

## **Strukturalne Zmiany w MRI u Osób z Zespołem Łagodnych Zaburzeń Poznawczych oraz chorobą Alzheimera**

Philipp A. Thomann, Johannes Pantel, Torsten Wüstenberg, Frederik L. Giesel,  
Ulrich Seidl, Peter Schönknecht, Marco Essig, Johannes Schröder

### **Streszczenie**

**Wstęp.** Celem badań było porównanie morfologicznych zmian tkanki mózgowej u chorych z Zespołem Łagodnych Zaburzeń Poznawczych (Mild Cognitive Impairment, MCI) oraz chorobą Alzheimera (Alzheimer’s Disease, AD).

**Metody.** Badaniami za pomocą rezonansu magnetycznego (MRI) objęto 21 osób z rozpoznaniem MCI, 21 zdrowych osób jako grupa kontrolna oraz 10 chorych z AD. Dla celów analizy danych z MRI zastosowano dwie różne metody, a mianowicie: sterowane pod względem obszaru zainteresowania (region of interest, ROI) ręczne obrysowanie ustalonych z góry podstruktur neuroanatomicznych oraz niezależna od sędziego morfometria bazująca na woksela (voxel-based morphometry, VBM).

**Wyniki.** Za pomocą ręcznego obrysowania uzyskano u chorych z MCI w porównaniu do osób z grupy kontrolnej wyniki wskazujące na znaczne obniżenie objętości prawego zakrętu przyhipokampowego. Za pomocą techniki VBM nie stwierdzono znacznych różnic strukturalnych w obu grupach. Z kolei u chorych z rozpoznaniem AD wyniki z obu stosowanych przez nas metod wykazały znaczne zaniki przyrodzonych struktur płatów skroniowych (tj. hipokamp, zakręt przyhipokampowy) oraz ogólnie w płatach skroniowych oraz w niektórych częściach płatów czołowych.

**Wnioski.** Strukturalne zmiany tkanki mózgowej można stwierdzić już w przedklinicznym stadium AD. Dla celów wykrycia dyskretnych zmian zanikowych technika ROI zdaje się wrażliwsza, niż technika VBM.

### **Wstęp**

---

Na chorobę Alzheimera (Alzheimer’s Disease, AD), która stanowi najczęstszą przyczynę otępienia u osób powyżej 65 roku życia, choruje znaczny i wzrastający procent ogólnej populacji. Wobec pojawienia się w ostatnich latach skutecznych metod farmakoterapii AD, w postaci np. inhibitorów cholinesterazy oraz możliwości wdrożenia w przyszłości jeszcze innych, wysoce obiecujących technik (np. strategii przeciwdziałania tworzeniu się amyloidów), zadanie opracowania wczesnych wskaźników AD, które

byłby zarazem wrażliwe, jak i specyficzne, staje się coraz pilniejsze. W kontekście rutyny klinicznej natomiast strukturalne neuroobrazowanie stosuje się przeważnie w celu wykluczenia innych, możliwych przyczyn otępienia, jak np. wodogłowie bez nadciśnienia, nowotwór, ogniska naczyniopochodne lub procesy zapalne [1,2]. Tymczasem oprócz wyżej wymienionych zadań w zakresie rozróżnienia AD od innych patologii mogących być przyczyną otępienia, neuroobrazowanie strukturalne, zwłaszcza rezonans magnetyczny (Magnetic Resonance Imaging, MRI) może być bardzo przydatne przy identyfikacji, spośród osób narzekających na zaburzenia pamięci lub wykazujących niewielkie deficyty poznawcze, tych, u których rozwinię się AD.

Powszechnie przyjęto, że większość osób z AD przechodzi przez wczesne stadium, gdy stwierdza się deficyty poznawcze w większym stopniu nasilenia, niż w przypadku normalnego, fizjologicznego starzenia się, a jednak nie są one na tyle wyraźne, aby można było postawić kliniczne rozpoznanie otępienia. Stadium to, czyli stan przejściowy pomiędzy zdrowiem a pojawieniem się objawów AD, nazywamy najczęściej Zespołem Łagodnych Zaburzeń Poznawczych (Mild Cognitive Impairment, MCI). Na podstawie doniesień z dotychczasowych badań okazuje się, że u chorych z MCI istnieje podwyższone ryzyko rozwinięcia się w przyszłości kompletnego obrazu klinicznego choroby Alzheimera [3-5].

Wiadomo z badań neuropatologicznych, że zmiany zwyrodnieniowe w mózgu zaczynają się pojawiać w bardzo wczesnym stadium choroby, nawet przed pojawieniem się objawów klinicznych. Zmiany te dotyczą wybranych obszarów, zwłaszcza podstruktur przyśrodkowego płata skroniowego [6-9]. Za pomocą MRI można teraz uwidaczniać te wczesne zmiany jeszcze za życia pacjenta. Do tej pory w badaniach neuroobrazowych stwierdzono występowanie znacznych zaników hipokampa [10-13], zakrętu przyhipokampowego [14] oraz zaników w korze węchomózgowia [12,13,15-18] u chorych z MCI. W wyżej wymienionych doniesieniach analizy dokonywano za pomocą techniki zw. „obszarem zainteresowania” (region of interest, ROI), polegającej na badaniu specyficznych obszarów mózgu określonych z góry (czyli przed badaniem) przez ekspertów-neuroanatomów. Analiza typu ROI stanowi dotychczas „złoty standard” w ocenie zaników mózgu, jednak istnieją w tej technice poważne mankamenty, wśród których można wymienić: zależność od obserwatora / operatora, czasochłonność oraz zmienność osądów dotyczących granic określonych struktur i obszarów anatomicznych w mózgu [19]. Odmienność stosowanych miar do tej pory znacznie ograniczała porównywalność wyników uzyskanych przez różne zespoły badawcze. W celu pokonania tych ograniczeń opracowano komputerowe techniki niezależne od obserwatora, pozwalające na automatyczne wykrycie zmian objętości lub kształtu w obrębie całego mózgu. Oprogramowanie typu mapowania parametrów statystycznych (Statistical Parametric Mapping, SMP)[20] pozwala na porównanie na poziomie pojedynczych wokseli gęstości istoty szarej u grupy pacjentów oraz u osób zdrowych z parowanej grupy kontrolnej. W wyniku tzw. morfometrii wokselsej (voxel-based morphometry, VBM) tworzy się trójwymiarowa mapa, która wykazuje znaczne różnice regionalne gęstości istoty szarej, co służy jako pośredni wskaźnik zaników istoty szarej.

Doniesienia z badań typu VBM potwierdzają wyniki cytowanych tu badań typu ROI pod tym względem, że wskazują na znaczne obniżenie gęstości istoty szarej w przyśrodkowym płacie skroniowym [21-24]. Niemniej jednak doniesienia różnych autorów z badań typu VBM u pacjentów z rozpoznaniem MCI są

sprzeczne ze sobą, gdyż różne zespoły opisują różne obszary, które przeważnie ulegają zanikowi w przebiegu MCI [25-27].

Jak wspomniano wyżej, segmentacja ręczna stanowi dobrze znaną, standardową metodę wykrywania procesów zwyrodnieniowych, podczas gdy badania typu VBM, choć obiecujące, są nadal badaniami eksperymentalnymi. Wskazane byłoby porównanie tych dwóch technik, a jednak w przypadku MCI oraz AD takich badań jak dotychczas nie wykonano. W związku z tym w niniejszej pracy badaliśmy obrazy MRI głowy osób z rozpoznaniem MCI, osób we wczesnym stadium choroby Alzheimera oraz osób zdrowych, stosując jednocześnie ręczne obrysowanie oraz VBM.

## **Metody**

---

### ***Kryteria doboru osób badanych***

Do badań włączono osoby z rozpoznaniem MCI oraz osoby bez zaburzeń poznawczych spośród podgrupy osób z Heidelbergu biorących udział w długofalowych, interdyscyplinarnych badaniach rozwoju dorosłych (ILSE) prowadzonych w Heidelbergu oraz w Lipsku (RFN). Badanych wybrano z rejestru mieszkańców, który stanowi obowiązkowy zapis wszystkich osób zameldowanych na terenie Niemiec. U wszystkich wybranych do badań osób dokonano przesiewowych badań zdrowotnych za pomocą wywiadu, badań przedmiotowych, elektrokardiogramu (EEG) oraz badań laboratoryjnych. Zdolności poznawcze oceniano za pomocą obszernej baterii testów neuropsychologicznych [27,28]. W skład podgrupy ILSE z Heidelbergu weszły 252 osoby (urodzone od roku 1930 do 1932). Pośród tej populacji zidentyfikowano chorych z MCI na podstawie następujących kryteriów deficytu poznawczego związanego z starzeniem się (Age-Associated Cognitive Decline, AACD) [29]:

1. Wynik niższy o wielkość jednego odchylenia standardowego (z adjustacją na wiek) w Standaryzowanym Teście Poznania, obejmującym przynajmniej jedną z następujących domen:

- pamięć i uczenie się,
- język,
- uwaga i szybkość procesów poznawczych,
- zdolności wzrokowo-konstrukcyjne,

2. Wykluczenie – na podstawie wywiadu i/lub badania klinicznego – istnienia jakiegokolwiek zaburzenia medycznego, neurologicznego lub psychiatrycznego mogącego wywołać rozpad funkcji poznawczych,

3. normalny poziom wykonywania czynności życia codziennego,

4. wykluczenie otępienia.

W innej naszej pracy podano szczegółowy opis protokołu badania ILSE, jak również stosowanej przez nas baterii testów neuropsychologicznych [27,28].

W celu mierzenia stabilności czasowej wyników neuropsychologicznych ponownie badano wszystkich pacjentów spełniających wyżej wymienione kryteria AACD w pierwszym badaniu (n=47) wraz z odpowiednią liczbą osób zdrowych bez zaburzeń poznawczych jako grupa kontrolna (porównanych pod względem wieku, płci i poziomu wykształcenia) od 30 do 50 miesięcy po pierwszym badaniu.

Od każdej badanej osoby uzyskano pisemną zgodę na udział w dalszych badaniach MRI. Tak więc spośród osób w pierwotnej próbie ILSE można było ponownie badać klinicznie, neuropsychologicznie oraz neuroradiologicznie 71 osób. Z badań wykluczono osoby, u których:

- stwierdzono w badaniu MRI objawy choroby mózgowo-naczyniowej,
  - wystąpiło pojawienie się choroby neurologicznej lub psychiatrycznej mogącej być przyczyną utraty sprawności poznawczej,
  - nie uzyskano kompletnych, stosownych danych z badań MRI (np. z powodu przerwania badania po ataku klaustrofobii czy występowania artefaktów wynikających z ruchów pacjenta podczas badań itp.).
- Spośród pozostałych 42 osób, do grupy AACD/MCI włączono te osoby (n=21), które uzyskały wyniki poniżej normy o co najmniej jedno odchylenie standardowe w co najmniej jednej domenie poznawczej w obu badaniach i/lub wykazały znaczne obniżenie wyników testów w drugim badaniu (aczkolwiek jeszcze nie spełniły one kryteriów rozpoznania otępienia). Osoby, których nie przydzielono do grupy AACD/MCI na podstawie wyżej wymienionych kryteriów, wchodziły w skład grupy kontrolnej osób bez zaburzeń poznawczych (n=21).

Jako dodatkową grupę referencyjną badano 10 pacjentów z rozpoznaniem AD spośród populacji kolejnych pacjentów przyjętych i badanych w Oddziale Psychogeriatrycznym Uniwersytetu w Heidelbergu. U tych osób postawiono rozpoznanie AD na podstawie kryteriów NINSCD-ADRDA [30]. Pod względem wieku i płci grupa ta była porównywalna do grupy AACD-MCI oraz do grupy kontrolnej. W celu porównania stopnia utraty sprawności poznawczej pomiędzy trzema grupami badawczymi stosowano u każdej badanej osoby Globalną Skalę Rozpadu Poznawczego (Global Deterioration Scale, GDS)[31].

Wyżej opisany projekt badawczy otrzymał akceptację komisji bioetycznej Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu w Heidelbergu. Od każdej badanej osoby po objaśnieniu celów i metod badań otrzymano pisemną zgodę na udział w eksperymencie.

### ***Dane uzyskane z MRI***

Dane MRI pochodzą z niemieckiego Ośrodka Badań nad Nowotworami. Otrzymano je za pomocą urządzenia MR typu 1,5-T Magnetom Symphony (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Niemcy). W celu wykluczenia wtórnych przyczyn otępienia i zmian niedokrwienych wykonano w orientacji osiowej sekwencję dwuwymiarową, T2-zależną typu Fast-Spin Echo (TR = 4500 ms, TE = 90 ms). Dla celów analizy wolumetrycznej wykonano trójwymiarową sekwencję T1-zależną z przygotowaną magnetyzacją typu „szybkie echo stopniowane” (Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo, MP-RAGE) stosując następujące parametry: 126 przekrojów koronalnych, macierz obrazu = 256 x 256, wielkość woksela = 0,98 mm x 0,98 mm x 1,8 mm, TR = 10 msek, TE = 4 msek.

### ***Badania typu ROI***

Badania wolumetryczne obejmowały: całkowitą objętość śródczaszkową (Total Intracranial Volume, TIV), objętość całego mózgu (Whole Brain Volume, WBV), objętość płynu mózgowo-rdzeniowego (cerebral spinal fluid, CSF), jak również objętość płatów czołowych i skroniowych, tworzących hipokampa oraz zakrętu przyhipokampowego obustronnie. Oceniano parametry: TIV, WBV, objętość CSF oraz płatów

czołowych w sposób półautomatyczny za pomocą oprogramowania NMRWin, jak opisaliśmy w poprzednich naszych pracach [32-34].

Objętość płatów skroniowych obrysowywano ręcznie z obu stron na 45-50 kolejnych, koronowych przekrojach T1-zależnych. Szczegółowy opis standaryzowanego protokołu oceny oraz wytyczne dla procesu obrysowywania podano w naszych poprzednich pracach [32,35].

Objętość tworzywa hipokampowego oraz zakrętu przyhipokampowego obrysowano ręcznie z obu stron u każdej badanej osoby na 30-35 kolejnych, T1-zależnych przekrojach. Termin „twór hipokampowy” odnosi się do całego układu wyodrębnionych anatomicznie struktur. Należy tu: podpora hipokampa, róg Ammona (hipokamp właściwy) oraz zakręt zębaty. Ze względu na fakt, że struktury te są praktycznie nie do rozróżnienia na obrazach MRI, badano je w całości, jako jeden układ. Badania objętości hipokampa rozpoczęto od 3. przekroju dogłowo przed punktem łączenia konarów mózgu z mostem. Ogonowo proces obrysowania tworzywa hipokampowego zakończono na poziomie włączania się sklepienia i hipokampa. W związku z tym nie mierzono niewielkich fragmentów części przedniej i tylnej tworzywa hipokampowego. Stosowanie wyżej opisanych granic dogłowych i ogonowych ułatwiło standaryzowaną miarę tworzywa hipokampowego z tych przekrojów, w których hipokamp jest wyraźnie oddzielony od sąsiednich struktur mózgu. W ten sposób można było uniknąć dwuznaczności dotyczącej oddzielenia tego tworzywa od ciała migdałowatego (dogłowo) oraz poduszki wzgórza (ogonowo), co poprawiło dokładność wyników.

Miarę objętości zakrętu przyhipokampowego dokonano na tych samych przekrojach, na których mierzono objętość hipokampa. Tak więc, analogicznie jak w przypadku hipokampa, nie uwzględniono niewielkich prób z części najbardziej wysuniętych dogłowo (gdzie zakręt przyhipokampowy przechodzi w hak) i ogonowo (gdzie przechodzi w zakręt językowy). Obrysowanie zakrętu przyhipokampowego zaczęto bocznie w głębi bruzdy pobocznej, a następnie wzdłuż jego dolnej i przyśrodkowej krawędzi (gdzie może być wyraźnie oddzielony od płynu mózgowo-rdzeniowego w zbiorniku okalającym pień mózgu lub śródmózgowie) aż do zakrętu hakowego. Od tego miejsca górną linią graniczną była dolna krawędź podpory hipokampa (która sama dla celów tych miar wchodzi w skład układu hipokampowego), dopóki nie osiągnięto najbardziej przyśrodkowej części płata skroniowego. Wreszcie zarysowano prostą linią do punktu wyjścia w bruzdzie pobocznej, oddzielając zakręt przyhipokampowy od sąsiadującego płata skroniowego.

Wiarygodność wewnętrzna oceny całkowitej objętości wewnątrzczaszkowej oraz całego mózgu była znamienna i wynosiła  $r_{tt}$  (tj. współczynnik interkorelacji) = 0,98 ( $p < 0,0005$ ). W celu udowodnienia powtarzalności wyników metody obrysowania, wszystkie miary wykonano dwukrotnie przez tego samego kompetentnego sędziego, który nie posiadał żadnych informacji odnośnie przynależności danego materiału do grupy. W ten sposób uzyskano w płatach skroniowych obustronnie współczynniki interkorelacji wynoszące  $r_{tt} = 0,99$  ( $p < 0,0005$ ). Ponadto w podzbiorze 16 losowo wybranych pacjentów oceniano wiarygodność pomiędzy sędziami pod względem miar ROI w przyśrodkowym płacie skroniowym, uznając jeden zestaw obrysowań za „złoty standard” (były to miary wykonane przez jednego ze współautorów, J.P., który posiada wieloletnie doświadczenie i wiedzę w zakresie miar przyśrodkowego płata skroniowego). Dzięki temu podejściu uzyskano współczynniki interkorelacji wynoszące:  $r_{tt} = 0,98$  (w

prawym hipokampie),  $r_{tt} = 0,87$  (w lewym hipokampie oraz prawym zakręcie przyhipokampowym),  $r_{tt} = 0,96$  (w lewym zakręcie przyhipokampowym), odpowiednio (dla wszystkich ROI  $p < 0,0005$ ).

### **Analiza statystyczna miar ROI**

Wszystkie obliczenia statystyczne wykonano za pomocą systemu analizy statystycznej SAS (SAS-Institute), wersja 9.1.2. W celu rozwiązania problemu indywidualnych różnic wymiarów głowy skorygowano wszystkie dane objętościowe dzieląc surowe wyniki przez wartość całkowitej objętości wewnątrzczaszkowej osoby badanej. W celu porównania danych objętościowych pomiędzy grupami diagnostycznymi dokonano analizy wariancji za pomocą testów Duncana. Rozkład według płci przeanalizowano za pomocą testu chi-kwadrat.

### **Analiza VBM**

W analizie VBM zestawy danych anatomicznych segmentowano na istotę szarą (GM), białą (WM) oraz płyn mózgowo-rdzeniowy (CSF), stosując algorytm bazujący na wiedzy a priori, który wchodzi w skład oprogramowania SPM99 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>).

Technikę VBM zastosowano w celu wyciągania wniosków statystycznych dotyczących różnic w rozkładzie tkanki w przestrzeni. W związku z tym segmenty mózgu normalizowano (1 mm x 1 mm x 1 mm) w standardową przestrzeń stereotaktyczną (szablon T1 udostępnił Instytut Neurologii w Montrealu - Montreal Neurological Institute) i gładzono za pomocą jądra Gaussowskiego o szerokości 10 mm ustalonego na pół-maksimum. Dla każdego porównania grup obliczono testy próbne  $t$  dwukrotnie. Uwzględniono tylko wyniki powyżej progu  $p < 0,05$  z wielkością klastrera równą 1000 wokseli lub większą.

## **Wyniki**

---

### **Wyniki obrysowania ręcznego**

W tab. 1 porównano dane kliniczne oraz miary objętościowe trzech badanych grup. W świetle analizy statystycznej brak było znamienych różnic pod względem rozkładu wieku, płci, czy wykształcenia. Ponadto wartość TIV nie różniła się znamienne pomiędzy grupami ( $F = 0,49$ ;  $df = 2,49$ ;  $p = 0,67$ ). Porównania pozostałych parametrów objętościowych dokonano na podstawie skorygowanych wartości. Stwierdzono u osób z rozpoznaniem AACD/MCI istotnie niższą objętość prawego zakrętu przyhipokampowego (-12%;  $F = 18,02$ ,  $df = 2,49$ ;  $p < 0,0005$ ) w porównaniu do osób z grupy kontrolnej bez zaburzeń poznawczych. Po lewej stronie średnia objętość zakrętu przyhipokampowego była niższa o 7% w porównaniu do grupy kontrolnej, aczkolwiek różnica ta nie była statystycznie istotna. U pacjentów z AD natomiast stwierdzono znamienne, obustronne obniżenie objętości zakrętu przyhipokampowego (po prawej stronie:  $F = 18,02$ ;  $df = 2,49$ ;  $p < 0,0001$ ; po lewej stronie:  $F = 14,4$ ;  $df = 2,49$ ;  $p < 0,0001$ ) w porównaniu zarówno z grupą AACD/MCI (-18% po prawej stronie, -22.8% po lewej stronie), jak i z grupą kontrolną (-28% po prawej stronie, -29.86% po lewej stronie).

U chorych z rozpoznaniem AACD/MCI w porównaniu do osób z grupy kontrolnej bez zaburzeń poznawczych nie stwierdzono statystycznie znamienych różnic w zakresie objętości całego mózgu, płynu mó-

zgowo-rdzeniowego, płatów czołowych i skroniowych oraz hipokampa. U pacjentów z rozpoznaniem AD natomiast cechą charakterystyczną była obniżona objętość płatów czołowych i skroniowych obustronnie oraz hipokampa w porównaniu z grupą AACD/MCI oraz z grupą kontrolną (w płacie czołowym:  $F = 4,1$ ;  $df = 2,49$ ;  $p < 0,05$ ; w prawym płacie skroniowym:  $F = 8,6$ ,  $df = 2,49$ ;  $p < 0,005$ ; w lewym płacie skroniowym:  $F = 8,5$ ;  $df = 2,49$ ;  $p < 0,005$ ); w prawym hipokampie:  $F = 13,5$ ;  $df = 2,49$ ;  $p < 0,0005$ ; w lewym hipokampie:  $F = 28,4$ ;  $df = 2,49$ ;  $p < 0,0005$ ).

### **Wyniki analizy VBM**

W tab. 2 zestawiono wyniki porównania grupy chorych z AD z grupą kontrolną. Najbardziej istotne obniżenie gęstości istoty szarej znaleziono w przedniej części zakrętu obręczy obustronnie, w prawej górnej bruzdzie skroniowej, w lewej dolnej bruzdzie czołowej oraz obustronnie w hipokampie. W ryc. 1 przedstawiono wyniki analizy VBM. Nie stwierdzono istotnych różnic pod względem gęstości istoty szarej u chorych z rozpoznaniem AACD/MCI w porównaniu z grupą kontrolną.

### **Dyskusja**

---

Uzyskane przez nas wyniki pozwalają twierdzić, że dzięki technice obrysowania ręcznego odkryto znamienne obniżenie objętości zakrętu przyhipokampowego u starszych osób z rozpoznaniem MCI. U chorych z AD stwierdzono podobne, choć o wiele bardziej wyraźne zmiany, co wskazuje na to, że pod względem objętości zakrętu przyhipokampowego osoby z MCI zajmują pozycję pośrednią pomiędzy chorymi z AD a zdrowymi osobami bez zaburzeń poznawczych.

Uzyskane przez nas wyniki są zgodne z wynikami badań neuropatologicznych, w świetle których można wyodrębnić trzy główne etapy przebiegu AD [4,5,6]. W pierwszym, nieomal bezosobowym etapie przewęchomózgowiowym zmiany morfologiczne wybiórczo atakują obszary przyhipokampowe. W dalszym etapie proces zwyrodnieniowy rozprzestrzenia się w dodatkowych strukturach przyśrodkowego płata skroniowego i układu limbicznego, a zwłaszcza układu hipokampowego (stąd nazwa: „etap limbiczny”). Wreszcie patologia wkracza do pozostałych części kory mózgowej, obejmując znaczne części kory skroniowej, ciemieniowej i czołowej („etap korowy”). Klinicznie etapowi korowemu towarzyszy zespół otępienny o nasileniu umiarkowanym lub głębokim. Ze względu na dowody neuropatologiczne jest to możliwe, że zaobserwowane przez nas obniżenie objętości zakrętu przyhipokampowego u chorych z grupy AACD/MCI wynika ze zmian zanikowych o pochodzeniu zwyrodnieniowym, być może związanych z najwcześniejszymi zmianami morfologicznymi opisanymi w przedklinicznym (tj. przewęchomózgowiowym) etapie choroby Alzheimera [6-8].

**Tab. 1. Zestawienie cech klinicznych i wartości zmiennych objętościowych u osób z Zespołem Łagodnych Zaburzeń Poznawczych (MCI) i chorobą Alzheimera (AD) oraz**

**w grupie kontrolnej bez zaburzeń poznawczych. Wyniki analizy wariancji (test Duncana na poziomie 5%)**

	<b>Grupa 1 (kontrolna)</b>	<b>Grupa 2 (MCI)</b>	<b>Grupa 3 (AD)</b>	<b>F</b>	<b>Test Dun- cana (5%)</b>
N	21	21	10		
Wiek (lata)	66,19±0,75	66,57±0,60	66,00±7,66	0,87	nie istotne
Płeć (m/f)	10/11	11/10	6/4		nie istotne 1
Wykształcenie (lata)	10,1 ± 1,7	9,5 ± 1	10,0 ± 1,5	0,9	nie istotne
GDS	1,29 ± 0,46	1,71 ± 0,46	3,90 ± 0,88	95,9	1 < 2 < 3
MMSE	brak danych	brak danych	19,2 ± 3,85	brak da- nych	brak danych
TIV (cm <sup>3</sup> )	1268 ± 144	1230,9 ± 110	1260 ± 170	0,41	nie istotne
WB	0,7 ± 0,04	0,69 ± 0,025	0,67 ± 0,040	2,8	1 > 3
CSF	0,3 ± 0,04	0,31 ± 0,025	0,33 ± 0,040	2,1	nie istotne
Płaty czołowe	0,065 ± 0,0097	0,066 ± 0,0095	0,056 ± ,0072	4,2	1, 2 > 3
Prawy płat skroniowy	0,038 ± 0,004	0,037 ± 0,0029	0,032 ± 0,0044	8,6	1, 2 > 3
Lewy płat skroniowy	0,036 ± 0,0033	0,035 ± 0,0047	0,030 ± 0,0021	8,5	1, 2 > 3
Prawy hipo- kamp	0,0024 ± 0,00039	0,0023 ± 0,00048	0,0016 ± 0,00033	13,5	1, 2 > 3
Lewy hipo- kamp	0,0023 ± 0,00029	0,0024 ± 0,00043	0,0014 ± 0,00025	28,4	1, 2 > 3
Prawy zakręt przyhipokam- powy	0,0025 ± 0,0003	0,0022 ± 0,0003	0,0019 ± 0,00033	18,0	1 > 2 > 3
Lewy zakręt przyhipokam- powy	0,0027 ± 0,00044	0,0025 ± 0,00041	0,0018 ± 0,00033	14,4	1, 2 > 3

Skróty: AACD – Rozpad poznawczy związany ze starzeniem się (Aging-Associated Cognitive Decline); AD – choroba Alzheimera (Alzheimer’s Disease); GDS – Globalna Skala Rozpadu Poznawczego (Global Deterioration Scale); MMSE: Mini Mental State Examination (Skrócony Test Stanu Umysłu); TIV: całkowita objętość wewnątrzczaszkowa (total intracranial volume); WB: objętość całego mózgu (whole brain); CSF: płyn mózgowo-rdzeniowy (cerebrospinal fluid)



**Tab. 2. Wykaz struktur anatomicznych, w których stwierdzono znacznie zmniejszoną gęstość istoty szarej u chorych z AD w porównaniu do grupy kontrolnej osób zdrowych (próg wysokości  $p < 0.05$  (skoryg.), próg zasięgu  $k = 1000$ )**

	Struktura anatomiczna	Półkula	Klaster (mm <sup>3</sup> )	T	Współrzędne MNI x, y, z (mm)
1	zakręt obręczy (przednia część)	L / P	14629	7,37	-1, 37, 33
	przyśrodkowy zakręt czołowy (przednia część)			4,98	-2, 53, 17
2	Górna bruzda skroniowa	P	9241	7,19	52, -34, 2
	Górny zakręt skroniowy			5,74	64, -40, 9
3	Dolna bruzda czołowa	L	3644	6,70	-46, 15, 35
	Górny zakręt skroniowy			4,11	-53, 17, 8
	Dolny zakręt czołowy (część trójkątna)			3,88	-53, 13, 19
4	Hipokamp	L	4946	6,06	-31, -19, -13
	Ciało migdałowe			5,20	-26, 0, -20
5	Hipokamp	P	2724	5,72	29, -10, -14
6	Środkowy zakręt czołowy	P	2997	5,37	46, 16, 42
	Dolny zakręt czołowy			4,11	56, 14, 28
7	Prążkowie bruszne / jądro ogoniaste	L / P	3226	5,06	-3, 7, 7
8	Bruzda obręczy / przedklinek	L / P	1086	4,91	4, -49, 38
9	Środkowy zakręt skroniowy	L	4508	4,59	-59, -10, -11
	Górny zakręt skroniowy			4,12	-65, -32, 10
10	Dolny zakręt czołowy	P	7218	4,44	48, 21, 3
11	Zakręt zaśrodkowy (część dolna)			4,37	45, -10, 16
12	Bruzda potyliczno-ciemieniowa	L	9205	4,38	-44, -56, 13
	Dolny płacik ciemieniowy			4,36	

13	Dolny zakręt czołowy	L			
14	Zakręt zaśrodkowy	P			
	Dolny płacik ciemieniowy				
	Wzgórze				
15	Zakręt przedśrodkowy	P			
16	Dolny płacik ciemieniowy	P			
17	Bruzda międzyciemieniowa				

**Ryc. 1. Obszary mózgu, w których stwierdzono znacznie zmniejszoną gęstość u chorych z AD w porównaniu do grupy kontrolnej osób zdrowych. Obraz nakładany na standardowym szablonie anatomicznym w widoku T1-zależnym (próg wysokości  $p < 0.05$  (skoryg.), próg zasięgu  $k = 1000 \text{ mm}^3 = 1000$  wokseli. Prawa strona obrazu odpowiada prawej stronie osoby badanej. Etykiety nałożono zgodnie z ponumerowaniem w Tab. 2. Przerwane linie wyznaczają kierunek przekroju dla projekcji koronowej w dolnym rzędzie. Strzałki pomiędzy przekrojami koronalnymi a lewymi sagitalnymi wskazują na okolicę lewego hipokampa**

U chorych z AD dzięki analizie VBM wykryto zmiany zanikowe podstruktur przyśrodkowego płata skroniowego, jak również przedniego zakrętu obręczy i obszarów nowej kory skroniowo-ciemieniowej. Wyniki te są na ogół zgodne z naszymi wynikami z obrysowania ręcznego. Co więcej, potwierdzają wyniki uzyskane przez kilka innych zespołów badawczych, które zastosowały podejścia typu ROI lub VBM [21-24, 36].

W przeciwieństwie do obrysowania ręcznego, technika VMB nie wykrywa zmian strukturalnych w mózgach osób z MCI w porównaniu do osób zdrowych. Obserwacja ta jest sprzeczna z niektórymi doniesieniami z ostatnich lat dotyczącymi badań VBM, według których mierzalną utratę gęstości istoty szarej można znaleźć w niektórych okolicach mózgu [25,26]. Różnica ta może być związane z problemami doboru próbki. Warto podkreślić, że nasza próbka składała się z losowo wybranych osób z próbki populacji, podczas gdy wyżej wymienione badania wykonano na podstawie obrazów MRI otrzymanych od pacjentów zgłaszających się na leczenie, co oznacza, że być może byli już w bardziej zaawansowanym stadium choroby.

Na podstawie analizy uzyskanych przez nas wyników nasuwa się teza, że obrysowanie ręczne jest bardziej wrażliwą metodą wykrywania dyskretnych zmian strukturalnych, gdyż technika ta, w przeciwieństwie do techniki VBM, z powodzeniem rozróżniła osoby z MCI od osób bez zaburzeń poznawczych.

Wrażliwość algorytmu obniżyły być może błędy normalizacji, nierzetelność segmentacji oraz efekty gładzenia. Aby rozwiązać te problemy metodologiczne, potrzebne są dalsze badania, porównując obie techniki. Co więcej, pragniemy podkreślić fakt, że metoda VBM polega na stosowaniu testu  $t$  jako podstawowej metody statystycznej, co sprawia, że nie jest przydatna w przypadku porównania pojedynczych pacjentów ze szablonem normatywnym. W związku z tym jedynie to podejście pozwala na porównanie grup. Z drugiej zaś strony badania typu ROI można zastosować w ocenie stopnia zaników w pojedynczych przypadkach, co sprawia, że dla celów diagnostycznych jest to najbardziej przydatna metoda (np. w kontekście kliniki zaburzeń pamięci). Pomimo ograniczeń metoda VBM oszczędza dużo czasu, jest niemal w całości zautomatyzowana, a co za tym idzie, niezależna od obserwatora. Może być zatem przydatna w procesie wykrywania różnic pomiędzy pacjentami z chorobą Alzheimera w stopniu lekkim lub umiarkowanym a osobami zdrowymi.