bazami danych zawartymi w programie CORTEX ID. Aktywność metaboliczna została automatycznie ustalona w licznych regionach mózgu, jak również automatycznie przez program zostały obliczone wartości z-score według zależności:

(średnia wartość parametru badanego pacjenta – średnia wartość badanego parametru dla populacji) / odchylenie standardowe populacji

Wyniki z-score zostały wyeksponowane na obrazach 3D-SSP (Three Dimensional Stereotactic Surface Projection) [123] mózgu w celu uwidocznienia odchylenia od normy. Im wyższa wartość z-score tym większa redukcja wychwytu FDG i bardziej nasilony hipometabolizm glukozy (Ryc. 12). Rycina przedstawia przykładowy wynik badania FDG-PET, który zawiera barwne

mapy bezwzględnego metabolizmu glukozy, barwne mapy wartości z-score oraz wartości liczbowe z-score mózgowego metabolizmu glukozy w postaci tabeli.



Rycina 12. Przykładowy wynik badania FDG-PET zawierający barwne mapy bezwzględnego metabolizmu glukozy (dwa górne rzędy), barwne mapy wyników z-score metabolizmu glukozy (dwa dolne rzędy) oraz liczbowe wartości z-score metabolizmu glukozy znormalizowane do mózdku podane w tabeli po stronie prawej.

Tabela 5. Nazewnictwo badanych obszarów zainteresowania stosowane w dalszych rozdziałach pracy.

Analizowany obszar mózgu w pracy doktorskiej	Obszar analizowany w badaniu perfuzyjnym MR (rCBV)	Obszar badany w FDG-PET (metabolizm glukozy)
R front (prawy płat czołowy)	średnia z trzech ROIs z kory prawego płata czołowego	Frontal Association R (okolica kojarzeniowa czołowa prawa)
L front (lewy płat czołowy)	średnia z trzech ROIs z kory lewego czołowego	Frontal Association L (okolica kojarzeniowa czołowa lewa)
R pariet (prawy płat ciemieniowy)	średnia z dwóch ROIs z kory prawego płata ciemieniowego	Parietal Association R (okolica kojarzeniowa ciemieniowa prawa)
L pariet (lewy płat ciemieniowy)	średnia z dwóch ROIs z kory lewego płata ciemieniowego	Parietal Association L (okolica kojarzeniowa ciemieniowa lewa)
R ACG (przednia część prawego zakrętu obręczy)	jeden ROI w przedniej części prawego zakrętu obręczy	Anterior Cingulate R (przednia część prawego zakrętu obręczy)
L ACG (przednia część lewego zakrętu obręczy)	jeden ROI w przedniej części lewego zakrętu obręczy	Anterior Cingulate L (przednia część lewego zakrętu obręczy)
R PCG (tylna część prawego zakrętu obręczy)	jeden ROI w tylnej części prawego zakrętu obręczy	Posterior Cingulate R (tylna część prawego zakrętu obręczy)
L PCG (tylna część lewego zakrętu obręczy)	jeden ROI w tylnej części lewego zakrętu obręczy	Posterior Cingulate L (tylna część lewego zakrętu obręczy)
R occyp (prawy płat potyliczny)	średnia z dwóch ROIs z kory prawego płata potylicznego	Occypital Association R (okolica kojarzeniowa potyliczna prawa)
L occyp (lewy płat potyliczny)	średnia z dwóch ROIs z kory lewego płata potylicznego	Occypital Association L (okolica kojarzeniowa potyliczna lewa)
R temp (prawy płat skroniowy)	średnia z dwóch ROIs z kory prawego płata skroniowego	Temporal Association R (okolica kojarzeniowa skroniowa prawa)
L temp (lewy płat skroniowy)	średnia z dwóch ROIs z kory lewego płata skroniowego	Temporal Association L (okolica kojarzeniowa skroniowa lewa)

4.3. Testy psychologiczne

Testy psychologiczne były przeprowadzane przez psychologów klinicznych w Klinice Psychiatrii UM we Wrocławiu w czasie do 2 tyg. przed lub po badaniu MR. Testy MMSE przeprowadzane były zgodnie z przedstawianymi w tabelach kwestionariuszami (Tab. 6). Wynik testu MMSE poddawano korekcie uwzględniającej wiek i wykształcenie pacjenta wg wzoru: wynik skorygowany = wynik MMSE - [0,471 x (lata nauki-12) + 0,31 x (70-wiek)]. Wynik testu MMSE interpretowano według poniższej punktacji: 0-10 pkt otępienie ciężkiego stopnia, 11-18 pkt otępienie średniego stopnia, 19-23 pkt otępienie lekkiego stopnia, 23 pkt próg otępienia, 24-26 zaburzenia poznawcze bez otępienia, 27-30 punktów oznacza normę.

Tabela 6. Test Mini-Mental (MMSE)

Rodzaj testu		Zasady punktacji	Max liczba punktów
ORIENTACJA	Kraj, województwo, miasto, szpital, piętro	1 punkt za każdą dobrą odpowiedź	5 pkt
	Rok, pora roku, miesiąc, data, dzień	1 punkt za każdą dobrą odpowiedź	5 pkt
ZAPAMIĘTYWANIE Powtórzyć nazwy trzech wypowiedzianych przedmiotów: jabłko, okno, but		1 punkt za każdą dobrą odpowiedź	3 pkt
LICZENIE odliczyć od 100 po 7 tzn. 93,86,79,72,65		1 punkt za każdą dobrą odpowiedź	5 pkt
PRZYPOMINANIE Powtórzyć nazwy 3 przedmiotów już wymawianych		1 punkt za każdą dobrą odpowiedź	3 pkt
TEST JĘZYKOWY			
<ul style="list-style-type: none"> Nazwać pokazany: długopis, zegarek 			2 pkt
<ul style="list-style-type: none"> Powtórzyć dosłownie wypowiedziane przez badającego zdanie: "bez ochów i achów" 			1 pkt
<ul style="list-style-type: none"> Wykonać złożone polecenie wypowiedziane od razu w całości: proszę wziąć papier do prawej ręki, złożyć go na połowę położyć na podłodze 		Każdy człon polecenia punktowany osobno 1 punktem	3 pkt
<ul style="list-style-type: none"> Proszę przeczytać polecenie i je wykonać: proszę zamknąć oczy napisać dowolne zdanie 		Badany otrzyma 1 punkt tylko wtedy, gdy zaraz po przeczytaniu zamknie oczy Nie zwraca się uwagi na ewentualne błędy	1 pkt
<ul style="list-style-type: none"> Prośba o narysowanie dwóch przecinających się pięciokątów 		Badany otrzyma 1 punkt, jeśli każda figura ma 5 kątów i jeśli figury przecinają się w dwóch punktach	1 pkt

4.4. Analiza statystyczna danych

Przy porównywaniu wyników badania perfuzyjnego MR oraz badania FDG-PET zastosowane zostało porównanie dwóch rodzajów parametrów perfuzyjnych tj. rCBV oraz wartości z-score rCBV. Zastosowanie z-score rCBV miało na celu jak najbardziej upodobnić wynik badania MR do wyniku badania FDG-PET, w którym poziom metabolizmu glukozy automatycznie jest podawany w postaci wartości z-score. Wskaźnik z-score oznacza liczbę odchyień standardowych danego parametru od normy populacyjnej. Obliczając z-score dla parametru rCBV zastosowano typowy wzór:

$$Z = (\mu - x) / \sigma.$$

Poszczególne symbole oznaczają: μ – średnia wartość rCBV dla GK, x – średnia wartość rCBV danego pacjenta, σ – odchylenie standardowe populacji. Analogicznie do wyników z-score w FDG-PET im wyższe wartości z-score tym większe upośledzenie perfuzji.

Porównanie średnich wieku oraz wyników badania perfuzyjnego MR i badania FDG-PET między grupami AD, MCI i GK przeprowadzono metodą ANOVA i przy pomocy testu post hoc Scheffe'go umożliwiające porównanie wyników w parach, czyli pomiędzy: MCI i GK, AD i GK oraz AD i MCI.

Z kolei analizy korelacji zarówno wyników badania perfuzyjnego MR jak i badania FDG-PET z wynikami testów psychologicznych, jak również korelacji wyników badania perfuzyjnego MR z badaniem FDG-PET zostały przeprowadzane przy użyciu współczynnika korelacji Pearsona.

Dodatkowo wyliczono czułość (sensitivity) i swoistość (specificity) poszczególnych parametrów w różnicowaniu badanych grup. Wartość dokładności danego testu (accuracy) określono stosując metodę ROC (Receiver-Operating Characteristic), w której dokładność testu (accuracy) wynika z pola pod krzywą ROC.

We wszystkich analizach statystycznych wartość $p < 0,05$ była uznawana za wynik istotny statystycznie. W przypadku parametrów z-score rCBV i z-score PET za istotnie różne od GK uznawane były wartości z-score ≥ 1 .

5. Wyniki

5.1. Porównanie wyników badania perfuzyjnego MR pomiędzy grupami AD, MCI i GK

5.1.1. Porównanie średnich wartości rCBV pomiędzy grupami AD, MCI i GK.

Tabela 7. Porównanie średnich wartości rCBV w poszczególnych lokalizacjach mózgu pomiędzy grupami AD, MCI i GK.

Lokalizacja	Badane grupy			ANOVA	Test post hoc Sheffego		
	AD (OD)	MCI (OD)	GK (OD)	Wartość p	AD vs GK	MCI vs GK	AD vs MCI
R front	0,90 (0,11)	1,09 (0,19)	1,18 (0,17)	< 0,001*	< 0,001*	0,22	< 0,001*
L front	0,86 (0,1)	1,09 (0,22)	1,18 (0,13)	< 0,001*	< 0,001*	0,26	< 0,001*
R pariet	0,83 (0,09)	1,08 (0,18)	1,23 (0,14)	< 0,001*	< 0,001*	0,005*	< 0,001*
L pariet	0,81 (0,10)	1,08 (0,20)	1,24 (0,16)	< 0,001*	< 0,001*	0,008*	< 0,001*
R ACG	0,95 (0,12)	1,09 (0,2)	1,2 (0,27)	< 0,001*	< 0,001*	0,183	0,028*
L ACG	0,94 (0,17)	1,07 (0,2)	1,2 (0,3)	< 0,001*	0,001	0,156	0,045*
R PCG	0,8 (0,11)	1,06 (0,22)	1,2 (0,22)	< 0,001*	< 0,001*	0,056	< 0,001*
L PCG	0,79 (0,11)	1,09 (0,22)	1,24 (0,23)	< 0,001*	< 0,001*	0,040*	< 0,001*
R occyp	0,9 (0,11)	1,17 (0,23)	1,33 (0,15)	< 0,001*	< 0,001*	0,01*	< 0,001*
L occyp	0,9 (0,13)	1,15 (0,25)	1,3 (0,15)	< 0,001*	< 0,001*	0,056	< 0,001*
R temp	0,85 (0,09)	1,11 (0,18)	1,29 (0,3)	< 0,001*	< 0,001*	0,013*	< 0,001*
L temp	0,85 (0,1)	1,09 (0,17)	1,3 (0,4)	< 0,001*	< 0,001*	0,01*	< 0,001*

OD – odchylenie standardowe, * – wartości istotne statystycznie $p < 0,05$

Wartości rCBV zmierzone osobno w różnych lokalizacjach obu półkul mózgu wykazały symetrię międzypółkulową P/L.

W grupie AD w porównaniu do GK wykazano istotne statystycznie obniżenie parametru rCBV we wszystkich badanych lokalizacjach mózgu.

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. Najistotniejsze obniżenie parametru rCBV (najmniejsze p) stwierdzono w płatach ciemieniowych.

W grupie AD w porównaniu do MCI wykazano istotnie statystycznie niższe wartości rCBV we wszystkich badanych lokalizacjach mózgu.

5.1.2. Porównanie średnich wartości z-score rCBV pomiędzy grupami AD, MCI i GK.

Tabela 8. Średnie wartości z-score rCBV w poszczególnych lokalizacjach w grupach AD i MCI.

Lokalizacja	Badane grupy		Test post hoc Sheffego
	AD (OD)	MCI (OD)	AD vs MCI Wartość p
R front	1,64 (0,66)	0,51 (1,55)	< 0,001*
L front	2,44 (0,83)	0,65 (1,66)	< 0,001*
R pariet	2,9 (0,68)	1,08 (1,33)	< 0,001*
L pariet	2,64 (0,6)	0,95 (1,2)	< 0,001*
R ACG	0,9 (0,43)	0,4 (0,77)	0,003*
L ACG	0,87 (0,57)	0,41 (0,67)	0,005*
R PCG	1,83 (0,53)	0,64 (1,02)	< 0,001*
L PCG	1,96 (0,48)	0,64 (0,94)	< 0,001*
R occyp	2,93 (0,79)	1,12 (1,6)	0,004*
L occyp	2,7 (0,89)	1 (1,73)	0,002*
R temp	1,4 (0,29)	0,57 (0,61)	< 0,001*
L temp	1,12 (0,24)	0,52 (0,43)	< 0,001*

OD – odchylenie standardowe, * – wartości istotne statystycznie $p < 0,05$

Wyniki z-score w grupach AD i MCI wskazują na wielkość zaburzeń perfuzji w stosunku do osób zdrowych. Za istotną statystycznie hipoperfuzję w stosunku do GK uznano wartości z-score ≥ 1 .

W grupie AD istotną hipoperfuzję wykazano w okolicach ciemieniowych, potylicznych, skroniowych i czołowych oraz korze PCG, natomiast w grupie MCI w prawej okolicy ciemieniowej oraz w płatach potylicznych.

Grupa AD w porównaniu do MCI wykazywała istotnie wyższe wyniki z-score rCBV we wszystkich mierzonych lokalizacjach kory mózgowej.

5.2. Porównanie wyników badania FDG-PET pomiędzy grupami AD, MCI i GK

Tabela 9. Średnie wartości z-score PET w poszczególnych lokalizacjach mózgu w grupach AD i MCI.

Lokalizacja	Badane grupy		Test post hoc Sheffego
	AD (OD)	MCI (OD)	Wartość p
R front	1,55 (1)	0,9 (0,44)	< 0,001*
L front	1,93 (1,25)	0,97 (0,49)	< 0,001*
R pariet	2,5 (1,1)	1,31 (0,58)	< 0,001*
L pariet	2,73 (1,23)	1,29 (0,61)	< 0,001*
R ACG	1,27 (0,67)	0,71 (0,46)	< 0,001*
L ACG	1,39 (0,79)	0,67 (0,41)	< 0,001*
R PCG	1,84 (0,71)	0,94 (0,58)	< 0,001*
L PCG	2,12 (0,73)	1,03 (0,55)	< 0,001*
R occyp	1,13 (1,24)	0,43 (0,65)	0,004*
L occyp	1,16 (0,88)	0,54 (0,63)	0,002*
R temp	2,24 (0,86)	1,02 (0,4)	< 0,001*
L temp	2,52 (0,96)	1,01 (0,47)	< 0,001*

OD – odchylenie standardowe, * – wartości istotne statystycznie $p < 0,05$

Wyniki z-score PET w grupach AD i MCI wskazują na wielkość zaburzeń metabolizmu glukozy w stosunku do osób zdrowych. Za istotny statystycznie hipometabolizm glukozy uznano wartości z-score ≥ 1 .

W grupie AD istotny hipometabolizm glukozy wykazano we wszystkich mierzonych lokalizacjach kory mózgowej, natomiast w grupie MCI w korze obu okolic ciemieniowych, lewej PCG oraz w obu okolicach skroniowych. Największe upośledzenie metabolizmu glukozy u pacjentów z AD, a także u pacjentów z MCI wykazano w okolicach ciemieniowych i skroniowych i PCG po stronie lewej. (najwyższe wartości z-score PET).

W porównaniu do MCI pacjenci z AD wykazywali istotnie wyższe upośledzenie metabolizmu glukozy we wszystkich badanych lokalizacjach.

5.3. Analiza czułości, swoistości i dokładności analizowanych parametrów

5.3.1. Analiza czułości, swoistości i dokładności parametru perfuzyjnego rCBV

Tabela 10. Analiza czułości, swoistości i dokładności parametru rCBV w odróżnianiu MCI od GK.

lokalizacja	cut off	czułość	swoistość	dokładność
R front	1,01	0,44	0,94	0,62
L front	1,01	0,44	1	0,65
R pariet	1,13	0,62	0,88	0,76
L pariet	1,12	0,62	0,81	0,75
R ACG	1,05	0,51	0,63	0,58
L ACG	1,24	0,79	0,44	0,62
R PCG	1,03	0,51	0,88	0,64
L PCG	1,13	0,69	0,75	0,69
R occyp	1,18	0,51	0,94	0,72
L occyp	1,14	0,56	0,88	0,75
R temp	1,2	0,79	0,56	0,7
L temp	1,03	0,41	0,94	0,68
Wartość średnia		0,57	0,80	0,68

Tabela 11. Analiza czułości, swoistości i dokładności parametru rCBV w odróżnianiu AD od GK.

lokalizacja	cut off	czułość	swoistość	dokładność
R front	1,01	0,89	0,94	0,95
L front	1,01	0,96	1	0,97
R pariet	0,96	0,96	1	1
L pariet	0,99	1	1	1
R ACG	1,11	0,93	0,56	0,79
L ACG	0,99	0,74	0,81	0,78
R PCG	1,01	1	0,88	0,97
L PCG	0,97	1	1	1
R occyp	1,09	0,96	1	0,99
L occyp	1,04	0,93	1	0,97
R temp	1,02	1	1	1
L temp	0,99	0,96	0,94	0,97
Wartość średnia		0,94	0,93	0,95

Tabela 12. Analiza czułości, swoistości i dokładności parametru rCBV w odróżnianiu AD od MCI.

lokalizacja	cut off	czułość	swoistość	dokładność
R front	1,1	0,54	0,96	0,8
L front	0,96	0,74	0,93	0,86
R pariet	0,98	0,69	1	0,89
L pariet	0,99	0,64	1	0,91
R ACG	1,13	0,46	0,96	0,72
L ACG	0,97	0,67	0,7	0,69
R PCG	0,94	0,69	0,96	0,86
L PCG	0,97	0,74	1	0,9
R occyp	1,05	0,69	0,93	0,84
L occyp	1,04	0,67	0,93	0,85
R temp	1,02	0,72	1	0,9
L temp	0,99	0,67	0,96	0,9
Wartość średnia		0,66	0,94	0,84

5.3.2. Analiza czułości, swoistości i dokładności parametru z–score rCBV

Tabela 13. Analiza czułości, swoistości i dokładności parametru z–score rCBV w odróżnianiu MCI od GK.

lokalizacja	cut off	czułość	swoistość	dokładność
R front	0	0,64	1	0,64
L front	0	0,67	1	0,67
R pariet	0	0,79	1	0,79
L pariet	0	0,82	1	0,82
R ACG	0	0,67	1	0,67
L ACG	0	0,72	1	0,73
R PCG	0	0,72	1	0,72
L PCG	0	0,74	1	0,74
R occyp	0	0,77	1	0,77
L occyp	0	0,79	1	0,79
R temp	0	0,9	1	0,9
L temp	0	0,92	1	0,94
Wartość średnia		0,76	1,00	0,77

Tabela 14. Analiza czułości, swoistości i dokładności parametru z–score rCBV w odróżnianiu AD od GK.

lokalizacja	cut off	czułość	swoistość	dokładność
R front	0	1	1	1
L front	0	0,96	1	0,96
R pariet	0	1	1	1
L pariet	0	1	1	1
R ACG	0	0,96	1	0,96
L ACG	0	0,93	1	0,93
R PCG	0	1	1	1
L PCG	0	1	1	1
R occyp	0	1	1	1
L occyp	0	0,96	1	0,96
R temp	0	1	1	1
L temp	0	1	1	1
Wartość średnia		0,98	1,00	0,98

Tabela 15. Analiza czułości, swoistości i dokładności parametru z-score rCBV w odróżnianiu AD od MCI.

lokalizacja	cut off	czułość	swoistość	dokładność
R front	0,38	0,54	0,96	0,8
L front	1,65	0,74	0,93	0,86
R pariet	1,77	0,69	1	0,89
L pariet	1,56	0,67	0,96	0,92
R ACG	0,22	0,46	0,96	0,72
L ACG	0,74	0,67	0,7	0,69
R PCG	1,09	0,69	0,96	0,86
L PCG	1,11	0,74	1	0,9
R occyp	1,78	0,69	0,93	0,84
L occyp	1,71	0,67	0,93	0,85
R temp	0,83	0,72	1	0,9
L temp	0,76	0,67	0,96	0,9
Wartość średnia		0,66	0,94	0,84

5.3.3. Analiza czułości, swoistości i dokładności parametru z-score PET.

Tabela 16. Analiza czułości, swoistości i dokładności parametru z-score PET w odróżnianiu MCI od GK.

lokalizacja	cut off	czułość	swoistość	dokładność
R front	0	0,97	1	0,97
L front	0	0,95	1	0,95
R pariet	0	1	1	1
L pariet	0	1	1	1
R ACG	0	0,95	1	0,95
L ACG	0	0,95	1	0,95
R PCG	0	1	1	1
L PCG	0	1	1	1
R occyp	0	0,69	1	0,69
L occyp	0	0,9	1	0,9
R temp	0	1	1	1
L temp	0	0,95	1	0,95
Wartość średnia		0,95	1,00	0,95

Tabela 17. Analiza czułości, swoistości i dokładności parametru z-score PET w odróżnianiu AD od GK.

lokalizacja	cut off	czułość	swoistość	dokładność
R front	0	0,96	1	0,96
L front	0	0,96	1	0,96
R pariet	0	1	1	1
L pariet	0	1	1	1
R ACG	0	1	1	1
L ACG	0	0,96	1	0,98
R PCG	0	1	1	1
L PCG	0	1	1	1
R occyp	0	0,81	1	0,81
L occyp	0	0,93	1	0,93
R temp	0	1	1	1
L temp	0	1	1	1
Wartość średnia		0,97	1,00	0,97

Tabela 18. Analiza czułości, swoistości i dokładności parametru z-score PET w odróżnianiu AD od MCI.

Lokalizacja	cut off	czułość	swoistość	dokładność
R front	1,31	0,9	0,63	0,72
L front	1,5	0,92	0,67	0,78
R pariet	1,67	0,79	0,78	0,82
L pariet	2,04	0,92	0,81	0,89
R ACG	0,73	0,59	0,89	0,76
L ACG	0,78	0,64	0,85	0,79
R PCG	1,51	0,85	0,74	0,85
L PCG	1,49	0,82	0,85	0,89
R occyp	1,11	0,95	0,48	0,67
L occyp	0,69	0,67	0,78	0,74
R temp	1,59	0,92	0,81	0,9
L temp	1,66	0,92	0,89	0,92
Wartość średnia		0,82	0,77	0,81

W celu porównania ze sobą poszczególnych parametrów perfuzyjnych MR i wyniku badania PET utworzono tabelkę zbiorczą dla wartości średnich czułości, swoistości oraz dokładności tych badań (Tab. 19).

Tabela 19. Wartości średnie czułości, swoistości i dokładności (podsumowanie dla badań MR i PET).

Porównywane grupy	parametr	czułość	swoistość	dokładność
MCI vs GK	rCBV	0,57	0,80	0,68
	z-score rCBV	0,76	1,00	0,77
	z-score PET	0,95	1,00	0,95
AD vs GK	rCBV	0,94	0,93	0,95
	z-score rCBV	0,98	1,00	0,98
	z-score PET	0,97	1,00	0,97
AD vs MCI	rCBV	0,66	0,94	0,84
	z-score rCBV	0,66	0,94	0,84
	z-score PET	0,82	0,77	0,81

Największą dokładność w różnicowaniu MCI od GK wykazano dla parametru z-score PET (0,95), przy czym pozostałe parametry wykazywały znacznie mniejsze wartości (poniżej 0,78).

Największą dokładność w różnicowaniu AD od GK stwierdzono dla z-score rCBV (0,98), przy czym pozostałe parametry rCBV i z-score PET wykazywały zbliżone wartości dokładności na poziomie 0,97 i 0,95.

W odróżnianiu AD od MCI największą dokładność wykazały parametry rCBV i z-score rCBV (0,84).

5.4. Analiza korelacji wybranych parametrów

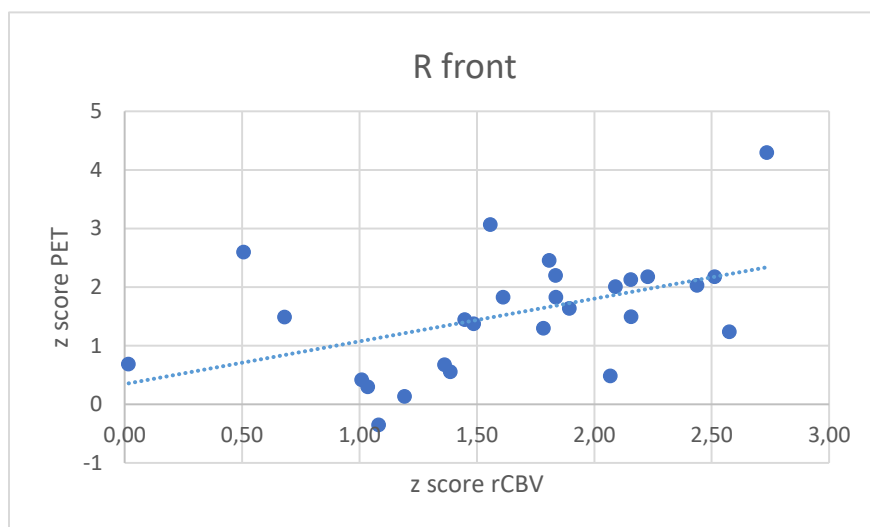
5.4.1. Analiza korelacji parametrów z-score rCBV i z-score PET osobno dla grup AD i MCI oraz łącznie dla wszystkich pacjentów (AD + MCI)

Tabela 20. Wyniki korelacji pomiędzy parametrami z-score rCBV i z-score PET osobno dla grup AD i MCI oraz łącznie dla wszystkich pacjentów (AD + MCI).

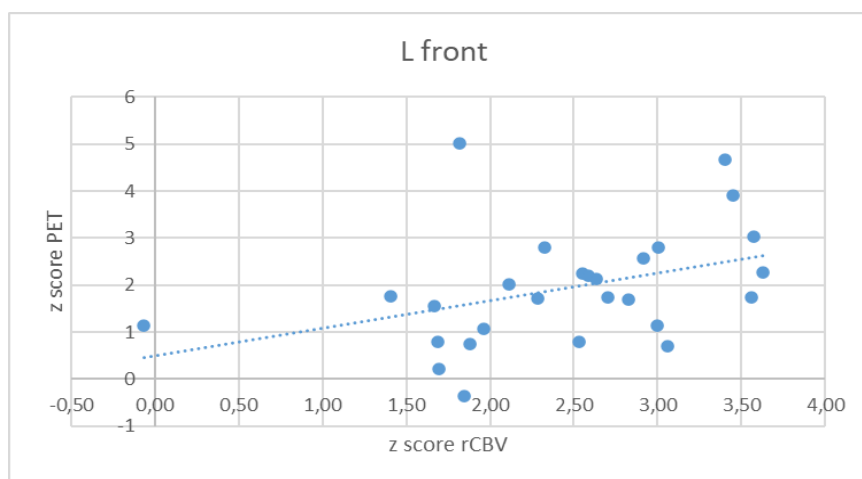
Lokalizacja	AD	MCI	AD + MCI
R front	r = 0,47 p = 0,012*	r = - 0,12 p = 0,46	r = 0,30 p = 0,013*
L front	r = 0,39 p = 0,043*	r = - 0,16 p = 0,31	r = 0,31 p = 0,011*
R pariet	r = 0,25 p = 0,2	r = 0,15 p = 0,35	r = 0,46 p < 0,001*
L pariet	r = 0,5 p = 0,007*	r = - 0,1 p = 0,55	r = 0,45 p < 0,001*
R ACG	r = 0,56 p=0,002*	r = - 0,02 p = 0,89	r = 0,30 p = 0,014*
L ACG	r = 0,37 p = 0,06	r = 0,01 p = 0,96	r = 0,32 p = 0,01*
R PCG	r = 0,45 p = 0,017*	r = 0,28 p = 0,8	r = 0,53 p < 0,001*
L PCG	r = 0,42 p = 0,03*	r = 0,4 p = 0,01	r = 0,63 p < 0,001*
R occyp	r = 0,59 p = 0,001*	r = 0,06 p = 0,69	r = 0,37 p = 0,002*
L occyp	r = 0,47 p = 0,013*	r = - 0,11 p = 0,47	r = 0,25 p = 0,045*
R temp	r = 0,49 p = 0,01*	r = 0,27 p = 1	r = 0,6 p < 0,001*
L temp	r = 0,48 p = 0,01*	r = 0,02 p = 0,88	r = 0,55 p < 0,001*

r – współczynnik korelacji Pearsona, * – istotność statystyczna ($p < 0,05$)

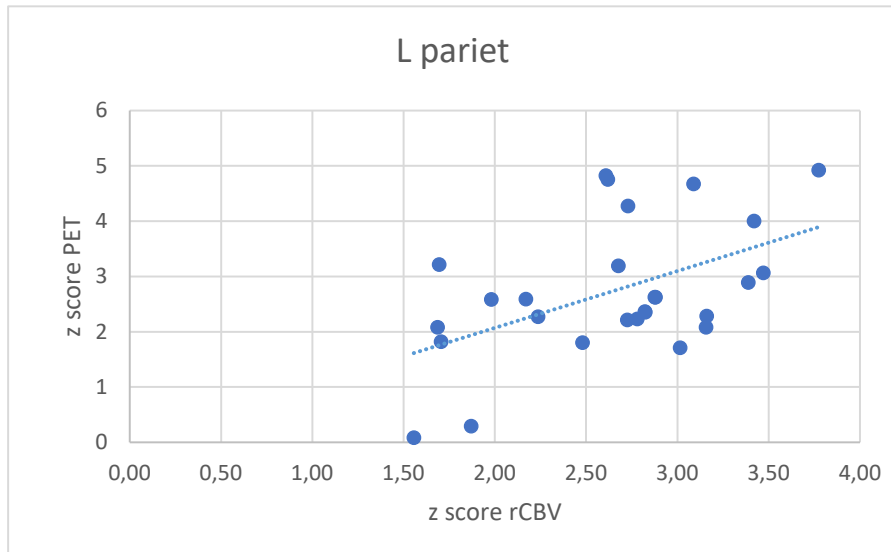
Analiza korelacji średnich wartości z-score rCBV ze średnimi wartościami z-score PET w grupie osób z AD wykazała istotne statystycznie dodatnie korelacje w 10 z 12 lokalizacji, tzn. w zakresie wyników ze wszystkich badanych okolic, oprócz prawej okolicy ciemieniowej i lewego ACG. Korelacje te są silnie dodatnie w lokalizacjach prawa ACG, prawa okolica potyliczna, a w pozostałych przypadkach są średnie (wartość wsp. korelacji ok. 0,5).



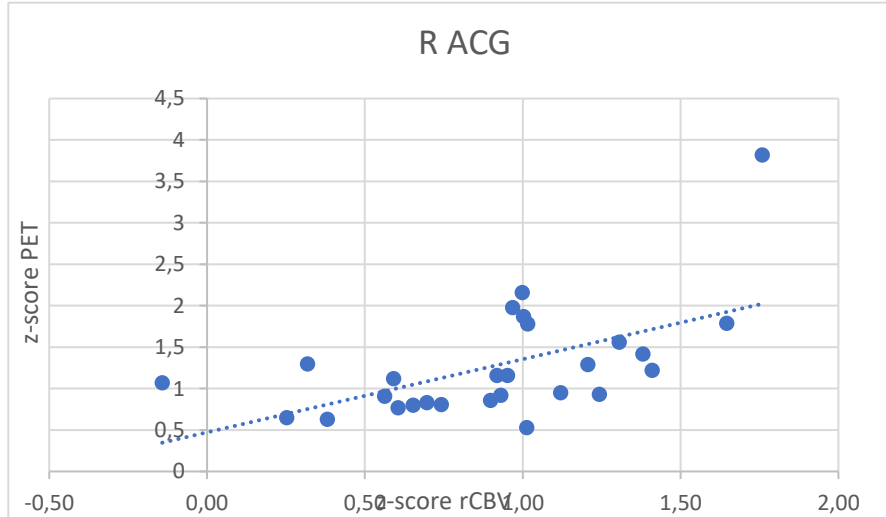
Rycina 13. Wykres korelacji pomiędzy z-score rCBV a z-score PET w grupie AD w prawym płacie czołowym ($r = 0,47$, $p = 0,012$).



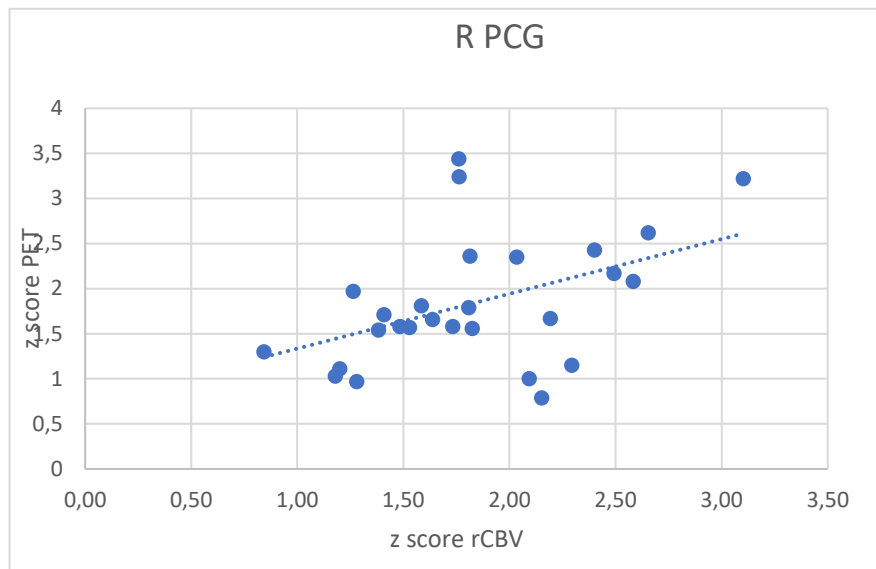
Rycina 14. Wykres korelacji pomiędzy z-score rCBV a z-score PET w grupie AD w lewym płacie czołowym ($r = 0,39$, $p = 0,043$).



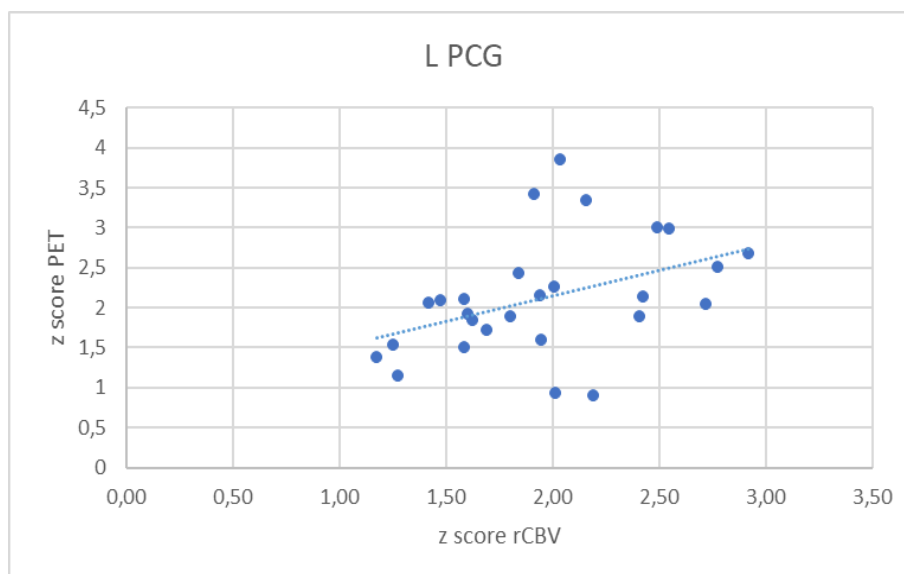
Rycina 15. Wykres korelacji pomiędzy z-score rCBV a z-score PET grupie AD w lewym płacie ciemieniowym ($r = 0,5$, $p = 0,007$).



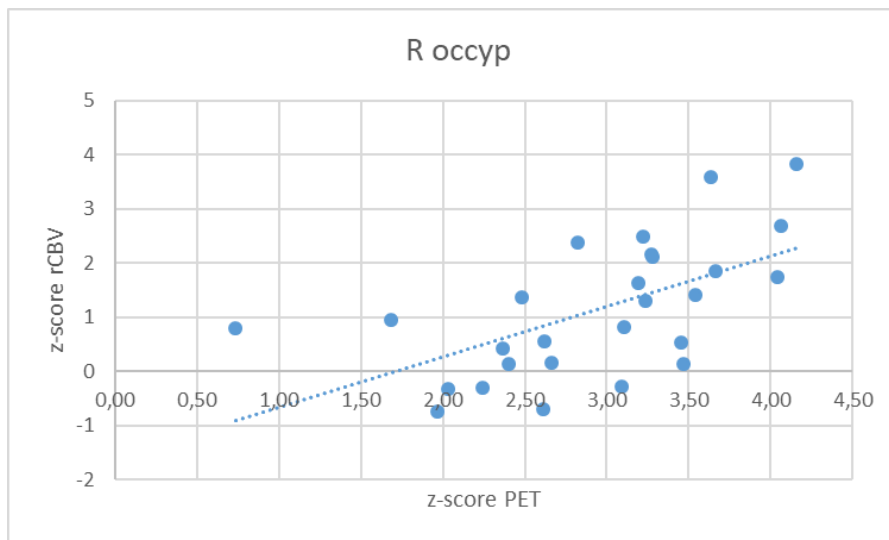
Rycina 16. Wykres korelacji pomiędzy z-score rCBV a z-score PET w grupie AD w ACG po stronie prawej ($r = 0,56$, $p = 0,002$).



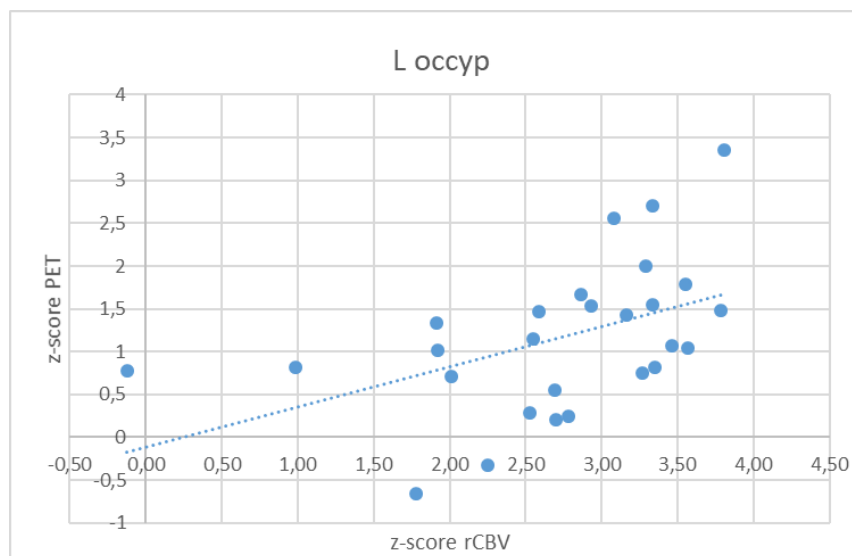
Rycina 17. Wykres korelacji pomiędzy z-score rCBV a z-score PET w grupie AD w PCG po stronie prawej ($r = 0,45$, $p = 0,017$).



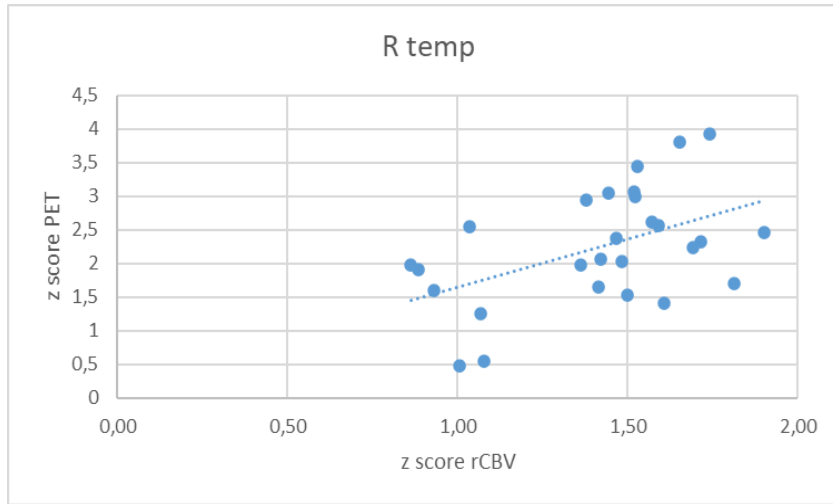
Rycina 18. Wykres korelacji pomiędzy z-score rCBV a z-score PET w grupie AD w PCG po stronie lewej ($r = 0,42$, $p < 0,03$).



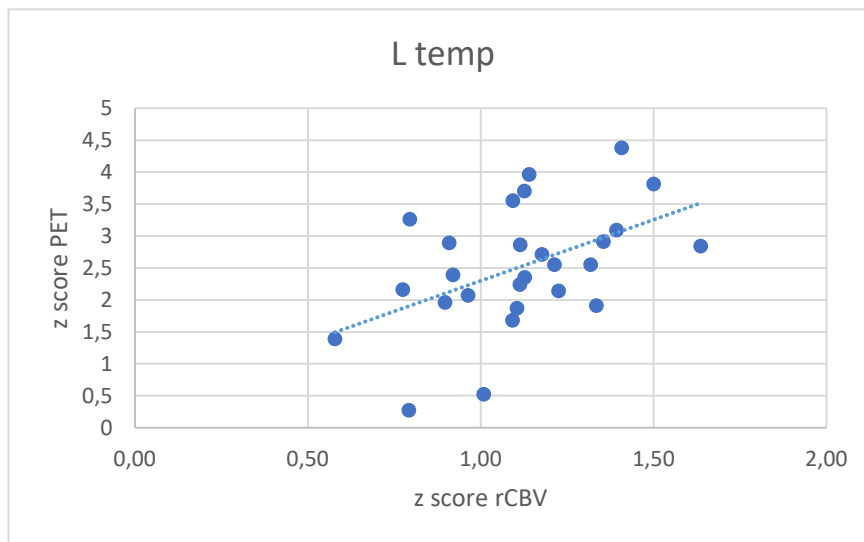
Rycina 19. Wykres korelacji pomiędzy z-score rCBV a z-score PET w grupie AD w prawym płacie potylicznym ($r = 0,59$, $p = 0,001$).



Rycina 20. Wykres korelacji pomiędzy z-score rCBV a z-score PET w grupie AD w lewym płacie potylicznym ($r = 0,47$, $p = 0,013$).

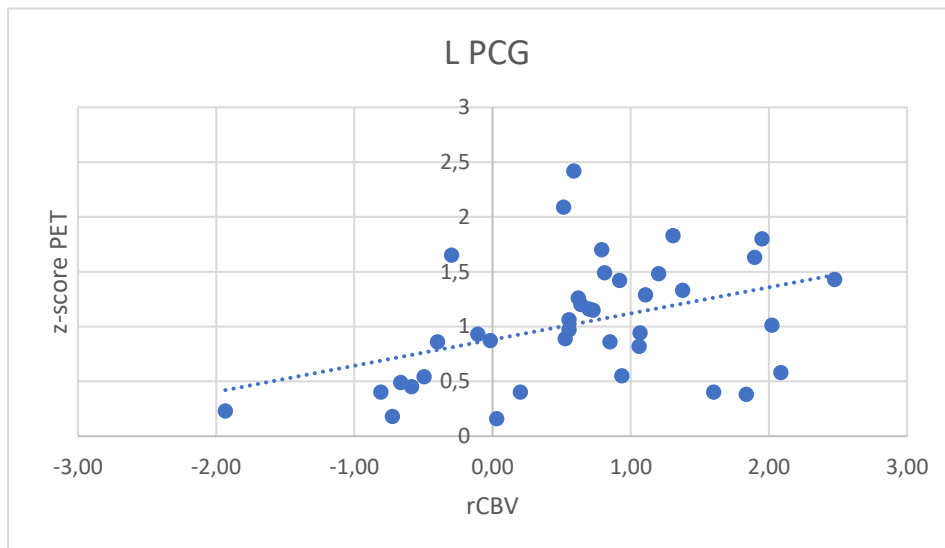


Rycina 21. Wykres korelacji pomiędzy z-score rCBV a z-score PET w grupie AD w prawym płacie skroniowym ($r = 0,49$, $p = 0,01$).



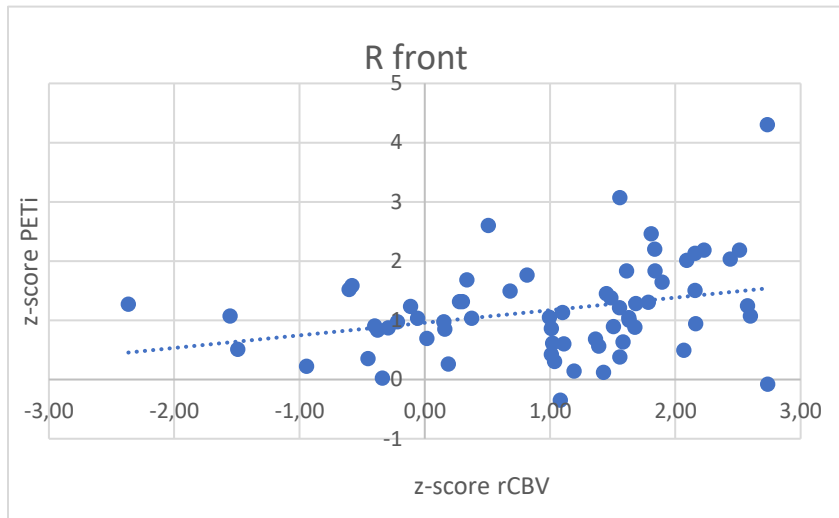
Rycina 22. Wykres korelacji pomiędzy z-score rCBV a z-score PET w grupie AD w lewym płacie skroniowym ($r = 0,48$, $p = 0,01$).

Analiza korelacji średnich wartości z-score rCBV ze średnimi wartościami z-score PET w różnych lokalizacjach mózgu w grupie osób z MCI wykazała w większości lokalizacji brak istotnych korelacji, poza wyjątkiem jakim był obszar lewy PCG (słabo dodatnia korelacja przy zachowanej istotności statystycznej).

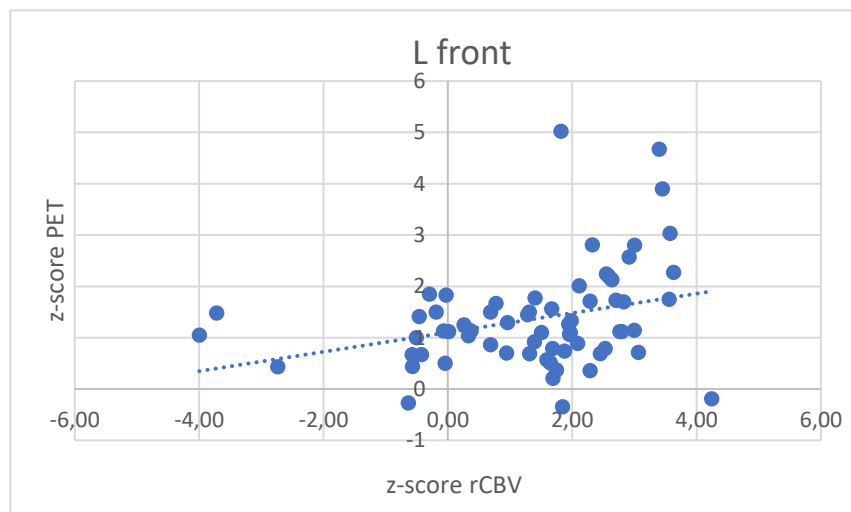


Rycina 23. Wykres korelacji pomiędzy z-score rCBV a z-score PET w grupie MCI w PCG po stronie lewej ($r = 0,4$, $p = 0,01$).

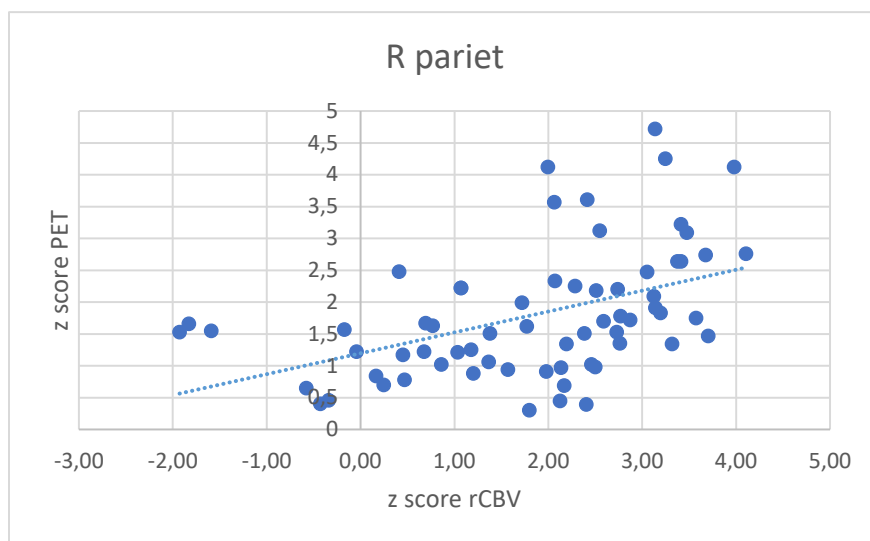
Analiza korelacji średnich wartości z-score rCBV ze średnimi wartościami z-score PET w różnych lokalizacjach mózgu w całej badanej grupie (AD + MCI) wykazała istotne statystycznie korelacje dla wszystkich badanych obszarach. Korelacje te były silnie dodatnie w PCG i dla płatów skroniowych ($0,5 < r < 1$) oraz słabo dodatnie w pozostałych lokalizacjach ($0,0 < r < 0,5$).



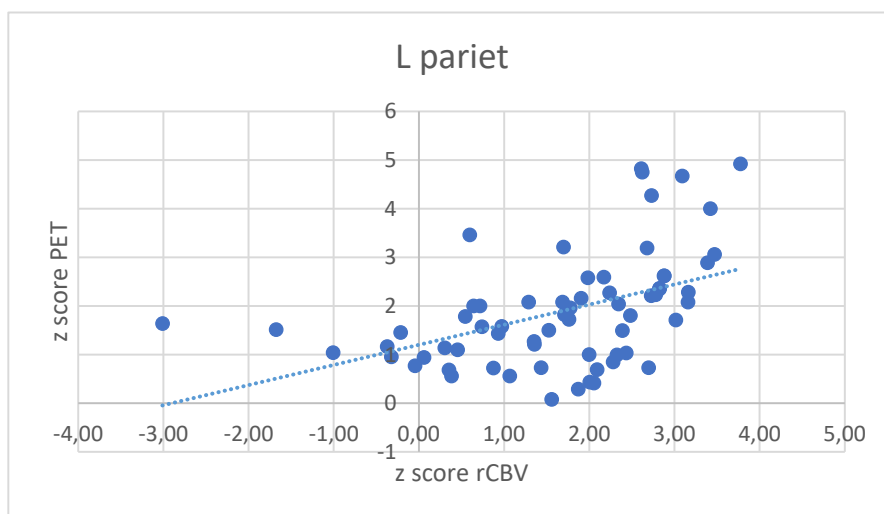
Rycina 24. Wykres korelacji pomiędzy z-score rCBV a z-score PET w całej badanej grupie (AD + MCI) w prawym płacie czołowym ($r = 0,3$, $p = 0,013$).



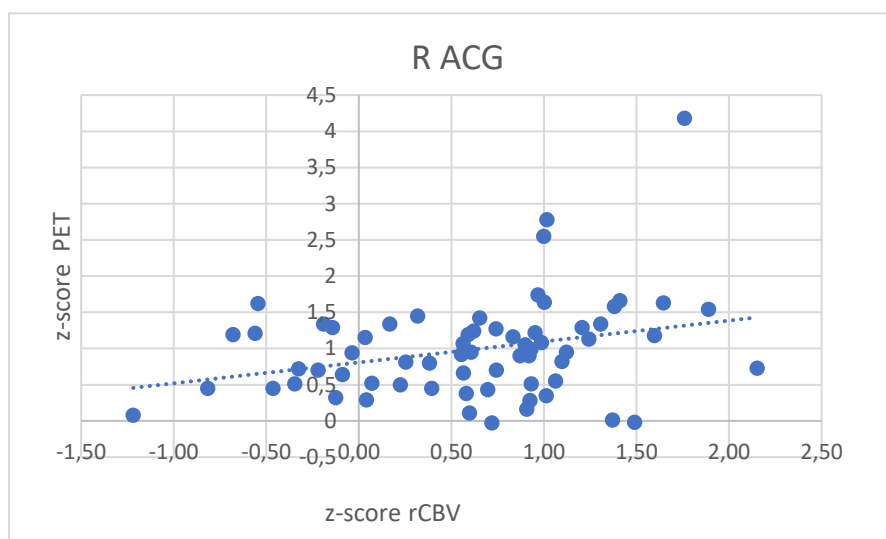
Rycina 25. Wykres korelacji pomiędzy z-score rCBV a z-score PET w całej badanej grupie (AD + MCI) w lewym płacie czołowym ($r = 0,31$, $p = 0,011$).



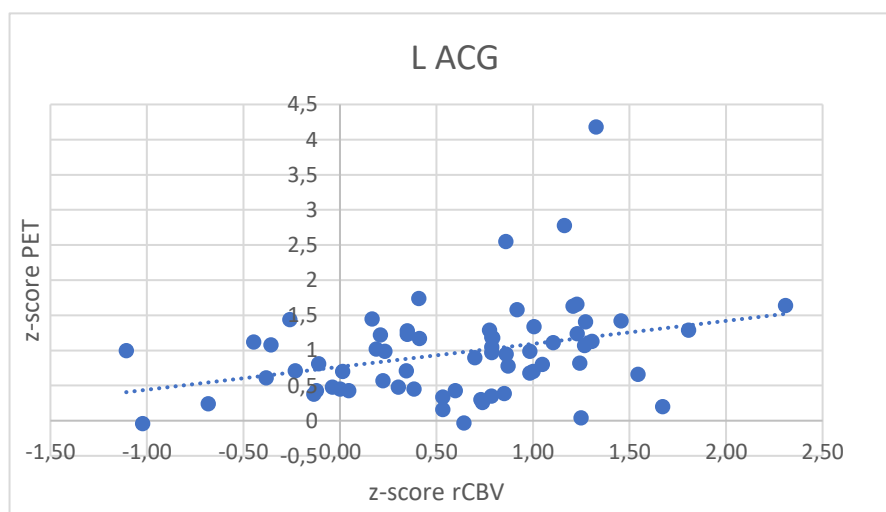
Rycina 26. Wykres korelacji pomiędzy z-score rCBV a z-score PET w całej badanej grupie (AD + MCI) w prawym płacie ciemieniowym ($r = 0,46$, $p < 0,001$).



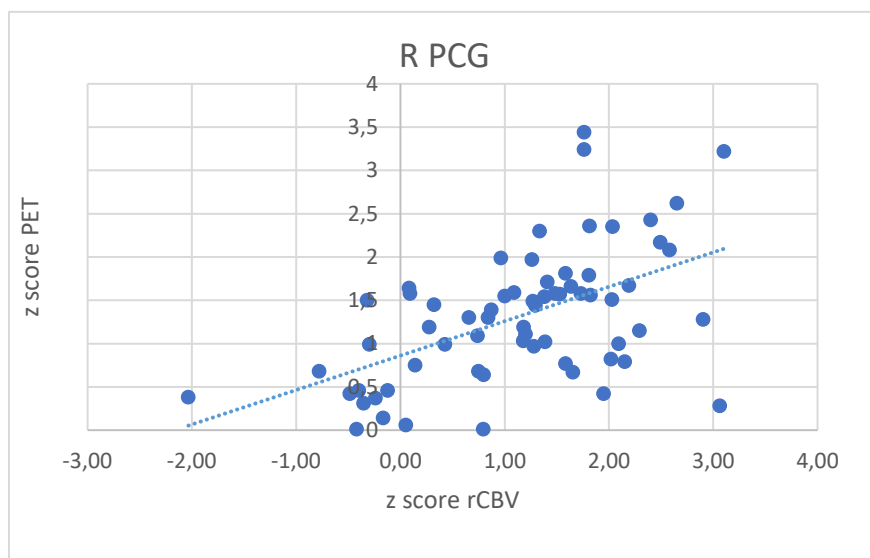
Rycina 27. Wykres korelacji pomiędzy z-score rCBV a z-score PET w całej badanej grupie (AD + MCI) w lewym płacie ciemieniowym ($r = 0,45$, $p < 0,001$).



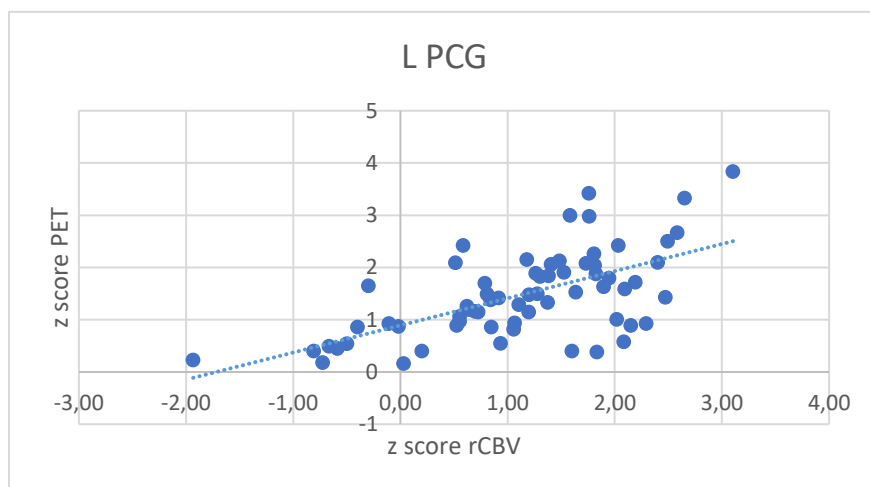
Rycina 28. Wykres korelacji pomiędzy z-score rCBV a z-score PET w całej badanej grupie (AD + MCI) w ACG po stronie prawej ($r = 0,3$, $p = 0,014$).



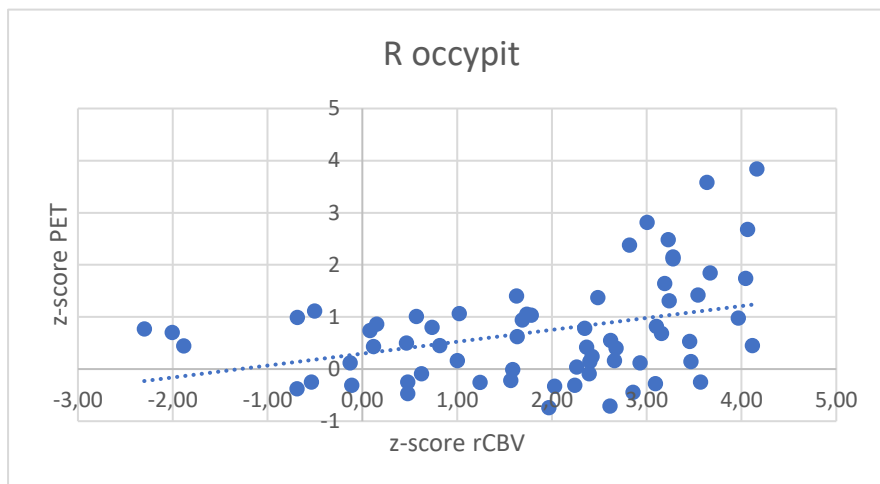
Rycina 29. Wykres korelacji pomiędzy z-score rCBV a z-score PET w całej badanej grupie (AD + MCI) w ACG po stronie lewej ($r = 0,32$, $p = 0,01$).



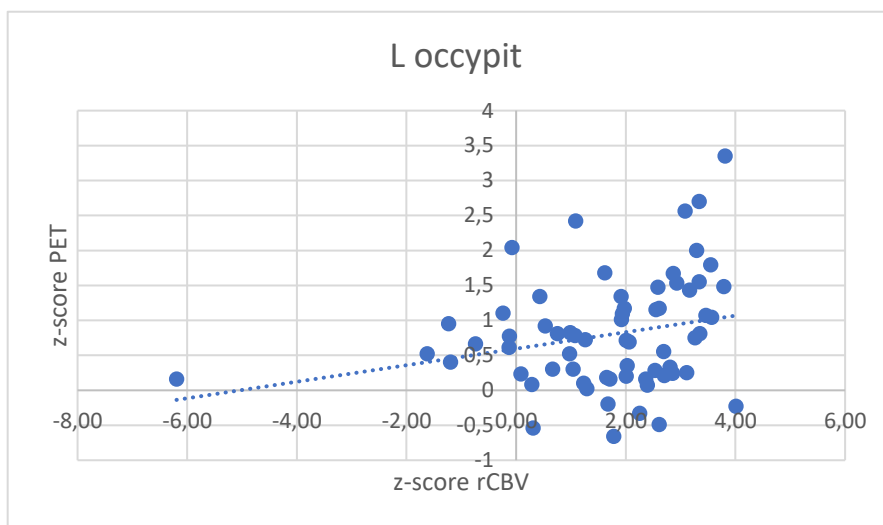
Rycina 30. Wykres korelacji pomiędzy z-score rCBV a z-score PET w całej badanej grupie (AD + MCI) w PCG po stronie prawej ($r = 0,53$, $p < 0,001$).



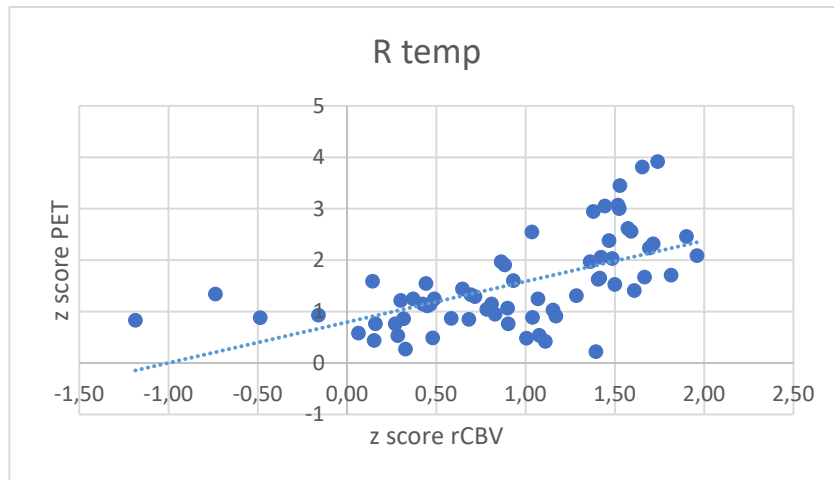
Rycina 31. Wykres korelacji pomiędzy z-score rCBV a z-score PET w całej badanej grupie (AD + MCI) w PCG po stronie lewej ($r = 0,63$, $p < 0,001$).



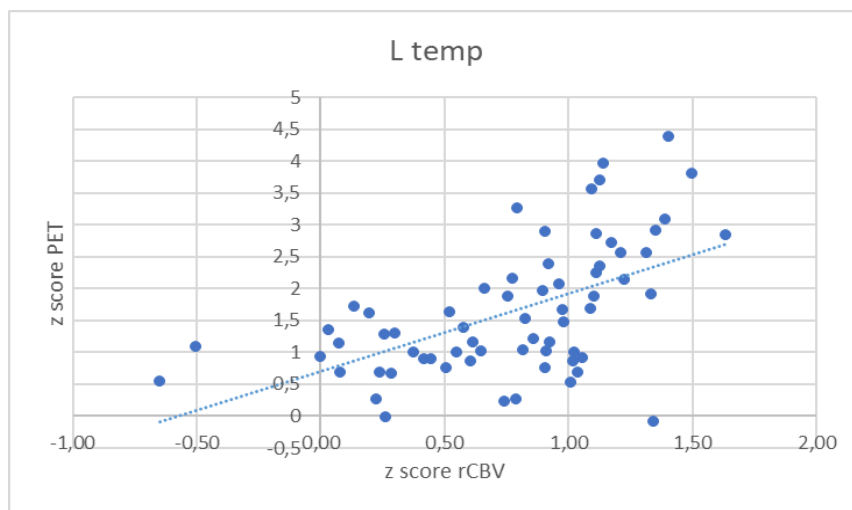
Rycina 32. Wykres korelacji pomiędzy z-score rCBV a z-score PET w całej badanej grupie (AD + MCI) w prawym płacie potylicznym ($r = 0,37$, $p = 0,002$).



Rycina 33. Wykres korelacji pomiędzy z-score rCBV a z-score PET w całej badanej grupie (AD + MCI) w lewym płacie potylicznym ($r = 0,25$, $p = 0,045$).



Rycina 34. Wykres korelacji pomiędzy z-score rCBV a z-score PET w całej badanej grupie (AD + MCI) w prawym płacie skroniowym ($r = 0,6$, $p < 0,001$).



Rycina 35. Wykres korelacji pomiędzy z-score rCBV a z-score PET w całej badanej grupie (AD + MCI) w lewym płacie skroniowym ($r = 0,55$, $p < 0,001$).

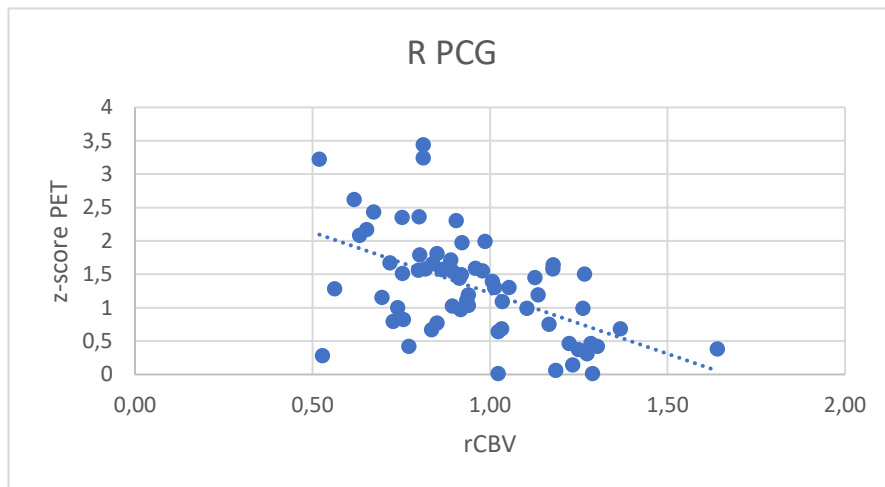
5.4.2. Analiza korelacji parametrów rCBV i z-score PET osobno dla grup AD i MCI oraz w całej grupie pacjentów (AD + MCI)

Tabela 21. Wyniki korelacji pomiędzy parametrami rCBV i z-score PET osobno w grupach AD i MCI oraz w całej grupie pacjentów (AD + MCI)

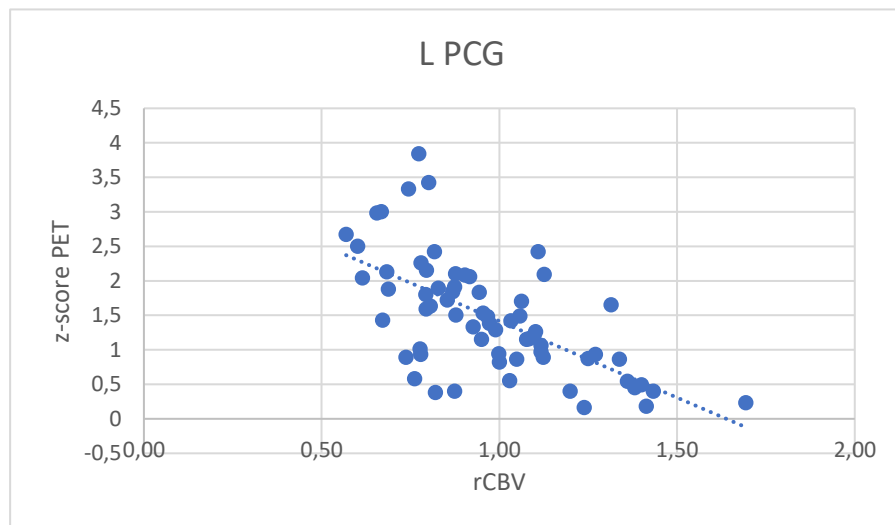
Lokalizacja	AD	MCI	AD + MCI
R front	r = - 0,48 p = 0,012*	r = 0,12 p = 0,46	r = - 0,30 p = 0,013*
L front	r = 0,39 p = 0,043*	r = 0,16 p = 0,31	r = - 0,31 p = 0,011*
R pariet	r = 0,25 p = 0,2	r = - 0,15 p = 0,35	r = - 0,46 p < 0,001*
L pariet	r = - 0,5 p = 0,007*	r = 0,1 p = 0,55	r = - 0,45 p < 0,001*
R ACG	r = - 0,56 p = 0,002*	r = 0,02 p = 0,89	r = - 0,30 p = 0,014*
L ACG	r = 0,37 p = 0,06	r = - 0,01 p = 0,96	r = - 0,32 p = 0,01*
R PCG	r = - 0,45 p = 0,017*	r = - 0,28 p = 0,8	r = - 0,53 p < 0,001 *
L PCG	r = - 0,42 p = 0,03*	r = - 0,4 p = 0,01*	r = - 0,63 p < 0,001 *
R occyp	r = - 0,59 p = 0,001*	r = - 0,06 p = 0,69	r = - 0,37 p = 0,002 *
L occyp	r = - 0,47 p = 0,013*	r = 0,11 p = 0,47	r = - 0,25 p = 0,045 *
R temp	r = - 0,49 p = 0,01*	r = - 0,27 p = 1	r = - 0,6 p < 0,001 *
L temp	r = - 0,48 p = 0,01*	r = - 0,02 p = 0,88	r = - 0,55 p < 0,001 *

r – współczynnik korelacji Pearsona, * -- wartość istotna statystycznie p < 0,05

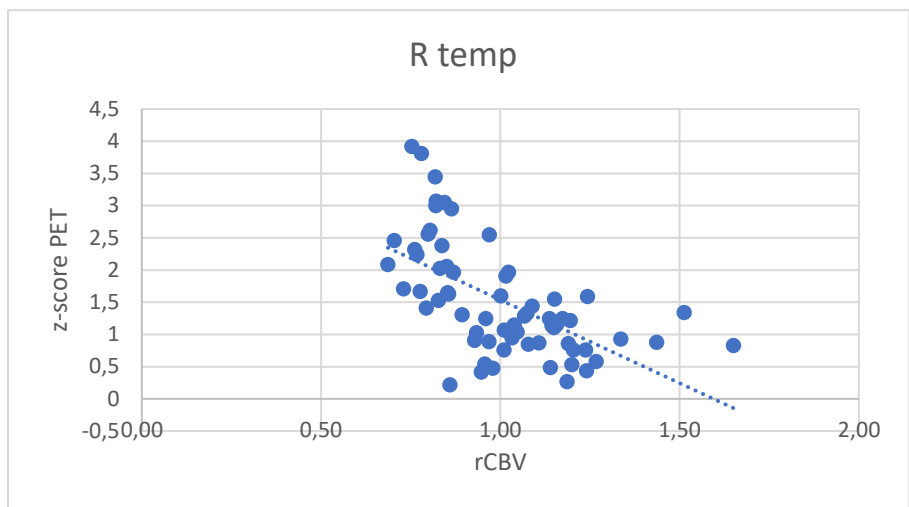
Wyniki korelacji pomiędzy parametrami rCBV i z-score PET osobno w grupach AD i MCI oraz w całej grupie pacjentów (AD + MCI) wykazują analogiczne korelacje jak pomiędzy parametrami z-score rCBV i z-score PET w wyżej wymienionych grupach z odwrotną ujemną wartością współczynnika korelacji Pearsona i taką samą istotnością statystyczną. Na wykresach przedstawiono krzywe korelacji w kilku wybranych lokalizacjach dla całej grupy (AD + MCI).



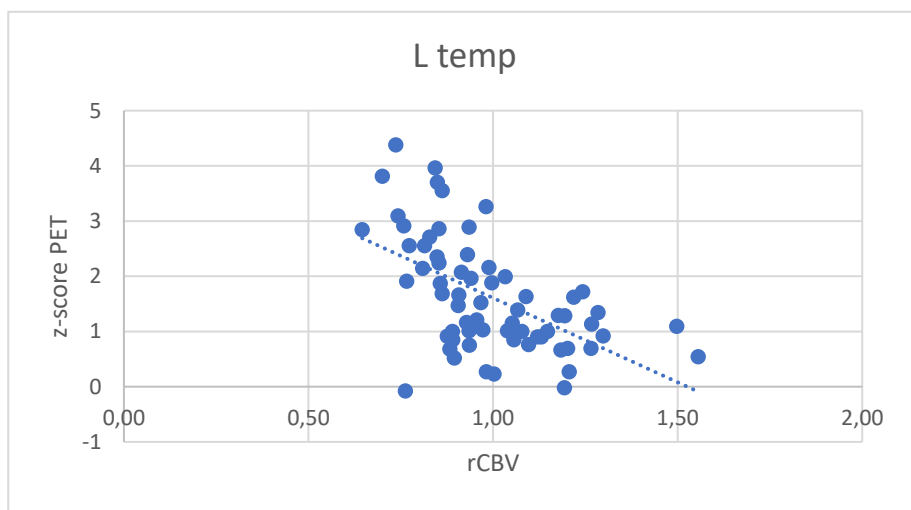
Rycina 36. Wykres korelacji pomiędzy rCBV a z-score PET w całej badanej grupie (AD + MCI) w PCG po stronie prawej ($r = -0,53$, $p < 0,001$).



Rycina 37. Wykres korelacji pomiędzy rCBV a z-score PET w całej badanej grupie (AD + MCI) w PCG po stronie lewej ($r = -0,63$, $p < 0,001$).



Rycina 38. Wykres korelacji pomiędzy rCBV a z-score PET w całej badanej grupie (AD + MCI) w prawym płacie skroniowym ($r = -0,6$, $p < 0,001$).



Rycina 39. Wykres korelacji pomiędzy z-score rCBV a z-score PET w całej badanej grupie (AD + MCI) w lewym płacie skroniowym ($r = -0,55$, $p < 0,001$).

5.5. Analiza korelacji wyników badania perfuzyjnego MR oraz badania FDG-PET z wynikami testów psychologicznych osobno w grupach AD i MCI i łącznie dla wszystkich pacjentów (AD + MCI)

Tabela 22. Wyniki korelacji pomiędzy parametrami rCBV, z-score rCBV i z-score PET a wynikami testu MMSE w grupie AD.

Lokalizacja	rCBV	Z-score rCBV	z-score PET
R front	r = 0,16 p = 0,43	r = - 0,16 p = 0,43	r = - 0,28 p = 0,14
L front	r = 0,2 p = 0,29	r = - 0,2 p = 0,29	r = - 0,47 p = 0,014*
R pariet	r = 0,11 p = 0,57	r = - 0,11 p = 0,57	r = - 0,01 p = 0,96
L pariet	r = 0,38 p = 0,048*	r = - 0,38 p = 0,048*	r = - 0,36 p = 0,06
R ACG	r = 0,07 p = 0,74	r = - 0,07 p = 0,74	r = - 0,18 p = 0,36
L ACG	r = 0,03 p = 0,89	r = - 0,03 p = 0,89	r = - 0,42 p = 0,03*
R PCG	r = - 0,05 p = 0,8	r = - 0,05 p = 0,8	r = - 0,14 p = 0,49
L PCG	r = 0,11 p = 0,56	r = - 0,11 p = 0,56	r = - 0,17 p = 0,38
R occyp	r = - 0,19 p = 0,35	r = 0,19 p = 0,35	r = - 0,47 p = 0,013*
L occyp	r = - 0,11 p = 0,58	r = 0,11 p = 0,58	r = 0,37 p = 0,055
R temp	r = 0,28 p = 0,16	r = - 0,28 p = 0,16	r = 0,16 p = 0,4
L temp	r = 0,4 p = 0,03*	r = - 0,4 p = 0,03*	r = - 0,25 p = 0,21

r – współczynnik korelacji Pearsona, * – wartość istotna statystycznie p < 0,05

W grupie AD analiza statystyczna wykazała istotne statystycznie korelacje pomiędzy wynikami testu MMSE a wartościami parametru rCBV i z-score rCBV w lewym płacie ciemieniowym i lewym płacie skroniowym (2 z 12 badanych lokalizacji). Korelacje były dodatnie dla rCBV i ujemne dla z-score rCBV. W przypadku parametru z-score PET stwierdzono istotne

statystycznie ujemne korelacje w lewym płacie czołowym, ACG po stronie lewej i prawym płacie potylicznym (3 z 12 badanych lokalizacji).

Tabela 23. Wyniki korelacji pomiędzy parametrami rCBV, z-score rCBV i z-score PET a wynikami testu MMSE w grupie MCI.

Lokalizacja	rCBV	z-score rCBV	z-score PET
R front	r = 0,22 p = 0,18	r = - 0,22 p = 0,18	r = 0,21 p = 0,198
L front	r = 0,29 p = 0,073	r = - 0,29 p = 0,073	r = 0,025 p = 0,12
R pariet	r = 0,34 p = 0,034*	r = - 0,34 p = 0,034*	r = 0,05 p = 0,74
L pariet	r = 0,34 p = 0,035*	r = - 0,34 p = 0,035*	r = 0,52 p = 0,75
R ACG	r = 0,23 p = 0,149	r = - 0,23 p = 0,149	r = 0,07 p = 0,68
L ACG	r = 0,45 p = 0,004*	r = - 0,45 p = 0,004*	r = 0,03 p = 0,85
R PCG	r = 0,4 p = 0,009*	r = - 0,4 p = 0,009 *	r = - 0,5 p = 0,74
L PCG	r = 0,37 p = 0,024*	r = - 0,37 p = 0,024*	r = - 0,14 p = 0,49
R occyp	r = 0,36 p = 0,02*	r = - 0,36 p = 0,02*	r = - 0,04 p = 0,8
L occyp	r = 0,31 p = 0,053	r = - 0,31 P = 0,053	r = - 0,13 p = 0,43
R temp	r = 0,18 p = 0,26	r = - 0,18 p = 0,26	r = - 0,03 p = 0,85
L temp	r = 0,07 p = 0,69	r = - 0,07 p = 0,69	r = - 0,04 p = 0,77

r – współczynnik korelacji Pearsona, * – wartość istotna statystycznie p < 0,05

W grupie MCI analiza statystyczna wykazała istotne statystycznie korelacje pomiędzy wynikami testu MMSE a wartościami parametru rCBV i z-score rCBV w obu płatach ciemieniowych, ACG po stronie lewej, PCG obustronnie i w prawym płacie potylicznym (6 z 12

badanych lokalizacji). Korelacje były dodatnie dla rCBV i ujemne dla z-score rCBV. W przypadku parametru z-score PET nie stwierdzono istotnych statystycznie korelacji.

Tabela 24. Wyniki korelacji pomiędzy parametrami rCBV, z-score rCBV i z-score PET a wynikami testu MMSE łącznie dla wszystkich pacjentów (AD + MCI)

Lokalizacja	rCBV	z-score rCBV	z-score PET
R front	r = 0,46 p < 0,001*	r = - 0,46 p < 0,001*	r = - 0,42 p < 0,001*
L front	r = 0,52 p < 0,001*	r = - 0,52 p < 0,001*	r = - 0,56 p < 0,001*
R pariet	r = 0,57 p < 0,001*	r = - 0,57 p < 0,001*	r = - 0,43 p < 0,001*
L pariet	r = 0,62 p < 0,001*	r = - 0,62 p < 0,001*	r = - 0,61 p < 0,001*
R ACG	r = 0,34 p = 0,005*	r = - 0,34 p = 0,005*	r = - 0,40 p = 0,001*
L ACG	r = 0,36 p = 0,003*	r = - 0,36 p = 0,003*	r = - 0,57 p < 0,001*
R PCG	r = 0,5 p < 0,001*	r = - 0,5 p < 0,001*	r = - 0,4 p = 0,001*
L PCG	r = 0,58 p < 0,001*	r = - 0,58 p < 0,001*	r = - 0,57 p < 0,001*
R occyp	r = 0,47 p < 0,001*	r = - 0,47 p < 0,001*	r = - 0,05 p = 0,198
L occyp	r = 0,43 p < 0,001*	r = - 0,43 p < 0,001*	r = - 0,16 p = 0,198
R temp	r = 0,57 p < 0,001*	r = - 0,57 p < 0,001*	r = - 0,47 p < 0,001*
L temp	r = 0,57 p < 0,001*	r = - 0,57 p < 0,001*	r = - 0,65 p < 0,001*

r – współczynnik korelacji Pearsona, * – wartość istotna statystycznie p < 0,05

W grupie AD+MCI analiza statystyczna wykazała istotne statystycznie korelacje pomiędzy wynikami testu MMSE a wartościami parametru rCBV i z-score rCBV we wszystkich badanych lokalizacjach (dodatnie dla rCBV i ujemne dla z-score rCBV). W przypadku parametru z-score PET stwierdzono istotne statystycznie ujemne korelacje w 10 z 12 badanych lokalizacji.

6. Omówienie i dyskusja

6.1. Omówienie materiału

Pacjentów rekrutowano z Poradni Zdrowia Psychicznego przy Katedrze i Klinice Psychiatrii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu w latach 2009-2012. W oparciu o obowiązującą w tym czasie klasyfikację kliniczną ICD-10 oraz DSM-IV wzbogaconą o kryteria NINCDS-ADRDA u 27 pacjentów rozpoznano AD, natomiast u 39 pacjentów, zgodnie z kryteriami Petersena, rozpoznano podtyp amnestyczny MCI (aMCI) [3]. Dodatkowo materiał badawczy stanowiła 16-osobowa grupa kontrolna (GK). Należy zaznaczyć, że użyte w niniejszej pracy doktorskiej kryteria diagnostyczne zostały niedawno zaktualizowane. Światowa Organizacja Zdrowia w czerwcu 2018 r. opublikowała nowe kryteria ICD-11, które mają zacząć obowiązywać od 1 stycznia 2022 r. i są one zbliżone do najnowszych Kryteriów Diagnostycznych Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego (DSM V) z 2013 r. W kryteriach DSM V termin otępienie został zastąpiony terminem większe zaburzenia neuropoznawcze. Ponadto stadium przed wystąpieniem klinicznej demencji nazywane do tej pory łagodnymi zaburzeniami funkcji poznawczych, czyli MCI w DSM-V zyskało termin łagodne zaburzenia neuropoznawcze. Ponadto w USA w 2011 r. Narodowy Instytut Badań Starzenia się i Stowarzyszenie Alzheimerowskie (NIA-ADA - National Institute on Aging and Alzheimer's Disease Association) opublikowało nowe wytyczne dla AD, które zastąpiły NINCDS-ADRDA. Według tych kryteriów wyróżnia się trzy stadia choroby: stadium przedkliniczne, MCI oraz otępienie. Stowarzyszenie zaleca używanie biomarkerów w celu odróżnienia prawidłowo starzejącego się mózgu od AD [11, 12].

W omawianej grupie badawczej średnia wieku pacjentów z AD była nieznacznie wyższa (70,3 lat, zakres 55-85 lat) w porównaniu do MCI (66,7 lat, zakres 40-82 lat), choć nie była to różnica istotna statystycznie. Jest to zgodne z wynikami badań epidemiologicznych, które wskazują, że rozpowszechnienie AD od 65 r.ż. ulega podwojeniu co 4,5 roku [13]. Łagodne zaburzenia funkcji poznawczych w przebiegu zwyrodnienia alzheimerowskiego są etapem poprzedzającym otępienie w AD i zazwyczaj stwierdzane są w młodszej grupie wiekowej [11, 13].

W grupie pacjentów z AD przeważały kobiety (63%), co jest zgodne z wynikami badań epidemiologicznych, które wykazują większą długość życia kobiet w stosunku do mężczyzn

i w związku z tym większe prawdopodobieństwo wystąpienia AD [13, 160]. W MCI podział płci był bardziej równomierny.

W niniejszej pracy grupa kontrolna składała się z 16 zdrowych ochotników (12 kobiet i 4 mężczyzn). Podobnie jak w grupie AD dominowały kobiety. Osoby z GK były w wieku od 53 do 78 lat (średnia wieku wynosiła 65 lat) czyli zbliżone wiekowo do grup AD i MCI bez różnic istotnych statystycznie. Grupę tę utworzyli ochotnicy spełniający określone warunki takie jak: negatywny wywiad w kierunku choroby psychiatrycznej lub neurologicznej, innych chorób przewlekłych i czynników ryzyka chorób naczyniowych, a także posiadający prawidłowe wyniki podstawowego badania MR mózgowia oraz testów psychologicznych MMSE i CDR. Przyjęcie takich zasad rekrutacji miało na celu stworzenie grupy zbliżonej demograficznie do badanych grup pacjentów z AD i MCI, tak aby wyniki analiz porównawczych mierzonych parametrów były bardziej wiarygodne.

Ważnym podkreśleniem jest fakt, że wszystkie badane grupy AD, MCI i GK nie różniły się istotnie statystycznie wiekiem. Wiek badanych osób jest bowiem czynnikiem wpływającym na perfuzję mózgową oraz mózgowy metabolizm glukozy, które były parametrami analizowanymi w tej pracy doktorskiej.

6.2. Omówienie metodyki

6.2.1. Omówienie metodyki badania MR

Podstawowe badania obrazowe mózgowia (TK, MR) są niezbędne w diagnostyce chorób otępiennych w celu wykluczenia organicznych i niekiedy odwracalnych przyczyn otępienia takich jak: zmiany naczyniopochodne, guzy mózgu, przewlekłe krwaki podtwardówkowe czy wodogłowie. Ponadto pozwalają na ocenę stopnia oraz dystrybucji zaniku podkorowego i korowego mózgu. Aktualnie zaleca się przede wszystkim badanie MR mózgowia, gdyż wykazuje ono lepszą rozdzielczość tkankową i pozwala na dokładniejszą analizę.

6.2.1.1. Omówienie akwizycji danych

Głównym celem przedstawionej pracy było porównanie badania perfuzyjnego MR z badaniem FDG-PET, aby odpowiedzieć na pytanie czy obszary hipoperfuzji widoczne w badaniu MR korelują z lokalizacją hipometabolizmu glukozy w badaniu PET w określonych okolicach mózgu u osób z AD i MCI. Badanie perfuzyjne wykonywano z podaniem paramagnetycznego środka kontrastowego gadobutrolu metodą DSC (Dynamic Susceptibility Contrast) w obrazach T2*-zależnych przy użyciu szybkich echoplanarnych sekwencji gradientowych (EPI GE).

Wśród dostępnych technik perfuzyjnych MR można wyróżnić metodę bez podania środka kontrastowego, czyli ASL (Arterial Spin Labeling) oraz dwie techniki z podaniem środka kontrastowego: DCE (Dynamic Contrast Enhanced) i zastosowaną w tej pracy DSC (Dynamic Susceptibility Contrast). Liczne badania naukowe donoszą o próbach zastosowania wszystkich wymienionych technik perfuzyjnych w diagnostyce chorób otępiennych. W technice DCE zwanej także permeability MRI, ocenia się przede wszystkim parametr K-trans określający przepuszczalność naczyń kapilarnych dla środka kontrastowego, który pozwala ocenić uszkodzenie bariery krew-mózg we wczesnych stadiach AD [92]. Technika ta nie jest szeroko stosowana w diagnostyce otępienia, ale raczej w neuroonkologii. Z kolei technika ASL jest nowoczesną, bezinwazyjną metodą pozwalającą na ocenę perfuzji mózgu bez podania środka kontrastowego. Istnieją liczne doniesienia w piśmiennictwie o jej wykorzystaniu w diagnostyce otępień, jako alternatywy dla badań medycyny nuklearnej. Dostępność tej metody jest jednak wciąż ograniczona ze względu na wymagania sprzętowe, gdyż badanie to powinno być wykonane aparatem 3 Teslowym [124, 83]. Wymaga ona również dłuższego czasu akwizycji (ok. 4 min), co u osób słabo współpracujących z zaawansowanym otępieniem nabiera szczególnego znaczenia. Ponadto ASL cechuje się niskim stosunkiem sygnału do szumu (SNR), a jedynym parametrem perfuzyjnym, który jest uzyskany w tej metodzie to przepływ krwi mózgowej (CBF).

W niniejszej pracy doktorskiej zastosowano technikę perfuzji MR DSC, która w związku z mniejszymi wymaganiami sprzętowymi jest aktualnie bardziej dostępna, pozwala na wyliczenie kilku parametrów perfuzji takich jak: objętość krwi mózgowej (CBV), przepływ krwi mózgowej (CBF) i średni czas przejścia (MTT). Poza tym jej zaletami są dobra rozdzielczość przestrzenna, wysoki SNR oraz krótszy czas skanowania (ok. 2 min). Skrócenie czasu skanowania jest możliwe dzięki zastosowaniu szybkich sekwencji echa planarnego (EPI - Echo Planar Imaging), które pozwalają na wykonanie serii obrazów w trakcie pierwszego przejścia środka kontrastowego

[125]. Metodę DCS można stosować przy użyciu sekwencji echa spinowego (SE Spin Echo) w obrazach T2-zal. lub sekwencji echa gradientowego (GE Gradient Echo) w obrazach T2*-zależnych, które zastosowano w tej pracy. Sekwencje echa gradientowego wykorzystują pole gradientowe do wygenerowania magnetyzacji poprzecznej i używają kąta odchylenia magnetyzacji (flip angle) mniejszego niż 90° w celu skrócenia czasu do powrotu sygnału. Czas zaniku magnetyzacji w sekwencja GE jest określany, jako T2* i jest dużo krótszy niż czas T2 w sekwencji SE.

Zastosowanie sekwencji GE i obrazów T2*-zależnych pozwala na dwukrotne zmniejszenie dawki środka kontrastowego w stosunku do sekwencji SE [79]. Bolus 1,0 mol/l środka kontrastowego gadobutrolu (Gadowist, Schering, Berlin, Germany) podawano 10 sekund po rozpoczęciu akwizycji w dawce standardowej 0,1 ml/kg masy ciała zgodnie z zaleceniami producenta środka kontrastowego [126]. Gadobutrol jest środkiem kontrastowym drugiej generacji, zewnątrzkomórkowym, niejonowym i makrocyklicznym, bazującym na gadolinie, którego użycie jest dozwolone u dzieci (w tym noworodków) i dorosłych, a także osób starszych. Ponad 20 lat doświadczeń z tym preparatem na świecie przemawia za niskim ryzykiem wystąpienia nefrogenego włóknienia układowego (NSF). Dozwolony jest on do stosowania u osób z umiarkowaną i ciężką niewydolnością nerek, niewydolnością wątroby oraz chorobą sercowo-naczyniową. Środek kontrastowy podawano przez wenflon z kaniulą 20G założony do żyły odpromieniowej. Podanie kontrastu było przeprowadzone przy użyciu automatycznego wstrzykiwacza (Medrad) z prędkością 5 ml/s, po którym następowało podanie soli fizjologicznej w ilości 20 ml i prędkością 5 ml/s. Całość badania perfuzyjnego trwała 1 minutę 26 sekund i w tym czasie wykonywano zestaw obrazów przed, w trakcie i po iniekcji środka kontrastowego. Dzięki temu uzyskiwano serie obrazów odzwierciedlających spadek intensywności sygnału w obrazach T2* w trakcie pierwszego przejścia środka kontrastowego przez łożysko naczyniowe mózgu.

6.2.1.2. Omówienie metodyki analizy badań obrazowych – oceny parametru perfuzji rCBV

W ocenie parametrów perfuzyjnych użyto oprogramowania Functool (GE, ADW 4.6), które umożliwiło przetworzenie dynamicznych obrazów mózgu uzyskanych podczas skanowania na barwne mapy perfuzyjne oraz przeprowadzenie pomiarów. Każdorazowo należało określić czas pierwszego przejścia środka kontrastowego przez łożysko naczyniowe mózgu wyznaczając ROI

w okolicy szczeliny Sylwiusza. Dzięki temu program mógł wyznaczyć podstawową krzywą perfuzyjną, obrazującą zmianę sygnału w trakcie przejścia środka kontrastowego przez naczynie tętnicze średniego kalibru (odgałęzienie MCA). Wyliczenie mierzonych parametrów perfuzyjnych w czasie pierwszego przejścia pozwala na wyeliminowanie zakłóceń związanych z recyrkulacją środka kontrastowego. Mapy objętości krwi mózgowej (CBV) zostały przeliczone na piksele z danych uzyskanych na podstawie pierwszego przejścia środka kontrastowego według metody Belliveau et al. [120]. Do analizy porównawczej z FDG-PET wybrano parametr CBV, ponieważ według piśmiennictwa jest to najczęściej stosowany parametr badania perfuzyjnego DSC MR, zarówno w diagnostyce otępienia, jak i w innych wskazaniach medycznych [75, 94-96, 140, 141].

Kolejnym ważnym etapem było dokładne określenie obszarów, które były oceniane i opracowanie metodyki pomiarów. Obszary te wybrano w oparciu o znane dane z piśmiennictwa, które dotyczą lokalizacji w mózgu miejsc najbardziej zmienionych w AD i MCI (kora kojarzeniowa płatów skroniowych i ciemieniowych, PCG, w późniejszym etapie kora kojarzeniowa płatów czołowych) oraz w oparciu o analizę wyniku FDG-PET. Celem pracy było porównanie wyników badań MR i PET z podobnych okolic mózgu. Wyniki badania FDG-PET przedstawiono na rycinie 11 w rozdziale 4. Metodyka. Mając na uwadze powyższe cele ostatecznie do pomiarów rCBV wybrano następujące okolice mózgu:

1. Korę płatów skroniowych na sąsiadujących warstwach, które wykonano w częściach bocznych, zakładając, że części przyśrodkowe płatów skroniowych (Medial Temporal Lobe), w tym hipokamp, stanowią płat limbiczny.
2. Korę płatów ciemieniowych na dwóch sąsiadujących warstwach, przy czym omijano pierwotną korę czuciową oraz części przyśrodkowe płatów ciemieniowych, podobnie do badania FDG-PET, gdzie osobno uzyskiwano wyniki dla kory kojarzeniowej ciemieniowej, części przyśrodkowej płatów ciemieniowych oraz pierwotnej kory czuciowo-ruchowej.
3. Korę płatów czołowych na trzech sąsiadujących warstwach, przy czym omijano pierwotną korę ruchową oraz części przyśrodkowe płatów czołowych podobnie do badania FDG-PET, gdzie osobno uzyskiwano wyniki dla kory kojarzeniowej czołowej, osobno dla części przyśrodkowych płatów czołowych oraz pierwotnej kory czuciowo-ruchowej.
4. Korę płatów potylicznych na dwóch sąsiadujących warstwach, przy czym omijano pierwotną korę wzrokową oraz części przyśrodkowe płatów potylicznych, podobnie do

badania FDG-PET, gdzie osobno uzyskiwano wyniki dla kory kojarzeniowej potylicznej oraz pierwotnej kory wzrokowej.

Wielopoziomowe wyznaczanie ROI na kilku sąsiadujących warstwach w każdym płacie pozwoliło na obliczenie średniej wartości CBV z większych obszarów mózgu, co zwiększa wiarygodność wyników. Obszary zainteresowania były obrysowywane ręcznie z dużą starannością w celu uchwycenia jedynie warstwy korowej, z ominięciem istoty białej czy też płynu mózgowo-rdzeniowego. Wartości CBV z przedniej i tylnej części zakrętu obręczy uzyskano z pojedynczych ROI ustawionych na wysokości warstw środkowokomorowych. Z powodów, które przedstawiono we wstępie pracy doktorskiej takich jak: różnorodna przepuszczalność naczyń włosowatych, różne wartości napływu krwi tętniczej u poszczególnych pacjentów (AIF – Arterial Input Function), bezwzględna wartość CBV w metodzie DSC jest niemiarodajna. W związku z tym wszystkie uzyskane wartości odniesiono do średniej wartości CVB kory mózdzku uzyskanej z obu półkul. Wynikiem tego ilorazu jest względna objętość krwi mózgowej tzw. rCBV. Mózdzek został wykorzystany jako obszar referencyjny w badaniach perfuzyjnych MR również dlatego, że był on wykorzystywany jako referencyjny w badaniu FDG-PET i zgodnie z doniesieniami piśmiennictwa jest okolicą najmniej zmienioną patologicznie w AD.

6.2.2. Omówienie metodyki badania FDG-PET

Badania PET zostały przeprowadzone w pracowni PET-CT Euromedic przy ul. Borowskiej 213 we Wrocławiu. Badania te wykonywane były u każdego pacjenta w okresie do 3 tygodni po badaniu MR, żeby zmniejszyć ryzyko ewentualnych zmian w mózgowiu, które mogłyby nastąpić po dłuższym czasie. Obrazy PET uzyskano za pomocą skanera PET/CT GE Discovery STE16 z zastosowaniem znacznika radioaktywnego [¹⁸F] Fluorodeoksyglukozy ([¹⁸F]-FDG), zgodnie ze standardową procedurą. Obrazy z badania FDG-PET były następnie transferowane na stację roboczą (GE Healthcare) i opracowywane przy użyciu komercyjnej aplikacji CORTEX ID. Skany były przestrzennie normalizowane bazując na atlasie Talarich i Tournoux [121]. Potem obrazy mózgowia przechodziły korekcję rozmiaru do standardowego wg atlasu 3D oraz korekcję wariantów anatomicznych, w celu obniżenia indywidualnej zmienności. Wszystkie dane zostały znormalizowane do średniego poboru glukozy przez mózdzek, gdzie zużycie glukozy pozostaje stosunkowo zachowane w procesach otepiennych [122]. Należy zaznaczyć, że zastosowane

w badaniach oprogramowanie CORTEX ID automatycznie generuje wyniki metabolizmu glukozy dla całego mózgowia i nie wymaga dużej interwencji operatora. Wynikiem badania są barwne mapy metabolizmu glukozy, barwne mapy z-score metabolizmu glukozy oraz wartości liczbowe z ustalonych 13 okolic mózgu zebrane w postaci tabeli wyników z-score. Oprogramowanie CORTEX ID podaje pomiary metabolizmu glukozy w następujących 13 okolicach każdej półkuli mózgu: kora kojarzeniowa ciemieniowa, kora kojarzeniowa skroniowa, kora kojarzeniowa czołowa, kora kojarzeniowa potyliczna, tylna część zakrętu obręczy, przednia część zakrętu obręczy, przyśrodkowa okolica czołowa, przyśrodkowa okolica ciemieniowa, pierwotna kora czuciowo-ruchowa, pierwotna kora wzrokowa, jądra ogoniaste, mózdzek, robak oraz most. Z wyżej wymienionych obszarów wybrano 7, które miały odpowiadać miejscom pomiarów perfuzji w badaniu MR tj. kora kojarzeniowa ciemieniowa, kora kojarzeniowa skroniowa, kora kojarzeniowa czołowa, kora kojarzeniowa potyliczna, przednia i tylna część zakrętu obręczy. Okolice te zostały wybrane w celu określania wzorca zaburzeń metabolizmu glukozy mózgowej oraz określenia jego korelacji z wynikami parametru rCBV badania perfuzyjnego MR techniką DSC T2*. Zarówno w badaniu MR, jak i FDG-PET wszystkie wyniki uzyskane z poszczególnych okolic mózgu były normalizowane do wartości z mózdzku.

6.2.3. Omówienie metodyki testów neuropsychologicznych MMSE

Pacjenci z MCI i AD byli oceniani przez psychologów przy użyciu kilku testów natomiast wyniki badań obrazowych były korelowane jedynie z testem MMSE. O wyborze tego testu zdecydował fakt, że jest on najczęściej stosowany w praktyce, jego przeprowadzenie wykazuje wysoką dokładność w ocenie zaburzeń funkcji poznawczych, ponad to jest dość szybki i prosty w wykonaniu. W większości doniesień dotyczących badań obrazowych w AD wyniki badań są korelowane właśnie z tym testem psychologicznym.

Ograniczeniami testów psychologicznych jest zależność wyników od wykształcenia, wieku, dotychczasowej aktywności społecznej i zawodowej pacjenta, a także od jego stanu emocjonalnego i ewentualnego pogorszenia sprawności zmysłów słuchu i wzroku. Problem dotyczący wykształcenia i wieku osoby badanej można wyeliminować stosując zmodyfikowane wzory oceny punktowej biorące pod uwagę wymienione kryteria. Modyfikacje te zastosowano w teście MMSE użytym do oceny pacjentów z MCI i AD w niniejszej pracy doktorskiej.

6.3. Omówienie wyników badań

6.3.1. Omówienie wyników badania perfuzyjnego MR pomiędzy grupami AD, MCI i GK

Pomiary perfuzji mózgowej u osób z AD wiążą się z faktem, iż w patogenezie AD oprócz hipotezy kaskady amyloidowej, istotne znaczenie ma także hipoteza naczyniowa [21, 86]. Przyjmuje się, że obie powyższe hipotezy są współodpowiedzialne za zmiany w mózgu w przebiegu AD i dlatego preferowana jest hipoteza łącząca je, czyli ABSENT (Amyloid Beta Synergistic Endothelial and Neuronal Toxicity). Hipoteza ABSENT mówi o podwójnej toksyczności $A\beta$ tzn. neurotoksyczności i naczyniotoksyczności [21]. Rozważając wagę hipotezy naczyniowej należy zwrócić uwagę na częste występowanie formy mieszanej otępienia (MD – Mixed Dementia), łączącej w sobie w różnych proporcjach składowe AD i VaD oraz fakt, że choroby te mają wiele podobieństw w zakresie objawów klinicznych oraz zmian histopatologicznych w mózgu [75].

Istnieją różnorodne publikacje na temat korelacji zmian naczyniopochodnych w istocie białej mózgu ze stopniem zaniku kory w AD oraz wynikami testów psychologicznych. Część z nich wskazuje, że zmiany naczyniopochodne w zakresie istoty białej są niezależne od degeneracji istoty szarej i że hipoperfuzja kory nie ma związku z chorobą małych naczyń mózgowych, ale ze spadkiem zapotrzebowania na krew degenerujących neuronów. Jako przyczynę obniżenia perfuzji w obrębie kory rozważano również ubytek objętości mierzonej tkanki, dlatego też w niektórych badaniach brano pod uwagę zanik korowy jako zmienną towarzyszącą przy pomiarach perfuzji, ale wykazano niezależność obu tych parametrów [75, 78]. Z kolei w innych badaniach wykazano korelacje i pokrywanie się obszarów obniżenia perfuzji w SPECT i ASL MRI z obszarami dotkniętymi zanikiem [86]. Niezależnie od wyników powyższych badań, szeroko publikowane hipoperfuzja i hipometabolizm w obrębie kory mózgowej we wczesnych postaciach AD, w których nie doszło jeszcze do zaniku kory, sugerują, że zanik nie jest jedyną przyczyną obniżenia perfuzji, i że występuje ona niezależnie od zmian degeneracyjnych mózgu.

W niniejszej pracy doktorskiej wyniki badania perfuzyjnego przedstawiono w dwóch postaciach jako wartości średnie rCBV oraz z-score rCBV. Te ostatnie przedstawiają liczbę

odchylen standardowych wartości rCBV pacjenta od wartości rCBV dla grupy kontrolnej liczone wg wzoru:

$$z\text{-score} = (\mu - x) / \sigma.$$

Poszczególne symbole oznaczają: μ - średnia wartość rCBV dla GK, x - średnia wartość rCBV danego pacjenta, σ - odchylenie standardowe populacji.

Wynik z-score rCBV miał być analogiczny do wyniku metabolizmu glukozy w badaniu FDG-PET, który jest przedstawiony automatycznie w postaci z-score. Im wyższa wartość z-score tym wynik pacjenta bardziej odbiega od normy dla GK. Zarówno w badaniu FDG-PET, jak i w badaniu MR, wyższy z-score oznacza odpowiednio większy hipometabolizm glukozy lub większą hipoperfuzję w danej okolicy mózgu w stosunku do grupy osób zdrowych. Należy zaznaczyć, że oprogramowanie CORTX ID zawiera informacje o wartościach prawidłowych metabolizmu glukozy w mózgu w danej grupie wiekowej i automatycznie odnosi wynik pacjenta do wyników typowych dla danej populacji, a wyniki są podawane jako z-score. W związku z tym osoby zrekrutowane do GK w niniejszej pracy nie były poddawane badaniom PET/CT, które nie są obojętne dla zdrowia ze względu na zastosowanie promieniotwórczego radioznacznika oraz promieniowania jonizującego w trakcie skanowania.

Wyniki badania perfuzyjnego MR w AD

Analizując wyniki badania perfuzyjnego MR wykazano, że zarówno średnie wartości parametru rCBV jak i z-score rCBV we wszystkich mierzonych lokalizacjach kory mózgowej u osób z AD były istotnie niższe niż u osób zdrowych oraz osób z MCI. Najpewniej ma to związek z faktem, że w zaawansowanej postaci AD neurodegeneracja obejmuje stopniowo cały mózg, tak jak w innych chorobach powodujących otępienie np. FTLD lub DLB [106, 140]. Celem diagnostyki obrazowej jest ustalenie czy nasilenie hipoperfuzji w specyficznych lokalizacjach mózgu jest zgodne ze wzorem charakterystycznym dla danego rodzaju otępienia. W przypadku AD taki wzorzec obejmuje okolice skroniowo-ciemieniowe, PCG i w dalszym przebiegu choroby płaty czołowe z relatywnym zaoszczędzeniem kory czuciowo-ruchowej, co zostało pokazane przede wszystkim w badaniach SPECT [102].

Obecność istotnej hipoperfuzji w płatach skroniowych i ciemieniowych jest zgodna z opisywanym wzorcem metabolicznym typowym dla AD i z licznymi doniesieniami

z piśmiennictwa [94, 75, 140-142]. Przykładowo Bozzao et al. w grupie osób ze słabo i średnio nasilonym AD z wysoką specyficznością i czułością wykazał istotnie obniżone wartości rCBV obustronnie w okolicach skroniowo-ciemieniowych, z relatywnie mniej nasilonymi zmianami w korze czuciowo-ruchowej i korze hipokampów [75].

W niniejszej pracy doktorskiej nie mierzono perfuzji w zakresie zakrętu zaśrodkowego stanowiącego pierwotną korę czuciową w obrębie płata ciemieniowego, z tego względu, że jest to obszar z relatywnie niewielkimi zmianami w AD. Nie analizowano również przyśrodkowej części płata skroniowego (Medial Temporal Lobe - MTL), która należy do płata limbicznego i obejmuje hipokampy, korę śródwęchową, korę przynosową i korę zakrętu hipokampa, gdyż lokalizacja ta nie była oceniana w badaniu FDG-PET. Jeśli chodzi o perfuzję czy też metabolizm glukozy w zakresie MTL w istniejących doniesieniach wyniki są różne, niekiedy wręcz sprzeczne. Część prac sugeruje obniżenie perfuzji lub metabolizmu glukozy w tej lokalizacji w przebiegu AD, a część nie [75, 86, 106, 134, 136, 137]. W niektórych pracach pomiar perfuzji mózgowej w badaniu MR nie obejmował osobno całego płata skroniowego czy MTL, ale duży obszar tj. okolicę skroniowo-ciemieniową. Tak np. było w szandarowym badaniu przeprowadzonym przez Harrisa et al, które wykazało istotną hipoperfuzję metodą DSC T2* (spadek rCBV o 20%) w obu okolicach skroniowo-ciemieniowych mózgu w grupie osób ze średnio nasilonym AD, przy jedynie minimalnych zmianach wartości rCBV w korze czuciowo-ruchowej [94].

Analiza wyników niniejszej dysertacji przy użyciu parametru z-score wykazuje istotną hipoperfuzję w obrębie PCG, co jest zgodne z typowym wzorcem metabolicznym AD. Kora PCG stanowi typową lokalizację, dla której wielu autorów wykazało obniżenie perfuzji, jak również inne zaburzenia np. w spektroskopii, w DTI nie tylko w AD, ale również w MCI [68, 71]. PCG należy do układu limbicznego i tzw. koła Papeza, które stanowi anatomiczno-czynnościową pętlę łączącą PCG m.in. z hipokampami. Koło Papeza bierze udział w procesach pamięci krótkotrwałej i uczenia się [157].

Przeprowadzone pomiary nie wykazały natomiast istotnej hipoperfuzji w obrębie ACG, co jest zgodne z informacją, że kora ACG według aktualnej wiedzy nie jest miejscem istotnych zmian w przebiegu AD [102]. Otacza ona od przodu ciało modzelowate i można w niej wyróżnić część grzbietową, która jest połączona z korą czołową i ciemieniową oraz część brzuszną mającą łączność z jądrami podstawy. ACG bierze udział w wyższych funkcjach nerwowych takich, jak

skupienie uwagi, oczekiwanie na nagrodę, podejmowanie decyzji, moralność, kontrola impulsów i emocji [158].

W grupie osób z AD stwierdzono obniżenie perfuzji w płatach czołowych, szczególnie w lewym, co może wynikać z faktu, iż grupę osób z AD stanowiły bardziej zaawansowane przypadki, gdyż zgodnie z literaturą hipoperfuzja w płatach czołowych pojawia się relatywnie późno [86, 91, 102].

W pracy wykazano relatywnie dużą hipoperfuzję w płatach potylicznych. Próbując wyjaśnić taki wynik, można zwrócić uwagę na kilka faktów. W celu skorelowania wyników badania perfuzyjnego MR z wynikami FDG-PET, w metodologii ustawiania ROIs mierzących perfuzję w płatach potylicznych, nie obejmowano kory wzrokowej (visual cortex), jako że była ona w badaniu PET oceniana osobno od kory kojarzeniowej potylicznej, a powszechnie uważa się, że kora wzrokowa jest miejscem, gdzie spadek perfuzji w przebiegu AD jest najmniejszy. Należy podkreślić, że w piśmiennictwie dostępne są publikacje, w których autorzy metodą ASL wykazali hipoperfuzję w niektórych zakrętach potylicznych [91, 136]. W omawianej pracy ROIs były wyznaczane ręcznie, co jest metodą zależną od operatora. Istnieje możliwość, że obniżenie perfuzji w okolicach potylicznych może mieć związek z bliskim sąsiedztwem zakrętu kąтового (angular gyrus), który jest dolno-boczną częścią płata ciemieniowego, a w przekrojach poprzecznych MR pojawia się jako wąskie pasmo pomiędzy płatem skroniowym a potylicznym i schodzi nisko aż do poziomu warstw dolnokomorowych. Według autorów niektórych publikacji, szczególnie dotyczących perfuzji ASL, w których ROI był wyznaczany automatycznie, zakręt kątowy był miejscem silnie obniżonej perfuzji w przebiegu AD [86, 91]. Możliwe, że ustawiając ROI w korze potylicznej obejmowano również okolicę zakrętu kąтового, co spowodowało obniżenie wartości rCBV. Na uwagę zasługuje fakt, że w zakresie płatów potylicznych w pracy wykazano również obniżenie metabolizmu glukozy w badaniu FDG-PET korelujące z wynikami MR. Mniej prawdopodobną przyczyną niskiego wyniku perfuzji w płatach potylicznych jest możliwe częściowe nakładanie się patologii DLB, które występuje w ok. 20% przypadków AD i charakteryzuje się w pierwszej kolejności neurodegeneracją w zakresie okolic ciemieniowo-potylicznych.

Wyniki badania perfuzyjnego MR w MCI

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. Najistotniejsze obniżenie parametru rCBV (najmniejsze p) stwierdzono w płatach ciemieniowych. Nieco inaczej przedstawiały się wyniki analizy z-score rCBV w grupie MCI, w których istotną statystycznie hipoperfuzję wykazano w prawym płacie ciemieniowym oraz w płatach potylicznych.

Wyniki pomiarów średnich wartości rCBV w MCI, szczególnie spadek perfuzji w okolicach ciemieniowych i skroniowych, są większością zgodne z istniejącymi doniesieniami w piśmiennictwie [94, 142]. Np. Harris et al. wykazał istotną hipoperfuzję (spadek rCBV o 15%) w obu okolicach skroniowo-ciemieniowych mózgu w grupie osób z MCI [94].

Według wielu doniesień, co już było omawiane przy patologii AD, miejscem najwcześniejszych zmian, nawet już u pacjentów z MCI, jest właśnie PCG [68, 71, 106]. W niniejszej pracy doktorskiej obniżenie perfuzji w PCG wykazano w mniejszym nasileniu niż w płatach ciemieniowych. W piśmiennictwie dotyczącym badania perfuzyjnego MR metodą ASL u osób z MCI Dai et al. wykazał również obniżenie perfuzji w zakresie PCG i części płata ciemieniowego tzw. przedklinka [127]. W prezentowanej dysertacji nie mierzono perfuzji w zakresie przedklinka, który stanowi przyśrodkową część płatów ciemieniowych.

Zgodnie z wynikami innych autorów, również w tej pracy doktorskiej, nie wykazano istotnego obniżenia perfuzji w obrębie ACG i płatów czołowych [78, 87, 95]. Z kolei analizując wyniki z-score rCBV stwierdzono hipoperfuzję w zakresie płatów potylicznych, co autorka próbowała już wyjaśnić w przypadku grupy AD.

Podsumowując, w grupie MCI w badaniu perfuzyjnym MR wykazano istotnie mniejsze zaburzenia perfuzji niż w AD, co potwierdzają liczne dane z piśmiennictwa i teoria, że hipoperfuzja jest markerem uszkodzenia neuronów i staje się zauważalna w późniejszym przebiegu AD, kiedy następuje już istotna neurodegeneracja.

6.3.2. Omówienie wyników badania FDG-PET w grupach AD i MCI

Aktualne kryteria NIA AA rozpoznawania AD w badaniach naukowych zalecają diagnozowanie zmian w mózgu osób z podejrzeniem AD za pomocą biomarkerów. Istnieją dwie grupy biomarkerów: pierwsze z nich kwalifikują pacjentów do grupy A β pozytywnej lub A β negatywnej, zaś druga grupa biomarkerów ustala, czy w mózgowiu zachodzi proces neurodegeneracji [129]. Odkładaniu się A β w mózgu osób z AD zaczyna się nawet 20 lat przed wystąpieniem pierwszych objawów klinicznych, czyli w stadium przedklinicznym AD. Dopiero w późniejszym etapie zachodzi proces neurodegeneracji, który można ocenić na podstawie metabolizmu glukozy w mózgu w badaniu FDG-PET oraz na podstawie stopnia i dystrybucji zaniku mózgu w badaniu MR [12, 13, 16]. Uważa się, że zmiany funkcjonalne w przebiegu procesu neurodegeneracyjnego są możliwe do zobrazowania wcześniej niż zmiany anatomiczne stwierdzane w MR [95].

W niniejszej pracy badanie FDG-PET wykonano zarówno u pacjentów z AD jak i MCI. Należy zaznaczyć, że nie jest to badanie refundowane przez NFZ i obecnie nie stanowi standardu w diagnostyce otępienia (kryteria ICD 10, DSM V). W grupie AD istotny hipometabolizm glukozy wykazano we wszystkich badanych lokalizacjach kory mózgowej. Inne dostępne w piśmiennictwie badania w najbardziej zaawansowanych stadiach AD wykazują także zajęcie całego mózgu, w tym okolic czołowych i potylicznych (15%) [116]. W niniejszej pracy największe upośledzenie metabolizmu glukozy u pacjentów z AD wykazano w okolicach ciemieniowych i skroniowych oraz w lewym PCG (najwyższe wartości z-score PET). Są to wyniki zgodne z tak zwanym „wzorem metabolicznym AD”, dzięki któremu, jak wykazała Mosconi et al, możliwe jest różnicowanie AD od DLB i FTLD nawet w zaawansowanych postaciach [106]. Autorka jednocześnie jednak zwróciła uwagę na nierzadkie współwystępowanie chorób powodujących otępienie i nakładanie się na siebie różnych wzorów degeneracji mózgu typowych dla różnych chorób degeneracyjnych.

Z kolei w grupie MCI doktorantka wykazała istotny hipometabolizm glukozy w korze obu okolic ciemieniowych, lewej PCG oraz w obu okolicach skroniowych, co także jest zgodne z tak zwanym „wzorem metabolicznym” degeneracji alzheimerowskiej [110]. Mosconi et al. sugeruje, że FDG-PET jest dobrą metodą diagnostyczną w wykrywaniu wczesnych stadiów otępienia już na

poziomie MCI. W jej pracy typowy wzór hipometabolizmu glukozy występował w 31% przypadków w postaci wybiórczej aMCI z uszkodzoną jedną domeną oraz w 71% uogólnionej postaci aMCI [106].

W prezentowanej dysertacji w grupie osób z AD w porównaniu z MCI średnie wartości z-score metabolizmu glukozy były istotnie wyższe we wszystkich ocenianych lokalizacjach kory mózgowej. Największe różnice wartości z-score pomiędzy AD a MCI występowały kolejno w płatach skroniowych, ciemieniowych, PCG, a w dalszej kolejności w płatach czołowych. Wyniki te są również zgodne z licznymi doniesieniami [106, 110, 116].

W licznych badaniach potwierdzono, że w pierwszych latach trwania alzheimerowskiego procesu degeneracyjnego w mózgu dominuje odkładanie A β , które dopiero po określonym czasie doprowadza do istotnego zwyrodnienia i zauważalnych ubytków poznawczych, co ma swoje odzwierciedlenie w hipometabolizmie glukozy w badaniu FDG-PET [117, 129]. Dubois et al. obserwował pacjentów A β pozytywnych w badaniu ¹⁸F-flobetapir PET w przeciągu 30 miesięcy, wykonując okresowe serie badań i wykazał, że spośród nich jedynie niewielka statystycznie liczba osób rozwinęła prodromalne stadium AD [131]. Tym samym wyciągnął wniosek, że samo odkładania A β w mózgu nie jest wystarczające, aby przewidzieć konwersję do AD. Takiego samego zdania jest Berti et al., który wykazał wiązanie przez A β znacznika ¹¹C-PiB w mózgu u 30-50% zdrowych osób w starszym wieku [110]. Według niektórych doniesień zaburzenia kliniczne nie występują bez upośledzenia metabolizmu glukozy [116]. Powyższe publikacje i wyniki pracy doktorskiej potwierdzają słuszność badania metabolizmu glukozy mózgowej u osób z MCI i podejrzeniem AD, niezależnie od najnowszych innych technik medycyny nuklearnej.

6.3.3. Omówienie analizy czułości, swoistości i dokładności badań MR i PET

Analiza czułości, swoistości oraz dokładności w odróżnianiu poszczególnych grup pacjentów między sobą była określana dla poszczególnych okolic mózgu, a następnie zostały określone średnie wartości tych wskaźników dla parametrów rCBV, z-score rCBV i z-score PET.

Wyniki badań perfuzji MR DSC T2*

Analizując parametry czułości, swoistości i dokładności badania perfuzyjnego MR w różnicowaniu poszczególnych grup pacjentów między sobą, zwracają uwagę dobre wyniki w odróżnianiu AD od GK. Przy zastosowaniu parametru rCBV wskaźniki te mają następujące wartości średnie: czułość 94%, swoistość 93% i dokładność 95%. Jeszcze lepsze wyniki uzyskano po wyliczeniu z-score rCBV: czułość 98%, swoistość 100%, dokładność 100%. W dostępnym piśmiennictwie istnieje kilka doniesień na temat oceny wartości badania perfuzyjnego MR w różnicowaniu AD i GK, głównie na podstawie analizy okolic skroniowo-ciemieniowych, dla których zarówno czułość jak i swoistość w niniejszej pracy doktorskiej została określona na poziomie 98%. Na przykład Maas et al., który analizował parametr rCBV w okolicach skroniowo-ciemieniowych, określił czułość jako 80%, swoistość 88%, czyli niższe niż w pracy doktorskiej [140]. Z kolei Bozzao et al. parametry czułości i swoistości rozpoznania AD określił odpowiednio jako 91% i 80% [75]. Autorzy tej pracy określali także wyżej wymienione parametry odnosząc się do kory czuciowo-ruchowej oraz hipokampów a wyniki te charakteryzowały się niższymi wartościami. Natomiast Harris et al. określił dla parametru rCBV mierzonego w okolicach skroniowo-ciemieniowych wartość czułości 95% (dla średnio zaawansowanej postaci AD), 88% (dla łagodnej postaci AD) i swoistości 96% i są to wyniki zbliżone do rezultatów niniejszej pracy doktorskiej [94]. Z kolei Zimny et al. przy pomiarach w samym PCG wykazała dokładność rozpoznania AD na poziomie 87% [68], mniejszą niż w tym opracowaniu, gdzie dokładność pomiaru z tej okolicy została wyliczona na poziomie 98%.

Ewidentnie najslabszą dokładnością cechują się wyniki badania perfuzyjnego MR przy różnicowaniu MCI od grupy kontrolnej. Stosowanie w tym celu samego parametru rCBV daje czułość 57%, swoistość 80% i dokładność 68%. Po wyliczeniu z-score rCBV metoda jest dokładniejsza a parametry czułości, swoistości i dokładności wynoszą odpowiednio 76%, 100% i 77%. W przypadku rozpoznawania MCI w dostępnej literaturze Zimny et al. wykazała przy pomiarach rCBV jedynie w okolicy PCG, czułość 72%, swoistość 80% oraz dokładność 70%,

a w kolejnej pracy dokładność 67% [68, 71]. Powyższe wyniki nie odbiegają od wyników niniejszej dysertacji, gdzie dokładność różnicowania MCI od GK przy lokalizacji jedynie w PCG wyniosła 67%. Analizując wyniki pacjentów z MCI należy zdawać sobie sprawę, że w tej jednostce funkcje poznawcze są upośledzone w stopniu pośrednim pomiędzy prawidłowo starzejącym się mózgiem a otępieniem [30]. Ponadto nie istnieje ostra granica pomiędzy adekwatnym do wieku pogorszeniem funkcji poznawczych a MCI, a w dalszym przebiegu pomiędzy MCI a AD, czyli istnieją tak zwane okresy nakładania. Logicznie rozumując powinno to mieć przełożenie na czułość i specyficzność testów diagnostycznych i oznaczanych parametrów oraz ustalanie wartości punktów odjęcia w rozpoznawaniu MCI, które jest bardzo trudne.

Podobnie odróżnienie AD od MCI jest dużo trudniejszym zadaniem niż AD od GK i wyliczone średnie parametry dla współczynnika rCBV oraz z-score rCBV osiągają słabsze wyniki tj. czułość na poziomie 66%, swoistość 94% i dokładność 84%. Niestety nie udało się odnaleźć piśmiennictwa, w którym autorzy podawaliby wartości dokładności badania perfuzyjnego MR w różnicowaniu AD od MCI.

Wyniki badań FDG-PET

W niniejszej pracy badanie FDG-PET cechowało się wysoką czułością 95%, swoistością 100% i dokładnością 97% w różnicowaniu AD od GK. Wyniki te są w przybliżeniu zgodne z istniejącymi publikacjami [106, 132, 144, 154, 155]. Np. Gambir et al. przy rozpoznaniu AD podaje czułość 90-96%, swoistość 67-97% oraz dokładność 89% [144]. Dla porównania klinicyści np. neurologi lub psychiatry w trakcie długoterminowych obserwacji pacjentów wykrywają jedynie ok. 70% przypadków AD, które potem są potwierdzane histopatologicznie [107]. Istnieją też liczne doniesienia w piśmiennictwie, w których parametry czułości i specyficzności wyników FDG-PET odnosi się do pośmiertnego rozpoznania histopatologicznego [108, 109, 143, 145, 146], co w przedstawionej pracy doktorskiej nie miało miejsca, z tego też powodu wartości tych parametrów mogą być wyższe niż w przytoczonym piśmiennictwie. Na przykład Knopman et al. na grupie 13 pacjentów z potwierdzoną neuropatologicznie AD wykazał czułość badania FDG-PET rzędu 80%, specyficzność 70%, a dokładność 86-100% [143]. Silverman et al. w trzech przeprowadzonych badaniach porównujących wyniki FDG-PET z pośmiertnymi badaniami mózgu u osób z AD wykazał wartości czułości i specyficzności odpowiednio rzędu 92% i 71% [108]. Z kolei w podobnej pracy Hoffman et al. wykazał czułość metody FDG-PET rzędu 75%,

specyficzność 100%, zaś dla samych okolic ciemieniowo-skroniowych czułość 93%, specyficzność 63%, a dokładność 82% [109]. Silverman et al. zauważył, że wyższą dokładność rozpoznania AD uzyskuje się analizując metabolizm w płatach ciemieniowych niż skroniowych [107]. W niniejszej pracy badawczej w obu tych okolicach tj. ciemieniowej i skroniowej wyżej wymienione parametry miały wartość identyczną 100%.

W różnicowaniu chorych z MCI od GK metodą FDG-PET wyniki tej pracy są następujące: czułość 95%, swoistość 100% oraz dokładność 95%. Są one w przybliżeniu podobne do danych w literaturze [106, 107, 154]. Na przykład Gupta et al. analizując wariant MCI konwertujący do AD wykazał czułość, specyficzność i dokładność FDG-PET odpowiednio na poziomie 98%, 100%, 87%, natomiast w stabilnym niekonwertującym MCI wartości tych parametrów były niższe tj. czułość 92%, specyficzność 80%, a dokładność 87% [154]. Istnieją autorzy, którzy twierdzą, że badanie FDG-PET może pomóc odróżniać postać MCI ulegającą progresji do AD od takiej, która tej progresji nie ulegnie [110, 146]. Berti et al. wykazał, że hipometabolizm glukozy może przewidywać konwersję MCI do AD z czułością i specyficznością 90% oraz dokładnością 75–100%. Co ciekawe możliwe jest również wykazanie obniżonego metabolizmu glukozy już u bezobjawowych nosicieli APOE4 [110].

Wyniki pracy doktorskiej wykazują mniejszą wartość badania FDG-PET w różnicowaniu AD od MCI (czułość 82%, specyficzność 77% i dokładność 81%). W dostępnym piśmiennictwie odnaleźć można podobne wartości tych parametrów. Gupta et al. wykorzystując badanie FDG-PET próbował odróżniać AD od MCI konwertującego do AD i określił czułość tego badania na poziomie 67%, specyficzność 88% i dokładność 81%. Natomiast różnicując AD od MCI stabilnego (niekonwertującego do AD) wykazał wyższe wartości tych parametrów tj. czułość 90%, swoistość 97% i dokładność 90% [154]. W niniejszej dysertacji MCI stanowiło postać amnestyczną, czyli z większym prawdopodobieństwem konwersji do AD i widać na tym przykładzie, że różnicowanie tej formy MCI od AD za pomocą badań FDG-PET jest trudniejsze. Według De Santi et al. najlepiej pozwalają różnicować AD od MCI wyniki metabolizmu glukozy w środkowych i dolnych partiach płatów skroniowych, co zgadza się z wynikami pracy doktorskiej, w której uzyskana wartość dokładności w tej lokalizacji była większa (90-92%) niż w innych analizowanych rejonach mózgu [148].

Podsumowując powyższy rozdział w różnicowaniu AD od GK zarówno PET jak i badanie perfuzyjne MR mają wysoką porównywalną ze sobą dokładność: z-score PET - 97%, rCBV - 95%, z-score rCBV - 98%. W różnicowaniu AD od MCI wartości dokładności są także porównywalne między badaniami MR i PET z niewielką przewagą badania perfuzyjnego MR: z-score PET - 81%, rCBV i z-score rCBV - 84%. Natomiast w różnicowaniu MCI od GK ewidentnie największą dokładnością cechuje się badanie FDG PET: z-score PET - 95%, rCBV - 68%, z-score rCBV - 77%. Wyniki te nie odbiegają istotnie od wyników licznych wymienionych wyżej publikacji.

6.3.4. Omówienie wyników korelacji

6.3.4.1. Ocena korelacji wyników badania perfuzyjnego MR i badania FDG-PET

Oprócz obrazowania strukturalnego do oceny zmian mózgowia u osób z procesem neurodegeneracyjnym dostępne są różne nowoczesne techniki MR, jak również badania medycyny nuklearnej takie jak SPECT i PET/CT z użyciem różnych znaczników. Badanie perfuzyjne MR, podobnie jak SPECT, daje wgląd w perfuzję mózgową, natomiast badanie FDG-PET umożliwia ocenę metabolizmu glukozy w korze mózgowej. Regiony o wyższej aktywności metabolicznej wykazują wyższe zapotrzebowanie na tlen i składniki odżywcze, co prowadzi do zwiększonego przepływu krwi w tych okolicach [96]. Dlatego uważa się, że metabolizm i perfuzja są ze sobą ściśle powiązane [87]. Takie założenie stanowiło również podwaliny niniejszej pracy doktorskiej, której głównym tematem było porównanie badania perfuzyjnego MR z FDG-PET u pacjentów z otępieniem.

Należy podkreślić, że w stadiach przedklinicznych otępienia dokładny związek pomiędzy tymi dwoma procesami nie został jeszcze dokładnie poznany. Istnieją doniesienia porównujące metodę perfuzyjną SPECT z badaniem metabolizmu glukozy w FDG-PET [107, 132], które wykazują wyższość metody FDG-PET ze względu na lepszą czułość i swoistość rozpoznawania AD, szczególnie we wczesnych stadiach otępienia. Biorąc pod uwagę dostępność aparatów MR oraz obciążenie, jakie dla pacjenta stanowi promieniowanie jonizujące w trakcie badania PET/CT, byłoby ułatwieniem, gdyby w codziennej praktyce można było zastąpić badanie FDG-PET badaniem perfuzyjnym MR metodą DSC T2*. Tym bardziej, że wykonanie strukturalnego badania MR w trakcie diagnostyki procesów otępiennych jest wskazane, w celu wykluczenia innych przyczyn zaburzeń poznawczych niż tylko proces degeneracyjny, a także do oceny zaniku

mózgowia. Niewiele jest jednak w piśmiennictwie badań, które porównywałyby badanie perfuzyjne MR metodą DSC T2* z badaniem FDG-PET. Autorce udało się odnaleźć jedynie pojedyncze doniesienia na ten temat [71, 96].

Analizując grupę pacjentów z AD widać, że wyniki średnich wartości z-score PET i z-score rCBV wykazują w większości istotne statystycznie dodatnie korelacje. Brak korelacji dotyczy jedynie lewego ACG i prawego płata ciemieniowego, w pozostałych lokalizacjach korelacje są statystycznie istotne. Korelacje te są silnie dodatnie ($r > 0,5$) w lokalizacjach takich jak: prawa ACG, prawa okolica potyliczna, natomiast w pozostałych obszarach są średnie (wsp. korelacji ok. 0,5). Istnieje pojedyncze doniesienie porównujące perfuzję MR DSC T2* z FDG-PET u osób z AD [96, 71]. Gonzalez et. al. na niewielkiej grupie osób z otępieniem ($n = 10$), spośród których 6 miało rozpoznane AD, zastosował metodę wzrokowej oceny map perfuzji rCBV oraz map mózgowego metabolizmu glukozy oraz porównał je ze sobą w obrębie 8 warstw mózgu [76]. W ten sposób wykazał istotną korelację (wsp. korelacji $r = 0,62$) na poziomach warstw górnokomorowych i nadkomorowych. Średnia korelacja ze wszystkich warstw wynosiła $r = 0,53$, przy czym najsłabiej korelowały okolice skroniowe i tylny dół czaszki. Niższe korelacje w środkowym i tylnym dole czaszki autor tłumaczył artefaktami związanymi z pulsacją naczyń. Ponadto według niego w trakcie badań PET oraz badań MR mogły być pobudzone inne okolice mózgu, gdyż warunki tych badań nie były zupełnie identyczne, co mogło mieć wpływ na wynik.

W niniejszej pracy doktorskiej wyniki korelacji w płatach skroniowych były wyższe ($r = 0,48$, $r = 0,49$) niż w przytoczonym doniesieniu ($r = 0,24$, $r = 0,33$), przy czym należy podkreślić, że doktorantka analizowała wartości liczbowe parametrów rCBV i metabolizmu glukozy, co powinno dawać dokładniejszy wynik niż ocena wizualna.

Yoshiura et al. na grupie pacjentów z AD wykazał dobrą korelację ($r = 0,8$) parametru rCBF w badaniu MR metodą DSC T2 z pomiarami perfuzji w badaniu SPECT w większości okolic mózgu, oprócz ACG i PCG [128]. Autor wytłumaczył to nakładaniem się w tych miejscach dużych naczyń w ACG lub opóźnieniem nadejścia kontrastu do PCG mogących być źródłem złych pomiarów rCBF (niedoszacowanie lub przeszacowanie). Istnieją także inne publikacje porównujące metodę perfuzji DSC MR do SPECT, które potwierdzają, że badanie perfuzyjne MR dobrze obrazuje uszkodzenia perfuzji w okolicach skroniowo-ciemieniowych, natomiast gorzej niż SPECT zmiany w PCG [95, 161].

Wiele jest natomiast w piśmiennictwie doniesień porównujących wyniki badań FDG-PET z badaniem perfuzyjnym MR techniką ASL (ASL MR). W większości wykazują one, że technika ASL MR przynajmniej częściowo może zastąpić FDG-PET. Na przykład Fällmar et al. wykazał dodatnią wartość predykcyjną ASL MR u pacjentów z AD i FTLD, stosując mapy perfuzji analizowane wzrokowo i wysoką specyficzną rozpoznania, pomimo mniejszej czułości niż badanie FDG-PET [135]. Według niego badanie metodą ASL MR może być z powodzeniem stosowane łącznie z wolumetrią MR w procesie diagnostycznym AD i dopiero w wątpliwych przypadkach uzupełniane o FDG-PET. Podobnie Musiek et al. wykazał, stosując ocenę wizualną map perfuzyjnych, że badanie ASL MR przedstawia wzór hipoperfuzji zgodny z wzorem hipometabolizmu uzyskiwanym w badaniu FDG-PET w grupie osób z AD. W obu metodach zajęta była okolica ciemieniowo-skroniowa, natomiast badanie FDG-PET wykazywało dodatkowo hipometabolizm w płatach czołowych. Pojawiły się też badania na grupie osób z AD i FTLD, które wykazały na podstawie wizualnej oceny map oraz przeprowadzonych pomiarów parametru perfuzyjnego CBF w badaniu ASL MR oraz wskaźnika metabolizmu glukozy w badaniu FDG-PET, że ASL MR pozwala na diagnostykę różnicową tych chorób z podobną swoistością i czułością jak FDG-PET [136, 159]. Johnson et al. także w grupie AD porównywał techniki ASL MR oraz FDG-PET i wykazał zgodność we wzorze hipoperfuzji i hipometabolizmu glukozy tzn. w obu technikach zajęta była dolna część płatów ciemieniowych, szczególnie po stronie prawej, obustronnie PCG oraz zakręty czołowe górne i środkowe, a kora czołowa dopiero w późnych stadiach AD [78]. Jego badanie miało jednak ograniczenie techniczne (znakowanie spinów w obrębie koła tętniczego Willisa) i ocena perfuzji nie była możliwa w zakresie płatów skroniowych i dolnych zakrętów czołowych. Również Chen et al. wykazał zgodność pomiędzy wzorem hipoperfuzji w ASL-MR i hipometabolizmem glukozy w FDG-PET w grupie AD, zwłaszcza w zakresie zakrętu kąowego i PCG [133].

W prezentowanej pracy wyniki badania perfuzyjnego MR osób z MCI, nie wykazały istotnej statystycznie korelacji z wynikami badań FDG-PET, poza wyjątkiem, jakim był obszar PCG po stronie lewej. W piśmiennictwie są tylko pojedyncze doniesienia na ten temat. Zimny et al. w grupie pacjentów z aMCI wykazała istotną statystycznie korelację ($r = 0,44$) pomiarów rCBV i poziomu metabolizmu glukozy w FDG-PET w obszarze PCG [71]. W przytoczonej pracy autorka jednak nie porównywała żadnych innych okolic mózgu poza PCG, jak również nie rozdzielała PCG na prawą i lewą półkulę mózgu. Częściowo zgodne są z tym doniesieniem wyniki

niniejszej pracy doktorskiej, w której u osób z aMCI stwierdzono istotną statystycznie dodatnią korelację ($r = 0,4$) pomiędzy wynikami FDG-PET a badaniem perfuzyjnym MR w lewym PCG.

Ponadto w ostatnim czasie w piśmiennictwie pojawia się coraz większa liczba doniesień zestawiających badanie FDG-PET z badaniem ASL MR. I tak np. Riederer et al. wykazała brak istotnych statystycznie różnic parametru rCBF pomiędzy aMCI i GK, w przeciwieństwie do badań FDG-PET, które wykazały hipometabolizm obustronnie w korze ciemieniowej dolnej, skroniowej górnej, przedklinkach, PCG, MTL i korze grzbietowo-bocznej przedczołowej po stronie prawej [134]. Zaś Johnson et al. także stosując metodę ASL MR w grupie pacjentów z MCI wykazał obniżenie perfuzji jedynie w dolnej części prawego płata ciemieniowego, co jest w niewielkim stopniu zgodne z wzorcem hipometabolizmu glukozy w FDG-PET [78].

Autorka dysertacji przytoczyła wyniki doniesień dotyczących ASL MR, ponieważ niewiele jest w piśmiennictwie badań porównujących badanie perfuzyjne MR techniką DSC T2* z metodą FDG-PET.

Reasumując u pacjentów z AD wyniki z-score rCBV korelowały w większości z wynikami z-score PET, natomiast w grupie pacjentów z aMCI istotna statystycznie korelacja była widoczna jedynie w lewym PCG. Co ciekawe, jeśli zsumujemy grupy pacjentów MCI i AD analiza z-score PET i z-score rCBV wykazała we wszystkich lokalizacjach istotne statystycznie dodatnie korelacje. Korelacje te były silnie dodatnie w obszarze PCG i w płatach skroniowych ($r > 0,5$), średnio dodatnie w okolicy płatów ciemieniowych i słabiej dodatnie w pozostałych lokalizacjach ($r < 0,5$). Wskazuje to jaki duży wpływ na wyniki analiz korelacji ma liczebność grupy i pozwala przypuszczać, że przy zwiększeniu liczebności grup MCI oraz AD korelacje mogłyby być silniejsze.

Ponadto należy zwrócić uwagę, że korelacje średnich wartości samego parametru rCBV i z-score PET nie odbiegają od korelacji z-score rCBV z z-score PET. Takie spostrzeżenie pozwala wyciągnąć wniosek, że parametr rCBV może być stosowany zamiast z-score rCBV, ponieważ daje takie same wyniki, a jest znacznie łatwiejszy do użycia w życiu codziennym, gdyż nie wymaga żadnego dodatkowego przeliczania matematycznego.

6.3.4.2. Ocena korelacji wyników badania perfuzyjnego MR oraz badania PET z wynikami testów psychologicznych

W niniejszej pracy doktorskiej analizowano związek pomiędzy wynikami badania perfuzyjnego MR (zarówno parametrów rCBV jak i z-score rCBV) i wynikami badania FDG-PET (z-score PET) a wynikami testu psychologicznego MMSE (Mini-Mental State Examination). Do porównania wybrano ten właśnie test, gdyż jest to najpowszechniej stosowana skala oceny stanu psychicznego używana w celu określania poziomu funkcjonowania poznawczego [138, 139].

W wynikach pracy nie stwierdzono wielu istotnych statystycznie zależności pomiędzy wskaźnikiem metabolizmu glukozy w PET i parametrami perfuzyjnymi MR a wynikami testu MMSE, zarówno w grupie MCI jak i AD. W badaniu perfuzyjnym MR w grupie osób z AD istotne statystycznie korelacje ($r = 0,3 - 0,4$) wykazano w płacie ciemieniowym i skroniowym po stronie lewej. Analizując pacjentów z MCI wykazano istotne statystycznie korelacje ($r = 0,3 - 0,4$) z testem MMSE w zakresie PCG i obustronnie w okolicach ciemieniowych. Z kolei w badaniu FDG-PET wykazano istotne statystycznie korelacje $r = 0,47$ jedynie dla chorych z AD w płatach czołowym, potylicznym i obszarze ACG po stronie lewej.

Należy jednak podkreślić, że w przypadku utworzenia grupy zbiorczej (AD + MCI) odnotowano istotną statystycznie zależność między wynikami PET i MR a testem MMSE. W badaniu perfuzyjnym MR szczególnie istotne statystycznie korelacje ($r \geq 0,5$) z testem MMSE wykazano w okolicach ciemieniowych i skroniowych oraz w lewym PCG. Są to okolice mózgu, w których charakterystyczne jest upośledzenie perfuzji w AD. Z kolei porównując wyniki metabolizmu glukozy w PET z wynikami testów psychologicznych w całej badanej grupie chorych (AD + MCI), widoczne były istotne statystycznie korelacje ($r \geq 0,5$) w lewym płacie czołowym, ciemieniowym i skroniowym oraz lewym ACG i lewym PCG. Istotne statystycznie korelacje ($r \leq 0,5$) uzyskiwano w prawym płacie czołowym, ciemieniowym i skroniowym oraz prawym ACG i PCG. Widać tu przewagę korelacji w lewej półkuli mózgu.

Nasuwa się więc pytanie, jak wyjaśnić sytuację, że uzyskano niewiele istotnych korelacji osobno dla grup MCI i AD, a znacznie więcej istotnych statystycznie zależności w łącznej grupie AD+MCI. Próbuując na nie odpowiedzieć należy zdawać sobie sprawę, że korelacje łatwiej się bada im większe są zakresy obu zmiennych. Test MMSE ma niewielki zakres punktowy w MCI (od 22 do 32), nieco większy w AD (od 8 do 26) i dodatkowo przedziały te w niewielkim zakresie się nakładają (od 22 do 26). Pomimo ustalonego progu punktowego 23 dla odróżnienia otępienia od

MCI należy podkreślić, że testy MMSE nie są jedynymi wykonywanymi w trakcie diagnostyki psychologicznej. W celu ustalenia rozpoznania i oceny wszystkich funkcji poznawczych stosuje się też inne testy psychologiczne jak np. CDR, CDT itd. Ponadto liczebność grupy łączonej (66 osób) również jest powodem, dla którego metoda statystyczna staje się bardziej wiarygodna niż w grupach osobnych (27 osób z AD, 39 osób z MCI).

Wyniki korelacji testu psychologicznego MMSE z badaniem perfuzyjnym MR metodą DSC T2* w dostępnej literaturze również nie są jednoznaczne. Na przykład Renshaw et al. oraz Harris et al. nie wykazali korelacji parametru rCBV z testem MMSE u pacjentów z AD [94, 141]. Tak samo Eskildsen et al. nie wykazał korelacji w grupach AD i MCI parametrów takich jak rCBV, czy MTT z testem MMSE. Natomiast badał on także kolejny parametr RTH (relative transit time heterogeneity), który oprócz MTT uwzględnia natlenowanie tkanek i wykazał jego korelacje z testem MMSE [142]. W przeciwieństwie do niniejszej pracy Maas et al. w jedynie 16-osobowej grupie z AD wykazał korelacje ($r = 0,5$) testu MMSE z wynikiem perfuzji MR metodą DSC [140].

Brak korelacji testów psychologicznych w poszczególnych grupach AD i MCI z wynikami FDG-PET jest w sprzeczności z wieloma doniesieniami literaturowymi. Badając osoby z AD Beyer et al. wykazał istotne korelacje ($r = 0,49$, $p < 0,012$) mózgowego metabolizmu glukozy z testem MMSE, zaś Newberg et al. korelacje na poziomach $r = 0,79$, $p < 0,001$ [151, 155]. Perani et al. wykazała korelację testów psychologicznych z FDG-PET przede wszystkim w przyśrodkowej okolicy ciemieniowej (przedklinku) [153]. Natomiast Huda et al. także u osób z AD skorelował wyniki badań FDG w okolicy PCG z testem MMSE uzyskując wyniki $r = 0,4$, $p = 0,024$ [150].

Istnieją badania, w których autorzy porównywali wyniki badania FDG-PET z innymi testami psychologicznymi niż MMSE. Herholz et al. korelował wyniki AD i MCI z testem ADAS-cog oraz MMSE i w obu wykazał istotną statystycznie dodatnią korelację ($r = 0,63$) [152]. Bittner et al. skorelował wyniki PET w 25 osobowej grupie AD z testem psychologicznym WMS-R-I (Wechsler Memory Scale), również uzyskując istotną statystycznie dodatnią korelację ($r = 0,68$; $p < 0,01$) [149]. Khosravi wykazał silniejsze korelacje wyników badania FDG-PET z testami MMSE niż badania PET florbetapirem (znacznik in vivo A β), zarówno w grupach MCI jak i AD, co jest w zgodzie ze stwierdzeniem, że dopiero zaburzenia metabolizmu glukozy, a nie gromadzenie A β są markerem neurodegeneracji, której objawem są

zaburzenia poznawcze [156]. Ponadto istnieją badania, które wykazują, że zaburzony metabolizm glukozy w mózgu o typowym dla danego otępienia wzorze jest zauważalny jeszcze w stadium przedklinicznym demencji, pozwalając przewidzieć pogorszenie funkcji poznawczych [107].

7. Podsumowanie i wnioski końcowe

Celem pracy doktorskiej było określenie wzorca zaburzeń perfuzyjnych w badaniu perfuzyjnym MR techniką DSC T2* oraz wzorca zaburzeń metabolicznych w badaniu FDG-PET u osób z AD i MCI, a także porównanie tych obu metod diagnostycznych. Porównanie takie miało na celu określenie roli badania perfuzyjnego MR w stosunku do badania FDG-PET i rozważenie możliwości zastosowania badania perfuzyjnego, jako tańszego, łatwiej dostępnego i mniej obciążającego dla pacjenta niż badanie FDG-PET, we wczesnej diagnostyce AD i MCI.

Podsumowując wyniki niniejszej pracy doktorskiej w pierwszej kolejności należy podkreślić, że u pacjentów z AD wykazane zostało znacznie bardziej nasilone upośledzenie perfuzji mózgowej niż u osób z MCI. Wzorec tego zaburzenia w grupie AD zgadzał się z przyjętym powszechnie wzorcem uszkodzenia mózgu w przebiegu degeneracji alzheimerowskiej tzn. zajęte były okolice ciemieniowe, skroniowe, PCG i czołowe. Z kolei w grupie MCI istotna hipoperfuzja widoczna była w płatach ciemieniowych, skroniowych, lewym PCG, natomiast przy analizie z-score, głównie w prawej okolicy ciemieniowej, co również jest zgodne z przyjętym wzorcem wczesnych zaburzeń w przebiegu patologii AD.

Podobne wyniki uzyskano w przypadku oceny metabolizmu glukozy w badaniu FDG-PET. U pacjentów z AD stwierdzony został znacznie bardziej nasilony hipometabolizm glukozy w porównaniu do osób z MCI. 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.

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. Niestety w grupie osób z MCI wykazano tylko pojedyncze korelacje pomiędzy tymi wynikami. 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. Z powyższych powodów w diagnozowaniu AD badanie perfuzyjne MR techniką DSC T2* może

być metodą konkurencyjną dla badania FDG-PET (nawet nieco skuteczniejszą), natomiast w diagnozowaniu MCI badanie FDG-PET wydaje się być metodą ewidentnie lepszą.

Korelacja obu metod z testem psychologicznym MMSE występuje jedynie po utworzeniu grupy zbiorczej, co sugeruje, że metabolizm glukozy oraz perfuzja mózgowa 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 wiarygodność i skuteczność wykazuje badanie FDG-PET.

8. Piśmiennictwo

1. World Health Organization Infographics on dementia, 20 September 2017.
2. Gabrylewicz T. Sytuacja osób chorych na chorobę Alzheimera w Polsce. Raport Polskiego Towarzystwa Alzheimerowskiego. Warszawa 2016r.
3. Gabrylewicz T. Łagodne zaburzenia poznawcze. *Borgis - Postępy Nauk Medycznych* 8/2011, s. 688-691.
4. Motyl R. Ołępienie - kryteria diagnostyczne. *Polski Przegląd Neurologiczny* 2007; tom3, 2,43-60.
5. Pużyński S, Rybakowski J, Wciórka J. *Psychiatria kliniczna*, wydanie II, Elsevier U&P, Wrocław 2011r.
6. Biechowska D, Orłowska E. Neuropsychologiczna charakterystyka wybranych zespołów ołępiennych. *Polski Przegląd Neurologiczny* 2012; tom 8, 66-75.
7. Jodzio K, Nyka W. Diagnostyka i leczenie zespołów ołępiennych. *Stand Med* 2004;1: 400-404.
8. van der Flier WM, Scheltens P. Epidemiology and risk factors of dementia. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 2005; 76(Suppl V): v2-v7.
9. Barcikowska M. Naukowe kryteria rozpoznawania choroby Alzheimera: rewizja kryteriów NINCDS-ADRDA. *Polski Przegląd Neurologiczny* 2008; tom 4, supl. A
10. Dubois B, Feldman HH, Jacova C et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol* 2007;6(8):734-46.
11. American Psychiatric Association. *Kryteria Diagnostyczne z DSM-5*. Wrocław 2015
12. Diagnostic criteria for dementia, *Dementia*. Australia 2012, reviewed 2018, dementia.org.au
13. Alzheimer's Association Report. 2015 Alzheimer's disease facts and figures, *Alzheimer's & Dementia* 2015;11:332-384.

14. Hyman BT, Phelps CH, Beach TG et al. National Institute on Aging Alzheimer 's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2012;8(1):1-13.
15. Beach TG, Monsell SE, Phillips LE, Kukull W. Accuracy of the Clinical Diagnosis of Alzheimer Disease at National Institute on Ageing Alzheimer Disease Centers; 2005-2010. *J Neuropathol* 2012;(71)4:266-273.
16. Osborn AG, Salzman H. *Osborn's Brain - Imaging, Pathology, and Anatomy - 2E* 2018.
17. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011;7(3):263–269.
18. Reitz C, Mayeux R. Alzheimer disease: epidemiology, diagnostic criteria, risk factors and biomarkers. *Biochemical Pharmacology* 2014;88(4):640–51.
19. Ricciarelli R, Fedele E. The Amyloid Cascade Hypothesis in Alzheimer's Disease: It's Time to Change Our Mind. *Curr Neuropharmacol* 2017;15(6):926-935.
20. Vagnucci AH, Li WW. Alzheimer's disease and angiogenesis. *The Lancet* 2003;361:605-608.
21. Roy S, Rauk A. Alzheimer's disease and the 'ABSENT' hypothesis: mechanism for amyloid β endothelial and neuronal toxicity. *Medical Hypotheses* 2005;65(1)123-137.
22. Hemmeter U.M. State of the Art. Treatment of cognitive, behavioral and psychopathological symptoms of Alzheimer's disease. [In:] Bahrer-Kohler S. (editor): *Self-management of chronic disease*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag;2009: 47-56.
23. Lacor PN, Buniel MC, Furlow PW et al. Abeta oligomer-induced aberrations in synapse composition, shape, and density provide a molecular basis for loss of connectivity in Alzheimer's disease. *The Journal of Neuroscience* 2007;27(4):796–807.

24. Bilkei-Gorzo A. The endocannabinoid system in normal and pathological brain ageing. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences* 2012;367(1607):3326–41.
25. Birks JS, Harvey RJ. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018;18 Jun, 6:CD001190. doi:10.1002/14651858.CD001190.pub3.
26. Birks JS, Grimley Evans J. Rivastigmine for Alzheimer's disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015;10;(4):CD001191. doi:10.1002/14651858.CD001191. pub3.
27. Inglis B. The tolerability and safety of cholinesterase inhibitors in the treatment of dementia. *Int.J Clin Practise* 2002;127:45-63.
28. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E.: Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999; 56: 303-308.
29. Petersen RC. Lopez O, Armstrong MJ et al. Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment. Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2018;90(3):126–135.
30. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine* 2004; 256(3):183-194.
31. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Kokmen E, Tangelos EG. Aging, memory, and Mild Cognitive Impairment. *Int Psychogeriatr* 1997;9 Suppl 1:65-9.
32. Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M et al. Practice parameter: Early detection of dementia: Mild cognitive Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology impairment (an evidence-based review): Report of the Quality. *Neurology* 2001;56:1133.
33. Grundman M, Petersen RC, Ferris SH et al. Alzheimer's Disease Cooperative Study. Mild cognitive impairment can be distinguished from Alzheimer disease and normal aging for clinical trials. *Arch Neurol* 2004;61(1):59-66.

34. Portet F, Ousset PJ, Visser PJ et al. MCI Working Group of the European Consortium on Alzheimer's Disease (EADC). Mild cognitive impairment (MCI) in medical practice: a critical review of the concept and new diagnostic procedure. Report of the MCI Working Group of the European Consortium on Alzheimer's Disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77(6):714–718.
35. Barkhof F, Fox NC, Bastos-Leite AJ, Scheltens P. Dementia: Clinical Background. In: *Neuroimaging in Dementia*, Springer- Verlag Berlin Heidelberg 2011; 5-11.
36. Jesse S, Brettschneider J, Sussmuth SD et al. Summary of cerebrospinal fluid routine parameters in neurodegenerative diseases. *J Neurol* 2011;258(6):1034-1041.
37. Blennow K, de Leon MJ, Zetterberg H. Alzheimer's disease. *The Lancet* 2006; 29;368((9533)387-403.
38. Gawel M, Potulska-Chromik A. Choroby neurodegeneracyjne: choroba Alzheimera i Parkinsona - *Postępy Nauk Medycznych*, 2015.
39. Koedam LM, Barnes J, Bartlett JW et al. Posterior cerebral atrophy in the absence of medial temporal lobe atrophy in pathologically confirmed Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2012;33(3):627.
40. Visser PJ, Verhey VRJ, Hofman P, Scheltens P, Jolles J. Medial temporal lobe atrophy predicts Alzheimer's disease in patients with minor cognitive impairment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:491-497.
41. Wahlund LO, Julin P, Johansson SE, Scheltens P. 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.
42. Pruessner JC, Li LM, Serles W et al. Volumetry of hippocampus and amygdala with high-resolution MRI and three-dimensional analysis software: minimizing the discrepancies between laboratories. *Cereb Cortex* 2000;10:433-42.
43. Müller MJ, Greverus D, Dellani PR. Functional implications of hippocampal volume and diffusivity in mild cognitive impairment. *Neuroimage* 2005;28(4):033-42.

44. Shen Q, Loewenstein DA, Potter E et al. Volumetric and Visual Rating of MRI scans in the Diagnosis of Amnesic MCI and Alzheimer's Disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7(4): e101–e108.
45. Zeineh MM, Holdsworth H, Skare S, Atlas SW, Bammer R. Challenges of High-Resolution Diffusion Imaging of the Human Medial Temporal Lobe in Alzheimer's Disease. *Top Magn Reson Imaging* 2010;21(6):355-365.
46. Hanyu H, Sakurai H, Iwamoto T, Takasaki M, Shindo H, Abe K. Diffusion-weighted MR imaging of the hippocampus and temporal white matter in Alzheimer's disease. *J Neurol Sci*. 1998; Apr 1;156(2):195-200.
47. Kantarci K, Weigand SD, Petersen RC et al. Longitudinal 1H MRS changes in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2007;28(9):1330–1339.
48. Kantarci K, Jack CR, Xu XY et al. Regional diffusivity of water in mild cognitive impairment and Alzheimer's Disease. *Radiology* 2001;219(1):101-107.
49. Kantarci K, Boeve BF, Wszolek ZK et al. MRS in presymptomatic MAPT mutation carriers: a potential biomarker for tau-mediated pathology. *Neurology* 2010;75(9):771–778.
50. Kantarci K, Murray ME, Schwarz CG et al. White Matter Integrity on DTI and the Pathologic Staging of Alzheimer's Disease. *Neurobiol Aging* 2017;56:172–179.
51. Mayo CD, Mazerolle EL, Ritchie L, Fisk JD, Gawryluk JR. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Longitudinal changes in microstructural white matter metrics in Alzheimer's disease. *Neuroimage Clin* 2016;13:330-338.
52. Vemuri PD, Jones DT, Jack CR Jr. Resting state functional MRI in Alzheimer's Disease. *Alzheimer's Research & Therapy* 2012; Jan; 10,4(1):2. doi: 10.1186/alzrt100.
53. Wagner A.D. Early detection of Alzheimer's disease: an fMRI marker for people at risk? *Nat Neurosci* 2000;3(10):973-974.
54. Rombouts SA, Barkhof F, Veltman DJ et al. Functional MR imaging in Alzheimer's disease during memory encoding. *AJNR* 2000;21(10):1896-1875.

55. Russo MJ, Campos J, Vázquez S, Sevlever G, Allegri RF and the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Adding Recognition Discriminability Index to the Delayed Recall Is Useful to Predict Conversion from Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Disease in the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. *Front Aging Neurosci* 2017;9:46. doi: 10.3389/fnagi.2017.00046
56. Sheline YI, Raichle ME, Snyder AZ et al. Amyloid plaques disrupt resting state default mode network connectivity in cognitively normal elderly. *Biol Psychiatry* 2010;67:584-587.
57. Wang L, Zang Y, He Y et al. Changes in hippocampal connectivity in the early stages of Alzheimer's disease: evidence from resting state fMRI. *Neuroimage* 2006;31:496-504.
58. Zhang HY, Wang SJ, Liu B et al. Resting brain connectivity: changes during the progress of Alzheimer disease. *Radiology* 2010;256:598-606.
59. Hedden T, Van Dijk KR, Becker JA et al. Disruption of functional connectivity in clinically normal older adults harboring amyloid burden. *J Neurosci* 2009;29:12686-12694.
60. Bookheimer SY, Strojwas H, Cohen MS et al. Patterns of brain activation in people at risk for Alzheimer's disease. *N Eng J Med* 2000; 343(7):450-456.
61. von Kienlin M, Kunnecke B, Metzger F et al. Altered metabolic profile in the frontal cortex of PS2APP transgenic mice, monitored throughout their life span. *Neurobiol Dis* 2005;18(1):32-39.
62. Cheng LL, Newell K, Mallory AE, Hyman BT, Gonzalez RG. Quantification of neurons in Alzheimer and control brains with ex vivo high-resolution magic angle spinning proton magnetic resonance spectroscopy and stereology. *Magn Reson Imaging* 2002;20(7):527-533.
63. Adalsteinsson E, Sullivan EV, Kleinhans N, Spielman DM, Pfefferbaum A. Longitudinal decline of the neuronal marker N-acetyl aspartate in Alzheimer's disease. *Lancet* 2000; 355:1696-7.
64. Schott JM, Frost C, MacManus DG, Ibrahim F, Waldman AD, Fox NC. Short echo time proton magnetic resonance spectroscopy in Alzheimer's disease: a longitudinal multiple time point study. *Brain* 2010;133(11):3315-3322.

65. Pfefferbaum A, Adalsteinsson E, Spielman D et al. In vivo spectroscopic quantification of the N-acetyl-moiety, creatine, and choline from large volumes of brain gray and white matter: effects of normal aging. *Magnetic Resonance in Medicine* 1999; 41(2):276–284.
66. Schouten TM, Koini M, de Vos F et al. Combining anatomical, diffusion, and resting state functional magnetic resonance imaging for individual classification of mild and moderate Alzheimer's disease. *Neuroimage Clin* 2016;11:46-51.
67. Streitparth F, Wieners G, Kämena A et al. Diagnostic value of multislice perfusion CT in dementia patients. *Radiologe* 2008;48(2):175-83.
68. Zimny A, Szewczyk P, Trypka E et al. Multimodal Imaging in Diagnosis of Alzheimer's Disease and Amnesic Mild Cognitive Impairment: Value of Magnetic Resonance Spectroscopy, Perfusion, and Diffusion Tensor Imaging of the Posterior Cingulate Region. *Journal of Alzheimer's Disease* 2011;27:591–601.
69. Zimny A, Szaśiadek M, Leszek J et al. 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.
70. Zimny A, Leszek J, Kiejna A, Szaśiadek A. Analysis of correlation between the degree of cognitive impairment and the results of perfusion CT in patients with dementia. *Med Sci Monit* 2007;13(1): 23-30.
71. Zimny A, Bładowska J, Macioszek A et al. Evaluation of the Posterior Cingulate Region with FDG-PET and Advanced MR Techniques in Patients with Amnesic Mild Cognitive Impairment: Comparison of the Methods. *J Alzheimers Dis* 2015;44(1):329-38.
72. Yilidrim T, Kartakurum Goksel B, Demir S, Tokmak N, Tan M. Evaluation of brain perfusion in Alzheimer disease with perfusion computed tomography and comparison to elderly patient without dementia. *Turk J Med Sci* 2016;46: 834-839.
73. Villringer A, Rosen BR, Belliveau JW et al. Dynamic imaging with lanthanide chelates in normal brain: Contrast due to magnetic susceptibility effects. *Magn Reson Med* 1988; 6(2):164-174.

74. Detre JA, Leigh JS, Williams DS, Koretsky AP. Perfusion imaging. *Magn Reson Med*. 1992;23(1):37-45.
75. Bozzao A, Floris R, Baviera ME, Apruzzese A, Simonetti G. Diffusion and perfusion MR imaging in cases of Alzheimer's disease: correlations with cortical atrophy and lesion load. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2001;22(6):1030-6.
76. Du AT, Jahng GH, Hayasaka S et al. Hypoperfusion in frontotemporal dementia and Alzheimer disease by arterial spin labeling MRI. *Neurology* 2006;10;67(7):1215-20.
77. Alsop DC, Detre JA, Grossman M. Assessment of cerebral blood flow in Alzheimer's disease by spin-labeled magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 2000;47(1):93-100.
78. Johnson NA, Jahng GH, Weiner MW et al. Pattern of cerebral hypoperfusion in Alzheimer disease and mild cognitive impairment measured with arterial spin-labeling MR imaging: initial experience. *Radiology* 2005;234(3):851-9.
79. Jahng GH, Li KL, Ostergaard L, Calamante F. Perfusion Magnetic Resonance Imaging: A Comprehensive Update on Principles and Techniques. *Korean J Radiol* 2014;15(5):554-557.
80. Essig M, Shiroishi MS, Nguyen TB et al. Perfusion MRI: The five most frequently asked technical questions. *Am J Roentgenol* 2013; 200(2): 24-34.
81. Moser E, Stadlbauer A, Windischberger Ch, Quick HH, Ladd ME. Magnetic resonance imaging methodology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36(1):30-41.
82. Weber MA, Günther M, Lichy MP et al. Comparison of Arterial Spin Labeling Techniques and Dynamic Susceptibility Weighted Contrast-Enhanced MRI in Perfusion Imaging of Normal Brain Tissue. *Invest Radiol* 2003;38:712-718.
83. Petrella JR, Provenzale JM. MR perfusion imaging of the brain: techniques and applications. *Am J Roentgenol* 2000;175(1):207-19.
84. Egbert JW, van Osch MJP. Measurement of cerebral perfusion using MRI. *Future Medicine* 2010;2(1):41-46.

85. Graff-Radford J, Kantarci K. Magnetic resonance spectroscopy in Alzheimer's disease. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2013; 9: 687–696. Alsop DC, Detre JA, Grossman M. Assessment of cerebral blood flow in Alzheimer's disease by spin-labeled magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 2000;47(1):93-100.
86. Huang CW, Hsu SW, Chang Y-T et al: Cerebral Perfusion Insufficiency and Relationships with Cognitive Deficits in Alzheimer's Disease: A Multiparametric Neuroimaging Study, *Scientific Reports* 2018; 24;8(1):1541.
87. Binnewijzed MA, Benedictus MR, Kuijer JP et al. Cerebral perfusion in the prodementia stages of Alzheimer's disease, *Euro Radiol* 2016; 26(2):506-514.
88. Binnewijzed MA, Kuijer JP, Benedictus MR et al. Cerebral Blood Flow Measured with 3D Pseudocontinuous Arterial Spin-labeling MR Imaging in Alzheimer Disease and Mild Cognitive Impairment: A Marker for Disease Severity. *Radiology* 2013;267(1):221-30.
89. Musiek ES, Chen Y, Korczykowski M et al. Direct Comparison of FDG-PET and ASL-MRI in Alzheimer's Disease. *Alzheimers Dement*. 2012;8(1):51–59.
90. Scarmes N, Zarahn E, Anderson KE et al. Association of Live Activities With Cerebral Blood Flow in Alzheimer Disease, Implication for the Cognitive Reserve Hypothesis. *Arch Neurol* 2003;60(3):359-356.
91. Zheng W, Cui B, Han Y et al: Disrupted Regional Cerebral Blood Flow, Functional Activity and Connectivity in Alzheimer's Disease: A Combined ASL Perfusion and Resting State fMRI Study. *Front Neurosci* 2019;24;13:738.
92. van de Haar H, Burgmans S, Jansen JF et al. Blood-Brain Barrier Leakage in Patients with Early Alzheimer's Disease. *Radiology* 2016;281(2):27-535.
93. Ivanidze J, Mackay M, Hoang A et al: Dynamic Contrast-Enhanced MRI Reveals Unique Blood-Brain Barrier Permeability Characteristics in the Hippocampus in the Normal Brain. *Am J Neuroradiol* 2019;40(3):408-411.
94. Harris GJ, Lewis RF, Satlin A et al. Dynamic Susceptibility Contrast MR Imaging MR Imaging of Regional Cerebral blood Volume in Alzheimer Disease: A Promising Alternative to Nuclear Medicine. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998;19(9):1727-32.

95. Cavallin L, Axelsson R, Wahlund LO et al: Voxel-based correlation between coregistered single-photon emission computed tomography and dynamic susceptibility contrast magnetic resonance imaging in subjects with suspected Alzheimer disease. *Acta Radiologica* 2008;49(10):1154-61.
96. Gonzalez RG, Fischman AJ, Guimaraes AR et al. Functional MR in the evaluation of dementia: correlation of abnormal dynamic cerebral blood volume measurements with changes in cerebral metabolism on positron emission tomography with fludeoxyglucose. *Am J Neuroradiol* 1995;16(9):1763-70.
97. Chetelat G, Desgranes B, Eustache F. Brain profile of hypometabolism in early Alzheimer's disease: relationships with cognitive deficits and atrophy. *Rev Neurol* 2006;162(10):945-951.
98. Lass P. Tomografia emisyjna pojedynczego fotonu jako metoda badania ośrodkowego układu nerwowego. W: *Neuroradiologia*. Red. Walecki J. Upowszechnianie Nauki-Oświata "UN-O", Warszawa 2000, str 89-94.
99. Mielke R, Pietrzyk U, Jacobs A et al. HMPAO SPET and FDG PET in Alzheimer's disease and vascular dementia: comparison of perfusion and metabolic pattern. *Eur J Nucl Med* 1994;21(10):1052-60.
100. Shimizu S, Hanyu H, Iwamoto T, Koizumi K, Abe K. SPECT follow up study of cerebral blood flow changes during Donezepil therapy in patients with Alzheimer's Disease. *J Neuroimaging* 2006;16(1):16-23.
101. Grieb P. Pozytronowa tomografia emisyjna (PET). W: *Neuroradiologia*. red. Walecki J. Upowszechnianie Nauki- Oświata "UN-O", Warszawa 2000, str 95-103
102. Świątaszczyk C. *Medycyna Nuklearna - wprowadzenie do diagnostyki i terapii radioizotopowej* wydanie II, NUK 2018, str. 38, 67, 229-236.
103. Brant WE, Helms CA, *Fundamentals of Diagnostic Radiology Fourth Edition*, 2012 Lippincott Williams and Wilkins, Wolters Kluwer, section XII.
104. Demetriades A. Functional neuroimaging in Alzheimer 's type dementia. *J Neurol Sci* 2002;203-204:247-251.

105. Mosconi L. Brain glucose metabolism in the early and specific diagnosis of Alzheimer's disease. FDG-PET studies in MCI and AD. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005;32(4):486-510.
106. Mosconi L, Tsui WH, Herholz K et al. Multicenter Standardized 18F-FDG PET Diagnosis of Mild Cognitive Impairment, Alzheimer's Disease and Other Dementias. *J Nucl Med* 2008;49:390–398.
107. Silverman DH. Brain 18F-FDG PET in the Diagnosis of Neurodegenerative Dementias: Comparison with Perfusion SPECT and with Clinical Evaluations Lacking Nuclear Imaging. *J Nucl Med* 2004;45(4):594-607.
108. Silverman DH, Small GW, Phelps ME. Clinical value of neuroimaging in the diagnosis of dementia: sensitivity and specificity of regional cerebral metabolic and other parameters for early identification of AD. *Clin Positron Imaging* 1999;2:119–130.
109. Hoffman JM, Welsh-Bohmer KA, Hanson M et al. FDG PET imaging in patients with pathologically verified dementia. *J Nucl Med* 2000;41:1920-1928.
110. Berti V, Pupi A, Mosconi A. PET/CT in diagnosis of dementia. *Ann N Y Acad Sci* 2011;1228:81-92.
111. Herholz K. Positron emission tomography imaging in dementia. *Ann Nucl Med* 2003;17(2):79-89.
112. Marshall GA, Monserratt L, Harwood D, Mandelkern M, Cummings JL, Sultzer DL. Positron emission tomography metabolic correlates of apathy in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2007; 64(7):1015-20.
113. Ossenkoppele R, Schonhaut DR, Schöll M et al. Tau PET patterns mirror clinical and neuroanatomical variability in Alzheimer's disease. *Brain* 2016; May;139(Pt 5):1551-67.
114. Shimojo M, Higuchi M, Sahara T, Sahara N. Imaging Multimodalities for Dissecting Alzheimer's Disease: Advanced Technologies of Positron Emission Tomography and Fluorescence Imaging. *Front Neurosci Front Neurosci* 2015;22;9:482.

115. Bergeron D, Ossenkoppele R, Jr Laforce R. Evidence-based Interpretation of Amyloid- β PET Results: A Clinician's Tool. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2018;32(1):28-34.
116. Brandon JA, Farmer BC, Williams HC, Johnson LA. APOE and Alzheimer's Disease: Neuroimaging of Metabolic and Cerebrovascular Dysfunction. *Front Aging Neurosci* 2018;10:180.
117. Wirth M, Bejanin A, La Joie R et al. Regional patterns of gray matter volume, hypometabolism, and beta-amyloid in groups at risk of Alzheimer disease. *Neurobiology of Aging* 2018;63:140-151.
118. Gordon BA, McCullough A, Tyler SM et al: Cross-sectional and longitudinal atrophy is preferentially associated with tau rather than amyloid β positron emission tomography pathology. *Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring. Alzheimer's & Dementia* 2018;10: 245-252.
119. Beach T.G, Schneider J.A., Sue L. et al. Theoretical Impact of Florbetapir (18F) Amyloid Imaging on the Diagnosis of Alzheimer's Dementia and the Detection of Preclinical Cortical Amyloid. *J Neuropathol Exp Neurol* 2014;73(10): 948–953.
120. Belliveau JW, Rosen BR, Kantor HL et al. Functional cerebral imaging by susceptibility-contrast NMR. *Magn Reson Med* 1990;14(3):538-46.
121. Talarich J. Tournoux P (1988) Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain :3-D Proportional System: An Approach to Cerebral Imaging, Thieme Medical Press, New York.
122. Soonawala D, Amin T, Ebmeier KP et al. Statistical parametric mapping of 99mTc-HMPAO-SPECT images for the diagnosis of Alzheimer's disease: Normalizing to cerebellar tracer uptake. *Neuroimage* 2002;17:1193-2202.
123. Minoshima S. Frey KA, Koeppe RA, Foster NL, Kuhl DE. A diagnostic approach in Alzheimer disease using three-dimensional stereotactic surface projections of fluorine-18 FDG PET. *J Nucl Med* 1995;36, 1238-1248.
124. Guz W, Bober Z, Ożóg Ł et al. ASL (Arterial Spin Labeling) –historical and current perfusion MR methods. *European Journal of Clinical and Experimental Medicine* 2017;15(2):145-150.

125. Poustchi-Amin M, Mirowitz SA, Brown JJ et al. Principles and Applications of Echo-planar Imaging: A Review for the General Radiologist. *RadioGraphics* 2001; 21(3):767-79.
126. Scott LJ. Gadobutrol: A Review in Contrast-Enhanced MRI and MRA. *Clin Drug Investig* 2018; 38(8):773–784.
127. Dai W1, Lopez OL, Carmichael OT, Becker JT, Kuller LH, Gach HM. Mild cognitive impairment and alzheimer disease: patterns of altered cerebral blood flow at MR imaging. *Radiology* 2009;250(3):856-66.
128. Yoshiura T, Mihara F, Kuwabara Y et al. MR Relative Cerebral Blood Flow Mapping of Alzheimer Disease: Correlation with Tc-99m HMPAO SPECT. *Acad Radiol* 2002; 9 (12):1383-1387.
129. Bussy A, Snider BJ, Coble D, Xiong C et al. Effect of apolipoprotein E4 on clinical, neuroimaging, and biomarker measures in noncarrier participants in the Dominantly Inherited Alzheimer Network. *Neurobiol Aging* 2019;75:42-50.
130. Hoenig MC, Bischof GN, Seemiller et al Networks of tau distribution in Alzheimer's disease. *Brain* 2018;141(2):568-581.
131. Dubois B, Epelbaum S, Nyasse F et al. Cognitive and neuroimaging features and brain β -amyloidosis in individuals at risk of Alzheimer's disease (INSIGHT-preAD): a longitudinal observational study. *Lancet Neurol* 2018;17(4):335-346.
132. O'Brien J, Firbank MJ, Davison C et al. 18F-FDG PET and perfusion SPECT in the diagnosis of Alzheimer and Lewy body dementias. *J Nucl Med* 2014;55(12):1959-65.
133. Chen Y, Wolk A, Reddin JS et al. Voxel-level comparison of arterial spin-labeled perfusion MRI and FDG-PET in Alzheimer disease. *Neurology* 2011;77(22):1977–1985.
134. Riederer I, Bohn KP, Preibisch Ch et al. Alzheimer Disease and Mild Cognitive Impairment: Integrated Pulsed Arterial Spin-labeling MRI and 18F-FDG PET. *Radiology* 2018;288:198–206.

135. Fällmar D, Haller S, Lilja J, Danfors T et al. Arterial spin labeling-based Z-maps have high specificity and positive predictive value for neurodegenerative dementia compared to FDG-PET. *Eur Radiol* 2017;27:4237-4246.
136. Tosun D, Schuff N, Rabinovici GD et al. Diagnostic utility of ASL-MRI and FDG-PET in the behavioral variant of FTD and AD. *Ann Clin Transl Neurol* 2016;3(10):740-751.
137. Douglas D, Goubran M, Wilson E et al. Correlation between arterial spin labeling MRI and dynamic FDG on PET-MR in Alzheimer's disease and non-Alzheimer's disease patients. *EJNMMI Physics* 2015;2;(1): A83
138. Folstein M. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatric Research* 1975;12:189-198.
139. Koch HJ, Gurtler K, Szecsey A. Correlation of Mini-Mental-state Examination (MMSE), Syndrom-Kurztest (SKT) and Clock test (CT) scores in patients with cognitive impairment assessed by means of multiple regression and response surface analysis. *Arch Gerontol Geriatr* 2005;40(1):7-14.
140. Maas LC, Harris GJ, Saltin A, English CD, Lewis RF, Renshaw PF. Regional Cerebral Blood Volume Measured by Dynamic Susceptibility Contrast MR Imaging in Alzheimer's Disease: A Principal Components Analysis. *JMRI* 1997;7:215-219.
141. Renshaw PF, Levin JM, Kaufman MJ, Ross MH, Lewis RF, Harris GJ. Dynamic susceptibility contrast magnetic resonance imaging in neuropsychiatry: present utility and future promise. *Eur Radiol* 1997;7(5):216-21.
142. Eskildsen SF, Gyldensted L, Nagenthiraja K et al. Increased cortical capillary transit time heterogeneity in Alzheimer's disease: a DSC-MRI perfusion study. *Neurobiol Aging* 2017;50:107-118.
143. Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL et al. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001;56:1143–1153.
144. Gambhir SS, Czernin J, Schwimmer J, Silverman DHS, Coleman RE, Phelps ME. A tabulated summary of the FDG PET literature. *J Nucl Med*. 2001;42(5):1-93.

145. Salmon E, Sadzot B, Maquet P et al. Differential diagnosis of AD with PET. *J Nucl Med* 1994;35:391–398.
146. Mielke R, Schroder R, Fink GR, Kessler J, Herholz K, Heiss WD. Regional cerebral glucose metabolism and postmortem pathology in AD. *Acta Neuropathol* 1996;91:174–179.
147. Chetelat G, Desgranges B, de la Sayette V, Viader F, Eustache F, Baron JC. Mild cognitive impairment: can FDG-PET predict who is to rapidly convert to Alzheimer's disease? *Neurology* 2003;60:1374–1377.
148. De Santi S, de Leon MJ, Rusinek H et al. Hippocampal formation glucose metabolism and volume losses in MCI and AD. *Neurobiol Aging* 2001;22:529–539.
149. Bittner D1, Grön G, Schirrmeyer H, Reske SN, Riepe MW. [18F] FDG-PET in patients with Alzheimer's disease: marker of disease spread. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2005;19(1):24-30.
150. Huda A, Kartamihardja AHS, Darmawan B, Budiawan H, Wiwie M. Metabolic Activity Value in the Posterior Cingulate Cortex Using F-18 Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Brain to Predict the Severity of Alzheimer's. *World Journal of Nuclear Medicine* 2017;16(2):108-113.
151. Beyer L, Schnabel J, Kazmierczak P et al. Neuronal injury biomarkers for assessment of the individual cognitive reserve in clinically suspected Alzheimer's disease. *NeuroImage Clinical* 2019;24:101949.
152. Herholz K, Westwood S, Haense C, Dunn G. Evaluation of a Calibrated 18F-FDG PET Scores a Biomarker for Progression in Alzheimer Disease and Mild Cognitive Impairment. *J Nucl Med* 2011;52:1218–1226.
153. Perani D. FDG PET and cognitive symptoms of dementia. *Clinical and Translational Imaging* 2013;1(4):247–260.
154. Gupta Y, Lama RK, Kwon GR and the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Prediction and Classification of Alzheimer's Disease Based on Combined Features from Apolipoprotein-E Genotype, Cerebrospinal Fluid, MR, and FDG-PET Imaging Biomarkers, *Front. Comput. Neurosci* 2019;13:72.

155. Newberg AB, Arnold SE, Wintering N, Rovner BW, Alavi A. Initial Clinical Comparison of 18F-Florbetapir and 18F-FDG PET in Patients with Alzheimer Disease and Controls. *Nucl Med* 2012;53:902–907.
156. Khosravi M, Peter J, Wintering N et al. 18F-FDG Is a Superior Indicator of Cognitive Performance Compared to 18F-Florbetapir in Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment Evaluation: A Global Quantitative Analysis. *J Alzheimers Dis* 2019;70(4):1197-1207.
157. Shah A, Jhavar SS, Goel A. Analysis of the anatomy of the Papez circuit and adjoining limbic system by fiber dissection techniques. *Journal of Clinical Neuroscience*, 2012;19(2):289-298.
158. Pardo JV, Pardo PJ, Janer KW, Raichle ME. The anterior cingulate cortex mediates processing selection in the Stroop attentional conflict paradigm. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1990;87(1):256–9.
159. Verfaillie SC, Adriaanse SM, Binnewijzend MA et al. Cerebral perfusion and glucose metabolism in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia: two sides of the same coin? *Eur Radiol*. 2015;25(10):3050-9.
160. Barnes LL, Wilson RS, Bienias JL, Schneider JA, Evans DA, Bennett DA. Sex differences in the clinical manifestations of Alzheimer disease pathology. *Arch Gen Psychiatry*, 2005;62(6):685-91.
161. Kubota T, Ushijima Y, Yamada K, Okuyama C, Kizu O, Nishimura T. Diagnosis of Alzheimer's disease using brain perfusion SPECT and MR imaging: which modality achieves better diagnostic accuracy? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005;32(4):414-21.

9. 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:

Material 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 mikrokrażenia 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 mózgowa 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.

10. 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.

11. Spis tabel i rycin

Spis tabel

Tabela 1. Najczęstsze choroby układu nerwowego prowadzące do otępienia (wg Bidzana 2000).....	11
Tabela 2. Naukowe kryteria rozpoznawania AD NINCDS-ADRDA 2007r. – wersja skrócona [9, 10].....	17
Tabela 3. Klasyfikacja typów klinicznych MCI z uwzględnieniem etiologii [30].....	19
Tabela 4. Ogólna charakterystyka grup pacjentów i GK.....	38
Tabela 5. Nazewnictwo badanych obszarów zainteresowania stosowane w dalszych rozdziałach pracy...	47
Tabela 6. Test Mini-Mental (MMSE).....	48
Tabela 7. Porównanie średnich wartości rCBV w poszczególnych lokalizacjach mózgu pomiędzy grupami AD, MCI i GK.....	50
Tabela 8. Średnie wartości z-score rCBV w poszczególnych lokalizacjach w grupach AD i MCI.....	52
Tabela 9. Średnie wartości z-score PET w poszczególnych lokalizacjach mózgu w grupach AD, MCI.....	54
Tabela 10. Analiza czułości, swoistości i dokładności parametru rCBV w odróżnianiu MCI od GK.....	55
Tabela 11. Analiza czułości, swoistości i dokładności parametru rCBV p w odróżnianiu AD od GK.....	56
Tabela 12. Analiza czułości, swoistości i dokładności parametru rCBV w odróżnianiu AD od MCI.....	56
Tabela 13. Analiza czułości, swoistości i dokładności z–score rCBV w odróżnianiu MCI od GK.....	57
Tabela 14. Analiza czułości, swoistości i dokładności z–score rCBV w odróżnianiu AD od GK.....	57
Tabela 15. Analiza czułości, swoistości i dokładności z–score rCBV w odróżnianiu AD od MCI.....	58
Tabela 16. Analiza czułości, swoistości i dokładności z–score PET w odróżnianiu MCI od GK.....	58
Tabela 17. Analiza czułości, swoistości i dokładności z–score PET w odróżnianiu AD od GK.....	59
Tabela 18. Analiza czułości, swoistości i dokładności z–score PET w odróżnianiu AD od MCI.....	59
Tabela 19. Wartości średnie czułości, swoistości i dokładności (podsumowanie dla MR i PET).....	60

Tabela 20. Wyniki korelacji pomiędzy parametrami z-score rCBV i z-score PET osobno dla grup AD i MCI oraz łącznie dla wszystkich pacjentów (AD + MCI).....	61
Tabela 21. Wyniki korelacji pomiędzy parametrami rCBV i z-score PET osobno w grupach AD i MCI oraz w całej grupie pacjentów (AD + MCI).....	74
Tabela 22. Wyniki korelacji pomiędzy parametrami rCBV, z-score rCBV, z-score PET a wynikami testów MMSE w grupie AD.....	77
Tabela 23. Wyniki korelacji pomiędzy parametrami rCBV, z-score rCBV, z-score PET a wynikami testów MMSE w grupie MCI.....	78
Tabela 24. Wyniki korelacji pomiędzy parametrami rCBV, z-score rCBV i z-score PET a wynikami testu MMSE łącznie dla wszystkich pacjentów (AD + MCI).....	79
Spis rycin	
Rycina 1. Hipoteza hipoperfuzji i degeneracji mózgu w AD [86].....	14
Rycina 2. Przykładowe widmo spektroskopowe z zaznaczonymi najważniejszymi metabolitami.....	25
Rycina 3. Krzywa stężenia środka kontrastowego w czasie z oznaczeniem parametrów perfuzji.....	27
Rycina 4. Krzywa perfuzyjna przedstawiająca zależność intensywności sygnału od czasu w trakcie przejścia środka kontrastowego w badaniu DSC MR.....	30
Rycina 5. Kolorowe mapy poszczególnych parametrów perfuzyjnych: (A) – mapa CBF, (B) – mapa CBV, (C) – mapa MTT, (D) – mapa TTP.....	31
Rycina 6. Wykresy kolumnowe przedstawiające rozkład płci w poszczególnych badanych grupach.....	39
Rycina 7. Wykresy pudełkowe przedstawiające rozkład wieku w poszczególnych badanych grupach.....	39
Rycina 8. Wykresy pudełkowe przedstawiające wyniki testu MMSE w poszczególnych badanych grupach.....	40
Rycina 9. (a) ustawienie ROI w obrębie szczeliny Sylwiusza, (b) krzywa perfuzyjna.....	42
Rycina 10. (a) określenie czasu pierwszego przejścia środka kontrastowego (czerwona linia), (b) mapa perfuzyjna dla parametru CBV.....	42
Rycina 11. Lokalizacja poszczególnych obszarów zainteresowania na mapach CBV: (a,b,c) - płaty czołowe, (d, e) - płaty ciemieniowe, f - przednia i tylna część zakrętu obręczy, (g, h) - płaty skroniowe, (i,j) - płaty potyliczne, (k) - półkule mózdzku.....	44

Rycina 12. Przykładowy wynik badania FDG-PET zawierający barwne mapy bezwzględnego metabolizmu glukozy (dwa górne rzędy), barwne mapy wyników z-score metabolizmu glukozy (dwa dolne rzędy) oraz liczbowe wartości z-score metabolizmu glukozy znormalizowane do mózdzku podane w tabeli po stronie prawej.....	46
Rycina 13. Wykres korelacji pomiędzy z-score rCBV a z-score PET w grupie AD w prawym płacie czołowym ($r = 0,47$, $p = 0,012$).....	62
Rycina 14. Wykres korelacji pomiędzy z-score rCBV a z-score PET w grupie AD w lewym płacie czołowym ($r = 0,39$, $p = 0,043$).....	62
Rycina 15. Wykres korelacji pomiędzy z-score rCBV a z-score PET w grupie AD w lewym płacie ciemieniowym ($r = 0,5$, $p = 0,007$).....	63
Rycina 16. Wykres korelacji pomiędzy z-score rCBV a z-score PET w grupie AD w ACG po stronie prawej ($r = 0,56$, $p = 0,002$).....	63
Rycina 17. Wykres korelacji pomiędzy z-score rCBV a z-score PET w grupie AD w PCG po stronie prawej ($r = 0,45$, $p = 0,017$).....	64
Rycina 18. Wykres korelacji pomiędzy z-score rCBV a z-score PET w grupie AD w PCG po stronie lewej ($r = 0,42$, $p < 0,03$).....	64
Rycina 19. Wykres korelacji pomiędzy z-score rCBV a z-score PET w grupie AD w prawym płacie potylicznym ($r = 0,59$, $p = 0,001$).....	65
Rycina 20. Wykres korelacji pomiędzy z-score rCBV a z-score PET w grupie AD w lewym płacie potylicznym ($r = 0,47$, $p = 0,013$).....	65
Rycina 21. Wykres korelacji pomiędzy z-score rCBV a z-score PET w grupie AD w prawym płacie skroniowym ($r = 0,49$, $p = 0,01$).....	66
Rycina 22. Wykres korelacji pomiędzy z-score rCBV a z-score PET w grupie AD w lewym płacie skroniowym ($r = 0,48$, $p = 0,01$).....	66
Rycina 23. Wykres korelacji pomiędzy z-score rCBV a z-score PET w grupie MCI w PCG po stronie lewej ($r = 0,4$, $p = 0,01$).....	67
Rycina 24. Wykres korelacji pomiędzy z-score rCBV a z-score PET w całej badanej grupie (AD + MCI) w prawym płacie czołowym ($r = 0,3$, $p = 0,013$).....	68
Rycina 25. Wykres korelacji pomiędzy z-score rCBV a z-score PET w całej badanej grupie (AD + MCI) w lewym płacie czołowym ($r = 0,31$, $p = 0,011$).....	68
Rycina 26. Wykres korelacji pomiędzy z-score rCBV a z-score PET w całej badanej grupie (AD + MCI) w prawym płacie ciemieniowym ($r = 0,46$, $p < 0,001$).....	69
Rycina 27. Wykres korelacji pomiędzy z-score rCBV a z-score PET w całej badanej grupie (AD + MCI) w lewym płacie ciemieniowym ($r = 0,45$, $p < 0,001$).....	69

Rycina 28. Wykres korelacji pomiędzy z-score rCBV a z-score PET w całej badanej grupie (AD + MCI) w ACG po stronie prawej ($r = 0,3$, $p = 0,014$).....	70
Rycina 29. Wykres korelacji pomiędzy z-score rCBV a z-score PET w całej badanej grupie (AD + MCI) w ACG po stronie lewej ($r = 0,32$, $p = 0,01$).....	70
Rycina 30. Wykres korelacji pomiędzy z-score rCBV a z-score PET w całej badanej grupie (AD + MCI) w PCG po stronie prawej ($r = 0,53$, $p < 0,001$).....	71
Rycina 31. Wykres korelacji pomiędzy z-score rCBV a z-score PET w całej badanej grupie (AD + MCI) w PCG po stronie lewej ($r = 0,63$, $p < 0,001$).....	71
Rycina 32. Wykres korelacji pomiędzy z-score rCBV a z-score PET w całej badanej grupie (AD + MCI) w prawym płacie potylicznym ($r = 0,37$, $p = 0,002$).....	72
Rycina 33. Wykres korelacji pomiędzy z-score rCBV a z-score PET w całej badanej grupie (AD + MCI) w lewym płacie potylicznym ($r = 0,25$, $p = 0,045$).....	72
Rycina 34. Wykres korelacji pomiędzy z-score rCBV a z-score PET w całej badanej grupie (AD + MCI) w prawym płacie skroniowym ($r = 0,6$, $p < 0,001$).....	73
Rycina 35. Wykres korelacji pomiędzy z-score rCBV a z-score PET w całej badanej grupie (AD + MCI) w lewym płacie skroniowym ($r = 0,55$, $p < 0,001$).....	73
Rycina 36. Wykres korelacji pomiędzy rCBV a z-score PET w całej badanej grupie (AD + MCI) w PCG po stronie prawej ($r = - 0,53$, $p < 0,001$).....	75
Rycina 37. Wykres korelacji pomiędzy rCBV a z-score PET w całej badanej grupie (AD + MCI) w PCG po stronie lewej ($r = - 0,63$, $p < 0,001$).....	75
Rycina 38. Wykres korelacji pomiędzy rCBV a z-score PET w całej badanej grupie (AD + MCI) w prawym płacie skroniowym ($r = - 0,6$, $p < 0,001$).....	76
Rycina 39. Wykres korelacji pomiędzy z-score rCBV a z-score PET w całej badanej grupie (AD + MCI) w lewym płacie skroniowym ($r = - 0,55$, $p < 0,001$).....	76