



## Spektroskopia rezonansu magnetycznego w chorobach zwyrodnieniowych ośrodkowego układu nerwowego\*

*Magnetic resonance spectroscopy in degenerative diseases of the central nervous system*

RADOSŁAW MAGIERSKI, TOMASZ SOBÓW, IWONA KŁOSZEWSKA

Z Kliniki Psychiatrii Wieku Podeszłego i Zaburzeń Psychotycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

### STRESZCZENIE

**Cel.** W pracy przedstawiono przegląd wyników badań nad zmianami w metabolitach mózgowych w najczęstszych zespołach neurodegeneracyjnych: chorobie Alzheimera, otępieniu z ciałami Lewy'ego, otępieniu czołowo-skroniowym, chorobie Huntingtona, chorobie Parkinsona.

**Poglądy.** We współczesnej medycynie, wśród dynamicznie rozwijających się technik badawczych, kluczowe znaczenie mają badania obrazowe. Obrazowanie z wykorzystaniem rezonansu magnetycznego stało się wiodącym narzędziem badawczym. Jedną z metod obrazowania wykorzystujących rezonans magnetyczny jest spektroskopia rezonansu magnetycznego, istniejąca w kilku wariantach. Z użyciem najczęściej używanej spektroskopii protonowej możliwe jest badanie poziomu metabolitów mózgowych: N-acetyloasparagianu, choliny i jej pochodnych, mioinozytolu, kreatyny i fosforanu kreatyny oraz kompleksu glutaminian-glutamina.

### SUMMARY

**Objectives.** The paper presents a review of research findings concerning changes in cerebral metabolites in the most common neurodegenerative syndromes: Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies, frontotemporal dementia, Huntington's disease, and Parkinson's disease.

**Review.** In contemporary medicine imaging techniques are of utmost importance among dynamically developing investigation methods. Magnetic resonance imaging is the leading investigation technique. One of MRI applications is magnetic resonance spectroscopy, available in several forms. The most frequently used proton emission spectroscopy enables to measure the levels of cerebral metabolites: N-acetyloasparinate, choline and its derivatives, myoinositol, creatine and creatine phosphate, as well as the glutamate-glutamine complex.

---

**Słowa kluczowe:** spektroskopia rezonansu magnetycznego / choroby neurodegeneracyjne / otępienie

**Key words:** magnetic resonance spectroscopy / neurodegenerative diseases / dementia

---

Techniki neuroobrazowania rozwijają się obecnie niezwykle dynamicznie i wielu badaczy uważa, iż przyszłość psychiatrii i neurologii będzie nierozdzielnie z nimi związana. Powstające techniki i ich coraz to precyzyjniejsze zastosowania mogą pozwolić nie tylko na poprawę w zakresie diagnostyki, ale także na monitorowanie progresji choroby czy efektów terapii [1]. Nadal rozwijają się techniki oparte o promieniowanie jonizujące (perfuzyjna tomografia komputerowa) i nuklearne (nowe radionuklidy), natomiast bez wątplenia wśród dynamicznie rozwijających się technik obrazowych centralne miejsce zajmuje obrazowanie z wykorzystaniem rezonansu magnetycznego (RM, *magnetic resonance imaging*, MRI) wraz z jego licznymi odmianami.

Jedną z technik badawczych opartych na RM jest spektroskopia rezonansu magnetycznego (*magnetic resonance spectroscopy*, MRS). Podstawy zastosowania rezonansu magnetycznego jako narzędzia badawczego

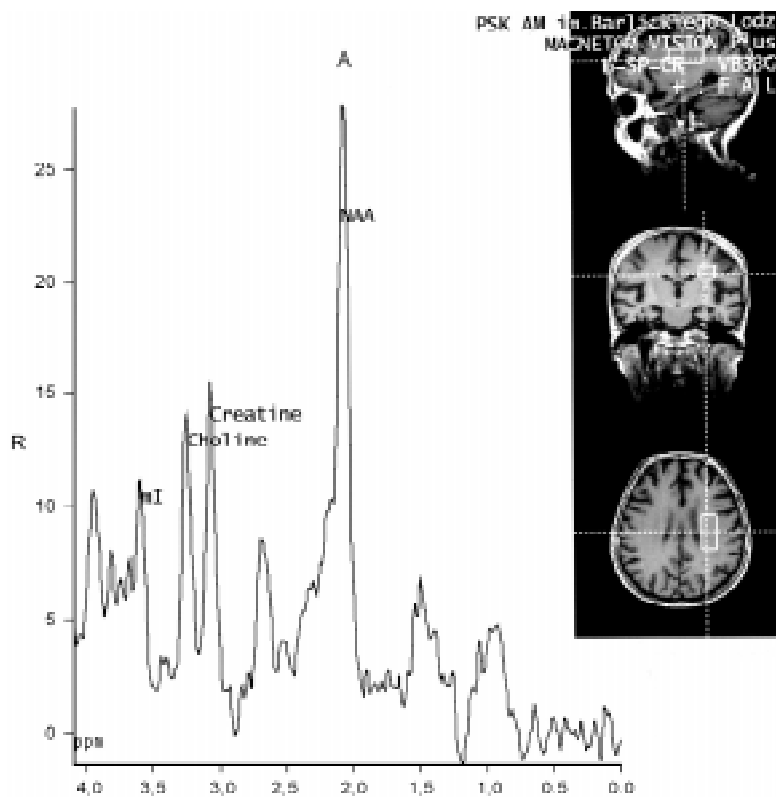
stworzyli w 1946 r. Purcell i wsp. [2] oraz Bloch i wsp. [3], natomiast zaledwie pięć lat później Proctor i Yu [4] zaproponowali, by wykorzystywać w badaniach zjawisko zmiany częstotliwości rezonansowej jąder atomowych zależne od środowiska, w którym się one znajdują. W badanym obiekcie, będącym pod wpływem działania zewnętrznego pola magnetycznego, dochodzi do nieznacznych, lecz wykrywalnych, zmian w częstotliwości rezonansowej („*chemical shift*”,  $\delta$ ) spowodowanych polem magnetycznym generowanym poprzez wirujące elektrony otaczające jądro atomowe. Obserwowane zmiany mogą posłużyć do scharakteryzowania składu chemicznego badanego obiektu. Ze zrozumiałych względów spektroskopia znalazła zastosowanie głównie w naukach podstawowych, lecz od lat dziewięćdziesiątych rozpoczęła się era badań w medycynie. Początkowy brak entuzjazmu ze strony środowiska medycznego mógł być związany z postacią uzyskiwanych wyników. Zamiast obrazów typowych dla RTG, tomografii komputerowej czy badania wykorzystującego

---

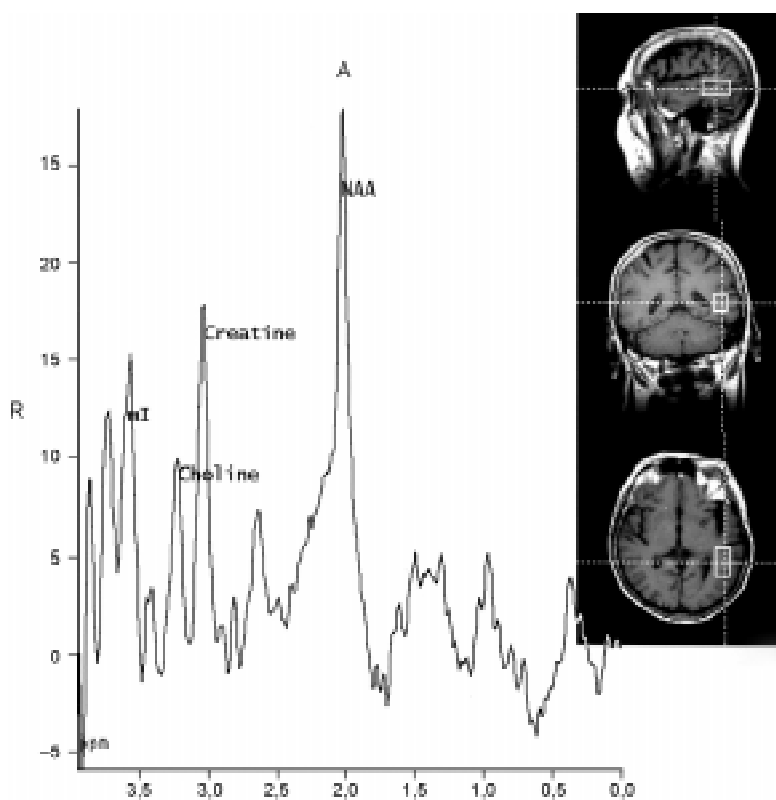
\* Praca własna UM w Łodzi Nr 502-11-860.

Wykresy przedstawiają przykładowe widma spektroskopowe. Na osi poziomej wykresu *chemical shift* w jednostkach umownych (ppm), oś pionowa – wartość względna poziomu badanej substancji. Poziom badanego metabolitu wylicza się jako pole powierzchni pod krzywą dla danej substancji. Poszczególne elementy krzywej (peak) opisano jak następuje: NAA – N-acetyloasparaginian, ml – mioinozytol, Choline – cholina, Creatine – kreatyna).

Po prawej stronie rysunków przedstawiono w trzech płaszczyznach lokalizację obszarów badanych (*voxels of interest, VOI*).



Rysunek 1. Widmo spektroskopowe (STEAM20) istoty białej płata ciemieniowego (*centrum semiovale*) chorego z otępieniem alzheimerowskim. W porównaniu do osoby zdrowej widoczny jest podwyższony szczyt (*peak*) dla mioinozytolu oraz współczynnik ml/Cr



Rysunek 2. Widmo spektroskopowe (STEAM20) płata skroniowego zdrowego ochotnika. Widmo jest dobrej jakości, aczkolwiek widoczne są drobne artefakty pomiędzy 1,7–0,5 ppm

Przedstawione ilustracje zostały udostępnione przez dr A. Rotkiewicza i dr W. Gajewicza i pochodzą z badania prowadzonego w Klinice Psychiatrii Wieku Podeszłego i Zaburzeń Psychotycznych oraz Zakładzie Radiologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi (praca własna UM w Łodzi nr 502-11-860).

rezonans magnetyczny, wynik spektroskopii stanowi wykres będący zapisem poziomu stężeń związków chemicznych (rys. 1 i 2).

Najczęściej w badaniach używana jest spektroskopia wykorzystująca rezonans jąder wodoru (protonów –  $^1\text{H}$ ). Wodór wybrano ze względu na powszechność występowania oraz właściwości magnetyczne przewyższające inne jądra atomowe o właściwościach magnetycznych [5]. Możliwe jest również przeprowadzenie spektroskopii wykorzystującej inne atomy: fosfor ( $^{31}\text{P}$ ), węgiel ( $^{13}\text{C}$ ), sód ( $^{23}\text{Na}$ ), fluor ( $^{19}\text{F}$ ), chlor ( $^{35}\text{Cl}$ ), lit ( $^7\text{Li}$ ). Spektroskopię wykonuje się z użyciem tego samego sprzętu co klasyczne badanie rezonansowe bez użycia substancji kontrastujących. W związku z powyższym może być wykonana tam, gdzie nie ma przeciwwskazań do rezonansu magnetycznego. W zależności od klasy sprzętu i doboru parametrów badanie trwa różnie długo, natomiast może być wykonana w trakcie typowego badania rezonansowego.

Ze względu na obszerność tematu i największe znaczenie spektroskopii protonowej tylko ta technika zostanie omówiona w niniejszym opracowaniu.

## PROTONOWA SPEKTROSKOPIA REZONANSU MAGNETYCZNEGO

Protonowa spektroskopia rezonansu magnetycznego (*proton magnetic resonance spectroscopy*, 1HMRS) stanowi technikę, dzięki której można nieinwazyjnie ocenić zawartość substancji w tkankach *in vivo* i pośrednio wnioskować na temat sprawności metabolicznej czy integralności badanego obszaru. W przypadku spektroskopii protonowej obszar badany (*volume of interest*, VOI) powinien mieć od 2 do 8  $\text{cm}^3$ , chociaż nowoczesne aparaty pozwalają na zmniejszenie tej objętości poniżej 1  $\text{cm}^3$ . Technika, w której badana jest pojedyncza jednostka objętości została nazwana spektroskopią pojedynczego woksela (*single-voxel spectroscopy*) i stanowi często stosowany rodzaj badania. Drugim rodzajem spektroskopii protonowej jest technika (*MRS imaging*) wykorzystywana w analizie metabolitów w licznych regionach w tym samym czasie. Dzięki temu uzyskujemy wgląd w dystrybucję regionalną metabolitów. W przypadku spektroskopii pojedynczego woksela wynik stanowi wykres, na którym w odpowiednich i stałych lokalizacjach znajduje się fragment krzywej odpowiadający określonej substancji. Każdy fragment krzywej (szczyt, *peak*) może być opisany przez częstotliwość rezonansową (lokalizacją na krzywej), wysokość i szerokość w połowie wysokości. Częstotliwość rezonansowa zależy od środowiska, w którym znajdują się badane atomy i jest opisana wartością ( $\delta$ ) wyrażoną w jednostkach ppm (*parts per million*). Wartość oznacza odchylenie o liczbę jednostek od głównej częstotliwości rezonansowej użytej przez system i precyzuje pozycję szczytu wartości dla danego metabolitu (patrz wykres i omówienie charakterystyki poszczególnych metabolitów). Spek-

troskopia umożliwia badanie poziomu metabolitu, a właściwie stosunku sygnałów (wartości) badanych metabolitów. Możliwe jest również określenie bezwzględnego stężenia danej substancji w badanym regionie. Pierwszy wynik obciążony jest trudnościami interpretacyjnymi, gdyż zmiana współczynnika może wynikać ze zmian wartości dotyczących obu metabolitów. Drugi wynik wymaga natomiast zastosowania skomplikowanych metod analitycznych, a brak standardów referencyjnych dla systemu utrudnia praktyczną aplikację tej metody.

## METABOLITY BADANE ZA POMOCĄ 1HMRS

1HMRS umożliwia badanie metabolitów mózgowych: N-acetyloasparaginianu, choliny i jej pochodnych, mioinozytolu, kreatyny i fosforanu kreatyny oraz kompleksu glutaminian-glutamina. Ponadto poprzez dobór odpowiednich parametrów pomiaru można oceniać poziom alaniny, mleczanów, lipidów i innych.

N-acetyloasparaginian (*N-acetylaspartate*, NAA, (chemical shift,  $\delta = 2,02$  i  $2,6$  ppm)) należy do najczęściej badanych metabolitów mózgowych. NAA występuje w mózgowiu w średnim stężeniu 12 mmol/L i stanowi związek, który w widmie spektroskopowym posiada największy szczyt (*peak*). N-acetyloasparaginian znajduje się w neuronach, komórkach prekursorowych neurogleju, niedojrzałych oligodendrocytach, jest natomiast nieobecny w dojrzałych komórkach glejowych. Występuje głównie wewnątrzkomórkowo, stąd uważany jest za marker gęstości neuronalnej. Zasadnicza rola fizjologiczna NAA pozostaje nieznana, natomiast wiadomo, iż jest kluczowym metabolitem uczestniczącym w licznych procesach biochemicznych: metabolizmie asparaginianu, dwupeptydu N-acetyloaspartylglutaminianu, syntezie lipidów, regulacji równowagi osmotycznej komórki [6]. Ponadto wykazano wysoce znamiennej korelację pomiędzy procesami mitochondrialnej fosforylacji i syntezą NAA. Biorąc pod uwagę zależność pomiędzy poziomem NAA a liczbą komórek i ich sprawnością metaboliczną uznano N-acetyloasparaginian za wyznacznik sprawności metabolicznej komórek nerwowych („*marker of metabolic fitness of neurons*”). Istnieją również dowody doświadczalne na udział NAA w procesach mielinizacji u dorosłych ludzi. W chorobie Canavana (*Canavan's Disease*) – autosomalnie recesywnie dziedzicznej mutacji typu *null* charakteryzującej się brakiem enzymu istotnego dla przemian NAA (*amino acylase II*), mózgowy poziom NAA znacząco wzrasta zaburzając mielinizację [7]. Obniżenie poziomu NAA stwierdza się w ogniskowych zmianach w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN). Zaburzenia poziomu NAA stwierdzano w licznych zaburzeniach i chorobach neurologicznych (padaczkę [8], stwardnieniu rozsianym [9], stwardnieniu zanikowym bocznym, chorobach neurodegeneracyjnych, guzach wywodzących się z gleju, niedokrwieniu [10]). Stwierdzano również odwracalne zmiany poziomu NAA w nawrotach SM,

w trakcie poprawy po urazie głowy, podczas leczenia otępienia w chorobie Alzheimera [11] i otępienia związanego z AIDS [12]. Doskonała charakterystyka sygnału oraz pomiary *in vivo* w modelach zwierzęcych, potwierdzone następnie badaniami *in vitro*, zdecydowały o powszechności oznaczania NAA.

Kolejnym metabolitem możliwym do oceny za pomocą IHMRS, posiadającym drugi co do wielkości szczyt (*peak*) w widmie, jest cholina i jej pochodne (*choline compounds*, Cho ( $\delta = 3,2$  ppm)). Cholina stanowi prekursor dla syntezy acetylcholin i błonowej fosfatydylocholin. Widmo choliny obejmuje nie tylko wolną cholinę, ale również acetylcholinę, glicerofosforylocholinę (produkt uboczny rozkładu fosfatydylocholin) oraz fosfocholinę (prekursor fosfatydylocholin), oznaczane łącznie w trakcie spektroskopii jako jeden szczyt. Za pomocą IHMRS nie można oznaczać poziomu błonowej fosfatydylocholin. Na podstawie oznaczeń pochodnych cholinowych można pośrednio wnioskować na temat wielkości i sprawności obrotu błonowego. Podwyższone wartości choliny miałyby oznaczać zwiększoną syntezę błon i/lub zwiększoną liczbę komórek w badanym obszarze. Zaskakującym odkryciem, zwłaszcza w kontekście od dawna ugruntowanych znalezisk biochemicznych i istniejącej teorii cholinergiczej, było stwierdzenie braku zaburzeń poziomu choliny w IHMRS w chorobie Alzheimera. Natomiast w badaniach nad guzami mózgu stwierdzano wysoką korelację pomiędzy regionalnym poziomem choliny a wynikami biopsji. Niestety, oznaczanie poziomu związków cholinowych charakteryzuje niska powtarzalność wyników.

Metabolitem zazwyczaj badanym w trakcie spektroskopii jest kreatyna i fosforan kreatyny (*Creatine plus phosphocreatine*, Cr ( $\delta = 3,0$  i  $3,9$  ppm)). Kreatyna posiada trzecie co do wielkości pole pod krzywą w wykresie widma. Stanowi metabolit, który często jest punktem odniesienia w oznaczaniu stopnia zmian poziomu innego metabolitu. Wyliczony stosunek badanego metabolitu do kreatyny charakteryzuje duża wartość poznawcza, ponieważ poziom kreatyny stabilny i niezmienny w ciągu wielu miesięcy stanowi doskonały punkt odniesienia w badaniach prospektywnych. Na poziom kreatyny wpływają wiek i choroby istoty białej. Ponadto spadek poziomu Cr obserwowano w stanach hipometabolicznych. Fizjologicznie kreatyna wraz z fosforanem kreatyny będąc w stanie równowagi stanowią rezerwę energetyczną dla fosforanów wysokoenergetycznych i w ten sposób uważane są za komórkowy bufor ATP/ADP. Innymi słowy, kreatyna może być uznana za wskaźnik prawidłowego funkcjonowania systemu wytwarzania, użytkowania i przechowywania energii w komórce.

Mioinozytol (*Myo-inositol*, MI, In ( $\delta = 3,6$  i  $4,0$  ppm)) jest związkiem o budowie podobnej do glukozy. MI posiada liczne, chociaż nie do końca jasne i sprecyzowane funkcje fizjologiczne. Uważany jest za marker liczby komórek glejowych. Przypisuje mu się ponadto rolę

w osmoregulacji oraz przekaźnictwie wewnątrzkomórkowym. Posiada znaczenie w detoksykacji w mózgu i wątrobie oraz stanowi prekursor dla kwasu glukuronowego. Spektroskopowe widmo MI składa się w 70% z widma wolnego mioinozytolu i w 15% z widma fosforanu mioinozytolu. Spadek mózgowego poziomu MI obserwowano w manii podczas leczenia litem oraz w trakcie rozwoju nefropatii cukrzycowej. Natomiast wzrost MI skojarzony ze spadkiem NAA ma być cechą charakterystyczną otępienia alzheimerowskiego. Wyraźny wzrost MI jest obserwowany w guzach głowy i szyi.

Glutaminian i glutamina (*Glutamate-glutamine complex*, Glx ( $\delta = 2,04$  do  $3,76$  ppm)), posiadające trudne do rozdzielania spektra (przy użyciu standardowej metodologii badania), stanowią kolejne możliwe do zbadania metabolity mózgowe. Glutaminian jest aminokwasem pobudzającym w o.u.n., odgrywa również rolę w metabolizmie mitochondrialnym. Glutamina natomiast odgrywa rolę głównie w procesach detoksyfikacji i regulacji aktywności innych neuroprekaźników (w tym jej prekursora glutaminianu).

## MIEJSCE MRS W BADANIACH NAD ZESPOŁAMI OTEPIENNYMI

### Choroba Alzheimera (*Alzheimer's disease, AD*)

Spektroskopia rezonansu magnetycznego była wielokrotnie wykorzystywana w badaniach nad otępieniem alzheimerowskim i obserwowane zmiany metaboliczne układają się w dość konsekwentny obraz. Spadek stężenia NAA oraz współczynnika obliczanego jako stosunku sygnału NAA i sygnału innych metabolitów (np. NAA/Cr) opisywano w płacie czołowym, ciemieniowym, skroniowym, *centrum semiovale* i hipokampie i wynosił w porównaniu do osób z grup kontrolnych odpowiednio: 8–50% dla NAA, 5–40% współczynnika NAA/Cr oraz 4–43% NAA/Cho [6]. Różnice pomiędzy uzyskiwanymi wynikami mogły wynikać z wielu czynników związanych z parametrami badania, doborem grupy oraz badaną okolicą. Natomiast uśredniając wyniki można uznać, iż spadek poziomu NAA wynosi ok. 15% i jest zjawiskiem wczesnym i niezależnym od zmian strukturalnych uwidocznionych przy pomocy obrazowania z wykorzystaniem rezonansu magnetycznego [13]. Na podstawie analizy poziomu współczynnika NAA/Cr i Cho/Cr dla poszczególnych regionów o.u.n. podlegających degeneracji w kolejnych etapach otępienia (środkowy płat skroniowy vs pierwotna kora ruchowa i czuciowa) badacze wykazali różnice pomiędzy współczynnikami dla badanych okolic potwierdzające kolejność rozwoju zmian neurodegeneracyjnych [14]. Wykazywano także korelacje pomiędzy zmianami w poziomie NAA w spektroskopii a nasileniem patologii alzheimerowskiej (liczba blaszek amyloidowych i zwyrodnienia neurofibrilarnego) [15] oraz wynikami w testach neuropsychologicznych [16, 17]. Raportowane zmiany w poziomie NAA oceniane w płatach

potylicznych są sprzeczne i wymagają dalszego potwierdzenia. W przeciwieństwie do istoty szarej, w istocie białej nie udawało się wykazać tak istotnych i spójnych wyników dotyczących NAA. Podobnie sprzeczne wyniki dotyczą poziomów choliny i kreatyny. Nie stwierdzano istotnych zmian zarówno w ocenianych stężeniach, jak i współczynnika Cho/Cr w różnych lokalizacjach, chociaż w innych badaniach udawało się to potwierdzić [6, 13]. Zanik neuronów i następcza hipertrofia gleju lub gliozą mogą być zmianą potwierdzoną *in vivo*. Jak wspomniano powyżej, uważa się iż spadek NAA ma odpowiadać zanikowi neuronalnemu, natomiast markerem gliozy jest wzrost sygnału mioinozytolu. Zmianą potwierdzającą rozważania teoretyczne jest systematycznie wykazywany ok. 20% wzrost poziomu mioinozytolu w korze u chorych z AD oraz łagodnymi zaburzeniami poznawczymi (*mild cognitive impairment*, MCI) [18]. Wzrost MI niejednokrotnie wykazywano w płatach czołowych, ciemieniowych, skroniowych, okolicy skroniowo-ciemieniowej w chorobie Alzheimera. W porównaniu do osób z grupy kontrolnej raportowany wzrost wynosił w badaniach od 8 do 33%, natomiast współczynnik MI/Cr wzrastał od 11 do 58%. Podobnie jak w przypadku NAA, dane dotyczące zmian poziomu MI w okolicach ciemieniowych są sprzeczne i wymagają dalszego potwierdzenia. Wyliczenie stosunku NAA/MI okazało się być czynnikiem istotnie różnicującym AD od osób z deficytem poznawczym związanym z wiekiem, niestety jak dotąd w skromnym stopniu różnicującym poszczególne typy otępień [16, 17, 19]. Wykazano korelację pomiędzy poziomem NAA/MI a wynikami MMSE [17], ale również pomiędzy poziomem MI a nasileniem patologii (zwyrodnienie neurofibrilaryjne) [13].

Niewiele prac prospektywnych ocenia zmiany poziomów metabolitów wraz z postępem otępienia [17, 20], natomiast niezwykle ważnym odkryciem było wykazanie wpływu leczenia na poziomy badanych metabolitów mózgowych. W trakcie podawania ksanomeliny będącej selektywnym agonistą cholinergicznym wykazano spadek poziomu choliny. Według autorów, uzyskany wynik może oznaczać, iż obserwowane zmiany wynikały ze zmniejszonego rozkładu błon neuronów cholinergicznym w trakcie leczenia [21, 22]. Natomiast w randomizowanym 24-tygodniowym badaniu z użyciem placebo wykazano, iż u osób otrzymujących donepezil wzrósł poziom N-acetyloasparagianinu. Zwiększenie poziomu NAA nie osiągnęło co prawda istotności statystycznej, natomiast wykazano znamienne zmniejszenie spadku objętości hipokampa w grupie osób leczonych [11].

### **Otępienie z ciałami Lewy'ego (*dementia with Lewy bodies*, DLB)**

Zastosowanie spektroskopii rezonansu magnetycznego w otępieniu z ciałami Lewy'ego miało jak dotąd charakter incydentalny. Dostępne są dane dotyczące pojedynczych osób z DLB zbadanych w trakcie większych projektów badawczych obejmujących różne zespoły

otępienne [23]. Zastanawiający brak zastosowania spektroskopii w badaniach nad DLB może być wytłumaczony licznymi problemami technicznymi spotykanymi w trakcie badania prowadzonego z użyciem tej techniki. Do najistotniejszych przyczyn należą fluktuacje funkcji poznawczych, które mogą być przyczyną braku współpracy w trakcie czasochłonnego badania. Kolejnym istotnym utrudnieniem jest parkinsonizm chorych będący przyczyną artefaktów ruchowych. Jak dotąd pierwszym i największym projektem ukierunkowanym na badanie spektroskopowe w DLB było badanie Moliny i wsp. [24], w którym uczestniczyło 12 chorych spełniających kryteria dla DLB (*the Consortium on DLB International Workshop criteria for probable DLB*) [25]. U wszystkich włączonych chorych występowały fluktuacje funkcji poznawczych, omamy wzrokowe i parkinsonizm. W celu oceny zaawansowania otępienia badacze użyli MMSE, natomiast nasilenie zespołu pozapiramidowego oceniano za pomocą części motorycznej UPDRS i Hoehn and Yahr. Chorzy włączeni do badania posiadali rozpoznane otępienie umiarkowanego (MMSE –  $16,30 \pm SD 3,62$  punktów). Grupa kontrolna składała się z 11 zdrowych osób. Badanie spektroskopowe wykonano za pomocą 1.5 T aparatu z użyciem standardowej cewki głowowej metodą *single voxel IHMRS*. W badaniu oceniano stężenie metabolitów mózgowych w wybranych obszarach zainteresowania (VOI): istocie białej (*centrum semiovale* po stronie lewej) oraz istocie szarej (korze ciemieniowej – *parasagittal parietal cortex*). Autorzy podjęli próbę oceny metabolitów mózgowych w płatach skroniowych i jądrach podstawnych, lecz badanie wspomnianych okolic zakończyło się niepowodzeniem z powodu braku homogeniczności tkanki w badanej okolicy u prawie wszystkich chorych i znacznej części osób z grupy kontrolnej. Do oceny wybrano podstawowe metabolity mózgowie: NAA, Glx, Cho, MI, Cr.

Istotne różnice w stężeniu metabolitów pomiędzy DLB i grupą kontrolną stwierdzono jedynie w istocie białej. Wykazano w DLB statystycznie znamienne obniżenie NAA/Cr, Glx/Cr, Cho/Cr bez różnic we współczynnikach MI/Cr, MI/NAA. Znamienność statystyczną wykazano tylko dla porównania poziomu metabolitów względem kreatyny, natomiast przy ocenie względem supresji wody wykazano jedynie trend. Może to oznaczać, iż pewien wpływ na uzyskane wyniki miał wzrost poziomu sygnału kreatyny. Stwierdzono brak znamiennych różnic w poziomach badanych metabolitów w istocie szarej pomiędzy grupami. Oceniano również zależność pomiędzy poziomem metabolitów mózgowych a zmiennymi klinicznymi. Nie wykazano znamiennych korelacji pomiędzy wartościami poziomu metabolitów a wiekiem wystąpienia objawów choroby, wynikiem MMSE, wynikiem UPDRS (część motoryczna). Stwierdzone statystycznie znamienne zmiany w mierzonych metabolitach istoty białej i brak zmian w istocie szarej w łagodnym i umiarkowanym zaawansowaniu choroby według autorów mogą być potencjalnie przydatnym czynnikiem różnicującym DLB od innych zespołów

otępiennych. Od 2002 r. w Klinice Psychiatrii Wieku Podeszłego i Zaburzeń Psychotycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi jest prowadzone prospektywne badanie z użyciem spektroskopii protonowej rezonansu magnetycznego mające na celu ocenę stężenia metabolitów mózgowych w otępieniu z ciałami Lewy'ego i chorobie Alzheimerera. Analizowane są podstawowe metabolity w trzech obszarach zainteresowania (VOI): płacie skroniowym, płacie potylicznym i istocie białej (centrum semiovale). Dostępne są już wyniki potwierdzające hipotezę, iż spektroskopia rezonansu magnetycznego może być przydatna w badaniach nad DLB i AD [26, 27].

### **Otępienie czołowo-skroniowe (frontotemporal dementia, FTD)**

Badanie 14 chorych z FTD wykazało spadek poziomu NAA o 28%, glutaminianu-glutaminy o 16% w istocie szarej okolicy skroniowo-ciemieniowej i środkowej czołowej oraz wzrost o 19% poziomu mioinozytolu w okolicach czołowych w porównaniu do 11 osób z grupy kontrolnej [28]. Wzrost poziomu MI obserwowany w płatach czołowych pozwolił na właściwe odróżnienie 92% chorych z FTD od AD. Natomiast w badaniu 6 chorych z FTD, porównywanych z chorymi z AD ( $n = 6$ ) i zdrowymi ochotnikami ( $n = 5$ ) stwierdzono statystycznie znamienne spadek współczynnika NAA/Cr zarówno w AD jak i w FTD w tylnej części zakrętu obręczy. Nie stwierdzono natomiast statystycznie znamienych różnic we współczynniku Cho/Cr w tej okolicy. Ponadto, badacze nie wykazali różnic w poziomach metabolitów w okolicach czołowych, skroniowo-ciemieniowych, jądrach podstawnych [29].

### **Choroba Parkinsona (Parkinson's disease, PD)**

W analizach przeprowadzonych z użyciem spektroskopii protonowej w chorobie Parkinsona uzyskiwano sprzeczne wyniki. Wykazywano znaczące spadki wyliczanego stosunku NAA/inne metabolity w korze skroniowo-ciemieniowej, istocie czarnej, jądrach podstawnych, prążkowie i płacie potylicznym. W badaniu nieotępiąłych chorych z PD stwierdzono znaczącą redukcję stosunku NAA/Cr w korze skroniowo-ciemieniowej [30]. Podobnie w grupie chorych z jednostronnymi objawami, spadek stosunku NAA/Cr wykazano w istocie czarnej i jądrze soczewkowatym ipsilateralnie do objawów w porównaniu do strony przeciwnej [31]. Wykazywano również spadki wartości współczynnika NAA/Cho dla prążkowie w grupie chorych nieleczonej w porównaniu do leczonych preparatami lewodopy-karbidopy [32]. Jak dotąd nie wiadomo, czy zmiany poziomu metabolitów obserwowane w trakcie leczenia dotyczą NAA, czy Cho. Opublikowano wyniki badania, w którym wykazano wzrost poziomu NAA w trakcie leczenia lewodopą. Natomiast istnieje wiele doniesień niepotwierdzających powyższych zmian metabolicznych w chorobie Parkinsona ocenianych zarówno poprzez ocenę stężeń metabolitów oraz wyliczanych współczynników. Wytłumaczeniem braku różnic pomiędzy chory-

mi a osobami zdrowymi w porównywalnym wieku może być fakt, iż oceniane struktury mające zasadnicze znaczenie w rozwoju choroby są zbyt małe by je oceniać za pomocą spektroskopii.

### **Choroba Huntingtona (Huntington's disease, HD)**

Badania z użyciem MRS w HD były prowadzone zarówno u ludzi, jak i na modelach zwierzęcych. U ludzi stwierdzono spadek poziomu NAA i wzrost mleczanów w prążkowie, korze potylicznej i czołowej. Ponadto, obserwowano spadek współczynnika NAA/Cho zarówno w jądrach podstawnych, jak i w korze osób chorych. W niektórych badaniach analizowano poziomy mleczanów w o.u.n., w ten sposób próbując potwierdzić hipotezę o zaburzeniach mitochondrialnej oksydacji w HD. Wykazano wzrost poziomu mleczanów w korze potylicznej ze spadkiem NAA i podwyższeniem Cho oraz mleczanów w jądrach podstawnych [33]. Stwierdzono również, iż zastosowanie koenzymu Q10 spowodowało spadek poziomu mleczanów z ich ponownym wzrostem po zakończeniu terapii [34]. Uzyskiwane wyniki mają być dowodem potwierdzającym znaczenie zaburzeń energetycznych w patogenezie choroby. Z drugiej strony w badaniach przeprowadzonych zarówno z użyciem spektroskopii protonowej, jak i spektroskopii fosforowej (używanej głównie do badań nad stanem energetycznym tkanek) nie potwierdzono tej hipotezy [35]. Wykazano natomiast zależność pomiędzy spadkiem poziomu NAA i stężeniem mleczanów a czasem trwania choroby [36]. Kolejnym istotnym zaburzeniem metabolicznym są zmiany w poziomach glutaminianu-glutaminy w prążkowie wykazane w kilku badaniach, chociaż obejmujących małe grupy badanych. Stwierdzony wzrost współczynnika glutaminian-glutamina/Cr dotyczył prążkowie, lecz nie okolic kory skroniowo-potylicznej u chorych na początku choroby, chociaż w grupie nosicieli genu nie stwierdzano różnic w porównaniu do grupy kontrolnej [37]. W jądrach podstawnych stwierdzano również podwyższone poziomy glutaminianu-glutaminy, co wpisywało się w koncepcję zaburzeń związanych z działaniem glutaminianu (excitotoxicity). Należy natomiast pamiętać, iż mierzone widma glutaminianu pochodzą od związku wewnątrzkomórkowego, podczas gdy zjawisko toksyczności powoduje glutaminian występujący zewnątrzkomórkowo, a ten jest obecny w zbyt małych stężeniach by wykazać jego obecność za pomocą spektroskopii.

## **PODSUMOWANIE**

Badanie spektroskopii rezonansu magnetycznego staje się coraz powszechniej stosowaną techniką badawczą. Jej wartość podnosi rodzaj uzyskiwanych wyników, gdyż umożliwia wgląd w skład chemiczny i toczące się procesy metaboliczne u chorych (tabl. 1). Tak stało się w przypadku choroby Alzheimerera, gdzie wyniki badania spektroskopowego potwierdziły wcześniejsze obserwacje

Tablica 1. Najczęściej stwierdzane zmiany w metabolitach mózgowych (↑ – wzrost wartości badanego parametru, ↓ – spadek wartości badanego parametru; NAA – N-acetyloasparaginian, MI – mioinozytol, Cho – cholina, Cr – kreatyna, Glx – glutaminian-glutamina)

Choroba	Zmiany w metabolitach				
	NAA, N-acetyloasparaginian	MI, mioinozytol	Cho, cholina i pochodne	Glx, glutaminian+glutamina	Mleczany
Choroba Alzheimera	↓ ~ 15% wcześniej i niezależnie od zmian w strukturalnych RM; ↓ – płat czołowy, ciemieniowy, skroniowy, centrum semiovale, hipokamp	↑ ~ 20%; ↑ – płat czołowy, ciemieniowy, skroniowy, okolica skroniowo-ciemieniowa	sprzeczne dane		
Otępienie z ciałami Lewy'ego [24]	znamienny ↓ NAA/Cr w istocie białej	brak różnic w MI/Cr i MI/NAA w istocie białej	znamienny ↓ Cho/Cr w istocie białej	znamienny ↓ Glx/Cr w istocie białej	
Otępienie czołowo-skroniowe	brak istotnych różnic w poziomach NAA, MI, Cho w istocie szarej			↓ o 16% w istocie szarej okolicy skroniowo-ciemieniowej i środkowej czołowej [28]	
Choroba Parkinsona	znamienny ↓ NAA/Cr w tylnej części zakrętu obręczy bez zmian w okolicach czołowych, skroniowo-ciemieniowych, jądrach podstawnych [29] sprzeczne wyniki: znaczący ↓ NAA/inne metabolity: kora skroniowo-ciemieniowa, istota czarna, jądra podstawa, prążkowie, płat potyliczny; znaczący ↓ NAA/Cr w korze skroniowo-ciemieniowej; znaczący ↓ NAA/Cr w korze skroniowo-ciemieniowej, istocie czarnej i jądrze soczewkowatym ipsilateralnie do objawów; wiele doniesień niepotwierdzających powyższych zmian metabolicznych	↑ o 19% w okolicy czołowej [28]			
Choroba Huntingtona	↓ w prążkowie, korze potylicznej i czołowej; ↓ NAA/Cho w jądrach podstawnych			↑ w jądrach podstawnych; ↑ Glx/Cr w prążkowie, ale nie korze skroniowo-potylicznej	↑ w prążkowie, korze potylicznej i czołowej
	↑ mleczanów w korze potylicznej ze ? NAA; ↑ Cho oraz mleczanów w jądrach podstawnych				

czynione *post mortem* – w badaniach neuropatologicznych i biochemicznych (z wyjątkiem cholin). Potencjalnie istniejąca (i wciąż doskonała) możliwość monitorowania skuteczności terapii poprzez rejestrację zmian metabolicznych staje się nowym wyznacznikiem kierunku badań. Oczywiście niedoskonałości techniki, czy ograniczenia sprzętowe nie pozwalają na wykrycie wszystkich postulowanych zmian biochemicznych. Należy przypuszczać, iż wraz z rozwojem aparatów używających pola 3T i silniejszych kwestią czasu jest pojawienie się publikacji wykazujących kolejne zmiany biochemiczne pomocne w rozumieniu patogenezy chorób. Można też spodziewać się wykazania korelacji pomiędzy stwierdzanymi zmianami metabolicznymi a objawami klinicznymi lub skutecznością terapii. Badania nie ograniczają się do zespołów neurodegeneracyjnych, ale prowadzone są również nad innymi chorobami neurologicznymi [38] i zaburzeniami psychicznymi [39, 40, 41, 42, 43, 44].

## PIŚMIENNICTWO

- Mazziotta JC. Imaging. Window on the brain. *Arch Neurol* 2000; 57: 1413–21.
- Purcell EM, Torrey HC, Pound RV. Resonance absorption by nuclear magnetic moments in solids. *Physiol Rev* 1946; 69: 37–8.
- Bloch R, Hansen WW, Packard M. Nuclear induction. *Physiol Rev* 1946; 69: 127.
- Proctor WG, Yu FC. The dependence of nuclear magnetic resonance frequency upon chemical shift. *Physiol Rev* 1950; 70: 717.
- Castillo M, Kwok L, Mukherji SK. Clinical applications of proton MR spectroscopy. *AJNR* 1996; 17: 1–15.
- Hsu Yuan-Yu, Du An-Tao, Schuff N, Weiner MW. Magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopy in dementias. *J Geriatr Psychiatr Neurol* 2001; 14: 145–66.
- Guochuan T, Coyle JT. N-acetylaspartate in neuropsychiatric disorders. *Progress Neurobiology* 1995; 46: 531–40.
- Cendes F, Caramanos Z, Andermann F, Dubeau F, Arnold DL. Proton magnetic resonance spectroscopic imaging and magnetic resonance imaging volumetry in the lateralization of temporal lobe epilepsy: a series of 100 patients. *Ann Neurol* 1997; 42: 737–46.
- Matthews PM, Francis G, Antel J, Arnold DL. Proton magnetic resonance spectroscopy for metabolic characterization of plaques in multiple sclerosis. *Neurology* 1991; 41: 1251–6.
- Demougeot C, Marie C, Giroud M, Beley A. N-Acetylaspartate: a literature review of animal research on brain ischaemia. *J Neurochemistry* 2004; 90: 776–83.
- Krishnan KR, Charles HC, Doraiswamy PM, Mintzer J, Weisler R, Yu X, Perdomo C, Ieni JR, Rogers S. Randomized, placebo-controlled trial of the effects of donepezil on neuronal markers and hippocampal volumes in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 2003–11.
- Vion-Dury J, Nicoli F, Salvan A, Confort-Gouny S, Dhiver C, Cozzone P. Reversal of brain metabolic alteration with zidovudine detected by proton localised magnetic resonance spectroscopy. *Lancet* 1995; 345: 60–1.
- Valenzuela M. J. and Sachdev P. Magnetic resonance spectroscopy in AD. *Neurology* 2001; 56: 592–8.
- Jessen F, Block W, Traber F, Keller E, Flacke S, Papassotiroopoulos A, Lamerichs R, Heun R, Schild HH. Proton MR spectroscopy detects a relative decrease of N-acetylaspartate in the medial temporal lobe of patients with AD. *Neurology* 2000; 55: 684–8.
- Mohanakrishnan P, Fowler AH, Vonsattel JP, Husain MM, Jolles PR, Liem P, Komoroski RA. An in vitro 1H nuclear magnetic resonance study of the temporoparietal cortex of Alzheimer brains. *Exp Brain Res* 1995; 102: 487–96.
- Parnetti L, Tarducci R, Presciutti O, Lowenthal DT, Pippi M, Palumbo B, Gobbi G, Pelliccioli GP, Senin U. Proton magnetic resonance spectroscopy can differentiate Alzheimer's disease from normal aging. *Mech Ageing Dev* 1997; 97: 9–14.
- Rose SE, de Zubicaray GI, Wang D, Galloway GJ, Chalk JB, Eagle SC, Semple J, Doddrell DM. A 1H MRS study of probable Alzheimer's disease and normal aging: implications for longitudinal monitoring of dementia progression. *Magn Reson Imaging* 1999; 17: 291–9.
- Kantarci K, Jack CR Jr, Xu YC, Campeau NG, O'Brien PC, Smith GE, Ivnik RJ, Boeve BF, Kokmen E, Tangalos EG, Petersen RC. Regional metabolic patterns in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a 1H MRS study. *Neurology* 2000; 55: 210–7.
- Shonk TK, Moats RA, Gifford P, Michaelis T, Mandigo JC, Izumi J, Ross BD. Probable Alzheimer disease: diagnosis with proton MR spectroscopy. *Radiology* 1995; 195: 65–72.
- Doraiswamy M, Charles C, Krishnan R. Prediction of cognitive decline in early Alzheimer's disease. *Lancet* 1998; 352: 1678–8.
- Frederick BdeB, Satlin A, Wald LL, Hennen J, Bodick N, Renshaw PF. Brain proton magnetic resonance spectroscopy in Alzheimer disease: changes after treatment with xanomeline. *AJGP* 2002; 10: 81–8.
- Satlin A, Bodick N, Offen W, Renshaw P. Brain proton magnetic resonance spectroscopy (1H-MRS) in Alzheimer's disease: changes after treatment with xanomeline, an M1 selective cholinergic agonist. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 1459–61.
- Kantarci K, Petersen RC, Boeve BF, Knopman DS, Tang-Wai DF, O'Brien PC, Weigand SD, Edland SD, Smith GE, Ivnik RJ, Ferman TJ, Tangalos EG, Jack CR Jr. 1H-MR spectroscopy in common dementias. *Neurology* 2004; 63: 1393–8.
- Molina JA, Garcia-Segura JM, Benito-Leon J, Gomez-Escalonilla C. Proton magnetic resonance spectroscopy in dementia with Lewy bodies. *Eur Neurol* 2002; 48: 158–63.
- McKeith IG, Perry EK, Perry RH. Report of the second dementia with Lewy bodies international workshop: diagnosis and treatment. Consortium on dementia with Lewy bodies. *Neurology* 1999; 53: 902–5.
- Kłoszewska I, Rotkiewicz A, Gajewicz W, Karlińska I, Góraj B, Magierski R. 1H-MRS as a novel tool in differential diagnosis of dementias. Rationale and feasibility in dementia with Lewy bodies. Plakat prezentowany podczas 9<sup>th</sup> International Congress of Alzheimer's Disease and Related Disorders – Filadelfia, USA; 2004.
- Magierski R, Rotkiewicz A, Gajewicz W, Karlińska I, Góraj B, Kłoszewska I. Spektroskopia rezonansu magnetycznego (1HMRS) w ośpieniu z ciałami Lewy'ego i chorobie Alzheimera. *Psychiatr Pol* 2004; 38: 153–4.
- Ernst T, Chang L, Melchor R, Mehinger CM. Frontotemporal dementia and early Alzheimer disease: differentiation with frontal lobe H-1 MR spectroscopy. *Radiology* 1997; 203: 829–36.



29. Kizu O, Yamada K, Ito H, Nishimura T. Posterior cingulate metabolic changes in frontotemporal lobar degeneration detected by magnetic resonance spectroscopy. *Neuroradiology* 2004; 46: 277–81.
30. Hu MT, Taylor-Robinson SD, Chaudhuri KR, Bell JD, Morris RG, Clough C, Brooks DJ, Turjanski N. Evidence for cortical dysfunction in clinically non-demented patients with Parkinson's disease: a proton MR spectroscopy study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67: 20–6.
31. Choe BY, Park JW, Lee KS, Son BC, Kim MC, Kim BS, Suh TS, Lee HK, Shinn KS. Neuronal laterality in Parkinson's disease with unilateral symptom by in vivo 1H magnetic resonance spectroscopy. *Invest Radiol* 1998; 33: 450–5.
32. Ellis CM, Lemmens G, Williams SC, Simmons A, Dawson J, Leigh PN, Chaudhuri KR. Changes in putamen N-acetylaspartate and choline ratios in untreated and levodopa-treated Parkinson's disease: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *Neurology* 1997; 49: 438–44.
33. Jenkins BG, Koroshetz WJ, Beal MF, Rosen BR. Evidence for impairment of energy metabolism in vivo in Huntington's disease using localized 1HNMR spectroscopy. *Neurology* 1993; 43: 2689–95.
34. Koroshetz WJ, Jenkins BG, Rosen BR, Beal MF. Energy metabolism defects in Huntington's disease and effects of coenzyme Q10. *Ann Neurol* 1997; 41: 160–5.
35. Hoang TQ, Bluml S, Dubowitz DJ, Moats R, Kopyov O, Jacques D, Ross BD. Quantitative proton-decoupled 31P MRS and 1HMRSs in the evaluation of Huntington's and Parkinson's disease. *Neurology* 1998; 50: 1033–40.
36. Jenkins BG, Rosas HD, Chen YC, Makabe T, Myers R, MacDonald M, Rosen BR, Beal MF, Koroshetz WJ. 1HNMR spectroscopy studies of Huntington disease: correlations with CAG repeat numbers. *Neurology* 1998; 50: 1357–65.
37. Taylor-Robinson SD, Weeks RA, Bryant DJ, Sargentoni J, Marcus CD, Harding AE, Brooks DJ. Proton magnetic resonance spectroscopy in Huntington's disease: evidence in favour of the glutamate excitotoxic theory. *Mov Disord* 1996; 11: 167–73.
38. Howe FA, Opstad KS. 1HMR spectroscopy of brain tumors and masses. *NMR Biomed* 2003; 16: 123–31.
39. Bhagwagar Z, Wylezinska M, Taylor M, Jezzard P, Matthews PM, Cowen PJ. Increased brain GABA concentrations following acute administration of a selective serotonin reuptake inhibitor. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 368–70.
40. Brown S, Freeman T, Kimbrell T, Cardwell D, Komoroski R. In vivo proton magnetic resonance spectroscopy of the medial temporal lobes of former prisoners of war with and without posttraumatic stress disorder. *J Neuropsych Clin Neurosci* 2003; 15: 367–70.
41. Buckley PF, Friedman L. Magnetic resonance spectroscopy. Bridging the neurochemistry and neuroanatomy of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2000; 176: 203–5.
42. Dager SR, Friedman SD, Parow A, Demopoulos Ch, Stoll AI, Lyoo IK, Dunner DI, Renshaw PF. Brain metabolic alterations in medication-free patients with bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61: 450–8.
43. Mathew SJ, Mao X, Coplan JD, Smith ELP, Sackeim HA, Gorman JM, Shunghu DC. Dorsolateral prefrontal cortical pathology in generalized anxiety disorder: a proton magnetic resonance spectroscopic imaging study. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1119–21.
44. Sanacora G, Gueorguieva R, Epperson CN, Wu Y-T, Appel M, Rothman DI, Krystal JH, Nason GF. Subtype-specific alterations of [gamma]-aminobutyric acid and glutamate in patients with major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61: 705–13.

*Adres: Dr Radosław Magierski, Klinika Psychiatrii Wieku Podeszłego i Zaburzeń Psychotycznych Uniwersytetu Medycznego, ul. Czechosłowacka 8/10, 92-216 Łódź, e-mail: rmagierski@o2.pl*