



Obraz metaboliczny otępienia w chorobie Alzheimera w protonowej spektroskopii rezonansu magnetycznego

Metabolic image of dementia in Alzheimer's disease in proton magnetic resonance spectroscopy

Małgorzata Król

Studenckie Koto Naukowe „Młoda Elektroradiologia”, Katedra Elektroradiologii Wydziału Medycznego Uniwersytetu Rzeszowskiego,
Al. mjr. W. Kopisto 2 a, 35-310 Rzeszów, e-mail: malgorzata.krol4@o2.pl

Streszczenie

Abstract

Wstęp. Choroba Alzheimera (AD) jest pierwotną chorobą degeneracyjną mózgu o nieznannej etiologii z towarzyszącymi charakterystycznymi cechami neuropatologicznymi i neurochemicznymi. Z całą pewnością AD można stwierdzić jedynie pośmiertnie na podstawie badania neuropatologicznego mózgu. Szansa na przyżyciowe rozpoznanie choroby Alzheimera pojawiła się wraz z możliwością neuroobrazowania oraz oceny biomarkerów diagnostycznych. Protonowa spektroskopia rezonansu magnetycznego (^1HMR S) daje szansę na wczesne rozpoznanie AD.

Cel. Celem pracy jest analiza widma ^1HMR S u osób ze zdiagnozowanym klinicznie otępieniem w przebiegu choroby Alzheimera.

Materiał i metoda. W analizie retrospektywnej wykorzystano dane 60 pacjentów (w tym 30 z AD i 30 z grupy kontrolnej), uzyskane w czasie badań ^1HMR S za pomocą systemu MR 1,5 T. VOI zostały zlokalizowane w okolicy czołowej, ciemieniowo-potylicznej oraz hipokampie. W analizie wykorzystano względne stosunki stężeń (WSS) wybranych metabolitów: NAA/Cr, Cho/Cr oraz ml/Cr. Ocenę różnic WSS pomiędzy badanymi grupami przeprowadzono testem t-Studenta. Jako poziom istotności przyjęto wartość $p < 0,05$.

Wyniki. W uzyskanych widmach w grupie chorych AD stwierdzono w stosunku do grupy kontrolnej:

- istotny statystycznie spadek wartości WSS NAA/Cr we wszystkich lokalizacjach,
- istotny statystycznie wzrost wartości WSS ml/Cr we wszystkich lokalizacjach,
- w WSS Cho/Cr nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w badanych lokalizacjach, a jedynie tendencję wzrostu.

Wnioski. W badanych lokalizacjach, tj. okolica czołowa, okolica ciemieniowo-potyliczna oraz hipokamp, zaobserwowano istotnie statystyczne zmiany stężeń metabolitów w przebiegu AD: spadek WSS NAA/Cr oraz wzrost WSS ml/Cr.

Słowa kluczowe: protonowa spektroskopia rezonansu magnetycznego, ^1HMR S, choroba Alzheimera, AD

Introduction. Alzheimer's disease (AD) is a primary degenerative disease of the brain of unknown etiology accompanied by characteristic neuropathological and neurochemical features. With absolute certainty, AD can only be seen posthumously on the basis of a neuropathological examination. The chance for a lifetime diagnosis of Alzheimer's disease appeared along with the possibility of neuroimaging and assessment of diagnostic biomarkers. The proton magnetic resonance spectroscopy (^1HMR S) gives a chance for early diagnosis of AD.

Aim of the study. The aim of the study is to analyze the ^1HMR S spectrum in people with clinically diagnosed dementia in the course of Alzheimer's disease.

Material and method. The retrospective analysis used data from 60 patients (including 30 from AD and 30 from the control group) obtained during the ^1HMR S study using the MR 1.5 T system. VOIs were located in the frontal area, parietal occipital region and hippocampus. The analysis uses the relative ratio concentrations (RRC) of selected metabolites: NAA/Cr, Cho/Cr and ml/Cr. Evaluation of RRC differences between the studied groups was carried out with the Student's t-test. $p < 0.05$ was assumed as the level of significance.

Results. The obtained spectra in the group of AD patients were found in relation to the control group:

- statistically significant decrease in the value of RRC NAA/Cr in all locations,
- statistically significant increase in RRC ml/Cr in all locations,
- in RRC Cho/Cr there were no statistically significant differences in the examined locations,
- but only a tendency of growth.

Conclusions. In the studied locations, which were the frontal area, parietal occipital region and hippocampus, statistically significant changes in the levels of metabolites in the course of AD were observed: decrease in RRC NAA/Cr and increase in RRC ml/Cr.

Key words: proton magnetic resonance spectroscopy, ^1HMR S, Alzheimer's disease, AD

otrzymano / received:

28.05.2018

poprawiono / corrected:

02.07.2018

zaakceptowano / accepted:

12.07.2018

Choroba otępienna została określona przez Światową Organizację Zdrowia w Klasyfikacji ICD-10 jako pierwotna choroba degeneracyjna mózgu o nieznannej etiologii z towarzyszącymi charakterystycznymi cechami neuropatologicznymi i neurochemicznymi. Zaburzenie to rozwija się podstępnie i powoli, ale systematycznie przez wiele lat [1]. Choroba prowadzi do upośledzenia niektórych wyższych funkcji korowych, które obejmują pamięć, myślenie, rozumienie, naukę, liczenie, język i osądy. Upośledzenia te nierzadko dostrzegane są wraz ze zmianami zachowania, kontroli emocjonalnej czy motywacji [2].

Według danych WHO z kwietnia 2017 roku na świecie żyło 47,5 mln osób ze zdiagnozowaną chorobą otępienną. Prognozuje się, że do 2030 roku liczba chorych wzrośnie do 75 mln, a do 2050 roku ulegnie potrojeniu. Z kolei w Polsce szacuje się, że 470 000 osób powyżej 65. roku życia choruje na demencję [3, 4].

Choroba Alzheimer (AD) jest najczęściej występującą odmianą choroby otępiennej. W Polsce dotyczy ona blisko połowy, a na świecie 75% chorych na demencję [5]. W początkowych stadiach objawia się utratą pamięci krótkotrwałej oraz trudnościami w znalezieniu odpowiednich słów. Często występują również napady lęku oraz braku motywacji. W miarę postępu choroby cechy te jeszcze bardziej się uwidaczniają i uniemożliwiają samodzielne funkcjonowanie [6].

Chorobę Alzheimer można stwierdzić (jako pewne rozpoznanie) jedynie pośmiertnie, na podstawie badania neuropatologicznego [7]. Diagnostyka kliniczna pozwala określić rozpoznanie prawdopodobne AD. Przez długi czas opierała się wyłącznie na objawach, kolejności ich pojawiania się oraz progresji choroby [8]. Do dzisiaj w praktyce klinicznej stosuje się testy przesiewowe, z których najbardziej znanym jest Mini-Mental (MMSE). Celem tego typu testów jest określenie ogólnego poziomu funkcji poznawczych osoby badanej. Rozwiązanie testu MMSE poniżej określonego poziomu jedynie sugeruje obecność procesu otępiennego i zmusza do podjęcia dalszych działań diagnostycznych. Ponadto wykonanie poszczególnych zadań jest uzależnione od wieku oraz wykształcenia badanego [9].

Szansa na przyżyciowe rozpoznanie choroby Alzheimer pojawiła się wraz z możliwością neuroobrazowania oraz oceny biomarkerów diagnostycznych [10].

Protonowa spektroskopia rezonansu magnetycznego (^1HMR) jest techniką umożliwiającą ocenę składu biochemicznego ludzkiego mózgu *in vivo*, poprzez analizę widma metabolicznego, co pozwala stwierdzić zmiany patologiczne jeszcze przed zmianami strukturalnymi [11, 12].

Na spektrogramie powstałym w wyniku badania ^1HMR można zaobserwować szereg pików odpowiadających poszczególnym metabolitom. W przeprowadzonych licznych badaniach, w chorobie Alzheimer, odnotowano w ^1HMR zmiany poziomu stężenia poszczególnych metabolitów [13-17], odzwierciedlające stopniowy proces zwyrodnienia mózgu [18]. Dzięki temu ^1HMR może pozwolić na postawienie wczesnej diagnozy oraz różnicowanie typów otępienia.

Celem pracy jest analiza widma ^1HMR u osób ze zdiagnozowanym otępieniem w przebiegu choroby Alzheimer.

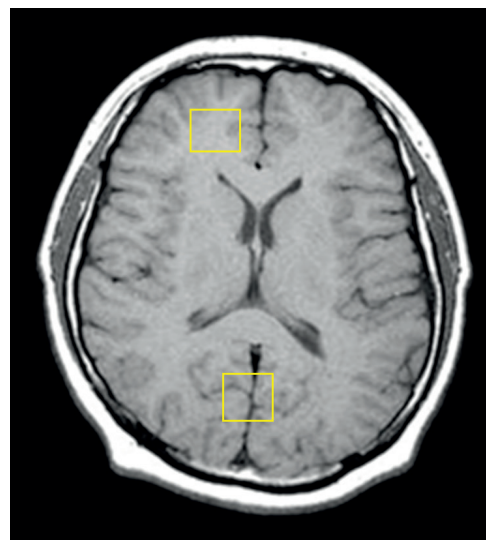
Materiał i metoda

Do analizy retrospektywnej wykorzystano dane uzyskane w czasie badań rezonansu magnetycznego przeprowadzonych przy pomocy systemu MR 1,5 T. Wszystkie badania były zrealizowane w ramach standardowej diagnostyki klinicznej.

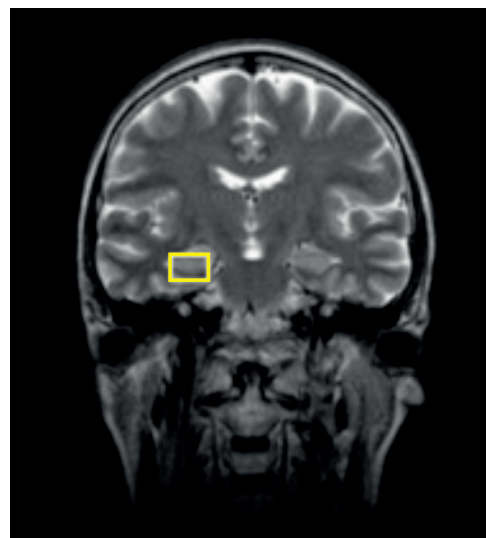
Analizowano dwie grupy:

Grupa kontrolna

– 30 osób (w tym 15 mężczyzn i 15 kobiet) w wieku od 53 do 78 lat; średnia 63,8 lat. Osoby bez odchyleń w badaniach



Rys. 1 Lokalizacja VOI w okolicy czołowej oraz ciemieniowo-potylicznej
Źródło: Materiały własne.



Rys. 2 Lokalizacja VOI w obrębie hipokampa
Źródło: Materiały własne.



neuropsychologicznych. U osób z tej grupy wyłączone przebyte urazy czaszkowo-mózgowe, choroby psychiczne, uzależnienie od leków i alkoholu. Na badanie tej grupy uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej.

Grupa AD – chorzy ze stwierdzonym otępieniem na podstawie choroby Alzheimera

– 30 osób (w tym 15 mężczyzn i 15 kobiet) w wieku od 56 do 80 lat; średnia 66,7 lat.

W czasie badania obrazowego MR uzyskano przekroje osiowe mózgu w celu lokalizacji VOI w okolicy czołowej oraz ciemieniowo-potylicznej, a także przekroje czołowe w celu lokalizacji voxela w hipokampie.

Badanie przeprowadzono przy pomocy techniki spektroskopii pojedynczego voxela. Aby zlokalizować voxel, zastosowano technikę PRESS, w celu saturacji wody – technikę CHESSE, a do przetworzenia danych – program S.A./G.E.(GEMS).

Do analizy wykorzystano wartości względnych stosunków stężeń (WSS) wybranych metabolitów (NAA – N-acetyloasparginian, Cho – Cholina, ml – mioinozytol) w stosunku do kreatyny (Cr). W ten sposób obliczono WSS NAA/Cr, Cho/Cr i ml/Cr. Wartości WSS z poszczególnych lokalizacji VOI opisano średnią arytmetyczną wraz z odchyleniem standardowym. Ocenę różnic WSS pomiędzy badanymi grupami przeprowadzono testem t-Studenta. Jako poziom istotności przyjęto wartość $p < 0,05$. Obliczenia wykonano przy pomocy programu Statistica 12.5.

Wyniki

Przeprowadzono analizę średnich wartości WSS wybranych metabolitów dla poszczególnych (wcześniej zdefiniowanych) lokalizacji. Wyniki zestawiono w tabeli 1.

Na podstawie uzyskanych wyników, u chorych z rozpoznaniem otępienia wskutek choroby Alzheimera stwierdzono:

- istotny statystycznie spadek wartości WSS NAA/Cr we wszystkich lokalizacjach,
- istotny statystycznie wzrost wartości WSS ml/Cr we wszystkich lokalizacjach,
- w WSS Cho/Cr nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w badanych lokalizacjach, a jedynie tendencję wzrostu.

Biorąc pod uwagę istotnie statystyczne zmiany stężeń NAA/Cr i ml/Cr dla chorych z grupy AD w stosunku do grupy kontrolnej i wzorem szeregu prac [19-23], obliczono dla każdej lokalizacji dodatkowy wskaźnik utworzony jako iloraz NAA/Cr i ml/Cr. Wyniki przedstawiono w tabeli 2.

Analizując wyniki uzyskane dzięki utworzeniu wskaźnika NAA/ml, stwierdzono we wszystkich badanych lokalizacjach, tj. okolica czołowa, okolica ciemieniowo-potyliczna oraz hipokamp, spadek wartości tego wskaźnika w grupie chorych z AD.

Zmiany w stężeniach metabolitów znajdują odzwierciedlenie w wyglądzie widma ^1HMR S – na rysunkach 3 i 4 porównano prawidłowe widmo dorosłego osobnika z widmem osobnika z AD.

Tabela 1 Analiza średnich wartości WSS metabolitów w poszczególnych lokalizacjach

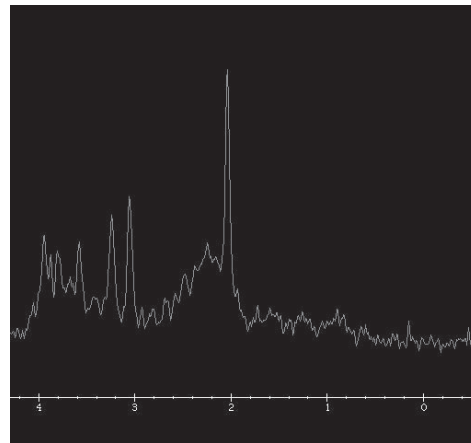
Lokalizacja	Stosunki metabolitów	Grupa kontrolna	Grupa AD	Istotność statystyczna
hipokamp	NAA/Cr	1,98 +/- 0,56	1,67 +/- 0,64	+
	Cho/Cr	0,92 +/- 0,49	0,98 +/- 0,52	-
	ml/Cr	1,05 +/- 0,57	1,27 +/- 0,68	+
Okolica ciemieniowo-potyliczna	NAA/Cr	1,39 +/- 0,53	1,07 +/- 0,43	+
	Cho/Cr	0,73 +/- 0,38	0,79 +/- 0,32	-
	ml/Cr	0,81 +/- 0,29	1,08 +/- 0,44	+
Okolica czołowa	NAA/Cr	1,90 +/- 0,39	1,79 +/- 0,27	+
	Cho/Cr	1,02 +/- 0,29	1,03 +/- 0,32	-
	ml/Cr	0,87 +/- 0,28	1,04 +/- 0,27	+

Źródło: Opracowanie własne.

Tabela 2 Analiza średnich wartości WSS NAA/ml w poszczególnych lokalizacjach

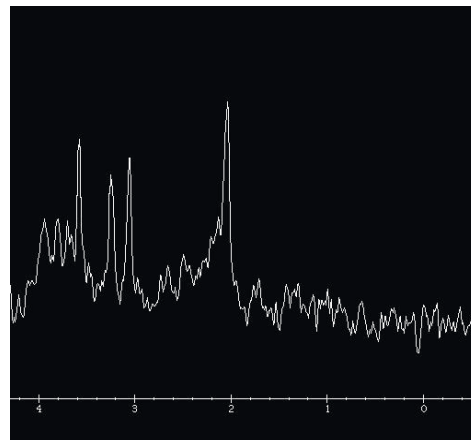
Lokalizacja	Stosunki metabolitów	Grupa kontrolna	Grupa AD
hipokamp	NAA/ml	1,89 +/- 0,98	1,31 +/- 0,94
Okolica ciemieniowo-potyliczna	NAA/ml	1,72 +/- 1,83	0,99 +/- 0,98
Okolica czołowa	NAA/ml	2,18 +/- 1,39	1,72 +/- 1

Źródło: Opracowanie własne.



Rys. 3 Widmo ^1HMR S dorosłego człowieka – prawidłowe

Źródło: Materiały własne.



Rys. 4 Widmo ^1HMR S pacjenta z otępieniem AD

Źródło: Materiały własne.



Dyskusja

Próby wykorzystania protonowej spektroskopii rezonansu magnetycznego w diagnostyce choroby Alzheimera sięgają 1992 roku. Już w pierwszym opracowaniu, wykonanym przez W.E. Klunka i wsp., zaobserwowano istotny spadek stężenia NAA [24]. Na przestrzeni lat przeprowadzono liczne badania, w których nie obserwowano istotnych statystycznie różnic stężeń metabolitów, takich jak ml. Dopiero późniejsza analiza wczesnych prac dowiodła, że na uzyskane wyniki miała wyraźny wpływ wartość stosowanego parametru TE (czas echa). Początkowo stosowano długie czasy, tzn. 144 ms. Pozwalało to na bardzo dobrą ocenę NAA, ale nie uwidaczniało wystarczająco dokładnie ml. Dopiero wprowadzenie krótkich czasów TE – 35 ms rozwiązało ten problem i prace, w których badania wykonywano z takim właśnie czasem TE są wiarygodne.

W przeważającej większości opracowań, w których VOI zlokalizowany został w obrębie hipokampa, otrzymano istotność statystyczną. Zespół Kejala Kantarici wykonał pracę, w której grupę badawczą stanowiły 22. osoby z chorobą Alzheimera, a grupę kontrolną 61. osób. Odnotowano istotność statystyczną ($p = 0,05$) w obniżeniu wartości WSS NAA/ml dla grupy z chorobą AD. Czulość w możliwości różnicowania grupy kontrolnej z badawczą za pomocą tego wskaźnika wynosiła 86% [25]. Wyniki badań zespołu M.R. Dixona opierały się na porównaniu widma spektroskopowego 9-osobowej grupy badawczej z 14-osobową grupą kontrolną. Stwierdzono istotny statystycznie spadek stężenia NAA ($p = 0,02$) zwłaszcza w lewym hipokampie, nie stwierdzono jednak istotnej statystycznie zmiany stężenia ml [26]. W opracowaniu A. Shiino grupę badawczą stanowiło 99. pacjentów z chorobą Alzheimera, a grupę kontrolną 45. zdrowych osób. Na podstawie pomiaru ilościowego stężenia NAA, Glx oraz ml stwierdzono spadek stężenia NAA i Glx oraz wzrost stężenia ml w obrębie hipokampa oraz okolicy czołowej [27]. W badaniu opublikowanym w 2011 roku C.M. Foy, analizując 39-osobową grupę z AD, wykazał istotne statystycznie obniżenie poziomu NAA oraz Cr. Nie zaobserwowano jednak istotnych różnic stężenia ml oraz Cho w obrębie hipokampa [28]. Zespół W. Blocka opublikował pracę dotyczącą widma ^1HMR S w chorobie Alzheimera, w której sygnał pochodził z hipokampa oraz okolicy skroniowo-potylicznej. Porównano wartości WSS Cho/NAA, Cho/Cr oraz Cr/NAA 16-osobowej grupy z AD z grupą 17. zdrowych osobników. Chorzy z AD wykazali wzrost wartości WSS Cho/NAA i Cr/NAA. Stosunek Cho/NAA w regionie hipokampa był znacząco podwyższony w porównaniu z grupą kontrolną [29]. Wyniki przytoczonych powyżej publikacji prawie całkowicie zgadzają się z wynikami uzyskanymi w niniejszej pracy. W obrębie hipokampa otrzymano istotny statystycznie wzrost stężenia ml/Cr oraz spadek NAA/Cr.

W jednej z pierwszych publikacji, w których VOI został zlokalizowany w płacie czołowym wykonanej przez zespół N. Schuffa, stwierdzono istotne statystycznie obniżenie stężenia NAA. Badanie opierało się na wynikach 28-osobowej grupy badawczej

oraz 22-osobowej grupy kontrolnej [30]. Otrzymany wynik jest zgodny z uzyskanym w niniejszej pracy. Warto również zauważyć, że grupy badawcze w obu opracowaniach mają zbliżoną liczebność.

Dostępne są również publikacje, w których nie odnotowano istotności statystycznej zmian stężeń metabolitów z VOI zlokalizowanego w płacie czołowym. Ważne wydaje się być badanie T. Ernsta i wsp., w którym wykorzystano ^1HMR S w celu różnicowania otępienia czołowo-skroniowego z chorobą Alzheimera. Wyodrębniono 14-osobową grupę z otępieniem czołowo-skroniowym, 12-osobową z AD oraz 11-osobową grupę kontrolną. W grupie chorych z AD nie stwierdzono istotnych statystycznie zmian stężenia metabolitów w VOI zlokalizowanym w płacie czołowym. Natomiast w grupie osób z demencją czołowo-skroniową zaobserwowano zmiany stężeń NAA, Glu oraz ml, a czulość różnicowania w badaniu wyniosła 92%. Na tej podstawie wywnioskowano, że ^1HMR S można z powodzeniem wykorzystywać do różnicowania demencji czołowo-skroniowej z chorobą Alzheimera [31]. Podobnie jak w powyżej przytoczonym badaniu, X. Zhu nie zaobserwował istotnych statystycznie zmian w płacie czołowym. Stwierdzono natomiast zwiększone stężenia ml oraz WSS ml/Cr, a także zmniejszone stężenie NAA oraz spadek wartości WSS NAA/Cr w płacie ciemieniowym. Zaobserwowano również, że wzrost stężenia ml lub WSS ml/Cr nie korelował ze spadkiem wartości stężeń NAA lub WSS NAA/Cr, wobec tego zmiany te reprezentują różne procesy metaboliczne zachodzące w mózgu [32].

Okolica ciemieniowa oraz ciemieniowo-potyliczna była wykorzystywana przez wielu badaczy w poszukiwaniu zmian metabolicznych w mózgu w przebiegu choroby Alzheimera. Przykładem jest badanie przeprowadzone przez zespół Jonathana M. Schotta na grupie 64. pacjentów (w tym 42. osoby z AD). W badaniu analizowano wartości WSS NAA/Cr, Cho/Cr oraz ml/Cr. Poziom NAA/Cr w grupie kontrolnej był o 11% wyższy niż w grupie badawczej i uzyskał istotność statystyczną ($p < 0,001$). Podobnie jak stosunek stężeń Cho/Cr, który wzrósł w grupie badawczej o 9% ($p = 0,012$) oraz stosunek ml/Cr, gdzie odnotowano wzrost o 17% ($p = 0,001$). Odnotowano również istotne statystycznie różnice między grupami, porównując wartości WSS NAA/ml (24% spadek w grupie badawczej), umożliwiające rozpoznanie grupy badawczej z 83% czulością oraz 77% specyficznością [22]. Istotność statystyczną zaobserwowano również w badaniu S. Mackay'a i wsp. Na podstawie porównania wyników 9-osobowej grupy z AD z 11-osobową grupą kontrolną, zauważono obniżenie wartości WSS NAA/Cho oraz podwyższenie WSS Cho/Cr [33]. Wyniki uzyskane w powyższych pracach jedynie częściowo zgadzają się z otrzymanymi wynikami. W niniejszym opracowaniu spadek stężenia NAA/Cr oraz wzrost ml/Cr były istotne statystycznie. Z kolei wzrost stężenia Cho/Cr nie wykazały istotności statystycznej.


Istotna jest również publikacja pochodząca z 2010 roku, której autorem jest Andrzej Urbanik. We wspomnianej pracy VOI zostały zlokalizowane w okolicy czołowej, przykomorowej,



ciemieniowo-potylicznej oraz hipokampie. Obliczano WSS NAA/Cr, Cho/Cr, ml/Cr i NAA/ml. Wyniki oparto na danych uzyskanych z badania 44-osobowej grupy kontrolnej oraz 47-osobowej grupy chorych z AD. W grupie badawczej stwierdzono istotny statystycznie spadek wartości WSS NAA/Cr w okolicy czołowej oraz WSS NAA/ml we wszystkich lokalizacjach. Stwierdzono również wzrost wartości WSS ml/Cr w prawie wszystkich lokalizacjach. Największa różnica w WSS analizowanych metabolitów występowała w hipokampie [23]. Wyniki te całkowicie zgadzają się z wynikami uzyskanymi w niniejszej pracy.

Podsumowując własną pracę oraz liczne doniesienia przywołanych autorów, można stwierdzić, że protonowa spektroskopia rezonansu magnetycznego może być istotnym narzędziem diagnostycznym w różnicowaniu otępienia na podstawie choroby Alzheimera. W połączeniu z obrazem klinicznym daje szansę na przyżyciowe rozpoznanie AD.

Wnioski

1. W badanych lokalizacjach, tj. okolica czołowa, okolica ciemieniowo-potyliczna oraz hipokamp, stwierdzono istotnie statystyczne zmiany stężeń metabolitów w przebiegu AD: spadek wartości WSS NAA/Cr oraz wzrost wartości WSS ml/Cr.
2. Niezależnie od lokalizacji VOI, w chorobie Alzheimera nie odnotowano istotności statystycznej zmian wartości WSS Cho/Cr. Stwierdzono przy tym tendencję wzrostu w przypadku pacjentów z AD.
3. Wyniki uzyskane w badaniu ¹HMRS mogą wspomagać diagnostykę kliniczną w różnicowaniu otępienia z powodu choroby Alzheimera. 

Literatura

1. World Health Organization, International Classification of Diseases. Available at: <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en#/F00>.
2. T. Dening, M.B. Sandilyan: *Dementia definitions and types*, Nurs Stand., 29(37), 2015, 38-42.
3. World Health Organization, *Mental disorders*, Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs396/en>.
4. World Health Organization, *Mental disorders*, Available at: <http://www.who.int/features/factfiles/dementia/en>.
5. O. Beck, M. Łakomski, K. Kędziora-Kornatowska i in.: *Otępienie jako choroby cywilizacyjne i społeczne XXI wieku*, Journal of Education, Health and Sport, 6(6), 2016, 677-694.
6. K. Blennow, B. Dubois, A.M. Fagan et al.: *Clinical utility of cerebrospinal fluid biomarkers in the diagnosis of early Alzheimer's disease*, Alzheimer's & Dementia, 11, 2015, 58-69.
7. G.M. McKhann, D.S. Knopman, H. Chertkow et al.: *The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease*, Alzheimers Dement., 7(3), 2011, 263-269.
8. Sytuacja osób chorych na chorobę Alzheimera. Raport Rzecznika Praw Obywatelskich, Warszawa 2016, https://www.rpo.gov.pl/sites/default/files/Sytuacja%20o%20C3%B3b%20chorych%20na%20chorob%C4%99%20Alzheimera%20wyd.II_.pdf.
9. C. Ballard, S. Gauthiere, A. Corbett et al.: *Alzheimer's disease*, Lancet, 377, 2011, 1019-1031.
10. J. Walecki, A. Pawłowska-Detko, M. Adamczyk: *Rola współczesnych metod obrazowania w rozpoznaniu i monitorowaniu otępienia*, Polski Przegląd Neurologiczny, 3(2), 2007, 69-89.
11. W. Guz, Z. Bober, Ł. Ożóg et al.: *Clinical application of advanced neuroimaging techniques – Magnetic Resonance Spectroscopy*, Eur J Clin Exp Med., 15(2), 2017, 133-140.
12. M. Cichocka, A. Urbanik: *Widmo protonowej spektroskopii rezonansu magnetycznego (1HMRS) mózgu dorosłego człowieka*, IFM 3, 2017, 193-196.
13. N. Fayed, P. Modrego, R. Rojas-Salinas, K. Aguilar: *Brain Glutamate Levels Are Decreased in Alzheimer's Disease: A Magnetic Resonance Spectroscopy Study*, AJADD, 26(6), 2011, 450-456.
14. C. Foy, E. Daly, A. Glover et al.: *Hippocampal Proton MR Spectroscopy in Early Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment*, Brain Topogr, 24, 2011, 316-322.
15. M. Murray, S. Przybelski, T. Lesnick et al.: *Early Alzheimer's Disease Neuropathology Detected by Proton MR Spectroscopy*, J Neurosci., 34(49), 2014, 16247-16255.
16. G. Oz, C.D. Nelson, D.M. Koski et al.: *Noninvasive detection of presymptomatic and progressive neurodegeneration in a mouse model of spinocerebellar ataxia type 1*, J Neurosci 30, 2010, 3831-3838.
17. K. Kantarci, V. Lowe, S.A. Przybelski et al.: *Magnetic resonance spectroscopy, beta-amyloid load, and cognition in a population-based sample of cognitively normal older adults*, Neurology, 77, 2011, 951-958.
18. T. Watanabe, A. Shiino, I. Akiguchi: *Hippocampal metabolites and memory performances in patients with amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease*, Neurobiol Learn Mem, 97(3), 2012, 289-293.
19. T.K. Shonk, R.A. Moats, P. Gifford et al.: *Probable Alzheimer disease: diagnosis with proton MR spectroscopy*, Radiology, 195(1), 1995, 65-72.
20. T.R. Menezes, L.P.A. Andrade-Valença, M.M. Valença: *Magnetic resonance imaging study cannot individually distinguish individuals with mild cognitive impairment, mild Alzheimer's disease, and normal aging*, Arq Neuropsiquiatr., 71(4), 2013, 207-212.
21. K. Kantarci, Y. Xu, M.M. Shiung et al.: *Comparative Diagnostic Utility Of Different MR Modalities In Mild Cognitive Impairment And Alzheimer's Disease*, Dement Geriatr Cogn Disord., 14(4), 2002, 198-207.
22. J.M. Schott, C. Frost, D.G. MacManus et al.: *Short echo time proton magnetic resonance spectroscopy in Alzheimer's disease: a longitudinal multiple time point study*, Brain, 133, 2010, 3315-3322.
23. A. Urbanik: *Diagnostyka otępienia przy pomocy protonowej spektroskopii MR*, Prz Lek., 67(4), 2010, 237-242.
24. W.E. Klunk, K. Panchalingam, J. Moosy: *N-acetyl-L-aspartate and other amino acid metabolites in Alzheimer's disease brain:*



- a preliminary proton nuclear magnetic resonance study, *Neurology*, 42(8), 1992, 1578-1585.
25. B.L. Miller, R.A. Moats, T. Shonk et al.: *Alzheimer disease: depiction of increased cerebral myo-inositol with proton MR spectroscopy*, *Radiology*, 187(2), 1993, 433-437.
 26. R.M. Dixon, K.M. Bradley, M.M. Budge et al.: *Longitudinal quantitative proton magnetic resonance spectroscopy of the hippocampus in Alzheimer's disease*, *Brain*, 125(10), 2002, 2332-2341.
 27. A. Shiino, T. Watanabe, Y. Shirakashi et al.: *The profile of hippocampal metabolites differs between Alzheimer's disease and subcortical ischemic vascular dementia, as measured by proton magnetic resonance spectroscopy*, *J Cerebr Blood F Met.*, 32, 2012, 805-815.
 28. C.M. Foy, E.M. Daly, A. Glover et al.: *Hippocampal proton MR spectroscopy in early Alzheimer's disease and mild cognitive impairment*, *Brain Topogr*, 24(3-4), 2011, 316-322.
 29. W. Block, F. Träber, C.K. Kuhl et al.: *1H-MR spectroscopic imaging in patients with clinically diagnosed Alzheimer's disease*, *Rofo.*, 163(3), 1995, 230-237.
 30. N. Schuff, D.L. Amend, D.J. Meyerhoff et al.: *Alzheimer disease: quantitative H-1 MR spectroscopic imaging of frontoparietal brain*, *Radiology*, 207(1), 1998, 91-102.
 31. T. Ernst, L. Chang, R. Melchor, C.M. Mehninger: *Frontotemporal dementia and early Alzheimer disease: differentiation with frontal lobe H-1 MR spectroscopy*, *Radiology*, 203(3), 1997, 829-836.
 32. X. Zhu, N. Schuff, J. Kornak et al.: *Effects of Alzheimer disease on fronto-parietal brain N-acetyl aspartate and myo-inositol using magnetic resonance spectroscopic imaging*, *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 20(2), 2006, 77-85.
 33. S. MacKay, F. Ezekiel, V. Di Sclafani et al.: *Alzheimer disease and subcortical ischemic vascular dementia: evaluation by combining MR imaging segmentation and H-1 MR spectroscopic imaging*, *Radiology*, 198(2), 1996, 537-545.

reklama

JESTEŚMY CZĘŚCIĄ
GRUPY BANKOWEJ

Pożyczka dla lekarzy na dowolny cel

Zadzwoń: **609 199 084**
Napisz: medlekarz@medfinance.pl

Nawet **do 300 000 zł**
na oświadczenie o dochodach.
Pożyczka dla lekarzy prowadzących
własną działalność gospodarczą.

Korzyści:

- » Minimum formalności
- » Okres spłaty do 84 miesięcy
- » Możliwość wcześniejszej spłaty
- » Faktura VAT na wartość prowizji
- » Prowizja i koszt odsetek jest kosztem uzyskania przychodu
- » Bez zabezpieczeń majątkowych i poręczycieli

BFF MEDFinance S.A.
al. J. Piłsudskiego 76, 90-330 Łódź

Sprawdź szczegóły na
www.medfinance.pl