



Znaczenie protonowej spektroskopii rezonansu magnetycznego (^1H MRS) w wybranych chorobach neurodegeneracyjnych mózgowia

The role of proton magnetic resonance spectroscopy (^1H MRS) in selected neurodegenerative diseases of the brain

Daniel Sokół¹, Katarzyna Szmyt¹, Joanna Stopa^{2,4}, Adrian Truskiewicz^{3,4}, Wiesław Guz^{2,4}

¹Kierunek Lekarski, Instytut Nauk Medycznych, Uniwersytet Rzeszowski, Al. mjr. W. Kopisto 2a, 35-959 Rzeszów, e-mail: 96daniel.sokol@gmail.com

²Zakład Diagnostyki Obrazowej i Medycyny Nuklearnej, Instytut Nauk Medycznych, Uniwersytet Rzeszowski, Al. mjr. W. Kopisto 2a, 35-959 Rzeszów

³Zakład Fotomedycyny i Chemii Fizycznej, Instytut Nauk Medycznych, Uniwersytet Rzeszowski, Al. mjr. W. Kopisto 2a, 35-959 Rzeszów

⁴Kliniczny Zakład Radiologii i Diagnostyki Obrazowej Klinicznego Szpitala Wojewódzkiego nr 2 im. św. Jadwigi Królowej w Rzeszowie, ul. Lwowska 60, 35-301 Rzeszów

Wprowadzenie

Narastające z roku na rok zjawisko starzenia się społeczeństwa implikuje wzrost liczby osób powyżej 60 roku życia. W 2005 roku w Polsce takich osób było 5,9 mln, a w 2030 roku prognozuje się wzrost tej liczby do 9 mln [1]. Wraz ze wzrostem liczby osób

w starszym wieku zwiększa się również częstość występowania chorób neurodegeneracyjnych i otępiennych, co powoduje, iż ich dokładna i wczesna diagnostyka staje się istotnym problemem klinicznym i społecznym [2]. W diagnostyce chorób neurodegeneracyjnych bardzo dużą rolę przypisuje się technikom obrazowym, takim jak tomografia komputerowa oraz rezonans

148

Streszczenie

Ze względu na rosnącą liczbę osób starszych i coraz częstsze występowanie, choroby neurodegeneracyjne stanowią obecnie istotny problem kliniczny. Diagnostyka różnicowa tych chorób jest trudna, dlatego stale prowadzone są badania w poszukiwaniu markerów sugerujących pewne rozpoznanie choroby. Wśród metod diagnostycznych bardzo pomocne są badania obrazowe, zwłaszcza rezonans magnetyczny, w tym zaawansowane techniki, takie jak protonowa spektroskopia rezonansu magnetycznego. Protonowa spektroskopia rezonansu magnetycznego pozwala w bezinwazyjny sposób ocenić skład neuro-metabolitów ośrodkowego układu nerwowego, co dostarcza kluczowych informacji, które mogą pomóc w postawieniu trafnej diagnozy. Dzięki stale prowadzonym badaniom klinicznym jej rola w diagnostyce chorób neurodegeneracyjnych rośnie. W niniejszym opracowaniu przedstawione zostaną wyniki dostępnych i aktualnych badań, dotyczących zmian w protonowej spektroskopii rezonansu magnetycznego, w najczęściej spotykanych w warunkach klinicznych chorobach neurodegeneracyjnych.

Słowa kluczowe: choroby neurodegeneracyjne, demencja, protonowa spektroskopia rezonansu magnetycznego, ^1H MRS, metabolity

Neurodegenerative diseases are currently a major diagnostic challenge due to the growing number of elderly people and more frequent occurrence of these diseases. The differential diagnosis between all these diseases is very difficult; therefore many clinical trials are conducted in searching of markers suggesting a certain diagnosis of the disease. Among the diagnostic methods, diagnostic imaging methods are very helpful, especially magnetic resonance imaging, including advanced techniques such as proton magnetic resonance spectroscopy. Proton magnetic resonance spectroscopy allows for a non-invasive assessment of neurometabolite profiles, which provides relevant information that can help in accurate diagnosis. With new clinical trials, its role in the diagnosis of neurodegenerative diseases becomes more important. This paper presents the results of available and recent clinical trials on changes in proton magnetic resonance spectroscopy in the most common clinical neurodegenerative diseases.

Key words: neurodegenerative diseases, dementia, proton magnetic resonance spectroscopy, ^1H MRS, metabolites

Abstract

otrzymano / received:

21.03.2021

poprawiono / corrected:

10.04.2021

zaakceptowano / accepted:

14.04.2021



magnetyczny. W niektórych jednak przypadkach kluczowe znaczenie w postawieniu ostatecznej i pewnej diagnozy ma badanie histopatologiczne [3]. W związku z tym coraz większe uznanie w diagnostyce chorób neurodegeneracyjnych ośrodkowego układu nerwowego zyskuje protonowa spektroskopia rezonansu magnetycznego (1HMRS – magnetic resonance spectroscopy). 1HMRS dostarcza informacji na temat stężenia i rozkładu przestrzennego metabolitów w analizowanym obszarze mózgowia. Jest to metoda nieinwazyjna, w związku z czym nie istnieje ryzyko wystąpienia groźnych dla życia i zdrowia pacjentów powikłań, jakie mogą wystąpić podczas pobierania wycinka do badania histopatologicznego [3, 4].

Podział chorób neurodegeneracyjnych

Choroby neurodegeneracyjne są chorobami nieuleczalnymi prowadzącymi do osłabienia organizmu, stopniowej degeneracji i/lub obumierania komórek nerwowych ośrodkowego układu nerwowego. Skutkiem rozwoju tych chorób są problemy z poruszaniem się (ataksja) lub obniżenie sprawności umysłowej (demencja). Proces prowadzący do wystąpienia objawów choroby neurodegeneracyjnej rozpoczyna się znacznie wcześniej i przebiega bezobjawowo przez długi okres (czasem trwa wiele lat). Pierwsze objawy pojawiają się, kiedy znacząca liczba neuronów ulegnie uszkodzeniu albo uszkodzona zostaje określona część ośrodkowego układu nerwowego. Struktury mózgowia wykazują różną wrażliwość na czynniki patologiczne w zależności od rozwijającego się zespołu chorobowego. Choroby neurodegeneracyjne, a wśród nich najczęściej występujące choroby Alzheimera i Parkinsona, są obecnie jednymi z najpoważniejszych

schorzeń, z jakimi zmagają się ludzkość. Obserwowany wzrost częstości występowania takich schorzeń wydaje się być w dużej mierze związany z ogólnym starzeniem się ludzkiej populacji. Szacuje się, że na chorobę Alzheimera i inne rodzaje otępień cierpi na świecie około 36 mln osób, w Europie około 9,9 mln osób (dane KE z 2019 r.). W Polsce liczba tych chorych wynosi około 586 264. Specjaliści podkreślają, że liczby te, między innymi z powodu starzenia się ludności, mogą wzrosnąć do 2050 r. trzykrotnie [5, 6].

Klasyfikację chorób neurodegeneracyjnych można wyróżnić, porównując ich główne cechy kliniczne i dzieląc je na zaburzenia związane z funkcją motoryczną lub związane z pamięcią i prowadzące do wystąpienia otępienia [7] (Tabela 1).

Mechanizmy patofizjologiczne w zaburzeniach neurodegeneracyjnych różnią się między wybranymi jednostkami chorobowymi, ale wiele z nich charakteryzuje się nieprawidłowościami w odkładaniu, a także fałdowaniu białek, prowadząc do powstawania agregatów. Patologie te można podzielić ze względu na rodzaj białka biorącego udział w przebiegu procesu chorobowego (Tabela 2). Jednymi z najczęściej występujących białek biorących udział w procesie neurodegeneracji są: beta-amyloid, białko prionowe, tau, alfa-synukleina oraz białko wiążące TAR-DNA 43 kDa [7, 8].

Choroba Alzheimera

Choroba Alzheimera (AD, Alzheimer's disease) jest pierwotną chorobą neurodegeneracyjną. Według wielu źródeł AD jest najczęstszą przyczyną demencji u osób w podeszłym wieku. Z uwagi na starzejące się społeczeństwo liczba rozpoznanych AD będzie

Tabela 1 Podział chorób neurodegeneracyjnych ze względu na główne cechy kliniczne

Główne cechy kliniczne	Związane z pamięcią i powodujące demencję	Związane z funkcją motoryczną			
		Ruchy hiperkinetyczne	Ruchy hipokinetyczne	Ataksje mózdkowe	Choroba neuronu ruchowego (MND)
Nazwa choroby	choroba Alzheimera otępienie czołowo-skroniowe zanik korowy tylny zwyrodnienie korowo-podstawne	choroba Huntingtona inne płasawice	choroba Parkinsona zespół parkinsonowski	zespół ataksja-teleangiektazja ataksja Friedricha ataksja rdzeniowo-mózdkowa (SCA)	stwardnienie zanikowe boczne (ALS)

Źródło: na podstawie Kovacs et al. 2017 [7].

Tabela 2 Podział chorób neurodegeneracyjnych ze względu na związane z nimi białka

Nazwa grupy chorób neurodegeneracyjnych	Białka związane z chorobami neurodegeneracyjnymi	Choroba
Tauopatie	Tau	choroba Alzheimera otępienie czołowo-skroniowe FTLD-tau
α-synukleinopatie	α-synukleina	otępienie z ciałami Lewy'ego choroba Parkinsona zanik wieloukładowy (MSA)
TDP-43 proteinopatie/ FUS (FET) proteinopatie	TDP-43 FUS/FET	otępienie czołowo-skroniowe FTLD-TDP otępienie czołowo-skroniowe FTLD-FUS (FET)
Poliglutaminopatie	huntingtyna ataksyna 1, 2, 3, 7, CACNA1A, TBP atrofina-1	choroba Huntingtona ataksja rdzeniowo-mózdkowa 1, 2, 3, 6, 7, 17 zanik jądra zębatego, jądra czerwienno, gałki bladej i jądra niskowzgórzowego (DRPLA)
Choroby prionowe	PrP	Choroba Creutzfeldta-Jakoba

Źródło: na podstawie Kovacs et al. 2014 [8].



stale wzrastała. Według World Alzheimer Report w 2016 r. na całym świecie około 46,8 mln ludzi cierpiało z powodu choroby Alzheimera. Prognozowano, że wzrost liczby przypadków AD będzie podwajał się co 20 lat, prowadząc do wzrostu populacji chorych na AD do 74,7 mln w 2030 r. i 131,5 mln w 2050 r. [9]. Choroba prowadzi do występowania zaburzeń pamięci, orientacji, koncentracji, zachowania i nastroju, a ponadto wystąpić mogą problemy ze snem, urojenia i omamy, objaw wędrowania czy też nierozpoznanie przez chorego własnej osoby w lustrze [1]. Etiologia samej choroby nie została jeszcze do końca poznana. Choroba Alzheimera jest amyloidozą, w przebiegu której dochodzi do nieprawidłowego odkładania się w tkance mózgowej białka – amyloidu. W wyniku nieprawidłowego metabolizmu białka prekursora amyloidu β przez enzymy z grupy sekretaz powstają nierozpuszczalne formy β -amyloidu, który odkłada się w postaci blaszek wewnątrzkomórkowo, a później zewnątrzkomórkowo. Zewnątrzkomórkowe złoże białka amyloidu β (A β) odkładają się szczególnie w obszarach mózgowia, które odpowiedzialne są za pamięć i funkcje poznawcze. Złoże A β mogą się również gromadzić w ścianach drobnych naczyń w mózgowiu w warstwie korowej [1]. Obecność nierozpuszczalnych form β -amyloidu prowadzi do zaburzeń w przemianach białka tau wiążącego się z mikrotubulami. Zachodzi hiperfosforylacja białka tau, co powoduje nasilenie agregacji białka, zmniejszając jego powinowactwo do mikrotubul, a tym samym wpływa na plastyczność neuronów [10]. Jego nieprawidłowości w budowie i funkcji upośledzają transport wewnątrzaksonalny. Hiperfosforylowane białko tau odkłada się i prowadzi do powstania splątków białkowych, dalej do osłabiania neuronów, a finalnie ich obumierania. Proces neurodegeneracji powoduje spadek liczby neuroprzekazników, w tym acetylocholino. Występowanie złożeń A β i białka tau nie są jedynymi mechanizmami rozwoju patologii w AD [11].

Choroba Parkinsona

Choroba Parkinsona (PD, Parkinson's disease) jest drugą co do częstości chorobą neurodegeneracyjną, która dotyka około 2-3% populacji w wieku ≥ 65 lat [12]. W Europie chorobowość i zapadalność na PD szacuje się odpowiednio na około 108-257/100 000 i 11-19/100 000 rocznie. Etiopatogeneza choroby nie jest do końca poznana. Obecne badania opisują udział szlaków i mechanizmów molekularnych w rozwoju PD, takich jak: proteostaza α -synukleiny, funkcja mitochondriów, stres oksydacyjny, homeostaza wapnia czy transport aksonalny [13]. Neuropatologicznymi cechami w PD są agregaty α -synukleiny występujące wewnątrzkomórkowo oraz utrata neuronów w istocie czarnej. W neuronach chorych na PD pojawiają się ciała Lewy'ego, wtręty zawierające nieprawidłowe białko α -synukleiny. Powstawanie wewnątrz komórek nerwowych złożeń białka prowadzi do uszkodzeń i śmierci neuronów. W wyniku procesu neurodegeneracyjnego toczącego się w istocie szarej dochodzi do spadku ilości dopaminy w prążkowie [1], czego manifestacją

są kliniczne objawy ruchowe, takie jak: spowolnienie ruchowe, drżenie spoczynkowe, sztywność mięśni i zaburzenia odruchów posturalnych, nazywane zespołem parkinsonowskim. PD oprócz objawów motorycznych wiąże się z wieloma objawami niemotorycznymi, spośród których najczęściej występuje nadmierne wydzielanie śliny, dysfagia, zaburzenia ze strony układu pokarmowego jak zaparcia czy opóźnione opróżnianie żołądkowe, ale i również niedociśnienie ortostatyczne, zaburzenia seksualne i zmniejszenie masy ciała [14].

Otępienie z ciałami Lewy'ego

Otępienie z ciałami Lewy'ego (DLB, dementia with Lewy bodies) jest chorobą neurodegeneracyjną związaną z wiekiem, należąca do synukleinopatii. DLB jest także często występującą demencją neurodegeneracyjną u osób po 65. roku życia [15]. Choroba częściej dotyka mężczyzn niż kobiety. Podłożem choroby jest wytwarzanie się w cytoplazmie komórek nerwowych eozynofilnych wtrętów, zwanych ciałami Lewy'ego (LB), złożonych głównie z nieprawidłowo sfałdowanej α -synukleiny. Inne białka wchodzące w skład ciała Lewy'ego to ubikwityna, białka neurofilamentów i alfa-B krystalina. Obecne mogą być również białka tau. LB odkładają się w obszarach ośrodkowego oraz obwodowego układu nerwowego, prowadząc do śmierci neuronów, co prowadzi w konsekwencji do klinicznej manifestacji choroby. Ciała Lewy'ego występują typowo w obszarze kory nowej i układu limbicznego. Podłoże genetyczne choroby nie zostało jeszcze całkowicie zbadane. Poznano dotąd kilka mutacji genetycznych, które powiązane są z wystąpieniem otępienia z ciałami Lewy'ego. Choroba może wystąpić, kiedy obecne są mutacje w genie SNCA kodującym alfa-synukleinę i genie SNBC kodującym beta-synukleinę. Z wystąpieniem choroby powiązano także mutacje w genach kodujących glukocerebrozydazę A, LRRK2, apolipoproteiny E (APOE), białka tau związanego z mikrotubulami [16]. Na obraz kliniczny tej choroby składa się triada objawów: zaburzenia procesów poznawczych, objawy neuropsychiatryczne oraz objawy pozapiramidowe. Pierwszymi objawami DLB są często omamy wzrokowe, epizody dezorientacji w ciągu dnia oraz zaburzenia snu [17]. Otępienie z ciałami Lewy'ego ze względu na kliniczne podobieństwo do innych form demencji, jak choroba Alzheimera i otępienia w przebiegu choroby Parkinsona, stanowi wyzwanie diagnostyczne i bywa błędnie rozpoznawane. Wymagane jest monitorowanie pojawienia się objawów zespołu parkinsonowskiego i otępienia. Jeśli wystąpią one razem w ciągu pierwszego roku choroby, to rozpoznawane jest DLB, natomiast w przypadku, gdy otępienie wystąpi później niż rok od wystąpienia objawów parkinsonowskich, rozpoznawane jest otępienie w przebiegu choroby Parkinsona. Ostatecznie otępienie z ciałami Lewy'ego można zdiagnozować dopiero po śmierci pacjenta po wykonaniu sekcji mózgu lub w nieczęstych przypadkach rodzinnych występowania choroby za pomocą badań genetycznych [18].



Otępienie czołowo-skroniowe

Otępienie czołowo-skroniowe (FTD, frontotemporal dementia) to ogólny termin kliniczny obejmujący heterogenną grupę chorób neurodegeneracyjnych charakteryzujących się postępującymi deficytami w zachowaniu, funkcjach wykonawczych lub umiejętnościach językowych. FTD stanowi trzecią najczęstszą formę demencji we wszystkich grupach wiekowych, po chorobie Alzheimera i otępieniu z ciałami Lewy'ego. Jest najczęstszym typem demencji o wczesnym początku [19], rozwija się najczęściej u osób w wieku 45-65 lat oraz stanowi ok. 15-20% otępień rozpoczynających się przed 65. rokiem życia. Ze względu na manifestację kliniczną otępienie czołowo-skroniowe dzielone jest na 2 główne grupy. Grupa, gdzie dominują zaburzenia zachowania, nazywana jest wariantem behawioralnym lub „czołowym”, natomiast grupa z dominantą zaburzeń językowych wariantem językowym lub „skroniowym”, a należą do niej afazja pierwotna postępująca (PPA, primary progressive aphasia) oraz otępienie semantyczne (SD, semantic dementia). Ze względu na podłoże molekularne FTD można podzielić na 2 grupy: tauopatie, jeżeli rodzajem odkładanego białka w złogach jest białko tau oraz TDP-43 proteinopatie, w przypadku agregatów składających się z białka TDP-43 [20]. Znane są mutacje białek mające wpływ na wystąpienie choroby. W przypadku rodzinnego występowania FTD mutacje mające wpływ na rozwinięcie choroby to mutacje w genach białka tau związanego z mikrotubulami (MAPT), progranuliny (GRN) lub ekspansję powtórzeń heksanukleotydów w genie C9ORF72 [21]. Degeneracja płątów czołowych i skroniowych charakteryzuje się utratą neuronów, głożą i zmianami mikrowakuolarnymi w płątach czołowych, przednich częściach płątów skroniowych, przedniej korze zakrętu obręczy i korze wyspy.

Choroba Huntingtona

Choroba Huntingtona (HD, Huntington's disease), kiedyś nazywana płasawicą Huntingtona, jest postępującą chorobą neurodegeneracyjną prowadzącą do śmierci w ciągu 15 do 20 lat od diagnozy [22]. Jest to schorzenie o podłożu genetycznym, dziedziczone w sposób autosomalny dominujący, w około 10% przypadków spowodowane mutacją powstałą *de novo*. Choroba ujawnia się średnio w 4. dekadzie życia. U chorych mających mniej niż 20 lat wyróżnia się młodzieńczą odmianę HD. Choroba Huntingtona jest najczęstszym jednogennym zaburzeniem neurologicznym w krajach rozwiniętych [23]. Podłożem choroby jest nadmiar powtórzeń trinukleotydów CAG w genie IT15 kodującym huntingtynę, znajdującym się na krótkim ramieniu chromosomu 4 w locus 4p16.3. Skutkiem mutacji jest produkcja zmutowanego białka huntingtyny posiadającego dużą ilość reszt poliglutaminowych (polyQ). Choroba ujawnia się w pełni, kiedy liczba powtórzeń CAG jest większa niż 39. Gdy liczba powtórzeń wynosi 36-39, penetracja genu jest niepełna, więc nie u wszystkich nosicieli rozwinię się HD. Zmutowana huntingtyna powoduje dysfunkcję neuronów, prowadzącą do ich śmierci

poprzez szereg mechanizmów. Zmutowane białko tworzy agregaty, które mają wpływ na wiele procesów komórkowych, jak homeostaza białkowa, transkrypcja i translacja, transport aksonalny, a także funkcje mitochondriów i synaps [23, 24]. Agregaty zmutowanej huntingtyny mają selektywny wpływ na średnie neurony kolczaste (MSN) znajdujące się w prążkowie, prowadząc do uszkodzeń w obrębie ich występowania. Uszkodzenia powodowane są również przez ekscytotoksyczność wywołaną glutaminianem oraz utratę neurotroficznego czynnika pochodzenia mózgowego (BDNF). Typowym objawem choroby Huntingtona jest płasawica, która stopniowo rozprzestrzenia się na wszystkie mięśnie, znacznie upośledzając funkcje psychomotoryczne. Pacjenci doświadczają również dystonii, braku koordynacji, osłabienia funkcji poznawczych, demencji oraz zmian behawioralnych [25]. Testy genetyczne oraz wyniki badań neuroobrazowych pokazują, że proces neurodegeneracji u osób dotkniętych HD może rozpocząć się wiele lat przed wystąpieniem objawów przedmiotowych i podmiotowych choroby [26].

Stwardnienie rozsiane

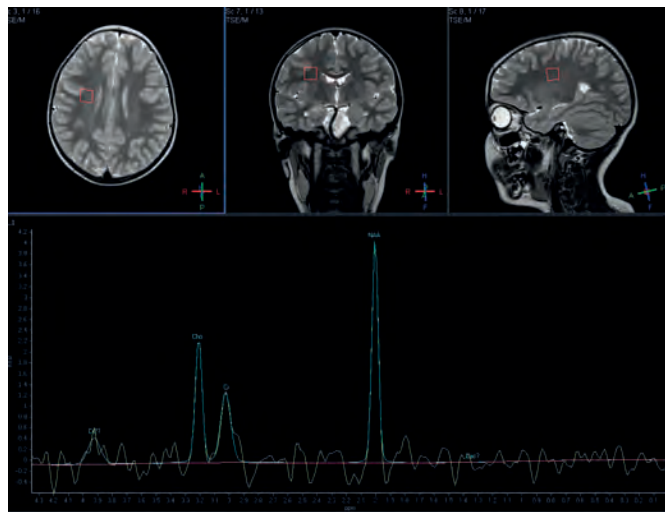
Stwardnienie rozsiane (MS, multiple sclerosis) jest chorobą ośrodkowego układu nerwowego o charakterze przewlekłym, zapalno-demielinizacyjnym, przy niekorzystnym przebiegu, prowadząc także do zmian neurodegeneracyjnych. Stwardnienie rozsiane jest najczęstszą chorobą neurologiczną niespowodowaną urazem, która prowadzi do niepełnosprawności wśród młodych dorosłych [27]. Średni wiek zachorowania przypada między 20. a 40. rokiem życia. Częściej chorują kobiety, w populacji europejskiej stosunek zachorowań wśród kobiet do zachorowań wśród mężczyzn wynosi 2:1. Postać rodzinna stanowi około 10-15% zachorowań [28]. Sama przyczyna prowadząca do rozwoju MS nie jest do końca poznana, ale przyjmuje się powszechnie podłoże immunologiczne modyfikowane czynnikami środowiskowymi. Za czynniki sprzyjające rozwojowi MS uważa się: zakażenie wirusem Epsteina-Barr (EBV), zakażenie ludzkim herpeswirusem typu 6 (HHV-6), stres, otyłość dziecięcą, palenie tytoniu oraz niskie stężenie witaminy D w surowicy krwi, promienie UVB [29, 30]. Patogeneza tego schorzenia jest wieloczynnikowa i niedokładnie poznana. Do czynników tych należy uszkodzenie bariery krew-mózg (BBB), poprzez którą limfocyty T oraz makrofagi migrują do OUN i powodują powstawanie ognisk zapalno-demielinizacyjnych wokół naczyń. Poprzez aktywację mikrogleju dochodzi do uwolnienia cytokin prozapalnych, które wywołują uszkodzenie oligodendrocytów i demielinizację. Dochodzi również do niszczenia aksonów i przerostu astrogleju [28, 31]. Dominującym mechanizmem prowadzącym ostatecznie do demielinizacji i neurodegeneracji jest kaskada uszkodzeń oksydacyjnych, uszkodzeń mitochondriów oraz „wirtualnego niedotlenienia” [32]. We wczesnych stadiach choroby aksony są zachowane, ale wraz z postępem choroby dochodzi do ich nieodwracalnych uszkodzeń. Klinicznymi objawami MS są zaburzenia wizualne, czuciowe, a także osłabienie siły mięśniowej



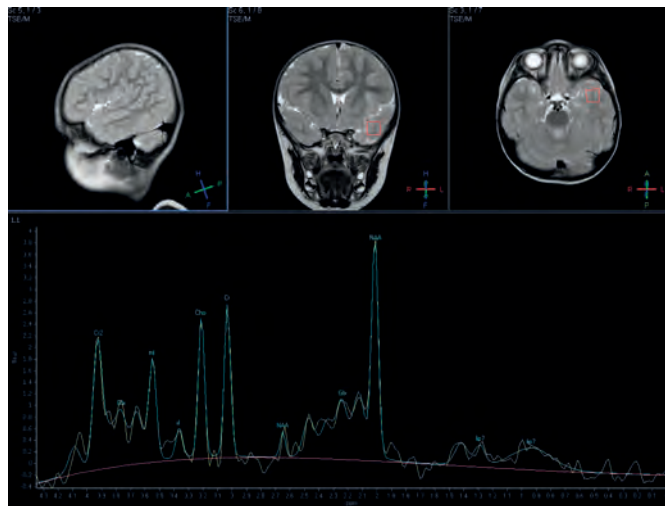
kończyn, trudności z chodzeniem oraz zaburzenia funkcji pęcherza moczowego i pracy jelit. Objawy nieswoiste, jak: zmęczenie, spastyczność, depresja, euforia i zaburzenia czynności seksualnych mogą występować u 80% pacjentów [33]. Pacjenci często szukają pomocy specjalistycznej po wystąpieniu parestezji, drętwienia, zaburzeń widzenia lub mowy [28].

Protonowa spektroskopia rezonansu magnetycznego

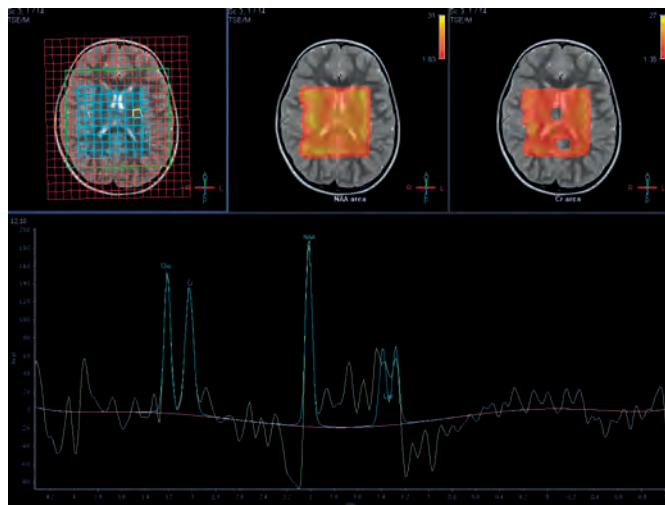
^1H MRS jako jedna z niewielu metod nieinwazyjnych jest w stanie dostarczyć wiele informacji na temat składu biochemicznego wybranych tkanek. Zyskuje ona coraz większe znaczenie w diagnostyce chorób neurodegeneracyjnych [34, 35]. Technika ^1H MRS wykorzystuje zjawisko przesunięcia chemicznego (ang. *chemical shift*) do odróżnienia rozmaitych metabolitów obecnych na terenie ośrodkowego układu nerwowego, w zależności od tego, w otoczeniu jakich innych atomów znajduje się rozpatrywany atom wodoru. Obserwuje się powstawanie wiele linii w widmie ^1H MRS, których intensywność jest wprost proporcjonalna do ilości równoważnych jąder wodoru w badanej próbce [36, 37]. Widmo protonowej spektroskopii rezonansu magnetycznego może być zakłócone ze względu na sygnały docierające od atomów wodoru wchodzących w skład cząsteczek wody, stanowiącej dominujący składnik żywych organizmów. Najczęściej używaną sekwencją do tłumienia sygnału wody jest sekwencja CHESS, która wykorzystuje trzy selektywne impulsy fal radiowych, po których następują impulsy gradientowe powodujące utratę koherencji spinów w każdym kierunku w przestrzeni [37, 38]. Zazwyczaj badanie MRS rozpoczyna się od początkowego skanu całego mózgowia pacjenta, aby ułatwić wybór odpowiedniego miejsca, które zostanie poddane analizie biochemicznej. W spektroskopii pojedynczego woksela (SVS) wybieramy tę część mózgowia pacjenta, w której widoczny jest guz lub obszar, w którym metabolizm może być zaburzony ze względu na chorobę pacjenta. Bardzo ważnym zadaniem jest wybór wielkości woksela, który odpowiada tak zwanemu obszarowi zainteresowania w badaniu MRS. Nadanie odpowiednich rozmiarów oraz przypisanie konkretnej lokalizacji przestrzennej dokonywane jest przy pomocy kombinacji impulsów radiowych oraz pól gradientowych. Wśród wielu technik spektroskopii pojedynczego woksela największe uznanie zyskała sekwencja podwójnego echa spinowego PRESS oraz sekwencja stymulowanego echa STEAM [37, 39, 40]. Aby uzyskać widma pokazujące specyficzne metabolity, stosuje się różne czasy echa (TE, ang. *time of echo*) [39] (Ryc. 1, 2). Inną techniką, za pośrednictwem której możemy uzyskać widmo spektroskopowe, jest technika multi voxel. Polega ona na podzieleniu większego obszaru mózgowia na mniejsze woksele oraz uzyskaniu widma MRS z każdego z tych mniejszych obszarów równocześnie. Technika ta jest przydatna w celu określenia rozkładu przestrzennego badanych metabolitów, co jest niezwykle istotne podczas diagnostyki nowotworów ośrodkowego układu nerwowego [36, 39] (Ryc. 3). Metabolity oceniane w protonowej



Ryc. 1 Przykładowy zapis widma ^1H MRS, technika SVS, długi TE
Źródło: Archiwum własne.



Ryc. 2 Przykładowy zapis widma ^1H MRS, technika SVS, krótki TE
Źródło: Archiwum własne.



Ryc. 3 Przykładowy zapis widma ^1H MRS, technika MVS, długi TE
Źródło: Archiwum własne.

**Tabela 3** Główne metabolity obecne w widmie ^1HMR S

Używany w ^1HMR S skrót metabolitu	Nazwa chemiczna	Znaczenie
NAA	N-acetyloasparaginian	NAA jest wytwarzane w mitochondriach komórek neuronalnych, a następnie transportowany do cytoplazmy, stanowi jeden z wielu składników osłonek mielinowych oraz bierze udział w procesach syntezy białek neuronalnych. Metabolit ten można również znaleźć w niedojrzałych oligodendrocytach oraz w komórkach progenitorowych astrocytów. Dokładna rola NAA nie została jeszcze poznana, wciąż jednak jest używany jako wskaźnik żywotności oraz gęstości neuronów [35, 42].
Cho	Cholina	Cholina jest metabolicznym markerem gęstości błon komórkowych. Rozpuszczalne w wodzie prekursorzy błony komórkowej, cholina i fosfocholina mogą być uwidocznione w protonowej spektroskopii rezonansu magnetycznego [35]. W przypadku nowotworów ośrodkowego układu nerwowego możemy zaobserwować wzrost intensywności pików odpowiadającego cholinie ze względu na większą komórkowość [36].
Cr	Kreatyna	Kreatyna stanowi marker metabolizmu energetycznego komórek ośrodkowego układu nerwowego. W warunkach klinicznych zakłada się, że kreatyna jest stabilnym metabolitem, w związku z tym często brana jest pod uwagę, obliczając stosunki do innych metabolitów, np. stosunek Cho:Cr oraz NAA:Cr [43]. Intensywność pików dla kreatyny może być zmniejszona w przypadku nowotworów OUN ze względu na zwiększony metabolizm energetyczny guza [44]. Należy również wziąć pod uwagę, że kreatyna nie jest metabolitem specyficznym dla ośrodkowego układu nerwowego i choroby układu (zwłaszcza choroby nerek) mogą powodować zmiany w obrębie jej stężenia [35].
ml	Mioinozytol	Mioinozytol wchodzi w skład wyłącznie astrocytów, dlatego też jest wskaźnikiem astrocytarnym [37].
Lac	Kwas mlekowy	W warunkach prawidłowych stężenie kwasu mlekowego na terenie OUN jest niewielkie i zazwyczaj nie przywiązuje się do niego zbyt dużej uwagi. Wzrost stężenia kwasu mlekowego może jednak świadczyć o niedokrwieniu lub niedotlenieniu tkanki nerwowej oraz w przypadku zaburzeń metabolicznych [37].
Lip	Lipidy	Obecność pików dla lipidów w badaniu protonowej spektroskopii rezonansu magnetycznego może świadczyć o tym, że na terenie wybranego woksela znajduje się tkanka tłuszczowa lub tkanka łączna, zwłaszcza jeśli wybrany obszar znajduje się blisko struktur, w których tkanki te mogą występować [37].
Glx, Glu	Glutamina i glutaminian	Neuroprzebieżniki pobudzające oddziaływanie neuronalno-glejowe, wzrost stężenia w niedokrwieniu [35].

Źródło: Opracowanie na podstawie materiałów źródłowych [35-37, 43, 44].

spektroskopii rezonansu magnetycznego oraz ich znaczenie zostały przedstawione w tabeli 3. Warto jednak podkreślić, że stężenia metabolitów mogą ulegać zmianie w zależności od wieku pacjenta. U dzieci poniżej 2. roku życia obserwuje się odwrócenie stosunku NAA:Cr oraz Cho:Cr. Wraz z wiekiem pacjenta stężenie NAA wzrasta, natomiast stężenie Cho maleje [35, 41].

Zmiany w protonowej spektroskopii rezonansu magnetycznego w wybranych chorobach neurodegeneracyjnych

Choroba Alzheimer

Badania łączące AD i MRS są wielokierunkowe. Opracowywane są sposoby wczesnej diagnozy schorzenia, różnicowania go z innymi demencjami, a także z prawidłowym procesem starzenia się mózgu u zdrowych osób. Wiele badań MRS dotyczących choroby Alzheimer potwierdza spadek stężenia NAA oraz współczynników NAA/Cr i NAA/Cho w płatach czołowych, ciemieniowych, skroniowych, a także w hipokampach [42]. Te cztery obszary mózgu są najczęściej obiektem badań. Zmieniennym w obrazie MRS AD jest obniżenie stosunku NAA/Cr i podwyższenie stosunku Cho/Cr i ml/Cr [43]. Cordon et al. [44] poddali badaniu zakręt obręczy i korę płata potylicznego, wykazując, iż we wczesnym stadium choroby występuje zwiększony stosunek ml/Cr, zaś później dochodzi także do wzrostu Cho/Cr i zmniejszenie stosunku NAA/Cr. Wczesne ustalenie diagnozy jest bardzo ważne; jeśli stosunek ml/Cr jest większy niż 0,70, ale przy zachowanym normalnym stosunku NAA/Cr, należy rozważyć rozpoznanie AD. Jeśli wystąpi spadek stosunku NAA/Cr, ale ml/Cr jest normalny lub niski, należy rozważyć inne rodzaje demencji [44]. Jessen et al. [45] przeprowadzili analizy współczynników NAA/

Cr i Cho/Cr w kolejnych etapach otępienia, dzięki czemu udało mu się ustalić kolejność ich występowania w tkance mózgowej. Mitolo et al. zbadali, czy możliwe jest przewidzenie, czy u chorego z łagodnym zaburzeniem poznawczym zajdzie progresja do AD. Wyniki jego badań sugerują, że zmiany poziomów metabolitów, a w szczególności NAA/ml tylnej kory zakrętu obręczy mogą wskazywać, czy możliwa jest progresja do AD [46].

Choroba Parkinsona

Rozpoznanie choroby Parkinsona opiera się przede wszystkim na charakterystycznym obrazie klinicznym pacjenta. Badania obrazowe, takie jak tomografia komputerowa czy rezonans magnetyczny, pozwalają jedynie wykluczyć inne przyczyny obserwowanych odchyleń neurologicznych [1]. Protonowa spektroskopia rezonansu magnetycznego zyskuje coraz większe znaczenie w diagnostyce klinicznej chorób neurodegeneracyjnych, w tym choroby Parkinsona. Przydatność protonowej MRS w postawieniu rozpoznania choroby Parkinsona jest wciąż badana [47].

W protonowej MRS wykonanej u pacjentów z rozpoznaniem choroby Parkinsona obserwujemy spadek wskaźnika NAA/Cr w istocie czarnej w porównaniu z grupą kontrolną pacjentów bez rozpoznanej choroby Parkinsona. Wykazano korelację obniżonego wskaźnika NAA/Cr w podanej lokalizacji z ciężkością choroby [48]. Obniżony poziom NAA oraz wskaźnika NAA/Cr zaobserwowano także w innych lokalizacjach ośrodkowego układu nerwowego. Zmiany te w porównaniu z grupą kontrolną obserwowano w jądrze soczewkowatym, korze skroniowo-ciemieniowej, tylnej korze zakrętu obręczy i w korze przedczołowej. Jednak w podanych powyżej lokalizacjach nie wykazano korelacji wskaźnika NAA/Cr z ciężkością ani czasem trwania choroby Parkinsona [49]. W chorobie Parkinsona z dominującym



drzeniem obserwowano obniżone wartości wskaźnika NAA/Cr i Cho/Cr we wzgórzu w porównaniu z pacjentami z obecnym spoczynkowym samoistnym drzeniem [50]. W jednym z badań zasugerowano przydatność protonowej spektroskopii rezonansu magnetycznego w monitorowaniu efektywności leczenia farmakologicznego choroby Parkinsona. W badaniu tym wykazano zmniejszenie stężenia takich metabolitów, jak NAA, Cr i mioinozytolu u pacjentów nieprzyjmujących leków. Podanie lewodopy skutkowało przywróceniem prawidłowego stężenia Cr i NAA u pacjentów, co sugeruje odpowiedź terapeutyczną na lek [51].

Otępienie z ciałami Lewy'ego

Jest to heterogenna grupa chorób, stąd wyniki badań dotyczących zmian poszczególnych metabolitów są niejednoznaczne [52]. Monitorowanie wartości tych metabolitów jest jednak przydatne w różnicowaniu chorób neurodegeneracyjnych. W badaniu Zhang et al. [53] ustalili, że pacjenci cierpiący na DLB charakteryzują się wyższymi poziomami NAA/Cr w tylnym zakręcie obręczy w porównaniu z pacjentami cierpiącymi na otępienie w chorobie Alzheimera. W badaniu Kantarci et al. [54] wyniki wskazywały, że pacjenci zdiagnozowani z DLB posiadali normalne poziomy NAA/Cr, podczas gdy u pacjentów z AD i cierpiących z powodu demencji naczyniowych występował niższy poziom NAA/Cr w tylnej korze zakrętu obręczy. Jednak poziomy NAA/Cr w istocie białej były niższe niż u badanej grupy kontrolnej. W badaniu Graff-Radford et al. [55] porównywano chorych cierpiących na DLB, DLB z AD. Ustalono, że pacjenci z DLB charakteryzowali się niższym poziomem NAA/Cr w okolicy potylicznej, natomiast wyższym od pacjentów z AD w okolicy czołowej i tylnego zakrętu obręczy. Pacjenci z DLB i AD mieli podwyższony poziom Cho/Cr, a także ml/Cr w tylnym zakręcie obręczy. Dzięki nakładaniu się nieprawidłowości występujących w DLB w płacie potylicznym, a także nieprawidłowości charakterystycznych dla AD możliwe jest rozróżnienie demencji powodowanej DLB, AD lub nakładaniem się DLB i AD. Wyniki tego badania dają nadzieję na lepszą diagnostykę i rozpoznawanie demencji, a co za tym idzie – dobór odpowiedniej terapii i podniesienie jakości życia chorego.

Otępienie czołowo-skroniowe FTD

Badania dotyczące FTD nie są bardzo liczne. Już w 1997 r. Ernst et al. [56] wykazali, że u pacjentów, u których zdiagnozowano otępienie czołowo-skroniowe w płacie czołowym stwierdzono niższe wartości NAA (spadek o 28%), a także glutaminianu + glutaminy (spadek o 16%), również wartości ml odbiegały od normy (wzrost o 19%), ponadto obserwowano obecność pików dla mleczanów. Obniżona zawartość pierwszych dwóch metabolitów wskazywałaby na uszkodzenie i utratę komórek nerwowych, natomiast wzrost mioinozytolu łączyłby się ze zwiększoną ilością komórek glejowych [56]. W badaniu Kizu et al. [57] porównano wyniki 6 osób cierpiących na FTD i zestawiono je z wynikami

6 osób chorych na AD i 5 osób zdrowych. Istotnie statystyczny spadek współczynnika NAA/Cr zauważono w tylnej części zakrętu obręczy (PCC) u chorych z FTD oraz AD. Inne badania jak Kantarci et al. [58], Mihara et al. [59] również potwierdziły spadek współczynnika NAA/Cr, a także wzrost współczynnika ml/Cr w okolicy PCC. W nowszym badaniu przeprowadzonym przez Murley et al. [60] wzięło udział 60 pacjentów z FTD oraz 38 z grupy kontrolnej. Zbadano poziomy 9 metabolitów w różnych regionach mózgowia. Wynik badania wykazał, że osoby cierpiące na zaburzenia z rodzaju FTD mają obniżone stężenie N-acetylo-asparagianu i N-acetylo-asparagian-glutaminianu (NAA + NAAG) w korze przedczołowej. Kolejnym wnioskiem badania było wykazanie, że różnice w stężeniach tych metabolitów korelują z nasileniem zaburzeń poznawczych i behawioralnych. W badaniach nie wykazano zmian w metabolitach w płacie ciemieniowym chorych na FTD, a także nie wykazano jednoznacznie zmian w płacie skroniowym, korze ruchowej czy przedniej części kory zakrętu obręczy. Zmiany w płatach czołowych oraz skroniowych mogą sugerować, że zmiany metaboliczne występują w obszarach mózgu dotkniętych chorobą. Późniejsze analizy badań ujawniły niższe stężenia NAAG i NAA w wariantcie behawioralnym FTD i postępującym porażeniu nadjądrowym (PSP) w porównaniu z próbami kontrolnymi. Niedobór glutaminianu stwierdzono również w PSP w prawym górnym zakręcie skroniowym. Stężenia NAA były niskie w prawej korze wzrokowej w PSP [60].

Choroba Huntingtona

Patofizjologia choroby Huntingtona jest wciąż niejasna i w dalszym ciągu brakuje potencjalnych biomarkerów w tej chorobie. Znaczenie protonowej spektroskopii rezonansu magnetycznego zyskuje coraz to większe znaczenie w diagnostyce tej choroby [61]. U pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą Huntingtona zaobserwowano zmniejszoną objętość istoty szarej i zwiększoną objętość płynu mózgowo-rdzeniowego zarówno w korze wzrokowej, jak i w prążkowie. Zmiany objętości powyższych frakcji ośrodkowego układu nerwowego musiały zostać skorygowane w celu wyeliminowania wpływu tych zmian na stężenie poszczególnych metabolitów badanych w protonowej MRS [62].

W badaniu klinicznym zaobserwowano spadek stężenia takich metabolitów jak NAA, Cr, Cho, Glu i Glx w jądrze ogoniastym wprost proporcjonalne do objętości jądra ogoniastego. Wyniki przeprowadzonych badań wskazują na to, że u osób z chorobą Huntingtona można zaobserwować nie tylko redukcję objętości jądra ogoniastego, ale także zmiany jakościowe. Spadek stężenia NAA wskazuje na utratę integralności neuronów, a spadek stężenia Cr wskazuje na upośledzoną energetykę komórkową [63]. Doniesienia z innych badań klinicznych wskazują na dalsze zmniejszenie się stężenia NAA i Cr w późniejszym stadium choroby Huntingtona. Wykazano także korelację między zmniejszonym stężeniem NAA lub Cr a pogorszeniem się stanu chorego i nasileniem się objawów choroby [64].



Stwardnienie rozsiane

Obecnie protonowa spektroskopia rezonansu magnetycznego nie jest badaniem z wyboru w diagnostyce stwardnienia rozsianego. Metoda ta wciąż jest w kręgu zainteresowań badaczy, gdyż opracowanie nowych technik pozwoliłoby zwiększyć znaczenie protonowej MRS w diagnostyce stwardnienia rozsianego [65].

W badaniu klinicznym z 2017 r. (Sun J. i wsp.) porównano stężenia różnych metabolitów u osób zdrowych i u osób z potwierdzonym MS. Badanie to wykazało, że wskaźnik NAA/Cr w istocie białej u osób ze stwardnieniem rozsianym był znacznie niższy niż u osób z grupy kontrolnej [66], co sugeruje, że zmiany metaboliczne u osób z potwierdzonym MS występują nie tylko w zmianach ogniskowych (plakach MS), ale także w całej istocie białej [67]. U osób ze stwardnieniem rozsianym możemy także zaobserwować wzrost wskaźnika Cho/NAA w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej. Wzrost tego wskaźnika wiąże się nasileniem w MS procesów demielinizacji, gdyż cholina jest jedynym z głównych składników błon komórkowych, które ulegają destrukcji w przebiegu tej choroby [66, 68]. Co ciekawe, zmiany we wskaźnikach u osób z MS przedstawionych powyżej wykazywały zmienność w zależności od badanej lokalizacji w mózgu. W czołowej istocie białej NAA/Cr było o 11% niższe niż u osób z grupy kontrolnej, w ciemieniowej istocie białej NAA/Cr było o 23% niższe, a w ciemieniowo-potylicznej istocie białej NAA/Cr było o 12% niższe [66]. Płat czołowy mózgu odpowiada przede

wszystkim za funkcje poznawcze. Największy spadek wskaźnika NAA/Cr w istocie białej w płacie czołowym może świadczyć o bardziej nasilonym stanie zapalnym i demielinizacji właśnie w tym obszarze [66]. Zjawisko to tłumaczyłoby występowanie deficytów poznawczych oraz zaburzenia pamięci u osób ze stwierdzonym stwardnieniem rozsianym [69].

Wnioski


Przedstawione w niniejszym opracowaniu informacje na temat roli ¹H MRS w diagnostyce chorób neurodegeneracyjnych potwierdzają, iż metoda ta wraz z pojawianiem się coraz to liczniejszych doniesień naukowych predystynuje do roli istotnego z punktu widzenia klinicznego badania umożliwiającego postawienie wczesnej wstępnej diagnozy i różnicowania tych chorób. Za pomocą protonowej spektroskopii rezonansu magnetycznego można w sposób nieinwazyjny śledzić zmiany w stężeniach poszczególnych metabolitów w wybranych obszarach mózgowia. Wyniki badań ¹H MRS po uprzednim ustandaryzowaniu, wraz z pozostałymi badaniami neuroobrazowymi oraz w zestawieniu z badaniami laboratoryjnymi oraz informacjami z wywiadu i badania lekarskiego mogą stanowić podstawę rozpoznania chorób neurodegeneracyjnych w najbliższej przyszłości. Rozwój protonowej spektroskopii rezonansu magnetycznego daje także nadzieję na możliwość monitorowania odpowiedzi klinicznej na zastosowane leczenie w wybranych chorobach neurodegeneracyjnych. 

Tabela 4 Zmiany w widmie ¹H MRS w wybranych chorobach neurodegeneracyjnych mózgowia

Choroba	Lokalizacja analizowanych obszarów	Zmiany w metabolitach	Badania kliniczne
Choroba Alzheimera	Płat czołowy, ciemieniowy, skroniowy, środek półkolumny, hipokamp	↓NAA, ↓NAA/Cr, ↓NAA/Cho ↓NAA/ml	Magierski et al. 2005 [42] Kantarci et al. 2004 [43] Cordon et al. 2014 [44] Jessen et al. 2000 [45]
	Tyłna część zakrętu obręczy	↑Cho/Cr ↑ml/Cr	Mitolo et al. 2019 [46]
Choroba Parkinsona	Istota czarna, jądro soczewkowate, kora skroniowo-ciemieniowa, tylna kora zakrętu obręczy, kora przedruchowa	↓NAA/Cr, ↓NAA	Guan et al. 2017 [48] Camicioli et al. 2007 [49]
	Wzgórze	↓NAA/Cr ↓Cho/Cr	Barbagallo et al. 2017 [50]
Ostępienie z ciałami Lewy'ego	Istota biała mózgowia	↓NAA/Cr,	Kantarci et al. 2013 [54]
	Tyłna kora zakrętu obręczy	NAA/Cr > NAA/Cr w AD, ↑Cho/Cr ↑ml/Cr	Graff-Radford et al. 2014 [55]
		↓Glx ↓Glu = AD	Zhang et al. 2015 [53]
		NAA/Cr norma	Kantarci et al. 2013 [54]
	Okolice potyliczne	↓NAA/Cr	Graff-Radford et al. 2014 [55]
	Okolice czołowe	↓Glx ↓Glu > AD	Zhang et al. 2015 [53]
		NAA/Cr > NAA/Cr w AD	Graff-Radford et al. 2014 [55]
Ostępienie czołowo-skroniowe	Płat czołowy	↓NAA, ↓Glu, ↓Glx ↑ml Lac +	Ernst et al. 1997 [56]
	Tyłna kora zakrętu obręczy	↓NAA/Cr ↑ml/Cr	Kizu et al. 2004 [57] Kantarci et al. 2013 [58] Mihara et al. 2006 [59]
	Kora przedczołowa	↓NAA + NAA-Glu	Murley et al. 2021 [60]
Choroba Huntingtona	Jądro ogoniaste	↓NAA, ↓Cr, ↓Cho, ↓Glu, ↓Glx	Adenygugh et al. 2018 [62] Padowski et al. 2014 [63]
Stwardnienie rozsiane	Istota biała mózgowia/szczególnie istota biała płata czołowego	↓NAA/Cr, ↑Cho/NAA	Swanberg 2019 [65] Sun et al. 2017 [66] Mader 2000 [68]

Źródło: Opracowanie na podstawie materiałów źródłowych [42-46, 48-50, 53-60, 62, 63, 65, 66, 68].



Piśmiennictwo

1. M. Gaweł, A. Potulska-Chromik: *Choroby neurodegeneracyjne: choroba Alzheimera i Parkinsona*, Postępy Nauk Medycznych, 28(7), 2015, 468-476.
2. R. J. Kalra, G. E. Maestre, R. Arizaga: *Alzheimer's disease and vascular dementia in developing countries: prevalence, management and risk factors*, Lancet Neurology, 7, 2008, 812-826.
3. G. G. Kovacs, H. Budka: *Current concepts of neuropathological diagnostics in practice: neurodegenerative diseases*, Clin Neuropathol, 29(5), 2010, 271-288.
4. M. Cichocka, A. Urbanik: *Widmo protonowej spektroskopii rezonansu magnetycznego (1H MRS) mózgu dorosłego człowieka*, Inżynier i Fizyk Medyczny, 6(3), 2017, 193-196.
5. B. N. Dugger, D. W. Dickson: *Pathology of Neurodegenerative Diseases*, Cold Spring Harbor Perspect Biol, 9(7), 2017.
6. Raport Rzecznika Praw Obywatelskich. Sytuacja osób chorych na chorobę Alzheimera, Warszawa 2016.
7. G. G. Kovacs: *Concepts and classification of neurodegenerative diseases*, Handbook of Clinical Neurology, 145, 2017, 302-307.
8. G. G. Kovacs: *Current concepts of neurodegenerative diseases*, Emj Neurology, 1, 2014, 78-86.
9. M. Prince: *The global impact of dementia: an analysis of prevalence, incidence, cost and trends*, World Alzheimer Report, Londyn 2015
10. X. Du, X. Wang, M. Geng: *Alzheimer's disease hypothesis and related therapies*, Translational Neurodegeneration, 7(1), 2018, 1-7.
11. A. Zabłocka: *Choroba Alzheimera jako przykład schorzenia neurodegeneracyjnego*, Postępy Hig Med Dosw, 60, 2018, 209-216.
12. R. Balestrino, A. H. Schapira: *Parkinson disease*, European Journal of Neurology, 27(1), 2020, 27-42.
13. W. Poewe, K. Seppi, C. M. Tanner, G. M. Halliday, P. Brundin: *Parkinson disease*, Nature Reviews Disease Primers, 3(1), 2017, 1-21.
14. J. Dutkiewicz, A. Friedman: *Diagnostyka zaburzeń autonomicznych w chorobie Parkinsona*, Wiad Lek, 73(4), 2020, 809-813.
15. A. M. Sanford: *Lewy body dementia*, Clinics in Geriatric Medicine, 34(4), 2018, 603-615.
16. J. Bras, R. Guerreiro, L. Darwent: *Genetic analysis implicates APOE, SNCA and suggests lysosomal dysfunction in the etiology of dementia with Lewy bodies*, Hum Mol Genet, 23, 2014, 6139-6146.
17. A. Barczak, W. Wańska, E. Sitek, E. Narożańska, B. Brockhuis: *Otepienie z ciałami Lewy'ego – jak rozpoznać?, jak leczyć?*, Polski Przegląd Neurologiczny, 11(3), 2015, 107-116.
18. *Lewy body dementia: Hope through research*, National Institute of Neurological Disorders and Stroke, US National Institutes of Health, January 10, 2020. Retrieved March 18, 2020.
19. J. Bang, S. Spina, B. L. Miller: *Frontotemporal dementia*, The Lancet, 386(10004), 2015, 1672-1682.
20. M. Flirski, T. Sobów, I. Kłoszewska: *Leczenie otepienia czotowo-skroniowego*, Postępy Psychiatrii i Neurologii, 19(3), 2010, 211-217.
21. J. D. Warren, J. D. Rohrer, M. N. Rossor: *Frontotemporal dementia*, Bmj, 347, 2013.
22. R. L. Dayalu: *Huntington disease: pathogenesis and treatment*, Neurol Clin, 33(1), 2015, 101-114.
23. G. P. Bates, R. Dorsey, J. F. Gusella: *Huntington disease*, Nat Rev Dis Primers, 1, 2015, 1-21.
24. P. McColgan, S. J. Tabrizi: *Huntington's disease: a clinical review*, European Journal of Neurology, 25(1), 2018, 24-34.
25. R. A. Roos: *Huntington's disease: a clinical review*, Orphanet Journal of Rare Diseases, 5(1), 2010, 1-8.
26. C. A. Ross, S. J. Tabrizi: *Huntington's disease: from molecular pathogenesis to clinical treatment*, Lancet Neurol, 10, 2011, 83-98.
27. G. Kobelt, A. Thompson, J. Berg: *New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe*, Mult Scler, 23, 2017, 1123-1136.
28. J. Kamińska, O. M. Koper, K. Piechal, H. Kemon: *Stwardnienie rozsiane-etiopatogeneza i możliwości diagnostyczne*, Advances in Hygiene & Experimental Medicine/Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej, 71, 2017.
29. A. Ascherio: *Environmental factors in multiple sclerosis*, Expert Rev Neurother, 13, 2013, 3-9.
30. R. Dobson, G. Giovannoni: *Multiple sclerosis – a review*, European Journal of Neurology, 26(1), 2019, 27-40.
31. H. Lassmann, W. Brück, C. F. Lucchinetti: *The immunopathology of multiple sclerosis: an overview*, Brain Pathol, 17, 2007.
32. H. Lassmann: *Multiple sclerosis pathology*, Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine, 8(3), 2018.
33. Z. Maciejek: *Diagnostyka stwardnienia rozsianego*, Farmako. Psych. Neurol., 3, 2005, 209-217.
34. W. Guz, Z. Bober, Ł. Ozóg, A. Truskiewicz, A. Przypek, D. Aebisher, D. Bartusik-Aebisher, A. Urbanik: *Clinical application of advanced neuroimaging techniques – Magnetic Resonance Spectroscopy*, European Journal of Clinical and Experimental Medicine, 2017, 15(2), 133-140.
35. D. P. Soares, M. Law: *Magnetic resonance spectroscopy of the brain: review of metabolites and clinical applications*, Clinical Radiology, 64(1), 2009, 12-21.
36. N. A. Sibtain, F. A. Howe, D. E. Saunders: *The clinical value of proton magnetic resonance spectroscopy in adult brain tumours*, Clinical Radiology, 62(2), 2007, 109-119.
37. B. Szufliłowska: *Zastosowanie spektroskopii rezonansu magnetycznego w diagnostyce guzów mózgu*, Acta Bio-Optica et Informatica Medica, Inżynieria Biomedyczna, 22(2), 2016.
38. A. Haase: *1H NMR chemical shift selective (CHESS) imaging*, Physics in Medicine & Biology, 30(4), 1985, 341.
39. M. van der Graaf: *In vivo magnetic resonance spectroscopy: basic methodology and clinical applications*, European Biophysics Journal, 39(4), 2010, 527-540.
40. U. Klöse: *Measurement sequences for single voxel proton MR spectroscopy*, European Journal of Radiology, 67(2), 2008, 194-201.
41. P. M. Ruggieri: *Practical MR spectroscopy in pediatric neuroradiology*, Atlanta, 2000.
42. R. Magierski, T. Sobów, I. Kłoszewska: *Spektroskopia rezonansu magnetycznego w chorobach zwyrodnieniowych ośrodkowego układu nerwowego*, Post. Psychiatr. Neurol, 14, 2005, 155-163.
43. K. Kantarci, R. C. Petersen, B. F. Boeve: *1H MR spectroscopy in common dementias*, Neurology, 63(8), 2004, 1393-1398.
44. B. S. Cordon, D. J. Jurado, M. C. Diaz: *Early Alzheimer's Disease: findings in structural MRI and MRI-spectroscopy*, European Congress of Radiology-ECR 2014.
45. F. Jessen, W. Block, F. Traber, E. Keller: *Proton MR spectroscopy detects a relative decrease of N-acetylaspartate in the medial temporal lobe of patients with AD*, Neurology, 55, 2000, 684.
46. M. Mitolo, M. Stanzani-Maserati, S. Capellari, C. Testa, P. Rucci: *Predicting conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease using brain 1H-MRS and volumetric changes: A two-year retrospective follow-up study*, NeuroImage Clinical, 23, 2019.
47. M. Agrawal, B. Abhijit: *Molecular diagnostics of neurodegenerative disorders*, Frontiers in Molecular Biosciences, 2, 2015, 54.
48. J. Guan: *Detection and application of neurochemical profile by multiple regional 1H-MRS in Parkinson's disease*, Brain and Behavior, 7(9), 2017.
49. R. M. Camicioli: *Magnetic resonance spectroscopic evidence for presupplementary motor area neuronal dysfunction in Parkinson's disease*, Movement disorders: official Journal of the Movement Disorder Society, 22(3), 2007, 382-386.
50. G. Barbagallo: *Thalamic neurometabolic alterations in tremulous Parkinson's disease: a preliminary proton MR spectroscopy study*, Parkinsonism & Related Disorders, 43, 2017, 78-84.
51. L. Mazuel: *Proton MR spectroscopy for diagnosis and evaluation of treatment efficacy in Parkinson disease*, Radiology, 278(2), 2016, 505-513.
52. X. Zhong, H. Shi, Z. Shen, L. E. Hou, X. Luo, X. Chen: *1H-proton magnetic resonance spectroscopy differentiates dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease*, J Alzheimers Dis, 40(4), 2014, 953-966.
53. B. Zhang, T. J. Ferman, B. F. Boeve, G. E. Smith, M. Maroney-Smith, A. J. Spychalla: *MRS in mild cognitive impairment: early differentiation of dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease*, Journal of Neuroimaging, 25(2), 2015, 269-274.
54. K. Kantarci: *Proton MRS in mild cognitive impairment*, Journal of Magnetic Resonance Imaging, 37(4), 2013, 770-777.
55. J. Graff-Radford, B. F. Boeve, M. E. Murray, T. J. Ferman, N. Tosakulwong, T. Lesnick: *Regional proton magnetic resonance spectroscopy patterns in dementia with Lewy bodies*, Neurobiology of Aging, 35(6), 2014, 1483-1490.
56. T. Ernst, L. Chang, R. Melchor, C. M. Mehlinger: *Frontotemporal dementia and early Alzheimer disease: differentiation with frontal lobe 1H-MRS spectroscopy*, Radiology, 203, 1997.
57. O. Kizu, K. Yamada, H. Ito, T. Nishimura: *Posterior cingulate metabolic changes in frontotemporal lobar degeneration detected by magnetic resonance spectroscopy*, Neuroradiology, 46(4), 2004, 277-281.
58. K. Kantarci, R. C. Petersen, B. F. Boeve, D. S. Knopman, D. F. Tang-Wai, P. C. O'Brien: *1H MR spectroscopy in common dementias*, Neurology, 63(8), 2004, 1393-1398.
59. M. Mihara, N. Hattori, K. Abe, S. Sakoda, T. Sawada: *Magnetic resonance spectroscopic study of Alzheimer's disease and frontotemporal dementia/Pick complex*, Neuroreport, 17(4), 2006, 413-416.
60. A. G. Murley, K. A. Tsvetanov, M. A. Rouse, P. S. Jones, K. Svaerke, T. A. Carpenter: *Proton magnetic resonance spectroscopy in frontotemporal lobar degeneration-related syndromes*, medRxiv, 2021.
61. H. Sarac: *Proton Magnetic Resonance Spectroscopy in Huntington's Disease Accompanying Neuroborreliosis*, Psychiatria Danubina, 29(2), 2017, 226-230.
62. I. M. Adanyeguh: *Expanded neurochemical profile in the early stage of Huntington disease using proton magnetic resonance spectroscopy*, NMR in Biomedicine, 31(3), 2018.
63. J. M. Padowski: *Neurochemical correlates of caudate atrophy in Huntington's disease*, Movement Disorders, 29(3), 2014, 327-335.
64. A. Sturrock: *Magnetic resonance spectroscopy biomarkers in premanifest and early Huntington disease*, Neurology, 75(19), 2010, 1702-1710.
65. K. M. Swanberg: *Quantifying the metabolic signature of multiple sclerosis by in vivo proton magnetic resonance spectroscopy: current challenges and future outlook in the translation from proton signal to diagnostic biomarker*, Frontiers in Neurology, 10, 2019, 1173.
66. J. Sun, Jubao: *Metabolic changes in normal appearing white matter in multiple sclerosis patients using multivoxel magnetic resonance spectroscopy imaging*, Medicine, 96(14), 2017.
67. F. Aboul-Enein, Fahmy: *Reduced NAA-levels in the NAWM of patients with MS is a feature of progression. A study with quantitative magnetic resonance spectroscopy at 3 Tesla*, PLoS One, 5(7), 2010.
68. I. Mader: *Serial proton MR spectroscopy of contrast-enhancing multiple sclerosis plaques: absolute metabolic values over 2 years during a clinical pharmacological study*, American Journal of Neuroradiology, 21(7), 2000, 1220-1227.
69. M. F. Farez: *Decision-making impairment in patients with multiple sclerosis: a case – control study*, BMJ, open 4(7), 2014.